

# 薬物間相互作用から予測される有害事象に関する薬剤疫学的研究

明治薬科大学公衆衛生・疫学研究室 教授  
赤沢 学

この度は研究のご支援ならびに発表の機会を与えていただき、有り難うございます。

## 【スライド-1】

「薬物間相互作用から予測される有害事象に関する薬剤疫学的研究」ということで発表させていただきます。

## 【スライド-2】

これはご存知の通りですが、医薬品の安全性評価に関しては、例えば新薬の承認申請を目的にした臨床試験（治験）では、患者さんは限られていますし、十分な追跡時間はない。また、薬が世の中に出てからどのような副作用が起こったかということは、安全性情報の報告制度というものが、何人に副作用が出たかという情報はありますが、何人に薬が使われて、その発現率がどうかということは、なかなか情報がありません。

それで現在、例えば保険請求のデータとか、病院のカルテ情報、もしくは患者登録の情報等、いわゆる電子化された医療情報のデータベースを使って、医薬品の安全性評価をするという薬剤疫学的な研究が、徐々に行われてきています。

当然、PMDA（国）のほうでも、「では、こういう研究をどうやってやったらいいか」ということを示すためのガイドラインを作っているのが現状です。ただやはり、限られた医療情報を使って医薬品の安全性…特に有害事象の定義というところはまだまだ色々な問題がありますので、今回はその妥当性を含めて、検討させていただきました。

## スライド-1

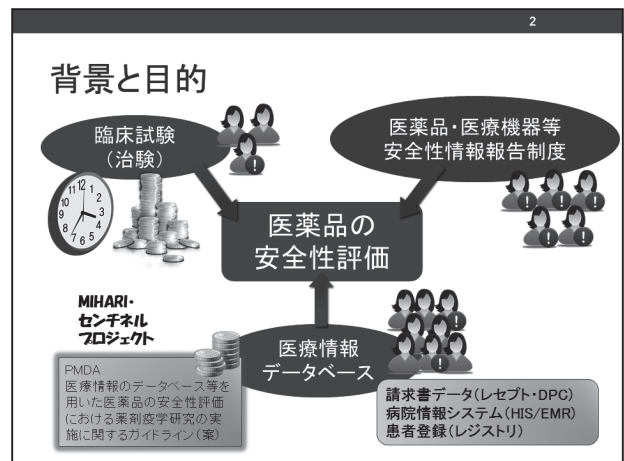
1

### 薬物間相互作用から予測される有害事象に関する薬剤疫学的研究

明治薬科大学 赤沢 学  
makazawa@my-pharm.ac.jp

第20回ヘルスリサーチフォーラム 研究成果発表 2013年11月30日(東京)

## スライド-2



### 【スライド-3】

使ったデータは2つあります。

1つ目はメディカル・データ・ビジョン社のデータです。2004年から2010年まで、35,000件。これは高脂血症の薬剤を使っている患者さんに限っています。このデータの特徴は、保険請求のデータに加えて臨床検査値、特に血液検査のデータを含むというところで、これが普通と違っているところです。

もう1つは、くすりの適正使用協議会が作っているデータベースです。こちらは製薬企業が行った使用成績調査等のデータを有志の企業から提供を受けて、データを蓄積しているものです。こちらも高脂血症用剤のものを使っています。約30,000件ほどあります。このデータをどうして使ったかと言いますと、やはりお医者さんが副作用と判断した結果が含まれていますし、また臨床検査値等のデータもありました。

### スライド-3

3

## 研究方法(1):医療情報データベース

### メディカル・データ・ビジョン社(MDV)のデータベース(DB)

- 医療機関(16施設)より提供されたデータ
- 試験期間: 2004年~2010年
- 症例数: 35,903例
- 請求書データ、医薬品、病名、臨床検査値(血液検査)データ含む

### くすりの適正使用協議会(RAD-AR)のデータベース(DB)

- 会員企業より提供された高脂血症用剤の使用成績調査等のデータを集積したもの
- 試験期間: 1983年~2008年(5プロジェクト)
- 症例数: 32,157例
- 医師が評価した副作用、臨床検査値データ含む

### 【スライド-4】

このデータを使って、横紋筋融解症という高脂血症の薬(特にスタチン系です)に(希ですけれども)見られる重篤な有害事象を取り上げました。横紋筋融解症は筋肉の痛みや脱力などの臨床所見とか、腎機能障害を起こすということもありますけれども、薬剤疫学の研究では、CK値の上昇ということで定義されている報告もあります。

今回はこのデータベースを使い、有るものと無いものもありますが、診断名(ICD-10とか標準病名)、お医者さんから申告のあった副作用名、先ほどのCK値の異常(基準値の10倍ということで定義しています)、また、実際に使っている薬が中止したか変更されたか、入院治療があったかどうか、腎機能障害が起こったかどうか、ということで色々な条件を組み合わせながら、副作用の定義(有害事象の定義)を行いました。

