

平成13年度学術委員会 学術第5小委員会報告 薬剤疫学的手法を利用した医薬品適正使用に関する研究

NTT東日本関東病院	折井 孝男
福井医科大学医学部附属病院	後藤 伸之
鹿児島大学医学部附属病院	下堂 蘭権洋
高知医科大学医学部附属病院	田中 照夫
福井医科大学医学部附属病院	政田 幹夫
東京大学医学部薬剤疫学講座	久保田 潔
帝京大学医学部名誉教授	清水 直容
日本RAD-AR協議会	真山 武志

はじめに

日本病院薬剤師会学術委員会 学術第5小委員会は、「病院における薬剤データの薬剤疫学的手法による解析」と「薬剤疫学普及啓蒙活動」という2つの方針の下に平成12年度より活動してきた。「病院における薬剤データの薬剤疫学的手法による解析」の活動においては、それぞれの病院にある情報システムに蓄積されている情報を薬剤疫学研究へ有効に利用することを目的として具体的な薬剤を取り上げて検討してきた。研究成果につい

ては、第11回日本医療薬学会(2001年10月, 東京)において、MRSA用抗生物質の塩酸バンコマイシン(VCM)を対象にした使用実態調査結果の一部を報告したり。今年度は、この結果を詳細に検討し、VCMの使用状況を明らかにすると共に、病院情報システムに蓄積された情報の有用性を検討した。また、今後、多施設参加による薬剤疫学的な見地での評価を可能とするために、必要な情報の研究デザイン(投与情報と臨床検査値)についても検討した(表1)。「薬剤疫学普及啓蒙活動」については、3回の薬剤疫学セミナーを開催した。

表1 「薬剤疫学的手法を利用した塩酸バンコマイシンの適正使用に関する研究」—プロトコル(案)—

日本病院薬剤師会学術第5小委員会

1. 目的

MRSA用抗生物質である塩酸バンコマイシン(VCM)、硫酸アルベカシン(ABK)、テイコプラニン(TEIC)を対象薬剤とし、複数施設の病院情報システムを利用してレトロスペクティブな調査を行い、薬剤疫学的手法を用いて安全性評価を行う。

本研究により、以下の事項を検討する。

- (1) VCM, ABK, TEICの使用実態
- (2) 調査方法等を統一した条件下でのVCM, ABK, TEICの安全性(臨床検査異常値発現率)比較
- (3) VCM, ABK, TEICの安全性に影響を与える要因分析

2. 方法

1) 対象薬剤

- ①VCM群：塩酸バンコマイシン注射剤(点滴静注用塩酸バンコマイシン0.5g)
- ②ABK群：硫酸アルベカシン注射剤(ハベカシン注25・75・100mg)
- ③TEIC群：テイコプラニン注射剤(注射用タゴシッド200mg)

2) 調査施設

本小委員会委員の所属施設

3) 調査期間

1998年1月1日～2000年12月31日(3年間)

4) 対象患者の選択基準および除外基準

(1) 選択基準

- ①VCM, ABK, TEICを連続して3日間以上投与された患者。
註：同一患者でも対象薬剤の投与間隔が15日間以上空いた場合は、別患者とする。
- ②入院患者。
- ③年齢が18歳以上の患者。

(2) 除外基準

- ①対象薬剤(VCM, ABK, TEIC)が連続して3日間以上投与された患者。
註：同一患者でも対象薬剤の投与間隔が15日間以上空いた場合は、別患者とする。
- ②投薬開始前、投薬終了時の臨床検査値がない患者。
- ③投与開始前に以下に示す重篤な肝機能障害または腎機能障害を有する患者。
肝機能障害 GOT(ALT)500IU/L以上, GPT(AST)500IU/L以上
腎機能障害 血清クレアチニン 4.0mg/dL以上

5) 調査項目

(1) 患者の背景因子

- ①年齢, ②性別

(2) 対象薬剤の使用状況

- ①1日投与量(g)(総投与量÷投与日数)
- ②投与日数(投与開始日・終了日)
- ③総投与量(g)

(3) 臨床検査値

①検査項目

血液：赤血球, ヘモグロビン, 白血球, 血小板
肝機能：GOT(AST), GPT(ALT), AL-P, 総ビリルビン, γ -GTP
腎機能：BUN, 血清クレアチニン

②調査時期

投与開始前：投与開始日(投与前)もしくは投与開始前日, 投与開始前々日, 投与開始3日前
投与終了時：投与終了日(投与後)もしくは投与終了翌日, 投与終了翌々日, 投与終了3日後

