

降圧薬の使用成績調査データベース構築とその活用例

藤田利治¹⁾, 真山武志²⁾

A database of anti-hypertensive drugs from Drug Use Investigations and its practical use example

Toshiharu Fujita and Takeshi Mayama

医薬品の副作用の自発報告制度は未知・重篤な副作用を発見するために最も重要なシステムであるが、医薬品の安全性にかかわる定量的・相対的な評価は困難である。自発報告制度を補完する役割を担うため、欧米諸国には多様な大規模データベースが構築されて市販後医薬品の有効性・安全性の科学的評価に使用されている。しかしながら、日本にはこうしたデータベースは存在しない。こうした事態を改善する第一歩として、医薬品の再審査制度のために各製薬企業が実施した21の降圧薬についての使用成績調査の情報を集積して、14万人を超える高血圧患者のデータベースを構築した。本報告では、この降圧薬データベースの概要を説明し、データベース活用事例としてACE阻害剤による空咳についてのケース・コントロール研究の結果を報告した。医薬品の適正使用推進のため、様々な薬効群についての使用成績調査データベースの構築を引き続き行なうとともに、その一層の活用を図っていく予定である。

The spontaneous reporting system of adverse drug reaction is indispensable for monitoring the unexpected and serious cases. However, it is obvious that there are limitations for the quantitative evaluation of the drug safety through this system. In Europe and North America, various large-scale databases have been made available for the scientific benefit / risk evaluation of post-marketing drugs and have demonstrated their valid roles in complementing the spontaneous reporting system. However, in Japan, such large-scale database does not exist. As the first step to improve this situation, we have collected information on patients participating in Drug Use Investigations of 21 anti-hypertensive drugs conducted for the Drug Re-examination application by each pharmaceutical manufacturer, and established a database containing the data of 143,509 patients. In this paper, we introduced the database of anti-hypertensive drugs, and reported a case-control study on the Angiotensin converting-enzyme inhibitor-induced cough as an example of the practical use of this database. To enhance the appropriate use of drug, we would continue to make more efforts to build databases using various kinds of drugs from Drug Use Investigations, and to promote the more use of them.

Key Words and Phrases: Pharmacoepidemiology, Database of post-marketing drugs, Antihypertensive drugs, Adverse drug event, Case-control study

1. はじめに

医薬品の候補物質は、臨床試験においてヒトに使用される前に、動物などでの非臨床試験に

¹⁾ 〒106-8569 東京都港区南麻布4-6-7 統計数理研究所

²⁾ 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町4-2 くすりの適正使用協議会

よって綿密な検討がなされる。そして、ヒトを対象とする実験である臨床試験は厳格に規制されたプロセスで実施される。この厳格な非臨床及び臨床での開発プロセスにおいて、有効性が明らかにされるとともに、受容できないリスクのある多くの候補物質が除外される。そして、これらの開発データに基づいて、規制当局（厚生労働省）による厳密な承認審査がなされ、安全性及び有効性が許容できるバランスである場合に限り市販が許可される。

しかしながら、市販前の開発プロセス及び承認プロセスの厳密さにもかかわらず、薬剤に未知のリスクがないことを完全に保証することはできない。すべての薬剤はリスクを伴うものであり、リスクの新しい知見はしばしば市販後に明らかになる。市販後には市販前と比べて格段に大規模に医薬品が使用され、しかも市販前の臨床試験での使用経験の乏しい患者（例えば、肝・腎機能障害などの合併者、高齢者、小児、妊婦など）に投与され、他の医薬品と併用され、長期間使用される間に予期せぬ重篤な副作用が問題となることがある。市販後において引き続き医薬品の安全性監視や臨床研究が続けられる必要があり、特に迅速な安全性にかかわる科学的評価システムの強化が強く求められている。

市販後の医薬品による未知・重篤な副作用のかかわる仮説を作り出すための最も重要で効率的なシステムは、副作用の自発報告制度である。日本では医薬品等安全性情報報告制度および企業報告制度といった自発報告制度により副作用情報収集の努力が重ねられている。また、欧米には副作用自発報告の大規模データベースが構築され、これに基づく統計的手法（データマイニング）によるシグナル検出の方法についての検討が進められ、実際に用いられている。英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) の Proportional Reporting Ratio (Evans ら (2001), Van Puijenbroek ら (2002)), WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) の Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method (Bate ら (1998)), および米国 Food and Drug Administrations (FDA) の Gamma-Poisson Shrinking Program (DuMouchel (1999), Szafrman ら (2002)) などである。日本では医薬品医療機器総合開発機構において、2008 年度までにデータマイニング手法の安全対策業務への導入を目指して、検討が進められている (<http://www.pmda.go.jp/sinsaanzen/dm.html>)。

