

表3-2 異なる医療施設からの患者ごとの重複処方回数

各患者の回数	一般名	ATC	ATC名
13	塩酸トリヘキシフェニジル錠	N04A	パーキンソン病/症候群治療薬
13	塩酸エピナステン錠	R06A	全身性抗ヒスタミン剤
13	塩酸オロパタジン錠	R06A	全身性抗ヒスタミン剤
12	アルジオキサ錠	A02A1	単味の制酸剤
12	ランソプラゾールカプセル	A02B2	プロトンポンプ阻害剤
12	ランソプラゾール錠	A02B2	プロトンポンプ阻害剤
12	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒	A02C	その他の胃疾患用剤
12	臭化チキジウムカプセル	A03A	単味の鎮痙剤と抗コリン剤
12	ピタバスタチンカルシウム錠	C10A1	スタチン製剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤)
12	クロナゼパム錠	N03A	抗てんかん薬
12	エスタゾラム錠	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
12	トリアゾラム錠	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
12	フルニトラゼパム錠	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
12	プロチゾラム錠(1)	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
12	トフィソパム錠	N05C	抗不安薬(トランキライザー)
12	フマル酸エメダスチンカプセル	R06A	全身性抗ヒスタミン剤
11	ポラプレジンク顆粒	A02B9	その他の消化性潰瘍用剤
11	マレイン酸トリメブチン錠	A03F	胃腸運動促進剤
11	リマプロストアルファデクス錠	B01C4	血小板凝集抑制剤;血小板cAMP増大剤
11	シルニジピン錠	C08A	カルシウム拮抗剤、単味剤
11	塩酸ジルチアゼム錠	C08A	カルシウム拮抗剤、単味剤
11	マレイン酸エナラプリル錠	C09A	ACE阻害剤、単味剤
11	メトレキサートカプセル	M01C	特異的抗リウマチ剤
11	塩酸チザニジン錠	M03B	筋弛緩剤、中枢作用性
11	プロチゾラム錠(1)	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
11	アルプラゾラム錠	N05C	抗不安薬(トランキライザー)
11	エチゾラム錠	N05C	抗不安薬(トランキライザー)
11	塩酸アミトリプチリン錠	N06A9	その他の抗うつ薬
11	メキタジン錠	R06A	全身性抗ヒスタミン剤
11	塩酸フェキソフェナジン錠	R06A	全身性抗ヒスタミン剤
11	呉茱萸湯エキス顆粒	V03B1	漢方薬
11	麻杏よく甘湯エキス顆粒	V03B1	漢方薬
10	オメプラゾール腸溶錠	A02B2	プロトンポンプ阻害剤
10	スルピリド錠	A02B9	その他の消化性潰瘍用剤
10	トロキシピド細粒	A02B9	その他の消化性潰瘍用剤
10	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒	A02C	その他の胃疾患用剤
10	メコバミン錠	A11F	単味のビタミンB12製剤
10	ベシル酸アムロジピン錠(1)	C08A	カルシウム拮抗剤、単味剤
10	バルサルタン錠	C09C	アンジオテンシンII受容体拮抗剤、単味剤
10	プラバスタチンナトリウム錠	C10A1	スタチン製剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤)
10	塩酸エベリゾン錠	M03B	筋弛緩剤、中枢作用性
10	ニトラゼパム錠	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
10	プロチゾラム錠(1)	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
10	酒石酸ゾルピデム錠	N05B1	非バルビツール酸系、単味剤
10	トフィソパム錠	N05C	抗不安薬(トランキライザー)
10	エチゾラム錠	N05C	抗不安薬(トランキライザー)
10	塩酸パロキセチン水和物錠	N06A4	SSRI抗うつ薬
10	臭化ジステグミン錠	N07X	その他全ての中枢神経系用薬
10	塩酸アゼラスチン錠	R03C2	呼吸器官用非ステロイド性抗炎症剤、全身性
10	塩酸フェキソフェナジン錠	R06A	全身性抗ヒスタミン剤

平成 22 年度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)
分担研究報告書

レセプトデータを用いた併用禁止医薬品の処方実態研究

研究代表者 藤田 利治 統計数理研究所・教授

研究協力者 中西 みなと 統計数理研究所

研究要旨：

健康保険組合のレセプトデータを収集し、患者診療データウェアハウスを構築している日本医療データセンターから 2006 年から 2009 年までの 4 年間の 40 歳以上のレセプトデータ（受療者実数は 143,852 人）の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。

本報告では、併用禁止薬剤の処方実態についての検討を行った。併用禁止薬剤のデータは、データインデックス株式会社の相互作用データベースから禁止・原則禁止のデータの有償提供を受けた。これを基に、併用禁止ないし原則禁止の薬剤の実組合せ（138,598 組）の辞書データベースを作成した。

調剤レセプトデータにおいて処方期間に重複がみられる併用禁止の薬剤組合せの集計を行った結果、ケトプロフェンと塩酸シプロフロキサシンの重複が 45 人と最多であり、グリメピリドとミチグリニドカルシウム水和液が 12 人と続いた。同一薬剤の重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤が処方されている実態は留意すべき事項である。

A. 研究目的

政府の IT 新改革戦略において、2011 年度までにレセプト情報のデータベース化が計画されている。受療を悉皆的に把握できるレセプト情報の利用によって市販後医薬品の安全確保の改善が期待されるが、その利用に関わる実際的な検討は必ずしも十分ではない。

本報告では、健康保険組合の匿名化されたレセプトデータを用いて、併用禁止薬剤の併用処方実態についての検討結果を報告する。

B. 研究方法

日本医療データセンター（以下、JMDC）では複数の健康保険組合との業務委託契約に基づいてレセプトを収集し、患者診療データウェアハウスを構築している。このデータウェアハウスには約 33 万人からなる観察集団の 2005 年 1 月以降の情報が蓄積されており、匿名化・名寄せしたデータを用いた経時的解析が可能である。

本研究班では、既に報告したように、JMDC から 2006 年から 2009 年までの 4 年間の

40歳以上のレセプトデータ（「医科」分及び「調剤」分）の有償提供を受け、レセプトデータを統計解析可能な状態に整備し、種々の統計解析に活用している。

40歳以上の5つの健康保険組合の加入者における4年間での受診患者実数は143,852人であり、レセプト延件数は2,786,171件にのぼっている。医薬品については、医科レセプトと調剤レセプトを合わせて延9,766,057件であり、傷病については、延9,531,603件などと膨大な件数である。

一方、併用禁止薬剤の併用処方の実態を検討するためには、併用禁止薬剤にかかわる辞書が必須のものである。本研究ではデータインデックス株式会社（以下、D I社）の相互作用データベースから禁止・原則禁止のデータの有償提供を受け、併用禁止薬剤の辞書として使用した。D I社では、薬剤の添付文書の「相互作用 併用禁忌」欄に具体的な薬剤名が記載されている場合のみではなく、CYP3A4 阻害薬、MAO 阻害薬などの情報を独自に整備しており、添付文書にこれらが記載されている場合にも禁止・原則禁止として商品名レベルでの薬剤組合せデータを作成している。

