

レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの 評価手法に関する試行調査(1)報告書

平成 26 年 3 月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

安全第一部 調査分析課

略号・略語一覧

略号	正式名称又は内容
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System 解剖治療化学分類法
CI	Confidence Interval 信頼区間
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problem 10th Revision 疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第10版
NCC デザイン	Nested Case Control デザイン ネステッドケース・コントロールデザイン
OR	Odds Ratio オッズ比
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
SSA	Sequence Symmetry Analysis

用語一覧

用語	内容
ATC 分類	解剖治療化学分類法。医薬品を、効果をもたらす部位・器官、及び作用能・化学的特徴によって分類する方法。世界保健機関（WHO）が管理するものと欧州医薬品市場調査協会（European Pharmaceutical Market Research Association : EphMRA）が管理するものがあり、本試行調査で使用するデータベースでは後者が採用されている。
ICD-10	死因や疾病の国際的な統計基準として、世界保健機関（WHO）によって公表された分類。死因や疾病の統計等に関する情報の国際的な比較や、医療機関における診療記録の管理等に活用される。1900年に、第1回国際死因分類として国際統計協会により制定され、以降10年毎に見直しがされている。現在の最新版は、1990年の第43回世界保健総会で採択された第10版で、ICD-10として知られる。
MEDIS 標準病名	（財）医療情報システム開発センター（Medical Information System Development Center : MEDIS-DC）が提供する「ICD-10 対応電子カルテ用標準病名マスタ」の「病名表記」に該当する病名。
シグナル	医薬品の安全性に関するシグナルとは「今まで知られていなかった又は根拠が不十分であった有害事象と医薬品の因果関係の可能性に関する情報」として世界保健機関（WHO）で定義されている。
シグナル検出	シグナルを検出すること。薬剤疫学研究における仮説生成とほぼ同義。
シグナル検証	シグナル検出された有害事象と医薬品との関連性を定量的にかつ精度高く推定することをシグナル検証と言う。薬剤疫学研究における仮説検証とほぼ同義である。
副作用	病気の予防、診断、もしくは治療、または生理機能を変える目的で投与された医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの。医薬品に対する反応とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものを言う。
有害事象	医薬品が投与された患者または被験者に生じるあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すわけではない。
レセプト	診療/調剤報酬明細書。主に医科レセプト、歯科レセプト、調剤レセプト、DPCレセプトに分類される。審査支払機関に診療報酬を請求するために各医療機関より患者単位、一か月単位で発行される。診療行為毎に診療報酬点数が定められており、医療機関はこの点数を合算して保険者に医療費を請求する。
ナショナルデータベ	高齢者の医療の確保に関する法律（昭和57年法律第80号）第16条の

ース	規定に基づき、厚生労働省保険局が構築しているレセプト情報・特定健診情報等データベース。医療費適正化計画の作成等に資する調査・分析を行う等の高齢者医療確保法に基づく利用の他、医療サービスの質の向上等を目指した正確なエビデンスに基づく施策の推進への利用についても、厚生労働省においてガイドラインが策定され、2011年度よりデータ提供が開始された。
----	---

目次

1. 本試行調査の概要	1
2. 背景	4
3. 目的等	6
3-1. 目的	6
3-2. 調査テーマ	7
3-2-1. テーマの選定基準	7
3-2-2. 抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズム	7
3-3. 検討する薬剤疫学手法	8
3-4. 実施体制および実施期間	9
4. データソースと倫理的配慮	10
4-1. データソース	10
4-2. 本試行調査における倫理的配慮	10
5. Sequence Symmetry Analysis (SSA)	12
5-1. 方法	12
5-2. 結果	14
5-3. 考察	21
6. ネスティッド・ケースコントロールデザイン	25
6-1. 方法	25
6-2. 結果	28
6-3. 考察	33
7. 総括	37
8. 謝辞	39
参考文献	40
別紙1：病名リスト	42
別紙2：医薬品リスト	43

1. 本試行調査の概要

調査タイトル	平成 22 年度 レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの評価手法に関する試行調査報告書
目的	レセプトデータの医薬品の安全性への活用方法のうち、薬剤疫学的手法を用いた有害事象のシグナル検出、及び、リスク評価手法の実現可能性について検討すること
具体的な目標	既知の副作用を例にとり、①薬剤疫学的手法によるシグナル検出法として Sequence Symmetry Analysis (SSA) 及び、②医薬品処方後の有害事象の発現リスクを評価する薬剤疫学デザインとしてネスティッド・ケースコントロールデザイン (NCC) を適用し、レセプトデータにこれらの手法を用いることにおける課題や限界、注意すべき点等を抽出すること
データソース	健康保険組合レセプトデータ (医科レセプト及び調剤レセプトを含む) 2005 年 1 月～2008 年 12 月 約 40 万人
調査テーマ (既知副作用)	抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム
検討方法と結果	<p>① Sequence Symmetry Analysis (SSA)によるシグナル検出</p> <p>抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム発生に関するシグナル検出について、SSA を用いて以下の手順で実施した。</p> <p>【対象集団】 抗精神病薬の初回処方月と薬剤性パーキンソニズムの初回診断月が、予め設定した導入期間 (run-in-period) よりも後の人を解析対象者とした。</p> <p>【解析】 <u>前後関係の比較</u>：各対象者の初回抗精神病薬処方月と初回薬剤性パーキンソニズムの診断月の前後関係を複数のパターンによる比較を行った (初回処方と初回診断が同月の場合の扱い、初回処方と初回診断の間隔の制限、抗精神病薬のタイプ別)。 <u>シグナル値の算出</u>：「処方→診断」の順序を持つ人数を、「診断→処方」の順序を持つ人数で除した粗順序比と、粗順序比を無効果順序比で調整した調整順序比を算出し、シグナル判定を行った。</p> <p>【結果】 SSA の解析対象者は 233 人であった。 ・初回処方と初回診断が同月にあった人 (71 人) を除外し、初回処方と初回診断の間隔を制限しない解析では、調整順序比は「全抗精神病薬」で 2.74 (95%信頼区間(confidence interval : CI) 1.91-3.99)、「非定型抗精神病薬」で 2.16 (95%CI 1.51-3.12)、「定型抗精神病薬」で 1.73 (95%CI 1.16-2.62) であり、いずれも調整順序比の 95%CI の下限値が 1 を超え、シグナルとして検出された。 ・初回処方と初回診断が同月にあった人 (71 人) を「処方→診断」として扱い、初回処方月と初回診断月の差を 3 か月未満に制限した解析では、調整順序比は「全抗精神病薬」で 6.65 (95%信頼区間(confidence interval : CI) 3.93 -12.03)、「非定型抗精神病薬」で 4.91 (95%CI 2.96-8.56)、「定型抗精神病薬」で 5.06 (95%CI 2.96-9.20) であった。</p>

	<p>② ネスティッドケース・コントロールデザイン(NCC)によるリスク評価</p> <p>抗精神病薬曝露の薬剤性パーキンソニズム発生リスクは、非曝露の発生リスクと比較して何倍か（相対リスク）を推定するため、NCC デザインを用いて以下の手順で実施した。</p> <p>【コホート、ケース、コントロールの抽出】 抗精神病薬の処方有一次以上あった新規処方集団をコホートとし、この中から薬剤性パーキンソニズムのケースを特定した。各ケースに対し、イベント発生日（index date）、性別、年齢をマッチング因子とした時点マッチングによってコントロールを抽出した。</p> <p>【曝露の定義】 Index date から直近の処方が index month と同月、前月、前々月に曝露があった場合を「処方中」、3ヶ月以上前から5ヶ月前までを「処方終了後」、6ヶ月以上前の処方または一度も処方がない場合を「処方なし」と定義した。</p> <p>【解析】 ケース及びコントロールの index date 時点の患者背景を比較した。抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム発生の相対リスク解析として、粗オッズ比（Odds Ratio:OR）及びリスク因子を共変量とした調整 OR と各々の95% CI について条件付ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。また、タイプ別（定型、非定型）、定型抗精神病薬の力価別、1日処方量別に各々の相対リスクを推定した。また、曝露定義を変更した感度解析を実施した。</p> <p>【結果】 コホート 3,104 人、ケース 127 人、コントロール 1270 人が特定された。「処方なし」と比較した「処方中」の調整オッズ比は、「全抗精神病薬」で 7.67 (95%CI 4.88 - 12.04)、「非定型抗精神病薬」で 6.68 (95%CI 3.95 - 11.31)、「定型抗精神病薬」で 6.68 (95%CI 3.95 - 11.31)であった。</p>
<p>考察</p>	<p>【考察】</p> <p>■SSA：時間に依存しない交絡因子は調整される自己対照デザインであり、代表的な薬剤疫学デザイン（NCC デザインやコホートデザイン）と比較して曝露とイベントの順序情報のみを用いたシンプルな手法である。本試行調査においても、抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムについての既知のシグナルを検出することが可能であった。</p> <p>■NCC：イベント発生時点での曝露状況及び共変量の情報を用いるデザインである。本試行調査では NCC を適用することで、切り替えや併用の多い抗精神病薬の曝露と非曝露を比較した調整オッズ比を推定することが可能であった。ただし、共変量によっては該当者数の少ないものもあり、調整が不十分であった可能性があった。今後、他の交絡調整法についても検討していく必要があると考えられた。</p> <p>■SSA と NCC の結果の比較：NCC デザインと SSA で各種条件を近づけた場合、SSA の調整順序比は、NCC デザインの粗オッズ比および調整オッズ比と近い値を示し、両デザインの結果が類似するという先行研究の結果を支持するものであった。SSA は NCC よりシンプルなデザインで、かつ、必要とす</p>

	<p>るデータもより少ないことから、シグナル検出としては有用な手法であると考えられた。ただし、シグナル検証と用いる際には、ケースのみを対象とした集団である SSA を、NCC の代替デザインとして用いるかどうかは慎重に判断する必要があると考えられた。</p> <p>■レセプトに起因する限界：両デザインの調査の対象イベントである薬剤性パーキンソニズムは予防的治療が行われる可能性があるものであったため、予防的治療の人をケースとして誤分類した可能性があった。このような誤分類はリスクの過大評価に繋がる。予防的治療を判別できないことはレセプトデータの限界点であり、イベント定義の妥当性の検討が必要と考えられた。</p> <p>本試行調査で用いたデータソースでは健康保険組合の加入日及び退会日の情報の未取得により正確な追跡期間を設定することができなかった。健康保険組合のデータベースを用いる際にはこれらの情報を取得するか、あるいは初回レセプト発行日から最終レセプト発行日を追跡期間にするなどの工夫が必要であると考えられた。</p> <p>本試行調査で用いたデータソースには処方日等の診療行為に関する日付情報がなく、年月までの情報しかなかったことから、傷病名の診療開始日と処方月が同月だった場合の前後関係を判別することができなかった。ただし、2012年4月より医科レセプトについて処方日等、各診療行為の算定日の記載が必須となることから、このような問題は今後解決されることが考えられた。</p> <p>■本試行調査で明らかとなった課題や限界、注意すべき点を元に、MIHARI プロジェクトで引き続き各種デザイン・解析方法の検討を進めていく予定である。</p>
--	--

2. 背景

PMDA は、第二期中期目標の一つとして安全対策の高度化を目指し、「IT 技術の活用により、新規安全性情報の検出や解析を行うための手法を検討し、効率的・効果的な安全性情報評価体制を構築する」ことを目標に設定した。その実施計画として、「診療情報データベースのアクセス基盤を整備し、副作用の発現頻度調査や薬剤疫学的解析を実施できる体制を構築する」ことを定めた。また、平成 20 年 5 月に厚生労働省に設置された「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が取り纏めた提言「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」（平成 22 年 4 月 28 日）においても、「電子レセプト等のデータベースを活用し、副作用等の発生に関しての医薬品使用者母数の把握や投薬情報と疾病（副作用等）発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進めるべきである」と述べられており、電子診療情報を用いた医薬品の副作用に関する情報収集・評価の手法や体制の構築は、市販後安全対策の重要な課題の一つと認識されている。更に、厚生労働省に設置され、平成 21 年 8 月に第 1 回懇談会が開催された「医薬品の安全対策における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」が取り纏めた提言「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」（平成 22 年 8 月 25 日）においては、医療情報データベースを医薬品等の安全対策に資するべく、大規模データベースの規模の目標やナショナルデータベースとの連携等が示され、このようなデータベースを、PMDA をはじめとした医薬品等の安全対策を評価・実施する機関において利活用できるよう検討を進め、体制を整備する必要があることが述べられている。

