

従来型疫学調査手法による検討

稲垣 中(公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター・副センター長)

研究要旨: 海外ではサンプルサイズ1万人以上の大規模データベースに基づいて新たに上市された薬剤に関する薬剤疫学的議論が行われているが、わが国ではこのようなデータベースの整備が遅れていることもあって、あまり活発な議論は行われぬのが実情である。そこで本研究班では、複数の精神科医療機関から収集された電子媒体の大規模薬歴データベースの構築と、電子媒体の薬歴データベースを利用した薬剤疫学的な pilot study の施行を行った。薬歴データベースの構築に関しては、既に旧・三洋電気株式会社(現・パナソニック)と株式会社トーショーが販売している薬歴データ管理システムより薬歴データを抽出・解析することを可能とするソフトウェアを完成させ、既に3ヶ所の精神科医療機関の処方データの抽出を完了し、この他にも国立病院機構肥前精神医療センターと国立国際医療研究センター国府台病院の処方データ提供の倫理審査を完了した。薬歴データベースを利用した pilot study に関しては、多数の精神科医療機関よりデータの提供を受けて薬剤疫学的研究を行うことを想定して、研究 A として抗精神病薬投与中の患者における重症感染症の発症リスクに関する検討を、研究 B として2008年4月に上市された blonanserin(以下、BNS)の投与継続率に関する検討をそれぞれ pilot study として行った。

研究方法: [対象患者] 研究 A では東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関において1999~2010年に何らかの抗精神病薬が投与されていた全患者、研究 B ではこれらの精神科病院でBNSを1回以上投与された全患者を研究対象とした。[方法] 研究 A では薬歴データベースより、対象患者の性別、生年月日、調査期間中の各月1日時点のクロルプロマジン(CPZ)換算抗精神病薬総投与量、調査期間中の各月1日時点における入院・外来の別、調査期間中に非経口的に投与された抗生剤の処方歴に関するデータを抽出し、人・月あたりの重症感染症(抗生剤の非経口投与が行われることと定義した)の発症リスクを推定した。研究 B では薬歴データベースより対象患者の治療施設、性別、BNS投与開始時点における満年齢、BNS投与開始時点における入院/外来の別、対象者に初めて新規抗精神病薬が投与されてからBNSの投与が開始されるまでの期間(前治療期間)、BNSの初回投与量、BNSの投与継続期間に関するデータを抽出してBNSの投与継続率をKaplan-Meier法により算出するとともに、BNSの投与継続率に影響を及ぼす要因をCox回帰分析により検討した。

結果: 研究 A では、対象期間中にのべ125,460人・月の患者が抗精神病薬の投与を受け、このうち768件の抗生剤の非経口投与が行われていた。したがって、重症感染症の発症リスクは1,000人・月あたり6.12件と推定された。重症感染症の発症リスクは高齢になるほど高かったが、抗精神病薬の投与量別に見ると39歳以下ではCPZ換算1,000mg/日以上以上の群における発症リスクは1,000人・月あたり1.81件と1,000mg/日未満の群より大きかったものの、それ以外の年齢では投与量と発症リスクの間に明確な関係が見いだされなかった。研究 B の対象患者は454名、性別は男性が192名、女性が262名、BNS投与開始時点における平均年齢は49.1歳、BNS投与開始時点で入院中の者は208名、外来治療中の者は246名で、BNSの平均初回投与量は6.69mg/日であった。BNS投与継続期間の中央値は187日で、数字の上で女性は男性よりBNSの投与中止がやや早く、75歳以上の者はそれ以外の者より

BNS の投与開始から半年以上経過した頃より投与中止がやや多く、外来患者は入院患者より投与中止がやや多く、上市後半年以内に BNS が開始された者はそれ以外より投与中止がやや多く、前治療期間が 30 日以内の者はそれ以上の者より投与中止がやや少なかったが、Cox 回帰分析では女性(ハザード比: 1.287, p=0.0738), および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者(ハザード比: 1.392; p=0.0991)では投与が中断されやすい傾向が見られるにとどまった。