D I社から提供されたデータは、延172,861組に及ぶものであった。この内、実際の組合せは138,598組であった。両方の薬剤の添付文書に具体的な薬剤名が記載されているのはわずかであることが分かる。

本報告では、併用禁止のみの情報を使用した。また、処方年月日を把握できる調剤レセプトのみを用いて集計を行った。併用禁止薬剤の重複処方とは、同一施設を含めて、「処方期間に1日以上重複がある場合」とした。

データマネジメント及び統計解析にはSAS System for Windows V9.1.3を使用した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、匿名化された情報のみを使用している。個人識別情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

併用禁止薬剤の併用処方の実態については、4年間の143,852人分の調剤レセプトにおいて、添付文書に「併用禁忌」と薬剤名が記載されている薬剤処方のみられたのは216人であり、83種類の組合せであった。表1には、2人以上の重複処方のあった併用禁止薬剤の組合せを示した。この中では、糖尿病治療薬の重複処方がかかり多くみられた。

D. 考察

本報告では、併用禁止薬剤の併用処方の実態についての検討を行った。禁止・原則禁止のデータをD I社から有償提供を受けて、併用禁止ないし原則禁止の薬剤の実組合せ（138,598組）の辞書データベースを作成した。

調剤レセプトデータにおいて処方期間に重複がみられる併用禁止の薬剤組合せの集計を行った結果、併用禁止薬剤の重複処方は216人にみられ、83種類の組合せであった。この中では、糖尿病治療薬の重複処方がかかり多くみられ、低血糖の発生など安全性の確認が必要であると考えられる。

重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌薬剤の重複処方がされている実態は留意すべき事項である。さらに大規模なレセプト・データベースの活用が可能になった場合、併用禁忌薬剤の重複処方によって有害事象の発生頻度や医療費（保険点数）がどのように増大しているのかの実態を、実際に検討することが可

能になると考えられる。

E. 結論

健康保険組合のレセプトデータの患者診療データウェアハウスを構築している日本医療データセンターから2006年から2009年までの4年間の40歳以上のレセプトデータ（受療者実数は143,852人）の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。

本報告では、併用禁止薬剤の併用処方の実態についての検討を行った。調剤レセプトデータにおいて処方期間に重複がみられる併用禁止の薬剤組合せの集計を行った結果、ケトプロフェンと塩酸シプロフロキサシンの重複が45人と最多であり、グリメピリドとミチグリニドカルシウム水和液が12人と続いた。同一薬剤の重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤が処方されている実態は留意すべき事項である。

重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤組合せが処方されている実態は留意すべき事項であり、今後構築される予定の大規模なレセプト・データベースの活用により実際な検討を行う必要性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 併用禁止医薬品の併用(一般名)

人数	医薬品1	医薬品2	ATC1_名	ATC2_名
45	ケトプロフェン	塩酸シプロフロキサシン	内服用フッ化キノロン製剤	局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤
12	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物	グリニド系製剤、単味剤	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)
11	グリメピリド	ナテグリニド	グリニド系製剤、単味剤	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)
7	グリベンクラミド	ミチグリニドカルシウム水和物	グリニド系製剤、単味剤	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)
6	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)	グリニド系製剤、単味剤
6	アゼルニジピン	ケトコナゾール	皮膚科用局所性抗真菌剤	カルシウム拮抗剤、単味剤
5	グリメピリド	ナテグリニド	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)	グリニド系製剤、単味剤
5	塩酸チザニジン	塩酸シプロフロキサシン	内服用フッ化キノロン製剤	筋弛緩剤、中枢作用性
5	コハク酸スマトリプタン	スマトリプタン	片頭痛用トリプタン系製剤	片頭痛用トリプタン系製剤
5	ゾルミトリプタン	臭化水素酸エトレトリプタン	片頭痛用トリプタン系製剤	片頭痛用トリプタン系製剤
4	アゼルニジピン	ラノコナゾール	皮膚科用局所性抗真菌剤	カルシウム拮抗剤、単味剤
4	フルルビプロフェン	ノルフロキサシン	内服用フッ化キノロン製剤	局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤
4	マレイン酸フルボキサミン	塩酸チザニジン	筋弛緩剤、中枢作用性	SSRI抗うつ薬
4	ゾニサミド	塩酸パロキセチン水和物	SSRI抗うつ薬	抗てんかん薬
3	グリベンクラミド	ナテグリニド	グリニド系製剤、単味剤	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)
3	塩酸クロミプラミン	メチル硫酸アメジニウム	強心剤(ドパミン作動薬を除く)	その他の抗うつ薬
3	塩酸パロキセチン水和物	メチル硫酸アメジニウム	強心剤(ドパミン作動薬を除く)	SSRI抗うつ薬
3	コハク酸スマトリプタン	ゾルミトリプタン	片頭痛用トリプタン系製剤	片頭痛用トリプタン系製剤
3	臭化水素酸エトレトリプタン	安息香酸リザトリプタン	片頭痛用トリプタン系製剤	片頭痛用トリプタン系製剤
3	臭化水素酸エトレトリプタン	塩酸ナラトリプタン	片頭痛用トリプタン系製剤	片頭痛用トリプタン系製剤
3	マレイン酸フルボキサミン	塩酸チザニジン	SSRI抗うつ薬	筋弛緩剤、中枢作用性
2	グリクラジド	ミチグリニドカルシウム水和物	グリニド系製剤、単味剤	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)
2	ゾルミトリプタン	メシル酸ジヒドロエルゴタミン	強心剤(ドパミン作動薬を除く)	片頭痛用トリプタン系製剤
2	メチル硫酸アメジニウム	臭化水素酸デキストロメトルファン	強心剤(ドパミン作動薬を除く)	鎮咳薬、単味剤
2	塩酸セルトラリン	メチル硫酸アメジニウム	強心剤(ドパミン作動薬を除く)	SSRI抗うつ薬
2	塩酸ミルナシプラン	メチル硫酸アメジニウム	強心剤(ドパミン作動薬を除く)	SNRI抗うつ薬
2	スピロラクトン	エプレレノン	カリウム保持性利尿剤、単味剤	カリウム保持性利尿剤単味剤
2	ピタミンA油	エトレチナート	全身性乾癬治療剤	皮膚軟化剤、保護剤
2	スピロラクトン	タクロリムス水和物	その他の炎症性皮膚疾患用非ステロイド製剤	カリウム保持性利尿剤単味剤
2	臭化水素酸エトレトリプタン	スマトリプタン	片頭痛用トリプタン系製剤	片頭痛用トリプタン系製剤
2	ゾニサミド	臭化水素酸デキストロメトルファン	鎮咳薬、単味剤	抗てんかん薬

平成 22 年度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)
分担研究報告書

レセプトデータを用いた医薬品と有害事象との
関連に関する薬剤疫学の研究デザインについて

研究代表者 藤田 利治 統計数理研究所・教授

研究要旨：

本報告では、レセプトデータを用いた医薬品と有害事象との関連性についての現実的に使用すべき薬剤疫学の研究デザインについて解説した。合わせて、古典的なコホート研究及びケース・コントロール研究ではほとんどの場合に対応できないことを述べた。