このような背景から、PMDA では、先に述べた第二期中期計画を実行するため、平成 21 年度より、新規プロジェクトである MIHARI-Medical Information for Risk Assessment Initiative を立ち上げ、各種電子診療情報データの収集方法、データ特性分析、副作用等の安全性情報の抽出方法、解析手法の検討を開始した。また、検討に際し専門的助言を得るため、平成 21 年度、医療情報、薬剤疫学、生物統計等関連する学術分野の専門家から成る「電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会」を PMDA 内に設置した。

各種電子診療情報のうち、レセプトデータについては、厚生労働省においてナショナルデータベースが構築されている。このデータベースの二次利用に向けた議論が平成 22 年 10 月より開始され、平成 23 年度からは試行的なデータ提供が開始されている。PMDA では、医薬品の安全対策を目的としたナショナルデータベースの利用が近い将来に可能となることを視野に入れながら、当面は市販されているレセプトデータを用いてデータの活用方法を検討していく計画である。

平成 21 年度には、レセプトデータの活用方法の検討の第一歩として、レセプトデータの

特性を理解し、その活用の可能性と課題・限界について検討することを目的として、市販のレセプトデータを用いて「アナフィラキシー」に関する集計を行った。その結果、レセプトデータは、対象集団の特性や医薬品の処方状況等の単純集計には比較的向いていると考えられたが、特定の有害事象と医薬品との関連性を検討する場合には、レセプトデータが持つ情報量が少ないため、条件設定が難しい等、その活用可能性や課題及び限界がある程度示された。この試行調査の結果については報告書として、PMDA 医薬品医療機器情報提供ホームページにて公開している [1]。

平成 22 年度は、平成 21 年度の基礎的な試行調査により明らかとなったレセプトデータの特性を踏まえ、薬剤疫学的手法によるシグナル検出の方法及びレセプトデータを用いたリスク評価の薬剤疫学手法について検討を行うこととした。

3. 目的等

3-1. 目的

レセプトデータの医薬品の安全性評価への活用方法を見出すため、PMDA では主に以下の五つの観点から検討を進めている。本試行調査は、これらのうちア) 及びオ) の実行可能性について検討することを目的とした。

ア) 「医薬品」と「副作用」の組み合わせに関する発現割合等の調査

イ) 処方実態調査

ウ) 安全対策措置の効果調査

エ) 機械的データマイニングによるシグナル検出

オ) 薬剤疫学的手法によるシグナル検出

具体的な目標としては、既知の副作用を例にとり、医薬品処方後の有害事象の発現リスクを評価する薬剤疫学手法及び薬剤疫学的手法によるシグナル検出について検討し、レセプトデータへのこれらの手法の適用における課題や限界、注意すべき点等を抽出することとした。

なお、本試行調査で得られた知見は、今後のレセプトデータを用いた上記ア) 及びオ) を実施するに当たり、有用な情報源に資するものとなると考えられる。

3-2. 調査テーマ

3-2-1. テーマの選定基準

本試行調査は手法検討が目的であるため、既知副作用である抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズムをテーマとし、その発現リスクを評価することとした。調査テーマを選定するにあたり、次の2点を条件とした。

(1) 解析が実施可能な程度の対象者数が見込まれること

- PMDA が保有する市販のレセプトデータは小規模であり、試行調査を実施する上である程度のサンプルサイズの確保が必須であるため

(2) 原因医薬品の処方から有害事象の発現までに約1か月以上の時間を要すると想定されること

- 日付情報が無くとも曝露とイベント発生の時間的前後関係を特定するため
(平成21年度にPMDAが実施したレセプトデータの特性評価 [1] から、医科レセプトデータからは傷病名に対する診療開始日の情報は得られるものの、医薬品処方については年月までの情報のみで日付の情報が得られないことを確認された。)

3-2-2. 抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズム

パーキンソニズムとは、パーキンソン症候群とも言われ、パーキンソン病の時に見られる症状あるいはそれらを呈する疾患の総称であり、無動、筋固縮、振戦、仮面様顔貌といった症状を呈する。パーキンソニズムのうち、医薬品が原因で起こるものを薬剤性パーキンソニズムと呼び、その代表的な原因薬としてドパミン拮抗性をもつ抗精神病薬がある。その他にも、抗うつ薬、消化性潰瘍用薬（制吐薬等）、その他の消化器官用薬（胃腸運動調整薬等）のうちドパミン拮抗性をもつもの、カルシウム拮抗薬、抗がん剤、血圧降下剤、頻尿治療薬、免疫抑制剤、認知症薬、抗てんかん薬等が原因薬になりうる。抗精神病薬における薬剤性パーキンソニズムの発症頻度は、15～60%と幅のある報告がある [2]。

発現時期については、抗精神病薬投与開始後およそ4～10週をピークに発現するとされている [3]。また、ブチロフェノン系、フェノチアジン系、ベンザミド誘導体といった抗精神病薬では投与開始後数日から数週間での発現が多いという報告や、ベンザミド誘導体については投与開始後数週から数か月での発現が多いという報告がある [2]。

また、リスク因子として、高齢者、女性、非喫煙、他の薬剤性パーキンソニズム発生リスクがある医薬品の処方量が多いことが挙げられている [2, 3]。

薬剤性パーキンソニズムの発生機序は、それぞれの医薬品により少しずつ異なると考えられているが、ドパミン拮抗作用をもつ抗精神病薬においては、脳内のドパミン機能を障害することで、パーキンソニズムの症状が出現すると考えられている [2]。

3-3. 検討する薬剤疫学手法

迅速な結果が求められるシグナル検出の段階において適応する手法として、デザインがシンプルで解析が簡便な Sequence Symmetry Analysis (SSA) について、手法適用の検討を実施した。

また、一般的にシグナル検証の段階において適用されるネステッドケース・コントロール (NCC) デザインについても、手法適用の検討を実施した。本調査テーマの対象医薬品である抗精神病薬は、同種同効薬の多剤併用、治療薬の追加や切替えが頻繁に行われることから、イベント発生直近の処方状況を把握することが重要と考えられた。今回は、対象イベントである薬剤性パーキンソニズム発生の直前に服用していた医薬品との関連性を評価するにあたり、時間依存性変数を扱う統計モデルが通常用いられるコホートデザインではなく、イベント発生直近の一定期間を共変量を取得する期間として扱うことができる NCC を選択した。

これらの薬剤疫学手法の概要説明を以下に示す。

3-3-1. Sequence Symmetry Analysis (SSA)

SSA は、IT 技術の発達によって診療情報がデータベースとして利用できるようになったことにより開発された比較的新しい手法であり、1988 年に初めてこの手法が提唱されてから現在に至るまで、薬剤疫学シグナル検出手法として用いられてきている [4, 5]。SSA は、特定のある医薬品に注目し、その処方前と後において、イベントが発生する分布の不均衡性 (asymmetry) を、順序比 (sequence ratio) を用いて評価する。レセプトデータを用いた場合の順序比は「医薬品 A の処方→イベント B の診断」の順序でレセプト情報をもつ患者数と、「イベント B の診断→医薬品 A の処方」の順序でレセプト情報をもつ患者数の比であり、医薬品 A とイベント B の発生に因果関係があれば、その比は 1 よりも大きくなると考えられる。医薬品の継続使用によるバイアスを除外するために対象者を新規処方者及び新規イベント発症者に限定することや、医薬品曝露による at risk となる期間を考慮して前後比較する期間を適切に設定することが必要である [6, 7]。

3-3-2. ネステッドケース・コントロールデザイン (NCC)

NCC デザインは、ケース・コントロールデザインの一手法である。ケース・コントロールデザインでは、疾患 (又は事象) を有する患者を「ケース (症例)」とし、ケースと同じ集団

から、「コントロール（対照：当該疾患や事象を有さない患者）」を選択する。このとき、コントロール集団における医薬品の使用割合が、母集団における医薬品の使用割合を代表するような方法で、コントロールを選択すべきである。また、両群における医薬品使用の影響の比較には、オッズ比が用いられ、このオッズ比は、両群の当該疾患の相対リスクの推定値となる。NCC デザインは、ある既存のコホートの中からケースとコントロールを抽出する方法である。コントロールは、ケースのイベント発生時点で当該疾患を発症し得るコホート内の非発症例から選ばれる。稀な有害事象の場合、既存の大規模な集団を基盤としたデータベースを利用することは、必要な医薬品使用及びアウトカムに関するデータが比較的短期間で得られる有用かつ効果的な手法である [8, 9]。

3-4. 実施体制および実施期間

PMDA 調査分析課において、平成 22 年度に MIHARI プロジェクトの一環として本試行調査を実施した。また、本試行調査の実施にあたり、「電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会」の委員に助言を頂いた。

4. データソースと倫理的配慮

4-1. データソース

レセプトデータは株式会社日本医療データセンター（Japan Medical Data Center：JMDC）より入手した。このデータは、複数の健康保険組合のレセプトデータを統合したもので、医科レセプト及び調剤レセプトのデータから構成される。JMDC において予め名寄せ作業が施されているため、組合員が当該健康保険組合から離脱しない限り、複数の医療機関に渡る保険医療の情報を患者単位で追跡することが可能である。また、組合員の扶養家族の情報も含まれるため、乳幼児や小児のデータも含まれている。ただし、組合員の定年退職に伴い健康保険組合から離脱するため、このデータベースに含まれる 65 歳以上の割合（2.8%）が、一般人口における高齢者の割合（23.1%）と比較して少ない点は考慮する必要がある。

本試行調査では 2005 年 1 月から 2008 年 12 月までのデータを用いた。対象者の年齢は、全て誕生年の 1 月 1 日を誕生日として算出されている。

本試行調査において使用したレセプトデータのデータ項目を図 1 に示す。

4-2. 本試行調査における倫理的配慮

本試行調査で用いた JMDC のレセプトデータには、被保険者の氏名、住所、生年月日等の個人を直接特定できる情報は含まれていない。また、データの販売業者である JMDC は個人情報保護に関連する法規及び指針を遵守し、第三者提供にあたって匿名性に問題がないと判断したデータを提供していることから、このデータは連結不可能匿名化された情報と考えた。従って、このデータを用いた本試行調査は疫学研究に関する倫理指針の対象外であり、倫理審査委員会に付議する必要性はないものと判断した。

レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの評価方法に関する試行調査報告書

①患者

項目	1 0	1 1	1 2
	患者ID	性別	年齢 (2008年1月時点)

②診療(医科入院外)

項目	2 0	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5	2 6	2 7	2 8
	患者ID	入院外 医科レセID	診療年月 (受診年月)	医療施設ID	経営体	病床数	DPC対象 病院フラグ	医療費 (点数)	診療実日数

③診療(医科入院)

項目	3 0	3 1	3 2	3 3	3 4	3 5	3 6	3 7	3 8	3 9
	患者ID	入院 医科レセID	診療年月 (受診年月)	医療施設ID	経営体	病床数	DPC対象 病院フラグ	医療費 (点数)	入院日	診療実日数

④医薬品(調剤)

項目	4 00	4 01	4 02	4 03	4 04	4 05	4 06	4 07	4 08	4 09	4 10
	患者ID	調剤レセID	明細ID	調剤レセ年月	医療施設ID	薬局ID	調剤日	処方月日	医薬品名	成分名	一般名

4 11	4 12	4 13	4 14	4 15	4 16	4 17	4 18	4 19	4 20	4 21	4 22	4 23
薬価基準収 載医薬品 コード	87分類コード (再再分類ま で)	ATCコード 【細または 小】	ATC名称 【細または 小】	剤型大分類	剤型中分類	規格単位	投与量 (1日当り)	日数 (回数)	後発品 フラグ	頓用 フラグ	医師ID	JDM診療科

⑤医薬品(入院)

項目	5 00	5 01	5 02	5 03	5 04	5 05	5 06	5 07	5 08	5 09	5 10
	患者ID	入院 医科レセID	明細ID	診療区分	レセ年月	医薬品名	成分名	一般名	薬価基準収 載医薬品 コード	87分類コード (再再分類ま で)	ATCコード 【細または 小】

5 11	5 12	5 13	5 14	5 15	5 16	5 17	5 18	5 19
ATC名称 【細または 小】	剤型大分類	剤型中分類	規格単位	投与量 (1日当り)	日数 (回数)	後発品 フラグ	頓用 フラグ	JDM診療科

⑥医薬品(入院外)

項目	6 00	6 01	6 02	6 03	6 04	6 05	6 06	6 07	6 08	6 09	6 10
	患者ID	入院外 医科レセID	明細ID	診療区分	レセ年月	医薬品名	成分名	一般名	薬価基準収 載医薬品 コード	87分類コード (再再分類ま で)	ATCコード 【細または 小】

6 11	6 12	6 13	6 14	6 15	6 16	6 17	6 18	6 19
ATC名称 【細または 小】	剤型大分類	剤型中分類	規格単位	投与量 (1日当り)	日数 (回数)	後発品 フラグ	頓用 フラグ	JDM診療科