### スライド-4

4

## 研究方法(2):有害事象の定義

### 横紋筋融解症

- 重篤副作用疾患別対応マニュアル:骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、**筋肉の痛みや脱力**などを生じる病態。その際、血液中に流出した大量の筋肉の成分(ミオグロビン)により、腎臓の尿細管がダメージを受ける結果、**急性腎不全**を引き起こすことがある。
- 薬剤疫学研究: **CK値の上昇**として評価されることが多い。

### 診断根拠

- 診断名(ICD-10コード、標準病名)
- 副作用名(MedDRAコード)
- クレアチンキナーゼ(CK)値:基準値上限の10倍
- 処方薬の中止・変更、入院治療、腎障害

### 【スライド-5】

これが結果です。

1つ目のデータベースです。スタチン系の薬剤を使った患者さんの中から、まずは診断

名もしくは臨床検査値の無い方は除外しました。また、今回はスタチン系の薬を使い始めた方を対象にしたいと考えていましたので、(こちらに書いてありますが) ある程度データベースの中から使っていない期間が確認できた患者さんのみを入れています。

対象集団18,000人の中で横紋筋融解症として診断があった方が27人、CK値の10倍以上の異常値があった方が20人です。当然このCK値を上昇させる他の合併症もありますので、こちらのほうも分母から除いてあります。

この結果、両方の定義に当てはまる患者さんも多いので、全体で43人。発現率を計算しますと、1000人年あたり1.02人という結果でした。

【スライド-6】

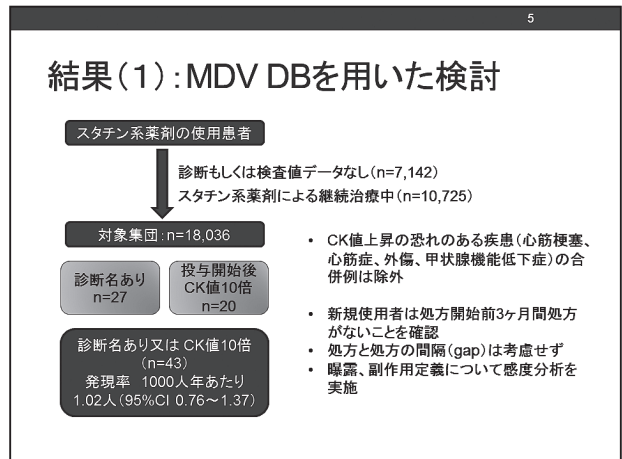
主題である薬物間相互作用…つまり添付文書等で「相互作用の恐れがある薬剤」(一番多いのがフィブレート系の薬剤ですが)が投与期間中に有ったものと無いものと区別して発現率を計算しています。

1000人年当たり1.69人と0.99人で違いがあるように見えますが、実は「相互作用の恐れがある薬物治療あり」のほうの副作用発現件数が、患者さんの数も少ないので3件しかないということで、比較的な検討は今回は行っていません。

【スライド-7】

感度分析として、いくつかの横紋筋融解症の定義を行いました。なぜかと言うと、論文を投稿した際に査読者の方から、例えば「CK値が10倍では大きすぎるのではないか。5倍はどうだ」、「治療薬中止とか変更があった例はどうだ」、「腎機能障害があった人はどうだ」、「入院ありの人はどうだ」と、色々データを示してくださいという指摘をいただきましたので、今回これを感度分析としてお

スライド-5



スライド-6

薬物間相互作用と発現率

	相互作用の恐れのある薬物治療あり	相互作用の恐れのある薬物治療なし
症例数	2,430	15,606
追跡期間(人・年)	1,776	40,418
副作用発生数	3	40
発生割合	0.12	0.26
発現率(95%信頼区間)	1.69 (0.54 to 5.24)	0.99 (0.73 to 1.35)

相互作用の恐れのある薬剤:  
benzafibrate (256), fenofibrate (262), clonofibrate (1), clarithromycin (1,688), erythromycin (77), telithromycin (2), fluconazole (22), itraconazole (125), fostuconazole (31), voriconazole (11), cyclosporine (66), amiodarone (93), saquinavir/ritonavir (0), atazanavir (0), etravirine (0), and efavirenz (0).

