

# 論文内容要旨

論文題目

医薬品の安全対策が副作用の発現及び医療費に与える影響に関する研究

所属部門：社会環境予防医学 部門

所属講座：医薬品医療機器評価学 講座

氏名：岸 達 生

【目的】シタグリプチンの販売開始以降、スルホニルウレア薬（以下 SU 薬と略す）との併用で重篤な低血糖症例が散見されたことから、2010 年 4 月に、「インクレチンと SU 薬の適正使用に関する委員会」は勧告を発表し、また、4 月 27 日に厚生労働省は、シタグリプチンの添付文書に SU 薬と併用する場合には SU 薬の減量を検討する旨の改訂を行った。我々は、副作用症例および電子化されたレセプトデータを利用し、措置前後の低血糖症例の発現状況を把握することにより当該安全対策の効果を確認するとともに、医療費に与える影響について調査した。

【方法】調査期間は、勧告及び添付文書の改訂が販売開始から約 5 ヶ月後であったことから、販売開始の 2009 年 12 月から 2010 年 4 月までの 5 ヶ月間を「措置前」の期間とし、その後 5 ヶ月毎に 2012 年 10 月までを措置後 1~6 期とした。

先ず、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に重篤な副作用症例として報告された症例のうち、シタグリプチンを被疑薬とした症例を対象とし、SU 薬との併用による低血糖症例の推移について検討した。次に、副作用症例と（株）日本医療データセンターより購入し

たレセプトデータを使用して、措置前後における併用 SU 薬の一日投与量を比較した。また、レセプトデータを利用してシタグリプチンと SU 薬を併用した新規推計患者数を月毎に求め、その患者数から低血糖症例の発現頻度及び安全対策後に減少した低血糖症例数を推計した。さらに、山形大学付属病院の DPC データを踏まえ、安全対策により削減できた医療費を試算した。

【結果】SU 薬併用低血糖症例数の推移については、措置前は 71 例、措置後 1～6 期はそれぞれ 26 例、17 例、2 例、5 例、3 例、2 例であり、措置後減少が認められた。また、レセプトデータより勧告で推奨されている併用グリメピリドの一日投与量が 2mg 以下の症例は、措置前は 317 例中 166 例(52.4%)、措置後の合計は 3,643 例中 2,939 例(80.7%)であり、その割合は措置後のいずれの期間も措置前と比較すると有意に増加していた ( $p<0.0001$ )。また、レセプトデータからシタグリプチンと SU 薬を併用した新規患者は、毎月約 5 万人と推計し、措置後の低血糖症例の発現率の低下を確認した。

措置前後の発現頻度と推計患者数から、安全対策措置による 2012 年 12 月までの低血糖副作用患者の減少数を計 503 人と推計した。また、山形大学付属病院での DPC データから得た、低血糖に対する患者一人当たりの治療費を踏まえ、安全対策により約 2 年半の間で約 1 億 3000 万円の医療費の削減に繋がったのではないかと試算した。

【考察】今回、医薬品の個別の安全対策事例を対象に、安全対策の効果を副作用症例と電子化された医療情報を活用し初めて総合的に評価した。これらの結果は、規制当局や製薬企業に対し、今後の精緻な安全対策を実施する上で有益な情報を与えるものであると考えた。

平成 25年 8月 22日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：岸 達生

論文題目：医薬品の安全対策が副作用の発現及び医療費に与える影響に関する研究

審査委員：主審査委員

松田 勉



副審査委員

加藤 丈夫



副審査委員

村口 正希



審査終了日：平成 25年 8月 22日

### 【 論文 審査 結果 要 旨 】

承認後の医薬品については、医療現場から報告された副作用症例等に基づき迅速かつ適切な安全対策を講じ、さらにその安全対策の有効性について確認し、必要であれば追加の対策を実施することが必要である。ただし、これまで対策の効果の確認は、多くの場合、対策前後の副作用症例の件数や内容を比較することで行われてきたが、副作用報告には報告バイアスがあり、また、対策前後の変化を定量的に把握できないという問題がある。また、臨床試験や全例調査等は定量的な評価に有効な手段であるが、時間や経費等の面で問題もある。そこで、これらの点を克服する方法として、データベース化された電子診療情報の活用が各国で進められている。

