

Day-1 から Day6 までに投与した制吐処置の記録 (屯用)

制吐処置 (屯用) (商品名)	処置時間 24 時間表記	処置日	投与経路 1. 静脈内 2. 経口 3. 筋肉内 4. 直腸 5. その他	1 回投与量 (単位)
1	時 分	200 年 月 日		
2	時 分	200 年 月 日		
3	時 分	200 年 月 日		
4	時 分	200 年 月 日		
5	時 分	200 年 月 日		
6	時 分	200 年 月 日		
7	時 分	200 年 月 日		
8	時 分	200 年 月 日		
9	時 分	200 年 月 日		
10	時 分	200 年 月 日		
11	時 分	200 年 月 日		
12	時 分	200 年 月 日		
13	時 分	200 年 月 日		
14	時 分	200 年 月 日		
15	時 分	200 年 月 日		
16	時 分	200 年 月 日		
17	時 分	200 年 月 日		
18	時 分	200 年 月 日		
19	時 分	200 年 月 日		
20	時 分	200 年 月 日		

Day-1 から Day6 までの併用薬 / 併用療法

試験薬投与前日 (Day-1) から Day6 までに処置した薬剤 / 療法。ただし、①、②に関しては、指定するページに記載。

① 抗悪性腫瘍薬 ② 制吐処置薬 (※ 補液は除く)

併用薬 / 併用療法名 (商品名)	処方期間 (服用期間) 試験薬投与前日から開始している場合、 または、Day6 終了後も継続している場合は、 継続にチェックしてください。	投与経路 1. 静脈内 2. 経口 3. 筋肉内 4. 直腸 5. 吸入 6. 局所 7. その他	投与量 (単位)	投与法 1. 連用 2. 屯用 3. その他	併用理由 1. 原疾患の治療 2. 合併症の治療 3. 有害事象の治療 (使用目的を記載) 4. その他 (併用理由を記載)
1	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
2	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
3	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
4	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
5	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
6	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
7	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
8	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
9	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
10	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
11	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
12	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
13	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
14	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
15	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
16	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				
17	<input type="checkbox"/> 開始前継続 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了後継続 200 年 月 日				

0-24時間

高等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始時刻を起点として0時間後から24時間後まで

200 年 月 日 時 分から 200 年 月 日 時 分まで

悪心の程度：	嘔吐の回数：	空嘔吐の回数：	排便の回数：
--------	--------	---------	--------

Day2 - Day6

DAY	悪心の程度	嘔吐の回数	空嘔吐の回数	排便の回数
Day2				
Day3				
Day4				
Day5				
Day6				

最初に嘔吐性事象が発現した時間

高等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始時刻を起点としてDay6まで

高等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与後、0-120時間までの期間での嘔吐性事象の有無 - 有 / 無

初めて嘔吐性事象が発現した時刻：200 年 月 日 時 分

初めて吐き気を感じた時刻 200 年 月 日 時 分

初めて嘔吐した時刻 200 年 月 日 時 分

初めて空嘔吐した時刻 200 年 月 日 時 分

健康状態に関するコメント（症状日誌より転記）

DAY	コメント
Day1	
Day2	
Day3	
Day4	
Day5	
Day6	

有害事象

化学療法を始めてから1週間以内に起きた重篤な有害事象 (Grade4以上) について記載する。

有害事象名	発現日及び転帰日	発現状況	程度 1 G4 (極めて高度) 2 G5 (死亡)	重篤性 1 非重篤 2 重篤	因果関係 1 関係なし 2 多分関係なし 3 可能性あり 4 多分可能性あり 5 関係あり	処置 1 なし 2 治療 3 入院 4 中止 / 中断 5 その他	転帰 1 回復 2 軽快 3 不変 4 悪化 5 追跡不能
1	発現日 200 年 月 日 転帰日 200 年 月 日	1 単回 2 断続的 3 継続的			因果関係否定理由 <input type="checkbox"/>		継続観察不可能理由 <input type="checkbox"/>
2	発現日 200 年 月 日 転帰日 200 年 月 日				因果関係否定理由 <input type="checkbox"/>		継続観察不可能理由 <input type="checkbox"/>
3	発現日 200 年 月 日 転帰日 200 年 月 日				因果関係否定理由 <input type="checkbox"/>		継続観察不可能理由 <input type="checkbox"/>
4	発現日 200 年 月 日 転帰日 200 年 月 日				因果関係否定理由 <input type="checkbox"/>		継続観察不可能理由 <input type="checkbox"/>
5	発現日 200 年 月 日 転帰日 200 年 月 日				因果関係否定理由 <input type="checkbox"/>		継続観察不可能理由 <input type="checkbox"/>
6	発現日 200 年 月 日 転帰日 200 年 月 日				因果関係否定理由 <input type="checkbox"/>		継続観察不可能理由 <input type="checkbox"/>

経過観察不可能理由：1 他治療を施行し、試験薬との因果関係が評価不可能となった場合、2 原疾患の悪化により、試験薬との因果関係が評価不可能となった場合

3 他院転院等により経過観察が困難となった場合、4 患者から経過観察を拒否された場合、5 その他

因果関係否定理由：1 原疾患によるため、2 抗悪性腫瘍薬によるため、3 その他

コメント欄

有害事象名 No. コメント

高脂血症治療薬の適正使用に関する薬剤疫学的研究

分担研究者：渡邊 裕司（浜松医科大学医学部臨床薬理学講座教授）
研究協力者：後藤真寿美（静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学講座）
研究協力者：内田 信也（静岡県立大学大学院薬学研究科薬剤学講座講師）

研究要旨：

欧米諸国における大規模臨床試験により、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の虚血性心疾患高リスク患者に対する有用性は確立しているが、虚血性心疾患低リスク患者に対する有用性は十分に証明されたとは言えない。また、わが国においてスタチンは多くの患者に投与されているが、スタチン投与患者の背景因子や血清脂質値をはじめとした臨床検査値について実態調査し、スタチン各薬剤間で比較検討した報告はほとんどない。スタチンの適正使用を推進するためにも本薬剤の使用実態を把握することは重要である。

本研究では、浜松医科大学附属病院および静岡県立総合病院におけるスタチン服用患者の背景因子および安全性についてカルテおよび病院オーダリングシステムより調査した。浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者は 569 名、同じくアトルバスタチン服用患者は 289 名、静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者は 376 名、同じくシンバスタチン服用患者は 308 名で、いずれも女性が男性を上回り、虚血性心疾患の既往歴がなく喫煙、糖尿病および高血圧といった虚血性心疾患の危険因子を全く持たない患者が全体の 1~2 割を占めていることが明らかとなった。プラバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンの投与により総コレステロール値はそれぞれ 16%、26%、21%低下し、LDL-C は 23 %、34 %、28%有意に低下した。各スタチン間でコレステロール低下効果の差が認められ、さらに、スタチンのコレステロール低下効果には個人間変動も大きいことが明らかとなった。

