

降圧剤の使用成績調査

データベースの拡張

— 報告書 —



くすりの適正使用協議会
薬剤疫学部会
PE 研究会
平成 19 年 2 月

【データ提供 17 社】

アストラゼネカ株式会社
エーザイ株式会社
大塚製薬株式会社
協和醸酵工業株式会社
興和株式会社
三共株式会社
塩野義製薬株式会社
第一製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺製薬株式会社
日本新薬株式会社
日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社
日本ロシュ株式会社（現、中外製薬株式会社）
ノバルティスファーマ株式会社
藤沢薬品工業株式会社（現、アステラス製薬株式会社）
三菱ウェルファーマ株式会社
山之内製薬株式会社（現、アステラス製薬株式会社）

研究委託

藤田 利治 (統計数理研究所)

研究協力

河口 朋子 (統計数理研究所)

目次

概要

I	はじめに	1
II	降圧剤データベースの拡張	2
III	降圧剤データベースの様式の改良	2
IV	降圧剤データベースの現状	3
V	おわりに	5

資料

I	降圧剤データベース構築・拡張の手順	
1.	初期項目様式データの作成	7
2.	エラーチェックとデータ変換	10
3.	DB 用のデータ作成	15
1)	管理データ作成	15
2)	新 ID の付与など単純な操作	16
3)	グループ化データなどの作成	19
4.	降圧剤データベースへの追加	21
II	降圧剤データベースのデータセット情報	24
	降圧剤データベースの様式	24

別紙

別紙 1:	真山ら 第22回国際薬剤疫学会要旨	30
別紙 2:	石黒ら 第22回国際薬剤疫学会要旨	31
別紙 3:	藤田ら 第12回日本薬剤疫学会学術集会要旨	32

概要

医薬品の副作用の自発報告制度は未知・重篤な副作用を発見するために最も重要なシステムであるが、医薬品の安全性にかかわる定量的・相対的な評価は困難である。この自発報告制度を補完する役割を担うため、欧米諸国には多様な大規模データベースが構築され、市販後医薬品の有効性・安全性の科学的評価に使用されている。しかしながら、日本にはこうしたデータベースは存在しない。このような事態を改善する第一歩として、くすりの適正使用協議会では会員企業 17 社のご協力により、医薬品の再審査制度の下で実施した降圧剤 19 製品の使用成績調査のデータを入手し、これらを集積して 125,657 症例の高血圧患者のデータベース『RCJ 使用成績調査データベース』を既に平成 15 年に構築し報告している。今回、平成 18 年度の事業として、本データベースの拡張と、それに伴い行ったデータベースの改良を実施したので報告する。また、この報告書では構築したデータベースを用いた事例についても紹介する。

降圧剤の種類	使用成績調査の数	症例数
ACE 阻害薬	7	55,483
Ca 拮抗薬	5	28,607
α 遮断薬	2	10,167
β 遮断薬	6	41,602
利尿薬	1	7,650
総計	21	143,509

I. はじめに

医薬品は、厳格に規制されたプロセスで実施された前臨床試験及び臨床試験データに基づいた、規制当局（厚生労働省）による厳密な承認審査の後、安全性及び有効性が許容できるバランスである場合に限って市販が許可されている。しかしながら、市販前の厳密な開発・承認プロセスにもかかわらず、未知のリスクについて完全に保証することはできない。リスクの新しい知見はしばしば市販後に明らかになる。市販後には市販前と比べて桁違いの数の患者に医薬品が使用され、しかも市販前臨床試験での使用経験の乏しい患者（肝・腎機能障害などの合併症の患者、高齢者、小児、妊婦など）にも投与され、また他の医薬品との併用や、長期間使用が行われ、予期せぬ重篤な副作用の発生が問題となることがある。従って、市販後においても引き続き医薬品の安全性監視や臨床研究を続ける必要があり、迅速な安全性にかかわる科学的評価システムの強化が強く求められている。

市販後の医薬品による未知・重篤な副作用のかかわる仮説を作り出すために最も重要で効率的なシステムは、副作用の自発報告制度であり、日本でも医薬品・医療器具等安全性情報報告制度及び企業報告制度により副作用情報収集の努力が重ねられている。しかし、安全性の重大な仮説にかかわる定量的評価は自発報告制度のみでは困難であり、それを補完する情報基盤もまた必要とされている。薬剤疫学が機能している欧米諸国では大規模なデータベースが構築されて、自発

報告などからの安全性仮説の検証のためなどの情報基盤として重要な役割を果たしている。一方、日本には市販後医薬品の安全性確保のための大規模データベースは存在しない。自発報告制度から医薬品の安全性にかかわる懸念が提起されたとしても、ほとんどの場合、懸念を迅速に科学的に確かめる情報基盤がないのが実情である。そこで、医薬品の再審査制度という欧米諸国にない独自の制度が日本にはあり、承認された医薬品の使用経験のデータが各製薬企業に蓄積されている事に着目した。個別の企業で保有している使用成績等にかかわる情報は必ずしも十分な規模ではなく、また特定の薬効群に偏る傾向もあり、医薬品の安全性確保という社会的責任を全うするためのデータとして、個別の製薬企業内でも十分な活用には至ってはいない。そこで、個別の企業で保有している使用成績調査のデータを集積し、医薬品の安全性確保のためのデータベース構築に着手した。

くすりの適正使用協議会では会員企業 17 社の協力により、降圧剤 19 製品の使用成績調査のデータを入手し、これらを集積して平成 15 年に 125,657 症例の高血圧患者のデータベースを既に構築した事を既に報告しているが、本報告では降圧剤データベースの拡張と、それに伴いデータベースの改良を実施したので報告する。また、この報告書では構築したデータベースを用いた事例についても紹介する。

II. 降圧剤データベースの拡張

今回新たに会員企業 2 社から降圧剤 2 製品の使用成績調査のデータを提供していただいた。その結果、降圧剤の使用成績調査データベースには、現在、会員企業 17 社により実施された 21 プロジェクトの 143,509 症例について、高血圧患者への臨床実態下での降圧剤の使用経験として蓄積された。使用成績調査は個人を識別できない形式で実施されることからプロジェクト間での患者の重複は確認できないので、実際は使用経験の延べ件数のデータベースといえる。

III. 降圧剤データベースの様式の改良

データ追加をより効率的に行なえ、また他の薬効群の使用成績調査データベースを構築する場合にも対応できるように、手順やシステムをより汎用的に改良した（詳細は、資料を参照）。具体的には、新たに付与した識別番号により、患者背景、調査前の降圧剤、合併症、アレルギー、併用薬、併用療法、血圧および副作用といった項目種類ごとに保管・管理し、相互に連結して利用することができる。患者背景には、1 レコードに患者毎に次の基本情報が含まれている。降圧剤の種類、性別、年齢、身長、体重、入院・外来の別、WHO 高血圧病期分類、妊娠有無、罹病期間、本剤の投与開始年月日と投与終了年月日、本剤中止の有無と中止理由、降圧効果などである。

また入手した使用成績調査での副作用は、日本医薬品副作用用語集（J-ART）によりコード化されていた。しかしながら、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）により合意された用語集である MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology）が今後は国際的に使用

されることから、J-ART コードから MedDRA の下層語 (LLT) に再コード化して管理を行なった。なお、LLT で管理するのは、より上位階層のコードは MedDRA のバージョンにより変更されるおそれがあるためである。

IV. 降圧剤データベースの現状

使用成績調査での調査降圧剤は現時点で、 β 遮断薬 (41,602 人)、 α 遮断薬 (10,167 人)、利尿薬 (7,650 人)、Ca 拮抗薬 (55,483 人)、ACE 阻害薬 (28,607 人) からなっている。性別は女が 52% であり、年齢は 50 歳以上が 84% を占め、多くが外来受診のものである。WHO 高血圧病期分類では、臓器障害の他覚的徴候が明らかでない I 期が 59%、軽微な臓器障害がみられる II 期が 30%、さらに臓器障害が進行した III 期が 10% となっている。BMI (Body Mass Index) が 25 以上の肥満は 28% であるが、以前の使用成績調査では身長や体重の把握が不十分であったため患者数が少なくなっている (表 1 参照)。

調査降圧剤での副作用発現は、使用成績調査において重点が置かれている項目である。データベースでは発現した副作用ごとに、副作用のコード、発現年月日、重篤度、投与変更、処置、転帰および因果関係についての情報を蓄積している。

表 1 降圧剤データベースの概況

	人数	%
総数	143,509	100.0
使用成績調査の降圧薬種類		
β 遮断剤	41,602	29.0
α 遮断剤	10,167	7.1
利尿剤	7,650	5.3
ACE阻害剤	55,483	38.7
Ca拮抗剤	28,607	19.9
性別		
男	69,321	48.3
女	74,110	51.7
不明	78	
年齢		
35歳未満	1,637	
35-39歳	2,551	1.8
40-44歳	6,608	4.6
45-49歳	11,649	8.1
50-54歳	15,943	11.1
55-59歳	19,901	13.9
60-64歳	23,057	16.1
65-69歳	21,522	15.0
70-74歳	18,556	13.0
75-79歳	12,453	8.7
80-84歳	6,653	4.7
85歳以上	2,608	1.8
不明	371	
入院・外来		
入院	7,861	5.5
外来	127,027	88.9
入院と外来	8,070	5.7
不明	551	
WHO高血圧病期分類		
I 期	72,376	59.2
II 期	37,230	30.4
III 期	12,741	10.4
不明	21,162	
BMI(Body Mass Index)		
18.5未満	1,836	5.9
18.5-25未満	20,345	65.8
25-30未満	7,749	25.1
30以上	1,001	3.2
不明	112,578	