まとめ: 研究 A では若年者では CPZ 換算投与量 1,000mg/日以上抗精神病薬を投与した場合、重症感染症の発症リスクが増大することが示された。研究 B では女性、および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では BNS の投与が中断されやすい傾向があることが見いだされた。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
野崎昭子	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 助教
吉村公雄	同 専任講師
佐藤康一	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 薬剤科長
園田美樹	八幡厚生病院 薬剤科長
林やすみ	武蔵野中央病院 薬局長
岩下 覚	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 院長
斎藤 雅	八幡厚生病院 院長
牧野英一郎	武蔵野中央病院 院長
山本暢朋	国立病院機構榊原病院 医長
吉尾 隆	東邦大学薬学部医療薬学教育センター臨床薬学研究室 教授
稲田俊也	公益財団法人神経研究所 副所長

A. 研究目的

1996 年に本邦最初の新規抗精神病薬、新規抗うつ薬であるリスペリドンが上市されて以降、今日までに 8 種類の新規抗精神病薬を使用することができるようになった。従来型抗精神病薬と比較して、これらの新規抗精神病薬は総じて副作用のリスクが小さいとされているが、新規抗精神病薬による代謝系有害事象のリスクや高齢者における脳卒中リスクと死亡リスクなどといったさまざまな問題が議論されてきた。

海外における議論を見るかぎり、これらの有害事象についてはサンプルサイズ 1 万人以上の大規模データベースに基づいて議論されてきたが、さまざまな理由よりわが国では大規模処方データベース

の整備が遅れており、わが国のデータベースに基づいた議論は低調のまま今日に至っている。

これらの状況に鑑みて本研究班では、

複数の精神科医療機関から収集された電子媒体の大規模薬歴データベースの構築

電子媒体の薬歴データベースを利用した薬剤疫学的な pilot study の施行

を行っている。 の研究の進捗状況を簡単に述べると下記のとおりである。

大規模薬歴データベース構築

以前よりわが国では患者の薬歴を保管することがそれぞれの病院に義務付けられてきたが、10～15 年ほど前から電子媒体で薬歴データを保管することが許容されるようになった。本来、薬歴データを電子媒体で保存するためのシステムは分包機メーカーが顧客サービスの一環として構築したもので、薬歴データの管理システム(以下、薬歴データ管理システム)よりデータを抽出することは技術的には比較的容易である。わが国の分包機業界は現在大手 4 社による寡占状態にあるので、これら 4 社の薬歴データ管理システムからデータを抽出して、解析するソフトウェアを開発すれば複数の医療機関の薬歴データを集積した大規模薬歴データベースを構築することができる。本研究班発足前より稲垣分担研究者は旧・三洋電気株式会社(現・パナソニック)が販売している薬歴データ管理システム『RINKS』より長期にわたる電子媒体の薬歴データを抽出・解析することを可能とする『治療抵抗性実態調査システム』というソフトウェアを完成させ

ていた。この3年間で稲垣分担研究者は慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科日本製薬工業協会の資金を用いて株式会社トーショーの開発した薬歴データ管理システムより薬歴データを抽出・解析することを可能とする『薬歴データ統合システム』、『薬歴抽出システム』、『患者検索システム』という3種類のソフトウェアの開発を完了した。

旧・三洋電気の薬歴データ管理システムからは既に3ヶ所の私立精神科病院より既にデータ抽出を完了しており、本分担研究班の一環として薬剤疫学的な pilot study を実施した。

株式会社トーショーの薬歴データ管理システムからの薬歴データの抽出に関しては、資金調達が難航したことやソフトウェアの制作に関連した協議に時間を要したこともあって当初の予定より大幅に遅れたが、ソフトウェアを既に完成させ、国立病院機構肥前精神医療センターと国立国際医療研究センター国府台病院においてデータ提供の倫理審査を完了した段階にある。株式会社トーショーの薬歴データ管理システムは旧・国立精神科病院の多くで採用されているので、国立精神科病院を包括した薬剤疫学的研究や、国立精神科病院で以前より実施されてきた JESS と呼ばれる cross-sectional survey と組み合わせたコホート研究に発展することが期待される。

