

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（2）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

略語一覧

略語	正式名称
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System 解剖治療化学分類法
CI	Confidence Interval 信頼区間
DPC	Diagnosis Procedure Combination 診断群分類
HR	Hazard Ratio ハザード比
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
JMDC	Japan Medical Data Center 株式会社 日本医療データセンター
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
SCCS	Self-Controlled Case Series セルフコントロールドケースシリーズ
SMD	Standardized Mean Difference 標準化平均差
SMRW	Standardized Mortality/Morbidity Ratio Weight

用語一覧

用語	内容
ATC 分類	解剖治療化学分類法。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医薬品を分類する方法。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年ごと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。
MIHARI プロジェクト	PMDAの第二期中期計画に挙げられている安全対策業務の強化・充実策の一環である、電子診療情報等を医薬品の安全対策へ活用する事業の名称。 http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/mihari.html
SMD	ある共変量の2群間の平均あるいは割合の差を全体の標準偏差で除した値。サンプルサイズに依存しない相対的な群間差の大きさを示す指標[1]。
傾向スコア	複数の交絡要因の影響を一元的に要約したスコアで、個人が特定の治療（あるいは曝露）を受ける確率を意味する。傾向スコアを用いた交絡調整法により、多くの交絡要因を一度に統計的に調整することが可能と考えられている[2]。
健康保険組合	健康保険法に基づき国が行う健康保険事業を代行する公法人。
重篤副作用疾患別対応マニュアル	厚生労働省の「重篤副作用総合対策事業」の一環として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたもの。 http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html
添付文書	医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し、適正使用を図るために必要な情報を医師、歯科医師及び薬剤師等に提供する目的で、医薬品の製造販売業者が薬事法に基づき作成し、医薬品に添付される文書。
ナショナルデータベース（NDB）	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データ提供のガイドライン・手続き等に関し検討が進められている。

標準化診療行為コード	JMDC が独自で作成した標準化診療行為名に対応するコード。
標準化診療行為名	診療点数早見表（医学通信社発行）に記載されている診療行為名を基に、JMDC が独自で作成した診療行為の名称。
薬価基準収載医薬品コード	薬価基準収載医薬品（官報告示品）を対象範囲とし、薬価基準収載時に個別の銘柄ごとに設定される医薬品コード。厚生労働省医政局経済課によってコーディングされ、薬価調査の報告用の参照コードとして利用されている[3]。
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あるもののみを指すわけではない。
レセプト	医療報酬の明細書。診療報酬明細書と調剤報酬明細書に区分される。審査支払機関に医療報酬を請求するために各医療機関より患者単位、1 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。

目次

1. 本試行調査の概要.....	1
2. 背景.....	5
3. 目的等.....	7
3-1. 目的.....	7
3-2. 適用した薬剤疫学手法について.....	7
3-3. 調査テーマと薬剤疫学デザイン.....	9
3-4. 各検討項目の方法概要.....	12
4. データソースと各種取扱いについて.....	13
4-1. データソース.....	13
4-2. 追跡期間.....	16
4-3. 医薬品処方日、診療行為実施日の設定.....	16
4-4. 本試行調査における倫理的配慮.....	17
5. 検討項目①傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性の検討.....	18
5-1. 傾向スコアマッチングを用いた解析.....	18
5-2. 傾向スコアによる層化解析.....	31
5-3. SMRW による標準化を用いた解析.....	39
5-4. 傾向スコアを用いない回帰モデルによる解析.....	43
5-5. 考察.....	46
6. 検討項目②薬剤疫学デザインにおける妥当な定義・条件の検討.....	55
6-1. テーマ1 コホートデザイン.....	55
6-2. テーマ1 NCC デザイン.....	61
6-3. テーマ2 NCC デザイン.....	83
6-4. 検討項目②に関する考察.....	107
7. レセプトデータを用いた調査の限界.....	110
7-1. 一般的なレセプトデータの限界.....	110

7-2. 商業用レセプトデータの限界	111
8. 総括	113
9. 謝辞	115
参考文献	116

1. 本試行調査の概要

調査タイトル	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の検討
目的	レセプトデータを用いて医薬品処方後における有害事象発現リスクを定量的に評価する解析手法を検討すること
具体的な目標	<ul style="list-style-type: none"> ・ 傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性の検討（検討項目①） → 傾向スコアを用いた交絡調整法をレセプトデータに適用することで、当該手法の活用可能性を評価する ・ 薬剤疫学的デザインにおける妥当な定義・条件の検討（検討項目②） → 既知の薬剤と有害事象の組み合わせ（調査テーマ）に対し、コホート、曝露、イベント等の薬剤疫学的デザインにおける定義・条件を種々変更した解析を実施することで、妥当な定義・条件を検討する
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） 2005年1月～2010年12月 約118万人分
調査テーマ	テーマ1：非定型抗精神病薬と糖代謝異常 テーマ2：サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常
調査デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・ コホートデザイン（テーマ1） ・ ネステッドケースコントロール（NCC）デザイン（テーマ1及びテーマ2）
検討方法・結果・考察	<p>検討項目①：傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性の検討</p> <p>【方法】 テーマ1「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」のコホートデザインにおいて傾向スコアを用いた交絡調整法のうち、マッチング、層化、SMRW推定量による標準化を適用した解析、傾向スコアを用いない従来の回帰モデルによる解析を実施し、各手法間で結果を比較することで傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性を検討した。</p> <p>【結果】 （推定した傾向スコアについて） レセプトデータに含まれる多くの潜在的交絡因子に関する情報を、傾向スコアを推定するモデルに含めたところ、モデルのあてはまりの指標であるC統計量は0.879であった。また曝露群（非定型抗精神病薬群）と対照群（定型抗精神病薬群）の傾向スコアの分布は、部分的ではあるが重なりが存在し、傾向スコアを用いた交絡調整法を適用可能であった。しかし、重なりが部分的であったことから、一般化可能性に留意して結果を解釈する必要があると考えられた。</p> <p>（傾向スコアを用いた手法適用時の共変量のバランスについて）</p>

	<p>傾向スコアマッチング、SMRW 推定量による標準化を適用した場合には、曝露群と対照群（比較群間）で各共変量の分布が類似したものとなった。一方で、傾向スコアの値に基づく層化を行った場合には、比較群間でバランスのとれていない共変量が存在していた。</p> <p>（各手法における相対リスク推定値）</p> <p>傾向スコアマッチングを適用した解析においては、対照群（定型抗精神病薬群）に対する曝露群（非定型抗精神病薬群）の糖代謝異常発生の調整ハザード比は0.96（95%CI 0.30-3.07）であり、傾向スコアの値に基づく層化を行った解析では0.72（95%CI 0.26-1.97）、SMRW 推定量による標準化を適用した解析で0.88（95%CI 0.28-2.80）、従来の回帰モデルによる調整解析では0.68（95%CI 0.24-1.90）となり、手法間で調整ハザード比の値に若干の違いはあるものの、リスクの方向は同一であった。</p> <p>【考察】</p> <p>傾向スコア推定に必要な潜在的交絡因子に関する多くの情報をレセプトデータの処方情報や傷病情報から取得可能であり、傾向スコアを用いた交絡調整法を適用することで、患者背景の類似した曝露群及び対照群を作成することが可能であった。従来の多変量回帰モデルを用いた調整法と同様に、レセプトデータから得られない潜在的交絡因子の影響については調整できないという限界はあるものの、傾向スコアを用いた交絡調整法はレセプトデータを用いた有害事象リスク評価に適用可能と考えられた。</p> <p><u>検討項目②：薬剤疫学デザインにおける妥当な定義・条件の検討</u></p> <p>【方法】</p> <p>テーマ1「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」のコホートデザイン、NCC デザイン、テーマ2「サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常」のNCC デザインを用いて、各種定義を変更した解析を実施し、妥当な定義・条件の検討を行った。具体的には、特定の定義を用いた解析を主要解析として設定した上で、コホート、曝露、イベント等の各種定義を変更した解析を追加解析として実施し、主要解析と追加解析の結果を比較した。</p> <p>（テーマ1コホートデザイン）</p> <p>主要解析：傾向スコアマッチングを用いた解析 追加解析：コホートやイベント、観察期間の定義等を変更した解析、傾向スコアモデルに含める変数選択基準を変更した解析、マッチングの際の許容範囲を変更した解析</p> <p>（テーマ1 NCC デザイン）</p> <p>主要解析：特定の定義を用いた解析 追加解析：コホート、ケースの定義を変更した解析、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日の設定方法を変更した解析、ケースとコントロールのマッチング比を変更した解析</p> <p>（テーマ2 NCC デザイン）</p> <p>主要解析：特定の定義を用いた解析</p>
--	---

追加解析：コホート、ケースの定義を変更した解析、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日の設定方法を変更した解析、ケースとコントロールのマッチング比を変更した解析

【結果】

（テーマ1 コホートデザイン）

イベントの定義として糖代謝異常の治療薬の代わりに糖代謝異常に関連する病名を用いた解析[調整 HR 2.64 (95%CI 1.65-4.22)]、医科レセプトにおける処方日等の日付の設定方法を変更した解析[1日に設定した解析：調整 HR 0.84 (95%CI 0.26-2.69)、月末日に設定した解析：調整 HR 0.49 (95%CI 0.14-1.76)]において、主要解析[調整 HR 0.96 (95%CI 0.30-3.07)]と比較し対照群（定型抗精神病薬群）に対する曝露群（非定型抗精神病薬群）の糖代謝異常発生の調整ハザード比の値が大きく変化した。

（テーマ1 NCC デザイン）

コホート集団を、抗精神病薬を新規に処方された人に限定せず、継続処方者を含めた解析[調整 OR 0.64 (95%CI 0.40-1.01)]や医科レセプトにおける処方日等の日付の設定方法を変更した解析[1日に設定した解析：調整 OR 0.71 (95%CI 0.38-1.31)、月末日に設定した解析：調整 OR 0.81 (95%CI 0.46-1.44)]では、主要解析[調整 OR 1.20 (95%CI 0.68-2.12)]と比較し、抗精神病薬での糖代謝異常発生の調整オッズ比の値が大きく変化した。。また、ケースの定義として糖代謝異常の治療薬の代わりに糖代謝異常に関連する病名を用いた解析では、主要解析[調整 OR 1.10 (95%CI 0.51-2.37)]と比較し、非定型抗精神病薬の調整オッズ比の値が大きく変化した。[調整 OR 1.63 (95%CI 1.32-2.02)]。マッチング比を大きく設定した解析では、調整オッズ比の点推定値には大きな変化はなく、推定精度が向上した。

（テーマ2 NCC デザイン）

ケースの定義として糖代謝異常の治療薬の代わりに糖代謝異常に関連する病名を用いた解析では、主要解析[調整 OR 0.56 (95%CI 0.34-0.92)]と比較し調整オッズ比の値が大きく変化した。[調整 OR 0.86 (95%CI 0.68-1.09)]。また、マッチング比を大きく設定した解析では、調整オッズ比の点推定値には大きな変化はなく、推定精度が向上した。

【考察】

医科レセプトデータにおける処方日や診療行為の実施日の設定方法の変更が、解析結果に大きな影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、日付の設定を行う際には、設定日を変更した感度解析が重要であると考えられた。また、既に関連性が知られている医薬品と有害事象の組み合わせに対して、傷病名で定義したイベントを用いた場合には、リスクを過大評価する可能性が考えられ、妥当性が十分に検証されていない傷病名をイベント定義として用いることは適切でない可能性が改めて確認された。さらに、注目する医薬品と有害事象の組み合わせによっては、NCC デザインにおいて注目医薬品の継続処方者をコホートに含めることでバイアスを生じる可能

	<p>性があり、NCC デザインにおいても注目医薬品を新規に処方された人でコホートを定義するデザイン（Incident-User デザイン）は有用と考えられた。ケースとコントロールのマッチング比を大きく設定した追加解析では、点推定値に大きな変化を与えず、推定精度が向上することが確認されたことから、データベースを用いた調査では、ケースとコントロールのマッチング比を可能な限り大きく設定することは妥当と考えられた。</p>
<p>総括</p>	<p>本試行調査で示された、傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性や薬剤疫学的デザイン設計時の留意点に関する知見は、限られた事例から得られたものであるため、今後実施する調査のデザイン設定時の参考とし、他の事例にも適用することで適宜修正を図る予定である。また、医薬品処方後における有害事象リスク評価を行う上で、BMI や臨床検査の結果など重要な潜在的交絡因子に関する情報が取得できない点はレセプトデータのみを用いた調査の重大な限界点であることが再認識されたことから、今後はこの問題に対処するため、SCCS 等のセルフコントロールドデザインの解析や、外部のデータソースを用いた External Adjustment 等の活用可能性について検討する必要があると考える。また、データベースを構成する集団の偏りのため、健康保険組合のレセプトデータでの検討が困難な医薬品と有害事象の組み合わせについては、ナショナルデータベース（NDB）を活用して検討できるよう、その二次利用に向けた検討を順次進めていきたい。</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、新規の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の評価体制を構築すること」を定めている。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「薬害肝炎事件の検証及び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、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とりまとめた提言「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、医療情報のデータベースを医薬品等の安全対策に資するべく、大規模なデータベースの規模の目標、ナショナルレセプト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 プロジェクトを立ち上げ、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、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」を平成 21 年度に 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、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予定である。

レセプトデータ活用の第一歩として、平成 21 年度にはレセプトデータの特徴把握を目的とし、診療報酬請求の対象となる有害事象（アナフィラキシー）に着目した集計を行った。その結果、患者背景や医薬品の処方状況等の集計には容易に適用可能であるが、注目した有害事象が急性のイベントであったため、月単位の情報しか持たないデータ項目を用いた場合に原因薬と有害事象の時間的前後関係の特定が難しかったことや、その他傷病名の妥当性の問題等、レセプトデータの活用可能性及び課題・限界が明らかとなった[4]。また、平成 22 年度には、平成 21 年度に明らかになったデータの特徴を考慮した上で、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の検討を目的として、薬剤疫学的シグナル検出手法のひとつである Sequence Symetry Analysis (SSA) と、薬剤疫学の代表的なデザインであるネステッドケースコントロールデザイン(NCC)を用いたリスク評価手法について試行調査を実施した。その結果、注目した有害事象が実際に発現する前に予防的治療が行われるような場合、レセプトデータのみでは予防的治療と実際の治療の区別が不可能であり、曝露群におけるイベント非発生の人を発生として差異的に誤分類してしまうことによりリスクが過大評価される可能性が示唆された。また、対象者数が十分でない場合に多くの共変量を解析の段階で調整することで、推定精度が低く、適切に交絡が制御されていない可能性が示唆された[5]。

これらの試行調査の結果から、曝露については保険適用となる医薬品で定義されるもの、イベントについては傷病名ではなく特異的な治療薬や処置情報で特定可能な遅発性の有害事象であり、かつ、予防的治療が施されないものであれば、レセプトデータを用いたリスク評価に適していると考えられた。そこで、平成 23 年度では、これらの条件を満たすテーマを調査対象として、前年度の検討で課題として挙げられたイベント数が少ない場合の残差交絡に対処可能な、多くの潜在的交絡因子を調整する手法の検討を中心に、引き続きレセプトデータを用いた有害事象発現リスク評価を行うための解析手法の検討を行うこととした。この検討は、将来的にレセプトデータを用いた有害事象発現リスク評価を実際の安全対策業務へ導入することを目標としたものである。

3. 目的等

3-1. 目的

レセプトデータの医薬品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) 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頻度等の調査

- イ) 医薬品の処方実態に関する調査
- ウ) 安全対策措置の影響に関する調査
- 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、複数の共変量を要約したスコアである傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた交絡調整法をレセプトデータに適用し、医薬品処方後の有害事象リスク評価における当該手法の活用可能性について評価することとした（検討項目①）。また、コホート、曝露、イベント等の薬剤疫学的デザインにおける定義・条件を種々変更した解析を実施することで、レセプトデータを用いて医薬品処方後の有害事象リスク評価を行う上での妥当な定義・条件等を探索することとした（検討項目②）。

下記に示す検討項目ごとに調査テーマ（注目する医薬品と有害事象のペア）と薬剤疫学デザインを設定し、検討を行った。

【検討項目①】 傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性の検討

【検討項目②】 薬剤疫学デザインにおける妥当な定義・条件の検討

3-2. 適用した薬剤疫学手法について

3-2-1. 傾向スコア（プロペンシティスコア）

傾向スコアとは、複数の共変量の影響を一元的に要約したスコアで、各個人が特定の治療（あるいは曝露）を受ける確率である[2]。傾向スコアは、実際に受けた治療（あるいは曝露）を結果変数、複数の共変量を説明変数として推定される。推定された傾向スコアを用いた交絡調整法には、マッチング、層化、回帰モデルによる調整、

重み付け解析（標準化）等が存在する。マッチングや層化は治療効果を算出する前に調整を行うものであり、回帰モデルによる調整や重み付け解析（標準化）は、治療効果の算出時に調整を行う手法である[6]。多くの共変量が1つの変数に集約された傾向スコアを用いた交絡調整法を適用することで、曝露頻度が比較的多くてアウトカムが稀な場合に、傾向スコアの推定に用いた多くの交絡要因をより頑健に調整することが可能と考えられている。

3-2-2. 傾向スコアを用いた交絡調整法

1) 傾向スコアマッチング

傾向スコアマッチングとは、推定された各個人の傾向スコアの値に基づき、治療群に対し非治療群（あるいは曝露群に対し非曝露群）をマッチさせることで、交絡を取り除く方法である。傾向スコアの値に基づきマッチングされた治療群に含まれる個人と非治療群に含まれる個人では、治療を受ける確率がほぼ等しいことから、傾向スコアを推定するモデルに含めた共変量の分布は、理論上マッチング後の治療群と非治療群で平均的に同じとなる。すなわち、マッチング後の治療群と非治療群において粗の相対リスクを算出することで、傾向スコアモデルに含めた共変量による交絡を制御した上でのリスク推定値を得ることができる。

2) 傾向スコアによる層化

傾向スコアによる層化は、推定した傾向スコアの値（の範囲）に基づいて対象者を層別することで交絡を制御する方法である。傾向スコアに基づいて分けられた各層内に含まれる治療群と非治療群で、傾向スコアモデルに含めた共変量の分布が平均的に同一となれば、各層内で粗の相対リスクを算出することで、交絡を制御した相対リスクが得られる。また、各層におけるリスク推定値の重み付き平均を算出することで、層共通の相対リスクが推定可能である。

3) 傾向スコアを用いた回帰モデル

傾向スコアを用いた回帰モデルによる調整法は、アウトカムを目的変数とするモデルに複数の共変量を説明変数として含める代わりに、複数の共変量から推定した傾向スコアを説明変数として含めることで、調整後のリスク推定値を得るというものである。

4) 傾向スコアを用いた重み付け解析（傾向スコアを用いた標準化）

傾向スコアを用いた重み付け解析（傾向スコアを用いた標準化）は、推定した傾向スコアの値から算出した重みを用いて重み付き回帰を行うことにより、傾向スコアモデルに含めた複数の共変量による標準化を行い、交絡を制御する方法である。傾向スコアの値から算出される重みには、inverse-probability of treatment weight (IPTW) 推定量[7]と standardized mortality/morbidity ratio weight (SMRW) 推定量がある[8]。IPTW 推定量を重みとして重み付き回帰を実行した場合には、治療群、

非治療群の患者背景の分布を、全体の解析対象集団（治療群 + 非治療群）の患者背景の分布と同一となるように標準化したときの相対リスクを算出することに相当する。SMRW 推定量を重みとして重み付き回帰を実行した場合には、非治療群の患者背景の分布を治療群の患者背景の分布と同一となるように標準化したときの相対リスクを算出することに相当する。

3-2-3. INCIDENT USER (NEW USER) デザイン

Incident user (New user) デザインは、注目する医薬品の新規使用者と、同一あるいは類似した適応を持つ医薬品の新規使用者で比較を行うデザインである[9]。一般的に、曝露開始直後のリスクが高く、経時的にリスクが減少していくような有害事象のリスクについて、新薬とこれまでの標準的な治療薬で単純に比較を行うと、新薬群ではリスクの高い新規使用者が多く含まれるのに対し、標準的治療薬群ではリスクの低い継続使用者（Prevalent User）が多く含まれることから、新薬のリスクを過大評価する可能性がある。Incident User デザインでは、このような継続使用者を解析対象から除外するため、新薬と標準的治療薬で妥当な比較を行うことが可能となる。また、このデザインでは、フォローアップ開始時点として医薬品の新規投与開始時点を用い、共変量に関しては、医薬品の新規投与開始前の一定期間から情報を取得する[9]。このデザインを適用することで、注目医薬品の曝露群と比較対照薬群で患者背景が類似するという利点や、治療開始前の共変量の情報を確実に取得できることで誤って中間因子で調整することを回避できるといった利点がある。

3-3. 調査テーマと薬剤疫学デザイン

3-3-1. テーマの選定基準

本試行調査は解析手法の検討が目的であるため、添付文書や重篤副作用疾患別対応マニュアルに記載のある既知のリスクについて評価することとし、下記の2つの調査テーマを選定した。

テーマ1：非定型抗精神病薬と糖代謝異常

テーマ2：サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常

調査テーマの選定にあたっては、次の4点を条件とした。

(1) 注目医薬品の処方開始から有害事象の発現までに1か月以上の時間を要すること

- 平成 24 年 3 月診療分以前のレセプトデータの特性として、調剤レセプトには医薬品の処方日や調剤日の情報が存在するが、医科レセプト（入院・入院外）には処方に関する日付の情報が存在せず、曝露（医薬品処方）開始とアウトカム（有害事象）発生が同月である場合、両者の時間的前後関係は不明である。従って、医薬品の曝露開始後、早期に発現するような急性イベントを平成 24 年 3 月診療分以前のレセプトデータで観察することは困難と考えられたため。

(2) 病名の付与、治療薬の処方あるいは治療行為の実施で特定する有害事象の場合には、当該医療行為が予防的に行われる可能性が低い有害事象であること

- 平成 22 年度に PMDA が実施した有害事象発現リスクの評価手法に関する試行調査において、注目した有害事象が実際に発現する前に予防的治療が行われるような有害事象の場合、レセプトの情報では実際のイベントが発生したための病名付与と、予防的に治療薬を処方することを目的とした病名付与の区別がつかないために、発現リスクが過大評価される可能性が示唆されたため。

(3) 特異的な治療薬の処方や診療行為で特定可能な有害事象であること

- レセプトデータにおける傷病名の項目に関しては、臨床検査の実施や特定の治療薬処方を目的として病名が付与されている可能性が考えられることから、イベント定義の妥当性を高めるためには傷病名以外の項目で特定できる有害事象が望ましいと考えられたため。

(4) 使用するレセプトデータ内において、注目医薬品の処方件数や注目有害事象の発生件数がある程度多く、解析が実施可能な対象者数が見込まれること

- 精度の高い解析を行うため。

ただし、本試行調査のテーマは上記の条件を満たすような特殊な事例と考えられるため、本調査結果を全ての医薬品安全性の問題に対して一般化することは難しい可能性がある。しかしながら、PMDA としては様々なタイプの医薬品と有害事象の組み合わせに対する解析事例を経験し、適切な解析方法を検討しておくことは重要と考える。また、本試行調査において検討する解析方法は、他の類似した有害事象に関する解析、他のデータソースを用いた解析においても適用可能な場合が少なからずあるものと考えている。

3-3-2. 各調査テーマの概要

3-3-2-1. テーマ 1：「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」

国内における安全対策措置として、非定型抗精神病薬の添付文書の「重大な副作用」の項に、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の糖代謝異常に関する記載がなされ、オランザピン投与後の糖代謝異常に関しては平成14年4月に緊急安全性情報（イエローレター）による注意喚起も実施されている。また、定型抗精神病薬の一部の薬剤には、添付文書の「その他の副作用」の項目に、血糖値上昇や糖尿に関する記載が存在する。

非定型抗精神病薬投与後の糖代謝異常の発現機序としては、体重増加作用に基づくインスリン抵抗性の亢進やインスリン作用、膵島機能への直接的な作用が関与する可能性が考えられている[10]。また、オランザピンに関する症例報告に基づく、オランザピンによる治療開始から糖代謝異常の発現までの期間は平均3か月であったという報告もある[11]。

3-3-2-2. テーマ2：「サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常」

国内における安全対策措置として、サイアザイド系利尿薬を含む利尿薬には、低カリウム血症や耐糖能低下、高尿酸血症等、代謝面への影響があることが高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）に記載されており、サイアザイド系利尿薬の添付文書の「その他の副作用」の項目にも高血糖症に関する記載がある。

サイアザイド系利尿薬投与後の糖代謝異常の発現機序としては、カリウム喪失に基づく膵β細胞からのインスリン分泌低下作用を介して耐糖能悪化を誘発すると考えられている[10]。

3-3-3. 各調査テーマにおける薬剤疫学デザイン

テーマ1. 「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」に関しては、コホートデザイン及びネステッドケースコントロール（NCC）デザインの両方で Incident user（New user）デザインを適用し、検討を実施した。コホートデザインでは、注目薬剤である非定型抗精神病薬を新規に処方された集団と対照薬剤である定型抗精神病薬を新規に処方された集団において、新規の糖代謝異常発生リスクを比較する解析を行った。NCCデザインでは、抗精神病薬を新規に処方された人から構成されるコホート内で、ケース（糖代謝異常）集団とコントロール集団における抗精神病薬の曝露オッズを比較する解析を実施した。

テーマ2. 「サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常」では、NCCデザインを用いて解析を実施した。サイアザイド系利尿薬を新たに処方された人から構成されるコホート内で、ケース（糖代謝異常）集団とコントロール集団におけるサイアザイド系利尿薬の曝露オッズを比較する解析を実施した。このテーマでは、高血圧自体が糖代謝異常の

リスク因子であり、サイアザイド系利尿薬と併用される機序の異なる他の高血圧治療薬の中にもイベント発生に影響を及ぼす薬剤が多数存在し、かつこれらの治療薬は頻繁に切り替えや追加が行われることから、イベント発生直近のサイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬の併用状況を把握することが重要と考えられた。従って、イベント発生直近の共変量を観察する解析を実施するにあたり、G-estimation や周辺構造モデル等の時間依存性共変量を扱う統計モデルが必要とさ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、共変量を観察するための期間とする比較的シンプルな NCC デザインを適用することとした。

3-4. 各検討項目の方法概要

3-4-1. 検討項目①「傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性の検討」

本検討では、テーマ1「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」のコホートデザインによる解析を通して、レセプトデータにおける傾向スコアを用いた3つの交絡調整法（マッチング・層化・標準化）の活用可能性を検討した。傾向スコアを用いた交絡調整法の妥当性については、傾向スコアを推定するモデルのあてはまりの良さを示す指標の算出、推定した傾向スコアの分布の群間比較、調整後の比較群間における各共変量の分布の差を調べることにより評価を行った。また、傾向スコアを用いない従来の回帰モデルによる解析（目的変数：イベント発生までの時間、説明変数：複数の共変量）を実施し、傾向スコアを用いた解析の結果との比較を行った。検討項目①の詳細な方法は、5章に示した。

3-4-2. 検討項目②「薬剤疫学デザインにおける妥当な定義・条件の検討」

薬剤疫学的手法を用いた調査をするにあたっては、調査デザイン、デザインにおける各種定義（コホート、曝露、イベント等）等、考慮すべき事項が多く存在する。これらの定義や条件をどのように設定するかで、得られる結果が大きく変化する可能性がある。そこで、本検討では、特定の定義を用いた解析を主要解析として設定し、コホート、曝露、イベント等の各定義・条件を変更した解析を追加解析として実施した。主要解析と追加解析の結果を比較することで、レセプトデータを用いて医薬品処方後の有害事象リスク評価を行う上での妥当な定義・条件等を探索した。検討項目②の詳細な方法は、6章に示した。

4. データソースと各種取扱いについて

4-1. データソース

本試行調査は、JMDC 社より提供された健康保険組合のレセプトデータベースを利用して実施した。健康保険組合が保有するレセプトデータは、組合員が当該健康保険から離脱しない限り、複数の医療機関にまたがる保健医療の情報を個人単位で追跡することが可能なデータであるが、JMDC 社は複数の健康保険組合のレセプトデータをクリーニング、統合し、名寄せ作業を実施しているため、組合員の追跡がより正確なデータを提供している。ただし、このデータでは個々の被保険者を識別するための JMDC 社独自の ID が存在するのみで、被保険者の氏名、住所等の情報は含まれていない。

本調査で用いたデータベースには、2005 年 1 月から 2010 年 12 月までの期間に発行された約 118 万人分の医科レセプト（入院・入院外）及び調剤レセプトのデータが含まれ、また、通常のレセプトには存在しない JMDC 社独自の項目（例：ATC コード等）も含まれていた。このデータベースに含まれるデータ項目は図 4-1 に示す通りである。また、今回入手した JMDC データセットには、JMDC 社が個々の健康保険組合との契約によりデータを受領し始めた年月である「データ開始月」、健康保険組合との契約が終了した年月である「データ終了月」や、個々人が健康保険組合に加入並びに離脱した年月である「資格取得月」、「資格喪失月」等の情報が含まれていた。

なお、本試行調査の対象としたデータは出来高払い方式で医療費算定を行うために発行されたレセプトデータに限定され、包括払い方式での医療費算定を目的として発行されたレセプトデータ（DPC レセプトデータ）は含まれていない。さらに、組合員は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 歳以上の高齢者の割合（3.1%）が、日本の一般人口における高齢者の割合（23.1%）[12] と比較して著しく少ないことは利用に際し留意すべき点であると考えた。

本試行調査の調査テーマにおける注目医薬品（抗精神病薬やサイアザイド系利尿薬）の処方や、注目有害事象である糖代謝異常は、規模の大きな医療機関や急性期の診療科に限定して観察されるものではないため、DPC レセプトのデータを解析対象に含めていない点は、結果の一般化可能性に大きな影響を与えるものではないと考えた。

本試行調査のテーマの注目有害事象である糖代謝異常のうち、糖尿病発症の危険因子として加齢が挙げられることから[13]、糖代謝異常の発生率は高齢になるほど高いことが想定される。しかし、テーマ 1 の標的集団が罹患していると考えられる統合失調症は思春期から青年期で発症することが多く（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）[14]、また、抗精神病薬を新規に処方された患者を調査対象とするデザイン（Incident-User デザイン）を用いているため、標的集団には統合失調症を発症してまもない若年者集団が多いと想定される。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て解析を行うことで、糖代謝異常の発生率を過小評価する可能性は低いと考えた。一方、テーマ2の標的集団が罹患していると考えられる高血圧症の発症者数は加齢とともに増加すると想定されるため、サイアザイド系利尿薬を新規に処方された患者を調査対象とするデザインを用いた場合でも、標的集団には高齢者が多く存在するものと想定される。すなわち、高齢者の割合が一般集団より低いデータセットを用いることで、標的集団における糖代謝異常の粗の発生率を過小評価する可能性がある。また、高齢者の割合が少ないために、推定される相対リスクも不正確となる可能性がある。これはテーマ2においてJMDCレセプトデータベースを適用する上での限界と考える。

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（2）報告書

①患者

項目	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9
	シーケンシャル患者ID	性別	年齢	年齢区分	患者ID	資格取得月	資格喪失月	データ開始月	データ終了月

②診療(医科入院外)

項目	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5	2 6	2 7	2 8	2 9
	シーケンシャル患者ID	レセID	診療年月(受診年月)	医療施設ID	経営体	病床区分	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 1	3 2	3 3	3 4	3 5	3 6	3 7	3 8	3 9	3 10	3 11
	シーケンシャル患者ID	レセID	DPCフラグ	診療年月	医療施設ID	経営体	病床区分	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 01	4 02	4 03	4 04	4 05	4 06	4 07	4 08	4 09	4 10	4 11	4 12	4 13	4 14
	シーケンシャル患者ID	レセID	同時処方ID	明細ID	診療年月	医療施設ID	薬局ID	調剤日	処方日	医薬品名	成分名	一般名	薬価基準収載医薬品コード	医薬品7ケタコード

項目	4 15	4 16	4 17	4 18	4 19	4 20	4 21	4 22	4 23	4 24	4 25	4 26	4 27
	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)	剤型大分類名	剤型中分類名	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診療科大分類	JDM診療科中分類

⑤医薬品(入院)

項目	5 01	5 02	5 03	5 04	5 05	5 06	5 07	5 08	5 09	5 10	5 11	5 12	5 13
	シーケンシャル患者ID	レセID	DPCフラグ	同時処方ID	明細ID	診療区分	診療年月	処方日	医薬品名	成分名	一般名	薬価基準収載医薬品コード	医薬品7ケタコード

項目	5 14	5 15	5 16	5 17	5 18	5 19	5 20	5 21	5 22	5 23	5 24	5 25
	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)	剤型大分類名	剤型中分類名	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診療科大分類	JDM診療科中分類

⑥医薬品(入院外)

項目	6 01	6 02	6 03	6 04	6 05	6 06	6 07	6 08	6 09	6 10	6 11	6 12
	シーケンシャル患者ID	レセID	同時処方ID	明細ID	診療区分	診療年月	医薬品名	成分名	一般名	薬価基準収載医薬品コード	医薬品7ケタコード	87分類コード(再再分類まで)

項目	6 13	6 14	6 15	6 16	6 17	6 18	6 19	6 20	6 21	6 22	6 23
	ATCコード(細または小)	ATC名称(細または小)	剤型大分類名	剤型中分類名	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診療科大分類	JDM診療科中分類

⑦診療行為

項目	7 01	7 02	7 03	7 04	7 05	7 06	7 07	7 08	7 09	7 10	7 11
	シーケンシャル患者ID	レセID	同時処方ID	明細ID	DPCフラグ	診療区分	診療年月	実施日	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 01	8 02	8 03	8 04	8 05	8 06	8 07	8 08	8 09	8 10	8 11	8 12	8 13	8 14
	シーケンシャル患者ID	レセID	明細ID	DPCフラグ	診療年月	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

⑨材料

項目	9 01	9 02	9 03	9 04	9 05	9 06	9 07	9 08	9 09	9 10	9 11	9 12	9 13	9 14
	シーケンシャル患者ID	レセID	同時処方ID	明細ID	DPCフラグ	診療年月	実施日	特定器材コード	特定器材名・規格名漢字名称	単位漢字名称	診療点数早見表区分コード	大分類名称	中分類名称	日数(回数)

図 4-1. JMDC 社提供のレセプトデータベースのデータ項目

4-2. 追跡期間

JMDC 社が契約を締結した健康保険組合の被保険者のうち、2005 年 1 月から 2010 年 12 月までの期間にレセプトが 1 回以上発行された人を JMDC コホートのメンバーとして含め、また、各被保険者がデータベース内で追跡可能な期間を“追跡期間”とした。

本試行調査で使用する JMDC データセットには、JMDC 社が個々の健康保険組合との契約によりデータを受領し始めた年月である「データ開始月」、健康保険組合との契約が終了した年月である「データ終了月」の他に、被保険者が健康保険組合に加入並びに離脱した年月である「資格取得月」、「資格喪失月」の項目が存在する。「データ開始月」、「データ終了月」の項目に関しては、このデータベースに含まれる全ての人でこの情報を有しており、「資格取得月」、「資格喪失月」の項目に関しては約 71%の人でこの情報を有していた。

従って、「資格取得月」と「資格喪失月」の情報を有する人における追跡期間は、追跡期間開始を“「資格取得月」または「データ開始月」のうちより遅い時点”、追跡期間終了を“「資格喪失月」、「データ終了月」または 2010 年 12 月のうちより早い時点”と定義した。一方、「資格取得月」、「資格喪失月」の情報を有していない残りの人の追跡期間については、追跡期間開始を“「データ開始月」”、追跡期間終了を“「データ終了月」または 2010 年 12 月のうち、より早い時点”と定義した。

4-3. 医薬品処方日、診療行為実施日の設定

本試行調査では 2005 年（平成 17 年）1 月から 2010 年（平成 22 年）12 月までに発行された医科レセプト（入院・入院外）と調剤レセプトのデータを含むデータベースを用いたが、平成 24 年 3 月診療分以前のレセプトデータの特性として、調剤レセプトには医薬品の処方日及び調剤日の情報が存在するが、医科レセプト（入院・入院外）には処方に関する日付の情報が存在していない。そこで、本試行調査では、医薬品の処方に関する日付の情報として、調剤レセプトでは調剤日を使用し、医科レセプトでは医薬品の処方があったレセプト発行年月の 15 日を処方日とすることとした。また、医科レセプトにおける診療行為の実施についても、実施日の情報が存在しないため、同様に診療行為のあったレセプト発行年月の 15 日を実施日として扱うこととした。医科レセプトの処方日の設定、診療行為の実施日の設定については、検討項目②「薬剤疫学的デザインにおける妥当な定義・条件の検討」において設定方法を変更した解析

（レセプト発行年月の1日あるいは月末日に変更した解析）も実施し、処方日や診療行為の実施日を設定することの妥当性を検討した。

4-4. 本試行調査における倫理的配慮

本試行調査で用いたJMDC社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社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。

5. 検討項目①傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性の検討

検討項目①「傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性の検討」では、テーマ1「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」のコホートデザインにおいて傾向スコアを用いた交絡調整法のうち、マッチング（5-1章）、層化（5-2章）、SMRW推定量による標準化（5-3章）を適用した。また、傾向スコアを用いない従来の回帰モデルによる解析（5-4章）も併せて実施し、この4つの手法間で結果の比較を行った。

5-1. 傾向スコアマッチングを用いた解析

5-1-1. 方法

5-1-1-1. コホートの定義

<適格基準>

非定型または定型抗精神病薬（別添1・表1）を新規に処方されていることをコホートの適格基準とした。新規の処方の定義は、抗精神病薬の初回処方日（ t_0 ）以前に6か月間以上の追跡期間データが存在する場合とした。また、非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬のいずれかを新規に処方された人のみをコホートに含め、両方のクラスの抗精神病薬を同日に新規処方された人は含めないこととした。

<除外基準>

注目するイベントは新規の糖代謝異常の発症とするため、既往のある人を対象から除く目的で、抗精神病薬の初回処方日（ t_0 ）以前（初回処方日と同日を含む）に糖尿病治療薬（別添1・表2）が処方された人、あるいは糖代謝異常の病名（別添2・表1）が付与され、かつ栄養食事療法（別添3・表1）を受けた人をコホートから除外した。

また、統合失調症自体が糖代謝異常のリスク因子と考えられていることから[15]、解析対象を統合失調症患者や統合失調症に類似した疾患を有する人に限定するために、うつ病・うつ状態や胃潰瘍・十二指腸潰瘍にも適応があるスルピリドを調査対象外の抗精神病薬（別添1・表3）とし、追跡期間内にスルピリドが処方された人をコホートより除外した。さらに、抗精神病薬は、添付文書上は適応外であるものの、認知症による行動異常の治療薬として使用されることが多いという報告があることから[16]、追跡期間内にアルツハイマー型認知症治療薬（別添1・表4）が処方された人、認知症の病名（別添2・表2）が付与された人もコホートより除外した。

5-1-1-2. 曝露群・対照群の定義

コホートに含まれる対象者のうち、非定型抗精神病薬を新規に処方された対象者の集団を曝露群と定義し、定型抗精神病薬を新規に処方された対象者の集団を対照群と定義した。

5-1-1-3. 傾向スコアの推定とマッチング

非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の処方者からなるコホート集団に含まれる各対象者において、非定型抗精神病薬を処方される確率を傾向スコアとし、推定を行った。傾向スコアの値は0～1の範囲に存在し、傾向スコアが1に近いほど非定型抗精神病薬を処方されやすく、0に近いほど定型抗精神病薬を処方されやすいことを示す。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用い、下記に示す共変量のうち、コホート集団において2%～98%の頻度で存在するものをモデルに含めることとした。

- 抗精神病薬の初回処方日 (t_0) 時点の年齢区分、性別、抗精神病薬の初回処方年
- 糖代謝異常のリスク因子と考えられる薬剤[10, 17, 18] (別添1・表5) (t_0 の前1か月以内の処方の有無)
 - 高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド (内服・注射)、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、 β 遮断薬、免疫抑制薬、ガチフロキサシン、ペントアミジン、フェニトイン、抗うつ薬、脂質代謝異常用薬
- 糖代謝異常のリスク因子と考えられる疾患[14, 18] (別添2・表3) (t_0 以前の病名の有無)
 - 高血圧、脂質代謝異常、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ
- 抗精神病薬の処方選択に影響を与える可能性のある疾患 (別添2・表4) (t_0 以前の病名の有無)
 - 統合失調症、気分障害、神経症性障害、上述の糖代謝異常のリスク因子以外の癌