MedDRA バージョン 9.0 の基本語 (PT) での集計において、40 人以上の報告があった副作用を表 2 に示した。ACE 阻害剤の副作用としてよく知られている咳嗽が 2,326 人と極めて多く報告されており、ついで浮動性めまい、ほてり、頭痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、動悸、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT) 増加、血中尿素增加、発疹、徐脈、悪心、血中クレアチニン增加について 100 人を超える報告がなされている。

表 2 降圧剤データベースでの副作用 (発現数が 40 人以上のもの)

MedDRAの PTコード	PTコードの日本語	発現人数
10011224	咳嗽	2,326
10013573	浮動性めまい	384
10060800	ほてり	317
10019211	頭痛	300
10001551	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	205
10033557	動悸	205
10003481	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	180
10005851	血中尿素增加	177
10037844	発疹	149
10006093	徐脈	117
10028813	悪心	114
10005483	血中クレアチニン増加	106
10017693	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	91
10005630	血中乳酸脱水素酵素増加	88
10013578	体位性めまい	88
10059570	血中アルカリホスファターゼ増加	87
10005861	血中尿酸増加	81
10005425	血中コレステロール増加	72
10025482	倦怠感	62
10037087	そう痒症	61
10005734	血圧低下	57
10019670	肝機能異常	55
10034851	咽頭不快感	52
10043521	咽喉刺激感	49
10005470	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	48
10005839	血中トリグリセリド増加	48
10042101	胃不快感	45
10016256	疲労	43
10020903	高尿酸血症	43
10002034	貧血	42
10020646	高カリウム血症	41
10018884	ヘモグロビン減少	40
10021097	低血圧	40

有効性にかかわる血圧については、測定ごとに収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、測定年月日の情報を蓄積しており、膨大な件数になっている。血圧管理にかかわる有効性についても、多様

な検討が可能である。その他の情報として、合併症、調査前の降圧剤、アレルギー、併用療法および併用薬について有無とその種類コードの情報が、それぞれ蓄積されている。合併症は再審査用病名コードで記録されているが、これは国際疾病分類第9回修正（ICD-9）に準ずるコードである。併用薬については、商品名まで識別可能な9桁の医薬品コード（（財）医療情報システム開発センターにより日本標準商品分類をもとに編集されたコード）とともに、投与開始年月日と投与終了年月日の情報を蓄積している。

V. おわりに

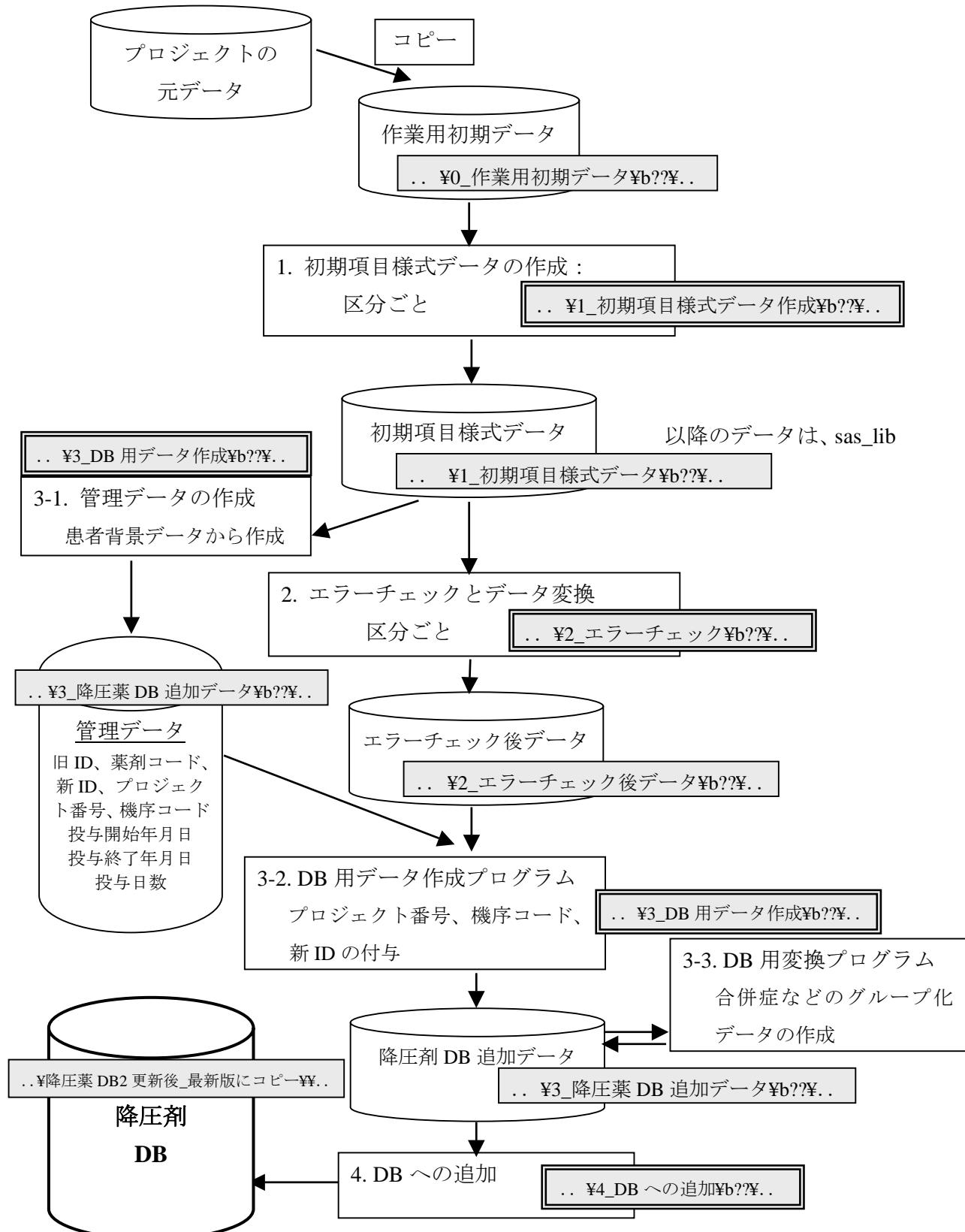
降圧剤の使用経験の大規模なデータベースは、以上のように利用可能な状態になっている。このデータベースを利用して、既に、CYP-3A4を阻害する医薬品との併用によるCa拮抗薬での副作用増加の可能性（真山ら。別紙1）、非ステロイド性消炎鎮痛薬併用に伴う降圧効果の減弱（石黒ら。別紙2）を2006年の第22回国際薬剤疫学会（リスボン）でポスター発表を行った。また、ACE阻害薬による咳嗽発生の関連要因の検討（藤田ら。別紙3）を2006年の第12回日本薬剤疫学会学術集会で口頭発表を行った（日本統計学会誌 36(1):掲載予定）。

資料

I. 降圧剤データベース構築・拡張の手順： プロジェクト（使用成績調査）ごとに実行

※ 作業データ： D:\....\降圧薬 DB\開発\プロジェクト_データ\..

※ 開発プログラム： D:\....\降圧薬 DB\開発\降圧薬 DB 作成プログラム\..



1. 初期項目様式データの作成 <特に個別対応が必要>

- プロジェクトごとにプログラムを作成。複数のプログラムでもよい。
プログラム: ... ¥降圧薬DB 作成プログラム¥1_初期項目様式データ作成¥b??¥.. など
入力: ... ¥プロジェクト_データ¥0_作業用初期データ¥b??¥.. など
出力: ... ¥プロジェクト_データ ¥1_初期項目様式データ¥b??¥.. など。Sas_lib
- 区分ごとの項目様式を、下記のように設定

※ ID は「A8」にできない場合、「3. DB 用のデータ作成」で「A8」にすること。

※ 変数の型は、エラーチェックの段階で最終的なものに揃えればよい。

① 患者背景 ----- ファイル名 : ptBG

Ex. ¥d20¥input1_患者背景

変数名	型	内容	フラッグ
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)	
drug_code	A9	薬剤コード	
prefec		県コード	
sex		性別	
age		年齢	
pregnant		妊娠有無	
height		身長	
weight		体重	
nyu_gai		入院・外来の有無	
tekiyo	A	適用	
who		WHO高血圧病期分類	
ribyo_y		罹病期間(年)	
ribyo_m		罹病期間(月)	
gappei_f		合併症の有無	○
allrgy_f		アレルギー素因の有無	◎
predrg_f		調査前降圧剤使用の有無	○
start_y		本剤:投与開始日(年)	
start_m		本剤:投与開始日(月)	
start_d		本剤:投与開始日(日)	
end_y		本剤:投与終了日(年)	
end_m		本剤:投与終了日(月)	
end_d		本剤:投与終了日(日)	
term		使用期間(生データ)	
stop_f		本剤投与中止の有無	
stop_rsn		本剤投与中止理由	
heidrg_f		併用薬の有無	○
heiryo_f		併用療法の有無	○
fgir		降圧効果	
s_e_f		異常所見・副作用の有無	