⑦診療行為

項目	7 00	7 01	7 02	7 03	7 04	7 05	7 06	7 07
	患者ID	医科レセID	明細ID	診療区分	レセ年月	標準化診療 行為名	標準化診療 行為コード	回数

⑧傷病

項目	8 00	8 01	8 02	8 03	8 04	8 05	8 06	8 07	8 08	8 09	8 10	8 11
	患者ID	医科レセID	明細ID	標準傷病 コード	標準傷病名	ICD-10 コード	ICD-10細分 類名(頭コー ド付き)	ICD-10小分 類名(頭コー ド付き)	疑いフラグ	主傷病フラグ	診療開始日	転帰

図 1 JMDC レセプトデータのデータ項目

5. Sequence Symmetry Analysis (SSA)

5-1. 方法

5-1-1. イベントと曝露の定義

イベントは薬剤性パーキンソニズムの診断に用いられる可能性がある傷病名（別紙1・表1）の付与により定義し、曝露は抗精神病薬（別紙2・表1）の処方で定義した。

5-1-2. Run-in-Periodの設定と解析対象集団の特定

データベース開始時点（2005年1月）より以前から継続して曝露またはイベントが発生していると考えられる人を除外するために必要な導入期間（run-in-period）を特定するため、2005年1月から2008年12月までのデータベース中の全対象者における抗精神病薬の初回処方月の度数分布と、薬剤性パーキンソニズムの初回診断月の度数分布を目視にて確認した（waiting time distribution analysis [10]）。曝露及びイベントについてそれぞれrun-in-periodを決定した後、曝露のrun-in-period以降の初めての抗精神病薬の処方を新規処方とし、イベントのrun-in-period以降の薬剤性パーキンソニズムの初回診断を新規イベントと定義した。

解析対象集団は、抗精神病薬の新規処方または薬剤性パーキンソニズムの初回診断を持つ人とした。

5-1-3. 曝露とイベントの前後関係比較

解析対象集団において、薬剤性パーキンソニズムの初回診断月と、抗精神病薬の初回処方月の前後関係を比較するに当たり、下記に示す複数のパターンで検討した。

・曝露とイベントが同月の場合の処理

抗精神病薬の初回処方月と薬剤性パーキンソニズムの初回診断月が同月の対象者の扱いに関しては、その対象者を解析から除外した場合、処方が診断に先行するとした場合、診断が処方に先行するとした場合の3パターンで検討した。

・曝露とイベントの間隔の設定

抗精神病薬の初回処方月と薬剤性パーキンソニズムの初回診断月の前後関係の判定の際に、その範囲を全解析対象期間とした場合と、3か月以内に限定した場合の2パターンで検討した。後者の解析では、3か月以内に抗精神病薬の初回処方と薬剤性パーキンソニズムの初回診断の両方が存在する人に限定して、曝露とイベントの前後関係比較を行った。なお、3か月以内という期間は、薬剤性パーキンソニズムの好発時期 [3] を考慮して設定した。

・曝露の種類

曝露は、全抗精神病薬、定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬の処方の3パターンで検討した。

5-1-4. 統計解析

5-1-4-1. 粗順序比の算出

抗精神病薬の初回処方後に薬剤性パーキンソニズムの初回診断があった人の人数 ($N_{E \rightarrow 0}$) を薬剤性パーキンソニズムの初回診断後に抗精神病薬の初回処方があった人の人数 ($N_{0 \rightarrow E}$) で除することにより、粗順序比 (crude sequence ratio) ($r_c = N_{E \rightarrow 0} / N_{0 \rightarrow E}$) を算出した。

5-1-4-2. 無効果順序比と調整順序比の算出

曝露とイベント間で関連がない場合でも、対象イベント発生の周辺分布がより後ろの時点で高頻度となっている場合には、粗順序比が高い値を示すこともある。そのため、曝露とイベントの周辺分布の”自然経過”を考慮して粗順序比を補正する必要がある。そこで、下記に示す計算式により、無効果順序比 (null effect sequence ratio) (r_n) を算出した。無効果順序比の算出にあたっては、抗精神病薬の新規処方者あるいは薬剤性パーキンソニズムの新規イベント発症者に該当する人の処方、診断データを用い、曝露 (抗精神病薬の初回処方) とイベント (薬剤性パーキンソニズムの初回診断) の周辺分布から、曝露→イベントの順序パターンとなる確率 a を算出し、次いで、 a を $1-a$ で除した。無効果順序比は、曝露とイベント間で関連がない場合における、曝露とイベントの周辺分布に基づく期待順序比と考えることができる。

【比較範囲の制限なしの場合】

$$a = \sum_{m=1}^u \sum_{n=m+1}^u \left(\frac{E_m}{\sum_{i=1}^u E_i} \right) \cdot \left(\frac{O_n}{\sum_{j=1}^u O_j} \right)$$

【比較範囲を3ヶ月以内とした場合】

$$a = \frac{\sum_{m=1}^u [E_m (\sum_{n=m+1}^{n=m+3} O_n)]}{\sum_{m=1}^u [E_m (\sum_{n=m-3}^{n=m-1} O_n + \sum_{n=m+1}^{n=m+3} O_n)]}$$

u : 解析対象期間の最後の月 (相対月)

E_m : 特定の月 m (相対月) に曝露 (抗精神病薬の処方) のあった人数

O_n : 特定の月 n (相対月) にイベント (薬剤性パーキンソニズムの診断) のあった人数

$$r_n = \frac{a}{1-a}$$

最後に、粗順序比を無効果順序比で除することで、曝露とイベントの周辺分布の”自然経過”を調整した調整順序比 (adjusted sequence ratio) ($r_a = r_c / r_n$) を算出した[7]。

5-2. 結果

5-2-1. Run-in-period の設定

5-2-1-1. 抗精神病薬の処方

2005年1月～2008年12月の間に抗精神病薬の処方が少なくとも1回あった者は5,965人であった。その初回処方月の分布を図2に示す。2005年以前より継続して処方されている者についての初回処方月が2005年1月に特に集中していると思われた。本結果から、抗精神病薬の処方開始の頻度が2005年4月以降はほぼ一定であると判断し、抗精神病薬の処方のrun-in-periodは2005年1月～3月の3か月間と設定した。

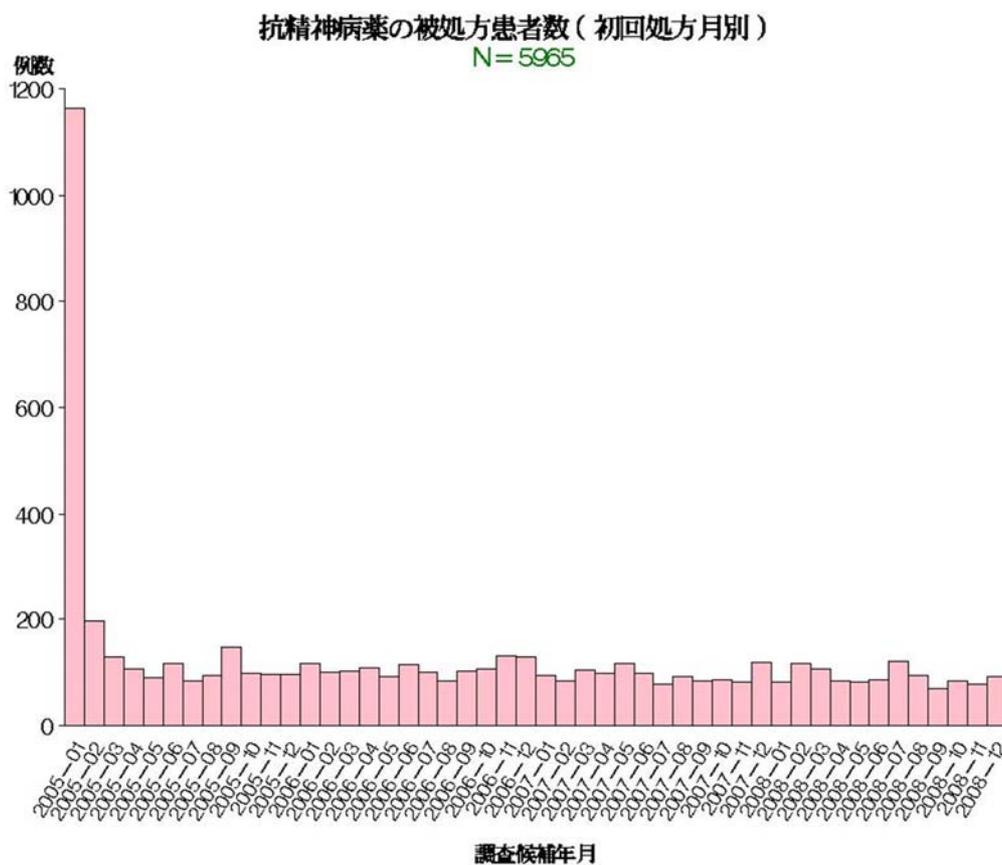


図2 抗精神病薬の初回処方月の分布 (waiting time distribution analysis)

5-2-1-2. 薬剤性パーキンソニズムの診断

2005年1月～2008年12月に薬剤性パーキンソニズムの診断名が少なくとも1回付与された人は600人であった。その初回診断月の分布を図3に示す。レセプト請求は2005年1月以降に発行されたものであるが、「診療開始月」の項目には、発行されたレセプト上に記載された病名の診療が開始された月の情報が入力されるため、薬剤性パーキンソニズムの診療が1969年より開始していた人も存在した。ただし、多くの場合においては、2005年以降にその診療が開始されていた。2005年以降の初回診断月の度数を拡大したものを図3中に示す。薬剤性パーキンソニズムの初回診断月の分布では、データベースの開始時期である2005年付近における明らかなピークは認められなかった。このため、薬剤性パーキンソニズムの初回診断月のrun-in-periodは、抗精神病薬の処方と同様に2005年3月までと設定することとした。

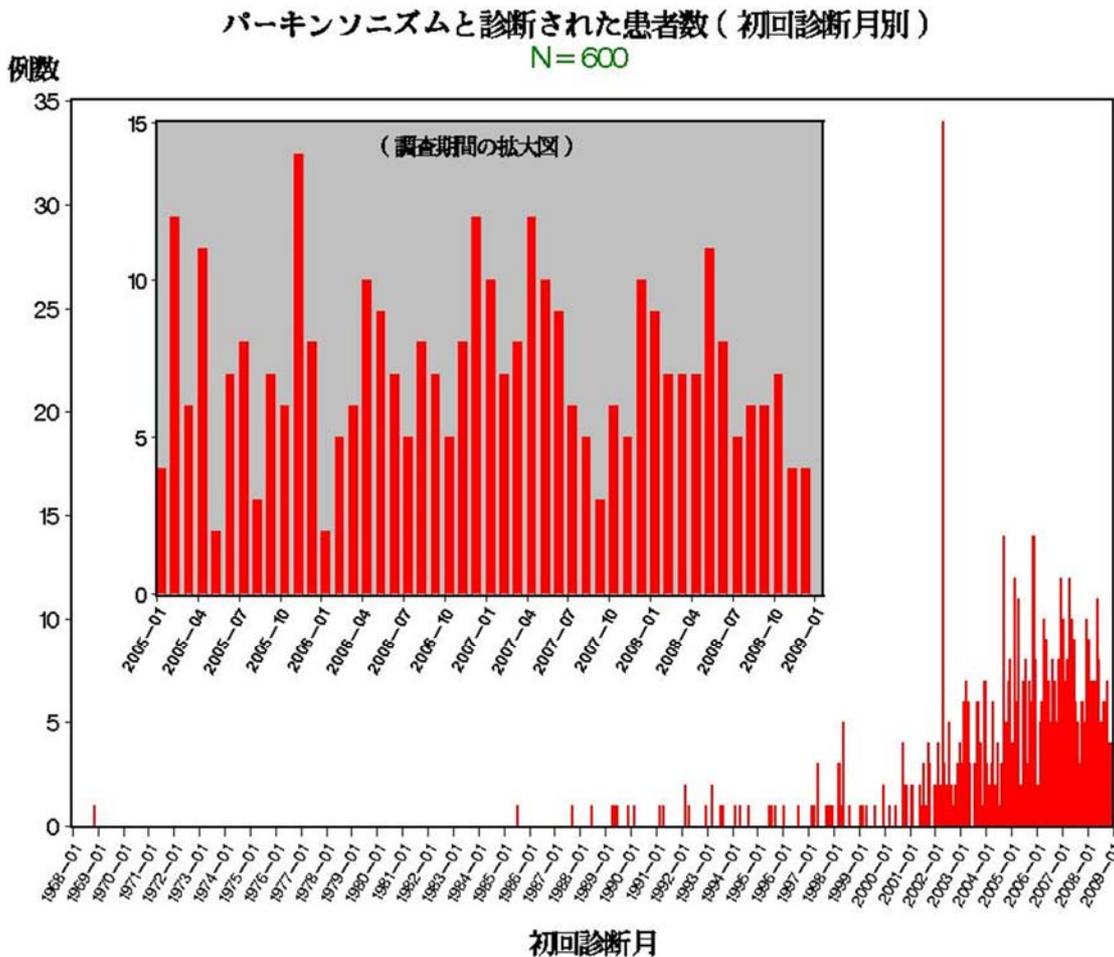


図3 薬剤性パーキンソニズムの初回診断月の分布 (waiting time distribution analysis)