モデルのあてはまりの良さを示す指標として、C統計量を算出した。各対象者における傾向スコアを推定後、曝露群と対照群の傾向スコアの分布に重なりがあることを確認した上で、曝露群に含まれる対象者の集団と対照群に含まれる対象者の集団で傾向スコアのlogit変換値に基づくnearest neighbor マッチングを行った。nearest neighbor マッチングは、曝露群に含まれる各対象者に対し、注目する測定値が最も近い対照群の対象者をマッチングさせる方法である[19]。マッチング時における許容範

囲 (Caliper) は傾向スコアの logit 変換値の標準偏差の 0.2 倍とし、マッチング比は曝露群 : 対照群 = 1 : 1 とした。このマッチング方法は、傾向スコアを用いたマッチング方法の性能を評価したシミュレーション研究の結果に基づき採用した。このシミュレーション研究では、5 → 1 digit マッチングや任意の Caliper (0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.1) を用いたマッチング、傾向スコアの logit 変換値に基づくマッチング (Caliper は傾向スコアの logit 変換値の標準偏差の 0.2 倍または 0.6 倍) の各々の性能を評価した結果、傾向スコアの logit 変換値 (Caliper は標準偏差の 0.2 倍) を用いたマッチングで、平均二乗誤差が最小で治療効果を推定可能であったと報告されている [20]。また、マッチングによって比較する 2 群間で共変量のバランスがとれているか否かを確認するため、マッチング前後において各共変量の Standardized Mean Difference (SMD) [21] を算出した。

5-1-1-4. 解析対象集団

上述の傾向スコアマッチングによって得られた曝露群と対照群のマッチングペアを解析対象集団とした。また、解析対象集団特定までのながれを図 5-1 に示した。

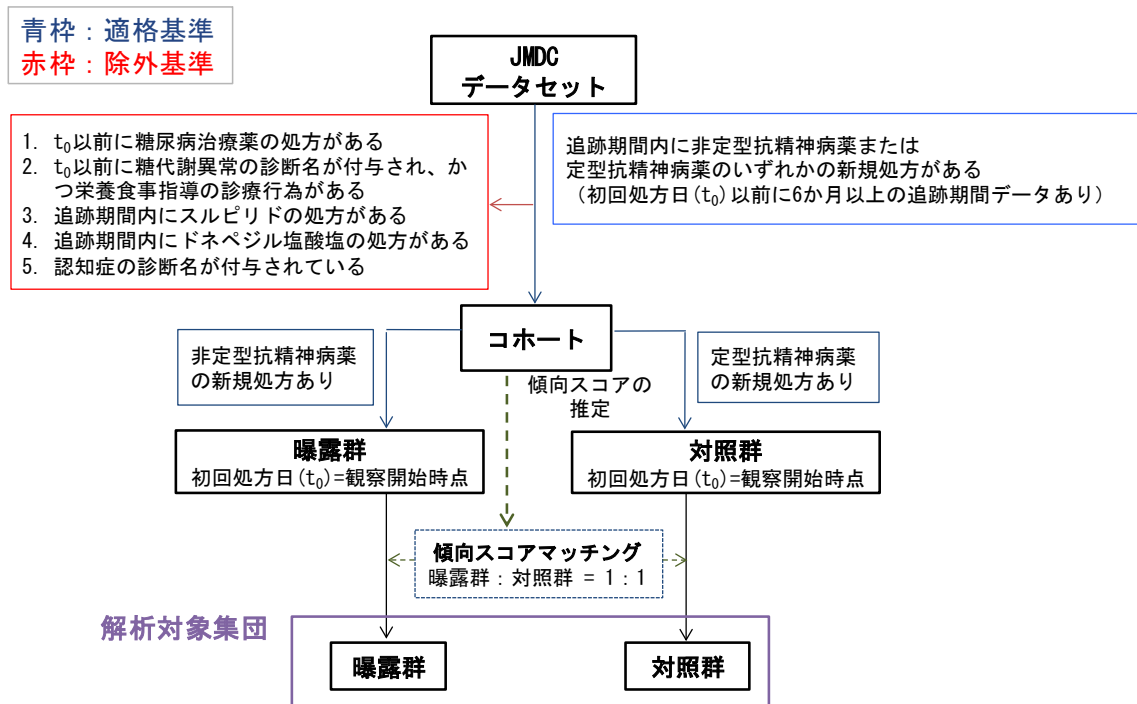


図 5-1. 解析対象集団特定までのながれ (テーマ 1 コホート : 傾向スコアマッチング)

5-1-1-5. 観察期間の定義

5-1-1-5-1. 処方継続期間の集計

注目する曝露（非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬）の処方継続期間は、非定型抗精神病薬あるいは定型抗精神病薬のクラス単位で集計し、同一クラスの別の薬剤への切り替えや追加があった場合も処方継続とみなした。集計方法としては、まず処方日に処方日数を加えた日付を処方終了日とし、処方日から処方終了日までを処方期間とした（ただし、同一クラスの複数種類の薬剤が同日に処方されている場合には、処方日数の最も多い薬剤を処方期間の算出に用いた）。一定間隔で投与を行う持続型抗精神病薬の場合には、処方日数に決められた投与間隔を乗じて処方期間を算出した（4週間隔投与：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の場合には28、2週間隔投与：リスペリドン（持続型）の場合には14を乗じた）。続いて、処方期間の終了日から次の処方期間の開始日までの日数が30日以内であれば、継続した処方期間とみなし、その間の期間を含めて処方継続期間を算出した。ただし、処方期間の終了日から次の処方開始日までの日数が30日を超える合には、最後の処方期間の終了日に30日を加えた時点処方継続期間の終了日とした。このようなみなし継続期間の設定は、薬剤の飲み残しや中止した薬剤の効果が持続する期間等を考慮したものであり、欧米のレセプトデータを用いた研究ではよく用いられる設定である。30日というみなし継続期間は、実際に抗精神病薬を継続的に処方されている人における個々の処方期間の間隔を考慮して設定した。処方継続期間の集計方法の概略を図5-2に示した。

また、処方継続期間の取り扱いについては、最後の処方期間の終了日を処方継続期間の終了日と扱った研究も散見される。

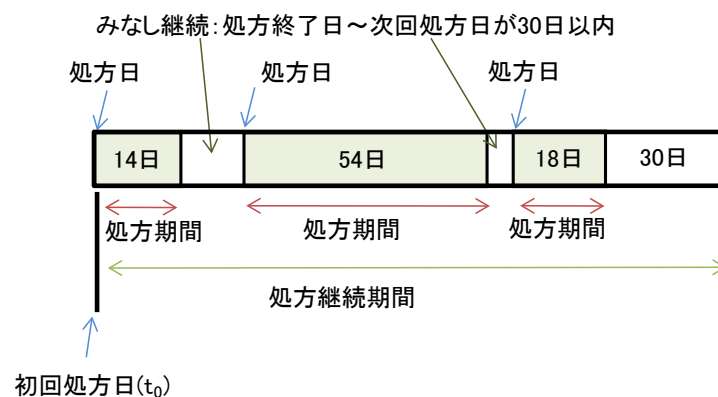


図5-2. 処方継続期間の集計方法の概略

5-1-1-5-2. 観察開始時点・観察終了時点

抗精神病薬の初回処方日（ t_0 ）を観察開始時点とし、追跡期間の終了、注目クラス
の薬剤（曝露群では非定型抗精神病薬、対照群では定型抗精神病薬）の処方継続期間
の終了、イベント発生、別のクラスの薬剤への切り替えまたは別のクラスの薬剤の追
加（厳密には、切り替えまたは追加を行った日の前日）のうち、最も早い時点を観察
終了時点とした。この定義に基づく観察開始時点から観察終了時点までを観察期間と
した。

5-1-1-6. イベントの定義

注目イベントである糖代謝異常の発生は、観察開始時点以後の糖尿病治療薬（別添
1・表2）の処方と定義し、糖尿病治療薬の初回処方日をイベント発生日とした。

5-1-1-7. 統計解析

SAS®9.2 を用いて以下に示す解析を行った。

5-1-1-7-1. 患者背景の比較

傾向スコアマッチングの前後において、曝露群と対照群の患者背景を比較した。「5-
1-1-3. 傾向スコアの推定とマッチング」の項に示した各共変量について、各群にお
ける人数と割合を集計した。年齢については、平均値、中央値、標準偏差も併せて算
出し、マッチング後の集団においては、観察期間の平均値、中央値、標準偏差の算出
も行った。また、各共変量の2群間の平均または割合の差を示す指標として、
Standardized Mean Difference (SMD) [21]を算出した。マッチング前後において、各
群の傾向スコアの分布も調べた。

5-1-1-7-2. 発生率、相対リスクの推定

人時間法により、解析対象集団の曝露群と対照群のそれぞれの群における糖代謝異
常の発生率と95%信頼区間を算出した。また、対照群に対する曝露群の糖代謝異常の
発生率比とその95%信頼区間も算出した。

さらに、曝露変数（非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬の処方）のみを説明変
数としたCox比例ハザードモデルにより、対照群に対する曝露群の糖代謝異常のハザ
ード比とその95%信頼区間も算出した。

5-1-2. 結果

5-1-2-1. 解析対象集団の特定

解析対象集団特定までのフロー図を図 5-3 に示した。本試行調査で用いた JMDC データベースには、1,178,970 名の対象者が含まれており、コホートの適格基準を満たし、除外基準に該当しなかった 5,920 名の対象者がコホート集団として特定された。そのうち、非定型抗精神病薬を新規に処方された曝露群は 2,814 名、定型抗精神病薬を新規に処方された対照群が 3,106 名であった。

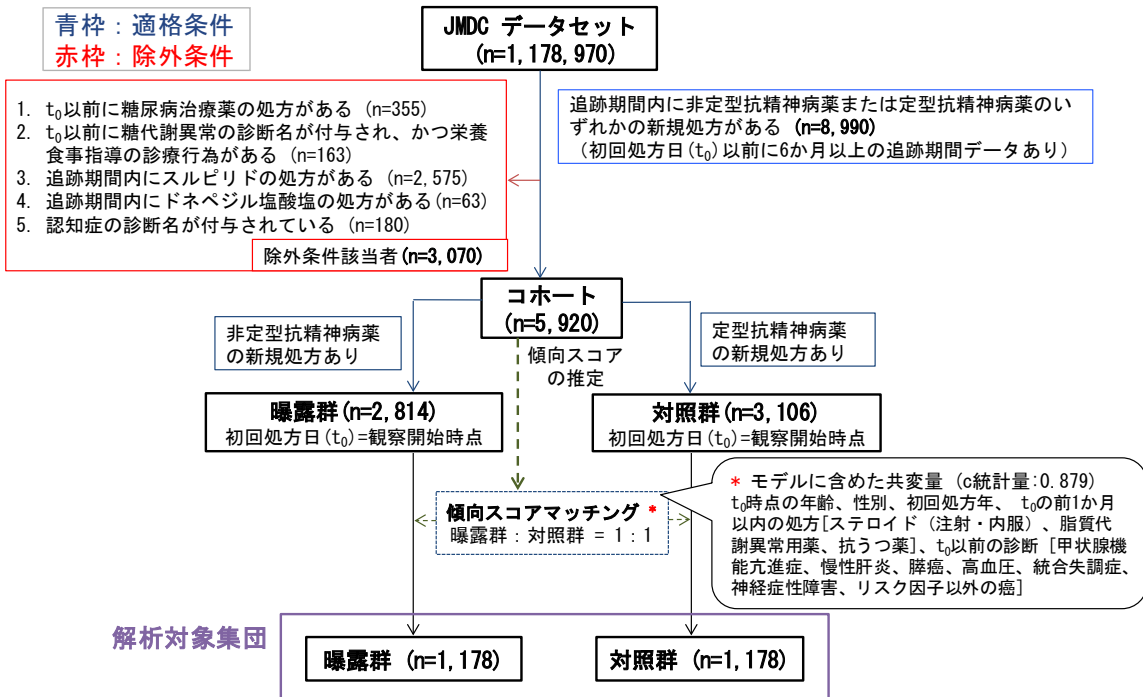


図 5-3. 解析対象集団の特定 (テーマ1コホート：傾向スコアマッチング)

続いて、傾向スコアを推定するロジスティック回帰モデルに含める変数を選択するため、「5-1-1-3. 傾向スコアの推定とマッチング」の項に示した共変量について、コホート集団 5,920 人における頻度を調べた (表 5-1)。コホート集団内における頻度が 2%~98%の共変量をモデルに含めた。ただし、脂質代謝異常、気分障害の病名は頻度の基準を満たすものの、脂質代謝異常薬の処方や抗うつ薬の処方と臨床的に類似した共変量であるため、モデルには含めなかった。また、参考までに傾向スコアを推定するモデル (ロジスティック回帰モデル) における各因子の係数の推定値を表 5-2 に示した。モデルのあてはまりの良さを示す指標である C 統計量は 0.879 であった。

最終的に傾向スコアを推定するモデルに含めた共変量

t_0 時点の年齢区分、性別、抗精神病薬の初回処方年、副腎皮質ステロイド (内服・注射)、脂質代謝異常薬、抗うつ薬の処方、甲状腺機能亢進症、慢性肝炎、膵癌、高血圧、統合失調症、神経症性障害、リスク因子以外の癌の病名

表 5-1. コホート集団における共変量の頻度

		コホート集団	
人数 (人)		5,920	
		人数	割合 (%)
性別*	男性	2,737	46.2
	女性	3,183	53.8
年齢* (t ₀ 時点)	0~9	323	5.5
	10~19	755	12.8
	20~29	1,284	21.7
	30~39	1,454	24.6
	40~49	1,030	17.4
	50~59	666	11.3
	60~69	290	4.9
	70歳以上	118	2.0
	平均±標準偏差 中央値	34.4 ± 16.1 33	
初回処方年 *	2005	399	6.7
	2006	826	14.0
	2007	774	13.1
	2008	973	16.4
	2009	1,438	24.3
	2010	1,510	25.5
併用薬 (t ₀ の前1か月間)	高カロリー輸液	86	1.5
	ステロイド注射*	499	8.4
	ステロイド内服*	268	4.5
	インターフェロン	3	0.1
	β遮断薬	98	1.7
	免疫抑制薬	90	1.5
	ガチフロキサシン	8	0.1
	ペンタミジン	0	0
	フェニトイン	35	0.6
	脂質代謝異常用薬*	164	2.8
	抗うつ薬*	1,815	30.7
サイアザイド系利尿薬	27	0.5	
併存疾患 (t ₀ 以前)	脂質代謝異常	792	13.4
	甲状腺機能亢進症*	291	4.9
	クッシング症候群	20	0.3
	慢性肝炎*	290	4.9
	肝硬変	54	0.9
	慢性膵炎	31	0.5
	原発性アルドステロン症	10	0.2
	先端巨大症	1	0.0
	肝癌*	110	1.9
	ソマトスタチノーマ	0	0
	グルカゴノーマ	1	0.0
	膵癌	123	2.1
	褐色細胞腫	13	0.2
	ヘモクロマトーシス	1	0.0

高血圧*	640	10.8
統合失調症*	2,224	37.6
気分障害	2,283	38.6
神経症性障害*	1,874	31.7
リスク因子以外の癌*	1,072	18.1

* 傾向スコアを推定するモデルに含めた因子

表 5-2. 傾向スコアを推定するモデルにおける各因子の係数の推定値

パラメータ（因子）	係数の推定値	オッズ比 *
切片	-0.8333	
女性 (vs. 男性)	-0.0571	0.945
10 歳代 (vs. 10 歳未満)	-0.2172	0.805
20 歳代 (vs. 10 歳未満)	-0.7445	0.475
30 歳代 (vs. 10 歳未満)	-1.0332	0.356
40 歳代 (vs. 10 歳未満)	-1.2618	0.283
50 歳代 (vs. 10 歳未満)	-1.4425	0.236
60 歳代 (vs. 10 歳未満)	-1.7832	0.168
70 歳以上 (vs. 10 歳未満)	-1.1272	0.324
t0_2006 (vs. 2005)	0.023	1.023
t0_2007 (vs. 2005)	0.0308	1.031
t0_2008 (vs. 2005)	0.3753	1.455
t0_2009 (vs. 2005)	0.6002	1.822
t0_2010 (vs. 2005)	0.6924	1.998
ステロイド注射	-0.9313	0.394
ステロイド内服	-0.0253	0.975
脂質代謝異常薬	-0.4056	0.667
抗うつ薬	1.1336	3.107
甲状腺機能亢進症	0.513	1.67
慢性肝炎	0.1331	1.142
膵癌	-0.8527	0.426
高血圧	-0.3179	0.728
統合失調症	2.9688	19.468
神経症性障害	0.2009	1.222
リスク因子以外の癌	-0.427	0.652

* 因子ありの人における曝露オッズ / 因子なしの人における曝露オッズ

続いて、コホート集団における曝露群と対照群の傾向スコアの分布を確認したところ、部分的ではあるが、2 群間で重なりが存在した（図 5-4）。推定した各対象者の傾向スコアの値に基づき曝露群と対照群でマッチングを行ったところ、1,178 のマッチングペアが得られ、これらのマッチング相手の存在した 2,356 名を解析対象集団とした（図 5-3）。曝露群に含まれる人のうち、対照群にマッチング相手の存在した人の割合は $1,178 / 2,814 = 41.9\%$ であり、対照群に含まれる人のうち、曝露群にマッ

グ相手の存在した人の割合は $1,178 / 3,106 = 37.9\%$ であった。また、マッチング後の曝露群と対照群の傾向スコアの分布は図 5-5 に示した。曝露群の傾向スコアの分布は、マッチング前後で異なるものとなっていた。

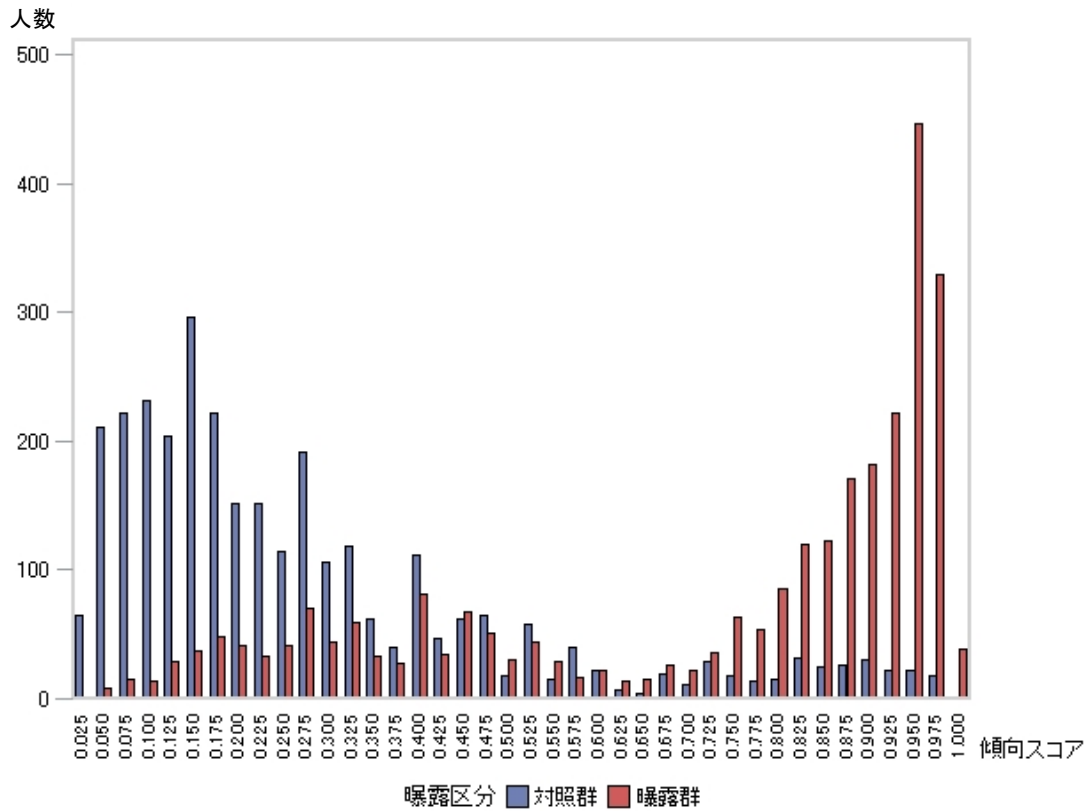


図 5-4. コホート集団（マッチング前）における曝露群と対照群の傾向スコアの分布

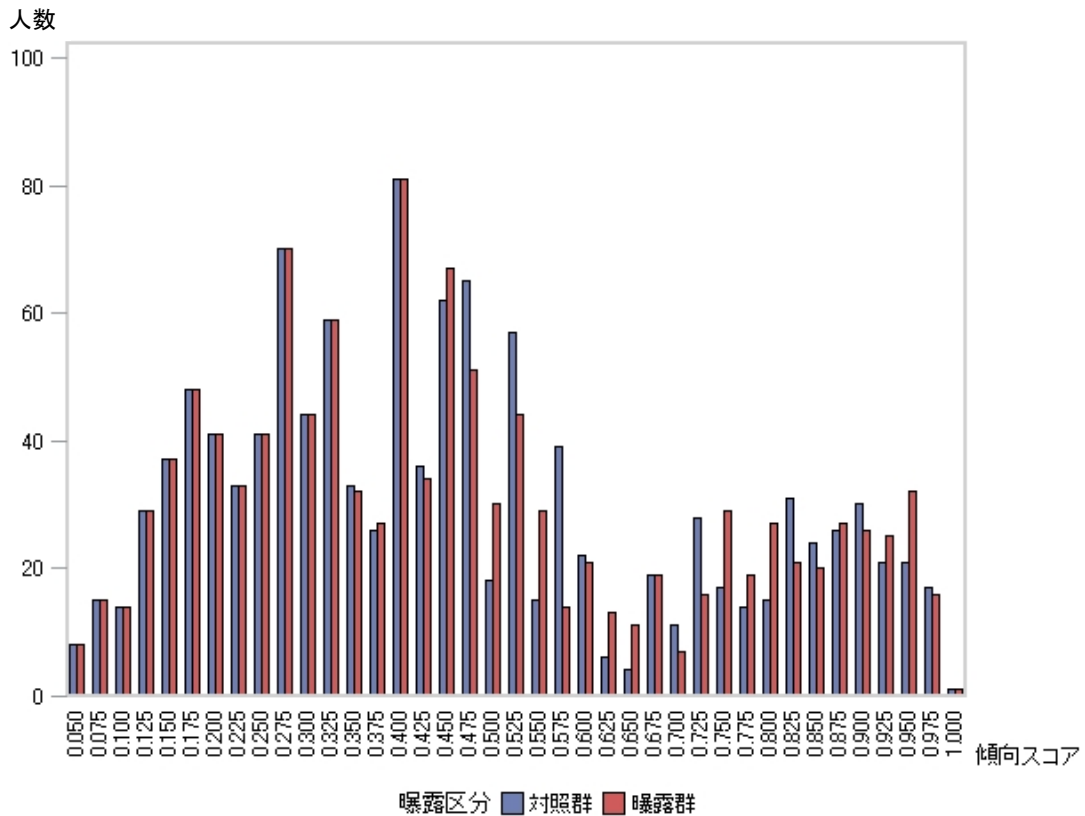


図 5-5. 解析対象集団（マッチング後）における曝露群と対照群の傾向スコアの分布

5-1-2-2. 患者背景の比較

続いて、傾向スコアマッチング前の曝露群と対照群の患者背景を表 5-3、マッチング後における曝露群と対照群の患者背景を表 5-4 に示した。各共変量について、各群における人数と割合を集計した結果、マッチング前の集団においては、対照群と比較して曝露群の平均年齢は若く、曝露群の抗精神病薬の初回処方年は対照群と比較して後年に分布していた。また、全体的に糖代謝異常のリスク因子の頻度は曝露群よりも対照群で高かった。マッチング後の集団、すなわち解析対象集団に含まれる曝露群の観察期間の中央値は 73 日、対照群の観察期間の中央値は 40 日となり、曝露群と比較して対照群の観察期間は短い結果となっていた。

2 群間の平均値または割合の差を全体集団の標準偏差で除することで標準化した値である Standardized Mean Difference (SMD) の算出も行った。多くの医学文献では、SMD の値が 0.1 を下回った場合に、2 群間で共変量のバランスがとれていると判断することが多い[1]。本調査のマッチング前の患者背景においては、34 の因子のうち 17 の因子で SMD の値は 0.1 を上回っていたのに対し（表 5-3）、マッチング後の患者背景では、SMD の値が 0.1 を上回る因子は存在していなかった（表 5-4）。

また、マッチング前後の曝露群の患者背景を比較した場合に、統合失調症の病名の頻度が大幅に変化していた。

表 5-3. コホート集団（マッチング前）の各群の患者背景

		曝露群		対照群		SMD*
人数（人）		2,814		3,106		
		人数	%	人数	%	
性別	男性	1,297	46.1	1,440	46.4	0.005
	女性	1,517	53.9	1,666	53.6	
年齢 (t_0 時点)	0-9	151	5.4	172	5.5	0.008
	10-19	441	15.7	314	10.1	0.167
	20~29	764	27.2	520	16.7	0.253
	30~39	745	26.5	709	22.8	0.085
	40~49	448	15.9	582	18.7	0.074
	50~59	187	6.7	479	15.4	0.283
	60~69	56	2.0	234	7.5	0.263
	70歳以上	22	0.8	96	3.1	0.168
平均± 標準偏差 中央値		30.9 ± 13.9		37.6 ± 17.3		0.428
初回 処方年	2005	140	5.0	259	8.3	0.135
	2006	275	9.8	551	17.7	0.233
	2007	269	9.6	505	16.3	0.201
	2008	468	16.6	505	16.3	0.010
	2009	789	28.0	649	20.9	0.167
	2010	873	31.0	637	20.5	0.242
併用薬 (t_0 の前1 か月間)	高カロリー輸液	11	0.4	75	2.4	0.173
	ステロイド注射	88	3.1	411	13.2	0.375
	ステロイド内服	58	2.1	210	6.8	0.230
	インターフェロン	0	0	3	0.1	0.044
	β 遮断薬	30	1.1	68	2.2	0.089
	免疫抑制薬	14	0.5	76	2.5	0.162
	ガチフロキサシン	2	0.1	6	0.2	0.034
	ペンタミジン	0	0	0	0	-
	フェニトイン	12	0.4	23	0.7	0.041
	脂質代謝異常薬	45	1.6	119	3.8	0.138
	抗うつ薬	1,254	44.6	561	18.1	0.596
サイアザイド系利尿薬	2	0.1	25	0.8	0.111	
併存疾患 (t_0 以前)	脂質代謝異常	352	12.5	440	14.2	0.049
	甲状腺機能亢進症	172	6.1	119	3.8	0.105
	クッシング症候群	7	0.3	13	0.4	0.029
	慢性肝炎	126	4.5	164	5.3	0.037
	肝硬変	19	0.7	35	1.1	0.048
	慢性膵炎	9	0.3	22	0.7	0.054
	原発性アルドステロン症	4	0.1	6	0.2	0.012
	先端巨大症	1	0.0	0	0	0.027
	肝癌	22	0.8	88	2.8	0.154
	ソマトスタチノーマ	0	0	0	0	-

グルカゴノーマ	0	0	1	0.0	0.025
膵癌	22	0.8	101	3.3	0.176
褐色細胞腫	4	0.1	9	0.3	0.032
ヘモクロマトーシス	0	0	1	0.0	0.025
高血圧	172	6.1	468	15.1	0.294
統合失調症	1,928	68.5	296	9.5	1.518
気分障害	1,502	53.4	781	25.1	0.604
神経症性障害	1,107	39.3	767	24.7	0.318
リスク因子以外の癌	277	9.8	795	25.6	0.422

* Standardized mean difference (Standardized difference)

表 5-4. 解析対象集団（マッチング後）の各群の患者背景

		曝露群		対照群		SMD*
人数（人）		1,178		1,178		
観察期間 （日）	平均±標準偏差	177.5±270.0		106.7±184.2		
	中央値	73		40		
		人数	%	人数	%	
性別	男性	521	44.2	514	43.6	0.012
	女性	657	55.8	664	56.4	
年齢 (t_0 時点)	0-9	96	8.2	99	8.4	0.009
	10-19	182	15.5	202	17.2	0.046
	20~29	265	22.5	267	22.7	0.004
	30~39	286	24.3	272	23.1	0.028
	40~49	189	16.0	179	15.2	0.023
	50~59	106	9.0	105	8.9	0.003
	60~69	38	3.2	40	3.4	0.009
	70歳以上	16	1.4	14	1.2	0.015
		平均±標準偏差	31.7 ± 15.9	31.1 ± 15.9		0.038
		中央値	31	30		
初回 処方年	2005	96	8.2	102	8.7	0.018
	2006	162	13.8	151	12.8	0.028
	2007	148	12.6	134	11.4	0.037
	2008	187	15.9	182	15.5	0.012
	2009	279	23.7	316	26.8	0.072
	2010	306	26.0	293	24.9	0.025
併用薬 (t_0 の前1 か月間)	高カロリー輸液	6	0.5	12	1.0	0.059
	ステロイド注射	59	5.0	58	4.9	0.004
	ステロイド内服	34	2.9	31	2.6	0.016
	インターフェロン	0	0	0	0	-
	β 遮断薬	10	0.9	7	0.6	0.030
	免疫抑制薬	8	0.7	8	0.7	0
	ガチフロキサシン	2	0.2	1	0.1	0.024
	ペンタミジン	0	0	0	0	-
	フェニトイン	8	0.7	8	0.7	0
	脂質代謝異常用薬	24	2.0	22	1.9	0.012
	抗うつ薬	427	36.3	419	35.6	0.014
	サイアザイド系利尿薬	1	0.1	2	0.2	0.024
	併存疾患 (t_0 以前)	脂質代謝異常	143	12.1	129	11.0
甲状腺機能亢進症		61	5.2	48	4.1	0.053

クッシング症候群	1	0.1	3	0.3	0.041
慢性肝炎	56	4.8	45	3.8	0.046
肝硬変	13	1.1	7	0.6	0.056
慢性膵炎	4	0.3	3	0.3	0.016
原発性アルドステロン症	1	0.1	0	0	0.041
先端巨大症	1	0.1	0	0	0.041
肝癌	14	1.2	11	0.9	0.025
ソマトスタチノーマ	0	0	0	0	-
グルカゴノーマ	0	0	0	0	-
膵癌	12	1.0	11	0.9	0.009
褐色細胞腫	3	0.3	3	0.3	0
ヘモクロマトーシス	0	0	1	0.1	0.041
高血圧	88	7.5	71	6.0	0.058
統合失調症	312	26.5	291	24.7	0.041
気分障害	508	43.1	476	40.4	0.055
神経症性障害	409	34.7	422	35.8	0.023
リスク因子以外の癌	153	13.0	133	11.3	0.052

* Standardized mean difference (Standardized difference)

5-1-2-3. 発生率、相対リスクの推定

曝露群における総観察人年は344.4人年、イベント数は5件、対照群における総観察人年は572.9人年、イベント数は7件であった。人時間法により推定した発生率とその95%信頼区間、対照群に対する曝露群の糖代謝異常の発生率比とその95%信頼区間を表5-5に示した。また、Cox比例ハザードモデルを用いて推定した対照群に対する曝露群のハザード比とその95%信頼区間を表5-6に示した。なお、人時間法を用いた解析では解析段階での交絡調整は実施できず、Cox比例ハザードモデルを用いた解析においても今回は説明変数に曝露変数のみを用いただけであるが、これらの解析では、デザイン段階で傾向スコアマッチングを実施することによって交絡調整が行われている。人時間法により推定した発生率比とCox比例ハザードモデルにより推定した調整ハザード比の点推定値は1を下回る結果であり、曝露群と対照群で糖代謝異常の発生率に有意な差を認めなかった。

表 5-5. 人時間法による発生率、発生率比の推定値

	イベント数	総観察人年	発生率 (件/1000人年)	95%信頼区間	発生率比*	95%信頼区間
対照群 (reference)	5	344.4	14.52	0.67 - 56.24	-	-
曝露群	7	572.9	12.22	1.29 - 39.90	0.84	0.27 - 2.65

* 傾向スコアマッチングによる調整済の値

表 5-6. Cox 比例ハザードモデルによるハザード比の推定

	イベント数	総観察人年	ハザード比*	95%信頼区間
対照群 (reference)	5	344.4	—	—
曝露群	7	572.9	0.96	0.30 – 3.14

* 傾向スコアマッチングによる調整済の値

5-2. 傾向スコアによる層化解析

5-2-1. 方法

5-2-1-1. コホートの定義

5-1-1-1 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-2-1-2. 曝露群・対照群の定義

5-1-1-2 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-2-1-3. 傾向スコアの推定

コホート集団に含まれる各対象者の傾向スコアは、5-1-1-3 の項で記載した方法により推定した。

5-2-1-4. 解析対象集団

解析対象集団は、コホートに含まれる曝露群と対照群の傾向スコアの分布を確認し、曝露群に含まれる人、対照群に含まれる人がともに存在するような傾向スコアの値の範囲に分布している対象者に限定した。すなわち、2群の傾向スコアの分布が全く重ならないような範囲の傾向スコアの値を持つ対象者を解析対象から除外した（傾向スコアトリミング）[22]。続いて、解析対象集団に含まれる対象者において、傾向スコアの値の3分位点を算出し、その3分位点をカットオフ値として、3つの層を構成した。

5-2-1-5. 観察期間の定義

5-1-1-5 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-2-1-6. イベントの定義

5-1-1-6 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-2-1-7. 統計解析

5-2-1-7-1. 患者背景の比較

傾向スコアトリミング後の解析対象集団や、各層（3つの層）において、曝露群と対照群の患者背景を比較した。また、傾向スコアの値に基づく層化により、比較する2群間の共変量のバランスがとれたか否かを評価するため、層ごとに各共変量のSMDを算出した。

5-2-1-7-2. 発生率、相対リスクの推定

発生率や相対リスクの推定には、下記の方法を用いた。

- 各層における発生率：人時間法により、曝露群と対照群の糖代謝異常の発生率と95%信頼区間を算出した。
- 各層における相対リスク：人時間法により、対照群に対する曝露群の発生率比と95%信頼区間を算出した。また、曝露変数のみを説明変数としたCox比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%信頼区間も算出した。
- 層を統合した相対リスク：層共通の発生率比のMantel-Haenszel推定量とその95%信頼区間を算出した[23]。また、傾向スコアに基づいて構成された層を層別変数とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて、層共通のハザード比と95%信頼区間も算出した。

5-2-2. 結果

5-2-2-1. 解析対象集団の特定

解析対象集団特定までのフロー図を図5-6に示した。コホート集団、曝露群、対照群に含まれる対象者は、傾向スコアマッチングを行った解析(5-1章)と同一である。2群の傾向スコアの分布が全く重ならない範囲の傾向スコアの値を持つ対象者を解析対象から除外する傾向スコアトリミングを行うため、曝露群と対照群の傾向スコアの分布を確認したところ(図5-4)、曝露群に含まれる対象者の傾向スコアの値の範囲は、0.009237~0.97803であり、対照群に含まれる対象者の傾向スコアの値の範囲は0.028614~0.98855であった。そのため、傾向スコアの値が、2群の分布の重なりがあ

る部分 0.028614~0.97803 の範囲にない対象者 121 名を除外し、残りの 5,799 名を解析対象集団とした。

その後、解析対象集団に含まれる対象者において、傾向スコアの値の 3 分位点を算出し、これをカットオフ値として 3 つの層を構成した。スコアの値が小さいほうから順に層 1、層 2、層 3 とした。各層に含まれる曝露群、対照群の対象者数は図 5-6 に示す通りである。

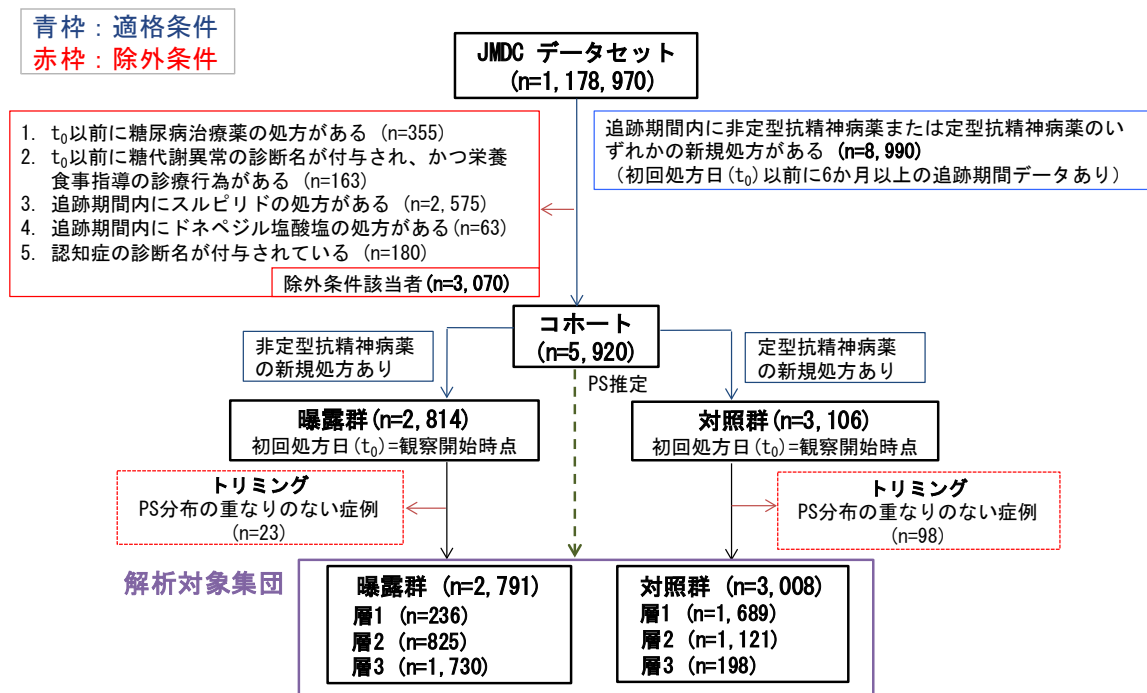


図 5-6. 解析対象集団の特定 (テーマ 1 コホート：傾向スコアによる層化)

5-2-2-2. 患者背景の比較

続いて、トリミング後の曝露群と対照群の患者背景を表 5-7 に、層化後の患者背景を、表 5-8 に示した。トリミングを行った後の解析対象集団において、SMD の値が 0.1 を上回った因子は 34 の因子のうち、16 因子であった。また、傾向スコアの値に基づく層化を行った後の各層では、SMD の値は全体的に小さい値となっており、SMD の値が 0.1 を上回る因子の数は、層 1 で 15 因子、層 2 で 5 因子、層 3 で 9 因子であった。

表 5-7. トリミング後の患者背景

		曝露群		対照群		SMD*
人数 (人)		人数	%	人数	%	
性別	男性	1,286	46.1	1,379	45.8	0.005
	女性	1,505	53.9	1,629	54.2	

年齢 (t_0 時点)	0-9	149	5.3	172	5.7	0.017
	10-19	423	15.2	314	10.4	0.142
	20~29	761	27.3	520	17.3	0.242
	30~39	745	26.7	707	23.5	0.074
	40~49	448	16.1	574	19.1	0.080
	50~59	187	6.7	439	14.6	0.258
	60~69	56	2.0	193	6.4	0.221
	70歳以上	22	0.8	89	3.0	0.161
	平均± 標準偏差 中央値	31.0 ± 13.8 31	36.9 ± 17.1 36		0.322	
初回 処方年	2005	140	5.0	245	8.1	0.126
	2006	275	9.9	533	17.7	0.230
	2007	269	9.6	473	15.7	0.184
	2008	468	16.8	491	16.3	0.012
	2009	784	28.1	638	21.2	0.160
	2010	855	30.6	628	20.9	0.225
併用薬 (t_0 の前1 か月間)	高カロリー輸液	11	0.4	61	2.0	0.150
	ステロイド注射	88	3.2	327	10.9	0.306
	ステロイド内服	58	2.1	181	6.0	0.201
	インターフェロン	0	0	3	0.1	0.045
	β 遮断薬	30	1.1	62	2.1	0.079
	免疫抑制薬	13	0.5	65	2.2	0.149
	ガチフロキサシン	2	0.1	6	0.2	0.035
	ペンタミジン	0	0	0	0	-
	フェニトイン	12	0.4	23	0.8	0.043
	脂質代謝異常用薬	45	1.6	107	3.6	0.123
	抗うつ薬	1,231	44.1	561	18.7	0.570
サイアザイド系利尿薬	2	0.1	24	0.8	0.111	
併存疾患 (t_0 以前)	脂質代謝異常	349	12.5	408	13.6	0.031
	甲状腺機能亢進症	163	5.8	118	3.9	0.089
	クッシング症候群	6	0.2	12	0.4	0.033
	慢性肝炎	126	4.5	153	5.1	0.027
	肝硬変	19	0.7	34	1.1	0.047
	慢性膵炎	9	0.3	22	0.7	0.057
	原発性アルドステロン症	4	0.1	6	0.2	0.014
	先端巨大症	1	0.0	0	0	0.027
	肝癌	22	0.8	76	2.5	0.136
	ソマトスタチノーマ	0	0	0	0	-
	グルカゴノーマ	0	0	1	0.0	0.026
	膵癌	22	0.8	71	2.4	0.127
	褐色細胞腫	4	0.1	9	0.3	0.033
	ヘモクロマトーシス	0	0	1	0.0	0.026
	高血圧	172	6.2	420	14.0	0.261
	統合失調症	1,905	68.3	296	9.8	1.495
	気分障害	1,486	53.2	771	25.6	0.589
	神経症性障害	1,085	38.9	759	25.2	0.295
	リスク因子以外の癌	277	9.9	703	23.4	0.367

