



MIHARI
Medical Information for Risk Assessment Initiative

MIHARI COMMUNICATION #10

抗精神病薬とパーキンソニズム発現について

平成 27 年 3 月 4 日（作成）

平成 28 年 1 月 13 日（一部訂正）

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、Sequence Symmetry Analysis（SSA）および Nested Case Control Study（NCC）という 2 つの薬剤疫学研究デザインを用いて、診療/調剤報酬明細書（レセプト）のデータに基づく薬剤疫学調査を実施し、これら 2 つのデザインが医薬品の副作用リスク評価に活用可能かを検討しました。

- Sequence Symmetry Analysis とは何か？

SSA とは、医薬品の使用（曝露）と特定の事象（イベント）との関連を、それらの発生順序に基づいて評価する自己対照デザインと呼ばれる薬剤疫学デザインの 1 つです。曝露開始とイベント発生の時間的順序に基づいて以下の効果指標を算出します。

- 粗順序比(Crude Sequence Ratio, CSR):「曝露⇒イベント」の順で発生した患者数を、「イベント⇒曝露」の順で発生した患者数で割った値
- 調整順序比(Adjusted Sequence Ratio, ASR)：粗順序比を、調査期間中の曝露およびイベント発生の経時的変化を表す「無効果順序比」で割ることで算出される値

このうち「調整順序比」は、相対リスクと理論的に等しくなることが知られています。本手法の詳細は MIHARI Communication #2「インターフェロン製剤とうつ症状発現について」¹および MIHARI Communication #3 「オランザピンと脂質異常症発現について」²に記載されています。

- Nested Case Control Study（NCC）とは何か？

症例対照研究（Case-Control 研究）は、特定のイベントが発生したケース（症例）集団と発生していないコントロール（対照）集団について、イベント発生以前に曝露があったか否かを比較する研究デザインです。NCC は症例対照研究の 1 つで、あらかじめ設定した集団

(ソース集団またはコホート) 内でケース集団とコントロール集団を特定します。NCC は医薬品の曝露と特定の有害事象との関連を評価する代表的な薬剤疫学デザインの1つであり、特にソース集団の特定が容易なデータベース研究で用いられることが多いデザインです。症例対照研究ではコントロール集団をケースが発生したソース集団から選択することが重要とされており、ソース集団が明確な場合、NCC はすぐれた症例対照研究のデザインと考えられています。イベントが曝露の副作用として発現する場合、コントロール集団よりもケース集団において曝露頻度は高くなると考えられます。一方で曝露とイベントに関連が無い場合には、両群において曝露頻度は同程度になると考えられます。この考え方に基づき、NCC では効果指標として下図に示す「オッズ比」と、各種交絡因子の影響を考慮した調整オッズ比を算出します。適切に実施された症例対照研究で得られるオッズ比は、ソース集団内で実施したコホート研究から得られる「非曝露集団のイベント発生リスクに対する曝露集団のリスクの比(相対リスク)」と等しくなることが知られています。

$$\text{オッズ比} = A/C \div B/D$$

	ケース	コントロール
曝露あり	A	B
曝露なし	C	D

■ どのような検討が行われたのか？

本調査では、抗精神病薬(医薬品)およびその副作用として添付文書に記載のある薬剤性パーキンソニズム³(イベント)に注目し、健康保険組合のレセプトデータ(2005-2008年)を用いてSSAまたはNCCデザインを適用しました。

SSAを用いた検討では、調査期間中に、新たに抗精神病薬の処方があり、且つ新たにパーキンソニズムと診断された人に注目するため、調査期間の前に「導入期間」を設定し、「導入期間」に抗精神病薬の処方もパーキンソニズムの診断もないことが確認できるのみを対象者としました。続いて、抗精神病薬の初回処方月と、薬剤性パーキンソニズムの初回診断月の前後を比較し、CSRおよびASRを算出しました。初回処方と初回診断が同月であった人(71人)は曝露が先行したと仮定し、初回処方と初回診断の間隔が3か月以内の132人を対象とした場合、「処方→イベント」が116人、「イベント→処方」が16人で、ASRは6.65(95%信頼区間: 3.93-12.03)でした。

NCCを用いた検討では、抗精神病薬の処方が少なくとも1回以上ある人をコホートとしました。コホートのうち、パーキンソニズムの診断がある人をケースとし、また、その診断月をIndex monthと定義しました。コントロールは各ケースに対して、コホート集団においてそれぞれのIndex monthまでにパーキンソニズムの発生がない人から10人を抽出しました(時点マッチング)。次に、各ケースとコントロールにおけるIndex month以前の曝露の有無を確認し、直近の処方が①Index monthと同月、前月、前々月だった場合を「処方中」、②3ヶ月以上前から5ヶ月前の場合を「処方終了後」、③6ヶ月以上前の処方または一度も

処方がない場合を「処方なし」と定義しました。そして、「処方なし」と比較した場合の「処方中」、「処方終了後」のオッズ比および調整オッズ比を算出しました。その結果、コホート 3,104 人、ケース 127 人、コントロール 1270 人が特定され、「処方なし」と比較した「処方中」の調整オッズ比は 7.67 (95%信頼区間：4.88 – 12.04)でした。

レセプトデータを用いた SSA および NCC の両研究において、曝露とイベントの関連を示すリスクの上昇が共通に認められました。また、本調査で得られた調整順序比は、NCC による調整オッズ比と比較的近い値であり、調整順序比は相対リスクの大きさと同程度であることが確認できました。

しかしながら、今回用いたレセプトデータは特定の健康保険組合に加入している患者を対象としたもので規模が比較的小さく、高齢者の割合が少ないなど対象患者に偏りがあるため、得られた結果は慎重に解釈する必要があると思われます。更に、レセプトデータからは、疾患の情報が実際の疾患または症状の発生を示しているのか、発生の可能性が高い疾患または症状に対する予防的な治療の実施を示しているのか区別が困難であるため、薬剤性パーキンソニズムの予防的治療に伴う診断をイベント発生として誤分類することによってリスクを過大評価した可能性があります。この点については、病院情報システムデータなどの他のデータを用いて、定義の妥当性を高めることが必要であると考えられます。

なお、本調査で取り上げた抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズムについては、医薬品の添付文書にも記載されている既知の副作用であり、今回の調査結果から新たな副作用発現リスクが明らかになったわけではありません。また、副作用発現リスクの大きさについては、様々な調査結果に基づいて評価されることが原則であり、本調査の結果のみで評価することは適切ではないことから、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？

異なる二つの薬剤疫学研究デザインを用いて抗精神病薬における既知の副作用リスクを評価したところ、いずれの手法においても共通してリスクの上昇が見られ、推定される相対リスクも同程度でした。これより、レセプトデータに基づく医薬品の副作用リスク評価において、いずれの研究デザインも活用可能であることが示唆されました。とりわけ SSA は曝露開始とイベント発生の時間関係のみに注目する簡便な調査デザインであるため、迅速性が優先されるシグナル検出法として有用と考えられました。

■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^{4,5}。

■参考文献

1. [独立行政法人医薬品医療機器総合機構. インターフェロン製剤とうつ症状発現について. MIHARI Communication #2. 2014](#)
2. [独立行政法人医薬品医療機器総合機構. オランザピンと脂質異常症発現について. MIHARI Communication #3. 2014](#)
3. [厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性パーキンソニズム. 2006.](#)
4. [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（1）報告書. 2014](#)
5. [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（1）報告書 正誤表 2016年1月13日](#)