本研究より、虚血性心疾患発症のリスクが比較的低いと考えられる患者に対してもスタチンの処方頻度が高いことが示され、今後このような患者群に対するスタチン投与のエビデンス構築が必要と考えられた。またスタチンのコレステロール低下効果の個人間変動の要因として薬物トランスポーターや薬物受容体などの薬物代謝関連遺伝子情報を検討する事も重要と考えられる。

A. 研究目的

高脂血症治療ガイド 2004 年版では、冠動脈疾患の危険因子をもとに患者をカテゴリー分類し脂質管理目標値を設定している。動脈硬化性疾患のリスクは危険因子が増加するに従い指数関数的に増加するため、危険因子の評価が重要になってくる。スタチンの効果もまた患者のベースラインリスクが増加するにつれて大きくなることが示されている。ベースラインリスクが低い患者ではスタチン治療

の有用性は確立しておらず、スタチン治療においては患者のベースラインリスクを考慮した有用性の評価が必要である。

わが国においてスタチンは多くの患者に投与されているが、スタチン投与患者の背景因子や血清脂質値をはじめとした臨床検査値について実態調査し、スタチン各薬剤間で比較検討した報告はほとんどない。スタチンの適正使用を推進するためにも本薬剤の使用実態を把握することは重要である。

わが国では1989年にプラバスタチン(メバロチン[®])が発売されて以来、シンバスタチン(リポバス[®])、フルバスタチン(ローコール[®])、アトルバスタチン(リピトール[®])およびピタバスタチン(リバロ[®])が臨床適用されている。これらスタチンは高脂血症治療薬の85%以上の圧倒的シェアを占め、このうちプラバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンの3種類が日本のスタチン市場の9割以上を占めている。本研究では特に使用頻度の高いプラバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンを選択し、浜松医科大学附属病院および静岡県立総合病院の2施設においてこれらスタチンを服用している患者全1542症例の背景因子および臨床検査値をカルテおよび病院オーダーリングシステムより調査した。

B. 研究方法

1) 対象患者

浜松医科大学附属病院において2002年6月から2003年5月の間にプラバスタチン(メバロチン[®])およびアトルバスタチン(リピトール[®])を投与された全患者(581例および292例)中、カルテおよび病院オーダーリングシステムで調査し得た569例および289例と、静岡県立総合病院において2003年1月から2003年12月の間にアトルバスタチンおよびシンバスタチン(リポバス[®])を投与された全患者(400例および312例)中、同じく調査し得た376例および308例を対象とした。また、本研究は浜松医科大学および静岡県立総合病院の両倫理委員会の承認を得て施行した。

2) 調査方法

カルテおよび病院オーダーリングシステムより以下に示した項目について調査した。

調査期間(2003年6月から2004年8月)中の各スタチン最終投与日における対象患者の性別、年齢、身長、体重と喫煙歴ならびに虚血性心疾患、糖尿病および高血圧の既往の有無について調査した。さらにスタチン服用前と調査時における血清脂質値が調査可能であった症例において総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、LDLコレステロール(LDL-C)およびトリグリセリド

(TG)を調査した。スタチン服用前かつ調査時の臨床検査値をカルテないしオーダーリングシステム上から調査することが可能であった症例においては、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、クレアチンキナーゼ(CK)、クレアチニン(s-Cre)、尿素窒素(BUN)、随時血糖(BS)およびヘモグロビンA_{1c}(HbA_{1c})についても調査した。また、body mass index(BMI)は体重(kg)を身長(m²)で割って算出した。

3) 統計解析

データは平均値±標準偏差で表示した。2群間の統計学的有意差検定にはStudent's t-testを用い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。また、多群間の統計学的有意差検定には分散分析(Analysis of variance; ANOVA)を用い、危険率5%未満であった場合Tukey's testを用いて同じく危険率5%未満を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

1) スタチン服用患者の背景

調査したスタチン服用患者の症例数、男女比、年齢、身長、体重、Body mass index(BMI)、スタチン一日投与量、スタチン服用期間をTable 1に示す。

調査した浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者ならびに静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者およびシンバスタチン服用患者における女性の割合はいずれも男性を上回っていた。また、年齢は各群で差は認められなかった。

2) 虚血性心疾患の危険因子

スタチン服用患者における喫煙者数および虚血性心疾患、糖尿病と高血圧の既往者数ならびにその割合をTable 2に示す。

喫煙者の割合は各スタチン投与群で大きな差は認められなかった。アトルバスタチン服用患者における虚血性心疾患の割合は、浜松医科大学附属病院と静岡県立総合病院で差は認められなかった。また、それらの割合はプラバスタチン服用患者およびシンバスタチン服用患者と比較し高い傾向を示した。糖尿病合併の割合は、浜松医科大学附属病院におけ

るプラバスタチンおよびアトルバスタチン服用患者と比較し静岡県立総合病院におけるアトルバスタチンおよびシンバスタチン服用

患者において多いことが示された。高血圧合併患者はいずれのスタチン投与群においても過半数を占めた。

Table 1 Demographics of patients treated with statins

	Hamamatsu University Hospital		Shizuoka General Hospital	
	Pravastatin	Atorvastatin	Atorvastatin	Simvastatin
Number of patients	569	289	376	308
Male / Female	213 / 356 (37% / 63%)	135 / 154 (47% / 53%)	180 / 196 (48% / 52%)	138 / 170 (45% / 55%)
Age [years]	63.9 ± 12.0	62.0 ± 10.9	62.5 ± 12.2	64.0 ± 11.7
Height [cm]	156.3 ± 8.6	157.9 ± 8.4	159.0 ± 8.8	158.8 ± 8.6
Weight [kg]	56.1 ± 10.7	59.1 ± 11.6	60.6 ± 11.8	59.6 ± 11.6
BMI [kg/m ²]	22.8 ± 3.2	23.5 ± 3.4	23.9 ± 3.5	23.5 ± 3.2
Dose [mg/day]	9.0 ± 3.7	10.1 ± 4.3	10.0 ± 2.3	5.7 ± 1.8
Duration receiving statins [years]	4.6 ± 3.7	4.4 ± 3.9	3.8 ± 3.7	6.8 ± 7.1

Data are indicated as number or mean ± SD.

BMI; Body mass index.

