

201235007A

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)

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る
疫学調査の手法に関する研究

(H22-医薬-一般-013)

平成 24 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 樋口輝彦

平成 25 (2013) 年 3 月

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)

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る
疫学調査の手法に関する研究

(H22-医薬-一般-013)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 樋口輝彦 (国立精神・神経医療研究センター)

研究分担者 稲垣中 (公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター)

川上純一 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)

松田公子 (医療法人静和会浅井病院)

伏見清秀 (東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座 医療情報・システム学分野)

伊藤弘人 (国立精神・神経医療研究センター)

目次

I. 総括研究報告書

- 慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の手法に関する研究 1
樋口輝彦 (国立精神・神経医療研究センター)

II. 研究分担報告書

1. 従来型疫学調査手法による検討 9
稲垣 中 (公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター)
2. 病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究 17
川上純一 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)
3. 多剤併用患者のスクリーニング方法の要素の抽出・副作用モニタリング手法の開発研究—QT 延長が報告されている薬剤の安全使用に関する研究【平成 24 年度】— 21
松田公子 (医療法人静和会浅井病院)
4. 一般身体科における向精神薬処方：せん妄への医療的介入に関する検討 27
伏見清秀 (東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座
医療情報・システム学分野)
5. 抗精神病薬の心臓への影響に関する整理・分析：医薬品医療機器総合機構
医薬品副作用データベース (JADER) の整理, メタ・アナリシスを用いた
文献的検討 33
伊藤弘人 (国立精神・神経医療研究センター)

III. 研究成果の発表に関する一覧 49

I. 総括研究報告書

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る
疫学調査の手法に関する研究

研究代表者 樋口 輝彦

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)

総括研究報告書

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の 手法に関する研究

研究代表者 樋口輝彦 国立精神・神経医療研究センター 総長

研究要旨：海外では大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が盛んに行われているが、わが国ではデータの2次利用の検討が始まったばかりである。本研究では、高齢者や慢性疾患患者に広く用いられている向精神薬をモデル的にとりあげ、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性を示し、どのようなリソースを用いてどのような条件で調査解析を行うべきか、予備的調査の実施を含めて検討することを目的とする。具体的には、従来型疫学調査手法による検討（研究1）、病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究（研究2）、多剤併用患者のスクリーニング方法と副作用モニタリング手法の開発研究（研究3）、多剤併用と副作用発現の関連に関する分析（研究4）、および現存リソースの特徴と副作用に関する分析（研究5）である。**研究方法**：(1) 東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関の薬剤部に保管されていた電子媒体の薬歴データを利用して2008年4月に上市された blonanserin (BNS) の投与継続率について検討した。(2) 浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて抗精神病薬が処方された患者のうち、錐体外路症状 (EPS) の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法ならびに、EPS 発現患者の陽性適中率を検討した。(3) 研究3では、2つの研究を実施した。(3-1) 統合失調症患者の QTc 延長の発現状況と1病院の人間ドック受診者 (健常群) とを比較し、年齢層別 QTc 値の推移を検討した。(3-2) 1病院に入院している統合失調症患者のうち QTc 延長が発生した患者を対象に、薬剤変更による QTc 延長の改善効果を検証した。(4) 2010年度のDPC調査データに登録されていた5,041,157症例のうち、一般身体科に入院し、病名にせん妄(ICD-10:F50%)のコーディングがあった症例を対象として、せん妄に対する実態調査と医療的介入状況に関して検討した。(5) 抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析するために、2つの研究を実施した。(5-1) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公表する医薬品副作用データベース (JADER) を作用機序ごとの整理、および(5-2) 例示的にリスペリドンとクエチアピンを取り上げ、QTcの平均変化量に関するメタ・アナリシスを用いた文献的検討である。**結果**：(1) BNSが2008年4月に上市され、上市後半年以内にBNSが投与開始された女性患者では、BNSの投与が中断されやすい傾向があった。(2) 臨床デー

データベースを用いて抗精神病薬による EPS を同定する基準の陽性適中率を検討した結果、EPS 発現患者の陽性適中率は内服処方では 61% であり、注射処方 (25%) より高かった。(3-1) 統合失調症群は健常群と比較して、30 歳代から有意に QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であった。(3-2) QT 延長の注意が喚起されている薬剤を変更することにより、QTc 延長が改善された。(4) 解析対象症例 8,563 症例のうち、7,620 症例 (89.2%) に何らかの向精神薬処方が行われていた。(5-1) 抗精神病薬の影響が否定できない心電図 QT 延長、TdP、心室細動、ブルガタ症候群の症例数はそれぞれ、50 例、38 例、29 例、17 例、1 例であった。頻脈、洞性頻脈がそれぞれ 29 例、3 例であり、カルモジユリン抑制に関しては、心筋症、心筋炎がそれぞれ 3 例、1 例であった。(5-2) リスペリドンとクエチアピンの間には、QTc の平均変化量に有意な差は認められなかった。まとめ：本研究結果は、精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に係る疫学調査手法の可能性を示している。

研究分担者氏名	所属施設名及び職名
稲垣中	公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター・副センター長
川上純一	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
伏見清秀	東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座医療情報システム学教室 教授
松田公子	医療法人静和会浅井病院 薬剤部 部長
伊藤弘人	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 部長
研究協力者氏名	所属施設名 (五十音順)
池野敬	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 研究員
石黒智恵子	医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課・薬剤疫学課
稲田俊也	公益財団法人神経研究所 副所長
岩下覚	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 院長
奥村泰之	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 研究員
久木山清貴	山梨大学医学部 循環器・呼吸器内科 教授
櫻井正太郎	星薬科大学薬学部 教授
斎藤雅	八幡厚生病院 院長
佐藤康一	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院薬剤科
清水沙友里	医療経済研究機構
園田美樹	八幡厚生病院薬剤科長
野崎昭子	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 助教
比嘉辰伍	医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課・薬剤疫学課
堀雄史	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長
林やすみ	武蔵野中央病院 薬局長
牧野英一郎	武蔵野中央病院 院長
山本暢朋	国立病院機構榊原病院 医長
吉尾 隆	東邦大学薬学部医療薬学教育センター臨床薬学研究室 教授
吉村公雄	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 専任講師

