

201235007B

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 22 年度～平成 24 年度

総合研究報告書

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 22 年度～平成 24 年度

総合研究報告書

- 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. (総合) 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. (総合) 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 19
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—
..... 29
松田公子 (医療法人静和会浅井病院)
4. DPC/PDPS データの利活用：一般急性期病床における向精神薬処方分析
..... 45
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)
1. 現存リソースの特徴と副作用に関する分析 51
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 83

I. (総合) 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)

(総合) 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—QT延長が報告されている薬剤の安全使用に関する研究—（研究3）、DPC/PDPSデータの利活用：一般急性期病床における向精神薬処方分析（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**：5名の研究分担者ならびに24名の研究協力者により研究班を編制し、成果を統合した。研究手法は、既存データベース等を用いて、疫学調査の可能性を検討した。**結果**：(1) 若年者ではCPZ換算投与量1,000mg/日以上抗精神病薬を投与した場合に重症感染症の発症リスクが増大することを示し、さらには女性ならびに上市後半年以内にblonanserin (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。(2) 浜松医科大学医学部附属病院が所有する臨床データベースを用いて抗精神病薬の併用処方患者の抽出、抗パーキンソン病薬の新規処方患者の抽出ならびに錐体外路症状を発症した患者の抽出方法を提案した。(3) 統合失調症患者の寿命がQTc延長に影響することを明らかとし、薬剤師の介入は処方の単純化等に有益性があることを示した。(4) DPCデータを用いた身体科における向精神薬処方の実態が分析可能であることを示し、本成果を基に身体科入院患者ならびにせん妄患者の向精神薬処方実態を明らかにした。(5) 向精神薬の薬物動態学的な整理を行うとともに、既存データベースを活用した抗精神病薬の心臓への影響に関する分析を実施し、既存データベースの活用可能性を示した。**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
内山直樹	昭和大学大学院薬学研究科(平成 22 年当時)
宇野準二	桶狭間病院藤田こころケアセンター
梅田賢太	松山記念病院
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長
清水沙友里	医療経済研究機構 研究員
園田美樹	八幡厚生病院薬剤科長
天正雅美	ほくとクリニック病院
野崎昭子	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 助教
馬場寛子	常盤病院
林やすみ	武蔵野中央病院 薬局長
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
福内友子	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 (平成 23 年当時)
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

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。

分担研究者の研究テーマは次の通りである。

研究 1：従来型疫学調査手法による検討（稲

垣中分担研究班)

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（川上純一分担研究班)

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（松田公子分担研究班)

研究 4：DPC/PDPS データの利活用：一般急性期病床における向精神薬処方分析（伏見清秀分担研究班)

研究 5：現存リソースの特徴と副作用に関する分析（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

研究 1 では、東京都と福岡県にある 3ヶ所の精神科病院において、1999～2010 年に何らかの抗精神病薬が投与されていた患者を対象とし、対象施設に保管されていた電子媒体の薬歴データベースより対象患者情報を抽出し、人・月あたりの重症感染症の発症リスクを推計した。

研究 2 では、研究 1 の対象者のうち、2008 年 4 月に上市された blonanserin (BNS) を 1 回以上投与された患者について、BNS の投与継続率について検討した。

C. 研究結果

研究 1 では、若年者では CPZ 換算投与量 1,000mg/日以上 of 抗精神病薬を投与した場合、重症感染症の発症リスクが増大することが示された。研究 2 では、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 BNS の投与が中断されやすい傾向にあることが見いだされた。

D. 考察

精神疾患患者は、高齢になるほど重症感染症の出現リスクが高くなることを示したが、CPZ 換算投与量と発生リスクの明瞭な関連を見出すことはできなかった。他方、BNS 投与患者においては、女性および上市後半年以内に処方開始された患者で早期に処方が中断される傾向が明らかとなった。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

本研究では、1997年 4月以降の院内外処方/検査結果/入院情報/病名情報などからなる臨床データが格納されている、浜松医科大学医学部附属病院が所有する臨床研究 DBシステムを用いた。

研究 1 では、抗精神病薬処方人数の解析を行った。研究 2 では、抗精神病薬が併用/単独で処方された患者を抽出した。研究 3 では、検査値を用いた副作用発症事例の抽出方法を検討した。研究 4 では、抗パーキンソン病薬の新規

処方により副作用発症例を検出する方法を検討した。研究 5 では、早期中断患者を抽出する方法を検討し、研究 6 では錐体外路症状 (EPS) 発現患者の陽性適中率の検討を行った。

