

平成16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東日本関東病院薬剤部

折井 孝男 Takao ORII

鹿児島大学医学部歯学部附属病院薬剤部

下堂 蘭権洋 Yoshihiro SHIMODOZONO

福井大学医学部附属病院薬剤部

政田 幹夫 Mikio MASADA

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東日本関東病院薬剤部

鎌田志乃ぶ Shinobu KAMATA

高知県・高知市病院組合局設置準備部

田中 照夫 Teruo TANAKA

帝京大学医学部名誉教授

清水 直容 Naokata SIMIZU

福井大学医学部附属病院薬剤部

後藤 伸之 Nobuyuki GOTO

NTT東日本関東病院薬剤部

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

薬剤疫学とは

著名な薬剤疫学者のStrom教授は、薬剤疫学を「人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問」と定義している。「人の集団における薬物の使用」は医療現場での医薬品の使用を意味することから、薬剤疫学は主として市販後医薬品の使用実態に適用される。「効果や影響」は、有効性と安全性の他に経済性を含んでいる。

「くすり」を逆に読むと「リスク」となるように、医薬品には有効性によるベネフィットが期待される反面で有害事象や副作用が発生するリスクが伴う。薬剤疫学の研究成果はリスクを小さくベネフィットを大きくする医薬品の使い方、すなわち「適正使用」の確立に寄与すべきであるが、先に述べたように適正使用には経済性も含まれる。適正使用は処方と調剤の問題に関係し、薬剤疫学は情報伝達に関する研究も含んでいる。

使用実態、使用者の集団は大きくは国、地域であるが、1つの病院、診療所、薬局にも存在する。未知重篤な副作用の発見、有害事象を起こした症例の集積、自発報告、医薬品との因果関係の追及、短期の治療効果や長期予後の評価、費用対効果の解析など、研究の課題も様々である。これらの研究は医薬品の製造販売を行う企業が市販後調査として実施する場合もあるが、病院、診療所、薬局の医療関係者がはじめる研究もあり、さらに集団での研究に疫学者、統計学者、情報技術者が参画する場合もある。これらの研究成果はすべて研究に関与した一人ひ

とりの医師、歯科医師、薬剤師、看護師など、また、他の医療機関で働く職種、さらには患者と医療社会に役立つものと考えられる。

薬剤疫学は医学、薬学、看護学、疫学、統計学、情報学などが関係する学際領域である。適正使用を実現するためには、研究者とともに企業と行政機関の関係者の協力が欠かせない。薬剤疫学はこのように様々な人達の共通認識と協力があってはじめて発展する領域である。

学術委員会学術第2小委員会の活動目的

学術委員会学術第2小委員会（以下、本小委員会）では、「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（平成12、13年度は学術第5小委員会¹⁾として活動）された。本小委員会では、「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」、そして「薬剤疫学普及啓蒙活動」という2つの活動を行った²⁾。

平成16年度研究報告

1. 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

「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」については、各々の病院で稼働している病院情報システムに蓄積された薬剤等のデータを薬剤疫学研究として医薬品適正使用のために有効に利用することを目的とした。本小委員会では塩酸バンコマイシン(VCM)を対象薬剤として検討した。さらに、平成16年度は平成17年度からの個人情報保護法に伴う病院情報シ

システムに蓄積された薬剤データなどの薬剤疫学的研究への使用について検討を行った。

市販後の医薬品の安全性を確認することについては、研究者の組織、公的機関などが主導する市販後研究までを含む広義の概念をもたなければならない。本小委員会では実施している市販後の調査は市販後の医薬品について安全性を監視し、有効性のエビデンスを追加するために必要であり、医薬品が市販される限り継続するものと考えられる。本小委員会ではデータ抽出のためのプロトコルを検討し、その後収集するデータの各項目、表示形式などについてはデータのリンケージなどにおいて統一の必要性のあることから、統一データシートを作成した（統一データシートにより収集した調査対象3施設のデータについては、平成15年度の本協議会で報告²⁾した）。平成16年度はそれらのデータの解析に止まらず、病院情報システムに蓄積された薬剤データの扱いにかかわる問題までの広い範囲にわたり検討を行った。解析結果については、3施設から収集したデータを多変量解析 (logistic regression回帰分析) により検討した (表1)。これは原因から結果という因果関係に基づいた視点から行った。患者背景 (性別、年齢、施設など)、VCM投与に関する情報を「原因」として扱い、臨床検査値異常の発生の有無を「結果」として把握、位置付けて多変量解析を行った。これらの解析にあたっては、医薬品コードの問題、臨床検査コード等は日本臨床検査学会で定められているものの実

表1 3施設から収集したデータの解析

	CRE	BUN	WBC	RBC	Hb	PLT	γ-GTP	T-BIL	AST	ALT
施設C/ 施設A	<	<	<<	<<	<<	<<	<<	<	<	<
施設B/ 施設A	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<		<<
年齢 (高/低)	>			>	>			>		>
投与日数 (多/少)		>								
総投与量 (多/少)							<	<		
平均投与量 (多/少)		>						>		

