

図 1. 精神疾患の有無

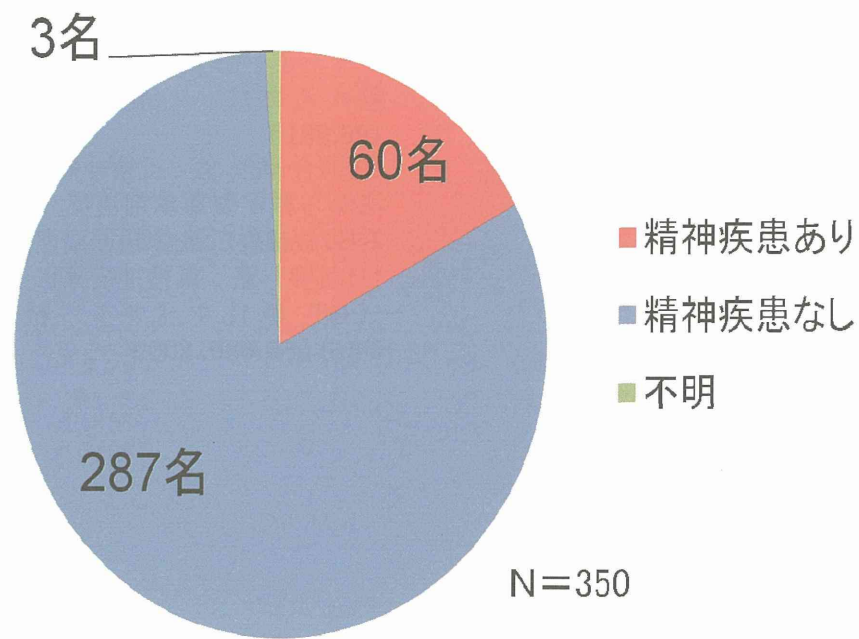


図 2. 精神疾患の有無と平均死亡年齢

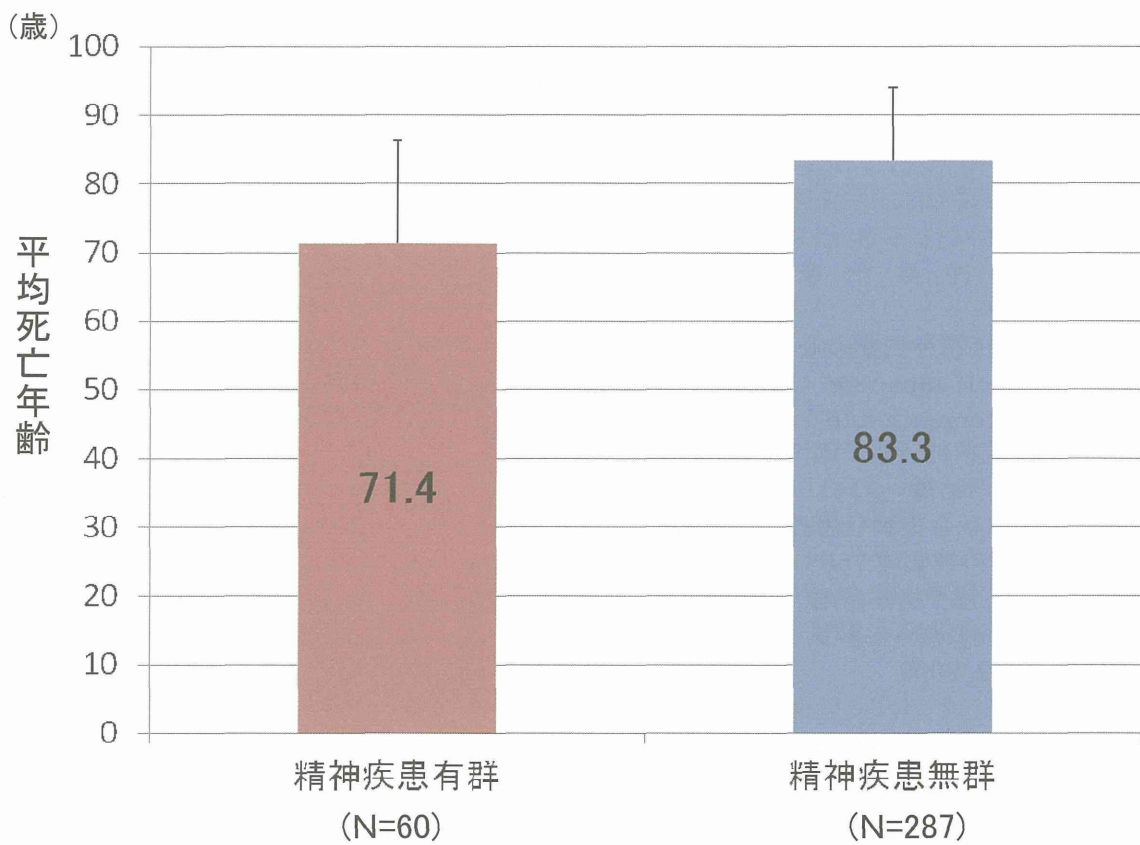


図 3. 精神疾患有群の疾患分類

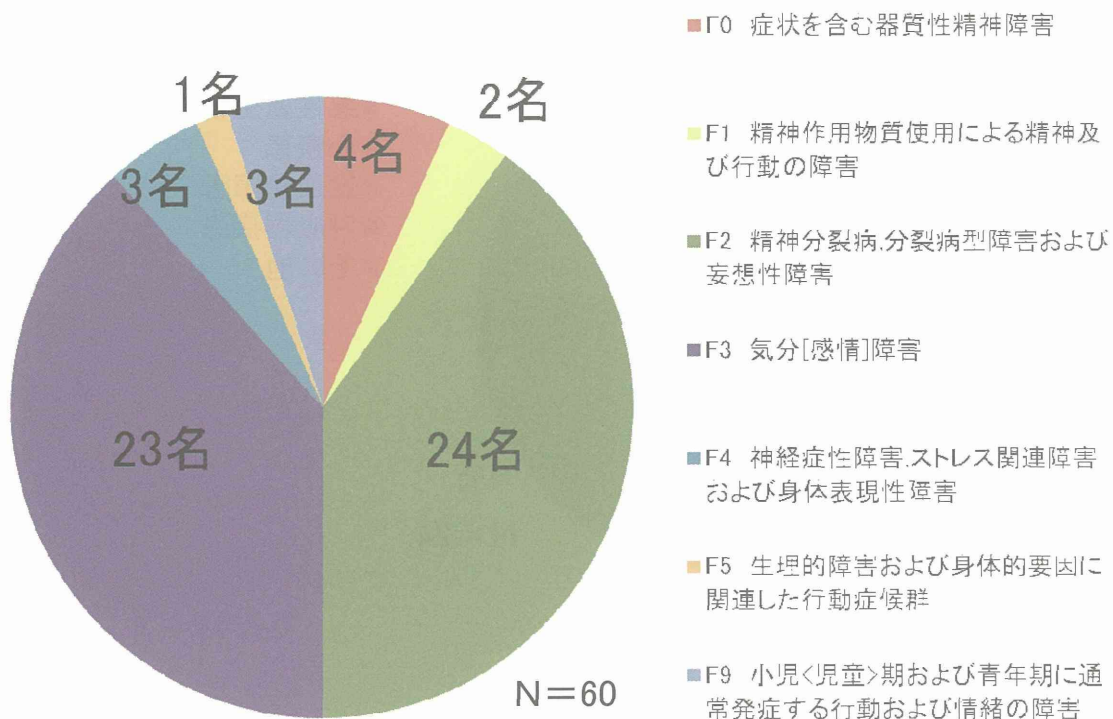


図 4 疾患別平均死亡年齢

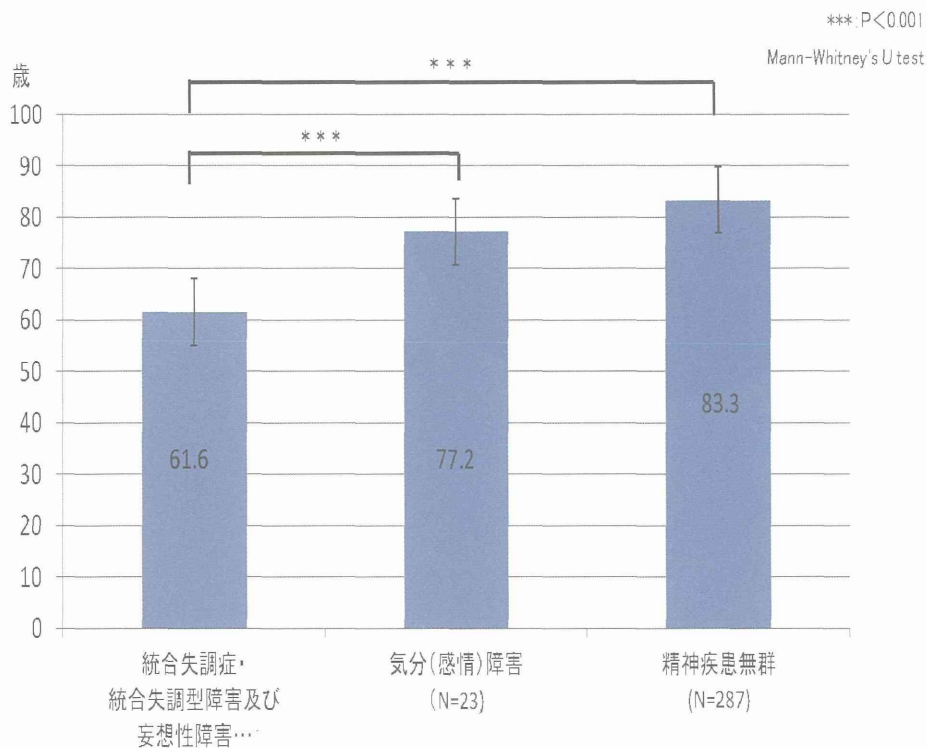


