



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	乙第1889号
学位記番号	論 第199号
氏名	中村 智恵子
授与年月日	平成 30年 2月 28日
学位論文の題名	薬事行政機関における薬剤疫学評価の重要性とその評価体制の導入に係る研究
論文審査担当者	主査： 肥田 重明 副査： 頭金 正博, 鈴木 匡, 牧野 利明

名古屋市立大学 学位論文

薬事行政機関における薬剤疫学評価の重要性と
その評価体制の導入に係る研究

平成 29 年度
(2018 年 2 月)

氏名：中村 智恵子

本論文は、平成 30 年度 2 月に名古屋市立大学研究科において審査されたものである。

- ・ 主査 肥田 重明 教授
- ・ 副査 鈴木 匡 教授
- ・ 副査 牧野 利明 教授
- ・ 副査 頭金 正博 教授

本論文は、学術情報雑誌に掲載された次の邦文を基礎とするものである。

1. Ishiguro C, Misu T, Iwasa E, Izawa T. Analysis of safety-related regulatory actions by Japan's pharmaceutical regulatory agency. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26, 1314-1320 (2017).
2. Ishiguro C, Wang X, Li L, Jick S. Antipsychotic drugs and risk of idiopathic venous thromboembolism: a nested case-control study using the CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 23, 1168-1175 (2014).
3. Ishiguro C, Takeuchi Y, Uyama Y, Tawaragi T. The MIHARI project: establishing a new framework for pharmacoepidemiological drug safety assessments by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 25, 854-859 (2016).

本論文の基礎となる研究 1 においては Dr. Gerald Dal Pan、研究 2 においては Dr. Susan Jick、また、研究 3 においては宇山佳明博士の指導の下に行われた。

目次

略語一覧	1
1. 序論	2
2. 本論	6
2-1. 日本の薬事行政における安全対策措置の実態調査.....	6
2-1-1. 背景	6
2-1-2. 方法	7
2-1-3. 結果	10
2-1-4. 考察	15
2-2. 医療情報データベースを用いた Nested Case Control (NCC) 研究	18
2-2-1. 背景	18
2-2-2. 方法	19
2-2-3. 結果	24
2-2-4. 考察	29
2-3. 薬事行政機関における薬剤疫学評価体制の導入に向けた研究.....	33
2-3-1. 背景	33
2-3-2. 方法	34
2-3-3. 結果	39
2-3-4. 考察	46
3. 結論	48
4. 謝辞	49
5. 引用文献	50

略語一覧

ASR	Adjusted Sequence Ratio,
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CPRD	UK-based General Practice Research Datalink
CSR	Crude Sequence Ratio
DPC	Diagnosis Procedure Combination
DVT	Deep Vein Thrombosis,
EMA	European Medical Agency
EMR	Electronic Medical Record
FDA	Food and Drug Administration
GP	General Practice
HDL	High Density Lipoprotein
ICD10	International Classification of Diseases 10
ICH	International Conference on Harmonization,
JMDC	Japanese Medical Data Center
LDL	Low Density Lipoprotein
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHLW	Ministry Healthcare and Labor welfare
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
NCC	Nested Case Control
NDB	National claims Database
PE	Pulmonary Embolism
PMDA	Pharmaceuticals and Medical devices Agency
PPV	Positive Predictive Value
SOC	System Order Class
SOP	Standard Operation Procedure
SSA	Sequence Symmetry Analysis
SS-MIX	Standardized Structured Medical Information eXchange
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization

1. 序論

医薬品の安全性監視（*pharmacovigilance*, ファーマコビジランス）とは、「医薬品の有害な作用または医薬品に関するその他の問題の検出・評価・理解・予防に関する科学と活動」であると、世界保健機関（World Healthcare Organization, WHO）が定義している¹⁾。医薬品の承認時点で得られている情報には、動物実験等の非臨床試験の他にも臨床試験の結果が含まれるが、臨床試験は有効性評価を目的にデザインされていることから、安全性評価の観点からは、症例数が少ない（*too few*）、投薬方法がシンプル（*too simple*）、投薬期間が短い（*too short*）、年齢制限がある（*too median-aged*）、特殊な患者が除外されている（*too Narrow*）といった“*five too*”があるとされている²⁾。したがって、承認時点では、少ない症例数かつ短期間で見られるような発現頻度が高い急性の副作用に限定される。発現頻度が低い副作用、長期投与時に見られる副作用、及び、各種合併症や併用薬のある複雑や病態で服用し際に発生する副作用については、市販後に初めて評価が可能となることから、開発から承認後に渡るライフサイクルを通じた安全性監視が重要となる。

昨今、日本における市販後医薬品の安全性監視体制の強化が求められている。その一つ目の理由として、従来、日本の安全性監視の限界が挙げられる。安全性監視に用いられる情報源として、製造販売業者及び医療従事者からの自発報告の情報、海外規制当局による安全対策措置の情報、学会発表や研究論文の情報、または、製造販売業者が実施する製造販売後調査の結果等が挙げられるが、その中でも特に、自発報告と、製造販売業者による製造販売後調査の情報が主体となってきた。自発報告については、シグナル検出を目的とした手段としては最も優れた方法である一方、報告バイアスや、医薬品使用者数という分母情報が不明のために発生頻度が不明であることや、個々の症例単位での定性的評価となるため、当該薬剤の影響と、併用薬や原疾患の影響との区別が困難といった限界がある³⁾。なお、シグナルとは、「それまで知られなかったか、もしくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する更に検討が必要な情報」と WHO で定義されている⁴⁾。また、製造販売後調査については、発生頻度が 0.1%以上の有害事象を 1 例検出することを目的に設定されたサ

ンプルサイズ 3000 例で、対照群を持たないシングルコホートデザインで実施されることがほとんどであるため、その発生頻度を他剤と比較することが出来ず、薬剤と有害事象の関連について定量的な評価結果は得られないという限界がある⁵⁾。

二つ目の理由として、ドラッグ・ラグの解消があげられる。従来、日本では新薬の承認に非常に時間を有していたことから、海外で先行的に発売された医薬品が数年後に日本でようやく承認されるというドラッグ・ラグがあった。この状況を言い換えると、日本で承認された新薬のほとんどが、海外において安全性プロファイルが十分に明らかになったものであった。その後、2008 年頃よりドラッグ・ラグ解消に向け、審査員の増員が始まり、2012 年にはドラッグ・ラグが解消⁶⁾、さらに 2015 年には新医薬品の新有効成分の審査において世界最短を更新した⁷⁾。また、革新的な新薬の開発に向けた制度改革として、2015 年より「先駆け承認制度」⁸⁾、2017 年より「条件付早期承認制度」⁹⁾ が設けられた。こういった日本における開発速度の促進の結果、日本で世界に先行して承認・販売される医薬品が年々増加したことにより、安全性プロファイルが十分に明らかになっていない医薬品が市販される状況になっていることから、市販後に適正に評価しなければならない安全性の懸念をもつ医薬品が増加してきたことで、従来型のシグナル検出目的とした安全性監視の方法だけでは対応ができず、新たな方法が求められている¹⁰⁾。

昨今、従来型の安全性監視の情報源の限界点を補える情報として、医療情報データベース（電子カルテデータやレセプトデータ等）を活用した薬剤疫学研究に注目が集まっている。薬剤疫学とは、人の集団における医薬品の使用とその影響を研究する学問であり¹³⁾、薬剤疫学手法を用いることで、医薬品と有害事象との関連を定量的に評価することが可能となる。この薬剤疫学研究を実施する場合、臨床試験の“five too”を克服できるデータ、つまり、大規模（not too few）、多様な処方（not too simple）、高齢者や合併症を有する患者も含む一般集団（not too median-aged, not too Narrow）、長期間の追跡（not too short）のデータが必要であり、また、詳細な薬歴情報や病歴情報が含まれ、かつ、迅速に安全対策を講じるためには、信頼性の高いデータを迅速に入手できなければならないため、医

療情報データベースを用いて研究を行うことが一般的である。

海外の動向として、2007年には米国の薬事規制当局である Food and Drug Administration (FDA) で Sentinel Initiative¹¹⁾、2009年には欧州の薬事規制当局である European Medicinal Agency (EMA) では ENCePP¹²⁾ が立ち上げられ、医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究による、医薬品の安全性評価体制の強化が進められている。

日本においても、2008年5月に厚生労働省に設置された「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」から出された提言書「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言)」¹⁴⁾において、「電子レセプト等のデータベースを活用し、副作用等の発生に関しての医薬品使用者母数の把握や投薬情報と疾病(副作用等)発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進めるべきである」と述べられており、電子診療情報を用いた医薬品の副作用に関する情報収集・評価の手法や体制の構築は、市販後安全対策の重要な課題の一つとされている。更に、「医薬品の安全対策における医療情報データベースの活用方策に関する懇談会」が取りまとめた提言書「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言(日本のセンチネル・プロジェクト)」¹⁵⁾においても、PMDAをはじめとした医薬品等の安全対策を評価・実施する機関において医療情報データベースを活用できるよう検討を進め、体制を整備する必要があることが述べられている。

本研究では、日本における医薬品の安全性監視体制の強化のため、医療情報データベースを活用した薬剤疫学手法による評価体制を PMDA に構築することをゴールとした。そのため、研究1では、現状の医薬品の安全性監視体制の全体像や問題点を把握することを目的とし、PMDA において安全対策措置を講じる際の意思決定に至る根拠となった情報源に関する実態調査を行った。研究2では、薬剤疫学手法を用いることで、自発報告による評価では不可能な、医薬品と有害事象との関連を定量的に評価することを目的とし、抗精神病薬における静脈血栓塞栓症 (Venous Thromboembolism, VTE) リスクに関する Nested Case Control (NCC) デザインを用いた研究を実施した。研究3では、薬事行政における医薬

品の疫学評価体制を構築することを目的とし、利用可能な各種データベースの特性評価及び各種薬剤疫学手法の検討を行った。

2. 本論

2-1. 日本の薬事行政における安全対策措置の実態調査

2-1-1. 背景

日本における安全性監視に用いられる情報源には、製造販売業者及び医療従事者からの自発報告の情報、海外規制当局による安全対策措置の情報、学会発表や研究論文の情報、または、製造販売業者が実施する製造販売後調査の結果等が含まれるが、それらがどの程度安全対策措置に貢献しているかについて、定量的に評価した先行研究はない。

海外での先行研究としては 3 つの報告があるが、そのうちの一つは、著者自身の研究であり、米国 FDA において 2007 年から 2009 年の 3 年間に Drug Safety Communication が発行された安全対策措置を対象とし、安全対策措置の根拠情報源を調べた。根拠情報源の内訳は、自発報告が 58%、臨床試験が 25%、観察研究が 13% であり、年別解析では、2007 年から 2009 年にかけて観察研究の割合が年々増加する（2007 年 4%、2008 年 13%、2009 年 23%）傾向が見られた¹⁶⁾。二つめは、Laster らが実施した、米国 FDA で 2010 年の 1 年間に添付文書改訂に至った全安全対策措置の根拠情報源を調べた研究では、自発報告が 52%、臨床試験が 16%、観察研究が 11%、また、医薬品の承認日から措置日までの経過年数の中央値は 11 年と報告されている¹⁷⁾。三つめは、1999 年から 2009 年に、オランダの薬事規制当局の指導に基づき医薬品製造販売業者から発行された Direct Health Professionals Communications (DHPCs) に含まれる安全対策措置を対象とした研究で、承認から措置までの期間の中央値は 5.3 年であったことが報告されている¹⁸⁾。これらの 3 つの研究において、自発報告の重要性、自発報告以外の情報源を相補的に活用することの必要性、医薬品のライフサイクルを通じた安全性サーベイランスの重要性が指摘されている。しなしながら、シグナル発見から措置に至るまでの期間について研究された前例は世界的に見てもなく、迅速な行政的意思決定に影響を与える要因については十分に明らかになっていない。

したがって、本研究では、日本の安全性監視体制の実態を明らかにすることを目的とし、安全対策措置に至った根拠情報源等の調査のみならず、シグナル発見から措置に至るまでの時間についても調査することとした。

2-1-2. 方法

1) 対象案件の特徴の整理

日本における医薬品の安全対策措置の決定は、規制当局である PMDA と厚生労働省（Ministry Healthcare and Labor welfare, MHLW）が協力して実施している¹⁹⁾。本研究においては、2012 年の 1 年間に MHLW から発出された通知に基づいて、添付文書改訂に至ったものを対象案件とした。これらの対象案件は PMDA のホームページ「使用上の注意の改訂」に掲載されている²⁰⁾。

本研究におけるカウント方法として、1 案件を、1 回の措置が取られた際の 1 対象医薬品と 1 副作用の組み合わせとした。ただし、1 回の措置における対象医薬品の範囲は、1 成分の場合や、複数成分（例：同薬効クラスの全成分）の場合があるが、いずれも 1 医薬品としてカウントした。