○: プロジェクトでフラッグがもともとなく、該当する区分データがある場合には「1」とする。

◎: プロジェクトでフラッグがもともとなく、
・A様式の場合には症例数が一致する場合には「1」、異なる場合
には症例ごとにフラッグを立てる
・B様式の場合には「1」とする。

② 調査前降圧剤 : ----- ファイル名 : p_drug

Ex. ¥d20¥input1_調査前降圧薬

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
predrg	A10	調査前降圧薬

③ 合併症 : ----- ファイル名 : dcomp

Ex. ¥d20¥input3_合併症

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
gappei	A	合併症

④ アレルギー : ----- ファイル名 : allgy Ex. ¥d20¥input4_アレルギー ※B 様式

A 様式

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
algy1		薬物アレルギー有無
algy2		その他のアレルギー有無

B 様式

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
allergy	A	アレルギーの種類

⑤ 併用薬 : ----- ファイル名 : co_drug

Ex. ¥d20¥input5_併用薬

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
heiryo	A	併用療法

⑥ 併用療法 : ----- ファイル名 : wthtr

Ex. ¥d20¥input6_併用療法

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
heidrg	A9	併用薬
hei_s_y		併用薬:投与開始日(年)
hei_s_m		併用薬:投与開始日(月)
hei_s_d		併用薬:投与開始日(日)
hei_e_y		併用薬:投与終了日(年)
hei_e_m		併用薬:投与終了日(月)
hei_e_d		併用薬:投与終了日(日)

⑦ 血圧 : ----- ファイル名 : bp Ex. ¥d20¥input7_血圧

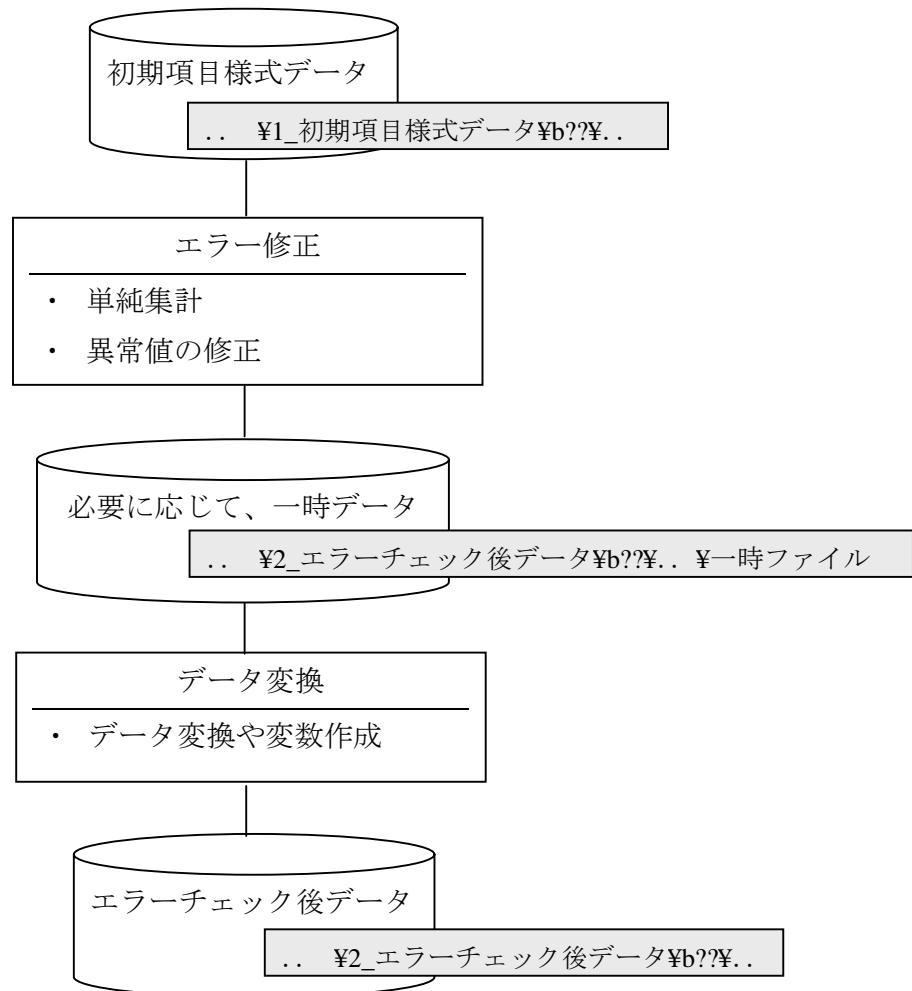
変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
year		観察日:日付(年)
mon		観察日:日付(月)
day		観察日:日付(日)
sbp		収縮期血圧
dbp		拡張期血圧
pls		脈拍数

⑧ 副作用 : ----- ファイル名 : adr Ex. ¥d20¥input8_副作用

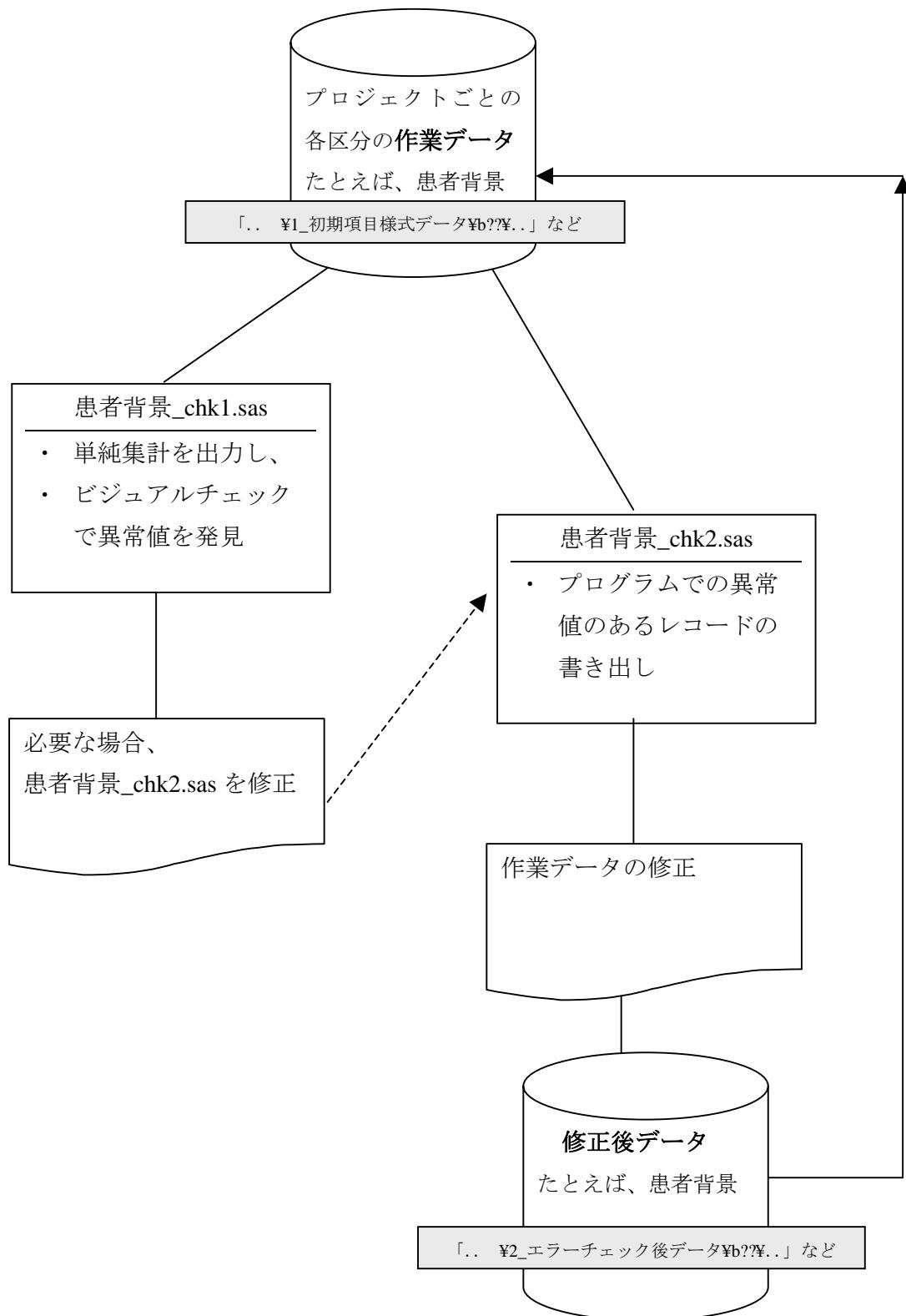
変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
s_e_type	A	副作用種類(J-ART)
s_e_kika	A	器官別大分類(J-ART)
s_e_ha_y		副作用発現日(年)
s_e_ha_m		副作用発現日(月)
s_e_ha_d		副作用発現日(日)
s_e_jyu		副作用重篤度
s_e_hen		投与変更
s_e_syo		処置
s_e_ten		副作用転帰
s_e_ing		副作用因果関係

2. エラーチェックとデータ変換 <特に個別対応が必要>

- プロジェクトごとにプログラムを作成。複数のプログラムでもよい。
- プログラムのフォルダー： ... ¥2_エラーチェック¥b??¥..
読み込み：初期項目様式データ： ... ¥1_初期項目様式データ¥b??¥..
出力： エラーチェック後データ： ... ¥2_エラーチェック後データ¥b??¥..