図5. F2患者の死因分類

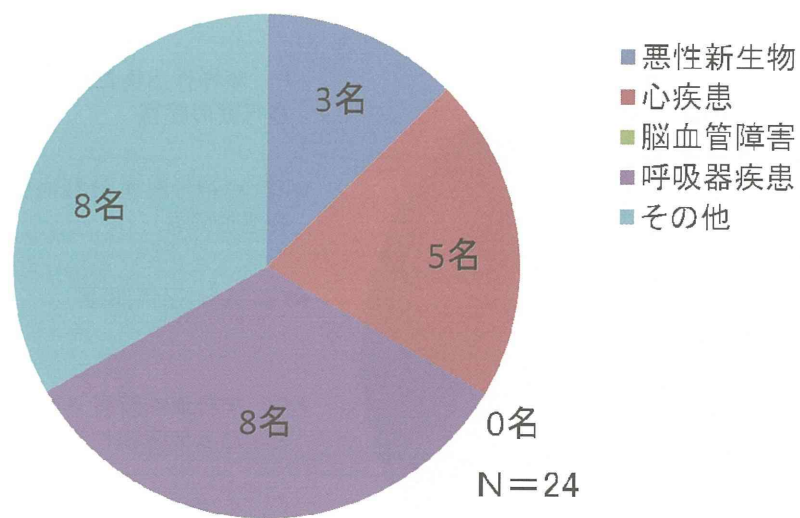


図6. F3患者の死因分類

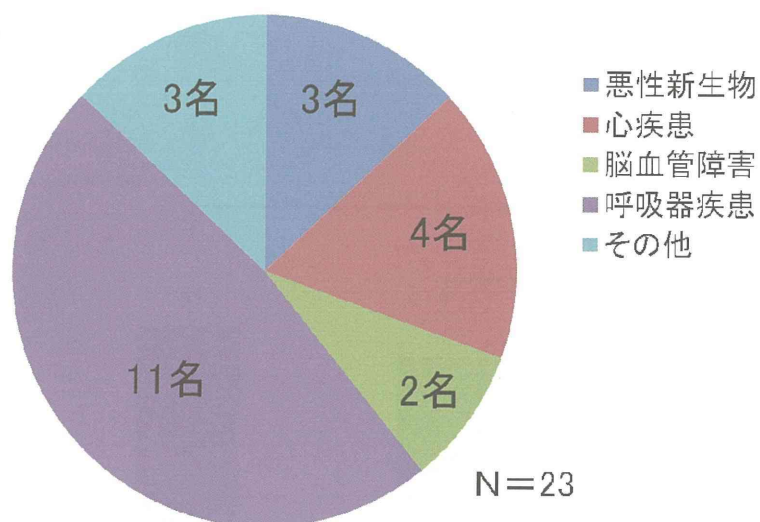


図7. 生存群と死亡群における QTc 値延長発現率

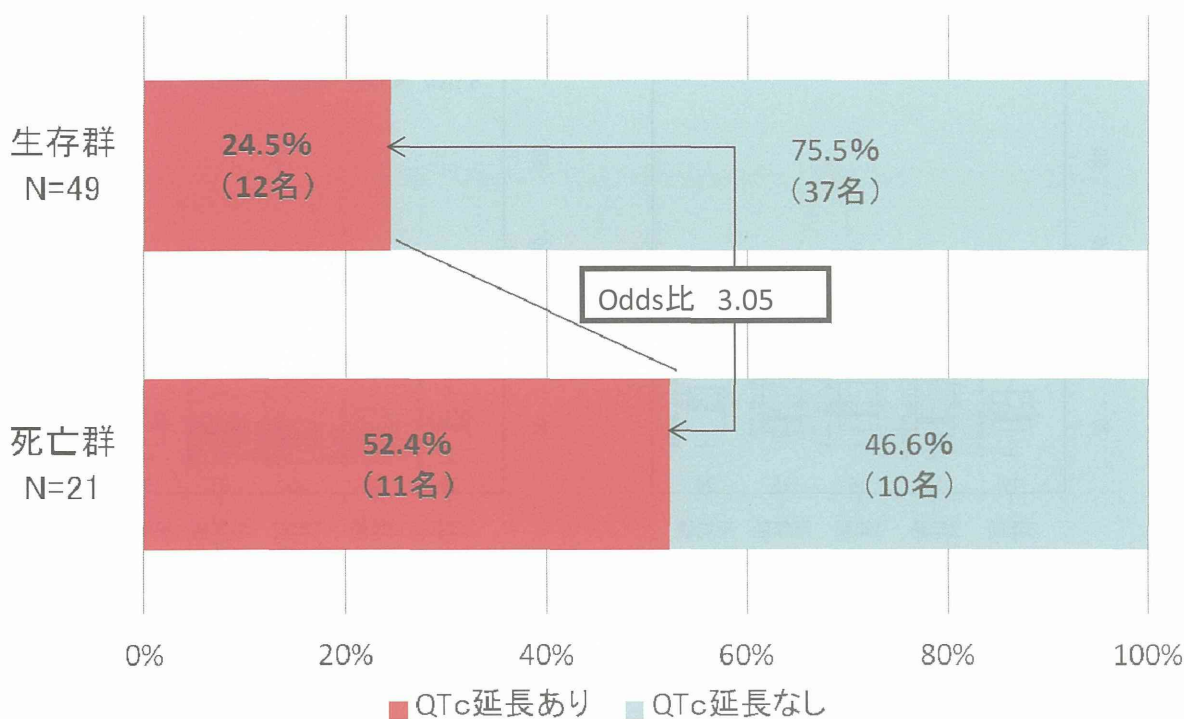
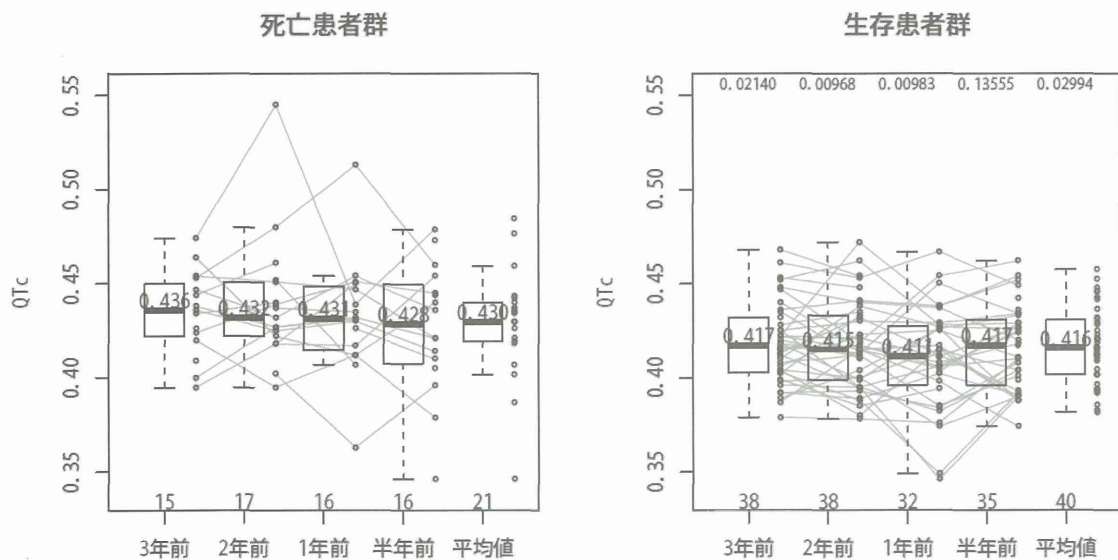