対象案件の特徴を整理するにあたり、以下 6 つの観点から整理した。

- a) 薬効分類：解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC）コードの大分類に基づいた分類。異なる薬効の合剤については両コードを付与して重複カウント。
- b) 副作用分類：日米 EU 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（International Conference on Harmonization, ICH）の国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）コードの System Order Class（SOC）に基づいた分類
- c) 措置の提案者：製造販売業者において検出されたシグナルについて、それに対する安全対策措置の必要性について PMDA に提案された案件、あるいは、PMDA において検出されたシグナルについて、措置に向けた検討が必要であると判断され、PMDA から製造販売業者に対して照会した案件、のいずれかに分類
- d) 発売経過年数：日本発売日から通知発出日までの経過年数
- e) 添付文書の改訂項：「禁忌」、「慎重投与」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」、「その他」のいずれかに分類
- f) 根拠情報源：自発報告、臨床試験結果、観察研究の結果、動物実験、その他、に分類

2) 対象案件のシグナル発見から措置に至るまでに要した期間

各案件について、シグナル発見から措置に至るまでの期間を、安全対策支援システム内に入力された日付情報を用いて特定した。

はじめに、対象案件のうち、PMDA から製造販売後業者に提案した案件については、二つの期間を算定した。一つは、PMDA/MHLW における内部検討期間として、シグナル発見日 (T_{01}) から、製造販売業者への提案を決定した日 (T_{02}) までの期間を算出した。もう一つは、PMDA/MHLW 及び製造販売業者や外部専門家を含む検討期間として、 T_{02} から通知発出日 (T_{end}) までの期間を算出した。

一方、対象案件のうち、製造販売業者から PMDA に提案した案件については、シグナル発見日が不明なため、製造販売業者から PMDA に面会が申し込まれた日を T_{02} とし、期間 $T_{02}-T_{end}$ のみを特定した (Figure1 参照)。

特定された $T_{01}-T_{02}$ と、 $T_{02}-T_{end}$ の中央値と四分位範囲、及び、最小値、最大値を算出した。

更に、 $T_{02}-T_{end}$ の期間については、案件の緊急性の観点からの迅速性の違いの評価するため、添付文書の改訂項として最も緊急性の高いものとして「禁忌」の項が改訂された案件と、「禁忌」以外の項が改訂された案件とに層別して解析を行った。

3) 非公開情報の使用許諾

上記 1)における、対象案件の特徴 a~fのうち、a, b, d, e は PMDA のホームページにて公表されている情報である。一方、c, f、及び、上記 2)における対象案件のシグナル発見から措置に至るまでに要した期間については非公表情報であり、PMDA の安全部門で使用されている安全対策支援システム²⁾ に記録された情報から取得したものである。これらの非公表情報については、PMDA レギュラトリーサイエンス部・研究課に設置されている研究委員会にて、本研究が PMDA の指定研究として認められ、使用許諾を受けた上で使用した。

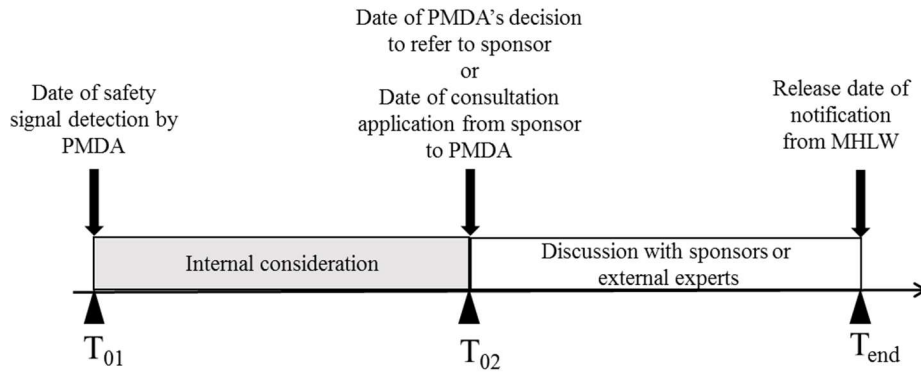


Figure 1. Definition of time periods from signal detection to regulatory action.

The time duration from signal detection to regulatory action is divided into 2 steps: the first step involves internal considerations and discussions by the PMDA, and the second step involves meetings and discussions with sponsors or external experts. MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

This figure is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26, 1314-1320 (2017).

2-1-3. 結果

1) 対象案件の特徴の整理

対象案件として 2012 年に添付文書改訂の至った件数は 144 件であった。対象案件の特徴の整理の結果を Figure 2 に示す。

薬効分類で多かったのは、抗菌薬 31 件 (21.2%)、精神神経系薬 30 件 (20.5%) であった (Figure 2-a)。

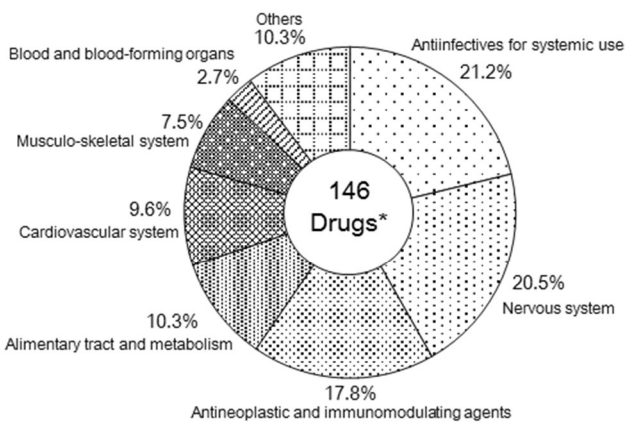
副作用分類で多かったのは、免疫系の有害事象 18 件 (12.5%)、肝胆系の有害事象 15 件 (10.4%) であった (Figure 2-b)。

措置の提案者としては、PMDA からの提案が 72 件 (50%) となり、製造販売業者からの提案と同数であった (Figure 2-c)。

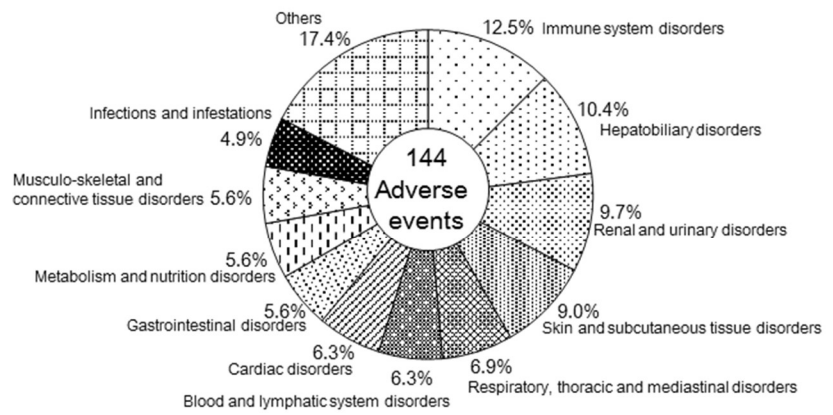
発売経過年数は中央値が 8 年 (最小 0 年、四位範囲 2.3–26.5 年、最大 63 年) となった (Figure 2-d)。

添付文書の改訂項について、もっとも改訂された項は、全 197 改訂項のうち「重大な副作用」の項が 125 件 (63.5%)、「重要な基本的注意」の項が 34 件 (17.3%) であった (Figure 2-e)。

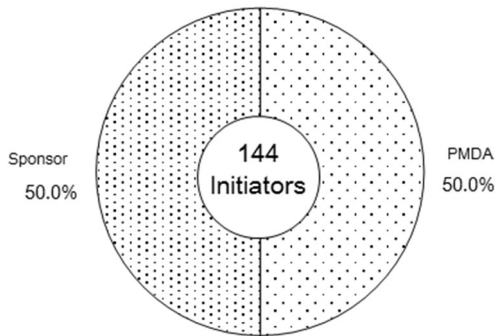
措置の根拠情報については、144 案件で用いられた全 164 根拠情報のうち、自発報告が 137 件 (83.5%)、臨床試験が 7 件 (4.3%)、観察研究が 6 件 (3.7%) となった (Figure 2-f)。



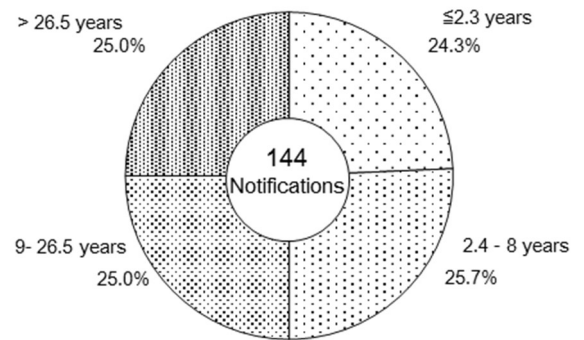
a) Drug classes



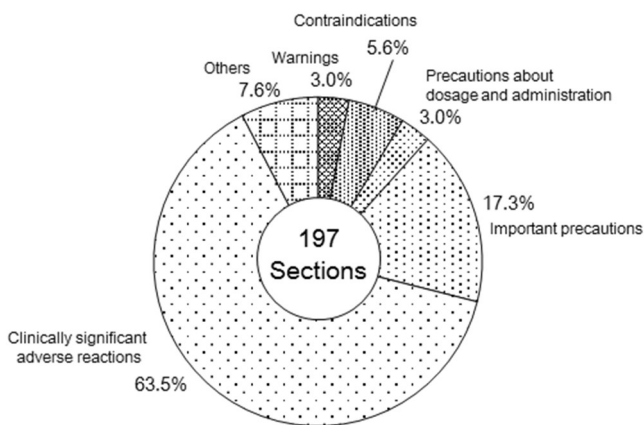
b) Adverse event categories



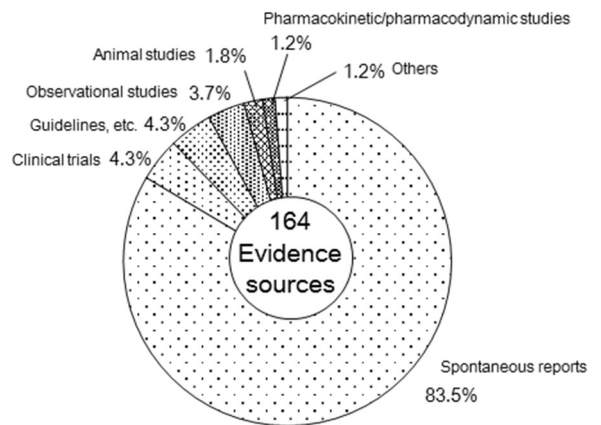
c) Initiators



d) Duration from market entry



e) Package insert sections



f) Evidence sources

Figure 2. Characteristics of the 144 safety issues that led to regulatory actions

- a) Drug classes. One safety issue was categorized into 2 different therapeutic categories (“Antiinfectives for systemic use” and “Antineoplastic and immunomodulating agents”) because the combined use of these drugs increased the risk of an adverse drug reaction. Another safety issue was categorized into 2 different therapeutic categories (“Sensory organs” and “Musculo-skeletal system”) because the substance had 2 types of external preparations. The remaining issues were each categorized into one therapeutic category. Drug classes were categorized using Anatomical Therapeutic Chemical codes.
- b) Adverse event categories. These were categorized according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Classes.
- c) Initiators. The initiator of each regulatory action was either the sponsor or the PMDA.
- d) Duration from market entry. The durations from the introduction of a drug into the Japanese market to regulatory action were measured.
- e) Package insert sections. When a safety issue resulted in a revision of more than one section, that issue was counted in each of the affected sections.
- f) Evidence sources. When a safety issue was assessed using more than one evidence source in different categories, that issue was counted in each of the affected categories.

This figure is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26, 1314-1320 (2017).

