

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（3） 報告書

平成 26 年 10 月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

安全第一部 分析課

略語一覧

略語	正式名称
ASR	Adjusted Sequence Ratio 調整順序比
CI	Confidence Interval 信頼区間
CSR	Crude Sequence Ratio 粗順序比
JMDC	Japan Medical Data Center 株式会社 日本医療データセンター
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problem 10th Revision 疾病および関連保健問題の国際統計分類 第 10 版
IRR	Incidence Rate Ratio 発生率比
MIHARI	Medical Information for Risk Assessment Initiative
NDB	National Data Base
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs 非ステロイド性抗炎症薬
NSR	Null-effect Sequence Ratio 無効果順序比
OMOP	Observational Medical Outcomes Partnership
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
SSA	Sequence Symmetry Analysis

用語一覧

用語	内容
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 Project	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/mihari_project/mihari_project_index.html
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。

OMOP	米国医薬食品局（FDA）および米国研究製薬工業協会が提携して、国立衛生研究所の財団として設立した官民パートナーシップの名称であり、研究班が医薬品と有害事象の関係を観察研究で検出し評価するための様々な研究を行っている。 http://omop.org/
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
陽性対照 (positive control)	曝露薬剤による反応であることが既知であり、添付文書にも記載されている薬剤とイベントの組み合わせ。曝露薬剤とイベントとの関連の検討において用いる検討方法が陽性の結果をもたらすと想定され、検討方法が適切であることを示す対照として用いられることから本報告書では「陽性対照」と定義する。
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。
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。
陰性対照 (negative control)	自発報告がほとんどなく、添付文書にも記載されておらず、因果関係がないと考えられる曝露薬剤とイベントの組み合わせ。曝露薬剤とイベントとの関連の検討において用いる検討方法が陰性の結果をもたらすと想定され（有意なシグナルは検出されず）、検討方法が適切であることを示す対照として用いられることから本報告書では「陰性対照」と定義する。
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。
有害事象	医薬品が投与された患者または被験者に生じるあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すわけではない。
レセプト	診療報酬明細書および調剤報酬明細書。主に医科レセプト、歯科レセプト、調剤レセプトの 3 種類に分類される。審査支払機関に診療報酬を請求するために各医療機関より患者単位、一か月単位で発行される。診療行為毎に診療報酬点数が定められており、医療機関はこの点数を合算して保険者に医療費を請求する。

目次

目次	iii
1. 本調査の概要	4
2. 背景	8
3. 目的と調査テーマ	10
3-1. 目的	10
3-2. 自己対照研究デザイン	10
3-3. 調査テーマ	12
4. 調査実施体制・利益相反等	15
4-1. 調査実施体制	15
4-2. 調査実施期間	15
4-3. 利益相反状況	15
5. Sequence Symmetry Analysis (SSA)	16
5-1. 方法	16
5-2. 結果	18
5-3. 考察	30
6. Self-Controlled Case Series (SCCS)	34
6-1. 方法	34
6-2. 結果	38
6-3. 考察	47
7. 総括	52
8. 結果の公表の有無・公表方法	54
9. 参考文献	55
10. 別表	58

1. 本調査の概要

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、薬剤と薬剤処方後に発現する有害事象に因果関係が存在する可能性を、定量的に評価する解析手法について検討すること
具体的な目標	自己対照研究デザインである Sequence Symmetry Analysis (SSA) 及び Self-Controlled Case Series (SCCS) について、レセプトデータを用いた医薬品の安全性評価への活用可能性を検討する
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) SSA: 2005 年 1 月～2010 年 12 月 約 118 万人 SCCS: 2012 年 1 月～2012 年 12 月 約 110 万人
調査テーマ	SSA(全レセプト使用):『インターフェロン製剤とうつ症状』(陽性対照)、『スクラルファートとうつ症状』(陰性対照) SSA(調剤レセプトのみ使用):『オランザピンと脂質異常症』(陽性対照)、『アリピプラゾールと脂質異常症』(陰性対照)、『スクラルファートと脂質異常症』(陰性対照) SCCS(全レセプト使用):『NSAIDs 処方後の急性喘息発作』(陽性対照)
調査方法	各テーマについて、陽性対照または陰性対照として適切なシグナルを検出できるかについて検討した。陽性対照では 95%信頼区間 (Confidence Interval, CI) の下限値が 1 を上回ることを、陰性対照ではリスク指標の点推定値が 1.0 に近く、95%CI が 1.0 を含んでいることが期待される。 SSA: 【対象集団】 曝露とイベントの両方を経験しており、曝露医薬品の初回処方月(調剤レセプトのみ用いる場合は、初回調剤日)およびイベントの初回発現月(調剤レセプトのみ用いる場合は、初回発現日)が、各テーマについて設定した Run-in-period 以降の患者を解析対象とした。 【主要解析】

	時系列として曝露⇒イベントの順で発生した対象者数を、イベント⇒曝露の順で発生した対象者数で除することで、粗順序比（Crude Sequence Ratio, CSR）を算出し、さらに、観察期間における曝露とイベント発生傾向を考慮した無効果順序比で除することで調整順序比（Adjusted Sequence Ratio, ASR）を算出した。 【感度解析】 曝露からイベントまでの時間的間隔が 3, 6, 12 か月以内（調剤レセプトのみ用いる場合は 90, 180, 360 日）である患者に限定した感度解析を行った。また、全レセプトを使用したテーマでは、イベントの定義を治療薬の処方から診断名の付与に変更した解析も行った。 SCCS: 【対象集団】 追跡開始から 3 か月以降の観察期間中に「急性喘息発作」を 1 回以上発症した患者をケースと定義し、そのうち 1 回以上 NSAIDs を処方されている患者（曝露ケース）を対象集団とした。 【主要解析】 各対象者の観察期間のうち、NSAIDs 処方期間をリスク期間、処方終了から 7 日間をウォッシュアウト期間、リスク期間およびウォッシュアウト期間を除いた期間をベースライン期間とした。条件付きポアソン回帰モデルを用い、ベースライン期間をリファレンスとして、リスク期間およびウォッシュアウト期間における発生率比（Incident Rate Ratio, IRR）を算出した。 【サブグループ解析】 追加解析として、①年代（未成年、成人、高齢者）ごとのリスク算出、②NSAIDs 剤形（注射、内服、坐剤、湿布・軟膏、点眼）ごとのリスク算出を行った。 【感度解析】 感度解析として、①初回のイベントのみを対象とした解析、②期間の設定を変更（前曝露期間の設定およびリスク期間を 3 分割）した解析、③急性呼吸器感染症患者を除外した解析、④非曝露ケースも含めた解析、⑤曝露の定義を処方日から調剤日に変更した解析を実施した。
調査結果	SSA: 『インターフェロンとうつ症状（陽性対照）』: 主要解析の ASR は 1.47 (95%CI: 0.78-2.86) と有意ではなかったが、曝露からイベントまでの間隔を限定することで ASR の点推定値は 2.0 近くになり、間隔の上限を 12 か月としたときは有意な

	リスク上昇が認められた。イベント定義を診断名に変更した場合も同様の傾向が認められた。 『スクラルファートとうつ症状(陰性対照)』: 感度解析も含め、全ての場合で ASR の点推定値は 1.0 に近く、95%CI は 1.0 を含んでいた。イベント定義を診断名に変更した場合も同様の傾向が認められた。 『オランザピンと脂質異常症(陽性対照)』: 主要解析の ASR は 2.10 (95%CI: 1.36-3.30) と有意なリスク上昇を認めた。曝露とイベントの間隔を限定することで、このシグナルは強くなり、間隔を 90 日以内とした場合の ASR 点推定値は 6.64 となった。 『アリピプラゾールと脂質異常症(陰性対照)』: 感度解析も含め、全ての場合で ASR の点推定値は 1.0 に近く、95%CI は 1.0 を含んでいた。 『スクラルファートと脂質異常症(陰性対照)』: 感度解析も含め、全ての場合で ASR の 95%CI は 1.0 を含んでおり、そのシグナルは有意ではなかったが、点推定値の変動にはややバラツキが見られた。 SCCS: <主要解析> 主要解析対象集団(曝露ケース)として 4,530 人が抽出された。リスク期間の IRR は 22.30 (95%CI: 20.91-23.77)、ウォッシュアウト期間の IRR は 2.40 (95%CI: 2.16-2.66)であった。 <サブグループ解析> ①年代ごとの解析では、リスク期間の IRR は成人>未成年>高齢者の順で大きかった。②剤形ごとの解析では、リスク期間の IRR は注射薬>内服薬≒坐薬>湿布・軟膏薬の順で大きかった。点眼薬では有意なリスク上昇は認められなかった。 <感度解析> ①初回のイベントのみを対象とした場合、各期間の IRR は主要解析とほぼ同様であった。②期間の設定を変更したところ、前曝露期間のリスクはベースライン期間とほぼ変わらなかった。リスク期間では、処方初日のリスクが最も大きく、その後は期間の経過と共にリスクが低下した。③急性呼吸器感染症患者を除外した場合、解析対象者が 839 名に減少し、リスク期間の IRR も 9.07 (95%CI: 7.46-11.01) に低下した。④非曝露ケースも含めた解析では、主要解析とまったく同じ結果が得られた。⑤曝露の定義を処方日から調剤日に変更した場合、各期間の IRR は主要解析から殆ど変化しなかった。
--	--

考察	SSA: 限られたテーマ数ではあるものの、陽性対照または陰性対照として適切なシグナルを検出することが出来た。曝露からイベントまでの間隔を限定しない場合、その関連性が弱まる(点推定値が 1.0 に近づく)傾向が認められた。『インターフェロンとうつ症状』の結果が不安定であったのは、解析対象者の少なさに起因すると考えられた。『オランザピンと脂質異常症』によって算出された ASR の推定値は、過去のケースコントロール研究で得られたオッズ比の推定値と類似しており、SSA はシグナル検出だけではなく、そのリスクの大きさもある程度推定できる可能性が示された。 SCCS: 『NSAIDs 処方後の急性喘息発作』について、リスク期間における有意なリスク上昇を認め、陽性対照として適切なシグナルを得ることができた。サブグループ解析・感度解析の結果も比較的安定しており、過去の知見と矛盾しない結果が得られた。剤形ごとのリスク評価の結果は、NSAIDs の体内薬物動態を反映していると考えられた。今回同定されたケースの多くは急性呼吸器感染症に関連していたことが疑われ、主要解析では急性疾患のような時間依存性因子の影響を十分に調整できない可能性が示された。リスク期間の IRR の推定値は過去の疫学研究による推定値と比べて非常に大きく、本調査の解析対象者は急性喘息発作ケースであることから、一般集団よりもリスクが高い集団が含まれている可能性が示唆された。
総括	SSA, SCCS の両手法ともレセプトデータに適用可能であり、対象となる医薬品や有害事象が手法に適したものであれば、Pharmacovigilance におけるシグナル検出やリスク評価に用いることが出来ると考えられた。SSA は、曝露とイベントの順序情報のみを利用した比較的簡便な解析法であるため、レセプトデータを利用したシグナル検出に適していると考えられた。一方で、SCCS は期間の設定法がやや煩雑であることから、シグナル検出には適していない可能性がある。また、SSA, SCCS のような自己対照研究デザインの解析対象集団はイベントを一度以上発症しているケースに限定された集団であるため、ここから推定されたリスクをそのまま一般集団に外挿することは必ずしも適切ではないと考えられた。したがって、これらのデザインで推定された有害事象発現リスクについては、コホートデザイン等の非ケースを対象集団に含む疫学手法による更なる評価でシグナルを強化することが必要であると言える。

2. 背景

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）では、平成 21 年度より、MIHARI (Medical Information for Risk Assessment Initiative) Project 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 National Data Base (NDB) 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 NDB の利用が近い将来可能となることを視野に入れながら、小規模の健康保険組合レセプトデータを用いてデータの活用方法を検討してきている。

この検討に関して、平成 21-22 年度試行調査の結果、有害事象発現リスクの評価にレセプトデータを用いる場合、調査対象として適するのは、保険適用となる医薬品を曝露、遅発性の有害事象をイベントとし、かつその有害事象が傷病名ではなく特異的な治療薬や処置等で特定可能な場合で、更にその治療薬や処置等が有害事象発生前に予防的に施されないものと考えられた [1, 2]。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、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った。その結果、傷病名でイベントを定義した場合はリスクを過大評価する可能性があること、そして、有害事象リスク評価を行う上で、Body mass index や臨床検査の結果等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課題であることが示唆され、これに対する対処が今後の検討課題とされた [3]。

上記のような潜在的交絡因子について対処する方法の一つとして、自己対照研究 (Self-controlled study) デザインを用いる方法がある。このデザインは、注目するイベントが発生した症例（ケース）のみを研究対象とし、自身を対照（コントロール）とした解析を行う研究デザインである [4, 5]。ケース自身がそれぞれ対応したコントロールとなるため、研究期間中に変化しない時間非依存性（交絡）因子は未知のものを含め、解析において自動的に調整され、統計モデルによる調整を行う必要がない。具体的な手法としては、Sequence Symmetry Analysis (SSA)、Self-Controlled Case Series (SCCS)、Case-Crossover デザイン等が知られている [4]。SSA は Prescription sequence symmetry analysis と呼ばれ、ケースにおいて曝露とイベントが発生した順序の情報のみを用いる単純な研究デザインであり [4, 6]、平成 22 年度試行調査において、レセプトデータに SSA を適用し『抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム』について有意な正のシグナル（リスク上昇）を検出することが出来た [1]。また、SCCS はケースごと

の観察期間中に曝露によるリスク期間と、対照となるベースライン期間を設定し、各期間におけるイベント発生率を比較することで、曝露によるイベント発症リスクを推定する研究デザインであり [4, 7]、主にワクチンの安全性評価に用いられてきた研究デザインだが、最近は医薬品の安全性評価への適用事例が報告されてきている [4]。

平成 24 及び 25 年度に実施した本試行調査の目的は SSA および SCCS について、レセプトデータを用いた医薬品の安全性評価への活用可能性を検討することである。平成 24 年度試行調査では、SSA を平成 22 年度調査とは異なる医薬品とイベントの組み合わせに対して適応し、陽性対照および陰性対照について適切なシグナルを検出できるかを、さまざまな条件（解析対象とするレセプトの変更、イベントの定義の変更、曝露・イベント間隔の変更）下で検討した。さらに、平成 25 年度試行調査では、陽性対照である『非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs）処方後の急性喘息発作』について適切なシグナルが検出できるかを評価し、条件設定をさまざまに変更したサブグループ解析・感度解析を行い、シグナルがどのように変化するかを検討した。

3. 目的と調査テーマ

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 5 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オ) に該当するものである。

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) 安全対策措置の効果に関する調査

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

本試行調査では、レセプトデータを用いて、医薬品処方後の有害事象発現リスク評価における、自己対照研究デザインである SSA もしくは SCCS によるシグナル検出の活用可能性の検討を行うことを目的としている。

3-2. 自己対照研究デザイン

3-2-1. Sequence Symmetry Analysis (SSA)

SSA は、Petri らが 1988 年に提唱した Prescription sequence analysis を Hallas が発展させた自己対照研究デザインである [8, 9]。観察期間中のいずれかの時点で、興味のある曝露とイベントが両方発生した者を対象者とし、時系列として曝露⇒イベントの順で発生した対象者数を、イベント⇒曝露の順で発生した対象者数で除することで、粗順序比 (Crude Sequence Ratio, CSR) を算出する (図 1)。

$$\text{粗順序比} = \frac{\text{「曝露} \rightarrow \text{イベント」の順序で発生した人数}}{\text{「イベント} \rightarrow \text{曝露」の順序で発生した人数}}$$

図 1 : SSA における粗順序比の算出

曝露とイベントに因果関係がなければ CSR は 1.0 となり (帰無仮説)、曝露とイベントとの間に因果関係があれば CSR が正の値になると考えられる。実際は、観察期間中の曝露/イベント発生の傾向に基づいて無効果順序比 (Null-effect Sequence Ratio, NSR) を算出し、CSR を NSR で除することで得られた調整順序比 (Adjusted Sequence Ratio, ASR) の 95%信頼区間 (Confidence Interval, CI) 下限値が 1.0 を上回った場合、有意なシグナルであると判定される。

理論上、算出された ASR は曝露および非曝露期間の人年を考慮した発生率比 (Incident Rate Ratio, IRR) に近似できるとされているが [8]、実際は曝露/イベントの発生順序についての情報しか用いないため、因果関係があると考えられる曝露とイベントの時間的間隔上限の設定の影響を大きく受けると考えられている [10, 11]。また、観察期間中の最初の曝露/イベント発生時点の情報を順序の評価に用いるため、医薬品の新規使用者のみを対象者とする New-user design が用いられる場合が多く、既存の使用者 (Prevalent user) を排除するための導入期間 (Run-in period) が通常設定される [8]。

3-2-2. Self-Controlled Case Series (SCCS)

SCCS は、1995 年に Farrington がワクチンの安全性を評価するために提唱した自己対照研究法である [7, 12]。ある集団において、興味のあるイベントが発生したケースのみを対象とし、各対象者の観察期間中に、対象曝露によるリスク期間を設定し、それ以外の期間をベースライン期間と設定する (図 2)。