今回のレセプトデータにおいて、経時的に変化する曝露状態によるリスクへの対応（条件①）および薬剤使用を必要とする病態が自然に経時的に変化するリスクへの対応（条件②）を満たす適切かつ効率的な薬剤疫学の研究デザインは、ネステッド・ケース・コントロール研究であることを指摘した。

ネステッド・ケース・コントロール研究の実例として、高脂血症用薬と横紋筋融解症との関連についての検討を行った。

その結果、スタチン製剤の使用者（現在使用、最近の過去使用及び過去使用）において横紋筋融解の発生リスクが増大していることが示された。

A. 研究目的

本報告では、レセプトデータを用いた医薬品と有害事象との関連性についての現実的に使用すべき薬剤疫学の研究デザインについて解説する。

そして、本年度に整備した 2006 年から 2009 年までの 4 年間の 40 歳以上のレセプトデータ（受療者実数は 143,852 人）を使用し、高脂血症用薬使用と横紋筋融解発生の関連についての検討結果を例示する。

B. 研究方法

薬剤疫学で取り扱う real world での薬剤の使用状況は経時的に変化し、それに伴い有害事象の発生リスクも変化する場合が多い。古

典的なコホート研究やケース・コントロール研究では開始時の要因曝露が以降も継続するとの前提が暗黙のうちにあり、変化する曝露に伴うリスク変化に対応することができない。古典的な研究デザインでこのような前提のもとで研究が実施されてきた背景には、曝露状態を経時的に繰返し測定することが現実的に困難であったためとも考えられる。

そこで、本報告では、レセプトデータなどを用いた薬剤と有害事象に関する薬剤疫学の研究デザインについて、はじめに説明する。

次に、本年度に整備した 2006 年から 2009 年までの 4 年間の 40 歳以上のレセプトデータ（受療者実数は 143,852 人）を使用し、高

脂血症用薬使用と横紋筋融解発生の関連についての検討結果を例示する。

C. 研究結果

1) レセプトデータなどに用いるべき研究デザインについて

A) 研究対象集団の設定

疫学研究は、「研究対象集団」(study base)を設定するところから始まる。研究対象集団を明確に定義できない研究では、いろいろなバイアスが混入して結果が歪んだものになる。たとえば、特定の薬剤と有害事象との関連性の検討を目的とする薬剤疫学研究において、すべての受療患者と特定の疾患について比較を行ったとしても、検出された特定の薬剤と有害事象との関連が薬剤によるものか疾患によるかを識別することはできない。研究対象集団の設定は薬剤疫学研究の要であり、これを欠いた適切な薬剤疫学研究は存在しない。

疫学研究は、本来、コホート内で行うべきである。したがって、研究対象集団の設定とは、研究対象とする適切なコホートの設定に他ならない。

B) コホート研究とケース・コントロール研究

薬剤疫学で用いるべき基本的な研究デザインは、近代的なコホート研究とケース・コントロール研究である。しかしながら、古典的なコホート研究とケース・コントロール研究の考え方とは異なるものである。近代的な2つの研究デザインはいずれも設定したコホートにおける要因と曝露との関連性を検討するものであり、本質的には同じであり、アプローチがわずかに異なるに過ぎない。

図1に近代的なコホート研究とケース・コントロール研究の模式図を示した。薬剤疫学研究で取り扱うコホートは、対象者によって

観察期間が異なり、しかも対象とする曝露、すなわち薬剤使用は、同じ個人についても時間によって変化する。こうしたコホートを「開いたコホート」と呼ぶ。人工的に実験状態を制御する臨床試験のような研究デザインとは全く異なるものである。

研究対象集団は、レセプトデータのようなものになるデータベースの中から研究に適した集団を設定する。研究対象集団のサイズ(人数)が大規模である場合には、研究対象集団から無作為に標本を抽出して、「コホート研究」を実施する。今回の14万人余りの小規模なデータベースの場合には設定した研究対象集団をそのまま統計解析の対象とする。

薬剤疫学で取り扱う曝露・有害事象発生間の関連性の検討では、対象者によって観察期間が異なり、しかも曝露状態も変化する。したがって、何人の中で有害事象が何件発生したとの発生割合を使用することはできない。人時間当たりの発生件数である発生率が、発生頻度の各曝露状態についての基本的な発生指標となる。発生率の比である発生率比が、曝露状態の比較のための統計指標である。

一方、稀な有害事象発生を研究対象とする薬剤疫学での「ケース・コントロール研究」では、コホートからの発生ケースを全数把握できるとする。ケースの中で曝露を受けた人を X_1 、受けなかった人を X_0 とし、曝露群での人・時間を T_1 、非曝露群での人・時間を T_0 とする。これらが既知であれば、発生率比は、

$$(X_1/T_0) / (X_0/T_0)$$

と計算できる。この式は

$$(X_1/X_0) / (T_1/T_0)$$

と書き直すことができる。 (X_1/X_0) をケースにおける曝露オッズ、 (T_1/T_0) を研究対象集団の曝露オッズと呼ぶ。

開いたコホートでのケース・コントロール研究においては、ケースの曝露オッズを調べることは可能である。しかし、コホート研究で可能な研究対象集団の曝露オッズを、ケース・コントロール研究では直接調べることはできない。そのかわりに、ケース・コントロール研究では、コントロールを用いて研究対象集団の曝露オッズを推定することになる。すなわち、コントロール群とはケースが発生する研究対象集団での曝露状況の情報を持つ人たちの集りである。 (y_1 / y_0) が研究対象集団の曝露オッズの観測値である場合、ケース・コントロール研究におけるオッズ比はケースとコントロールが属する研究対象集団における発生率比の推定値となる。この場合、 y_1 および y_0 にケースが含まれてもよい。コホート内で実施されるケース・コントロール研究でのコントロール群は、研究対象集団の曝露状態を調べるための標本である。このような標本を用いるか否かの違いが、コホート研究とケース・コントロール研究の違いに過ぎない。

C) レセプトデータへの適用について

ここでは本研究班で使用しているレセプトデータにおいて、薬剤・有害事象間の関連性の検討に多くの場合に用いる研究デザインについて説明する。

図2はレセプトデータの模式図である。上図は暦年(カレンダー・タイム)での表示である。実線は研究対象である薬剤の曝露以降の観察期間であり、◆は有害事象の発生を示す。下図は、これを観察開始時点以降の観察期間で示したものである。

下図においては、観察可能な暦年以前(2007年1月以前)から薬剤を使用している患者については、研究対象集団から除外している。これは検討する薬剤に適合して残った

患者であり、薬剤リスクが低い「生き残り集団」の可能性もある。本報告で用いる研究対象集団は、1年以上にわたって検討する薬剤の使用経験のない患者の中から設定することにする。

こうした患者集団はコホートであり、自然に考えられるのは「コホート研究」であり、そこで汎用される統計解析手法がある。ただし、薬剤疫学においては2つの条件を満たすことが必要な場合がある。