2) 対象案件のシグナル発見から措置に至るまでに要した期間

シグナル発見から措置に至るまでに要した期間を Table 1 に提示する。

PMDA から提案した案件については、シグナル検出 (T₀₁) から製薬企業への提案 (T₀₂) までに費やした期間の中央値は 49 日 (四分位範囲 : 0-362 日)、提案 (T₀₂) から措置 (T_{end}) までの中央値は 84 日 (四分位範囲 : 63-161 日) であった。一方、製造販売業者から提案した案件については、提案 (T₀₂) から措置 (T_{end}) までの期間の中央値は 77 日 (四分位範囲 : 62-116 日) であった。

また、全 144 案件の提案 (T₀₂) から措置 (T_{end}) までの期間に関して、案件の緊急性の観点からの添付文書の改訂項別に層化解析した結果、もっとも緊急性の高いとされる「警告」の項の改訂作業では中央値 48 日間 (四分位範囲 : 13-97 日)、その他の項の改訂作業では 84 日 (四分位範囲 : 63-137 日) となり、「警告」の項の改訂作業は、その他の項の改訂作業の半分の期間で措置に至っていた。

Table 1. Distribution of time durations from signal detection (T₀₁) to tentative decision (T₀₂) and from T₀₂ to regulatory action (T_{end})

Duration	Number of Safety issues	Length of time (days)					
		Minimum	25 th percentile	Median	75 th percentile	Maximum	
T ₀₁ -T ₀₂	PMDA-initiated safety issues	69 ^a	0	0	49	362	1106
T ₀₂ -T _{end}	Total safety issues	144	13	63	84	136	481
	Initiator						
	PMDA ^b	72	13	63	84	161	481
	Sponsor ^c	72	39	62	77	116	362
	Section of label modified						
	Warning	6	13	33	48	97	200
	Others	138	27	63	84	137	471

- a. Data for T₀₁ were missing for 3 safety issues
- b. Time involving discussions with sponsors and external experts from tentative decision to regulatory action
- c. Time from sponsor application for consultation to regulatory action

PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

This table is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26, 1314-1320 (2017).

2-1-4. 考察

1) 対象案件の特徴の整理

本研究では、日本における安全性監視体制の実態を把握することを目的として、2012年の1年間に、MHLWからの通知に基づき添付文書改訂の措置に至った144案件を対象として、その特徴を整理した。

薬効分類別の集計結果において、改訂頻度が高い医薬品として上位を占めた抗菌薬や精神神経系薬は、IMSのデータから2012年の日本市場における売上ランキング上位に入っており²²⁾、使用頻度の高い医薬品であると考えられた。

副作用分類別の集計結果において、一位の免疫系の副作用に含まれていた事象名はアナフィラキシー/アナフィラキシーショック等であった。また、二位の胆肝系の副作用に含まれていたのは肝機能異常等であった。これらの事象はいずれも医薬品の副作用として代表的な事象として知られているため、臨床現場において医薬品の曝露と有害事象発生との因果関係が疑われ、自発報告もされやすく、その結果、改訂にも至りやすいと考えられた。なお、2001年から2010年に発売された新医薬品を対象として、それらの製品で市販後に新たに措置が取られた副作用を集計した先行研究における一位、二位は、今回の結果と一致していた²³⁾。

措置の根拠情報源の集計結果は、自発報告が大半を占めていたことから、自発報告が安全性監視の要であったことが定量的に示された。また、観察研究が6件(3.7%)であったが、この内訳としては研究論文が5件、使用成績調査が1件であり、いずれも一次データによるものであり、医療情報データベースを活用した調査・研究は安全対策措置の根拠には含まれていなかった。

発売経過年数(発売開始から措置まで)の集計結果では、中央値が8年となっていた。日本では、新薬の承認後に再審査期間制度があり、一般的に、製薬企業は新薬の承認から8年間に蓄積された当該医薬品に関する情報を元に再審査申請をし、PMDAが当該医薬品のリスクとベネフィットのバランスについて評価するというものである²⁴⁾。再審査期間が8年間であることを踏まえると、安全対策措置全体のうちの半数が再審査期間後の措置であったことは、再審査期間が終了した後においても、未知の副作用が発見される可能性が十分にあり、医薬品のライフサイクルを通じたリスクマネジメントの重要性が示唆された。なお、

このことは、海外先行研究^{16,17,18)}においても指摘されており、世界共通事項であると考えられた。なお、8年以上経過後にしか措置が取られていない副作用として先天性異常があった。これは、医薬品の曝露を受けてから先天性異常が発生するまでの時間がかかることが、副作用として発見されるまでに時間がかかる原因であると考えられた。また、8年以上経過してから措置がとられることが多かった副作用として心血管系事象があった。心血管事象は、Mayboomらによる副作用の定義に従うとタイプCの副作用に該当すると考えられた。Mayboomらが定義したタイプCの副作用とは、薬の治療対象となる集団で元々ある程度の頻度で発現する事象であり、薬がその頻度を高めるタイプの副作用であり、薬による影響が大きい場合も多く、個別症例の因果関係判定は困難であり、対照群との比較でしか因果関係が特定できないと言われている²⁵⁾。したがって、自発報告に依存した安全性監視体制下では、副作用として発見されるまでに時間を要したと考えられた。

措置の提案者の集計結果は、PDMAからの提案と製薬企業からの提案が半数程度であり、いずれも能動的に措置の提案を行っていることが確認された。これは米国においても同様の結果であった¹⁷⁾。

2) 対象案件のシグナル発見から措置に至るまでに要した期間

措置までに経過した時間の集計結果では、PMDAから提案した案件については、製薬企業への提案(T₀₂)から措置(T_{end})までの中央値は約12週間(84日；四分位範囲63-161日)となっていたが、通常、PMDAと製薬企業との面会日の日程調整で1週間程度、MHLWからの通知発出の事務手続き期間等で2週間程度が費やされるため、作業期間としては実質9週間程度と考えられた。その他にも作業期間に与える影響が大きい要因として、添付文書改訂の是非を問うための有識者会議の開催スケジュール(5週間置きに開催)等が考えられた。

措置の緊急性の高さ別に作業期間を集計した結果では、最も緊急性の高い措置である「警告」の項の改訂では、中央値が48日と、その他の項での84日の約半分の期間で作業されていることが示された。その一方で、作業期間が長かった案件を精査したところ、既に類似の事象に関する注意喚起が添付文書上に記載されているなど、比較的緊急性が低いものであったことから、PMDAにおける

限られた人員で、緊急性の高いものから対応しているという状況が本結果から確認された。

なお、作業期間が長かった案件は、ジェネリック製品が販売されている有効成分に関する案件であることも確認された。つまり、関連する製薬企業の数も、処方されている患者も多いため、措置範囲の決定が慎重に行なわれていた。ただし、根拠情報はいずれも自発報告のみであり、報告がない製品については報告が蓄積されるまで検討結果が得られないこと等が、措置がとられるまでの作業期間延長の要因になっていたと考えられた。このような案件において、2012年当時に医療情報データベースが活用できれば、ジェネリック医薬品を含む全ての該当する製品について横断的に分析が可能となるため、自発報告を待たずに済む分だけ、措置の要否の検討に要する期間の短縮に繋がる可能性があると考えられた。

本研究の結論として、自発報告が PMDA における添付文書改訂の意志決定の中心的役割を果たしていることが示された。その一方で、自発報告されにくいためにシグナルとして発見されるまでに時間を要する案件や、シグナルとして発見されても、自発報告だけでは安全対策措置の意思決定が困難な案件においては、医療情報データベースを活用した疫学評価体制の導入により、改善される可能性が考えられた。なお、シグナル発見から措置に至る期間について調査した研究は本研究が世界的に初めてであり、将来的に医療情報データベースが導入され、同様の研究が実施される際には、安全性監視体制における作業期間の適切性や改善度の判定基準として、本結果が活用されていくことが期待される。

2-2. 医療情報データベースを用いた Nested Case Control (NCC) 研究

2-2-1. 背景

抗精神病薬は主に統合失調症の治療に用いられる他、不安症、躁病等の精神疾患の治療にも用いられている。抗精神病薬は、ドパミン D2 受容体拮抗作用を持つ定型抗精神病薬（第一世代抗精神病薬）と、ドパミン D2 受容体拮抗作用に加えてセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有する非定型抗精神病薬（第二世代抗精神病薬）の 2 種類に大別される。

定型抗精神病薬については、2000 年に Zornberg らが報告した、1990-1998 年の 8 年間の英国 UK-based General Practice Research Datalink (CPRD) を用いた 60 歳未満を対象とした研究において、非曝露患者に比べて、曝露患者では、VTE リスクが 7.1 倍 (95%信頼区間 Confidence Interval, CI: 2.3-21.97) という結果であった²⁶⁾。一方、2002 年の Ray らの報告では、高齢者を対象とした研究において、定型抗精神病薬による VTE リスク上昇は見られなかった²⁷⁾。2000 年代以降、非定型抗精神病薬の処方が増加し、定型と非定型の抗精神病薬を含めた研究が報告されるようになり、2005 年の Liperoti らの報告では、高齢者を対象とした研究において、定型による VTE リスク上昇は見られず、非定型ではリスクが 2 倍 (95%CI: 1.5-2.7) という結果であった²⁸⁾。また、それとは逆に、2007 年の Lacut らの報告では、18 歳以上を対象とした研究において、定型ではリスクが 4 倍 (95%CI: 2.1-8.2) であったのに対し、非定型ではリスク上昇は見られなかった²⁹⁾。2009 年に英国の薬事規制当局 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) が公表した報告書において、英国における自発報告データ (Yellow card data) や世界中の公表論文をレビューした結果、抗精神病薬は VTE リスクを上昇させる可能性がある」と結論づけられている一方で、定型と非定型との VTE リスク違いについては依然として情報が不十分であると述べられている³⁰⁾。この報告書が公表された後も、観察研究 5 本と³¹⁻³⁵⁾、メタアナリシス 2 本^{36,37)}、レビュー論文が 3 本³⁸⁻⁴⁰⁾ であるが、それらの結果には幅がある。Parker らの研究³³⁾ では、英国の QResearch primary database を用いた NCC 研究において、非曝露に比べて曝露 (過去 24 か月以内) があつた患者での VTE 発生は 1.32 倍 (95%CI: 1.23-1.42) であつた。サンプルサイズはケース 25,532 人とコントロール 89,491 人と非常に大きいものであつたが、アウトカム定義に VTE

のリスク因子を持つ患者や 100 歳までの高齢者が含まれる等、他の研究よりも広域なアウトカム定義が用いられていた。Zheng らによるメタアナリシスでは³⁶⁾、調整オッズ比が 2.39 (95%CI: 1.71-3.35)、また、Chapelle らのメタアナリシスでは³⁷⁾、調整オッズ比 1.84 (95%CI: 1.39-2.44) と報告されており、両研究において、抗精神病薬による VTE リスク上昇傾向が見られている。これらの先行研究において、定型及び非定型の両方の抗精神病薬服用と VTE 発生の関連が見られているものの、総じて相対リスクの値がそれほど高くなく、用量反応関係についても十分に確認されていない。

以上のことから、抗精神病薬と VTE との関連について、更なる根拠に資する情報を得るため、2000 年の Zornberg らの研究で用いられた CPRD の最新のデータを用いて、非定型を含めた研究を実施することとした。更に、本研究では、VTE 発生のリスク因子となり得る多くの除外条件を用いることで特発性の VTE のみを対象とし、先行研究で問題となっていたバイアスや交絡を排除することとした。さらに、従来の研究で個々に検討され、断片的な情報として報告されてきた、直近の曝露と過去の曝露の区別、定型と非定型の区別、成分別、1 日投与量別、期間別における層化解析を同時に 1 つの研究対象集団において実施することにより、抗精神病薬の曝露による VTE 発生への影響を一元的かつ多角的に評価することとした。

2-2-2. 方法

1) データソース

英国の一般開業医 (General Practice, GP) による診療記録データが集積されている CPRD を用いた。CPRD は 1987 年よりデータの集積が開始されており、英国在住の 800 万人の患者データが、CPRD と契約を交わしている特定 GP を介して登録されている。その運営は英国規制当局の MHRA が行っている。CPRD に含まれる情報は、患者背景情報 (喫煙状況、血圧、体重、身長、等) のデータ他に、日常診療における処方データ、診断データ、更には、専門医への紹介記録、入院記録等も含まれる。処方データには、処方日数、用法・用量が含まれる。診断名は Read code、医薬品名は Multilex code に従って入力されている。CPRD における専門医への紹介記録や入院記録については、実際に GP のに保管されてい

る紙ベースの記録との照合した大規模なバリデーション研究において、90%以上は適切に CPRD に格納されていることが確認されており、研究に使用するのに十分な品質であると言える⁴¹⁻⁴³。

2) 研究デザインと対象コホート

本研究では NCC デザインを用いた。対象コホートは 1998 年から 2012 年の間に少なくとも 1 度は抗精神病治療 (Table2 参照) を受けたことある患者とした。対象コホートを統合失調症の患者に限定することによる利点は 2 つあり、1 つは、統合失調症による VTE 発生への影響を排除することできること、2 つめに、対象コホートにおける曝露頻度を高くすることで、非曝露に対する曝露の影響を効率よく評価することができるようになるというメリットがある。

Table2. Categories of antipsychotic drugs

Class	Chemical structure	Drug	Potency
Typical	Phenothiazines	Chlorpromazine	Low
		Methotrimeprazine	Low
		Pericyazine	Low
		Promazine	Low
		Thioridazine	Low
		Fluphenazine	High
		Perphenazine	High
		Prochlorperazine	High
		Trifluoperazine	High
		Thioxanthenes	Clopenthixol
	Flupentixol		High
	Zuclopenthixol		High
	Other*		Pimozide
		Haloperidol	High
Benperidol		High	
Sulpiride		Low	
Atypical		Amisulpride	
		Aripiprazole	
		Clozapine	
		Olanzapine	
		Quetiapine	
		Risperidone	

*Pimozide = diphenylbutylpiperidine derivatives; sulpiride = benzamides; haloperidol = butyrophenones; benperidol = butyrophenones.