③異常変動の判定

投与開始前と投与終了時の検査値が「正常→異常」または「異常→異常(増悪)」の推移を示した検査項目について、異常変動の有無を判定する。異常変動の判定は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」に準じて判定する。なお、正常値は各施設の正常値(基準値)とする。

6) 症例登録方法

各調査施設の担当者が当該施設のデータを収集し、あらかじめ定めたフォーマット(Excel)にデータ登録を行う。Excelフォーマットは、検査項目を一患者に対して投与前と後の2レコードで作成する。

3. 解析項目および解析方法

1) 解析項目

(1) 解析対象集団の分布

VCM群, ABK群, TEIC群について、患者背景因子、投与開始前の臨床検査値の各項目について、カテゴリー別に頻度を集計し、薬剤群間での症例分布について比較検討する。

(2) 対象薬剤の使用実態

- ①対象薬剤使用患者の施設間比較
- ②対象薬剤の1日投与量分布(患者背景別)
- ③対象薬剤の投与日数分布(患者背景別)
- ④対象薬剤の総投与量分布(患者背景別)

(3) 対象薬剤の安全性評価

- ①副作用発現頻度(臨床検査異常値発現率)の薬剤群間比較
- ②安全性に影響を与えらる患者背景因子の分析, 相対リスク, 寄与リスクと信頼区間

2) 解析方法

直接確立計算法, χ^2 検定等を適用する。

1. 「病院における薬剤データの薬剤疫学的手法による解析」

方法

本小委員会委員の所属する3施設(施設A, 施設B, 施設C)の病院情報システムに蓄積されている情報から、1998~2000年の3年間にVCMを使用した患者、並びに性別、年齢、投与量、投与日数を抽出して集計し、施設ごと、3年間の変化につ

いて比較検討した。同時に抽出可能な項目を調査し、薬剤疫学研究に共通利用できる研究デザインを検討した。

統計はt-検定、Pearson'sの相関係数にて処理し、患者情報の抽出については、各施設における利用規定に則って許可を得た。

集計結果

対象患者は、3年間で3施設合計568名、内訳は

施設A:162名,施設B:181名,施設C:225名であった。なお,3日以上投与しなかった患者は除外した。対象患者の男女比は,1:0.4であった。患者年齢は,61.1±19.7歳(mean±S.D.),60歳以上が全体の67%を占めた。なお,男女間に平均年齢,年齢分布の差は見られなかった。1日投与量は,1.3±0.5g(mean±S.D.)で添付文書記載の1日2gよりも少なく,0.75~1gと1.75~2gに二峰性のピークが見られた。1日投与量を3施設で比較すると,施設Bは他の施設に比較して,投与量が有意に多かった。なお,全施設,各施設共3年間の推移に差は見られなかった。投与日数は12±9.3日(mean±S.D.)であり,5日までの投与が2割,7~21日の投与日数が全体の7割を占めていた。投与日数を3施設で比較すると,施設Aは施設Bや施設Cに比較して,投与日数が有意に短かった。なお,投与日数の3年間の推移では,施設Aの1998年から1999年にかけて有意な差が見られた。総投与量と投与日数の分布は, $r = 0.7065$ と極めて高い相関が見られた(図1)。また,3施設で比較すると,施設Aは投与日数並びに総投与量が非常に集中して分布していた。

2.「薬剤疫学普及啓蒙活動」

本小委員会では,日本RAD-AR協議会との協力により3回のセミナーを開催した。第1回:東京(参加:13施設15名:平成13年2月),第2回:兵庫(参加:14施設16名:平成13年9月),第3回:山口(参加:15施設29名:平成14年1月)

考 察:病院薬剤部は今後どのように薬剤疫学研究を捕らえていけば良いか「広い視野で」

薬剤疫学とは何か?の解説に「薬剤疫学とは薬物の適正使用に資するものである」との説明が加えられることがある。確かにその通りであるが,薬剤疫学で究明された事柄が「適正使用」に結び付けられるにはある程度の時間を要することが多い。多くの問題は単一の医療機関だけでは結論を出し得ず,準備・調査の実施・結果の解析等に要する時間を合計すると年単位に及ぶのが通常である。病院薬剤師は薬剤疫学研究を実施するに当たり,広い視野で問題を捕らえ,薬剤疫学の実施では,研究のサイズも,また必要とされる時間も相当規模を要することを理解することが重要である

