

**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）－追加解析－
報告書**

平成 27 年 6 月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

医療情報活用推進室

目次

目次	i
1. 背景及び目的	1
2. 方法	2
2-1. コホートの定義	2
2-2. ケース・コントロールの定義	2
2-3. 解析対象集団	2
2-4. 曝露の定義	2
2-5. 追加解析	2
3. 結果	3
3-1. 相対リスクの推定	3
4. 考察	3
4-1. 追加解析の結果について	3
4-2. 本調査における結果の解釈について	3
4-3. 本調査より得られたこと	4
参考文献	5

1. 背景及び目的

MIHARI Project の報告書「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）」[1]として報告した試行調査のうち、「ネステッドケースコントロールデザインを用いたサイアザイド系利尿薬と糖代謝異常の評価」（以下、前報告書という）では、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くなるという結果（サイアザイド系利尿薬「処方中」の調整オッズ比 0.56（95%信頼区間 0.34-0.92）、前報告書表 6-9）が得られ、サイアザイド系利尿薬の使用が糖代謝異常リスクの上昇と関連するという既存の知見と矛盾する結果となった。一方で、主解析とは独立に行ったサブグループ解析では、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）とサイアザイド系利尿薬との交互作用が存在する可能性が示唆された。サブグループ解析では、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、高血圧治療薬間の交互作用の有無を確認するために、サイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬とサイアザイド系利尿薬の交互作用項を最終的なモデルに含めた解析も実施した（前報告書 6-3-1-6-3）。その結果、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、ARB を併用していない場合は 2.61、ARB を併用している場合は 0.34 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（前報告書 6-3-2-4）。

そこで、これらの結果に基づいた解釈を明確にするため追加解析を実施することとした。本報告書には、追加解析の方法と結果を示した。

2. 方法

2-1. コホートの定義

前報告書の 6-3-1-1 に記載されている定義と同様の定義を用いた

2-2. ケース・コントロールの定義

前報告書の 6-3-1-2 及び 6-3-1-3 に記載されている定義と同様の定義を用いた。

2-3. 解析対象集団

前報告書の 6-3-1-4 に記載されている定義と同様の定義を用いた。

2-4. 曝露の定義

前報告書の 6-3-1-5 に記載されている定義と同様の定義を用いた。

2-5. 追加解析

2-5-1. 相対リスクの推定

ARB が糖代謝異常のイベント発生について与える影響を確認するため、ARB 及びサイアザイド系利尿薬の処方有無で 4 グループに分け、「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方なし」を基準として、「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方中」、「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方なし」、「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方中」の 3 グループの調整オッズ比と 95%信頼区間を、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

調整オッズ比の算出の際には、本解析の主要解析で用いた条件付きロジスティック回帰モデルに含めた共変量から ARB を除いた下記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、副腎脂質ステロイド（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）

3. 結果

3-1. 相対リスクの推定

追加解析の結果を表 3-1 に示した。「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方なし」、「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方中」の調整オッズ比の点推定値はそれぞれ 2.63（95%信頼区間：1.19-5.85）、2.03（95%信頼区間：1.14-3.63）と 2～2.5 程度となり、「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方中」の調整オッズ比の点推定値は 5.26（95%信頼区間：1.14-3.63）となった。

表 3-1. 追加解析結果

サイアザイド系利尿薬	ARB	ケース	コントロール	調整オッズ比	95%信頼区間
処方なし	処方なし	45	315	—	—
処方なし	処方中	61	87	5.26	3.11-8.90
処方中	処方なし	11	33	2.63	1.19-5.85
処方中	処方中	40	144	2.03	1.14-3.63

4. 考察

4-1. 追加解析の結果について

「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方なし」、「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方中」の調整オッズ比の点推定値が 2～2.5 程度となり、ARB の処方有无に関わらず、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 2 倍程度高い可能性が示唆された。また、「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方中」（ARB の単独処方）の調整オッズ比の点推定値が 5 程度となったことは、ARB が糖代謝異常リスクと関連するとの解釈とも矛盾しないが、糖代謝異常のリスクが高い人には、糖代謝異常が副作用として知られているサイアザイド系利尿薬の処方を避け、ARB が処方された可能性も考えられる。

4-2. 本調査における結果の解釈について

既に報告した主要解析の結果では、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（サイアザイド系利尿薬の「処方中」の調整オッズ比 0.56）が示されている（前報告書表 6-9）。しかし、サブグループ解析の結果に基づき行った本追加解析により糖代謝異常のリスクが高い人にはサイアザイド系利尿薬の処方を避け ARB が処方された可能

性が示唆された。この場合、糖代謝異常リスクが相対的に低い人に選択的にサイアザイド系利尿薬が処方されたことになり、このために既に報告した主要解析でサイアザイド系利尿薬の糖代謝異常リスクが低く見積もられたと解釈できる。

4-3. 本調査より得られたこと

ある医薬品による有害事象が既に知られている場合、その有害事象のリスクが高い患者に対しては、当該医薬品の処方が避けられる可能性が考えられる。サイアザイド系利尿薬による糖代謝異常についても、既知の有害事象であることから、前報告書においてこの点を考慮する必要があったと考えられる。

医薬品処方後の有害事象を評価する場合には、着目する医薬品の曝露の他にもリスクに影響を与える因子がないか、あらゆる可能性について検討した上で、その因子の有無でグループ分けするサブグループ解析を解析計画書に予め含めるなど、適切な解釈を可能にするよう配慮して解析を実施する必要がある。そして、各解析で得られた結果を総合的に判断し、解釈を行う必要がある。

参考文献

1. 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.pmda.go.jp/files/000205516.pdf>

(2015 年 4 月 27 日アクセス)