薬歴データベースを利用した pilot study

多数の精神科医療機関の旧・三洋電気、および株式会社トーショーの薬歴データ管理システムに保存されている薬歴データを利用した薬剤疫学的研究を行うことを想定して、(研究A)抗精神病薬投与中の患者における重症感染症の発症リスクに関する検討、(研究B)新規抗精神病薬の effectiveness の検証に関する pilot study として、2008年4月に上市された blonanserin(以下、BNS)の投与継続率に関する検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

今回利用したデータベースは東京都に存在する施設A、施設Bと福岡県に存在する施設Cにおいて入院患者、あるいは外来患者の電子媒体の薬歴データベースである。施設Aでは1999年1月1日から2010年5月31日まで、施設Bでは2000年1月1日から2010年7月31日まで、施設Cでは2001年1月1日から2010年5月31日までの薬歴データが登録されていた。

調査では施設A、施設B、施設Cで何らかの抗精神病薬が投与されていた全患者が、調査では少なくとも1回BNSが投与された全ての患者を研究対象とされた。

2) 方法

調査Aでは研究協力施設の薬剤部・薬局に保管されていた薬歴データベースより対象患者に関する下記の～の情報を収集し、これらに基づいて1,000人・月あたりに換算した重症感染症の発症リスクを推計した。

性別

生年月日

登録期間中の各月1日時点のクロルプロマジン(CPZ)換算抗精神病薬総投与量

登録期間中の各月1日時点における入院・外来の別

登録期間中に非経口的に投与された抗生剤の処方歴

本研究で使用したデータは、薬歴電子データベースに登録されたデータのみであって、検査所見や診断に関する情報などは含まれていなかった。このため本研究では便宜上、抗生剤の非経口投与が行われた場合に重症感染症が出現したものとみなして、ある1ヶ月に1回でも非経口投与が見られた場合に『重症感染症エピソード』が1回出現したものと定義した。

重症感染症の発症リスクの推計に際しては、最初に全体の発症リスクを推計した後に、39歳未満、40～64歳、65～74歳、75～89歳の4つの年齢階級に分けた発症リスクを算出した上で、年齢階級ご

とに抗精神病薬の CPZ 換算投与量が 250mg/日未満の群, 250 ~ 499mg/日の群, 500 ~ 749mg/日の群, 750 ~ 999mg/日の群, 1,000mg/日以上

の群の5群に分けて推計を行った。
抗精神病薬の投与量を CPZ に換算する方法としては稲垣・稲田による方法を採用した。ただし、換算に際しては短時間作用型の抗精神病薬注射剤は換算対象から除外する一方で、長時間作用型注射剤(デカン酸ハロペリドール, デカン酸フルフェナジン, リスペリドン長時間作用型注射剤)は対象に含めることとした。

調査 B では薬歴データベースより対象患者に関する以下の ~ の情報を収集した。

- 施設
- 性別
- BNS 投与開始時点における満年齢
- BNS 投与が開始された日(投与開始時期)
- BNS 投与開始時点における入院 / 外来の別
- 対象者に初めて新規抗精神病薬が投与されてから BNS の投与が開始されるまでの期間(以下, 前治療期間)
- BNS の初回投与量
- BNS の投与継続期間

これらのデータのうち, の BNS 投与開始時点における満年齢に関するデータは,

- i. 60 歳未満
- ii. 60 ~ 74 歳
- iii. 75 歳以上

の3つにカテゴリ分類した。

の BNS 投与開始日に関するデータは,

- i. BNS が上市してから半年以内, すなわち 2008 年 4 月から 2008 年 9 月 30 日まで(以下, 上市後半年以内)
- ii. 2008 年 10 月 1 日から 2009 年 3 月 31

日まで(以下, 上市後1年以内)

- iii. 2009 年 4 月 1 日以降(以下, 上市後1年以上)

の3つにカテゴリ分類した。

の対象者に初めて新規抗精神病薬が投与されてから BNS の投与が開始されるまでの期間に関しては,

- i. 30 日以内
- ii. 31 ~ 365 日
- iii. 366 日以上

の3つにカテゴリ分類した。

の BNS の初回投与量に関するデータは,

- i. 4.0mg/日以下
- ii. 4.1 ~ 8.0mg/日
- iii. 8.1mg/日以上

の3つにカテゴリ分類した。

BNS の投与継続期間については BNS が最初に投与されてから BNS の投与が中止されるまでの期間と定義して, BNS の投与中止も別の薬剤の投与が行われていた場合は『投与中止』がなされ, BNS の投与中止とともに全ての投与が中止されていたか, BNS の最終投与がその施設の調査対象期間の最終日であった場合には観察期間の『打ち切り』が行われたものと見なした。