スライド-7

感度分析結果(査読者との合意)

横紋筋融解症の定義	症例数	発現率(95%信頼区間)
診断名もしくはCK値10倍	43	1.02 (0.76 to 1.37)
治療中止例	10	0.24 (0.13 to 0.44)
処方変更例	3	0.07 (0.02 to 0.22)
腎障害あり	17	0.40 (0.25 to 0.65)
入院あり	17	0.40 (0.25 to 0.65)
診断名もしくはCK値5倍	87	2.06 (1.67 to 2.54)
診断名のみ	27	0.64 (0.44 to 0.93)
CK値10倍のみ	20	0.47 (0.31 to 0.73)
CK値5倍のみ	68	1.61 (1.27 to 2.04)
処方なし期間 開始前6ヶ月	40	1.04 (0.76 to 1.41)
処方なし期間 開始前12ヶ月	31	1.05 (0.74 to 1.50)
スタチン系薬剤の休薬期間(gap)考慮	39	1.03 (0.75 to 1.40)

示しています。

実は一番数が多いものとしては1000人年当たり2人、一番少ない中止と処方変更まで含めると0.3人ということで、やはり副作用の定義を変えていくと、有害事象発現率のバラツキが結構大きいというのが正直なところです。

### 【スライド-8】

それもあって、2つ目のデータベースの研究では、今度は、同じようにスタチン系の薬を使った患者さんの中から、除外基準にあてはまる患者さんを除いた24,000人ほどのデータを使い、この中で副作用の診断があったものが4人、CK値異常が20人です。この「医師による診断」というところがこの研究のミソでして、そのお医者さんが診断されたものと、臨床検査値の異常値から推定されるものがどれくらい同じか違うかというのを確認しています。全体的な発現率としては1000人年当たり0.92人と、先ほどと同じような結果です。

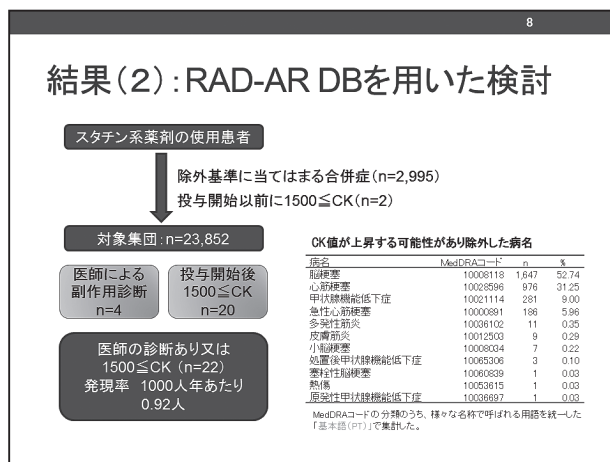
### 【スライド-9】

検査値の異常が確認された方は全体で20人です。この中で実際に医師が横紋筋融解症と報告された方は2人です。計算すると陽性的中度は10%にしかありません。

### 【スライド-10】

何故こういうことが起こるのだろうかと気になりましたので、この症例については、経時的な変化でどのような薬剤をいつからいつまで使ったか、副作用の報告はどうなっているか、いつ行われたか、また、検査値の推移について、このようなチャートを作りました。全例ではないのですが、有害事象の恐れがあるもの全てに作って、どういう結果かという

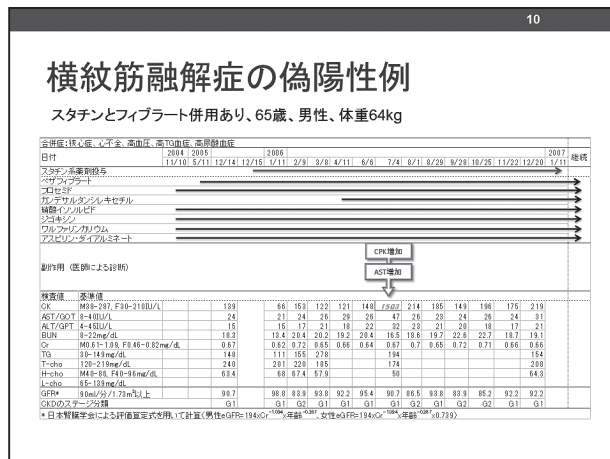
### スライド-8



### スライド-9



### スライド-10



ことを確認しています。

この患者さんですと、確かにCK値の異常はみられますが、実は薬剤の投与を継続しているにもかかわらず検査値は自動的に下がっていったということで、横紋筋融解症としての診断がなかったのではないかと推測しています。

【スライド-11】

まとめです。

今回、レセプト情報を利用することを仮定して、2つの課題を見出しました。

ある程度当たり前と言える結果なのですが、1つは、副作用の定義としては、医師の診断とか臨床検査値の異常から副作用であろうと考えられるものについて、レセプトの病名と一致しないものが結構ありました。本来はこういうレセプト病名と原資料に戻った照合をすれば一番

よいのですが、個人情報の問題からそれは難しい。少なくとも妥当性の評価として、先ほどお示したように、一例一例少し丁寧に見ていただいて、例えばお医者さんと専門医の方と相談した上で定義していく必要があるのではないかと考えています。