A. 研究目的

近年、海外では大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が盛んに行われてお

り、慢性疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等、数多くのエビデンスが創出されている。わが国においても、2010 年のレセプトオンライン化によるナ

ショナルデータベース構築計画をもとにしたデータの2次利用に関する検討が進められている。しかし、実際の活用事例や具体的な手法に関する研究はまだ始まったばかりである。

本研究班の目的は、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性を検討することである。

研究分担者の研究テーマは次の通りである。

研究1：blonanserin (BNS) の投与継続率に係る評価 (稲垣中分担研究班)

研究2：浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて抗精神病薬が処方された患者のうち、錐体外路症状発現患者の陽性適中率の検討 (川上純一分担研究班)

研究3：薬剤師の参画等による向精神薬適正使用に向けた推進体制構築の一環として、健常者と統合失調症患者における年齢階層別の平均QTc値の比較ならびに、QTc延長を発現した統合失調症患者における、服用中の薬剤の変更によるQTc値の変化に係る検討 (松田公子分担研究班)

研究4：2010年度のDPC調査データを活用し、一般急性期病床のせん妄症例を対象とした、せん妄に対する処方実態調査と医療的介入状況の検討 (伏見清秀分担研究班)

研究5：抗精神病薬の心臓関連有害事象の実態の調査ならびに、メタ解析によるQTcの平均変化量の検討 (伊藤弘人分担研究班)

以上の研究は倫理面に十分配慮しながら実施し、必要な場合は分担研究者が所属する倫理委員会の承認を得て行った。

B～D. 研究方法、結果と考察

研究1：従来型疫学調査手法による検討

B. 研究方法

東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データに保存されている薬歴データを利用し、2008年4月に上市されたblonanserin (BNS) を1回以上投与された全ての患者を研究対象として、BNSの投与継続率について検討した。

C. 研究結果

対象患者は454名、性別は男性が192名、女性が262名、BNS投与開始時点における平均年齢は49.1歳、BNS投与開始時点で入院中の者が208名、外来治療中の者が246名であり、BNSの平均初回投与量は6.69mg/日であった。

Kaplan-Meier法によるBNSの投与継続期間の中央値は187日であり、Cox回帰分析の結果、女性ならびに上市後半年以内にBNSが投与開始された患者では、BNSの投与が中断されやすい傾向が見られた(ハザード比: 1.287, 1.392)。しかし、年齢や前治療期間、初回投与量とBNSの投与中止の間に関連は見いだされなかった。

D. 考察

新規抗精神病薬のeffectivenessを検証するためのpilot studyとして、3ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データを利用した後方視的な投与継続率研究を実施した。本研究の結果からはBNSの投与中止を統計学的に有意に促進する因子は見いだされなかったものの、女性および上市後半年以内に処方開始された患者では早期に処方が中断される傾向が見いだされた。上市直後はBNSの使用に習熟していないことに起因し、上市後半年以内に処方開始された患者において投与中止が早い傾向

であったと推測された。

研究 2：病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究

B. 研究方法

浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて抗精神病薬が処方された患者のうち、錐体外路症状（EPS）の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法ならびに EPS 発現患者の陽性適中率を検討した。

C. 研究結果

2011 年の記録を用いた検討において、全ての処方条件における EPS 発現患者の陽性適中率は 55% だった。内服処方の陽性適中率（61%）は注射処方（25%）に比較し高く、入院（40%）より外来（70%）が高かった。定期内服処方（56%）より頓服処方が高かった（100%）が、頓服処方の例数は少なく（4 例）感度に乏しいと考えられた。

D. 考察

国内外の臨床データベースのほとんどが診療録との連結がされておらず、国内最大規模の臨床データベースであるレセプト情報においても診療録の確認ができない。今回検討した EPS 症例の抽出方法は、大規模な臨床データベースを用いた検討において有用であると考えられる。

研究 3：多剤併用患者のスクリーニング方法と副作用モニタリング手法の開発研究:QT 延長が報告されている薬剤の安全使用に関する研究

B. 研究方法

本分担研究班では、2 つの研究を実施した。

3-1: 健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

平成 22 年 1 月 1 日～同年 12 月 31 日間に 1 病院の人間ドック受診者を健常群（3422 名）、同期間内に当院に入院していた統合失調症患者を統合失調症群（348 名）として、両群の年齢階層毎の平均 QTc 値を比較した。

3-2: 統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

平成 22 年 4 月 1 日～平成 24 年 7 月 31 日に、1 病院において QTc 延長が発現した統合失調症患者の中で、経時的に心電図検査が実施されている患者に対し、添付文書中に QT 延長に関する注意が喚起されている薬剤の処方変更（減量・中止・変更）を薬剤師が提案し、処方変更前後の QTc 値を比較した。

C. 研究結果

3-1: 健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

両群とも年齢階層の上昇とともに QTc 値が延長する傾向を示し、年齢と QTc 値に高い相関が認められた。更に、30 歳代～70 歳代で、統合失調症群は健常群と比較し有意に QTc 値が延長していた。

3-2: 統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

研究対象期間内に QTc 延長が発現した統合失調症患者は 40 名で、そのうち経時的に心電図検査が実施されていた患者は 25 名（男 16 名、女 9 名）であった。QTc 延長の報告があった時点と、次回の心電図検査が実施された時点の処方内容を比較したところ、処方に変更されていた患者（処方変更有群）は 17 名（男 8 名、女 9 名）、変更