条件①: 経時的に変化する曝露状態によるリスクへの対応

条件②: 薬剤使用を必要とする病態が自然に経時的に変化するリスクへの対応

研究対象集団として新規の薬剤使用者を可能な限り設定すべきなのは、条件②のためである。こうした2つの条件を満たす統計手法は、「薬剤使用状態を時間依存性変数とする比例ハザードモデル」である。時間依存性変数を用いることで条件①に対応し、経時的に変化するハザードによって条件②に対応している。ハザード比一定が必要な統計モデルとされているが、時間と変数の間に大きな質的交互作用が存在する場合に単純に対応できる統計手法はない。なお、薬剤使用状態を時間依存性変数とする場合、ある時点で状態が変化するのみでなく、その後30日までは「過去使用」、それ以降は「非使用」とするなど異なる時点を設定すると、実際の解析は困難なものになる。

条件を緩和して条件②の影響がわずかな場合には、通常通りに曝露状態ごとに人年を積み上げて発生率を求めればよい。この場合、ある時点で状態が変化するのみでなく、異なる時点を設定して、発生率を計算することも容易である。しかし、初期の人年か、曝露状態が長く続いたのちの人年かの区別はなく

なる。統計解析手法としては、発生率の曝露状態の違いの統計的推測にポアソン分布を利用することの拡張としての「ポアソン回帰モデル」を標準的に用いることができる。

一方、「ケース・コントロール研究」によるアプローチがあり、こちらの方が薬剤疫学研究では頻繁に使用される。今回のレセプトデータについては、研究デザインとして「ネステッド・ケース・コントロール研究」を用いることを強く推奨したい。

ネステッド・ケース・コントロール研究の特徴は、研究対象集団において時点マッチングを実施することである(図3)。時点マッチングとは、イベント(ケース)発生時点で追跡継続中の患者集団(リスクセット)の中からコントロールをランダムに選択し、曝露状態の情報を収集するものである。そして、ケース発生の各時点の情報を、統計解析手法として「条件付き多重ロジスティックモデル」を用いて縮約する。この研究デザインは、条件①(経時的に変化する曝露状態によるリスク)と条件②(薬剤使用を必要とする病態が自然に経時的に変化するリスク)への対応を同時に行っている。なお、時点マッチングにおいて、性別や年齢などを同時にマッチング因子に加える場合も多いが、時点マッチングの本質は条件②の制御である。

図4は暦年での時点マッチングである。しかし、この際の時点にどのような意義があるのであろうか。唯一考えられるのは治療方法などにきわめて大きな変革があった場合であらう。暦年での時点マッチングは、通常行わない方がよい。

また、古典的なコホート研究やケース・コントロール研究は観察開始時の曝露状態がその後も継続する、との強い前提を持っている。このため、薬剤疫学研究で用いる状況は限られている。

2) 高脂血症用薬使用と横紋筋融解発生の関連について

今回のレセプトデータを用いたネステッド・ケース・コントロール研究の実例を示す。研究テーマは、高脂血症用薬使用と横紋筋融解(・ミオパチー)発生との関連である。研究期間は、2006年1月から2009年12月までである。

A) 研究対象集団

次の条件を満たす患者を、研究対象集団として設定した。

- ◇ 1年以上にわたって、高脂血症用薬を使用せず、新規使用ないし再使用を行った高脂血症患者
- ◇ その間に、横紋筋融解・ミオパチーの診断がない患者
- ◇ その間までに、悪性腫瘍、虚血性心疾患、脳血管疾患のない患者
- ◇ 2006年1月時点で40歳以上の患者

B) イベント

次の条件を満たす場合を、イベント発生とした。

- ◇ 横紋筋融解ないしミオパチーと診断
- ◇ CPK検査の実施
- ◇ 高脂血症用薬の中止が実施

なお、観察終了時点は、イベント発生ないし最終受診日である。

C) 曝露

高脂血症用薬の曝露状態を検討対象とし、ATCコードに基づいて次のように分類した。

- ◇ スタチン製剤
- ◇ スタチン製剤以外の高脂血症用薬
- ◇ フィブラート系製剤
- ◇ イオン交換樹脂製剤
- ◇ その他のコレステロール/脂質調整剤

これらの薬剤ごとに時点マッチング時点

での曝露状態を現在使用、最近の過去使用（90日以内）、過去使用（90日超）および非使用に分けて把握した。

統計解析としては、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて曝露状態の比較を行った。

D) 統計解析対象者

研究対象集団の条件を満たす患者は6,529人であり、その観察人年は6,741.5人年であった。この集団での新規の横紋筋融解（ミオパチーはなし）の発生は34人であり、発生率は5.04人/1,000人年であった。

高脂血症用薬の使用開始後の期間別の発生状況を、表1に示した。使用開始後の早い時期での発生率が高くなっていた。

ネステッド・ケース・コントロール研究の解析対象者は、34人のケースごとに10人のコントロールを時点マッチングして選択した（コントロール群は340人）。

E) 解析結果

表2に、コントロール群およびケース群の背景要因の分布とその比較結果を示した。比較には、条件付き多重ロジスティックモデルを用いた。なお、レセプトデータでは背景要因の情報が極めて不十分である。今回のデータにおいて主要なものは、性別と年齢のみである。そこで、観察開始時点の併用薬を背景要因に加えた。

ケース群とコントロール群の間には有意な差はみられなかったが、ACE阻害薬と全身性抗ヒスタミン剤においてわずかな違いがみられた。そこで、性別・年齢およびこれら2つの併用薬を調整要因とした。

横紋筋融解の発症と高脂血症用薬の使用との関連についての結果を、表3に示した。スタチン製剤については非使用と比べて現在使用・最近の過去使用および過去使用においてリスク増大が示された。しかし、スタチ

ン製剤以外の高脂血症用薬についてはリスク増大がみられなかった。

D. 考察

本報告では、臨床試験のような人工的環境ではなく、薬剤が使用される real world において薬剤の安全性の検討を行う薬剤疫学研究の研究デザインについて解説を行った。

古典的なコホート研究やケース・コントロール研究では、今回のレセプトデータのような real world での薬の安全性についての検討はほとんどの場合に対応できないことを述べた。薬剤の安全性についての real world での検討においては、経時的に変化する曝露状態によるリスクへの対応（条件①）および薬剤使用を必要とする病態が自然に経時的に変化するリスクへの対応（条件②）を満たす研究デザインを選択する必要がある。適切かつ効率的な薬剤疫学研究の研究デザインは、ネステッド・ケース・コントロール研究であることを指摘した。

ネステッド・ケース・コントロール研究の実例として、高脂血症用薬と横紋筋融解との関連についての検討を行い、実際に実施できることを確認した。

ネステッド・ケース・コントロール研究をすすめるにあたっては、イベントおよび曝露を勘案しながら研究対象集団を設定することが極めて重要である。今回の実例では、なんらかの高脂血症用薬を使用開始する状態になった患者集団を研究対象集団として設定した。薬剤疫学研究の成否は、適切な研究対象集団を設定できるか否かにかかっていると云っても過言ではない。

E. 結論

本報告では、レセプトデータを用いた医薬品と有害事象との関連性についての現実的に使用すべき薬剤疫学研究の研究デザインにつ

いて解説した。合わせて、古典的なコホート研究及びケース・コントロール研究ではほとんどの場合に対応できないことを述べた。

今回のレセプトデータにおいて、経時的に変化する曝露状態によるリスクへの対応（条件①）および薬剤使用を必要とする病態が自然に経時的に変化するリスクへの対応（条件②）を満たす適切かつ効率的な薬剤疫学の研究デザインは、ネステッド・ケース・コントロール研究であることを指摘した。

