



Medical Information for Risk Assessment Initiative

MIHARI COMMUNICATION #9

抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について

平成 27 年 2 月 5 日

医薬品医療機器総合機構 安全第一部

■この調査の目的は何か？

MIHARI Project の試行調査として、傾向スコアを用いた交絡調整法について、医薬品処方後の有害事象発生リスク評価への活用可能性を検討することを目的として本調査を実施しました。

■傾向スコアとは？

傾向スコアとは、個人が特定の治療（本調査では対象とする医薬品の処方）を受ける確率を複数の背景因子の情報を元に推定したものです。したがって、実際に医薬品を処方された人と、処方されていない人で、傾向スコアの値が同じである場合、医薬品を処方するかどうかをランダムに決めたと見なすことができます。

薬剤疫学研究において曝露集団と非曝露集団を比較する場合、両集団における様々な背景因子の違いが結果に影響を与えるため、研究デザインを計画する際や解析する際には複数の因子について考慮する必要がありますが、傾向スコアは複数の因子の情報が一元的に要約されているため、傾向スコアのみを用いて複数の因子の影響を調整することができるという利点があります。

■どのような検討が行われたのか？

本調査では、既知の副作用である抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生を事例として取り上げ、健康保険組合のレセプトデータ（2005-2010 年）を用いてコホート研究を実施し、定型抗精神病薬と比較した場合の非定型抗精神病薬における処方後の糖代謝異常発生の相対リスクを、傾向スコアによる 3 通りの交絡調整法を適用して評価しました。

コホートは新規の抗精神病薬の処方があった集団（New user design^{※1}）とし、医薬品の曝露は抗精神病薬の処方によって定義し（非定型抗精神病薬の処方があった集団：非定型集団、定型抗精神病薬の処方があった集団：定型集団）、糖代謝異常の発生は糖尿病治療薬の処方によって定義しました。

コホートに含まれる各個人について、傾向スコア（非定型抗精神病薬を処方される確率）を推定しました。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、モデルに含めた変数は、コホートにおいて 2～98%の頻度で存在した、糖代謝異常のリスク因子と考えられる薬剤（ステロイド等）又は疾患（高血圧等）や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（統合失調症等）の 11 個の変数に、年齢、性別、抗精神病薬の初回処方年の 3 変数を加えた計 14 個の共変量としました。また、モデルの当て

はまりの良さを示す指標として C 統計量を算出しました。算出された傾向スコアを用いた交絡調整法として①傾向スコアマッチングを用いた解析※2、②傾向スコアによる層化解析※3、③傾向スコアを用いた標準化※4の3通りと、更に、④傾向スコアを用いない交絡調整法として Cox 回帰モデルに各共変量をそのまま含めた解析も実施しました。

※1New user Design: 薬剤疫学的調査において、対象医薬品を新規に処方された患者（New user）のみを対象者とするデザイン。ある医薬品を継続的に処方されている患者（Prevalent user）は、その医薬品を服用しても有害事象が起こらず、その医薬品による副作用が起こりにくい集団である可能性がある。したがって、Prevalent user と New user が混在している集団において、対象医薬品処方後の有害事象発生頻度を算出することで、その頻度を誤って評価してしまうことがある。このことが原因で起こるバイアスを Prevalent user bias と言い、これを防ぐために用いられるデザイン。

※2 傾向スコアマッチング: 曝露集団に含まれる各対象者と同等の傾向スコアを持つ対照者を選定し、曝露集団と同等の傾向スコアの分布を有する対照集団を作成することで交絡を制御する方法。

※3 傾向スコアによる層化: 曝露群と対照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った上で、傾向スコアの値に基づいて対象者を分類し、同等の傾向スコアを有する曝露集団と対照集団の層を作成することで交絡を制御する方法。各層で算出された相対リスクが同等だった場合は、層を統合した層共通の相対リスク（Mantel-Haenszel 推定量）を算出することが可能。

※4 傾向スコアを用いた標準化: 傾向スコアトリミングを行った上で、傾向スコアの値から計算された重み（Standardized Mortality/Morbidity Ratio Weight : SMRW）を用いた重み付け解析を行い、対照集団の患者背景の分布を曝露集団の分布と同一になるような疑似対照集団を作成することで交絡を調整する方法。

その結果、非定型集団は 2,814 人、定型集団は 3,106 人がコホートとして特定され、両集団の傾向スコアの分布は部分的に重なっていました（図参照）。C 統計量は 0.87 でした。①、②、③の方法で調整した後の非定型集団と定型集団における傾向スコアの分布、及び、各共変量の分布を比較した結果、①と③ではほぼ一致、②では両集団での分布のバランスがとれていない変数も一部ありました。①～④の方法を用いた場合の非定型集団と定型集団の人数、イベント数、総観察人年、人年法による発生率、及び調整ハザード比について表に示します。交絡調整の方法間で調整ハザード比の値に若干の違いはあるものの、いずれの手法においても両集団におけるリスクに統計学的に有意な違いは見られませんでした。