エラーチェックの流れ図の例



- ① 患者背景 ----- ファイル名 : ptBG
 プログラム名 : chng1_患者背景.sas

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
prefec		県コード 注意: 数値型に
sex		性別
age		年齢
nage		年齢クラス
pregnant		妊娠有無
height		身長
weight		体重
nyu_gai		入院・外来の有無
tekiyo	A	適用
who		WHO高血圧病期分類
ribyo_y		罹病期間(年)
ribyo_m		罹病期間(月)
gappei_f		合併症の有無
allrgy_f		アレルギー素因の有無
predrg_f		調査前降圧剤使用の有無
start_y		本剤:投与開始日(年)
start_m		本剤:投与開始日(月)
start_d		本剤:投与開始日(日)
end_y		本剤:投与終了日(年)
end_m		本剤:投与終了日(月)
end_d		本剤:投与終了日(日)
duration		使用期間(算出)
term		使用期間(生データ)
stop_f		本剤投与中止の有無
stop_rsn		本剤投与中止理由
heidrg_f		併用薬の有無
heiryo_f		併用療法の有無
fgir		降圧効果
s_e_f		異常所見・副作用の有無

- ② 調査前降圧剤 : ----- ファイル名 : p_drug
 プログラム名 : chng2_調査前降圧薬.sas

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
predrg	A	調査前の抗菌剤 "D" + 薬剤コード上7桁

- ③ 合併症 : ----- ファイル名 : dcomp
 プログラム名 : chng3_合併症.sas

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)
drug_code	A9	薬剤コード
mgapp	A4	合併症 "M" + 再審査用病名コード上3桁

- ④ アレルギー : ----- ファイル名 : allgy
 プログラム名 : chng4_アレルギー.sas

変数名	型	内容	DB用データ段階
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)	
drug_code	A9	薬剤コード	
allrgy_f		アレルギー素因の有無	「無」のデータ補充
algy1		薬物アレルギー有無	
algy2		その他のアレルギー有無	

- ⑤ 併用薬 : ----- ファイル名 : co_drug
 プログラム名 : chng5_併用薬.sas

変数名	型	内容	DB用データ段階
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)	
drug_code	A9	薬剤コード	
dhei	A	併用薬 "D" + 薬剤コード上7桁	
hei_s_y		併用薬:投与開始日(年)	
hei_s_m		併用薬:投与開始日(月)	
hei_s_d		併用薬:投与開始日(日)	
hei_e_y		併用薬:投与終了日(年)	
hei_e_m		併用薬:投与終了日(月)	
hei_e_d		併用薬:投与終了日(日)	
d_start		併用開始日の日数(投与開始日から)	○
d_end		併用終了日の日数(投与開始日から)	○

※ ○印は「3.DB 用のデータ作成」で実施。以下、同じ。

⑥ 併用療法 : ----- ファイル名 : wthtr

プログラム名 : chng6_併用療法.sas

変数名	型	内容	DB用データ段階
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)	
drug_code	A9	薬剤コード	
heiryo_f		併用療法の有無	「無」のデータ補充
wtrt1		食事療法有無	
wtrt2		運動療法有無	
wtrt3		その他の併用療法有無	

⑦ 血圧 : ----- ファイル名 : bp

プログラム名 : chng7_血圧.sas

変数名	型	内容	DB用データ段階
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)	
drug_code	A9	薬剤コード	
year		観察日:日付(年)	
mon		観察日:日付(月)	
day		観察日:日付(日)	
sbp		収縮期血圧	
dbp		拡張期血圧	
pls		脈拍数	
bp_days		投与開始日からの日数	○

⑧ 副作用 : ----- ファイル名 : adr

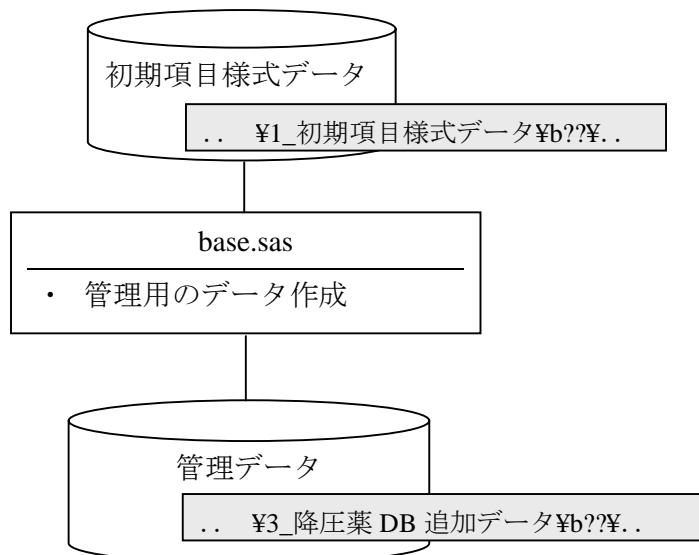
プログラム名 : chng8_副作用.sas

変数名	型	内容	DB用データ段階
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの)	
drug_code	A9	薬剤コード	
s_e_type		副作用種類(J-ART)	
s_e_kika		器官別大分類(J-ART)	
se_type	A9	"J" + J-ART コード	
s_e_ha_y		副作用発現日(年)	
s_e_ha_m		副作用発現日(月)	
s_e_ha_d		副作用発現日(日)	
s_e_jyu		副作用重篤度	
s_e_hen		投与変更	
s_e_syo		処置	
s_e_ten		副作用転帰	
s_e_ing		副作用因果関係	
llt_code	A	LLTコード(MedDRA)	○
inc_day		副作用発現までの日数	○

3. DB 用のデータ作成

1) 管理データ作成

- プログラムのフォルダー : ... ¥3_DB 用データ作成¥b??¥..
 例 : ... ¥3_DB 用データ作成¥b08_19¥input0_管理データ
 読込み : 初期項目様式データ : ... ¥1_初期項目様式データ¥b??¥ptBG
 出力 : 管理データ : ... ¥3_降圧薬 DB 追加データ¥b??¥..
- 年月日のエラーチェックをし、投与日数の計算



- 管理データの項目 : ----- ファイル名 : base_list

変数名	型	内容
ID	(A20)	識別番号(提供時のもの) --- 旧
drug_code	A9	薬剤コード
ID_no	A	識別番号(プロジェクト番号+通し番号)
prj	A3	プロジェクト番号
typ_d_bp		降圧薬機序コード
start_y		本剤:投与開始日(年)
start_m		本剤:投与開始日(月)
start_d		本剤:投与開始日(日)
end_y		本剤:投与終了日(年)
end_m		本剤:投与終了日(月)
end_d		本剤:投与終了日(日)
duration		投与日数

2) 新 ID の付与など単純な操作

- 入力

管理データ : ... ¥3_降圧薬 DB 追加データ¥b??¥..

エラーチェック後データ : ... ¥2_エラーチェック後データ¥b??¥..

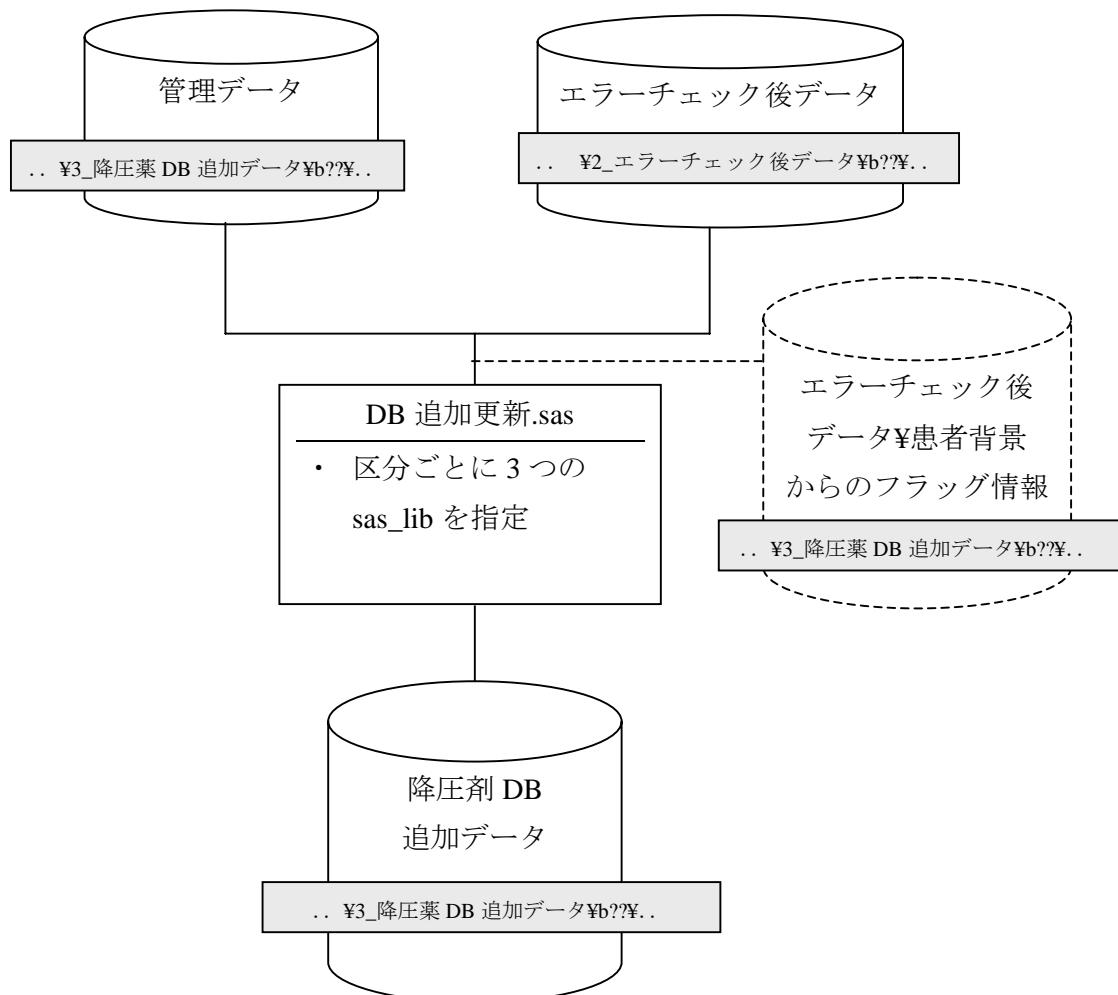
- 出力

降圧剤 DB 追加データ : ... ¥3_降圧薬 DB 追加データ¥b??¥..