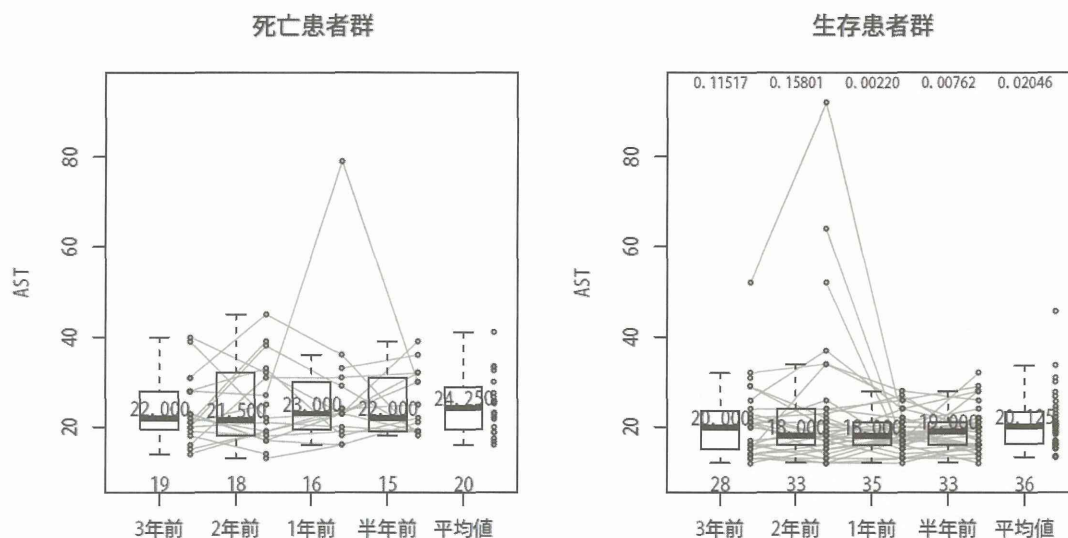
図8. 生存群と死亡群における QTc 値比較



【図の見方】

- 左のパネルは死亡患者群、右のパネルは生存患者群を示した。
- 横軸は、数値を調査した時点を、3年前、2年前、1年前、半年前の順に示した。さらにその右側に、各人ごとの平均値を示した。
- 縦軸は、QTc 値を示した。個々のデータを白抜き小さな円で、また、その分布を箱ひげ図で示した。
- 箱ひげ図の箱の中の太い線は中央値を示し、その値を太い線上側に記した。
- 横軸下側には、各群の例数を記した。
- 右側のパネルの横軸上側には、死亡患者群と生存患者群の2群でマン・ホイットニーのU検定を行った際の  $p$  値を記した。

図9. 生存群と死亡群における AST 値比較



【図の見方】

- 左のパネルは死亡患者群、右のパネルは生存患者群を示した。
- 横軸は、数値を調査した時点を、3年前、2年前、1年前、半年前の順に示した。さらにその右側に、各人ごとの平均値を示した。
- 縦軸は、QTc値を示した。個々のデータを白抜き小さな円で、また、その分布を箱ひげ図で示した。
- 箱ひげ図の箱の中の太い線は中央値を示し、その値を太い線上側に記した。
- 横軸下側には、各群の例数を記した。
- 右側のパネルの横軸上側には、死亡患者群と生存患者群の2群でマン・ホイットニーのU検定を行った際の  $p$  値を記した。