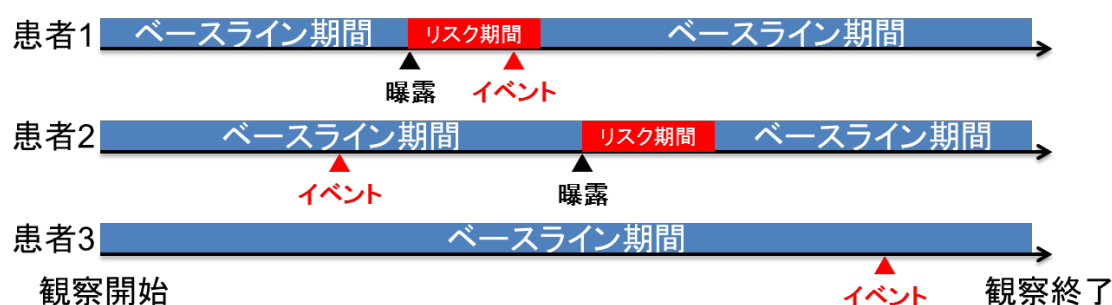


図 2 : SCCS の期間設定

リスク期間における対象イベントの発生率と、ベースライン期間におけるイベントの発生率を比較することで、IRR を推定する。SCCS の利点としては、対象者の性別、遺伝的要因、社会経済学的状況、飲酒・喫煙状況、慢性疾患等の観察期間中に変化しない時間非依存性因子（未知の因子も含む）を自動的に調整できることが挙げられる [12, 13]。限界としては、1) 推定できるのは曝露の相対リスクのみで、絶対リスクは推定できない点や、2) 曝露-アウトカムについて以下の前提条件を満たす必要がある点等が指摘されている [12, 13]。

○SCCS を適用するために必要な前提条件

曝露：比較的短期間であり、使用期間が決まっている医薬品（抗生剤、NSAIDs 等）

アウトカム：比較的急性であり、発生およびその時期を特定できるイベント（入院を伴う心血管系イベント等）

リスク期間：リスク期間の設定に起因する情報バイアスを生じやすいことから、曝露の日付に関する正確な情報が必要。

3-3. 調査テーマ

本試行調査では、これまでのレセプトデータを使用した試行調査の結果を踏まえ、調査テーマとして適切であると考えられる条件、1) 予防的治療が行われる可能性の低い有害事象であること、2) アウトカムが特異的な治療薬処方や治療行為で特定可能であること、3) 使用するデータセット内に曝露医薬品を処方された者およびアウトカムを発現した者が、解析が可能な程度に存在すると見込まれること、の3点を満たすことを前提として、各手法について以下のテーマを選定した。

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

先述の通り、平成 22 年度試行調査では陽性対照である『抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム』について SSA を適用することで、有意なシグナルを得ることができた [1]。そこで今回は、新たな曝露/イベントに対して SSA を適用し、陽性対照/陰性対照について適切なシグナルを検出できるかを評価した。陽性対照は既知の曝露/イベントの組み合わせと定義し、条件として「曝露医薬品の添付文書の「重大な副作用」もしくは「その他の副作用」項に記載があり、2012 年までに 5 件以上の副作用報告があるか臨床現場で発現頻度が高いと認識されていること」を設定した。陰性対照は未知の曝露/イベントの組み合わせと定義し、「曝露医薬品の添付文書に記載がなく、2011 年までの副作用報告が 5 件未満であること」を条件とした。また、本調査で使用する 2010 年までの医科レセプトデータには日付情報が必ずしも存在しないため、医科レセプトを用いる場合は月単位で発生を特定できるイベントが適していると考えられた。以上の点を踏まえ、医科および調剤レセプトを用いる場合の陽性対照として、『インターフェロン (Interferon, IFN) 製剤とうつ症状』、陰性対照として『スクラルファートとうつ症状』を選定した。調剤レセプトのみを用いる場合の陽性対照として、『オランザピンと脂質異常症』、陰性対照として『アリピプラゾールと脂質異常症』および『スクラルファートと脂質異常症』を選定した。

IFN 製剤によるうつ症状は IFN α および β 製剤によって引き起こされることが知られており [14]、いずれかの IFN 製剤を投与された患者の 10~40%がうつ症状を呈すると報告されている。IFN がうつ症状を引き起こすメカニズムは明らかではないが、脳血管系、神経内分泌系、神経伝達系および神経系に影響を及ぼすサイトカイン系に対する複雑な影響が疑われている [15, 16]。IFN 製剤に関連したうつ症状については、これまでに 1,000 件以上の PMDA への副作用報告があり、各製剤の添付文書「重大な副作用」に記載のある既知の有害事象である。うつ症状の発現は IFN 投与開始から数週間~3 カ月程度であると考えられており [14, 16]、月単位でのイベントの特定が可能であると考えられたため、医科および調剤を含む全レセプトを使用した場合の陽性対照として『IFN 製剤とうつ症状』を採用した。

非定型抗精神病薬と脂質異常症との関連は以前から指摘されていたが、最近になり、医薬品ごとにその発現リスクが異なることが明らかにされてきた。その中でも、オラン

ザピンは特に脂質異常症の発現リスクが高い医薬品であり、投与を受けた統合失調患者の 60～80%で血中トリグリセリド上昇や血中コレステロール上昇が認められたとの報告もある [17]。本邦においてもオランザピンに関連した脂質異常症の副作用報告は 40 件程度集積されており、添付文書の「その他の副作用」項にも記載のある既知の副作用である。これに対し、アリピプラゾールと脂質異常症の関連については十分に評価されていないが、その発現リスクは低いと考えられている [17]。本邦においては、アリピプラゾールの添付文書「その他の副作用」項に脂質異常症についての記載はあるものの、関連した副作用報告は血中トリグリセリド上昇が 3 件認められるのみである。日付情報が付与されているレセプトを使用した場合、日単位で曝露とイベントの前後関係が評価できるが、日付情報が与されていない医科レセプトによって請求される院内処方では日単位での情報を得られない。しかし、抗精神病薬および脂質異常症治療薬はともに外来で使用されることが多いと考えられるため、調剤レセプトを使用した場合の陽性対照として『オランザピンと脂質異常症』、陰性対照として『アリピプラゾールと脂質異常症』を選定した。

これらに加えて、全レセプトを用いた場合の陰性対照として『スクラルファートとうつ症状』、調剤レセプトのみを用いた場合の陰性対照として『スクラルファートと脂質異常症』を採用した。スクラルファートはどちらの副作用についても関連した副作用報告はなく、添付文書への記載もないため、適切な陰性対照であると考えられた。

3-3-2. Self-Controlled Case Series (SCCS)

上記の 3 条件かつ 3-2-2.に記載した「SCCS を適用するために必要な仮定」を満たす陽性対照として『NSAIDs 処方後における急性喘息発作発症リスク』を選定した。

NSAIDs によって引き起こされる喘息は 1922 年にアスピリン過敏症として初めて報告され、アスピリン喘息（NSAIDs 過敏喘息）、アスピリン過敏症、アスピリン不耐性等の名称で知られている [18, 19]。NSAIDs 過敏喘息は非アレルギー疾患であると考えられ、アスピリンを含む NSAIDs による COX 阻害作用によって引き起こされる過敏症である。一般集団における有病率は 1～4%程度であり、喘息患者の 5～20%が NSAIDs 過敏喘息であるとされている [19]。小児での発症は稀であり、女性に多く発症する。その病態は明らかにされていないが、COX-1 阻害効果によって引き起こされていると考えられている。そのため、セレコキシブのような選択的 COX-2 阻害薬は COX-1 阻害効果が低いため、これら医薬品による喘息発症の危険性も低い可能性が指摘されている。本邦における NSAIDs に関連した副作用報告件数は多く（例：ロキソプロフェンが第一被疑薬の喘息 24 件、鎮痛剤喘息症候群 16 件）、添付文書の副作用項にも記載されているため、既知の有害事象と考えてよい。NSAIDs による喘息発作は急性のイベントであるが、2012 年 4 月より医科レセプトにも日付情報の付与が義務付けられたため、これ以降のレセプトデータを用いることで、日付情報を用いたイベントの特定が可能であると考えられた。さらに NSAIDs は本邦において非常に幅広く使用されている医薬品であるた

め、1 年分のデータであっても十分な使用患者が含まれていると考えたため、本調査における SCCS を適用する陽性対照として、本組み合わせを採用するものとした。

4. 調査実施体制・利益相反等

4-1. 調査実施体制

本試行調査は、電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会委員の助言を得つつ、PMDA 安全第一部分分析課が計画を立案し、データ抽出・加工および統計解析を行った。

4-2. 調査実施期間

本試行調査において、平成 24 年度に SSA によるシグナル検出の業務活用可能性の検討を行い、平成 25 年度に SCCS によるシグナル検出の業務活用可能性の検討を行った。

4-3. 利益相反状況

本試行調査を担当した PMDA 安全第一部分分析課職員には、調査テーマの対象となった医薬品の製造販売業者およびレセプトデータ提供者との利益相反は存在しない。また、上記製造販売業者およびレセプトデータ提供者は、調査の計画および実施、公表について役割を担っていない。

5. SEQUENCE SYMMETRY ANALYSIS (SSA)

5-1. 方法

5-1-1. データソース

本試行調査は、株式会社日本医療データセンター（Japan Medical Data Center, JMDC）より提供されたレセプトデータベースを利用して実施した。JMDC 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である。

SSA を用いた試行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 6 年間に発行された約 118 万人分の医科レセプト（入院・入院外）および調剤レセプトのデータが含まれている。調剤レセプトには医薬品が調剤された調剤日が記載されているが、2010 年時点の医科レセプトには処方月以外の日付情報が必ずしも記載されていない。

5-1-2. 調査デザイン

本試行調査では SSA を用いて、既存の有害事象（陽性対照）と陰性対照について適切なシグナルを検出結果が得られるかを評価した。陽性対照については、ASR の 95%信頼区間下限が 1.0 を超えた場合に適切な正のシグナル（有意なリスク上昇）を検出できたと判定し、陰性対照については ASR の信頼区間に帰無仮説である 1.0 が含まれている場合、シグナルは検出されず、適切な結果が得られたと評価することとした。また、感度解析として、イベント定義の方法を医薬品処方から傷病名付与に変更した解析、曝露とイベントの前後関係を評価する時間的間隔の上限を変更した解析を行った。

5-1-2-1. 対象集団

<適格基準>

2005 年 1 月から 2010 年 10 月までのデータ期間中に、追ってそれぞれ定義する曝露およびイベントの両方を少なくとも一度経験した患者（曝露ケース）を対象とした。

<除外基準>

各テーマの観察期間における曝露・イベントの初回出現の分布のヒストグラムを作成し、観察期間の初期に認められることが知られている Prevalent-user による見かけの初回発生ピークが収束する時期を目視で評価した（Waiting time distribution analysis [20]）。その期間を New-user design を用いるための Run-in period とし、後に定義する追跡開始からこの Run-in period 中に曝露もしくはイベントを発生している患者を解

析から除外した。また、全レセプトを用いた解析では同月、調剤レセプトのみを用いた解析では同日に曝露およびイベントが初回発生した患者については、両者の時間的順序が不明のため、それぞれの解析からは除外するものとした。

5-1-2-2. 曝露の定義

曝露は全てのテーマにおいて医薬品の使用であり、各レセプト上における対象医薬品の処方情報を用いて特定した。本調査で用いた IFN 製剤の一覧とコードを別表 1 に、オランザピン、アリピプラゾールのコードを別表 4 に、スクラルファートのコードを別表 6 に示した。全レセプトを用いた解析ではデータ期間中最初の、これら医薬品の『処方月』、調剤レセプトのみを用いた解析では最初の調剤日を曝露の初回開始月（日）であるとした。各解析において、同一患者で複数の対象薬（異なる IFN 製剤）が処方されていた場合は、最も先に処方されている医薬品についての情報のみを用いた。

5-1-2-3. イベントの定義

本調査の主要解析では、対象となるイベントの疾患（有害事象）特異的な治療薬の処方をイベント発生の代替定義（proxy）として用いた。うつ症状発現の代替定義として抗うつ薬処方を用いることとし、その医薬品一覧とコードを別表 2 に示した。脂質異常症発現の代替定義として用いた脂質異常症治療薬の一覧とコードを別表 5 に示した。曝露の定義と同様に、全レセプトを用いた解析では、これら医薬品いずれかの最初の処方月、調剤レセプトのみを用いた解析では最初の調剤日をイベントの初回発現月（日）であるとした。

また、うつ症状発現については、感度解析として、定義を抗うつ薬処方ではなくレセプト上のうつ関連病名の付与に変更した解析も行った。用いた ICD-10 コードリストを別表 3 に示し、これらの病名のいずれかが最初に付与された診断月をイベントの初回発現月とした。

5-1-2-4. 観察期間

各対象者の追跡開始を、資格取得月の情報を有する対象者については「資格取得月頭、データベース内に情報の取得が開始されたデータ開始月頭または 2005 年 1 月（日付情報を用いる場合は 1 日）のうちのより遅い時点」とし、資格取得月の情報を有さない対象者については「データ開始月頭または 2005 年 1 月（日付情報を用いる場合は 2005 年 1 月 1 日）のうちのより遅い時点」とした。観察期間は、追跡開始から各解析において設定された Run-in period を経過した時点からとした。

主要解析では、曝露とイベントの前後関係の評価する時間的間隔の上限を設定せず、除外条件適用後のデータ期間中の全曝露ケースを解析対象とした。先述の通り、SSAにおけるリスク指標は曝露からイベントまでの間隔の設定に影響されるため、感度解析として曝露とイベントの前後関係の評価する時間的間隔の上限について、全レセプトを用いた解析では 3, 6, 12 か月以内に、調剤レセプトを用いた解析では 90, 180, 360 日以内に変更した解析を行った。

5-1-2-5. 統計解析

各解析について、曝露⇒イベントの順で発生している患者数をイベント⇒曝露の順で発生している患者数で除すことにより CSR (r_d) を算出した。曝露とイベントに関連がない場合で曝露の発生が一樣であっても、対象イベント発生が時間とともに高頻度となっていく場合には、粗順序比が高い値を示すこともある。そこで、曝露とイベントの観察期間内における分布を考慮して粗順序比を調整するため、従前の方法に従い NSR (r_n) を算出した [3, 8]。続いて、CSR を NSR で除すことにより、ASR ($r_a = r_d/r_n$) の点推定値および 95%信頼区間を算出した。全ての解析は SAS9.3® (SAS institute, Cary, NC) を用いた。また、曝露からイベントまでの間隔の分布について目視するため、イベント発現月もしくは日を基点とした時間的間隔のヒストグラムを作成した。

5-2. 結果

5-2-1. 全レセプトを用いた解析

5-2-1-1. 陽性対照『IFN 製剤とうつ症状』

全レセプトを用いた陽性対照である『IFN 製剤とうつ症状』について、追跡期間中における IFN 製剤の初回処方分布を図 3 に、抗うつ薬の初回処方分布を図 4 に示す。両医薬品ともに、2005 年、2008 年および 2009 年初頭に初回処方のピークが存在する。2005 年始のピークは、データ収集開始における Prevalent user が継続的に対象医薬品を処方されることによって生じた見かけ上のものであると考えられ、2008 年および 2009 年のピークは、JMDC にデータを提供する健康保険組合が新規に増加したことで、同様に生じたものであると考えられる。これらの結果より、『IFN 製剤とうつ症状』の主要解析においては、Run-in period を 1 か月と設定した。