薬歴電子データベースよりデータを抽出する際には、『治療抵抗性実態調査システム』と呼ばれるソフトウェアに一部改良を施したものを使用した。抽出されたデータの解析を行うにあたっては, 調査 A では統計ソフト IBM SPSS Statistics 19 を使用して単純集計, およびクロス集計を, 調査 B では最初に統計ソフト JMP 9.0 を使用して単純集計を行った上で, BNS の投与継続率を算出する際には Kaplan-Meier 法による生存分析を, BNS の投与継続率に影響を及ぼす要因に関する検討の際には Cox 比例ハザード法による回帰分析を行った。また, 統計学的有意差としては $p < 0.05$ を採用した

が、 $p < 0.10$ の場合は傾向差があるものとみなした。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、事前に慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科における研究倫理審査委員会の承認を得ている。また、『治療抵抗性実態調査システム』を用いてデータを抽出する際には患者名や施設内 ID などといった個人情報を削除した形でのみデータが抽出されるよう設定されるなどといった配慮を施した。

C. 結果

1) 調査 A

対象患者の背景因子

本研究の解析対象患者の実人数は 6,339 名であり、のべ人数は 125,460 人・月であった。施設別内訳は施設 A が 49,537 人・月、施設 B が 44,830 人・月、施設 C が 31,093 人・月であった。性別は男性が 66,785 人・月、女性が 58,675 人・月であった。解析対象患者の該当月の1日時点における年齢の内訳は 39 歳以下が 17,036 人・月、40～64 歳が 61,943 人・月、65～74 歳が 29,445 人・月、75～89 歳が 15,922 人・月、90 歳以上および年齢に関するデータが得られなかった者が 1,114 人・月であった。入院、外来の別は入院患者が 87,081 人・月、外来患者が 38,379 人・月であった。

重症感染症発症リスク

のべ 125,460 人・月の調査対象患者のうち、768 件で抗生剤の非経口投与が行われていた。したがって、重症感染症の発症リスクは 1,000 人・月あたり 6.12 件(95%信頼区間: 5.69～6.55)である。発症リスクを年齢階級別に算出したところ、39 歳未満では 1,000 人・月あたり 0.70 件にとどまったのに対して、40～64 歳では 3.99 件、65～74 歳では 8.46 件、75～89 歳では 21.66 件となっており、40～64 歳の発症リスクは 39 歳未満の約 6 倍、65～74 歳では約 12 倍、75～89 歳では約 31 倍となっていた(表1)。

表1 年齢階級別重症感染症発症リスク

年齢	抗生剤処方なし	抗生剤処方あり	発症リスク*
39歳以下	17,024	12	0.7 (0.31～1.10)
40～64歳	61,694	247	3.99 (3.49～4.48)
65～74歳	29,196	249	8.46 (7.41～9.50)
75～89歳	858	19	21.66 (12.02～31.30)

*: 1,000人・月あたり発症件数(カッコ内は95%信頼区間)

次に、表1で年齢階級別に検討した重症感染症発症リスクを、さらに CPZ 換算投与量別に5群に分けて推計したところ、39 歳以下では CPZ 換算 1,000mg/日未満の群におけるリスクが 1,000 人・月あたり 0～0.96 件程度であったのに対して、CPZ 換算 1,000mg/日以上群では 1,000 人・月あたり 1.81 件と2倍以上大きかったが、他の年齢階級では 1～249mg/日の群が最も発症リスクが高くなるなど、投与量と発症リスクの関係は明確ではなかった(表2)。