C. 研究結果

研究 1 では、2009 年の 1 月 1 日～12 月 31 日に内服抗精神病薬が処方された人数を成分別に集計し、リスペリドン、スルピリド、オランザピン、レボメプロマジン、次いでクエチアピンの順に処方人数が多いことを示した。研究 2 では、2009 年にレボメプロマジンを処方された患者を例に、併用および単独処方患者の抽出方法の検討を行い、方法論を策定した。研究 3 では、2009 年における各薬剤の新規処方患者、検査実施および肝機能に関連する臨床検査値異常の抽出に関する方法論を策定した。研究 4 では、データベースに病名の記録がない場合でも、診療録により EPS の発現が確認できることを示した。研究 5 では、抗精神病薬が一度しか処方されなかった患者は、頓用処方や術後せん妄の治療のために処方されていることが示唆された。研究 6 では、EPS 発現患者の検出において、全ての処方条件における陽性適中率は 55% であることが明らかとなった。

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公開されたレセプト情報も診療録の確認ができない。浜松医科大学附属病院の臨床データベースでは、院内外処方/検査結果/入院情報/病名情報などからなる臨床データが格納されており、主条件と副条件

の組み合わせによる検索、各条件に該当する患者リストの作成および該当患者の処方量などの集計を行うことができるため、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

研究 1 では、1 病院において約 3 年間の死亡診断書に基づき患者 350 名を対象に、精神疾患の有無と死亡年齢についての調査を行った。研究 2 では、統合失調症患者の死亡群と生存群を比較し、QTc 延長発現状況を検討した。研究 3 では、統合失調症患者の QTc 延長の発現状況を後方視的に調査し、健常群との比較を行った。研究 4 では、多剤併用大量療法で推移している慢性期統合失調症患者に対し、薬剤師が医師へ処方提案を行い、処方単純化につながった患者の QTc 値の変化を調査した。研究 5 では、健康群と統合失調症群を比較し、年齢階層毎の平均 QTc 値を調査した。研究 6 では、添付文書中に QT 延長の注意喚起されている薬剤の処方変更を、薬剤師から医師に提案し、処方内容の変更の有無と QTc 値の変化についての調査を行った。

C. 研究結果

研究 1 では、統合失調症患者の死亡年齢は、精神疾患がない患者ならびに気分障害患者と比較して有意に低いことが明らかとなった。研究 2 では、死亡群の死亡前 3 年間にお

ける QTc 延長の発現率は 52.4%で、生存群と比較し有意に高いことが明らかとなった。研究 3 では、QTc 値の平均は統合失調症群で 0.419 秒、健常群では 0.412 秒であり、両群間に有意な差がみられた。研究 4 では、薬剤師が医師へ処方提案することによって、QTc 延長が改善され、薬剤師の介入効果を示した。研究 5 では、30 歳代～70 歳代で、統合失調症群は健常群と比べて有意に QTc 値が延長していることが明らかとなった。研究 6 では、処方変更を行うことで有意に QTc 値が短縮することを示した。

D. 考察

統合失調症患者においては、生存に影響する何らかの阻害因子が存在することが示唆された。その要因の一つに、QTc 値延長が影響している可能性がある。統合失調症患者の薬物治療においては、QTc 延長が報告されている薬剤の使用には、十分な注意と観察が求められるとともに、薬剤師の介入は、多剤併用大量処方からの単純化への推進につながり、薬物療法の最適化により、QTc 値延長の副作用を軽減できる可能性がある。本研究成果は、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

本研究におけるリソースとして、平成 20 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）「包括支払い方式が医療経済および医療提供体制に及ぼす影響に関する

研究」（主任研究者 松田晋哉産業医科大学公衆衛生学教室教授）ならびに、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）にデータ提供の了承を得た、医療機関のデータを用いた。本研究では、それぞれ対象症例・処方のデータベースを構築し、向精神薬マスタを用いて一般急性期病床における向精神薬処方の分析を行った。

C. 研究結果

向精神薬が処方されたデータを特定しデータベースを構築するため、全ての向精神薬のコードを調査・分類し、向精神薬マスタの作成を行なった。加えて、本マスタを利用して、循環器疾患（MDC05）をモデル的に取り上げ、向精神薬処方の解析可能性が示された。また、多剤併用の処方パターン解析のプログラムを作成し、全入院症例を対象として向精神薬の処方パターンを分析した。全症例中、94 万 7006 症例(35.8%)に何らかの向精神薬の処方があり、全ての医療機関で何らかの向精神薬処方が行われていた。向精神薬は同クラス内の多剤併用や、他クラスとの多剤併用が一般的に行われていることが明らかとなった。さらに、一般急性期病床での高い抗精神病薬処方率の主要因と考えられるせん妄を対象とし、せん妄に対する処方実態調査と医療的介入状況に関する検討を行った。せん妄症例に対して、7,620 症例(89.2%)に何らかの向精神薬処方