しかし、安全性の重大な仮説にかかわる定量的評価を行うことは自発報告制度のみでは困難であり、それを補完する情報基盤もまた必要とされている。薬剤疫学が機能している欧米諸国では大規模なデータベースが構築されて、自発報告などからの安全性仮説の検証などのための情報基盤として重要な役割を果たしている。国際薬剤疫学会 (International Society for Pharmacoepidemiology) のホームページには 60 にのぼるデータベースが公表されている (http://www.pharmacoepi.org/resources/summary_databases.pdf)。そのほとんどは欧州と北米のものであるが、その他の地域では韓国の健康保険データベースが唯一のものとして挙げられている。薬剤疫学の辞典ともいえる Strom 編の第 4 版「Pharmacoepidemiology」(2005) には、この 20 年間余りの間に急速に利用されるようになった代表的な大規模データベースが、その長短を含めて紹介されている。保険請求データベースとしては、米国の 5 千万人を超える Medicaid 受給者についての各州で管理されているデータベース、カナダ Saskatchewan 州の 100 万人超の Health Services Database、オランダの 50 万人超の PHARMO などがある。また、より精度の高い豊富な情報を含む医療記録データベースとして、55 万人超の Group Health Cooperative や 7 地域計で 800 万人規模の Kaiser Permanente Medical Care program などの米国の HMO (Health Maintenance Organization) のデータベース、英国の 300 万人超の General Practice Research Database などが紹介されている。こうした大規模データベースは、欧米のそれぞれの国での保険医療のシステム・制度の下で構築されたものである。そして、データベースを用いて、医薬品にかかわる稀な健康事象（副作用など）についての薬剤疫学研究が、迅速に、安

価に、そして高い精度で実施され、市販後医薬品の安全性確保のための社会的役割を果たしている。

一方、日本には市販後医薬品の安全性確保のための大規模データベースは存在しない。自発報告制度から医薬品の安全性にかかわる懸念が提起されたとしても、ほとんどの場合、懸念を迅速に科学的に確かめる情報基盤がないのが実情である。こうした中で、高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部（IT 戦略本部）から 2006 年 1 月に「IT 新改革戦略」が公表され、「遅くとも 2011 年度当初までに、レセプトの完全オンライン化により医療保険事務のコストを大幅に削減するとともに、レセプトのデータベース化とその疫学的活用により予防医療等を推進」するとの具体的目標が掲げられた。市販後医薬品の安全性確保のためにも活用可能なナショナルデータベースへの期待が高まっている。しかし、医薬品にかかわる多様な安全性問題に対応するためには、日本においても様々なデータベース構築の努力がなされる必要がある。

日本には医薬品の再審査制度という欧米諸国にない独自の制度があり、市販が承認された医薬品の使用経験のデータが各製薬企業に蓄積されている。しかしながら、個別の企業での使用成績等にかかわる情報は必ずしも十分な規模ではなく、また特定の薬効群に偏る傾向もあり、医薬品の安全性確保という製薬企業の社会的責任を全うするための十分な活用には至っていない。そこで、医薬品の安全性確保のためのデータベース構築を可能なところから始めることになり、医薬品の使用成績調査によるデータベース構築が着手された（Fujita ら（2005））。

本報告では、使用成績調査によるデータベースについて紹介する。第 2 節では、市販後医薬品の安全確保における使用成績調査の説明とそのデータベース構築の経緯について述べる。第 3 節において、構築した降圧薬のデータベースの概要を説明する。第 4 節では、データベースを用いた活用事例として、ACE 阻害剤による咳嗽発生の関連要因についてのケース・コントロール研究の結果を報告する。

2. 使用成績調査によるデータベース構築

2.1 医薬品の市販後調査制度の中での使用成績調査

使用成績調査は、行政的には市販後調査と呼ばれる市販後サーベイランスの枠内で製薬企業により実施されている。日本の市販後サーベイランスは、主に、①副作用・感染症報告制度（医薬品・医療機器等安全性情報報告制度と企業による副作用・感染症報告制度）、②再審査制度（及び再審査期間中の安全性定期報告）、③再評価制度の 3 つの制度から構成されている。

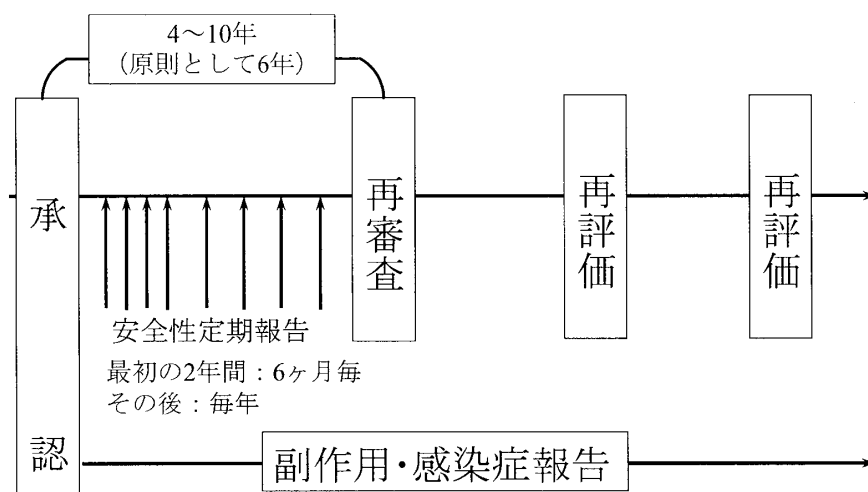


図1 日本での医薬品の市販後調査

(図1). 副作用・感染症報告制度は副作用の自発報告にかかわるものであり、未知・重篤な副作用のかかわる仮説を作り出すための最も重要で効率的なシステムである。再審査制度とは、新医薬品等の承認後に使用成績の調査等の市販後調査を行わせ、4年～10年後（原則として6年後）にその薬剤の有効性、安全性に関して再確認を行う制度であり、日本と韓国のみで実施されている。再審査期間終了後に実施される再評価制度とは、既に承認された医薬品について、現在の医学・薬学の学問水準から有効性及び安全性を見直す制度である。

