

ータを最終集計・解析した。アンケートは、保険薬局についても実施したが、病院薬局については日本病院薬剤師会の協力を得て、日本病院薬剤師会の会員が所属する病床数20床以上の全病院（6755）のうち、ランダムに選択した13都道府県の病院（2753）を対象とした。使用頻度が高い7つの薬（【高脂血症治療薬】〔1〕アトルバスタチン〔2〕プラバスタチン【非ステロイド性抗炎症薬】〔3〕ロキソプロフェンナトリウム〔4〕ジクロフェナクナトリウム【抗菌薬】〔5〕レボフロキサシン【抗アレルギー薬】〔6〕フマル酸ケトチフェン【抗不安薬】〔7〕エチゾラム）を示し、そのうち各施設で任意に選んだ1薬剤について、アンケートに回答した日の月の「前の月」にその薬を使用した患者一覧を〔1〕検索できるか？〔2〕プリントアウトできるか？〔3〕ファイルとして出力できるか？を質問した。アンケートは2005年11月に発送し、中間集計については、平成17年度報告書¹⁾にも記載した。

本報告書では、平成18年度研究に直接関係する病院薬局から得た結果の最終集計・解析結果を報告する。

2. スタチン製剤の有効性と安全性に関するケース・コホート研究のデザイン

E2Eガイドラインにおける「医薬品安全性計画」で重要な位置を占める「比較観察研究」のモデル研究として、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）製剤の有効性と安全性に関する研究をデザインする。モデル研究という性格を考慮し、研究者主導の研究として実施することを前提にデザインを行うこととした。「デザインされた研究を可能な限り実施につなげる」との観点から、その骨子を本分担研究者が作成し、日本薬剤疫学会の「製薬企業と薬剤疫学タスクフォース」において肉付けし、具体化に向けた方策を検討した。

スタチンの安全性と有効性の評価を研究者主導のモデル研究として選択した理由は以下の通りである。第一に、評価には主に臨床検査値を用いることが可能である。第二に、筋障害、肝障害、腎機能障害については、投与開始後比較的短期に発生するので、調査期間を短期間に設定することにより脱落を最小限にとどめることができる。

3. モデル研究

上記研究を実現させるために、関係団体や学会など

の協力体制のあり方を検討した。

（倫理面への配慮）以上のうち、1. のアンケートの実施については、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の審査を受け承認を得て実施した。本モデル研究についても、必要な倫理審査を受けることを計画している。

C. 研究結果

1. 日本で可能なE2Eに沿った比較観察研究の方法論の検討（平成17年度研究の続き）

平成18年2月2日現在の中間集計結果については、平成17年度報告書¹⁾に報告した。病院薬局からの回答率については中間集計では55.5%であったが、最終集計では70.5%（1942/2753）であった。回答した1942病院のうち、指定した7剤から各病院で選んだ1剤を「前の月」に使用した患者一覧を「検索できる」：75.1%（1459/1942）（中間集計：76.8%）〔最終集計の内訳：100床未満：71.2%（431/605）、100床以上400床未満：74.8%（797/1065）、400床以上：84.9%（231/272）〕、プリントアウトできる：64.2%（1246/1942）（中間集計：68.5%）〔100床未満：57.4%（347/605）、100床以上400床未満：65.4%（696/1065）、400床以上：75.7%（206/272）〕、ファイルに出力できる：36.4%（707/1942）（中間集計：40.1%）〔100床未満：25.6%（155/605）、100床以上400床未満：36.3%（387/1065）、400床以上：60.7%（165/272）〕であった。回答率が56%の中間集計時に比べて、回答率が71%の最終集計では「検索できる」「プリントアウトできる」「ファイルに出力できる」施設の割合はいずれも低い、特に「検索できる」施設の割合はいずれも約75%であるなど、大きな変化は見られなかった。

アンケートに示した7剤のうちいずれか1剤を「先月」使用したとして抽出された患者の総数は225,025人であり、検索に要した時間の中央値は病院の規模によらず、3～5分であった。

2. スタチン製剤の有効性と安全性に関するケース・コホート研究のデザイン

①スタチンのケース・コホート研究の背景：スタチンは、高脂血症治療薬として広く使用されているが、横紋筋融解症を含む筋障害、トランスアミナーゼの

上昇などの有害作用を有する。スタチンのもつ筋障害のリスクがフィブレート系薬剤の併用により上昇すること、有害作用の発生は一日投与量が増えると増加することも知られている。2003年8月に米国で発売された、ロスバスタチンの安全性に対しては、これまでスタチンの有害事象として記述されていなかった腎に対する影響（蛋白尿・血尿）が認められたことなどの理由でこれまでのスタチン以上に注目が集まった²⁾。米国FDAは腎機能障害を含めて、ロスバスタチンが他の承認済みのスタチンがもつリスクより大きいとの結果はえられず、腎毒性についても、重篤な腎障害を起こすとのエビデンスは得られなかった、と述べている³⁾。しかし、日本人におけるスタチンの筋・肝・腎に関する有害事象発生を相互比較した結果は不足しており、E2Eガイドラインでいう「重要な不足情報」と考えられる。