5-2-2. 解析対象者の特定

データベースに含まれる約40万人のうち、run-in-periodを差し引いた2005年4月以降に初めて抗精神病薬が処方された人（新規処方された者と定義）は、4,475人であった。また、run-in-periodを差し引いた2005年4月以降に初めて薬剤性パーキンソニズムの診断があった人（新規イベント発症者と定義）は322人であった。抗精神病薬の新規処方された者に該当し、かつ薬剤性パーキンソニズムの新規イベント発症者にも該当する人は233人であった（図4）。粗順序比（ r_c ）の算出には、この曝露とイベントの両方を持つ人のデータを対象とし、無効果順序比（ r_n ）の算出には、抗精神病薬の新規処方者あるいは薬剤性パーキンソニズムの新規イベント発症者に該当する人のデータを対象とした。

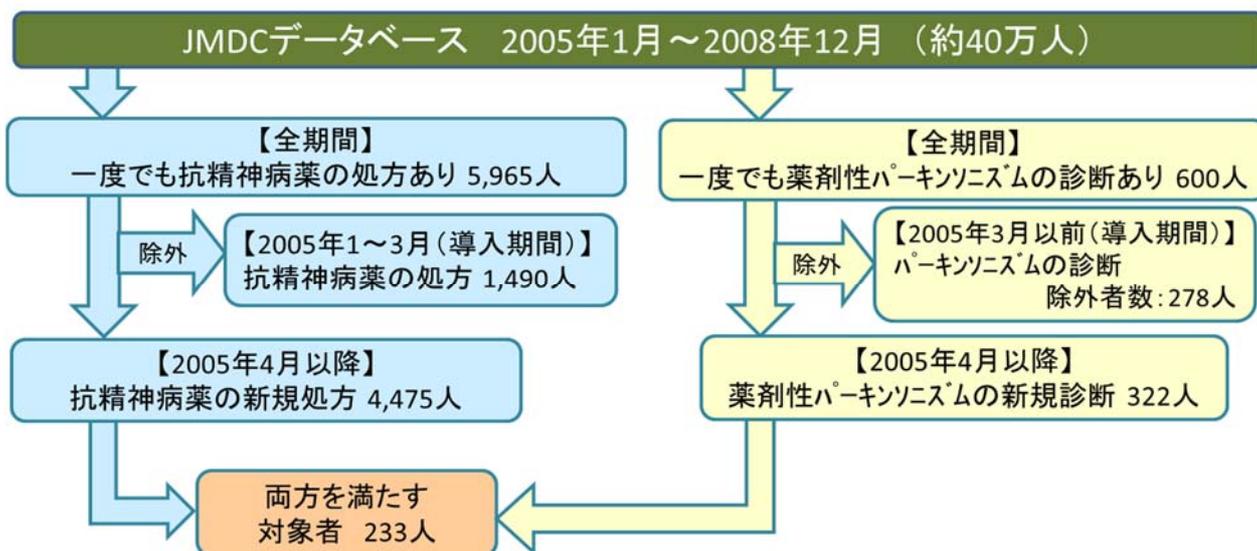


図4 解析対象者の特定

5-2-3. 患者背景

抗精神病薬の新規処方者に該当し、かつ薬剤性パーキンソニズムの新規イベント発症者にも該当する 233 人の性別、年齢（2008 年 12 月時点）の分布と、処方された抗精神病薬の一般名別の分布を以下の表 5-1, 5-2 に示す。

表 5-1. 性別、年齢の分布

年齢	人数 (人)	割合 (%)	性別			
			男性		女性	
			人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)
10 歳未満	4	1.7	3	2.5	1	0.9
10 歳代	23	9.9	7	5.9	16	14.0
20 歳代	69	29.6	35	29.4	34	29.8
30 歳代	63	27.0	38	31.9	25	21.9
40 歳代	37	15.9	18	15.1	19	16.7
50 歳代	18	7.7	10	8.4	8	7.0
60 歳代	12	5.2	8	6.7	4	3.5
70 歳以上	7	3.0	0	0.0	7	6.1
合計	233	100	119	100	114	100

表 5-2. 処方された抗精神病薬の一般名別分布

分類	一般名	処方人数 (人)	割合* (%)
非定型	リスペリドン	135	57.9
	オランザピン	81	34.8
	クエチアピン	62	26.6
	アリピプラゾール	54	23.2
	ペロスピロン	35	15.0
	ゾテピン	10	4.3
	ブロナンセリン	4	1.7
定型	ハロペリドール	75	32.2
	クロルプロマジン	65	27.9
	レボメプロマジン	65	27.9
	クロルプロマジン・プロメタジン	45	19.3
	フルフェナジン	22	9.4
	ブロムペリドール	21	9.0
	ペルフェナジン	21	9.0
	スルピリド	19	8.2
	クロカブラミン	6	2.6
	ピモジド	4	1.7
	チアプリド	3	1.3
	チミペロン	3	1.3
	スルトプリド	2	0.9
	プロクロルペラジン	2	0.9
	プロペリシアジン	2	0.9
	スピペロン	1	0.4
	モサプラミン	1	0.4

*233 人中に占める割合

5-2-4. 各種順序比の算出

抗精神病薬の初回処方月と薬剤性パーキンソニズムの初回診断月の前後関係を比較し、抗精神病薬の処方と薬剤性パーキンソニズムの関連性の指標である粗順序比 (r_c)、無効果順序比 (r_n)、調整順序比 (r_a) を算出した。

抗精神病薬の初回処方と薬剤性パーキンソニズムの初回診断が同月に存在していた対象者を解析から除外した場合の解析結果を、表 5-3、表 5-4 に示した (表 5-3: 全抗精神病薬/定型/非定型別及び前後関係判定期間、表 5-4: 抗精神病薬の成分別及び前後関係判定期間)。また、初回処方と初回診断が同月の場合に、処方が診断に先行すると仮定した場合の解析結果を表 5-5 に示し、診断が処方に先行すると仮定した場合の解析結果を表 5-6 に示した。

・ 処方と診断が同月の人を除外した場合

表 5-3. 全抗精神病薬/定型/非定型別及び前後関係判定期間別の順序比

分類	前後関係判定期間	対象者数	処方→ 診断 ($N_{E \rightarrow 0}$)	診断→ 処方 ($N_{0 \rightarrow E}$)	粗順序比 (r_c)	無効果 順序比 (r_n)	調整順 序比 (r_a)	95%信頼区 間
全抗精神病薬	対象期間全体	162	120	42	2.86	1.04	2.74	1.91-3.99
	3か月以内	61	45	16	2.81	1.00	2.80	1.55-5.31
非定型	対象期間全体	141	92	49	1.88	0.87	2.16	1.51-3.12
	3か月以内	55	36	19	1.89	0.97	1.95	1.09-3.60
定型	対象期間全体	115	76	39	1.95	1.13	1.73	1.16-2.62
	3か月以内	50	34	16	2.13	1.01	2.10	1.13-4.08

※非定型と定型の両方の抗精神病薬を開始した人がいるため、非定型と定型の対象者数の合計は全抗精神病薬の対象者数と一致しない。

表 5-4. 成分別及び前後関係判定期間別の順序比

分類	一般名	前後関係判定 の期間	対象 者数	処方 → 診断 ($N_{E \rightarrow 0}$)	診断 → 処方 ($N_{0 \rightarrow E}$)	粗順 序比 (r_o)	無効 果順 序比 (r_n)	調整順 序比 (r_a)	95%信頼 区間
非定 型	アリピプラゾール	対象期間全体	45	12	33	0.36	0.34	1.06	0.50-2.10
		3か月以内	16	6	10	0.60	0.34	1.74	0.52-5.29
	オランザピン	対象期間全体	68	34	34	1.00	0.84	1.18	0.71-1.96
		3か月以内	30	16	14	1.14	0.84	1.35	0.62-2.99
	クエチアピン	対象期間全体	51	30	21	1.43	0.75	1.91	1.06-3.51
		3か月以内	27	13	14	0.93	0.75	1.24	0.54-2.85
	ペロスピロン	対象期間全体	29	11	18	0.61	0.89	0.69	0.29-1.53
		3か月以内	9	4	5	0.80	0.89	0.90	0.18-4.17
	リスペリドン	対象期間全体	93	61	32	1.91	0.94	2.03	1.30-3.21
		3か月以内	40	24	16	1.50	0.94	1.60	0.81-3.21
	クロカプラミン	対象期間全体	5	4	1	4.00	2.53	1.58	0.16-7.81
		3か月以内	3	3	0	-	-	-	-
	クロルプロマジン	対象期間全体	45	20	25	0.80	1.05	0.76	0.40-1.43
		3か月以内	16	6	10	0.60	1.05	0.57	0.17-1.74
クロルプロマジ ン・プロメタジン	対象期間全体	33	17	16	1.06	1.08	0.98	0.47-2.07	
	3か月以内	12	5	7	0.71	1.08	0.66	0.16-2.41	
スルピリド	対象期間全体	15	6	9	0.67	1.17	0.57	0.17-1.79	
	3か月以内	6	3	3	1.00	1.17	0.85	0.11-6.36	
ゾテピン	対象期間全体	9	5	4	1.25	1.13	1.11	0.24-5.59	
	3か月以内	3	2	1	2.00	1.13	1.78	0.09- 104.76	
チアプリド	対象期間全体	3	1	2	0.50	1.25	0.40	0.01-7.70	
	3か月以内	1	0	1	-	-	-	-	
ハロペリドール	対象期間全体	54	25	29	0.86	1.18	0.73	0.41-1.29	
	3か月以内	25	11	14	0.79	1.18	0.66	0.27-1.57	
ピモジド	対象期間全体	2	1	1	1.00	1.13	0.88	0.01-69.27	
	3か月以内	1	1	0	-	-	-	-	
フルフェナジン	対象期間全体	6	1	5	0.20	0.72	0.28	0.01-2.50	
	3か月以内	3	1	2	0.50	0.72	0.70	0.01-13.42	
ブロムペリドール	対象期間全体	12	6	6	1.00	1.19	0.84	0.22-3.14	
	3か月以内	4	3	1	3.00	1.19	2.52	0.20- 132.10	
ペルフェナジン	対象期間全体	18	10	8	1.25	1.22	1.03	0.36-2.99	
	3か月以内	7	4	3	1.33	1.22	1.10	0.19-7.48	
レボメプロマジン	対象期間全体	49	24	25	0.96	1.08	0.89	0.49-1.63	
	3か月以内	22	10	12	0.83	1.08	0.77	0.30-1.95	

※複数の成分の抗精神病薬を開始した人がいるため、各成分の対象者数の合計は全抗精神病薬の対象者数と一致しない。

・処方と診断が同月の人を処方が先・診断を後として扱った場合

表 5-5. 全抗精神病薬/定型/非定型別及び前後関係判定期間別の順序比

分類	前後関係判定の期間	対象者数	処方→ 診断 ($N_{E \rightarrow 0}$)	診断→ 処方 ($N_{0 \rightarrow E}$)	粗順序比 (r_c)	無効果 順序比 (r_n)	調整順序比 (r_a)	95%信頼 区間
全抗精神病薬	対象期間全体	233	191	42	4.55	1.09	4.17	2.98-5.98
	3か月以内	132	116	16	7.25	1.09	6.65	3.93-12.03
非定型	対象期間全体	190	141	49	2.88	0.91	3.16	2.27-4.47
	3か月以内	104	85	19	4.47	0.91	4.91	2.96-8.56
定型	対象期間全体	176	137	39	3.51	1.17	2.99	2.08-4.39
	3か月以内	111	95	16	5.94	1.17	5.06	2.96-9.20

・処方と診断が同月の人を処方が後・診断を先として扱った場合

表 5-6. 全抗精神病薬/定型/非定型別及び前後関係判定期間別の順序比

分類	前後関係判定の期間	対象者数	処方→ 診断 ($N_{E \rightarrow 0}$)	診断→ 処方 ($N_{0 \rightarrow E}$)	粗順序比 (r_c)	無効果 順序比 (r_n)	調整順序比 (r_a)	95%信頼 区間
全抗精神病薬	対象期間全体	233	120	113	1.06	1.00	1.07	0.82-1.39
	3か月以内	132	45	87	0.52	1.00	0.52	0.35-0.75
非定型	対象期間全体	190	92	98	0.94	0.83	1.13	0.84-1.51
	3か月以内	104	36	68	0.53	0.83	0.64	0.41-0.97
定型	対象期間全体	176	76	100	0.76	1.07	0.71	0.52-0.96
	3か月以内	111	34	77	0.44	1.07	0.41	0.27-0.62