されていなかった患者(処方変更無群)は 8 名(男 8 名)であった。処方変更無群では介入前後の QTc 値に有意な変化はみられなかったが、処方変更有群では介入前の QTc 値 (0.490 秒) に対し、介入後は 0.443 秒と有意に短縮していた。

D. 考察

3-1: 健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

本研究により、統合失調症患者は、30 歳代から一般健常人と比較して有意に QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であった。統合失調症患者に対して QT 延長に注意が必要な薬剤を投与する場合は、健常人以上に注意が必要であることが示唆された。

3-2: 統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

統合失調症患者の薬物療法では、精神症状を改善することに重点が置かれるが、治療薬が増えることによる副作用発現リスクに対し、常に注意が必要であると考えられる。身体疾患治療薬の使用において、薬剤の使い方や副作用チェック、更にシトクロム P450 等による薬物相互作用によって、間接的に QTc の延長に影響する場合も考えられる。そのため、薬剤師の薬学的視点からの介入によって、薬剤の適正使用や精神科医の業務負担軽減に貢献できると考えられる。

研究 4: 多剤併用と副作用発現の関連に関する分析

B. 研究方法

平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金(政策科学推進研究事業)「診断群分類の精緻化とそれを用いた医療評価の方法論開発に関する研

究(主任研究者 伏見清秀 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策学講座 医療政策情報学分野教授)より医療機関の DPC データセットの提供を受けた。本データセットは、2010 年 4 月 1~2011 年 3 月 31 日に退院した症例のレコードを用いた。本研究では、2010 年度の DPC 調査データに登録されていた全ての症例から、一般身体科に入院し、病名にせん妄(ICD-10:F50%)のコーディングがあった症例を対象とし、全てのデータを抽出した。

C. 研究結果

せん妄の病名記載は全症例中 0.3%と、非常に低い病名登録率であった。分析対象としたせん妄症例のうち、7,620 症例(89.2%)に何らかの向精神薬処方が行われていた。向精神薬のうち最も処方されていたのはベンゾジアゼピン系の睡眠薬/抗不安薬 4,370 症例(51.0%)、次いでベンゾジアゼピン系以外の睡眠薬/抗不安薬 3,541 症例(41.4%)であり、せん妄治療の第一選択とされるハロペリドール静注 3,185 症例(37.2%)は 3 番目であった。せん妄治療のガイドラインに記載されていない抗精神病薬が約 30%、抗うつ薬が 7.2%処方されていた。また向精神薬処方の大半は多剤処方であった。

D. 考察

せん妄に対する向精神薬の処方実態分析から、向精神薬は 89.2%に処方されていることが明らかとなった。

精神保健指定医による入院精神療法は、せん妄での入院症例があった医療機関のうち 35.0%で実施されているのみであり、せん妄患者に対する向精神薬処方の大半は身体科の医師が中心となって行われていると推察される。身体科医

師に対して、せん妄治療のガイドライン等の周知を行うことは、見逃されることの多いせん妄に対する治療率の向上や、エビデンスに基づいた薬物療法の推進に寄与できる可能性が示唆された。

研究 5：現存リソースの特徴と副作用に関する分析

B. 研究方法

本研究は抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析を目的に、既存データベースの整理ならびにメタ・アナリシスを用いた文献的検討を実施した。

(5-1) 2004年1月から2011年12月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ有害事象報告を集約した医薬品副作用データベース（JADER）を用いて、JADERに収録されている216,945症例から、抗精神病薬と心臓関連有害事象の因果関係が否定できない121症例を特定し、解析を実施した。また、心臓関連有害事象はQT間隔延長など種々の有害事象が考えられるため、抗精神病薬と心臓関連有害事象の研究論文を調査して、本研究における心臓関連有害事象の用語を定義した。特に、心臓関連有害事象の作用機序と考えられる4つの機序（Ikr遮断：QT，トルサードポアント（TdP），突然死，心室細動，ブルガタ症候群、M2受容体遮断：頻脈，洞性頻脈、カルモジュリン抑制：心筋炎，心筋症、自律神経障害：心拍変動，圧感受性）に分類した。さらに、我が国にて承認を受けている全ての抗精神病薬について添付文書中の心臓関連有害事象に関する記載を確認した。

(5-2)クエチアピンならびにリスペリドンに関するランダム化比較試験を2012年6月にCochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFO

より検索し、メタ分析によって統合・解析した。

C. 研究結果

(5-1)JADERを整理した結果、Ikr遮断に関しては突然死，心電図QT延長，TdP，心室細動，ブルガタ症候群の症例数はそれぞれ、50例，38例，29例，17例，1例であった。M2受容体遮断に関しては、頻脈，洞性頻脈がそれぞれ29例，3例であり、カルモジュリン抑制に関しては、心筋症，心筋炎がそれぞれ3例，1例であった。

(5-2)リスペリドンとクエチアピンの間には、QTcの平均変化量に有意な差は認められなかった。

D. 考察

心臓関連有害事象を避けるためにも、抗精神病薬を投与する際は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を行い、患者の十分な状態を把握することが求められる。

E. 結論

当研究班では、向精神薬等をモデル的にとりあげ、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有する患者の多剤併用状況と、それに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性を検討した。

稲垣中分担研究班では、女性ならびに上市後半年以内にBNSが投与開始された患者では、BNSの投与が中断されやすい傾向があることを示した。しかし、年齢や前治療期間，初回投与量とBNSの投与中止の間に関連は見いだされなかった。

川上純一分担研究班では、浜松医科大学附属

病院の臨床データベースより抽出された EPS 発現症例について、EPS の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法ならびに EPS 発現患者の陽性適中率の検討を行うことにより、抗精神病薬による EPS 症例の抽出方法を提案した。