が行われ、向精神薬の併用療法が行われていることが示唆された。

D. 考察

向精神薬処方という切り口から、精神科領域における DPC データの活用可能性を検討することを目的として実施した。本研究の結果から、DPC データは身体科における精神症状の解析には極めて有効なリソースであることが示唆された。

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

研究 1 では、医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査を行った。研究 2 ならびに研究 3 では、向精神薬を服用している患者に起こりうる有害事象の評価指標の一部として、向精神薬に関係する阻害定数 (Ki) および薬物代謝酵素 (CYP) に関する調査を行った。研究 4 では、抗精神病薬の心臓への影響を明らかにするために、トルサード・ド・ポアント (TdP) の症例をモデル的に整理し、医薬品の関与による心臓への影響要因を整理した。研究 5 ならびに研究 6 では、我が国で薬事承認された抗精神病薬の関与による TdP を誘発した症例報告を医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への報告症例の分析、および文献調査を実施した。研究 7 ならびに研究 8 では、抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析するために、PMDA が公表する医薬品副作用データベース (JADER) の整理、ならびにメタ・アナリシスを用いた文献的検討を行った。

C. 研究結果

研究 1 では、欧米諸国や我が国における診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究の現状を整理することができた。研究 2 ならびに研究 3 では、抗精神病薬における Ki 値の整理において、対象とした薬物の受容体プロフィール、さらには向精神薬等が関与する CYP を整理して、抗精神病薬等における CYP との関係を示すことができた。研究 4 では、抗精神病薬の心臓への主要な影響は、抗精神病薬により阻害された Ikr チャネルの阻害による QT 間隔の延長であり、一部は TdP や突然死につながることを文献より整理した。研究 5 では、JADER を検索した結果、抗精神病薬投与により TdP を発症した症例を整理し、多くの症例で軽快または回復していることが明らかとなった。研究 6 では、MEDLINE より抗精神病薬が関与して TdP を発症した症例報告を整理し、多くの症例で軽快しており、原因薬剤の中止と硫酸マグネシウムを投与した対応が多いことを示した。研究 7 では、JADER の整理により、抗精神病薬と心臓関連有害事象に関する症例報告の存在が多数確認することができた。研究 8 では、メタ解析により、クエチアピンはリスペリドンと比べ、QTc の平均変化量には統計学的に有意な差がないことを示した。

D. 考察

我が国における医療情報データの二次利用の活用環境の整備を提案しつつ、実臨床での薬剤併用における有害事象の発症に関する整理が可能であることが示唆された。以上のことより、①医療情報データの二次

利用の活用の現状を改善、②実臨床での複数の薬剤を併用する際の、薬力学的相互作用や薬物動態学的相互作用の影響を確認の必要性、③心臓関連有害事象を避けるためにも、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、患者の状態の把握が求められる。

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、若年者では CPZ 換算投与量 1,000mg/日以上抗精神病薬を投与した場合に重症感染症の発症リスクが増大することを示し、さらに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すことができた。

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を用いた、抗精神病薬の併用処方患者の抽出、抗パーキンソン病薬の新規処方患者の抽出ならびに EPS を発症した患者の抽出方法を提案することができた。

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、統合失調症患者の寿命が QTc 延長に影響することを明らかとした。薬剤師による薬原性 QT 延長の早期発見を目的とした副作用モニタリングや

薬原性 QT 延長に対する対応としての処方提案は、統合失調症患者の薬物療法における安全性の向上につながることを示唆した。

伏見清秀分担研究班では、向精神薬処方という切り口から、精神科領域における DPC データの活用可能性を検討することを目的として実施した。DPC データは身体科における精神症状の解析には極めて有効なリソースであることを示唆した。

伊藤弘人分担研究班では、向精神薬の薬物動態学的な整理を行うとともに、既存データベースを活用した抗精神病薬の心臓への影響に関する分析を実施し、我が国における医療情報データの二次利用の活用環境の整備を提案しつつ、実臨床での投与薬物における有害事象の発症に関する整理が可能であることを示すことができた。