This table is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 23, 1168-1175 (2014).

3) ケース定義

対象コホートから、1998年から2012年の間に、特定性VTE（深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis, DVT あるいは肺塞栓症 pulmonary embolism, PE）を発生した20歳～59歳までの患者を特定した。高齢者を含まない成人とした理由は、VTE発生に寄与し得る要因を出来る限り排除するためである。また、特発性VTEの発生の定義は、初回の診断名（VTE, DVT, PE）と同時に抗凝固薬の処方または死亡の記録があった症例とした。抗凝固薬の処方、VTE診断時に必ず必要とされる治療であり、処方記録を定義に含めることで、VTE発生をより確実に特定することが出来るためである。VTEの初回診断日を **Index date** として定義し、**Index date** よりも前に1年以上の医療記録があることを必要条件とした。

上記のケース定義及び必要条件に合致したケース候補のうち、**Index date** 前の3か月間に、VTE発生に寄与する可能性のある因子がある患者（下肢部の負傷、手術、重度の外傷、妊娠）を除外した。また、**Index date** 前に、一度でも、癌（メラノーマ性皮膚癌を除く）、腎障害、てんかん、1型糖尿病、多発性硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、その他心血管系疾患、アルコール乱用、薬物乱用、ダウン症候群、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、間接リウマチ、強直性脊椎炎、その他脊椎障害、乾癬性関節炎、血液凝固障害（過去の抗凝固薬処方を含む）、嚢胞性線維症、抗リン脂質抗体症候群の記録がある患者は除外した^{44, 45}。

患者の **Index date** 前の記録のレビュー作業は、抗精神病薬の曝露状況をマスクした上で、少なくとも2名以上の研究者による目視で行った。

4) コントロールの選択

対象コホートから、1ケースに対して最大で4名のコントロール候補を、**incidence-density sampling**（VTE発生前のケースもコントロールになり得る）を用いてランダムに選択した。マッチング因子は、年齢（±3歳）、性別、GP、日付（コントロールに同じ **Index date** を付与）、**Index date** 前の医療記録が存在する期間とした。選ばれたコントロール候補に対して、ケース同じ除外基準を適用した。

5) 曝露の定義

各ケース及び各コントロールに対して、Index date 前の抗精神病薬の曝露の有無の確認を行った。曝露の有無の区分として、Index date のどれくらい前の曝露だったかという情報を踏まえて、「処方中」(Index date 直前 60 日以内の処方あり: Current use)、「処方後」(Index date 前 61 日以上 120 日以内の処方あり: Recent use)、「非曝露」(Index date 前の処方なし、または、Index date より 121 日以上前の処方あり: Non-use) に分類した。なお、事前解析において、Past use (Index date より 121 日以上前の処方あり) も設定していたが、Index date 前に一度も処方がない患者と結果に違いが見られなかったため、最終の解析では Past use を非曝露として解析を行った。

曝露期間の長さの影響を検討するため、処方中の患者を、Index date 前の抗精神病薬の曝露期間の長さに基づき、new user (抗精神病薬の初回処方日から 30 日以内) と、long time user (抗精神病薬の初回処方日から 30 日以上) に分類した。

定型と非定型との影響の違いを検討するため、処方中の患者を、Index date 前 60 日以内に処方された抗精神病薬の種類に基づき、定型、非定型、併用に分類した。

1 日量による影響の違いを検討するため、処方中の患者を、Index date 直前に処方された抗精神病薬の両量をクロルプロマジン等価換算⁴⁶⁻⁴⁹⁾した 1 日量に基づき、定型と非定型で別々に、low dose (100 mg 未満) と、high dose (100 mg 以上) に分類した。

成分による影響の違いを検討するため、処方中の患者を、Index date 直前に処方された抗精神病薬の成分に基づき、成分ごとに分類した。

力価による影響の違いを検討するため、処方中の患者を、Index date 直前に処方された抗精神病薬の力価に基づき、成分ごとに分類した。

6) 共変量

VTE のリスク因子と考えられる要因を調整するため、喫煙状態 (喫煙歴なし、喫煙歴あり、喫煙中、不明)、Body Mass Index (BMI: 18.5 未満、18.5-24、25-29、30 以上、不明)、高血圧、高脂血症、静脈炎、統合失調症、双極性障害、鬱、その他精神病の既往について、Index date 前の情報を共変量として用いた。また、VTE リスクが知られている併用薬による影響を調整するため、Index date 前 90

日間におけるエストロゲン製剤（低用量ピル及びホルモン代替療法を含む）の処方と、抗うつ剤の処方についても共変量として用いた。

7) 解析

はじめに、ケースとコントロールにおける背景因子の分布の偏りを確認するため、上記 6) に示した共変量について、ロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比とその 95% 信頼区間（Confidence Interval, CI）を推定した。95% CI とは、95% の確率で真の値が含まれる区間であり、本解析において区間の下限値が 1 を上まわる場合に統計学的有意と言える。

次いで、抗精神病薬の非曝露（Non-use）を対照とした時に、抗精神病薬の曝露による VTE 発生リスクが何倍になるのかを示す効果指標として粗オッズ比と調整オッズ比、及び、それぞれの 95% CI を、マッチング因子を考慮した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は、全ての共変量を回帰モデルに含めた。なお、共変量については、はじめに 1 共変量ずつ回帰モデルに入れることで、抗精神病薬と VTE の関連を示す粗オッズ比を 10% 以上変化させるかどうかを確認したところ、いずれの共変量も 10% 以上の変化を示さず、各共変量の影響は小さかったものの、影響はゼロではないという仮定のもと、全ての因子を最終の解析モデルに含めることとした。

最後に、効果指標の修飾を確認するため、年齢と性別でのサブグループ解析を実施した。

全ての解析は SAS[®] ver9.3（SAS institute 社、Cary）で実施した。

なお、本研究計画書は、英国薬事規制当局 MHRA に設置された the Independent Scientific Advisory Committee にて承認された。

2-2-3. 結果

ケース 868 症例に対してマッチングされたコントロール 3,158 症例が特定された (Figure3 参照)。ケース 868 症例中、DVT が 503 症例、PE が 365 症例であった。

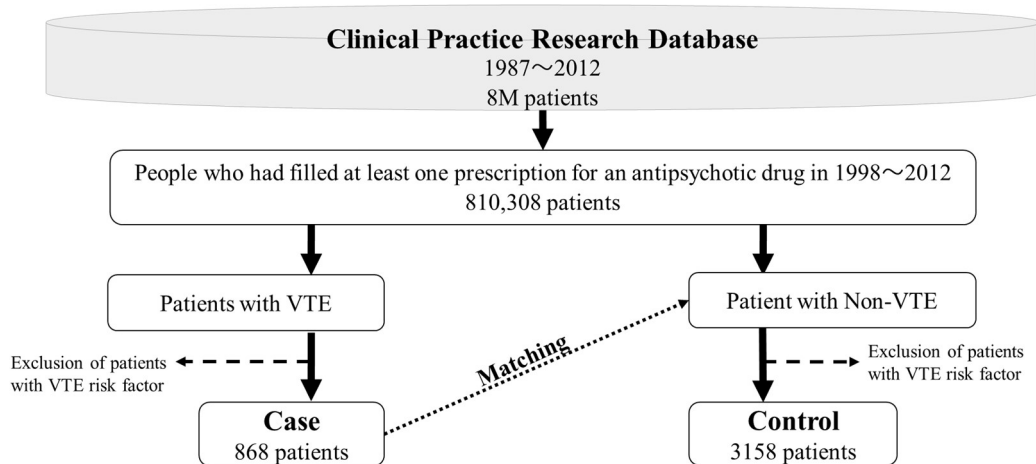


Figure 3. Flowchart of cases and controls identification

特定されたケースとコントロールにおける背景因子の分布を Table 3 に示す。性別と年齢はマッチング因子であるためケースとコントロールで分布は一致していた。女性が 66%と男性よりも多く、年齢別では 50 歳代が全体の 43.6%を占めた。ケースにおいて、コントロールに比べて、統計学的有意に分布が多く偏っていたのは、高 BMI 値、静脈炎の既往、抗うつ剤の服用、エストロゲン製剤の服用であった。

Table3. Characteristics and univariable odds ratio for cases and controls

	Cases		Controls		OR [95% CI]
	N= 868	%	N= 3158	%	
Sex					
Female	573	66.0	2106	66.7	NA
Male	295	34.0	1052	33.3	
Age,y					
20-29	79	9.10	285	9.02	NA
30-39	175	20.2	622	19.7	
40-49	236	27.2	884	28.0	
50-59	378	43.6	1367	43.3	
Smoking					
None	415	47.8	1497	47.4	Reference
Current	229	26.4	850	26.9	0.98 [0.81-1.18]
Former	168	19.4	618	19.6	0.98 [0.80-1.21]
Unknown	56	6.45	193	6.11	1.07 [0.76-1.50]
Body mass index,kg/m ²					
<18.5	10	1.15	47	1.49	1.12 [0.56-2.27]
18.5 - 24.9	200	23.0	1106	35.0	Reference
25.0 - 29.9	221	25.5	851	27.0	1.45 [1.17-1.79]
≥ 30.0	314	36.2	672	21.3	2.62 [2.14-3.22]
Unknown	123	14.2	482	15.3	1.36 [1.04-1.77]
Medical history					
Hypertension	113	13.0	365	11.6	1.16 [0.92-1.47]
Hyperlipidemia	48	5.53	170	5.38	1.04 [0.74-1.46]
Phlebitis	67	7.72	52	1.65	5.13 [3.51-7.49]
Schizophrenia	35	4.03	152	4.81	0.75 [0.50-1.12]
Bipolar disorder	14	1.61	44	1.39	1.13 [0.61-2.09]
Depression	336	38.7	1244	39.4	0.97 [0.82-1.14]
Other psychosis	24	2.76	90	2.85	0.94 [0.59-1.50]
Current comedication use					
Anti-depressant drugs	180	20.7	558	17.7	1.22 [1.00-1.47]
Oral contraceptives *	87	15.2	134	6.36	2.88 [2.11-3.92]
Hormonal replacement therapy *	78	13.6	245	11.6	1.28 [0.95-1.72]

OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable

*Among women

This table is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 23, 1168-1175 (2014).

(Modification; all results are rounded to no more than three significant figures.)

非曝露と比較したときの精神病薬曝露における VTE 発生に関する調整オッズ比の結果を Table 4 に示す。

「処方中」における調整オッズ比は 1.26 (95%CI: 0.97-1.63) となり、抗精神病薬の曝露中の患者での VTE リスクは非曝露患者と比較して 1.26 倍、95%信頼区間の下限值は 1 に近いものの超えておらず、統計学的有意性は見られなかった。また、「処方後」における調整オッズ比は 1.04 (95%CI: 0.65-1.67) となり、曝露後 2~4 か月経過している患者での VTE リスクは非曝露とほぼ同等であった。

「処方中」に該当した集団を、処方期間別に層化した結果では、処方開始から 30 日以内だった新規処方患者 (Current new use) の調整オッズ比は 3.21 (95%CI: 1.67-6.29) となり、新規処方患者は非曝露患者と比較して 3.21 倍の VTE リスクを示し、信頼区間の下限值も 1 を超え、統計的にも有意であった。一方、処方開始から 30 日以上経過していた患者 (Current long term use) の調整オッズ比は 1.09 (95%CI: 0.82-1.44) となり、非曝露とほぼ同等の VTE リスクであった。

「処方中」に該当した集団を、定型と非定型に層化した結果では、定型処方中患者での調整オッズ比が 1.28 (95%CI: 0.93-1.75)、非定型処方中患者で 1.20 (95%CI: 0.77-1.86) となり、いずれの患者においても、VTE リスクは非曝露と比較して、1.2 倍程度であった。

「処方中」に該当した集団を、成分別に層化した結果では、定型抗精神病薬のプロクロルペラジンの調整オッズ比は 2.18 (95%CI: 1.47-3.25) となり、プロクロルペラジン処方中の患者は、非曝露患者に比べ、VTE リスクが 2.18 倍、統計学的にも有意な値であった。プロクロルペラジン、リスペリドン、クロルプロマジン、オランザピン以外の成分については件数が少なく、成分単位での解析が不可能であった。リスペリドンの調整オッズ比は 1.83 (95%CI: 0.88-3.81) で統計学的有意性はないものの、クロルプロマジン 0.98 (95%CI: 0.35-2.77)、オランザピン 1.32 (95%CI: 0.71-2.48) よりも高い調整オッズ比を示した。

「処方中」に該当した集団のうち、定型の抗精神病薬処方患者を、更に力価別に層化した結果では、高力価で調整オッズ比 1.46 (95%CI: 1.04-2.05) となり、高力価の定型抗精神病薬処方中の患者における VTE リスクは、非曝露に比べて 1.46 倍と、統計的に有意な上昇が見られた一方、低力価では 0.70 (95%CI: 0.34-1.48) となり、VTE リスクの上昇はみられなかった。

「処方中」に該当した集団を、1 日投与量別に層化した結果では、定型抗精神病の低用量（プロクロマジン換算 100mg 未満/日）処方中患者と、高用量（プロクロマジン換算 100mg 以上/日）処方中患者における VTE リスクは、非曝露と比較して、それぞれ 1.06 倍 (95%CI: 0.59-1.89)、1.41 倍 (95%CI: 0.92-2.16) となった。一方、非定型抗精神病薬の低用量処方中、及び、高用量処方中患者における非曝露と比較した時の VTE リスクの上昇幅が、それぞれ 1.02 倍 (95%CI: 0.32-3.30) 、1.18 倍 (95%CI: 0.72-1.93) であった。

また、性別でのサブグループ解析の結果は Table 4 には示していないが、男性で 4.37 (95%CI: 1.35-14.10)、女性で 2.83 (95%CI: 1.23-6.54) であった。一方、年齢別でサブグループ解析した結果、20~39 歳での Current new use における調整オッズ比が 6.85 (95%CI: 2.46-19.05)、40 歳代では 3.69 (95%CI: 0.88-15.42)、50 歳代では 1.03 (95%CI: 0.20-5.23) となった。

Table 4. Odds ratios for venous thromboembolism associated with antipsychotic drug use by timing, duration, drug type, potency, and dose.

