

平成21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（最終報告）

委員長

NTT東日本関東病院薬剤部

折井 孝男 Takao ORII

委員

(大) 山口大学医学部附属病院薬剤部

石本 敬三 Keizo ISHIMOTO

(大) 福井大学医学部附属病院薬剤部

塚本 仁 Hitoshi TSUKAMOTO

副委員長

(大) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部

下堂 菌権洋 Yoshihiro SHIMODOZONO

東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

北村 正樹 Masaki KITAMURA

特別委員

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

長谷川 隆一 Ryuichi HASEGAWA

高知県・高知市病院企業団立高知医療センター薬剤部

田中 照夫 Teruo TANAKA

はじめに

学術委員会学術第2小委員会（以下、本小委員会）ではスタチン系高脂血症治療薬を対象として、薬剤の使用状況とその服用患者における筋障害に関連した検査値および患者背景因子について、病院情報システムの処方・検査データベースから患者ごとの情報を簡便に収集する方法を構築した¹⁾。その情報を利用した薬剤の使用実態の把握および薬剤による副作用の発現を検出する方法を検討した結果、各患者の処方・検査の時系列データに関するアルゴリズムにより、スタチン系薬剤による筋障害が発現した患者を検出し得る方法を考案した。

調査目的

病院、診療所における医事会計業務のコンピュータ化や処方、検査のオーダリングシステムに始まった医療施設における情報化は、情報技術の進展に加え、1990年代末以降の厚生労働省（以下、厚労省）、経済産業省の積極的な開発支援政策により急速に発展・普及し、現在、大病院を中心に多くの医療施設において電子カルテを含む総合的な病院情報システムが導入されつつある。そして、この医療分野の情報化によって蓄積される種々の医療関係データベースを有効に利用して医薬品等の安全性を調査・評価し、安全対策を向上させることが社会的に求められている。

本調査研究では、それらの病院情報システムのなかでも現時点ですでに多くの医療施設でデータベースが存在しており、また、医療施設間での情報共有基盤が実用化

されつつある処方データおよび検査データを利用して、薬剤の臨床使用実態下における安全性情報を収集・評価する手法を開発することを目的としている。

平成20年度までの調査研究では、病院情報システムの処方・検査データベースから患者ごとの情報を簡便に収集する方法を構築し、その情報を利用した薬剤の使用実態の把握および薬剤による副作用の発現を検出する方法について、スタチン系薬剤を対象に検討を行ってきた。そこで、平成21年度は本小委員会委員の所属する4医療施設（病院A、病院B、病院C、病院D）から入手したスタチン系薬剤の処方データおよび検査データを用いて、各患者の処方・検査の時系列データに関するアルゴリズムにより、スタチン系薬剤による筋障害を発現した患者を、簡便かつ確度高く検出する方法を検討した。

なお、スタチン系薬剤に関する本調査研究課題は国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部より本小委員会に提案され、学術第2小委員会の研究活動として実施した。

調査対象

本小委員会委員の所属する4医療施設の病院情報システムより、下記の処方および検査値情報が抽出され、患者情報を連結可能匿名化した後に国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部へ電子データとして提供した。

1. 調査対象期間

病院C：

平成18年8月21日～20年3月31日

他3施設（病院A、病院B、病院D）：

平成18年10月1日～20年3月31日

2. 処方データ

上記期間中のシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンの全処方について、1日投与量、投与期間、処方発行日

3. 検査データ

上記調査期間中に実施された血清クレアチニン（以下、Cr）、血中尿素窒素（以下、BUN）、血清クレアチンキナーゼ（以下、CK）の検査結果、検査実施日

4. 患者背景

年齢、性別

5. 同意取得について

当研究は、人体から採取された試料を用いない、既存資料等のみを用いる後ろ向き観察研究であり、すべての診療情報が資料提供医療施設で匿名化されることから、研究対象者からはインフォームド・コンセントの取得は行わなかった（疫学研究に関する倫理指針「第7項 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等、②観察研究を行う場合 ②人体から採取された試料を用いない場合」および「第11項 他の機関等の資料の利用、②既存資料等の提供にあたっての措置」参照）。なお、研究参加医療施設で研究対象となる可能性のある患者へは、当研究が実施されることを広報し周知させる努力を払った。また、本研究は本小委員会委員の所属する各医療機関および国立医薬品食品衛生研究所・研究倫理審査委員会により調査方法等について審査を受け、実施が承認された。