- ②スタチンのケース・コホート研究の目的：スタチンの日本人における筋・肝・腎に関する有害事象の発生割合と血清脂質への効果を異なるスタチン間で比較する。具体的にはスタチン新規使用開始後3ヶ月内に起こる以下1) - 3)の割合を求め、異なるスタチン間で比較する：1)CPKの上昇(CPK>10ULN)、2)ALTまたはASTの上昇(ALT>3ULN、AST>3ULN)、3)血尿(定性で+)、蛋白尿(定性で++)、血清クレアチニンの上昇(>1.5mg/dL)。さらに、4)コホートの5%(およびケース)について、使用開始時、開始後1、2、3ヶ月後における血中総コレステロール値とHDL・LDLコレステロール値を求め、血清脂質への効果を複数のスタチン間で比較する。
- ③スタチンのケース・コホート研究の研究計画：本研究は、ケース・コホート研究のデザインを用い、病院内のコンピュータ上の処方記録を使って新規にスタチンを処方された患者を特定する。臨床検査値の調査には各施設に適した方法を用いる。各施設におけるコホートメンバーから無作為に抽出された全コホートの5%のサブコホートとサブコホートに属するか否かにかかわらず、ケース全例について収集する詳細な情報は以下の通り：該当スタチンの一日投与量、スタチン投与開始時点における筋肉疾患、肝疾患、腎疾患、観察期間中の手術、イベント発生日

の併用薬、降圧薬(高血圧患者)、糖尿病治療薬(糖尿病患者)、痛風治療薬(痛風患者)、ACE阻害薬・ARBの使用その他腎障害の可能性のある薬剤の併用、他の高脂血症治療薬、血清脂質値。またケースについては、ケースであることを証拠づけるデータと薬以外の原因の可能性に関するデータを集める。

- ④スタチンのケース・コホート研究の解析：単純な図や表で検討し、最終的にSAS、PHREGプロシージャを用いたCOX回帰モデルによる解析を行い、共変量に関する調整後のイベント発生のハザード比を求める。
- ⑤スタチンのケース・コホート研究がもたらしうる成果：直接的には、わが国における複数のスタチンの安全性と有効性の比較データを得て、治療の質の向上に寄与する。また、わが国で可能な市販後医薬品の比較観察研究の選択肢を増やす。
- ⑥スタチンのケース・コホート研究における倫理審査：本研究については、研究全般に関する倫理審査を中央で受けるとともに、必要に応じて各参加施設において倫理審査を受ける。
- ⑦スタチンのケース・コホート研究におけるパイロット研究：初年度3~5施設でパイロット研究を実施し、次年度に本研究に移行する。全コホートとして2~3万人を特定することを目標とする。

3. モデル研究

日本薬剤疫学会および日本病院薬剤師会学術委員会(学術小委員会)を中心とする関係団体共同の「スタチン系薬剤に関する薬剤疫学研究」プロジェクトとして本研究を推進する体制が作られつつある。

D. 考 察

1. 日本で可能なE2Eに沿った比較観察研究の方法論の検討(平成17年度研究の続き)

日本国内の病院の中から選ばれた2753の病院の70%が回答したアンケート結果によれば、その75%が病院内のコンピュータ上の処方記録をコホート特定に利用可能で、検索時間の中央値は病院の規模によらず10分以内であった。コンピュータ上の記録の比較観察研究への活用は有望である。

2. スタチン製剤の有効性と安全性に関するケース・

コホート研究のデザイン

平成17年9月にいわゆるE2E通知が発出され、今後わが国でも比較観察研究の実施が増えると予想される。E2E通知では課題に応じて異なる「最良の方法」をとることが求められており、比較観察研究の選択肢を増やすことは有意義である。

3. モデル研究

モデル研究は上記デザインを具体化するものであり、その成功は市販後調査の向上に寄与すると考えられる。

E. 結 論

E2Eガイドラインで重要な役割を果たす比較観察研究のうち、わが国で可能な「ケース・コホート研究」デザインによるモデル研究をスタチンの安全性と有効性に関する研究として計画し、具体化に向けた研究組織作りなどを進めつつある。これらの取り組みが、わが国の市販後調査の国際化を促すことが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大場延浩、佐藤嗣道、久保田潔。日本における住民コントロールを用いた症例対照研究は可能か？薬剤の使用頻度に基づく検討。医薬品情報学2006; 8 : 232-8。
- 2) 久保田潔。ケース・コホート研究とPMS。薬剤疫学 2006; 11 : 23-34。

2. 学会発表

- 1) 佐藤嗣道、折井孝男、石本敬三、下堂園権洋、田中照夫、大場延浩、久保田潔。病院のコンピュータを利用した薬剤使用者コホートの特定方法の検討：コンピュータの利用可能性に関する基礎調査。第12回日本薬剤疫学会学術総会、2006年11月11-12日、横浜市。
- 2) Wakana A, Kubota K. Stratified case-cohort design in pharmacoepidemiology studies. 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, August 24-7, 2006, Lisbon.

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

1. 参考文献

- 1) 久保田潔、佐藤嗣道、河邊絵里、大場延浩、折井孝男：市販後薬剤の有効性・安全性評価に関する薬剤疫学研究。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評価研究事業 国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究。平成17年度総括研究報告書112-121。平成18年3月。
- 2) Wolfe SM. Dangers of rosuvastatin identified before and after FDA approval. Lancet 2004; 363: 2189-90.
- 3) Galson SK, Center for Drug Evaluation and Research. Re: Docket No. 2004P. http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosuvastatin/crestor_CP.pdf.