	Case		Control		Crude OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
	N= 868	%	N= 3158	%		
Non-Use	746	85.9	2799	88.6	Reference	Reference
Current-use (0-60days)	98	11.3	277	8.77	1.29 [1.00-1.66]	1.26 [0.97-1.63]
Recent-use (61-120 days)	24	2.76	82	2.60	1.08 [0.68-1.72]	1.04 [0.65-1.67]
Duration of drug among current users						
Current new use (0-30 days)	17	1.96	19	0.60	3.26 [1.69-6.29]	3.21 [1.64-6.29]
Current long-term use	81	9.33	258	8.17	1.12 [0.86-1.48]	1.09 [0.82-1.44]
Type of drug among current users						
Typical	61	7.03	178	5.64	1.27 [0.94-1.72]	1.28 [0.93-1.75]
Atypical	33	3.80	90	2.85	1.29 [0.84-1.98]	1.20 [0.77-1.86]
Typical and Atypical	4	0.46	9	0.28	1.74 [0.53-5.70]	1.53 [0.47-5.05]
Individual drug among current users						
Typical						
Prochlorperazine	42	4.84	74	2.34	2.11 [1.43-3.10]	2.18 [1.47-3.25]
Chlorpromazine	5	0.58	17	0.54	1.04 [0.37-2.92]	0.98 [0.35-2.77]
Haloperidol	5	0.58	13	0.41	1.44 [0.50-4.14]	1.21 [0.42-3.54]
Other Typical APs	9	1.04	74	2.34	0.42 [0.21-0.85]	0.42 [0.21-0.86]
Atypical						
Risperidone	12	1.38	23	0.73	1.75 [0.86-3.56]	1.83 [0.88-3.81]
Olanzapine	16	1.84	41	1.30	1.38 [0.75-2.54]	1.32 [0.71-2.48]
Other Atypical APs	5	0.58	26	0.82	0.62 [0.23-1.67]	0.47 [0.17-1.29]
Typical and Atypical	4	0.46	9	0.28	1.70 [0.52-5.58]	1.48 [0.45-4.88]
Typical potency among current users						
Typical						
Low potency	9	1.04	44	1.39	0.75 [0.36-1.56]	0.70 [0.34-1.48]
High potency	52	5.99	134	4.24	1.43 [1.03-2.00]	1.46 [1.04-2.05]
Atypical	33	3.80	90	2.85	1.28 [0.84-1.97]	1.18 [0.76-1.85]
Typical and Atypical	4	0.46	9	0.28	1.70 [0.52-5.57]	1.49 [0.45-4.91]
Daily dose among current users*						
Typical						
Low dose (<100mg)	16	1.04	53	1.68	1.14 [0.64-2.01]	1.06 [0.59-1.89]
High dose (≥100mg)	31	3.57	88	2.79	1.32 [0.87-1.99]	1.41 [0.92-2.16]
Unknown	14	1.61	37	1.17	1.34 [0.71-2.53]	1.28 [0.66-2.46]
Atypical						
Low dose (<100mg)	4	0.46	12	0.38	1.12 [0.36-3.51]	1.02 [0.32-3.30]
High dose (≥100mg)	27	3.11	74	2.34	1.28 [0.80-2.05]	1.18 [0.72-1.93]
Unknown	2	0.23	4	0.13	2.05 [0.38-11.2]	2.07 [0.36-11.8]
Typical and Atypical	4	0.46	9	0.28	1.75 [0.54-5.72]	1.54 [0.47-5.08]

OR, odds ratio; CI, confidence interval

*the daily dose expressed as approximate equivalents of 100mg chlorpromazine.

This table is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 23, 1168-1175 (2014).
(Modification; all results are rounded to no more than three significant figures.)

2-2-4. 考察

抗精神病薬全体としての解析において、抗精神病薬の曝露中の患者は、非曝露患者と比較して、VTE リスクが 1.26 倍となり、統計学的に有意な VTE リスクの上昇は見られず、点推定値は先行研究で報告されている範囲内の値であり、抗精神病薬全体としてのリスク上昇が僅かであることが示唆された。

服用期間別の解析において、抗精神病薬の処方開始から 30 日以内の新規処方患者は、非曝露に比べて VTE リスクが 3.21 倍 (95%CI: 1.64-6.29) と統計的にも有意な上昇が見られたが、処方開始から 30 日以上経過している処方患者では VTE リスクの上昇が見られなかった。先行研究でも新規処方者での VTE リスクの上昇が報告されているが、その影響の大きさに幅がある^{32,33,35})。この点については、ケース定義 (特発性かそうではないか) や、曝露定義 (「処方中」、「処方後」、「非曝露」等) が異なることによると考えられるが、いずれの結果も、使用開始直後のリスクが高いことを示唆しており、本結果と矛盾しない。

定型・非定型別の解析において、いずれの処方中患者も、高精神病薬全体での結果と同等の 1.2 倍程度であり、定型と非定型という区分による VTE リスクに違いはないと考えられた。なお、定型と非定型を併用処方中の患者は数が少なく、十分な検討は出来なかった。

成分別の解析において、プロクロルペラジン処方中患者では非曝露に比べて 3 倍以上の VTE リスク上昇が見られた。プロクロルペラジンの VTE リスクについては、先行研究の中で唯一 Parker らが評価しており³³)、非曝露に比べて 1.22 倍 (95%CI: 1.13-1.33) と僅かなリスク上昇が報告されている。ただし、その研究の曝露定義は、「処方中」ではなく、過去に 1 度でも使っているという定義であり、リスクが過小評価されている可能性があった。高力価のプロクロルペラジンは、英国において、統合失調症や不安症に加えて、嘔吐、吐き気、めまいにも処方される。統合失調症や双極性障害は、血液凝固のリスクを高めることとの関連が知られているが⁴⁰)、本研究におけるプロクロルペラジン処方中患者は、吐き

気、嘔吐、めまいを目的としてプロクロルペラジンが処方されていたため、統合失調症と不安症による適応による交絡はないと考えられた。なお、吐き気やめまいと VTE 発生と関連については不明である。

また、成分別の解析において、リスペリドン処方中患者では非曝露に比べて 1.8 倍となった。リスペリドンは、過去 3 つの先行研究で評価されている。Liperoti らは 2 倍のリスクと報告しているのに対し²⁸⁾、Parker の研究では 1.24 倍のリスク上昇³³⁾、Allenet の研究ではリスク上昇はないと報告されている³⁴⁾。しかしながら、これらの解析では「処方中」の患者に限定していない。また、Parker と Allenet では、癌など、VTE の重要なリスク因子を持つ患者を対象集団に含んでいるという点で、我々の研究と異なっていた。なお、本研究結果は、新規処方者に限定はしておらず、長期服用者も含めたリスペリドンの「処方中」における結果である。また、リスペリドンの「処方中」のうち、ケースの 12 人中 10 人 (83%)、コントロールの 23 人中 19 人 (83%) は少なくともひとつの精神疾患を持っており、適応による交絡の影響では説明できない。リスペリドンは、慢性統合失調症と双極性障害の患者において長期にわたり服用されるため、この結果は臨床的に重要であると考えられる。

薬理的な機序の観点から、抗精神病薬と VTE の関連を示唆する先行研究がある。定型抗精神病薬での先行研究において、血小板凝集を促進することが示唆されており、最終的には凝固性亢進に至り得る^{50,51)}。他の機序としては、抗精神病薬が間接的に高プロラクチン血症を引き起こし、それが静脈血を停滞させると言われている⁵²⁾。なお、リスペリドンの研究では、血小板凝集させないと報告されていて⁵³⁾、また、他の非定型抗精神病薬に比べて、リスペリドンは鎮静作用が少ない⁵⁴⁾。したがって、抗精神病薬による VTE 発生に関する薬理機序については更なる研究が必要である。

力価別の解析において、高力価の定型抗精神病薬処方中の患者では非曝露に比べて VTE リスクが統計的に有意に高い結果が得られたが、この高力価の定型抗精神病薬の処方中患者のうち 81%はプロクロルペラジンの処方が占めていた

ことから、本結果は高力価の定型抗精神病薬に一般化することができない。

1 日投与量別の解析では、定型抗精神病薬では低用量処方中よりも、高用量処方中のほうが非曝露と比較して高い VTE リスク上昇が認められたことから、定型抗精神病薬の処方量と VTE 発生との間には、用量反応関係がある可能性が考えられた。一方で、非定型抗精神病薬の高用量処方と低用量処方の結果から、非定型抗精神病薬では VTE リスクに関する用量反応性はない可能性が考えられた。なお、先行研究において投与量別の解析を実施していたのは Allenet らの研究のみであり³⁴⁾、抗精神病薬全体での投与量別の解析で、用量反応関係が報告されているが、定型と非定型の区別はされていなかった。定型と非定型では異なる作業機序を持つことを踏まえると、用量反応性を確認する上では、本研究のように定型と非定型との区別をした解析がより適切であると考えられた。

効果の修飾の影響を見たサブグループ解析では、年齢による効果の修飾が見られた。年齢が最も若い 20~30 代で最も高い VTE リスクの上昇が見られたのは、高齢者に比べて若い世代では VTE の背景発現率が非常に低いため、投薬による影響が見やすいと考えられる。先行研究においてこのような若年成人を対象とした研究はないものの、60 歳以上の高齢者を対象とした研究 4 つのうち、2 つはリスク上昇が見られ^{28,34)}、2 つでは見られなかった^{27,32)}。

本研究の強みは、一つ目として、CPRD を用いたことである。CPRD には患者の詳細な診察データ、処方データ、喫煙、BMI といった情報が長年追跡、蓄積されているため、思い出しバイアスが起こらない。二つ目に、VTE 発生に寄与し得るリスク因子をもつ患者を対象集団が排除したことである。これにより、バイアスが最小限に抑えられている。三つ目に、高齢者を除いた比較的若年の成人を対象としたことである。高齢者に比べて合併症や既往の背景因子が少なく、より抗精神病薬の影響が見えやすい。最後に、対象としたコホートは少なくとも一度は抗精神病薬の治療を受けたことのある患者として背景を均一としたことである。Index date 時点での精神疾患の診断の分布を確認したところ、ケース (63%) とコントロール (73%) で同程度であり、精神疾患という適応による交絡の影響

では説明できない。

本研究の限界として、ケースの人数が十分でなかったために、多くの成分において成分別の解析が出来ず、十分な検討が出来なかった。また、CPRDにおける抗精神病薬の処方期間は30～60日の間で多いが、注意深く増量していくこともあるため、実際の投与期間は処方箋どおりではない可能性がある。つまり、「処方中」と「処方後」を、処方箋どおりに分類したことで、実際は「処方後」の人が「処方中」に誤分類されている可能性がある。そこで、「処方後」と「処方中」の定義を変更した感度解析を実施したが、結果はほとんど変わらなかった。

結論として、1998-2012年のCPRDを用いて、20-59歳を対象としたNCCデザインを用いた本研究において、非曝露と比べた時の全抗精神病薬処方時のVTEリスク上昇は僅かであったが、処方開始直後1ヶ月以内の新規の処方中患者で最も高いリスク上昇が見られた。また、プロクロルペラジン処方中患者、及びトリスペリドン処方中患者でリスク上昇が見られ、定型抗精神病薬でのみ用量反応が見られた。