調査方法

4 医療施設の病院情報システムは、いずれも薬剤の処方歴を管理する診療系オーダーリングシステムと臨床検査情報を管理するシステムのデータベースは独立しており、スタチン系高脂血症治療薬の服用患者の処方状況、検査値等のデータを電子診療録（電子カルテ）システム上で患者単位のデータとして一括して検索・抽出することは困難である。そのため、それぞれのシステムのデータセットから匿名化した患者記号を指標にして必要な情報を抽出し、パーソナルコンピュータ上でスタチン系高脂血症治療薬の処方オーダ情報と検査オーダ情報とを統合した。まず、診療系オーダーリングシステムから調査期間内の各スタチン系高脂血症治療薬の全処方データについて、処方ごとの匿名化した患者記号、年齢、性

別、処方内容等のデータを抽出し、処方データ一覧表を作成した。同一患者に対する複数回の処方について、パーソナルコンピュータ上で重複する匿名化した患者記号を1個の記号に統合し、時系列でスタチン系高脂血症治療薬の処方状況を整理した。一方、検査系オーダーリングシステムから、調査期間内のすべての患者について、今回の調査に必要なCKやBUN、Cr等の臨床検査値をすべて抽出した後、匿名化した患者記号を用いてスタチン系高脂血症治療薬の処方歴を有する患者の臨床検査値一覧表を作成し、処方歴と同様に時系列で患者ごとの臨床検査値を整理した。

得られたデータから、各薬剤の使用実態を解析した。また、スタチン系薬剤による筋障害発症例の検出方法を検討した。

調査結果

1. スタチン系高脂血症治療薬の使用実態

4 医療施設で調査期間中にスタチン系高脂血症治療薬を投与された患者は、それぞれ5,284例、1,561例、1,528例、1,675例であり、総計10,048例であった。各スタチン系高脂血症治療薬の使用患者数ではアトルバスタチンが4,440例（44.2%）と最も多く、次いで、プラバスタチンが3,229例（32.1%）であった。一方、フルバスタチンが処方された患者数は少なく、347例（3.5%）であった。

施設ごとの使用薬剤構成比はおおむね同様であったが、病院Aは他医療施設に比べてプラバスタチン、フルバスタチンの使用率が低く、アトルバスタチン使用率が高い、また、病院Dでは他医療施設に比べてピタバスタチンの使用率が少ないという特徴がみられた（表1）。

2. 血清クレアチンキナーゼ値異常患者の集計

スタチン系高脂血症治療薬服用患者10,048例のうち、CK値が①500 IU/L以上の高値を示した患者、②1,000 IU/L以上の値を示した患者、③2,000 IU/L以上の値を示した患者はそれぞれ597例（5.9%）、271例（2.7%）、129例（1.3%）であった。また、医療施設ごとの集計では、病院Aは他医療施設に比べてCK高値を示した患者の割合が低い

表1 施設、薬剤別のスタチン系薬剤使用患者数

薬剤名	病院A		病院B		病院C		病院D		合計	
	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)
シンバスタチン	559	10.6	150	9.6	165	10.8	166	9.9	1,040	10.4
プラバスタチン	1,278	24.2	721	46.2	564	36.9	666	39.8	3,229	32.1
アトルバスタチン	2,614	49.5	558	35.7	534	34.9	734	43.8	4,440	44.2
フルバスタチン	89	1.7	84	5.4	83	5.4	91	5.4	347	3.5
ピタバスタチン	495	9.4	140	9.0	157	10.3	46	2.7	838	8.3
ロスバスタチン	584	11.1	58	3.7	155	10.1	94	5.6	891	8.9
合計	5,284		1,561		1,528		1,675		10,048	

表2 各施設における検査値異常の頻度

医療施設	患者数	Cr>1.2		BUN>20		CK≧500		CK≧1,000		CK≧2,000	
		(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)
病院A	5,284	474	9.0	1,050	19.9	111	2.1	44	0.8	22	0.4
病院B	1,561	210	13.5	530	34.0	118	7.6	54	3.5	31	2.0
病院C	1,528	242	15.8	593	38.8	154	10.1	70	4.6	25	1.6
病院D	1,675	361	21.6	752	44.9	214	12.8	103	6.1	51	3.0
合計	10,048	1,287	12.8	2,925	29.1	597	5.9	271	2.7	129	1.3

