

---

# **医薬品の使用成績調査等の データベースを使って 疫学研究をやってみましょう**

---



**RAD-AR<sup>®</sup>**  
RISK / BENEFIT ASSESSMENT OF DRUGS - ANALYSIS & RESPONSE

一般社団法人 **くすりの適正使用協議会**

# 医薬品の使用成績調査等のデータベースを使って、疫学研究をやってみましょう

## はじめに

くすりの適正使用協議会（以下、協議会）では、1989年の発足当時から、国内に薬剤疫学研究に利用可能なデータベースがない状況を改善するために、製薬企業が薬の安全性と有効性の検討を目的に実施した前向きの観察研究（使用成績調査等）のデータを2次利用したデータベースの構築に取り組み、現在までに降圧剤、高脂血症用剤等のデータベースが利用可能となりました。

これら協議会のデータベースを使用した薬剤疫学研究も数多く行われ、論文等で公表されていますが、これからは、多くの大学で行われている疫学の授業で気軽に利用できるデータベースとして活用していただきたいと考え、このパンフレットを作成しました。

本冊子の前半では、協議会のデータベースの紹介と薬剤疫学研究のポイントを、協議会のデータベースを用いた薬剤疫学研究を事例にQ & Aの形でまとめてみました。後半には協議会のデータベースを用いた薬剤疫学研究論文の一覧とその概要を掲載しています。

本冊子をご覧いただき、さらに協議会のデータベースを積極的に活用していくだければ幸いです。

# 目 次

<b>Q1</b>	くすりの適正使用協議会のデータベースに関して、 その成り立ちや特徴を教えて下さい。	..... 1
<b>Q2</b>	データベース研究を行うにあたって、その目的 (リサーチ・クエスチョン) はどのように探したら いいのでしょうか。	..... 2
<b>Q3</b>	データベース研究における研究デザイン・解析手法を 教えてください。	..... 4
<b>Q4</b>	データベース研究の結果の使用方法について教えて ください。	..... 6
<b>Q5</b>	協議会データベースの使用手続きについて教えて ください。	..... 7
	<b>協議会 DB を利用した薬剤疫学研究論文一覧と概要</b>	..... 9



## くすりの適正使用協議会のデータベースについて、 その成り立ちや特徴を教えて下さい。

使用成績調査等は、病院で処方される薬（医療用医薬品）での安全性と有効性の検討を目的に、薬の承認後に製薬企業が行う前向きの観察研究です。薬が処方された患者さんを登録して、通常数ヵ月に渡って副作用の発現の有無や治療の効果を調査します。研究結果は、承認後一定期間が経過した後に、安全性と有効性を再確認する再審査の資料として厚生労働省に提出されます。協議会では、会員会社から提供された使用成績調査等のデータを集積し、疫学研究に利用可能なデータベースを構築しました。このデータベースを利用して、データベース研究を気軽に体験してみましょう。より詳しい情報は文献1,2,8を参照してください。

### ● データベースの構築と特徴 :

- ・同じ対象疾患の薬は、調査したデータ項目も類似していることから、これらを集めてデータベースを構築しました。21剤からなる降圧剤データベース、4剤からなる高脂血症用剤データベースがあります。
- ・疾患名、副作用名及び薬剤名をコード化し、標準化を図っています。(使用成績調査の対象薬等、例外があります。)
- ・患者背景、医薬品の暴露期間（開始日、終了日）、副作用（発現日と転帰）、臨床検査値等のデータが含まれています。

### ● データベースの限界 :

- ・症例数は降圧剤データベースで14万例、高脂血症用剤データベースで3万例、観察期間は長い研究でも1年程度です。
- ・薬を使用していない患者のデータは有していません。

### ● データベースから分かること :

- ・該当する医薬品を使用した患者であれば制限を設げずに対象としているので、合併症や併用薬剤等、リアルワールドの患者像がわかります。
- ・降圧剤データベースでは血圧、高脂血症用剤データベースでは血中脂質のデータが含まれており、疾病の治療の経過等がわかります。
- ・副作用の発症時期、発現率等がわかります。



## データベース研究を行うにあたって、その目的（リサーチ・クエスチョン）はどのように探したらいいのでしょうか。

臨床の現場（又は患者さんにとって）において問題となっていること、あるいは問題になりそうなことから考えてみましょう。協議会のデータベースを用いた研究から事例を紹介しますので、参考にしてください。冊子の後半には、該当文献の概要を掲載しています。