図10. 多施設群と健常群 I における QTc 値比較

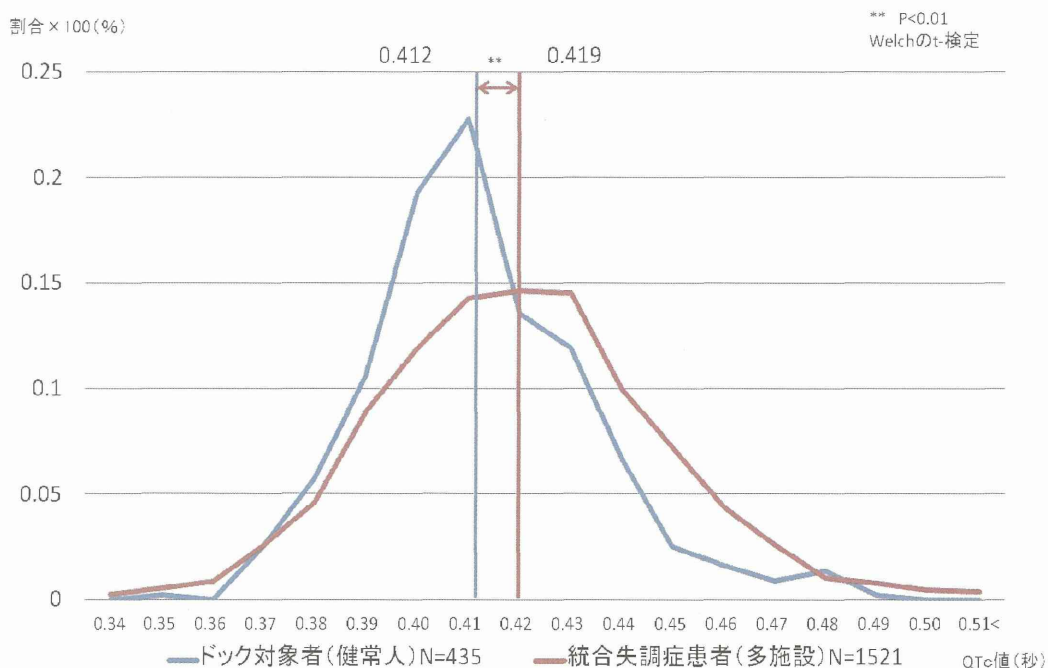




図 11. 薬剤師の介入前後の QTc 値変化

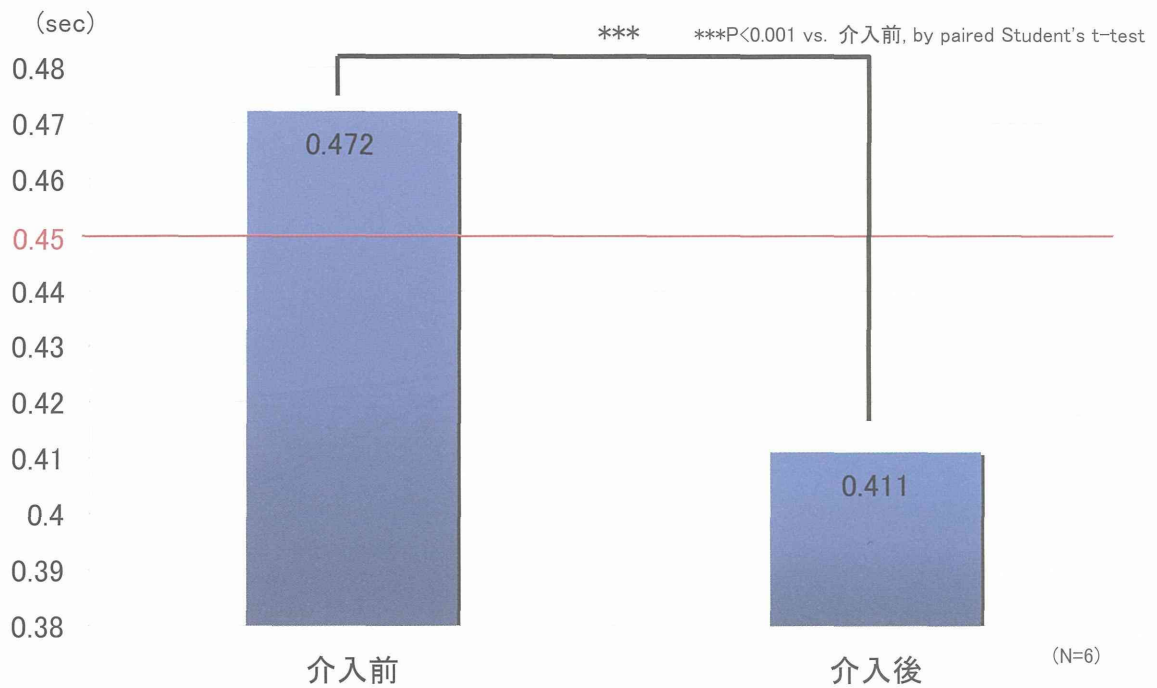


図 12. 健常群と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値

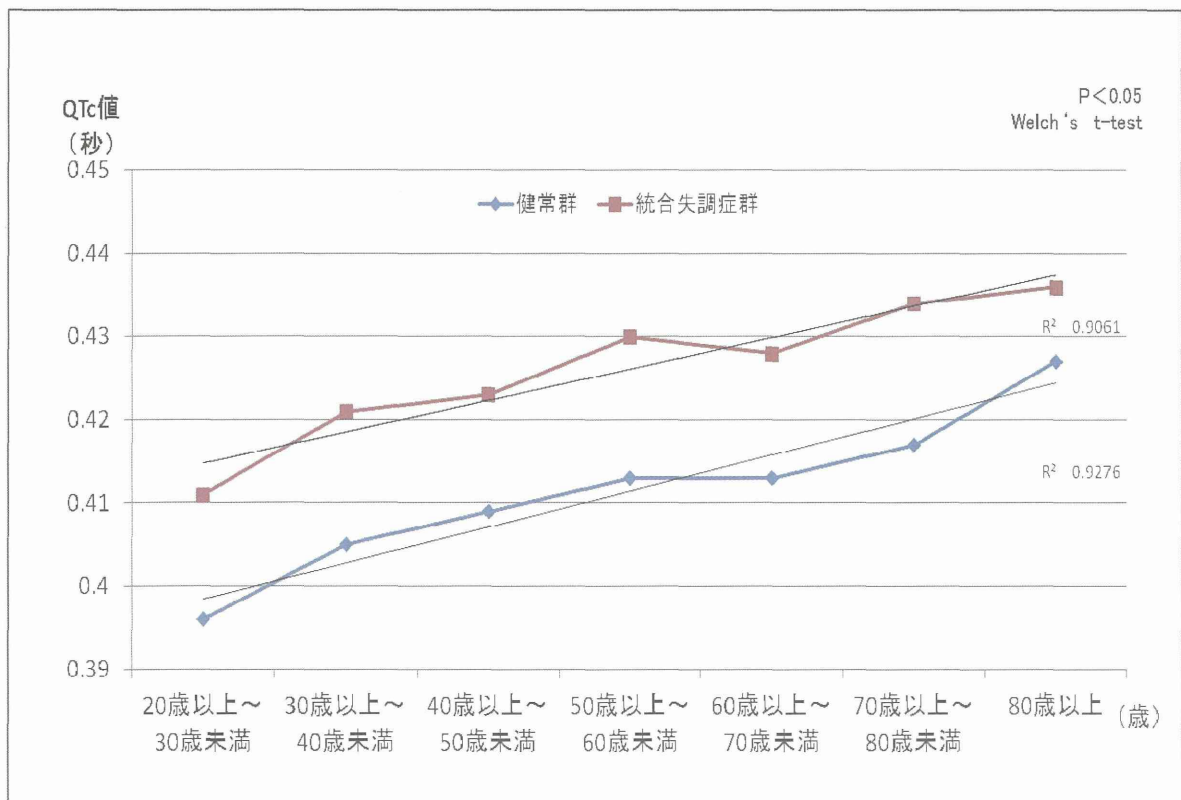


図 13. 薬剤変更の有無と平均 QTc 値の変化

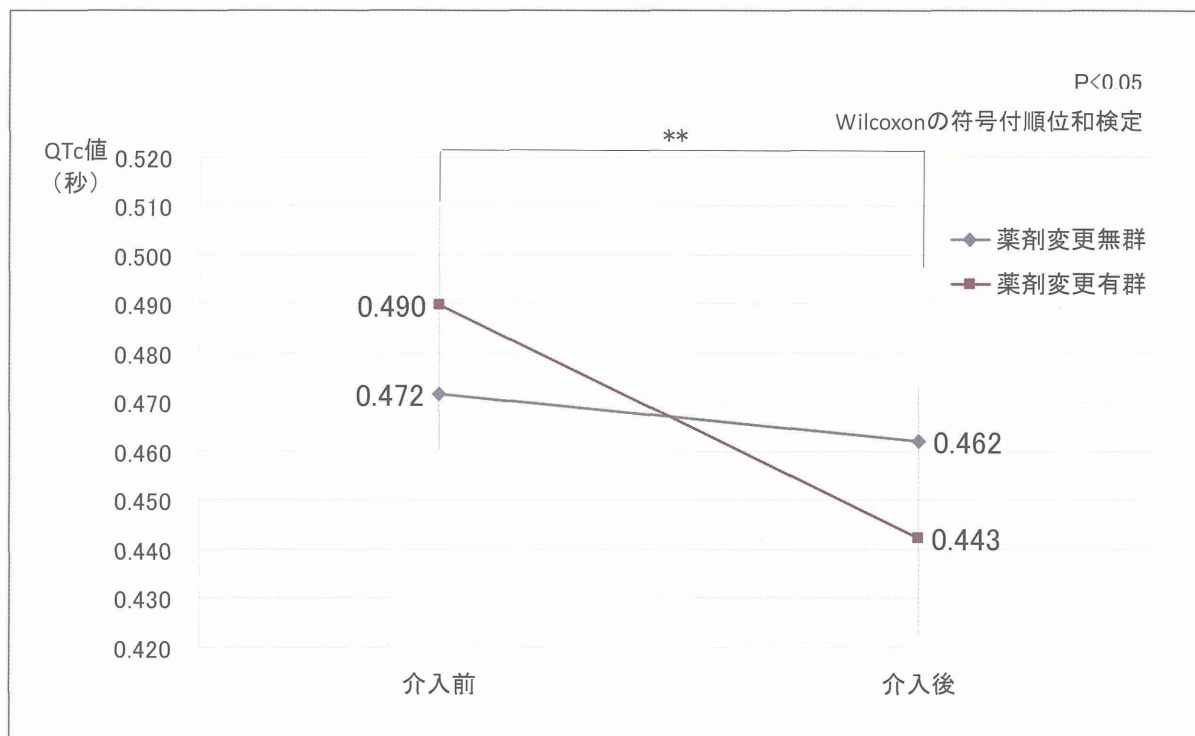


表 1. 多施設群の背景 (N=1521)