Table 2 Risk factors for coronary heart disease

	Hamamatsu University Hospital		Shizuoka General Hospital	
	Pravastatin	Atorvastatin	Atorvastatin	Simvastatin
Smoking habit	94 (19%)	52 (22%)	75 (22%)	45 (16%)
History of disease				
Coronary heart disease	132 (23%)	105 (36%)	140 (37%)	93 (30%)
Diabetes mellitus	199 (35%)	103 (36%)	196 (52%)	138 (45%)
Hypertension	347 (61%)	156 (54%)	247 (66%)	191 (62%)

Table 3 Patients with and without coronary heart disease

	Hamamatsu University Hospital		Shizuoka General Hospital	
	Pravastatin	Atorvastatin	Atorvastatin	Simvastatin
Male				
Without CHD	133 (23%)	65 (23%)	103 (27%)	81 (26%)
With CHD	80 (14%)	70 (24%)	77 (21%)	57 (19%)
Female				
Without CHD	304 (53%)	119 (41%)	133 (35%)	134 (44%)
With CHD	52 (9%)	35 (12%)	63 (17%)	36 (12%)

CHD; Coronary heart disease

3) 虚血性心疾患の既往歴と性別

スタチン服用患者における虚血性心疾患の既往の有無を男女別に Table 3 示す。

いずれのスタチン投与群においても女性で虚血性心疾患の既往がない一次予防の患者が最も高い割合 (35~53%) を占めた。

4) 年齢分布と虚血性心疾患の既往の割合

スタチン服用患者の年齢分布と虚血性心疾患の既往を男女別に Fig 1 に示す。

49 歳以下の患者は、浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者の 10.7%、アトルバスタチン服用患者の 10.4%、静岡県

立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者の 13.8%、シンバスタチン服用患者の 9.1% であった。また、女性と比較し男性では虚血性心疾患の既往者が低年齢から認められた。スタチン服用患者のうち虚血性心疾患の既往がなく、虚血性心疾患の危険因子 (喫煙、糖尿病および高血圧) を全く持たない患者の割合は、浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者の 20.8%、アトルバスタチン服用患者の 19.9%、静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者の 10.2%、シンバスタチン服用患者の 16.4% であった。

A) Hamamatsu University Hospital

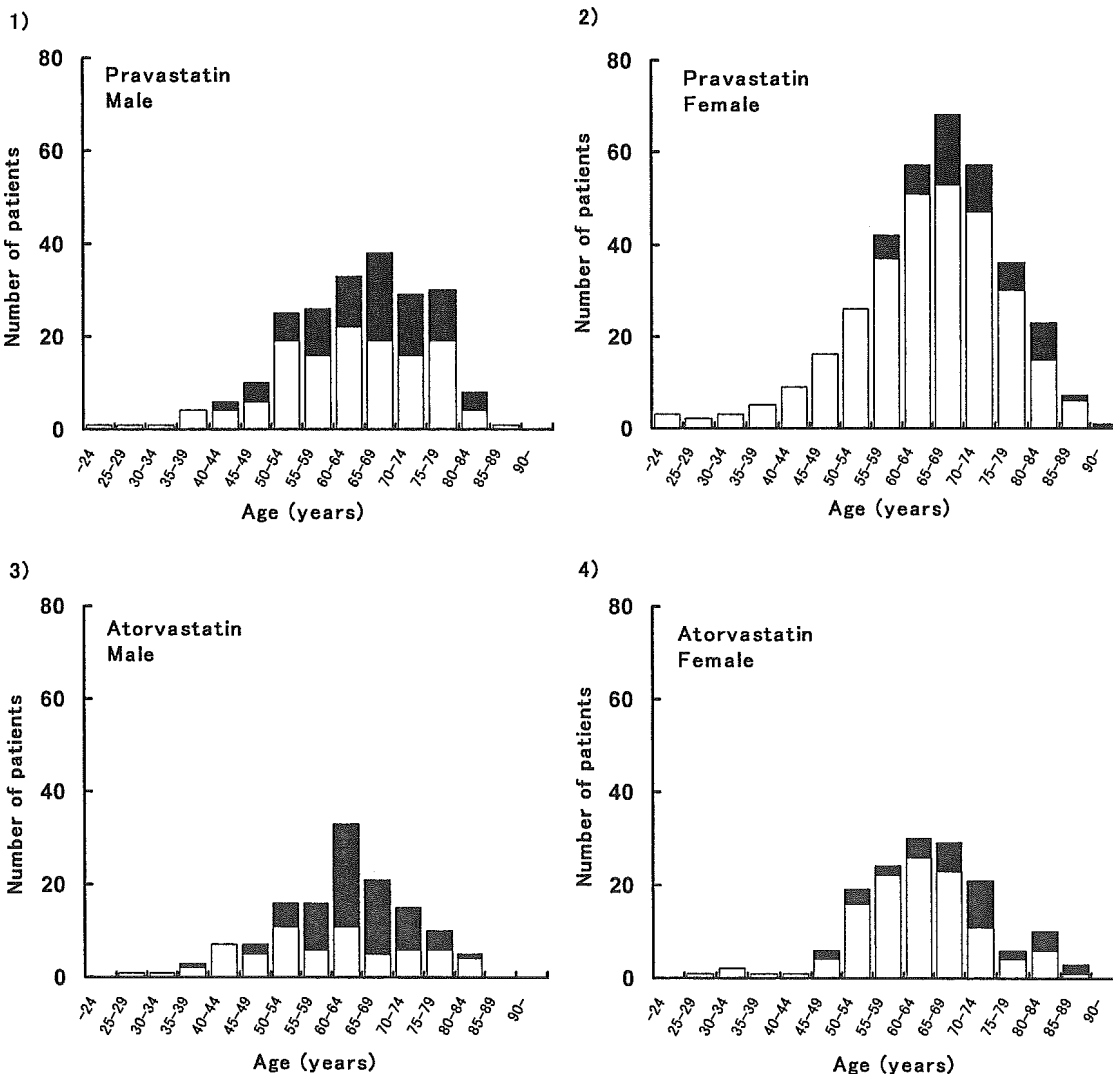


Fig 1-A Age histograms of patients treated with pravastatin (1 and 2) and atorvastatin (3 and 4) in Hamamatsu University Hospital (1 and 3; male patients, 2 and 4; female patients).

