スタチン薬使用における併用薬と筋障害に関する薬剤疫学研究

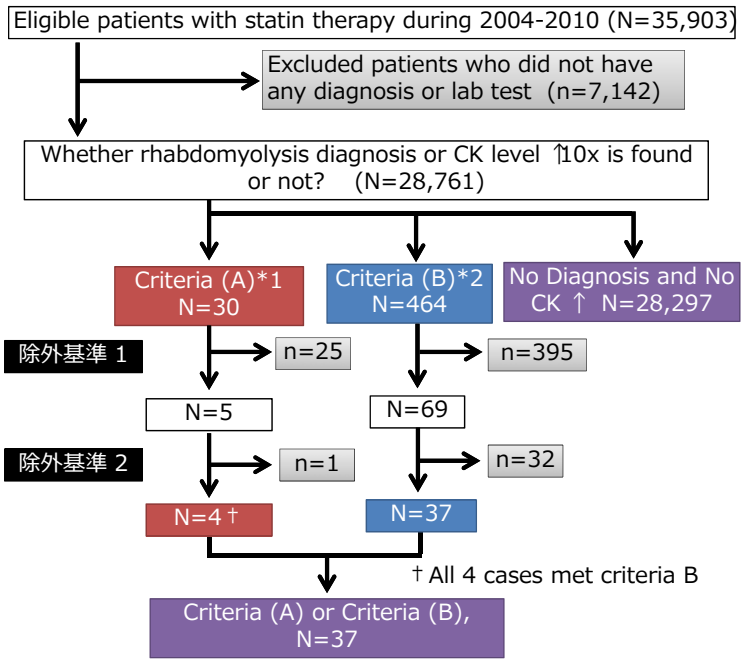
張家嫺[1]、○草間真紀子[1]、赤沢学[2]、折井孝男[3]、太田かおり[4]
1.東大院薬　2.明治薬大　3.NTT東日本関東病院薬　4.メディカル・データ・ビジョン

目的

1．スタチン薬使用における横紋筋融解症の発生率
2．スタチン薬使用における併用薬使用の割合を検討する

方法

研究デザイン：コホート観察研究
データベース：メディカル・データ・ビジョン(MDV)社のレセプトデータベース（16医療機関、検査値データも含む）
対象患者：2004年１月から2010年12月までにスタチン薬剤を処方された成人患者
除外基準：観察期間で検査値又は診断結果が追跡不能な患者
ケース定義： 横紋筋融解症
Criteria (A)：診断名「横紋筋融解症」ー　検査値データ使わず定義
Criteria (B)：クレアチンキナーゼ(CK)レベル＞基準値Ｘ10
除外基準1：心筋梗塞、心筋炎、外傷、甲状腺機能低下症を合併している場合は、除外。
除外基準2：スタチン休薬なし



*1　ナショナル　レセプトデータベースで定義可能
*2　MDV社、センチネルプロジェクトで定義可能

結果

Q1.スタチン毎に横紋筋融解症のリスクは異なるのか?

ケース定義が違うと、結果は大きく違った。

一般名	患者数*	使用期間(月)†	処方用量†,‡	承認用量‡
アトルバスタチン	11,676	19 (3-41)	10 (10-10)	10-40
ロスバスタチン	9,120	13 (3-27)	2.5 (2.5-2.5)	2.5-20
プラバスタチン	7,891	19 (3-41)	10 (10-10)	10-20
ピタバスタチン	2,465	12 (3-27)	2 (1-2)	1-4
シンバスタチン	1,689	23 (7-45)	5 (5-5)	5-20
フルバスタチン	1,198	15 (5-31)	30 (20-30)	20-60
すべてのスタチン	28,334		-	-

* It will be multi-counted if patients use over one kind of statin during follow-up.
† Data was shown as median (Q1-Q3). ‡ Data was shown as milligram per day.

一般名	Criteria (A) または (B) 発生率[95% CI]		Criteria (A) 発生率[95% CI]		Criteria (B) 発生率[95% CI]	
アトルバスタチン	9	0.37 [0.17-0.71]	0	-	9	0.37 [0.17-0.71]
ロスバスタチン	11	0.88 [0.44-1.58]	3	0.24 [0.05-0.70]	11	0.88 [0.44-1.58]
プラバスタチン	7	0.43 [0.17-0.89]	1	0.06 [0.002-0.34]	7	0.43 [0.17-0.89]
ピタバスタチン	4	1.14 [0.31-2.91]	0	-	4	1.14 [0.31-2.91]
シンバスタチン	4	0.97 [0.27-2.49]	0	-	4	0.97 [0.27-2.49]
フルバスタチン	2	0.94 [0.11-3.39]	0	-	2	0.94 [0.11-3.39]
すべてのスタチン	**37**	**0.58 [0.41-0.80]**	**4**	**0.06 [0.002-0.16]**	**37**	**0.58 [0.41-0.80]**

Note. Data was shown as per 1,000 patient year. CI: confidence interval.

A1）スタチン毎に発生率は異なり、最大約3倍の開きがあった。但し、例数が少なく、確定的なことはいえない。
➢どのスタチンも、処方用量は承認用量の下限に近い値だった。
➢添付文書上の横紋筋融解症の頻度は、ロスバスタチンで0.1%、シンバスタチンで0.01%であり、その他は「頻度不明」であった。

Q2. スタチンと相互作用のある薬剤の併用は？

相互作用の可能性のある薬剤	患者数 N=28,334	発症した N=37	発症しなかった N=28,297
以下のいずれかを使用	**1,274 (4.5%)**	**2 (5.4%)**	**1,272 (4.5%)**
フィブラート	247 (0.9%)	0	247 (0.9%)
マクロライド	987 (3.5%)	2 (5.4%)	985 (3.5%)
アゾール	27 (0.1%)	0	27 (0.1%)
アミオダロン	66 (0.2%)	0	66 (0.2%)
シクロスポリン	5 (0.0%)	0	5 (0.0%)

A２）横紋筋融解症を発症した患者は、発症しなかった患者に比べてスタチンとの相互作用を示す薬剤を使用した割合がやや高かった。

結論

➢スタチン薬は承認用量の範囲で使用されており、横紋筋融解症の発現例も少なかった。観察された横紋筋融解症の発生率は1000人年あたり0.58であった（95%信頼区間0.41～0.80）

➢薬物間相互作用の可能性のある薬剤の併用は4.5%であった。横紋筋融解症例数が少なく、薬物間相互作用により横紋筋融解症の発生率がどのような影響があるかを検討できなかったため、対象症例を増やすなど更なる検討が必要である。

謝辞　公益財団ファイザーヘルスリサーチ振興財団からの研究助成によって本研究を実施した。