5-3. 考察

5-3-1. 曝露とイベントの両方を持つ集団における患者背景

抗精神病薬の処方と薬剤性パーキンソニズムの診断の両方を持つ対象者において、男性と女性はほぼ同数で、年齢分布は20歳～30歳代の若年者が中心であった。抗精神病薬の適応症である統合失調症は思春期から青年期で発症することが多い疾患 [11] であるという知見と矛盾していない。

5-3-2. 同月に発生した処方とイベントの処理における対象者数

抗精神病薬の処方と薬剤性パーキンソニズムの診断の両方を持つ対象者 233 人中、初回処方月と初回診断月が同月であった人は 30.5% (71 人) であった。この 71 人については、薬剤性パーキンソニズムが抗精神病薬の服用から 4 週間以内に発生することもあるため、抗精神病薬の投与開始日より後の同じ月にイベントが発生して診断が付与された可能性と、抗精神病薬の投与開始時に薬剤性パーキンソニズムに対する予防的治療の目的で診断が付与された可能性、及び、イベント発生後に処方された可能性が考えられるが、本試行調査で用いたデータソースからでは判定出来なかった。

初回処方月と初回診断月が同月の人を除外することで、予防的治療の目的で診断が付与された症例はある程度除外されると同時に、初回処方開始月と同月に発生した真の薬剤性パーキンソニズムの人でも除外されてしまった可能性がある。一方、同月の人を除外することで、処方開始からイベント発生までの時間が比較的長かった (約 1 か月以上) ケースに限定したリスクを推定した可能性がある。

また、初回処方月と初回診断月が同月であった対象者を除外した解析において、162 人中、薬剤性パーキンソニズムの初回診断後に初回の抗精神病薬処方があった人が 42 人 (25.9%) 存在した (表 5-3)。この 42 人については、薬剤性パーキンソニズムを既に発症後に、よりリスクを高めることが知られているのにも関わらず、抗精神病薬を処方せざるを得ない場合があると考えられた。

5-3-3. 推定した各種調整順序比の結果の比較

・同月に発生した処方とイベントの前後関係の処理

同月に発生した抗精神病薬の初回処方と薬剤性パーキンソニズムの初回診断の前後関係の処理を 3 パターンで解析したところ、同月症例を除外したパターンと、同月症例を処方が前・診断が後として扱ったパターンの解析では、抗精神病薬全体、定型および非定型抗精神病薬における調整順序比の 95%信頼区間下限値は 1 を上回り、シグナルが検出された。同月の処方が診断に先行すると仮定した解析結果は、同月に両者が発生している対象者を除外した結果よりも調整順序比が 2 倍程度高く算出された。この場合、抗精神病薬の処方を開始すると同時に、薬剤性パーキンソニズム予防的治療の目的で診断が付与された患者が含

まれたことにより、過大評価された可能性がある。診断が処方と先行すると仮定した解析の結果は、同月を除外した結果よりも調整順序比が低く、1に近かった。

5-3-2と同様に、処方と診断の両方を持つ対象者に対して初回処方と初回診断が同月の症例について処方や診断のいずれかが先に存在したと仮定する処理を行うことで、バイアスを生じる可能性がある。なお、2012年4月より医科レセプトについて処方日等、各診療行為の算定日の記載が必須となる。傷病名についてはこれまでどおり診療開始日が利用できることから、今後実施される調査においては、即日に発生するような急性のイベント以外ではこのような問題は解決されると思われる。

・処方とイベントの前後関係の判定範囲

薬剤性パーキンソニズムの好発時期は、抗精神病薬の曝露からおおむね数週間～数カ月と報告されているため [3]、抗精神病薬の処方と薬剤性パーキンソニズムとの間に関連がある場合には、前後関係の判定の範囲を3か月以内に限定することで、より強いシグナルが検出されると想定された。しかし、初回処方と初回診断が同月であった対象者を除外した解析（表5-3）では、調整順序比の点推定値は、前後関係の判定の範囲を3か月以内に限定した場合の結果は、限定しなかった場合で大きな変化は認められなかった。一方、同月を「処方→診断」と扱った場合の3ヶ月以内に限定した解析（表5-5）では、シグナルとしてより高い値を示した。これは、薬剤性パーキンソニズムが2週間以内に90%が発生するという報告 [2] もあることから、解析から除外した71人が含まれる1ヶ月未満が好時期で、その後の発生率は一定である可能性が考えられた。

・抗精神病薬の種類

非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬における調整順序比の点推定値は近い値となった（表5-3）。これは、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して錐体外路障害を起こしにくいとされる知見 [2] とは一致しない。ただし、錐体外路症状の発現は抗精神病薬の定型・非定型の区別や成分だけではなく、その処方量にも依存するとされており [2]、処方量については本試行調査では考慮していない。

抗精神病薬の一般名毎の曝露に着目した解析（表5-4）では、対象者数が少ないために信頼区間の幅は広くなり、定型抗精神病薬ではいずれも統計学的に有意なシグナルは認められなかった。非定型抗精神病薬ではクエチアピンやリスペリドンの曝露に関連して有意なシグナルが検出されたが、前後関係を判定する範囲を3か月以内に限定すると、シグナルとして検出されなかった。非定型抗精神病薬は定型に比べて薬剤性パーキンソニズムを起こしにくいとされている [2] が、これらの非定型抗精神病薬である2成分は、ある一定の期間以上服用してから発症する傾向があるのかもしれない。ただし、薬剤性パーキンソニズムの好発時期（投与後およそ4～10週）を考慮すると、この2成分が処方された集団において発生したパーキンソニズムは、抗精神病薬以外の他の要因によって発症した可能性も考え

られた。

5-3-4. 本試行調査のデザイン及び解析手法に関する考察

SSAは、自己対照デザインであることから、時間に依存しない因子については調整されていると言える。また、イベントと曝露の順序情報のみを用いることから、薬剤疫学手法の中でも比較的シンプルなデザインであり、迅速かつ容易に曝露とイベントの関連を評価できたことからシグナル検出に適用しやすい手法だと考えられた。また、今回のように、処方日の情報がない（年月までの情報しかない）データを用いる場合においては、曝露とイベントの前後関係が比較できるような、曝露から発生までに1ヶ月以上を要する遅発性のイベントのリスク評価にSSAは適していると考えられた。

ただし、SSAは時間に依存する因子を考慮していないデザインであること、また、曝露によるat riskの期間の症例ごとの相違を無視していることから、あくまでシグナル検出手法と位置づけ、得られた結果については慎重に検討する必要があると思われた。得られたシグナルについて、更なる検証的な評価を要すると判断された場合は、NCCやコホートデザインなど、他の手法を用いてシグナルを強化する必要があると考えられる。

5-3-5. 本試行調査で使用したデータの特性に起因する限界及び今後の課題

・データソースの年齢分布

本試行調査で用いたレセプトデータは一般集団より高齢者の割合が少なかった（4-1章を参照のこと）。ただし、抗精神病薬の適応症である統合失調症は思春期から青年期で発症することが多いと言われていることから[11]、新規処方者を対象としたデザインである本試行調査においては、データソースに含まれる高齢者が一般集団に比べて少ないことが結果に与えた影響は少ないと考えられた。

・データソースの規模

もともと解析対象集団の人数が少なかったために成分別による解析ではカテゴリ毎の対象者数がさらに減り、統計学的に十分な精度をもつ結果は得られなかった（表5-4）。成分単位でシグナル検出を目的とする場合、ある程度の処方患者数が見込める医薬品でなければ十分な統計学的精度が得られないことから、より規模の大きなデータソースの利用が望ましいと考えられた。

・予防的治療とイベント発生後の治療の区別がつかないこと

本試行調査ではイベントを診断名のみで定義したが、その定義の妥当性は低い可能性があった。日常診療において予防目的でパーキンソン病治療薬やパーキンソニズム治療薬を処方することが容認される傾向にあり[2]、その患者にはレセプト上の診断名として薬剤性パーキンソニズムが付与される可能性がある。しかし、レセプトデータからは予防的治療

と実際にイベントが発生した後の治療との区別は難しく、本試行調査では両者を区別せずにイベントとして扱ったことから、抗精神病薬の処方後の薬剤性パーキンソニズムのリスクを過大評価し、シグナルが検出されやすくなった可能性があった。

予防的治療がなされるイベントと医薬品の関連を評価する際には、可能であれば予防的治療か実際の治療かを区別できるデータソースを用いることが望ましい。ただし、今回のSSAのように、シグナル検出という段階においては、予防治療の区別情報が得られないレセプトデータが用いられる場合もあると考えられる。このような場合は、臨床的にどれくらいの頻度で予防的治療が実施されているかの情報を参考することができれば、シグナル検証などの更なる調査の必要性についてより具体的に検討することが可能であると考えられた。

6. ネスティッド・ケースコントロールデザイン

6-1. 方法

6-1-1. コホートの定義

[組み入れ条件]

データソースに含まれる約 40 万人についての保険組合への加入及び退会に関する情報が不明であったため、全員が 2005 年 1 月～2008 年 12 月まで保険組合に加入していると仮定した。2005 年 1 月から 2008 年 12 月の間に定型または非定型抗精神病薬（別紙 2・表 1）が 1 回以上処方された人をコホートに組み入れた。

[除外条件]

以下のいずれかを満たす場合はコホートから除外した。

- 1) コホートに抗精神病薬の継続使用者が含まれることによってリスクを過小評価する可能性（選択バイアス）があり、新規処方者に限定するため、2005 年 1～3 月に初回処方日があった人を除外した。
- 2) 抗精神病薬の 1 つであるスルピリドは、統合失調症だけでなく、用量違いでうつ病・うつ状態や胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療にも用いられることから、他の抗精神病薬と同等にリスクを評価するのは困難であり、さらに、スルピリド併用時の影響の評価も困難であると考えられたため、2005 年 1 月～2008 年 12 月にスルピリドの処方がある人を除外した。
- 3) 持続型抗精神病薬であるハロペリドールデカン酸エステル、フルフェナジンデカン酸エステル等は注射剤であり、本試行調査は内用剤のみを対象としたため、2005 年 1 月～2008 年 12 月に持続型抗精神病薬（別紙 2・表 2）の処方がある人を除外した。

6-1-2. ケースの定義

[組み入れ条件]

MEDIS 標準病名「パーキンソン症候群」、「薬剤性パーキンソン症候群」、「続発性パーキンソン症候群」（別紙 1・表 2）のいずれかの診断名が付与された人をケースと定義した。また、診療開始日を index date、診療開始月を index month とした。

[除外条件]

- 1) index month より前の追跡期間が 6 ヶ月未満の人（6-1-4 章にて、曝露を 6 ヶ月未満で定義したため）
- 2) index month より前に薬剤性パーキンソニズム（別紙 1・表 2）の既往があった人、原疾患としてパーキンソン病（別紙 1・表 3）のあった人

6-1-3. コントロールの定義

ケース1人に対し、10人の非ケースをコントロールとしてコホートから時点マッチングにより抽出し、ケースの index date をコントロールに付与した。マッチング因子は、性別、年齢（±5歳）とした。また、ケースと同じ除外条件を用いた。

6-1-4. 曝露の定義

抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズムの好発時期は服用後4～10週と言われている[3]ため、index month から2か月前までの間（同月、前月、前々月）に抗精神病薬（別紙2・表1）の処方があれば「処方中」、3か月前～5か月前までの間に処方があれば「処方終了後」、6か月以上前に処方があった場合と index month の前に処方が一度もない場合は「処方なし」と区分した。

6-1-5. ケースとコントロールの患者背景の比較

ケース及びコントロールについて、性別、年齢（index month 時点、10歳区切りで集計、平均値±標準偏差、中央値）、薬剤性パーキンソニズムを起こすリスクがあると考えられている医薬品（抗うつ薬、降圧薬、消化器用薬、抗悪性腫瘍薬等（別紙2・表3）[2]）の処方（Index month と前月）について集計した。それぞれの非該当者をリファレンスとした際の、パーキンソニズム発生に対する曝露オッズ比とその95%信頼区間を推定した。

6-1-6. 相対リスクの解析

マッチングを考慮した条件付ロジスティック回帰を適用し、全抗精神病薬を対象とした「処方なし」（非曝露群）をリファレンスとした「処方中」、「処方終了直後」におけるパーキンソニズム発生に対する曝露粗オッズ比と95%信頼区間を推定した。また、「処方中」のデータを更に以下のように分類し、解析を行った。