### ● NSAIDs併用が降圧治療に及ぼす影響（文献3）

- ・血圧上昇は死亡リスクの上昇と関連しています。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、プロスタグランジンの産生を抑制し降圧剤の血圧降下作用を減弱させるといわれていますが、関節炎に罹患したためNSAIDsを併用している高齢者の高血圧患者では、NSAIDsの併用は降圧治療に影響を及ぼすのでしょうか？

### ●カルシウムチャンネル拮抗薬とCYP3A4阻害薬の併用リスク（文献4）

- ・カルシウムチャンネル拮抗薬（Ca拮抗薬）の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害すると、Ca拮抗薬の血中濃度が上昇し、副作用のリスクが増加すると考えられます。CYP3A4を阻害する薬は数が多いことが知られていますが、Ca拮抗薬とCYP3A4阻害薬とが併用された場合、副作用の発現率は増えるのでしょうか？

### ●ACE阻害薬使用における血中カリウム値上昇のリスク因子（文献5）

- ・ACE阻害薬の副作用に血中カリウム値上昇があります。高カリウム血症は徐脈や心室細動の原因となり、軽度なものは気づかないうちに重症化する恐れがあります。どのような患者では、ACE阻害薬を使用する際に血中カリウム値上昇に注意する必要があるのでしょうか？

### ●高血圧患者における不眠症発現のリスク因子（文献6）

- ・降圧薬で治療している高血圧患者が不眠症になると、高血圧症が悪化して脳・心血管疾患の発症リスクが増大する可能性があります。どのような高血圧患者では、降圧薬服用中に不眠症が発症しやすいのでしょうか？

## ● 高血圧と高脂血症を合併した患者でのスタチンの降圧作用（文献 7）

- ・スタチンには降圧作用もあるという報告がありますが、高血圧と高脂血症を合併した患者では、スタチンは血圧を下げているのでしょうか？

## ● 高齢高血圧患者における多剤薬物療法のリスク（文献 9）

- ・高齢の高血圧患者に多剤薬物療法を行うと、副作用発現リスクが増加するのでしょうか？

## ● 医療情報データによる副作用的中率（文献 10）

- ・電子化された医療情報のデータを利用して、自動的に副作用を検出できないでしょうか？





## データベース研究における研究デザイン・解析手法を教えてください。

データベース研究の代表的な研究デザインとして、コホート研究とネステッドケースコントロール研究について、協議会データベースを用いた研究から事例を紹介します。冊子の後半には、該当文献の概要を掲載しています。

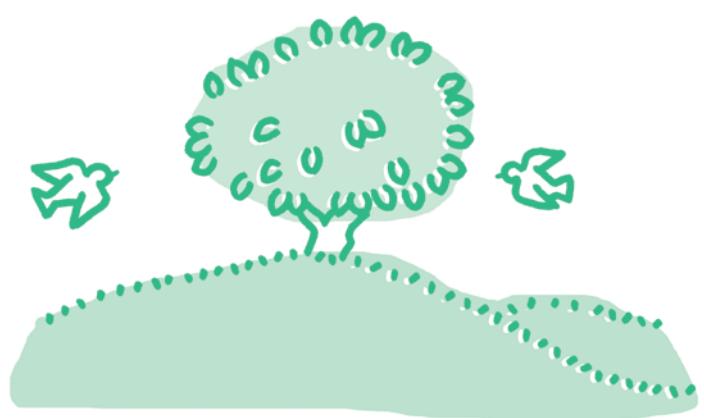
### ● コホート研究

- 降圧剤使用患者を、NSAIDs併用群、NSAIDs非併用群に分けて、血圧の変動を比較検討しました。[\(文献3\)](#)
- 降圧剤使用患者を、スタチンを2週間以上使用した患者と、スタチンを使用していない患者の2グループに分け、血圧の変化を比較検討しました。[\(文献7\)](#)
- 高齢(65歳以上)の高血圧患者を、治療開始時点での処方される薬剤数で、単剤群、2-4剤併用群、5剤以上併用群の3群に分類し、副作用の発現状況を比較検討しました。患者の年齢、性別で調整したポアソン回帰モデルを用いて発現率比と95%信頼区間を算出し、感度分析を行いました。[\(文献9\)](#)