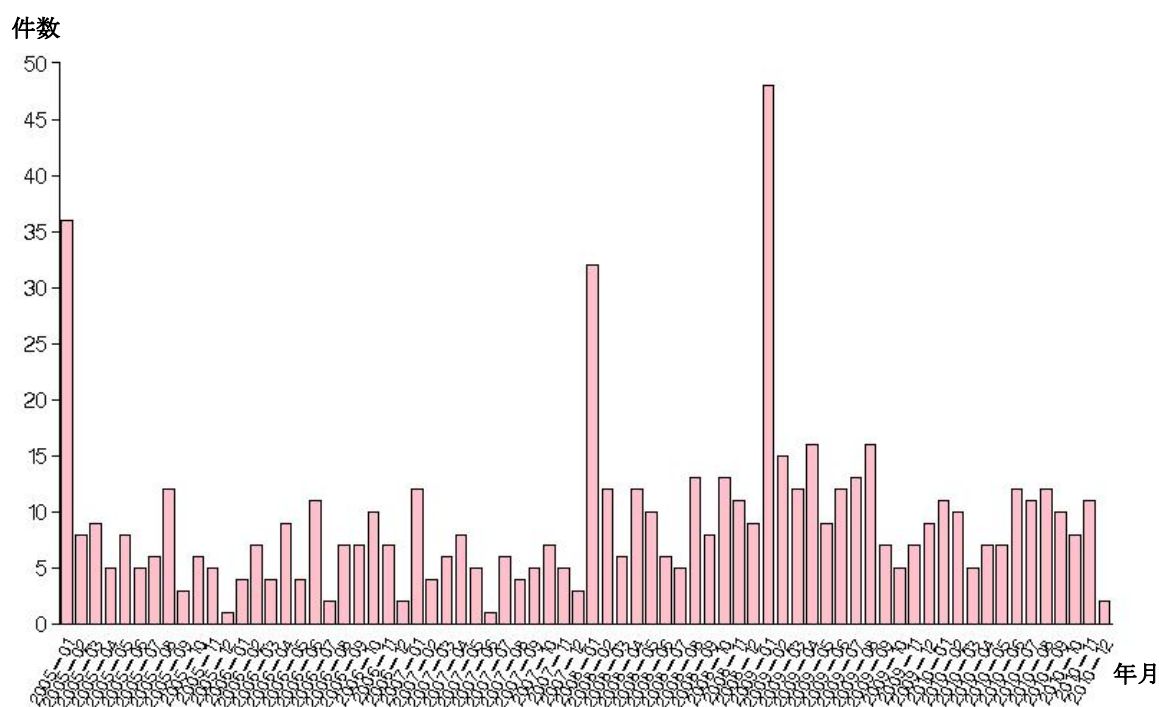


図3：インターフェロン製剤の初回処方分布

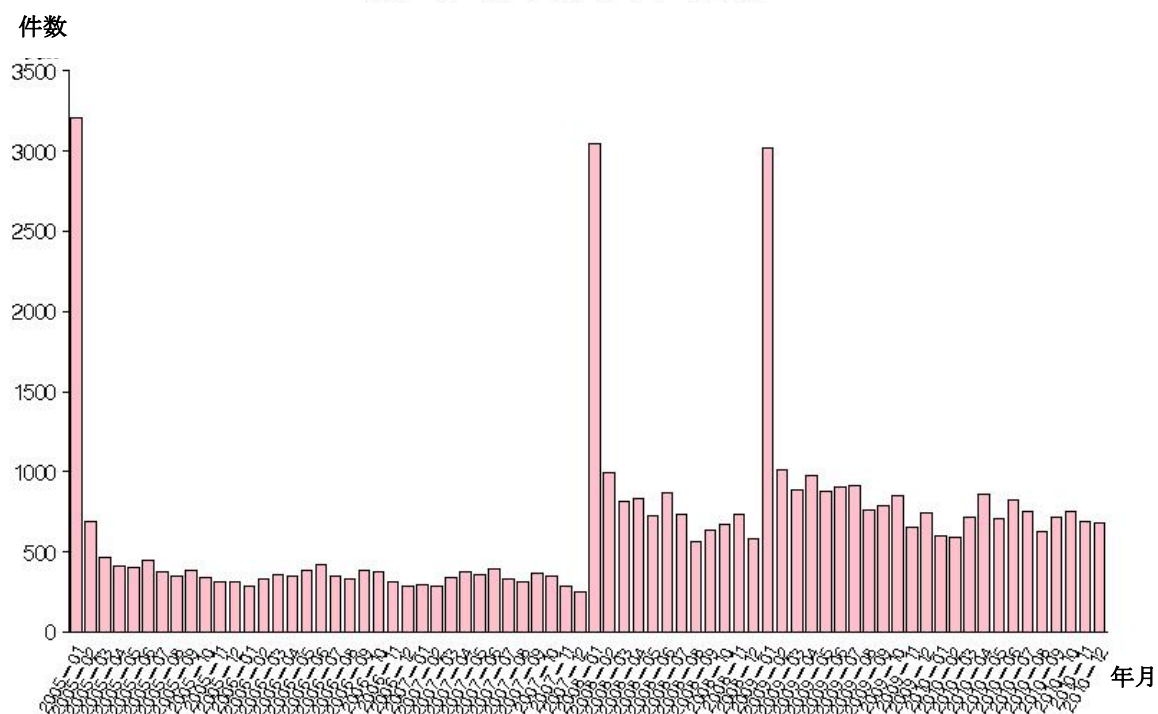


図4：抗うつ薬の初回処方分布

『IFN 製剤とうつ症状』の解析結果を表 1 に示す。曝露からイベントまでの時間的間隔の上限を変更した感度解析結果についても表 1 に示している（以後の結果も同様）。曝露からイベントまでの間隔上限が無しの場合を除き、2.0 に近い ASR の点推定値が得られた。この点推定値は曝露からイベントまでの間隔上限が 12 カ月の場合に最も高くなり、このときのリスク上昇は有意であった。本解析における、曝露からイベントまでの期間の分布を図 5 に示す。分布の左側（イベント⇒曝露）の患者数より、右側（曝露⇒イベント）の患者数がやや多く認められる。

表 1：『IFN とうつ症状（抗うつ薬処方）』SSA 結果

曝露からイベントまでの間隔上限	解析対象者（人）	曝露=イベント	曝露⇒イベント	イベント⇒曝露	CSR	NSR	ASR (95%CI)
制限なし(～46 カ月)	47	2	28	17	1.65	1.12	1.47 (0.78–2.86)
3 カ月	25		15	8	1.88	1.01	1.87 (0.74–5.08)
6 カ月	31		20	9	2.22	1.01	2.21 (0.96–5.50)
12 カ月	36		24	10	2.40	1.02	2.35 (1.09–5.52)

略語：SSA=Sequence Symmetry Analysis; CSR=Crude Sequence Ratio; NSR=Null-effect Sequence Ratio; ASR=Adjusted Sequence Ratio

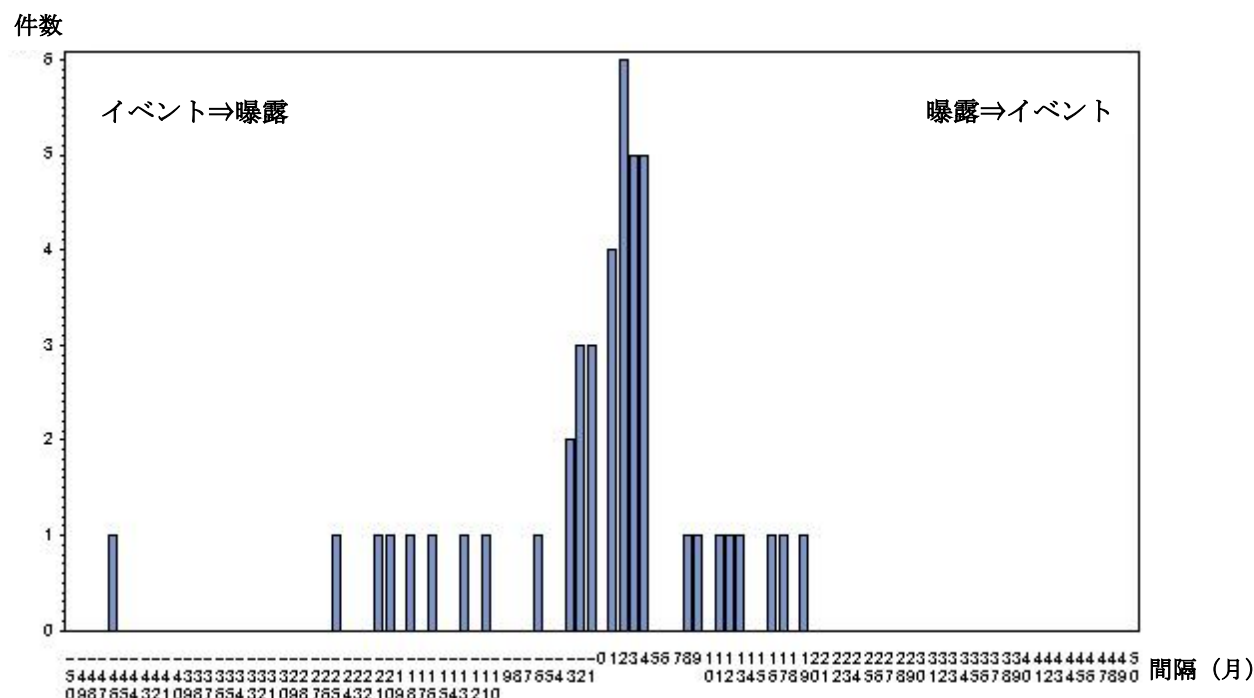


図 5：曝露からイベントまでの間隔の分布（IFN とうつ症状）

また、うつ症状のイベント定義を抗うつ薬処方から、うつ関連診断名の付与に変更した感度解析を行った。その結果、解析対象者数や ASR の点推定値は殆ど変わらなかったが、曝露からイベントまでの間隔上限が 6 か月の ASR が 2.21 から 3.28 へと比較的大きく上昇し、有意なリスク上昇が認められるようになった。

表 2：『IFN とうつ症状（うつ関連症状）』 SSA 結果

曝露からイベントまでの間隔上限	解析対象者（人）	曝露=イベント	曝露⇒イベント	イベント⇒曝露	CSR	NSR	ASR (95%CI)
制限なし（～38 カ月）	39	4	22	13	1.69	1.19	1.43 (0.69–3.08)
3 カ月	19		10	5	2.00	1.03	1.94 (0.61–7.25)
6 カ月	26		17	5	3.40	1.04	3.28 (1.16–11.36)
12 カ月	34		21	9	2.33	1.05	2.21 (0.97–5.49)

略語：SSA=Sequence Symmetry Analysis; CSR=Crude Sequence Ratio; NSR=Null-effect Sequence Ratio; ASR=Adjusted Sequence Ratio

5-2-1-2. 陰性対照『スクラルファートとうつ症状』

続いて、全レセプトを用いた場合の陰性対照である、『スクラルファートとうつ症状』について、追跡期間中におけるスクラルファートの初回処方分布を図 6 に示す。IFN 製剤や抗うつ薬の初回処方分布と同様に、初回処方者のピークが 3 回認められた。

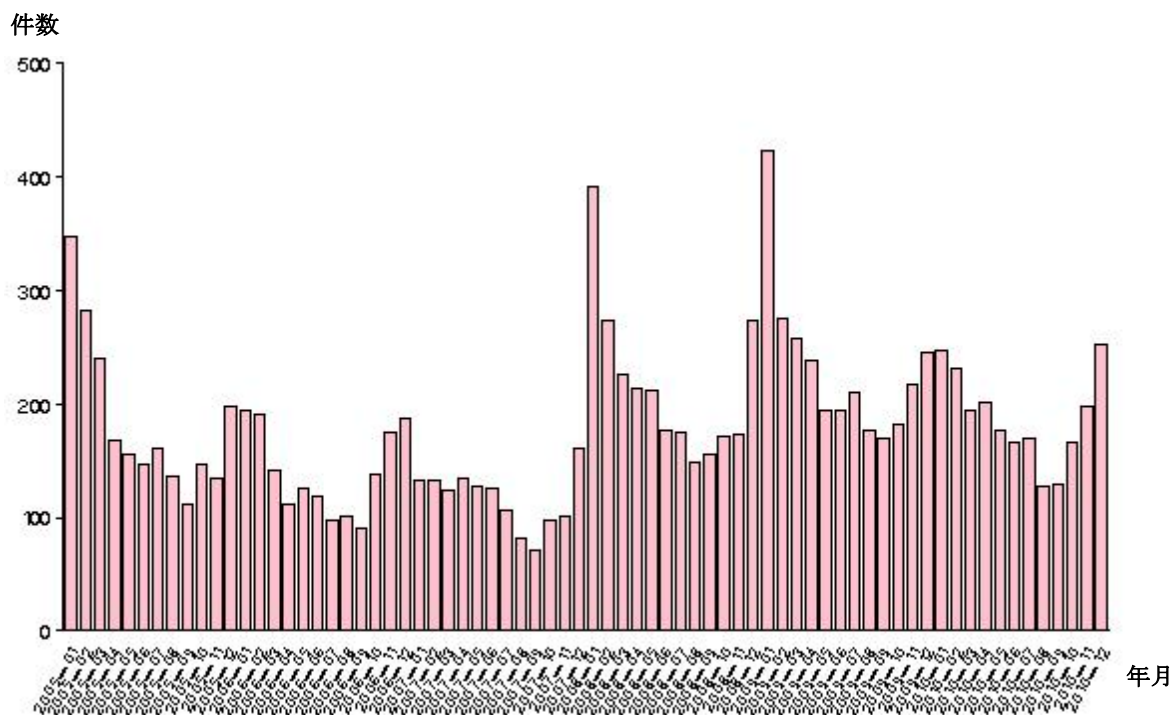


図 6：スクラルファートの初回処方分布（全レセプト）

この分布に基づき、この解析の Run-in period は 3 か月とした。その結果を表 3 に示す。得られた ASR の点推定値は 1.0 に近く、どの場合でも有意なリスクは認められなかった。曝露からイベントまでの期間の分布を図 7 に示す。図 3 と比較し、分布は左右対称であるように見受けられた。

表 3：『スクラルファートとうつ症状（抗うつ薬処方）』SSA 結果

曝露からイベントまでの 間隔上限	解析対象者 (人)	曝露= イベント	曝露⇒ イベント	イベント⇒ 曝露	CSR	NSR	ASR (95%CI)
制限なし(～68 カ月)	1122	275	455	392	1.16	1.16	1.00 (0.87–1.15)
3 カ月	475		114	86	1.33	1.01	1.32 (0.99–1.76)
6 カ月	575		165	135	1.22	1.02	1.20 (0.95–1.51)
12 カ月	748		252	221	1.14	1.04	1.10 (0.91–1.32)

略語：SSA=Sequence Symmetry Analysis; CSR=Crude Sequence Ratio; NSR=Null-effect Sequence Ratio; ASR=Adjusted Sequence Ratio

件数

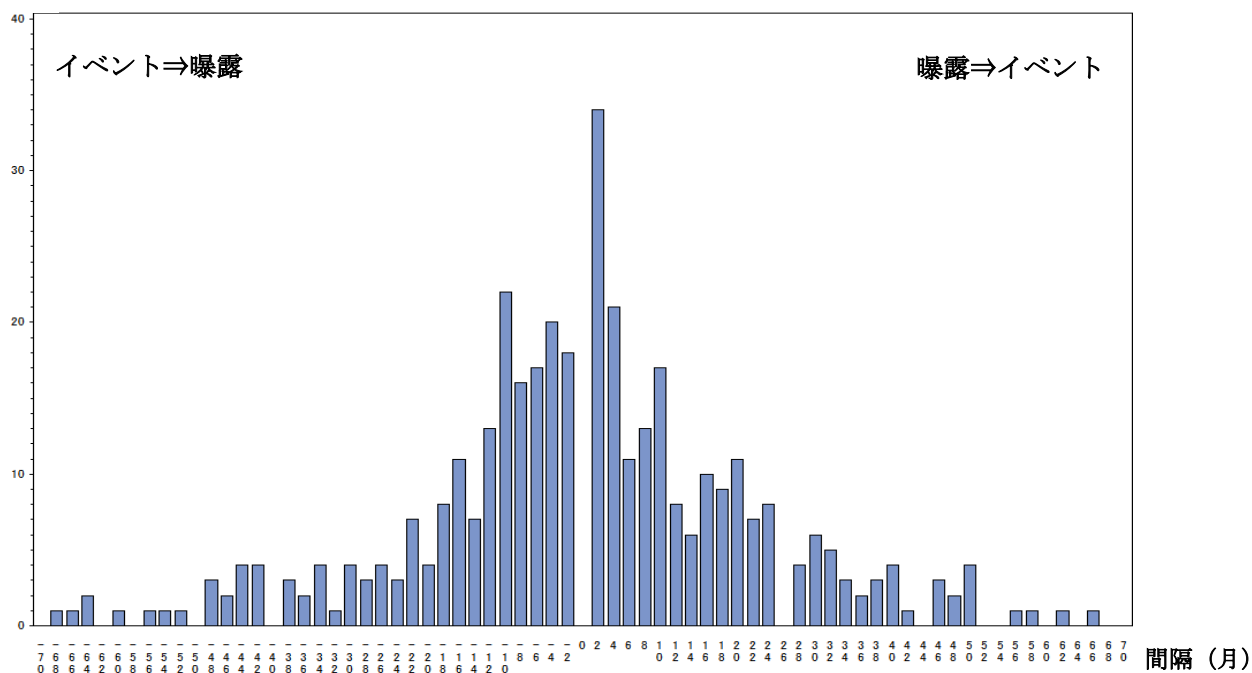


図 7：曝露からイベントまでの間隔の分布（スクラルファートとうつ症状）

また、陽性対照と同様に、イベント定義をうつ関連病名付与に変更した感度解析を行った（表 4）。ASR の点推定値と信頼区間は殆ど変化しなかったが、曝露からイベントまでの間隔上限を 3 カ月とした場合のみ、有意なリスク上昇が認められた。

表 4：『スクラルファートとうつ症状（うつ関連症状）』SSA 結果

曝露からイベントまでの 間隔上限	解析対象者 (人)	曝露= イベント	曝露⇒ イベント	イベント⇒ 曝露	CSR	NSR	ASR (95%CI)
制限なし(～68 カ月)	798	60	414	324	1.28	1.21	1.06 (0.91–1.23)
3 カ月	224		97	67	1.45	1.01	1.43 (1.04–1.98)
6 カ月	308		139	109	1.28	1.03	1.24 (0.96–1.61)
12 カ月	444		207	177	1.17	1.05	1.04 (0.90–1.36)

略語：SSA=Sequence Symmetry Analysis; CSR=Crude Sequence Ratio; NSR=Null-effect Sequence Ratio; ASR=Adjusted Sequence Ratio

5-2-2. 調剤レセプトを用いた解析

5-2-2-1. 陽性対照『オランザピンと脂質異常症』

調剤レセプトのみを用いた解析の陽性対照である『オランザピンと脂質異常症』について、追跡期間中におけるオランザピンの初回処方分布を図 8 に、脂質異常症発現の代替指標である脂質異常症治療薬の初回処方分布を図 9 に示す。これまでと同様、両医薬品ともに 2005, 2008, 2009 年初頭に、恐らく見かけ上の変化であると思われる初回処方のピークが認められた。これらの所見を元に、本解析の Run-in period は 3 カ月とした。