ネステッド・ケース・コントロール研究の実例として、高脂血症用薬と横紋筋融解との関連についての検討を行った。

その結果、スタチン製剤の使用者（現在使用、最近の過去使用及び過去使用）において横紋筋融解の発生リスクが増大していることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

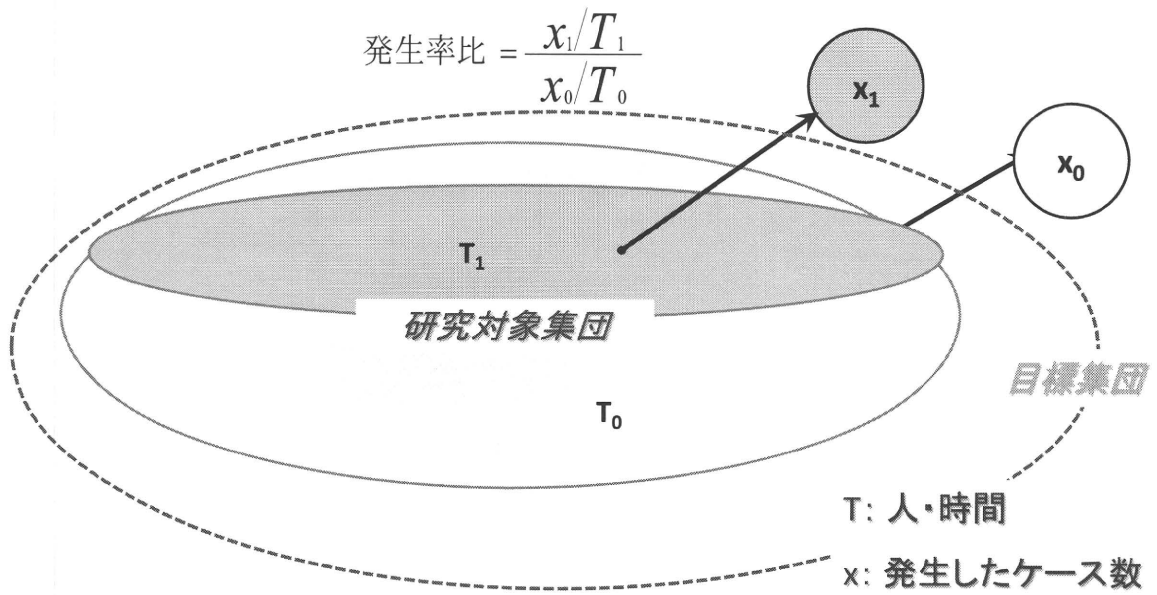
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

コホート研究



ケース・コントロール研究

T: 人・時間
 コントロールの人数
 x: 発生したケースの人数

$$\text{発生率比} = \frac{x_1/T_1}{x_0/T_0} = \frac{x_1/x_0}{T_1/T_0} \approx \frac{x_1/x_0}{y_1/y_0}$$

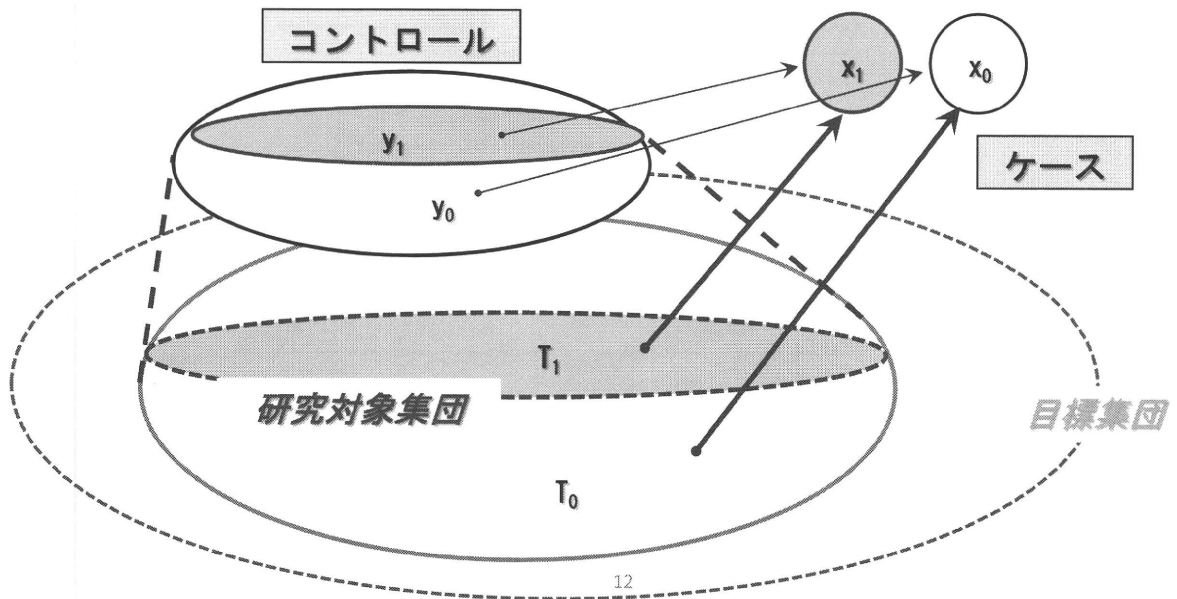
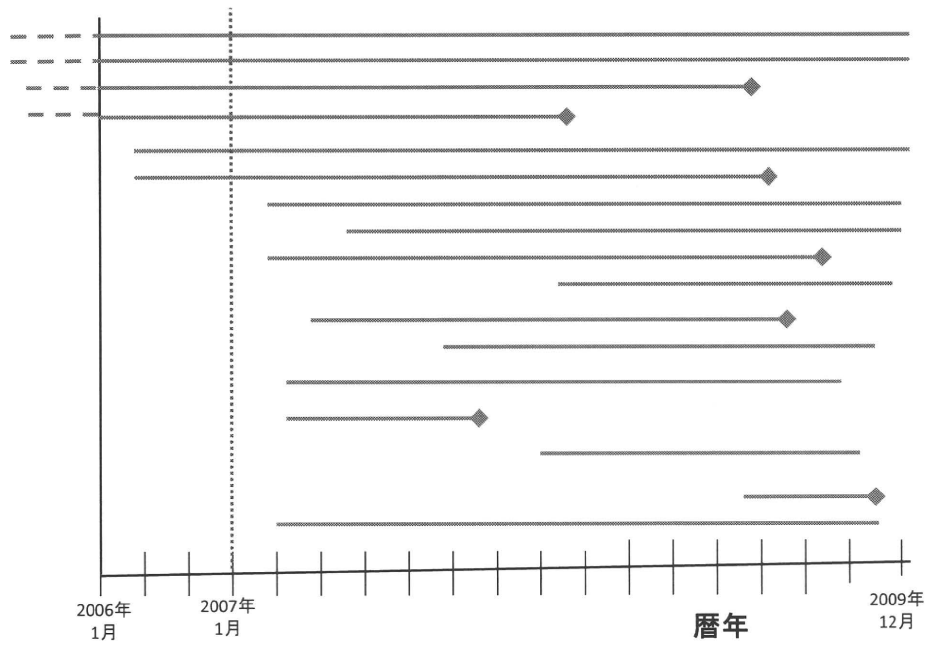