* Standardized mean difference (Standardized difference)

表 5-8. 層化後の患者背景（層 1、層 2、層 3）

層		層 1（スコア範囲:0.029-0.231）			層 2（スコア範囲:0.231-0.755）			層 3（スコア範囲:0.756-0.978）					
		曝露群		対照群	SMD*	曝露群		対照群	SMD*	曝露群		対照群	SMD*
人数（人）		236		1689		825		1121		1730		198	
観察期間 （日）	平均± 標準偏差	155.4 ±266.5		60.4 ±108.6		189.8 ±281.8		105.8 ± 197.0		181.4± 242.0		146.5 ± 195.8	
	中央値	60		33		79		38		86		60	
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
性別	男性	97	41.1	743	44.0	372	45.1	555	49.5	817	47.2	81	40.9
	女性	139	58.9	946	56.0	453	54.9	566	50.5	913	52.8	117	59.1
		0.058			0.089			0.127					
年齢 (t ₀ 時点)	0-9	2	0.9	37	2.2	95	11.5	124	11.1	52	3.0	11	5.6
	10-19	8	3.4	18	1.1	176	21.3	265	23.6	239	13.8	31	15.7
	20~29	45	19.1	185	11.0	158	19.2	290	25.9	558	32.3	45	22.7
	30~39	60	25.4	429	25.4	186	22.6	230	20.5	499	28.8	48	24.2
	40~49	53	22.5	410	24.3	113	13.7	122	10.9	282	16.3	42	21.2
	50~59	46	19.5	360	21.3	56	6.8	65	5.8	85	4.9	14	7.1
	60~69	12	5.1	169	10.0	32	3.9	19	1.7	12	0.7	5	2.5
	70 歳以上	10	4.2	81	4.8	9	1.1	6	0.5	3	0.2	2	1.0
		0.110			0.124			0.126			0.109		
平均± 標準偏差		40.7 ± 15.0		44.0 ± 15.2		29.4 ± 16.4		27.0 ± 14.7		30.5 ± 11.6		32.3 ± 14.3	
中央値		40		43		29		26		30		32	
		0.179			0.124			0.121					
初回 処方年	2005	24	10.2	135	8.0	69	8.4	92	8.2	47	2.7	18	9.1
	2006	51	21.6	340	20.1	120	14.6	171	15.3	104	6.0	22	11.1
	2007	32	13.6	321	19.0	102	12.4	136	12.1	135	7.8	16	8.1
	2008	33	14.0	286	16.9	129	15.6	170	15.2	306	17.7	35	17.7
	2009	55	23.3	328	19.4	185	22.4	257	22.9	544	31.5	53	26.8
	2010	41	17.4	279	16.5	220	26.7	295	26.3	594	34.3	54	27.3
		0.076			0.036			0.007			0.103		
併用薬 (t ₀ の前1 か月間)	高カロリー輸液	5	2.1	50	3.0	0	0.0	9	0.8	6	0.4	2	1.0
	ステロイド注射	31	13.1	281	16.6	28	3.4	39	3.5	29	1.7	7	3.5
	ステロイド内服	16	6.8	150	8.9	19	2.3	29	2.6	23	1.3	2	1.0
	インターフェロン	0	0.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	β 遮断薬	3	1.3	52	3.1	6	0.7	9	0.8	21	1.2	1	0.5
免疫抑制薬	4	1.7	60	3.6	5	0.6	5	0.5	4	0.2	0	0.0	
		0.054			0.098			0.018			0.077		
		0.116			0.022			0.068					

表 5-8. 層化後の患者背景（層 1、層 2、層 3）（続き）

層		層 1（スコア範囲:0.029-0.231）			層 2（スコア範囲:0.231-0.755）			層 3（スコア範囲:0.756-0.978）								
		曝露群		対照群	SMD*	曝露群		対照群	SMD*	曝露群		対照群	SMD*			
人数（人）		236		1689		825		1121		1730		198				
観察期間 （日）	平均± 標準偏差	155.4 ±266.5		60.4 ±108.6		189.8 ±281.8		105.8 ± 197.0		181.4± 242.0		146.5 ± 195.8				
	中央値	60		33		79		38		86		60				
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%			
併用薬 （ t_0 の前1 か月間）	ガチフロキサシン	1	0.4	6	0.4	0.011	0	0.0	0	0.0	-	1	0.1	0	0.0	0.034
	ベンタミジン	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-
	フェニトイン	1	0.4	18	1.1	0.075	8	1.0	5	0.5	0.062	3	0.2	0	0.0	0.059
	脂質代謝異常薬	7	3.0	90	5.3	0.119	20	2.4	13	1.2	0.095	18	1.0	4	2.0	0.080
	抗うつ薬	16	6.8	58	3.4	0.152	352	42.7	435	38.8	0.079	863	49.9	68	34.3	0.319
	サイアザイド系利尿薬	1	0.4	24	1.4	0.104	0	0.0	0	0.0	-	1	0.1	0	0.0	0.034
併存疾患 （ t_0 以前）	脂質代謝異常	27	11.4	277	16.4	0.144	91	11.0	109	9.7	0.043	231	13.4	22	11.1	0.068
	甲状腺機能亢進症	7	3.0	61	3.6	0.036	44	5.3	48	4.3	0.049	112	6.5	9	4.6	0.085
	クッシング症候群	0	0.0	9	0.5	0.104	1	0.1	3	0.3	0.033	5	0.3	0	0.0	0.076
	慢性肝炎	16	6.8	101	6.0	0.033	27	3.3	45	4.0	0.040	83	4.8	7	3.5	0.063
	肝硬変	7	3.0	26	1.5	0.096	5	0.6	7	0.6	0.002	7	0.4	1	0.5	0.015
	慢性膵炎	1	0.4	17	1.0	0.069	4	0.5	4	0.4	0.020	4	0.2	1	0.5	0.045
	原発性アルドステロン症	0	0.0	6	0.4	0.084	0	0.0	0	0.0	-	4	0.2	0	0.0	0.068
	先端巨大症	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-	1	0.1	0	0.0	0.034
	肝癌	4	1.7	69	4.1	0.143	9	1.1	5	0.5	0.074	9	0.5	2	1.0	0.056
	ソマトスタチノーマ	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-
	グルカゴノーマ	0	0.0	1	0.1	0.034	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-
	膵癌	4	1.7	62	3.7	0.123	10	1.2	7	0.6	0.062	8	0.5	2	1.0	0.064
	褐色細胞腫	1	0.4	6	0.4	0.011	1	0.1	1	0.1	0.010	2	0.1	2	1.0	0.120
	ヘモクロマトーシス	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	1	0.1	0.042	0	0.0	0	0.0	-
	高血圧	32	13.6	360	21.3	0.205	57	6.9	46	4.1	0.123	83	4.8	14	7.1	0.096

統合失調症	0	0.0	2	0.1	0.049	178	21.6	98	8.7	0.364	1727	99.8	196	99.0	0.109
気分障害	61	25.9	209	12.4	0.348	366	44.4	460	41.0	0.067	1059	61.2	102	51.5	0.197
神経症性障害	57	24.2	301	17.8	0.156	301	36.5	371	33.1	0.071	727	42.0	87	43.9	0.039
リスク因子以外の癌	48	20.3	599	35.5	0.342	94	11.4	81	7.2	0.144	135	7.8	23	11.6	0.129

* Standardized mean difference (Standardized difference)

5-2-2-3. 発生率、相対リスクの推定

曝露群の総観察人年は683.9人年、イベント数は11件、対照群の総観察人年は1389.2人年、イベント数は14件であった。人時間法により推定した曝露群と対照群の未調整の発生率とその95%信頼区間、対照群に対する曝露群の未調整の発生率比と95%信頼区間を表5-9に示した。また、人時間法により推定した各層における発生率とその95%信頼区間、対照群に対する曝露群の発生率比と95%信頼区間、層共通の発生率比のMantel-Haenszel推定量とその95%信頼区間についても表5-9に示した。

Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した対照群に対する曝露群の未調整のハザード比と95%信頼区間は表5-10に示し、また、各層におけるハザード比と95%信頼区間、傾向スコアの値に基づいて構成した層を層別因子としたCox 比例ハザードモデルを用いて推定した層共通のハザード比とその95%信頼区間も表5-10に示した。

未調整の発生率比（ハザード比）、各層における発生率比（ハザード比）、層共通の発生率比（ハザード比）の点推定値はいずれも1を下回っていたが、曝露群と対照群で糖代謝異常の発生リスクに統計的な有意差を認めなかった。

表 5-9. 人時間法による発生率、発生率比の推定値

解析の種類	対象集団	イベント数	総観察人年	発生率 (件/1000人年)	95%信頼区間	発生率比	95%信頼区間	
未調整の解析	対照群 (reference)	11	683.9	16.09	3.28 - 42.93	-	-	
	曝露群	14	1,389.2	10.08	2.62 - 24.45	0.63	0.28 - 1.38	
層ごとの解析	層1	対照群 (reference)	6	279.6	21.46	1.65 - 75.63	-	-
		曝露群	1	100.5	9.95	3.12 - 112.35	0.46	0.06 - 3.85
	層2	対照群 (reference)	4	324.9	12.31	0.22 - 53.96	-	-
		曝露群	3	428.9	6.99	0.002 - 36.37	0.57	0.13 - 2.54
	層3	対照群 (reference)	1	79.4	12.59	3.95 - 142.10	-	-
		曝露群	10	859.8	11.63	2.12 - 32.31	0.92	0.12 - 7.22
層共通のリスク推定値	対照群 (reference)	11	683.9	16.09	3.28 - 42.93	-	-	
	曝露群	14	1,389.2	10.08	2.62 - 24.45	0.60	0.21 - 1.72	

表 5-10. Cox 比例ハザードモデルによるハザード比の推定値

解析の種類	対象集団		イベント数	総観察人年	ハザード比	95%信頼区間
未調整の解析	解析対象集団全体	対照群 (reference)	11	683.9	—	—
		曝露群	14	1,389.2	0.72	0.32 — 1.62
層ごとの解析	層 1	対照群 (reference)	6	279.6	—	—
		曝露群	1	100.5	0.58	0.07 — 5.03
	層 2	対照群 (reference)	4	324.9	—	—
		曝露群	3	428.9	0.67	0.15 — 3.07
	層 3	対照群 (reference)	1	79.4	—	—
		曝露群	10	859.8	0.97	0.12 — 7.56
層共通のリスク推定値	解析対象集団全体	対照群 (reference)	11	683.9	—	—
		曝露群	14	1,389.2	0.72	0.26 — 1.97

5-3. SMRW による標準化を用いた解析

5-3-1. 方法

5-3-1-1. コホートの定義

5-1-1-1 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-3-1-2. 曝露群・対照群の定義

5-1-1-2 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-3-1-3. 傾向スコアの推定と SMRW の算出

コホート集団に含まれる各対象者の傾向スコアは、5-1-1-3 の項で記載した方法により推定した。推定された傾向スコアの値を用いて、各対象者の SMRW を算出した [8]。SMRW は、曝露群では 1、対照群では $[\text{傾向スコア} / (1 - \text{傾向スコア})]$ として計算した。

5-3-1-4. 解析対象集団

解析対象集団は、5-2-1-4の項で記載した方法と同様に、コホート集団において傾向スコアトリミングを行い、2群の傾向スコアの分布が全く重ならないような範囲の傾向スコアの値を持つ対象者を除外した集団とした。

5-3-1-5. 観察期間の定義

5-1-1-5の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-3-1-6. イベントの定義

5-1-1-6の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-3-1-7. 統計解析

5-3-1-7-1. 患者背景の比較

SMRWによって重み付けすることによって、対照群の患者背景分布を曝露群の分布と同一となるようにした疑似集団（Pseudo population）において、曝露群と対照群の患者背景を比較した。具体的には、Cooperらの研究で用いられた方法と同様に、SMRWを用いて作成した疑似集団において、各共変量を持つ人数と割合を算出した[24]。また、SMRWを用いた標準化により、比較する2群間の共変量のバランスがとれたかどうかを確認するため、SMRWを重みとした時の重み付き平均と分散を用いて、各共変量のSMDを算出した[25]。

5-3-1-7-2. 発生率、相対リスクの推定

相対リスクの推定には、曝露変数（非定型または定型抗精神病薬の処方）を説明変数、SMRWを重みとした重み付き回帰（Cox比例ハザードモデル）を用い、対照群に対する曝露群の調整（標準化）ハザード比とその95%信頼区間を算出した。

5-3-2. 結果

5-3-2-1. 解析対象集団の特定とSMRWの算出

解析対象集団特定までのフロー図を図5-7に示した。傾向スコアトリミングを行って除外されなかった5,799名（曝露群2,791名、対照群3,008名）を解析対象集団とした。各対象者において、推定した傾向スコア（PS）の値から、SMRWを算出した。

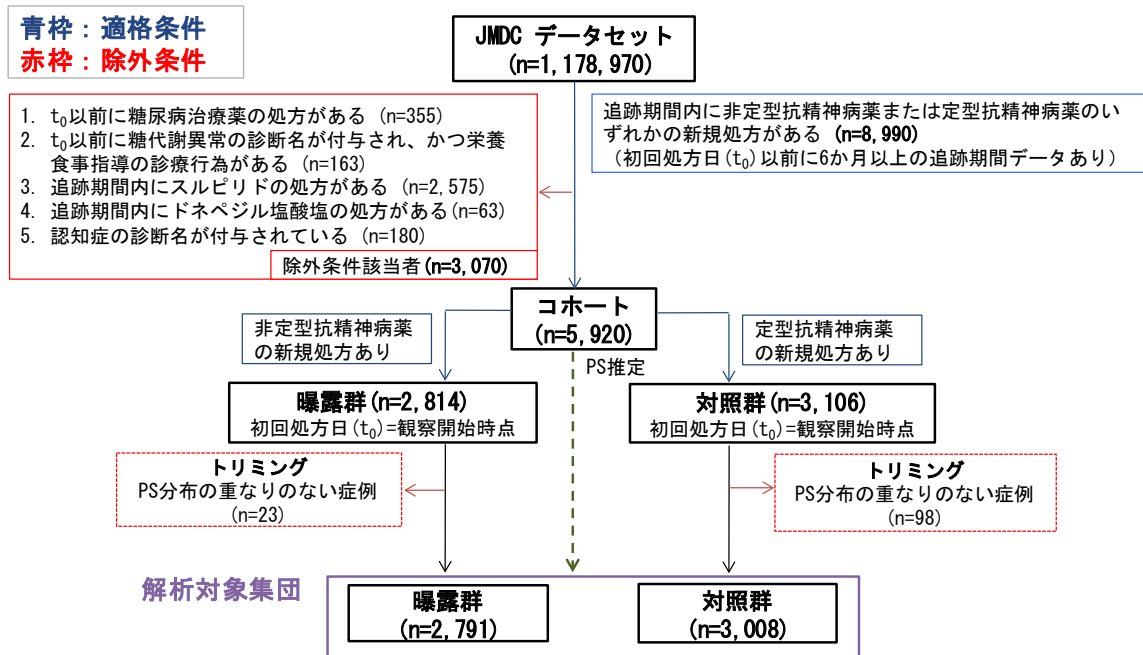


図 5-7. 解析対象集団の特定 (テーマ1コホート: SMRWによる標準化)

5-3-2-2. 患者背景の比較

推定した各対象者の SMRW によって重み付けした疑似集団 (Pseudo population) における曝露群と対照群の患者背景を表 5-11 に示した。SMD の値は、SMRW による重み付けを行う前の集団 (傾向スコアトリミング後の集団: 表 5-7) と比較して、重み付け後の集団で全体的に小さくなっており、SMD の値が 0.1 を上回った因子は、34 の因子のうち、4 因子であった。

表 5-11. SMRW による重み付け後の患者背景 (疑似集団の患者背景)

		曝露群		対照群		SMD*
人数 (人)		2,791		2,871.2		
観察期間 (日)	平均±標準偏差	181.7 ± 256.5		125.5 ± 181.6		
	中央値	81		56		
		人数	%	人数	%	
性別	男性	1,286	46.11	1,111.9	38.7	0.149
	女性	1,505	53.91	1,759.3	61.3	
年齢 (t ₀ 時点)	0-9	149	5.3	197.6	6.9	0.064
	10-19	423	15.2	594.8	20.7	0.145
	20~29	761	27.3	776.6	27.1	0.005
	30~39	745	26.7	594.5	20.7	0.141
	40~49	448	16.1	420.0	14.6	0.040
	50~59	187	6.7	197.7	6.9	0.007
	60~69	56	2.0	64.0	2.2	0.015
70歳以上	22	0.8	26.0	0.9	0.013	
初回	2005	140	5.0	258.1	9.0	0.156

処方年	2006	275	9.9	313.8	10.9	0.035
	2007	269	9.6	240.8	8.4	0.044
	2008	468	16.8	458.2	16.0	0.022
	2009	784	28.1	770.9	26.9	0.028
	2010	855	30.6	829.5	28.9	0.038
	併用薬 (t_0 の前1 か月間)	高カロリー輸液	11	0.4	32.1	1.1
ステロイド注射		88	3.2	100.1	3.5	0.019
ステロイド内服		58	2.1	46.5	1.6	0.034
インターフェロン		0	0	0.5	0.0	0.019
β 遮断薬		30	1.1	12.8	0.5	0.072
免疫抑制薬		13	0.5	7.5	0.3	0.034
ガチフロキサシン		2	0.1	0.8	0.0	0.020
ペンタミジン		0	0	0.0	0.0	-
フェニトイン		12	0.4	8.6	0.3	0.022
脂質代謝異常薬		45	1.6	57.8	2.0	0.030
抗うつ薬		1231	44.11	339.0	46.6	0.051
サイアザイド系利尿薬		2	0.1	2.3	0.1	0.003
併存疾患 (t_0 以前)		脂質代謝異常	349	12.5	300.3	10.5
	甲状腺機能亢進症	163	5.8	119.5	4.2	0.077
	クッシング症候群	6	0.2	3.6	0.1	0.022
	慢性肝炎	126	4.5	92.6	3.2	0.067
	肝硬変	19	0.7	15.0	0.5	0.021
	慢性膵炎	9	0.3	8.6	0.3	0.004
	原発性アルドステロン症	4	0.1	0.7	0.0	0.042
	先端巨大症	1	0.0	0.0	0.0	0.027
	肝癌	22	0.8	33.7	1.2	0.039
	ソマトスタチノーマ	0	0	0.0	0.0	-
	グルカゴノーマ	0	0	0.1	0.0	0.006
	膵癌	22	0.8	17.7	0.6	0.020
	褐色細胞腫	4	0.1	9.2	0.3	0.037
	ヘモクロマトーシス	0	0	0.4	0.0	0.016
	高血圧	172	6.2	151.9	5.3	0.038
	統合失調症	1,905	68.31	969.9	68.6	0.008
	気分障害	1,486	53.21	436.8	50.0	0.064
	神経症性障害	1,085	38.91	298.9	45.2	0.129
	リスク因子以外の癌	277	9.9	280.7	9.8	0.005

* Standardized mean difference (Standardized difference)

5-3-2-3. 相対リスクの推定

曝露群における総観察人年は1389.2人年、イベント数は14件であった。SMRWによって重み付けした疑似集団の対照群における総観察人年は987.3人年、イベント数は12.3件であった(表5-12)。また、SMRWを重みとした重み付き回帰(Cox比例ハザードモデル)により推定した対照群に対する曝露群の標準化ハザード比とその95%信頼区間を表5-13に示した。標準化ハザード比の点推定値は1を下回っていたが、曝露群と対照群で糖代謝異常の発生リスクに統計的な有意差を認めなかった。

表 5-12. SMRW による重み付け後（疑似集団）のイベント数、総観察期間

	イベント数	総観察人年
対照群 (reference)	12.3	987.3
曝露群	14	1389.2

表 5-13. SMRW を用いた重み付き回帰によるハザード比の推定値

	イベント数	総観察人年	調整 ハザード比	95%信頼区間*
対照群 (reference)	11	683.9	—	—
曝露群	14	1,389.2	0.88	0.28 — 2.80

* ロバスト分散に基づく信頼区間

5-4. 傾向スコアを用いない回帰モデルによる解析

5-4-1. 方法

5-4-1-1. コホートの定義

5-1-1-1 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-4-1-2. 曝露群・対照群の定義

5-1-1-2 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-4-1-3. 解析対象集団

コホートに含まれる全ての対象者を解析対象集団とした。

5-4-1-4. 観察期間の定義

5-1-1-5 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-4-1-5. イベントの定義

5-1-1-6 の項で記載した定義と同一の定義とした。

5-4-1-6. 統計解析

5-4-1-6-1. 患者背景の比較

「5-1-1-3. 傾向スコアの推定とマッチング」の項で示した共変量について、各群における人数と割合を集計した。年齢については、平均値、中央値、標準偏差も併せて算出した。また、比較群間における共変量のバランスを確認するため、SMD を算出した。

5-4-1-6-2. 発生率、相対リスクの推定

発生率や相対リスクの推定には、下記の方法を用いた。

- 粗の発生率：人時間法により、曝露群と対照群の糖代謝異常の粗発生率と 95%信頼区間を算出した。
- 粗の相対リスク：人時間法により、対照群に対する曝露群の粗発生率比と 95%信頼区間を算出した。また、説明変数として曝露変数のみを含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて粗ハザード比とその 95%信頼区間も算出した。
- 調整後の相対リスク：下記に示す変数選択基準によって選択された変数、曝露変数を説明変数として含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて、調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出した。

<変数選択基準>

- 既知の糖代謝異常のリスク因子（潜在的交絡因子）は全てモデルに含める。
- それ以外の因子については、曝露効果の変化量を基準とした変数増加法（Forward Selection method）により変数選択を行う。変数選択の際には、曝露の効果指標の値（例えば、ハザード比、オッズ比等）を 10%以上変化させるか否かを基準とする。
- 非常に相関の強い変数の組 ($r > 0.95$) や臨床的に類似する変数の組が存在する場合には、多重共線性を避けるため、いずれか片方の変数のみを含める。

5-4-2. 結果

5-4-2-1. 解析対象集団の特定

解析対象集団特定までのフロー図を図 5-8 に示した。この追加解析では、コホートに含まれるすべての人（5,920 名）を解析対象集団とした。

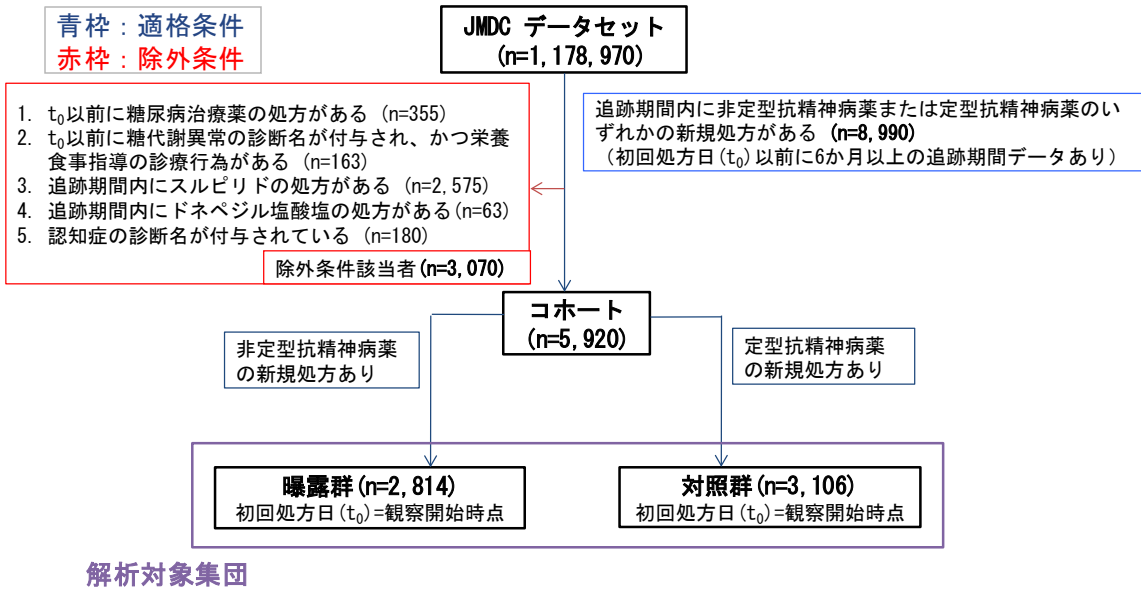


図 5-8. 解析対象集団特定までのフロー図（テーマ1 コホート：従来の回帰モデル）

5-4-2-2. 患者背景の比較

コホート集団に含まれる曝露群と対照群の患者背景は、「5-1-2-2. 患者背景の比較」の項の表 5-3 に示した通りである。

5-4-2-3. 相対リスクの推定

まず、「5-3-1-6-2. 発生率、相対リスクの推定」の項に示した変数選択基準により、最終的なモデルに含める変数を選出した。選出された共変量を下記に示す。

最終的なモデルに含めた共変量

t_0 時点の年齢区分、性別、抗精神病薬の初回処方年、高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド（内服・注射）、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、 β 遮断薬、免疫抑制薬、ガチフロキサシン、フェニトイン、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、グルカゴノーマ、統合失調症

人時間法により推定した曝露群と対照群における糖代謝異常の発生率と 95%信頼区間、対照群に対する曝露群の発生率比とその 95%信頼区間を表 5-14 に示した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した粗ハザード比と調整ハザード比、それぞれの 95%信頼区間を表 5-15 に示した。

粗の発生率比、粗のハザード比、調整ハザード比の点推定値はいずれも1を下回り、曝露群と比較して対照群の糖代謝異常リスクが高い傾向が示されたものの、統計的な有意差を認めなかった。

表 5-14. 人時間法による発生率、発生率比の推定値

	イベント数	総観察人年	発生率 (件/1000人年)	95%信頼区間	発生率比	95%信頼区間
対照群 (reference)	13	698.7	18.61	4.52 – 46.44	—	—
曝露群	14	1397.5	10.02	2.60 – 24.30	0.54	0.25 – 1.15

表 5-15. Cox 比例ハザードモデルによるハザード比の推定値

	イベント数	総観察人年	粗ハザード比	95%信頼区間	調整ハザード比*	95%信頼区間
対照群 (reference)	13	698.7	—	—	—	—
曝露群	14	1397.5	0.60	0.28 – 1.32	0.68	0.24 – 1.90

* t₀時点の年齢区分、性別、抗精神病薬の初回処方年、高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド（内服・注射）、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、β遮断薬、免疫抑制薬、ガチフロキサシン、フェニトインの処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、グルカゴノーマ、統合失調症の病名で調整

5-5. 考察

5-5-1. 非定型抗精神病薬と糖代謝異常（テーマ1）の関連について

検討した上記4種類の解析結果のうち、曝露群と対象群において全ての共変量でSMDの値が0.1を下回り、最も患者背景が類似していた傾向スコアマッチングの手法を適用した解析結果（5-1章）をもとに、非定型抗精神病薬と糖代謝異常の関連について考察を行った。

5-5-1-1. 曝露群と対照群における患者背景の違いについて

本試行調査では、サンプルサイズに依存せずに共変量の分布の違いを群間比較するため、SMDを算出した。マッチング前の曝露群と対照群の患者背景を比較すると、対照群と比較して曝露群の平均年齢は若い結果となったが、これは、非定型抗精神病薬が代謝に悪影響を及ぼしうることが医療従事者に広く認識されており、合併症の多い高齢者では非定型抗精神病薬の処方が避けられたためかもしれない。また、曝露群の

抗精神病薬の初回処方年は対照群と比較して後年に分布していたが、これは非定型抗精神病薬が定型抗精神病薬に比べて販売開始が遅かったためと考えられる。

また、マッチング前の集団においては、34の因子のうち17の因子でSMDの値が0.1を上回っており、2群間で共変量の分布が不均衡であった可能性が示唆された（表5-3）。しかしながら、マッチング後の曝露群と対照群の患者背景を比較した場合には、SMDの値が0.1を上回る因子は存在しておらず、2群間で共変量のバランスがとれていた（表5-4）。このことから、傾向スコアマッチングを行う事で、レセプトデータから測定可能な潜在的交絡因子については適切な調整が可能で、比較可能な2群を作成することが可能であったと考える。

ただし、傾向スコアマッチングでは本来、曝露群に対し対照群をマッチさせることで、曝露群と『曝露群がもし曝露を受けなかった場合の集団』を比較することになるが、今回のケースでは曝露群の傾向スコア及び共変量の分布はマッチング前後で異なっており、マッチが取れた集団での相対リスクを推定していることになるため、今回の傾向スコアマッチングの結果は、統合失調症患者全体の集団において一般化することは難しい可能性もある。

5-5-1-2. 発生率、相対リスクの推定結果について

本試行調査では観察された糖代謝異常のイベント数が少ないために精度が低く、本調査で得られた結果は非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の糖代謝異常リスクについて評価を行うのに十分なデータではないと考えられるが、得られた発生率や相対リスクに対して下記のように考察した。

人時間法により推定したマッチング後の曝露群（非定型抗精神病薬を処方された集団）における発生率は12.22件/1,000人年（95%信頼区間：1.29-39.90）、対照群（定型抗精神病薬を処方された集団）における発生率は14.52件/1,000人年（95%信頼区間：0.67-56.24）であった。米国の調剤請求データ（AdvancePCS）を用いたコホート研究では、非定型抗精神病薬を処方された集団の糖代謝異常の粗発生率は7.5件/1,000人年、定型抗精神病薬を処方された集団の糖代謝異常の粗発生率は11.3件/1,000人年であり[26]、また、米国の3つの健康保険の請求データ（Kaiser Permanente, HealthCore, PharMetrics）を用いたコホート研究では、定型抗精神病薬を処方された集団の糖代謝異常の粗発生率は11.4件/1,000人年、非定型抗精神病薬を処方された集団の糖代謝異常の粗発生率はアリピプラゾールで12.1件/1,000人年、オランザピンで20.6件/1,000人年、クエチアピンで13.3件/1,000人年、リスペリドンで9.8件/1,000人年であった[27]。この2つの研究は、本試行調査と同様に、糖代謝異常のイベントを糖尿病治療薬の処方で定義し、Incident User デザインを用いた研究であり、これらの研究における抗精神病薬処方後の糖代謝異常の発生率と、

今回の調査で得られた抗精神病薬処方後の糖代謝異常の発生率の値では大きな違いは認められなかった。

また、人時間法により推定した発生率比は0.84（95%信頼区間：0.27-2.65）、Cox比例ハザードモデルを用いて推定したハザード比は0.96（95%信頼区間：0.30-3.14）となり、曝露群（非定型抗精神病薬を処方された集団）と対照群（定型抗精神病薬を処方された集団）で糖代謝異常リスクに統計的有意差を認めない結果となった。この結果は、米国の調剤請求データ（AdvancePCS）を用いたコホート研究の結果（定型抗精神病薬群に対する非定型抗精神病薬群の糖代謝異常の発生率比0.86（95%信頼区間：0.60-1.23）[26]）と類似していた。

一方で、米国の公的保険の請求データ（Medicaid）を用いたケースコントロール研究では、定型抗精神病薬に対してクロザピンやオランザピンのリスクが有意に高いことが示され[28]、英国の一般開業医の診療録データ（GPRD）を用いたケースコントロール研究でも、定型抗精神病薬の調整オッズ比よりも非定型抗精神病薬の調整オッズ比のほうが高い値を示していた[29]。しかしながら、これらの研究では、イベントを糖尿病治療薬の処方の有無ではなく、糖尿病の病名の有無等で定義していたことから、本試行調査で捕捉した糖代謝異常とは重症度の異なる糖代謝異常症例を特定していた可能性が考えられ、結果に違いが見られたかもしれない。

重度の糖代謝異常（高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス等）に関しては、定型抗精神病薬の添付文書には記載がなく、非定型抗精神病薬の添付文書においてのみ注意喚起がなされており定型抗精神病薬と比較して非定型抗精神病薬で糖代謝異常リスクが高い可能性が考えられる。しかし、今回は糖尿病治療薬の処方をイベント定義とすることで中等度～重度の糖代謝異常を特定したため、非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬で糖代謝異常リスクに大きな違いを認めなかった可能性もある。さらに、非定型抗精神病薬の中でも、個々の薬剤ごとに糖代謝異常リスクが異なることが示唆されており、米国糖尿病学会と米国精神医学会等のコンセンサス会議においては、クロザピンやオランザピンは他の非定型抗精神病薬と比較して糖尿病リスクは高く、アリピプラゾールやジプラジドンではリスクが低く、リスペリドンやクエチアピンでは糖代謝異常リスクに関して相反する研究結果が得られているとしている[30]。そのため、非定型抗精神病薬を処方された人の集団であっても、処方された薬剤の構成によって、糖代謝異常のリスクが異なっている可能性がある。結果として示していないが、本試行調査の曝露群における非定型抗精神病薬の初回処方薬剤は、リスクが低いとされるリスペリドンが半数以上を占めていたことから、糖代謝異常リスク増加を認めない結果となったかもしれない。

5-5-1-3. 未測定 of 潜在的交絡因子について

本試行調査ではレセプトデータから多くの共変量に関する情報を取得可能であったが、糖代謝異常（糖尿病）発症のリスク因子と考えられている肥満（BMI）や喫煙、飲酒、糖尿病の家族歴や、糖代謝異常との関連が示唆されている経口避妊薬の処方に関する情報は今回用いたレセプトデータから取得することは出来なかった。また、統合失調症患者ではその症状による生活習慣の悪化が糖代謝異常の発生にも関与することが示唆されているが、症状のコントロール状況や重症度等に関連するデータについても、レセプトデータから抽出することは困難であった。これらの潜在的交絡因子による調整を行えなかったことは、本試行調査を含め、レセプトデータを用いた安全性評価の大きな限界と考えられる。

5-5-2. 傾向スコアを用いた交絡調整法、従来の回帰モデルの手法間の結果比較

5-5-2-1. 傾向スコアの推定について

本試行調査では、レセプトデータに含まれる処方情報や傷病情報から、多くの潜在的交絡因子に関する情報を取得することが可能であった。これらのうち、ある一定以上の頻度を持つ共変量をモデルに含め、参考までにモデルのあてはまりの指標であるC統計量を算出したところ、0.87であった。

傾向スコアを推定するモデル（ロジスティック回帰モデル）における各因子の係数の推定値から判断すると、統合失調症の病名の有無、抗うつ薬の処方の有無や年齢等の因子が傾向スコア推定に大きく寄与していた可能性が示唆された（統合失調症の病名や抗うつ薬の処方があり、年齢が若いほど非定型抗精神病薬を処方される確率が高い可能性が考えられた）（表 5-2）。

また、曝露群と対照群に含まれる対象者における傾向スコアの分布は、部分的ではあるが重なりが存在し（図 5-2）、マッチング等の傾向スコアを用いた交絡調整法を適用可能であった。しかしながら、実際には、傾向スコアを用いた解析では、曝露群と対照群でより大きな重なりがあることが望ましいと考えられる。

5-5-2-2. 傾向スコアを用いた手法適用時の共変量のバランスの評価

5-5-1-1.の項にも記載したが、マッチング前の集団においては、34の因子のうち17の因子でSMDの値が0.1を上回っていたのに対し（表 5-3）、マッチング後の曝露群と対照群の患者背景を比較した場合には、SMDの値が0.1を上回る因子は存在していなかった（表 5-4）。しかしながら、マッチング前の曝露群と対照群の傾向スコアの分布の重なりは部分的であったため、マッチングを行う事によりコホートに含まれる人のうち半数以上の人が解析対象から除外されており、これにより曝露効果の推定精度は低下したものと考えられる。

また、コホート集団から、曝露群と対照群の傾向スコアの分布に基づきトリミングを行うことで、各共変量の SMD の値はわずかに減少したが、大きな改善は認められなかった（表 5-7：トリミング後の患者背景）。トリミングを行った集団に対し、傾向スコアの値に基づき層化を行った場合には、共変量の SMD の値は全体的に小さくなったものの、依然として SMD の値が 0.1 を超える因子が層によって 5~15 因子ほど存在していた（表 5-8）。この結果は、傾向スコアによる層化により、比較群間における共変量のバランスをある程度とることが可能であったが、3 分位点の層化では調整が十分でなかったことを示唆するものと考えられる。

SMRW によって重み付けした疑似集団においては、SMD の値が 0.1 より大きな因子も 4 因子存在していたが、コホート集団における SMD の値と比較して大幅に小さくなっており、2 群の共変量の分布は類似したものとなっていた。

また、傾向スコアモデルに含めた因子について、各手法（マッチング、層化解析、SMRW による標準化）適用後の SMD の値を図 5-9 にまとめた。図 5-9 には、上段に SMRW による標準化を適用した場合、下段に傾向スコアマッチングを適用した場合の各共変量の SMD の値を示し、中段には、傾向スコアによる層化を適用した場合における、各層での各共変量の SMD の値を示した。傾向スコアの値に基づく層化を行った場合には、未調整の結果と比較して、全体的に小さい値を示しているものの、マッチングや SMRW による標準化を適用した場合と比較して大きな値を示していた。

5-5-2-3. 各手法間における相対リスク推定値の比較

傾向スコアを用いた交絡調整法を適用した 3 種類の解析と傾向スコアを用いない従来 of 回帰モデルによる解析における調整ハザード比の推定値を比較したところ、傾向スコアを用いた層化解析、従来法である個々の共変量を説明変数としてモデルに含めた多変量回帰モデルを用いた解析において若干ハザード比の値が小さかったものの、リスクの方向は同一であった（表 5-16）。

傾向スコアを用いた層化解析において、各共変量の SMD の値が他の手法（マッチング、SMRW による標準化）と比較して高かったことを考慮すると（図 5-9）、層化解析における相対リスクの値が他の手法の値と異なっていたことは、残差交絡（Within-stratum confounding）によって説明できる可能性がある。特に、「抗うつ薬の処方」、「統合失調症」、「リスク因子以外の癌」等の因子は、傾向スコアによる層化を行った後でも両群で分布が大きく異なり、これらの因子が残差交絡に寄与した可能性が考えられる。Cochran は、5 つあるいは 6 つの層への層化を行うことで、交絡因子の 90% 以上のバイアスを除去できることを示していることから [31]、より細かな層化を行うことで、残差交絡（Within-stratum confounding）の問題を解決できる可能性はあると考えられるが、本試行調査では観察されたイベント数が少なく、これ以上細かな層化は実施困難であった（傾向スコアの 5 分位点をカットオフ値とした層化を行った場

合には、観察イベント数が0となる層が存在し、全体集団における相対リスクの推定は困難であった)。

また、傾向スコアの値に基づいた層化後の各層における調整ハザード比の推定値は、精度が低いと見られ、どの程度信頼できるかは不明であるが、傾向スコアの値が高い層ほど値が高くなっていることから、傾向スコアの値は曝露因子に対する効果指標の修飾因子であった可能性が考えられた(表5-9、表5-10)。解析対象集団は、マッチング、層化解析、SMRWによる標準化の各手法間で異なるため、効果指標の修飾が存在していた場合には、相対リスクの推定値に違いが見られたとしても不自然ではないと考える。