● 平均年齢	55.4歳、
● 男/女	828名/693名
● 平均QTc値	0.419秒
● QTc値延長発現率(257名)	16.9%
● 平均総薬剤数	6.53剤
● 平均抗精神病薬剤数	1.77剤
● 平均CP換算	672.1mg

表 2. 健常群と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値

	健常群			統合失調症群			危険率	有意差		
	平均 QTc 値 (秒)	N(名)	SD	平均 QTc 値 (秒)	N(名)	SD				
20歳以上～30歳未満	0.396	18	0.022	0.411	16	0.022	0.057	P>0.05		
30歳以上～40歳未満	0.405	463	0.019	0.421	54	0.02	2.50E-07	P<0.01	**	
40歳以上～50歳未満	0.409	1015	0.018	0.423	54	0.026	3.68E-04	P<0.01	**	
50歳以上～60歳未満	0.413	1186	0.02	0.43	75	0.03	1.24E-05	P<0.01	**	
60歳以上～70歳未満	0.413	585	0.02	0.428	87	0.025	2.00E-07	P<0.01	**	
70歳以上～80歳未満	0.417	142	0.019	0.434	49	0.026	7.50E-05	P<0.01	**	
80歳以上	0.427	13	0.025	0.436	13	0.043	5.40E-01	P>0.05		
N数	3422			348						

表 3. 患者背景

		薬剤変更有群 (17名)	薬剤変更無群 (8名)
平均年齢(歳)		61.1	64.0
男女比(男:女)		8:9	8:0
変更前	平均 QTc 値 (秒)	0.490	0.472
変更後	平均 QTc 値 (秒)	0.443	0.462



## 厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

(総合) 研究分担報告書

### DPC/PDPS データの利活用：一般急性期病床における向精神薬処方分析

研究分担者 伏見 清秀 所属 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学 教授

**研究要旨：**本研究は、「蓄積された既存リソース分析」の一環として、厚生労働省の DPC 包括評価関連調査公表データ並びに分担研究者らが構築した DPC データベース等の研究成果を利用し、我が国の一般急性期病床における向精神薬の処方状況を明らかにすることを目的として実施した。

**研究方法：**平成 22 年度ならびに 23 年度研究は、平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金（政策科学推進研究事業）「包括支払い方式が医療経済および医療提供体制に及ぼす影響に関する研究」（主任研究者 松田晋哉産業医科大学公衆衛生学教室教授）にデータ提供を了承して頂いた医療機関のデータを用いた。平成 24 年度研究では、平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金（政策科学推進研究事業）「診断群分類の精緻化とそれを用いた医療評価の方法論開発に関する研究」（主任研究者 伏見清秀 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策学講座 医療政策情報学分野教授）にデータ提供を了承して頂いた医療機関の DPC データを利用した。それぞれ対象症例・処方のデータベースを構築し、向精神薬マスタを用いて分析を行なった。

**結果：**平成 22 年度は、向精神薬が処方されたデータを特定しデータベースを構築するため、全ての向精神薬のコードを調査・分類し、向精神薬マスタの作成を行なった。加えて、本マスタを利用して、循環器疾患（MDC05）をモデル的に取り上げ、向精神薬処方の解析可能性が示された。平成 23 年度は、多剤併用の処方パターン解析のプログラムを作成し、全入院症例を対象として向精神薬の処方パターンを分析した。全症例中、94 万 7006 症例(35.8%)に何らかの向精神薬の処方があり、全ての医療機関で何らかの向精神薬処方が行われていた。向精神薬は同クラス内の多剤併用や、他クラスとの多剤併用が一般的に行われていることが明らかとなった。平成 24 年度は、平成 23 年度に実施した向精神薬処方実態分析の結果から、一般急性期病床での高い抗精神病薬処方率の主要因と考えられるせん妄を対象とし、せん妄に対する実態調査と医療的介入状況に関する検討を行った。せん妄症例に対して、7,620 症例(89.2%)に何らかの向精神薬処方が行われ、向精神薬の併用療法が行われていることが示唆された。

**まとめ：**本研究は、向精神薬処方という切り口から、精神科領域における DPC データの活用可能性を検討することを目的として実施した。本研究の結果から、DPC データは身体科における精神症状の解析には極めて有効なリソースであることが示唆された。

研究協力者氏名 所属施設名及び職名  
清水 沙友里 医療経済研究機構 研究員

## A. 研究目的

DPC データは、我が国における医療の質評価のデータとして蓄積され、診療報酬の支払制度のみならず、臨床疫学研究、医療施設のベンチマーキング、医療計画、国民への情報提供など幅広い活用が行われている。本研究は、向精神薬処方という切り口から、精神科領域におけるDPCデータの活用可能性を検討することを目的として実施した。

平成22年度は、向精神薬が処方されたデータを特定しデータベースを構築するため、全ての向精神薬のコードを調査・分類し、向精神薬マスタの作成を行なった。加えて、本マスタを利用して、循環器疾患(MDC05)をモデル的に取り上げ、向精神薬処方の解析可能性に関する検討を行なった。

平成23年度は、初年度の課題となった多剤併用を加味した処方パターン分析を実施するため、解析プログラムと向精神薬マスタの改善を行った。対象年度における全入院症例を対象として向精神薬の処方パターンを分析した。

平成24年度は、平成23年度に実施した向精神薬処方実態分析の結果から、一般急性期病床での高い抗精神薬処方率の主要因と考えられるせん妄を対象とし、せん妄に対する実態調査と医療的介入状況に関する検討を行った。

## B. 研究方法

データソース：DPC/PDPS

DPC/PDPSの対象病院は段階的に増加し、平

成24年4月で1,505病院、約48万床となり、全一般病床の約53.1%を占めている。診療報酬の支払制度に利用されているため、医療経済的側面に焦点が当たりがちだが、DPCの導入目的は医療の質の評価のための医療情報の標準化・透明化・共有化にある[1]。本研究は、「蓄積された既存リソース分析」の一環として、厚生労働省のDPC包括評価関連調査公表データ並びに分担研究者らが構築したDPCデータベース等の研究成果を利用した。

平成22年度ならびに23年度研究は、平成20年度厚生労働省科学研究費補助金（政策科学推進研究事業）「包括支払い方式が医療経済および医療提供体制に及ぼす影響に関する研究」

（主任研究者 松田晋哉産業医科大学公衆衛生学教室教授）にデータ提供を了承して頂いた医療機関のデータを用いた。平成24年度研究で

は、平成22年度厚生労働省科学研究費補助金

（政策科学推進研究事業）「診断群分類の精緻化とそれを用いた医療評価の方法論開発に関する研究（主任研究者 伏見清秀 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策学講座 医療政策情報学分野教授）にデータ提供を了承して頂いた医療機関のDPCデータを利用した。各年度の対象症例・対象処方のデータベースをSQL Server 2008R2を用いて構築し、向精神薬マスタを用いて分析を行なった。

## 倫理的な配慮

本研究に用いたデータは各病院でデータの提出前に匿名化処理されており、個人情報はない。本研究は、東京医科歯科大学 医学部倫理審査委員会の審査・承認を得ている。

## C. 研究結果（資料参照）

### 平成 22 年度

#### 1) 向精神薬マスタの作成

DPC データから向精神薬が処方された症例を抽出しデータベースを構築するため、後発薬を含めた全ての向精神薬のコードを調査し、大分類、レセプト電算システム用コード、薬価基準コード、一般名、薬品名、剤形、薬価、単位、用量を含む向精神薬マスタを作成した。

#### 2) 循環器疾患における抗うつ薬処方分析

DPC データは平成 20 年度 4 月 1 日以降に入院し、7 月 1 日～12 月に退院した患者の様式 1、BF ファイルの個票データを用いて分析を行った。データ総数は 2,569,811、循環器疾患の総症例数は 25 万 4740 症例、うち向精神薬処方があった症例は 12 万 2463 症例、抗うつ薬投与があったのは 4,827 症例であった。心疾患のある患者に対しては慎重投与となっている三環系・四環系・トラゾドン・SNRI が処方されていた。疾病によって、抗うつ薬の投与率に差が見られた。心不全で抗うつ薬の投与割合が高い。最も症例数の多い狭心症と心不全を比較すると、心不全・狭心症共に、抗うつ薬投与群では女性の割合が高く、救急搬送が多く、死亡退院率が高く、重症度が高く、在院日数が長期化する傾向が見られた。狭心症では、抗うつ薬投与群で自院外来からの入院率が低く、救急搬送の割合が大幅に高まっていた。