□ : Patients without coronary heart disease, ■ : Patients with coronary heart disease

B) Shizuoka General Hospital

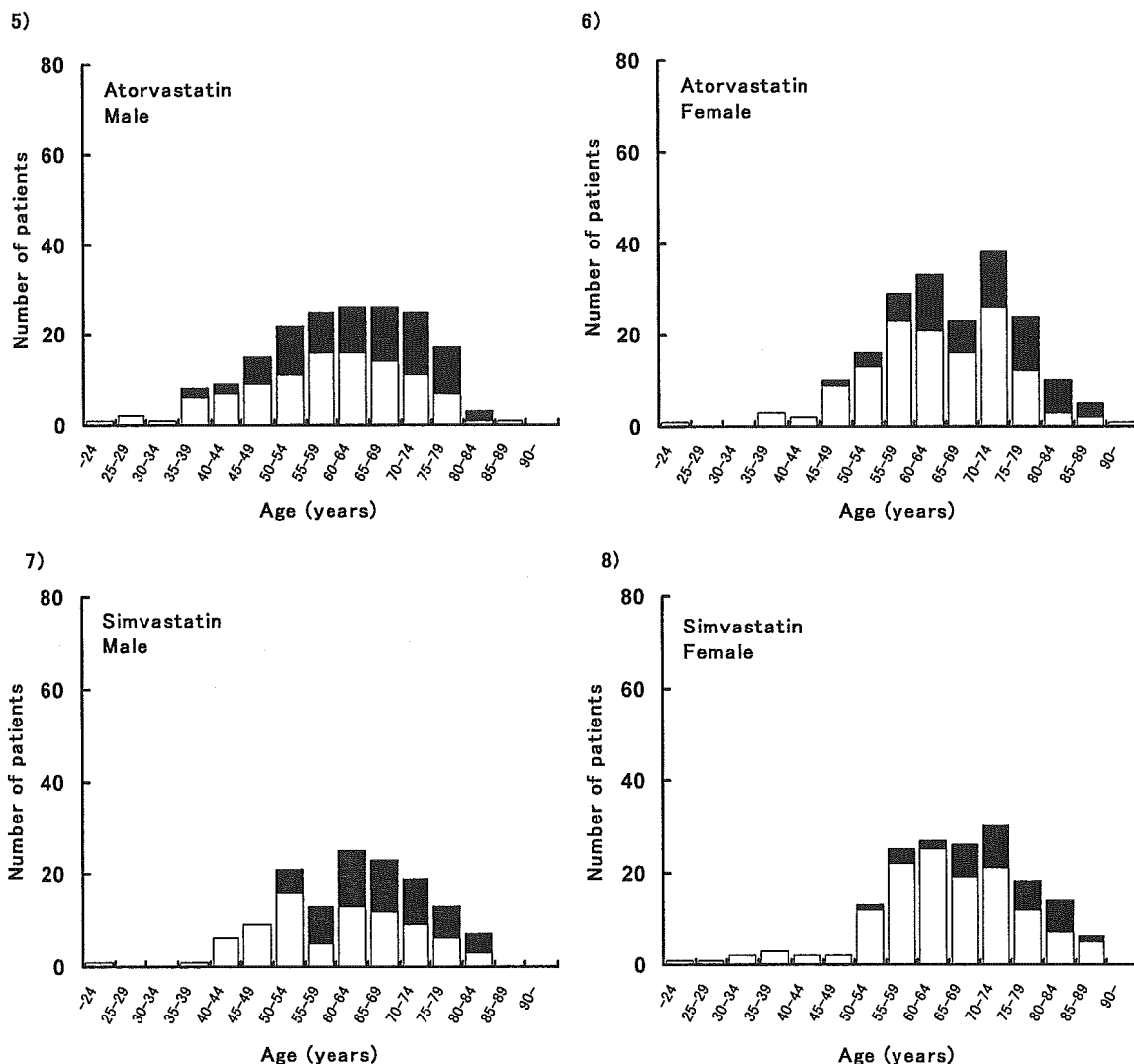


Fig 1-B Age histograms of patients treated with atorvastatin (5 and 6) and simvastatin (7 and 8) in Shizuoka General Hospital (5 and 7; male patients, 6 and 8; female patients).

□ : Patients without coronary heart disease, ■ : Patients with coronary heart disease

5) スタチン服用開始前と服用後の血清脂質値

スタチン服用開始前と服用後の TC 値、LDL-C 値、HDL-C 値および TG 値を Fig 2 に示す。

いずれのスタチン投与群においてもスタチン服用により TC 値、LDL-C 値および TG 値

は有意に低下した。また、浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者および静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者とシンバスタチン服用患者では、スタチン服用により HDL-C 値が有意に上昇した。