従来の個々の共変量を説明変数とする多変量回帰モデルを用いた解析を行った場合においても、他の解析結果と比較してハザード比の値が若干小さい値となっていたが、この解析では観察されたイベント数に対して説明変数が多く、得られた推定結果は不安定であったと考えられる。しかし、傾向スコアを用いた交絡調整法において、2群間の共変量のバランスがとれていた手法ほど調整ハザード比が1(Null)に近づいたことを考慮すると、この解析においても残差交絡が生じていた可能性が考えられる。

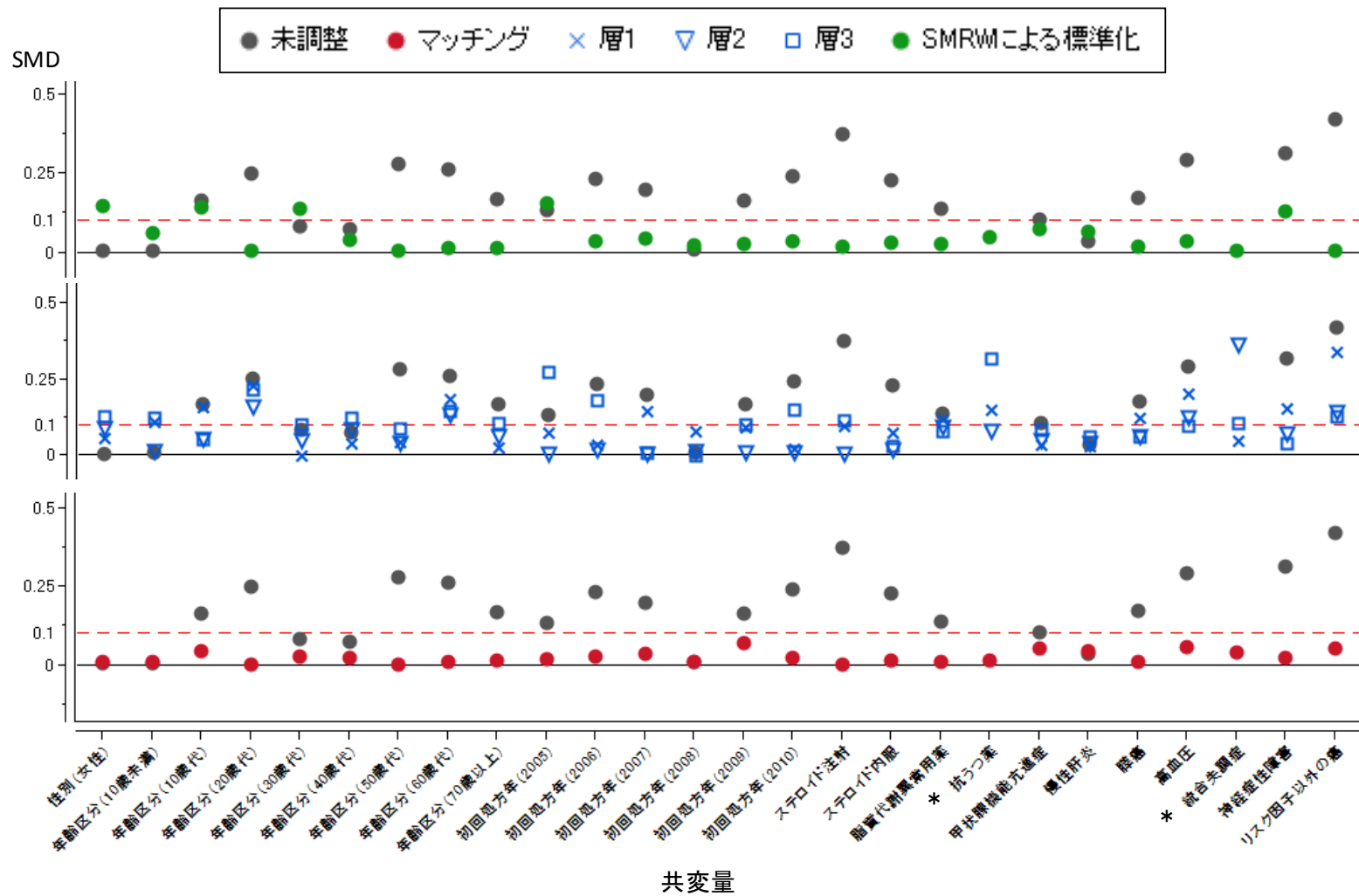


図 5-9. 各手法適用時の共変量のバランス (*未調整の SMD の値は 0.5 より大きく、グラフ上では示せていない)

表 5-16. ハザード比推定値のまとめ

適用した手法	解析対象 集団の人数 (人)	曝露群 イベント数	曝露群総 観察人年	対照群 イベント 数	対照群総 観察人年	ハザード 比	95%信頼区間
マッチング	2,356	7	572.9	5	344.4	0.96	0.30 – 3.14
層化解析	5,799	14	1,389.2	11	683.9	0.72*	0.26 – 1.97
SMRWによる標準化	5,799	14	1,389.2	11	683.9	0.88	0.28 – 2.80**
従来の回帰モデル	5,920	14	1,397.5	13	698.7	0.68	0.24 – 1.90

* 層共通のハザード比

** ロバスト分散に基づく信頼区間

5-5-3. レセプトデータにおける傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性について

今回のケースでは、個々の共変量に関する情報の妥当性については明確ではないものの、多くの潜在的交絡因子に関する情報をレセプトデータの処方情報や傷病情報から収集可能であった。また、推定した傾向スコアモデルのあてはまりの指標であるC統計量は比較的高い値を示し、傾向スコアマッチングやSMRWによる標準化を行った解析では比較する2群の共変量の分布は類似しており、傾向スコアモデルに含めた因子に関して適切な調整が可能であったと考えられた。傾向スコアによる層化解析についても、イベント数が多い場合に、より細かな層化を実施すれば、比較可能な集団を作成することが可能と推察される。さらに、推定した相対リスクの値は傾向スコアを用いた各手法間で概ね類似していた。これらの点を総合的に評価すると、傾向スコアを用いた交絡調整法は、レセプトデータを用いた医薬品有害事象リスク評価に適用可能な手法と考えられる。

しかしながら、本試行調査では傾向スコアを推定するモデルにはレセプトデータで測定可能な潜在的交絡因子のみを含めているため、当該データソースから測定不可能な潜在的交絡因子の影響を直接的に調整出来ていない。また、レセプトデータに含まれる傷病名の妥当性については、現時点において十分に検討されていないため、レセプト上の傷病の有無を共変量として用いることで、潜在的交絡因子がどの程度調整できているかは不明である。これらの点は、傾向スコアを用いた交絡調整法に限らず、レセプトデータのみを用いた調査を実施する上での共通の限界と考えられる。

傾向スコアを用いた交絡調整法において、このような取得困難な潜在的交絡因子の問題に対するいくつかの対処法が提案されている。レセプトデータに含まれる一部の

対象者において、より多くの共変量に関する情報が外部のデータソースとして存在する場合

、傾向スコアキャリブレーション（傾向スコア較正）を実施することで、未測定の潜在的交絡因子の問題にある程度対処できる可能性がある[32]。あるいは、レセプトデータ内で取得困難な潜在的交絡因子の代わりに、レセプトデータ内で取得可能なそれらの因子の代理指標（proxy）を用いた調整を行うことで、未測定の交絡因子の影響を調整する High-dimensional propensity score 法も、他のデータソースとはリンクージが困難な状況では有用であるかもしれない[33]。

以上、検討項目①ではレセプトデータにおける傾向スコアを用いた交絡調整法の活用可能性について考察を行ったが、これらの考察は1つの適用事例に基づくものであるため、同手法の活用可能性については、様々な事例に適用することで引き続き検討する必要があると思われる。

6. 検討項目②薬剤疫学デザインにおける妥当な定義・条件の検討

検討項目②「薬剤疫学デザインにおける妥当な定義・条件の検討」では、テーマ1「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」のコホートデザイン、NCCデザイン、テーマ2「サアザイド系利尿薬と糖代謝異常」のNCCデザインを用いて、各種定義を変更した解析を実施し、レセプトデータを用いて医薬品処方後の有害事象リスク評価を行う上で、妥当な定義・条件の検討を行った。具体的な方法としては、ある特定の定義を用いた解析を主要解析として設定し、コホート、曝露、イベント等の各種定義を変更した解析を追加解析として実施し、主要解析と追加解析の結果を比較した。

6-1. テーマ1コホートデザイン

5-1.の項に示した傾向スコアマッチングを用いた解析を主要解析とし、主要解析のデザインのうち、コホートやイベント、観察期間の定義等を変更した解析、傾向スコアモデルに含める変数選択基準を変更した解析、マッチングの際の許容範囲（Caliper）を変更した解析等を追加解析として実施した。実施した追加解析は下記の通りである。

- 追加解析① コホートの除外基準（イベントの既往）を変更した解析
- 追加解析② コホートの除外基準（スルピリドの処方）を変更した解析
- 追加解析③ イベント定義を変更した解析
- 追加解析④ 観察期間の定義を変更した解析
- 追加解析⑤ 医科レセプトにおける日付の設定方法を変更した解析
- 追加解析⑥ 傾向スコアモデルに含める変数選択基準を変更した解析
- 追加解析⑦ マッチングの際の許容範囲（Caliper）を変更した解析

6-1-1. 主要解析の方法

「5-1. 傾向スコアマッチングを用いた解析」の方法を参照。

6-1-2. 主要解析の結果

「5-1. 傾向スコアマッチングを用いた解析」の結果を参照。

6-1-3. 主要解析の考察

「5-5-1. 非定型抗精神病薬と糖代謝異常（テーマ1）の関連について」の項を参照。

6-1-4. 追加解析の方法

6-1-4-1. 追加解析①コホートの除外基準（イベントの既往）の変更

主要解析では、曝露またはイベントのいずれかを特定する際に医科レセプトの発行年月の15日として設定した処方日を用いたが、実際には同月に生じた曝露開始とイベント発生との真の時間的前後関係は不明である。そこで、曝露とイベントの真の時間的前後関係が不明な対象者を除外するため、コホートの除外基準を下記のように変更した解析を実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

コホートの除外基準

【変更前】抗精神病薬の初回処方日以前（初回処方日と同日を含む）に糖尿病治療薬（別添1・表2）が処方された人、あるいは糖代謝異常の病名（別添2・表1）が付与され、かつ栄養食事療法（別添3・表1）を受けた人

【変更後】抗精神病薬の初回処方のあった月あるいはそれ以前に糖尿病治療薬（別添1・表2）が処方された人、あるいは糖代謝異常の病名（別添2・表1）が付与され、かつ栄養食事療法（別添3・表1）を受けた人

6-1-4-2. 追加解析②コホートの除外基準（スルピリドの処方）の変更

主要解析では、コホートの患者背景を揃える目的で統合失調症以外の適応も持つ抗精神病薬であるスルピリドを処方された対象者を除外したが、スルピリドを処方された人が他の抗精神病薬を処方された人と比較して背景因子に違いがあったか否かを確認するため、コホートの適格基準、除外基準を下記のように変更した解析を実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

コホートの適格基準

【変更前】非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬（別添1・表1）を新規に処方された人

【変更後】非定型抗精神病薬またはスルピリドを含む定型抗精神病薬（別添1・表1、別添1・表3）を新規に処方された人

コホートの除外基準

【変更前】追跡期間内にスルピリドが処方された人

【変更後】なし

6-1-4-3. 追加解析③イベント定義の変更

主要解析では、イベントを糖尿病治療薬の処方として定義したが、イベント定義に傷病名を用いた場合の影響を評価するため、イベントを糖代謝異常に関連する病名を用いて定義した解析も実施した。変更点は下記に示す通りで、その他の定義は主要解析と同一とした。

イベントの定義

【変更前】観察開始時点以後の糖尿病治療薬（別添1・表2）の処方と定義し、糖尿病治療薬の初回処方日をイベント発生日とする

【変更後】観察開始時点以後の糖代謝異常の病名付与（別添2・表1）と定義し、糖代謝異常の病名が初めて付与された日をイベント発生日とする

6-1-4-4. 追加解析④観察期間の定義の変更

主要解析では、他のクラスの抗精神病薬への切り替え・追加があった場合、その時点を観察終了と定義しているが、他のクラスの抗精神病薬への切り替え・追加がイベント発生率を変化させるか否かを検討する目的で、下記の通り観察期間の定義を変更した解析（別のクラスの薬剤への切り替えまたは追加があった時点を打ち切りとしない解析）を実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

観察期間（観察終了）の定義

【変更前】追跡期間の終了、注目クラスの薬剤の処方継続期間の終了、イベント発生、別のクラスの薬剤への切り替えまたは別のクラスの薬剤の追加のうち、最も早い時点

【変更後】追跡期間の終了、抗精神病薬（非定型及び定型抗精神病薬）の処方継続期間の終了、イベント発生のうち、最も早い時点

6-1-4-5. 追加解析⑤医科レセプトにおける日付の設定方法の変更

主要解析では、医科レセプトにおける医薬品処方日と診療行為の実施日をレセプト発行年月の15日として設定したが、設定方法の変更による影響を調べるため、レセプト発行年月の1日あるいは月末日として設定した解析を追加解析として実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

レセプト発行年月の1日と設定した解析を追加解析⑤-1、月末日と設定した解析を追加解析⑤-2とした。

6-1-4-6. 追加解析⑥傾向スコアモデルに含める変数選択基準の変更

主要解析では、コホート集団において2%~98%の頻度で存在する共変量を傾向スコアモデルに含めたが、コホート集団における存在頻度の少ない共変量が解析結果に及ぼす影響を調べるため、その頻度の基準を下記のように変更した追加解析を実施した。その他の定義については主要解析と同一とした。

傾向スコアを推定するモデルに含める変数選択基準

【変更前】コホート集団において2%~98%の頻度で存在するもの

【変更後】コホート集団において1%~99%の頻度で存在するもの

6-1-4-7. 追加解析⑦マッチングの際の許容範囲（CALIPER）の変更

主要解析では、マッチング時における許容範囲（Caliper）は傾向スコアのlogit変換値の標準偏差の0.2倍としたが、下記に示す通り、Caliperとしてより広い定義を用いた追加解析を実施した。その他の定義については主要解析と同一とした。

マッチングの際の許容範囲（Caliper）

【変更前】傾向スコアのlogit変換値の標準偏差の0.2倍

【変更後】傾向スコアのlogit変換値の標準偏差の0.5倍

6-1-5. 追加解析の結果

6-1-5-1. 追加解析①~⑦の結果のまとめ

追加解析①~⑦の結果について、コホート、曝露群、対照群、解析対象集団の人数、傾向スコアモデルのC統計量、イベント数、総観察人年、Cox比例ハザードモデルにより推定した調整ハザード比と95%信頼区間を表6-1にまとめた。主要解析の結果と比較して、追加解析②のコホートの除外基準（スルピリドの処方）を変更した解析、追加解析③のイベント定義を変更した解析、追加解析⑤の医科レセプトにおける日付の設定方法を変更した解析では調整ハザード比の点推定値に変化を認めた。

表 6-1. 追加解析①～⑦の結果まとめ（テーマ1 コホート）

変更内容	コホートの人数	曝露群の人数	対照群の人数	解析対象集団の人数*	C 統計量	曝露群イベント数	曝露群観察人年	対照群イベント数	対照群観察人年	ハザード比**	95%信頼区間
主要解析 -	5,920	2,814	3,106	2,356 (1,178 ペア)	0.879	7	572.9	5	344.4	0.96	0.30-3.14
追加解析① コホート除外基準 (イベントの既往)	5,917	2,811	3,106	2,350 (1,175 ペア)	0.879	5	570.8	5	343.9	0.64	0.18-2.22
追加解析② コホート除外基準 (スルピリドの処方)	17,653	3,033	1,4620	2758 (1,379 ペア)	0.893	5	669.2	7	440.0	0.48	0.15-1.53
追加解析③ イベント定義	5,080	2,433	2,647	2048 (1,024 ペア)	0.876	76	443.0	23	290.3	2.64	1.65-4.22
追加解析④ 観察期間の定義	5,920	2,814	3,106	2356 (1,178 ペア)	0.879	11	662.1	5	431.7	1.58	0.54-4.58
追加解析⑤-1 医科レセプト_設定1日	5,917	2,804	3,113	2656 (1,328 ペア)	0.86	7	647.5	5	373.6	0.84	0.26-2.69
追加解析⑤-2 医科レセプト_設定月末	6,027	2,854	3,173	1926 (963 ペア)	0.905	4	472.9	6	289.2	0.49	0.14-1.76
追加解析⑥ モデルに含める変数選択 基準	5,920	2,814	3,106	2352 (1,176 ペア)	0.88	7	571.0	5	341.9	0.96	0.30-3.06
追加解析⑦ マッチング時の許容範囲	5,920	2,814	3,106	2478 (1,239 ペア)	0.879	7	606.9	5	363.4	0.97	0.30-3.08

* 括弧内は傾向スコアマッチングにより得られたマッチングペア数を示す

** 傾向スコアマッチングによる調整済みの値

6-1-6. 追加解析の考察

6-1-6-1. 主要解析の結果との違いについて

追加解析①～⑦の結果と主要解析の結果を比較することにより、各種の定義変更が結果に及ぼす影響について以下のように考察した。

追加解析①では、抗精神病薬の初回処方であった月に糖代謝異常が生じた症例を、曝露とイベントの時間的な順序にかかわらず除外した解析を行った。これは、医科レセプトの処方日、診療行為実施日を設定することに起因する不確かさを排除する目的で実施したが、この定義の変更によってコホートから除外されたのは曝露群に該当する3名であり、そのうち2名は観察期間中に糖代謝異常のイベントを発現した症例であったことから、相対リスクの点推定値は小さくなった。ここで除外された3名は、曝露開始から1か月以内に糖代謝異常が発生した可能性と、曝露開始前の同月に糖代謝異常が発生していた可能性が考えられる。後者であった場合は、主要解析において、糖代謝異常の既往のある症例が解析対象集団に含まれたことで、新規の糖代謝異常発生リスクの推定にバイアスが生じていた可能性が示唆される。

追加解析②では、スルピリドを解析対象薬に含め、スルピリドの処方があった人をコホートから除外しない解析を行った。この解析は、スルピリドを処方された人と他の抗精神病薬を処方された人で背景因子に違いがあるか、統合失調症の適応に対してスルピリドを処方された対象者を除外することがバイアスになるかを検討するために実施した。スルピリドを解析対象に含めることで、対照群に該当する人数は主要解析の4倍以上になった。しかしながら、対照群の傾向スコアの値は、スコアが低い側（定型抗精神病薬を処方される確率が高い側）に偏って分布しており、主要解析における対照群の傾向スコアの分布とはかなり異なっていたことから、統合失調症以外の適応に対してスルピリドを処方された異質な集団が多く存在していた可能性がある。傾向スコアマッチングを行うことによりこれらの異質な集団の大部分は解析対象集団から除外されたと考えられるが、相対リスクの値が主要解析よりも低かったことから、曝露群に含まれる集団と患者背景が類似したスルピリド使用者集団では、糖代謝異常のリスクが高かった可能性も考えられる。

追加解析③では、イベントの定義として糖代謝異常に関連する病名を用いた解析を行った。その結果、観察されたイベント数は非常に多くなり、相対リスクの値から、対照群（定型抗精神病薬の処方のある人）よりも曝露群（非定型抗精神病薬の処方のある人）で糖代謝異常リスクが高いことが示唆された。この結果が得られた理由としては、薬物治療を必要としない糖代謝異常の発生が非定型抗精神病薬を処方された人に多かったとも考えられるが、非定型抗精神病薬による糖代謝異常リスクが医療従事者に広く認識されていることにより、定型抗精神病薬を処方された患者と比較して血糖値やHbA1c等の検査を目的とした病名が付与された可能性が考えられる。

追加解析④では、複数のクラスの抗精神病薬の使用がイベント発生率の増加につながるか否か、また、別のクラスの薬剤の切り替えや追加に関する打ち切りが“情報のある打ち切り（informative censoring）”かどうかを検討するため、他のクラスの薬剤への切り替え・追加があった場合を打ち切りとせず、何らかの抗精神病薬の処方を継続している限り観察を継続する解析を実施したところ、調整ハザード比は1.58

（95%CI:0.54–4.58）と主要解析よりも高くなった。この観察期間の定義の変更により、総観察期間は両群で増加したが、イベント数は曝露群で4件増加したのみであった。この4件について、糖代謝異常のイベント発現までの抗精神病薬の処方の変化を確認したところ、4件中3件では非定型抗精神病薬の処方期間中に定型抗精神病薬を短期間併用（頓服処方）後、再び非定型抗精神病薬のみで治療を継続中にイベントが発現していた。残りの1件では、非定型と定型抗精神病薬を併用中にイベントが発現していた。そのため、今回の解析では非定型と定型抗精神病薬の併用が糖代謝異常リスクを増加させたというよりも、定型抗精神病薬の頓服処方があった場合を打ち切りとすることで、非定型抗精神病薬の糖代謝異常リスクを過小評価した可能性がある。また、定義を変更することにより増加した4例のイベント発現症例においては、非定型抗精神病薬を中止せず、定型抗精神病薬を上乗せするといった処方状況であったことから、糖代謝異常の前駆症状が見られた際に非定型抗精神病薬から定型抗精神病薬に切り替えるといった informative な打ち切りが生じた可能性は低いと考える。

追加解析⑤は、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日の設定方法の変更が結果に及ぼす影響を調べるために実施したが、設定方法を変更することで、解析対象集団の人数や相対リスクの値に変化が認められた。この結果より、設定方法を変更することにより解析対象者の共変量の分布が変化し、推定される傾向スコアの値が変化することで相対リスクの推定値に大きな影響を与えた可能性が示唆された。

追加解析⑥では、傾向スコアモデルに含める変数の選択基準（コホート集団における頻度）を変更し、追加解析⑦では、傾向スコアマッチングの際の許容範囲

（Caliper）を変更した解析を実施したが、解析対象集団の人数や相対リスクの値は主要解析とほぼ同様であった。これらの結果より、傾向スコアモデルに含める変数選択基準（コホート集団における頻度）やマッチングの際の許容範囲等の条件に関しては、薬剤疫学研究で広く用いられているような基準を使用する限り、結果に大きな影響を与えない可能性が示唆された。

6-2. テーマ 1 NCC デザイン

6-2-1. の項に示すコホート、ケース、コントロール、曝露の特定の定義を用いた解析を主要解析とし、主要解析のデザインのうち、コホート、ケースの定義を変更した

解析、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日の設定方法を変更した解析、ケースとコントロールのマッチング比を変更した解析等を追加解析として実施した。実施した追加解析は下記の通りである。

追加解析① コホートの適格基準を変更した解析

追加解析② コホートの除外基準（スルピリドの処方）を変更した解析

追加解析③ ケースの適格基準を変更した解析

追加解析④ ケースの除外基準（Index date と同日の曝露開始）を変更した解析

追加解析⑤ 医科レセプトにおける日付の設定方法を変更した解析

追加解析⑥ マッチング比を変更した解析

6-2-1. 主要解析の方法

6-2-1-1. コホートの定義

<適格基準>

非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬（別添1・表1）を新規に処方されていることをコホートの適格基準とした。ただし、抗精神病薬の初回処方日以前に6か月間以上の追跡期間データが存在する場合を抗精神病薬の新規の処方と定義した。また、その際には、非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬のいずれかを新規に処方された人のみを含め、両方のクラスの抗精神病薬を同日に処方された人は含めないこととした。

<除外基準>

「5-1-1-1. コホートの定義」の項で記載した理由と同様の理由により、スルピリドを調査対象外の抗精神病薬（別添1・表3）とし、追跡期間内にスルピリドが処方された人、追跡期間内にアルツハイマー型認知症治療薬（別添1・表4）が処方された人、認知症の病名（別添2・表2）が付与された人をコホートより除外した。

6-2-1-2. ケースの定義

<適格基準>

コホートに含まれる集団のうち、糖尿病治療薬（別添1・表2）が処方された人をケースとし、糖尿病治療薬の初回処方日を各ケースのIndex date と定義した。

<除外基準>

新規の糖代謝異常の発生を捕捉し、かつ全ての対象者に対して曝露の有無を最低でも6か月間以上観察するため、Index date 以前に6か月以上の追跡期間データがない人はケース集団から除外した。また、抗精神病薬の処方開始と同日に発生した糖代謝

異常は、潜在的な糖代謝異常が受診により顕在化した等、抗精神病薬との関連性は低いと考えられるため、Index date と同日に抗精神病薬の初回処方がある人も除外した。

6-2-1-3. コントロールの定義

コントロール候補は、各ケースの Index date 時点における非ケース集団から、時点マッチング（Calendar-time を軸としたリスクセットサンプリング[34]）を行うことにより抽出した。マッチング因子は Index date 時点の年齢、性別、とし、ケースに対して最大数のコントロール候補をマッチングした。なお、マッチングの際の許容範囲は、性別については完全一致とし、Index date 時点の年齢については±3歳を条件とした。その際、ケースの Index date をコントロール候補に付与し、ケースと同じ除外基準を適用した。これらの除外基準により除外されなかった人の中から、ケース：コントロール = 1：4 となるように再度、コントロールの抽出を行った。

6-2-1-4. 解析対象集団

上述の定義によって抽出されたケース集団とコントロール集団を解析対象集団とした。また、解析対象集団特定までのながれを図 6-1 に示した。

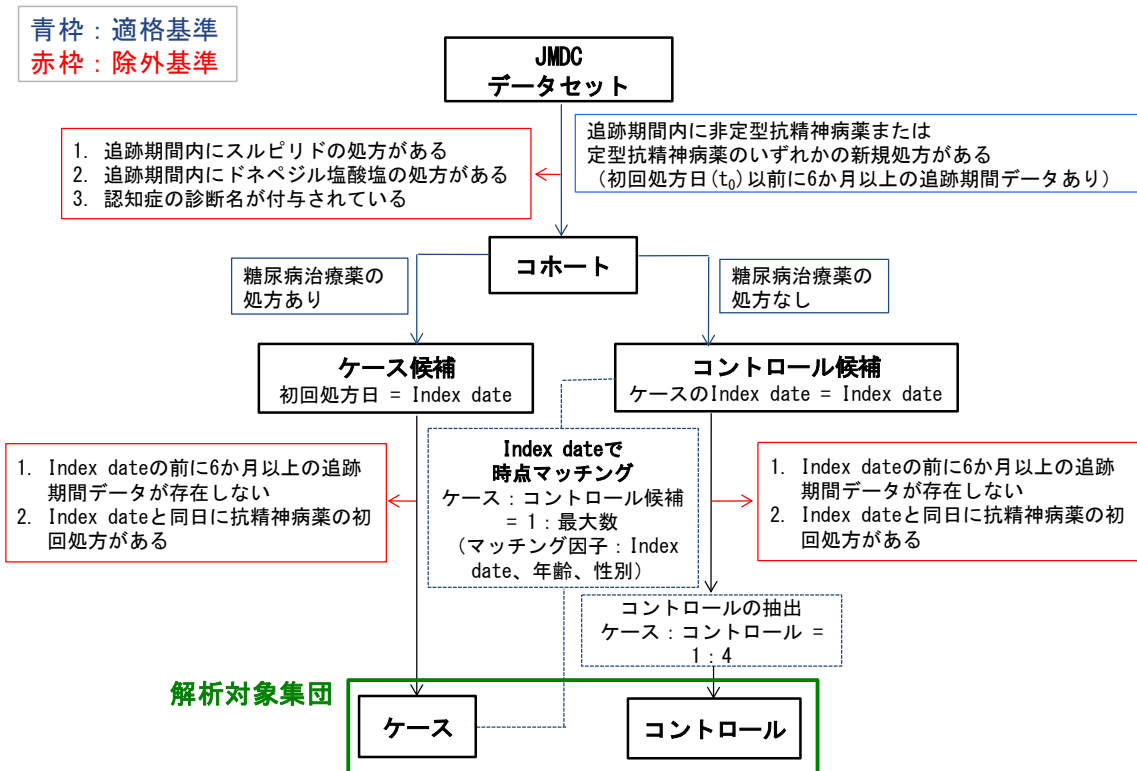


図 6-1. 解析対象集団特定までのながれ（テーマ 1 NCC デザイン：主要解析）

6-2-1-5. 曝露の定義

6-2-1-5-1. 処方継続期間の集計

「5-1-1-5-1. 処方継続期間の集計」の項で示した方法により、抗精神病薬の処方継続期間を集計した。集計単位としては、全ての抗精神病薬単位、非定型抗精神病薬、定型抗精神病薬のクラス単位、各々の成分単位で集計した。全ての抗精神病薬単位の集計では、他のクラスの薬剤への切り替えがあった場合も処方継続とし、クラス単位の集計では、同一クラスの他の成分への切り替えがあった場合も処方継続として扱った。

6-2-1-5-2. 曝露区分の設定

集計した抗精神病薬の処方継続期間と Index date の時間関係により、以下のように曝露区分を設定した。ただし、1 か月は 30 日として計算した。曝露区分の概略図を図 6-2 に示した。

- 「処方中」：Index date に曝露あり（処方継続期間が Index date をまたぐ）
- 「処方終了直後」：Index date の前 5 か月の期間内に曝露あり
- 「処方終了後」：Index date の 5 か月以上前に曝露あり
- 「処方なし」：Index date 以前に曝露なし

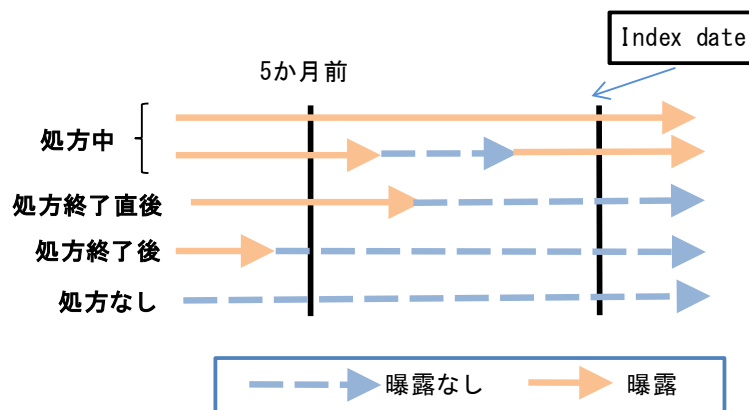


図 6-2. 曝露区分の概略図（テーマ 1 NCC デザイン）

全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析では上記の曝露区分を用い、クラス別（非定型・定型）の曝露に着目した解析では、「処方中」、「処方終了直後」、「処方終了後」の各曝露区分をさらに「非定型+定型」、「非定型」、「定型」の3つの区分に

細分化した。成分別の曝露に着目した解析では、「処方中」の曝露区分を抗精神病薬の成分ごとの区分に細分化した。

また、「処方中」の曝露区分を「曝露期間」の長さ別、「1日あたりの平均処方量」別に細分化した曝露カテゴリも作成した。「曝露期間」は Index date 直近の処方継続期間の長さ（日数）として集計し、「1日あたりの平均処方量」は Index date 直近の処方継続期間における抗精神病薬の総処方量を曝露期間の日数で除することで算出した。抗精神病薬の処方量は、稲垣氏・稲田氏による 2008 年版のクロルプロマジン等価換算表[35]、持続性抗精神病薬の等価換算[36]をもとにクロルプロマジン換算値として集計した。

6-2-1-6. 統計解析

SAS®9.2 を用いて以下に示す解析を行った。

6-2-1-6-1. 患者背景の比較

下記に示した各共変量について、ケース集団とコントロール集団の各集団における人数と割合を集計した。Index date 時点の年齢については、平均値、中央値、標準偏差も併せて算出した。また、年齢、性別以外の因子については、年齢・性別調整オッズ比とその 95%信頼区間も算出した。

- Index date 時点の年齢（年齢区分）、性別
- 糖代謝異常のリスク因子と考えられる薬剤の処方[10, 17, 18]（別添 1・表 5）
（Index date の前 1 か月以内の処方の有無）
 - 高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド（内服・注射）、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、β遮断薬、免疫抑制薬、ガチフロキサシン、ペンタミジン、フェニトイン、抗うつ薬、脂質代謝異常薬
- 糖代謝異常のリスク因子と考えられる疾患[14, 18]（別添 2・表 3）（Index date 以前の病名の有無）
 - 高血圧、脂質代謝異常、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ
- 抗精神病薬の処方選択に影響を与える可能性のある疾患（別添 2・表 4）（Index date 以前の病名の有無）
 - 統合失調症、気分障害、神経症性障害、上述の糖代謝異常のリスク因子以外の癌

6-2-1-6-2. 相対リスクの推定

全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析では、条件付ロジスティック回帰モデルを用いて、「処方なし」に対する「処方中」、「処方終了直後」、「処方終了後」の各曝露区分の年齢・性別調整オッズ比と95%信頼区間を算出した。また、下記に示す変数選択基準によって選出した変数と曝露変数を説明変数として含めた条件付ロジスティック回帰モデルを用いて、調整オッズ比と95%信頼区間も算出した。また、「処方中」の曝露区分を曝露期間の長さ別、1日あたりの平均処方量別に細分化した曝露カテゴリを用いて、「処方なし」に対する各曝露区分の年齢・性別調整オッズ比と調整オッズ比、その95%信頼区間も併せて算出した。

<変数選択基準>

- 既知の糖代謝異常のリスク因子（潜在的交絡因子）は全てモデルに含める。
- それ以外の因子については、曝露効果の変化量を基準とした変数増加法（Forward selection method）により変数選択を行う。変数選択の際には、曝露の効果指標の値を10%以上変化させるか否かを基準とする。
- 非常に相関の強い変数の組（ $r > 0.95$ ）や臨床的に類似する変数の組が存在する場合には、多重共線性を避けるため、いずれか片方の変数のみを含める。

さらに、クラス別（非定型・定型）、成分別の抗精神病薬の曝露に着目した解析でも、条件付ロジスティック回帰モデルを用いて、「処方なし」に対する各曝露区分の年齢・性別調整オッズ比と調整オッズ比、その95%信頼区間を算出した。

6-2-2. 主要解析の結果

6-2-2-1. 解析対象集団の特定

解析対象集団特定までのフロー図を図6-3に示した。JMDCデータベースに含まれる1,178,970名の対象者のうち、コホートの適格基準を満たし、除外基準に該当しなかった6,271名の対象者がコホート集団として特定された。そのうち、糖尿病治療薬が処方されたケース候補374名を特定し、ケースの除外基準に該当しない195名をケース集団とした。その後、各ケースのIndex dateにおけるリスクセットの中から、Index date時点の年齢と性別をマッチング因子としたマッチングを行い、コントロール候補41,819名（延べ人数）を特定した。続いて、除外基準に該当しないコントロール候補の中から、ケース：コントロールの比が1：4になるようにランダムサンプリングを行い、コントロール集団780名を特定し、抽出されたケース集団とコントロール集団を合わせて解析対象集団とした。

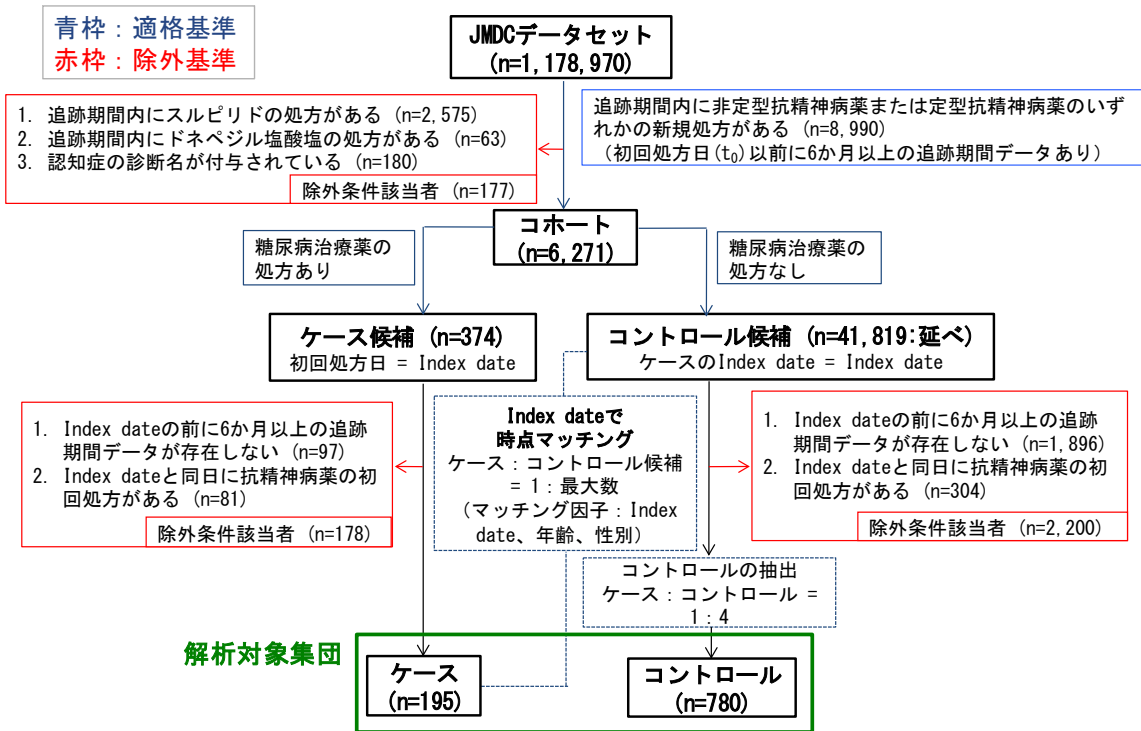


図 6-3. 解析対象集団の特定 (テーマ1 NCC デザイン：主要解析)

6-2-2-2. 患者背景の比較

特定したケース集団とコントロール集団の患者背景を表 6-2 に示した。マッチング因子である Index date 時点の年齢と性別の分布は、ケース集団とコントロール集団でほぼ一致していた。また、全体的に、コントロール集団と比較してケース集団で測定した共変量の頻度が高く、その大部分については、年齢・性別調整オッズ比の点推定値が 1 を上回っていた。

表 6-2. ケース集団とコントロール集団の患者背景

		ケース		コントロール		OR*	95%CI	
人数 (人)		195		780				
		人数	%	人数	%			
性別	男性	116	59.5	464	59.5	-	-	
	女性	79	40.5	316	40.5	-	-	
年齢 (Index date 時点)	0-9	5	2.6	20	2.6	-	-	
	10-19	3	1.5	12	1.5	-	-	
	20~29	9	4.6	36	4.6	-	-	
	30~39	28	14.4	112	14.4	-	-	
	40~49	42	21.5	168	21.5	-	-	
	50~59	63	32.3	252	32.3	-	-	
	60~69	31	15.9	123	15.8	-	-	
	70 歳以上	14	7.2	57	7.3	-	-	
		平均±標準偏差 中央値	49.5 ± 15.1 52		49.5 ± 15.1 52		-	-
併用薬 (Index date の前 1 か月)	高カロリー輸液	22	11.3	3	0.4	29.33	8.78 - 98.00	
	ステロイド注射	47	24.1	41	5.3	5.74	3.60 - 9.18	
	ステロイド内服	17	8.7	24	3.1	3.06	1.59 - 5.89	
	インターフェロン	0	0	1	0.1	-	-	
	β遮断薬	14	7.2	26	3.3	2.21	1.14 - 4.29	
	免疫抑制薬	9	4.6	1	0.1	36.00	4.56 - 284.15	
	ガチフロキサシン	0	0	0	0	-	-	
	ペンタミジン	1	0.5	0	0	-	-	
	フェニトイン	2	1.0	3	0.4	2.67	0.45 - 15.96	
	脂質代謝異常薬	45	23.1	43	5.5	5.19	3.25 - 8.29	
	抗うつ薬	30	15.4	84	10.8	1.56	0.97 - 2.50	
	サイアザイド系 利尿薬	4	2.1	9	1.2	1.83	0.54 - 6.14	
	併存疾患 (Index date 以前)	脂質代謝異常	81	41.5	201	25.8	2.09	1.50 - 2.93
		甲状腺機能亢進症	19	9.7	38	4.9	2.10	1.18 - 3.74
クッシング症候群		2	1.0	1	0.1	8.00	0.73 - 88.23	
慢性肝炎		28	14.4	48	6.2	2.65	1.59 - 4.42	
肝硬変		14	7.2	13	1.7	5.02	2.21 - 11.40	
慢性膵炎		5	2.6	3	0.4	6.67	1.59 - 4.42	
原発性 アルドステロン症		2	1.0	0	0	-	-	
先端巨大症		0	0	0	0	-	-	
肝癌		15	7.7	32	4.1	1.97	1.04 - 3.75	