もう1つはデータ期間です。今回の目的は、薬物間相互作用の恐れのある薬剤がどのくらい副作用発現率を増やすかということの主眼で始めたのですが、実際は添付文書上では併用禁忌もしくは原則併用禁忌となっている薬剤が多いです。ですから、今回やったような検討の期間では、もうすでに実際の臨床の中では使われなくなっていた。今、レセプトデータとか、色々な医療情報データが使えるようになってきましたけれども、やはりこのような薬剤の有害事象を評価するためには、添付文書の情報が変更される前も含めて、ある程度、長期間のデータの集積が必要ではないかと考えています。

【スライド-12】

いずれの研究も、BMJ OPEN、臨床薬理という雑誌にすでに掲載されていますので、ご興味のある方は読んでいただければと思います。

スライド-11

11

## まとめ / 結論

**レセプト情報等を利用した副作用評価から「2つの課題」**

①副作用定義  
医師の診断や検査値異常から副作用と考えられる症例において**レセプト病名と一致しないもの**が多く認められた。安全性評価に使うためにはレセプト病名・副作用定義の**妥当性評価**が不可欠である。

②データ期間  
薬物間相互作用の恐れのある薬剤は、直近の**添付文書では併用禁忌**となっているものが多い。これらの薬剤による副作用を評価するためには、**リスクが明らかになる前**(添付文書に記載される前)のレセプト情報等を含めて解析する必要があり、**長期間のデータ蓄積**が重要と考えられた。

スライド-12

12

## 研究成果

**BMJ open** Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan: a cohort study conducted using claims database and laboratory information

Chenchen Zhang, Masahiro Kuroki, Shunichi Omi, Yuhji Sugiyama, Takashi Yamamoto

**ABSTRACT** Statin-associated muscle toxicity (SAMS) is a common adverse effect of statins. We conducted a cohort study using a claims database and laboratory information to assess the incidence of SAMS in Japan. The study included 1,000,000 patients who were prescribed statins between 2010 and 2015. We found that the incidence of SAMS was significantly higher in patients who were prescribed high-dose statins compared to low-dose statins. The incidence of SAMS was also significantly higher in patients who were prescribed statins for a longer duration compared to shorter duration. Our findings suggest that high-dose statins and long-term use of statins are associated with a higher risk of SAMS.

**医師情報データベースを用いた副作用定義の妥当性評価**  
—スタチン系降脂薬服用時の副作用を例として—

佐藤 聖, 桑田 裕

Drug Safety Evaluation Using a Healthcare Information Database: Using Claims-Based Adverse Drug Reaction as Examples

Kazuo KOGOMEI\*† and Masahiro AKASAKA\*

**Background:** Healthcare information databases are available to help for drug safety evaluation. However, the definition of adverse drug reactions (ADRs) is not standardized. We conducted a cohort study using a claims database and laboratory information to assess the incidence of ADRs in Japan. The study included 1,000,000 patients who were prescribed statins between 2010 and 2015. We found that the incidence of ADRs was significantly higher in patients who were prescribed high-dose statins compared to low-dose statins. The incidence of ADRs was also significantly higher in patients who were prescribed statins for a longer duration compared to shorter duration. Our findings suggest that high-dose statins and long-term use of statins are associated with a higher risk of ADRs.

---

## 質疑応答

**座長：** 先生のご研究ではレセプトでの病名に問題があるとご指摘もされていましたが。結局、本来はカルテの情報がきちんと開示されないといけないと思いますが、制限がある以上、実際的なところはなかなか難しく思います。先生は、今後さらにより的確な情報を得るために、どのようにお考えになっておられますか。

**赤沢：** 一つは、我々のように外部の研究者がレセプトと原資料の照合をするのは、これは許されない。ただ、医療機関の中では、実はそれは可能なのです。医療機関の中で、お医者さんの判断であるカルテ情報とレセプト情報がどのくらい一致しているかということ、できる方にはぜひやっていただきたいと思っています。もう一つは、数の多いデータを使うと、量的な評価だけをやられる方が多いのですが、一例一例を見ていくと、ある程度中身がわかる部分もあります。どうしても定量的な評価だけをやりたがる傾向があるのですが、一例一例チャートを作って評価していくということがあっていいのかなと考えています。

**座長：** そうですね。

**会場：** 患者さんを見ていると、CKが1000とか1500にポツとなる人って結構いますよね。例えば前の日にゴルフに行ったとか、引越したとか、それから全く原因が分からないまま1000ぐらい上がることがあります。やはり先生がおっしゃるように、一例一例あたって背景を探っていくといけないだろうと思いますね。コメントでした。

**赤沢：** 有り難うございます。本来、運動の中身…先ほどの重たい鞆を持ったとか、どうしても電子化された医療情報には無いものもたくさんありますので、その辺も含めて、「限界」と「使えるところ」を分けていけばいいかなと考えています