松田公子分担研究班では、多剤併用患者のスクリーニング方法と副作用モニタリング手法の開発研究において、抗精神病薬を服用している統合失調症患者は、年齢が増すごとに QTc 値が延長する傾向を示すとともに、QTc 延長を起こした患者に対する薬剤師の介入は、QT 延長に必要な薬剤を変更することが、QTc 延長の改善につながることを示した。特に、本研究は統合失調症患者の QTc 延長防止対策を推進する根拠として、薬剤師の介入による薬剤の適正使用に係る有益性の可能性を示した。

伏見清秀分担研究班では、一般急性期病床でのせん妄に対する向精神薬の処方実態を明らかとした。本研究は、身体科に入院しせん妄を併発している患者に対する、より充実した精神科医療の提供に係る施策を示唆した。

伊藤弘人分担研究班の結果は、既存データベースの活用可能性を示すとともに、抗精神病薬の投与期間中は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を実施し、患者の状態を十分に観察の重要性を示唆した。

本研究により、精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連についての疫学調査の可能性に関し、新たな知見を得ることが可能と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura Y, Higuchi T. Prim Care Companion CNS Disord 13; e1-e9, 2011.
- 2) Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N. Open Journal of Psychiatry 2; 340-346, 2012.

2. 学会発表

- 1) Shimizu S, Okumura Y, Ishikawa KB, Fushimi K. 28th Patient Classification Systems International (PCSI) Conference; Avignon, France, 2012.
- 2) 池野敬, 石黒智恵子, 比嘉辰伍, 奥村泰之, 伊藤弘人, 久木山清貴. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集; pp160, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

現時点では特になし

Ⅱ. 研究分担報告書

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)
研究分担報告書

従来型疫学調査手法による検討

稲垣 中 (公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター・副センター長)

研究要旨: 新規抗精神病薬が上市される際には既存薬と同等以上の efficacy と安全性を有することを臨床試験によって示すことが要求されているが, efficacy のみならず effectiveness の面でも既存薬と同等以上に有益であることが証明されることが望ましい。新規抗精神病薬の effectiveness を検証するための方法としてはさまざまな方法が考えられるが, 投与継続率を effectiveness の指標にするという方法が数多くの研究で用いられている。本研究では3ヶ所の精神科医療機関の薬剤部に保管されていた電子媒体の薬歴データを利用して2008年4月に上市された blonanserin (以下, BNS) の投与継続率について検討した。

研究方法: [対象患者] 東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関で治療を受けていた入院, および外来患者の薬歴データベースより BNS を1回以上投与された全ての患者を抽出した。[方法] 薬歴データベースより対象患者の①治療施設, ②性別, ③BNS 投与開始時点における満年齢, ④BNS 投与開始時点における入院/外来の別, ⑤対象者に初めて新規抗精神病薬が投与されてから BNS の投与が開始されるまでの期間 (前治療期間), ⑥BNS の初回投与量, ⑦BNS の投与継続期間に関するデータを抽出し, Kaplan-Meier 法を用いて BNS の投与継続率を算出するとともに, BNS の投与継続率に影響を及ぼす要因を Cox 回帰分析により検討した。

結果: 対象患者は454名, 性別は男性が192名, 女性が262名, BNS 投与開始時点における平均年齢は49.1歳, BNS 投与開始時点で入院中の者が208名, 外来治療中の者が246名で, BNS の平均初回投与量は6.69mg/日であった。BNS 投与継続期間の中央値(95%信頼区間)は187日(136-241)であり, 数字の上で女性は男性より BNS の投与中止がやや早く, 75歳以上の者はそれ以外の者より BNS の投与開始から半年以上経過した頃より投与中止がやや多く, 外来患者は入院患者より投与中止がやや多く, 上市後半年以内に BNS が開始された者はそれ以外より投与中止がやや多く, 前治療期間が30日以内の者はそれ以上の者より投与中止がやや少なかったものの, Cox 回帰分析では女性(ハザード比: 1.287, $p=0.0738$), および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者(ハザード比: 1.392; $p=0.0991$)では投与が中断されやすい傾向が見られるにとどまった。

まとめ: 今回の pilot study の結果, 女性で上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では BNS の投与が中断されやすい傾向が見いだされた。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
野崎昭子	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 助教
吉村公雄	同 専任講師
佐藤康一	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 薬剤科長
園田美樹	八幡厚生病院 薬剤科長

林やすみ	武蔵野中央病院 薬局長
岩下 寛	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 院長
斎藤 雅	八幡厚生病院 院長
牧野英一郎	武蔵野中央病院 院長
山本暢朋	国立病院機構榊原病院 医長
吉尾 隆	東邦大学薬学部医療薬学教育

	センター臨床薬学研究室 教授
稲田俊也	公益財団法人神経研究所 副所長

A. 研究目的

新規抗精神病薬が上市される際には、プラセボを上回る efficacy を有するか、既存薬と同等以上の efficacy を有し、安全性の面でも既存薬と同等以上であることを臨床試験によって示すことが要求されている。

しかし、臨床試験で検証された efficacy は多くの場合、陽性・陰性症状評価尺度 (Positive And Negative Syndrome Scale: PANSS) や簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)、薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-induced Extrapyramidal Rating Scale: DIEPSS) などといった代用エンドポイントの改善度に過ぎず、これらが改善することと真のエンドポイントである health-related quality-of-life (HRQOL) や就労可能性などといった effectiveness 面での改善は必ずしも同義ではないという批判が存在する。このために、最近では世界各国で effectiveness 面における新規抗精神病薬の有益性を検証することを目的とした観察研究が実施されることが多くなってきている。

新規抗精神病薬の effectiveness 面における有益性を検証するためには HRQOL や就労可能性に加えて、自殺率/死亡率、再入院率/再発率などを指標とすることが考えられるが、これらを指標とした前向きコホート研究を行うためには多額の費用を要するし、市販後調査として行う場合には欠損値が少なからず発生するという問題があるのでしばしば実現は困難となる。