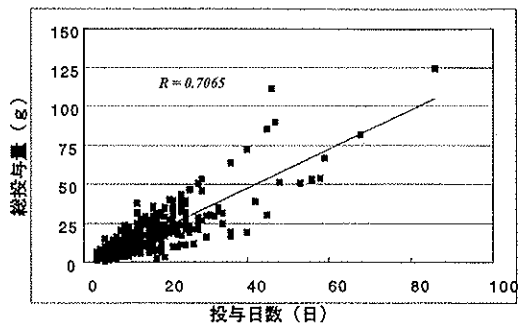


図1 総投与量と投与日数との分布と相関

と考える。

日本の医療制度を活用する

薬剤疫学研究には,広くは治療方法の無作為割付を伴うランダム化比較試験やそのメタアナリシスも含まれるが,薬剤疫学研究の多くは観察研究として実施される。研究の場としては,特定の薬剤を使用した患者,特定の疾患の患者を特別に登録して得られた集団を用いるもの,特定地域の住民を対象とするもの,企業の健康診断のデータを活用する等特定職域の集団を用いるもの等,様々な方法を考えることができる。しかし,本小委員会では各薬剤部や薬局が属する病院で診療を受けた患者集団に関しての病院情報システムから得られる記録,すなわち,特に疫学調査を実施するために特別に作成したのではない記録を基にして薬剤疫学研究を実施する方法について考えた。この場合1つの分かれ目になるのは,入院患者のデータに限るか,外来患者のデータを(も)用いるかという点である。入院患者のデータに限った場合の最大の利点は,記録に漏れがない=脱落例がないことである。しかし,たとえ複数の病院による共同研究を実施しても,入院患者のデータに限った場合,究明できる事柄は頻度が高く,かつ1人当たりの患者についての観察が短期間でも究明し得る問題に限られる。これに対し外来患者まで含めれば,観察される一医療機関当たりの人一年(対象となる患者集団を構成する各患者ごとの観察期間を足し合わせたもの)は入院患者に限った場合の数十倍かそれ以上に達するのが通常である。研究対象となる問題の性質によっては,入院患者に限った場合より大きな人一年が得られることによってもたらされる利点は,脱落例の存在が引き起こす欠点を補ってあまりあると言える。ただし,脱落例の問題が研究結果にどのような影響を与え

るかについて、課題ごとに慎重な考察をすることが必要である。

有効性が安全性か

薬剤疫学において研究課題となる主要なテーマは薬剤への「曝露」とその後起こる何らかのイベントとの間の関係である。年度ごとの薬剤の使用実態等「曝露」についての集計だけでも興味ある研究とはなり得るが、ここではコホート研究やケース・コントロール研究に代表される曝露とイベントとの関係についての研究をとり上げ、これをさらに薬剤の有効性に関する研究と安全性の研究に分けて考えてみる。結論的には、有効性の研究では安全性の研究に比べて妥当な結果を出すためにより高度な条件が要求され、その実施はより難しいと言える。これは有効性の研究では通常、処方理由（適応疾患等）が直接研究対象のイベントと関連しているためである。最近、この問題（＝処方理由による交絡）を克服し、観察研究から信頼に足る有効性に関する結果を得るために、収集すべきデータ項目や解析に使う方法の詳細をあらかじめ決めておき、診療に当たる医師に収集すべきデータ項目が何かを前もって知らせ、それらの項目については可能な限り漏れなく記入する前向き調査を実施し、さらに解析では、個々の患者に対して研究対象の薬剤が処方される確率（Propensity Score）^{2~4)}を用いた調整を行う等の工夫がされるようになった。しかし、いずれにしても、観察研究から有効性に関して妥当な結果を出すためには、十分な計画を立てたうえで研究を実施することが不可欠である。

一方、安全性に関する問題の多くは、研究対象となるイベントは薬剤の処方理由とは関係しておらず、研究はより容易である。我が国においては病院で診療を受けた患者の記録を基にした薬剤疫学研究は十分にその基盤が確立しておらず、当初から困難な有効性の研究に挑むよりは、当面は研究がより容易な安全性の研究を主たるテーマにした方が実施しやすいと思われる。

テーマとしては、「医薬品適正使用」という観点を強調するならば、「医薬品・医療用具等安全性情報報告制度」における医薬品安全性情報報告（直接報告）や企業経由の企業報告で得られた副作用の疑いに関する自発報告例のうち、個別症例の検討だけでは結論を出すことはできず、究明のため