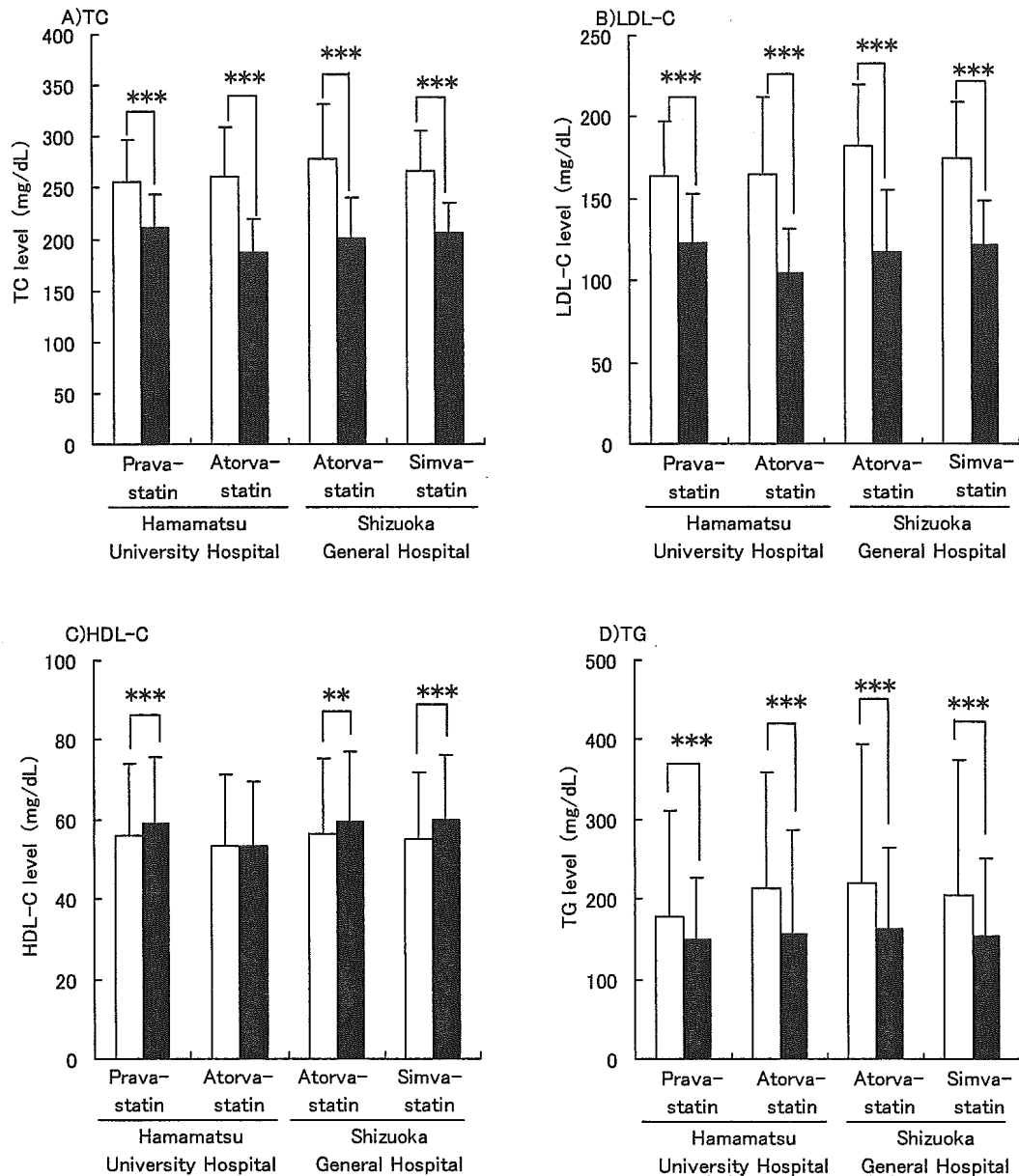


Fig 2 TC (A), LDL-C (B), HDL-C (C) and TG (D) in serum before (□) and after (■) the treatment with statins.

Each column represents mean±SD. **, ***; Significant difference between before and after the treatment with statins ($p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively).

6) スタチンの総コレステロール (TC) および LDL-コレステロール (LDL-C) 低下作用
スタチン服用による TC 変化率および LDL-C 変化率を Fig 3 に示す。

浜松医科大学附属病院および静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者では TC がそれぞれ $-26.4 \pm 15.1\%$ および $-26.8 \pm$

14.5% 低下し施設間で差は認められなかった。プラバスタチン服用患者では $-16.3 \pm 14.5\%$ 、シンバスタチン服用患者では $-21.4 \pm 13.4\%$ TC が低下し、アトルバスタチンの TC 低下作用がプラバスタチンおよびシンバスタチンと比較し有意に大きいことが示された。また、LDL-C に対しても同様の作用を示した。

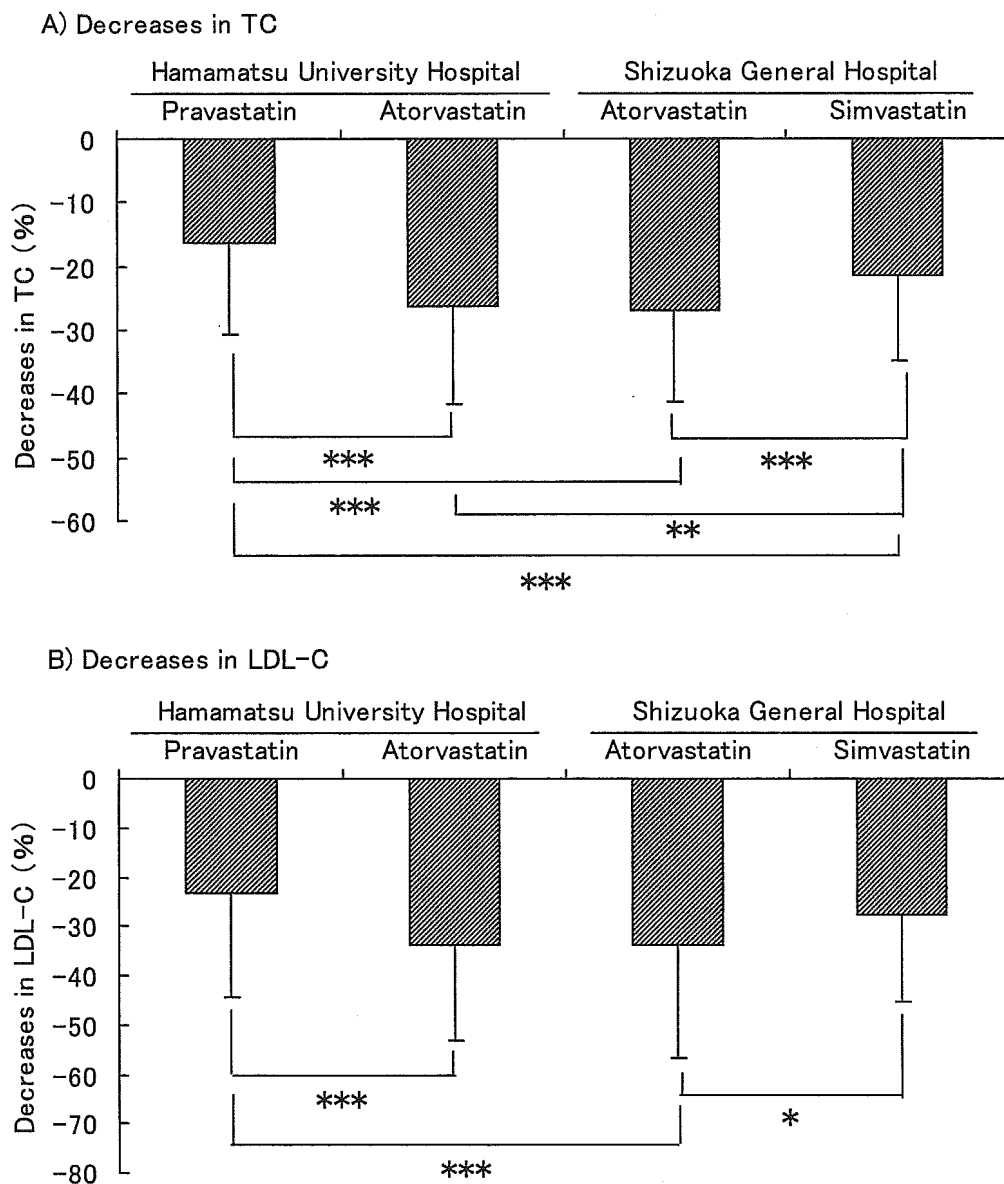


Fig 3 Decreases in TC (A) and LDL-C (B) by the treatment with statins.

Decreases in TC (%) were calculated as follows; $[(TC \text{ after the treatment with statin}) - (TC \text{ before the treatment with statin})] / (TC \text{ before the treatment with statin}) \times 100$. Decreases in LDL-C (%) were calculated as follows; $[(LDL-C \text{ after the treatment with statin}) - (LDL-C \text{ before the treatment with statin})] / (LDL-C \text{ before the treatment with statin}) \times 100$.