### ● ネステッドケースコントロール研究

- Ca拮抗薬を使用した17,430人の中から、Ca拮抗薬投与12週間で副作用を発現した患者をケースとし、ケース1に対して4の症例比でコントロールをincidence density samplingで抽出し、CYP3A4阻害薬と副作用の関連を、多変量条件付きロジスティック回帰モデルを使って分析しました。[\(文献4\)](#)
- ACE阻害薬を使用した37,372人の中から、降圧薬による高カリウム血症・血中カリウム上昇をケースとし、ケースでのイベント発現日にイベントがなく、かつケースと同じ使用成績調査の症例から、時点マッチングを用いてコントロールを選択しました。ケース1症例あたり、コントロール20症例を無作為抽出し、降圧薬による高カリウム血症発現のリスク因子を条件付き多重ロジスティックモデルにて解析しました。[\(文献5\)](#)

- ・不眠症合併患者 185 名を含む高血圧症外来患者 59,061 人の中から、睡眠薬の新規処方を不眠症発症（ケース）とし、時点マッチングによりケースごとに 10 例のコントロールを無作為抽出し、不眠症発症の関連要因を条件つき多重ロジスティックモデルによる多変量解析を使って検討しました。[\(文献 6\)](#)





## データベース研究の結果の使用方法について教えてください。

安全性、有効性のリサーチクエッションに対して、解析対象集団を適切に設定し、コホート研究や、ケース・コントロール研究を実施することにより、適正使用のための情報提供が期待できます。例えば、副作用についてのリスク要因を明らかにすることにより、患者毎に安全性の高い治療のための情報提供が期待できます。

協議会データベースを用いた研究から事例を紹介します。冊子の後半には、該当文献の概要を掲載しています。

- ・過去の研究で、2.2 mmHg の収縮期血圧の減少は、冠動脈性心疾患による死亡率を4%下げる報告されていることから、NSAIDs併用なし群での血圧低下が併用あり群と比較して2.88 mmHg 大きかったという結果は重要と考えます。[\(文献3\)](#)
- ・外来高血圧患者の降圧薬作用機序別の不眠症発症率、発症時期を推定し、血圧値の変化や関連要因をオッズ比として定量的に示しました。この結果より、臨床において、不眠症発症の関連要因を持つ高血圧患者に対し、作用機序に留意した降圧薬の選択と、不眠症の早期発見が可能と思われました。[\(文献6\)](#)
- ・高齢の高血圧患者において、多剤薬物療法（5剤以上の薬剤併用）は副作用発現リスクを高くすることがわかりました。不必要的薬剤の併用治療が実施されていないか、定期的に観察し、評価することで、高齢者の薬剤の副作用を減らすことが必要と考えます。[\(文献9\)](#)



## 協議会データベースの使用手続きについて教えてください。

### 1. データベース使用申請書に研究計画書を添えて提出してください。

- ・協議会の会員企業以外の方でも、教育機関及び公的な研究機関（独立行政法人格の施設、国公立病院等）の研究者は使用可能です。
- ・データベース使用申請書の様式は協議会のホームページに掲載されています。
- ・研究計画書には、研究責任者および実務担当者の氏名及び所属、研究の目的、研究期間、解析項目、解析内容、解析結果の評価方法、公表の有無等の記載が必要です。
- ・協議会事務局からは、研究計画の立案のために、降圧剤データベースからランダムに1,500例のデータを抽出したお試しデータCDを提供できます。

### 2. 協議会プロトコル検討委員会で審査を行います。

- ・検討委員会のメンバーには薬剤疫学の専門家も含まれています。
- ・審査結果は速やかに連絡します。審査に際し、研究計画書の修正を求めることがあります。
- ・使用を許可する際には使用許可書を発行します。

### 3. 研究計画書の内容に応じたデータをCDにより提供します。データベースの使用料は無料です。

### 4. 研究終了後には、研究報告書の提出をお願いします。

くすりの適正使用協議会のホームページ <https://www.rad-ar.or.jp/> にデータベースの管理規定を掲載していますので、詳細はそちらでご確認ください。

