

3

MIHARI Project について

1. はじめに

医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という）では、安全対策業務の強化・充実策の一環として、MIHARI Projectを実施し、電子診療情報等を安全対策へ活用するための体制構築を進めてきました。

近年、日本における医薬品の市販後安全対策において、レセプトデータや電子カルテデータ等の電子診療情報の利用可能性が大きく注目されていることから、電子診療情報の安全対策への活用について理解を深めていただくため、MIHARI Projectの概要についてご紹介致します。

2. MIHARI Projectについて

PMDAでは、これまで副作用自発報告、製造販売後調査結果等を主な情報源として、医薬品の安全性評価を行ってきました。しかしながら、これらの情報源だけでは副作用の発生頻度が不明であったり、類薬等との比較が困難、報告されにくい有害事象がある等の限界がありました。そこで、安全対策業務の更なる強化・充実に向けて、PMDAでは第二期中期計画（平成21年度～25年度）においてMIHARI Projectを立ち上げ、電子診療情報による薬剤疫学的手法を用いた定量的な評価を行う体制の構築を目指してきました（図1）。この5年間で様々な試行調査を通じて、各種電子診療情報データベースへのアクセス確保、データ特性評価、及び、薬剤疫学手法の検討を行い、医薬品が処方された後の有害事象発現リスクの定量的評価、安全対策措置の影響評価、処方実態調査等が行える体制を構築してきました。

第三期中期計画（平成26年度～平成30年度）では、この体制に基づき、評価及び調査等の結果を実際の安全対策措置に活用することを目標としています。また、新規データソースや新規手法の活用についても、引き続き各種試行調査を通じて、検討を進めていく予定です。

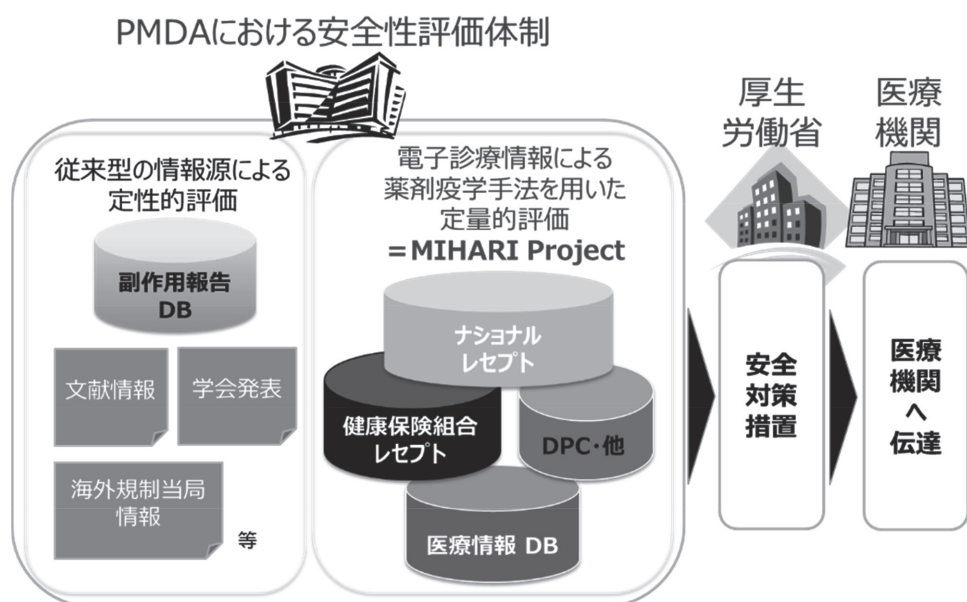


図 1. MIHARI Projectが目指す成果

3. MIHARI Communicationについて

MIHARI Projectで実施した調査結果については、調査ごとに報告書を作成し、順次PMDAホームページにおいて公開しております。平成26年度からは、薬剤疫学を専門としていない医療従事者の方にも容易にご理解いただけるように、新たなコミュニケーションツールとして、「MIHARI Communication」の発信を開始しました。MIHARI Communicationとは、調査の目的、検討内容、検討から分かったこと等を、図や表を用いてできるだけ専門的な用語を用いずに要約したものです。

