

## 平成15年度学術委員会 学術第2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 Takao ORII

鹿児島大学医学部附属病院

下堂 蘭権洋 Yoshihiro SHIMODOZONO

福井大学医学部附属病院

政田 幹夫 Mikio SYODA

アドバイザー

東京大学医学部薬剤疫学講座

久保田 潔 Kiyoshi KUBOTA

NTT東日本関東病院

鎌田志乃ぶ Shinobu KAMATA

高知県・高知市病院組合局設置準備室

田中 照夫 Teruo TANAKA

帝京大学医学部名誉教授

清水 直容 Naokata SHIMIZU

福井大学医学部附属病院

後藤 伸之 Nobuyuki GOTO

NTT東日本関東病院

田中 昌代 Masayo TANAKA

くすりの適正使用協議会

真山 武志 Takeshi MAYAMA

## はじめに

日本病院薬剤師会学術委員会学術第2小委員会は、「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」をテーマとして平成12年度より設置され<sup>1-3)</sup>、「病院情報システムに蓄積されたデータの医薬品適正使用への利用」、「薬剤疫学普及啓蒙活動」を方針として活動を行っている。

「病院情報システムに蓄積されたデータの医薬品適正使用への利用」においては、それぞれの病院で稼働している病院情報システムに蓄積された情報を医薬品適正使用のために薬剤疫学研究として有効に利用することを目的として、塩酸バンコマイシンを取り上げて検討した。「薬剤疫学普及啓蒙活動」については、「病院薬剤師のための薬剤疫学—病院施設で協力して医薬品データを活用しませんか—」をテーマに、平成15年度3月までに計7回の薬剤疫学セミナーを国内各地で開催した。

研究成果としては、平成12年度では医薬品適正使用のために薬剤疫学的手法をいかに活用するかについて検討した。その検討結果を踏まえ平成13年度では、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<sup>4)</sup>。また、日本薬学会(2002年3月,千葉)では塩酸バンコマイシンの適正使用について報告した<sup>5)</sup>。平成14年度は日本薬学会(2003年3月,長崎)において、病院情報システムに搭載された薬剤データを本委員会で策定したプロトコルに準拠して抽出し、さらに統一データシートを作成し、抽出したデータの解析を行い、医薬品適正使用へと展開する手順につ

いて検討した。また一方では、倫理委員会あるいはIRB(Institutional Review Board)との関係について検討した。薬剤データの捉え方については、一施設の中での問題は少ないが、複数施設においてデータを収集し利用する場合には、各施設においてコンピュータの中に保有するデータの書式が異なること、各施設で実施している検査項目、検査方法、正常値等が異なることなどの理由から、データの抽出に人手が介在することによるバイアスの排除について本委員会で策定した「統一データシート」等の活用により原データを収集する必要があるとした<sup>6)</sup>。そこで、平成15年度は過去3年間の検討内容を踏まえ、各施設における原データを利用してVCMの使用状況を明らかにするとともに、複数施設参加による薬剤疫学的手法により使用実態等の評価を可能とするための研究デザイン(投与情報と臨床検査値等)について検討した。

病院情報システムに蓄積されたデータの  
医薬品適正使用への利用

本小委員会では従来までの検討結果<sup>7)</sup>に基づき、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を目的としたデータを抽出するためのプロトコルを検討し作成した<sup>6)</sup>。さらに、調査対象とした各施設の原データを抽出し、解析することを目的とした。データの収集は、各施設よりExcelファイル形式で行った。

まず、1施設においてVCM投与による臨床検査値に影響を及ぼす要因について解析を行った。病名情報から腎障害の有無で患者を層別した結果、有意差が認められた項目は腎障害ありの患者における、AST、総ビリルビン、血清クレアチニン、BUNであった。VCMの副作用

表1 統一データシート項目

項目
<基本情報>
No. 薬剤 施設 患者ID 年齢 性別 TDMの有無
投与日数 総投与本数 1日平均投与本数 肝障害・腎障害の有無
<VCM投与による臨床検査値異常判定結果>
0: データなし, 1: 異常なし, 2a: 正常値→異常値
2b: 異常値→異常値
血清クレアチニン BUN 白血球 赤血球 Hb 血小板 ALP
γ-GTP T-BIL AST ALT
◆原データの入出を介さない収集体制の確立のためには、必須項目を捉えたデータシートを作成し、各施設が各項目を記入する。