再審査および再評価制度と関連して、製薬企業による使用成績調査、特定使用成績調査（旧、特別調査）、製造販売後臨床試験（旧、市販後臨床試験）などが実施されている。「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令」（2004年12月20日、厚生労働省令第171号）によれば、使用成績調査とは、診療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用等の発現状況、有効性及び安全性に関する情報を収集する調査である。これに対して、特定使用成績調査は、診療において、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者などの特定の条件を定めて有効性や安全性の情報を収集する調査である。製造販売後臨床試験は、通常の診療の枠内で行なわれる調査では得られない有効性及び安全性に関する情報を収集するために実施する試験である。

2.1 使用成績調査のデータベース構築の経緯

市販が承認された医薬品についての使用成績調査は、主として再審査制度での申請のために製薬企業によって実施されてきた。制度が開始された1979年以降、700を超える医薬品についての使用成績調査が既に行なわれている。データベースが不足している日本においては、まず構築可能なデータベースから着手し、情報活用の有用性を明らかにする必要がある。そこで、「くすりの適正使用協議会」に協力して、製薬企業が所有している使用成績等にかかわる情報を集積して評価する情報基盤を作る試みを2000年から開始した。

使用成績調査については、1997年3月の「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」などにに基づき、中央登録方式などによる無作為に抽出した症例を集積して実施されている。着手した2000年当時には、この方式による質の高い調査が再審査資料として申請されつつあり、製薬企業からのデータ提供を得やすい時期であると考えられた。

まず降圧薬についてのデータベースを構築することにし、くすりの適正使用協議会を通じて製薬企業に使用成績調査のデータ提供を依頼した。当初は7つの降圧薬の使用成績調査のデータ提供があったが、「再審査結果の通知前」のデータについては全く提供されなかった。再審査結果の通知前であってもデータ提供を可能にする環境を整え、市販後の比較的新しい降圧薬についての情報をも有効に活用することが必要と考えられた。

製薬企業によりなされた再審査の申請の審査は、現在、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）において実施されている。まず、申請が信頼できる資料に基づいてなされているかを確認するために、PMDAによる「適合性調査」が実施される。適合性調査では申請した製薬企業や使用成績調査等を実施した医療機関に対しての調査がなされ、再審査に使用する資料が固定されることになる。適合性調査結果の通知は比較的速やかに製薬企業に通知される。その後、固定された資料に基づいて再審査が実施されて、その結果の通知が製薬企業になされることになる。しかしながら、再審査は迅速に実施されているとはいえず、再審査結果の通知までには数年を要している状況にある。データベース構築のための使用成績調査のデータ提供において、再審査事務の遅延がひとつの隘路となっていた。

そこで、平成16年度厚生労働科学研究費補助金の下での研究としてデータベース構築を進めるために、再審査結果の通知前の使用成績調査のデータ提供について厚生労働省医薬食品局審査管理課および安全対策課との協議を行った。その結果、適合性調査が終了した医薬品につ

いては既にデータが固定されていることから、再審査結果の通知前であってもデータ提供は差し支えないことが確認された。

再審査結果の通知前の使用成績調査のデータ提供についての当局の確認を含む図2の依頼文書を、製薬企業の市販後調査担当部長宛に送付した。その結果、再審査結果の通知前の使用成績調査についてのデータ提供がなされ、市販後の比較的新しい医薬品についても活用が可能な

平成17年1月
(製薬企業) 市販後調査担当部長 様
拝啓
時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。
さて、私は、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「医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究」の一環として、市販後医薬品の適正使用・安全性評価を科学的方法論に基づいて行うための手法及びその体制整備についての検討を行っています。そのひとつとして、「くすりの適正使用協議会」(理事長：海老原格)のご協力を得て、製薬企業が実施した使用成績調査、特別調査等のデータをデータベース化して、適正使用情報として活用できる体制づくりを進めています。
・・・・ 中略・・・・
そのため、再審査申請がなされ、医薬品医療機器総合機構における「適合性調査の終了が通知された品目」につきましても、製薬企業の市販後調査関係者の皆様に当該研究へのデータの提供を今後お願いしたいと考えております。厚生労働省医薬食品局の審査管理課および安全対策課に相談いたしました結果、適合性調査の終了した品目についてのデータ提供は差し支えないことを確認いただきました。
早期からのデータ提供によりデータベース化を進めて、医薬品の使用経験の情報を有効活用することが、一層の医薬品の適正使用・安全確保につながるものと考えております。つきましては、別紙リストに記載の貴社適合性調査終了品目のデータをご提供いただきたくお願いする次第です。データの提供様式等については、ご了解いただいた後に詳細をご連絡いたします。今後とも皆様のご理解とご協力をお願いいたします。
まずは、略儀ながら書中をもってお願い申し上げます。
敬具
国立保健医療科学院疫学部
藤田 利治
C.C.
厚生労働省医薬食品局審査管理課長
川原 章 様
厚生労働省医薬食品局安全対策課長
平山 佳伸 様

図2 使用成績調査のデータ提供の依頼文書

環境を整えられた。現在、降圧薬とともに経口抗菌剤についてもデータベース構築が進められている。

3. 降圧薬データベース

降圧薬の使用成績調査データベースには、現在、製薬企業17社により実施された21プロジェクトの143,509人についての降圧薬の使用経験が蓄積されている。使用成績調査は個人を識別できない形式で実施されることからプロジェクト間での患者の重複を確認できない。したがって、使用経験の延べ件数のデータベースといえる。また、各使用成績調査は独自の調査票に基づいて実施されているが、共通して調査される項目が多いことから、同じ構造を持つデータベースとして利用可能な状態にすることが可能である(Fujitaら(2005))。現在、患者背景、調査前の降圧薬、合併症、アレルギー、併用薬、併用療法、血圧および副作用といった項目種類ごとに保管・管理しており、新たに付与した識別番号によって相互に連結して利用することができる。