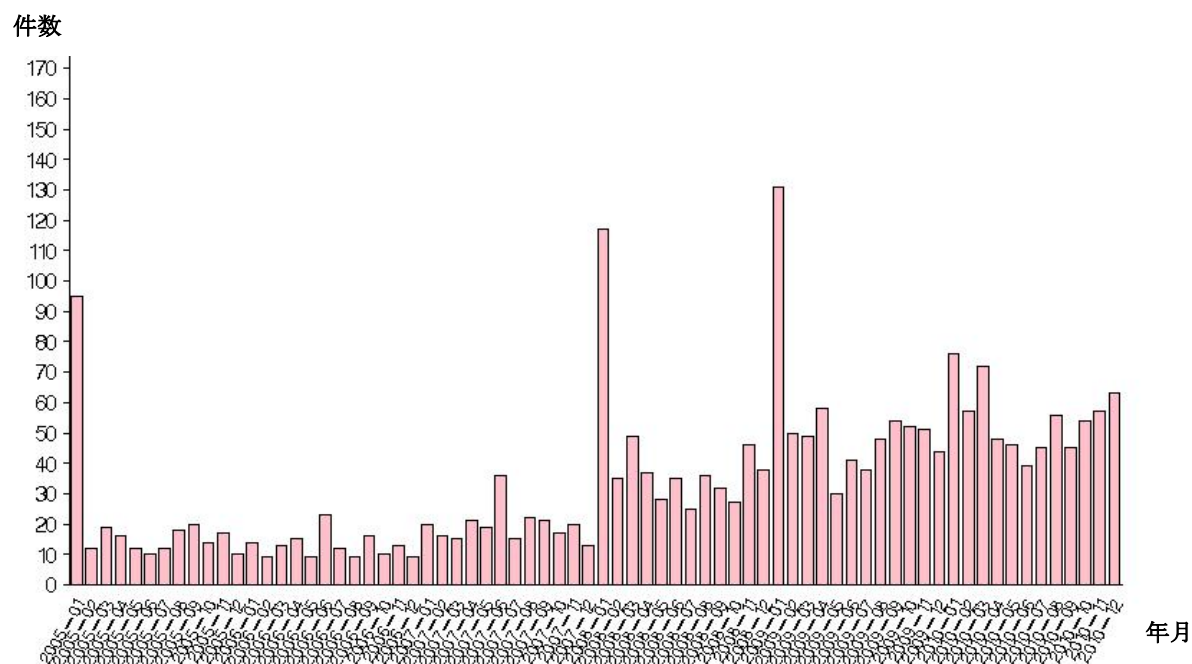


図 8：オランザピンの初回処方分布

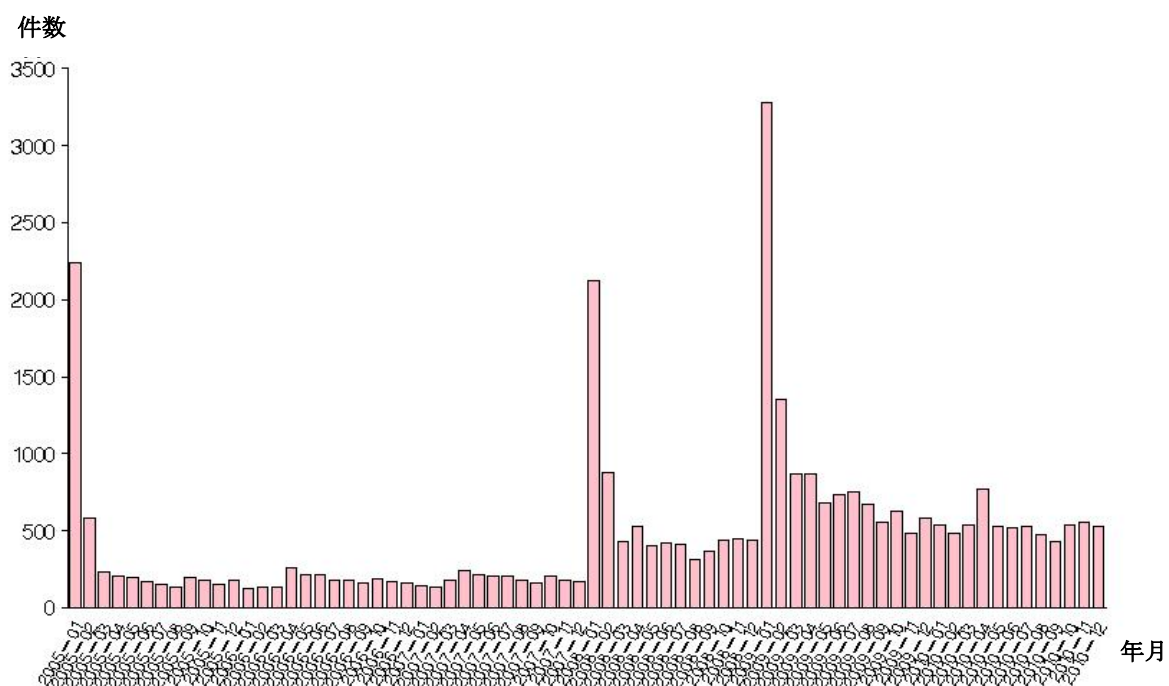


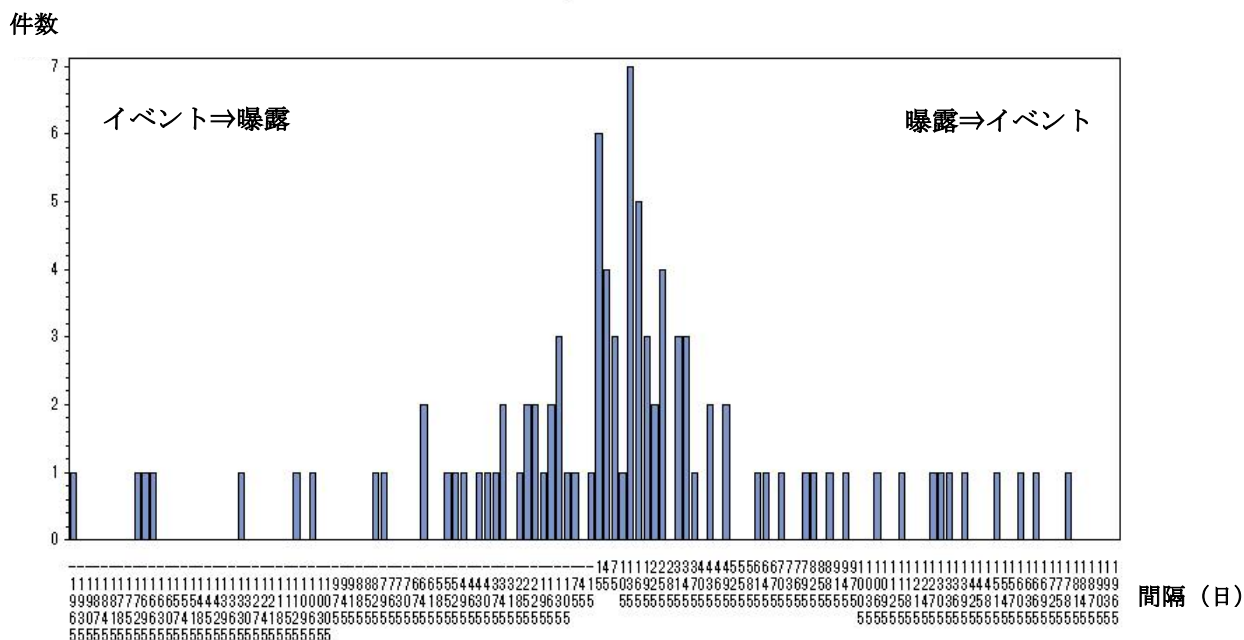
図 9：脂質異常症治療薬の初回処方分布

処方日情報を用いた SSA による解析結果を表 5、曝露からイベントまでの時間の分布を図 10 に示す。すべての条件下で有意なリスク上昇が認められ、特に曝露からイベントまでの間隔を 90 日に限定した場合には、ASR 点推定値 6.64 という強い正のシグナルが認められた。図 10 においても右側（曝露⇒イベントである患者）に対象者が偏っていることが認められた。

表 5：『オランザピンと脂質異常症』 SSA 結果

曝露からイベントまでの間隔上限	解析対象者（人）	曝露=イベント	曝露⇒イベント	イベント⇒曝露	CSR	NSR	ASR (95%CI)
制限なし（～1961 日）	105	9	63	33	1.91	0.91	2.10 (1.36–3.30)
90 日	24		13	2	6.50	0.98	6.64 (1.50–60.59)
180 日	43		26	8	3.25	0.95	3.42 (1.50–8.74)
360 日	66		41	16	2.56	0.92	2.79 (1.53–5.32)

略語：SSA=Sequence Symmetry Analysis; CSR=Crude Sequence Ratio; NSR=Null-effect Sequence Ratio; ASR=Adjusted Sequence Ratio



5-2-2-2. 陰性対照『アリピプラゾールと脂質異常症』『スクラルファートと脂質異常症』

調剤レセプトのみを用いた場合の陰性対照として、まず『アリピプラゾールと脂質異常症』についての解析結果を示す。追跡期間中のアリピプラゾールの初回処方分布は図 11 の通りである。アリピプラゾールの薬価収載は 2006 年 6 月からであるので、それ以前のデータは存在しない。イベントの発現分布である図 9 の所見と併せ、Run-in period を 3 か月に設定するとともに、当解析のみ追跡開始を 2006 年 6 月からとした。

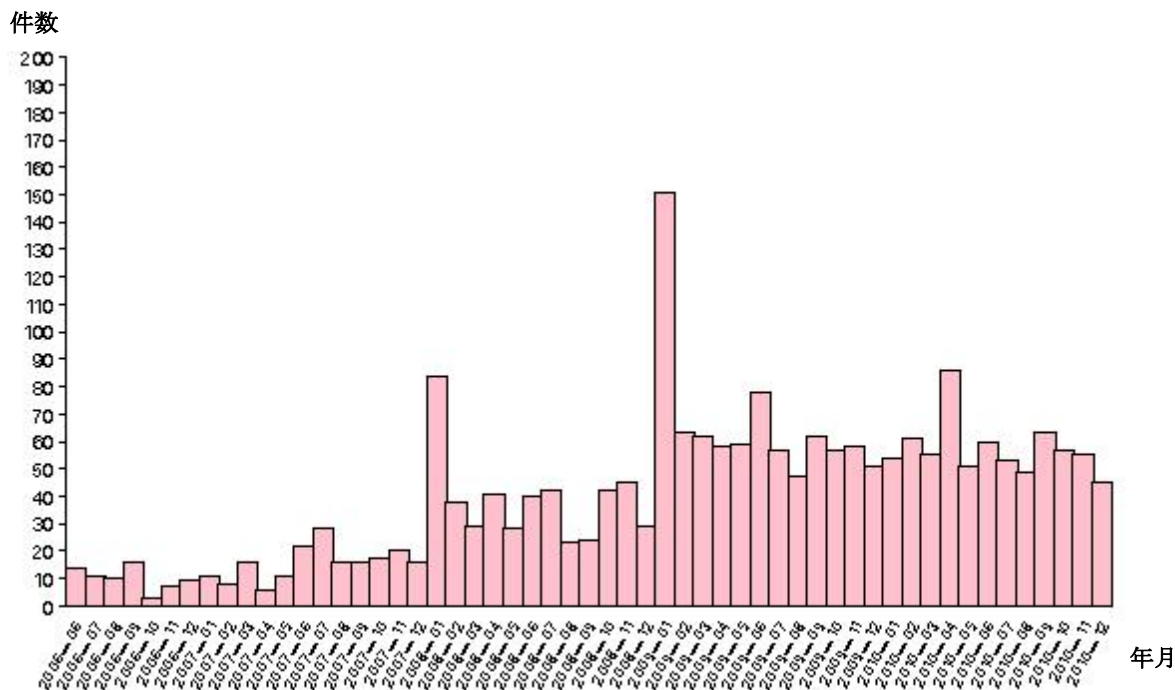


図 11：アリピプラゾールの初回処方分布

解析結果は表 6 の通りである。曝露からイベントまでの間隔上限を 90 日とした場合を除いて ASR の点推定値は 1.0 に近く、いずれの場合でもシグナルは有意ではなかった。曝露からイベントまでの時間的分布においても、左右どちらかに明らかに偏っている所見は認められなかった（図 12）。

また、もうひとつの陰性対照である、『スクラルファートと脂質異常症』について、スクラルファートの初回処方分布を図 13 に示す。この結果とイベントの発現分布である図 10 を併せて評価し、Run-in period は 3 か月を設定した。

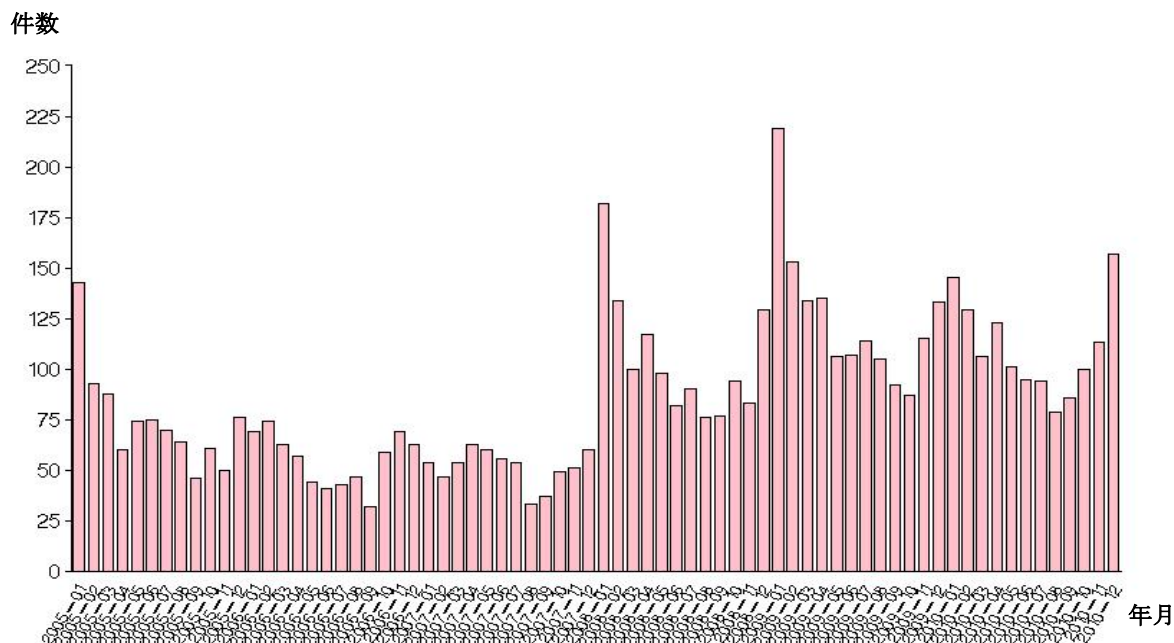


図 13：スクラルファートの初回処方分布（調剤レセプト）

SSA による解析結果は表 7 の通りである。ASR の点推定値はいずれの場合でも、1.0 付近かそれ未満の値を示し、いずれも有意ではなかった。曝露からイベントまでの時間的分布においても、明確な左右非対称は認められなかった（図 14）。

表 7：『スクラルファートと脂質異常症』 SSA 結果

曝露からイベントまでの間隔上限	解析対象者（人）	曝露=イベント	曝露⇒イベント	イベント⇒曝露	CSR	NSR	ASR (95%CI)
制限なし(～1946 日)	259	23	133	103	1.29	1.20	1.07 (0.82–1.40)
90 日	69		18	28	0.64	1.01	0.64 (0.33–1.20)
180 日	99		36	39	0.92	1.02	0.91 (0.56–1.46)
360 日	147		63	61	1.03	1.03	1.00 (0.70–1.46)

略語：SSA=Sequence Symmetry Analysis; CSR=Crude Sequence Ratio; NSR=Null-effect Sequence Ratio; ASR=Adjusted Sequence Ratio

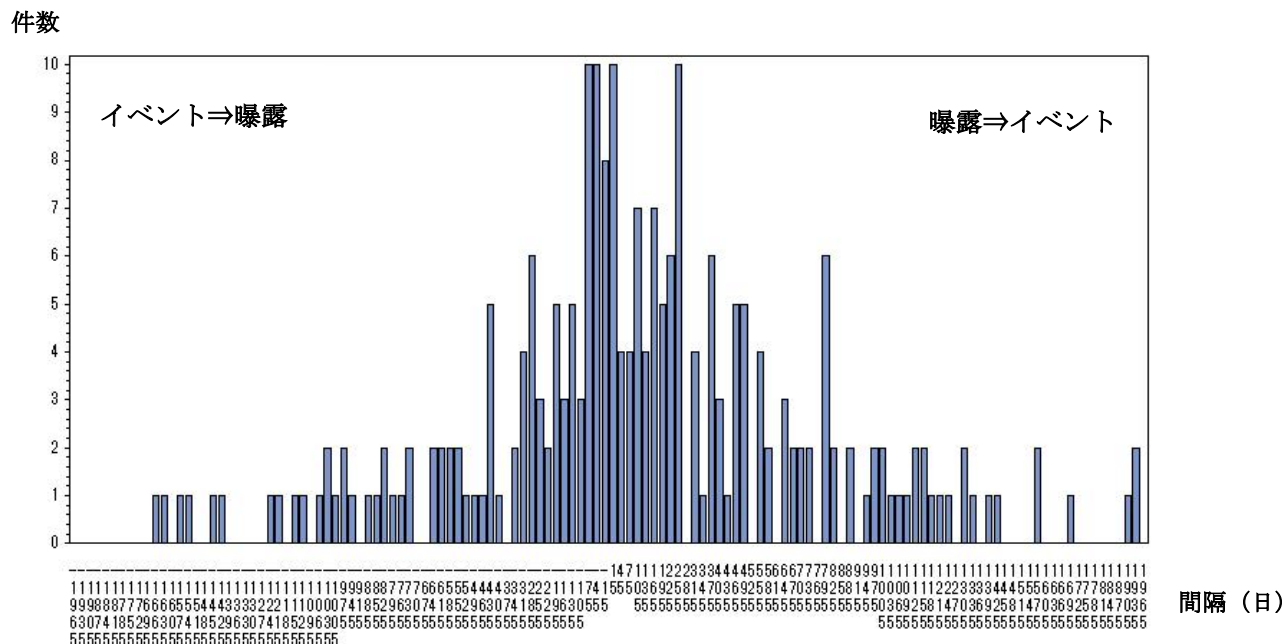


図 14：曝露からイベントまでの間隔の分布（スクラルファートと脂質異常症）

5-3. 考察

本調査では、レセプトデータを用いた SSA による市販後医薬品の有害事象リスク評価において、解析対象とするレセプト（全レセプト or 調剤レセプト）、曝露からイベントまでの間隔上限、イベントの定義法（治療薬 or 診断名）の条件をさまざまに変更した複数の陽性対照・陰性対照について適切にシグナルを検出できるかを評価した。