結果：施設Aはすべての目的変数に関しても施設B、Cよりも値が大きいこと。年齢による目的変数への影響は、CRE、RBC、T-BIL、AST、ALTにおいて年齢が高くなるほど値が高かった。投与日数ではBUN、T-BILにおいて投与日数が長いほどγ-GTP、T-BILの値が低下していた。総投与量では投与量が多いほどγ-GTP、T-BIL値が低下した。平均投与量ではBUN、T-BIL値が投与量の増加とともに上昇していた。VCM投与に関する情報で「結果」に影響を及ぼす項目は、他因子の影響を考慮できる多変量解析によるとBUN、T-BILなどに統計的に有意に影響することが示唆された。

施設C/施設A<<odds ratio：施設Aを1とした時、施設Cは1以下<<高度に有意、<.0001、性別はどの検査値においてもNS

際多施設の検査項目は揃える必要のあること、検査データの持ち方が一定でないことなどの問題を有した。

2. 薬剤疫学普及啓蒙活動

「病院薬剤師のための薬剤疫学」として、平成12～16年度に通算9回（第9回は平成17年4月23日開催）のセミナーを開催した (表2)。セミナーの内容は「病院施設の薬剤データをいかに活用するのか？」をテーマとして実施し、各開催都道府県病院薬剤師会の協力により、第1回から第9回まで約300名が参加した。本セミナーは少人数で行うこと、討議に重点をおくという当初の目的を達成できたとし、少人数参加型セミナーは平成16年度で終了することとした。

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研究への利用可能性についての検討 (表3)

薬剤データベース活用のためには

一般に診断病名と薬剤のデータを統合するにあたり、個人情報保護法の制限がある場合には、年齢、性などをキーワードとするレコードリンケージが試みられるが、十分な対応を得ることは難しい。保険病名などすべてのデータが正確とは限らず、適切な研究とするためにはカルテなどの一次データを調査し、データの確認などの作業を必要とする場合がある。病院データには重篤事象のデータは含まれるが、症状は含まれない場合が多い。

病院情報システムでは複数病院の連携が望ましいが、各病院におけるデータの内容、データのもち方の標準化が必要である。複数の病院ではデータの標準化、統合での標準化に苦勞するが、データが併合されれば実用性はさらに高まる。

表2 薬剤疫学セミナー開催状況

年度	開催地	出席者	協力
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	24名	江戸清人 福島医科大学病院
平成15年度			
・第6回	鹿児島	37名	山田勝士 鹿児島大学医学部附属病院
・第7回	高知	39名	西岡 豊 高知大学医学部附属病院
平成16年度			
・第8回	長崎	36名	佐々木均 長崎大学医学部附属病院
・第9回	新潟	65名	佐藤 博 新潟大学医学部附属病院

(平成17年4月22日開催・敬称略)

表3 平成16年度学術委員会学術第2小委員会研究報告

1. 疫学指針を確認し、薬剤疫学研究の観察研究に適用時の問題、薬剤疫学研究ではいかにあるべきかという原則の整理、アルゴリズムと研究のタイプについての検討
2. 個人データを使う観察研究では、個人情報保護の観点から匿名化が最も重要である。研究のタイプやデータの種類に応じた対応が必要
3. 薬剤疫学研究の目標は医薬品適正使用にあり、公益性の重視、研究を透明化する観点から情報公開が重要であるが、多くの場合は対象集団への広報、研究用データを含む前向き研究では個々の対象者への説明が必要となる
4. 個人データを用いる観察研究では、研究用データ、本人調査を含む場合に同意書、場合によっては口頭による同意と研究者による記録が必要となることが考えられる
5. 集団での薬剤の使用量または生産量、有害事象の発生数または発生率などを用い、個人データを用いない記述疫学研究を除き倫理委員会による審査が必要であり、倫理委員会は個々の研究について審査することが望ましい

薬剤疫学研究における研究倫理について

「医薬品適正使用のための薬剤疫学研究における研究倫理」については、厚生労働省と文部科学省による「疫学に関する倫理指針(2002)」,「臨床研究に関する倫理指針(2003)」などの指針の遵守が求められている。しかし、大学、病院などの研究機関における扱い、解析にバラツキがあると研究が円滑に進まない事態も危惧されることから、このような事態を避けなければならない。薬剤疫学研究を倫理的にも科学的にも正しい姿勢に発展させることが必須である。

薬剤疫学研究は医療の現場、薬の使用実態下における観察研究、疾病の予防、治療への介入を伴う臨床試験、さらには有害事象、副作用の自発報告をはじめとする安全性監視のための諸活動と研究などを含んでいる。どの指針を適用するかは研究の種類によるが、疫学指針と臨床指針にすき間や重複があると、研究を計画し実施する

際の妨げとなる。観察研究では疫学指針を適用するものとする。薬剤疫学研究の実施者についてみると、薬を使用する医療側の研究者や公的機関が主体となって行う研究者主導型の研究や、公的機関主導型の研究と製薬企業が主体となって行政当局の制度に従って行う研究がある。