平成27年3月16日現在、公表中のMIHARI Communicationは表1の通りです。また、公表されているMIHARI Communicationの一例を図2に示しました。

表 1. 公表中のMIHARI Communication一覧（平成27年3月16日現在）

No	タイトル
1	ビグアナイド系糖尿病治療薬の処方実態について
2	インターフェロン製剤とうつ症状発現について
3	オランザピンと脂質異常症発現について
4	NSAIDs 処方後の急性喘息発作発現リスクの評価について
5	小児周術期における抗菌薬処方実態について
6	ドキシソルビシンの処方実態について
7	新規発生の糖尿病、脂質異常症、甲状腺機能亢進症を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
8	新規発生の急性腎不全を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
9	抗精神病薬処方後の糖代謝異常発現について
10	抗精神病薬とパーキンソニズム発現について

MIHARI COMMUNICATION #9

抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について



MIHARI
Medical Information for Your Assessment Initiative

平成 27 年 2 月 5 日
医薬品医療機器総合機構 安全第一部

■ この調査の目的は何か？

MIHARI Project の試行調査として、傾向スコアを用いた交絡調整法について、医薬品処方後の有害事象発生リスク評価への活用可能性を検討することを目的として本調査を実施しました。

■ 傾向スコアとは？

傾向スコアとは、個人が特定の治療（本調査では対象とする医薬品の処方）を受ける確率を複数の背景因子の情報をもとに推定したものです。したがって、実際に医薬品を処方された人と、処方されていない人で、傾向スコアの値が同じである場合、医薬品を処方するかどうかをランダムに決めたことと見なすことができます。

薬剤疫学研究において曝露集団と非曝露集団を比較する場合、両集団における様々な背景因子の違いが結果に影響を与えるため、研究デザインを計画する際には複数の因子について考慮する必要がありますが、傾向スコアは複数の因子の情報が一元的に要約されているため、傾向スコアのみを用いて複数の因子の影響を調整することができるという利点があります。

■ どのような検討が行われたのか？

本調査では、既知の副作用である抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生を事例として取り上げ、健康保険組合のレセプトデータ（2005-2010 年）を用いてコホート研究を実施し、定型抗精神病薬と比較した場合の非定型抗精神病薬における処方後の糖代謝異常発生の相対リスクを、傾向スコアによる 3 通りの交絡調整法を適用して評価しました。

コホートは新規抗精神病薬の処方があった集団（New user design^{※1}）とし、医薬品の曝露は抗精神病薬の処方によって定義し（非定型抗精神病薬の処方があった集団：非定型集団、定型抗精神病薬の処方があった集団：定型集団）、糖代謝異常の発生は糖尿病治療薬の処方によって定義しました。

コホートに含まれる各個人について、傾向スコア（非定型抗精神病薬を処方された確率）を推定しました。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用い、モデルに含められた変数は、コホートにおいて 2～98%の頻度で存在した、糖代謝異常のリスク因子と考えられる薬剤（ステロイド等）又は疾患（高血圧等）や抗精神病薬の処方選択に影響を与える可能性のある疾患（統合失調症等）の 11 個の変数に、年齢、性別、抗精神病薬の初回処方年の 3 変数を加えた計 14 個の共変量としました。また、モデルの当て

図 2. MIHARI Communication（例. 抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について）

はまりの良さを示す指標として C 統計量を算出しました。算出された傾向スコアを用いた交絡調整法として①傾向スコアマッチングを用いた解析^{※2}、②傾向スコアによる層化解析^{※3}、③傾向スコアを用いた標準化^{※4}の 3 通りと、更に、④傾向スコアを用いない交絡調整法として Cox 回帰モデルに各共変量をそのまま含めた解析も実施しました。

※1 New user Design: 薬剤疫学的調査において、対象医薬品を新規に処方された患者（New user）のみを対象とするデザイン。ある医薬品を継続的に処方されている患者（Prevalent user）は、その医薬品を服用していても有害事象が起らず、その医薬品による副作用が起りにくい集団である可能性がある。したがって、Prevalent user と New user が混在している集団において、対象医薬品処方後の有害事象発生頻度を算出することで、その頻度を誤って評価してしまうことがある。このことが原因で起こるバイアスを Prevalent user bias と言い、これを防ぐために用いられるデザイン。