### 平成 23 年度

#### 1) 向精神薬マスタの改定

平成 22 年度版から、大分類の分類手法を変更した。

2) 一般急性期病床における向精神薬処方分析  
解析対象症例 263 万 9885 症例のうち、94 万 7006

症例(35.8%)に何らかの向精神薬の処方があった。全症例に対し、抗精神病薬が処方されていたのは 23 万 5540 症例(8.69%)、抗うつ薬は 7 万 1739 症例(2.7%)、ベンゾジアゼピン系は 87 万 4088 症例(33.1%)、ベンゾジアゼピン系以外が 85 万 2809 症例(32.3%)であった。脳卒中では、抗精神病薬が 2 剤併用処方されている割合が 1.4%、3 剤以上処方されている割合が 0.3%、抗うつ薬の 2 剤以上の併用処方が 0.2%、ベンゾジアゼピン系は 5.2%、ベンゾジアゼピン系以外は 0.9%となった。急性心筋梗塞と糖尿病は抗精神病薬の 2 剤併用処方がやや少なく 0.6%で、急性心筋梗塞ではベンゾジアゼピン系の 2 剤以上処方が 7.0%、糖尿病では抗うつ薬の 2 剤以上処方が 0.5%であった。がんでは、最も向精神薬の処方割合が高かった胃の悪性腫瘍では、抗精神病薬が処方された 13.9%のうち、単剤処方が 11.7%、2 剤処方が 1.8%、3 剤以上の併用療法が 0.4%となった。ベンゾジアゼピン系は単剤が 30.2%、2 剤以上が 7.7%、ベンゾジアゼピン系以外は単剤が 14.3%、2 剤以上が 0.5%となった。全体を通じて、抗精神病薬が処方された症例のうち、15-25%が 2 剤以上の処方を受け、抗うつ薬の 10-20%が 2 剤以上の処方をうけ、ベンゾジアゼピン系は 20-35%に 2 剤以上の処方があり、ベンゾジアゼピン系以外は 2-5%に 2 剤以上の処方があった。

### 平成 24 年度

#### 1) 向精神薬マスタの改定

平成 22 年度データに合わせた向精神薬マスタの改定作業を行った。

#### 2) せん妄に対する医療的介入状況の分析

せん妄の病名記載は全症例中 0.3%と、非常に低い病名登録率であった。分析対象としたせん

妄症例のうち、7,620 症例(89.2%)に何らかの向精神薬処方が行われ、向精神薬処方は一時的だった。向精神薬のうち最も処方されていたのはベンゾジアゼピン系の睡眠薬/抗不安薬 4,370 症例(51.0%)、次いでベンゾジアゼピン系以外の睡眠薬/抗不安薬 3,541 症例(41.4%)、せん妄治療の第一選択とされるハロペリドール静注 3,185 症例(37.2%)は 3 番目だった。ガイドラインに記載されていない抗精神病薬が約 30%、抗うつ薬が 7.2%に処方されていた。また向精神薬処方の大半は多剤処方だった。

これらの各研究から、①向精神薬は精神病床のみならず一般病床においても広範に処方され②向精神薬処方症例は、平均在院日数の長期化など、医療資源消費に増加が見られ③精神科病床では多剤併用療法が薬物療法のスタンダードであり④65%程度の急性期医療機関では、身体科における精神症状に対して、精神科専門医の関与は殆ど無いことが示唆された。

#### D. 考察

本研究は、向精神薬処方という切り口から、精神科領域における DPC データの活用可能性を検討することを目的として実施した。本研究の結果から、DPC データは身体科における精神症状の解析には極めて有効なリソースであることが示唆された。大規模データの活用があまり進んでいない精神科分野において、DPC データの活用によって、新たな知見がもたらされる可能もあるだろう。

また、向精神薬処方マスタの開発やデータベースの構築、分析手法の高度化など、大規模医療データの活用という観点からも検討を行った。医療分野においても分析対象となるデータ量が年々増加する傾向にあり、これらの大規模なデ

ータセットを適切にハンドリングすることが、新たな時代のエビデンス創出に寄与するものと思われた。

#### E. 結論

本研究は、向精神薬処方という切り口から、精神科領域における DPC データの活用可能性を検討することを目的として実施した。本研究の結果から、DPC データは身体科における精神症状の解析には極めて有効なリソースであることが示唆された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・ページ・発行年等も記入)

1. 清水沙友里,伊藤弘人,伏見清秀,「DPC 調査データを用いた、循環器疾患入院患者の精神疾患併発に関する分析」,日本医療・病院管理学会誌,2010,vol.47 Supplement,p286
2. 一般急性期病床における向精神薬処方実態 : DPC データを用いた分析、第 107 回日本精神神経学会、2011、東京
3. THE IMPACT OF COMORBID MENTAL ILLNESS ON COSTS OF HEALTH CARE FOR INPATIENTS WITH HEART FAILURE, ISPOR 14th Annual European Congress, 2011, Madrid, Spain
4. Sayuri Shimizu, Yasuyuki Okumura, Koichi B. Ishikawa, Kiyohide Fushimi A Medical Intervention Model Using Decision Tree Analysis for Inpatients with Delirium. 28th Patient Classification Systems International

(PCSI) Conference, 17 - 20 October 2012,  
Avignon, France

なし

<参考文献>

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 松田晋哉(2010) 『DPC データとは何か』  
「医療と社会」 vol.20 No.1(2010):1-3

## 厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

(総合)研究分担報告書

### 現存リソースの特徴と副作用に関する分析

研究分担者 伊藤弘人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所  
社会精神保健研究部 部長

**研究要旨**：近年、海外では大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が盛んに行われている。我が国においても医療情報データの二次利用に関する検討が進められているが、実際の活用事例や具体的な手法に関する研究は始まったばかりである。本研究分担班での目的は、①既存リソースの取り組みを調査したうえで、医療情報データの二次利用に関する活用可能性の検討、②向精神薬等の代謝を含めた生体内動態の把握、③既存データベース等を活用した抗精神病薬の心臓関連有害事象の実態を明らかにすることである。**研究方法**：(研究1) 医薬品の安全対策強化のための医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査をインターネット、文献等により日・米・欧の規制当局が行っている、医療情報データベースの活用に関する情報の収集を行った。(研究2)ならびに(研究3) 向精神薬に関する  $K_i$  値ならびに向精神薬等の薬物代謝酵素 (CYP) について、 $K_i$  値ならびに CYP に関する情報を整理した。(研究4) MEDLINE やガイドラインを活用し報告されている医薬品による心臓への影響要因を整理した。(研究5) 我が国の薬事法の規定により、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) へ自発的に有害事象の報告のあった症例を集約したデータベースを活用し、抗精神病薬の関与が疑われるトルサード・ド・ポアント (TdP) を発症した症例を整理した。(研究6) MEDLINE を活用し我が国で薬事承認された抗精神病薬の関与により TdP を誘発した症例報告のあった文献を収集した。(研究7) PMDA へ有害事象報告のあった症例を集約した医薬品副作用データベース (JADER) を用いて、抗精神病薬の心臓関連有害事象の因果関係が否定できない症例を特定し、解析を行った。また、我が国にて承認を受けている全ての抗精神病薬について添付文書中の心臓関連有害事象に関する記載を確認した。(研究8) リスペリドンならびにクエチアピンに係るランダム化比較試験を 2012 年 6 月に Cochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFO より検索し、メタ分析によって統合・解析した。**結果**：本研究分担では、3 年間の研究を通じて、以下の成果を得た。(研究1～研究3) 第1は、欧米諸国や我が国における診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究の現状である。第2は、抗精神病薬における  $K_i$  値を整理した。第3は、向精神薬等が関与する CYP の整理で、6 種類のマクロライド系抗菌薬、12 種類の抗真菌薬、7 種類の三環系抗うつ薬、2 種類の四環系抗うつ薬、3 種類の SSRI ならびに 17 種類の抗精神病薬における、CYP との関係を示した。(研究4) 抗精神病薬の心臓への主要な影響は、抗精神病薬により阻害された  $I_{kr}$  チャネルの阻害による QT 間