Effectiveness を検証するためには、その薬剤の投与継続率を指標とした後方視的観察研究を行うという方法も考えうる。というのも、ある薬剤の投与が長期にわたって継続されるのは

efficacy の面でも、安全性の面でもその薬剤の使用が許容範囲内にあると考えられるからである。特に抗精神病薬は生涯にわたる治療継続が必要なので、投与継続率を effectiveness の指標とすることには一定の合理性があると考えられる。このような観点より、わが国では既に診療報酬明細書 (レセプト) に記載された情報に基づいた後方視的観察研究報告が少なくとも2つ実施されているが、レセプトに記載されている情報は月単位で集計されるので、投与継続率も月単位で検証せざるを得ないという問題点があった。

われわれの研究グループは各医療機関の薬剤部に保管されている薬歴データを電子媒体で集約して、投与継続率を指標とする effectiveness 研究を行うべくデータ集積中であるが、今年度はいわば pilot study として東京都、および福岡県に存在する3ヶ所の私立精神科病院の薬歴データを利用して2008年4月に上市された blonanserin (以下、BNS) の投与継続率に関する検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

東京都に存在する施設 A、施設 B と福岡県に存在する施設 C において入院患者、あるいは外来患者として BNS を1回以上投与された全ての患者を研究対象とした。薬歴データの収集対象期間、すなわち調査対象期間は施設 A が1999年1月1日から2010年5月31日まで、施設 B が2000年1月1日から2010年7月31日まで、施設 C が2001年1月1日から10年5月31日までであった。

2) 方法

研究協力施設の薬剤部・薬局に保管されていた薬歴データベースより対象患者に関する以下の①~⑧の情報を収集した。

① 施設

- ② 性別
- ③ BNS 投与開始時点における満年齢
- ④ BNS 投与が開始された日（投与開始時期）
- ⑤ BNS 投与開始時点における入院／外来の別
- ⑥ 対象者に初めて新規抗精神病薬が投与されてから BNS の投与が開始されるまでの期間（以下、前治療期間）
- ⑦ BNS の初回投与量
- ⑧ BNS の投与継続期間

これらのデータのうち、③の BNS 投与開始時点における満年齢に関するデータは、

- A) 60 歳未満
- B) 60～74 歳
- C) 75 歳以上

の 3 つにカテゴリ分類した。

④の BNS 投与開始日に関するデータは、

- A) BNS が上市してから半年以内、すなわち 2008 年 4 月から 2008 年 9 月 30 日まで（以下、上市後半年以内）
- B) 2008 年 10 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日まで（以下、上市後 1 年以内）
- C) 2009 年 4 月 1 日以降（以下、上市後 1 年以上）

の 3 つにカテゴリ分類した。

⑥の対象者に初めて新規抗精神病薬が投与されてから BNS の投与が開始されるまでの期間に関しては、

- A) 30 日以内
- B) 31～365 日
- C) 366 日以上

の 3 つにカテゴリ分類した。

⑦の BNS の初回投与量に関するデータは、

- A) 4.0mg/日以下

B) 4.1～8.0mg/日

C) 8.1mg/日以上

の 3 つにカテゴリ分類した。

BNS の投与継続期間については BNS が最初に投与されてから BNS の投与が中止されるまでの期間と定義して、BNS の投与中止も別の薬剤の投与が行われていた場合は『投与中止』がなされ、BNS の投与中止とともに全ての投与が中止されていたか、BNS の最終投与がその施設の調査対象期間の最終日であった場合には観察期間の『打ち切り』が行われたものと見なした。

薬歴電子データベースよりデータを抽出する際には、別の研究プロジェクトで開発・使用された『治療抵抗性実態調査システム』と呼ばれるソフトウェアに一部改良を施したものを使用した。抽出されたデータの解析を行うにあたっては、まず、統計ソフト JMP 9.0 を使用して単純集計を行った上で、BNS の投与継続率を算出する際には Kaplan-Meier 法による生存分析を、BNS の投与継続率に影響を及ぼす要因に関する検討の際には Cox 比例ハザード法による回帰分析を行った。統計学的検定を行う際には、 $p < 0.05$ の場合には統計学的に有意な差が、 $p < 0.10$ の場合は傾向差があるものとみなした。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に際しては、事前に慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科における研究倫理審査委員会の承認を得ている。また、『治療抵抗性実態調査システム』を用いてデータを抽出する際には患者名や施設内 ID などといった個人情報を削除した形でのみデータが抽出されるよう設定されるなどといった配慮を施した。

C. 結果

1) 対象患者の背景因子

本研究の対象患者は 454 名で、施設別内訳は

施設 A が 219 名、施設 B が 195 名、施設 C が 40 名であった。性別は男性が 192 名、女性が 262 名であった。BNS 投与開始時点における満年齢の分布は 60 歳未満が 307 名、60～74 歳の者が 91 名、75 歳以上の者が 49 名で、残り 7 名は年齢に関するデータが欠損していた。平均年齢（標準偏差）は 49.1 歳（18.6）であった。BNS の投与が上市後半年以内に開始された者は 57 名、上市後 1 年以内に開始された者は 72 名、上市後 1 年以上たって開始された者は 325 名であった。BNS 投与開始時の入院／外来の別は、入院であった者が 208 名、外来であった者が 246 名であった。何らかの新規抗精神病薬が初めて投与されてから BNS の投与が開始されるまでの期間（前治療期間）に関しては、30 日以下の者が 127 名、31～365 日の者が 77 名、366 日以上の方が 250 名で、平均前治療期間は 905.8 日（1027.8）であった。BNS の初回投与量に関しては、4.0mg/日以下の者が 199 名、4.1～8.0mg/日の者が 209 名、8.1mg/日以上の方が 46 名で、平均初回投与量は 6.69mg/日（3.83）であった。