本研究班では、薬剤師の担う役割を示しつつ、疫学調査体制や実臨床における抗精神病薬の適正使用に向けた体制の整備に資する一定の成果を得ることができたと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

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) 清水沙友里, 伊藤弘人, 伏見清秀. 日本医療・病院管理学会誌, vol.47 Supplement; p286, 2010.
- 2) 清水沙友里, 石川光一, 伊藤弘人, 松田晋哉, 伏見清秀. 第107回日本精神神経学会; 2011.
- 3) Shimizu S, Ishikawa KB, Ito H, Fushimi K. ISPOR 14th Annual European Congress; Madrid, Spain, 2011.
- 4) Shimizu S, Okumura Y, Ishikawa KB, Fushimi K. 28th Patient Classification Systems International (PCSI) Conference; Avignon, France, 2012.
- 5) 池野敬, 石黒智恵子, 奥村泰之, 伊藤弘人. 第68回日本循環器心身医学会総会プログラム・抄録集; pp62, 2011.
- 6) 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. (総合) 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)
(総合)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:海外ではサンプルサイズ1万人以上の大規模データベースに基づいて新たに上市された薬剤に関する薬剤疫学的議論が行われているが、わが国ではこのようなデータベースの整備が遅れていることもあって、あまり活発な議論は行われぬのが実情である。そこで本研究班では、①複数の精神科医療機関から収集された電子媒体の大規模薬歴データベースの構築と、②電子媒体の薬歴データベースを利用した薬剤疫学的な pilot study の施行を行った。薬歴データベースの構築に関しては、既に旧・三洋電気株式会社(現・パナソニック)と株式会社トーショーが販売している薬歴データ管理システムより薬歴データを抽出・解析することを可能とするソフトウェアを完成させ、既に3ヶ所の精神科医療機関の処方データの抽出を完了し、この他にも国立病院機構肥前精神医療センターと国立国際医療研究センター国府台病院の処方データ提供の倫理審査を完了した。薬歴データベースを利用した pilot study に関しては、多数の精神科医療機関よりデータの提供を受けて薬剤疫学的研究を行うことを想定して、研究 A として抗精神病薬投与中の患者における重症感染症の発症リスクに関する検討を、研究 B として 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それぞれ pilot study として行った。

研究方法:[対象患者] 研究 A では東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関において 1999～2010 年に何らかの抗精神病薬が投与されていた全患者、研究 B ではこれらの精神科病院で BNS を 1 回以上投与された全患者を研究対象とした。[方法] 研究 A では薬歴データベースより、対象患者の①性別、②生年月日、③調査期間中の各月 1 日時点のクロルプロマジン(CPZ)換算抗精神病薬総投与量、④調査期間中の各月 1 日時点における入院・外来の別、⑤調査期間中に非経口的に投与された抗生剤の処方歴に関するデータを抽出し、人・月あたりの重症感染症(抗生剤の非経口投与が行われることと定義した)の発症リスクを推定した。研究 B では薬歴データベースより対象患者の⑥治療施設、⑦性別、⑧BNS 投与開始時点における満年齢、⑨BNS 投与開始時点における入院/外来の別、⑩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)、⑪BNS の初回投与量、⑫BNS の投与継続期間に関するデータを抽出して BNS の投与継続率を Kaplan-Meier 法により算出するとともに、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:研究 A では、対象期間中にのべ 125,460 人・月の患者が抗精神病薬の投与を受け、このうち 768 件の抗生剤の非経口投与が行われていた。したがって、重症感染症の発症リスクは 1,000 人・月あたり 6.12 件と推定された。重症感染症の発症リスクは高齢になるほど高かったが、抗精神病薬の投与量別に見ると 39 歳以下では CPZ 換算 1,000mg/日以上群における発症リスクは 1,000 人・月あたり 1.81 件と 1,000mg/日未満群より大きかったものの、それ以外の年齢では投与量と発症リスクの間に明確な関係が見いだされなかった。研究 B の対象患者は 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は 208 名、外来治療中の者は 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は 187 日で、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が、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: 研究 A では若年者では CPZ 換算投与量 1,000mg/日以上の抗精神病薬を投与した場合、重症感染症の発症リスクが増大することが示された。研究 B では女性、および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では BNS の投与が中断されやすい傾向があることが見いだされた。

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 覚	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

1996年に本邦最初の新規抗精神病薬、新規抗うつ薬であるリスペリドンが上市されて以降、今日までに8種類の新規抗精神病薬を使用できるようになった。従来型抗精神病薬と比較して、これらの新規向精神薬は総じて副作用のリスクが小さいとされているが、新規抗精神病薬による代謝系有害事象のリスクや高齢者における脳卒中リスクと死亡リスクなどといったさまざまな問題が議論されてきた。