表2 年齢階級別・抗精神病薬投与量別にみた重症感染症発症リスク*

年齢	クロルプロマジン換算抗精神病薬投与量(mg/日)				
	1～249	250～499	500～749	750～999	1000～
39歳以下	0.96 (0.44～2.08)	0 (0～1.10)	0.32 (0.06～1.83)	0.51 (0.09～2.87)	1.81 (0.70～4.63)
40～64歳	6.43 (5.47～7.55)	2.71 (1.92～3.83)	2.71 (1.89～3.89)	2.22 (1.39～3.55)	2.47 (1.63～3.73)
65～74歳	10.2 (8.62～12.1)	7.29 (5.52～9.63)	5.18 (3.54～7.58)	7.2 (4.56～11.4)	10.6 (7.03～16.1)
75～89歳	15.9 (13.8～18.3)	13.1 (9.50～18.1)	10.7 (5.66～20.3)	14.1 (6.85～28.8)	0 (0～19.4)

*: 1,000人・月あたり発症件数(カッコ内は95%信頼区間)

2) 調査 B

対象患者の背景因子

調査 B の対象患者は 454 名で、施設内訳は施設 A が 219 名、施設 B が 195 名、施設 C が 40 名であった。性別は男性が 192 名、女性が 262 名であった。BNS 投与開始時点における満年齢の分布は 60 歳未満が 307 名、60～74 歳の者が 91 名、75 歳以上の者が 49 名で、残り 7 名は年齢に関するデータが欠損していた。平均年齢(標準偏差)は 49.1 歳(18.6)であった。BNS の投与が上市後半年以内に開始された者は 57 名、上市後1年以内に開始された者は 72 名、上市後1年以上

たって開始された者は 325 名であった。BNS 投与開始時の入院 / 外来の別は、入院であった者が 208 名、外来であった者が 246 名であった。何らかの新規抗精神病薬が初めて投与されてから BNS の投与が開始されるまでの期間(前治療期間)に関しては、30 日以下の者が 127 名、31 ~ 365 日の者が 77 名、366 日以上の方が 250 名で、平均前治療期間は 905.8 日(1027.8)であった。BNS の初回投与量に関しては、4.0mg/日以下の者が 199 名、4.1 ~ 8.0mg/日の者が 209 名、8.1mg/日以上の方が 46 名で、平均初回投与量は 6.69mg/日(3.83)であった。

BNS 継続率

全対象患者 454 名のうち、調査期間中に BNS 投与の中止が確認された者は 227 名、観察打ち切りとなった者も 227 名で、平均観察期間は 156.1 日(164.0)であった。

対象患者全員を対象とした Kaplan-Meier 法による BNS の投与継続曲線を図1に示した。BNS 投与継続期間の中央値(95%信頼区間)は 187 日(136-241)であった。

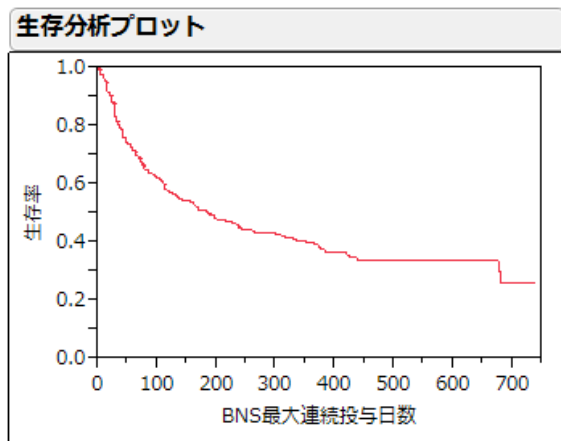


図1 BNS 投与継続曲線(n=454)

次に、BNS の投与継続曲線を施設別に集計したものを図2に示した。全体として施設 A は投与中止がやや早く、施設 C は 4 か月程度経過してから投与中止がやや多くなる印象が見られた。投与継続期間の中央値は施設 A が 158 日(95-224)、施設 B が 266 日(161-437)、施設 C が 164 日(110-

算出不能)であった。

BNS の投与継続曲線を性別に集計したものを図3に示した。全体としては、女性の投与中止がやや早い印象があり、投与継続期間の中央値は男性が 206 日(119-676)、女性が 169 日(118-237)であった。