トップ > 薬剤疫学 > データベース構築事業

## その他のご質問について

わからないこと、相談したいこと等、ありましたら、遠慮なく、  
協議会事務局までお問い合わせください。問い合わせ先は冊子の  
裏表紙に記載しております。

以上



## 協議会DBを利用した薬剤疫学研究論文

1. FUJITA, T., MIURA, Y. and MAYAMA, T.. A pilot study to build a database on seven anti-hypertensive drugs. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005; 14(1), 41-46.
2. 藤田利治, 真山武志. 降圧剤の使用成績調査データベース構築とその活用例. 日本統計学会誌 2007; 第36巻, 第2号, 205-217
3. ISHIGURO, C., FUJITA, T., OMORI, T., FUJII, Y., MAYAMA, T. and SATO, T.. Assessing the Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs on Antihypertensive Drug Therapy Using Post-Marketing Surveillance Database. *Journal of Epidemiology* 2008; 18(3), 119.
4. YOSHIDA, M., MATSUMOTO, T., SUZUKI, T., KITAMURA, S. and MAYAMA, T.. Effect of concomitant treatment with a CYP3A4 inhibitor and a calcium channel blocker. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008; 17(1), 70-75.
5. 細田眞理, 藤田利治, 橋口正行, 藤井陽介, 望月眞弓. ACE阻害薬使用による高カリウム血症・血中カリウム上昇の関連要因の検討. *薬剤疫学* 2010; 15: 49-59
6. 田邊直人, 藤田利治, 藤井陽介, 折井孝男. 使用成績調査データベースを利用した高血圧患者における不眠症発症要因に関する検討. *薬学雑誌* 2011; 131(5). 669-677
7. Hashimoto S., Urushihara H., Hinotsu S., Kosugi S., Kawakami K.. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in hypertensive patients treated with blood pressure-lowering agents; retrospective study using an anti-hypertensive drug database. *European Review for medical and Pharmacological Science* 2012; 16:(235-241).
8. 渡辺伸一, 中野泰志, 野村香織. 使用成績調査等データベース構築に関する報告－高脂血症用剤を例として. *薬剤疫学* 2012; 17 (2) 87-97
9. Izumi Sato, Manabu Akazawa. Polypharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives: a retrospective database study. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2013; 5 143-150
10. 此村恵子, 赤沢学. 医療情報データベースを用いた副作用定義の妥当性評価－スタチン系高脂血症用剤の副作用を例として－. *臨床薬理* 2013; 44(3), 193-200

## 文献 1

A pilot study to build a database on seven anti-hypertensive drugs

### 背景・目的

日本には、副作用自発報告制度を補完できる大規模なデータベースが存在しない。

今回、再審査申請目的で製薬企業が実施した使用成績調査等を元に、降圧剤のデータベースを構築することを試みた。

### 方法

協議会会員企業のうち 7 社から、7 品目の降圧剤（Ca 拮抗剤 1 品目、 $\alpha$  遮断剤 1 品目、 $\beta$  遮断剤 2 品目、ACE 阻害剤 3 品目）の 43,565 症例のデータが提供された。

データ項目とカテゴリーを精査した後、日本医薬品カテゴリー分類 (JDCC)、第 9 回修正国際疾病障害死因分類 (ICD-9) および日本副作用用語 (J-ART) に基づきデータを標準化し、調査データを統合した。

### 結果・結論

43,565 症例分の降圧剤データベースを構築した。

仕様の異なるデータを結合する技術とノウハウを確立した。なお、収集症例は 43,565 症例であったが、多くの場合、対象の薬剤と一緒に追加の降圧剤が使用されていたため、投与された降圧剤の合計数は 70,714 に達した。

### 考察

本研究は、再審査制度の下で行われた使用成績調査等のデータをデータベース化するための、パイロット研究として実施した。その結果、仕様の異なるデータを結合する技術とノウハウを確立した。

## 文献 2

### 降圧剤の使用成績調査データベース構築とその活用例

#### 背景・目的

再審査結果通知前のデータ提供に関し、厚生労働省の確認を経て、製薬企業にさらなるデータ提供を要請し、降圧剤データベースを拡大した。また、降圧剤データベースを用いた活用事例を報告する。

#### 方法

文献 1 のパイロット研究と合わせて 17 社から 21 品目の降圧剤、143,509 症例のデータが提供された。

降圧剤データベースの活用事例として、ACE 阻害剤による咳嗽発生の関連要因を、ケース・コントロール研究にて検討した。過去に ACE 阻害剤の使用がない本態性高血圧患者を対象に、ケースは投与開始 12 週後までに咳嗽が発現した 947 人、コントロールはケースの咳嗽が発生した投与後日数において ACE 阻害剤使用継続中のものをリスク集団とし、同じ使用成績調査から時点マッチングで 3 人を選択し、条件付きロジスティックモデルを用いて統計解析を実施した。