患者背景には、1レコードに患者ごとの次の基本情報が含まれている。降圧薬の種類、性別、年齢、身長、体重、入院・外来の別、WHO高血圧病期分類、妊娠有無、罹病期間、本剤の投与開始年月日と投与終了年月日、本剤中止の有無と中止理由、降圧効果などである。表1には、この概況を示した。使用成績調査での調査降圧薬は、 β 遮断剤(41,602人)、 α 遮断剤(10,167人)、利尿剤(7,650人)、Ca拮抗剤(55,483人)、ACE阻害剤(28,607人)からなっている。性別は女が52%であり、年齢は50歳以上が84%を占め、多くが外来受診のものである。WHO高血圧病期分類では、臓器障害の他覚的徴候が明らかでないI期が59%、軽微な臓器障害がみられるII期が30%、さらに臓器障害が進行したIII期が10%となっている。BMI(Body Mass Index)が25以上の肥満は28%であるが、以前の使用成績調査では身長や体重の把握が不十分であったため患者数が少なくなっている。

調査降圧薬での副作用発現は、使用成績調査において重点が置かれている項目である。データベースでは発現した副作用ごとに、副作用のコード、発現年月日、重篤度、投与変更、処置、転帰および因果関係についての情報を蓄積している。提供を受けた使用成績調査での副作用は、日本医薬品副作用用語集(J-ART)によりコード化されていた。しかしながら、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)により合意された用語集であるMedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology)が今後は国際的に使用されることから、J-ARTコードからMedDRAの下層語(LLT)に再コード化して管理を行なっている。なお、LLTで管理するのは、より上位階層のコードはMedDRAのバージョンにより変更されるおそれがあるためである。MedDRAバージョン9.0の基本語(PT)での集計において、40人以上の報告があった副作用を表2に示した。ACE阻害剤の副作用としてよく知られている咳嗽が2,326人と極めて多く報告されており、ついで浮動性めまい、ほてり、頭痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(GPT)増加、動悸、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(GOT)増加、血中尿素増加、発疹、徐脈、悪心、血中クレアチニン増加について100人を超える報告がなされている。

有効性にかかわる血圧については、測定ごとに収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、測定年月日の情報を蓄積しており、膨大な件数になっている。血圧管理にかかわる有効性についても、多様な検討が可能である。

その他の情報として、合併症、調査前の降圧薬、アレルギー、併用療法および併用薬について有無とその種類コードの情報が、それぞれ蓄積されている。合併症は再審査用病名コードで記録されているが、これは国際疾病分類第9回修正(ICD-9)に準ずるコードである。併用薬については、商品名まで識別可能な9桁の医薬品コード((財)医療情報システム開発センター

表1 降圧薬データベースの概況

	人数	%
総数	143,509	100.0
使用成績調査の降圧薬種類		
β遮断剤	41,602	29.0
α遮断剤	10,167	7.1
利尿剤	7,650	5.3
ACE阻害剤	55,483	38.7
Ca拮抗剤	28,607	19.9
性別		
男	69,321	48.3
女	74,110	51.7
不明	78	
年齢		
35歳未満	1,637	1.1
35-39歳	2,551	1.8
40-44歳	6,608	4.6
45-49歳	11,649	8.1
50-54歳	15,943	11.1
55-59歳	19,901	13.9
60-64歳	23,057	16.1
65-69歳	21,522	15.0
70-74歳	18,556	13.0
75-79歳	12,453	8.7
80-84歳	6,653	4.7
85歳以上	2,608	1.8
不明	371	
入院・外来		
入院	7,861	5.5
外来	127,027	88.9
入院と外来	8,070	5.7
不明	551	
WHO高血圧病期分類		
I期	72,376	59.2
II期	37,230	30.4
III期	12,741	10.4
不明	21,162	
BMI (Body Mass Index)		
18.5未満	1,836	5.9
18.5-25未満	20,345	65.8
25-30未満	7,749	25.1
30以上	1,001	3.2
不明	112,578	

により日本標準商品分類をもとに編集されたコード)とともに、投与開始年月日と投与終了年月日の情報を蓄積している。

以上のように、降圧薬の使用経験の大規模なデータベースが利用可能な状態になっている。このデータベースを利用して、既に、非ステロイド性消炎鎮痛薬併用に伴う降圧効果の減弱 (Ishiguro ら (2006)), CYP-3A4 を阻害する医薬品との併用による Ca 拮抗剤での副作用増加の可能性 (Mayama ら (2006)) の報告がなされている。

4. ACE 阻害剤による咳嗽発生の関連要因の検討

4.1 背景と目的

ACE 阻害剤 (アンジオテンシン変換酵素阻害剤) は、アンジオテンシン I から強力な血管収縮物質であるアンジオテンシン II への変換を阻害して末梢動脈抵抗の減少を引き起こすことによって降圧効果を発揮するとされている。うっ血性心不全の治療薬でもあり、糖尿病性腎症