※2 傾向スコアマッチング: 曝露集団に含まれる各対象者と同等の傾向スコアを持つ対照者を選定し、曝露集団と同等の傾向スコアの分布を有する対照集団を作成することで交絡を制御する方法。

※3 傾向スコアによる層化: 曝露群と対照群の傾向スコアの分布が全く重ならない範囲の傾向スコアを持つ対象者を解析対象から除外する傾向スコアトリミングを行った上で、傾向スコアの値に基づいて対象者を分類し、同等の傾向スコアを有する曝露集団と対照集団の層を作成することで交絡を制御する方法。各層で算出された相対リスクが同等だった場合は、層を統合した層共通の相対リスク（Mantel-Haenszel 推定量）を算出することが可能。

※4 傾向スコアを用いた標準化: 傾向スコアトリミングを行った上で、傾向スコアの値から計算された重み（Standardized Mortality/Morbidity Ratio Weight: SMRW）を用いた重み付け解析を行い、対照集団の患者背景の分布を曝露集団の分布と同一になるような疑似対照集団を作成することで交絡を調整する方法。

その結果、非定型集団は 2,814 人、定型集団は 3,106 人がコホートとして特定され、両集団の傾向スコアの分布は部分的に重なっていました（図参照）。C 統計量は 0.87 でした。①、②、③の方法で調整した後の非定型集団と定型集団における傾向スコアの分布、及び、各共変量の分布を比較した結果、①と③ではほぼ一致、②では両集団での分布のバランスがとれていない変数も一部ありました。①～④の方法を用いた場合の非定型集団と定型集団の人数、イベント数、総観察人年、人年法による発生率、及び調整ハザード比について表に示します。交絡調整の方法間で調整ハザード比の値に若干の違いはあるものの、いずれの手法においても両集団におけるリスクに統計学的に有意な違いは見られませんでした。

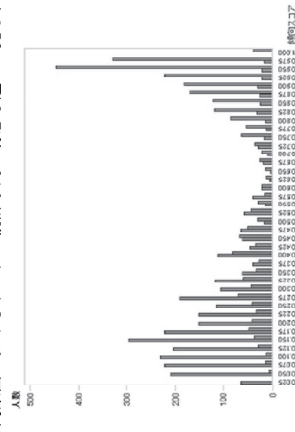


図. コホートにおける曝露群と非定型集団（赤）と定型集団（青）における傾向スコアの分布

表. 各種交絡調整法を用いた解析結果

	対象者数	イベント数	総観察人年	人年法・発生率 (件/1000人年) [95%信頼区間]	調整ハザード比 [95%信頼区間]
① 傾向スコアマッチング					
定型集団	1, 178	5	344. 4	14. 52 [0. 67-56. 24]	1
非定型集団	1, 178	7	572. 9	12. 22 [1. 29-39. 90]	0. 96 [0. 30-3. 14]
② 傾向スコアによる層化*					
層 1					
定型集団	1, 689	6	279. 6	21. 46 [1. 65-75. 63]	1
非定型集団	236	1	100. 5	9. 95 [3. 12-112. 35]	0. 58 [0. 07-5. 03]
層 2					
定型集団	1, 121	4	324. 9	12. 31 [0. 22-53. 96]	1
非定型集団	825	3	428. 9	6. 99 [0. 002-36. 37]	0. 67 [0. 15-3. 07]
層 3					
定型集団	198	1	79. 4	12. 59 [3. 95-142. 10]	1
非定型集団	1, 730	10	859. 8	11. 63 [2. 12-24. 45]	0. 97 [0. 12-7. 56]
層共通					
定型集団	3, 008	11	683. 9	16. 09 [3. 28-42. 93]	1
非定型集団	2, 791	14	1, 389. 2	10. 08 [2. 62-24. 45]	0. 72 [0. 26-1. 97]
③ 傾向スコアを用いた標準化					
定型集団	3, 008	11	683. 9	-	1
非定型集団	2, 791	14	1, 389. 2	-	0. 88 [0. 28-2. 80]
④ 傾向スコアを用いない解析					
定型集団	2, 814	13	698. 7	18. 61 [4. 52 - 46. 44]	1
非定型集団	3, 106	14	1397. 5	10. 02 [2. 60 - 24. 30]	0. 68 [0. 24-1. 90]

