

自己対照ケースシリーズを用いた NSAIDs処方後における 急性喘息発作発症リスクのシグナル検出



MIHARI

Medical Information for Risk Assessment Initiative

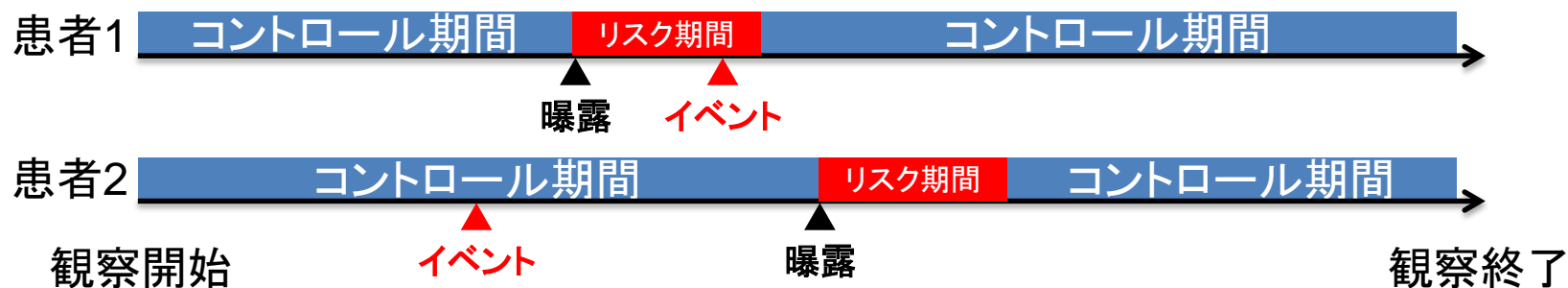
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

安全第一部

竹内 由則 比嘉 辰伍 遠藤 あゆみ 松井 和浩 渡邊 伸一

背景(1) 自己対照ケースシリーズ (Self-Controlled Case Series, SCCS)

- イベントが発現した対象(ケース)自身をコントロールとする自己対照研究デザインの一つ
- ケースごとの観察期間中に、対象曝露によるリスク期間を設定し、それ以外の期間をコントロール期間とする
- 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)は調整される
- ワクチンの安全性評価に用いられてきたが、医薬品の安全性評価に適用した事例が増えてきている



(Farrington, 1995, Weldeselassie *et al.*, 2011, Maclure *et al.*, 2012)

背景(2) 目的と調査テーマ

- 目的

- レセプトデータにSCCSを適用し、実施時における課題や留意点、限界を調査し、医薬品の有害事象シグナル検出法としての活用可能性を検討する

- 調査テーマ

- 「NSAIDs使用後の急性喘息発作発症リスク」

方法(1) データソース及び対象集団

◆ データソース

- (株)日本医療データセンター (JMDC) のレセプトデータ (医科、DPC、調剤レセプト)
- 研究期間: 2012年1月～2012年12月

◆ 対象集団

－ 適格基準

- 追跡開始より3か月以上の追跡期間のある者
- 追跡開始より3か月間を除いた観察期間中に、1度以上イベントを発現し、かつ1度以上曝露を受けている症例 (曝露ケース)

－ 除外基準

- 追跡開始より3か月の間に「喘息」「喘息発作重積状態」と診断された症例
- 追跡期間中に「その他の慢性閉塞性肺疾患」と診断された症例

方法(2) 曝露・イベントの定義

－ 曝露 (NSAIDsの使用)

- レセプトデータにおけるNSAIDsの処方

－ イベント (急性喘息発作の発現)

- 診療行為『吸入 (ネブライジング)』および、『吸入用 β 2刺激薬』処方の組み合わせにより特定
- レセプトデータ上で、吸入の『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、イベント発生とする