#### 結果・結論

多変量解析の結果、咳嗽発現のオッズ比が増大していたのは、女性、BMI、調査前の降圧薬として  $\beta$  遮断剤、 $\alpha$  遮断剤又は Ca 拮抗剤の使用、脂質代謝異常（BMI を除く変数で解析を行った場合）、呼吸器系疾患の合併であり、一方で脳血管疾患の合併はオッズ比を低下させた。

#### 考察

咳嗽のリスク要因のいくつか（女性、呼吸器系の疾患の合併）は、これまでの報告と一致していたが、他で報告されている年齢によるリスクは認められなかった。また、今回報告された他の要因（肥満及び脂質代謝異常の合併症）については、今後の研究による確認が必要である。

## 文献 3

Assessing the Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs on Antihypertensive Drug Therapy Using Post-Marketing Surveillance Database.

### 背景・目的

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、プロスタグランジンの産生を抑制し、多くの降圧剤の降圧作用を妨げる。日本の高齢者で、高血圧および関節炎に罹患した患者は多く、NSAIDsと降圧剤を併用している患者も多いと思われる。血圧の上昇は死亡のリスクの上昇と関連しており、NSAIDs併用患者にとって、適切な降圧剤治療が認識される必要がある。降圧剤治療に対するNSAIDsの影響および降圧剤の種類による違いを評価するために、データベースを使ったコホート研究を実施した。

### 方法

本研究に適した患者のうち、301名をNSAIDs併用群、903名をNSAIDs併用なし群と定義した。降圧剤治療の効果判定は、収縮期血圧の、投与開始時から2ヵ月後の変化量とし、併用群と併用なし群の収縮期血圧の変化量の差を確認した。

### 結果・結論

関節炎を合併している患者の割合は、NSAIDs併用群（16%）が併用なし群（0.1%）より高かった。収縮期血圧の変化量は、併用なし群が2.88 mmHg大きかった。降圧剤の種類別の、併用群と併用なし群の変化量の差は、利尿薬が6.11 mmHgと最も大きく、ACE阻害薬とカルシウム拮抗剤ではそれぞれ3.85 mmHg、3.50 mmHgであり、β遮断薬ではほとんど差がなかった。

### 考察

過去の研究で、2.2 mmHgの収縮期血圧の低下は、冠動脈性心疾患による死亡率を4%下げる報告されており、NSAIDs併用なし群での血圧低下が、2.88 mmHg大きかったという結果は、重要なものである。

## 文献 4

Effect of concomitant treatment with a CYP3A4 inhibitor and a calcium channel blocker

### 背景・目的

グレープフルーツジュースは、Ca 拮抗剤と相互作用があることが明らかになっている。この相互作用は、グレープフルーツジュースの成分がCYP3A4の活性を小腸と肝臓で阻害するために起こる。本研究では、高血圧患者がCYP3A4阻害薬とカルシウム拮抗剤を併用すると、副作用の発現が増えるかを調査した。

### 方法

カルシウム拮抗剤を投与した17,430人の患者を対象とし、ネスティドケースコントロールデザインにより検討した。ケースは、12週間で副作用を発現した患者と定義した。ケース1例に対して4例のコントロールをincidence density samplingにより選択した。最終的に、ケース640例、コントロール2,560例に対し、CYP3A4阻害薬併用と副作用発現の関連を、多変量条件付きロジスティック回帰モデルで検討した。

### 結果・結論

カルシウム拮抗剤単独群に対して、CYP3A4阻害薬併用群の副作用発現のオッズ比(单変量解析)は1.35(95%CI:1.02-1.78)であった。複数の交絡因子で調整した多変量解析のオッズ比は1.53(95%CI:0.95-2.47)であった。

### 考察

カルシウム拮抗剤とCYP3A4阻害薬の併用は、カルシウム拮抗剤単独より副作用の発現リスクを増加させることが明らかになった。副作用の発現リスクの53%増加は、驚くほど高いわけではないが、臨床的に意味のある増加であると言える。