表2 降圧薬データベースでの副作用（発現数が40人以上のもの）

MedDRAの PTコード	PTコードの日本語	発現人数
10011224	咳嗽	2,326
10013573	浮動性めまい	384
10060800	ほてり	317
10019211	頭痛	300
10001551	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	205
10033557	動悸	205
10003481	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	180
10005851	血中尿素増加	177
10037844	発疹	149
10006093	徐脈	117
10028813	悪心	114
10005483	血中クレアチニン増加	106
10017693	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	91
10005630	血中乳酸脱水素酵素増加	88
10013578	体位性めまい	88
10059570	血中アルカリホスファターゼ増加	87
10005861	血中尿酸増加	81
10005425	血中コレステロール増加	72
10025482	倦怠感	62
10037087	そう痒症	61
10005734	血圧低下	57
10019670	肝機能異常	55
10034851	咽頭不快感	52
10043521	咽喉刺激感	49
10005470	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	48
10005839	血中トリグリセリド増加	48
10042101	胃不快感	45
10016256	疲労	43
10020903	高尿酸血症	43
10002034	貧血	42
10020646	高カリウム血症	41
10018884	ヘモグロビン減少	40
10021097	低血圧	40

などにも有効とされている (Khalil ら (2001)). しかしながら, 最初の ACE 阻害剤である captopril による空咳 (以降, MedDRA の PT に従って「咳嗽」) が日本の研究者から最初に報告され (Sesoko ら (1985)), その後, ACE 阻害剤に共通する副作用として広く知られるようになった. ACE 阻害剤による咳嗽は, 重篤ではないが高頻度で発生し, 5%から 20%に上るとも報告されており, ACE 阻害剤の使用中止の大きな原因となっている (Sebastian ら (1991), Israili ら (1992)). ACE 阻害剤による咳嗽発生に関連する要因については, 既に報告がなされている (Speirs ら (1998), Os ら (1994), Elliott (1996)). しかしながら, 日本における関連要因の定量的検討は十分とはいえない.

咳嗽は, 第3節で述べたように降圧薬データベースにおいても極めて多数の報告があり, その発現を未然に予防することは ACE 阻害剤の適正使用を推進することにつながる. ここでは, 降圧薬データベースの活用事例として, ACE 阻害剤による咳嗽発生の関連要因についてのケース・コントロール研究による検討結果を簡単に報告する.

4.2 方法

対象は, ACE 阻害剤の使用成績調査において, 調査前に ACE 阻害剤の使用のないことが確認された本態性高血圧患者とした. なお, 事前の集計によって調査前に ACE 阻害剤を使用していた高血圧患者では咳嗽の発生リスクが半分程度に低下しており, ACE 阻害剤に適合した患者が既に選択されていることが推察された. そこで, 今回は, ACE 阻害剤の使用を新たに

開始する本態性高血圧患者を対象として検討を行なうことにした。調査前の降圧薬使用の情報が調査されていたのは4つのACE阻害剤の使用成績調査であり、これらの中で調査前にACE阻害剤未使用が確認された26,361人を解析対象集団とした。

ケースは、解析対象集団の中で、投与開始12週後までに咳嗽が発現した947人とした。なお、咳嗽は投与開始後4週後までに46%が発現し、8週後までに71%、12週後までに85%、16週後までに92%が発現していた。

コントロールは、各ケースの咳嗽が発生した投与後日数においてACE阻害剤が投与継続中のものをリスク集団として、同じ使用成績調査の中からランダムにケースごとに3人を選択した。すなわち、時点マッチング(Liddellら(1977)、佐藤(1992))と呼ばれる方法を用いた。この方法では、選ばれるコントロールの中にその後に咳嗽が発生するものや再びコントロールとして選択されるものが含まれる可能性がある。こうした時点マッチングにより設定した標本に対して、条件付き多重ロジスティックモデルなどのマッチングを考慮した統計解析を行うことにより、推定されるオッズ比は咳嗽発生率比の推定値となることが示されている(Liddellら(1977)、佐藤(1992))。

関連を検討した要因は、これまでの関連要因についての報告を参考にし、降圧薬データベースで検討可能なものを選択した。すなわち、性別、年齢、WHO高血圧病期分類、BMI、調査前の降圧薬(β 遮断剤、 α 遮断剤、利尿剤、Ca拮抗剤)、合併症(糖尿病、脂質代謝異常、虚血性心疾患、不整脈、脳血管疾患、呼吸器系の疾患、肝障害、腎炎・ネフローゼ)、併用薬(解熱鎮痛消炎剤、その他の中枢神経用薬、 β 遮断剤、 α 遮断剤、利尿剤、カルシウム拮抗剤、血管拡張剤、高脂血症用剤、呼吸器用薬、消化性潰瘍用剤、その他の消化器用薬、痛風治療剤、糖尿病用剤)である。

統計解析では、各要因についてケースとコントロールの分布を集計し、条件付きロジスティックモデルによる単変量解析によるオッズ比とその95%信頼区間を求めた。そして、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて、有意水準5%を選択基準とする変数増減法による多変量解析を行なった。なお、BMIについては相対的に欠測が多いことから、BMIを除く変数による変数選択とBMIを与えた上での変数選択とを別個に実施した。

4.3 結 果

単変量解析において、男と比べた女のオッズ比(95%信頼区間)は2.06(1.77-2.06)であり、咳嗽発生リスクが明らかに増大していた(表3)。WHO高血圧病期分類では軽微な臓器障害がみられるⅡ期でのオッズ比がやや大きく、BMIについては肥満になるに従ってオッズ比が明らかに増大する傾向がみられた。しかしながら、年齢については明らかな違いはみられなかった。いずれの機序の降圧薬を調査前に使用していたものでは、オッズ比が大きくなっていた。合併症については、高コレステロール症などの脂質代謝異常や喘息などの呼吸器系の疾患を合併しているものでオッズ比が増大し、一方、脳血管疾患の合併者では低下していた。併用薬では、高脂血症用剤や呼吸器用薬を併用しているものでオッズ比が大きく、合併症の結果と整合していた。なお、呼吸器用薬の併用は、合併症の治療薬としての使用の他に、発生した咳嗽に対しての使用である可能性があることから、以下の多変量解析からは除外した。