・SSA を用いた陽性対照と陰性対照の評価について

全レセプトを用いた場合の陽性対照である『IFN とうつ症状』では、イベント定義に抗うつ薬の処方を用いたとき、曝露とイベントの間隔の上限が無い場合を除いて 2.0 程度の ASR 点推定値が得られ、IFN 製剤によるうつ症状発現リスクの上昇が示唆された。曝露とイベントの間隔上限が 12 か月の場合以外のシグナルは有意ではなかったが、解析対象者が 30 名前後と少ないために信頼区間が広がっていることから、この程度の ASR が得られれば、正のシグナルが適切に検出されていると考えられた。イベント定義にうつ関連症状についての診断名の付与を用いた場合もほぼ同様な結果が得られ、解析対象者についても、イベント定義に抗うつ薬処方を用いた場合の解析対象者 47 名と診断名の付与を用いた場合の対象者 39 名のうち 26 名が重なっていた。また、本調査では曝露とイベントの間隔上限を 3 か月とした場合と比較し、6～12 か月とした

方が ASR の点推定値が高くなる傾向があった。IFN α 製剤によるうつ症状の発現好発時期は治療開始から数週間～3 か月程度とされているが [16]、本調査の対象者では、抗うつ薬の処方が必要な程度までのうつ症状の悪化がみられたのは、IFN の治療開始から 3 か月以上経過した後であった可能性がある。

全レセプトを用いた場合の陰性対照である『スクラルファートとうつ症状』では、イベント定義に医薬品処方を用いた場合、曝露とイベントの間隔上限がどのような場合であっても、1.0 に比較的近い ASR の点推定値が得られ、信頼区間に 1.0 が含まれていたことから、シグナルは検出されず、陰性対照として適切な結果が得られたと言える。陽性対照である『IFN とうつ症状』と比較して解析対象者が多く ASR の信頼区間が比較的狭いにも関わらず、有意なリスク上昇は認められず、『スクラルファートとうつ症状』という曝露とイベントの組み合わせは陰性対照として適切であったと考えられる。イベントの定義にうつ関連症状の診断を用いた場合にも、ほぼ同様の所見が得られた。

調剤レセプトのみを用いた解析では、陽性対照である『オランザピンと脂質異常症』についての SSA において、曝露とイベントの間隔上限がどのような場合であっても有意な正のシグナルが検出され、陽性対照として適切なシグナルが得られた。特に曝露とイベントの間隔上限を 90 日（約 3 か月）とした場合、ASR（点推定値）6.64 という強い因果関係を示唆する結果が得られた。陰性対照である『アリピプラゾールと脂質異常症』についての SSA では、全ての条件下で 1.0 に比較的近い ASR の点推定値が得られ、信頼区間も 1.0 を含んでおり、シグナルは検出されず、陰性対照として適切な結果が得られたと言える。これらの結果は、オランザピン使用により脂質異常症が引き起こされるリスクは高いが、アリピプラゾールではそのリスクは小さいという、これまでの報告 [17] や副作用報告における所見と矛盾しない。『スクラルファートと脂質異常症』においても、陰性対照として適切なシグナルが検出されたが、曝露とイベントの間隔上限を 90 日とした場合に、有意ではなかったものの ASR 点推定値 0.64 という負のシグナルが得られ、やや不安定な傾向が認められた。

・SSA から算出されるリスク指標について

SSA を提案した Hallas は、SSA において算出される ASR は理論上、非曝露時間に対する曝露時間のイベント発生率の比（発生率比）に近似できるとしている [8]。Corrao らは抗菌薬と不整脈の関連について、SSA によって算出される ASR は、コホート研究の標準化発生率比およびネステッド症例対照研究の調整オッズ比と比較して、やや過小評価する傾向にあるものの、ほぼ同じ点推定値が得られることを示している [11]。また、我々が行った試行調査 [1] でも、抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムの関連について、SSA から得られた ASR はネステッド症例対照研究より得られた調整オッズ比とほぼ同様の値が得られている。以上の点より、曝露やイベントの定義、曝露とイベント間の間隔上限の設定等が適切であれば、SSA により算出される ASR を用いて曝露によるイベント発現リスクを推定できる可能性があると考えられる。IFN 製剤投与後のう

つ症状はよく知られた有害事象であるが、その発現リスクを評価した研究は見当たらない。本調査で得られた、点推定値 2.0 前後の ASR がその発現リスクを推定している可能性も考えられるが、SSA の解析対象者は曝露ケースであるため、推定されたリスクは「観察期間中に IFN 製剤処方と抗うつ剤処方の両方を経験した患者における、非曝露時と比較した IFN 製剤によるうつ症状発現リスク」を表している点に注意が必要である。また、本調査により得られた、曝露とイベントの間隔上限を 90 日とした、オランザピンと脂質異常症発現の ASR は 6.64 であった。リスク期間を 3 ヶ月としたネステッド症例対照研究を用いて、統合失調症患者におけるオランザピンによる脂質異常症発現リスクを評価した過去の研究 [21] では、4.65 というオッズ比が算出されており、本調査と類似した結果が得られている。

・レセプトデータの特性（処方日情報）による本試行調査への影響

本調査では、全レセプトを用いた場合と、調剤レセプトのみを用いた場合についての SSA を実施した。全レセプトを用いることで入院および外来患者を含めた解析を行うことが出来るが、レセプトに必ずしも日付情報が付与されていないため、曝露とイベントが同月に発生した症例を解析に含むことが出来ず、曝露開始後数日から数週間以内に発生するイベントの調査には適さないと考えられる。本調査でも IFN 製剤（もしくはスクラルファート）処方前後数週間以内に発生したうつ症状は捕捉できなかったと考えられる。これに対し、調剤レセプトは処方日や調剤日といった日付情報を含んでいるため、同日に曝露とイベントが発生した場合を除き解析に含むことが出来るが、外来患者のみが対象となるため曝露あるいはイベントが入院時に発現した患者は除外されてしまう。平成 24 年度より医科レセプトにも、処方日や診療行為実施日等の日付情報の付与が義務付けられたが、平成 23 年度以前のレセプトデータを含めて SSA を行う場合は、この点について留意する必要がある。

・SSA における対象期間の範囲制限について

また、本調査では曝露からイベントまでの時間的間隔の上限を変更した感度解析も行った。その結果、どのテーマにおいても対象期間全体を含めた場合（上限なし）は、他の場合と比較して ASR が null (= 1.0) に近づく傾向がみられた。曝露とイベントの時間的間隔がある程度離れている症例では、両者の因果関係は強くないと考えられ、このような症例が曝露⇒イベント側と、イベント⇒曝露側の両者に均一に発生することで、シグナルが null に近づくものと考えられる。この時間的な間隔は、曝露医薬品による有害事象の好発時期に関する、過去の文献や副作用報告等のエビデンスに基づき決定されるべきであるが、事実上これは困難であり、好発時期を外れた症例の情報が見落とされる危険性もあるため、SSA を実施する場合は上限無しを含めた複数の時間的間隔を設定した感度解析を同時に行うことが望ましいと考える。

・本試行調査及び SSA の限界について

本調査および SSA についてのその他の限界を述べる。本調査では陽性対照 2 例、陰性対照 3 例をテーマとして選択したが、この例数では SSA のシグナル検出についての有用性を評価するには十分ではないと考えられる。この点について結論を出すためには、さらに多くのテーマについてレセプトデータを用いた SSA を適用し、その有用性を評価していく必要がある。また、本調査で用いた曝露およびイベントの定義の妥当性は評価されておらず、誤分類がどの程度、結果に影響を与えているかは不明である。さらに、本調査では小規模のレセプトデータを用いたため、特に陽性対照において解析対象者である曝露ケースの数が少なく、十分な精度が得られなかった可能性がある。『IFN とうつ症状』の ASR はやや不安定であり、症例数が多ければ安定した結果が得られたかもしれない。加えて、本試行調査では予防的治療の可能性が低いと想定されたテーマを選択したが、予防的な治療薬の処方による処方傾向バイアスの影響を受けていることを完全には否定できない。さらに、有害事象発現リスクが高いことが知られている医薬品の使用者については、関連する臨床検査を積極的に行われることで、有害事象が検出される可能性が上昇するスクリーニングバイアスの影響も考えられる。また、前述の通り、SSA は「曝露ケース」のみを対象としたデザインであり、解析結果はイベントと曝露の両方を経験している集団におけるリスクを推定していることになるため、ASR により推定されるリスクを一般集団に外挿する場合にはこの点に注意する必要がある。

・安全対策業務における SSA の利用可能性について

今回の試行調査では、調査したテーマの数は多くないものの、SSA により陽性対照および陰性対照として比較的適切なシグナルを得ることができ、これらを区別することが出来た。SSA は、対象者個人内の時間非依存性因子を調整できるという自己対照研究の利点を持ちつつ、曝露とイベントの時間的前後関係についての情報のみを用いた簡便な研究デザインであり、レセプトデータを用いたシグナル検出法として有用である可能性が示された。実際、豪州の副作用報告データおよび請求情報データを用い、シグナル検出法である Reporting odds ratio (ROR), Proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) および SSA による、Rofecoxib による心筋梗塞発現についてのシグナル検出を経時的に行った研究 [22] では、副作用報告の蓄積により ROR, PRR, BCPNN によるシグナルが検出されるよりも 1 年程度早く、請求情報による SSA で有意なシグナルが検出されている。現在 PMDA では、副作用報告データにおける ROR を用いて有害事象シグナル検出を行っているが、請求情報データを用いた SSA もまた、有用なシグナル検出法となり得ると考える。また、今回のような小規模のレセプトデータではなく、大規模な NDB を用いることで、よりシグナル検出の効率や精度が上昇する可能性があると考えられる。

6. SELF-CONTROLLED CASE SERIES (SCCS)

6-1. 方法

6-1-1. データソース

SCCS で用いた試行調査については、JMDC より提供されたレセプトデータベースを利用して実施した。本調査で用いたデータベースには、2012 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間に発行された約 110 万人分の医科レセプト（入院・入院外）、DPC レセプトおよび調剤レセプトのデータが含まれている。2012 年 4 月より医科レセプトにも各診療行為の算定日の情報を付与することが義務化されたため、これ以後のデータでは全レセプトに処方日の情報が含まれていると考えられ、本試行調査では 2012 年のデータに限定して使用することとした。

6-1-2. 調査デザイン

本試行調査では、SCCS を用いて、既知の有害事象シグナル（陽性対照）である「NSAIDs 処方後における急性喘息発作発症リスク」の有意なシグナルを検出できるかどうかを検討した。有意なシグナルの基準は、IRR の 95%CI の下限値が 1.0 を超えた場合とした。また、追加解析として、対象者の年代別（未成年、成人、高齢者）のリスクの評価および NSAIDs 剤形ごとにカテゴリ分けした際のリスクの評価を行う。感度解析として、観察期間中初回のイベントのみを対象とした解析、期間設定方法の違いによるシグナルの変化、イベント前後に急性呼吸器感染症と診断された患者を除外した場合、イベントのみで曝露のない症例（非曝露ケース）を含めた場合、曝露開始日の定義に調剤日を用いた場合におけるリスクの推定を行った。

6-1-2-1. 対象集団

<適格基準>

本試行調査で対象とする JMDC レセプトデータのデータ期間中（2012 年 1 月～2012 年 12 月）に、後述の定義を満たす急性喘息発作の発症が認められた症例（ケース）のうち、後ほど定義する追跡開始より 3 か月以上の追跡期間のある者を対象者とした。加えて、主要解析においては以下に定義する曝露 NSAIDs の処方を後ほど定義する観察期間内に 1 回以上受けている者（曝露ケース）を対象者とした。

<除外基準>

慢性的に喘息治療が行われている患者を除外するため、追跡開始より 3 か月の間に『喘息』の傷病名が付与されたレセプトが発行された症例は除外した。喘息の傷病名（ICD-10 コード）の定義は「喘息（J45）」「喘息発作重積状態（J46）」とした。また、病態および治療薬が喘息に類似している慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD）患者を除外するため、追跡期間中に傷病名（ICD-10 コード）「その他

の慢性閉塞性肺疾患（J44）」が一度でも付与されたレセプトが発行されている症例も除外した。

6-1-2-2. イベントの定義

イベントの定義は代替エンドポイントとして、診療行為である吸入（ネブライジング）および吸入用 β_2 刺激薬処方との組み合わせをもって急性喘息発作発症とした。各対象者について「吸入（ネブライジング）」の実施日と「吸入用 β_2 刺激薬」の処方日が一致している場合をイベント発生と定義し、その日付をイベント発生日とした。吸入用 β_2 刺激薬の処方期間（処方日+処方日数）の間隔が 5 日以内（重複含む）であった場合は、連続した処方期間であると考え、最初の処方日のみをイベント判定に用いた。

吸入用 β_2 刺激薬を用いた吸入（ネブライジング）処置は、急性喘息発作の初期対応として行われる処置であり [18]、慢性閉塞性肺疾患を除いて同様の処置が行われることは少ないため、ある程度の特異性を有する急性喘息発作発症の代替エンドポイントとなると考えられる。吸入用 β_2 刺激薬のうち、エアロゾル/ディスクス剤系薬剤はネブライジングには用いられないため除外した。吸入（ネブライジング）の診療行為名および、吸入用 β_2 刺激薬のリストおよびコードは別表 8-1, 2 に示す。

6-1-2-3. 曝露の定義

曝露の定義は NSAIDs の処方とし、曝露開始日は NSAIDs の処方日とした。もっとも早い観察開始日は 2012 年 4 月 1 日であり、全てのレセプトに各診療行為算定日の情報が付与されているため、全対象者で曝露開始日の情報が得られることになる。対象となる NSAIDs およびその ATC コードは別表 7 の通り。NSAIDs による喘息発作は早ければ投与後 1 時間以内に発症することが知られており [18, 23]、同日のレセプトにその対応に関する請求が含まれる可能性がある。そのため、主要解析においては、曝露開始日にイベントが発生している場合もイベント発生と判定した。

6-1-2-4. 研究期間

6-1-2-4-1. 観察期間の定義

各対象者の追跡開始を、資格取得月の情報を有する対象者については「資格取得月頭、データ開始月頭、または 2012 年 1 月 1 日のうちより遅い時点」とし、資格取得月の情報を有さない対象者については「データ開始月頭または 2012 年 1 月 1 日のうちより遅い時点」とした。慢性的に喘息治療を受けている患者を除外するために 3 か月の事前期間を設定し、各対象者の観察開始を追跡開始から 3 か月後の月頭と定義した。観察終了は「資格喪失月」の情報を有する対象者は「資格喪失月末、データ終了月末、または 2012 年 12 月 31 日のうちより早い時点」とし、有さない対象者は「データ終了月末または 2012 年 12 月 31 日のうちより早い時点」とした。喘息発作は再発性のイベントであり、主要解析ではそれぞれ別のアウトカムとして扱い、イベントが発生しても観察期間は打ち切りとしない [12, 13] ため、観察終了は追跡終了と同時である。

6-1-2-4-2. 期間（リスク・ウォッシュアウト・ベースライン）の定義

各対象者の観察期間のうち、NSAIDs の曝露開始日から該当レセプト中の処方日数を足した日までをリスク期間とする。リスク期間の間隔が 0 日以内（重複含む）であった場合は同一のリスク期間として扱い、曝露開始は一連のリスク期間の初日とした。また、服薬コンプライアンスが 100%ではないこと、および体内から NSAIDs が排出されるまでの期間が存在することを考慮し、リスク期間終了後から 7 日間をウォッシュアウト期間とした。ウォッシュアウト期間中にリスク期間が開始した場合、ウォッシュアウト期間は終了とし、リスク期間開始とした。観察期間よりリスク期間およびウォッシュアウト期間を除いた期間をベースライン期間とした。

6-1-2-5. 統計解析

本試行調査で実施予定の統計解析は以下の通りである。全ての統計解析は SAS9.3®を用いる、解析の多重性は考慮しないものとした。データの加工および解析の一部について、英国 Open 大学の Whitaker らが公開している SAS コードを改変したものを利用した [24]。

6-1-2-5-1. 主要解析

NSAIDs 曝露による急性喘息発作発症リスクを推定するために、各期間（リスク/ウォッシュアウト）を示す変数を説明変数とした条件付きポアソン回帰モデルを用い、リスク期間およびウォッシュアウト期間とベースライン期間におけるイベント発症率を比較することで、IRR の点推定値および 95%CI を算出した。