- プログラム

DB 用データ作成 : ... ¥3_DB 用データ作成¥b??¥..

※ 各変数が数値型か文字型か、文字型の場合には長さを最終のものに揃える。



※ プログラムの変更は「b20」などのフォルダーを変えるだけで OK。

(1) 患者背景

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ②患者背景

プログラム： data1_患者背景.sas

ファイル名： ptbg

※ 「nyu_gai」は数値、「tekiyo」は文字。「b21」にプログラム例

(2) 調査前降圧剤

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ③調査前降圧剤

プログラム： data2_調査前降圧薬.sas

ファイル名： p_drug

(3) 合併症

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑤合併症

プログラム： data3_合併症.sas

ファイル名： dcomp

(4) アレルギー

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑦アレルギー

プログラム： data4_アレルギー.sas

ファイル名： allgy

(5) 併用薬

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑧併用薬

プログラム： data5_併用薬.sas

ファイル名： co_drug

※ 年月日は数値型に。「b21」にプログラム例

(6) 併用療法

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑩併用療法

プログラム： data6_併用療法.sas

ファイル名： wthtr

(7) 血圧

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑪血圧

プログラム： data7_血圧.sas

ファイル名： bp

(8) 副作用

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑬副作用

プログラム： data8_副作用.sas

ファイル名： adr

※ 副作用について：

J-ART → MedDRA (LLT) の変換の実施。

3) グループ化データなどの作成

- 入力

管理データ : ... ¥3_降圧薬 DB 追加データ¥b??¥..

降圧剤 DB 追加データ : ... ¥3_降圧薬 DB 追加データ¥b??¥..

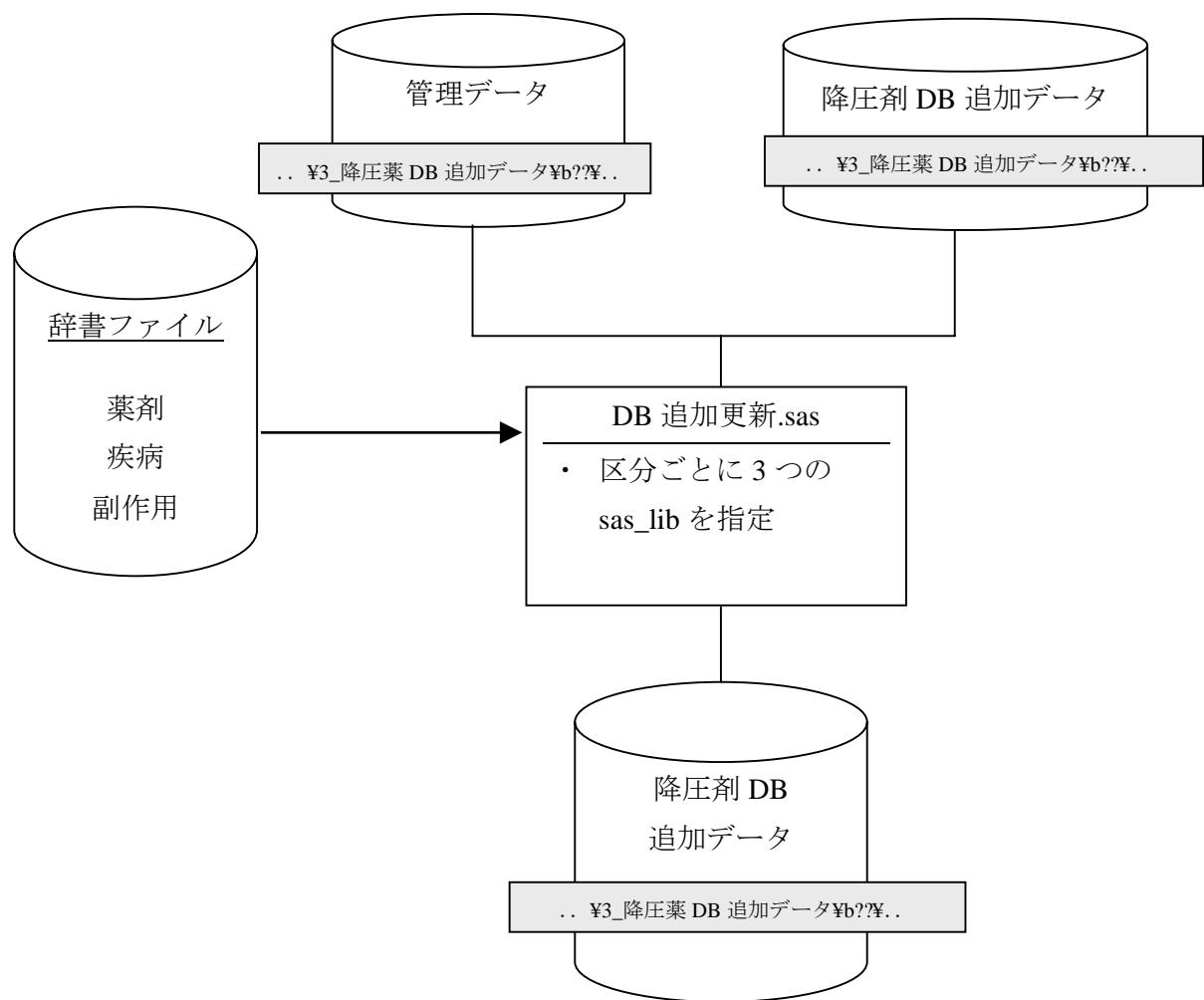
辞書ファイル : 薬剤, 疾病, 副作用

- 出力

降圧剤 DB 追加データ : ... ¥3_降圧薬 DB 追加データ¥b??¥..

- プログラム

DB 用データ作成 : ... ¥3_DB 用データ作成¥b??¥..