方法(3) 期間の定義

– リスク期間

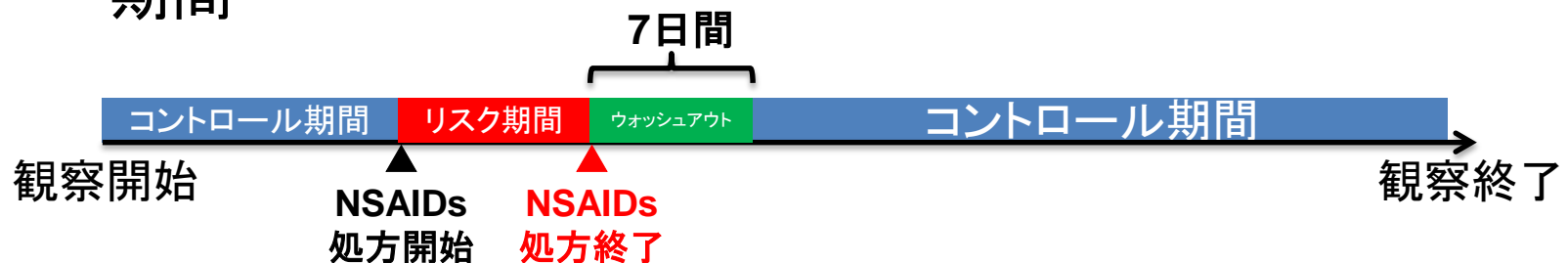
- NSAIDsの処方日 + 処方日数
- 処方初日をリスク期間に含む
(NSAIDsによる喘息は急性イベントであるため)

– ウォッシュアウト期間

- リスク期間終了日から7日間

– コントロール期間

- 観察期間よりリスク期間、ウォッシュアウト期間を除いた期間



方法(4) 統計解析1

– 主要解析

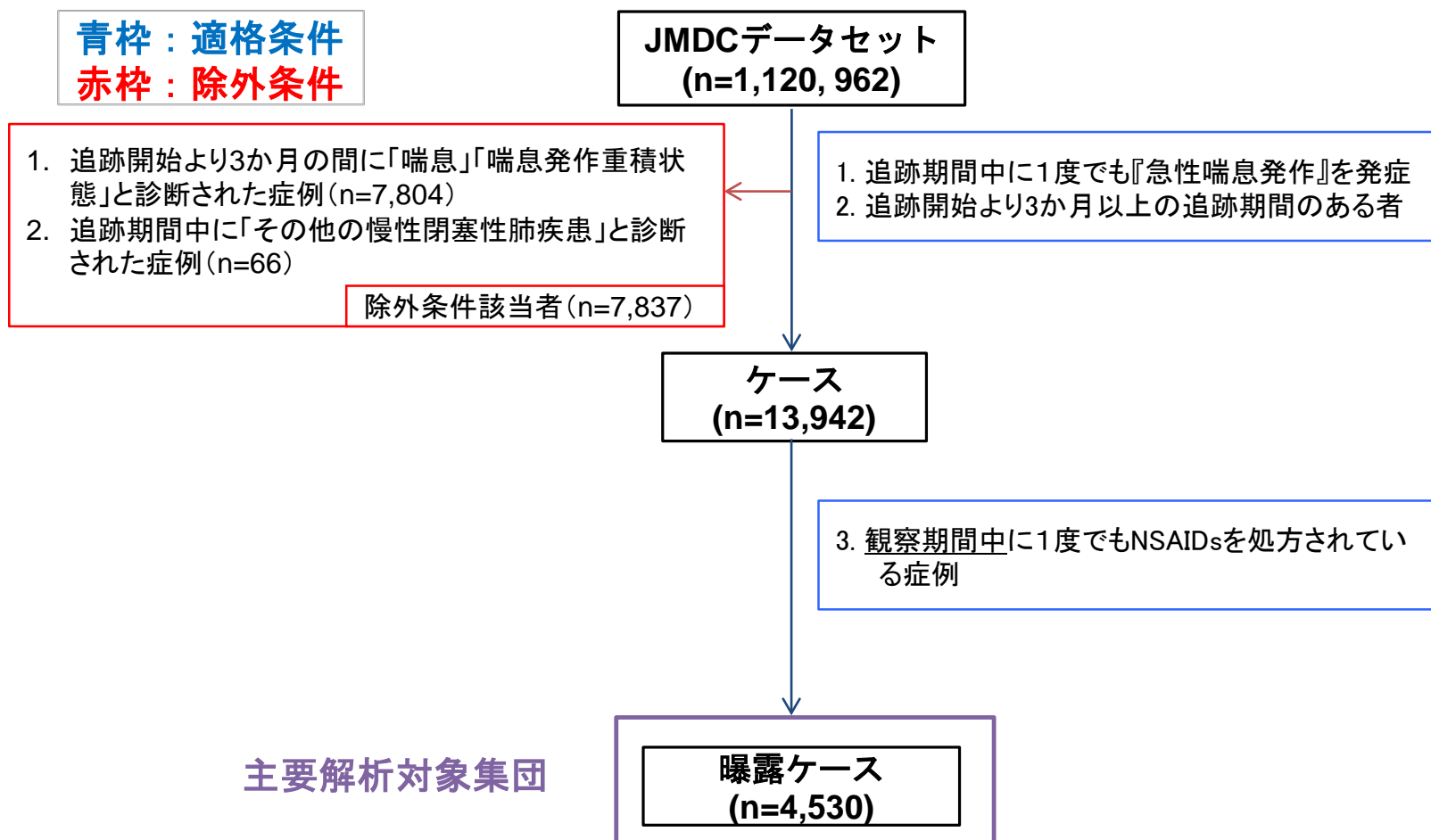
- 期間(リスク期間/ウォッシュアウト期間)を示す変数を説明変数とした条件付きポアソン回帰モデルにより、リスク期間およびウォッシュアウト期間とコントロール期間におけるイベント発症率を比較
- NSAIDs使用後の急性喘息発作発症の発生率比(Incidence Rate Ratio, IRR)の点推定値および95%信頼区間を算出(リファレンスはコントロール期間)