には何らかの疫学研究が必要とされるような事柄をとり上げること等を提案する。特に最近では自発報告制度に寄せられる副作用の疑い症例数が増加しており、ここから「データマイニング」の手法^{5~9)}を用い「シグナル」を検出する方法が広く使われるようになってきている。「データマイニング」の方法は、手作業で見落とされた「シグナル」を拾い上げることだけでなく、一例ごとの検討では十分に薬剤とイベントとの関係を明確にし得ない重要な副作用の疑いを検出することがあり、今後自発報告例から上がった「シグナル」を疫学的手法で確認することの必要性は増大すると考えられる。**病院間の壁をいかに克服するか**

自発報告例等から上がった「シグナル」を薬剤疫学的手法で確認する場合を含め、薬剤疫学的方法を用いる検証的研究では、どの程度の症例数が必要かを計算することが行われる⁹⁾。全国規模で考えても年1例程度しか起こらないまれなイベントに関する問題を疫学的方法で究明することはほとんど不可能である。逆に頻度がかかり高ければ、観察的方法を用いずにランダム化比較試験による方が良いと判断されるかもしれない。各薬剤部や薬局が属する病院で診療を受けた患者集団に関するデータを用いた研究が有用である場合、その頻度はおおむね両者の中間（0.1~1%程度の範囲）に位置すると考えられる。従って単一の病院ではなく、複数の病院による協力体制の構築を必要とする場合が多いと考える。この際、疫学調査を実施するために特別に作成した記録を使用しない限り、薬剤と関連付けられるイベントが診断名として記録されている場合は、該当領域を専門とする医師等による1例ごとの確認作業が必要となることが多い。単一の医療機関内で行われる限り、それほど困難な作業ではないのだが、複数の病院で得られたデータの場合は、その確認作業を同一の医師（または同一医師グループ）が行う体制作り等が必要である。これに対し臨床検査値だけである程度結論を出せる問題であれば、それぞれの施設における正常範囲上限の3倍以上の患者数をカウントする等により、各病院間の基準の違いを調整することは比較的容易である。自発報告例から上がる「シグナル」では、臨床検査値だけから結論を得ることができるものは極一部に過ぎない。しかし、共同研究の体制作りの段階では、臨床検

査値だけである程度結論できる事項に焦点を絞ることが得策かもしれない。

今後の課題

今後解決されるべき課題は多岐にわたるが、①複数の病院における症例の診断名の最終確認が同一の医師（または同一医師グループ）によって行われることを可能とする体制作り、②外来患者のデータを用いた研究を実施する場合、脱落例を最小限に抑えるための仕組み作り、③始めから薬剤疫学調査を実施するために特定疾患の患者または特定の薬剤を投与された患者集団についての全国規模のデータを作る試み、④薬剤疫学研究に医師の参加を求め、結果としてより多くの医師に、カルテの記載事項や病院情報システムへ入力されたデータが、薬剤疫学研究等研究目的のために利用される可能性があることを理解したうえで診療の場で記録作成を行うことの必要性を理解してもらうこと等が挙げられる。

引用文献

- 1) 田中照夫, 折井孝男, 後藤伸之, 下堂菌権洋, 政田幹夫, 久保田 潔, 清水直容, 真山武志: 薬剤疫学的手法を利用した塩酸バンコマイシン適正使用に関する研究(第1報), 第11回日本医療薬学会年会, 東京, 2001.
- 2) Schneider B. Analysis of therapeutic efficacy in observational cohort studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 47 : S35-S37, 2001.
- 3) Normand S-L T, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, McNeil BM. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: A matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol* 54 : 381-398, 2001.
- 4) Gum PA, Thamilarasan M, Watanabe J, Blackstone EH, Lauer MS. Aspirin Use and All-Cause Mortality Among Patients Being Evaluated for Known or Suspected Coronary Artery Disease. A Propensity Analysis. *JAMA* 286 : 1187-1194, 2001.
- 5) Evans SW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10 : 483-496, 2001.
- 6) DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *Amer Statistic* 53 : 177-190, 1999.
- 7) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM. A Bayesian neural network method for adverse drug reactions signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 54 : 315-321, 1998.
- 8) Orre R, et al. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining. *Comput Stat Data Anal* 34 : 473-493, 2000.
- 9) Strom BL. Sample size consideration for pharmacoepidemiology studies. In: Strom BL ed., *Pharmacoepidemiology*. 3rd edn., Wiley, Chichester, 2000. pp31-39.