## 文献 5

### ACE 阻害剤使用による高カリウム血症・血中カリウム上昇の関連要因の検討

#### 背景・目的

高度な高カリウム血症は、徐脈や心室細動の原因となり、致命的心停止を引き起こす可能性があるが、軽度な場合は無症状であることが多い、気づかぬうちに重篤化する恐れがある。ACE 阻害薬使用例にて、腎障害が血中カリウム値上昇のリスク因子として報告されているが、大規模な日本人データでの観察研究の報告はない。本研究では、降圧剤データベースを使用して、ACE 阻害薬使用症例における高カリウム血症・血中カリウム上昇に関連する要因を評価した。

#### 方法

リスク要因の検討として、ネステッドケースコントロール研究を行った。コントロールはケースの有害事象発現日にイベントがなく、かつケースと同じ使用成績調査から、時点マッチングによりケース 1 例あたり 20 例をランダムに抽出した。リスク因子について、条件付き多重ロジスティックモデルにて多変量解析を行った。

#### 結果・結論

高カリウム血症・血中カリウム上昇は ACE 阻害薬で 64 症例、 $\beta$ 遮断薬で 1 例認められ、発現率は  $4.57 / 1000$  人年であった。発現時期別では 0 ~ 90 日が  $5.21 / 1000$  人年、91 ~ 180 日が  $3.77 / 1000$  人年、181 ~ 270 日が  $3.18 / 1000$  人年であった。

64 症例をケース、1,280 症例をコントロールとして、リスク要因を検討した。多変量解析において有意であった変数は、腎炎・ネフローゼ、泌尿器系のその他の障害、併用薬の利尿薬であった。

#### 考察

ACE 阻害薬は高カリウム血症・血中カリウム上昇の発現割合が著しく高いことが判明した。

高カリウム血症・血中カリウム上昇は、使用開始 3 カ月以内に注意することが重要であるが、本研究結果より、3 カ月を越えてからも注意を要することが示唆された。

リスク要因を多変量解析によって検討した結果、腎炎・ネフローゼ、泌尿器系その他の障害の合併症、利尿薬の併用があげられたが、腎機能低下の程度を考慮した解析なども望まれる。

## 文献 6

### 使用成績調査データベースを利用した高血圧患者における不眠症発症要因に関する検討

#### 背景・目的

高血圧患者では不眠症により高血圧が悪化し、脳・心血管疾患発症リスクが増大する可能性がある。高血圧患者の不眠症発症に関する薬剤疫学的検討は十分に行われていないことから、降圧剤服用下の高血圧患者における不眠症発症の関連要因を探索的に検討した。

#### 方法

降圧薬データベースの、不眠症患者 185 例を含む高血圧症外来患者 59,061 例を研究対象とした。不眠症発症の定義は睡眠薬の新規処方とした。不眠症発症の関連要因の探索には、ネスティッドケースコントロールデザインを用い、時点マッチングによりケース毎に 10 例のコントロールを無作為抽出し、条件付き多重ロジスティックモデルによる多変量解析を実施した。

#### 結果・結論

不眠症発症率は  $0.77 / 100$  人年であった。不眠症発症時期は、降圧薬の服用開始から 2 週目が最も多く 5 週目で半数に達した。不眠症発症リスク (OR, 95% CI) は、ACE 阻害薬と比較し  $\alpha$  遮断薬 ( $2.38, 1.14 - 4.98$ ) 及び  $\beta$  遮断薬 ( $1.54, 0.99 - 2.39$ ) では増大し、Ca 拮抗剤 ( $0.62, 0.43 - 0.90$ ) は減少していた。さらに、女性 ( $1.76, 1.27 - 2.44$ )、胃・十二指腸疾患の合併 ( $2.35, 1.14 - 4.86$ ) あるいは筋骨格系・結合組織疾患の合併 ( $2.43, 1.23 - 4.79$ ) でリスクは増大した。

#### 考察

本研究では、外来高血圧患者の降圧薬作用機序別の不眠症発症率、発症時期を人年法で推定し、血圧値の変化や関連要因をオッズ比として定量的に示した。この結果より、不眠症発症の関連要因を持つ高血圧患者に対し、作用機序に留意した降圧薬の選択と不眠症発症の早期発見が可能になると考えられる。

## 文献 7

Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in hypertensive patients treated with blood pressure-lowering agents; retrospective study using an anti-hypertensive drug database.