海外における議論を見るかぎり、これらの有害事象についてはサンプルサイズ1万人以上の大規模データベースに基づいて議論されてきたが、さまざまな理由よりわが国では大規模処方データベース

の整備が遅れており、わが国のデータベースに基づいた議論は低調のまま今日に至っている。

これらの状況に鑑みて本研究班では、

① 複数の精神科医療機関から収集された電子媒体の大規模薬歴データベースの構築

② 電子媒体の薬歴データベースを利用した薬剤疫学的な pilot study の施行

を行っている。①②の研究の進捗状況を簡単に述べると下記のとおりである。

① 大規模薬歴データベース構築

以前よりわが国では患者の薬歴を保管することがそれぞれの病院に義務付けられてきたが、10～15年ほど前から電子媒体で薬歴データを保管することが許容されるようになった。本来、薬歴データを電子媒体で保存するためのシステムは分包機メーカーが顧客サービスの一環として構築したもので、薬歴データの管理システム(以下、薬歴データ管理システム)よりデータを抽出することは技術的には比較的容易である。わが国の分包機業界は現在大手4社による寡占状態にあるので、これら4社の薬歴データ管理システムからデータを抽出して、解析するソフトウェアを開発すれば複数の医療機関の薬歴データを集積した大規模薬歴データベースを構築することができる。本研究班発足前より稲垣分担研究者は旧・三洋電気株式会社(現・パナソニック)が販売している薬歴データ管理システム『RINkS』より長期にわたる電子媒体の薬歴データを抽出・解析することを可能とする『治療抵抗性実態調査システム』というソフトウェアを完成させ

ていた。この3年間で稲垣分担研究者は慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科日本製薬工業協会の資金を用いて株式会社トーショーの開発した薬歴データ管理システムより薬歴データを抽出・解析することを可能とする『薬歴データ統合システム』、『薬歴抽出システム』、『患者検索システム』という3種類のソフトウェアの開発を完了した。

旧・三洋電気の薬歴データ管理システムからは既に3ヶ所の私立精神科病院より既にデータ抽出を完了しており、本分担研究班の一環として薬剤疫学的な *pilot study* を実施した。

株式会社トーショーの薬歴データ管理システムからの薬歴データの抽出に関しては、資金調達が難航したことやソフトウェアの制作に関連した協議に時間を要したこともあって当初の予定より大幅に遅れたが、ソフトウェアを既に完成させ、国立病院機構肥前精神医療センターと国立国際医療研究センター国府台病院においてデータ提供の倫理審査を完了した段階にある。株式会社トーショーの薬歴データ管理システムは旧・国立精神科病院の多くで採用されているので、国立精神科病院を包括した薬剤疫学的研究や、国立精神科病院で以前より実施されてきた *JESS* と呼ばれる *cross-sectional survey* と組み合わせたコホート研究に発展することが期待される。

② 薬歴データベースを利用した *pilot study*

多数の精神科医療機関の旧・三洋電気、および株式会社トーショーの薬歴データ管理システムに保存されている薬歴データを利用した薬剤疫学的研究を行うことを想定して、(研究A)抗精神病薬投与中の患者における重症感染症の発症リスクに関する検討、(研究B)新規抗精神病薬の *effectiveness* の検証に関する *pilot study* として、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

今回利用したデータベースは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、あるいは外来患者の電子媒体の薬歴データベースである。施設Aでは1999年1月1日から2010年5月31日まで、施設Bでは2000年1月1日から2010年7月31日まで、施設Cでは2001年1月1日から2010年5月31日までの薬歴データが登録されていた。

調査①では施設A、施設B、施設Cで何らかの抗精神病薬が投与されていた全患者が、調査②では少なくとも1回 *BNS* が投与された全ての患者を研究対象とされた。

2) 方法

調査Aでは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下記の①～⑤の情報を収集し、これらに基づいて1,000人・月あたりに換算した重症感染症の発症リスクを推計した。

- ① 性別
- ② 生年月日
- ③ 登録期間中の各月1日時点のクロルプロマジン(*CPZ*)換算抗精神病薬総投与量
- ④ 登録期間中の各月1日時点における入院・外来の別
- ⑤ 登録期間中に非経口的に投与された抗生剤の処方歴