① 抗精神病薬のタイプ別

- ・「定型抗精神病薬」、「非定型抗精神病薬」、「定型と非定型の両方」

② 定型抗精神病薬の力価グループ別

- ・「低力価」、「中間・異型」、「高力価」、「複数の力価」

（上記①の「定型抗精神病薬」をさらに細かく分類し、解析を実施。非定型抗精神病薬には力価による分類は存在しないため未実施。）

③ クロルプロマジン換算量（別紙2・表4）[12]による1日処方量別

- ・低用量群：<100mg/日、高用量群：≥100mg/日

6-1-7. 感度解析：曝露の定義の変更

抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズムの好発時期は服用後 4～10 週と言われている報告 [3] と、それより前に発症するという報告もある [2]。したがって、原因薬の初回処方月と同月にイベントが発生する可能性がある。今回用いたデータソースの医科レセプトには医薬品の処方日の情報がなかったことから、主解析では「index month から 2 か月前までの間（同月、前月、前々月）に抗精神病薬の処方があった場合」を曝露と定義した。ただし、この定義では、イベント発生と同月に抗精神病薬を処方された人がいた場合、曝露していないのにも関わらず曝露していると誤分類する可能性があった。この誤分類の可能性を限り取り除くため、感度解析として、曝露の定義を「イベント発生の前月または前々月に抗精神病薬の処方があった場合」と変更した解析を実施した。

6-2. 結果

6-2-1. ケース及びコントロールの特定

コホートは 3,104 人であり、そこから特定されたケースは 127 人、コントロールは 1,270 人であった。

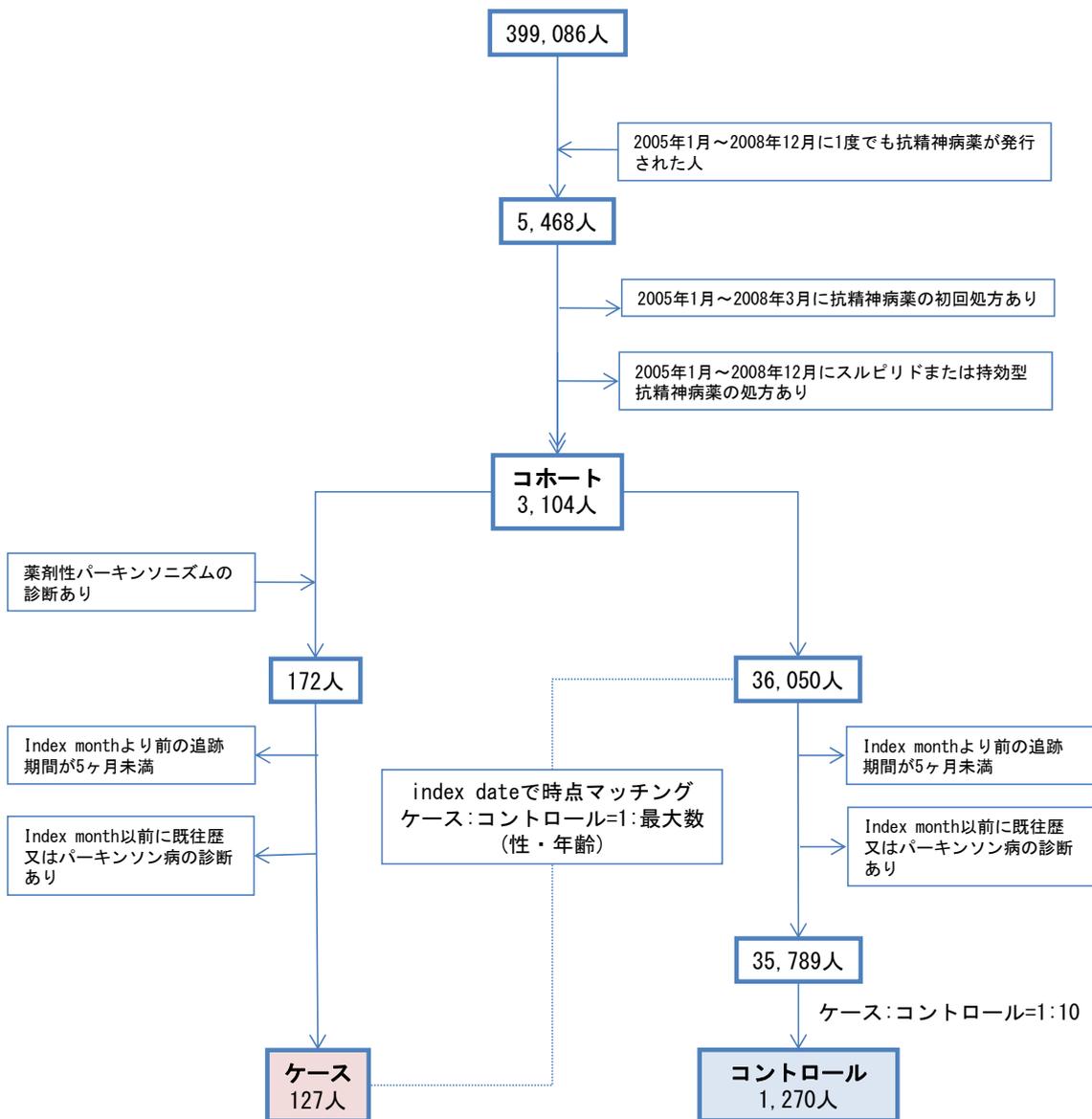


図 5. ケース及びコントロールの特定

6-2-2. ケース及びコントロールの患者背景の比較

ケース及びコントロールの患者背景の比較を表 6-1 に示す。マッチング因子である性別と年齢については両群における分布がほぼ一致しており、女性が男性より多く、年齢については 20 代と 30 代が多く、どちらの群でも、両年代で全体の 50%以上を占めた。併用薬は、抗精神病薬以外で薬剤性パーキンソニズムを引き起こす可能性のある医薬品のうち該当者が 1 人以上であったものについて以下に示した。抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウムにおいて併用割合に差が認められた。

表 6-1. ケース及びコントロールの患者背景の比較

	ケース (127 人)		コントロール (1270 人)	
	人数	%	人数	%
性別				
男性	54	45.52	540	42.52
女性	73	57.48	730	57.48
年齢				
0～9 歳	2	1.57	17	1.34
10～19 歳	12	9.45	105	8.27
20～29 歳	32	25.20	304	23.94
30～39 歳	34	26.77	372	29.29
40～49 歳	21	16.54	196	15.43
50～59 歳	11	8.66	128	10.08
60～69 歳	8	6.30	75	5.91
70 歳以上	7	5.51	73	5.75
平均				
リスク医薬品の併用有り ¹⁾				
抗うつ薬 ²⁾	18	14.17	145	11.42
消化器用薬 ²⁾	5	3.94	57	4.49
バルプロ酸ナトリウム	10	7.87	24	1.89
抗がん剤 ²⁾	0	0	5	0.39
塩酸プロピペリン	0	0	3	0.24
クエン酸ダントスピロン	1	0.79	5	0.39
フェンタニル	1	0.79	6	0.47
塩酸ドネベシル	2	0.39	5	0.39
オキサトミド	0	0	3	0.24
塩化マンガン	1	0.79	2	0.16
循環器用薬 ²⁾	0	0	5	0.39
ホリコナゾール	0	0	1	0.08

1) index month と同月または前月に処方があったものを併用と定義した。

2) 同薬効で 2 成分以上あるものについてはグループ化した。

6-2-3. 相対リスクの推定

6-2-3-1. 抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム発生のオッズ比

全抗精神病薬で見た解析では、「処方中」の調整オッズ比が 7.67 であったのに対して、処方後 3~5 ヶ月経過している「処方終了後」の調整オッズ比は 0.59 と低かった。調整オッズ比と粗オッズ比に大きな差は見られなかった。

抗精神病薬のタイプ別の解析では、粗オッズ比及び調整オッズ比ともに、「処方中」の「定型抗精神病薬」と「非定型抗精神病薬」で同等程度、「定型と非定型の両方」が最も高値を示した。

定型抗精神病薬のグループを更に力価別に解析した場合、粗オッズ比及び調整オッズ比ともに、リスクの力価依存性は見られなかった。複数の力価の定型抗精神病薬が使用された集団で最も高い値を示した。

タイプ毎に、一日処方量を低用量（100mg/日未満）と高用量（100mg/日以上）に分類して解析した結果、粗オッズ比及び調整オッズ比ともに、「定型抗精神病薬」と「非定型抗精神病薬」において高用量群が低用量群に比べて、高い値を示していた。「定型と非定型の両方」においては、粗オッズ比は高用量群と低用量群で同程度、調整オッズ比ではわずかに高用量群が低用量群よりも高い値を示した。

表 6-2. 抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム発生のオッズ比

	ケース (127人)	コント ロール (1270人)	粗オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比※ (95%信頼区間)
処方なし(reference)	33	855		
処方中 - 全抗精神病薬	92	328	7.24 (4.75 - 11.06)	7.67 (4.88 - 12.04)
処方終了後	2	87	0.58 (0.14 - 2.47)	0.59 (0.14 - 2.52)
処方なし(reference)	33	855		
処方中				
非定型抗精神病薬	41	170	6.36 (3.86 - 10.48)	6.68 (3.95 - 11.31)
定型抗精神病薬	25	119	5.44 (3.13 - 9.46)	6.03 (3.36 - 10.81)
定型と非定型の両方	26	39	17.29 (9.29 - 32.18)	17.36 (8.97 - 33.60)
処方終了後	2	87	0.60 (0.14 - 2.55)	0.61 (0.14 - 2.61)
処方なし(reference)	33	855		
処方中				
非定型抗精神病薬	41	170	6.23 (3.77 - 10.29)	6.77 (3.99-11.49)
定型抗精神病薬: 低力価群	5	23	6.47 (2.24 - 18.71)	7.37 (2.41 - 22.48)
中間・異型群	1	4	7.58 (0.82 - 70.40)	10.65 (0.97 - 117.38)
高力価群	11	88	3.16 (1.54 - 6.46)	3.61 (1.73 - 7.54)
複数の力価群	8	4	52.57 (13.16 - 209.94)	60.11 (14.10 - 256.37)
定型と非定型の両方	26	39	16.98 (9.10 - 31.68)	17.76 (9.09 - 34.70)
処方終了後	2	87	0.59 (0.14 - 2.49)	0.60 (0.14 - 2.60)
処方なし(reference)	33	855		
処方中				
非定型抗精神病薬: 低用量	3	47	1.74 (0.51 - 5.96)	1.78 (0.50 - 6.25)
高用量	38	123	8.16 (4.72 - 13.74)	8.48 (4.90 - 14.67)
定型抗精神病薬: 低用量	17	87	4.82 (2.59 - 8.97)	5.23 (2.72 - 10.03)
高用量	8	32	7.29 (3.07 - 17.31)	8.32 (3.33 - 20.80)
定型と非定型の両方: 低用量	4	6	17.04 (4.27 - 67.96)	15.99 (3.31 - 77.24)
高用量	22	33	17.48 (9.04 - 33.82)	17.42 (8.75 - 34.67)
処方終了後	2	87	0.61 (0.14 - 2.61)	0.62 (0.14 - 2.66)

※表 6-1 に示した既知のリスク因子で調整

6-2-3. 感度解析

曝露の定義を「イベント発生の前月または前々月に抗精神病薬の処方があった場合」に変更した感度解析では、主解析の結果（表 6-2）に比べ、粗オッズ比及び調整オッズ比の値は大幅に減少し、点推定値は 1 を下回った。

表 6-3. 曝露定義を変更した感度解析

	ケース (127 人)	コント ロール (1270 人)	粗オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比※ (95%信頼区間)
処方なし(reference)	122	1107		
処方中 - 全抗精神病薬	3	76	0.37 (0.11 - 1.17)	0.31 (0.09 - 1.08)
処方終了後	2	87	0.21 (0.05 - 0.86)	0.20 (0.05 - 0.83)

※表 6-1 に示した既知のリスク因子で調整

6-3. 考察

6-3-1. ロジスティック回帰による相対リスクの推定

・全抗精神病薬、及び定型/非定型抗精神病薬のタイプ別による相対リスクへの影響

本試行調査では「全抗精神病薬」のオッズ比は7.67 (95%CI 4.88 - 12.04)、タイプ別に見た場合は「定型抗精神病薬」と「非定型抗精神病薬」で同程度であった。一般的に非定型抗精神病薬のほうが薬剤性パーキンソニズムを起こしにくいと考えられている[2]が、必ずしもそうではない可能性が示唆された。また、「定型と非定型の両方」の調整オッズ比は17.36 (95%CI 8.97 - 33.60)と顕著に高かった。少なくとも2剤以上処方されている場合に特にリスクが高まると考えられた。ただし、本試行調査では月単位の情報を元に曝露を定義していることから、薬剤性パーキンソニズムが発症したことで定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬に切り替えたケースが「定型と非定型の両方」の集団に含まれることによって、オッズ比が非常に高くなった可能性も考えられた。なお、抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムの関連の大きさを評価した研究は他に見られなかったため、本試行調査で推定された相対リスクの値との比較はできなかった。