※ プログラムの変更は「b20」などのフォルダーを変えるだけで OK。

(1) 調査前降圧剤グループ化データ

項目：「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ④調査前降圧剤グループ化データ

プログラム： cls1_調査前降圧薬.sas

ファイル名： pdrug_class

※ 薬剤 DB ないものを最初に print。機序テーブルにない降圧剤を補充。

(2) 合併症グループ化データ

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑥合併症グループ化データ

プログラム： cls2_合併症.sas

ファイル名： dis_class

(3) 併用薬グループ化データ

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑨併用薬グループ化データ

プログラム： cls3_併用薬.sas

ファイル名： co_d_class

※ 薬剤群のくくりの見直し。範囲が飛んでいる箇所は、「その他」でよいか？

※ 使用している医薬品コードの辞書が古い。

※ 薬剤 DB ないものを最初に print。機序テーブルにない降圧剤を補充。

(4) 血圧時期データ

項目： 「II.降圧剤データベースのデータセット情報」 ⑪血圧時期データ

プログラム： cls4_血圧.sas

ファイル名： bp_gp

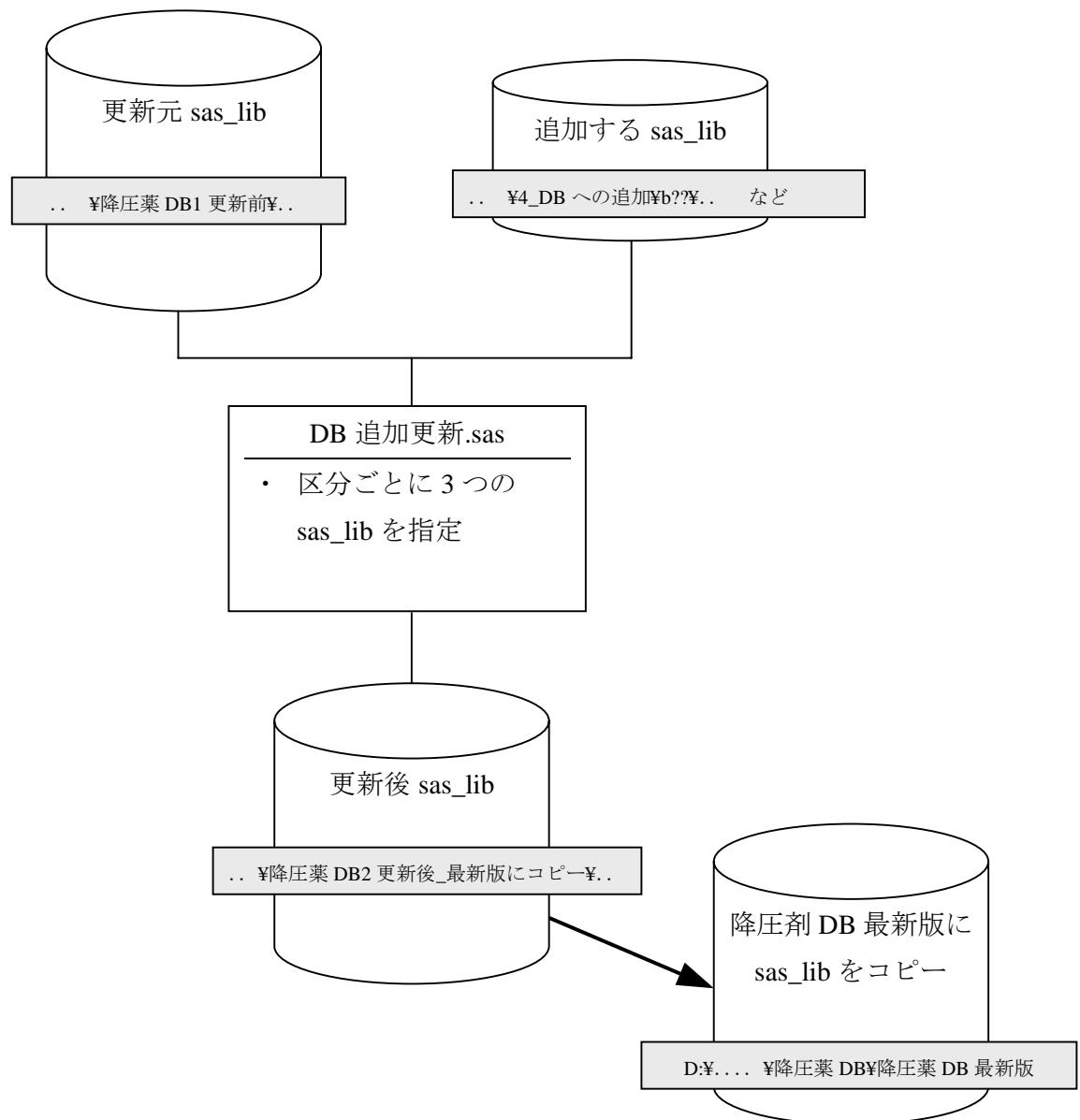
ただし、血圧が測定された患者のみ

4. 降圧剤データベースへの追加

- プロジェクト・区分ごとにプログラムを作成。
- プログラムのフォルダー： .. ¥4_DB への追加¥b??¥..

読み込み：降圧剤 DB 追加データ： .. ¥3_降圧薬 DB 追加データ¥b??¥..

出力： 降圧剤 DB： .. ¥降圧薬 DB2 更新後_最新版にコピー¥..



※ プログラムの変更は「b20」などのフォルダーを変えるだけでOK。

(1) 管理データ

プログラム : upd1_管理データ.sas

ファイル名 : base_list

(2) 患者背景

プログラム : upd2_患者背景.sas

ファイル名 : ptbg

(3) 調査前降圧剤

プログラム : upd3_調査前降圧薬.sas

ファイル名 : p_drug

(4) 調査前降圧剤グループ化データ

プログラム : upd4_gp 調査前降圧薬.sas

ファイル名 : pdrug_class

(5) 合併症

プログラム : upd5_合併症.sas

ファイル名 : dcomp

(6) 合併症グループ化データ

プログラム : upd6_gp 合併症.sas

ファイル名 : dis_class

(7) アレルギー

プログラム : upd7_アレルギー.sas

ファイル名 : allgy

(8) 併用薬

プログラム : upd8_併用薬.sas

ファイル名 : co_drug

(9) 併用薬グループ化データ

プログラム : upd9_gp 併用薬.sas

ファイル名 : co_drug

(10)併用療法

プログラム : upd10_併用療法.sas

ファイル名 : wthtr

(11)血圧

プログラム : upd11_血圧.sas

ファイル名 : bp

(12)血圧時期データ

プログラム : upd11_gp 血圧.sas

ファイル名 : bp_gp

II. 降圧剤データベースのデータセット情報

降圧剤データベースの様式

附表1 管理データ

データセット名: base_list

附表2 患者背景(BG)

データセット名: ptbg

附表2 患者背景(BG)一つづき

データセット名: ptbg

	変数名	型	内容	コード	備考
27	stop_f		本剤投与中止の有無	0='無',1='有'	・コードに合せて変換 ・同一データの削除
28	stop_rsn		本剤投与中止理由	1='無効',2='副作用',3='合併発現', 4='来院せず',5='その他'	
29	heidrg_f		併用薬の有無	0='無',1='有'	対応するデータセットにデータがある場合には、「1」を補充
30	heiryo_f		併用療法:有無	0='無',1='有'	対応するデータセットにデータがある場合には、「1」を補充
31	fgir		降圧効果	1='下降',2='下降傾向',3='不变', 4='上昇',5='判定不能'	
32	s_e_f		異常所見・副作用の有無	0='無',1='有'	対応するデータセットにデータがある場合には、「1」を補充

附表3 調査前降圧薬

データセット名: p_drug

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号	B01,B02,…,B19,…	降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	predrg	A	調査前降圧薬	"D" + 薬剤コード上7桁	

附表4 調査前降圧薬グループ化データ

データセット名: pdrug_class

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	predrg_f		調査前降圧薬有無	1='有'	「有」のオブザベーションのみ
5	P21230		β遮断薬有無	0='無',1='有'	「d_code」ファイルを使って、調査前降圧薬コードを機序分類したもの
6	P21231		α遮断薬有無	0='無',1='有'	
7	P213		利尿剤有無	0='無',1='有'	
8	P2144		ACE阻害剤有無	0='無',1='有'	
9	P2149019		Ca拮抗薬有無	0='無',1='有'	
10	P215		その他の血圧降下剤有無	0='無',1='有'	

附表5 合併症

データセット名: dcomp

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	mgapp	A4	合併症コード	"M" + 再審査用病名コード上3桁	

附表6 合併症グループ化データ

データセット名: dis_class

	変数名	型	内容	コード	備考 ・コードに合せて変換 ・同一データの削除
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	gappei_f		合併症有無	0='無',1='有'	
5	M070		ウイルス肝炎	0='無',1='有'	070
6	M139		感染病・寄生虫症のその他	0='無',1='有'	001～139(他)
7	M140		新生物	0='無',1='有'	140～239
8	M250		糖尿病	0='無',1='有'	250
9	M272		脂質代謝異常	0='無',1='有'	272
10	M279		内分泌・栄養・代謝疾患・免疫障害のその他	0='無',1='有'	240～279(他)
11	M280		血液及び造血器の疾患	0='無',1='有'	280～289
12	M290		精神障害	0='無',1='有'	290～319
13	M320		神経系の疾患	0='無',1='有'	320～359
14	M360		感覚器の疾患	0='無',1='有'	360～389
15	M401		高血圧性疾患	0='無',1='有'	401～405
16	M410		虚血性心疾患	0='無',1='有'	410～414
17	M427		不整脈	0='無',1='有'	427
18	M431		脳内・くも膜下出血	0='無',1='有'	430～432
19	M433		脳梗塞	0='無',1='有'	433,434
20	M435		その他の脳血管疾患	0='無',1='有'	435～438
21	M440		動脈・細動脈・毛細管の疾患	0='無',1='有'	440～448
22	M459		循環系のその他	0='無',1='有'	390～459(他)
23	M493		喘息	0='無',1='有'	493
24	M519		呼吸系のその他	0='無',1='有'	460～519(他)
25	M531		消化性潰瘍	0='無',1='有'	531～534
26	M535		胃炎・十二指腸炎	0='無',1='有'	535
27	M570		肝(臓)障害	0='無',1='有'	570～573
28	M574		胆・胆道の障害	0='無',1='有'	574～576
29	M579		消化系のその他	0='無',1='有'	520～579(他)
30	M580		腎炎・ネフローゼ	0='無',1='有'	580～589
31	M590		泌尿器系のその他	0='無',1='有'	590～599
32	M600		生殖器系の疾患	0='無',1='有'	600～629
33	M630		妊娠、分娩及び産じよくの合併症	0='無',1='有'	630～676
34	M680		皮膚及び皮下組織の疾患	0='無',1='有'	680～709
35	M714		関節症(RA、OA)	0='無',1='有'	714～716
36	M739		筋骨格系・結合組織のその他	0='無',1='有'	710～739(他)
37	M740		先天異常	0='無',1='有'	740～759
38	M760		周産期に発生した主要病態	0='無',1='有'	760～779
39	M780		症状、兆候及び診断名不明確の状態	0='無',1='有'	780～799
40	M800		損傷及び中毒	0='無',1='有'	800～999

附表7 アレルギー

データセット名: alrgy

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤,4=ACE,5=Ca	
4	allrgy_f		アレルギー有無	0='無',1='有'	
5	alrgy1		薬物アレルギー有無	0='無',1='有'	
6	alrgy2		その他アレルギー有無	0='無',1='有'	