本研究は、抗精神病薬のVTEリスク上昇に関して、様々な先行研究で個々に評価されてきた内容を、一元的に評価するため、あらゆる交絡を排除し、妥当性を高めるデザインを用いて、最新のCPRDデータベースを使って評価した。なお、CPRDに含まれる英国人を対象とした研究結果であり、また、既存の全ての先行研究は日本人以外を対象としている。これは、これまで日本に、このような薬剤疫学研究を実施できる大規模な医療情報データベースが存在せず、医薬品の曝露と有害事象との関連を定量的に評価できる手段がなかったためである。しかし、ここ数年、日本でも薬剤疫学研究に利用可能な各種医療情報データベースが普及しつつあることから、今後は、日本人を対象とした薬剤疫学研究が実施されることで、より科学的な評価が可能となることが期待される。

2-3. 薬事行政機関における薬剤疫学評価体制の導入に向けた研究

2-3-1. 背景

自発報告は医薬品の安全性監視の要であるものの、限界も知られている。欧米諸国では、その限界点を補うアプローチの 1 つとして医療情報データベースを用いた薬剤疫学手法が活用され、FDA や EMA の規制当局における安全対策措置に繋がっているものの、日本の規制当局（PMDA）では導入されておらず、研究 1 の結果で示されたように、自発報告や研究論文等の従来型の安全性監視に大きく依存してきた。したがって、日本における医薬品の安全性監視の強化のため、PMDA での安全対策業務に医療情報データベースの疫学評価体制を導入することを目的として、2009 年から 5 カ年計画の MIHARI Project を立ち上げた（Figure 4）。

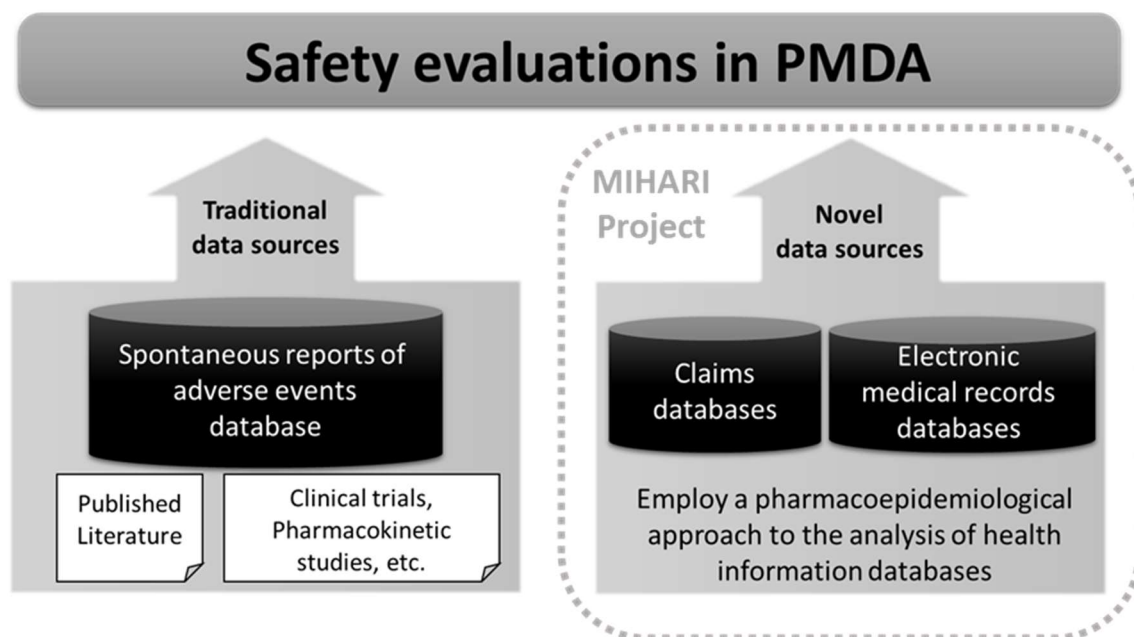


Figure4. New drug safety assessment framework in PMDA

This figure is excerpted from Pharmacoepidemiol Drug Saf. 25, 854-859 (2016)
(Modification; the term of "MIHARI Project" is added into the original figure.)

2-3-2. 方法

1) 各種データベースへの accessibility を構築

日本国内に存在する、薬剤疫学研究に利用可能なデータベースについて、各種手続きを経て、利用可能な環境を構築した。

2) 各種データベースの特性評価

各データベースの特性を把握しておくことが重要であるため、各データベースの概要と、研究に用いる際に留意すべき長所と短所をとりまとめた。その際に検討した観点としては、データの情報源、データベース保有者、データ集積期間、患者の人数、患者の特徴、患者個人単位での追跡性、調査可能な医薬品の範囲、調査可能な医薬品の範囲、調査可能な有害事象、等であり、これらの観点について、データベース保有者から提供された資料や各種試行調査を通じて確認を行った。

3) アウトカム定義のバリデーションスタディ

医療情報データベースはもともと診療目的で入力されているデータであるため、研究に必要なアウトカム(有害事象)の情報が入力されているとは限らない。特に、レセプトデータは保険請求のためのデータであることから、その傷病名は、検査を実施するために付けられた傷病名であることも多く、検査の結果、実際にはその病気ではない場合でも、その病名が付与されていることがある。したがって、レセプトデータの傷病名情報は、必ずしも妥当性が高い情報とは言えない。そこで、医療情報データベースを用いた薬剤疫学研究では、評価したいアウトカムを特定するため、傷病名だけでなく、そのために行われた治療介入(処方、検査、手術、等)の情報も組み合わせた「アウトカム定義」を作成する。また、そのアウトカム定義が、どの程度、妥当性が高いかを検証するために、アウトカム定義のバリデーションスタディを別途実施することが推奨されている³⁾。バリデーションスタディとは、レセプトデータからアウトカム定義を用いて特定されたケース候補となる患者について、レセプトデータ以外の情報源(ゴールドスタンダード)を確認することで真の患者かどうかの判定を行い、ケース候補の患者

数を分母、真の患者を分子とした陽性的中度 (Positive Predictive Value, PPV) を算出することにより、そのアウトカム定義の妥当性を示す研究のことである³⁾。

MIHARI Project では、検査値で定義できる疾患である脂質異常症のアウトカム定義についてバリデーションスタディを試行的に実施した。バリデーションスタディには、ゴールドスタンダードと用いるレセプトデータ以外の情報が必要であることから、検査結果値や院内カルテ (医師による自由記載欄の情報等) との突合が可能な Electronic Medical Record (EMR) データベースを用いた。はじめに、アウトカム定義候補を作成した。定義候補には、レセプトデータで取得可能な傷病、処方、診療行為を組み合わせた。傷病名として脂質異常症関連病名 (国際疾病分類第 10 版コード ; International Classification of Diseases, ICD10 で指定)、処方として脂質異常症治療薬を (薬価基準収載医薬品コード ; YJ コードで指定)、さらに、診療行為として生活習慣病管理指導や血液検査等の実施 (HOT コードで指定) を含めた 6 パターン (傷病のみ、処方のみ、傷病&処方が同月、傷病&診療行為が同月、処方&診療行為が同月、傷病&診療行為&処方が同月) を作成した。そのアウトカム定義候補を使って、EMR データ内のレセプトデータを対象とした検索を行い、ケース候補となる患者を特定した。そのケース候補について、EMR データに含まれる検査値データを確認し、真のケースか否かを判定した。真のケースの判定基準は、診療ガイドライン⁵⁵⁾に示された脂質異常症診断基準に基づき、「血中 Low-Density Lipoprotein (LDL) ≥ 140 mg/dL または 血中 How-Density Lipoprotein (HDL) < 40 mg/dL または 血中トリグリセリド ≥ 150 mg/dL」とした。最後に PPV を算出した。なお、本研究計画書について各病院における倫理審査委員会の承認を得た。

4) 各種疫学デザインを適応した薬剤疫学研究の試行

各種データベースを活用し、様々な研究デザイン、統計解析手法を用いた試行調査を実施した (Table 5 参照)。薬剤疫学研究の用途は大きく 3 通りに分けられ、処方実態調査、対照群を置いた副作用リスクの評価、安全対策措置の影響評価があり、それぞれの用途において実施できそうな調査テーマを、過去に安全対策措置がとられた既知の副作用や懸念事項から選択した。選択された各調査テ

マの特徴に合わせて、データソースとして適切な各種データベースを選択し、また、適切な調査デザイン、解析手法を用いて実施した。なお、全ての研究計画書について病院の倫理審査委員会で承認を得た。

事例として、非定型抗精神病薬と脂質異常症との関連を **Sequence Symmetry Analysis (SSA)** を用いた試行調査の方法を以下に示す。

SSA とは、「医薬品の使用 (曝露)」と「特定の事象 (アウトカム)」との関連を、それらを両方経験している人のみを対象とし、そ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 つである。発生順序が「曝露⇒アウトカム」の患者数を、「アウトカム⇒曝露」の順で発生した患者数で割った粗順序比 (**Crude Sequence Ratio, CSR**) と、その粗順序比を、調査期間中の曝露およびアウトカム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調整順序比 (**Adjusted Sequence Ratio, ASR**) を算出する。これらの値により曝露とアウトカムとの関連の評価が可能となる。このうち「調整順序比」は、発生率比と理論的に等しくなることが知られている⁵⁶⁾。

本試行調査では、曝露となる統合失調症患者の治療も、アウトカムとなる脂質異常症の治療も、クリニックで実施されることが多い疾患であり、また、それぞれ別の診療科のクリニックでの治療が行われる可能性が考えられたことから、施設横断的に追跡可能な、健康保険組合のレセプトデータ (2005-2013 年、約 200 万人分) を用いた。

曝露を非定型抗精神病薬の新規処方 (アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピルフマル酸塩、クロザピン、ゾテピン、パリペリドン、ブロナンセリン、ペロスピロン塩酸塩水和物及びリスペリドンの処方)、アウトカムを高脂血症や高トリグリセリド血症などの脂質異常症の発現 (アウトカム定義は脂質異常症治療薬の新規処方) とした。新規処方の定義は、調査期間中の最初の調剤であり、かつ過去 90 日以内に当該医薬品の調剤が無いと確認できる場合とした。対象者は、調査期間中にいずれかの非定型抗精神病薬及び脂質異常症治療薬の初回処方を受けた人とした。各対象者における非定型抗精神病薬の初回処方日と、脂質異常症治療薬の初回処方日の前後を比較し、**ASR** 及びその **95%CI** を算出した。なお、非定型抗精神病薬と脂質異常症治療薬の初回処方日が同日の場合、曝露と

イベントの前後関係が特定できないため、SSA の対象者から除外した。

Table 5. List of pilot studies in MIHARI Project

Study type	Drugs/outcomes	Design/Analysis methods
Drug utilization study	Amantadine, Thiamazole, Paroxetine, Anti-influenza drugs, Dihydrogen phosphate Na- dihydrate, anhydrous phosphate dibasic Na, Biguanide, Antimicrobial agents , Doxorubicin, Sorafenib, Heparin, Amiodarone	✓ Cross-sectional designs
Estimation of relative risk	Steroids and osteoporosis Sitagliptin and acute renal failure Vancomycin and liver dysfunction Thiazide diuretics and abnormal glucose metabolism Anti-psychotic drugs and abnormal glucose metabolism Anti-psychotic drugs and Parkinsonism Interferon preparations and depression Olanzapine and lipid abnormalities	✓ Cohort design+Propensity Score ✓ NCC design ✓ Sequence symmetry analysis ✓ Self controlled case series
Analysis for effect of regulatory action on clinical cites	Sitagliptin (combination use with SU) Amantadine (contraindications to dialysis patients) Thiamazole (blood tests) Paroxetine (prescription limit to under 18 years old) Anti-influenza drugs (prescription limit to under 18 years old) Dihydrogen phosphate Na- dihydrate, anhydrous phosphate dibasic Na (combination of warning drug) Sorafenib (the blood ammonia level test) Amiodarone (thyroid function tests)	✓ Interrupted time series design ✓ Segment regression analysis

5) 安全性監視における医療情報データベース活用の整理及び組織体制の整備

PMDA における安全性監視体制の大きな流れである、シグナル検出、シグナル強化、安全対策措置の決定、その後のモニタリングの中で、医療情報データベースの活用の位置づけについて、MIHARI Project を通じて実施してきた各種試行調査結果を踏まえて整理を行った。