BMIを除く多変量解析による変数選択の結果、ACE阻害剤関連の咳嗽発生に関連する要因は、女、調査前の降圧薬として β 遮断剤、 α 遮断剤ないしCa拮抗剤の使用、脂質代謝異常や呼吸器系の疾患の合併であり、一方、脳血管疾患の合併ではオッズ比が低下していた(表4)。BMIを加えた場合、ACE阻害剤関連の咳嗽発生と肥満が強く関連することが示されたが、肥満と関連が強い脂質代謝異常の合併症は選択されなかった。その他の要因については、ほぼ同様の傾向であった。

表3 ACE阻害剤使用時における咳嗽発生の関連要因：単変量解析

	ケース (n=947)		コントロール (n=2,841)		条件付きロジスティックモデル オッズ比 (95%信頼区間)		p 値
性別							<0.001
男	310	32.7%	1,426	50.2%	1.0		
女	637	67.3%	1,415	49.8%	2.06	(1.77 , 2.40)	
年齢							0.258
50歳未満	119	14.6%	371	15.1%	1.0		
50-59歳	209	25.7%	565	23.0%	1.14	(0.88 , 1.49)	
60-69歳	239	29.4%	690	28.0%	1.09	(0.84 , 1.41)	
70歳以上	247	30.3%	835	33.9%	0.93	(0.72 , 1.20)	
WHO高血圧病期分類							0.011
I 期	622	66.5%	1,836	65.8%	1.0		
II 期	259	27.7%	711	25.5%	1.07	(0.90 , 1.26)	
III 期	54	5.8%	244	8.7%	0.65	(0.47 , 0.88)	
BMI (Body Mass Index)							0.001
18.5未満	33	5.3%	128	6.6%	0.83	(0.54 , 1.26)	
18.5-25未満	379	60.4%	1,284	65.9%	1.0		
25-30未満	184	29.3%	482	24.7%	1.35	(1.09 , 1.67)	
30以上	31	4.9%	54	2.8%	2.15	(1.33 , 3.49)	
調査前降圧薬 [#]							
β遮断剤	132	13.9%	272	9.6%	1.54	(1.23 , 1.93)	<0.001
α遮断剤	59	6.2%	116	4.1%	1.55	(1.13 , 2.13)	0.007
利尿剤	65	6.9%	133	4.7%	1.50	(1.10 , 2.03)	0.010
Ca拮抗剤	342	36.1%	891	31.4%	1.23	(1.06 , 1.43)	0.008
合併症 [#]							
糖尿病	105	11.1%	358	12.6%	0.86	(0.68 , 1.09)	0.217
脂質代謝異常	195	20.6%	416	14.7%	1.51	(1.25 , 1.83)	<0.001
虚血性心疾患	66	7.0%	193	6.8%	1.03	(0.77 , 1.37)	0.852
不整脈	26	2.7%	92	3.2%	0.84	(0.54 , 1.31)	0.447
脳血管疾患	55	5.8%	246	8.7%	0.65	(0.48 , 0.88)	0.006
呼吸器系の疾患	44	4.6%	83	2.9%	1.61	(1.11 , 2.34)	0.012
肝障害	64	6.8%	194	6.8%	0.99	(0.74 , 1.32)	0.941
腎炎・ネフローゼ	18	1.9%	77	2.7%	0.69	(0.41 , 1.16)	0.163
併用薬 [#]							
解熱鎮痛消炎剤	22	2.3%	67	2.4%	0.98	(0.61 , 1.60)	0.951
その他の中枢神経用薬	72	7.6%	247	8.7%	0.87	(0.66 , 1.14)	0.298
β遮断剤	105	11.1%	255	9.0%	1.26	(0.99 , 1.60)	0.058
α遮断剤	39	4.1%	121	4.3%	0.97	(0.67 , 1.39)	0.855
利尿剤	66	7.0%	164	5.8%	1.23	(0.91 , 1.65)	0.180
カルシウム拮抗剤	295	31.2%	922	32.5%	0.94	(0.80 , 1.10)	0.459
血管拡張剤	70	7.4%	198	7.0%	1.07	(0.80 , 1.41)	0.661
高脂血症用剤	124	13.1%	299	10.5%	1.28	(1.03 , 1.61)	0.029
呼吸器官用薬	37	3.9%	50	1.8%	2.31	(1.49 , 3.59)	<0.001
消化性潰瘍用剤	60	6.3%	176	6.2%	1.03	(0.75 , 1.39)	0.874
その他の消化器官用薬	26	2.7%	85	3.0%	0.91	(0.58 , 1.43)	0.692
通風治療剤	23	2.4%	85	3.0%	0.81	(0.50 , 1.29)	0.366
糖尿病用剤	36	3.8%	131	4.6%	0.82	(0.56 , 1.19)	0.291

#: 調査前降圧薬、合併症、併用薬のそれぞれの「なし」に対するオッズ比

4.4 考 察

ACE阻害剤を使用していない本態性高血圧患者を対象として、新たにACE阻害剤を使用した場合での咳嗽の発生リスクを検討した。今回、ACE阻害剤が関連する咳嗽発生の増加にかかわる要因としては、女、β遮断剤、α遮断剤ないしCa拮抗剤などの降圧薬が調査前に使用されていたこと、肥満や脂質代謝異常の合併症があること、喘息などの呼吸器系の合併症があることがあげられた。また、脳血管疾患の合併症のあるものでは咳嗽発生リスクが低いことが明らかになった。