2) BNS 継続率

全対象患者 454 名のうち、調査期間中に BNS 投与の中止が確認された者は 227 名、観察打ち切りとなった者も 227 名で、平均観察期間は 156.1 日（164.0）であった。

対象患者全員を対象とした Kaplan-Meier 法による BNS の投与継続曲線を図 1 に示した。BNS 投与継続期間の中央値（95%信頼区間）は 187 日（136-241）であった。

次に、BNS の投与継続曲線を施設別に集計したものを図 2 に示した。全体として施設 A は投与中止がやや早く、施設 C は 4 か月程度経過してから投与中止がやや多くなる印象が見られた。投与継続期間の中央値は施設 A が 158 日（95-224）、施設 B が 266 日（161-437）、施設 C が 164 日（110-算出不能）であった。

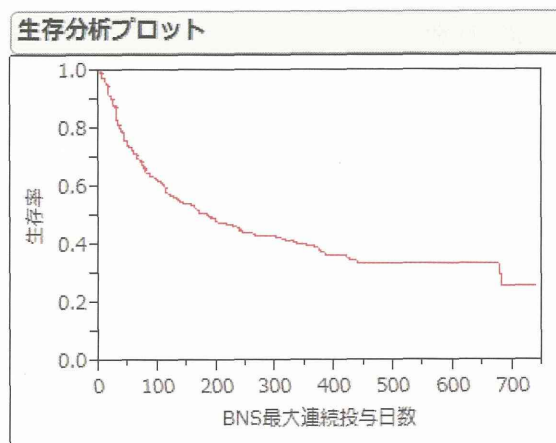


図 1 BNS 投与継続曲線 (n=454)

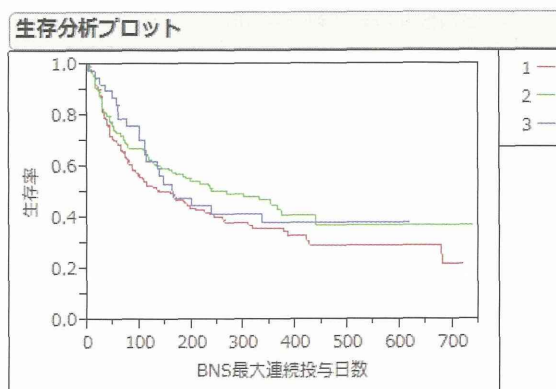


図 2 BNS 投与継続曲線：施設別比較

1: 施設 A, 2: 施設 B, 3: 施設 C

BNS の投与継続曲線を性別に集計したものを図 3 に示した。全体としては、女性の投与中止がやや早い印象があり、投与継続期間の中央値は男性が 206 日（119-676）、女性が 169 日（118-237）であった。

BNS の投与継続曲線を年齢階級別に集計したものを図 4 に示した。概ね 4 か月間程度ほどの年齢階級でも BNS の投与中止は同程度に行われるものの、半年以上経過した頃から 75 歳以上の者で BNS の中止が多くなるという印象があり、投与継続期間の中央値は 60 歳未満が 189 日（130-299）、60～74 歳が 161 日（112-676）、75 歳以上が 154 日（105-237）であった（図 4）。

BNS の投与継続曲線を入院／外来別に集計したものを図 5 に示した。全体としては BNS 開始時点で入院となっていた者の方が BNS の中止が少ないという印象があり、投与継続期間の中央値は入院患者が 196 日（119-365）、外来患者が 186 日（112-241）であった。