*解析対象集団における傾向スコアの値の3 分位点をカットオフ値として3 層に分け、スコアの値が小さいほうから順に層 1、層 2、層 3 とした。

本結果において、傾向スコアモデルのあてはまりの指標である C 統計量は比較的高い値を示し、傾向スコアを用いた交絡調整を行うことで、比較する 2 集団における多くの潜在的交絡因子の分布を類似させることができ、適切な調整が可能であったと考えられました。また、両集団における共変量の分布のバランスがとれていた手法ほど相対リスクが 1 に近づく傾向が見られたことから、バランスがとれていない手法において残差交絡が生じていた可能性が考えられました。両集団の患者背景が最も一致したのは①でしたが、対象者が元の cohorts の約 40%となり、また、非定型集団と定型集団について傾向スコアの分布が重なる範囲の患者のみを対象としていることから、対象者全体を解析対象とした場合の結果と比較して偏った結果が得られた可能性が考えられました。一方、③については分布も両集団で均一であり、人数も減少しないことから、①の手法が適切ではない場合に有用であると考えられました。②については細かな層化を実施すれば、より比較可能な集団を作成することが可能であると推察されましたが、本調査においては対象者数が十分に大きくなかったことから実施できませんでした。④については、観察されたイベント数に対して説明変数が多くなってしまい、精度の高い推定を行うことができなかった

可能性があります。また、今回の 4 通りの手法の中で最も低い相対リスクを示したことからも、最も残差交絡が多かった可能性が考えられました。

なお、本調査では、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して糖代謝異常発生リスクに違いはないという結果でしたが、これは、非定型抗精神病薬において糖代謝異常が既知の副作用であるという既存の知見とは異なります。この点については、本調査ではケースの人数が非常に少なかったこと、レセプトデータから得られる因子のみを用いて傾向スコアを推定しているためにレセプトデータに含まれないような潜在的な交絡因子（BMI、生活習慣など）の影響については調整できていないこと、糖代謝異常発生の定義を糖尿病治療薬の処方のみで定義していることから治療を必要としない一時的な高血糖や軽度の臨床症状はケースとして捉えられていない可能性があること等の原因が考えられました。したがって、この結果に基づく新たな注意喚起や、添付文書改訂などを行う必要はないと判断しました。

■ この検討から分かったことは何か？

レセプトデータを用いた薬剤疫学研究において多くの潜在的交絡因子を調整する必要がある場合に、傾向スコアを用いた手法は有用であると考えられました。傾向スコアマッチングについては、元の cohort から人数が大幅に減少する場合などは、対象とする医薬品が処方された方全てに同様の結果が当てはまらない点に留意する必要があります。また、今回の検討ではレセプトデータを用いた標準化等、別の手法による解析を検討する必要があると考えられます。また、今後の検討ではレセプトデータベースから測定不可能な潜在的交絡因子の影響については考慮できていないため、傾向スコアを用いた交絡調整法における留意点等については引き続き検討する必要があります。

■ 詳細な結果はどこで見られるのか？

本調査結果の詳細につきましては、PMDA ホームページに報告書として掲載しております¹⁾。

■ 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 (2) 報告書. 2014.

4. MIHARI関連資料の閲覧方法について

医薬品医療機器情報提供ホームページ内のMIHARIホームページにおいて、これまでMIHARI Projectで実施した各種調査に関する報告書、MIHARI Communication、学会発表、論文等の関連する情報を集約して提供しております。詳しくは、下記サイトをご覧ください。

○MIHARIホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html>

5. 最後に

MIHARI Projectに関する情報は、今後も順次掲載される予定ですので、医薬品の安全対策への電子診療情報の活用に関する情報収集にお役立て下さい。