隔の延長であり、一部は TdP や突然死につながると指摘されていた。薬剤誘発性 QT 延長や TdP を惹起する薬剤には、抗精神病薬や循環器系薬剤の他に、三環系抗うつ薬や抗生物質等があった。

(研究 5) 副作用データベースを検索した結果 11 報告が確認でき、抗精神病薬が関与して TdP を発症した症例報告薬剤はスルピリド、ハロペリドール、ピモジド、クエチアピンフマル酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩の 5 剤であった。なお転帰不明の 1 報告を除き軽快・回復していた。(研究 6) 抗精神病薬が関与して TdP を発症した症例報告は 12 報告存在していた。報告薬剤はスルピリド、ハロペリドール、ピモジド、クエチアピン、リスペリドン、プロクロルペレジン の 6 剤であった。1 例を除いて軽快しており、薬剤の中止と硫酸マグネシウムの投与した対応が多かった。(研究 7) JADER を整理した結果、Ikr 遮断に関し、突然死、心電図 QT 延長、TdP、心室細動、ブルガタ症候群の症例数はそれぞれ、50 例、38 例、29 例、17 例、1 例であった。M2 受容体遮断に関しては、頻脈、洞性頻脈がそれぞれ 29 例、3 例であり、カルモジュリン抑制に関しては、心筋症、心筋炎がそれぞれ 3 例、1 例であった。(研究 8) クエチアピンはリスペリドンと比べ、QTc の平均変化量には有意な差はなかった。まとめ: 本研究分担では、我が国における医療情報データの二次利用の活用環境の整備状況を整理し、実臨床における有害事象を抑える手掛かりを模索して、①医療情報データの二次利用の活用の現状を改善する必要があり、臨床において、②複数の薬剤を併用する際には、薬力学的相互作用や薬物動態学的相互作用の影響を確認し、③心臓関連有害事象を避けるためにも、抗精神病薬の投与期間中は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を実施し、患者の状態の把握が求められることが示唆された。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
池野 敬	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 研究員
石黒 智恵子	医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課・薬剤疫学課
内山直樹	昭和大学大学院薬学研究科 (平成 22 年当時)
奥村 泰之	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 研究員
久木山清貴	山梨大学医学部 循環器・呼吸器内科 教授
清水沙友里	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 (平成 23 年当時)
比嘉 辰伍	医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課・薬剤疫学課
福内友子	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 (平成 23 年当時)

## A. 研究目的

薬剤の併用により、予期せぬ重大な副作用が生じることがあり<sup>74)</sup>、薬物相互作用を考慮することが求められる。薬物相互作用には、薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用に分類することができる。薬力学的相互作用は、各々の薬物の標的受容体における効果の相加相乗効果や拮抗作用による薬物の効果を評価する。一方、薬物動態学的相互作用は、吸収(absorption)、分布(distribution)、代謝(metabolism)、排泄(excretion)の過程を評価する。臨床では、薬剤を単独で使用するより、むしろ複数の薬剤を併用することが多く、薬剤を併用することにより、医師や薬剤師は薬物相互作用を考慮し、患者へ薬剤を処方することが求められる。

向精神薬の心臓への影響は、抗うつ薬や抗精神病薬において指摘されている<sup>21, 36, 73, 77)</sup>。一般に、クロルプロマジンの登場以来、抗精神病薬は統合失調症治療等に使用されており<sup>56)</sup>、クロルプロマジンの臨床応用以降、多くの抗精神病薬が開発されてきた。市場された抗精神病薬のうち、より早くチオリダジンによる突然死の症例が報告された<sup>50)</sup>。近年、定型抗精神病薬より安全性が高いとされている非定型抗精神病薬の登場においても、抗精神病薬の心臓への影響は指摘されている<sup>20, 21, 36, 73, 77)</sup>。このような背景から、抗精神病薬が心臓へ与える影響について十分な知見が整理されているとはいえず、継続的な検討が求められる。

そこで、本研究分担班では、3年間の研究期間において、次の8つの観点から研究を行った。初年度では、医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査(研究1)、

向精神薬を服用している患者に起こりうる有害事象を評価するための方法論を、向精神薬に係る阻害定数(Ki)および薬物代謝酵素(CYP)に関する調査(研究2ならびに研究3)を実施した。2年度目では、抗精神病薬の心臓への影響を明らかにするために、トルサード・ド・ポアント(TdP)症例をモデル的に整理し、医薬品の関与による心臓への影響要因の整理(研究4)、我が国で薬事承認された抗精神病薬の関与によるTdPを誘発した症例報告を医薬品医療機器総合機構(PMDA)への報告症例の分析(研究5)および文献調査(研究6)、抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析するために、PMDAが公表する医薬品副作用データベース(JADER)の整理(研究7)ならびにメタ・アナリシスを用いた文献的検討(研究8)を実施した。

## B. 研究方法

(研究1) 医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査

インターネット、文献等より日・米・欧の規制当局による、医療情報データベースの活用に関する情報の収集を行った。

(研究2) 抗精神病におけるKi値の整理

Bymasterらが発表した論文を参考に、8種類の日本薬局方収載の抗精神病薬ならびに10種類の受容体(D1, D2, D4, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, M1,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2, H1)を対象とした<sup>9)</sup>。MEDLINEへ、“対象薬物名”AND“Ki value”とキーワードを入力し調査をした<sup>9)</sup>。対象とした抗精神病薬は次の通りである。

【抗精神病薬】

1. Clozapine
2. Haloperidol
3. Quetiapine
4. Risperidone
5. Olanzapine
6. Blonanserin
7. Perospirone
8. Alipirazole

(研究 3) 向精神薬等が関与する CYP の整理  
日本薬局方記載のマクロライド系抗菌薬、  
抗真菌薬ならびに抗精神病薬を対象とし、多  
くの薬物の代謝に関与している CYP 1A2,  
2D6, 2C9, 2C19, 2E1 および 3A4 に着眼し、  
MEDLINE へ、“対象薬物名” AND “CYP”  
AND (inhibitor\* OR inducer\* OR  
substrate\*) とキーワードを入力し対象薬  
物との関係を整理した。対象とした抗精神病  
薬は次の通りである。

【マクロライド系抗菌薬】

1. Clarithromycin
2. Erythromycin
3. Roxithromycin
4. Azithromycin
5. Josamycin
6. Rokitamycin
7. Spiramycin
8. Midecamycin acetate
9. Midecamycin

【抗真菌薬】

1. Fluconazole
2. Itraconazole
3. Ketoconazole

4. Pentamidine
5. Amphotericin B
6. Flucytosine
7. Miconazole
8. Fosfluconazole
9. Voriconazole
10. Terbinafine
11. Griseofulvin
12. Nystatin
13. Tolnaftate
14. Ciclopirox
15. Clotrimazole
16. Econazole
17. Isoconazole
18. Sulconazole
19. Oxiconazole
20. Crocnazole
21. Bifonazole
22. Neticonazole
23. Lanoconazole
24. Luliconazole
25. Liranaftate
26. Butenafine
27. Amorolfine

【抗精神病薬】

1. Chlorpromazine
2. Clozapine
3. Haloperidol
4. Olanzapine
5. Quetiapine
6. Risperidone
7. Levomepromazine
8. Fluphenazine
9. Mosapramine
10. Spiperone
11. Moperone
12. Pimozide

13. Zotepine
14. Bromperidol
15. Perospirone
16. Aripiprazole
17. Clozapramine
18. Carpipramine
19. Nemonapride
20. Sultopride
21. Floropipamide
22. Timiperone
23. Propericiazine
24. Trifluoperazine
25. Prochlorperazine
26. Perphenazine