表2-1 施設別塩酸バンコマイシン (VCM) 使用症例数

施設名	症例数	除外例データ
施設A	107	年齢による除外1症例
施設B	134	肝機能、腎機能障害による除外4症例
施設C	144	年齢による除外3症例、腎機能障害による除外1症例

表2-2 施設別調査対象患者の年齢分布

	施設A	施設B	施設C	全データ
例数	107	134	139	380
平均値	62.6	65.3	66.5	64.9
標準偏差	12.7	15.4	15.1	14.6
最大値	84	89	88	89
中央値	65	70	70	69
最小値	18	20	21	18
~29	5	7	5	17
30~39	1	4	6	11
40~49	9	9	8	26
50~59	16	16	17	49
60~69	39	30	30	99
70~79	34	52	54	140
80~	3	16	19	38

報告ではASTおよび総ビリルビン、BUN、血清クレアチニンの上昇は0.1~2%とされており<sup>8)</sup>、A施設における結果では以前報告したようにそれらの異常値発現頻度が高い<sup>9)</sup>。従って、基礎疾患に腎障害や肝障害をもつ患者にVCMを使用する場合には、異常値が発現する可能性が高いと考えられる。VCMによる腎障害の発現についてはVCMのトラフ濃度との関連性が最も大きいと報告されている<sup>10)</sup>。しかしながら、血中濃度の測定はVCMを使用する多くの施設で実施できるとはいえない。従って、VCMによる腎障害を未然に防止するには血清クレアチニン、BUNの定期的なモニタリングを行う必要があることを確認できた。さらに、同様な方法でB、C施設においてもプロトコルに準じたデータ収集を行い、A、B、C3施設の各データの統合または比較の可能性について検討した。しかし、各施設におけるデータの保有、格納、保存形態は様々であり、収集するデータの項目、表示形式等については統一する必要性が生じたため、プロトコルの「症例登録方法」に統一データシートを追記した。作成し

た統一データシート項目を表1に示した。この作成した統一データシートは各施設において抽出時に発生することが考えられるバイアスを排除することを目的とした。統一データシートを用いたプロトコルに基づいた検討は平成14年度検討結果として報告した<sup>11,12)</sup>。

## 平成15年度報告

従来までの検討結果に基づいた問題点として、多施設の病院情報システムに蓄積したデータを疫学的な解析に用いるためには、施設ごとの検査項目の網羅性の相違、VCM使用実態の相違について解析しその違いを明確にする必要性が挙げられた。平成15年度においては調査対象施設から策定した統一データシートに基づき原データを収集し検討した。

検討結果として施設別調査対象患者の年齢分布(表2)から、施設B、Cに比べ、施設Aにおいては年齢層がやや低かった。VCMのような腎毒性のある薬剤については、患者の年齢層の違いが他のデータに影響することが考えられた。このような施設間の相違が他の解析にどのように影響するか考慮する必要がある。さらに、従来検討<sup>4,5)</sup>した1施設による解析では、VCMの総投与量超過のデータで腎障害の割合が高いことから、投与量、投与日数の違いについても解析に影響があることが考えられた。

検査項目については、症例ごとにすべての検査を網羅できている訳ではなく、ある症例ではT-Bilの測定データを有しない等、解析への影響を含め、安全性をモニターするために検査項目の標準化が必要であること等の問題が出された。

副作用の判定についても、病院情報システムの病名を利用すること、厚生労働省の副作用重篤度分類を利用すること、日本化学療法学会の判定基準を利用すること等により結果に違いがみられるのではないかとの意見を含め、今後検討が必要である。

病院情報システムのデータ利用については、複数の施設間での連携が望まれる。しかし、現在各施設で稼働している病院情報システムは、データの持ち方等各施設独自のものであり、標準化されたものではない。「標準化」のためには、情報技術においてデータを交換するための必要性と情報を蓄積、解析する必要性がある。