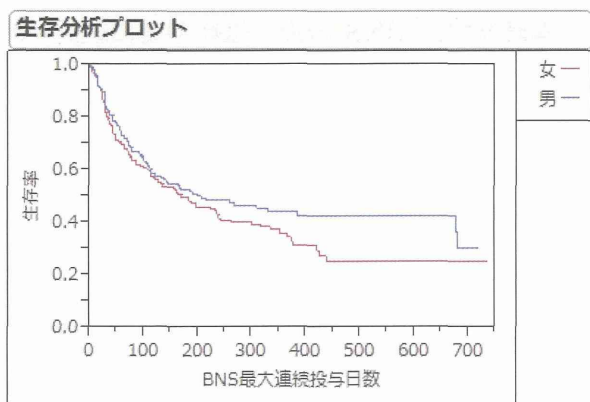


図3 BNS投与継続曲線：性別比較

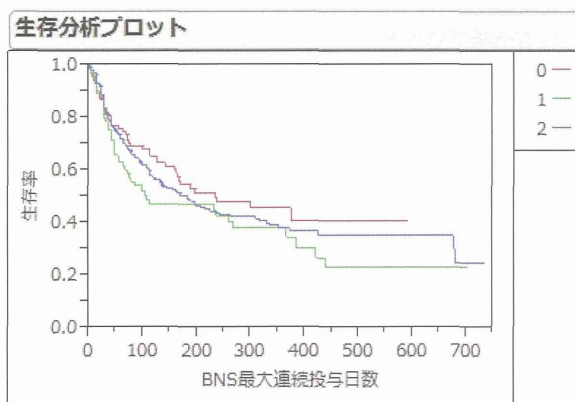


図6 BNS投与継続曲線：前治療期間別比較
0: 30日以内, 1: 31~365日, 2: 366日以上

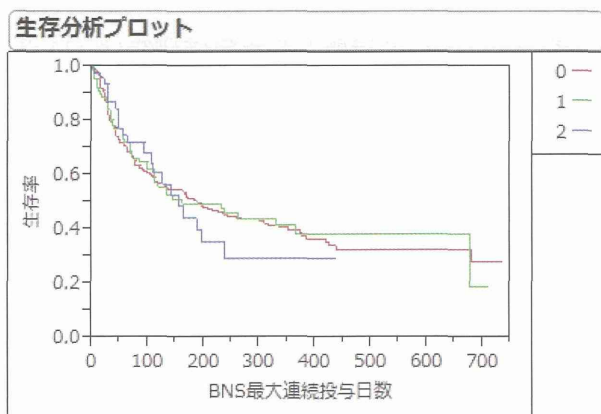


図4 BNS投与継続曲線：年齢階級別比較
0: 60歳未満, 1: 60~74歳, 2: 75歳以上

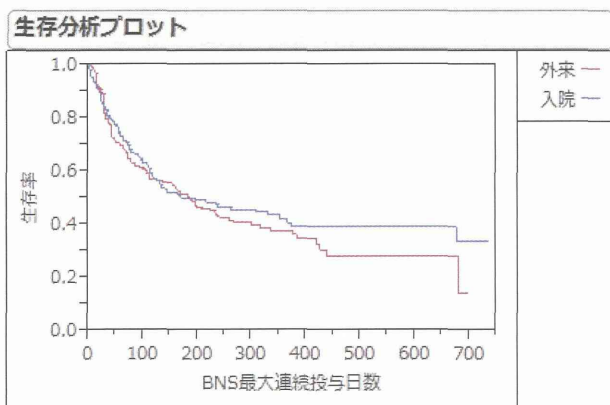


図5 BNS投与継続曲線：入院/外来別比較

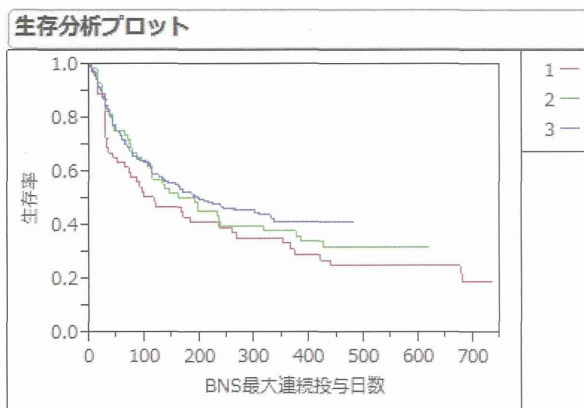


図7 BNS投与継続曲線：投与時期別比較
1: 上市後半年以内, 2: 1年以内, 3: 1年以上

BNSの投与継続曲線を前治療期間別に集計して図6に示した。全体としては前治療期間が30日以内の者はそれ以上の者より投与中止が少ない印象があり、前治療期間が30日以下の者の投与継続期間の中央値は237日(158-算出不能)、31~365日の者が107日(63-365)、366日以上の者が182日(119-261)であった。

投与開始時期別にBNSの投与継続曲線を集計して図7に示した。全体としては上市後半年以内にBNSが開始された患者では投与中止がやや多い印象があり、上市後半年以内で投与開始された患者における投与継続期間の中央値は116日(49-266)、上市後1年以内の者における中央値は189日(102-374)、上市後1年以上で投与開始された患者の中央値は199日(140-329)であった。

BNSの初回投与量別にBNSの投与継続曲線を集計して図8に示した。初回投与量が4.00mg/日以下の者の投与継続期間の中央値は168日(112-224)、4.01~8.00mg/日の者は237日(136-351)、8.01mg/日以上は130(77~算出不能)であった。

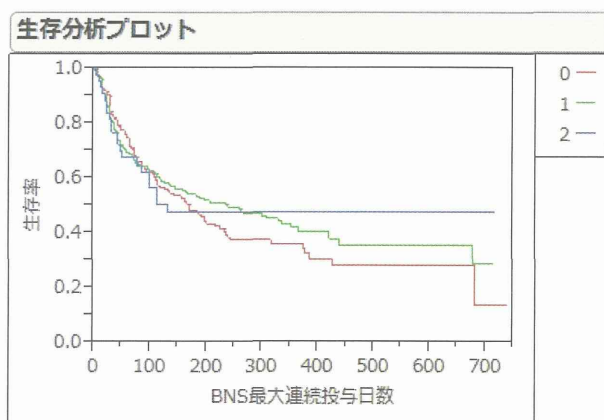


図8 BNS投与継続曲線：初回投与量別比較
0: ~4.0mg/日, 1: 4.1~8.0mg/日, 2: 8.1mg/日~

表1 プロナンセリン投与継続に影響を与える要因

		ハザード比(95%信頼区間)
施設	A	1
	B	0.810(0.599-1.090)
	C	0.869(0.519-1.391)
性別	男性	1
	女性	1.287(0.976-1.707)*
年齢	60歳未満	1
	60~74歳	1.110(0.773-1.570)
	75歳以上	1.140(0.693-1.794)
入院/外来	入院	1
	外来	1.149(0.851-1.558)
処方時期	上市後半年以内	1.392(0.938-2.027)**
	上市後1年以内	1.109(0.768-1.568)
	上市後1年以上	1
前治療期間	30日以内	1
	31~365日	1.207(0.778-1.866)
	366日以上	1.145(0.809-1.642)
初回投与量	4.0mg/日以下	1
	4.1~8.0mg/日	0.960(0.710-1.299)
	8.1mg/日以上	1.013(0.603-1.631)

*: p=0.0738, **: p=0.0991

3) BNS 継続率に影響を及ぼす要因

BNS 継続率に影響を及ぼす要因について Cox 比例ハザード法を用いた回帰分析の結果を表1に示した。

本研究では BNS の投与継続期間に統計学的有意に影響を及ぼす因子は見いだされなかったが、女性 (ハザード比: 1.287, 95%信頼区間: 0.976-1.707), および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者 (ハザード比: 1.392, 95%信頼区間: 0.938-2.027) では投与が中断されやすい傾向が見られた (p=0.0738, p=0.0991)。