また、PMDA において各種医療情報データベースの用いた検討をしているのは、医療情報活用推進室の疫学担当であり、市販後医薬品の添付文書の改訂を実施している安全部門や、承認審査をしている審査部門とは独立している。そこで、MIHARI Project 最終年度の 2013 年より、各部門から医療情報活用推進室への解析依頼ができるよう、解析依頼にかかる標準業務手順書（Standard Operation Procedure, SOP）を作成し、各部門担当の疫学担当窓口を設け、各部門への説明会を実施した。

2-3-3. 結果

1) 各種データベースへの accessibility を構築

- National Claim Database (National claims Database; NDB)
 - 厚生労働省の保険局が保有する全国民のレセプトデータ
 - 厚生労働省医薬食品局安全対策課が保険局にレセプト情報等の利用申請を行い、有識者会議における審査を経てデータを入手し、PMDA が解析実施
- 健康保険組合レセプトデータ
 - 日本医療データセンター (Japan Medical Data Center; JMDC) が保有する、複数の健康保険組合に加入する約 200 万人の被保険者のレセプトデータを集約したデータベース
 - JMDC より提供されたデータセットを入手し、PMDA が解析実施
- 病院保有の DPC (Diagnosis procedures combination) データ
 - ニッセイ情報テクノロジー株式会社 (以下、ニッセイ) が保有する、約 200 施設の契約病院の DPC データを集約したデータベース
 - ニッセイが解析を行い、PMDA は結果のみ入手
- 病院保有の EMR データ
 - PMDA と契約している 6 病院が保有する SS-MIX (Standardized Structured Medical Information eXchange) 形式の電子カルテデータ
 - 協力医療機関が調査に必要なデータ (一部の患者情報、病名、処方、検査結果等) のみを PMDA に提供、PMDA が解析実施

2) 各種データベースの特性評価

各データベースの概要及び長所、短所について Table 6 にまとめた。

NDBについては、国民皆保険制度のもと、日本のほぼ全国民についての2009年以降に発行されたレセプトデータが含まれているため、国保または健保に加入している限り（保険を乗り換えたとしても）、保険診療に関して連続したデータが取得できるという強みがあり、利用料は無料である。ただし、利用するためには審査で承認される必要があり、利用申請文書を多数準備する必要がある。また、民間企業は利用できず、解析に適したテーブルにするためにはデータクリーニングが必要といった面もある。

健康保険組合レセプトデータベースについては、ある一つの健康保険組合に加入している限り、保険診療に関して連続したデータが取得できる。解析に適したテーブルで提供を受けられ、また、レセプト以外に健康保険組合が保有する情報として健康診断の情報も利用可能である。一方で、NDB に比べて規模は小さいという限界はある。

病院保有のDPCデータベースについては、レセプトデータに比べて患者背景情報（BMI、喫煙、妊娠等）といった詳しい情報が含まれる。一方、DPC 導入病院における入院中の情報しか含まれないため、追跡性に限界がある。

病院保有のEMRデータベースについては、レセプトデータやDPCデータの他に、検査結果値のデータが含まれること、また、病院内の元のカルテに戻れるという強みがある。一方、各病院との契約手続きが必要であることや、当該病院以外での診療情報は得られないため追跡性に限界がある。

Table 6. Characterization of data sources used in the MIHARI Project

Data source/database proprietor	Patients/data availability (years)	Strengths	Limitations
National Claims Database (NDB)/ Ministry of Health, Labour, and Welfare	Almost the entire population of Japan (approximately 120 million)/from 2009 to 2013	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Covers medical claims information for almost all Japanese people because of the universal healthcare system ✓ Longitudinal data from birth to death even if the subjects change insurers ✓ No charge for application 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Requires approval for each research question and involves a lengthy review process ✓ Many documents (protocol, security requirements, past performance, etc.) are required for approval review ✓ Researchers are not allowed to concurrently conduct multiple studies using NDB ✓ Structure of dataset is not suitable for pharmacoepidemiological studies ✓ Data are not allowed to be linked to other data sources
Claims databases from health insurance societies/commercial vendors	Approximately two million inpatients and outpatients/from 2005 to 2013	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Includes information on all treatments (inpatient and outpatient) covered by insurance that are provided to patients until the insurance plans are no longer valid ✓ Structure of dataset is suitable for pharmacoepidemiological studies ✓ Includes information on regular physical examinations (not covered by insurance) in some patients 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Few elderly people are included ✓ Covers a small proportion of the population ✓ Not available for linkage to other data
Diagnosis procedure combination (DPC) data/commercial vendors	Approximately 1.5 million inpatients in 128 hospitals/from 2010 to 2012	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Includes information on inpatient treatments covered by insurance ✓ Abundant information on patient background (including body mass index, smoking, and pregnancy status) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Frequent change of data structure (difficult to combine several years of data) ✓ Only includes inpatient data for diseases covered by the DPC system ✓ No information on treatments when patients obtain care at other hospitals ✓ Unable to conduct follow-up after discharge ✓ Not available for linkage to other data
Electronic medical records (EMR) data/ individual hospitals	Inpatients and outpatients in six hospitals/from 2007 to 2011	<ul style="list-style-type: none"> Includes laboratory test results and detailed hospital visits data ✓ Applications in outcome validation studies by reviewing original medical charts or laboratory test results 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Need to enter into contract with each hospital to use data for epidemiological studies ✓ No information on treatments when patients obtain care at other hospitals ✓ Not available for linkage to other data

This table is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 25, 854-859 (2016).

3) アウトカム定義のバリデーションスタディ

(事例) 脂質異常症のアウトカム定義のバリデーションスタディ

脂質異常症に関するアウトカム定義のバリデーションスタディを実施した結果を Table 7 に示す。脂質異常症では、傷病名、処方、診療行為の組み合わせた 6 パターンのうち、最も高い PPV を示したのは、傷病名を用いない、治療薬と診療行為を組み合わせた定義であった。

Table 7. Positive predictive values of outcome definitions for hyperlipidemia

#	Outcome definitions components			Possible cases Patients number	Tues cases	
	Diagnosis codes	Prescribed drugs	Procedures		Patients number	Positive predictive value % [95% Confidence Interval]
1	○			7,986	5,276	59.5 [58.5 – 60.5]
2		○		6,887	4,795	63.1 [62.0 – 64.2]
3	○	○		5,675	3,988	64.1 [62.9 – 65.3]
4	○		○	6,702	4,635	68.6 [67.5 – 69.7]
5		○	○	5,634	4,166	73.3 [72.1 – 74.4]
6	○	○	○	4,645	3,628	72.2 [71.0 – 73.4]

4) 各種疫学デザインを適応した薬剤疫学研究の試行

(事例) 非定型抗精神病薬と脂質異常症

調査期間中に非定型抗精神病薬処方と、脂質異常症治療薬処方の両方が認められた756人を対象者として特定した。解析結果をTable 8に示す。非定型抗精神病薬の初回処方と脂質異常症治療薬の初回処方の間隔が90日以内であった人(117人)を対象とした場合、ASRは1.61(95%CI: 1.09 - 2.39)であり、信頼区間の下限が1.0を上回っていることから、非定型抗精神病薬の使用と脂質異常症の発現に統計学的に有意な関連が見られた。一方で非定型抗精神病薬の成分別に見ると、オランザピンを使用した場合においてのみ、脂質異常症の発現との統計学的に有意な関連が見られた(ASR: 3.33, 95%CI: 1.71 - 6.98)。パリペリドン及びクロザピンについては、脂質異常症治療薬の調剤を受けた対象者がいないため、ASRを算出できなかった。

Table 8. Sequence ratios of atypical antipsychotics and hyperlipidemia

	Exposure→Outcome (patient number)	Outcome→Exposure (patients number)	Crude sequence ratio (95% CI*)	Adjusted sequence ratio (95% CI*)
Olanzapine	40	12	3.33	3.33 (1.71-6.98)
Perospirone	13	6	2.17	2.14 (0.76-6.85)
Risperidone	29	26	1.12	1.11 (0.63-1.96)
Aripiprazole	23	25	0.92	0.94 (0.51-1.72)
Quetiapine	18	23	0.78	0.79 (0.40-1.53)
Zotepine	3	1	3.00	2.97 (0.24-155.69)
Blonanserin	2	6	0.33	0.33 (0.33-1.87)

*CI: Confidence Interval

5) 安全性監視における医療情報データベース活用の整理及び PMDA 内に組織体制の整備

PMDA における安全性監視体制において、医療情報データベースの活用について Figure 5 に整理した。医療情報データベースを用いた薬剤疫学研究は、本研究 2 のように、何らかのリサーチクエスチョンがあつて始められるものが多いため、自発報告等で得られたシグナルの強化という位置づけでの用途を中心に据えた。一方、本研究 1 で示されたように、自発報告では見つけにくい副作用も多い。そこで、そのような副作用に対して、試行調査で実施した SSA のようなデザインを用いることで、データベース全体の成分と当該副作用との関連を網羅的にデータマイニングできる可能性があることから、シグナル検出に位置付けた。また、試行調査において *Interrupted time series design* を用いた安全対策措置の効果を評価することも可能であったことから (Table 5 参照)、措置後のモニタリングにおける用途にも位置付けた。

また、依頼に係る SOP を整備した結果、安全部門及び審査部門から依頼が来るようになり、主たる依頼元は安全部門であり、安全対策措置の必要性を検討する段階の医薬品についての処方実態や、その医薬品と懸念されているアウトカムとの関連を評価するコホートスタディのほか、製薬企業からの研究報告された薬剤疫学研究論文のレビュー依頼も含まれていた。一方、審査部門からの依頼内容としては、類薬の処方実態の調査依頼や、効能追加の承認審査において、既存の適応での処方実態調査依頼があつた。更に、試行調査を通じて蓄積された経験をもとに、医療情報データベースを用いた研究計画書作成、解析、報告に至るまでの SOP も整備中である。

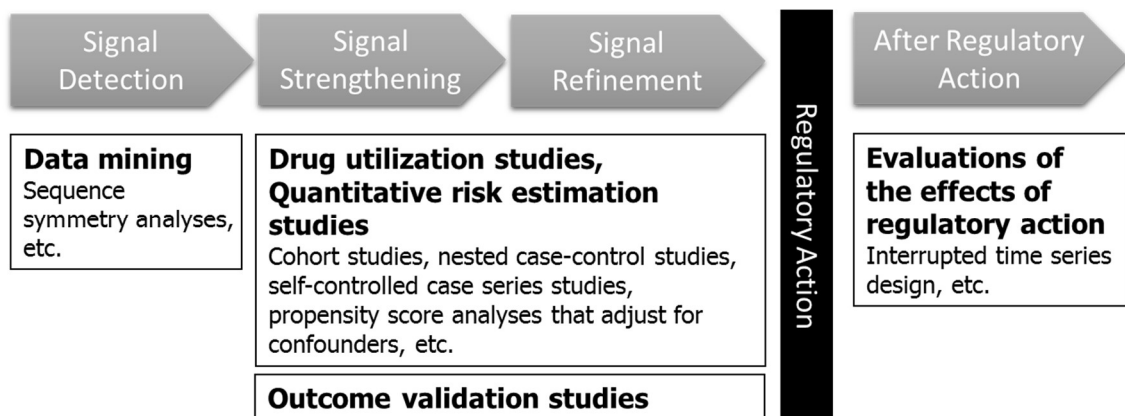


Figure 5. The drug safety assessment framework using healthcare databases.

In this novel framework, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency evaluates drug safety in Japan using electronic health information databases (such as claims data) and electronic medical records databases to complement traditional data sources (such as spontaneous reports)

This figure is excerpted from *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 25, 854-859 (2016).