表4 ACE 阻害剤使用時における咳嗽発生の関連要因：多変量解析

条件付き多重ロジスティックモデル オッズ比 (95%信頼区間)					p 値	基準
<< BMIを除く変数から選択されたモデル >>						
性別	女	2.05	(1.75 , 2.39)	<0.001		男
調査前降圧薬	β 遮断剤	1.52	(1.20 , 1.92)	<0.001		なし
	α 遮断剤	1.41	(1.02 , 1.97)	0.040		なし
	カルシウム拮抗剤	1.19	(1.02 , 1.39)	0.031		なし
合併症	脂質代謝異常	1.39	(1.15 , 1.69)	0.001		なし
	脳血管疾患	0.65	(0.47 , 0.88)	0.006		なし
	呼吸器系の疾患	1.70	(1.16 , 2.50)	0.006		なし
<< BMIを加えた場合に選択されたモデル >>						
性別	女	2.22	(1.82 , 2.72)	<0.001		男
BMI	18.5未満	0.84	(0.54 , 1.29)	<0.001 #		18.5-25未満
	25-30未満	1.44	(1.15 , 1.80)			18.5-25未満
	30以上	2.07	(1.26 , 3.40)			18.5-25未満
調査前降圧薬	β 遮断剤	1.72	(1.28 , 2.33)	<0.001		なし
	α 遮断剤	1.56	(1.03 , 2.37)	0.037		なし
合併症	脳血管疾患	0.61	(0.40 , 0.92)	0.019		なし
	呼吸器系の疾患	1.80	(1.10 , 2.94)	0.019		なし
#: BMIについてのp値(自由度=3)						

#: BMIについてのp値(自由度=3)

臨床において新たに ACE 阻害剤を処方することに当たり ACE 阻害剤による咳嗽の発生リスクを予測することは、服薬コンプライアンスを改善して適切な血圧管理を行なうために重要である。Morimoto ら (2004) も米国の都市部病院の外来で ACE 阻害剤の処方が新たになされた高血圧患者、すなわち何らかの ACE 阻害剤を使用中の者を除外した高血圧患者を対象として、ACE 阻害剤による咳嗽発生について報告している。

明らかになった ACE 阻害剤関連の咳嗽のリスク要因のいくつかは、これまでの報告と一致している。女で ACE 阻害剤による咳嗽のリスクが高いことは、多くの報告が一致して指摘している (Speirs ら (1998), Os ら (1994), Elliott ら (1996))。Kostis ら (1996) の報告では Enalapril による咳嗽は男と比べて女で 2.4 倍であり、Morimoto ら (2004) も 2.3 倍としており、本報告と量的にもほぼ整合している。呼吸器系の疾患が ACE 阻害剤による咳嗽発生と関連することは、Israili ら (1992) も報告している。

しかし、今回の検討では、年齢による咳嗽リスクの明確な違いは見出せなかった。高齢者で咳嗽のリスクが高いとする報告 (Morimoto ら (2004)) と、関連が明確でなかったり、関連しないとする報告がある (Speirs ら (1998), Visser ら (1995))。糖尿病 (Malini ら (1999)) や腎障害 (Keane ら (1997)) の合併症が咳嗽と関連するとの報告もあるが、これらについては本報告ではリスク増大は認められなかった。一方、本報告では、肥満や脂質代謝異常の合併症のある者での咳嗽発生リスクが大きく、脳血管疾患の合併についてはリスクが小さくなっていた。これらについてはさらに今後の研究による確認が必要である。

使用した降圧薬データベースは、かなり類似した使用成績調査によるものではあるが、異なる調査計画書に基づいてそれぞれの製薬企業が実施したものであることは常に留意する必要がある。このため、今回は時点マッチングの際に、ケースと同じ使用成績調査というマッチング条件でコントロールを選定した。使用成績調査の間での若干の副作用や他の項目の調査、あるいはコーディングの違いを勘案したためである。実際、使用した 4 つの ACE 阻害剤の使用成績調査での咳嗽の発生割合には 2.2%, 3.9%, 4.8% および 6.5% という違いがみられた。しか

しながら、個々の使用成績調査ごとに同様の条件付き多重ロジスティックモデルによる変数選択を行なった結果、いずれの使用成績調査でも性別は選択され、また、標本サイズの関係から選択される変数は少なくなったが、他の要因について4つの調査を併せて用いた場合と整合性のある結果が得られることを確認している。

咳嗽発生に人種差があることは、いくつかの研究が一致して指摘している (Elliott (1996), Woo ら (1995)). Morimoto ら (2004) は、日本、中国、韓国といった東アジアのもので発生リスクが高いことを報告している。ACE 阻害剤による咳嗽の報告が日本から最初になされたように、咳嗽は ACE 阻害剤による高血圧治療において頻繁に出現する副作用である。しかしながら、日本での研究については、ACE 阻害剤による咳嗽にかかわるリスク要因についての十分な標本サイズでの検討報告を見出すことはできず、性差についてさえ指摘している報告はほとんど発見できなかった。ACE 阻害剤はうっ血性心不全に対する明らかな有用性がある重要な降圧薬のひとつであり、日本においても安全性などについてのさらに十分な定量的検討が行なわれて適正使用につながる科学的根拠の蓄積が求められている。