#### 【抗うつ薬】

1. Fluvoxamine
2. Maprotiline
3. Mianserin
4. Nortryptiline
5. Paroxetine
6. Sertraline
7. Milnacipran
8. Trazodone
9. Setiptiline
10. Amoxapine
11. Imipramine
12. Clomipramine
13. Amitriptyline
14. Trimipramine
15. Lofepamine
16. Dosulepin

(研究 4) 心臓への影響のある医薬品の整理

MEDLINE やガイドライン等により、既に報告されている医薬品による心臓への影響に関する要因の整理を行った。参照した

ガイドラインは、日本循環器学会策定の「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」であり、URL は以下の通りである。

<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>

また、MEDLINE で用いた検索式は次の通りである。

1. Key words: ("qt interval prolongation" OR "qt prolongation" OR qt) OR ("torsade de pointes") NOT "case reports"
2. limits: human, English

(研究 5) 副作用症例報告データベースの整理

5-1) 副作用症例報告データベースの整理

薬事法の規定により、PMDA へ自発的に有害事象の報告のあった症例を集約したデータベース (副作用症例報告データベース) を用いた。本研究では、1 症例に複数の併用被疑薬、副作用、原疾患等が含まれているため、ユニークレコードテーブルを作成して分析した。また、便宜上薬剤コードを付記した。解析には、R 2.14.0 を用いた。

なお、本研究で用いたデータベースは PMDA のホームページ上で公開されている。

([http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu\\_fukusayou\\_base.jsp](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp))

5-2) 対象集団の指定

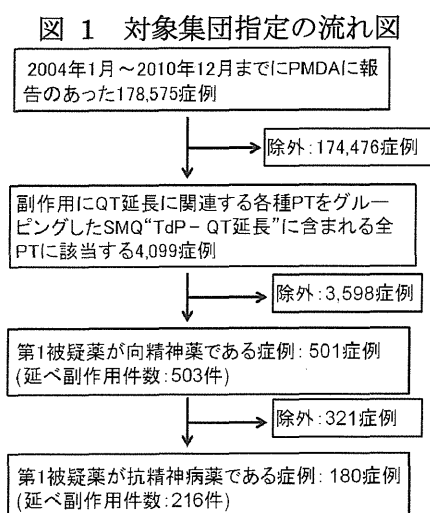
本研究では、2004 年 1 月から 2010 年 12 月までに PMDA へ報告のあった 178,575 症例を基に解析を行った。まず、副作用に QT 延長に関連する各種 PT (Preferred Terms) をグルーピングした SMQ (Standardised MedDRA Queries) “TdP・QT 延長” に含ま

れる全PTに該当する4,099症例を抽出した。次に、第1被疑薬が向精神薬である症例、501症例(延副作用件数として503件)を抽出した。さらに、第1被疑薬が抗精神病薬である症例、180症例(延副作用件数として216件)を抽出した。また、単剤である自発的な副作用報告、すなわち併用被疑薬がなく第1被疑薬のみの自発的な副作用報告症例を解析対象とした(図1)。

なお、データベースの整理には、平成2年6月改訂の総務省編「日本標準商品分類」に基づき、小分類(薬効群等)の3桁を用いた。薬効分類コードと日本標準商品分類の掲載ホームページは次の通りである。

- 1) 催眠鎮静剤 (112)
- 2) 抗てんかん剤 (113)
- 3) 抗パーキンソン剤 (116)
- 4) 精神神経用剤 (117)

総務省編「日本標準商品分類」掲載 URL : <http://www.stat.go.jp/index/seido/sangyo/index.htm>



5-3) 抗精神病薬の関与による TdP 発症症例抽出

統計解析ソフトウェア R へ、ADR (adverse

drug reaction)に”トルサード・ド・ポアント”と drug\_ID に”117”と drug.type に”抗精神病薬”を指定した。

(研究6) 抗精神病薬により TdP を発症した症例報告の検索

データベースとして MEDLINE を用いて、2000 年から 2010 年に抗精神病薬により TdP を発症した症例報告を検索した。

検索式は次の通りである。

1. keywords: “drug name” AND (“Torsades de pointes” OR TdP)
  2. limits: Case Reports, English
- “drug name”には、わが国で薬事承認された全抗精神病薬である以下の28剤(2011年現在)(治療薬マニュアル2011)を検索語とした。該当した症例報告における経過を整理した。

A) 定型抗精神病薬:

- 1) bromperidol
- 2) caripramine
- 3) chlorpromazine
- 4) clocapramine
- 5) emonapride
- 6) fluphenazine
- 7) haloperidol
- 8) levomepromazine
- 9) mosapramine
- 10) oxypertine
- 11) perphenazine
- 12) pimozide
- 13) pipamperone
- 14) prochlorperazine
- 15) propericyazine
- 16) spiperone
- 17) sulpiride
- 18) sultopride

- 19) timiperone
- 20) trifluoperazine
- 21) zotepine

B) 非定型抗精神病薬：

- 1) aripiprazole
- 2) blonanserin
- 3) clozapine
- 4) olanzapine
- 5) perospirone
- 6) quetiapine
- 7) risperidone

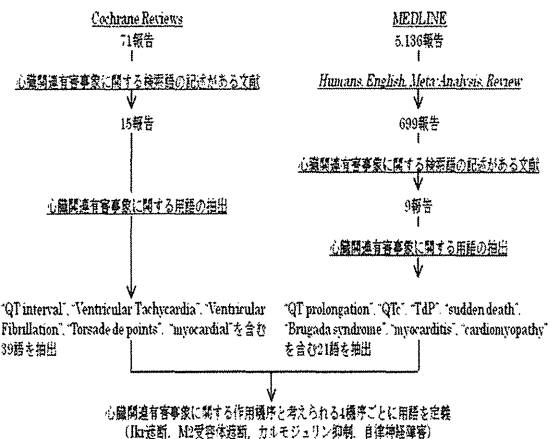
(研究 7) 医薬品副作用データベース (JADER) の整理

7.1) 心臓関連有害事象に関する用語の定義

2012 年 1 月に Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) と MEDLINE を検索した。Cochrane Reviews の検索では、検索式に“cardiac damage” [Search All Text] OR “cardiac side effects” [Search All Text] OR “cardiovascular effects” [Search All Text] OR cardiotoxicity[Search All Text] OR “adverse cardiac effects” [Search All Text] を指定した。MEDLINE の検索では検索式に、(antipsychotic OR antipsychotics OR first-generation OR second-generation) AND (“cardiac damage” OR “cardiac side effects” OR “cardiovascular effects” OR “cardiotoxicity” OR “adverse cardiac effects” OR “cardiac” OR “death”)を指定した。Cochrane Reviews と MEDLINE で収集した論文について以下の手続により用語を決定した。(1) タイトルと抄録から心臓関連有害事象に関する文献的検討を行った論文の精査、(2) 心臓関連有害事象に関する検

索語の記述のある論文の精査と心臓関連有害事象に関する用語の抽出、(3) 抽出した用語について、Buckley らが整理した抗精神病薬の心臓関連有害事象の機序を参考に<sup>8)</sup>、心臓関連有害事象の作用機序と考えられる 4 つの機序 (Ikr 遮断、M2 受容体遮断、カルモジュリン抑制、自律神経障害) に分類・整理した (図 2)。

図 2 心臓関連有害事象に関する用語の定義の流れ図



7.2) JADER の整理

本研究では、2004 年 1 月から 2011 年 12 月までに医療従事者等から PMDA へ自発的に有害事象報告があった、216,945 症例を統合した医薬品副作用データベース (JADER) を解析した。また、JADER には薬剤分類コードが含まれていないために、日本標準商品分類番号を追記した。なお、本研究で用いた JADER は PMDA のホームページで公開されている。

([http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu\\_fukusayou\\_attention.html](http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html))

7.1 の項で定義した用語を用いて、心臓関連有害事象に関する副作用報告のあった 6,052 症例を抽出し、症例特性を向精神薬の薬効分類ごとに整理した。さらに、心臓関連