表3 薬剤別の検査値異常の頻度

薬剤	患者数	Cr>1.2		BUN>20		CK≧500		CK≧1,000		CK≧2,000	
		(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)
シンバスタチン	1,040	109	10.5	287	27.6	51	4.9	13	1.3	6	0.6
プラバスタチン	3,229	432	13.4	1,043	32.3	179	5.5	72	2.2	34	1.1
アトルバスタチン	4,440	601	13.5	1,315	29.6	274	6.2	131	3.0	69	1.6
フルバスタチン	347	63	18.2	132	38.0	43	12.4	20	5.8	9	2.6
ピタバスタチン	838	104	12.4	196	23.4	42	5.0	21	2.5	8	1.0
ロスバスタチン	891	96	10.8	213	23.9	84	9.4	50	5.6	21	2.4
合計	10,048	1,287	12.8	2,925	29.1	597	5.9	271	2.7	129	1.3

表4 1患者における処方および検査値データの例

(A) 処方データ

処方日	薬剤	日数
2007/1/2	アトルバスタチン10mg 1錠	4
2007/1/6	アトルバスタチン10mg 1錠	6
2007/1/12	アトルバスタチン10mg 1錠	7
2007/1/19	アトルバスタチン10mg 1錠	7
2007/1/26	アトルバスタチン10mg 1錠	7
2007/2/2	アトルバスタチン10mg 1錠	3
2007/2/4	アトルバスタチン10mg 1錠	5
2007/2/8	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/2/22	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/3/8	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/3/22	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/4/5	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/4/19	アトルバスタチン10mg 1錠	7
2007/4/26	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/5/10	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/5/24	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/6/7	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/6/21	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/7/5	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/7/19	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/8/2	アトルバスタチン10mg 1錠	14
2007/8/16	アトルバスタチン10mg 1錠	21
2007/9/6	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2007/9/20	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2007/10/4	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2007/10/18	ピタバスタチン2mg 1錠	21
2007/11/8	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2007/11/22	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2007/12/6	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2007/12/20	ピタバスタチン2mg 1錠	21
2008/1/9	ピタバスタチン2mg 1錠	4
2008/1/10	ピタバスタチン2mg 1錠	11
2008/1/24	ピタバスタチン2mg 1錠	21
2008/2/14	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2008/2/28	ピタバスタチン2mg 1錠	15
2008/3/13	ピタバスタチン2mg 1錠	14
2008/3/27	ピタバスタチン2mg 1錠	14

(B) 検査値データ

検査日	BUN	Cr	CK
2007/1/2	*****	*****	8,719
2007/1/2	*****	*****	7,188
2007/1/2	*****	*****	6,839
2007/1/2	*****	*****	5,561
2007/1/2	21	0.6	119
2007/1/3	15	0.62	3,320
2007/1/4	17	0.88	1,054
2007/1/5	16	0.8	582
2007/1/9	14	0.92	125
2007/1/12	17	1.04	69
2007/1/16	19	1.04	43
2007/1/22	15	1.04	43
2007/1/25	14	1.1	42
2007/1/29	17	1.16	39
2007/2/2	17	1.02	49
2007/2/8	17	1.03	*****
2007/2/22	22	0.97	*****
2007/3/22	20	0.99	85
2007/4/19	22	1.03	*****
2007/4/20	20	0.88	113
2007/5/10	25	0.93	*****
2007/6/7	22	1.04	*****
2007/6/19	17	0.97	111
2007/7/5	17	0.99	*****
2007/8/2	17	1.01	*****
2007/9/6	15	1.02	*****
2007/10/4	17	0.99	*****
2007/11/8	15	0.97	*****
2007/12/6	20	0.97	*****
2008/1/8	20	0.99	115
2008/2/14	20	0.97	*****
2008/3/13	17	0.97	*****

という特徴がみられた(表2)。

各薬剤別の集計では、他のスタチン系高脂血症治療薬服用患者集団に比べてフルバスタチン、ロスバスタチン服用患者集団においてCK値が高値を示す患者が高頻度に認められた。また、フルバスタチン服用患者集団では、他のスタチン系高脂血症治療薬服用患者集団に比べ、1.2mg/mLを超えるCrを示す患者および20mg/dLを超えるBUNを示す患者も高頻度に認められた(表3)。