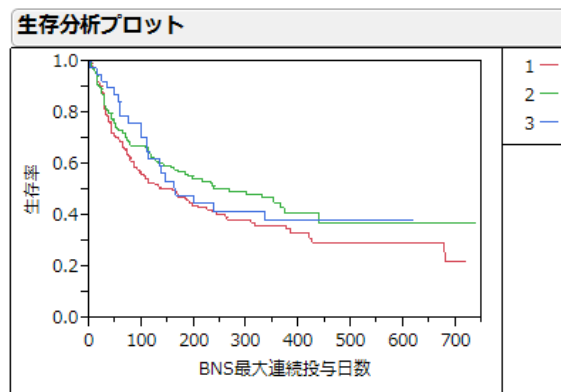


図2 BNS 投与継続曲線:施設別比較
1: 施設 A, 2: 施設 B, 3: 施設 C

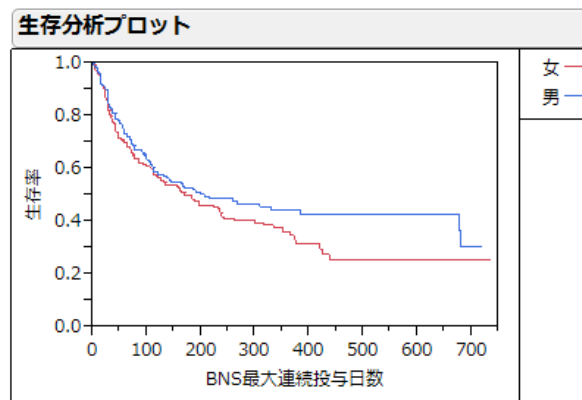


図3 BNS 投与継続曲線:性別比較

BNS の投与継続曲線を年齢階級別に集計したものを図4に示した。概ね 4 ヶ月間程度はどの年齢階級でも BNS の投与中止は同程度に行われるものの、半年以上経過した頃から 75 歳以上の者で BNS の中止が多くなるという印象があり、投与継続期間の中央値は 60 歳未満が 189 日(130-299)、60 ~ 74 歳が 161 日(112-676)、75 歳以上が 154 日(105-237)であった(図4)。

BNS の投与継続曲線を入院 / 外来別に集計したものを図5に示した。全体としては BNS 開始時点で入院となっていた者の方が BNS の中止が少ないという印象があり、投与継続期間の中央値は入院患者が 196 日(119-365)、外来患者が 186

日(112-241)であった。

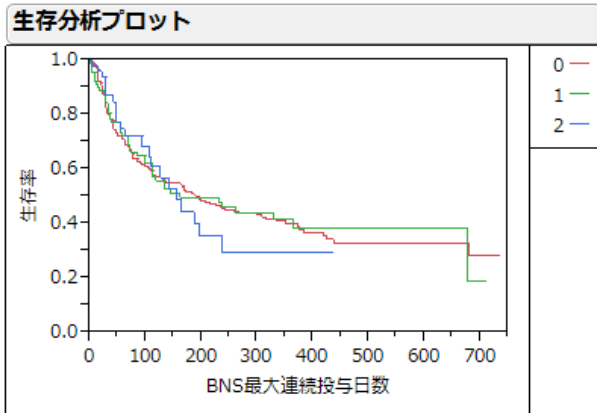


図4 BNS 投与継続曲線:年齢階級別比較
0: 60 歳未満, 1: 60 ~ 74 歳, 2: 75 歳以上

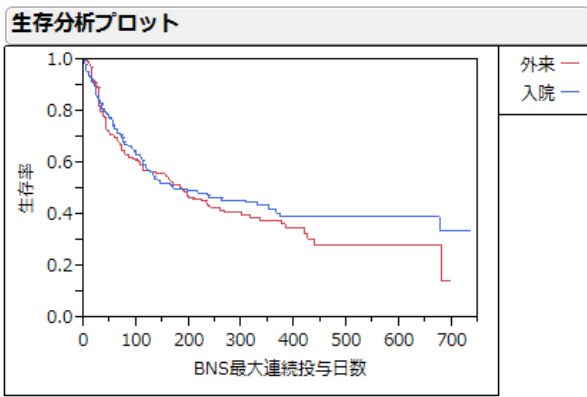


図5 BNS 投与継続曲線:入院 / 外来別比較

BNS の投与継続曲線を前治療期間別に集計して図6に示した。全体としては前治療期間が 30 日以内の者はそれ以上の者より投与中止が少ない印象があり、前治療期間が 30 日以下の者の投与継続期間の中央値は 237 日(158-算出不能), 31 ~ 365 日の者が 107 日(63-365), 366 日以上の方が 182 日(119-261)であった。