6-1-2-5-2. サブグループ解析 1（年代別のリスク評価）

本試行調査の観察期間は最長 9 か月であり、対象者の年齢による急性喘息発作リスクはほとんど変化しないと考えられるため、年齢は時間非依存性変数であるとし、解析等による調整は行わない。しかし、小児は成人と比べ、アトピー型喘息の発症率が高く、一方 NSAIDs 喘息は成人において発生率が高いことが知られているため、年代ごとの発症リスクは異なっている可能性がある。そのため、追加解析として、ケースを未成年（20 歳未満）、成人（20 歳以上 65 歳未満）、高齢者（65 歳以上）の 3 群に分け、それぞれの年代群ごとにおけるリスクの推定を行った。本解析は、主要解析結果が得られた後に追加で実施した。

6-1-2-5-3. サブグループ解析 2（NSAIDs の剤形ごとのリスク評価）

これまでの知見から、NSAIDs の剤形では、注射薬・坐薬＞内服薬＞外用薬の順で喘息症状が強く、発現が速くなることが知られている [23]。そのため、追加解析として、喘息発作発症リスクが比較的高いと考えられる「注射薬・内服薬・坐薬」および、リスクが比較的低いと考えられる「外用薬（湿布・軟膏）・点眼薬」の剤形別のリスクを推定

した。その後、これら 5 剤形それぞれについてのリスクを推定した。ある剤形についてリスクを評価する場合、対象者が他の剤形を処方されているかどうかは考慮しないものとした。

6-1-2-5-4. 感度解析 1（初回のイベントのみ）

NSAIDs によって喘息が引き起こされることはよく知られているため、NSAIDs 投与中に喘息が発生した場合、その患者にはそれ以降、NSAIDs が処方されにくい可能性がある。そのため、感度解析として、観察期間中初回のイベントのみを対象とした解析を行う。

6-1-2-5-5. 感度解析 2（期間設定法の変更）

これまでに実施された SCCS 研究において、曝露直前期間の IRR が高くなる現象が報告されている [25-28]。本調査においても、感染症の影響を受けて喘息発作が発症し、その後解熱のために NSAIDs を使用される等の、初期症状バイアス（Protopathic bias）と呼ばれるバイアスの影響等が想定される。そのため、感度解析として、曝露直前の 7 日間を前曝露期間とし、この期間も解析モデルに含んだリスク推定を行った。前曝露とリスク期間、ウォッシュアウト期間が重なった場合は、リスク期間、ウォッシュアウト期間を優先する。同様に、これまでに行われた SCCS 研究において、曝露開始後に徐々にイベント発生リスクが低下している事例が報告されている。このため、各対象者のリスク期間を処方開始後 0（処方当日）、1-10、11 日以降に分割し、各期間におけるリスクの推定を行った。リスク期間が 11 日以内に終了した場合は、それ以後の期間は設定しないものとした。本解析は、主要解析結果が得られた後に追加で実施した。

6-1-2-5-6. 感度解析 3（急性呼吸器感染症と診断されたケースの除外）

急性呼吸器疾患は、喘息発症の重要なリスク因子 [18]であるが、急性疾患（時間依存性因子）である可能性があるため、その影響を SCCS で十分に調整できない可能性がある。そのため、感度解析として、イベント発生前後に急性呼吸器疾患を発症した症例を除外した解析を行った。感染症が遅れて診断される場合もあるため、イベント発生日の前後 7 日間（計 14 日間）に急性呼吸器感染症の傷病名が付与されたレセプトが一度でも発行されている症例を除外した。急性呼吸器感染症の定義に用いた傷病名とその ICD10 コードは別表 9 に示す。本解析は、主要解析結果が得られた後に追加で実施した。

6-1-2-5-7. 感度解析 4（非曝露ケースを含めた解析）

SCCS において、時間依存性の共変量について調整を行う場合に、イベントのみで曝露のない症例を除外すると、バイアスを生じうる可能性が指摘されている [28]。そのため、感度解析として、イベントは発生しているが、観察期間中に一度も曝露を受けていない症例（非曝露ケース）も対照に含んだ解析を行った。なお、時間依存性の共変量

を調整しない場合、非曝露ケースは IRR の推定には寄与しない [12, 13] ため、推定されるリスクは主要解析と同一であることが予測された。

6-1-2-5-8. 感度解析 5（曝露開始日に調剤日を使用）

調剤レセプトにおいては、医薬品処方日と実際の調剤日が異なる可能性がある、そのため感度解析として、調剤レセプトのみを曝露の定義に使用し、その調剤日を曝露開始とした解析を行った。本解析は、主要解析結果が得られた後に追加で実施した。

6-2. 結果

6-2-1. 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 15 に示す。約 110 万人の情報を含む JMDC データセットに 6-1-2-1. に示した適格基準と除外基準を適用し、急性喘息発作発症ケース 13,942 名を同定した。このケースのうち観察期間中に一度でも NSAIDs を処方されている患者 4,530 名が主要解析対象集団（曝露ケース）として抽出された。

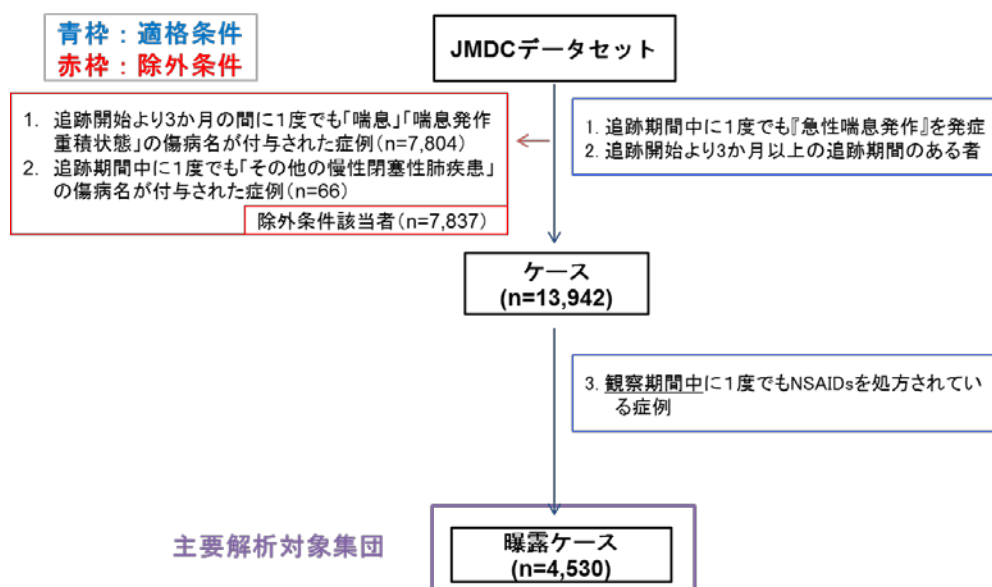


図 15：解析集団の特定フロー

6-2-2. 主要解析対象集団の特性

上記のように特定された主要解析対象集団の特性を表 8 に示す。観察期間の平均（±標準偏差）は 271.0（±21.1）日であり、性別について大きな偏りは認められなかった。年齢分布については、40 代以下の若年者がやや多い傾向が認められた。

表 8：主要解析対象集団の特性

		曝露ケース	
人数（人）		4,530	
観察期間（日，平均±標準偏差）		271.0±21.1	
		人数	%
性別	男性	2,110	46.6
	女性	2,420	53.4
年齢区分 (歳，2012 年 1 月 1 日 時点)	0～9	1,107	24.4
	10～19	790	17.4
	20～29	530	11.7
	30～39	949	21.0
	40～49	739	16.3
	50～59	308	6.8
	60～69	93	2.1
	70 以上	14	0.3

また、この解析対象集団が処方されていた NSAIDs の一覧と処方人数を以下の表 9 に示した。観察期間中に複数の NSAIDs を処方されている患者もいるため、人数の合計は 4,530 人を超えている。半数以上の患者がロキソプロフェンを処方されており、続いてジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン等を処方された患者が多かった。

表 9：解析対象集団の処方 NSAIDs の一覧

		曝露ケース	
総数（人）		4,530	
	一般名	人数	%
曝露 NSAIDs	ロキソプロフェンナトリウム	2413	53.27
	ジクロフェナクナトリウム	575	12.69
	イブプロフェン	530	11.70
	ケトプロフェン	483	10.66
	ジメチルイソプロピルアズレン	337	7.44
	チアラミド塩酸塩	316	6.98
	フルルビプロフェン	287	6.34
	プラノプロフェン	224	4.94
	メフェナム酸	217	4.79

ウフェナマート	166	3.66
イブプロフェンピコノール	154	3.40
インドメタシン	132	2.91
セレコキシブ	94	2.08
フルルビプロフェン アキセチル	89	1.96
ロルノキシカム	75	1.66
アスピリン	60	1.32
エトドラク	57	1.26
ブロムフェナクナトリウム水和物	57	1.26
グリチルレチン酸	48	1.06
ザルトプロフェン	46	1.02
スプロフェン	46	1.02
チアプロフェン酸	43	0.95
コンドロイチン硫酸エステルナトリウム・サリチル酸ナトリウム	41	0.91
サリチル酸ナトリウム・ジブカイン配合剤	22	0.49
ベンザダック	22	0.49
メロキシカム	19	0.42
アスピリン・ダイアルミネート	17	0.38
ナプロキセン	16	0.35
アセメタシン	15	0.33
サリチル酸ナトリウム	12	0.26
サリチルアミド	9	0.20
ピロキシカム	6	0.13
インドメタシン ファルネシル	5	0.11
エピリゾール	4	0.09
フルフェナム酸アルミニウム	4	0.09
スリンダク	3	0.07
アンピロキシカム	2	0.04
サリチル酸メチル・グリチルレチン酸配合剤	2	0.04
ネパフェナク	2	0.04
モフェゾラク	2	0.04
アンフェナクナトリウム水和物	1	0.02
エモルファゾン	1	0.02

	オキサプロジン	1	0.02
	プログルメタシンマレイン酸塩	1	0.02

6-2-3. 主要解析結果

主要解析の結果を以下の表 10 に示す。ベースライン期間と比較したリスク期間における IRR の点推定値は 22.36 となり、有意な急性喘息発作発症リスク上昇が認められた。ウォッシュアウト期間においても、IRR 2.39 という有意なリスク上昇が認められた。

表 10：主要解析結果

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	3,916	1,128,261	1.27	1.00	—
リスク期間	1,820	44,358	14.98	22.36	20.97 – 23.84
ウォッシュアウト期間	402	54,847	2.68	2.39	2.16 – 2.65

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-2-4. サブグループ解析結果

6-2-4-1. サブグループ解析 1（年代別のリスク評価）

主要解析対象集団について、年代別にリスクを推定した結果を表 11～13 に示す。全ての年代層でリスクおよびウォッシュアウト期間において有意なリスク上昇が認められた。リスク期間における IRR の点推定値は、成人>未成年>高齢者の順で高かった。

表 11：サブグループ解析 1 結果（未成年, n = 1,897）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	2,162	487,167	1.62	1.00	—
リスク期間	370	8,745	15.44	14.58	12.91 – 16.47
ウォッシュアウト期間	121	19,433	2.27	1.46	1.22– 1.76

略語：IRR = Incident Rate Ratio

表 12：サブグループ解析 1 結果（成人, n = 2,599）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	1,720	634,441	0.99	1.00	—
リスク期間	1,433	34,136	15.32	28.53	26.36– 30.89
ウォッシュアウト期間	274	34,625	2.89	3.41	2.99 – 3.88

略語：IRR = Incident Rate Ratio

表 13：サブグループ解析 1 結果（高齢者, n = 34）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	34	6,653	1.87	1.00	—
リスク期間	17	1,477	4.20	6.49	3.22 – 13.10
ウォッシュアウト期間	7	762	3.35	2.11	0.91 – 4.89

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-2-4-2. サブグループ解析 2（NSAIDs 剤形ごとのリスク評価）

NSAIDs の剤形ごとの急性喘息発作リスクを推定するため、まずは大きく「注射薬、内服薬、坐薬」と「湿布・軟膏薬、点眼薬」の 2 剤形群に大別して、それぞれのリスクを評価した。表 14 および 15 に示すとおり、どちらの剤形群でもリスク期間における有意なリスク上昇が認められたが、「注射薬、内服薬、坐薬」群と比較して、「湿布・軟膏薬、点眼薬」群の IRR は 4 分の 1 以下であった。

表 14：サブグループ解析 2 結果（注射薬, 内服薬, 坐薬, n = 3,278）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	2,309	809,705	1.04	1.00	—
リスク期間	1,743	41,598	15.29	27.32	25.47 – 29.30
ウォッシュアウト期間	306	37,129	3.00	3.30	2.93 – 3.73

略語：IRR = Incident Rate Ratio

表 15：サブグループ解析 2 結果（湿布・軟膏薬，点眼薬，n = 2,015）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	2,560	519,315	1.80	1.00	—
リスク期間	109	3,641	10.9	6.16	5.07 – 7.49
ウォッシュアウト期間	137	23,949	2.09	1.17	0.98 – 1.40

略語：IRR = Incident Rate Ratio

続いて、これら 5 剤形それぞれにおける、急性喘息発作発現リスクを個別に評価した（表 16～20）。その結果、注射薬、内服薬、坐薬、湿布・軟膏薬ではリスク期間における有意なリスク上昇が認められ、注射薬>内服薬≒坐薬>湿布・軟膏薬の順で IRR が大きかった。点眼薬のみ有意なリスク上昇は認められなかった。

表 16：サブグループ解析 2 結果（注射薬，n = 174）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	151	44,728	1.23	1.00	—
リスク期間	52	380	49.95	50.93	36.37 – 71.33
ウォッシュアウト期間	31	1,918	5.90	5.56	3.74 – 8.27

略語：IRR = Incident Rate Ratio

表 17：サブグループ解析 2 結果（内服薬，n = 3,171）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	2,215	782,373	1.03	1.00	—
リスク期間	1,695	41,242	15.00	26.44	24.63 – 28.38
ウォッシュアウト期間	294	35,666	3.01	3.30	2.92 – 3.74

略語：IRR = Incident Rate Ratio

表 18：サブグループ解析 2 結果（坐薬, n = 247）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	269	65,052	1.51	1.00	—
リスク期間	38	368	37.69	27.13	19.17 – 38.39
ウォッシュアウト期間	23	2,140	3.92	2.76	1.79 – 4.24

略語：IRR = Incident Rate Ratio

表 19：サブグループ解析 2 結果（湿布・軟膏薬, n = 1,867）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	2,347	480,843	1.78	1.00	—
リスク期間	106	3,389	11.42	6.55	5.37 – 7.99
ウォッシュアウト期間	127	22,276	2.08	1.19	0.99 – 1.43

略語：IRR = Incident Rate Ratio

表 20：サブグループ解析 2 結果（点眼薬, n = 180）

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	260	47,241	2.01	1.00	—
リスク期間	3	252	4.35	1.94	0.62 – 6.14
ウォッシュアウト期間	10	1,704	2.14	0.97	0.51 – 1.85

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-2-5. 感度解析結果

6-2-5-1. 感度解析 1（初回のイベントのみ）

観察期間中初回に発生したイベントのみを解析対象とした感度解析 1 の結果を以下に示す（表 21）。主要解析と比較して、全期間におけるイベント数が減少し、リスクおよびウォッシュアウト期間における IRR が共に若干上昇した。

表 21：感度解析 1 結果

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	2,748	1,128,261	0.89	1.00	—
リスク期間	1,479	44,358	12.17	28.43	26.45 – 30.57
ウォッシュアウト期間	303	54,847	2.02	2.72	2.41 – 3.07

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-2-5-2. 感度解析 2（期間設定法の変更）

主要解析の期間設定法を変更し、前曝露期間を設けるほか、リスク期間を3分割した感度解析を行った（表 22）。ベースライン期間と比較し、全ての期間で有意なリスク上昇が認められたが、前曝露期間の IRR 点推定値は 1.42 と比較的低かった。リスク期間では、リスク開始 0 日（処方開始日）の IRR は 59.91 と非常に高く、その後は日の経過と共に低下する傾向が認められた。

表 22：感度解析 2 結果

期間	イベント数	総観察人日	発生率（/人年）	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	3,692	1,077,384	1.25	1.00	—
前曝露期間	224	50,877	1.61	1.42	1.24 – 1.63
リスク開始 0 日	1,526	8,546	65.18	59.91	56.28 – 63.78
リスク開始 1 – 10 日	241	22,767	3.86	3.78	3.30 – 4.32
リスク開始 11 日以降	53	13,045	1.48	1.82	1.30 – 2.54
ウォッシュアウト期間	402	54,847	2.68	2.43	2.19 – 2.69

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-2-5-3. 感度解析 3（急性呼吸器感染症と診断されたケースの除外）

主要解析集団より、イベント前後に一度でも急性呼吸器感染症の診断名が付与されているケースを除外する感度解析を実施し、その結果を表 23 に示した。その結果、解析対象者数が 4,530 名から 839 名へと 1/5 程度に減少し、リスク期間の IRR 点推定値も主要解析の 22.30 から 9.07 と 1/2 以下に低下した。イベント数が減少したため、IRR の信

頼区間は広くなったが、リスクおよびウォッシュアウト期間のリスク上昇は有意であった。

表 23：感度解析 3 結果 (n = 839)

期間	イベント数	総観察人日	発生率 (/人年)	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	751	207,096	1.32	1.00	—
リスク期間	177	10,043	6.43	9.07	7.46 – 11.01
ウォッシュアウト期間	72	10,412	2.52	2.06	1.61 – 2.64

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-2-5-4. 感度解析 4（非曝露ケースを含めた解析）

主要解析対象集団に加え、イベントは発現しているが、曝露は経験していなかったケース（非曝露ケース）を解析対象に含めた感度解析を行った。その結果、解析対象集団は図 24 に示したケース全体（13,942 名）となり、ベースライン期間のイベント数が大きく増加したが、IRR およびその 95%信頼区間については主要解析と全く同じ結果が得られた。