3. 血清クレアチンキナーゼ値異常の原因について

CK値の上昇を生じる疾患・状態は、急性心筋梗塞、心筋炎、進行性筋ジストロフィーや外傷・熱傷等様々である。そのなかでも、高度のCK上昇を呈する代表的な疾患は急性心筋梗塞とされており、CK値の上昇のみからスタチン系薬剤による筋障害の発症を検出することは非常に困難である。本調査研究で2,000IU/L以上のCK値を示した患者の処方・検査結果は、ほとんどの症例で表4に例示したように、①処方と検査のデータが同日から始まり、②同日中にCK値を複数回測定し、③7日分以内のスタチン系薬剤が処方される、という推移を示していた。これらの症例は何らかの急性疾患によって入院加療が行われたことが推定されたため、病院Aの協力で、当該医療施設において2,000IU/L以上のCK値を示した22症例の診断名を調査した結果、急性心筋梗塞が19症例、軽度水腎症疑い1例、心房細動、左室

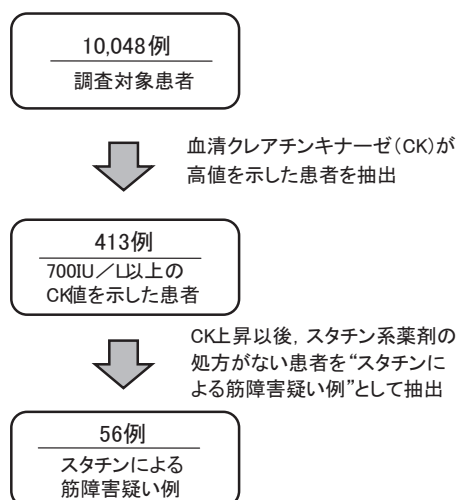


図1 スタチンによる筋障害疑い例の検出アルゴリズム

表5 薬剤別の筋障害疑い例

薬剤名	疑い例	
	例数	発現率 (%)
シンバスタチン	4/1,040	0.38
プラバスタチン	17/3,229	0.53
アトルバスタチン	22/4,440	0.50
フルバスタチン	2/347	0.58
ピタバスタチン	3/838	0.36
ロスバスタチン	9/891	1.01

肥大1例、くも膜下出血1例であった。

そこで、スタチン系薬剤による筋障害発症例の検出については、診療現場において、①スタチン服用中の患者が筋肉痛等の症状を訴えた場合には多くの例でCKの検査を実施する、②スタチンによる筋障害が発生した場合には、スタチン服用を中止する、③スタチンによる筋障害以外の原因で高いCK値が観察された場合にはスタチンの服用は継続される、という仮説を立て、患者ごとのCK上昇と処方の経時的変化を解析した(図1)。その結果、施設基準値の約3倍である700 IU/L以上のCK値を示した症例が413例認められ、そのうちCK上昇以降のスタチン系薬剤の処方がない症例として、56例(0.56%)の「スタチン系薬剤による筋障害疑い例」を抽出した。薬剤別の筋障害疑い例発症率は、シンバスタチン0.38%(4/1,040例)、プラバスタチン0.53%(17/3,229例)、アトルバスタチン0.50%(22/4,440例)、フルバスタチン0.58%(2/347例)、ピタバスタチン0.36%(3/838例)、ロスバスタチン1.01%(9/891例)であった(表5)。