ソマトスタチノーマ	0	0	0	0	-	-	
グルカゴノーマ	0	0	0	0	-	-	
膵癌	22	11.3	19	2.4	4.95	2.62 - 9.35	
褐色細胞腫	3	1.5	1	0.1	12.00	1.25 - 115.36	
ヘモクロマトーシス	1	0.5	0	0	-	-	
高血圧	77	39.5	205	26.3	2.00	1.40 - 2.85	
統合失調症	46	23.6	148	19.0	1.34	0.91 - 1.98	
気分障害	55	28.2	226	29.0	0.96	0.67 - 1.38	
神経症性障害	45	23.1	151	19.4	1.27	0.86 - 1.87	
リスク因子以外の癌	84	43.1	214	27.4	2.20	1.55 - 3.13	

* 年齢・性別調整オッズ比 (単変量解析)

6-2-2-3. 相対リスクの推定

全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析として、「処方なし」に対する各曝露区分の年齢・性別調整オッズ比と95%信頼区間、調整オッズ比と95%信頼区間を算出し、その結果を表6-3に示した。調整オッズ比の算出の際には、「6-2-1-6-2. 相対リスクの推定」の項に示した変数選択基準を満たした下記の変数を説明変数としてモデルに含めた。

モデルに含めた共変量

高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド (内服・注射)、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、β遮断薬、免疫抑制薬、フェニトイン、脂質代謝異常薬の処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、気分障害の病名

全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析では、「処方なし」に対する「処方中」の調整オッズ比の点推定値は1.20となったが、その95%信頼区間は1をまたいでおり、統計学的な有意差を認めなかった。また、抗精神病薬の「処方中」曝露を曝露期間の長さによりカテゴリ分けした解析においては、「処方なし」に対する曝露期間が1年未満の「処方中」曝露の調整オッズ比の点推定値は1.30であったのに対し、曝露期間が1年以上の「処方中」曝露の調整オッズ比の点推定値は0.81であった。さらに、抗精神病薬の「処方中」曝露を1日あたりの平均処方量によってカテゴリ分けした解析においては、「処方なし」に対する1日処方量が100 mg/day未満の「処方中」曝露の調整オッズ比は0.99であったのに対し、1日処方量が100mg/day以上の「処方中」曝露の調整オッズ比は1.62であった。

また、結果の表には示していないが、「処方中」の曝露区分に該当する人の曝露期間の長さは、ケースにおいて平均170.4 (日)、中央値58.5 (日)、コントロールにおいて平均226.0 (日)、中央値140.5 (日)であった。1日あたりの平均処方量 (クロル

プロマジン換算量) は、ケースにおいて平均 172.0 mg、中央値 74.4 mg、コントロールにおいて平均 158.4 mg、中央値 64.6 mg であった。

また、クラス別（非定型・定型）、成分別の曝露に着目した解析の結果をそれぞれ表 6-4、表 6-5 に示した。

クラス別の曝露に着目した解析では、「処方なし」に対する非定型抗精神病薬の「処方中」曝露の調整オッズ比、定型抗精神病薬の「処方中」曝露の調整オッズ比の点推定値はともに 1.10 であり、抗精神病薬のクラス間で糖代謝異常リスクに違いは認められなかった（表 6-4）。成分別の抗精神病薬の曝露に着目した解析では、成分によって調整オッズ比の値がかなり異なっていた（表 6-5）。

表 6-3. 全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析

カテゴリ	曝露区分	ケース (195 人)	割合 (%)	コント ロール (780 人)	割合 (%)	年齢・性別 調整オッズ 比*	95% 信頼区間	調整 オッズ比*†	95% 信頼区間	
曝露 区分	処方なし	106	54.4	389	49.9	-	-	-	-	
	処方中	50	25.6	84	10.8	1.90	1.23 - 2.94	1.20	0.68 - 2.12	
	処方終了直後	15	7.7	81	10.4	0.62	0.34 - 1.16	0.35	0.15 - 0.80	
	処方終了後	24	12.3	226	29.0	0.33	0.20 - 0.57	0.19	0.10 - 0.39	
曝露 期間	処方なし	106	54.4	389	49.9	-	-	-	-	
	処方中	1年未満	43	22.1	63	8.1	2.08	1.32 - 3.29	1.30	0.72 - 2.37
		1年以上	7	3.6	21	2.7	1.19	0.49 - 2.90	0.81	0.28 - 2.40
	処方終了直後	15	7.7	81	10.4	0.62	0.34 - 1.16	0.35	0.15 - 0.80	
処方終了後	24	12.3	226	29.0	0.34	0.20 - 0.57	0.20	0.10 - 0.39		
1日平均 処方量	処方なし	106	54.4	389	49.9	-	-	-	-	
	処方中	100 mg/day 未満	29	14.9	55	7.1	1.69	1.01 - 2.84	0.99	0.50 - 1.94
		100 mg/day 以上	21	10.8	29	3.7	2.29	1.23 - 4.25	1.62	0.74 - 3.58
	処方終了直後	15	7.7	81	10.4	0.62	0.34 - 1.16	0.35	0.15 - 0.80	
処方終了後	24	12.3	226	29.0	0.34	0.20 - 0.57	0.20	0.10 - 0.39		

* 処方なしをリファレンスとした時のオッズ比

† 高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド（内服・注射）、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、β遮断薬、免疫抑制薬、フェニトイン、脂質代謝異常薬の処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、気分障害の病名で調整

表 6-4. クラス別の抗精神病薬の曝露に着目した解析

カテゴリ	曝露区分	ケース (195 人)	割合 (%)	コント ロール (780 人)	割合 (%)	年齢・性別 調整オッズ比*	95% 信頼区間	調整 オッズ比*†	95% 信頼区間		
クラス別	処方なし	106	54.4	389	49.9	—	—	—	—		
	処方中	非定型 + 定型	5	2.6	5	0.6	3.32	0.95 — 11.64	2.55	0.48 — 13.50	
		非定型	22	11.3	44	5.6	1.43	0.78 — 2.64	1.10	0.51 — 2.37	
		定型	23	11.8	35	4.5	2.17	1.20 — 3.91	1.10	0.50 — 2.45	
	処方終了 直後	非定型 + 定型	0	0.0	1	0.1	—	—	—	—	
		非定型	3	1.5	19	2.4	0.48	0.13 — 1.71	0.71	0.16 — 3.08	
		定型	12	6.2	61	7.8	0.67	0.34 — 1.32	0.27	0.11 — 0.71	
		処方終了 後	非定型 + 定型	1	0.5	7	0.9	0.43	0.05 — 3.57	0.51	0.05 — 5.29
			非定型	2	1.0	37	4.7	0.18	0.04 — 0.78	0.06	0.01 — 0.48
			定型	21	10.8	182	23.3	0.34	0.19 — 0.60	0.21	0.10 — 0.43

* 処方なしをリファレンスとした時のオッズ比

† 高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド（内服・注射）、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、β遮断薬、免疫抑制薬、フェニトイン、脂質代謝異常薬の処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、気分障害の病名で調整

表 6-5. 成分別の抗精神病薬の曝露に着目した解析

カテゴリ	曝露区分	ケース (195 人)	割合 (%)	コント ロール (780 人)	割合 (%)	年齢・性別 調整オッズ比*	95% 信頼区間	調整 オッズ比*†	95% 信頼区間	
成分別	処方なし	106	54.4	392	50.3	—	—	—	—	
		リスペリドン	8	4.1	6	0.8	3.85	1.29 — 11.44	1.50	0.38 — 5.88
		ハロペリドール	7	3.6	6	0.8	3.41	1.07 — 10.82	0.88	0.22 — 3.46
		プロクロルペラジン	5	2.6	2	0.3	16.06	1.78 — 144.73	3.81	0.16 — 90.57
		クロルプロマジン	4	2.1	3	0.4	3.76	0.82 — 17.20	1.20	0.19 — 7.47
		レボメプロマジン	1	0.5	4	0.5	0.92	0.10 — 8.42	1.87	0.17 — 20.40
		オランザピン	3	1.5	9	1.2	1.02	0.26 — 3.98	0.82	0.16 — 4.24
		アリピプラゾール	4	2.1	2	0.3	4.87	0.87 — 27.33	5.20	0.61 — 44.35
		ブロナンセリン	1	0.5	0	0	—	—	—	—
		ペルフェナジン	0	0	3	0.4	—	—	—	—
		クロルプロマジン・プロ メタジン	0	0	6	0.8	—	—	—	—
		レセルピン	0	0	3	0.4	—	—	—	—
		クエチアピン	0	0	5	0.6	—	—	—	—
		複数成分	17	8.7	32	4.1	1.63	0.85 — 3.13	1.42	0.64 — 3.13
		処方終了 直後	15	7.7	81	10.4	0.66	0.36 — 1.23	0.36	0.16 — 0.81
		処方終了後	24	12.3	226	29.0	0.33	0.20 — 0.57	0.20	0.10 — 0.39

* 処方なしをリファレンスとした時のオッズ比

† 高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド（内服・注射）、インターフェロン製剤、サイアザイド系利尿薬及びその合剤、β遮断薬、免疫抑制薬、フェニトイン、脂質代謝異常薬の処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、気分障害の病名で調整

6-2-3. 主要解析の考察

主要解析の結果をもとに、非定型抗精神病薬と糖代謝異常の関連について考察した。

6-2-3-1. ケース集団とコントロール集団の患者背景比較

ケース集団では、測定した共変量の頻度がコントロール集団よりも高かったことから（表 6-2）、本試行調査で共変量とした因子は糖代謝異常のリスク因子として妥当であったと考えられた。

6-2-3-2. 相対リスクの推定結果について

この解析では、調整すべき潜在的交絡因子は数多く存在し、観察されたケース数に対して説明変数の数が多いことから、得られた推定結果は不安定な結果と考えられる。そのため、この解析結果は抗精神病薬の糖代謝異常リスクについて評価を行うのに十分なデータではないと考えられるが、得られた相対リスクについては下記のように考察した。

全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析では、「処方なし」に対する「処方中」の曝露オッズ比は 1.20（95%CI：0.68-2.12）となり、有意差を認めなかったが、抗精神病薬を処方されていない人と比較して、処方を受けている人でわずかに糖代謝異常リスクが増加する可能性が示唆された（表 6-3）。これは、抗精神病薬を処方されていない人と比較し、非定型あるいは定型抗精神病薬を処方されている人で糖代謝異常の発生リスクが高いこと（調整 OR = 1.7）を示した英国の一般開業医の診療録データ（GPRD）を用いたケースコントロール研究の結果[26]と矛盾しないものと考えられる。一方で、「処方なし」に対する「処方終了直後」、「処方終了後」の曝露オッズ比の点推定値は 1 を下回っていた（表 6-3）。これは、抗精神病薬を処方されていない人と比較して、過去に抗精神病薬の処方を受けていたものの、現在は処方を受けていない人で糖代謝異常リスクが低い可能性を示唆している。明確な理由は不明だが、糖代謝異常のリスク薬剤と考えられている抗精神病薬を投与されている患者においては、臨床医により早期に軽度の糖代謝異常が検出され、原因薬の中止後に適切なモニタリングが行われた結果、糖代謝異常が薬物治療を必要なほど進行しなかった可能性も考えられる。この場合、イベントを治療薬で定義することは適切でなく、臨床検査結果の情報を取得可能なデータソースを用い、血糖値等によって軽度の糖代謝異常を検知可能なイベント定義を用いる必要があると考えられる。また、「処方終了直後」、「処方終了後」の曝露オッズ比の点推定値が 1 を下回る結果となった他の理由として、統合失調症自体が糖代謝異常のリスク因子であることを考慮すると、薬物治療を中止した人

には統合失調症の症状が落ち着いている人が多く存在し、結果として糖代謝異常リスクが低くなった可能性が挙げられる。この場合、抗精神病薬と糖代謝異常との関連を調べる上で、統合失調症の症状のコントロール状況や重症度に関連する因子で調整する必要があると考えられるが、本試行調査で用いたレセプトデータからは、これらの情報を取得することはできなかった。

また、「処方中」の曝露区分を曝露期間の長さを1年未満と1年以上に細分化したカテゴリを用いた解析では、曝露期間が1年未満の人で糖代謝異常リスクがより高い可能性が示唆された（表6-3）。「処方中」の曝露区分に該当する人が十分に多くないため、より細かなカテゴリを用いた解析をすることはできなかったが、カットオフポイントを1年の代わりに3か月あるいは6か月とした場合には、3ヶ月未満よりも3か月以上で、6ヶ月未満よりも6か月以上で、調整オッズ比がより高い結果となっていたことから、抗精神病薬全般の処方後の糖代謝異常の好発時期は投与開始から6か月～1年の間であった可能性がある（当該結果は本報告書には示していない）。しかしながら、今回は Index date 直近の処方継続期間の長さを曝露期間として定義したため、抗精神病薬による治療を途中で中止し、数ヶ月以上経過した後に治療を再開した症例については、治療再開時点からの期間のみを集計することになるため、抗精神病薬による好発時期を検討するには限界があったと考える。

「処方中」の曝露区分を1日あたりの平均処方量で細分化したカテゴリを用いた解析では、100 mg/day 以上のカテゴリで糖代謝異常リスクが高い可能性が示唆された（表6-3）。また、「処方中」の曝露区分に該当する対象者の1日あたりの平均処方量の平均値や中央値はコントロール集団と比較してケース集団で高く、処方量が多いほど糖代謝異常リスクが高くなる可能性が考えられた。

また、クラス別の抗精神病薬の曝露に着目した解析では、抗精神病薬を処方されていない人と比較して非定型抗精神病薬や定型抗精神病薬を処方された人の糖代謝異常発現リスクの増加の程度は非常にわずか（または同等）であったが、非定型と定型の抗精神病薬で糖代謝異常リスクに違いは認められなかった（表6-4）。

さらに、成分別の抗精神病薬の曝露に着目した解析も実施したところ、成分によって抗精神病薬の糖代謝異常リスクに違いがある可能性が示唆されたが、各カテゴリにおけるケースとコントロールの数は非常に少なく、精度の低い結果であった。従って、今回の結果をもって個々の抗精神病薬の糖代謝異常リスクを評価することは困難であった。

6-2-3-3. 未測定 of 潜在的交絡因子について

「5-5-1-3. 未測定 of 潜在的交絡因子について」の項でも示した通り、肥満や喫煙、飲酒、糖尿病の家族歴等や、統合失調症のコントロール状況等の因子は本試行調査にお

いて測定できなかった潜在的交絡因子であり、これらの因子による残差交絡の可能性は否定出来ないと考えられる。

6-2-3-4. テーマ1コホートデザインとNCCデザインの結果比較

今回実施したテーマ1のコホートデザイン（傾向スコアマッチングを適用した解析）とNCCデザインでは、曝露期間の定義や共変量を取得する期間、解析対象集団等が異なるため、結果を単純に比較することは適切でない可能性があるが、両者の主要解析の結果は、非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬で糖代謝異常リスクに違いを認めなかった点で類似していた。

6-2-4. 追加解析の方法

追加解析の詳細な方法について以降に示した。主要解析において、成分別の解析結果は精度が低く、個々の抗精神病薬の糖代謝異常リスクを評価することは困難であったことから、追加解析では、全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析とクラス別（非定型・定型）の抗精神病薬の曝露に着目した解析のみを行った。

追加解析① コホートの適格基準を変更した解析

追加解析② コホートの除外基準（スルピリドの処方）を変更した解析

追加解析③ ケースの適格基準を変更した解析

追加解析④ ケースの除外基準（Index date と同日の曝露開始）を変更した解析

追加解析⑤ 医科レセプトにおける日付の設定方法を変更した解析

追加解析⑥ マッチング比を変更した解析

6-2-4-1. 追加解析①コホートの適格基準を変更した解析

主要解析では、コホートを、抗精神病薬を新規に処方されている人に限定したが、抗精神病薬を継続的に処方されていた人（継続使用者）をコホートに含めることによる影響を調べるため、コホートの適格基準を下記のように変更した解析を実施した。ここでは、抗精神病薬の継続使用者とは、追跡期間開始から6か月以内に抗精神病薬の処方があった人のことを指す。その他の定義は主要解析と同一とした。

コホートの適格基準

【変更前】非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬（別添1・表1）を新規に処方された人

【変更後】非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬（別添1・表1）を少なくとも1度以上処方された人

6-2-4-2. 追加解析②コホートの除外基準（スルピリドの処方）を変更した解析

主要解析では、コホートの患者背景を揃える目的で、統合失調症以外の適応も持つ抗精神病薬であるスルピリドを処方された対象者を除外したが、スルピリドを処方された人が他の抗精神病薬を処方された人と比較して背景因子に違いがあったか否かを確認するため、コホートの適格基準、除外基準を下記のように変更した解析を実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

コホートの適格基準

【変更前】非定型抗精神病薬または定型抗精神病薬（別添1・表1）を新規に処方された人

【変更後】非定型抗精神病薬またはスルピリドを含む定型抗精神病薬（別添1・表1、別添1・表3）を新規に処方された人

コホートの除外基準

【変更前】追跡期間内にスルピリドが処方された人

【変更後】なし

6-2-4-3. 追加解析③ケースの適格基準を変更した解析

主要解析では、ケースを、糖尿病治療薬を処方された人として定義したが、ケース定義に傷病名を用いた場合の影響を評価するため、ケースを糖代謝異常に関連する病名が付与された人と定義した解析も実施した。変更点は下記に示す通りで、その他の定義は主要解析と同一とした。

ケースの適格基準

【変更前】コホートに含まれる集団のうち、糖尿病治療薬（別添1・表2）が処方された人をケースとし、糖尿病治療薬の初回処方日を各ケースの Index date とする

【変更後】コホートに含まれる集団のうち、糖代謝異常の病名（別添2・表1）が付与された人をケースとし、糖代謝異常の病名が初めて付与された日を各ケースの Index date とする

6-2-4-4. 追加解析④ケースの除外基準（INDEX DATE と同日の曝露開始）を変更した解析

主要解析では Index date と同日に抗精神病薬の初回処方がある場合をケースから除外したが、Index date あるいは抗精神病薬の初回処方日のいずれかを特定する際に、医科レセプトの発行年月から設定した処方日を用いた場合、同月に生じた曝露開始とイベント発生の真の時間的前後関係は不明である。そこで、曝露とイベントの真の時間的前後関係が不明な対象者を除外するため、ケースの除外基準を下記のように変更した解析を実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

ケースの除外基準

【変更前】 Index date と同日に抗精神病薬の初回処方がある人

【変更後】 Index date と同月に抗精神病薬の初回処方がある人

6-2-4-5. 追加解析⑤医科レセプトにおける日付の設定方法を変更した解析

主要解析では、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日をレセプト発行年月の15日として設定したが、設定方法の変更による影響を調べるため、レセプト発行年月の1日あるいは月末日として設定した解析を追加解析として実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

レセプト発行年月の1日と設定した解析を追加解析⑤-1、月末日と設定した解析を追加解析⑤-2とした。

6-2-4-6. 追加解析⑥マッチング比を変更した解析

主要解析では、ケースとコントロールのマッチング比を1:4としたが、より大きなマッチング比を用いることで、より精度良く相対リスクを推定できるか否かを検討するため、マッチング比を1:10、1:20とした解析も実施した。マッチング比を1:10とした解析を追加解析⑥-1、1:20とした解析を追加解析⑥-2とした。

6-2-5. 追加解析の結果

6-2-5-1. 追加解析①～⑥の結果のまとめ

追加解析①～⑥の結果について、コホート、ケース、コントロールの人数、条件付きロジスティック回帰モデルにより推定した年齢・性別調整オッズ比と95%信頼区間、調整オッズ比と95%信頼区間を表6-6、表6-7にまとめた。表6-6に全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析の結果を、表6-7にクラス別の抗精神病薬の曝露に着目

した解析の結果を示した。全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析、クラス別の抗精神病薬の曝露に着目した解析ともに、主要解析の結果と比較して追加解析①のコホートの適格基準を変更した解析、追加解析⑤の医科レセプトにおける日付の設定方法を変更した解析において調整オッズ比の点推定値に変化を認めた。

表 6-6. 追加解析①～⑥の結果まとめ（全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析）

変更内容	コホート 集団の人数	ケース の人数	コント ロール の人数	年齢・性別調整 オッズ比*	95%信頼区間	調整 オッズ比*	95%信頼区間	
主要解析	-	6271	195	780	1.90	1.23 - 2.94	1.20	0.68 - 2.12
追加解析 ①	コホート適格基準	12306	269	1076	0.91	0.65 - 1.27	0.64	0.40 - 1.01
追加解析 ②	コホート除外基準 (スルピリドの処方)	18255	341	1361	1.32	0.96 - 1.83	1.06	0.67 - 1.69
追加解析 ③	ケース適格基準	6271	1371	5481	1.59	1.35 - 1.87	1.23	1.02 - 1.47
追加解析 ④	ケース除外基準	6271	189	756	1.78	1.12 - 2.83	1.02	0.52 - 2.02
追加解析 ⑤-1	医科レセプト_設定1日	6268	196	784	1.72	1.11 - 2.66	0.71	0.38 - 1.31
追加解析 ⑤-2	医科レセプト_設定月末	6389	202	808	1.59	1.03 - 2.45	0.81	0.46 - 1.44
追加解析 ⑥-1	マッチング比 (1:10)	6271	195	1948	1.91	1.30 - 2.83	1.14	0.73 - 1.80
追加解析 ⑥-2	マッチング比 (1:20)	6271	195	3854	1.85	1.26 - 2.71	1.36	0.90 - 2.05

* 処方なしをリファレンスとした時の処方中のオッズ比

表 6-7. 追加解析①～⑥の結果まとめ（クラス別の抗精神病薬の曝露に着目した解析）

変更内容	コホート 集団 の人数	ケース の人数	コント ロール の人数	クラス	年齢・性別調整 オッズ比*	95%信頼区間	調整 オッズ比*	95%信頼区間	非定型/ 定型	
主要解析	-	6271	195	780	非定型	1.43	0.78 - 2.64	1.10	0.51 - 2.37	1.00
					定型	2.17	1.20 - 3.91	1.10	0.50 - 2.45	
追加解析 ①	コホート適格基準	12306	269	1076	非定型	0.81	0.52 - 1.27	0.63	0.33 - 1.20	0.99
					定型	1.00	0.65 - 1.52	0.64	0.37 - 1.09	
追加解析 ②	コホート除外基準 (スルピリドの処方)	18255	341	1361	非定型	2.57	1.45 - 4.55	1.91	0.78 - 4.69	2.13
					定型	1.06	0.73 - 1.54	0.90	0.54 - 1.48	
追加解析 ③	ケース適格基準	6271	1371	5481	非定型	1.95	1.60 - 2.37	1.63	1.32 - 2.02	2.40
					定型	1.06	0.82 - 1.37	0.68	0.51 - 0.90	
追加解析 ④	ケースの除外基準	6271	189	756	非定型	1.44	0.75 - 2.76	1.04	0.38 - 2.88	1.28
					定型	1.89	1.06 - 3.36	0.82	0.36 - 1.85	
追加解析 ⑤-1	医科レセプト_設定1日	6268	196	784	非定型	1.69	0.92 - 3.09	0.72	0.29 - 1.76	1.22
					定型	1.62	0.93 - 2.83	0.59	0.27 - 1.27	
追加解析 ⑤-2	医科レセプト_設定月末	6389	202	808	非定型	1.50	0.81 - 2.77	0.83	0.38 - 1.83	1.31
					定型	1.50	0.86 - 2.61	0.64	0.30 - 1.37	
追加解析 ⑥-1	マッチング比 (1:10)	6271	195	1948	非定型	1.70	0.99 - 2.91	1.25	0.68 - 2.32	1.38
					定型	1.92	1.16 - 3.18	0.91	0.49 - 1.69	
追加解析 ⑥-2	マッチング比 (1:20)	6271	195	3854	非定型	1.52	0.90 - 2.56	1.34	0.77 - 2.35	1.17
					定型	1.96	1.21 - 3.20	1.15	0.66 - 2.01	

* 処方なしをリファレンスとした時の処方中のオッズ比

6-2-6. 追加解析の考察

6-2-6-1. 主要解析の結果との違いについて

追加解析①～⑥の結果と主要解析の結果を比較することにより、各種の定義変更が結果に及ぼす影響について以下のように考察した。

追加解析①では、コホートに含める対象者を、抗精神病薬を新規に処方された人に限定せず、継続使用者をコホートに含めた解析を行った。主要解析の結果と比較して、コホートやケース、コントロールの人数は増加し、「処方なし」に対する全ての抗精神病薬の「処方中」曝露の調整オッズ比（表 6-6）、非定型及び定型抗精神病薬の曝露の調整オッズ比（表 6-7）の点推定値は 1 より小さくなったことから、抗精神病薬の継続使用者では糖代謝異常のリスクが低い可能性が示唆された。これは、主要解析の「処方中」の曝露区分を曝露期間の長さにより細分化したカテゴリを用いた解析において、曝露期間が 1 年未満の人で糖代謝異常のリスクが高く、それ以上の期間の人で糖代謝異常のリスクが低下することを示唆した結果（表 6-3）と一致する結果と考えられる。

追加解析②では、スルピリドを処方された人と他の抗精神病薬を処方された人で背景因子に違いがあるか、統合失調症の適応に対してスルピリドを処方された対象者を除外することがバイアスにつながるかを検討するため、スルピリドを解析対象薬に含め、スルピリドの処方があった人をコホートから除外しない解析を行った。スルピリドを解析対象に含めることで、コホートに含まれる人数は、主要解析の約 3 倍となった。主要解析の結果と比較して、「処方なし」に対する全ての抗精神病薬の「処方中」曝露のオッズ比の点推定値はわずかに小さくなり（表 6-6）、非定型抗精神病薬の曝露の調整オッズ比の値は大きく、定型抗精神病薬の曝露の調整オッズ比の値は小さくなっていった（表 6-7）。スルピリドを処方された人を解析対象に含めることで、定型抗精神病薬の曝露集団やコントロール集団に糖代謝異常リスクの低い異質な集団が含まれ、結果として非定型抗精神病薬でリスクを過大評価し、定型抗精神病薬でリスクを過小評価した可能性も考えられる。非定型と定型抗精神病薬の調整オッズ比の比は 2.13 (2.57/1.06) となり（表 6-7）、コホートデザインにおける追加解析②の結果（表 6-1）と異なるが、この結果の相違は、解析対象集団の違いによるものである可能性がある（傾向スコアマッチングを行った場合には、異質な集団にはマッチング相手が存在せず、大半が解析対象集団から除外されたと考えられる）。

追加解析③では、ケースの適格基準として、糖尿病治療薬の処方の代わりに糖代謝異常に関連する病名を用いた解析を行った。その結果、ケースの人数は約 7 倍程度に増加し、処方なしに対する非定型抗精神病薬の曝露の調整オッズ比の値は主要解析の結果と比較して大きく、定型抗精神病薬の曝露の調整オッズ比の値は小さくなった（表 6-7）。非定型抗精神病薬による糖代謝異常リスクが医療従事者に広く認知されて

いることによって、定型抗精神病薬よりも非定型抗精神病薬で検査を目的とした病名付与が行われやすかったこともこの結果を説明する理由の一つとなるかもしれない。

追加解析④では、抗精神病薬の初回処方があった月に糖代謝異常が生じた症例（ケース）を、曝露とイベントの時間的な順序にかかわらず除外した解析を行った。これは、医科レセプトの処方日、診療行為実施日の設定に起因する不確かさを排除する目的で実施したが、このケースの除外基準の変更により、6名のケースが除外され、オッズ比の値にわずかであるが変化が認められた。この結果より、主要解析におけるこれら6名のケースでは、曝露区分を誤分類していた可能性がある。

追加解析⑤は、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日の変更が結果に及ぼす影響を調査するため実施したが、設定方法の変更によって、ケースとコントロールの人数に大きな違いを認めなかったものの、得られた調整オッズ比の値には大きな変化が認められた。年齢・性別調整オッズ比の値は、主要解析のものと大きく異ならなかったことから、設定日の変更による共変量の分布の変化が相対リスクの値に影響を与えた可能性が考えられる。

追加解析⑥では、ケースとコントロールのマッチング比を大きくすることで、相対リスクの推定精度が頭打ちにならず増加するか否かを評価するため、マッチング比を1:10、1:20と変更した解析も実施した。全ての抗精神病薬の曝露に着目した解析では、点推定値の値に大きな変化はなく、調整オッズ比の標準誤差の値は、主要解析で0.29、マッチング比を1:10にした場合で0.23、1:20にした場合において0.21であり、マッチング比を大きくするほど推定精度が増加することが確認された（表6-6）。

6-3. テーマ2 NCC デザイン

6-3-1. の項に示すコホート、ケース、コントロール、曝露の特定の定義を用いた解析を主要解析とし、主要解析のデザインのうち、コホート、ケースの定義を変更した解析、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日の設定方法を変更した解析、ケースとコントロールのマッチング比を変更した解析等を追加解析として実施した。実施した追加解析は下記の通りである。

追加解析① コホートの適格基準を変更した解析

追加解析② ケースの適格基準を変更した解析

追加解析③ ケースの除外基準（Index date と同日の曝露開始）を変更した解析

追加解析④ 医科レセプトにおける処方日等の設定方法を変更した解析

追加解析⑤ マッチング比を変更した解析

6-3-1. 主要解析の方法

6-3-1-1. コホートの定義

<適格基準>

サイアザイド系利尿薬あるいはサイアザイド類似薬、サイアザイド系利尿薬を含む合剤（別添1・表6）（以下まとめてサイアザイド系利尿薬という。）を新規に処方されていることを適格基準とした。ただし、サイアザイド系利尿薬の初回処方日以前に6か月以上の追跡期間データが存在する場合をサイアザイド系利尿薬の新規の処方と定義した。

<除外基準>

サイアザイド系利尿薬は、高血圧の他、浮腫や虚血性心疾患にも適応があり、このような適応疾患を持つ人の背景因子は、高血圧のみを罹患している人とは異なると考えられた。そこで、コホートに含まれる集団の背景因子を高血圧のみを罹患している集団に限定して患者背景を揃える目的で、高血圧以外の高血圧治療薬の適応疾患（心不全、浮腫、虚血性心疾患等）（別添2・表5）を持つ対象者を除外した。

6-3-1-2. ケースの定義

<適格基準>

コホートに含まれる集団のうち、糖尿病治療薬（別添1・表2）が処方された人をケースとし、糖尿病治療薬の初回処方日を各ケースの Index date と定義した。

<除外基準>

新規の糖代謝異常の発生を捕捉し、かつ全ての対象者に対して曝露の有無を最低でも6か月間以上観察するため、Index date 以前に6か月以上の追跡期間データがない人はケースから除外した。また、サイアザイド系利尿薬の処方開始と同日に発生した糖代謝異常は、潜在的な糖代謝異常が受診により顕在化した等、サイアザイド系利尿薬との関連性は低いと考えられるため、Index date と同日にサイアザイド系利尿薬の初回処方がある人も除外した。

6-3-1-3. コントロールの定義

コントロール候補は、各ケースの Index date 時点における非ケース集団から、時点マッチング（Calendar-time を軸としたリスクセットサンプリング[34]）を行うことにより抽出した。マッチング因子は Index date 時点の年齢、性別とし、ケースに対して最大数のコントロール候補をマッチングした。なお、マッチングの際の許容範囲は、性別については完全一致とし、Index date 時点の年齢については±3歳を条件と

した。その際、ケースの Index date をコントロール候補に付与し、ケースと同じ除外基準を適用した。これらの除外基準により除外されなかった人の中から、ケース：コントロール = 1：4 となるように再度、コントロールの抽出を行った。

6-3-1-4. 解析対象集団

上述の定義によって抽出されたケースとコントロールを解析対象集団とした。また、解析対象集団特定までのながれを図 6-4 に示した。

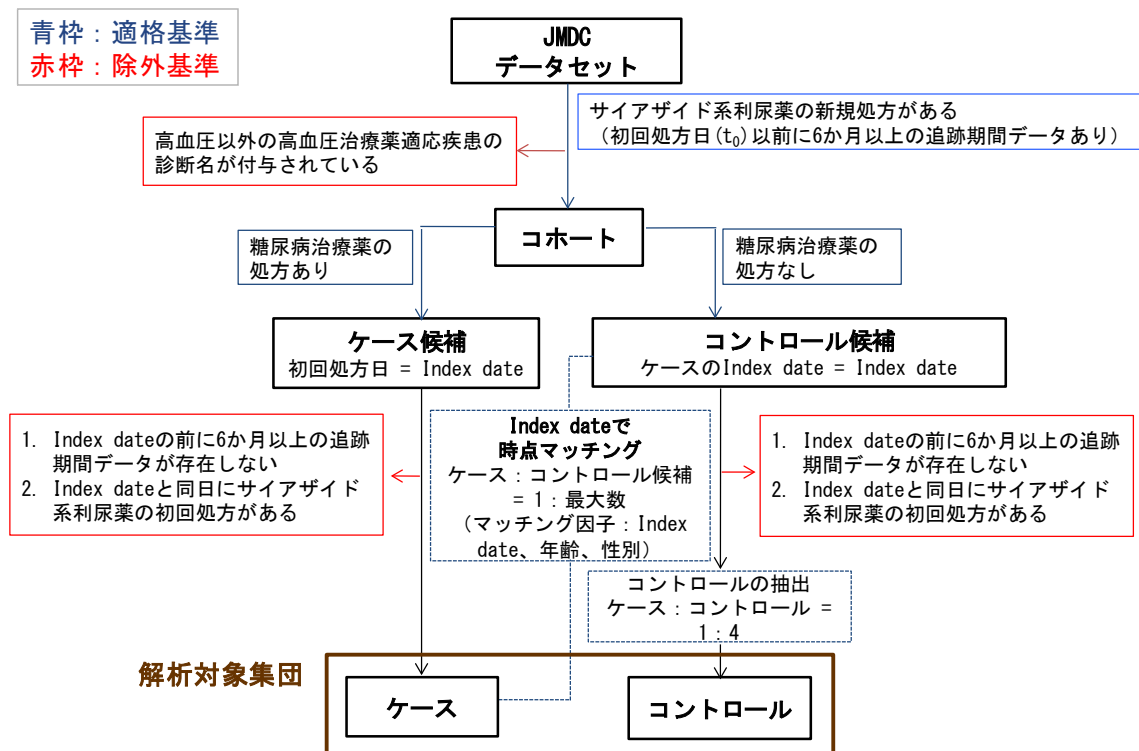


図 6-4. 解析対象集団特定までのながれ（テーマ 2 NCC デザイン：主要解析）

6-3-1-5. 曝露の定義

高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009) では、サイアザイド系利尿薬は副作用予防の観点から、少量（半錠や 1/4 錠）を使用することが推奨されているが、その用法・用量は添付文書に記載された用法・用量に対応していないことから、レセプトに記載されている処方日数のデータから適切な曝露期間（継続した処方期間）を把握することは困難と考えられた。従って、ある一定の曝露観察期間に、サイアザイド系利尿薬の処方があるか否かで曝露の有無を判断する定義を用いた。

6-3-1-5-1. 曝露区分の設定

サイアザイド系利尿薬の処方日（曝露）と Index date の時間関係により、以下のよう
に曝露区分を設定した。ただし、1 か月は 30 日として計算した。また、曝露区分の
概略図を図 6-5 に示した。

「処方中」：Index date の前 3 か月以内に曝露あり

「処方終了直後」：Index date の前 3 か月から前 6 か月の期間内に曝露あり

「処方終了後」：Index date の 6 か月以上前に曝露あり

「処方なし」：Index date 以前に曝露なし

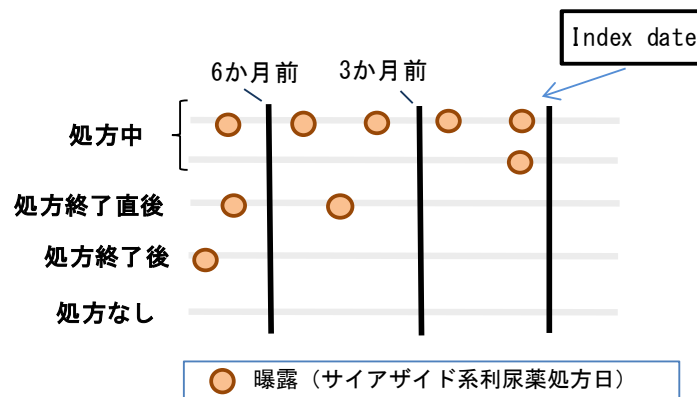


図 6-5. 曝露区分の概略図（テーマ 2 NCC デザイン）

症状の安定した高血圧患者では、高血圧治療薬の長期処方を受けることも想定されるため、Index date の前 3 か月以内に曝露がある場合を「処方中」とする曝露区分を用いた。また、成分別のサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析では、「処方中」の曝露区分をサイアザイド系利尿薬の成分ごとに細分化した。

6-3-1-6. 統計解析

SAS®9.2 を用いて以下に示す解析を行った。

6-3-1-6-1. 患者背景の比較

下記に示した各共変量について、ケース集団とコントロール集団の各集団における人数と割合を集計した。Index date 時点の年齢やサイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬の薬剤数については、平均値、中央値、標準偏差も併せて算出した。また、年齢、性別以外の因子については、年齢・性別調整オッズ比とその 95%信頼区間も算出した。

- Index date 時点の年齢（年齢区分）、性別

- 糖代謝異常のリスク因子と考えられる薬剤[10, 17, 18] (別添1・表7) (Index dateの前3か月以内の処方の有無)
 - 高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド (内服・注射)、インターフェロン製剤、非定型抗精神病薬、免疫抑制薬、ガチフロキサシン、ペントミジン、フェニトイン、抗うつ薬、脂質代謝異常薬
- 糖代謝異常のリスク因子と考えられる疾患[14, 18] (別添2・表6) (Index date以前の病名の有無)
 - 脂質代謝異常、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、気分障害
- 他的高血圧治療薬 (別添1・表8) (Index dateの前3か月以内の処方の有無)
 - ACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬、 α 、 β 遮断薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、カリウム保持性利尿薬、血管拡張薬、選択的アルドステロン拮抗薬、 $\alpha 2$ アゴニスト、直接的レニン阻害薬、末梢性交感神経抑制薬、ループ利尿薬、その他の利尿薬 (サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬以外の利尿薬)
- サイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬の薬剤数 (Index dateの前3か月以内の処方)

6-3-1-6-2. 相対リスクの推定

条件付ロジスティック回帰モデルを用いて、「処方なし」に対する「処方中」、「処方終了直後」、「処方終了後」の各曝露区分における年齢・性別調整オッズ比と95%信頼区間を算出した。また、下記に示す変数選択基準によって選出した変数と曝露変数を説明変数として含めた条件付ロジスティック回帰モデルを用いて、調整オッズ比と95%信頼区間も算出した。また、成分別のサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析でも同様に、「処方なし」に対する各曝露区分の年齢・性別調整オッズ比と調整オッズ比、その95%信頼区間を算出した。

<変数選択基準>

- 既知の糖代謝異常のリスク因子 (潜在的交絡因子) は全てモデルに含める。
- それ以外の因子については、曝露効果の変化量を基準とした変数増加法 (Forward Selection method) により変数選択を行う。変数選択の際には、曝露の効果指標の値を10%以上変化させるか否かを基準とする。
- 非常に相関の強い変数の組 ($r > 0.95$) や臨床的に類似する変数の組が存在する場合には、多重共線性を避けるため、いずれか片方の変数のみを含める。

6-3-1-6-3. サブグループ解析

サイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬の中にも糖代謝異常のイベント発生に影響を及ぼす薬剤が存在することから、高血圧治療薬については、サイアザイド系利尿薬との交互作用の有無を確認するため、その処方の有無で層に分けたサブグループ解析も実施した。サブグループ解析では、「処方なし」に対する「処方中」の未調整オッズ比と95%信頼区間を算出し、サブグループ間のオッズ比の均質性を確認するため、Breslow-Day 検定を行った。5%の有意水準において有意となった場合には、その高血圧治療薬とサイアザイド系利尿薬の曝露（処方中曝露）の交互作用項を説明変数として条件付ロジスティック回帰モデルに含め、その交互作用項のオッズ比が5%の有意水準において有意となるか（オッズ比の95%信頼区間が1をまたぐか否か）を確認した。有意性が示された交互作用項が存在した場合、それを最終的なモデルに含めたときの「処方なし」に対する「処方中」の調整オッズ比と95%信頼区間を算出した。