### 背景・目的

高血圧症と脂質異常症は独立した動脈硬化の危険因子であり、Framingham studyに代表される疫学研究は、これら2つの疾病に罹患した患者は動脈硬化疾患の極めて高いリスクを有していることを示している。

本研究では日本人の降圧剤データベースを用い、高血圧症患者におけるスタチンの血圧低下作用を検討した。併せて、スタチンによる血圧低下作用に対する降圧剤の種類の影響を検討した。

### 方法

降圧剤使用3ヵ月後の収縮期と拡張期の血圧変化を主要評価項目として、スタチン使用者（2週間以上スタチンを使用した患者）とスタチン非使用者を、多変量ロジスティックモデルにより比較した。更に、スタチンの脂質低下作用に対する降圧剤の種類の影響を検討した。

### 結果・結論

条件を満たした3,511名の高血圧患者のうち、1,070名のスタチン使用者と1,974名のスタチン非使用者を対象とした。収縮期血圧の変化はスタチン使用者にて有意に大きかったが（平均差1.63 mmHg, p = 0.03）、拡張期血圧の変化にスタチン使用による有意な影響は見られなかった（平均差0.87 mmHg, p = 0.08）。降圧剤の種類別には、いずれの降圧剤でもスタチン使用患者でより大きな血圧の低下が認められたが、 $\beta$ 遮断剤でみられた有意な拡張期血圧の変化（平均差2.98 mmHg, p = 0.03）を除き、統計学的には有意ではなかった。

### 考察

本研究においては、脂質異常症を合併した降圧剤使用患者におけるスタチンの作用は、統計学的にはギリギリで有意であった。降圧剤の種類による比較では、 $\beta$ 遮断剤を使用している患者での拡張期血圧の低下が最も大きかった。ACE阻害剤やCa拮抗剤を使用している患者では有意な変化はみられなかった。降圧剤により作用に違いがみられた理由として、血管拡張作用の有無である可能性が考えられた。

## 文献 8

### 使用成績調査等データベース構築に関する報告 －高脂血症用剤を例として－

#### 背景・目的

自発報告制度は、医薬品と副作用との因果関係の仮説をたてるきっかけとなるが、副作用が発現しなかった患者の情報が無いため、リスクを定量的・相対的に比較することが困難である。本報告では、高脂血症用剤の使用成績調査等データベースについて、構築プロセスとデータベースの特徴およびその活用例について紹介する。

#### 方法

会員企業から高脂血症用剤の使用成績調査等データの提供を受け、データ加工（様式変換、コード変換等）を経て調査データを統合した。さらに、データ検証を実施し、データの件数や定義（桁数、型、Not Null 制約等）、データ間の整合性等について確認した。

#### 結果・結論

32,157 症例からなる高脂血症データベースを構築した（女性 63.5%，平均年齢 61.7 歳）。83.3% の患者が合併症を有しており、全体の約 3 / 4 は調査対象の医薬品以外の医薬品を併用していた。重篤な副作用は 311 件（脳梗塞 13 件、肺炎 9 件、心不全増悪 8 件、肝機能障害 8 件、肝障害 8 件、心筋梗塞 8 件等）見られた。治療の効果を検査値の推移でみると、投薬開始後 1 カ月で LDL 値が低下し、その後維持されていることが確認できた。

#### 考察

本データベースには、レセプトデータでは得られない医薬品の曝露期間、副作用と転帰、検査値が含まれる。PMDA が提供する医薬品副作用データベースと比較した場合、医師が評価した副作用情報が含まれる点は共通だが、本データベースは薬剤の投与例数が判明している点が異なる。しかし、全体として症例数が少なく、稀な疾患の特定は困難であると考えられる。また、長期の観察データが少なく研究利用する際の限界となっていることから、引き続き各社へデータ提供を依頼している。

## 文献9

Polypharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives: a retrospective database study

### 背景・目的

日本では高齢者高血圧患者に多剤を併用する薬物療法が一般的である。

本研究は、多剤薬物療法（5剤以上の薬剤併用）を行うと副作用発現リスクが増加するという仮説をたて、確認することを目的として実施した。

### 方法

降圧剤データベースの65歳以上の高齢者高血圧患者を対象に、レトロスペクティブ研究を実施した。

治療開始時点での処方薬剤数を単剤群、2～4剤併用群、5剤以上併用群に分け、年齢と性別で調整したポアソン回帰モデルにより、単剤群に対する副作用の発現率比と95%信頼区間（CI）を計算した。さらに、感度分析も行った。