附表8 併用薬

データセット名: co_drug

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤,4=ACE,5=Ca	
4	dhei	A	併用薬	"D" + 薬剤コード上7桁	
5	hei_s_y		併用薬:投与開始日(年)	西暦年下二桁	
6	hei_s_m		併用薬:投与開始日(月)		
7	hei_s_d		併用薬:投与開始日(日)		
8	hei_e_y		併用薬:投与終了日(年)	西暦年下二桁	
9	hei_e_m		併用薬:投与終了日(月)		
10	hei_e_d		併用薬:投与終了日(日)		
11	d_start		併用開始日(本剤投与開始日より)		「-1」は本剤投与開始前
12	d_end		併用終了日(本剤投与開始日より)		「-1」は本剤投与開始前

附表9 併用療法

データセット名: wthtr

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤,4=ACE,5=Ca	
4	heiryo_f		併用療法有無	1='有'	「有」のオプザベーションのみ
5	wtrt1		食事療法有無	0='無',1='有'	
6	wtrt2		運動療法有無	0='無',1='有'	
7	wtrt3		その他の併用療法有無	0='無',1='有'	

附表10 併用薬グループ化データ

データセット名: co_d_class

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	・コードに合せて変換 ・同一データの削除
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	heidrg_f		併用薬有無	0='無',1='有'	
5	C11		中枢神経系用薬(C114を除く)	0='無',1='有'	「d_code」ファイルを使って、併用薬コードを機序分類したもの 薬剤分類コード表にない降圧薬コードは個別に対応
6	C114		解熱鎮痛消炎剤	0='無',1='有'	
7	C211		強心剤	0='無',1='有'	
8	C2121		不整脈用剤	0='無',1='有'	
9	C21230		β遮断薬	0='無',1='有'	
10	C21231		α遮断薬	0='無',1='有'	
11	C213		利尿剤	0='無',1='有'	
12	C2144		ACE阻害剤	0='無',1='有'	
13	C2149019		Ca拮抗薬	0='無',1='有'	
14	C215		その他の血圧降下剤	0='無',1='有'	
15	C217		血管拡張剤	0='無',1='有'	
16	C218		高脂血症用剤	0='無',1='有'	
17	C219		その他の循環器官用薬	0='無',1='有'	
18	C22		呼吸器官用薬	0='無',1='有'	
19	C23		消火器官用薬(C232を除く)	0='無',1='有'	
20	C232		消化性潰瘍用剤	0='無',1='有'	
21	C24		ホルモン剤	0='無',1='有'	
22	C31		ビタミン剤	0='無',1='有'	
23	C33		血液・体液用薬(C391, C394, C396を除く)	0='無',1='有'	
24	C391		肝臓疾患用剤	0='無',1='有'	
25	C394		痛風治療剤	0='無',1='有'	
26	C396		糖尿病用剤	0='無',1='有'	
27	C44		アレルギー用薬	0='無',1='有'	
28	C50		生薬・漢方製剤	0='無',1='有'	
29	C60		病原性物に対する医薬品	0='無',1='有'	
30	C90		その他	0='無',1='有'	

附表11 血圧

データセット名: bp

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	・コードに合せて変換 ・同一データの削除
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	year		観察日:日付(年)	西暦年下二桁	
5	mon		観察日:日付(月)		
6	day		観察日:日付(日)		
7	sbp		収縮期血圧		
8	dbp		拡張期血圧		
9	pls		脈拍数		
10	bp_days		投与開始日からの日数	28	

附表12 血圧時期データ

データセット名: bp_gp

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	day0		投与開始日からの日数		
5	sbp0		SBP	投与開始日	
6	dbp0		DBP		
7	pls0		脈拍数		
8	day1		投与開始日からの日数		
9	sbp1		SBP	1ヶ月頃	
10	dbp1		DBP		
11	pls1		脈拍数		
12	day2		投与開始日からの日数		
13	sbp2		SBP	2ヶ月頃	
14	dbp2		DBP		
15	pls2		脈拍数		
16	day3		投与開始日からの日数		
17	sbp3		SBP	3ヶ月頃	
18	dbp3		DBP		
19	pls3		脈拍数		
20	day6		投与開始日からの日数		
21	sbp6		SBP	6ヶ月頃	
22	dbp6		DBP		
23	pls6		脈拍数		
24	day12		投与開始日からの日数		
25	sbp12		SBP	12ヶ月頃	
26	dbp12		DBP		
27	pls12		脈拍数		

附表13 副作用

データセット名: adr

	変数名	型	内容	コード	備考
1	ID	A	識別番号(新)	プロジェクト番号+通し番号	プロジェクトごとに通し番号を付与
2	prj	A3	プロジェクト番号		降圧薬については、「B」に続けて番号を付与
3	typ_d_bp		機序コード	1=β遮断薬,2=α遮断薬,3=利尿剤, 4=ACE,5=Ca	
4	se_type	A9	副作用種類(J-ART)	"J"+J-ARTコード	
5	s_e_kika	A	器官別大分類(J-ART)		
6	s_e_ha_y		副作用発現日(年)	西暦下2桁	
7	s_e_ha_m		副作用発現日(月)		
8	s_e_ha_d		副作用発現日(日)		
9	s_e_jyu		副作用重篤度	1='軽微',2='中等度',3='重篤'	
10	s_e_hen		投与変更	1='継続',2='減量',3='休薬',4='中止'	
11	s_e_syo		処置	0='無',1='有'	
12	s_e_ten		副作用転帰	1='回復',2='軽快',3='未回復', 4='後遺症',5='死亡',6='その他'	
13	s_e_ing		副作用因果関係	0='無',1='疑い',2='有'	
14	llt_code	A	LLTコード(MedDRA)		「J-ART→MedDRA」テーブルを使って、 J-ARTから変換したコード
15	inc_day		副作用発現までの日数		

別紙

【別紙 1：第22回国際薬剤疫学会要旨】

507. Effect of Concomitantly Used CYP-3A4 Inhibitors in Patients Treated with Calcium Channel Blockers

Takeshi Mayama,¹ Toshiharu Fujita,² Masanori Yoshida,³ Takuyuki Matsumoto⁴. ¹*RAD-AR Council Japan, Chuo-ku, Tokyo, Japan;* ²*Department of Epidemiology, National Institute of Public Health, Wako, Saitama, Japan;* ³*SciStat Inc., Nagasaki, Japan;* ⁴*Daiichi Pharmaceutical Co, Ltd., Chuoku, Tokyo, Japan.*

Background: As previously reported*, we have established large database (ca 125 000 cases) on 19 marketed antihypertensive drugs, including calcium channel blockers (CCBs). This database was established using submitted data for Drug Use Investigations, conducted by pharmaceutical companies, under the Japanese Drug Re-examination System. We now study using this database, from various points of view, aiming to enhance appropriate use of drugs, especially focused on safety information in depth.

*Fujita, et al. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2005; 14: 41–46.

Objectives: It is known that CCBs are mainly metabolized by CYP-3A4. We made observational study to see using our database, whether CYP-3A4 inhibitors affect in the patients treated with CCBs.

Methods: Out from the database, we picked out about 17,500 patients who receive CCB. Using ‘the P450 Table of Indiana University (<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>)’, we categorized them into 4 groups as follows: concomitantly used CYP-3A4 enzyme-inhibitor, CYP-3A4 enzyme-inducer or other concomitant agents, and no concomitant.

Results: Comparison with the frequency of adverse drug reaction (ADR), odds ratio to no-concomitant use group gave the outcomes as: 1.21 in the group of agents without influence to CYP-3A4; 2.14 (p.0.079) in the group receiving CYP-3A4 inhibitors; and 2.65 (p.0.002) in the group receiving CYP-3A4 inducers.

Conclusions:

Our study’s outcome shows that the group of concomitantly receiving CYP-3A4 inhibitors showed higher tendency of ADR in comparison to the groups of: no-concomitant use, and with non-influential agent to CYP-3A4. Although, when CYP-3A4 inducers are used, it showed even higher expression of ADR with statistical significance. At this moment, most of concomitantly used CYP-3A4 inducers were classified as steroids and anti epileptic drugs. About this unexpected result from our preliminary analysis, we are now under more precise investigations.

【別紙 2：第22回国際薬剤疫学会要旨】

632. The Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Therapy of Antihypertensive Drugs

Chieko Ishiguro,¹ Toshiharu Fujita,² Takeshi Mayama,³ Takashi Omori,¹ Tosiya Sato¹.

¹*Biostatistics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan;* ²*Epidemiology, National Institute of Public Health, Saitama, Japan;* ³*RADAR Council, Japan, Chuo-ku, Tokyo, Japan.*

Background: Antihypertensive drugs and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are often used together because they are treatments of the common diseases of hypertension and arthritis. Though it is expected pharmacologically that NSAIDs interact with antihypertensive drugs differently, it have not been clarified.

Objectives: To investigated the interaction of NSAIDs with several classes of antihypertensive drugs in patients with essential hypertension.

Methods: We used ‘The Anti-hypertensive Drug Database’ established by the RAD-AR Council, Japan., which is the collection of data from the Drug Use Investigation conducted by Japanese pharmaceutical manufacturers. We identified patients with essential hypertension who had been newly initiated the antihypertensive drug therapy. We compared compared the ‘User’ (n.301) who were prescribed NSAIDs with the ‘Non-user’ (n.903) randomly selected as controls with frequency matching. Low-dose aspirin users were excluded. The endpoint was ‘the change in systolic blood pressure (SBP)’ from the baseline to the 2 month later. Simple comparisons of the change in SBP between the User and the Non-user and multiple regression analyses to adjust several confounding factors were conducted.