Each column represents mean \pm SD. *, **, ***; Significant difference ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively).

7) TC 変化率ヒストグラム

スタチン服用患者の TC 変化率のヒストグラムを Fig 4 に示す。
スタチン服用による TC 変化率は -66 % から 38 % であった。TC 変化率が 0 % 以上の患者は

浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者の 13.6 %、アトルバスタチン服用患者の 8.6 %、静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者の 5.2 %、シンバスタチン服用患者の 7.4 % を占めた。

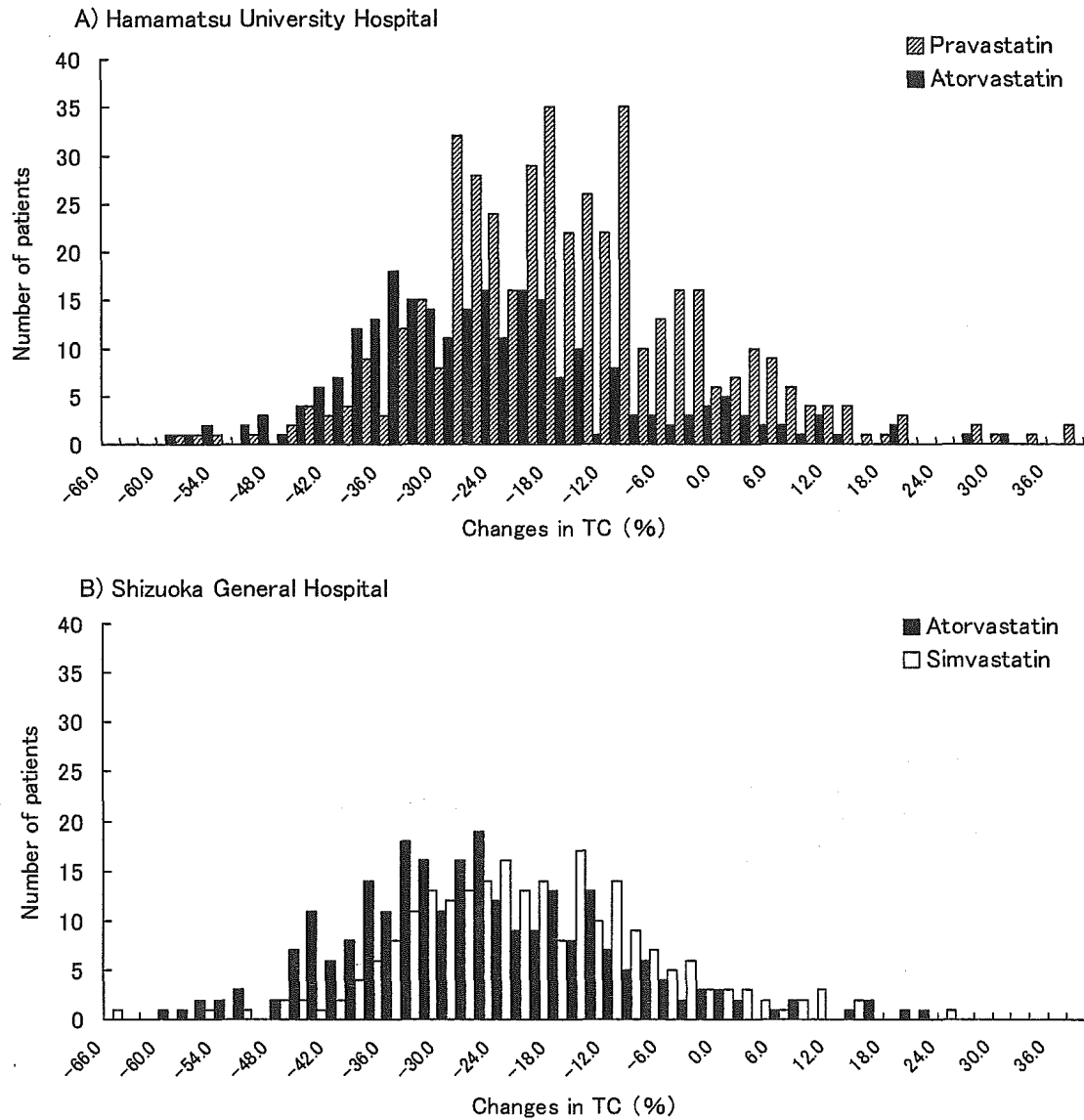


Fig 4 Changes in TC (%) in patients treated with statins in Hamamatsu University Hospital (A) and Shizuoka General Hospital (B).

□: Pravastatin, ■: Atorvastatin, □: Simvastatin

8) スタチン服用による臨床検査値の変動

スタチン服用前後のAST、ALT、CK、BUN、s-Cre、BUN、BS、HbA_{1c}を糖尿病の既往の有無で分類し Table 4 に示す。

浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者とアトルバスタチン服用患者ならびに静岡県立総合病院におけるシンバスタチン服用患者の糖尿病既往あり群において、スタチン服用前と服用後を比較すると s-CRE は有意に上昇した。また、浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者とアトルバスタチン服用患者の糖尿病既往あり群ではスタチン服用前と比較し服用後では BUN が有意に上昇し HbA_{1c} は有意に低下した。

スタチン服用患者の糖尿病既往あり群において、スタチン服用前と服用後を比較すると s-CRE は有意に上昇した。また、浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者とアトルバスタチン服用患者の糖尿病既往あり群ではスタチン服用前と比較し服用後では BUN が有意に上昇し HbA_{1c} は有意に低下した。

Table 4-1 Laboratory data in patients with and without diabetes mellitus before and after the treatment with statins in Hamamatsu University Hospital

	Pravastatin			Atorvastatin		
	Number	Before	After	Number	Before	After
AST	352	23.7±11.5	22.9±11.6	246	23.8±8.6	22.4±7.9 *
DM-	220	24.3±12.7	23.0±10.0	154	23.2±8.1	21.5±6.8 **
DM+	132	22.8±9.2	22.8±13.9	92	24.6±9.3	23.9±9.4
ALT	350	23.7±18.8	21.8±18.2	246	25.4±15.7	23.3±12.5 *
DM-	221	23.0±10.0	21.7±16.8	154	22.6±11.8	21.1±10.7
DM+	129	22.8±12.4	22.2±20.6	92	29.9±19.9	25.4±14.4
CK	308	104±87	111±80	219-	116±90	136±136 *
DM-	192	106±83	108±58	138	107±63	121±135
DM+	116	100±93	115±106	81	133±121	161±134
BUN	338	16.5±6.0	17.5±7.5	231	17.8±9.6	19.0±10.5
DM-	208	16.4±5.2	16.9±6.2	140	17.7±10.3	17.8±8.2
DM+	130	16.8±7.0	18.4±9.1 **	91	18.0±8.4	20.9±13.1 *
s-Cre	330	0.80±0.33	0.87±0.47	225	0.91±0.52	1.01 ± 0.75 ***
DM-	199	0.82±0.30	0.84±0.34	135	0.88±0.42	0.95±0.66 *
DM+	131	0.77±0.37	0.91 ± 0.62 ***	90	0.95±0.64	1.11±0.87 **
BS	225	135±62	130±67	196	121±41	115±32 *
DM-	107	104±19	105±23	107	105±16	103±19
DM+	118	163±74	153±84	89	141±53	130±37
HbA _{1c}	157	6.94±1.75	6.77±1.59	140	6.45±1.42	6.18±1.18 **
DM-	53	5.57±0.49	5.59±0.54	61	5.56±0.75	5.44±0.49
DM+	104	7.64±1.74	7.37±1.61 *	79	7.13±1.45	6.75±1.24 **