2-3-4. 考察

MIHARI Project において利用したデータベースは 4 種類であったが、それぞれに含まれるデータの特徴が異なり、利用できる形態も大きく異なっていた。例えば、追跡性の観点では、健康保険組合のデータベースでは、組合に加入しているかぎり、施設横断的なレセプトデータが長期に渡って取得可能であることから、アウトカムが慢性疾患の研究テーマの場合にも利用可能であると考えられたが、一方で、病院保有の DPC データや、EMR データについては、その病院にかかっている間しか追跡できないため、対象集団として連続通院が見込めるような病態で、アウトカムとしては急性で同じ病院で治療される可能性が高い研究テーマの場合に利用価値が特に高まると考えられた。また、検査結果の値等の詳細情報の取得という観点においては、健康保険組合のデータベースや NDB ではレセプトデータしか含まれないため、検査値が必要な検討の場合には、病院保有データのほうがより適していると考えられた。

アウトカム定義のバリデーションスタディの事例として、脂質異常症の検討では、傷病名だけでは PPV が 60%未満であったが、処方と診療行為を組み合わせることで 70%程度は担保されたため、レセプトデータベースにおける傷病名だけでなく、処方や診療行為を組み合わせることで妥当性を高めることが示された。ただし、疾患の種類によって異なることも想定されるため、疾患ごとに十分な検討の上でアウトカム定義候補を作成し、バリデーションスタディを実施する必要がある。なお、米国 FDA の Mini-Sentinel で実施されたレビュー論文において、アウトカム定義の PPV が高いか低いかを判断する閾値はないものの、70%以上の PPV をもつアウトカム定義がある場合は、新たにバリデーションスタディをやる必要性が低いと言われている⁵⁷⁾。ただし、PPV は対象集団の有病割合に影響を受ける指標であることが知られており⁵⁷⁾、本研究では比較的規模の大きい病院のデータを対象にしていたことから、小規模なクリニック等も含むような他のデータソースを使った研究において、本試行調査の結果を参考にする場合には注意が必要と考えられた。また、PPV は、あくまで発生頻度を比較して算出される相対リスクを求めるという観点での妥当性の指標であり、本研究では感度を測定していないため、発生頻度を求めるという観点での妥当性に

については議論できない。

各種疫学デザインを適応した薬剤疫学研究の試行の事例として、非定型抗精神病薬と脂質異常症の関連について評価した結果、日本で製造販売承認が取得された非定型抗精神病薬のうち、オランザピンにおいてのみ、非使用時と比べて脂質異常症のリスクが約 3 倍上昇したことから、オランザピンを使用する場合は特に脂質異常症の発生に注意する必要があると考えられた。また、手法の観点において、SSA のデザインは、曝露情報とアウトカム情報のみを用いるシンプルなデザインで、かつ時間非依存性因子の調整が可能であることから、典型的な疫学デザインであるコホートデザインやNCC デザインに比べて、複数成分についての網羅的な解析がしやすいというメリットがあり、網羅的な分析が必要となるシグナル検出にも適応可能な手法であると考えられた。

試行調査を通じて、医療情報データベースを活用した薬剤疫学的評価は、安全性監視におけるシグナル検出・強化・措置後のモニタリングのいずれのステージにおいても活用可能であったことから、従来型の情報源である自発報告の限界を補う重要なツールとなり得る可能性が示された。

また、PMDA 内に医療情報データベースの活用用途を周知し、また、組織内連携の体制を整備したことにより、医療情報データベースが安全部門だけでなく、審査部門にもニーズがあることが確認された。当初、審査部門は承認審査を行っているため、審査中の新規有効成分あるいは新規適応の情報は医療情報データベースには含まれていないが、審査する上では既承認の同種同効薬の処方実態や、既存適応における処方実態の情報のニーズが高いとことがわかった。このことから、医薬品の安全性監視だけでなく、承認審査における適応範囲や用法用量を決定していく上でも、医療情報データベースが有用であると言える。

3. 結論

研究 1 では、日本の薬事行政における現状の安全監視体制の全体像を初めて示し、その情報源として自発報告が要であることが示された。また、自発報告されにくいタイプの副作用でシグナルとして発見されるまでに時間を要していたこと、また、シグナルとして検出されても、自発報告だけでは判断が難しい状況において措置の意思決定までの時間を要していたことから、自発報告以外の情報源として医療情報データベースを活用することで改善できる可能性があると考えられた。

研究 2 では、抗精神病薬の VTE リスク上昇の懸念に関して、医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究を実施することで、自発報告のような個別症例の情報だけでは得られない、非曝露と比較した時の、医薬品曝露時のリスク上昇幅を、処方期間別、成分別、投与量別といった観点から一元的に、かつ定量的評価の情報が取得でき、シグナル強化の根拠情報に資すると考えられた。

研究 3 では、各種医療情報データベースの特性に応じた様々な薬剤疫学手法を適用した試行調査を通じて、シグナル検出、シグナル強化、そして措置後のモニタリングのいずれの段階においても、医療情報データベースの活用が可能であったことから、自発報告の限界を補う情報源として活用可能性が示された。また、組織体制を整備することにより、PMDA における安全対策業務及び承認審査業務における医療情報データベースの実運用が開始された。

以上の研究により、医療情報データベースを活用した薬剤疫学手法が、従来型の医薬品の安全性監視の限界を補う重要な手法の一つとして位置付けられたことで、薬事行政における薬剤疫学評価体制を導入することができた。

4. 謝辞

本研究において、薬事行政における安全対策に関して、貴重な御指導、御助言を賜りました FDA, Office of Safety and Epidemiology, Director, Dr. Gerald Dal Pan に深く感謝いたします。

本研究において、安全対策措置内容の精査にあたり、ご尽力いただいた、医薬品医療機器総合機構 簾 貴士氏、井澤 唯史氏、岩佐 詠子氏に、深く感謝いたします。

本研究において、英国開業医データベース CPRD の利用にご協力いただき、また、貴重な御指導、御助言を賜りました、Boston University, School of Public Health Dr. Susan Sick に深く感謝いたします。

本研究において、CPRD 内の VTE 発生患者のケースレビューにおいて、御助言を賜りました Harvard Medical School, Dr. Soko Setoguchi に深く感謝致します。

本研究の環境を支えていただき、また、貴重なご指導、ご助言を賜りました、医薬品医療機器総合機構 医療情報活用推進室 宇山 佳明室長、並びに、医療情報活用推進室の皆様にご深く感謝いたします。

本研究を審査していただきました名古屋市立大学大学院薬学研究科 肥田重明教授、鈴木 匡教授、牧野 利明教授、頭金 正博教授に深く感謝いたします。

本博士論文を作成、申請するにあたりご支援いただきました名古屋市立大学大学院薬学研究科 頭金 正博教授に心より御礼申し上げます。

最後に、研究生活を支えてくれた夫、息子、娘と、学位取得を応援してくれた両親への感謝をここに表します。

5. 引用文献

- 1) World Healthcare Organization, Definition of pharmacovigilance <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/>, cited 30 December 2017.
- 2) A. S. Rogers, Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm.* **21**, 915-920 (1987).
- 3) Guidelines for Pharmacoepidemiological Studies using Health Information Databases for Drug Safety Assessments. PMDA, Tokyo (2014). <<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0032.html>>, cited 30 December 2017.
- 4) Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 356, 1255-1259 (2000).
- 5) 成川 衛. 医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究 平成 25 年度 総括・分担研究報告書 <<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201402228771611250>>, cited 30 December 2017.
- 6) 医薬品医療機器総合機構, 「ドラッグ・ラグの試算について」 <<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html>>, cited 30 December 2017.
- 7) New active substance median approval time for six regulatory authorities in 2006-2015. <<http://www.cirsci.org/june-2016/>>, cited 30 December 2017.
- 8) Fujiwara Y. Evolution of frameworks for expediting access to new drugs in Japan. *Nature Review Drug Discovery.* **15**, 293-294 (2016).
- 9) Jokura Y, Yano K, Yamato M. Comparison of the new Japanese legislation for expedited approval of regenerative medicine products with the existing systems in the USA and European Union. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* [Epub ahead of print] (2017).
- 10) Yamada T, Kusama M, Hirai Y, Arnold F, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of pharmaceutical safety - related regulatory actions in Japan: do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? *Ann Pharmacother.* **44**, 1976 - 1985 (2010).

- 11) The FDA's Sentinel Initiative. <https://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/>>, cited 30 December 2017.
- 12) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). <<http://www.encepp.eu>>, cited 30 December 2017.
- 13) Brian L. Strom, Stephen E. Kimmel, Sean Hennessy. Pharmacoepidemiology 5th edition, Wiley-Blackwell (2012).
- 14) Ministry Healthcare and Labor welfare, "Review of Administration Concerning Drug Safety" (2010) <<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=128690>>, cited 30 December 2017.
- 15) Ministry Healthcare and Labor welfare, "Sentinel Project in Japan" (2010), <<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>>, cited 30 December 2017.
- 16) Ishiguro C, Hall M, Neyarapally GA, Dal Pan G. Post-market drug safety evidence sources: an analysis of FDA drug safety communications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **21**, 1134-1136 (2012).
- 17) Lester J, Neyarapally GA, Lipowski E, Graham CF, Hall M, Dal PG. Evaluation of FDA safety - related drug label changes in 2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **22**, 302-305 (2013).
- 18) Mol PG, Straus SM, Piening S, de Vries JT, de Graeff PA, Haaijer - Ruskamp FM. A decade of safety - related regulatory action in the Netherlands: a retrospective analysis of direct healthcare professional communications from 1999 to 2009. *Drug Saf.* **33**, 463-474 (2010).
- 19) PMDA website. Outline of post - marketing safety measures. <<http://www.pmda.go.jp/english/safety/outline/0001.html>>, cited 30 December 2017.
- 20) PMDA website. Revisions of PRECAUTIONS. 2012. <<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0001.html>>, cited 30 December 2017.
- 21) Ishiguro C, Nakamura S, Matsui K. New strategy for pharmacovigilance using data - mining methods in pharmaceuticals and medical devices agency. *Jpn J Pharmacoepidemiol.* **15**, 23-30 (2010).

- 22) IMS Health Japanese top line pharmaceutical sales data. Top 10 drugs by therapeutic area. 2012. <https://www.ims-japan.co.jp/japanese/topline/dl/top_line_12YEj_.pdf>, cited 30 December 2017.
- 23) Tamura N, Ishiguro C, Matsuda T. Post - approval appending of CSARs to drug package inserts: an analysis of the types of adverse reactions and time to addition. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **24**, 166-175 (2015).
- 24) Pharmaceuticals and Medical Devices Law. Re - examination system for drug in the article 14 - 4. MHLW, (2015).
- 25) Mayboom, RHB., et al . Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety.* **16**, 355-365 (1997).
- 26) Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet.* **356**, 1219-1223 (2000).
- 27) Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* **88**, 205-209 (2002).
- 28) Liperoti R, Pedone C, Lapane K, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med.* **165**: 2677-2682 (2005).
- 29) Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, et al. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol.* **21**, 643-650 (2007).
- 30) MHRA Public Assessment Report: the risk of venous thromboembolism associated with antipsychotics (2009). < <http://www.mhra.gov.uk/safety-public-assessment-reports/CON079294>>, cited 30 December 2017.
- 31) Jönsson AK, Horváth-Puhó E, Hägg S, Pedersen L, Sorensen HT. Antipsychotics and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Clin Epidemiol.* **1**, 19-26 (2009).
- 32) Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TC, Jansen PA, van Marum RJ. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients. *J Clin Psychopharmacol.* **30**, 526-530 (2010).

- 33) Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ*. 341, c4245 (2010).
- 34) Allenet B, Schmidlin S, Genty C, Bosson JL. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 21, 42-48 (2012).
- 35) Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 33, 753-758 (2013).
- 36) Zhang R, Dong L, Shao F, Tan X, Ying K. Antipsychotics and venous thromboembolism risk: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 44, 183-188 (2011).
- 37) Chapelle C, Quenet S, Delavenne X, et al. Antipsychotics: a real or confounding risk factor for venous thromboembolism? *Pharmacopsychiatry*. 46, 36-37 (2013).
- 38) Tromeur C, Couturaud F. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 130, Suppl 1, S29-31 (2012).
- 39) Masopust J, Malý R, Vališ M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci*. 66, 541-552 (2012).
- 40) Shulman M, Jennifer Njoku I, Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Med*. 104, 175-184 (2013).
- 41) Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ*. 302, 766-768 (1991).
- 42) Jick H, Terris BZ, Derby LE, Jick SS. Further validation of information recorded on a general practitioner based computerized data resource in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1, 347-349 (1992).
- 43) Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-scaramozza C, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy*, **23**, 686-689 (2003).
- 44) Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*, **3**, 1611-1617 (2005).
- 45) Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 117, 93-102 (2008).
- 46) Sim K, Su HC, Fujii S, et al. High-dose antipsychotic use in schizophrenia: a

- comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Br J Clin Pharmacol.* 67,110-7 (2009).
- 47) Janssen B, Weinmann S, Berger M, Gaebel W. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull.* 30, 1023-1033 (2004).
- 48) Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry.* 9, 24 (2009).
- 49) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 360, 225-235. Supplementary Appendix (2009).
- 50) Boullin DJ, Woods HF, Grimes RP, Grahame-smith DG. Increased platelet aggregation responses to 5-hydroxytryptamine in patients taking chlorpromazine. *Br J Clin Pharmacol.* 2, 29-35 (1975).
- 51) Orr MW, Boullin DJ. The relationship between changes in 5-HT induced platelet aggregation and clinical state in patients treated with fluphenazine. *Br J Clin Pharmacol.* 3, 925-928 (1976).
- 52) Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, et al. Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 23, 479-483 (2003).
- 53) Axelsson S, Hägg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 34, 775-780 (2007).
- 54) Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci.* 68, 29-39 (2000).
- 55) 日本動脈硬化学会 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年度版」 (2017)
- 56) Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiol.* 7, 478-84 (1996).
- 57) Carnahan RM. Mini-Sentinel's systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative data: summary of findings and

suggestions for future research. *Pharmacoepidemiol and Drug saf.* 21, Suppl 1, 90-99 (2012).