図1 開いたコホートでの薬剤疫学の研究デザイン

暦年(カレンダー・タイム)での表示



観察期間での表示

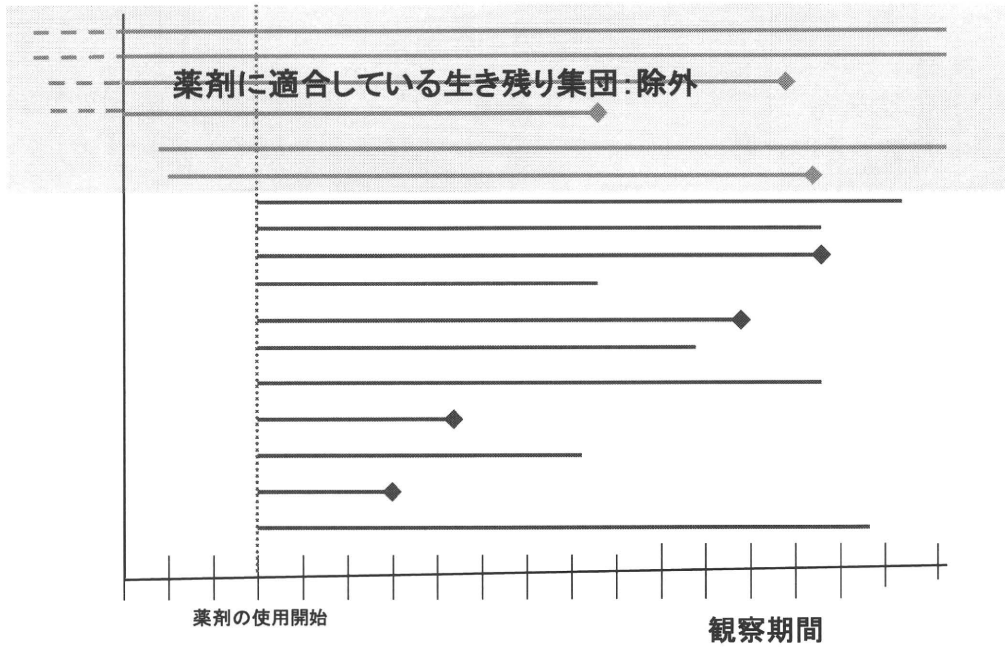


図2 研究対象集団と観察期間

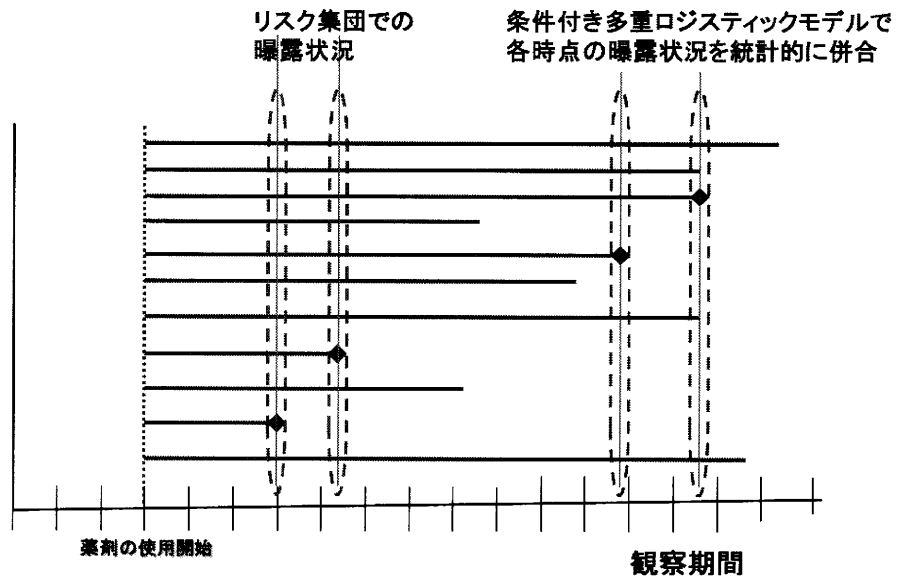


図3 ネステッド・ケース・コントロール研究での時点マッチング

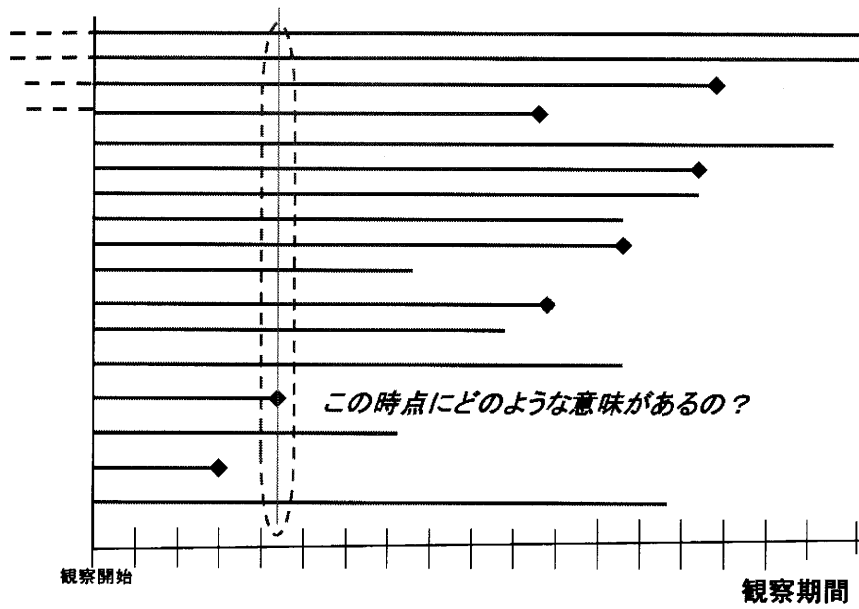


図4 暦年でのネステッド・ケース・コントロール研究

表1 横紋筋融解の発生時期

使用開始からの期間	発生件数	観察人年	発生率 /1,000人年
3か月以内	16	1,508.2	10.61
3～6か月以内	12	1,251.0	9.59
6～9か月以内	4	987.8	4.05
9か月～1年以内	0	748.4	0.00
1年～3年以内	2	2,245.8	0.89