方法(5) 統計解析2

－ 感度解析

イベント発生前後7日間(計14日間)に、急性喘息発作のリスク因子である『急性呼吸器感染症』と診断された症例を除外した解析

結果(1) 解析対象集団



結果(2) 主要解析結果

NSAIDsによる急性喘息発作発症リスク (n=4,530)

期間	イベント数	総観察人日	発生率 (/人年)	IRR	95%信頼区間
コントロール期間	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

結果(3) 感度解析結果

急性呼吸器感染症と診断された症例を除外(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
コントロール期間	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

考察(1)

• 主要解析について

- コントロール期間と比較して、リスク期間における急性喘息発作発生の有意なリスク上昇を認めた
 - ⇒SCCSにより既知の有害事象シグナルを適切に検出することができた
 - ⇒H24年度より医科レセプトに日付情報の付与が義務付けられたことで、急性イベントのシグナル検出が可能となった
- ウォッシュアウト期間のIRRはリスク期間よりも低下したが、依然有意なリスク上昇を認めた
 - ⇒服薬コンプライアンス、医薬品の体内残存を反映している可能性が考えられる

考察(2)

- 感度解析(急性呼吸器感染症患者を除外)について

- イベント前後に急性呼吸器感染症と診断された患者を解析から除外したところ、解析対象者が1/5程度に減少(4,530⇒839)し、リスク期間のIRRも1/2程度に低下した(22.36⇒9.07)

⇒急性喘息発作発症には、急性呼吸器感染症が重要なリスク因子であるという知見と一致する

(Jackson *et al.*, 2011, 日本アレルギー学会, 2012)

⇒急性呼吸器感染症の罹患は、時間依存性因子である可能性があるため、主要解析では調整できていないと考えられる

考察(3)

• IRRの点推定値について

– 主要解析の結果、NSAIDs投与中における急性喘息発作の発生率は非投与時の20倍以上

⇒先行研究では、一般集団におけるNSAIDsによる成人喘息発作の発症リスクは2倍程度

(Barr *et al.*, 2004, Thomsen *et al.*, 2009)

⇒本調査で用いたイベント定義の妥当性は検証されておらず、イベントに喘息発作発症の予防的処置が含まれている可能性が考えられる

⇒また、本調査の対象者はケースのみであり、一般集団より喘息発作発症リスクが高い可能性がある

考察(4)

● 調査の限界

- NSAIDs処方と同日の急性喘息発作について、時系列の情報が無いため、発作→処方または調剤のケースが含まれていた可能性がある
 - ⇒臨床面から考えると処方または調剤→発作のパターンの方が可能性が高いと考えられる
- NSAIDsを含む一般用医薬品の使用に関する情報は得られていない

考察(5)

● 結論

- レセプトデータにSCCSを適用し、NSAIDs処方後の急性喘息発作発症の有意なリスク上昇を検出することが出来た
- 感度解析の結果は、主要解析の結果および過去の知見と矛盾しなかった
- SCCSでは時間依存性因子の影響は調整できず、IRRの解釈には注意が必要だが、医薬品の安全性評価においても、シグナル検出法としての利用は可能と考える

謝辞

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※」の委員に深く感謝致します。

※PMDA設置の検討会。委員名は下記ウェブページにて公開。
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/mihari.html