考察

将来的には、診断名や臨床症状の記述情報等を含めた電子カルテ情報を含む大規模医療情報データベースの構

築が検討²⁾されているが、データの正確性という観点で、診断名については、いわゆる「レセプト病名」の問題があり、臨床症状の記述情報は未だ標準化が困難な状況である。そのため、本調査研究では、病院情報システムのデータのなかでも最も客観的な処方および検査データを用いた。ただし、CK値は患者ごとの様々な基礎疾患・病態により変動するため、スタチン系薬剤による筋障害に関連したCK上昇を処方の経時的変化から検出する方法を検討した。その結果、今回の調査で抽出された「スタチン系薬剤による筋障害疑い例」の発症率は0.56%であった。厚生省、重篤副作用疾患別対応マニュアルによると「米国における調査ではスタチン服用者において筋肉痛は、2~7%で生じ、CK上昇や筋力低下は0.1~1.0%で認められる。重篤な筋障害は0.08%程度で生じ、100万人のスタチン服用者がいた場合には、0.15名の横紋筋融解による死亡が出ていることになる」とされており³⁾、今回の「筋障害疑い例」はそれと同様の発症率を示した。また、今回の調査とはほぼ同様の時期である2007年度に医薬品医療機器総合機構に報告されたスタチンによる横紋筋融解の報告数は、シンバスタチン8件、プラバスタチン9件、アトルバスタチン31件、フルバスタチン4件、ピタバスタチン3件、ロスバスタチン15件であり、これら6剤の売上高推計(薬事ハンドブック2009⁴⁾より)を踏まえたロスバスタチンの推定使用患者数あたりの横紋筋融解発症率は、他のスタチン系薬剤に比べ約2倍である。本調査研究におけるロスバスタチンの筋障害疑い例発症率が他の薬剤の約2倍であることは興味深い。今後、協力を得た医療施設において調査を行い、当該抽出方法のバリデーションを実施する必要がある。

また、今回の調査では、処方と検査結果の推移による急性心筋梗塞発症例の抽出可能性も示唆された。これについては、急性心筋梗塞発症時に特徴的に使用される薬剤や実施される検査の情報を加えることにより、より正確に該当症例を抽出可能なアルゴリズムを構築できる可能性がある。

以上のように今回の調査では、疾患ごとの特徴的な処方と検査結果の推移のパターンを解析することで、処方および検査データのみから副作用、あるいは疾患の発症を検出し得る可能性が示された。処方および検査データについては、すでに一部の地域で医療施設間での情報共有基盤が実用化されており、今後、大規模医療情報データベースの構築も現実的になっている。それらのデータベースを利用した医薬品の有効性・安全性の評価手法を提示することを目的として、本調査をさらに発展させる必要があると考える。

おわりに

本小委員会は平成12年度から活動を実施してきた^{5~13)}。活動期間を通じて医薬品の使用実態，データの捉え方等について，病院情報システムに保有する薬剤等のデータベースの有用な利活用のできる体制の確立，さらに行政機関等と調査研究のための連携を図る体制を確立することができた。

今後は日本病院薬剤師会学術委員会学術第2小委員会として活動した成果を基盤とし，各医療機関と行政機関等とのチームとしての連携を図り，医薬品適正使用を目指した調査研究等を実施する。

謝 辞

平成20，21年度に実施した本調査研究は，国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 頭金正博氏，東雄一郎氏，斉藤充生氏，石黒昭博氏，成川 衛 北里大学教授との共同研究によって推進された。ここに甚大なる謝意を表します。

引用文献

- 1) 病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究，国立医薬品食品衛生研究所 報告，**126**，104-110 (2008)。
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ 新薬の審査報告書等。
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症。
- 4) 薬事ハンドブック2009，じほう，東京，2009，pp. 368-370。
- 5) 折井孝男ほか：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)。
- 6) 折井孝男ほか：平成13年度学術委員会学術第5小委員会報告，日本病院薬剤師会雑誌，**38**，1025-1029 (2002)。
- 7) 折井孝男ほか：平成14年度学術委員会学術第2小委員会報告，日本病院薬剤師会雑誌，**39**，1011-1013 (2003)。
- 8) 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，日本病院薬剤師会雑誌，**40**，1016-1018 (2004)。
- 9) 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，日本病院薬剤師会雑誌，**41**，1021-1024 (2005)。
- 10) 折井孝男ほか：平成17年度学術委員会学術第2小委員会報告，日本病院薬剤師会雑誌，**42**，1090-1093 (2006)。
- 11) 折井孝男ほか：平成18年度学術委員会学術第2小委員会報告，日本病院薬剤師会雑誌，**43**，994-996 (2007)。
- 12) 下堂菌権洋ほか：平成19年度学術委員会学術第2小委員会報告，日本病院薬剤師会雑誌，**44**，1137-1139 (2008)。
- 13) 下堂菌権洋ほか：平成20年度学術委員会学術第2小委員会報告，日本病院薬剤師会雑誌，**45**，1005-1006 (2009)。