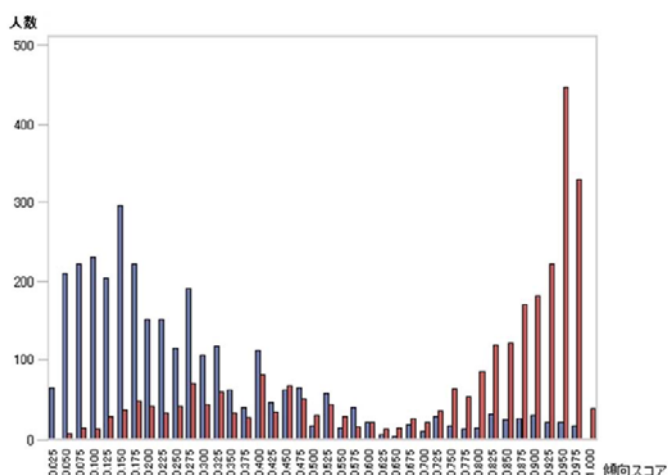


図. コホートにおける曝露群と非定型集団（赤）と定型集団（青）における傾向スコアの分布

表. 各種交絡調整法を用いた解析結果

	対象者 数	イベント 数	総観察 人年	人年法・発生率 (件/1000 人年) [95%信頼区間]	調整ハザード比 [95%信頼区間]
① 傾向スコアマッチング					
定型集団	1,178	5	344.4	14.52 [0.67-56.24]	1
非定型集団	1,178	7	572.9	12.22 [1.29-39.90]	0.96 [0.30-3.14]
② 傾向スコアによる層化*					
層 1					
定型集団	1,689	6	279.6	21.46 [1.65-75.63]	1
非定型集団	236	1	100.5	9.95 [3.12-112.35]	0.58 [0.07-5.03]
層 2					
定型集団	1,121	4	324.9	12.31 [0.22-53.96]	1
非定型集団	825	3	428.9	6.99 [0.002-36.37]	0.67 [0.15-3.07]
層 3					
定型集団	198	1	79.4	12.59 [3.95-142.10]	1
非定型集団	1,730	10	859.8	11.63 [2.12-24.45]	0.97 [0.12-7.56]
層共通					
定型集団	3,008	11	683.9	16.09 [3.28-42.93]	1
非定型集団	2,791	14	1,389.2	10.08 [2.62-24.45]	0.72 [0.26-1.97]
③ 傾向スコアを用いた標準化					
定型集団	3,008	11	683.9	-	1
非定型集団	2,791	14	1,389.2	-	0.88 [0.28-2.80]
④ 傾向スコアを用いない解析					
定型集団	2,814	13	698.7	18.61 [4.52 - 46.44]	1
非定型集団	3,106	14	1397.5	10.02 [2.60 - 24.30]	0.68 [0.24-1.90]

*解析対象集団における傾向スコアの値の 3 分位点をカットオフ値として 3 層に分け、スコアの値が小さいほうから順に層 1、層 2、層 3 とした。

本結果において、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、傾向スコアを用いた交絡調整を行うことで、比較する 2 集団における多くの潜在的交絡因子の分布を類似させることができ、適切な調整が可能であったと考えられました。また、両集団における共変量の分布のバランスがとれていた手法ほど相対リスクが 1 に近づく傾向が見られたことから、バランスがとれていない手法において残差交絡が生じていた可能性が考えられました。両集団の患者背景が最も一致したのは①でしたが、対象者が元のコホートの約 40%となり、また、非定型集団と定型集団について傾向スコアの分布が重なる範囲の患者のみを対象としていることから、対象者全体を解析対象とした場合の結果と比較して偏った結果が得られた可能性が考えられました。一方、③については分布も両集団で均一であり、人数も減少しないことから、①の手法が適切ではない場合に有用であると考えられました。②については細かな層化を実施すれば、より比較可能な集団を作成することが可能であると推察されましたが、本調査においては対象者数が十分に大きくなかったことから実施できませんでした。④については、観察されたイベント数に対して説明変数が多くなってしまい、精度の高い推定を行うことができなかった

可能性があります。また、今回の 4 通りの手法の中で最も低い相対リスクを示したことから、最も残差交絡が多かった可能性が考えられました。

なお、本調査では、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して糖代謝異常発生リスクに違いはないという結果でしたが、これは、非定型抗精神病薬において糖代謝異常が既知の副作用であるという既存の知見とは異なります。この点については、本調査ではケースの人数が非常に少なかったこと、レセプトデータから得られる因子のみを用いて傾向スコアを推定しているためにレセプトデータに含まれないような潜在的な交絡因子（BMI、生活習慣など）の影響については調整できていないこと、糖代謝異常発生の定義を糖尿病治療薬の処方のみで定義していることから治療薬を必要としない一時的な高血糖や軽度の臨床症状はケースとして捉えられていない可能性があること等の原因が考えられました。したがって、この結果に基づく新たな注意喚起や、添付文書改訂などを行う必要はないと判断しました。

■この検討から分かったことは何か？

レセプトデータを用いた薬剤疫学研究において多くの潜在的交絡因子を調整する必要がある場合に、傾向スコアを用いた手法は有用であると考えられました。傾向スコアマッチングについては、元のコホートから人数が大幅に減少する場合などは、対象とする医薬品が処方された方全てに同様の結果が当てはまらない点に留意する必要があるとあり、傾向スコアを用いた標準化等、別の手法による解析を検討する必要があると考えられます。また、今回の検討ではレセプトデータベースから測定不可能な潜在的交絡因子の影響については考慮できていないため、傾向スコアを用いた交絡調整法における留意点等については引き続き検討する必要があります。

■詳細な結果はどこで見られるのか？

本調査結果の詳細につきましては、PMDA ホームページに報告書として掲載しております¹。

■参考文献

1. [独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 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. 2014.](#)