投与開始時期別に BNS の投与継続曲線を集計して図7に示した。全体としては上市後半年以内に BNS が開始された患者では投与中止がやや多い印象があり、上市後半年以内で投与開始された患者における投与継続期間の中央値のは 116 日(49-266), 上市後1年以内の者における中央値は 189 日(102-374), 上市後1年以上で投与開始された患者の中央値は 199 日(140-329)であった。

BNS の初回投与量別に BNS の投与継続曲線を集計して図8に示した。初回投与量が 4.00mg/日以下の者の投与継続期間の中央値は 168 日

(112-224), 4.01 ~ 8.00mg/日の者は 237 日(136-351), 8.01mg/日以上の方は 130(77 ~ 算出不能)であった。

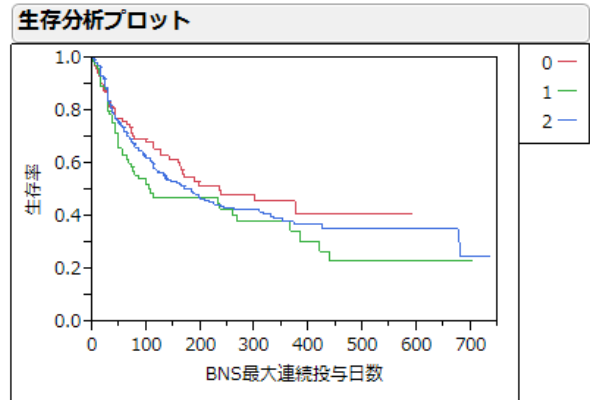


図6 BNS 投与継続曲線:前治療期間別比較
0: 30 日以内, 1: 31 ~ 365 日, 2: 366 日以上

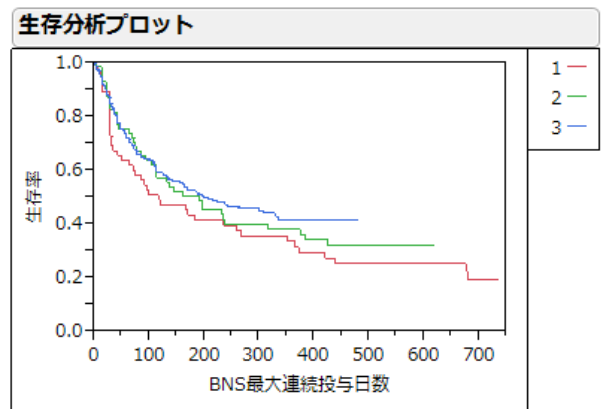


図7 BNS 投与継続曲線:投与時期別比較
1: 上市後半年以内, 2: 1年以内, 3: 1年以上

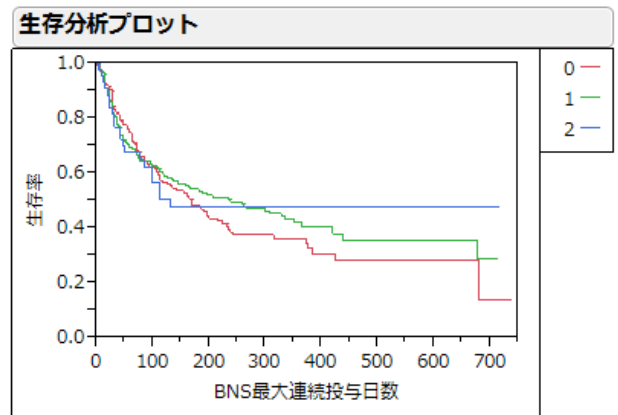


図8 BNS 投与継続曲線:初回投与量別比較
0: ~4.0mg/日, 1: 4.1 ~ 8.0mg/日, 2: 8.1mg/日 ~

BNS 継続率に影響を及ぼす要因

BNS 継続率に影響を及ぼす要因について Cox 比例ハザード法を用いた回帰分析の結果を表3に示した。

本研究では BNS の投与継続期間に統計学的有意に影響を及ぼす因子は見いだされなかったが、女性（ハザード比：1.287, 95%信頼区間：0.976-1.707）、および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者（ハザード比：1.392, 95%信頼区間：0.938-2.027）では投与が中断されやすい傾向が見られた（ $p=0.0738$, $p=0.0991$ ）。