6-3-2. 主要解析の結果

6-3-2-1. 解析対象集団の特定

解析対象集団特定までのフロー図を図6-6に示した。JMDCデータベースに含まれる1,178,970名の対象者のうち、コホートの適格基準を満たし、除外基準に該当しなかった2,637名の対象者がコホート集団として特定された。そのうち、糖尿病治療薬が処方されたケース候補341名を特定し、ケースの除外基準に該当しない163名をケース集団とした。その後、各ケースのIndex dateにおけるリスクセットの中から、Index date時点の年齢と性別をマッチング因子としたマッチングを行い、コントロール候補34,678名（延べ人数）を特定した。続いて、除外基準に該当しないコントロール候補の中から、ケース：コントロールの比が1：4になるようにサンプリングを行ったところ、1名のケースではマッチング相手が2名しか存在しなかった。残りのケースについては各ケースで4名のコントロールが抽出され、最終的にコントロール集団650名を特定した。抽出されたケース集団とコントロール集団を合わせて解析対象集団とした。

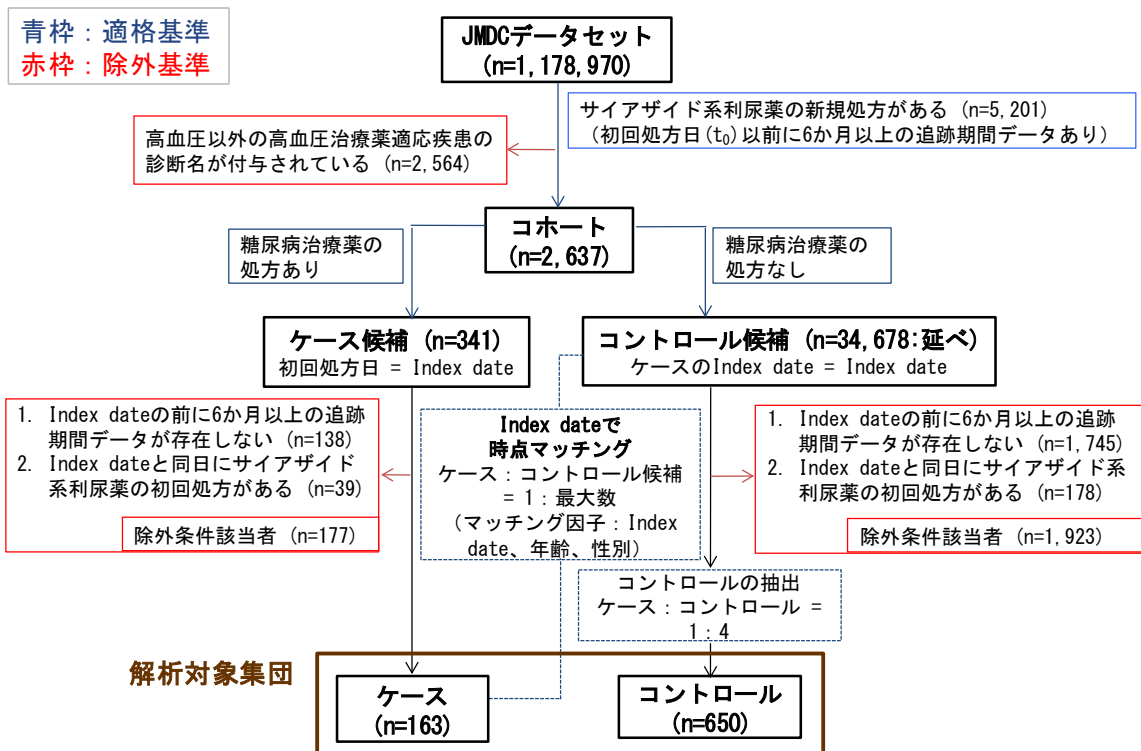


図 6-6. 解析対象集団の特定（テーマ 2 NCC デザイン：主要解析）

6-3-2-2. 患者背景の比較

特定したケース集団とコントロール集団の患者背景を表 6-8 に示した。ケース集団とコントロール集団において、マッチング因子とした Index date 時点の年齢と性別の分布はほぼ一致していた。また、全体的にコントロール集団と比較してケース集団で測定した共変量の頻度が高く、その大部分については、年齢・性別調整オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。さらに、サイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬についても、年齢・性別調整オッズ比の点推定値は 1 を上回っており、高血圧治療薬の薬剤数はコントロール集団と比較してケース集団で多い結果となっていた。

表 6-8. ケースとコントロールの患者背景

		ケース		コントロール		OR*	95%CI
		人数	%	人数	%		
人数 (人)		163		650			
性別	男性	110	67.5	438	67.4	-	-
	女性	53	32.5	212	32.6		
年齢 (Index date 時点)	0-9	0	0	0	0	-	-
	10-19	0	0	0	0	-	-
	20~29	0	0	0	0	-	-
	30~39	14	8.6	56	8.6	-	-

	40～49	50	30.7	200	30.8	-	-	
	50～59	55	33.7	220	33.9	-	-	
	60～69	37	22.7	148	22.8	-	-	
	70歳以上	7	4.3	26	4.0	-	-	
	平均±標準偏差	52.8 ± 9.9		52.7 ± 9.7		-	-	
	中央値		52		52			
併用薬 (Index date の前3か月)	ACE阻害薬	14	8.6	33	5.1	1.75	0.92	- 3.33
	ARB	107	65.6	248	38.2	3.86	2.56	- 5.81
	Ca拮抗薬	88	54.0	204	31.4	2.69	1.87	- 3.87
	α, β遮断薬	2	1.2	7	1.1	1.14	0.24	- 5.50
	α遮断薬	7	4.3	15	2.3	1.94	0.77	- 4.91
	β遮断薬	12	7.4	39	6.0	1.24	0.64	- 2.41
	カリウム保持性利尿薬	1	0.6	3	0.5	1.33	0.14	- 12.82
	血管拡張薬	0	0	0	0	-	-	
	選択的アルドステロン拮抗薬	0	0	3	0.5	-	-	
	その他の利尿薬	1	0.6	0	0	-	-	
	α ₂ アゴニスト	0	0	0	0	-	-	
	直接的レニン阻害薬	0	0	0	0	-	-	
	末梢性交感神経抑制薬	1	0.6	1	0.2	4.00	0.25	- 63.95
	ループ利尿薬	2	1.2	1	0.2	8.00	0.73	- 88.23
	高カロリー輸液	0	0	0	0	-	-	
	ステロイド注射	6	3.7	21	3.2	1.15	0.46	- 2.87
	ステロイド内服	9	5.5	19	2.9	1.95	0.86	- 4.41
	インターフェロン	0	0	0	0	-	-	
	非定型抗精神病薬	0	0	0	0	-	-	
	免疫抑制薬	1	0.6	1	0.2	4.00	0.25	- 63.95
	ガチフロキサシン	0	0	0	0	-	-	
	ペンタミジン	0	0	0	0	-	-	
	フェニトイン	1	0.6	0	0	-	-	
	脂質代謝異常薬	59	36.2	83	12.8	4.41	2.86	- 6.78
	抗うつ薬	4	2.5	11	1.7	1.48	0.46	- 4.75
	併存疾患 (Index date 以前)	脂質代謝異常	95	58.3	204	31.4	3.22	2.24
甲状腺機能亢進症		8	4.9	15	2.3	2.18	0.91	- 5.22
クッシング症候群		7	4.3	4	0.6	7.00	2.05	- 23.91
慢性肝炎		19	11.7	30	4.6	2.72	1.49	- 4.97
肝硬変		1	0.6	5	0.8	0.79	0.09	- 7.28
慢性膵炎		0	0	0	0	-	-	
原発性 アルドステロン症		6	3.7	7	1.1	3.70	1.18	- 11.59
先端巨大症		1	0.6	0	0.0	-	-	
肝癌		5	3.1	13	2.0	1.56	0.55	- 4.46
ソマトスタチノーマ		0	0	0	0	-	-	
グルカゴノーマ		0	0	0	0	-	-	
膵癌		4	2.5	15	2.3	1.07	0.35	- 3.27
褐色細胞腫		4	2.5	7	1.1	2.29	0.67	- 7.81
ヘモクロマトーシス		0	0	0	0	-	-	
気分障害		7	4.3	21	3.2	1.36	0.56	- 3.29
高血圧治療薬		0	28	17.2	320	49.2	-	-
の薬剤数**	1	57	35.0	150	23.1	-	-	
(Index date	2	53	32.5	127	19.5	-	-	

の前3か月)	3	17	10.4	42	6.5	-	-
	4	7	4.3	7	1.1	-	-
	5	0	0	4	0.6	-	-
	6	0	0	0	0	-	-
	7	0	0	0	0	-	-
	8	1	0.6	0	0	-	-
	0 剤 (Reference)	28	17.2	320	49.2	-	-
	1 剤以上	135	82.8	330	50.8	5.86	3.62 - 9.49
	2 剤以上	78	47.9	180	27.7	6.18	3.69 - 10.35
	3 剤以上	25	15.3	53	8.2	7.03	3.63 - 13.58
	4 剤以上	8	4.9	11	1.7	9.22	3.30 - 25.76
	平均 ± 標準偏差	1.5 ± 1.2		0.9 ± 1.1			
	中央値		1		1		

* 年齢・性別調整オッズ比（単変量解析）

** サイアザイド系利尿薬を除く

6-3-2-3. 相対リスクの推定

全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析として、「処方なし」に対する各曝露区分の年齢・性別調整オッズ比と95%信頼区間、調整オッズ比と95%信頼区間を算出し、その結果を表6-9に示した。調整オッズ比の算出の際には、「6-3-1-6-2. 相対リスクの推定」の項に示した変数選択基準を満たした下記の共変量を説明変数としてモデルに含めた。

モデルに含めた共変量

高カロリー輸液、副腎皮質ステロイド（内服・注射）、インターフェロン、非定型抗精神病薬、免疫抑制剤、ガチフロキサシン、ペンタミジン、フェニトイン、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、原発性アルドステロン症、先端巨大症、ソマトスタチノーマ、グルカゴノーマ、膵癌、肝癌、褐色細胞腫、ヘモクロマトーシス、うつ（気分障害）、ARB

全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析では、「処方なし」に対する「処方中」曝露の調整オッズ比の点推定値は1を下回っていた。

また、成分別のサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析の結果を表6-10に示した。サイアザイド系利尿薬の成分によって、調整オッズ比の点推定値に違いが認められた。

表 6-9. 全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析

曝露区分	ケース	割合 (%)	コントロール	割合 (%)	年齢・性別調整オッズ比*	95%信頼区間	調整オッズ比*†	95%信頼区間
処方なし	106	65.0	402	61.9	—	—	—	—
処方中	51	31.3	177	27.2	1.05	0.69 — 1.61	0.56	0.34 — 0.92
処方終了直後	2	1.2	15	2.3	0.49	0.11 — 2.21	0.50	0.10 — 2.48
処方終了後	4	2.5	56	8.6	0.27	0.10 — 0.77	0.29	0.10 — 0.86
合計	163	100.0	650	100.0				

* 処方なしをリファレンスとした時のオッズ比

† 副腎皮質ステロイド（内服・注射）、免疫抑制剤、フェニトイン、ARB の処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫の病名で調整

表 6-10. 成分別のサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析

カテゴリ	曝露区分	ケース	割合 (%)	コントロール	割合 (%)	年齢・性別 調整オッズ比*	95% 信頼区間	調整 オッズ比*†	95% 信頼区間	
成分別	処方なし	106	65.0	402	61.9	—	—	—	—	
	処方中	トリクロルメチアジド	22	13.5	50	7.7	1.57	0.89 — 2.76	0.87	0.45 — 1.66
		ヒドロクロロチアジド	14	8.6	78	12.0	0.65	0.34 — 1.24	0.28	0.14 — 0.56
		メフルシド	0	0	9	1.4	—	—	—	—
		トリパミド	0	0	1	0.2	—	—	—	—
		インダパミド	10	6.1	25	3.9	1.42	0.65 — 3.07	1.23	0.51 — 3.00
		複数成分	5	3.1	14	2.2	1.26	0.44 — 3.62	0.60	0.20 — 1.84
	処方終了直後	2	1.2	15	2.3	0.52	0.12 — 2.35	0.55	0.11 — 2.73	
	処方終了後	4	2.5	56	8.6	0.27	0.10 — 0.78	0.28	0.10 — 0.84	
	合計		163	100.0	650	100.0				

* 処方なしをリファレンスとした時のオッズ比

† 副腎皮質ステロイド（内服・注射）、免疫抑制剤、フェニトイン、ARB の処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫の病名で調整

6-3-2-4. サブグループ解析

Index date の前 3 か月の期間における高血圧治療薬の処方の有無（サイアザイド系利尿薬以外）で層を分けたサブグループ解析の結果を表 6-11 に示した。ただし、高血圧治療薬のうち、血管拡張薬、 α_2 アゴニスト、直接的レニン阻害薬については、解析対象集団において処方が存在しなかったため、サブグループ解析の結果を示していない。また、サブグループ間で Breslow-Day 検定を行った結果、ARB と β 遮断薬の処方の有無を層化因子としたサブグループ間では、5%の有意水準において有意となった（表 6-11）。

これらの高血圧治療薬とサイアザイド系利尿薬の「処方中」曝露の交互作用項を説明変数として条件付ロジスティック回帰モデルに含め、その交互作用項の調整オッズ比と 95%信頼区間を算出した。その結果、ARB の処方「あり」の群におけるサイアザイド「処方中」の「処方なし」に対するオッズ比は 1 より小さく、95%信頼区間が 1 をまたがなかったため、サイアザイドと ARB の交互作用項を最終的なモデルに含めた時のサイアザイド系利尿薬の「処方中」曝露の調整オッズ比と 95%信頼区間を表 6-12 に示した。最終的なモデルには、「6-3-1-6-2. 相対リスクの推定」の項に示した変数選択基準を満たした変数を説明変数として含めた。

ARB の処方とサイアザイド系利尿薬の「処方中」曝露の交互作用項をモデルに含めた解析では、「処方なし」に対するサイアザイド系利尿薬の「処方中」曝露や ARB 処方の調整オッズ比の 95%信頼区間下限値は 1 を上回り、それらの 2 因子間の交互作用項では有意差が認められた。

表 6-11. 全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析（サブグループ解析）

層化因子	層	曝露区分	ケース	割合 (%)	コントロール	割合 (%)	未調整 オッズ比*	95%信頼区間	Breslow-Day 検定
ACE 阻害薬	なし	処方なし (reference)	96	67.1	387	70.8	—	—	P = 0.086
		処方中	47	32.9	160	29.2	1.18	0.80 — 1.76	
	あり	処方なし (reference)	10	71.4	15	46.9	—	—	
		処方中	4	28.6	17	53.1	0.35	0.09 — 1.36	
ARB	なし	処方なし (reference)	45	80.4	315	90.5	—	—	P < 0.001
		処方中	11	19.6	33	9.5	2.33	1.10 — 4.94	
	あり	処方なし (reference)	61	60.4	87	37.7	—	—	
		処方中	40	39.6	144	62.3	0.40	0.25 — 0.64	
Ca 拮抗薬	なし	処方なし (reference)	61	83.6	313	80.1	—	—	P = 0.976
		処方中	12	16.4	78	19.9	0.79	0.41 — 1.54	
	あり	処方なし (reference)	45	53.6	89	47.3	—	—	
		処方中	39	46.4	99	52.7	0.78	0.47 — 1.30	
α, β 遮断薬	なし	処方なし (reference)	106	68.4	400	69.9	—	—	—
		処方中	49	31.6	172	30.1	1.08	0.73 — 1.58	
	あり	処方なし (reference)	0	0.0	2	28.6	—	—	
		処方中	2	100.0	5	71.4	—	—	
α 遮断薬	なし	処方なし (reference)	102	67.6	396	70.2	—	—	P = 0.226
		処方中	49	32.5	168	29.8	1.13	0.77 — 1.67	
	あり	処方なし (reference)	4	66.7	6	40.0	—	—	
		処方中	2	33.3	9	60.0	0.33	0.04 — 2.43	
β 遮断薬	なし	処方なし (reference)	99	67.8	390	72.1	—	—	P = 0.033
		処方中	47	32.2	151	27.9	1.22	0.83 — 1.82	
	あり	処方なし (reference)	7	63.6	12	31.6	—	—	
		処方中	4	36.4	26	68.4	0.26	0.06 — 1.08	
カリウム保持性利尿薬	なし	処方なし (reference)	105	67.3	401	69.6	—	—	—
		処方中	51	32.7	175	30.4	1.11	0.76 — 1.63	

選択的アルドステロン拮抗薬	あり	処方なし (reference)	1	100.0	1	33.3	—	—	—
		処方中	0	0.0	2	66.7	—	—	
	なし	処方なし (reference)	106	67.5	401	69.6	—	—	
		処方中	51	32.5	175	30.4	1.10	0.76 — 1.61	
その他の利尿薬	あり	処方なし (reference)	0	0.0	1	33.3	—	—	—
		処方中	0	0.0	2	66.7	—	—	
	なし	処方なし (reference)	105	67.3	402	69.4	—	—	
		処方中	51	32.7	177	30.6	1.10	0.76 — 1.61	
末梢性交感神経抑制薬	あり	処方なし (reference)	1	100.0	0	0.0	—	—	—
		処方中	0	0.0	0	0.0	—	—	
	なし	処方なし (reference)	106	68.0	402	69.6	—	—	
		処方中	50	32.1	176	30.4	1.08	0.74 — 1.58	
ループ利尿薬	あり	処方なし (reference)	0	0.0	0	0.0	—	—	—
		処方中	1	100.0	1	100.0	—	—	
	なし	処方なし (reference)	105	67.7	401	69.4	—	—	
		処方中	50	32.3	177	30.6	1.08	0.74 — 1.58	
あり	処方なし (reference)	1	50.0	1	100.0	—	—		
	処方中	1	50.0	0	0.0	—	—		

* 処方なしをリファレンスとした時のオッズ比

表 6-12. 全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析（曝露と ARB 処方の交互作用項を含むモデルによる解析）

説明変数	調整 オッズ比*†	95% 信頼区間
サイアザイド「処方中」(Reference : 処方なし)	2.61	1.18 – 5.77
ARB の処方あり (Reference : なし)	6.09	3.67 – 10.09
曝露（処方中）と ARB 処方の交互作用項 (Reference : なし)	0.13	0.05 – 0.33

* 処方なしをリファレンスとした時のオッズ比

† 副腎皮質ステロイド（内服・注射）、免疫抑制剤、フェニトイン、ARB の処方、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、慢性肝炎、肝硬変、原発性アルドステロン症、先端巨大症、膵癌、肝癌、褐色細胞腫の病名、サイアザイド系利尿薬（処方中曝露）と ARB の交互作用項で調整

6-3-3. 主要解析の考察

6-3-3-1. ケース集団とコントロール集団の患者背景比較

コントロール集団と比較してケース集団において、測定した共変量の頻度が高かったことから（表 6-8）、本試行調査で共変量とした因子は糖代謝異常のリスク因子として妥当であったと考えられた。

6-3-3-2. 相対リスクの推定結果について

このテーマ 2「サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常」の解析でも、調整すべき潜在的交絡因子は数多く存在し、観察されたケース数に対して説明変数の数が多いことから、得られた推定結果は不安定な結果と考えられる。そのため、この解析結果はサイアザイド系利尿薬の糖代謝異常リスクについて評価を行うのに十分なデータではないと考えられるが、得られた相対リスクについては下記のように考察した。

全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析では、「処方なし」に対する「処方中」の調整オッズ比は 0.56（95%信頼区間：0.34-0.92）であり、サイアザイド系利尿薬を処方されていない人と比較して、処方を受けている人で糖代謝異常リスクが低い可能性を示唆する結果となった（表 6-9）。これは、サイアザイド系利尿薬が糖代謝に悪影響を及ぼすという広く知られた知見と矛盾する結果である。このような結果が得られた理由として、サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常の関連については臨床現場に広く認識されていることから、サイアザイド系利尿薬を処方された人に対しては、この薬剤を処方されていない人と比較して、糖代謝異常の発現に対し注意深い観察が行われた可能性が考えられる。その場合、臨床医により早期に糖代謝異常が検出され、適切な処置やモニタリングが行われた結果、糖代謝異常が薬物治療を必要なほど進行しなかったかもしれない。テーマ 1 の NCC デザインの考察部分（6-2-3-2. の項参照）でも述べたが、臨床実態としてこれが事実であれば、糖代謝異常のイベントを糖尿病治療薬の処方によって定義することは不適切であったかもしれない。また、別の理由として、血圧のコントロール状況（血圧値）で調整できなかったことによる残差交絡が生じていた可能性も考えられる。高血圧自体が糖代謝異常のリスク因子と考えられていることから[18]、本試行調査では、高血圧以外の高血圧治療薬の適応疾患を持つ対象者をコホートの除外基準とし、コホートに含まれる集団を高血圧集団に限定した。しかしながら、実際には、血圧コントロールの状況が糖代謝異常のリスクに影響を及ぼす可能性があるため、実際の血圧値を共変量として用いたほうがより妥当な解析が可能であったと考えられるが、血圧値の情報はレセプトデータから取得する

ことはできなかった。従って、サイアザイド系利尿薬を処方されていない人と比較して、サイアザイド系利尿薬を他の高血圧治療薬に併せて処方されている人では、血圧コントロールがより良好で、糖代謝異常リスクが減少していたかもしれない。この点は、検査結果データが存在しないレセプトデータの限界である。先行研究のひとつである、英国の一般開業医の診療録データ (GPRD) を用いて降圧薬と 2 型糖尿病の関連を調べたコホート研究では、収縮期血圧の値が時間依存性共変量として調整に用いられていた[37]。

本試行調査と同様に、糖代謝異常のイベントを糖尿病治療薬の処方と定義している米国のニュージャージー州の Medicaid を用いた NCC 研究では、高血圧治療薬の処方のない集団と比較してサイアザイド系利尿薬の処方のある人では糖尿病のリスクが約 1.4 倍高いことを示し[調整オッズ比 1.40 (95%信頼区間: 1.26-1.58)]、本試行調査とは異なる結果を示していた[38]。しかしながら、この研究では、Medicaid に含まれる全体集団をコホートと定義しており、サイアザイド系利尿薬を新規に処方された人をコホートとした本試行調査とは解析対象集団が異なっていた。また、この研究では、血圧値や高血圧の病名の有無等での調整は行われていなかった。

成分別のサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析では、「処方なし」に対するトリクロルメチアジドの「処方中」の曝露オッズ比は 0.87 (95%信頼区間: 0.45-1.66)、ヒドロクロロチアジドの「処方中」の曝露オッズ比は 0.28 (95%信頼区間: 0.14-0.56) となり、点推定値が 1 を下回ったのに対し、インダパミドの「処方中」の曝露オッズ比は 1.23 (0.51-3.00) と点推定値が 1 を上回っており (表 6-10)、インダパミドを処方された人では、糖代謝異常のリスクが高まる可能性が示唆されたが、推定精度は低かった。ヒドロクロロチアジドが処方された人においてリスクが顕著に低かった理由については後述する ARB による交互作用の影響が考えられた。

また、「3-3-3. 各調査テーマにおける薬剤疫学的デザイン」の項でも述べた通り、サイアザイド系利尿薬の用法・用量は、高血圧治療ガイドラインで推奨されているものと添付文書に記載されているもので対応していないため、レセプトデータから実際のサイアザイド系利尿薬の 1 日処方量や曝露期間を予測することは難しいと考えられるが、参考までに 1 日処方量の平均値 (中央値) を調べた。方法としては、Index date 直近のサイアザイド系利尿薬の処方を抽出し、その処方データに記載されている 1 日処方量の項目を基に、サイアザイド系利尿薬の成分ごとに 1 日処方量の平均値 (中央値) を算出した。トリクロルメチアジドの「処方中」曝露ケースでは、1.44 mg (1.0 mg)、「処方中」曝露コントロールでは 1.55 mg (1.0 mg)、ヒドロクロロチアジドの「処方中」曝露ケースでは 12.1 mg (12.5 mg)、「処方中」曝露コントロールでは 12.1 mg (12.5 mg)、インダパミドの「処方中」曝露ケースでは 1.1mg (1.0mg)、処方中コントロールでは 1.5 mg (1.5 mg) であり、これらの値は各薬剤の添付文書における用法・用量に記載されている用量よりも少なかった。このことから、本試行調査に

おける集団においては、ガイドラインで推奨されているとおり、サイアザイド系利尿薬が低用量で処方されていた可能性が考えられ、この事実は本試行調査において顕著な糖代謝異常リスクの上昇を認めなかった1つの要因と考えられるかもしれない。

さらに、高血圧治療薬間の交互作用の有無を確認するため、サイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬の有無で層に分けたサブグループ解析を実施した。その結果、ARBと β 遮断薬において、サイアザイド系利尿薬とのオッズ比モデルの交互作用が存在する可能性が示唆された（表6-11）。しかし、この解析では時点マッチングにより作成された層を考慮した解析を行えなかったため、これらの高血圧治療薬とサイアザイド系利尿薬の「処方中」曝露の交互作用項を条件付きロジスティック回帰モデルに含めて解析を行った。その結果、ARB処方とサイアザイド系利尿薬の処方中曝露の交互作用項が有意となり、これを最終的なモデルに含めた解析を実施した。結果は表6-12に示したが、この結果は、ARBを併用していない場合のサイアザイド系利尿薬の「処方中」の曝露オッズ比の点推定値は2.61、ARBを併用している場合の点推定値は約0.34 (2.61×0.13)となり、ARBの併用の有無によってサイアザイド系利尿薬の糖代謝異常リスクが変化する可能性が示唆された。ARBは糖尿病リスクの高い人に比較的多く処方されるが、その中でもサイアザイドを併用処方される患者は特に糖尿病リスクの低い人であるという、ある種の適応による交絡が結果に影響した可能性も考えられる。

また、ARBの併用していたサブグループ、ARBを併用していなかったサブグループにおいて、どのサイアザイド系利尿薬が処方されていたかを確認した結果、ヒドロクロロチアジドの処方にはARB併用群にしか存在せず、多くはARBとヒドロクロロチアジドの合剤として処方されていた。

6-3-3-3. 未測定 of 潜在的交絡因子について

テーマ1のコホートデザイン、NCCデザインの考察の項でも述べたが、肥満や喫煙、飲酒、糖尿病の家族歴等の因子は既知の糖代謝異常の危険因子であり、本試行調査において測定できなかった潜在的交絡因子であるため、これらの因子による残差交絡の可能性は否定出来ない。また、本試行調査ではサイアザイド系利尿薬を新規に処方された人（Incident-User）でコホートを定義したが、高血圧治療薬全体のIncident-Userではないため、同じサイアザイド系利尿薬のIncident-Userであっても、高血圧の重症度やその罹病期間等は異なっていた可能性がある。従って、今回のデザインにおいては、血圧値等の血圧のコントロール状況に関連する因子で調整する意義はより大きいと考えられ、血圧値等で調整できなかったことは残差交絡の原因となりえたものとする。

6-3-4. 追加解析の方法

以下の追加解析の詳細な方法について以降に示した。追加解析では、全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析を行った。

追加解析① コホートの適格基準を変更した解析

追加解析② ケースの適格基準を変更した解析

追加解析③ ケースの除外基準（Index date と同日の曝露開始）を変更した解析

追加解析④ 医科レセプトにおける処方日等の設定方法を変更した解析

追加解析⑤ マッチング比を変更した解析

6-3-4-1. 追加解析①コホートの適格基準を変更した解析

主要解析では、コホートに含める人を、サイアザイド系利尿薬を新規に処方されている人に限定しているが、サイアザイド系利尿薬を継続的に処方されている人（継続使用者）をコホートに含めることによる影響を調べるため、コホートの適格基準を下記のように変更した解析を実施した。ここでは、サイアザイド系利尿薬の継続使用者とは、追跡期間開始から6か月以内にサイアザイド系利尿薬の処方があった人のことを指す。その他の定義は主要解析と同一とした。

コホートの適格基準

【変更前】サイアザイド系利尿薬（別添1・表6）を新規に処方された人

【変更後】サイアザイド系利尿薬（別添1・表6）を少なくとも1度以上処方された人

6-3-4-2. 追加解析②ケースの適格基準を変更した解析

主要解析では、ケースを、糖尿病治療薬を処方された人として定義したが、ケース定義に傷病名を用いた場合の影響を評価するため、ケース定義を糖代謝異常に関連する病名が付与された人とした解析も実施した。変更点は下記に示す通りで、その他の定義は主要解析と同一とした。

ケースの適格基準

【変更前】コホートに含まれる集団のうち、糖尿病治療薬（別添1・表2）が処方された人をケースとし、糖尿病治療薬の初回処方日を各ケースの Index date とする

【変更後】コホートに含まれる集団のうち、糖代謝異常の病名（別添2・表1）が付与された人をケースとし、糖代謝異常の病名が初めて付与された日を各ケースの Index date とする

6-3-4-3. 追加解析③ケースの除外基準（INDEX DATE と同日の曝露開始）を変更した解析

主要解析では Index date と同日にサイアザイド系利尿薬の初回処方がある場合をケースから除外したが、Index date あるいはサイアザイド系利尿薬の初回処方日のいずれかを特定する際に、医科レセプトの発行年月から設定した処方日を用いた場合、同月に生じた曝露開始とイベント発生との真の時間的前後関係は不明である。そこで、曝露とイベントの真の時間的前後関係が不明な対象者を除外するため、ケースの除外基準を下記のように変更した解析を実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

ケースの除外基準

【変更前】 Index date と同日にサイアザイド系利尿薬の初回処方がある人

【変更後】 Index date と同月にサイアザイド系利尿薬の初回処方がある人

6-3-4-4. 追加解析④医科レセプトにおける処方日等の設定方法を変更した解析

主要解析では、医科レセプトにおける医薬品処方日と診療行為の実施日をレセプト発行年月の 15 日として設定したが、設定方法の変更による影響を調べるため、レセプト発行年月の 1 日あるいは月末日として設定した解析を追加解析として実施した。その他の定義は主要解析と同一とした。

レセプト発行年月の 1 日と設定した解析を追加解析④-1、月末日と設定した解析を追加解析④-2 とした。

6-3-4-5. 追加解析⑤マッチング比を変更した解析

主要解析では、ケースとコントロールのマッチング比を 1 : 4 としたが、より大きなマッチング比を用いることで、より精度良く相対リスクを推定できるか否かを検討するため、マッチング比を 1 : 10、1 : 20 とした解析も実施した。マッチング比を 1 : 10 とした解析を追加解析⑤-1、1 : 20 とした解析を追加解析⑤-2 とした。

6-3-5. 追加解析の結果

6-3-5-1. 追加解析①～⑤の結果のまとめ

追加解析①～⑤の結果について、コホート、ケース、コントロールの人数、条件付きロジスティック回帰モデルにより推定した年齢・性別調整オッズ比と 95%信頼区間、調整オッズ比と 95%信頼区間を表 6-13 にまとめた。表 6-13 には、全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析の結果を示している。主要解析の結果と比較し

て追加解析②のケースの適格基準を変更した解析において、調整オッズ比の点推定値に若干の変化を認めた。

表 6-13. 追加解析①～⑤の結果まとめ（全てのサイアザイド系利尿薬の曝露に着目した解析）

変更内容	コホート 集団の人数	ケース の人数	コント ロール の人数	年齢・性別調整 オッズ比*	95%信頼区間	調整 オッズ比*	95%信頼区間	
主要解析	-	2,637	163	650	1.05	0.69 - 1.61	0.56	0.34 - 0.92
追加解析 ①	コホート適格基準	4,244	209	834	1.14	0.79 - 1.63	0.64	0.42 - 0.96
追加解析 ②	ケース適格基準	2,637	741	2,964	1.16	0.94 - 1.43	0.86	0.68 - 1.09
追加解析 ③	ケース除外基準	2,637	160	638	1.10	0.70 - 1.72	0.45	0.26 - 0.77
追加解析 ④-1	医科レセプト_設定1日	2,637	163	650	1.27	0.82 - 1.98	0.60	0.36 - 0.99
追加解析 ④-2	医科レセプト_設定月末	2,660	164	654	0.92	0.60 - 1.42	0.40	0.24 - 0.67
追加解析 ⑤-1	マッチング比 (1:10)	2,637	163	1,621	1.00	0.66 - 1.50	0.55	0.35 - 0.85
追加解析 ⑤-2	マッチング比 (1:20)	2,637	163	3,228	0.98	0.65 - 1.47	0.54	0.35 - 0.82

* 処方なしをリファレンスとした時の処方中のオッズ比

6-3-6. 追加解析の考察

6-3-6-1. 主要解析の結果との違いについて

追加解析①～⑤の結果と主要解析の結果を比較することにより、各定義等の変更が結果に及ぼす影響について以下のように考察した。

追加解析①では、コホートに含める対象者を、サイアザイド系利尿薬を新規に処方された人に限定せず、継続使用者をコホートに含めた解析を行った。主要解析の結果と比較して、コホートやケース、コントロールの人数は増加したが、処方なしに対する処方中の調整オッズ比の点推定値はわずかに増加したのみで、大きな変化を認めなかった。この結果から、サイアザイド-糖代謝異常のリスクについては、経時的にリスクが変化しない可能性が考えられた。あるいは、今回の定義では、サイアザイド系利尿薬の Incident-User を特定しており、高血圧治療薬全体の Incident-User ではないため、高血圧治療薬による糖代謝異常リスクが高い期間を経過した集団を解析対象としたため、継続使用者をコホートに含める影響は大きくなかったかもしれない。

追加解析②では、ケースの適格基準として、糖尿病治療薬の処方の代わりに糖代謝異常に関連する病名を用いた解析を行った。その結果、ケースとコントロールの人数は約 4～5 倍程度に増加し、処方なしに対する処方中の調整オッズ比の値（点推定値 0.86）は主要解析の結果（点推定値 0.56）と比較して大きくなった。この結果が得られた理由としては、サイアザイド系利尿薬による糖代謝異常リスクが医療従事者に広く認知されていることによって、一般の高血圧患者よりも検査を目的とした病名付与が行われやすい傾向にあった可能性が考えられる。

追加解析③では、サイアザイド系利尿薬の初回処方のあった月に糖代謝異常が生じた症例を、曝露とイベントの順序にかかわらず除外した解析を行った。このケースの除外基準の変更により調整オッズ比の値に大きな変化は認められなかった。

追加解析④は、医科レセプトにおける処方日と診療行為の実施日の変更が結果に及ぼす影響を調査するため実施したが、設定方法の変更によって、ケースとコントロールの人数に大きな違いを認めず、得られた調整オッズ比の値は若干変化したものの、大きな変化は認められなかった。

追加解析③及び④の結果と主要解析の結果で大きな違いが認められなかったことから、主要解析で用いた処方日と診療行為実施日の設定方法（レセプト発行年月の 15 日）を適用することによって、大きなバイアスは生じなかったものと考えられた。

追加解析⑤では、ケースとコントロールのマッチング比を大きくすることで、相対リスクの推定精度が頭打ちにならず増加するか否かを評価するため、マッチング比を 1:10、1:20 と変更した解析も実施した。マッチング比を変更した場合でも、調整オッズ比の点推定値は変化せず、推定精度が増加することが確認できた（表 6-13）。主

要解析の標準誤差は0.25、マッチング比を1：10にした場合で0.23、1：20にした場合において0.22であった。

6-4. 検討項目②に関する考察

テーマ1「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」のコホートデザイン、NCCデザイン、テーマ2「サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常」のNCCデザインにおける主要解析と追加解析の結果をふまえ、薬剤疫学デザインにおける定義・条件等の設定について考察した。

6-4-1. 医科レセプトの日付設定に関連する条件について

本試行調査で用いたレセプトデータのうち、医科レセプトデータでは処方や診療行為実施の日付データが存在しないため、便宜上処方日や診療行為の実施日を設定して解析を行った（主要解析では、レセプト発行年月の15日として設定した）。しかしながら、曝露の開始とイベントの発生が同月に生じた症例については、曝露とイベントに関する真の時間的前後関係は不明であり、また、医科レセプトにおける日付を設定することによりバイアスを生じる可能性も考えられる。本試行調査では、これらの影響を調べるため、曝露開始とイベント発生が同月の症例を解析対象から除外する追加解析や、日付の設定方法を変更した追加解析を実施し、主要解析の結果と比較を行った。その結果、テーマ1においては、これらの条件変更による影響が大きく、日付を設定する処理によってバイアスが生じた可能性が示唆された。一方で、テーマ2においてはこれらの条件変更によってあまり影響を受けず、主要解析と追加解析の結果は類似していた。

従って、医科レセプトデータにおいて処方日や診療行為の実施日を設定する処理が妥当か否かは、調査対象とする医薬品と有害事象の組み合わせによって異なるものと考えられるが、平成23年度以前の医科レセプトデータを調査に用いる場合には、曝露開始とイベント発生が同月の症例を除外する感度解析、設定日を変更した感度解析を併せて実施し、結果に大きな違いがないことを確認することが必要と考えられた。これらの感度解析において結果が異なる場合、レセプトデータを用いた調査から明確な結論を導くことは困難と思われる。

平成24年4月診療分以降のレセプトデータでは、診療報酬請求の算定日の記載が必須となることから、その時点以降のレセプトデータのみを調査に用いる場合には、これらの医科レセプトの日付設定に起因する問題は解決され则认为られるが、当面は、長期のフォローアップが必要な医薬品と有害事象の組み合わせについて評価する場合や十分なサンプルサイズを確保したい場合には、平成23年度以前のレセプトデータを使用する機会があるものと考えられるため、上記の点には留意が必要と考える。

6-4-2. イベント定義に傷病名を用いることについて

テーマ1、テーマ2の主要解析では、糖代謝異常のイベントを特異度が高く、予防的に投与される可能性が少ないと考えられる糖尿病治療薬の処方を用いて定義したが、糖代謝異常の病名を用いた追加解析も実施し、結果の相違について評価した。テーマ1のコホートデザインにおいては、イベントを病名で定義することにより、定型抗精神病薬に対する非定型抗精神病薬の糖代謝異常リスクが主要解析よりも高い値を示し、テーマ1のNCCデザインにおいても同様の傾向が認められた。また、テーマ2のNCCデザインにおいても、処方なしに対するサイアザイド系利尿薬処方ありの糖代謝異常リスクが主要解析よりも高い値を示した。レセプトデータからは実際の糖代謝異常の発現状況は不明であるため、あくまで推測にすぎないが、今回のテーマでは、医薬品と有害事象の関連性が医療従事者に広く認知されていることから、検査等の診療報酬請求を目的とした病名の付与が行われやすい傾向にあった可能性が考えられた。一般的にレセプトデータ上の傷病名をイベント定義として用いる際には、妥当性の検証を行うことが重要であるが、特に、既に関連性が示唆されているような医薬品と有害事象の評価の際には、その注目医薬品の曝露集団における予防的治療や頻繁な検査が施されている可能性を考慮し、イベント定義の妥当性を検証した上で用いる必要があると考えられる。

6-4-3. 複数の適応を持つ薬剤の取扱いについて

テーマ1の主要解析では、統合失調症以外の適応を持つスルピリドを解析対象薬から除外して解析を行ったが、この処理によって統合失調症の適応に対してスルピリドを処方された人も除外してしまうことになる。そこで、この処理がバイアスを生じるか否かを検討するため、スルピリドを解析対象薬に含めた追加解析も実施した。その結果、テーマ1のコホートデザイン、NCCデザインの両方の解析において、主要解析の結果との大きな違いが認められた。これはレセプトデータを用いた調査に限定するものではないが、ある薬効群（クラス）における有害事象リスクを評価する上で、複数の適応を持つ薬剤が存在し、その薬剤がどの適応症に対して処方されたかを特定する方法がない場合には、該当薬剤を解析対象に含めた解析と除外した解析の両方を感度解析として実施して結果を比較することが重要と考えられた。

6-4-4. NCC デザインにおける INCIDENT-USER デザインの必要性について

テーマ1のNCCデザイン、テーマ2のNCCデザインの主要解析では、注目する薬剤を新規に処方された人をコホートの定義としたが、継続処方者をコホートに含めることが結果に及ぼす影響を評価するため、コホートに継続処方者を含めた追加解析を実施した。テーマ1のNCCデザインでは、継続処方者をコホートに含めた追加解析を行