表2 横紋筋融解の発症と背景要因

条件付き多重ロジスティック・モデル

	コントロール群		ケース群		単変量解析	
	人数	%	人数	%	ハザード比	p値
性別						0.424
男	194	57.1	17	50.0	0.75	
女	146	42.9	17	50.0	reff	
年齢						0.973
40～44歳	45	13.2	5	14.7	reff	
45～49歳	64	18.8	5	14.7	0.71	
50～54歳	70	20.6	7	20.6	0.91	
55～59歳	74	21.8	7	20.6	0.86	
60歳以上	87	25.6	10	29.4	1.03	
追跡開始時の併用薬(「なし」は省略)						
A02B 消化性潰瘍用剤	62	18.2	4	11.8	0.70	0.349
C01 心疾患用薬	5	1.5	1	2.9	2.00	0.527
C08A カルシウム拮抗剤	58	17.1	5	14.7	0.84	0.729
C09A レニン・アンジオテンシン系作用薬	13	3.8	1	2.9	0.76	0.796
C09C アンジオテンシンII阻害薬	49	14.4	9	26.5	2.12	0.071
H02 コルチコステロイド製剤	35	10.3	2	5.9	0.55	0.420
J01 抗菌剤	33	9.7	2	5.9	0.59	0.474
M01A1 非ステロイド性抗炎症薬	42	12.4	3	8.8	0.69	0.550
M02A 局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤	35	10.3	1	2.9	0.27	0.202
M04A 痛風治療剤	23	6.8	4	11.8	1.84	0.289
N05B 睡眠剤	18	5.3	2	5.9	1.12	0.884
N05C 抗不安薬	24	7.1	2	5.9	0.83	0.800
R03 喘息及びCOPD治療剤	5	1.5	1	2.9	2.07	0.520
R05 咳嗽及び感冒治療剤	21	6.2	2	5.9	0.95	0.947
R06A 全身性抗ヒスタミン剤	21	6.2	5	14.7	2.56	0.074
V03B1 漢方薬	24	7.1	2	5.9	0.82	0.793

表3 横紋筋融解の発症と高脂血症用薬

	コントロール群		ケース群		条件付き多重ロジスティック・モデル			
	人数	%	人数	%	単変量解析		多変量解析 [#]	
					ハザード比	p値	ハザード比	p値
C10A1 スタチン製剤						0.035		0.037
非使用	110	32.4	2	5.9	ref		ref	
過去使用者(90日超)	15	4.4	3	8.8	11.73		12.23	
最近の過去使用者(90日以内)	44	12.9	5	14.7	6.28		6.83	
現在使用者	171	50.3	24	70.6	8.25		8.36	
C10A2,3,9 スタチン製剤以外の高脂血症用薬:						0.275		0.272
非使用	229	67.4	28	82.4	ref		ref	
過去使用者(90日超)	26	7.7	1	2.9	0.28		0.25	
最近の過去使用者(90日以内)	45	13.2	1	2.9	0.20		0.22	
現在使用者	40	11.8	4	11.8	0.75		0.63	
C10A2 フィブレート系製剤 :						0.799		0.660
非使用	288	84.7	32	94.1	ref		ref	
過去使用者(90日超)	7	2.1	1	2.9	1.29		1.45	
最近の過去使用者(90日以内)	19	5.6	0	0.0	0.00		0.00	
現在使用者	26	7.7	1	2.9	0.38		0.28	
C10A3 イオン交換樹脂製剤 :						1.000		1.000
非使用	337	99.1	34	100.0	ref		ref	
最近の過去使用者(90日以内)	1	0.3	0	0.0	0.00		0.00	
現在使用者	1	0.3	0	0.0	0.00		0.00	
C10A9 その他のコレステロール/脂質調整:						0.693		0.886
非使用	281	82.7	30	88.2	ref		ref	
過去使用者(90日超)	18	5.3	0	0.0	0.00		0.00	
最近の過去使用者(90日以内)	26	7.7	1	2.9	0.41		0.49	
現在使用者	15	4.4	3	8.8	1.73		1.33	

#: 性別、年齢、ACE阻害薬、全身性抗ヒスタミン剤を調整

平成 22 年度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)
分担研究報告書

レセプトデータを用いた医薬品と有害事象との
関連についての薬剤疫学研究

研究代表者 藤田 利治 統計数理研究所・教授

研究要旨：

本報告では、3つのネステッド・ケース・コントロール研究の実施例を提示した。すなわち、抗精神病薬使用とパーキンソン病発生、抗精神病薬使用と糖尿病発生、消化性潰瘍用剤使用と骨折発生の関連についての薬剤疫学研究である。これらの研究は、日本医療データセンター（以下、JMDC）から提供を受けたレセプトデータのうち、患者ファイル(143,852 件)、薬剤ファイル(9,766,057 件) および傷病ファイル(9,531,603 件)を主に使用し、場合によっては診療行為ファイル(20,406,726 件)を使用して実施したものである。これらの薬剤疫学研究は、研究対象集団の設定から結果の製表までを1日以内で十分実施可能なものである。

しかし、現在のレセプトデータを用いた薬剤疫学研究には、多くの限界がある。例えば、調整すべき交絡要因の情報が極めて不十分である。また、診断などの情報の正確さも確認されていない。したがって、現状においては仮説の検証に至るものではない。仮説創成および仮説強化のレベルの検討を行うことが目的である。しかしながら、仮説強化レベルの定量的リスク評価も、適切かつ容易に実施できないのが現状である。独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）などの安全対策業務の一環として、本報告で示したような容易に実施可能な薬剤疫学研究の実施が必要と考えられる。

A. 研究目的

本報告では、健康保険組合の匿名化されたレセプトデータを用いて、薬剤使用と有害事象との関連性についての薬剤疫学研究の実施例を追加報告する。ネステッド・ケース・コントロール研究の実施可能性については、既に別の報告において示している。

B. 研究方法

日本医療データセンター（以下、JMDC）では複数の健康保険組合との業務委託契約に基づいてレセプトを収集し、患者診療データウェアハウスを構築している。このデータ

ウェアハウスには約 33 万人からなる観察集団の 2005 年 1 月以降の情報が蓄積されており、匿名化・名寄せしたデータを用いた経時的解析が可能である。

本研究班では、既に報告したように、JMDC から 2006 年から 2009 年までの 4 年間の 40 歳以上のレセプトデータ（「医科」分及び「調剤」分）の有償提供を受け、レセプトデータを統計解析可能な状態に整備し、種々の統計解析に活用している。

40 歳以上の 5 つの健康保険組合の加入者における 4 年間での受診患者実数は 143,852

人であり、レセプト延件数は 2,786,171 件のぼっている。医薬品については、医科レセプトと調剤レセプトを合わせて延 9,766,057 件であり、傷病については、延 9,531,603 件などと膨大な件数である。本年度は、これらのレセプトデータを統計解析可能な状態に整備した。

本報告では、これらのレセプトデータを用いて、薬剤使用と有害事象との関連についての 3 つの薬剤疫学研究の実施例を示した。用いた研究デザインは、別の報告で効率かつ適切であることを示したネステッド・ケース・コントロール研究である。

C. 研究結果

1) 抗精神病薬使用とパーキンソン病発生の関連について

研究テーマは、抗精神病薬使用とパーキンソン病発生との関連である。研究期間は、2006 年 1 月から 2009 年 12 月までである。

A) 研究対象集団

次の条件を満たす患者を、研究対象集団として設定した。

- ◇ 1 年以上にわたって抗精神病薬を使用せず、新規使用ないし再使用を行った患者
- ◇ その間に、パーキンソン病/症候群の診断およびその治療薬の使用がない患者
- ◇ その間までに、悪性腫瘍、虚血性心疾患、脳血管疾患のない患者
- ◇ 2006 年 1 月時点で 40 歳以上の患者