### 結果・結論

61,661人の高齢者高血圧患者（男性：41.8%，75歳以上：35.1%）のうち、2,491人（4.0%）に計3,144件の副作用が発現した。副作用発現率（/1万人日）は、単剤群では2.0、2～4剤併用群が5.1、5剤以上併用群では8.6だった。

年齢と性別で調整したポアソン回帰モデルによる発現率比は、2～4剤併用群では2.4（95% CI：2.2～2.6）、5剤以上併用群では4.3（95% CI：3.8～4.8）であった。

日本の高齢者高血圧患者において、多剤薬物療法（5剤以上の薬剤併用）は、副作用発現リスクが高くなることがわかった。

### 考察

上記を踏まえ、患者に不必要的薬剤の併用治療が実施されていないかを定期的に観察し、評価することが必要と考える。

## 文献10

### 医療情報データベースを用いた副作用定義の妥当性評価 - スタチン系高脂血症用剤の副作用を例として

#### 背景・目的

医薬品による副作用の評価は、患者特性や臨床情報を総合的に判断する必要があるが、自発報告や電子化された医療情報では、活用できる情報に限界がある。

今回、使用成績調査等データベースを用いて、診断名や臨床検査値などの客観的な医療情報から副作用を定義した場合の、安全性評価の妥当性について検討した。

#### 方法

高脂血症用剤データベースの、スタチン系薬剤が投与された 26,849 名を対象に、横紋筋融解症と肝機能障害を検討した。医師が副作用ありと評価した患者と、横紋筋融解症では CK 値が基準値を超えた場合、肝機能障害では AST 値と ALT 値が基準値を超えた場合に副作用発生と定義した患者について、陽性的中度を求めた。さらに、臨床検査値の基準値を変化させることで、感度分析を実施した。

#### 結果・結論

横紋筋融解症の陽性的中度は 10.0%、肝機能障害の陽性的中度は 44.9% であった。感度分析では検査値の閾値を上昇させることにより、陽性的中度は変化した。

#### 考察

横紋筋融解症の陽性的中度が低かった理由は、CK の推移だけではなく総合的な臨床判断が必要な副作用であること、本来の発現率が低いこと及び必要な検査データがデータベースに存在しなかったことが考えられた。肝機能障害の陽性的中率が比較的高く、検査データによる客観的判断がある程度可能であることが確認された。

検討対象時期により結果が異なる可能性があるが、本データベースは、長期にわたる時系列データの評価が可能であり、安全対策の効果検証などを行うための貴重な情報元となりうる。

## 製薬企業会員 23 社

旭化成ファーマ株式会社	興和株式会社	中外製薬株式会社
アステラス製薬株式会社	サノフィ株式会社	東和薬品株式会社
アストラゼネカ株式会社	塩野義製薬株式会社	日本新薬株式会社
アツヴィ合同会社	第一三共株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
エーザイ株式会社	大正製薬株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
大塚製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	マルホ株式会社
キッセイ薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
協和発酵キリン株式会社	田辺三菱製薬株式会社	

## 賛助会員 2 社

シミック株式会社  
株式会社ズー

## 個人会員 5 名

### 一般社団法人 くすりの適正使用協議会とは

くすりの適正使用協議会は、くすりのリスクとベネフィットを検証し、社会に提示することで患者さんのメリットに寄与することを目的に、1989年に研究開発指向型製薬企業11社によって設立されました。

創設当初より、医薬品の本質を評価する学問「薬剤疫学」の普及、医薬品適正使用情報「くすりのしおり®」の提供など、医薬品の本質の理解促進と正しい使い方の啓発活動を行つてまいりました。

2012年度からはキーコンセプトを「医薬品リテラシー\*の育成と活用」と定め、活動を行っています。

\*医薬品リテラシー：医薬品の本質を理解し、医薬品を正しく活用する能力



## 一般社団法人 くすりの適正使用協議会

〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町一丁目4番2号 日本橋Nビル8階

電話：03-3663-8891 FAX：03-3663-8895

URL <http://www.rad-ar.or.jp/> MAIL [info@rad-ar.or.jp](mailto:info@rad-ar.or.jp)

2016年9月