本研究で使用したデータは、薬歴電子データベースに登録されたデータのみであって、検査所見や診断に関する情報などは含まれていなかった。このため本研究では便宜上、抗生剤の非経口投与が行われた場合に重症感染症が出現したものとみなして、ある1ヶ月に1回でも非経口投与が見られた場合に『重症感染症エピソード』が1回出現したものと定義した。

重症感染症の発症リスクの推計に際しては、最初に全体の発症リスクを推計した後に、39歳未満、40～64歳、65～74歳、75～89歳の4つの年齢階級に分けた発症リスクを算出した上で、年齢階級ご

とに抗精神病薬の CPZ 換算投与量が 250mg/日未満の群, 250~499mg/日の群, 500~749mg/日の群, 750~999mg/日の群, 1,000mg/日以上の群の5群に分けて推計を行った。

抗精神病薬の投与量を CPZ に換算する際の方法としては稲垣・稲田による方法を採用した。ただし, 換算に際しては短時間作用型の抗精神病薬注射製剤は換算対象から除外する一方で, 長時間作用型注射製剤(デカン酸ハロペリドール, デカン酸フルフェナジン, リスペリドン長時間作用型注射製剤)は対象に含めることとした。

調査 B では薬歴データベースより対象患者に関する以下の⑥~⑬の情報を収集した。

- ⑥ 施設
- ⑦ 性別
- ⑧ BNS 投与開始時点における満年齢
- ⑨ BNS 投与が開始された日(投与開始時期)
- ⑩ BNS 投与開始時点における入院/外来の別
- ⑪ 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)
- ⑫ BNS の初回投与量
- ⑬ BNS の投与継続期間

これらのデータのうち, ⑧の BNS 投与開始時点における満年齢に関するデータは,

- i. 60 歳未満
- ii. 60~74 歳
- iii. 75 歳以上

の3つにカテゴリ分類した。

⑨の BNS 投与開始日に関するデータは,

- i. 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)
- ii. 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)

- iii. 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。

⑩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,

- i. 30 日以内
- ii. 31~365 日
- iii. 366 日以上

の3つにカテゴリ分類した。

⑪の BNS の初回投与量に関するデータは,

- i. 4.0mg/日以下
- ii. 4.1~8.0mg/日
- iii. 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、『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, 調査 A では統計ソフト IBM SPSS Statistics 19 を使用して単純集計, およびクロス集計を, 調査 B では最初に統計ソフト 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。また, 統計学的有意差としては $p < 0.05$ を採用した

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) 調査 A

① 対象患者の背景因子

本研究の解析対象患者の実人数は 6,339 名であり、のべ人数は 125,460 人・月であった。施設別内訳は施設 A が 49,537 人・月、施設 B が 44,830 人・月、施設 C が 31,093 人・月であった。性別は男性が 66,785 人・月、女性が 58,675 人・月であった。解析対象患者の該当月の1日時点における年齢の内訳は 39 歳以下が 17,036 人・月、40～64 歳が 61,943 人・月、65～74 歳が 29,445 人・月、75～89 歳が 15,922 人・月、90 歳以上および年齢に関するデータが得られなかった者が 1,114 人・月であった。入院、外来の別は入院患者が 87,081 人・月、外来患者が 38,379 人・月であった。

② 重症感染症発症リスク

のべ 125,460 人・月の調査対象患者のうち、768 件で抗生剤の非経口投与が行われていた。したがって、重症感染症の発症リスクは 1,000 人・月あたり 6.12 件(95%信頼区間:5.69～6.55)である。発症リスクを年齢階級別に算出したところ、39 歳未満では 1,000 人・月あたり 0.70 件にとどまったのに対して、40～64 歳では 3.99 件、65～74 歳では 8.46 件、75～89 歳では 21.66 件となっており、40～64 歳の発症リスクは 39 歳未満の約 6 倍、65～74 歳では約 12 倍、75～89 歳では約 31 倍となっていた(表1)。

表1 年齢階級別重症感染症発症リスク

年齢	抗生剤処方なし	抗生剤処方あり	発症リスク*
39歳以下	17,024	12	0.7 (0.31~1.10)
40~64歳	61,694	247	3.99 (3.49~4.48)
65~74歳	29,196	249	8.46 (7.41~9.50)
75~89歳	858	19	21.66 (12.02~31.80)

*: 1,000人・月あたり発症件数(カッコ内は95%信頼区間)