表 24：感度解析 4 結果 (n = 13,942)

期間	イベント数	総観察人日	発生率 (/人年)	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	16,937	3,660,794	1.69	1.00	—
リスク期間	1,820	44,358	14.98	22.36	20.97 – 23.84
ウォッシュアウト期間	402	54,847	2.68	2.39	2.16 – 2.65

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-2-5-5. 感度解析 5（曝露開始日に調剤日を使用した解析）

最後に、曝露定義のうち『吸入用β2 刺激薬』の処方について、開始日を処方日から調剤日に変更した感度解析を行った（表 25）。レセプトに調剤日が含まれない場合は除外されるため、対象者数およびイベント数が減少したが、IRR の点推定値と 95%信頼区間については主要解析と殆ど変わらない結果が得られた。

表 25：感度解析 5 結果 (n = 3,311)

期間	イベント数	総観察人日	発生率 (/人年)	IRR	95%信頼区間
ベースライン期間	3,030	830,393	1.33	1.00	—
リスク期間	1,212	27,989	15.81	22.19	20.56 – 23.95
ウォッシュアウト期間	296	37,945	2.85	2.36	2.09 – 2.66

略語：IRR = Incident Rate Ratio

6-3. 考察

本試行調査では、レセプトデータを用いた SCCS について、陽性対照である『NSAIDs 処方後の急性喘息発作』について適切なシグナルが得られるかを評価し、さらに条件設定をさまざまに変更した追加/感度解析を行い、シグナルがどのように変化するかを評価した。

・主要解析について

主要解析ではリスク期間（NSAIDs 投与期間）における IRR 22.36 (95%CI, 20.97-23.84) という非常に強いシグナル（急性喘息発作リスク上昇）が得られ、陽性対照として適切なシグナルを検出できたといえる。投与期間終了後 7 日間のウォッシュアウト期間においても、リスク期間と比べると大幅に低下するものの、IRR 2.39 (95%CI, 2.16-2.65) という有意なリスク上昇が認められた。この期間のリスク上昇は、NSAIDs の投与後の体内への残存や、処方薬を遅れて服用する等の医薬品コンプライアンス状況を反映している可能性がある。

・追加解析について

年代ごとにリスクを評価した追加解析の結果、成人（20 歳以上 65 歳未満）のリスク期間において最も大きい IRR（点推定値 28.53）が算出された。未成年のリスク期間における IRR は 15.44 であり、成人と比較すると小さな値となったが、両者の発生率自体はほぼ同値（15.0/人年 程度）であり、この IRR の差はベースライン期間における発生率（未成年 vs 成人, 1.62 vs 0.99/人年）の差に起因しているようである。これは成人と比較し、未成年では NSAIDs に起因しない喘息発作が多いことを示唆し、喘息の有病率が小児で高いというこれまでの知見と矛盾しない [18, 29]。高齢者（65 歳以上）ではベースライン期間の発生率が再度上昇（1.87/人年）するが、これは、高齢者のイベントに

は急性喘息発作と同様の治療（ $\beta 2$ 刺激薬+ネブライジング）を行う COPD の急性増悪が混在している可能性があり、さらに高齢者では喘息の有病率が成人よりやや高いという報告もある [18]。高齢者におけるリスク期間の IRR（点推定値 6.49）は未成年、成人と比較して小さく、これは NSAIDs 過敏喘息の多くが 10 代から 40 代で発生するという知見 [19] と一致する。

NSAIDs 剤形ごとのリスクを評価した追加解析 3 では、リスク期間において、注射薬 > 内服薬 > 坐薬 > 湿布・軟膏薬の順に大きい IRR が算出された。今回の調査では、すべての剤形において個別にリスクを評価しており、併用については考慮していないため、喘息発作との関連が弱い剤形は、関連が強い剤形の併用のよる影響を受けている可能性はあるが、このリスクの順序は剤形ごとの薬物動態の違いを反映していると推察される。発現リスクではないものの、注射薬・坐薬 > 内服薬 > 外用薬という、類似した順序で NSAIDs 過敏性喘息の症状が強く、発現が速くなることが知られている [23]。また、本追加解析では点眼薬における有意なリスク上昇を認めなかったが、点眼薬では投与される NSAIDs の成分量が少なく、実際に NSAIDs 点眼薬の添付文書も副作用項にも喘息についての記載はないため、この結果は妥当であると考えられる。

・感度解析について

観察期間中、初回に発生したイベントのみを解析対象とした感度解析 1 では、IRR は殆ど変化せず（IRR 28.43）繰り返し喘息発作を再発する症例によりリスクが引き上げられている可能性は低いと考えられる。

感度解析 2 では、リスク期間を NSAIDs 処方開始 0 日、1～10 日、11 日以降の 3 期間に分割すると共に、投与開始前 7 日間を前曝露期間とし、各期間のリスクを評価した。過去に実施された SCCS を用いた観察研究において、前曝露期間におけるイベント発現リスク上昇が報告されている。例えば、高齢者における抗精神病薬による股関節骨折のリスクを評価した SCCS [26] では、前曝露期間においてリスク期間よりも大きい IRR が算出されており、これは股関節骨折に対する手術に伴う譫妄に抗精神病薬が使用されるためであろうと考察されている。本調査では、前曝露期間の IRR は 1.42 と比較的 1.0 に近く、喘息発作後に NSAIDs が処方される状況はそれほど多くなかったものと考えられるが、先例のように前曝露期間におけるリスク上昇が認められる場合に、前曝露期間をベースライン期間に含んでしまうとリスク期間におけるリスクを過小評価する可能性があることに留意する必要がある。リスク期間においては、処方開始 0 日の IRR が最も大きく（点推定値 59.91）、NSAIDs 投与後 1 時間以内に喘息が発生しやすいという知見と一致する。その後、処方から日数が経過するごとにリスクが減少し、11 日以降ではウォッシュアウト期間と変わらない程度まで低下する（信頼区間が重なる）結果が得られた。

感度解析 3 として、イベント発現前後 7 日間に急性呼吸器感染症の病名が付与された症例を除外したところ、解析対象者は 4,530 名から 839 名へと大きく減少し、リスク期間の IRR も 22.36 から 9.07 と 2 分の 1 以下に低下した。急性呼吸器感染症が喘息の重要なリスク因子であることは良く知られており [18, 29]、本調査で同定されたイベントの一部が急性呼吸器感染症と関連していた可能性は否定できない。急性呼吸器感染症による発熱等に対して NSAIDs が処方される状況も稀ではないと考えられ、急性呼吸器感染症の発症は、NSAIDs 処方と急性喘息発作発症の因果関係における交絡因子であるといえる。また、時間依存性（観察期間中において状態が変化する）の因子であるため、主要解析では十分に調整できず、症例の除外によって IRR が変化したと考えられる。レセプトデータでは急性呼吸器感染症の発症と治癒の時期を評価することは難しいが、本因子を時間依存性因子として適切に調整できれば、その影響を考慮したリスクが推定できると考えられる。

非曝露ケースを含んだ感度解析 4 では、IRR について主要解析と全く同じ結果が得られた。期間（コントロール、リスク、ウォッシュアウト等）以外の時間依存性因子を考慮しない場合、非曝露ケースは SCCS における IRR の推定に寄与しない [12] ため、これは妥当な結果といえる。SCCS において、季節や患者年齢等の時間依存性因子を共変量として調整する場合は、非曝露ケースを含めて解析することが推奨されて [12, 13] おり、実際、高齢者における抗精神病薬による脳卒中リスクを評価した SCCS において、非曝露ケースを解析から除外することで、リスクが過大評価される傾向があったことが示されている [28]。

また、本調査における曝露の定義には NSAIDs の処方日を用いたが、特に院外処方においては処方日当日に必ずしも調剤され、使用が開始されるとは限らないと考えられた。NSAIDs による急性喘息発作は使用開始初日に発生する可能性が高く、処方日と調剤日のズレによるリスク期間の誤設定は推定値に影響を及ぼす可能性があったため、調剤レセプトのみを曝露の定義に使用し、その調剤日を曝露開始とした感度解析 5 を実施した。その結果、IRR の点推定値は主要解析と比較して殆ど変化せず、処方日と実際の調剤日のズレは大きな影響を及ぼしていないことが示唆された。

・SCCS における各種条件設定について

本調査では、追加・感度解析として、主要解析の条件をさまざまに変更した解析を行った。その結果、点推定値の変動はあるものの、NSAIDs 投与期間中における安定した急性喘息発作発症リスクの上昇が認められた。認められた点推定値の変化も、概ね過去の知見と矛盾しないものであった。SCCS では曝露医薬品の体内動態や、有害事象の好発時期の知見に基づいてリスク期間を設定する必要があるが、この設定法がリスクの推定に大きな影響を及ぼすことは自明であり、複数の期間設定法を試みる感度解析が推奨されている [12, 13]。OMOP の研究班が米国の医療情報データベースを用い、SCCS が

医薬品と有害事象の組み合わせの陽性対照 9 件と陰性対照 44 件を適切に判別できるかを評価した研究では [30]、初回のイベントのみを評価し、曝露期間のみをリスク期間とし、曝露開始日をリスク期間に含まない設定の SCCS が、平均的に優れた判別性能を有していたと報告されている。この設定をそのまま日本のデータベースに用いることが最適とは限らないため、SCCS を本邦における有害事象シグナル検出に用いるのであれば、複数の陽性対照および陰性対照を用いた条件検討を行い、最適な設定を見出す必要があると考えられる。

・推定された急性喘息発作リスクについて

本調査の主要解析の結果、NSAIDs 投与期間の急性喘息発作の発生率は、非投与時の 20 倍以上であり、急性呼吸器感染症と関連した症例を除外しても 9 倍程度という非常に高いリスクが推定された。NSAIDs による喘息発症のリスクを評価した研究は多くはないが、いくつかの先行研究によると、一般集団における非使用群と比較した NSAIDs による成人喘息発作の発症リスク上昇は 2 倍程度であると報告されている [31, 32]。本調査とこれらの先行研究では、対象 NSAIDs の種類、曝露とイベントの定義、対象集団と地域が大きく異なるため、単純に比較は出来ないが、本調査の対象集団は曝露ケースに限定されており、一般集団よりも急性喘息発作発症リスクが高い集団であった可能性がある。すなわち、本調査で推定されたリスクは、あくまで急性喘息発作発症ケースにおける非曝露期間と比較した曝露期間のリスクであると考えられる。以上のことから、SCCS では前述の通り、理論上は時間非依存性交絡因子の影響は調整されるが、イベントのリスクが一般集団と異なる集団が曝露ケースとして抽出されることで認められる曝露効果の修飾（交互作用）については、必ずしも調整できないと考えられるため、算出された IRR をそのまま一般集団におけるリスクと解釈することは適切ではない。

・本試行調査および SCCS の限界について

本調査および SCCS の限界について述べる。まず、本調査は多種の NSAIDs を同様に取り扱ったが、実際は NSAIDs ごとにそのリスクは異なると考えられる。実際、エトドラク、メロキシカム、セレコキシブ等 COX-2 選択性高い薬剤や、チアラミド塩酸塩等の塩基性 NSAIDs による喘息発症リスクは比較的小さいと考えられている [18, 23]。また、本調査で用いた曝露およびイベントの定義は検証されたものではなく、その誤分類が起きている可能性は否定できない。さらに、NSAIDs による喘息発作は既知の副作用であり、一度イベントが発生した症例や、喘息の既往がある症例にはその後 NSAIDs が処方されにくくなるという処方傾向バイアスがリスクの推定に影響している可能性がある。しかし、SCCS を提唱した Farrington は、イベント発生により曝露傾向が変化することにより SCCS の妥当性が損なわれることはないと主張しており [33]、初回に発生したイベントのみを対象とした今回の追加解析でも IRR は殆ど変化しなかった。また、本調

査では NSAIDs 処方開始日もリスク期間に含んだが、同日に発生したイベントについての時系列情報はなく、NSAIDs 処方前に発作が起きている症例も含まれている可能性がある。ただし、喘息を発症した直後に NSAIDs を処方する状況は多くはないと考えられる。さらに、本邦では NSAIDs を成分として含む医薬品が一般用医薬品としても多く流通しているが、今回使用したレセプトデータではこれら一般用医薬品の使用に関する情報を得ることはできなかった。最後に、本調査では時間依存性の急性喘息発作のリスク因子である他の医薬品等薬の使用や、季節の影響等は考慮しなかった。

・ 結論

本調査では SCCS をレセプトデータに適用し、陽性対照である『NSAIDs 投与後の急性喘息発作発症』について適切に有意なシグナルを検出することが出来た。追加/感度解析でも比較的安定した結果が得られたが、前述の通り IRR 点推定値の解釈には注意が必要である。また、今回検討したテーマは陽性対照 1 例のみであり、SCCS の有用性について結論を出すことは難しいが、喘息のリスクが殆どないと考えられている NSAIDs 点眼薬では、有意なシグナルは適切に検出されなかった。SCCS ではどの期間にイベントが発生したかがリスク推定に大きく影響するため、曝露とイベントの発生を可能な限り正確に特定する必要があるが、全ての副作用に必ずしも適応できるわけではないが、電子診療情報からは取得が難しいような時間非依存性の因子の影響を調整できる、有用な薬剤疫学的手法であると考えられた。

7. 総括

本調査では、自己対照研究デザインである SSA 及び SCCS について、レセプトデータを用いた医薬品の安全性評価への活用可能性を検討するため、レセプトデータにおける医薬品と有害事象の組み合わせの陽性対照または陰性対照について適切なシグナル検出結果が得られるかについて評価を行った。その結果、今回の調査対象としたテーマ数は限られてはいたものの、いくつかの陽性対照または陰性対照について、SSA および SCCS による適切なシグナル検出結果を得ることが出来た。また、各テーマについて解析法等を変更した感度解析を行い、シグナル検出結果が比較的安定していることを確認した。ただし、自己対照デザインはケースのみを対象としていることから、推定されたリスクを一般化するには注意が必要と考えられた。

イベントの発生を治療薬の処方や医療行為等で特定できる場合、レセプトデータを用いた SSA は順序情報のみを用いた簡便な手法であるため、Pharmacovigilance における有害事象のスクリーニング（シグナル検出）に用いることは可能と考えられる。その際は曝露とイベントの時間的間隔をいくつか変更した調査を行い、いずれかの場合に有意もしくは疑わしいシグナルを検出した場合に、シグナル強化・検証のステップに移行するような運用が考えられるが、運用方法を決定するためには、さらに多くの陽性対照/陰性対照を用いた評価が必要である。これに対し SCCS は、リスク期間・ウォッシュアウト期間の設定や、時間依存性因子の調整等、SSA と比較するとその実施がやや煩雑であるため、スクリーニングには必ずしも適していないと考えられた。これらの手法をどのような使い方で用いるにしても、他の疫学的手法と同様に、得られた結果を適切に解釈するためには、設定変更による感度解析によるシグナル安定性の評価や、他の疫学的手法や他のデータソースを用いた検証が必要となるだろう。

米国 FDA の Mini-sentinel の研究チームによると、曝露が時間的に正確に特定でき、未測定の間非依存性の交絡因子や選択バイアスの影響が疑われ、かつ時間依存性因子を調整できる状況下では、自己対照研究デザインはコホート研究デザインよりも優れていると考察している [4]。もう一つの長所はケースもしくは曝露ケースのみを解析対象とすることによる効率性である [4]。稀な有害事象であればこれは更に顕著になり、あるシミュレーション研究では、SCCS はコホート研究と比較し 0.01% の患者を解析対象とするだけで同等の検出力を持つという結果が得られている [34]。しかし、これまでに述べてきたように、曝露期間が正確に特定できない場合や、慢性的なイベントには適していない。また、ケースのみを解析対象としているため、推定されたリスクを一般集団に外挿することは必ずしも

適切ではないが、今回の調査によって特定された NSAIDs と急性喘息発作の曝露ケースのように、リスクの非常に高い集団が存在するかもしれないという結果は、Pharmacovigilance におけるリスク評価では、有害事象発現リスク因子の同定に繋がる重要な知見となりうる。これら自己対照研究デザインについて、Pharmacovigilance を目的として利用する場合、各デザインの長所および限界を適切に理解することが非常に重要であると考えられた。

8. 結果の公表の有無・公表方法

本調査報告書については、PMDA ウェブサイト内 MIHARI Project に関するページ (http://www.info.pmda.go.jp/mihari_project/mihari_Archive.html) において公表する。また、本調査の一部については、日本薬剤疫学会第 19 回学術総会（東京、平成 25 年 11 月）および、日本薬剤疫学会第 20 回学術総会（愛媛、平成 26 年 10 月）にて発表した。

9. 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（1）報告書. 2014.
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1405_001.pdf
(アクセス日：2014年6月6日)
2. 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アナフィラキシーに関する試行調査報告書. 2010.
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1405.pdf
(アクセス日：2014年6月6日)
3. 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.
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1405_002.pdf
(アクセス日：2014年6月6日)
4. Maclure M, Fireman B, Nelson JC, Hua W, Shoaibi A, Paredes A, et al. When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Jan;21 Suppl 1:50-61.
5. 久保田潔. 分析疫学研究. In: 景山茂, 久保田潔, editors. 薬剤疫学の基礎と実践. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2010.
6. Hallas J, Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: an analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Jan;10(1):27-32.
7. Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics.* 1995 Mar;51(1):228-35.
8. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology.* 1996 Sep;7(5):478-84.
9. Petri H, de Vet HC, Naus J, Urquhart J. Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations. *Stat Med.* 1988 Nov;7(11):1171-5.
10. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Jun;18(6):483-91.
11. Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, et al. Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and

- application to the risk of arrhythmia associated with antibacterials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Jan;14(1):31-40.
12. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med.* 2006 May 30;25(10):1768-97.
13. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res.* 2009 Feb;18(1):7-26.
14. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤惹起性うつ病. 2008.
15. Interferon beta. In: Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 15th ed. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2006. p. 1831-8.
16. Interferon alfa. In: Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 15th ed. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2006. p. 1793-831.
17. Koro CE, Meyer JM. Atypical antipsychotic therapy and hyperlipidemia: a review. *Essent Psychopharmacol.* 2005;6(3):148-57.
18. 一般社団法人日本アレルギー学会. 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 東京: 協和企画; 2012.
19. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Oct;118(4):773-86; quiz 87-8.
20. Hallas J, Gaist D, Bjerrum L. The waiting time distribution as a graphical approach to epidemiologic measures of drug utilization. *Epidemiology.* 1997 Nov;8(6):666-70.
21. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Nov;59(11):1021-6.
22. Wahab IA, Pratt NL, Kalisch LM, Roughead EE. Comparing time to adverse drug reaction signals in a spontaneous reporting database and a claims database: a case study of rofecoxib-induced myocardial infarction and rosiglitazone-induced heart failure signals in Australia. *Drug Saf.* 2014 Jan;37(1):53-64.
23. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作. 2005.