Data are indicated as mean±SD. *, **, ***; Significant difference between before and after the treatment with statins (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 4-2 Laboratory data in patients with and without diabetes mellitus before and after the treatment with statins in Shizuoka General Hospital

DM±	Atorvastatin			Simvastatin		
	Number	Before	After	Number	Before	After
AST	164	26.8±17.1	25.6±17.6	130	25.5±11.5	25.5±11.9
DM-	79	26.1±14.0	24.4±10.8	68	24.3±8.5	26.1±13.3
DM+	85	27.4±19.6	26.8±22.1	62	26.8±14.1	24.7±10.1
ALT	160	28.7±22.3	28.7±25.6	129	28.5±20.2	27.0±19.1
DM-	78	29.2±22.1	28.5±29.0	67	27.1±19.9	26.9±21.2
DM+	82	28.3±22.6	28.9±22.0	62	29.9±20.7	27.2±16.8
CK	116	139±161	109±56	88	107±69	122±70 *
DM-	46	120±69	114±53	33	99±50	116±46 *
DM+	70	151±199	106±59	55	112±78	126±81
BUN	188	18.4±8.1	19.6±11.6	149	16.8±7.3	16.7±6.9
DM-	82	17.0±6.8	18.2±11.1	68	15.7±5.5	16.3±8.3
DM+	106	19.5±8.9	20.6±11.9	81	17.7±8.5	17.1±5.6
s-Cre	185	1.06±0.93	1.13±1.14	145	0.84±0.28	0.90±0.39 **
DM-	78	1.03±1.08	1.09±0.82	64	0.86±0.25	0.92±0.44
DM+	107	1.08±0.82	1.16±1.03	81	0.82±0.30	0.88±0.36 *
BS	150	163±77	157±60	82	164±114	149±53
DM-	36	109±20	113±30	21	112±36	107±16
DM+	114	180±80	172±60	61	182±126	164±53
HbA _{1c}	102	7.11±1.93	6.99±2.16	40	7.05±2.18	6.78±0.87
DM-	8	4.91±0.55	5.09±0.52	1	5.0	5.3
DM+	94	7.29±1.89	7.15±2.17	39	7.10±2.18	6.81±0.85

Data are indicated as mean±SD. *, **, ***; Significant difference between before and after the treatment with statins (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, CK; Creatine kinase, BUN; Blood urea nitrogen, s-Cre; Creatinine, BS; Blood sugar, HbA_{1c}; Glycohemoglobin A_{1c}, DM; Diabetes mellitus

D. 考察

本研究では、わが国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを推測する目的で、スタチン服用患者の背景を調査しさらにスタチンが血清脂質値およびその他の臨床検査値に及ぼす影響について検討した。

調査し得た浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者ならびに静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者およびシンバスタチン服用患者はそれぞれ569例、289例、

376例および308例であり、これら症例数は各スタチンの全処方数の94~99%にあたる。今回の対象患者において虚血性心疾患既往歴のある患者は、それぞれ23%、36%、37%および30%であった。現在までに行われている大規模臨床試験から、虚血性心疾患の二次予防におけるスタチン投与の有用性は明確に示されているが、一次予防の場合には二次予防の場合に比べその有用性が低くなることが知られている。今回の調査から、スタチン投与患者の多くが、比較的有用性の低いと考えられる一次予防であることが示された。

虚血性心疾患の危険因子として、高コレステロール血症のほか高血圧、糖尿病、喫煙、加齢、冠動脈疾患の家族歴、低 HDL-C 血症などが挙げられる。また、女性と比較し男性の虚血性心疾患発症率は高いことも知られている。今回の調査から、女性や低年齢者ならびに喫煙、虚血性心疾患、糖尿病および高血圧といった危険因子を全く持たない患者に対してもスタチンを処方されていることが示された。虚血性心疾患に対するスタチン投与の有用性は、患者のベースラインリスクに依存することが明らかにされており、虚血性心疾患の絶対リスクが欧米諸国に比べ低いわが国において一次予防、特にコレステロール血症のみを有する女性患者など低リスク群に対するスタチンの有用性は十分に証明されているとは言えない。今後、このような患者群に対するスタチン投与のエビデンス構築が必要と考えられる。

スタチン服用開始および調査時の血清脂質値の調査から、いずれのスタチンにおいても服用により TC、LDL-C および TG が有意に低下し HDL-C が上昇する傾向を示すことが示され、スタチンの臨床的有用性が確認された。一方、スタチンの投与前後で血清脂質値以外のいくつかの臨床検査値にも有意な変化が認められた。このうち、腎機能検査値 (s-CRE、BUN) の上昇は加齢あるいは糖尿病の自然経過を示しているかもしれない。浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者の糖尿病を発症している群において HbA_{1c} が有意に低下した。本研究では糖尿病の治療開始時期などの調査は行っていないため、HbA_{1c} が低下した理由は明らかではないが、スタチン服用期間中に糖尿病の治療が開始されたのではないかと思われる。また、アトルバスタチン (リピトール®) の添付文書では糖尿病を悪化させることがあるため糖尿病患者には慎重投与となっているが、今回の調査では糖尿病患者における BS や HbA_{1c} の悪化の傾向は認められなかった。

本研究において、プラバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンの投与によって TC はそれぞれ 16 %、26 % および 21 %、LDL-C は 23 %、34 % および 28 % 有意に低下

した。これらの値は欧米および日本で行われた大規模臨床試験での TC 低下率と同程度であることから、それら試験と同様、本研究結果はこれらスタチンの良好なコレステロール低下作用を示すものである。今回の調査において、アトルバスタチンの TC および LDL-C 低下作用は浜松医科大学附属病院および静岡県立総合病院の両施設で差は認められず、またプラバスタチンおよびシンバスタチンと比較し有意に大きいことが示された。アトルバスタチン服用患者の虚血性心疾患既往者がプラバスタチン服用患者およびシンバスタチン服用患者と比較し多いことから、医師がスタチンの効力差を考慮して二次予防の場合には積極的にコレステロールを低下させるために強力なスタチンを処方している可能性が示唆された。