5. おわりに

欧米諸国では副作用の自発報告制度を補完し、医薬品の安全性問題に迅速に対処するための大規模データベースが多数構築されて、医薬品の安全性確保のために広く利用されている。こうしたデータベースが存在しない日本においては、可能なところからデータベース構築に着手し、その活用の有用性を明らかにする必要がある。

本報告では、医薬品の再審査制度の下で製薬企業が行なっている使用成績調査のデータベース化の取組みを紹介し、その活用事例を報告した。使用成績調査によるデータベースは、未知・重篤な有害作用検出というよりは、頻度の比較的高い有害作用の発現を軽減して適正使用を推進するための活用が最も期待できる。あるいは、他から創生された安全性および有効性にかかわる仮説について、仮説強化ないし仮説検証のための研究を迅速に行なえる可能性がある。

日本では医薬品使用にかかわる利用可能なデータベース不在の状況が続き、しかも個人情報保護法の施行で一層厳しい状況になっている。しかしながら、情報基盤の整備とその有効活用を推進しないということは、不必要なリスク拡大に潜在的に晒されているという不利益を負っている。日本においても様々なデータベース構築が推進され、医薬品の安全性確保が科学的根拠に基づいて効率的になしえる体制整備が強く望まれる。

謝辞

本研究の一部は、科学研究費補助金基盤研究 (A) No. 16200022 および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 (H16-医薬-049) の補助を受けました。また、有益なコメントをいただきました査読者に感謝いたします。

参 考 文 献

- Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I. R., et al. (1998). A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation, *European journal of clinical pharmacology*, **54**, 315-21.
- DuMouchel, W. (1999). Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system, *American Statistician*, **53**, 177-90.
- Elliott, W. J. (1996). Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **60**, 582-588.
- Evans, S. W., Waller, P. C., Davis, S. (2001). Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **10**, 483-486.

- Fujita T., Miura Y. and Mayama, T. (2005). A pilot study to build a database on seven anti-hypertensive drugs, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **14**, 41–46.
- Keane, W. F., Polis, A., Wolf, D., Faison, E. and Shahinfar, S. (1997). The long-term tolerability of enalapril in hypertensive patients with renal impairment, *Nephrology Dialysis Transplantation*, **12**, 75–81.
- Khalil, M. E., Basher, A. W., Brown, E. J. and Alhaddad, I. A. (2001). A remarkable medical story: Benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients, *Journal of the American College of Cardiology*, **37**, 1757–1764.
- Kostis, J. B., Shelton, B., Gosselin, G., Goulet, C., Hood, W. B., Kohn, R. M., Kubo, S. H., Schron, E., Weiss, M. B., Willis, P. W., Young, J. B. and Probstfield, J. (1996). Adverse effects of enalapril in the studies of left ventricular dysfunction, *American Heart Journal*, **131**, 350–355.
- Ishiguro, C., Fujita, T., Mayama, T., Omori, T. and Sato, T. (2006). The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the therapy of antihypertensive drugs, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **15** Supplement1, S294.
- Israili, Z. H. and Hall, W. D. (1992). Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology, *Annals of Internal Medicine*, **117**, 234–242.
- Liddell, F. D. K., McDonald, J. C. and Thomas, D. C. (1977). Methods for cohort analysis: appraisal by application to asbestos mining, *J. Roy. Statist. Soc. Ser. A*, **140**, 469–490.
- Malini, P. L., Strocchi, E., Fiumi, N., Ambrosioni, E. and Ciavarella, A. (1999). ACE inhibitor-induced cough in hypertensive type 2 diabetic patients, *Diabetes Care*, **22**: 1586–1587.
- Mayama, T., Fujita, T., Yoshida, M. and Matusumoto, T. (2006). Effect of concomitantly used CYP-3A4 inhibitors in patients treated with calcium channel blockers, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **15** Supplement1, S236–S237.
- Morimoto, T., Gandhi, T. K., Fiskio, J. M., Seger, A. C., So, J. W., Cook, E. F., Fukui, T. and Bates, D. W. (2004). Development and validation of a clinical prediction rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough, *Journal of General Internal Medicine*, **19**: 684–691.
- Os, I., Bratland, B., Dahlof, B., Gisholt, K., Syvertsen, J. O. and Tretli, S. (1994). Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension, *American Journal of Hypertension*, **7**, 1012–1015.
- 佐藤俊哉 (1992). 疫学研究のデザインと相対リスクの推定, 統計数理, **40**, 173–184.
- Sebastian, J. L., Mcinney, W. P., Kaufman, J., Young, M. J. (1991). Angiotensin-converting enzyme-inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population, *Chest*, **99**, 36–39.
- Sesoko, S. and Kaneko, Y. (1985). Cough associated with the use of captopril, *Archives of Internal Medicine*, **145**, 1524.
- Speirs, C., Wagnart, F. and Poggi, L. (1998). Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47,351 hypertensive patients, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **46**, 63–70.
- Strom, B. L. (2005). *Pharmacoepidemiology* (4th Ed.), Wiley.
- Szarfman, A., Machado, S. G., O'Neill, R. T. (2002). Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database, *Drug Safety*, **25**, 381–392.
- Van Puijenbroek, E. P., Bate, A., Leufkens, H. G. M., et al. (2002). A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **11**, 3–10.
- Visser, L. E., Stricker, B. H. C. H., Velden, J. V., Paes, A. H. P. and Bakker, A. (1995). *Journal of Clinical Epidemiology*, **48**, 851–857.
- Woo, K. S., Norris, R. M. and Nicholls, G. (1995). Racial Difference in incidence of cough with angiotensin-converting enzyme-inhibitors, *American Journal of Cardiology*, **75**, 967–968.