24. Whitaker HJ. SELF CONTROLLED CASE SERIES METHOD. 2010

<http://statistics.open.ac.uk/scs/index.htm>

（アクセス日：2014年6月6日）

25. Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Roughead EE. Proton pump inhibitors and the risk of pneumonia: a comparison of cohort and self-controlled case series designs. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Jun 24;13(1):82.
26. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf*. 2011 Jul 1;34(7):567-75.
27. Ramsay EN, Roughead EE, Ewald B, Pratt NL, Ryan P. A self-controlled case series to assess the effectiveness of beta blockers for heart failure in reducing hospitalisations in the elderly. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:106.
28. Pratt NL, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for stroke associated with antipsychotic use in the elderly: a self-controlled case series. *Drugs Aging*. 2010 Nov 1;27(11):885-93.
29. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1165-74.
30. Ryan PB, Madigan D, Stang PE, Overhage JM, Racoosin JA, Hartzema AG. Empirical assessment of methods for risk identification in healthcare data: results from the experiments of the Observational Medical Outcomes Partnership. *Stat Med*. 2012 Dec 30;31(30):4401-15.
31. Thomsen SF, Kyvik KO, Skadhauge LR, Steffensen I, Backer V. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs increases the risk of adult-onset asthma: a population-based follow-up study. *Clin Respir J*. 2009 Apr;3(2):82-4.
32. Barr RG, Wentowski CC, Curhan GC, Somers SC, Stampfer MJ, Schwartz J, et al. Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 1;169(7):836-41.
33. Farrington P. Censoring on outcome is not valid in self-controlled case series studies. *J Clin Epidemiol*. 2013 Dec;66(12):1428-9.
34. Layton D, Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology* 5th ed. West Sussex: A John Wiley & Sons, Ltd. ; 2012. p. 301-30.

10. 別表

別表 1 曝露の定義（インターフェロン製剤）

	一般名	商品名	剤形	薬価基準収載コード (上7桁)
インターフェロン α	インターフェロン アルファ（N A M A L W A）	スミフェロン注	注射薬	6399404
	インターフェロン アルファ（B A L L - 1）	オーアイエフ注射用	注射薬	6399407
	インターフェロン アルファ-2 a（遺伝子組換え）	キャンフェロン A 等	注射薬	6399405
	ペグインターフェロン アルファ-2 a（遺伝子組換え）	ペガシス皮下注	注射薬	6399419
	インターフェロン アルファ-2 b（遺伝子組換え）	イントロン注射用	注射薬	6399406
	ペグインターフェロン アルファ-2 b（遺伝子組換え）	ペグイントロン皮下注用	注射薬	6399420
	インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）	アドパフェロン等	注射薬	6399417
インターフェロン β	インターフェロン ベータ	フエロン注射用等	注射薬	6399402
	インターフェロン ベータ-1 a（遺伝子組換え）	アボネックス筋注用	注射薬	6399422
	インターフェロン ベータ-1 b（遺伝子組換え）	ベタフェロン皮下注用	注射薬	6399416

別表2 アウトカムの定義（抗うつ薬）

	一般名	商品名	剤形	薬価基準収 載コード (上7桁)
モノアミン 再取り込み 阻害薬	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠等	内用薬	1179039
	サリチル酸ナトリウム・カフェイン水和物	パキシル錠等	内用薬	1179041
	塩酸セルトラリン	ジェイゾロフト錠	内用薬	1179046
	ミルナシプラン塩酸塩	トレドミン錠等	内用薬	1179040
	デュロキセチン塩酸塩	サインバルタカプセル	内用薬	1179052
	ノルトリプチリン塩酸塩	ノリトレン錠	内用薬	1179004
	アモキサピン	アモキサンカプセル	内用薬	1179001
	マプロチリン塩酸塩	ルジオミール錠等	内用薬	1179008
	イミプラミン塩酸塩	トフラニール錠等	内用薬	1174006
	塩酸アミトリプチリン	トリプタノール錠等	内用薬	1179002
	トリミプラミンマレイン酸塩	スルモンチール錠	内用薬	1174005
	クロミプラミン塩酸塩	アナフラニール錠	内用薬	1174002
	クロミプラミン塩酸塩	アナフラニール点滴静注用	注射薬	1174401
	ロフェプラミン塩酸塩	アンプリット錠	内用薬	1174004
	ドスレピン塩酸塩	プロチアデン錠等	内用薬	1179027
	トラゾドン塩酸塩	デジレル錠等	内用薬	1179037
ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬	ミルタザピン	リフレックス錠等	内用薬	1179051
シナプス前 α ₂ -アドレナリン受容体を阻害する薬物	ミアンセリン塩酸塩	テトラミド錠	内用薬	1179033
	セチプチリンマレイン酸塩	テシプール錠等	内用薬	1179034
	スルピリド	ドグマチール錠等	内用薬	1179016

ドパミン系 薬物	スルピリド	ドグマチール細粒	内用薬	2329009
	スルピリド	ドグマチール筋注等	注射薬	2329401
	スルピリド	ドグマチール筋注等	注射薬	2329403

別表 3 アウトカム定義（うつ状態・診断）

	ICD-10 コード	ICD-10 中分類名
気分[感情]障 害	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 細不明の気分[感情]障害

別表 4 曝露の定義（オランザピン・アリピプラゾール）

	一般名	商品名	剤形	薬価基準収 載コード (上 7 桁)
非定型抗精 神病薬	オランザピン※1	ジブレキサ錠等	内用薬	1179044
	アリピプラゾール	ザルソカイン	注射薬	1179045

※1 注射用オランザピンは 2012 年 11 月に薬価収載のため、調査対象外

別表 5 アウトカムの定義（脂質異常症治療薬）

	一般名	商品名	剤形	薬価基準収 載コード (上 7 桁)
HMG-Co 還 元酵素阻害 薬	プラバスタチンナトリウム	メバロチン錠等	内用薬	2189010
	シンバスタチン	リポバス錠等	内用薬	2189011
	フルバスタチンナトリウム	ローコール錠等	内用薬	2189012
	アトルバスタチンカルシウ ム水和物	リピトール錠等	内用薬	2189015
	ピタバスタチンカルシウム	リバロ錠等	内用薬	2189016
	ロスバスタチンカルシウム	クレストール錠	内用薬	2189017
	アムロジピンベシル酸塩・ アトルバスタチンカルシウ ム水和物	カデュエット配合錠 1 番	内用薬	2190101
	アムロジピンベシル酸塩・ アトルバスタチンカルシウ ム水和物	カデュエット配合錠 2 番	内用薬	2190102
	アムロジピンベシル酸塩・ アトルバスタチンカルシウ ム水和物	カデュエット配合錠 3 番	内用薬	2190103
	アムロジピンベシル酸塩・ アトルバスタチンカルシウ ム水和物	カデュエット配合錠 4 番	内用薬	2190104
フィブラー ト系薬剤	クロフィブラート	ビノグラック等	内用薬	2183002
	クロフィブラートアルミニ ウム	アルフィブレート	内用薬	2183003
	クリノフィブラート	リポクリン錠	内用薬	2183001

	ベザフィブラート	ベザトール SR 錠等	内用薬	2183005
	フェノフィブラート	トライコア錠等	内用薬	2183006
小腸コレステロールトランスポート阻害剤	エゼチミブ	ゼチーア錠	内用薬	2189018
ニコチン酸および誘導体	ニコモール	コレキサミン錠等	内用薬	2189004
	ニセリトロール	ペリシット錠	内用薬	2189005
イオン交換薬	コレスチラミン	クエストラン粉末	内用薬	2189009
	コレスチミド	コレバイン錠	内用薬	2189014
プロブコール	プロブコール	シンレスタール錠等	内用薬	2189008
植物ステロール	ソイステロール	トコオールカプセル等	内用薬	2189002
	ガンマ-オリザノール	ハイゼット錠等	内用薬	2900002
その他	デキストラン硫酸ナトリウムイオウ	MSD コーワ錠等	内用薬	2189003
	デキストラン硫酸ナトリウムイオウ	MSD コーワ注	注射薬	2189400
	ポリエンホスファチジルコリンエステラーゼ	EPL カプセル等	内用薬	2189006
	イコサペント酸エチル	エパデールカプセル等	内用薬	3399004

別表 6 曝露の定義（スクラルファート）

	一般名	商品名	剤形	薬価基準収載コード (上7桁)
潰瘍病巣保護薬	スクラルファート水和物	アルサルミン内用等	内用薬	2329008

別表 7 曝露の定義（NSAIDs）

	成分名	一般名	剤形	薬価基準収 載コード (上7桁)
カルボン酸系	サリチル酸ナトリウム	サルソニン注射液等	注射薬	1143400
	サリチル酸ナトリウム・カフェ イン水和物	ザルソカイン	注射薬	1146400
	コンドロイチン硫酸エステルナ トリウム・サリチル酸ナトリウ ム	ザルソロイチン静注等	注射薬	1149500
	コンドロイチン硫酸エステルナ トリウム・サリチル酸ナトリウ ム	サイリジン注等	注射薬	1149501
	サリチル酸ナトリウム・ジブカ イン配合剤	ネオビタカイン注等	注射薬	1149502
	サリチル酸ナトリウム・ジブカ イン配合剤	ネオビタカイン注等	注射薬	1149503
	カンフル・サリチル酸ナトリウ ム	カンホリン等	注射薬	1149504
	アスピリン	アスピリン散等	内用薬	1143001
	アスピリン	ミニマックス	内用薬	1143002
	アスピリン	サリチゾン坐薬等	坐用薬	1143700
	アスピリン	バイアスピリン錠等	内用薬	3399007
	アスピリンアルミニウム	アスピリンアルミニウム	内用薬	1143003
	アスピリン・ダイアルミネート	バファリン等	内用薬	1143010
	アスピリン・ダイアルミネート 小児用	小児用バファリン等	内用薬	1143011
	アスピリン・ダイアルミネート	バファリン配合錠等	内用薬	3399100
	サリチルアミド	サリチルアミド	内用薬	1143007
	フルフェナム酸アルミニウム	オパイリン錠	内用薬	1141004
	メフェナム酸	ポンタール散等	内用薬	1141005
酢酸系	ジクロフェナクナトリウム	ボルタレン錠等	内用薬	1147002
	ジクロフェナクナトリウム	ボルタレンサポ等	坐用薬	1147700

	ジクロフェナクナトリウム	ジクロード点眼等	外用薬	1319726
	ジクロフェナクナトリウム	ボルタレンテープ等	外用薬	2649734
	スリンダク	クリノリル錠等	内用薬	1149015
	アンフェナクナトリウム水和物	フェナゾックスカプセル	内用薬	1147006
	インドメタシン	インテバンカプセル等	内用薬	1145001
	インドメタシン	インテバンSP等	内用薬	1145002
	インドメタシン	インテバン坐剤等	坐用薬	1145700
	インドメタシン	インドメタシン坐剤等	坐用薬	1145701
	インドメタシン	インドメロール点眼	外用薬	1319721
	インドメタシン	インドメシンコーワパップ等	外用薬	2649719
	インドメタシン ファルネシル	インフリーカプセル	内用薬	1145005
	プログルメタシンマレイン酸塩	ミリダシン錠等	内用薬	1145004
	アセメタシン	ランツジールコーワ錠等	内用薬	1145003
	ナブメトン	レリフェン錠	内用薬	1149027
	エトドラク	ハイペン錠等	内用薬	1149032
	モフェゾラク	ジソペイン錠	内用薬	1149033
	ブロムフェナクナトリウム水和物	プロナック点眼	外用薬	1319743
	ネバフェナク	ネバナック懸濁性点眼液	外用薬	1319759
	ベンザダック	ジルザダック軟膏等	外用薬	2649726
プロピオン酸系	イブプロフェン	ブルフェン顆粒等	内用薬	1149001
	イブプロフェン	ユニプロン坐剤	坐用薬	1149702
	イブプロフェンピコノール	スタデルム軟膏等	外用薬	2649728
	ケトプロフェン	カピステン筋注等	注射薬	1149402
	ケトプロフェン	ナキサール錠等	内用薬	1149005
	ケトプロフェン	エパテック坐剤等	坐用薬	1149700
	ケトプロフェン	エパテッククリーム等	外用薬	2649729

	フルルビプロフェン アキセチル	ロピオン注等	注射薬	1149407
	フルルビプロフェン	フロベン錠等	内用薬	1149011
	フルルビプロフェン	アドフィード等	外用薬	2649732
	オキサプロジン	アルボ錠等	内用薬	1149026
	チアプロフェン酸	スルガム錠等	内用薬	1149025
	ナプロキセン	ナイキサン細粒等	内用薬	1149007
	プラノプロフェン	ニフラン錠等	内用薬	1149010
	プラノプロフェン	ニフラン点眼等	外用薬	1319724
	ロキソプロフェンナトリウム水和物	ロキソニン錠等	内用薬	1149019
	ロキソプロフェンナトリウム水和物	ロキソニンゲル等	外用薬	2649735
	ザルトプロフェン	ソレトン錠等	内用薬	1149029
	スプロフェン	スルプロチン軟膏等	外用薬	2649733
ピリミジン系	ブコローム	パラミジンカプセル	内用薬	1149009
オキシカム系	ピロキシカム	バキソカプセル等	内用薬	1149017
	ピロキシカム	バキソ坐剤等	坐用薬	1149701
	ピロキシカム	バキソ軟膏等	外用薬	2649730
	アンピロキシカム	フルカムカプセル等	内用薬	1149030
	メロキシカム	モービック錠等	内用薬	1149035
	ロルノキシカム	ロルカム錠	内用薬	1149036
	テノキシカム	チルコチル錠等	内用薬	1149021
塩基性	エピリゾール	メブロン等	内用薬	1148003
	チアラミド塩酸塩	ソランタール等	内用薬	1148001
	エモルファゾン	ペントイル等	内用薬	1148004
コキシブ系	セレコキシブ	セレコックス	内用薬	1149037
分類不明	ウフェナマート	コンベック軟膏等	外用薬	2649727
	ジメチルイソプロピルアズレン	アズノール軟膏等	外用薬	2649716

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（3）報告書

	グリチルレチン酸	デルマクリン軟膏等	外用薬	2649720
	サリチル酸メチル・グリチルレチン酸配合剤	スチックゼノールA	外用薬	2649858

別表 8-1 アウトカムの定義(診療行為)

標準化診療行為コード	標準化診療行為名
140022710	ネブライザー
140022810	超音波ネブライザー
140022930	超音波ネブライザーと酸素療法

別表 8-2 アウトカムの定義（吸入用β2刺激薬）

	一般名	商品名	剤形	薬価基準収 載コード (上7桁)
吸入用β2刺 激薬	イソプレナリン塩酸塩（塩 酸イソプロテレノール）	アスプール吸入	吸入薬	2252700
	トリメトキノール塩酸塩水 和物	イノリン	吸入薬	2259700
	サルブタモール硫酸塩	ベネトリン	吸入薬	2254700
	プロカテロール塩酸塩	メプチン	吸入薬	2259704

別表 9 急性呼吸器感染症定義リスト

	ICD-10 コード	ICD-10 小分類名
急性上気道感染症	J00	J00 急性鼻咽頭炎[かぜ]<感冒>
	J01	J01 急性副鼻腔炎
	J02	J02 急性咽頭炎
	J03	J03 急性扁桃炎
	J04	J04 急性喉頭炎及び気管炎
	J05	J05 急性閉塞性喉頭炎[クループ]及び喉頭蓋炎
	J06	J06 多部位及び部位不明の急性上気道感染症
インフルエンザおよび肺炎	J10	J10 インフルエンザウイルスが分離されたインフルエンザ
	J11	J11 インフルエンザ, インフルエンザウイルスが分離されないもの
	J12	J12 ウイルス肺炎, 他に分類されないもの
	J13	J13 肺炎レンサ球菌による肺炎
	J14	J14 インフルエンザ菌による肺炎
	J15	J15 細菌性肺炎, 他に分類されないもの
	J16	J16 その他の感染病原体による肺炎, 他に分類されないもの
	J17	J17 他に分類される疾患における肺炎
	J18	J18 肺炎, 病原体不詳
その他の急性下気道感染症	J20	J20 急性気管支炎
	J21	J21 急性細気管支炎
	J22	J22 詳細不明の急性下気道感染症