スタチン服用による TC 変化率は広範囲にわたり、スタチンのコレステロール低下効果には個人差があることが明らかとなった。今回の調査では服用期間やスタチンの一日投与量を考慮していないため、これらがスタチンのコレステロール低下効果の個人差の原因となっている可能性がある。一方、スタチンの薬物動態や薬理に関わる薬物代謝酵素、薬物トランスポーターおよび薬物受容体などの遺伝子多型が薬物反応の個人差に関与している可能性も考えられる。

E. 結論

本研究は、横断研究における制限は存在するものの、調査時点でスタチンを服用している患者の多くが虚血性心疾患の低リスク群であることを初めて明らかにしたものである。日本人の、特に虚血性心疾患低リスク患者におけるスタチン投与の有用性は今後証明していく必要があると考えられる。また本研究結果は大学病院のような特定機能病院のものであり、直接わが国全体の処方動向と一致するものではないかもしれない。一般病院や診療所などにおける同様な調査の結果と合わせて考慮する必要があるだろう。

さらに今後の検討課題として、スタチン投与時の薬物効果の個人間変動の要因について、薬物代謝酵素や薬物トランスポーター、また薬物受容体など薬物代謝関連遺伝子の多型解

析も重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡邊裕司: EBM と臨床薬理-エビデンスをどう使う-高脂血症: WOSCOPS, J-LIT 等よりスタチン系高脂血症薬使用「慎重派」
薬理と治療 32(9): 605-606, 2004.
- 2) 内田信也, 渡邊裕司, 後藤真寿美, 前田利男, 橋本久邦, 中野眞汎, 大橋京一: HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin 服用患者におけるリスクファクターと血清脂質値に関する調査 臨床薬理 36: 81-87, 2005.
- 3) Watanabe H., Satoh H., Kosuge K., Nishio S., Hayashi H., Ishizaki T., Ohashi K.:
Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Life Sciences 76: 281-292, 2004.
- 4) Nishio S., Watanabe H., Uchida S., Hayashi H., Ohashi K.: Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertension Research 28: 223-227, 2005.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 (Book)

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	津谷喜一郎		津谷喜一郎	医薬品の適応外 使用－20世紀末 のエビデンス－	ライフサイエンス 出版	東京	2004	189pages
2	川上純一	薬剤情報のあつめ方 とよみ方：医療機 関・大学－EBMの 手法と実践	折井孝男 (編)	これからの薬剤 情報：あつめ方、 よみ方、つたえ 方	中山書店	東京	2005	84-116
3	杉浦宗敏、 中島克佳、 鈴木洋史	ケースレポート5 －東京大学医学部附 属病院	折井孝男 (編)	これからの薬剤 情報：あつめ方、 よみ方、つたえ 方	中山書店	東京	2005	197-204

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (Journal)

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Yoshida N, Yamada A, Mimura Y, <u>Kawakami J</u> , Adachi I	Trends in new drug interactions for pharmaceutical products in Japan	Pharmacoeconomics and Drug Safety	Dec5	(Epub ahead of print)	2005
2	内田信也, <u>渡邊裕司</u>	エビデンスをつかう④ 「医師に対する処方支援サービス」	EBMジャーナル	6(3)	97-102	2005
3	田中(草間)真紀子, <u>鈴木洋史</u>	エビデンスをつかう⑤ 「処方の適切性の評価」(drug auditing).	EBMジャーナル	6(4)	502-507	2005
4	北條泰輔	包括医療制度(DPC)における薬剤部門の役割：国立がんセンターの場合 ～DPC導入と薬剤部の取り組み～	医薬ジャーナル	41(6)	115-120	2005
5	竹村麻耶, <u>川上純一</u> , 足立伊佐雄, 津谷喜一郎	わが国における医薬品使用実態研究へのWHO-ATC/DDD システムの適用：比較可能性の高い測定単位的重要性	医薬品情報学	7(2)	119-120	2005
6	伊賀立二	臨床における薬学の展開－15年の軌跡－	医療薬学	31(1)	1-25	2005
7	津谷喜一郎	医療経済、社会における医薬品の「価値」～医療経済学が目指すこと～	Capsule	79	22-5	2005
8	上谷幸男, 三村泰彦, 竹村麻耶, 野手良剛, 北川洋子, 鳴河宗聡, 安岡彰, <u>川上純一</u> , 足立伊佐雄	MRSA 感染患者に対する抗生剤の使用状況	環境感染	20(Suppl)	155	2005
9	越前宏俊, <u>渡邊裕司</u>	薬物の副作用と相互作用	今日の治療指針 2006	48	1273-1351	2006

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
10	北條泰輔	DPCと薬剤業務	月刊薬事	47(8)	135-142	2005
11	白岩健, 川島今日子, 津谷喜一郎	グローバルゼーションと薬 —薬におけるもうひとつの 「開発」—	公衆衛生	69(11)	908-13	2005
12	渡邊裕司	肺高血圧症の薬物治療—研 究と治療の New Era を迎 えて: PDE-5 阻害薬 (シル デナフィルなど)	心臓	38(2)	105-109	2006
13	川上純一	西欧地域の医薬品制度とオ ランダにおける薬剤師の活 動 —オランダ・ライデン 大学—	東京都病院薬 剤師会雑誌	54(3)	169-175	2005
14	川上純一	EBM と薬物動態 (1) イントロダクション: EBM の考え方	Drug Metab Pharmacokin et	20(3)	39-41	2005
15	津谷喜一郎	知っておくべき新しい診療 理念66: エssenシャル・ メディスン (WHO)	日本医師会雑 誌	134(8)	1522-3	2005
16	渡邊裕司	臨床薬理のトピックス③ シルデナフィルと肺高血圧 症	日本醫事新報	4191	20-22	2004
17	内田信也, 渡邊裕司	臨床薬理のトピックス⑩ イチョウ葉エキスと薬の相 互作用	日本醫事新報	4221	50-52	2005
18	渡邊裕司	臨床薬理のトピックス⑯ アンジオテンシンⅡ受容体 拮抗薬と薬物代謝酵素	日本醫事新報	4247	64-66	2005
19	竹村麻耶, 吉田直子, 今井里佳, 松森智士, 堀雄史, 川上純一, 足立伊佐雄	薬剤師にとって必要なエビ デンス (1)	日本病院薬剤 師会雑誌	41(2)	209-212	2005