

| | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査・研究 の名称 | MID-NET [®] を用いた抗精神病薬処方患者における消化管障害発現に関するデータベース調査 |
| 調査対象 品目 | アセナピンマレイン酸塩、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピソフマル酸塩、クロザピン、パリペリドン、ブレクスピプラゾール、ブロナンセリン、ペロスピロン塩酸塩水和物、リスペリドン |
| 調査背景 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 平成31年3月に、非定型抗精神病薬の一種であるクロザピン処方後に腸管穿孔を発現した症例が国内外で、腸潰瘍を発現した症例が海外で集積したことから、安全対策措置として、クロザピンの添付文書「重大な副作用」の項に「腸潰瘍、腸管穿孔」が追記された。 ■ 非定型抗精神病薬の添付文書における消化管障害の記載は、全ての成分で重大な副作用に麻痺性イレウスが記載されており、また、クロザピンのみで麻痺性イレウスに加えて腸潰瘍、腸管穿孔及び腸閉塞が記載されている。 ■ 非定型抗精神病薬による消化管障害について定量的な評価はなされていない。 |
| 調査目的 | 抗精神病薬を処方された患者において、非定型抗精神病薬処方後の消化管障害（消化管穿孔及び腸閉塞 ¹ ）の発現頻度を定型抗精神病薬処方後と比較する。 |
| MID-NET [®] の選定理由 とデータ期間 | <p>選定理由：バリデーションされたアウトカム定義が利用可能であること²に加え、臨床検査値を用いた解析を実施するために選択</p> <p>データ期間に利用可能であった全てのMID-NET[®]協力医療機関（10拠点22病院）のデータを利用</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2018年12月31日</p> |
| 調査方法 の概略 | <p>Nested case-control デザインに基づき、抗精神病薬の処方が確認された患者における抗精神病薬処方期間中の消化管障害の発現の有無に着目し、非定型抗精神病薬と消化管障害との関連を評価した。なお、抗精神病薬への曝露は、消化管障害発現日の前日が非定型抗精神病薬の処方期間*に含まれる場合に曝露ありと判定し、それ以外の抗精神病薬³（定型抗精神病薬）の処方期間に含まれる患者を非曝露と判定した。</p> <p>* 投与間隔、来院時期のずれ等を考慮して薬剤ごとに許容日数を設定し、その範囲内にいずれかの抗精神病薬の処方開始日がある場合には、抗精神病薬としてまとめて一つの処方期間とした。また、曝露の判定においても許容日数を加えた期間を薬剤ごとの処方期間とした。</p> <p>■ 消化管障害の定義：</p> <p>以下の定義を満たす入院治療を要した消化管穿孔又は腸閉塞。なお、定義に合致した初回の入院日を消化管障害の発現日（Index date）とした。</p> |

¹ 多くの抗精神病薬において承認時より添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起が行われていること、腸閉塞は消化管穿孔と合併する場合も考えられること等からケースとして含めた。

² 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究

³ オキシペルチン、クロカプラミン塩酸塩水和物、クロルプロマジン、スピペロン、スルトプリド塩酸塩、スルピリド、ゾテピン、チミペロン、ネモナプリド、ハロペリドール、ピバンペロン塩酸塩、ピモジド、フルフェナジン、プロクロルペラジン、プロベリシアジン、ブロムペリドール、ペルフェナジン、モサプラミン塩酸塩、レボメプロマジン