B) イベント

次の条件を満たす場合を、イベント発生とした。

- ◇ パーキンソン病/症候群治療薬の使用開始
- ◇ パーキンソン病/症候群治療薬の診断

なお、観察終了時点は、イベント発生ないし最終受診日である。

C) 曝露

抗精神病薬の曝露状態を検討対象とし、ATCコードに基づいて次のように分類した。

- ◇ 非定型抗精神病薬
- ◇ その他の抗精神病薬
- ◇ 気分安定薬（抗躁薬）
- ◇ SSRI 抗うつ薬
- ◇ SNRI 抗うつ薬
- ◇ その他の抗うつ薬

これらの薬剤ごとに時点マッチング時点での曝露状態を現在使用、最近の過去使用（60 日以内）、過去使用（60 日超）および非使用に分けて把握した。

統計解析としては、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて曝露状態の比較を行った。

D) 統計解析対象者

研究対象集団の条件を満たす患者は 3,621 人であり、その観察人年は 4,346.17 人年であった。この集団での新規のパーキンソン病の発生は 36 人であり、発生率は 8.3 人/1,000 人年であった。

抗精神病薬の使用開始後のパーキンソン病の期間別の発生状況を、表 1 に示した。使用開始後の期間が長くなるほど発生率が高くなっていた。

ネステッド・ケース・コントロール研究の解析対象者は、36 人のケースごとに可能な限り 10 人のコントロールを時点マッチングして選択した（コントロール群は 359 人）。

E) 解析結果

表 2 に、コントロール群およびケース群の背景要因の分布とその比較結果を示した。比較には、条件付き多重ロジスティックモデルを用いた。

ケース群とコントロール群の間には有意

な差はみられなかった。

パーキンソン病の発症と抗精神病薬の使用との関連についての結果を、表3に示した。

非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、およびSSRI抗うつ薬において、非使用と比べて最近の過去使用においてリスク増大がみられた。

最近の過去使用・現在使用を合わせた最近の使用状態についての検討を行った(表4)。なお、薬剤については、非使用、非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、抗うつ薬・抗躁薬、および抗精神病薬の併用に区分した。その他の抗精神病薬と比べて、非定型抗精神病薬において明らかなリスク増大がみられた。

2) 抗精神病薬使用と糖尿病発生の関連について

研究テーマは、抗精神病薬使用と糖尿病発生の関連である。研究期間は、2006年1月から2009年12月までである。

A) 研究対象集団

次の条件を満たす患者を、研究対象集団として設定した。

- ◇ 1年以上にわたって抗精神病薬を使用せず、新規使用ないし再使用を行った患者
- ◇ その間に、糖尿病の診断および糖尿病薬の使用がない患者
- ◇ その間までに、悪性腫瘍、虚血性心疾患、脳血管疾患のない患者
- ◇ 2006年1月時点で40歳以上の患者

B) イベント

次の条件を満たす場合を、イベント発生とした。

- ◇ 糖尿病用薬の使用開始
- ◇ 糖尿病の診断

なお、観察終了時点は、イベント発生ない

し最終受診日である。

C) 曝露

抗精神病薬の曝露状態を検討対象とし、ATCコードに基づいて次のように分類した。

- ◇ 非定型抗精神病薬
- ◇ その他の抗精神病薬
- ◇ 気分安定薬(抗躁薬)
- ◇ SSRI抗うつ薬
- ◇ SNRI抗うつ薬
- ◇ その他の抗うつ薬

これらの薬剤ごとに時点マッチング時点での曝露状態を現在使用、最近の過去使用(60日以内)、過去使用(60日超)、および非使用に分けて把握した。

統計解析としては、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて曝露状態の比較を行った。

D) 統計解析対象者

研究対象集団の条件を満たす患者は3,466人であり、その観察人年は4159.35人年であった。この集団での新規の糖尿病の発生は56人であり、発生率は13.5人/1,000人年であった。

抗精神病薬の使用開始後の糖尿病の期間別の発生状況を、表5に示した。使用開始後の期間と発生率との大きな違いはみられなかった。

ネステッド・ケース・コントロール研究の解析対象者は、56人のケースごとに可能な限り10人のコントロールを可能な限り時点マッチングして選択した(コントロール群は558人)。

E) 解析結果

表6に、コントロール群およびケース群の背景要因の分布とその比較結果を示した。比較には、条件付き多重ロジスティックモデルを用いた。

男性および50歳以上において、明らかな

リスク増大がみられた。追跡開始時の併用薬においては、降圧薬において明らかなリスク増大がみられるとともに、高脂血症用薬および抗炎症薬についても僅かにリスクが増大していた。調整因子としては、性別、年齢、降圧薬、高脂血症用薬、および抗炎症薬を選択した。

糖尿病の発症と抗精神病薬の使用との関連についての結果を、表7に示した。

その他の抗精神病薬において、単変量解析では非使用と比べて現在使用におけるリスク増大がみられた。しかし、調整を行った多変量解析の結果では、リスク増大の傾向は僅かであった。

最近の過去使用・現在使用を合わせた最近の使用状態についての検討を行った(表8)。なお、薬剤については、非使用、非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、抗うつ薬・抗躁薬、および抗精神病薬の併用に区分した。非定形抗精神病薬と比べて、その他の抗精神病薬において、リスクが増大する傾向であった。

3) 消化性潰瘍用剤使用と骨折発生の関連について

研究テーマは、消化性潰瘍用剤使用と骨折発生の関連である。研究期間は、2006年1月から2009年12月までである。

A) 研究対象集団

次の条件を満たす患者を、研究対象集団として設定した。

- ◇ 1年以上にわたって消化性潰瘍用剤を使用せず、新規使用ないし再使用を行った患者
- ◇ その間までに、悪性腫瘍、虚血性心疾患、脳血管疾患のない患者
- ◇ 2006年1月時点で40歳以上の患者

B) イベント

次の条件を満たす場合を、イベント発生とした。

- ◇ 骨折(椎体骨折、上腕骨折、大腿骨骨折)発生

なお、観察終了時点は、イベント発生ないし最終受診日である。

C) 曝露

消化性潰瘍用剤の曝露状態を検討対象とし、ATCコードに基づいて次のように分類した。

- ◇ H2受容体拮抗剤
- ◇ プロトンポンプ阻害剤
- ◇ その他の消化性潰瘍用剤

これらの薬剤ごとに時点マッチング時点での曝露状態を現在使用、最近の過去使用(60日以内)、過去使用(60日超)、および非使用に分けて把握した。

統計解析としては、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて曝露状態の比較を行った。

D) 統計解析対象者

研究対象集団の条件を満たす患者は31,082人であり、その観察人年は36,585.6人年であった。この集団での新規の骨折の発生は133人であり、発生率は8.3人/1,000人年であった。

消化性潰瘍用剤の使用開始後の骨折の期間別の発生状況を、表9に示した。使用開始後の期間と発生率との大きな違いはみられなかった。

ネステッド・ケース・コントロール研究の解析対象者は、133人のケースごとに可能な限り10人のコントロールを時点マッチングして選択した(コントロール群は1330人)。

E) 解析結果

表10に、コントロール群およびケース群の背景要因の分布とその比較結果を示した。