次に、表1で年齢階級別に検討した重症感染症発症リスクを、さらに CPZ 換算投与量別に5群に分けて推計したところ、39 歳以下では CPZ 換算 1,000mg/日未満の群におけるリスクが 1,000 人・月あたり 0～0.96 件程度であったのに対して、CPZ 換算 1,000mg/日以上群では 1,000 人・月あたり 1.81 件と2倍以上大きかったが、他の年齢階級では 1～249mg/日の群が最も発症リスクが高くなるなど、投与量と発症リスクの関係は明確ではなかった(表2)。

表2 年齢階級別・抗精神病薬投与量別にみた重症感染症発症リスク*

年齢	クロルプロマジン換算抗精神病薬投与量(mg/日)				
	1~249	250~499	500~749	750~999	1000~
39歳以下	0.96 (0.44~2.08)	0 (0~1.10)	0.32 (0.06~1.83)	0.51 (0.09~2.87)	1.81 (0.70~4.63)
40~64歳	6.43 (5.47~7.55)	2.71 (1.92~3.83)	2.71 (1.89~3.89)	2.22 (1.39~3.55)	2.47 (1.63~3.73)
65~74歳	10.2 (8.62~12.1)	7.29 (5.52~9.63)	5.18 (3.54~7.58)	7.2 (4.56~11.4)	10.6 (7.03~16.1)
75~89歳	15.9 (13.8~18.3)	13.1 (9.50~18.1)	10.7 (5.66~20.3)	14.1 (6.85~28.8)	0 (0~19.4)

*: 1,000人・月あたり発症件数(カッコ内は95%信頼区間)

2) 調査 B

① 対象患者の背景因子

調査 B の対象患者は 454 名で、施設内訳は施設 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。

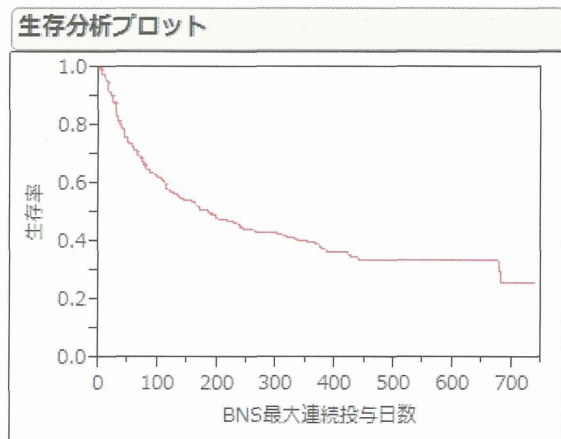


図1 BNS 投与継続曲線(n=454)

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。

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。

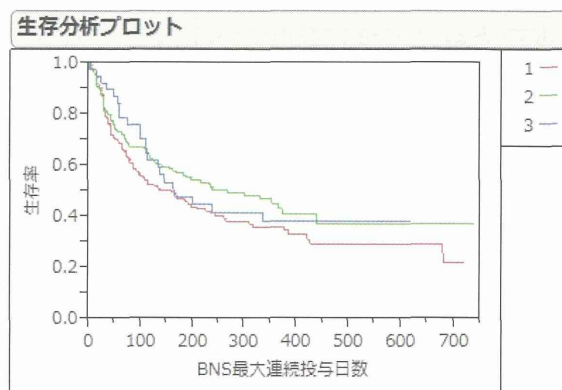


図2 BNS 投与継続曲線:施設別比較

1: 施設 A, 2: 施設 B, 3: 施設 C

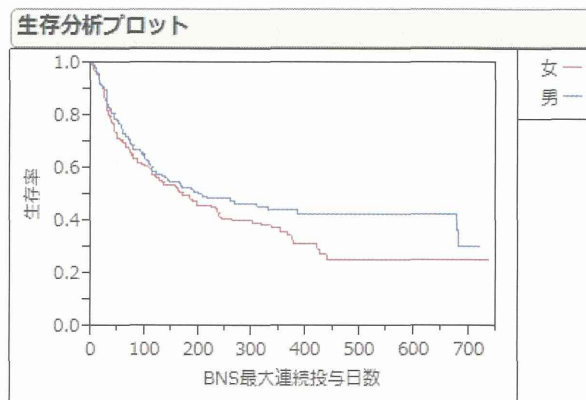


図3 BNS 投与継続曲線:性別比較

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 ヶ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。