Results: Data were collected for a total 1,204 of patient, of whom 364 were prescribed _-blockers (BBs), 60 diuretics, 628 ACE inhibitors (ACEIs), and 152 calcium channel blockers (CCBs). In total patients, the adjusted difference of change in SBP between the User and the Non-user was 2.88mmHg (95% CI: 0.89, 4.87), which meant that, in the Non-user, SBP was more decreased from baseline than in the User. In the patients administrated BBs, the difference was 0.37mmHg (95%CI: _3.24, 3.98), diuretics 6.11mmHg (95%CI: _3.16, 15.37), ACEIs 3.85 mmHg (95%CI: 1.16, 6.66), CCBs 3.50mmHg (95%CI: _2.03, 9.02).

Conclusions: The effectiveness of antihypertensive drugs was attenuated by co-administration of NSAIDs. But the differences of the effect of NSAIDs between different classes of antihypertensive drugs were not clear, because the effect of NSAIDs on patients administrated BBs were varied by 4 different Drug Use Investigations, and the sample sizes of diuretics and CCBs were small.

【別紙 3: 第12回日本薬剤疫学会学術集会要旨】

使用成績調査データベース構築とその活用：
ACE 阻害薬による咳嗽発生の関連要因の検討

統計数理研究所¹⁾、くすりの適正使用協議会²⁾
藤田利治¹⁾、鈴木龍夫²⁾、北村重人²⁾、真山武志²⁾

【使用成績調査データベース】 薬剤疫学に利用できるデータベース構築を目指して、2000年度以来、「くすりの適正使用協議会」では降圧薬と経口抗菌剤についての使用成績調査のデータ提供依頼を製薬企業に行っている。現在、降圧薬については14万人を超える使用経験のデータベース、経口抗菌剤の9万人超のデータベースが構築されている。なお、再審査結果の通知前においてもデータ提供を促進するため、厚生労働省の担当課と協議を行い、適合性調査が終了した品目については再審査結果の通知前であってもデータ提供は差し支えないことを確認している(図)。

図 使用成績調査のデータ提供の依頼文書

平成17年1月

(製薬企業) 市販後調査担当部長 様

拝啓

・・・・ 略 ・・・・

そのため、再審査申請がなされ、医薬品医療機器総合機構における「適合性調査の終了が通知された品目」につきましても、製薬企業の市販後調査関係者の皆様に当該研究へのデータの提供を今後お願いしたいと考えております。厚生労働省医薬食品局の審査管理課および安全対策課に相談いたしました結果、適合性調査の終了した品目についてのデータ提供は差し支えないことを確認いただきました。

早期からのデータ提供によりデータベース化を進めて、医薬品の使用経験の情報を有効活用することが、一層の医薬品の適正使用・安全確保につながるものと考えております。つきましては、別紙リストに記載の貴社適合性調査終了品目のデータをご提供いただきたくお願いする次第です。・・・・ 略 ・・・・

敬具

国立保健医療科学院疫学部

藤田 利治

CC.

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
川原 章 様

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
平山 佳伸 様

【目的】 降圧薬の使用成績調査データベースを活用して、ACE 阻害剤の使用中止の大きな原因となっている咳嗽発生の関連要因を、ケース・コントロール研究により検討する。

【方法】 対象は、ACE 阻害剤の使用成績調査において、調査前に ACE 阻害剤の使用のないことが確認された本態性高血圧患者である。調査前の降圧薬使用の情報が調査されていた 4 つの ACE 阻害剤の使用成績調査を用い、調査前に ACE 阻害剤未使用が確認された 26,361 例を解析対象集団とした。ケースは、解析対象集団の中から投与開始 12 週後までに咳嗽が発現した 947 例を選んだ。コントロールは、各ケースの咳嗽が発生した投与後日数において ACE 阻害剤が投与継続中のものをリスク集団として、同じ使用成績調査の中からランダムにケースごとに 3 例を選択した（コントロール 2,841 例）。

関連を検討した要因は、性別、年齢、WHO 高血圧病期分類、BMI、調査前の降圧薬、合併症、併用薬である。統計解析では、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて、単変量解析とともに、有意水準 5% を選択基準とする変数増減法による多変量解析を行なった。なお、BMI については相対的に欠測が多いことから、BMI を除く変数による変数選択と BMI を与えた上での変数選択とを別個に実施した。

【結果】 BMI を除く多変量解析による変数選択の結果、ACE 阻害剤関連の咳嗽発生に関する要因は、女、調査前の降圧薬として β 遮断剤、 α 遮断剤ないし Ca 拮抗剤の使用、脂質代謝異常や呼吸器系の疾患の合併であり、一方、脳血管疾患の合併ではオッズ比が低下していた（表）。BMI を加えた場合、ACE 阻害剤関連の咳嗽発生と肥満が強く関連することが示されたが、肥満と関連が強い脂質代謝異常の合併症は選択されなかった。その他の要因については、ほぼ同様の傾向であった。

【おわりに】 使用成績調査データベースは、比較的高い頻度で発現する有害作用についての関連要因の検討に用いることができ、安全性を勘案した薬剤の適正使用を推進するために活用可能であることが示された。

表 ACE阻害剤使用時における咳嗽発生の関連要因：多変量解析

		条件付き多重ロジスティックモデル		p 値	基準
		オッズ比 (95%信頼区間)			
« BMIを除く変数から選択されたモデル»					
性別	女	2.05 (1.75 , 2.39)	<0.001	BMI	男
調査前降圧薬	β 遮断剤	1.52 (1.20 , 1.92)	<0.001		なし
	α 遮断剤	1.41 (1.02 , 1.97)	0.040		なし
	カルシウム拮抗剤	1.19 (1.02 , 1.39)	0.031		なし
	脳血管疾患	1.39 (1.15 , 1.69)	0.001		なし
合併症	脂質代謝異常	0.65 (0.47 , 0.88)	0.006	BMI	なし
	呼吸器系の疾患	1.70 (1.16 , 2.50)	0.006		なし
	30以上	2.22 (1.82 , 2.72)	<0.001		男
調査前降圧薬	18.5未満	0.84 (0.54 , 1.29)	<0.001 [#]	BMI	18.5-25未満
	25-30未満	1.44 (1.15 , 1.80)			18.5-25未満
	30以上	2.07 (1.26 , 3.40)			18.5-25未満
	β 遮断剤	1.72 (1.28 , 2.33)	<0.001	BMI	なし
合併症	α 遮断剤	1.56 (1.03 , 2.37)	0.037		なし
	脳血管疾患	0.61 (0.40 , 0.92)	0.019		なし
	呼吸器系の疾患	1.80 (1.10 , 2.94)	0.019		なし

#: BMIについてのp値(自由度=3)

平成16年度厚生科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業
「医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法及び企業による
市販後安全管理のあり方に関する研究」

使用成績調査のデータ提供についての依頼文の様式

平成17年1月

(製薬企業) 市販後調査担当部長 各位

拝啓

時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

さて、私は、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究」の一環として、市販後医薬品の適正使用・安全性評価を科学的方法論に基づいて行うための手法及びその体制整備についての検討を行っています。そのひとつとして、「くすりの適正使用協議会」(理事長:海老原格)のご協力を得て、製薬企業が実施した使用成績調査、特別調査等のデータをデータベース化して、適正使用情報として活用できる体制づくりを進めています。

これまでの研究において、12万人を超える使用経験からなる降圧薬のデータベースを試作し、データベース化のための基礎的な検討は既に終了いたしました。市販後調査実施後の可能な限り早い時点でより多くのデータを収集してデータベース化して行くことが、今後の市販後医薬品の適正使用・安全性評価のための課題となっております。

そのため、再審査申請がなされ、医薬品医療機器総合機構における「適合性調査の終了が通知された品目」につきましても、製薬企業の市販後調査関係者の皆様に当該研究へのデータの提供を今後お願いしたいと考えております。厚生労働省医薬食品局の審査管理課および安全対策課に相談いたしました結果、適合性調査の終了した品目についてのデータ提供は差し支えないことを確認いただきました。

早期からのデータ提供によりデータベース化を進めて、医薬品の使用経験の情報を有効活用することが、医薬品の適正使用・安全確保につながるものと考えております。今後とも皆様のご理解とご協力をお願い致します。

まずは、略儀ながら書中をもってお願ひ申し上げます。

敬具

国立保健医療科学院疫学部

藤田 利治

CC.

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

川原 章 様

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

平山 佳伸 様

くすりの適正協議会の活動を支える会員

(企業会員)

アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
エーザイ株式会社
大塚製薬株式会社
キッセイ薬品工業株式会社
協和発酵工業株式会社
興和株式会社
サノフィ・アベントリス株式会社
三共株式会社
塩野義製薬株式会社
第一製薬株式会社
大正製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺製薬株式会社
中外製薬株式会社

日本イーライリー株式会社
日本新薬株式会社
日本ペーリング・イング・ルハム株式会社
ノバルティス フーマ株式会社
ノボ・ノルテ・イスク フーマ株式会社
万有製薬株式会社
ファイザー株式会社
三菱ウェルファーマ株式会社
明治製菓株式会社
ワイス株式会社

26社 (五十音順)

(個人会員)

大野 善三 (医学ジャーナリスト)

三輪 亮寿 (弁護士)

2名 (五十音順)

くすりの適正使用協議会

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町4-2 第23中央ビル5F

TEL:03-3663-8891 FAX:03-36633-8895

ホームページ: <http://www.tad-ar.or.jp/> E-mail: info@rad-ar.or.jp