医薬品の適正使用の確立を目指す薬剤疫学研究は、国民医療への還元という社会的倫理性をもつべきであり、薬剤疫学研究における倫理の問題は、社会に正しい情報を還元する側面と、個人の尊厳と情報を守る側面の接点にあると考えられる。個人の権利と情報の保護に対しては同意と匿名化が、社会的な倫理性に対しては情報公開への配慮について検討を進める必要がある(図1)。

今後の方向

日本の病院情報システムは急速に発展しており、複数の病院情報システムの統合は実現可能な方向と考えられる。医薬品にかかわる病院で発生するデータを整備し、行政またはその周辺に主導母体を設置し、財政的裏付けを付して行政、医療機関、健康保険の保険者、学会、企業など各界が協力できる体制を構築し、データベース化にあたる必要があるといえる。また、データベースの維持・改良には公的資金を含めて非営利の中立的な組織があたり、一定の条件下に企業を含む外部からの利用を受け付け運用することが必要である。

EBMが強調される時代となり、薬物療法についても医療従事者が自らエビデンスを求める研究を実施したり、参加、あるいは他者の研究を批判的に吟味する機会は増えると思われる。2002年には薬事法の改正によって、副作用が疑われる疾病、死亡等の報告が医療従事者の義務とされ、2004年からは臨床医に2年間の卒後研修が義務付けられたなどの最近の情勢は、薬物療法に関心をもつ

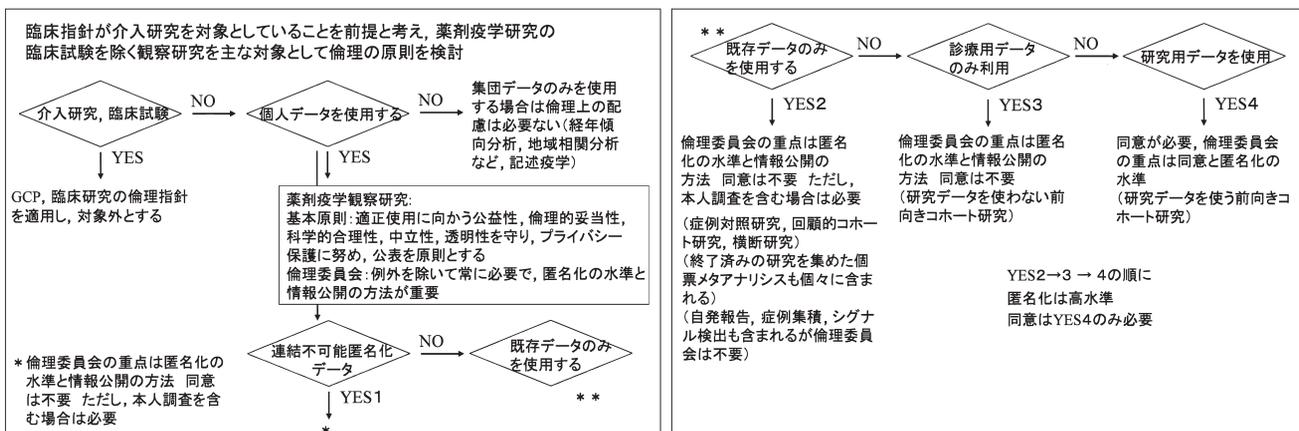


図1 薬剤疫学研究における倫理の原則を表すアルゴリズム

医療従事者の増加を促し、薬物療法の研究を目指す人材育成への関心を高めることが期待される。

医療薬学が確立し、病院薬剤師の薬物療法に対する関心が従来以上に高まっている。さらに、医薬分業の進展により医療における薬剤師の役割はより一層重要になり、薬剤師の教育期間は平成18年度より6年制となる。本小委員会では病院薬剤師に対する教育啓蒙活動に限らず、薬学教育においても、日本薬学会コアカリキュラムの考え方を早期に実現し、薬物療法、臨床研究の方法、そこで用いられる薬剤疫学的手法などを専門教育に含めて充実させる検討などが必要である。

おわりに

本小委員会では、個々の薬剤についての検討とともに平成16年度では個人情報保護法を考慮した病院情報システムに蓄積されたデータの活用について検討を行った。

病院情報システムのデータベースに蓄積された薬剤データなどを医薬品適正使用のために活用することは必須であるにもかかわらず、個人情報保護法などにより今後それらのデータの有効な活用が困難になることも考えられる。医薬品適正使用のエビデンスを示すための1つの方法論として薬剤疫学的研究を挙げることができる。しかし、そのためにはデータのプライバシー保護、セキュリティ、インフォームド・コンセントなどの問題も十分に検討する必要がある。

疫学研究も含め、個人情報保護法の施行（平成17年4

月1日）に伴い、臨床研究関連の4つの指針が全面的に改訂された。その4つの指針とは、①「疫学研究に関する指針」、②「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、③「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、④「臨床研究に関する倫理指針」である。

引用文献

- 1)
 - a) 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).
 - b) 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).
- 2)
 - a) 折井孝男, 鎌田志乃ほか: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-中間報告-, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 80-84 (2003).
 - b) 折井孝男ほか: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-中間報告-, 日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 1016-1018 (2004).
 - c) 折井孝男ほか:平成16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-中間報告-, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 81-85 (2005).