D. 考察

これまでに新規抗精神病薬の投与継続率を effectiveness の指標とした臨床研究は CATIE 研究をはじめ海外でも数多く実施されてきた。しかし、わが国には抗精神病薬の併用投与が行われる頻度が高く、抗精神病薬の投与量も海外より多い可能性があるといった処方慣習があるので、海外における effectiveness study の結果を無批判に受け入れることには問題があるかもしれない。特に、海外の多くの前向き研究では既存の抗精神病薬から上市されたばかりの新規抗精神病薬への切り替えが検討の対象となることが多いのに対して、わが国ではどちらかというと上市された新規抗精神病薬の上乗せの上乗せが行われることが多いことも念頭に置かなければならない。したがって、わが国でもわが国における処方慣習を反映した大規模前向きコホート研究が実施されることが望まれるが、さまざまな事情によりわが国でこのような研究を行うことは困難である。

これらの状況を考慮すると既存の診療データを使用した本研究のような後方視的観察研究をわが国で行うことの重要性は大きいものと考えられる。

今回の pilot study では3ヶ所の私立精神科病院に蓄積された電子媒体の薬歴データを利用して、2008年4月に上市された BNS の処方継続率を検証したもので、BNS 投与開始前に平均 905.8 日の新規抗精神病薬による治療が行われていることからわかるように、事前に長期にわたる治療を受けている患者が多数含まれている

ので、わが国の臨床実地の状況が反映されたデザインとなっている。

今回の結果からは BNS の投与中止を統計学的有意に促進する因子は見いだされなかったものの、女性、および上市後半年以内に処方開始された患者では早期に処方が中断される傾向が見いだされた。上市直後は BNS の使用に習熟していないので、上市後半年以内に処方開始された患者において投与中止が早い傾向があることは十分理にかなっていると推測される。したがって、今後わが国で投与継続率を指標とした前向き研究を行う場合には上市後十分な時間が経過した後に行う必要があるかもしれない。

ところで、高齢者は若年者よりも、初回エピソード患者は複数回エピソード患者よりも副作用の出現リスクが大きく、初回投与量が多いと副作用の出現リスクは明らかに大きくなると考えられるので、これらの条件下では副作用によって BNS の投与が中断されるリスクは大きくなると推測されるが、今回の検討では年齢や前治療期間、初回投与量と BNS の投与中止の間に関連を見出すことはできなかった。

その背景にはサンプルサイズが比較的小さかったことや、今回の検討対象が統合失調症患者のみではなく、気分障害や認知症に伴う精神病状態などといった適応外患者が多数含まれていることが関与している可能性がある。これらの問題を回避するためには対象施設を増やしてサンプルサイズを大きくするとともに、正確な精神科診断データをも収集する必要がある。ただし、今回の検討は pilot study なのでこれらの問題は今後の課題としたいところである。

なお、適応外患者が多数混入する可能性があるという現象は過去にわが国で実施されたレセ

プトデータを利用した研究でも問題になっているが、それらの研究では、いわゆる『レセプト診断』の問題を回避するために高齢者を一律に除外するなどといった対応がとられている。そこで、今回の pilot study でも 60 歳以上の患者を一律に対象から除外した Cox 回帰分析を別途実施したが（結果は記載していない）、454 名全員を対象とした結果と同様の結果が得られているので、今回の解析結果とレセプトデータに基づく先行研究と比較可能と考えられる。

E. 結論

新規抗精神病薬の effectiveness を検証するための pilot study として、3ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データを利用した後方視的な投与継続率研究を実施した。

対象患者数は 454 名、平均年齢（標準偏差）は 49.1 歳（18.6）、性別は男性が 192 名、女性が 262 名であった。

Kaplan-Meier 法による BNS の投与継続期間の中央値は 187 日であり、Cox 回帰分析の結果、女性、および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では投与が中断されやすい傾向が見られたが（ハザード比: 1.287, 1.392）、年齢や前治療期間、初回投与量と BNS の投与中止の間に関連は見いだされなかった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- ともになし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)
研究分担報告書

病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および
副作用発現の調査の手法に関する研究

研究分担者 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 川上純一

研究要旨:本研究では、浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて抗精神病薬が処方された患者のうち副作用発生症例の抽出方法の検討を行った。

研究方法:錐体外路症状の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方により検出する方法を検討した。臨床データベースにより該当する患者の抽出を行い、診療録や病名記録の調査を行った。その結果を用いて、各抽出条件における錐体外路症状発現患者の陽性適中率を検討した。

結果:2011年の記録を用いた検討において、全ての処方条件における陽性適中率は55%だった。内服処方の陽性適中率(61%)は注射処方(25%)に比較的高く、入院(40%)より外来(70%)が高かった。定期内服処方(56%)より頓服処方が高かった(100%)が、頓服処方の例数は少なく(4例)感度に乏しいと考えられた。

まとめ:本システムを用いて抗精神病薬による錐体外路症状を同定する基準の陽性適中率を検討した。この基準での陽性適中率は外来患者では70%、内服処方では61%であった。

研究協力者

堀雄史

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部
副薬剤部長

いて、副作用発生症例を抽出する方法の検討を行った。副作用の例として抗精神病薬によって発現した錐体外路症状(以下 EPS)を取り上げ、この検出を目的として EPS の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法を検討した。

B. 研究方法

過去の分担研究(1)により作成した EPS 発現症例を同定する基準を用いた。具体的な手順としてはビペリデン(内服および注射薬)新規処方患者を抽出し、その1ヶ月前から前日に抗精神病薬の処方があった患者を抽出した。除外基準として①ビペリデン新規処方前にパーキンソン病の病名記録がある患者、②ビペリデンの処方が一度しかない患者

A. 研究目的

本研究班では抗精神病薬を使用する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連を電子カルテ等から得られた臨床データを用いた調査の可能性を検討する。この目的を達成するため、抗精神病薬が併用された患者の副作用の発現状況が単独処方患者と比較して差異があるのか明らかにする必要がある。本分担研究では処方/検査/病名情報が格納された臨床データベースを用