## 薬剤疫学普及啓蒙活動

「病院薬剤師のための薬剤疫学—病院施設で協力して医薬品データを活用しませんか?—」をテーマに、平成12年度より少人数による7回のセミナーを開催した(表3)。

「薬剤疫学普及啓蒙活動」については、病院情報システ

表3 薬剤疫学普及啓蒙活動

年度	開催地	出席者	出席者
平成12年度			
・第1回	東京	15名	日本病院薬剤師会 学術第5小委員会
平成13年度			
・第2回	神戸	16名	奥村 勝彦 神戸大学医学部附属病院
・第3回	山口	30名	神谷 晃 山口大学医学部附属病院
平成14年度			
・第4回	金沢	32名	宮本 謙一 金沢大学医学部附属病院
・第5回	福島	23名	江戸 清人 福島医科大学病院
平成15年度			
・第6回	鹿児島	41名	山田 勝士 鹿児島大学医学部附属病院
・第7回	高知		西岡 豊 高知大学医学部附属病院

ム等に蓄積されたデータを医薬品適正使用に有用に活用し、薬物療法において何が必要とされているのか、データを解析することで何が得られるのか、を明確にする必要がある。

### おわりに

平成15年度は、病院情報システムに蓄積された薬剤のデータを本小委員会で作成した統一データシートにより、人手を介したデータの修正バイアスを排除する工夫を試みた。病院情報システムに蓄積されたデータの医薬品適正使用への利用を考える場合、1施設に蓄積されたデータは地域性や母集団を反映している反面、その施設でのみ利用可能なデータとなり、薬剤に特徴のある安全性評価の指標を検出するためには偏りが生じやすい。このようなデータの利用については、各施設内における倫理委員会、あるいはIRB (Institutional Review Board) との関係性を十分に考慮することも必要である。また、薬剤データの収集が複数施設に及ぶ場合は、前述したように各施設の病院情報システムの中に保有するデータの持ち方が異なること、検査項目、検査方法、正常値等が異なるという問題などがある。データの収集については人手により介入するバイアスをいかに少なくするかがデータ解析に重要な要素となる。また、収集したデータは解析され、医薬品の適正使用に反映する仕組みが必要である。さらに、平成16年度からの個人情報保護法の問題等も十分に

考慮する必要があり、今後さらに大規模な試験となった場合など、研究の主体である日本病院薬剤師会等の中央機関に中央倫理委員会が設置されることが望まれる。

### 引用文献

- 1) 折井孝男, 後藤伸之ほか:平成12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, 日本病院薬剤師会雑誌, **37**, 157-160 (2001).
- 2) 折井孝男, 後藤伸之ほか: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, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 1025-1029 (2002).
- 3) 折井孝男, 鎌田志乃ふほか:平成14年度学術委員会学術第2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, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 1011-1013 (2003).
- 4) 田中照夫, 折井孝男ほか: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11回日本医療薬学会年会, 東京, 2001.
- 5) 下堂菌権洋, 田中照夫ほか: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, 日本薬学会第122年会, 千葉, 2002.
- 6) 折井孝男, 鎌田志乃ふほか: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, 平成15年度病院薬局協議会講演要旨集, 2003 pp. 23-27.
- 7) 後藤伸之, 下堂菌権洋ほか:病院情報システムに蓄積された薬剤データの薬剤疫学的手法を利用した医薬品適正使用研究, 医療情報学, **22**, 321-329 (2002).
- 8) 塩酸バンコマイシン点滴静注用インタビューフォーム, 2002年7月版, 塩野義製薬.
- 9) 折井孝男, 鎌田志乃ふほか:平成14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-中間報告-, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 80-84 (2003).
- 10) 田中昌代, 折井孝男ほか:塩酸バンコマイシン (VCM) のレトロスペクティブな使用実態調査による副作用・有効性に影響を及ぼす因子の検討, YAKUGAKUZASSHI, **121**, 621-629 (2001).
- 11) 鎌田志乃ふ, 折井孝男ほか: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3報), 日本薬学会第123年会, 長崎, 2003.
- 12) Shinobu Kamata, Takao Orii *et al.*: A study on the proper use of drugs using pharmacoepidemiological methods, FIP Congress 2003 Sydney.