・力価による相対リスクへの影響

一般的に、抗精神病薬の力価が高いほど薬剤性パーキンソニズムを含む錐体外路症状が発現しやすいと言われている [2]。今回の定型抗精神病薬の力価群別の結果では、「高力価群」が最も低かった。これは、錐体外路症状や薬剤性パーキンソニズムの発症リスクが、薬剤の力価よりも用量に依存する [2] ためと考えられた。「複数の力価群」でオッズ比が最も高かったことについては、2剤以上の定型抗精神病薬を処方されている人では、単剤のみ処方されている人よりリスクが高まると考えられた。ただし、本試行調査では月単位の情報を元に曝露を定義していることから、パーキンソニズム発生により別の定型抗精神病薬に処方の切り替えが行われたケースが含まれていた可能性も考えられた。

・一日処方量による相対リスクへの影響

薬剤性パーキンソニズムのリスク因子として、女性、高齢者の他に、薬物の量が多いことが挙げられていることから [2]、クロルプロマジン等価換算した一日処方量を考慮した解析を実施した。薬剤性パーキンソニズムの発症リスクが、用量に依存する [2] と言われており、本試行調査の結果でも先行研究と同じく用量依存性の傾向が見られた。ただし、定型抗精神病薬では 100mg 未満の低用量群の人数が多かった点については、統合失調症以外の適応で処方された人が多く含まれていたと考えられ、高用量と低用量群で患者背景が異なっていた可能性があった。また、用法用量のデータについては正しくレセプトに入力されていない場合や、レセプトに入力された用法用量と、実際の服薬指導が異なる場合もあるため、必ずしも妥当性を担保できるものではないが、このような調査に利用できる可能性はある

と考えられた。

6-3-2. 本試行調査のデザイン及び解析手法に関する考察

・デザインの選択

抗精神病薬のような切り替えの多い医薬品の曝露をコホートデザインで扱う場合は、曝露を時間依存性変数として扱い、イベント発生時点の曝露状況を反映することのできる高度な統計モデルを用いた解析が必要であるが、本試行調査では NCC デザインを用いることで、イベント発生時点での曝露状況及び薬剤性パーキンソニズムのリスクとなる医薬品の併用の状況を時間非依存性の共変量として比較的容易に定義し、解析で調整することが可能であった。

・SSA と NCC の結果の比較

本試行調査において、NCC デザインの主解析（曝露の定義：曝露とイベントが同月の場合は曝露が先行すると仮定）における定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の粗オッズ比の点推定値 7.24 (95%CI 4.75 - 11.06) (表 6-2) は、SSA における曝露とイベントが同月の場合に処方先行すると仮定し、3 か月以内で前後比較を行った際の調整順序比の点推定値 6.65 (95%CI 3.93-12.03) (表 5-5) と近かった先行研究においても、SSA の粗順序比と NCC デザインの粗オッズ比の点推定値はおおよそ一致するという報告があり [13]、本試行調査の結果においても同様の傾向を示したことから、SSA から得られた指標を相対リスクの値として解釈できる可能性があった。ただし、SSA は自己対照デザインであることから時間非依存性の因子による交絡については制御されているが、薬剤性パーキンソニズムのリスクとなる医薬品の併用状況といった時間に依存する因子を考慮できていない点や、対象集団がイベントを発生したケースのみで構成されるために高リスク集団である可能性がある点から、結果は慎重に扱う必要があると思われた。

・既知リスク因子の情報

本試行調査では、薬剤性パーキンソニズムの既知のリスク因子のうち、リスク医薬品、高齢者、女性について、デザイン及び解析の段階で調整することが可能であった。その他のリスク因子として、非喫煙者も知られているが [3]、本試行調査で用いたレセプトデータベースには、喫煙歴についての情報がなく、この点については考慮できなかった。喫煙歴のような生活習慣に関するリスク因子を考慮した解析については、レセプトデータ以外の病院情報システムデータや、健康診断のデータを活用することが望ましいと考えられる。

・交絡調整方法

本試行調査において交絡を調整するために、デザインの段階では、プライマリーコホートを一回以上抗精神病薬の処方があった人に限定し、また、解析の段階では、条件付ロジステ

イック回帰で既知リスク因子を共変量に含めた。しかし、共変量の該当者が少ないものもあり、調整が十分でない可能性があった。本試行調査のように対象者数が小さな共変量がある場合により相応しい交絡調整法として、傾向スコアがあげられる [14]。傾向スコアとは、併用薬及び併存疾患、合併症、既往等の多量の共変量データから算出された各個人が曝露を受ける確率のことであり、その値を用いてマッチングを行う、標準化や層別解析を行う、あるいはそのスコア自体を共変量として回帰モデルに含める等の方法により、多くの共変量による交絡を同時に調整することが可能と考えられている [15]。PMDAにおいて今後実施する試行調査では、傾向スコアを利用した薬剤疫学的リスク推定法の適用も視野に入れて検討する予定である。

6-3-3. 本試行調査で使用したデータの特性に起因する限界及び今後の課題

・データソースの年齢分布

4-1章で述べたとおり、本試行調査で用いたレセプトデータは一般集団より高齢者の割合が少なかったため、高齢者におけるリスクを正しく評価できなかった可能性があった。ただし、本試行調査で対象とした統合失調症は、思春期から青年期で発症することが多いこと（好発年齢は男性で20歳代前半、女性で20歳代後半から30歳代前半）[11]、また、本試行調査では継続処方者が含まれることによる選択バイアスを除外するために抗精神病薬を新規に処方された患者を調査対象としたデザインを用いたことから、対象集団は統合失調症を発症してまもない若年者集団が中心であった。従って、高齢者の割合が一般集団より低いデータセットを用いたことによる結果への影響は少なかったと考えられた。

・保険組合加入日及び退会日の情報

本試行調査で使用したデータソースを入手する際に、保険組合加入日及び退会日に関する情報を取得しなかったことから、全ての人が2005年1月から2008年12月まで加入していたという仮定のもとでコホートを設定した。この仮定では、index monthに保険に加入したケースや、index month以降に保険に加入したコントロールが存在し得る。このようなケースやコントロールはindex monthより前のレセプトが存在しない。従って、実際には曝露があったとしてもレセプトが存在しないために非曝露として誤分類した可能性が残った。この点についての解決策としては、データソース中の初回レセプト発行月と最終レセプト発行月の間の期間のみを観察期間として使用するか、保険組合加入及び退会日の情報を入手し、ケース及びコントロールの条件としてindex date以前に5か月以上の保険加入歴があることを組み入れ条件にするといった対応が考えられた。今後の試行調査においてはこれらの対応を検討していく予定である。

・医科レセプトにおける医薬品の処方日の情報

本試行調査で使用した医科レセプトには医薬品の処方日の情報がなかったことから、抗精神病薬の処方と薬剤性パーキンソニズムの発生が同月であった場合の時間的前後関係が

明確に判断できなかった。本試行調査の主解析では、同月であった場合は処方先行したと見なして曝露を定義した。感度解析では、曝露定義を index month の前月または前々月に変更した解析を実施した。その結果、ほとんどのケースで index month に処方があったために、大幅にオッズ比の値が減少した。ただし、この感度解析では、index month に曝露があり、かつ、その曝露が index date 前であった人を非曝露と誤分類し、リスクを過小評価した可能性があった。薬剤性パーキンソニズムのように曝露開始から発生までの好発時期が明確でない有害事象については、処方日が入手できるようなデータソースを用いることが望ましい（なお、2012年4月より医科レセプトについて処方日等、各診療行為の算定日の記載が必須となった）。

・ 予防的治療とイベント発生後の治療の区別がつかないこと

本試行調査において薬剤性パーキンソニズムの診断もしくは薬物治療を条件としたケース定義を用いたが、SSAの考察（5-3-5章）でも述べたように、今回のテーマのような予防的治療が実施される可能性のあるイベントを対象とした場合、レセプトデータからは予防的治療とイベント発生後の治療を区別することが困難であり、両者をケースとして扱うことで薬剤性パーキンソニズムのリスクを過大評価した可能性があった。

NCC デザインを、SSA のようなシグナル検出としての位置づけではなく、シグナル検証としてレセプトデータを用いたリスク評価のために適用する場合には、イベントに対する予防的治療の可能性について十分に検討する必要がある。予防的治療が行われる可能性がある場合は、病院情報システムデータ等の臨床検査値を含むデータソースを利用し、臨床検査値を用いたケース定義とするか、または診療録レビューによるケース定義の妥当性を検証するといった方法をとることが必要であると考えられる。なお、レセプトデータを用いたケース定義の妥当性評価に関しては、PMDA の MIHARI プロジェクトにおいて別途、試行調査を実施している。

7. 総括

本試行調査では、平成 21 年度の試行調査より明らかとなったレセプトデータの特徴を考慮した上で、医薬品処方後の有害事象発現のリスク解析手法について検討することを目的とし、既知の副作用である抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムをテーマに、シグナル検出手法として SSA、及び、シグナル検証手法として NCC デザインを適用した試行調査を実施した。その結果、SSA 及び NCC の両方で、抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズムのリスク上昇が見られた。

SSA は、自己対照デザインであることから時間に依存しない交絡因子については調整されていること、また、曝露とイベントの前後関係の情報のみを用いたシンプルなデザインが特徴である。本試行調査において、曝露とイベントの関連について正のシグナルが検出されたため、迅速性が優先されるシグナルの検出手法として有用であると考えられた。SSA では曝露による at risk の期間の症例ごとの相違を無視している点については注意する必要があるが、NCC と近い条件で計算された粗順序比の値は、NCC の粗オッズ比と近似したことから、リスクの大きさの指標となる可能性は示唆された。ただし、SSA は時間に依存する交絡因子については考慮されていないこと等から、得られた結果は慎重に検討する必要があると思われた。

NCC は、イベント発生時点での曝露状況及び共変量の状況を非時間依存性変数として容易に、定義・調整することが可能である。本試行調査においては、交絡調整法として、性別・年齢についてはデザインで調整し、その他のイベント発生時点のリスク因子については解析で調整し、切り替えや多剤併用の多い抗精神病薬の曝露とイベントの関連を評価することができた。対象集団・曝露・イベントの定義・共変量の生成・解析モデルに至るまで、詳細に計画した上で相対リスクの評価を実施した。ただし、健康保険組合への加入と退会の情報を取得していなかったことから、正確に追跡できていない患者が含まれた可能性があった。また、使用したデータソースに含まれる対象者数が十分でなかったため、共変量の該当者が少ない場合もあり、十分に調整されたのかは不確かであった。今後の調査において、ロジスティック回帰モデルよりも効率的に交絡調整できる可能性のある、傾向スコアを用いた交絡調整法を検討していく予定である。

データの特徴に起因する限界として、医科レセプトには医薬品の処方日が含まれないため、抗精神病薬の処方と薬剤性パーキンソニズムの診断が同月であった場合に、曝露とイベント発生の前後関係の正確な把握が困難であった点が挙げられた。この点については、2012 年 4 月より医科レセプトについて処方日等、各診療行為の算定日の記載が必須となったため、将来的に解決されると考えられた。また、レセプトデータでは真の治療と予防的な治療の区別は困難であるが、薬剤性パーキンソニズムの予防的な治療が一般的に実施されていたと考えられることから、予防的な治療をイベントとして誤分類することでリスクを過大評価

した可能性があった。この点については今後、病院情報システムデータ等の外部データ等を用いてケース定義の妥当性を高める手法を検討する必要があると考えられた。

本試行調査において明らかとなった課題については、MIHARI プロジェクトで引き続き検討を行っていく予定である。

以上

8. 謝辞

MIHARI プロジェクトにおける本試行調査の実施にあたり、多数の有益なご助言を頂いた「電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会」の下記委員に深く感謝致します。

(五十音順、敬称略)

氏名	所属	部署・役職
赤沢 学	明治薬科大学	公衆衛生・疫学 教授
岡田 美保子	川崎医療福祉大学	医療福祉マネジメント学部 医療情報学科 教授
木村 通男	浜松医科大学	医療情報部 教授
久保田 潔	東京大学大学院	医学系研究科 薬剤疫学講座 教授
小出 大介	東京大学大学院	医学系研究科 臨床疫学システム学講座 特任准教授
佐藤 俊哉	京都大学大学院	医学研究科 医療統計学分野 教授
嶋田 元	聖路加国際病院	医療情報センター 副センター長 消化器・一般外科 医幹
土屋 文人	日本病院薬剤師会	副会長
豊田 建	九州大学大学院	メディカルインフォメーションセンター 特別教員
堀之内 秀仁	国立がん研究センター 中央病院	呼吸器内科
松井 征男	聖路加クリニック	院長
山口 拓洋	東北大学大学院	医学系研究科 医学統計分野 教授
○山本 隆一	東京大学大学院	情報学環・学際情報学府 准教授