| | |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>消化管穿孔：Diagnosis Procedure Combination（以下、「DPC」）データに消化管穿孔（食道穿孔及び虫垂穿孔は除く）の病名があり、当該データの入院日から退院日の間において、抗菌薬の処方日と胃管挿入又は消化管関連の手術の実施日があり、さらに、入院日の前日から退院日の間において、CT撮影又はCT診断の実施日がある。</p> <p>腸閉塞：DPCデータに腸閉塞の病名があり、当該データの入院日から退院日までの間において、腸関連の手術の実施日がなく、さらに、入院日の前日から退院日の間において、CT撮影、CT診断、X線撮影又はX線診断の実施日がある。</p> |
| <p>調査結果の概略</p> | <p>■ 対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗精神病薬の処方が確認された患者 212,793 人のうち、初回処方日より前に消化管障害*を発現している患者を除外した 206,059 人を対象とした。 本集団のうち、抗精神病薬の処方期間中に消化管障害を発現した 241 人（ケース）と、抗精神病薬の新規処方開始日†から Index date‡までの日数及び下記の因子を用いたリスクセットサンプリングにてケースとマッチングした 912 人（コントロール）を特定した。 なお、ケースとコントロールを合わせた 1,153 人の中に、クロザピン及びブレクスピプラゾールに曝露ありと判定された患者は認められず、パリペリドン、ブロナンセリン又はアセナピンマレイン酸塩に曝露ありと判定された患者はいずれも 10 人未満であった。 <p>マッチング因子：性別、Index date 時点の年齢（±5 歳）、医療機関、Index date の暦年及び抗精神病薬の新規処方開始日から Index date までの精神疾患が契機となった入院回数</p> <p>* 対象集団の特定においては、以下の定義とした。</p> <p>消化管穿孔：DPC データに消化管穿孔の病名あり、当該データの入院日から退院日までの間において、抗菌薬の処方日がある</p> <p>腸閉塞：DPC データに腸閉塞の病名がある</p> <p>† 各患者のデータ期間中の最も早い定型抗精神病薬又は非定型抗精神病薬の処方日</p> <p>‡ 消化管障害発現日（ケース）又は対応する起点日（コントロール）</p> <p>■ 患者背景</p> <ul style="list-style-type: none"> ケース及びコントロールにおいて、それぞれ、女性の割合は 54.8% 及び 54.5%、年齢（歳）の平均±標準偏差は 64.6±14.5 及び 64.7±14.0、処方期間（日）の平均±標準偏差は 135.6±313.3 及び 127.3±306.1、入院回数 0 回の割合は 96%以上[§]及び 99%以上[§]であった。 マッチング因子以外の因子について、ケースとコントロールで差異が認められたものは、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）の処方割合（ケース: 58.9%、コントロール: 43.9%）、オピオイド性鎮痛薬の処方割合（44.0%、15.1%）、抗悪性腫瘍薬又は免疫抑制薬の処方割合（44.0%、23.4%）、便秘薬の処方割合（71.4%、48.5%）、プロトンポンプ阻害薬の処方割合（以下、「PPI」）（47.3%、35.3%）、 |

肝機能検査値異常の割合（48.1%， 32.3%）、赤血球値異常の割合（67.6%， 43.5%）であった。

§ MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の患者数が特定できないようマスクしている。

■ 非定型抗精神病薬と消化管障害発現との関連

- 非曝露（定型抗精神病薬の処方のみ有）に対する曝露（非定型抗精神病薬の処方有）の調整オッズ比は 0.49（0.31-0.77）であり、消化管障害のリスクは、定型抗精神病薬と比較して、非定型抗精神病薬で有意に低かった。
- なお、曝露区分を「非定型抗精神病薬の処方のみ有」又は「非定型抗精神病薬の処方有かつ定型抗精神病薬の処方有」にした場合でも同様の傾向が認められた。

表 1. 非定型抗精神病薬と消化管障害との関連

| 曝露区分 | ケース (人数) | コントロール (人数) | 粗オッズ比 (95%信頼区間) | 調整オッズ比 [¶] (95%信頼区間) |
|-------------------------------|-------------|----------------|--------------------|----------------------------------|
| 非定型抗精神病薬の処方有 | 50 | 358 | 0.41 (0.29-0.57) | 0.49 (0.31-0.77) |
| 非定型抗精神病薬の処方のみ有 | 35 | 280 | 0.36 (0.25-0.53) | 0.48 (0.29-0.80) |
| 非定型抗精神病薬の処方有かつ 定型抗精神病薬の処方有 | 15 | 78 | 0.56 (0.31-0.99) | 0.51 (0.23-1.16) |
| 定型抗精神病薬の処方のみ有 | 191 | 554 | 1 (reference) | 1 (reference) |

|| マッチングを考慮するために、条件付きロジスティック回帰を用いてオッズ比を算出した。

¶ 調整因子：抗精神病薬の成分数、クロルプロマジン換算後の総処方量のカテゴリ、医薬品（① NSAIDs、②睡眠薬、精神安定薬、抗不安薬、三環系抗うつ薬、③ペラドンナルカロイド、④オピオイド性鎮痛薬、⑤抗悪性腫瘍薬又は免疫抑制薬、⑥便秘薬、⑦PPI、⑧抗コリン薬）の処方、腹部手術歴の有無

■ 結果を踏まえた考察

- 「定型抗精神病薬の処方のみ有」を対照とした場合、「非定型抗精神病薬の処方有」での消化管障害に関する調整オッズ比は 0.49（0.31-0.77）と有意に低かったことから、非定型抗精神病薬による消化管障害発現リスクは、定型抗精神病薬よりも低いと考えられた。
- クロザピンでは、特に高用量で腸閉塞を引き起こすと考えられているが⁴、本調査ではクロザピンの曝露ありと判定された患者は含まれていないため、本調査結果はクロザピンによる消化管障害リスクについては評価できていないことに留意する必要がある。
- また、潜在的な交絡因子（例：精神疾患の重症度や他の併存疾患等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。

⁴ Stahl SM 著, 仙波純一, 松浦雅人, 太田克也 監訳. ストール精神薬理学エッセンシャルズ 神経科学的基礎と応用 第4版: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2015.