今回、糖尿病薬のシダクリプチンとSU剤の併用による重篤な低血糖を対象に、規制当局等からの安全対策措置前後の副作用発現状況を、規制当局に報告された副作用症例及び電子化されたレセプトデータで調査し対策の効果を確認するとともに、医療費へ与える影響も試算した。

規制当局への副作用症例報告においては、措置後に非低血糖症例に比べ低血糖症例の報告数が減少したこと、また、措置前後とも一貫して低血糖症例では非低血糖症例に比べ併用SU剤（特にグリメピリド）が高用量の症例の割合が高いこと、さらに、低血糖、非低血糖症例とも措置前後で症例の背景に変化はないことを確認した。

レセプトデータに基づく解析では、シダクリプチンとSU薬を併用した新規患者において高用量のSU薬を処方された患者の割合が措置後に有意に減少したこと、シダクリプチンとSU薬を併用した新規患者数は措置前後で大きな変化が無いことを確認した。

以上のことから、措置後に高用量のSU薬を処方された患者が減少したことで、低血糖症例の発現が減少したと推定した。さらに、山形大学病院のDPCデータを利用し、安全対策が措置後の約2.5年で約1億3千万円の医療費削減に貢献したと試算した。

本審査委員会においては、医療費の算定に関し、患者の重症度や医療機関の違いが大きく影響することから、今後より実態に即した検討が望まれる旨をコメントした。ただし、本研究は、シダクリプチンと併用SU薬による重篤な低血糖に対する安全対策を採り上げ、副作用症例のみならずレセプトデータを利用し、初めて総合的に安全対策の効果を検証したもので、今後、規制当局や製薬企業がより精緻な安全対策を実施する上に有益な知見であることから、論文の内容は学位（医科学博士）の授与に値すると判断した。

(1, 200字以内)



平成 25年 8月 12日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：益山 麻貴

論文題目：リスク最小化に向けた病院における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用に関する  
研究 一特に院外採用薬に着目して一

審査委員：主審査委員

松田 勉



副審査委員

白石 正



副審査委員

村上 正樹



審査終了日：平成 25年 8月 12日

### 【 論文審査結果要旨 】

医療機関において、医薬品のリスクを最小化するためには、安全性情報を迅速かつ広範囲に収集し、実際の医療行為に反映していくことが重要である。

今回、全国の病院を対象にした調査を実施したところ、病院において院外採用薬に関しては院内採用薬に比べ、“使用上の注意の改訂”等の安全性情報を入手していない、また、製薬企業のMRから情報を入手していないとの結果を得た。さらに、製薬企業を対象とした調査においても、製薬企業は情報提供の対象施設を納入実績に基づき選定していること、東京医療センターでの調査でも院外採用については院内採用薬に比べ情報提供が少ないことを確認した。

また、改めて全国の病院を対象に院外採用薬の実態等を調査したところ、院外採用薬が全採用薬の約1/3を占め増加傾向にあること、院外採用薬については院内採用薬と同等の安全性情報の管理ができていないと認識している病院が半数以上との結果を得た。また、プラザキサ等の安全対策の事例では、院外採用薬の病院では院内採用の施設に比べ、院内で具体的な対策を講じたとの回答が少ないことを確認した。

以上のことから、院外採用薬について院内採用薬と同等の安全対策を実施するためには、情報を発信する製薬企業や規制当局、情報を受け活用する医療機関側の取り組みが必要であるが、併せて保険薬局の積極的な対応も重要であり、そのためには地域医療連携や患者情報の共有を推進すべきとしている。

本研究は、院外採用薬について医薬品の安全対策の面から広範に調査し問題点を明らかとしたもので、今後の医薬品のリスク最小化に向けた施策に有益な知見であり、論文の内容は学位（医科学博士）の授与に値すると判断した。

(1, 200字以内)