ったところ、相対リスクの値は主要解析と比較して小さくなった。主要解析において、曝露期間が1年未満で糖代謝異常リスクが高く、それ以上の期間において糖代謝異常リスクが低くなる結果が示されたことを考慮すると、テーマ1のNCCデザインの解析では、継続処方者をコホートに含めることで、抗精神病薬の糖代謝異常リスクが過小評価された可能性が考えられた（Prevalent Userによるバイアス[39]）。一方で、テーマ2のNCCデザインでは、継続処方者をコホートに含めた解析の結果は、主要解析の結果と大きく異ならなかった。

本試行調査の結果より、注目の曝露による有害事象リスクが経時的に変化するような医薬品と有害事象の関連を、非曝露集団を比較対照として調べる場合には、注目する曝露を新規に処方された人（Incident-User）でコホートを定義することはバイアスを制御する上で重要である可能性が示唆された。注目の薬剤曝露、比較対照として用いる薬剤曝露による有害事象リスクが経時的に変化しないことが明確である場合には、Incident-User デザインは必ずしも必要ではないかもしれないが、多くの場合、有害事象リスクの経時的な変化については不明であるため、NCC デザインにおいても Incident-User デザインを適用することは有用と考えられた。

6-4-5. NCC デザインにおけるマッチング比について

テーマ1のNCCデザイン、テーマ2のNCCデザインともに、ケースとコントロールのマッチング比を大きく設定することで、相対リスクの点推定値が変化することなく、区間推定の精度が増加することが示唆された。そのため、外部のデータソースからの情報取得のため、解析対象集団のサイズに制限がかかるような場合（情報取得に別途費用が必要な場合等）を除いては、データベースを用いた調査ではケースとコントロールのマッチング比を可能な限り大きく設定することは有用と考えられた。

7. レセプトデータを用いた調査の限界

7-1. 一般的なレセプトデータの限界

7-1-1. 未測定の交絡因子の存在

本試行調査では、レセプトデータに含まれる情報から抽出できない複数の潜在的交絡因子の存在が考えられた。具体的には、肥満（BMI）、喫煙状況、飲酒状況、糖尿病の家族歴、経口避妊薬の処方、統合失調症のコントロール状況、血圧値等が挙げられる。この未測定 of 交絡因子の問題に対しては、もし実施が可能であれば、レセプトデータと病院情報システムデータ等の外部のデータソースとのリンケージを行う、あるいは調査票を用いた情報収集とレセプトデータを用いた調査を組み合わせることにより、解析対象集団全員についてこれらの因子の情報を取得して調整することが理想的と思われる。しかしながら、現状、日本ではレセプトデータを外部のデータソースとリンケージして活用することは、データの使用目的が公衆衛生の向上の目的であっても個人情報保護の観点等から、十分に議論されているとは言えず、実施困難と考えられる。そのため、時間非依存性の潜在的交絡因子の問題に対処可能なケースクロスオーバーや SCCS 等のセルフコントロールドデザインの解析を感度解析として実施し、未測定 of 潜在的交絡因子が注目する曝露の効果推定に及ぼす影響を評価する、あるいは多くの共変量に関する情報をもつ外部のデータソースを用いて External Adjustment [40] を行い、未測定 of 潜在的交絡因子の影響の評価と間接的な調整を行う方法が現時点で実施可能な対処法と考えられる。

傾向スコアを用いた交絡調整法における未測定 of 交絡因子への対処法として提唱されている方法については、5-5-3. の項に記載したとおりである。

7-1-2. イベント定義の限界

本試行調査では、イベント発現を特異的に特定可能で、かつ治療薬が予防的に投与される可能性が低いと考えられるという理由から、糖代謝異常をイベントとし、これらのイベント発生を糖尿病治療薬の処方として定義した。レセプトデータのみを用いて医薬品と有害事象の関連性を評価する上では、比較的妥当な定義と考えられたが、この定義を用いた場合には、薬物治療が必要な程度進行した糖代謝異常しか検出できないため、薬物治療を必要としないような軽度の糖代謝異常の発生を捉えることはできない。テーマ1のNCCデザインやテーマ2のNCCデザインでは、非曝露集団に対して、非定型抗精神病薬やサイアザイド系利尿薬の曝露集団で糖代謝異常の有意なリスク増加は示されなかったが、今回のテーマとした「非定型抗精神病薬と糖代謝異常」、「サイアザイド系利尿薬と糖代謝異常」の関連性については、医療従事者に広く知られている事象であることから、非定型抗精神病薬やサイアザイド系利尿薬を使用して

いる人に対しては糖代謝異常の発生について注意深いモニタリングや管理が行われ、薬物治療が必要な程度まで糖代謝異常が進行しなかった可能性も考えられる。この考察は推測に留まるが、今回のような既知の医薬品と有害事象の組み合わせについて評価する場合には、イベントを血糖値やHbA1c等の臨床検査結果を用いて定義し、軽度の糖代謝異常を捕捉可能なデザインが望ましいかもしれない。あるいは、調査対象期間を、安全対策措置が実施される以前の期間に限定して解析を行うといった工夫が必要となるかもしれない。

臨床検査結果をイベント定義として用いる場合には、レセプトデータと病院情報システムデータ等の外部のデータソースとのリンケージを行うか、あるいは病院情報システムデータに適した調査テーマであれば、病院情報システムデータのみを用いて調査を行う必要があると思われる。

7-2. 商業用レセプトデータの限界

7-2-1. データの規模

本試行調査では、約118万人分のレセプトデータを用い、使用するレセプトデータ内における注目医薬品の処方件数や注目有害事象の発現件数が多いことを条件に含めてテーマを選定した。しかし、コホート集団やケース集団に様々な適格基準や除外基準を設定することで、最終的に観察されたイベント数は少なくなり、結果として、全ての調査デザインにおいて推定された相対リスクの推定精度は低かった。医薬品による有害事象の発生頻度は一般的に低いことから、より精度の高い解析結果を得るためには、より規模の大きなデータベースが必要と考えられた。

このデータの規模の課題に関しては、厚生労働省保険局が構築した、日本の全国民のレセプトデータを含むデータベースであるナショナルデータベース（NDB）を活用することが可能であれば解決されるものと考えられる。

7-2-2. 結果の一般化可能性

「4-1. データソース」の項で記述した通り、今回用いたJMDCデータベースは、健康保険組合の加入者から構成されるデータベースであり、65歳以上の高齢者の割合が日本の一般人口に比較して少ない。このデータベースに含まれる人が、労働者とその扶養家族から構成されることや、年齢構成に偏りがあることは結果の一般化可能性に影響を与える可能性がある。テーマ2では、サイアザイド系利尿薬を新規に処方された人でコホートを定義したことから、標的集団には高齢者が多く存在すると想定された。従って、高齢者の割合が少ないこのJMDCデータベースを用いることで、結果の一

一般化可能性は低下した可能性がある。また、高齢者の割合が少ないことで、推定された相対リスクが不正確であった可能性がある。一方、テーマ1では、抗精神病薬を新規に処方された人でコホートを定義し、標的集団には統合失調症を発症してまもない若年者集団が多いと想定されることから、JMDCデータベースの年齢構成の偏りによって一般化可能性を損なう可能性は低いと考えた。しかし、勤労が困難な程度の重症な統合失調症患者では、家族の扶養に入っていない限り、健康保険組合には加入しておらず、JMDCデータベースには含まれていないと考えられる。また、解析対象者が扶養家族ではなく被保険者本人であり、統合失調症が悪化して退職した場合には、フォローアップが十分に行えていない可能性も考えられ、このことは一般化可能性を低下させる要因となりえたものと考えられる。特に、勤労の継続が困難なほど重篤な疾患を適応とする医薬品（例、悪性腫瘍薬等）の有害事象リスクを評価する場合には、データソースとして適していないと考えられる。

このデータベースに含まれる集団が日本の一般集団と異なる点については、JMDCレセプトデータの課題と考えられるが、この点に関しても、国民の大半の医療保険診療情報が集約されたナショナルデータベース（NDB）が活用できる場合には解決できると考えられる。

8. 総括

本試行調査では、平成 21、22 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、レセプトデータの有害事象発現リスク評価への適用時の留意点等をふまえ、このデータソースに適すると考えられる医薬品と有害事象の組み合わせを調査対象として有害事象発現リスク評価を行うための解析手法の検討を行った。平成 23 年度は、傾向スコアによる交絡調整法を用いて、代表的な薬剤疫学デザインであるコホートデザインを適応した解析を行った。また、疫学デザインにおける様々な定義・条件の設定についても考察した。

レセプトデータに対して傾向スコアを用いた交絡調整法を適用することで、多くの潜在的交絡因子に関する情報を傾向スコアという 1 つの変数として集約可能であり、推定された傾向スコアを用いて様々な調整法を適用することで、患者背景の類似した比較可能な集団を作成することが可能であった。従って、今回の事例においては、傾向スコアを用いた交絡調整法はレセプトデータを用いた有害事象リスク評価に有用であったと考えられた。この手法の活用可能性については、様々な事例に適用し、引き続き検討を行う必要があると考える。

また、疫学デザインにおける各種定義を変更した追加解析を実施することで、レセプトデータを用いて有害事象リスク評価を実施する上で考慮すべき点が明らかとなった。

日付データの存在しない医科レセプトデータに対し、設定方法を変更した追加解析を実施したところ、設定方法の変更が結果に及ぼす影響は大きく、この設定処理によりバイアスを生じる可能性が示唆された。そのため、医科レセプトデータにおいて日付の設定を行う場合には、設定日を変更した感度解析は必須と考えられた。また、イベント定義に傷病名を用いた解析においては、既に関連性が知られている医薬品と有害事象の組み合わせについてリスクが過大評価される可能性が考えられたことから、妥当性が十分に検証されていない傷病名をイベント定義として用いることは適切でないことが改めて確かめられた。さらに、NCC デザインにおいて、注目曝露の継続処方者をコホートに含めることで、Prevalent User によるバイアスを生じる可能性が示唆されたことから、NCC デザインにおいても注目曝露を新規に処方された人でコホートを定義することは有用と考えられた。また、ケースとコントロールのマッチング比を大きく設定した追加解析の結果、推定精度が向上することが確認されたことから、データベースを用いた調査においては、マッチング比を可能な範囲で大きく設定することは適切と考えられた。本検討によって得られた解析上の留意点は、今後実施する試行調査のデザイン設計の参考とし、他の事例にも適用することで適宜修正する予定である。

その他、BMI や喫煙・飲酒状況、臨床検査結果等重要な潜在的交絡因子に関する情報がレセプトデータから取得困難である点は、本データソースを用いた調査の限界であるが、これらの未測定の交絡因子に対しては、セルフコントロールドデザインの解析や、外部のデータソースを用いた External Adjustment を実施することにより対処可能であるかを今後検討する必要があると考える。また、JMDC レセプトデータに起因するデータの規模や、データベースを構成する集団の偏りといった課題は、厚生労働省保険局が構築したナショナルデータベース（NDB）を利用可能であれば解決可能な課題と考えられることから、今後はその二次利用に向けた検討も順次進めていきたい。

以上

9. 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. Mamdani M, Sykora K, Li P, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies:
2. Assessing potential for confounding. *Bmj*. 2005 Apr 23;330(7497):960-2.
2. 薬剤疫学の基礎と実践: 医薬ジャーナル社; 2010.
3. 医療 IT 化と医薬品コード: 株式会社じほう; 2000.
4. 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.
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1006.pdf
(2014 年 3 月 27 日アクセス)
5. 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.
6. Tobias K, John DS. Propensity Score Analysis in Pharmacoepidemiology. In: Abraham GH, Hugh HT, K. Arnold C, editors. *Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*: Harvey Whitney Books Company; 2008. p. 301-24.
7. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000 Sep;11(5):550-60.
8. Sato T, Matsuyama Y. Marginal structural models as a tool for standardization. *Epidemiology*. 2003 Nov;14(6):680-6.

9. Schneeweiss S. A basic study design for expedited safety signal evaluation based on electronic healthcare data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010 Aug;19(8):858-68.
10. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 高血糖. 2009.
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905007.pdf>
(2014年3月27日アクセス)
11. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *Bmj*. 2002 Aug 3;325(7358):243.
12. 総務省統計局. 人口推計 各月1日現在人口 平成23年1月確定値.
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001036209&cycode=0>
(2014年3月27日アクセス)
13. 厚生労働省. 平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業報告書. 1996.
14. 今日の診断指針 第6版: 医学書院; 2010.
15. モーズレイ処方ガイドライン 第10版: アルタ出版; 2011.
16. 本間 昭. 老年精神医学雑誌. 2006(17):779-83.
17. Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL, et al. Elevated depressive symptoms, antidepressant use, and diabetes in a large multiethnic national sample of postmenopausal women. *Diabetes care*. 2011 Nov;34(11):2390-2.
18. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 改訂第2版: 南江堂; 2007.

19. Stuart EA, Rubin DB. Best Practices in Quasi-Experimental Designs: Matching Methods for Causal Inference. In: Osborne JW, editor. Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management: SAGE Publications; 2007. p. 155-76.
20. Austin PC. Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. Biometrical journal Biometrische Zeitschrift. 2009 Feb;51(1):171-84.
21. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods That Incorporate the Propensity Score. The American Statistician. 1985;39(1):33-8.
22. Sturmer T, Rothman KJ, Avorn J, et al. Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study. American journal of epidemiology. 2010 Oct 1;172(7):843-54.
23. Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. Biometrics. 1985 Mar;41(1):55-68.
24. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. The New England journal of medicine. 2011 Nov 17;365(20):1896-904 Supplementary Appendix 12-13.
25. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2009 Nov-Dec;29(6):661-77.

26. Ostbye T, Curtis LH, Masselink LE, et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in a large outpatient population: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2005 Jun;14(6):407-15.
27. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP, Jr., et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent--results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009 Sep;18(9):791-9.
28. Lambert BL, Chou CH, Chang KY, et al. Antipsychotic exposure and type 2 diabetes among patients with schizophrenia: a matched case-control study of California Medicaid claims. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2005 Jun;14(6):417-25.
29. Kornegay CJ, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incident diabetes associated with antipsychotic use in the United Kingdom general practice research database. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002 Sep;63(9):758-62.
30. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes care*. 2004 Feb;27(2):596-601.
31. Cochran WG. The effectiveness of adjustment by subclassification in removing bias in observational studies. *Biometrics*. 1968 Jun;24(2):295-313.
32. Sturmer T, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Adjusting effect estimates for unmeasured confounding with validation data using propensity score calibration. *American journal of epidemiology*. 2005 Aug 1;162(3):279-89.
33. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, et al. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. 2009 Jul;20(4):512-22.

34. Suissa S. Novel Approaches to Pharmacoepidemiology Study Design and Statistical Analysis. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology 4th edition: John Wiley & Sons Inc.; 2005. p. 812-29.
35. 統合失調症治療ガイドライン 第2版: 医学書院; 2008.
36. 稲垣 中, 稲田 俊也. 臨床精神薬理. 2010(13):1349-53.
37. Burke TA, Sturkenboom MC, Ohman-Strickland PA, et al. The effect of antihypertensive drugs and drug combinations on the incidence of new-onset type-2 diabetes mellitus. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2007 Sep;16(9):979-87.
38. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 1993 Feb 15;118(4):273-8.
39. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. American journal of epidemiology. 2003 Nov 1;158(9):915-20.
40. Greenland. S, Lash. TL. Bias Analysis. In: Rothman. KJ, Greenland. S, Lash. TL, editors. Modern Epidemiology 3rd edition: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 345-80.

別添・目次

【別添1】 医薬品コードリスト	1
別添1・表1 調査対象の抗精神病薬.....	1
別添1・表2 糖尿病治療薬.....	3
別添1・表3 調査対象外の抗精神病薬	4
別添1・表4 アルツハイマー型認知症治療薬.....	4
別添1・表5 糖代謝異常のリスク因子と考えられる医薬品（テーマ1）	4
別添1・表6 サイアザイド系利尿薬、サイアザイド類似薬、サイアザイド系利尿薬を含む合剤	10
別添1・表7 糖代謝異常リスク医薬品（テーマ2）	11
別添1・表8 サイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬.....	16
【別添2】 病名コードリスト.....	21
別添2・表1 糖代謝異常の関連病名.....	21
別添2・表2 認知症の関連病名.....	21
別添2・表3 糖代謝異常のリスク因子と考えられる病名（テーマ1）	21
別添2・表4 抗精神病薬の処方選択に影響を与える可能性のある病名.....	22
別添2・表5 高血圧以外の高血圧治療薬の適応疾患.....	22
別添2・表6 糖代謝異常のリスク因子と考えられる病名（テーマ2）	23
【別添3】 診療行為コードリスト	25
別添3・表1 栄養食事指導に関連した診療行為.....	25

【別添1】 医薬品コードリスト

別添1・表1 調査対象の抗精神病薬

抗精神病薬の種別	成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上7桁)
非定型抗精神病薬	リスペリドン	リスペリドン液	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン細粒	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン錠	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン錠(1)	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン錠(2)	内用薬	1179038
	フマル酸クエチアピン	フマル酸クエチアピン細粒	内用薬	1179042
	フマル酸クエチアピン	フマル酸クエチアピン錠	内用薬	1179042
	塩酸ペロスピロン	塩酸ペロスピロン水和物錠	内用薬	1179043
	オランザピン	オランザピン細粒	内用薬	1179044
	オランザピン	オランザピン錠(1)	内用薬	1179044
	オランザピン	オランザピン錠(2)	内用薬	1179044
	アリピプラゾール	アリピプラゾール液	内用薬	1179045
	アリピプラゾール	アリピプラゾール散	内用薬	1179045
	アリピプラゾール	アリピプラゾール錠	内用薬	1179045
	ブロナンセリン	ブロナンセリン散	内用薬	1179048
	ブロナンセリン	ブロナンセリン錠	内用薬	1179048
	クロザピン	クロザピン錠	内用薬	1179049
(持続型)非定型抗精神病薬	リスペリドン	リスペリドンキット	注射薬	1179407
定型抗精神病薬 (高力価群)	フェンジゾ酸ペルフェナジン	フェンジゾ酸ペルフェナジン散	内用薬	1172004
	ペルフェナジン	ペルフェナジン錠	内用薬	1172006
	ペルフェナジン	ペルフェナジン散	内用薬	1172007
	マレイン酸フルフェナジン	マレイン酸フルフェナジン散	内用薬	1172009
	マレイン酸フルフェナジン	マレイン酸フルフェナジン錠	内用薬	1172009
	マレイン酸プロクロルペラジン	マレイン酸プロクロルペラジン錠	内用薬	1172010
	マレイン酸ペルフェナジン	マレイン酸ペルフェナジン錠	内用薬	1172013
	塩酸ペルフェナジン	塩酸ペルフェナジン注射液	注射薬	1172402
	メシル酸プロクロルペラジン	プロクロルペラジン注射液	注射薬	1172404
	スピペロン	スピペロン散	内用薬	1179015
	スピペロン	スピペロン錠	内用薬	1179015
	ハロペリドール	ハロペリドール1%細粒	内用薬	1179020
	ハロペリドール	ハロペリドール液	内用薬	1179020
	ハロペリドール	ハロペリドール細粒	内用薬	1179020
	ハロペリドール	ハロペリドール錠	内用薬	1179020
	チミペロン	チミペロン細粒	内用薬	1179026
	チミペロン	チミペロン錠	内用薬	1179026
	ネモナブリド	ネモナブリド細粒	内用薬	1179036
	ネモナブリド	ネモナブリド錠	内用薬	1179036
	ハロペリドール	ハロペリドール注射液	注射薬	1179404
チミペロン	チミペロン注射液	注射薬	1179405	

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（2）報告書

定型抗精神病薬 (低力価群)	塩酸クロルプロマジン	塩酸クロルプロマジン錠	内用薬	1171001
	ヒベンズ酸クロルプロマジン	ヒベンズ酸クロルプロマジン散	内用薬	1171004
	ヒベンズ酸クロルプロマジン	ヒベンズ酸クロルプロマジン顆粒	内用薬	1171004
	フェノールフタリン酸クロルプロマジン	フェノールフタリン酸クロルプロマジン細粒	内用薬	1171005
	塩酸クロルプロマジン	塩酸クロルプロマジン注射液	注射薬	1171400
	塩酸チオリダジン	塩酸チオリダジン錠	内用薬	1172001
	マレイン酸レボメプロマジン	マレイン酸レボメプロマジン細粒	内用薬	1172014
	マレイン酸レボメプロマジン	マレイン酸レボメプロマジン散	内用薬	1172014
	マレイン酸レボメプロマジン	マレイン酸レボメプロマジン錠	内用薬	1172014
	マレイン酸レボメプロマジン	マレイン酸レボメプロマジン顆粒	内用薬	1172014
	チオリダジン	チオリダジン散	内用薬	1172016
	塩酸レボメプロマジン	塩酸レボメプロマジン注射液	注射薬	1172403
	塩酸フロロピパミド	塩酸フロロピパミド散	内用薬	1179006
	塩酸フロロピパミド	塩酸フロロピパミド錠	内用薬	1179006
	塩酸クロルプロマジン・塩酸プロメタジン・フェノバルビタール	クロルプロマジン・プロメタジン配合剤（1）錠	内用薬	1179100
	塩酸クロルプロマジン・塩酸プロメタジン・フェノバルビタール	クロルプロマジン・プロメタジン配合剤（2）錠	内用薬	1179101
定型抗精神病薬（中間・異型群）	プロペリシアジン	プロペリシアジン細粒	内用薬	1172005
	プロペリシアジン	プロペリシアジン錠	内用薬	1172005
	プロペリシアジン	プロペリシアジン顆粒	内用薬	1172005
	塩酸モベロン	塩酸モベロン錠	内用薬	1179010
	オキシペルチン	オキシペルチン散	内用薬	1179011
	オキシペルチン	オキシペルチン錠	内用薬	1179011
	ピモジド	ピモジド細粒	内用薬	1179022
	ピモジド	ピモジド錠	内用薬	1179022
	ゾテピン	ゾテピン細粒	内用薬	1179024
	ゾテピン	ゾテピン錠	内用薬	1179024
	ブロムペリドール	ブロムペリドール細粒	内用薬	1179028
	ブロムペリドール	ブロムペリドール錠	内用薬	1179028
	塩酸カルピプラミン	塩酸カルピプラミン錠	内用薬	1179029
	塩酸クロカプラミン	塩酸クロカプラミン錠	内用薬	1179030
	塩酸クロカプラミン	塩酸クロカプラミン顆粒	内用薬	1179030
	マレイン酸カルピプラミン	マレイン酸カルピプラミン散	内用薬	1179031
	塩酸スルトブリド	塩酸スルトブリド細粒	内用薬	1179032
	塩酸スルトブリド	塩酸スルトブリド錠	内用薬	1179032
	塩酸モサプラミン	塩酸モサプラミン錠	内用薬	1179035
	塩酸モサプラミン	塩酸モサプラミン顆粒	内用薬	1179035
	レセルピン	レセルピン散 0.1%	内用薬	2143006
	レセルピン	レセルピン錠	内用薬	2143006
レセルピン	レセルピン注射液	注射薬	2143400	
(持続型)	デカン酸フルフェナジン	デカン酸フルフェナジンキット	注射薬	1172405

定型抗精神病薬	デカン酸フルフェナジン	デカン酸フルフェナジン注射液	注射薬	1172405
	デカン酸ハロペリドール	デカン酸ハロペリドール注射液	注射薬	1179406

別添 1・表 2 糖尿病治療薬

成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上7桁)
ヒトインスリン	ヒトインスリン（遺伝子組換え）注射液	注射薬	2492403
インスリン	インスリン注射液	注射薬	2492406
ヒトインスリン	ヒトインスリン（遺伝子組換え）キット	注射薬	2492413
ヒトインスリン	ヒトインスリン（遺伝子組換え）注射液	注射薬	2492413
インスリン リスプロ	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）キット	注射薬	2492414
インスリン リスプロ	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）注射液	注射薬	2492414
インスリン アスパルト	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）キット	注射薬	2492415
インスリン アスパルト	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）注射液	注射薬	2492415
インスリン グラルギン	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）キット	注射薬	2492416
インスリン グラルギン	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）注射液	注射薬	2492416
インスリン デテミル	インスリン デテミル（遺伝子組換え）キット	注射薬	2492417
インスリン デテミル	インスリン デテミル（遺伝子組換え）注射液	注射薬	2492417
インスリン グルリジン	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）キット	注射薬	2492418
インスリン グルリジン	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液	注射薬	2492418
リラグルチド	リラグルチド（遺伝子組換え）キット	注射薬	2499410
エキセナチド	エキセナチドキット	注射薬	2499411
アセトヘキサミド	アセトヘキサミド錠	内用薬	3961001
グリクロピラミド	グリクロピラミド錠	内用薬	3961002
グリベンクラミド	グリベンクラミド錠	内用薬	3961003
クロルプロパミド	クロルプロパミド錠	内用薬	3961004
トルブタミド	トルブタミド錠	内用薬	3961006
グリクラジド	グリクラジド錠	内用薬	3961007
グリメピリド	グリメピリド錠	内用薬	3961008
グリメピリド	グリメピリド錠（1）	内用薬	3961008
グリメピリド	グリメピリド錠（2）	内用薬	3961008
塩酸ブホルミン	塩酸ブホルミン錠	内用薬	3962001
塩酸ブホルミン	塩酸ブホルミン腸溶錠	内用薬	3962001
塩酸メトホルミン	塩酸メトホルミン錠	内用薬	3962002
塩酸メトホルミン	塩酸メトホルミン錠（1）	内用薬	3962002
塩酸メトホルミン	塩酸メトホルミン錠（2）	内用薬	3962002
アカルボース	アカルボース錠	内用薬	3969003
アカルボース	アカルボース錠（1）	内用薬	3969003
アカルボース	アカルボース錠（2）	内用薬	3969003
ボグリボース	ボグリボース錠（1）	内用薬	3969004
ボグリボース	ボグリボース錠（2）	内用薬	3969004

ナテグリニド	ナテグリニド錠	内用薬	3969006
塩酸ピオグリタゾン	塩酸ピオグリタゾン錠	内用薬	3969007
塩酸ピオグリタゾン	塩酸ピオグリタゾン錠（1）	内用薬	3969007
塩酸ピオグリタゾン	塩酸ピオグリタゾン錠（2）	内用薬	3969007
ミチグリニドカルシウム	ミチグリニドカルシウム水和物錠	内用薬	3969008
ミグリトール	ミグリトール錠	内用薬	3969009
リン酸シタグリプチン	リン酸シタグリプチン水和物錠	内用薬	3969010
ビルダグリプチン	ビルダグリプチン錠	内用薬	3969011
安息香酸アログリプチン	安息香酸アログリプチン錠	内用薬	3969012
塩酸ピオグリタゾン・塩酸メトホルミン	塩酸ピオグリタゾン・塩酸メトホルミン配合剤（1）錠	内用薬	3969100
塩酸ピオグリタゾン・塩酸メトホルミン	塩酸ピオグリタゾン・塩酸メトホルミン配合剤（2）錠	内用薬	3969100

別添 1・表 3 調査対象外の抗精神病薬

成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上 7 桁)
スルピリド	スルピリド錠	内用薬	1179016
スルピリド	スルピリド注射液	注射薬	1179403
スルピリド	スルピリドカプセル	内用薬	2329009
スルピリド	スルピリド細粒	内用薬	2329009
スルピリド	スルピリド錠	内用薬	2329009
スルピリド	スルピリド注射液	注射薬	2329401

別添 1・表 4 アルツハイマー型認知症治療薬

成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上 7 桁)
塩酸ドネペジル	塩酸ドネペジル錠（1）	内用薬	1190012
塩酸ドネペジル	塩酸ドネペジル錠（2）	内用薬	1190012
塩酸ドネペジル	塩酸ドネペジル細粒	内用薬	1190012

別添 1・表 5 糖代謝異常のリスク因子と考えられる医薬品（テーマ 1）

【表 5-1 高カロリー輸液】

商品名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上 7 桁)
ハイカリック液-1号	高カロリー輸液用基本液（5-1）	注射薬	3239502
ハイカリック液-2号	高カロリー輸液用基本液（5-2）	注射薬	3239503
ハイカリック液-3号	高カロリー輸液用基本液（5-3）	注射薬	3239507
トリパレン1号輸液	高カロリー輸液用基本液（4-1）	注射薬	3239508
トリパレン2号輸液	高カロリー輸液用基本液（4-2）	注射薬	3239509
ハイカリック N C - L 輸	高カロリー輸液用基本液（5-5）	注射薬	3239512

液			
ハイカリックNC-N輸液	高カロリー輸液用基本液（5-6）	注射薬	3239513
ハイカリックNC-H輸液	高カロリー輸液用基本液（5-4）	注射薬	3239514
リハビックス-K1号輸液	高カロリー輸液用基本液（7-1）	注射薬	3239515
リハビックス-K2号輸液	高カロリー輸液用基本液（7-2）	注射薬	3239516
アリメール-1号	高カロリー輸液用基本液（1-1）	注射薬	3239521
アリメール-2号	高カロリー輸液用基本液（1-2）	注射薬	3239522
アリメール-3号	高カロリー輸液用基本液（1-3）	注射薬	3239523
ハイカリックRF輸液	高カロリー輸液用基本液（5-7）	注射薬	3239527
ピーエヌツイン-1号	アミノ酸・糖・電解質（3-1）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-1号輸液	アミノ酸・糖・電解質（3-1）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-2号	アミノ酸・糖・電解質（3-2）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-2号輸液	アミノ酸・糖・電解質（3-2）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-3号輸液	アミノ酸・糖・電解質（3-3）キット	注射薬	3259515
アミノトリバ1号輸液	アミノ酸・糖・電解質（2-1）キット	注射薬	3259516
アミゼットXB輸液	総合アミノ酸製剤（キシリトール加）（1-2）注射液	注射薬	3259516
アミノトリバ2号輸液	アミノ酸・糖・電解質（2-2）キット	注射薬	3259517
アミノトリバ2号輸液 詳細不明	アミノ酸・糖・電解質（2-2）キット	注射薬	3259517
ユニカリックL輸液	アミノ酸・糖・電解質（4-1）キット	注射薬	3259519
ユニカリックN輸液	アミノ酸・糖・電解質（4-2）キット	注射薬	3259520
ミキシッドL輸液	アミノ酸・糖・脂肪・電解質（1-1）キット	注射薬	3259521
ミキシッドH輸液	アミノ酸・糖・脂肪・電解質（1-2）キット	注射薬	3259522
フルカリック1号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-1）キット	注射薬	3259523
フルカリック2号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-2）キット	注射薬	3259524
フルカリック3号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-3）キット	注射薬	3259525
ネオパレン1号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-1）キット	注射薬	3259526
ネオパレン1号輸液 詳細不明	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-1）キット	注射薬	3259526
ネオパレン2号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-2）キット	注射薬	3259527
ネオパレン2号輸液 詳細不明	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-2）キット	注射薬	3259527
エルネオパ1号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-3）キット	注射薬	3259530
エルネオパ2号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-4）キット	注射薬	3259531

【表 5-2 高カロリー輸液以外の糖代謝異常リスク医薬品】

薬効群	成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード（上7桁）
副腎皮質ステロイド	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム注射用	注射薬	2452400

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（2）報告書

(注射薬)	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム注射液	注射薬	2452402
	酢酸デキサメタゾン	酢酸デキサメタゾン懸濁注射液	注射薬	2454400
	メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム	メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム注射液	注射薬	2454401
	トリアムシノロンアセトニド	トリアムシノロンアセトニド注射液	注射薬	2454402
	リン酸ベタメタゾンナトリウム	リン酸ベタメタゾンナトリウム20mg注射液	注射薬	2454404
	リン酸ベタメタゾンナトリウム	リン酸ベタメタゾンナトリウム注射液	注射薬	2454404
	リン酸デキサメタゾンナトリウム	リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液	注射薬	2454405
	酢酸ハロプレドン	酢酸ハロプレドン注射液	注射薬	2454406
	パルミチン酸デキサメタゾン	パルミチン酸デキサメタゾン注射液	注射薬	2454407
	酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム	酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム懸濁注射液	注射薬	2454408
	コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム	コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム注射用	注射薬	2456400
	酢酸メチルプレドニゾン	酢酸メチルプレドニゾン注射液	注射薬	2456402
	コハク酸プレドニゾンナトリウム	注射用コハク酸プレドニゾンナトリウム	注射薬	2456405
副腎皮質ステロイド (内服薬)	酢酸コルチゾン	酢酸コルチゾン錠	内用薬	2452001
	ヒドロコルチゾン	ヒドロコルチゾン錠	内用薬	2452002
	酢酸フルドロコルチゾン	酢酸フルドロコルチゾン錠	内用薬	2452003
	酢酸パラメタゾン	酢酸パラメタゾン錠	内用薬	2454001
	デキサメタゾン	デキサメタゾン0.01%内用液	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾンシロップ用	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン液	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン錠	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン錠(1)	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン錠(2)	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン内用液	内用薬	2454002
	トリアムシノロン	トリアムシノロン錠	内用薬	2454003
	ベタメタゾン	ベタメタゾンシロップ	内用薬	2454004
	ベタメタゾン	ベタメタゾン散	内用薬	2454004
	ベタメタゾン	ベタメタゾン錠	内用薬	2454004
	プレドニゾン	プレドニゾン	内用薬	2456001
	プレドニゾン	プレドニゾン錠	内用薬	2456001
	プレドニゾン	プレドニゾン散	内用薬	2456002
	メチルプレドニゾン	メチルプレドニゾン錠	内用薬	2456003
	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミンシロップ	内用薬	2459100
ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン錠	内用薬	2459100	
インターフェロン製剤	インターフェロン ベータ	インターフェロン ベータ注射液用	注射薬	6399402
	インターフェロン アルファ	インターフェロン アルファ	注射薬	6399404

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（2）報告書

	ア（NAMALWA）	（NAMALWA）注射液		
	インターフェロン アルファ-2b	インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）注射用	注射薬	6399406
	インターフェロン アルファ（BALL-1）	インターフェロン アルファ（BALL-1）注射用	注射薬	6399407
	インターフェロン ガンマ-1a	インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）注射用	注射薬	6399408
	インターフェロン ガンマ-n1	インターフェロン ガンマ-n1注射用	注射薬	6399415
	インターフェロン ベータ-1b	インターフェロン ベータ-1b（遺伝子組換え）注射用	注射薬	6399416
	インターフェロン アルファコン-1	インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）注射液	注射薬	6399417
	ペグインターフェロン アルファ-2a	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）注射液	注射薬	6399419
	ペグインターフェロン アルファ-2b	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）注射用	注射薬	6399420
	インターフェロン ベータ-1a	インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）キット	注射薬	6399422
	インターフェロン ベータ-1b	インターフェロン ベータ-1b（遺伝子組換え）注射用	注射薬	6399422
サイアザイド系利尿薬	トリクロルメチアジド	トリクロルメチアジド錠	内用薬	2132003
	ヒドロクロロチアジド	ヒドロクロロチアジド錠	内用薬	2132004
	ベンチルヒドロクロロチアジド	ベンチルヒドロクロロチアジド錠	内用薬	2132006
	メフルシド	メフルシド錠	内用薬	2135001
	クロールタリドン	クロールタリドン錠	内用薬	2135003
	メチ克蘭	メチ克蘭錠	内用薬	2149003
	トリパミド	トリパミド錠	内用薬	2149007
	インダパミド	インダパミド錠	内用薬	2149012
	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン・カルバゾクロム	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン配合剤錠	内用薬	2149103
	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤錠	内用薬	2149110
	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤（1）錠	内用薬	2149111
	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤（2）錠	内用薬	2149111
	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（1）錠	内用薬	2149112
	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（2）錠	内用薬	2149112
	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（1）錠	内用薬	2149113
	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（2）錠	内用薬	2149113
	塩酸アセプトロール	塩酸アセプトロールカプセル	内用薬	2123001
塩酸アルプレノロール	塩酸アルプレノロールカプセル	内用薬	2123002	

β遮断薬 (α, β遮断薬を含む)		ル		
	塩酸オクスプレノロール	塩酸オクスプレノロール 40mg錠	内用薬	2123004
	塩酸オクスプレノロール	塩酸オクスプレノロール錠	内用薬	2123004
	塩酸カルテオロール	塩酸カルテオロール細粒	内用薬	2123005
	塩酸カルテオロール	塩酸カルテオロール錠	内用薬	2123005
	塩酸プフェトロール	塩酸プフェトロール錠	内用薬	2123006
	塩酸プロプラノロール	塩酸プロプラノロール錠	内用薬	2123008
	ピンドロール	ピンドロール錠	内用薬	2123009
	アテノロール	アテノロール 25mg錠	内用薬	2123011
	アテノロール	アテノロール 50mg錠	内用薬	2123011
	アテノロール	アテノロール錠	内用薬	2123011
	塩酸アロチノロール	塩酸アロチノロール錠	内用薬	2123014
	ナドロール	ナドロール 30mg錠	内用薬	2123015
	ナドロール	ナドロール錠	内用薬	2123015
	フマル酸ビスプロロール	フマル酸ビスプロロール 5mg錠	内用薬	2123016
	フマル酸ビスプロロール	フマル酸ビスプロロール錠	内用薬	2123016
	塩酸プロプラノロール	塩酸プロプラノロール注射液	注射薬	2123402
	塩酸ランジオロール	塩酸ランジオロール注射用	注射薬	2123404
	塩酸エスモロール	塩酸エスモロール注射液	注射薬	2123405
	塩酸ブニトロロール	塩酸ブニトロロール錠	内用薬	2149008
	塩酸ラベタロール	塩酸ラベタロール錠	内用薬	2149009
	酒石酸メトプロロール	酒石酸メトプロロール徐放錠	内用薬	2149010
	酒石酸メトプロロール	酒石酸メトプロロール錠	内用薬	2149010
	ピンドロール	ピンドロール徐放カプセル	内用薬	2149011
	ピンドロール	ピンドロール徐放錠	内用薬	2149011
	塩酸プロプラノロール	塩酸プロプラノロール徐放カプセル	内用薬	2149014
	硫酸ペンプトロール	硫酸ペンプトロール錠	内用薬	2149016
	塩酸アモスラロール	塩酸アモスラロール錠	内用薬	2149018
	ニブラジロール	ニブラジロール錠	内用薬	2149021
	塩酸カルテオロール	塩酸カルテオロール徐放カプセル	内用薬	2149025
塩酸チリソロール	塩酸チリソロール錠	内用薬	2149028	
塩酸セリプロロール	塩酸セリプロロール 100mg錠	内用薬	2149029	
塩酸セリプロロール	塩酸セリプロロール 200mg錠	内用薬	2149029	
塩酸セリプロロール	塩酸セリプロロール錠	内用薬	2149029	
塩酸ベタキシソロール	塩酸ベタキシソロール錠	内用薬	2149031	
カルベジロール	カルベジロール錠	内用薬	2149032	
マロン酸ボピンドロール	マロン酸ボピンドロール錠	内用薬	2149033	
塩酸ペバントロール	塩酸ペバントロール錠	内用薬	2149036	
免疫抑制薬	ミゾリビン	ミゾリビン錠	内用薬	3999002
	シクロスポリン	シクロスポリンカプセル	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリンカプセル (1)	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリンカプセル (2)	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリン液 (2)	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリン細粒	内用薬	3999004
	アザチオプリン	アザチオプリン錠	内用薬	3999005
	タクロリムス	タクロリムス水和物カプセル	内用薬	3999014