○：座長

参考文献

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部調査分析課. レセプトデータを用いたアナフィラキシーに関する試行調査報告書. 2010.
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1006.pdf
(2013年7月9日アクセス)
2. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性パーキンソニズム. 2006.
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0611009.pdf>
(2013年7月9日アクセス)
3. 精神医学講座担当者会議(監修), 佐藤光源(編集), 井上新平(編集), 丹羽真一(編集). 統合失調症治療ガイドライン 第2版. 東京: 医学書院; 2008.
4. Suissa S. Novel Approaches to Pharmacoepidemiology Study Design and Statistical Analysis. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2005. p. 826-7.
5. Petri H, de Vet HC, Naus J, Urquhart J. Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations. Stat Med. 1988 Nov;7(11):1171-5.
6. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Jun;18(6):483-91.
7. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. Epidemiology. 1996 Sep;7(5):478-84.
8. 日本疫学会(翻訳). In: Porta M, editor. 疫学辞典 第5版. 東京: 財団法人日本公衆衛生協会; 2010(原著2008).
9. 厚生労働省医薬食品局. ICH E2E: 医薬品安全性監視の計画(医薬品安全性監視の計画について 別紙). 2005.
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf
(2013年7月9日アクセス)

10. Hallas J, Gaist D, Bjerrum L. The waiting time distribution as a graphical approach to epidemiologic measures of drug utilization. *Epidemiology*. 1997 Nov;8(6):666-70.
11. 大森哲郎. 統合失調症. In: 金澤一郎, 永井良三, editors. 今日の治療指針 第6版. 東京: 医学書院; 2010. p. 1436-8.
12. 稲垣中, 稲田俊也. 第18回: 2006年版向精神薬等価換算. *臨床精神薬理*. 2006;9:1433-47.
13. Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, et al. Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and application to the risk of arrhythmia associated with antibacterials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 Jan;14(1):31-40.
14. Suarez D, Faries DE. Propensity Score Stratification and Regression. In: Faries DE, Leon AC, M. HJ, Obenchain RL, editors. *Analysis of Observational Health Care Data Using SAS*. Cary: SAS Institute Inc.; 2010. p. 23-49.
15. Csizmadi I, Collet J-P, Boivin J-F. Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology 4th ed*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2005. p. 805-6.

別紙 1： 病名リスト

別紙 1・表 1 薬剤性パーキンソニズム (SSA)

ICD-10 コード		MEDIS 標準病名	標準病名コード
G21	G211	薬剤性パーキンソン症候群	3321005

別紙 1・表 2 薬剤性パーキンソニズム (NCC)

ICD-10 コード		MEDIS 標準病名	標準病名コード
G20	G20	パーキンソン症候群	3320001
G21	G211	薬剤性パーキンソン症候群	3321005
	G219	続発性パーキンソン症候群	3321001

別紙 1・表 3 パーキンソン病/薬剤性パーキンソニズム/悪性症候群

ICD-10 コード		MEDIS 標準病名	標準病名コード
G20	G20	パーキンソン病	3320002
	G20	パーキンソン病 Y a h r 1	8843950
	G20	パーキンソン病 Y a h r 2	8843951
	G20	パーキンソン病 Y a h r 3	8843952
	G20	パーキンソン病 Y a h r 4	8843953
	G20	パーキンソン病 Y a h r 5	8843954
	G20	パーキンソン病の認知症	8845602
	G20	一側性パーキンソン症候群	8830558
	G20	家族性パーキンソン病	8842319
	G20	家族性パーキンソン病 Y a h r 1	8843850
	G20	家族性パーキンソン病 Y a h r 2	8843851
	G20	家族性パーキンソン病 Y a h r 3	8843852
	G20	家族性パーキンソン病 Y a h r 4	8843853
	G20	家族性パーキンソン病 Y a h r 5	8843854
	G20	若年性パーキンソン症候群	8841415
G21	G210	悪性症候群	8830215
	G213	脳炎後パーキンソン症候群	3321006
	G218	動脈硬化性パーキンソン症候群	3321002
	G218	脳血管障害性パーキンソン症候群	3321004

別紙 2： 医薬品リスト

別紙 2・表 1 調査対象の抗精神病薬 (*NCC デザインでは、スルピリド、持続性抗精神病薬、配合剤、レセルピンは対象外)

分類	成分名	薬価基準コード
定型/高力価群	スピペロン	1179015
定型/高力価群	スピペロン	1179402
定型/高力価群	チミペロン	1179026
定型/高力価群	チミペロン	1179405
定型/高力価群	デカン酸ハロペリドール	1179406
定型/高力価群	デカン酸フルフェナジン	1172405
定型/高力価群	ネモナプリド	1179036
定型/高力価群	ハロペリドール	1179020
定型/高力価群	ハロペリドール	1179404
定型/高力価群	フェンジゾ酸ペルフェナジン	1172004
定型/高力価群	フルフェナジンエナント酸塩	1172400
定型/高力価群	フルフェナジン塩酸塩	1172015
定型/高力価群	ペルフェナジン	1172006
定型/高力価群	ペルフェナジン	1172007
定型/高力価群	マレイン酸トリフロペラジン	1172008
定型/高力価群	マレイン酸フルフェナジン	1172009
定型/高力価群	マレイン酸プロクロルペラジン	1172010
定型/高力価群	マレイン酸プロクロルペラジン	1172011
定型/高力価群	マレイン酸ペルフェナジン	1172013
定型/高力価群	メシル酸プロクロルペラジン	1172404
定型/高力価群	塩酸ペルフェナジン	1172402
定型/中間・異型群	オキシペルチン	1179011
定型/中間・異型群	スルピリド	1179016
定型/中間・異型群	スルピリド	1179403
定型/中間・異型群	ゾテピン	1179024
定型/中間・異型群	ピモジド	1179022
定型/中間・異型群	プロベリシアジン	1172005
定型/中間・異型群	ブロムペリドール	1179028
定型/中間・異型群	マレイン酸カルピプラミン	1179031
定型/中間・異型群	塩酸カルピプラミン	1179029
定型/中間・異型群	塩酸クロカプラミン	1179030
定型/中間・異型群	塩酸スルトプリド	1179032
定型/中間・異型群	塩酸モサプラミン	1179035
定型/中間・異型群	塩酸モペロン	1179010
定型/低力価群	チオリダジン	1172016
定型/低力価群	ヒベンズ酸クロルプロマジン	1171004
定型/低力価群	フェノールフタリン酸クロルプロマジン	1171005
定型/低力価群	マレイン酸レボメプロマジン	1172014
定型/低力価群	レボメプロマジン塩酸塩	1172403
定型/低力価群	塩酸クロルプロマジン	1171001
定型/低力価群	塩酸クロルプロマジン	1171400
定型/低力価群	塩酸クロルプロマジン	1171002
定型/低力価群	塩酸チオリダジン	1172001

定型/低力価群	塩酸フロロピパミド	1179006
非定型	アリピプラゾール	1179045
非定型	オランザピン	1179044
非定型	フマル酸クエチアピン	1179042
非定型	ブロナンセリン	1179048
非定型	リスベリドン	1179038
非定型	塩酸ペロスピロン	1179043

別紙2・表2 スルピリド、持続型抗精神病薬

分類	成分名	薬価基準コード
定型/中間・異型群	スルピリド	1179016
定型/中間・異型群	スルピリド	1179403
定型/中間・異型群	スルピリド	2329009
定型/中間・異型群	スルピリド	2329401
定型/高力価群	デカン酸ハロペリドール	1179406
定型/高力価群	デカン酸フルフェナジン	1172405
非定型	リスベリドン	1179407

別紙2・表3 薬剤性パーキンソニズムのリスク医薬品

薬効分類	成分名	薬価基準コード
全身麻酔剤	ドロペリドール	1119401
催眠鎮静剤、抗不安剤	クエン酸タンドスピロン	1129008
抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム	1139004
精神神経用剤	塩酸クロミプラミン	1174002
精神神経用剤	塩酸ロフェプラミン	1174004
精神神経用剤	マレイン酸トリミプラミン	1174005
精神神経用剤	塩酸イミプラミン	1174006
精神神経用剤	塩酸クロミプラミン	1174401
精神神経用剤	アモキサピン	1179001
精神神経用剤	塩酸アミトリプチリン	1179002
精神神経用剤	塩酸ノルトリプチリン	1179004
精神神経用剤	塩酸マプロチリン	1179008
精神神経用剤	塩酸ミアンセリン	1179033
精神神経用剤	塩酸トラゾドン	1179037
精神神経用剤	マレイン酸フルボキサミン	1179039
精神神経用剤	塩酸ミルナシプラン	1179040
精神神経用剤	塩酸パロキセチン	1179041
その他の中枢神経系用薬	塩酸ドネペジル	1190012
眼科用剤	ベルテポルフィン	1319401
眼科用剤	シクロスポリン	1319750
血圧降下剤	レセルピン	2143006
血圧降下剤	レセルピン	2143400
血圧降下剤	メチルドパ	2145001
血圧降下剤	塩酸マニジピン	2149027
血圧降下剤	レセルピン・塩酸ヒドララジン・ヒドロクロロチアジド	2149104
血圧降下剤	塩酸ジルチアゼム	2171006
血圧降下剤	塩酸ジルチアゼム	2171405
消化性潰瘍用剤	塩酸ラニチジン	2325002

消化性潰瘍用剤	塩酸ラニチジン	2325402
消化性潰瘍用剤	リンゴ酸クレボプリド	2329013
その他の消化器官用薬	塩酸オンダンセトロン	2391001
その他の消化器官用薬	オンダンセトロン	2391006
その他の消化器官用薬	塩酸オンダンセトロン	2391401
その他の消化器官用薬	塩酸メクロプラミド	2399004
その他の消化器官用薬	ドンペリドン	2399005
その他の消化器官用薬	塩酸イトプリド	2399008
その他の消化器官用薬	塩酸メクロプラミド	2399401
その他の消化器官用薬	ドンペリドン	2399714
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	塩酸プロピペリン	2590007
ビタミンA及びD剤	ファレカルシトリオール	3112005
無機質製剤	塩化マンガン・塩化第二鉄・硫酸亜鉛・硫酸銅・ヨウ化カリウム	3229501
他に分類されない代謝性医薬品	シクロスポリン	3999004
他に分類されない代謝性医薬品	シクロスポリン	3999406
アルキル化剤	イホスファミド	4211402
代謝拮抗剤	カルモフル	4223001
代謝拮抗剤	テガフル	4223002
代謝拮抗剤	フルオロウラシル	4223003
代謝拮抗剤	ドキシフルリジン	4223004
代謝拮抗剤	カペシタピン	4223005
代謝拮抗剤	テガフル	4223400
代謝拮抗剤	フルオロウラシル	4223401
代謝拮抗剤	フルオロウラシル	4223701
代謝拮抗剤	テガフル・ウラシル	4229100
代謝拮抗剤	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	4229101
その他のアレルギー用薬	オキサトミド	4490005
主としてカビに作用するもの	ポリコナゾール	6179001
主としてカビに作用するもの	ポリコナゾール	6179401
その他の生物学的製剤	インターフェロン アルファ(NAMALWA)	6399404
その他の生物学的製剤	インターフェロン アルファ-2b	6399406
その他の生物学的製剤	インターフェロン アルファ(BALL-1)	6399407
合成麻薬	ドロペリドール・フェンタニル	8219500
合成麻薬	フェンタニル	8219700

別紙2・表4 クロルプロマジン等価換算表

一般名	クロルプロマジン 100mg と 等価換算値 (mg)
アリピプラゾール	4
オランザピン	2.5
クエチアピン	66
クロザピン	50
ブロナンセリン	4
ベンズピロン (ペロスピロン)	8
リスペリドン	1
オキシベルチン	80
カルピプラミン	100
クロカプラミン	40
クロルプロマジン	100
スピペロン	1
スルトプリド	200
スルピリド	200
ゾテピン	66
チアプリド	100
チミペロン	1.3
トリフロペラジン	5
ネモナプリド	4.5
ハロペリドール	2
ピパンペロン	200
ピモジド	4
フルフェナジン	2
プロクロルペラジン	15
プロクロシアジン	20
ブロムペリドール	2
ペルフェナジン	10
モサプラミン	33
モペロン	12.5
レセルピン	0.15
レボメプロマジン	100