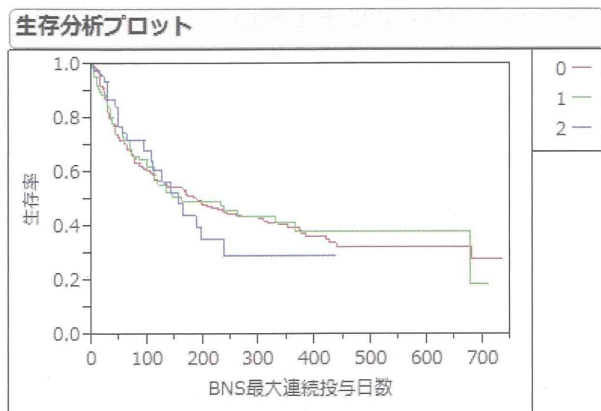


図4 BNS 投与継続曲線:年齢階級別比較
0: 60歳未満, 1: 60~74歳, 2: 75歳以上

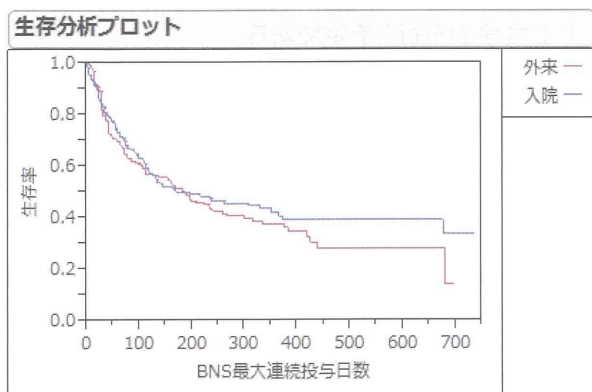


図5 BNS 投与継続曲線:入院/外来別比較

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 日以上の方が 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のは 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/日以上の方は 130(77~算出不能)であった。

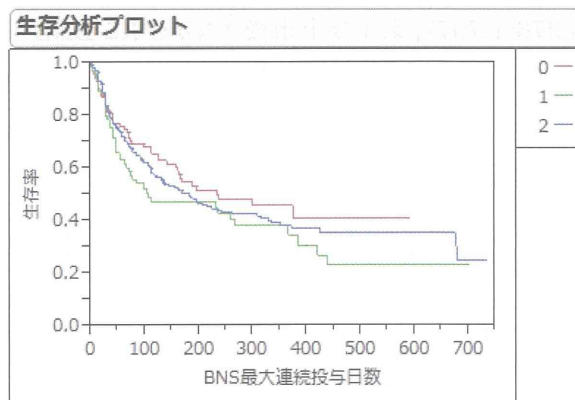


図6 BNS 投与継続曲線:前治療期間別比較
0: 30日以内, 1: 31~365日, 2: 366日以上

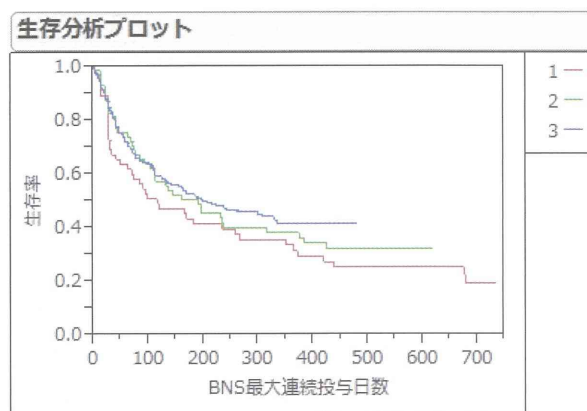


図7 BNS 投与継続曲線:投与時期別比較
1: 上市後半年以内, 2: 1年以内, 3: 1年以上

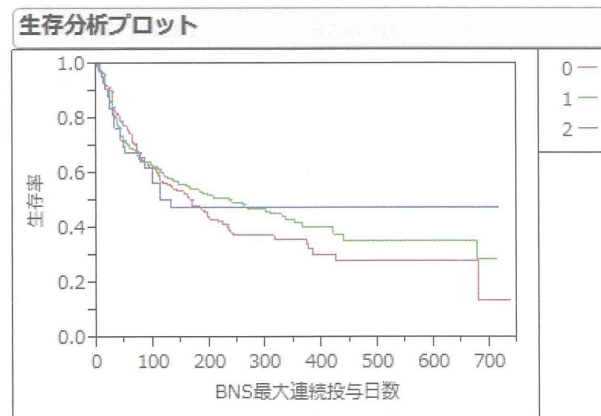


図8 BNS 投与継続曲線:初回投与量別比較
0: ~4.0mg/日, 1: 4.1~8.0mg/日, 2: 8.1mg/日~

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3に示した。