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（2）報告書

	タクロリムス	タクロリムス水和物徐放カプセル	内用薬	3999014
	タクロリムス	タクロリムス水和物顆粒	内用薬	3999014
	ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルカプセル	内用薬	3999017
	シクロスポリン	シクロスポリン注射液	注射薬	3999406
	タクロリムス	タクロリムス水和物注射液	注射薬	3999416
	塩酸グスペリムス	塩酸グスペリムス注射用	注射薬	3999417
	シクロホスファミド	シクロホスファミド錠	内用薬	4211002
	シクロホスファミド	シクロホスファミド注射用	注射薬	4211401
	エベロリムス	エベロリムス錠	内用薬	4291023
ガチフロキサシン	ガチフロキサシン	ガチフロキサシン水和物錠	内用薬	6241014
ペンタミジン	イセチオン酸ペンタミジン	イセチオン酸ペンタミジン注射用	注射薬	6419400
フェニトイン	フェニトイン	フェニトイン	内用薬	1132002
	フェニトイン	フェニトイン散	内用薬	1132002
	フェニトイン	フェニトイン錠	内用薬	1132002
	フェニトインナトリウム	フェニトインナトリウム注射液	注射薬	1132400
	フェニトイン・フェノバルビタール	フェニトイン・フェノバルビタール錠	内用薬	1139100
	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	フェニトイン・フェノバルビタール配合剤（1）錠	内用薬	1139103
	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	フェニトイン・フェノバルビタール配合剤（2）錠	内用薬	1139104
	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	フェニトイン・フェノバルビタール配合剤（3）錠	内用薬	1139105
脂質代謝異常症用薬	クリノフィブラート	クリノフィブラート錠	内用薬	2183001
	クロフィブラート	クロフィブラートカプセル	内用薬	2183002
	ベザフィブラート	ベザフィブラート 200mg 徐放錠	内用薬	2183005
	ベザフィブラート	ベザフィブラート徐放錠	内用薬	2183005
	フェノフィブラート	フェノフィブラートカプセル	内用薬	2183006
	フェノフィブラート	フェノフィブラートカプセル（2）	内用薬	2183006
	フェノフィブラート	フェノフィブラート錠	内用薬	2183006
	ニコモール	ニコモール錠	内用薬	2189004
	ニセリトロール	ニセリトロール錠	内用薬	2189005
	プロブコール	プロブコール細粒	内用薬	2189008
	プロブコール	プロブコール錠	内用薬	2189008
	コレステラミン	コレステラミンシロップ用	内用薬	2189009
	プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンナトリウム細粒	内用薬	2189010
	プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンナトリウム錠	内用薬	2189010
	シンバスタチン	シンバスタチン錠	内用薬	2189011
	フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンナトリウム錠	内用薬	2189012
	コレステミド	コレステミド錠	内用薬	2189014
	コレステミド	コレステミド顆粒	内用薬	2189014
	アトルバスタチンカルシウム	アトルバスタチンカルシウム	内用薬	2189015

	ム	水和物錠		
	ピタバスタチンカルシウム	ピタバスタチンカルシウム錠	内用薬	2189016
	ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンカルシウム錠	内用薬	2189017
	エゼチミブ	エゼチミブ錠	内用薬	2189018
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（1）錠	内用薬	2190101
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（2）錠	内用薬	2190102
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（3）錠	内用薬	2190103
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（4）錠	内用薬	2190104
抗うつ薬	塩酸クロミプラミン	塩酸クロミプラミン錠	内用薬	1174002
	塩酸ロフェプラミン	塩酸ロフェプラミン錠	内用薬	1174004
	マレイン酸トリミプラミン	マレイン酸トリミプラミン散	内用薬	1174005
	マレイン酸トリミプラミン	マレイン酸トリミプラミン錠	内用薬	1174005
	塩酸イミプラミン	塩酸イミプラミン錠	内用薬	1174006
	塩酸クロミプラミン	塩酸クロミプラミン注射液	注射薬	1174401
	アモキサピン	アモキサピンカプセル	内用薬	1179001
	アモキサピン	アモキサピン細粒	内用薬	1179001
	塩酸アミトリプチリン	塩酸アミトリプチリン錠	内用薬	1179002
	塩酸ノルトリプチリン	塩酸ノルトリプチリン錠	内用薬	1179004
	塩酸マプロチリン	塩酸マプロチリン錠	内用薬	1179008
	塩酸ドスレピン	塩酸ドスレピン錠	内用薬	1179027
	塩酸ミアンセリン	塩酸ミアンセリン錠	内用薬	1179033
	マレイン酸セチプチリン	マレイン酸セチプチリン錠	内用薬	1179034
	塩酸トラゾドン	塩酸トラゾドン錠	内用薬	1179037
	マレイン酸フルボキサミン	マレイン酸フルボキサミン錠	内用薬	1179039
	塩酸ミルナシبران	塩酸ミルナシبران錠	内用薬	1179040
	塩酸パロキセチン	塩酸パロキセチン水和物錠	内用薬	1179041
	塩酸セルトラリン	塩酸セルトラリン錠	内用薬	1179046
	ミルタザピン	ミルタザピン錠	内用薬	1179051

別添 1・表 6 サイアザイド系利尿薬、サイアザイド類似薬、サイアザイド系利尿薬を含む合剤

薬効群	成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上 7 桁)
サイアザイド系利尿薬	トリクロルメチアジド	トリクロルメチアジド錠	内用薬	2132003
	ヒドロクロロチアジド	ヒドロクロロチアジド錠	内用薬	2132004
	ベンチルヒドロクロロチアジド	ベンチルヒドロクロロチアジド錠	内用薬	2132006
サイアザイド系類似薬	メフルシド	メフルシド錠	内用薬	2135001
	クロルタリドン	クロルタリドン錠	内用薬	2135003
	メチ克蘭	メチ克蘭錠	内用薬	2149003
	トリパミド	トリパミド錠	内用薬	2149007

	インダパミド	インダパミド錠	内用薬	2149012
サイアザイド系利尿薬・合剤	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン・カルバゾクロム	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン配合剤錠	内用薬	2149103
	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤錠	内用薬	2149110
	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤（1）錠	内用薬	2149111
	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤（2）錠	内用薬	2149111
	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（1）錠	内用薬	2149112
	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（2）錠	内用薬	2149112
	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（1）錠	内用薬	2149113
	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤（2）錠	内用薬	2149113

別添 1・表 7 糖代謝異常リスク医薬品（テーマ 2）

【表 7-1 高カロリー輸液】

商品名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上 7 桁)
ハイカリック液-1号	高カロリー輸液用基本液（5-1）	注射薬	3239502
ハイカリック液-2号	高カロリー輸液用基本液（5-2）	注射薬	3239503
ハイカリック液-3号	高カロリー輸液用基本液（5-3）	注射薬	3239507
トリパレン1号輸液	高カロリー輸液用基本液（4-1）	注射薬	3239508
トリパレン2号輸液	高カロリー輸液用基本液（4-2）	注射薬	3239509
ハイカリックNC-L輸液	高カロリー輸液用基本液（5-5）	注射薬	3239512
ハイカリックNC-N輸液	高カロリー輸液用基本液（5-6）	注射薬	3239513
ハイカリックNC-H輸液	高カロリー輸液用基本液（5-4）	注射薬	3239514
リハビックス-K1号輸液	高カロリー輸液用基本液（7-1）	注射薬	3239515
リハビックス-K2号輸液	高カロリー輸液用基本液（7-2）	注射薬	3239516
アリメール-1号	高カロリー輸液用基本液（1-1）	注射薬	3239521
アリメール-2号	高カロリー輸液用基本液（1-2）	注射薬	3239522
アリメール-3号	高カロリー輸液用基本液（1-3）	注射薬	3239523
ハイカリックRF輸液	高カロリー輸液用基本液（5-7）	注射薬	3239527
ピーエヌツイン-1号	アミノ酸・糖・電解質（3-1）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-1号輸液	アミノ酸・糖・電解質（3-1）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-2号	アミノ酸・糖・電解質（3-2）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-2号輸液	アミノ酸・糖・電解質（3-2）キット	注射薬	3259515
ピーエヌツイン-3号輸液	アミノ酸・糖・電解質（3-3）キット	注射薬	3259515
アミノトリパ1号輸液	アミノ酸・糖・電解質（2-1）キット	注射薬	3259516
アミゼットXB輸液	総合アミノ酸製剤（キシリトール加）（1-2）注	注射薬	3259516

	注射液		
アミノトリバ2号輸液	アミノ酸・糖・電解質（2-2）キット	注射薬	3259517
アミノトリバ2号輸液 詳細不明	アミノ酸・糖・電解質（2-2）キット	注射薬	3259517
ユニカリックL輸液	アミノ酸・糖・電解質（4-1）キット	注射薬	3259519
ユニカリックN輸液	アミノ酸・糖・電解質（4-2）キット	注射薬	3259520
ミキシッドL輸液	アミノ酸・糖・脂肪・電解質（1-1）キット	注射薬	3259521
ミキシッドH輸液	アミノ酸・糖・脂肪・電解質（1-2）キット	注射薬	3259522
フルカリック1号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-1）キット	注射薬	3259523
フルカリック2号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-2）キット	注射薬	3259524
フルカリック3号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-3）キット	注射薬	3259525
ネオパレン1号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-1）キット	注射薬	3259526
ネオパレン1号輸液 詳細不明	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-1）キット	注射薬	3259526
ネオパレン2号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-2）キット	注射薬	3259527
ネオパレン2号輸液 詳細不明	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-2）キット	注射薬	3259527
エルネオパ1号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-3）キット	注射薬	3259530
エルネオパ2号輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-4）キット	注射薬	3259531

【表 7-2 高カロリー輸液以外の糖代謝異常リスク医薬品】

	成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上7桁)
副腎皮質ステロイド (注射薬)	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム注射液	注射薬	2452400
	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム注射液	注射薬	2452402
	酢酸デキサメタゾン	酢酸デキサメタゾン懸濁注射液	注射薬	2454400
	メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム	メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム注射液	注射薬	2454401
	トリアムシノロンアセトニド	トリアムシノロンアセトニド注射液	注射薬	2454402
	リン酸ベタメタゾンナトリウム	リン酸ベタメタゾンナトリウム 20mg 注射液	注射薬	2454404
	リン酸ベタメタゾンナトリウム	リン酸ベタメタゾンナトリウム注射液	注射薬	2454404
	リン酸デキサメタゾンナトリウム	リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液	注射薬	2454405
	酢酸ハロプレドン	酢酸ハロプレドン注射液	注射薬	2454406
	パルミチン酸デキサメタゾン	パルミチン酸デキサメタゾン注射液	注射薬	2454407
	酢酸ベタメタゾン・リン酸ベ	酢酸ベタメタゾン・リン酸ベ	注射薬	2454408

	ベタメタゾンナトリウム	タメタゾンナトリウム懸濁注射液		
	コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム	コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム注射用	注射薬	2456400
	酢酸メチルプレドニゾン	酢酸メチルプレドニゾン注射液	注射薬	2456402
	コハク酸プレドニゾンナトリウム	注射用コハク酸プレドニゾンナトリウム	注射薬	2456405
副腎皮質ステロイド (内服薬)	酢酸コルチゾン	酢酸コルチゾン錠	内用薬	2452001
	ヒドロコルチゾン	ヒドロコルチゾン錠	内用薬	2452002
	酢酸フルドロコルチゾン	酢酸フルドロコルチゾン錠	内用薬	2452003
	酢酸パラメタゾン	酢酸パラメタゾン錠	内用薬	2454001
	デキサメタゾン	デキサメタゾン0.01%内用液	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾンシロップ用	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン液	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン錠	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン錠(1)	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン錠(2)	内用薬	2454002
	デキサメタゾン	デキサメタゾン内用液	内用薬	2454002
	トリアムシノロン	トリアムシノロン錠	内用薬	2454003
	ベタメタゾン	ベタメタゾンシロップ	内用薬	2454004
	ベタメタゾン	ベタメタゾン散	内用薬	2454004
	ベタメタゾン	ベタメタゾン錠	内用薬	2454004
	プレドニゾン	プレドニゾン	内用薬	2456001
	プレドニゾン	プレドニゾン錠	内用薬	2456001
	プレドニゾン	プレドニゾン散	内用薬	2456002
	メチルプレドニゾン	メチルプレドニゾン錠	内用薬	2456003
	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミンシロップ	内用薬	2459100
ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン錠	内用薬	2459100	
インターフェロン製剤	インターフェロン ベータ	インターフェロン ベータ注射用	注射薬	6399402
	インターフェロン アルファ(NAMALWA)	インターフェロン アルファ(NAMALWA)注射液	注射薬	6399404
	インターフェロン アルファ-2b	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)注射用	注射薬	6399406
	インターフェロン アルファ(BALL-1)	インターフェロン アルファ(BALL-1)注射用	注射薬	6399407
	インターフェロン ガンマ-1a	インターフェロン ガンマ-1a(遺伝子組換え)注射用	注射薬	6399408
	インターフェロン ガンマ-n1	インターフェロン ガンマ-n1注射用	注射薬	6399415
	インターフェロン ベータ-1b	インターフェロン ベータ-1b(遺伝子組換え)注射用	注射薬	6399416
	インターフェロン アルファコン-1	インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)注射液	注射薬	6399417
	ペグインターフェロン アルファ-2a	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)注射液	注射薬	6399419
	ペグインターフェロン アルファ-2b	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)注	注射薬	6399420

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（2）報告書

		射用		
	インターフェロン ベータ-1a	インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）キット	注射薬	6399422
	インターフェロン ベータ-1b	インターフェロン ベータ-1b（遺伝子組換え）注射用	注射薬	6399422
非定型抗精神病薬	リスペリドン	リスペリドン液	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン細粒	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン錠	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン錠（1）	内用薬	1179038
	リスペリドン	リスペリドン錠（2）	内用薬	1179038
	フマル酸クエチアピン	フマル酸クエチアピン細粒	内用薬	1179042
	フマル酸クエチアピン	フマル酸クエチアピン錠	内用薬	1179042
	塩酸ペロスピロン	塩酸ペロスピロン水和物錠	内用薬	1179043
	オランザピン	オランザピン細粒	内用薬	1179044
	オランザピン	オランザピン錠（1）	内用薬	1179044
	オランザピン	オランザピン錠（2）	内用薬	1179044
	アリピプラゾール	アリピプラゾール液	内用薬	1179045
	アリピプラゾール	アリピプラゾール散	内用薬	1179045
	アリピプラゾール	アリピプラゾール錠	内用薬	1179045
	ブロナンセリン	ブロナンセリン散	内用薬	1179048
	ブロナンセリン	ブロナンセリン錠	内用薬	1179048
	クロザピン	クロザピン錠	内用薬	1179049
	リスペリドン	リスペリドンキット	注射薬	1179407
免疫抑制薬	ミゾリビン	ミゾリビン錠	内用薬	3999002
	シクロスポリン	シクロスポリンカプセル	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリンカプセル（1）	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリンカプセル（2）	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリン液（2）	内用薬	3999004
	シクロスポリン	シクロスポリン細粒	内用薬	3999004
	アザチオプリン	アザチオプリン錠	内用薬	3999005
	タクロリムス	タクロリムス水和物カプセル	内用薬	3999014
	タクロリムス	タクロリムス水和物徐放カプセル	内用薬	3999014
	タクロリムス	タクロリムス水和物顆粒	内用薬	3999014
	ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルカプセル	内用薬	3999017
	シクロスポリン	シクロスポリン注射液	注射薬	3999406
	タクロリムス	タクロリムス水和物注射液	注射薬	3999416
	塩酸グスペリムス	塩酸グスペリムス注射用	注射薬	3999417
	シクロホスファミド	シクロホスファミド錠	内用薬	4211002
	シクロホスファミド	シクロホスファミド注射用	注射薬	4211401
	エベロリムス	エベロリムス錠	内用薬	4291023
	ガチフロキサシン	ガチフロキサシン	ガチフロキサシン水和物錠	内用薬
ペンタミジン	イセチオン酸ペンタミジン	イセチオン酸ペンタミジン注射用	注射薬	6419400
フェニトイン	フェニトイン	フェニトイン	内用薬	1132002
	フェニトイン	フェニトイン散	内用薬	1132002
	フェニトイン	フェニトイン錠	内用薬	1132002
	フェニトインナトリウム	フェニトインナトリウム注射液	注射薬	1132400
	フェニトイン・フェノバル	フェニトイン・フェノバルビ	内用薬	1139100

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（2）報告書

	ビタール	タール錠		
	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	フェニトイン・フェノバルビタール配合剤（1）錠	内用薬	1139103
	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	フェニトイン・フェノバルビタール配合剤（2）錠	内用薬	1139104
	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	フェニトイン・フェノバルビタール配合剤（3）錠	内用薬	1139105
脂質代謝異常症用薬	クリノフィブラート	クリノフィブラート錠	内用薬	2183001
	クロフィブラート	クロフィブラートカプセル	内用薬	2183002
	ベザフィブラート	ベザフィブラート 200mg 徐放錠	内用薬	2183005
	ベザフィブラート	ベザフィブラート徐放錠	内用薬	2183005
	フェノフィブラート	フェノフィブラートカプセル	内用薬	2183006
	フェノフィブラート	フェノフィブラートカプセル（2）	内用薬	2183006
	フェノフィブラート	フェノフィブラート錠	内用薬	2183006
	ニコモール	ニコモール錠	内用薬	2189004
	ニセリトロール	ニセリトロール錠	内用薬	2189005
	プロブコール	プロブコール細粒	内用薬	2189008
	プロブコール	プロブコール錠	内用薬	2189008
	コレステラミン	コレステラミンシロップ用	内用薬	2189009
	プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンナトリウム細粒	内用薬	2189010
	プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンナトリウム錠	内用薬	2189010
	シンバスタチン	シンバスタチン錠	内用薬	2189011
	フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンナトリウム錠	内用薬	2189012
	コレステミド	コレステミド錠	内用薬	2189014
	コレステミド	コレステミド顆粒	内用薬	2189014
	アトルバスタチンカルシウム	アトルバスタチンカルシウム水和物錠	内用薬	2189015
	ピタバスタチンカルシウム	ピタバスタチンカルシウム錠	内用薬	2189016
	ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンカルシウム錠	内用薬	2189017
	エゼチミブ	エゼチミブ錠	内用薬	2189018
		ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（1）錠	内用薬
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（2）錠	内用薬	2190102
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（3）錠	内用薬	2190103
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（4）錠	内用薬	2190104
抗うつ薬	塩酸クロミプラミン	塩酸クロミプラミン錠	内用薬	1174002
	塩酸ロフェプラミン	塩酸ロフェプラミン錠	内用薬	1174004
	マレイン酸トリミプラミン	マレイン酸トリミプラミン散	内用薬	1174005
	マレイン酸トリミプラミン	マレイン酸トリミプラミン錠	内用薬	1174005
	塩酸イミプラミン	塩酸イミプラミン錠	内用薬	1174006

塩酸クロミプラミン	塩酸クロミプラミン注射液	注射薬	1174401
アモキサピン	アモキサピンカプセル	内用薬	1179001
アモキサピン	アモキサピン細粒	内用薬	1179001
塩酸アミトリプチリン	塩酸アミトリプチリン錠	内用薬	1179002
塩酸ノルトリプチリン	塩酸ノルトリプチリン錠	内用薬	1179004
塩酸マプロチリン	塩酸マプロチリン錠	内用薬	1179008
塩酸ドスレピン	塩酸ドスレピン錠	内用薬	1179027
塩酸ミアンセリン	塩酸ミアンセリン錠	内用薬	1179033
マレイン酸セチプチリン	マレイン酸セチプチリン錠	内用薬	1179034
塩酸トラゾドン	塩酸トラゾドン錠	内用薬	1179037
マレイン酸フルボキサミン	マレイン酸フルボキサミン錠	内用薬	1179039
塩酸ミルナシプラン	塩酸ミルナシプラン錠	内用薬	1179040
塩酸パロキセチン	塩酸パロキセチン水和物錠	内用薬	1179041
塩酸セルトラリン	塩酸セルトラリン錠	内用薬	1179046
ミルタザピン	ミルタザピン錠	内用薬	1179051

別添 1・表 8 サイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬

	成分名	一般名	剤型	薬価基準収載医薬品コード (上 7 桁)
ACE 阻害薬	カプトプリル	カプトプリル 25m g 錠	内用薬	2144001
	カプトプリル	カプトプリル細粒	内用薬	2144001
	カプトプリル	カプトプリル徐放カプセル	内用薬	2144001
	カプトプリル	カプトプリル錠	内用薬	2144001
	マレイン酸エナラプリル	マレイン酸エナラプリル 5m g 錠	内用薬	2144002
	マレイン酸エナラプリル	マレイン酸エナラプリル細粒	内用薬	2144002
	マレイン酸エナラプリル	マレイン酸エナラプリル錠	内用薬	2144002
	アラセプリル	アラセプリル 25m g 錠	内用薬	2144003
	アラセプリル	アラセプリル錠	内用薬	2144003
	塩酸デラプリル	塩酸デラプリル錠	内用薬	2144004
	シラザプリル	シラザプリル錠	内用薬	2144005
	リシノプリル	リシノプリル錠	内用薬	2144006
	塩酸ベナゼプリル	塩酸ベナゼプリル錠	内用薬	2144007
	塩酸イミダプリル	塩酸イミダプリル錠	内用薬	2144008
	塩酸テモカプリル	塩酸テモカプリル錠	内用薬	2144009
	塩酸キナプリル	塩酸キナプリル錠	内用薬	2144010
	トランドラプリル	トランドラプリル錠	内用薬	2144011
	ペリンドプリルエルブミン	ペリンドプリルエルブミン錠	内用薬	2144012
ARB	ロサルタンカリウム	ロサルタンカリウム錠	内用薬	2149039
	カンデサルタンシレキセチル	カンデサルタンシレキセチル錠	内用薬	2149040
	バルサルタン	バルサルタン錠	内用薬	2149041
	テルミサルタン	テルミサルタン錠	内用薬	2149042
	オルメサルタン メドキシ ミル	オルメサルタン メドキシミ ル錠	内用薬	2149044
	イルベサルタン	イルベサルタン錠	内用薬	2149046
	ロサルタンカリウム・ヒド ロクロロチアジド	ロサルタンカリウム・ヒドロ クロロチアジド配合剤錠	内用薬	2149110
	カンデサルタンシレキセチ	カンデサルタンシレキセチ	内用薬	2149111

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 (2) 報告書

	ル・ヒドロクロロチアジド	ル・ヒドロクロロチアジド配合剤 (1) 錠		
	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド	カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤 (2) 錠	内用薬	2149111
	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤 (1) 錠	内用薬	2149112
	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤 (2) 錠	内用薬	2149112
	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤 (1) 錠	内用薬	2149113
	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド	テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤 (2) 錠	内用薬	2149113
	バルサルタン・ベシル酸アムロジピン	バルサルタン・ベシル酸アムロジピン配合剤錠	内用薬	2149114
	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合剤 (1) 錠	内用薬	2149115
	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合剤 (2) 錠	内用薬	2149115
	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン配合剤 (1) 錠	内用薬	2149116
	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン配合剤 (2) 錠	内用薬	2149116
	テルミサルタン・ベシル酸アムロジピン	テルミサルタン・ベシル酸アムロジピン配合剤錠	内用薬	2149117
Ca拮抗薬	塩酸ベラパミル	塩酸ベラパミル注射液	注射薬	2129402
	塩酸ニカルジピン	塩酸ニカルジピン 10%散	内用薬	2149019
	塩酸ニカルジピン	塩酸ニカルジピン散	内用薬	2149019
	塩酸ニカルジピン	塩酸ニカルジピン徐放カプセル	内用薬	2149019
	塩酸ニカルジピン	塩酸ニカルジピン徐放錠	内用薬	2149019
	塩酸ニカルジピン	塩酸ニカルジピン錠	内用薬	2149019
	ニルバジピン	ニルバジピン錠	内用薬	2149022
	塩酸マニジピン	塩酸マニジピン錠	内用薬	2149027
	塩酸バルニジピン	塩酸バルニジピン徐放カプセル	内用薬	2149030
	塩酸エホニジピン	塩酸エホニジピン錠	内用薬	2149034
	フェロジピン	フェロジピン錠	内用薬	2149035
	シルニジピン	シルニジピン錠	内用薬	2149037
	アラニジピン	アラニジピンカプセル	内用薬	2149038
	アラニジピン	アラニジピン顆粒	内用薬	2149038
	アゼルニジピン	アゼルニジピン錠	内用薬	2149043
	バルサルタン・ベシル酸アムロジピン	バルサルタン・ベシル酸アムロジピン配合剤錠	内用薬	2149114
	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合剤 (1) 錠	内用薬	2149115
オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン	オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合剤 (2)	内用薬	2149115	

		錠		
	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン配合剤（1）錠	内用薬	2149116
	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン	カンデサルタンシレキセチル・ベシル酸アムロジピン配合剤（2）錠	内用薬	2149116
	テルミサルタン・ベシル酸アムロジピン	テルミサルタン・ベシル酸アムロジピン配合剤錠	内用薬	2149117
	塩酸ニカルジピン	塩酸ニカルジピンキット	注射薬	2149400
	塩酸ニカルジピン	塩酸ニカルジピン注射液	注射薬	2149400
	塩酸ジルチアゼム	塩酸ジルチアゼム徐放カプセル	内用薬	2171006
	塩酸ジルチアゼム	塩酸ジルチアゼム錠	内用薬	2171006
	塩酸ベラパミル	塩酸ベラパミル錠	内用薬	2171008
	ニフェジピン	ニフェジピン 20mg 徐放錠	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピンカプセル	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピン細粒	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピン徐放カプセル（1）	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピン徐放カプセル（2）	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピン徐放細粒	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピン徐放錠（1）	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピン徐放錠（2）	内用薬	2171014
	ニフェジピン	ニフェジピン錠	内用薬	2171014
	ニソルジピン	ニソルジピン錠	内用薬	2171019
	ニトレンジピン	ニトレンジピン錠	内用薬	2171020
	塩酸ベニジピン	塩酸ベニジピン錠	内用薬	2171021
	ベシル酸アムロジピン	ベシル酸アムロジピン錠（1）	内用薬	2171022
	ベシル酸アムロジピン	ベシル酸アムロジピン錠（2）	内用薬	2171022
	塩酸ジルチアゼム	塩酸ジルチアゼム注射用	注射薬	2171405
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（1）錠	内用薬	2190101
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（2）錠	内用薬	2190102
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（3）錠	内用薬	2190103
	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム	ベシル酸アムロジピン・アトルバスタチンカルシウム水和物（4）錠	内用薬	2190104
α, β 遮断薬	塩酸アロチノロール	塩酸アロチノロール錠	内用薬	2123014
	塩酸ラベタロール	塩酸ラベタロール錠	内用薬	2149009
	塩酸アモスラロール	塩酸アモスラロール錠	内用薬	2149018
	カルベジロール	カルベジロール錠	内用薬	2149032
	塩酸ベバントロール	塩酸ベバントロール錠	内用薬	2149036
α 遮断薬	塩酸プラゾシン	塩酸プラゾシン錠	内用薬	2149002
	塩酸ブナゾシン	塩酸ブナゾシン細粒	内用薬	2149015
	塩酸ブナゾシン	塩酸ブナゾシン徐放錠	内用薬	2149015
	塩酸ブナゾシン	塩酸ブナゾシン錠	内用薬	2149015

	ウラピジル	ウラピジル徐放カプセル	内用薬	2149020
	塩酸テラゾシン	塩酸テラゾシン錠	内用薬	2149023
	メシル酸ドキサゾシン	メシル酸ドキサゾシン錠	内用薬	2149026
β 遮断薬	塩酸アセプトロール	塩酸アセプトロールカプセル	内用薬	2123001
	塩酸アルプレノロール	塩酸アルプレノロールカプセル	内用薬	2123002
	塩酸オクスプレノロール	塩酸オクスプレノロール 40mg 錠	内用薬	2123004
	塩酸オクスプレノロール	塩酸オクスプレノロール錠	内用薬	2123004
	塩酸カルテオロール	塩酸カルテオロール細粒	内用薬	2123005
	塩酸カルテオロール	塩酸カルテオロール錠	内用薬	2123005
	塩酸ブフェトロール	塩酸ブフェトロール錠	内用薬	2123006
	塩酸プロプラノロール	塩酸プロプラノロール錠	内用薬	2123008
	ピンドロール	ピンドロール錠	内用薬	2123009
	アテノロール	アテノロール 25mg 錠	内用薬	2123011
	アテノロール	アテノロール 50mg 錠	内用薬	2123011
	アテノロール	アテノロール錠	内用薬	2123011
	ナドロール	ナドロール 30mg 錠	内用薬	2123015
	ナドロール	ナドロール錠	内用薬	2123015
	フマル酸ビスプロロール	フマル酸ビスプロロール 5mg 錠	内用薬	2123016
	フマル酸ビスプロロール	フマル酸ビスプロロール錠	内用薬	2123016
	塩酸プロプラノロール	塩酸プロプラノロール注射液	注射薬	2123402
	塩酸ランジオロール	塩酸ランジオロール注射用	注射薬	2123404
	塩酸エスモロール	塩酸エスモロール注射液	注射薬	2123405
	塩酸ブニトロロール	塩酸ブニトロロール錠	内用薬	2149008
	酒石酸メトプロロール	酒石酸メトプロロール徐放錠	内用薬	2149010
	酒石酸メトプロロール	酒石酸メトプロロール錠	内用薬	2149010
	ピンドロール	ピンドロール徐放カプセル	内用薬	2149011
	ピンドロール	ピンドロール徐放錠	内用薬	2149011
	塩酸プロプラノロール	塩酸プロプラノロール徐放カプセル	内用薬	2149014
	硫酸ペンブトロール	硫酸ペンブトロール錠	内用薬	2149016
	ニブラジロール	ニブラジロール錠	内用薬	2149021
	塩酸カルテオロール	塩酸カルテオロール徐放カプセル	内用薬	2149025
	塩酸チリソロール	塩酸チリソロール錠	内用薬	2149028
	塩酸セリプロロール	塩酸セリプロロール 100mg 錠	内用薬	2149029
	塩酸セリプロロール	塩酸セリプロロール 200mg 錠	内用薬	2149029
	塩酸セリプロロール	塩酸セリプロロール錠	内用薬	2149029
塩酸ベタキシソロール	塩酸ベタキシソロール錠	内用薬	2149031	
マロン酸ボピンドロール	マロン酸ボピンドロール錠	内用薬	2149033	
カリウム保持性利尿薬	スピロラクトン	スピロラクトン 10%細粒	内用薬	2133001
	スピロラクトン	スピロラクトン 50mg 錠	内用薬	2133001
	スピロラクトン	スピロラクトン細粒	内用薬	2133001
	スピロラクトン	スピロラクトン錠	内用薬	2133001
	トリアムテレン	トリアムテレンカプセル	内用薬	2133002
	トリアムテレン	トリアムテレン錠	内用薬	2133002
血管拡張薬	カンレノ酸カリウム	カンレノ酸カリウム注射用	注射薬	2133400
	塩酸トドララジン	塩酸トドララジン錠	内用薬	2142001

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（2）報告書

	ブドララジン	ブドララジン錠	内用薬	2142003
	塩酸ヒドララジン	塩酸ヒドララジン散	内用薬	2142004
	塩酸ヒドララジン	塩酸ヒドララジン錠	内用薬	2142004
	カドララジン	カドララジン錠	内用薬	2142005
	塩酸ヒドララジン	注射用塩酸ヒドララジン	注射薬	2142400
	レセルピン・塩酸ヒドララジン・ヒドロクロロチアジド	レセルピン・塩酸ヒドララジン配合剤錠	内用薬	2149104
	ニトロプルシドナトリウム	ニトロプルシドナトリウム注射液	注射薬	2149401
選択的アルドステロン拮抗薬	エプレレノン	エプレレノン錠	内用薬	2149045
ループ利尿薬	ブメタニド	ブメタニド錠	内用薬	2139004
	フロセミド	フロセミド細粒	内用薬	2139005
	フロセミド	フロセミド徐放カプセル	内用薬	2139005
	フロセミド	フロセミド錠	内用薬	2139005
	ピレタニド	ピレタニド錠	内用薬	2139007
	アゾセミド	アゾセミド錠	内用薬	2139008
	トラセミド	トラセミド錠	内用薬	2139009
	ブメタニド	ブメタニド注射液	注射薬	2139400
	フロセミド	フロセミドキット	注射薬	2139401
	フロセミド	フロセミド注射液	注射薬	2139401
	ピレタニド	ピレタニド注射液	注射薬	2139402
その他の利尿薬	アセタゾラミド	アセタゾラミド	内用薬	2134001
	アセタゾラミド	アセタゾラミド錠	内用薬	2134002
	アセタゾラミドナトリウム	アセタゾラミドナトリウム注射液	注射薬	2134400
	イソソルビド	イソソルビドシロップ用	内用薬	2139001
	イソソルビド	イソソルビドゼリー	内用薬	2139001
	イソソルビド	イソソルビド液	内用薬	2139001
α_2 アゴニスト	メチルドパ	メチルドパ錠	内用薬	2145001
	塩酸クロニジン	塩酸クロニジン錠	内用薬	2149001
	酢酸グアナベンズ	酢酸グアナベンズ錠	内用薬	2149017
直接的レニン阻害薬	フマル酸アリスキレン	フマル酸アリスキレン錠	内用薬	2149047
末梢性交感神経抑制薬	レセルピン	レセルピン散0.1%	内用薬	2143006
	レセルピン	レセルピン錠	内用薬	2143006
	レセルピン	レセルピン注射液	注射薬	2143400
	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン・カルバゾクロム	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン配合剤錠	内用薬	2149103
	レセルピン・塩酸ヒドララジン・ヒドロクロロチアジド	レセルピン・塩酸ヒドララジン配合剤錠	内用薬	2149104

【別添 2】 病名コードリスト

- ・ ICD-10 : 2006 年改正版 参照
- ・ 標準病名 : ICD-10 対応標準病名マスター Ver. 3.00 参照

別添 2・表 1 糖代謝異常の関連病名

ICD-10 コード	ICD-10 小分類名
E10	E10 インスリン依存性糖尿病< I D D M >
E11	E11 インスリン非依存性糖尿病< N I D D M >
E12	E12 栄養障害に関連する糖尿病
E13	E13 その他の明示された糖尿病
E14	E14 詳細不明の糖尿病
R73	R73 血糖値上昇

別添 2・表 2 認知症の関連病名

コードの種類	コード	ICD-10 小分類名 or ICD-10 細分類名 or 標準傷病名
ICD-10 コード	F01	F01 血管性認知症
	F03	F03 詳細不明の認知症
	G30	G30 アルツハイマー病
	G310	G310 限局性脳萎縮（症）
標準傷病 コード	8842547	アルコール性認知症
	8845840	レビー小体型認知症

別添 2・表 3 糖代謝異常のリスク因子と考えられる病名（テーマ 1）

病名		コード	ICD-10 小分類名 or ICD-10 細分類名 or 標準傷病名
高血圧	ICD-10 コード	I10	I10 本態性（原発性<一次性>）高血圧（症）
		I15	I15 二次性<続発性>高血圧（症）
脂質代謝異常	ICD-10 コード	E78	E78 リポたんぱく<蛋白>代謝障害及びその他の脂（質）血症
甲状腺機能亢進症	ICD-10 コード	E05	E05 甲状腺中毒症 [甲状腺機能亢進症]
クッシング症候群	ICD-10 コード	E24	E24 クッシング症候群
慢性肝炎	ICD-10 コード	B18	B18 慢性ウイルス肝炎
		K73	K73 慢性肝炎、他に分類されないもの
肝硬変	ICD-10 コード	K74	K74 肝線維症及び肝硬変
		K703	K703 アルコール性肝硬変
	標準傷病 コード	5715001	うっ血性肝硬変
慢性膵炎	ICD-10 コード	K860	K860 アルコール性慢性膵炎
		K861	K861 その他の慢性膵炎
原発性アルドステロン症	標準傷病 病	2551005	原発性アルドステロン症

先端巨大症	標準傷病コード	2530005	先端巨大症
肝癌	ICD-10コード	C22	C22 肝及び肝内胆管の悪性新生物
ソマトスタチノーマ	標準傷病コード	8845115	悪性ソマトスタチノーマ
		2117011	ソマトスタチノーマ
グルカゴノーマ	標準傷病コード	2116001	グルカゴノーマ
膵癌	ICD-10コード	C25	C25 膵の悪性新生物
褐色細胞腫	標準傷病コード	1718002	褐色細胞腫
		8830207	悪性褐色細胞腫
		8830455	異所性褐色細胞腫
ヘモクロマトーシス	標準傷病コード	2750002	ヘモクロマトーシス
		8831675	肝ヘモクロマトーシス
		8836845	続発性ヘモクロマトーシス

別添 2・表 4 抗精神病薬の処方選択に影響を与える可能性のある病名

病名		コード	ICD-10 小分類名
統合失調症	ICD-10 コード	F20	F20 統合失調症
		F21	F21 統合失調症型障害
		F22	F22 持続性妄想性障害
		F23	F23 急性一過性精神病性障害
		F24	F24 感応性妄想性障害
		F25	F25 統合失調感情障害
		F28	F28 その他の非器質性精神病性障害
		F29	F29 詳細不明の非器質性精神病
気分障害	ICD-10 コード	F30	F30 躁病エピソード
		F31	F31 双極性感情障害<躁うつ病>
		F32	F32 うつ病エピソード
		F33	F33 反復性うつ病性障害
		F34	F34 持続性気分 [感情] 障害
		F38	F38 その他の気分 [感情] 障害
		F39	F39 詳細不明の気分 [感情] 障害
神経症性障害	ICD-10 コード	F40	F40 恐怖症性不安障害
		F41	F41 その他の不安障害
		F42	F42 強迫性障害<強迫神経症>
		F43	F43 重度ストレスへの反応及び適応障害
		F44	F44 解離性 [転換性] 障害
		F45	F45 身体表現性障害
		F48	F48 その他の神経症性障害
リスク因子以外の癌	ICD-10 コード	C**	C22, C25, C44 以外の C から始まるコード

別添 2・表 5 高血圧以外の高血圧治療薬の適応疾患

コードの種類	コード	ICD-10 小分類名 or ICD-10 細分類名 or 標準傷病名
ICD-10 コード	F20	F20 統合失調症
	F21	F21 統合失調症型障害
	F25	F25 統合失調感情障害
	I20	I20 狭心症
	I21	I21 急性心筋梗塞
	I22	I22 再発性心筋梗塞
	I23	I23 急性心筋梗塞の続発合併症
	I24	I24 その他の急性虚血性心疾患
	I25	I25 慢性虚血性心疾患
	I47	I47 発作性頻拍（症）
	I48	I48 心房細動及び粗動
	I49	I49 その他の不整脈
	I50	I50 心不全
	I63	I63 脳梗塞
	I64	I64 脳卒中、脳出血又は脳梗塞と明示されないもの
	N40	N40 前立腺肥大（症）
	R60	R60 浮腫、他に分類されないもの
	N943	N943 月経前（緊張）症候群
	R000	R000 頻脈、詳細不明
標準傷病 コード	2629001	栄養失調性浮腫
	3062013	心臓神経症
	7895002	癌性腹水

別添 2・表 6 糖代謝異常のリスク因子と考えられる病名（テーマ 2）

病名	コード	ICD-10 小分類名 or ICD-10 細分類名 or 標準傷病名
脂質代謝異常	ICD-10 コード E78	E78 リポたんぱく<蛋白>代謝障害及びその他の脂（質）血症
甲状腺機能亢進症	ICD-10 コード E05	E05 甲状腺中毒症 [甲状腺機能亢進症]
クッシング症候群	ICD-10 コード E24	E24 クッシング症候群
慢性肝炎	ICD-10 コード B18	B18 慢性ウイルス肝炎
		K73 慢性肝炎、他に分類されないもの
肝硬変	ICD-10 コード K74	K74 肝線維症及び肝硬変
		K703 アルコール性肝硬変
	標準傷 病 コード 5715001	うっ血性肝硬変
慢性膵炎	ICD-10 コード K860	K860 アルコール性慢性膵炎
		K861 その他の慢性膵炎
原発性アルドステロン症	標準傷 病 コード 2551005	原発性アルドステロン症
先端巨大症	標準傷 病 コード 2530005	先端巨大症
肝癌	ICD-10 コード C22	C22 肝及び肝内胆管の悪性新生物

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（2）報告書

ソマトスタチノーマ	標準傷病コード	8845115	悪性ソマトスタチノーマ
		2117011	ソマトスタチノーマ
グルカゴノーマ	標準傷病コード	2116001	グルカゴノーマ
膵癌	ICD-10コード	C25	C25 膵の悪性新生物
褐色細胞腫	標準傷病コード	1718002	褐色細胞腫
		8830207	悪性褐色細胞腫
		8830455	異所性褐色細胞腫
ヘモクロマトーシス	標準傷病コード	2750002	ヘモクロマトーシス
		8831675	肝ヘモクロマトーシス
		8836845	続発性ヘモクロマトーシス
気分障害	ICD-10コード	F30	F30 躁病エピソード
		F31	F31 双極性感情障害<躁うつ病>
		F32	F32 うつ病エピソード
		F33	F33 反復性うつ病性障害
		F34	F34 持続性気分〔感情〕障害
		F38	F38 その他の気分〔感情〕障害
		F39	F39 詳細不明の気分〔感情〕障害

【別添 3】 診療行為コードリスト

別添 3・表 1 栄養食事指導に関連した診療行為

標準化診療行為コード	標準化診療行為名
113001010	外来栄養食事指導料
113003310	入院栄養食事指導料
113003410	集団栄養食事指導料