表3 プロナンセリン投与継続に影響を与える要因

		ハザード比(95%信頼区間)
施設	A	1
	B	0.810(0.599-1.090)
	C	0.869(0.519-1.391)
性別	男性	1
	女性	1.287(0.976-1.707)*
年齢	60歳未満	1
	60～74歳	1.110(0.773-1.570)
	75歳以上	1.140(0.693-1.794)
入院/外来	入院	1
	外来	1.149(0.851-1.558)
処方時期	上市後半年以内	1.392(0.938-2.027)**
	上市後1年以内	1.109(0.768-1.568)
	上市後1年以上	1
前治療期間	30日以内	1
	31～365日	1.207(0.778-1.866)
	366日以上	1.145(0.809-1.642)
初回投与量	4.0mg/日以下	1
	4.1～8.0mg/日	0.960(0.710-1.299)
	8.1mg/日以上	1.013(0.603-1.631)

*: $p=0.0738$, **: $p=0.0991$

D. 考察

1) 調査 A

一般に抗精神病薬の投与量と錐体外路症状の出現率や重症度の間には正の相関関係が成立すると考えられるので、高齢であるほど、また、抗精神病薬の投与量が増大するほど重症感染症の出現リスクが大きくなると推測できる。今回の調査結果からは高齢になるほど重症感染症の出現リスクが

高くなることは確認できたが、CPZ 換算投与量と発生リスクの明瞭な関連を見出すことはできなかった。

このような結果となった原因は、1つには今回検討対象となったのが性別、年齢、CPZ 換算投与量のみであって、抗パーキンソン薬の処方の有無や投与量の多寡、あるいは制酸薬の使用の有無などといった誤嚥性肺炎の発症に影響をもたらす因子の多くが考慮されていないことが関与していると思われる。この問題に関しては、現在、解析に使用した『治療抵抗性実態調査システム』にさらなる改良を加え、これらの因子に関するデータも抽出した上で再検討を行う予定である。

2つめの要因としては、さまざまな要因によるバイアスの問題である。一般に若年者と比べて高齢者には控えめに抗精神病薬が投与されるのであるが、それにもかかわらず高用量の抗精神病薬が使用される患者とは抗精神病薬に高い耐性を有する者である可能性がある一方、例えば、脳梗塞後の嚥下障害が抗精神病薬の使用前より存在した患者では投与量が少なくとも肺炎が起りやすいはずなので、見かけ上、投与量が少ない方が感染症の発症リスクが大きくなる可能性が出てくる。このようなバイアスを回避するためには、1つには対象患者を若年者、例えば、本研究と同様に 39 歳以下に限定して、それ以上の患者についてはこの結果を援用するといった方法が考えられる。本研究では 39 歳以下の若年者においても投与量と感染症出現リスクの間に明確な相関が得られたとは言い難いが、CPZ 換算で 1～999mg/日では 1,000 人・月あたり 0～0.96 件の発生であったのに対して、1,000mg/日以上では 1.81 件と発症リスクが2倍以上となっている点が注目される。バイアスを回避するもう1つの方法は電子カルテなどを用いて他の臨床情報と突合することである。ただし、このような突合を行う場合、セキュリティの問題から多施設のデータを一括検討することに倫理的な問題が発生することになる。すなわち、薬歴データを用いた多施設共同調査を行う場合、データの正確性と実現可

能性は“trade-off”の関係にあり、単純にどちらの方法が優れているとは言えないように思われる。

2) 調査 B

これまでに新規抗精神病薬の投与継続率を effectiveness の指標とした臨床研究は CATIE 研究をはじめ海外でも数多く実施されてきた。しかし、わが国には抗精神病薬の併用投与が行われる頻度が高く、抗精神病薬の投与量も海外より多い可能性があるといった処方慣習があるので、海外における effectiveness study の結果を無批判に受け入れることには問題があるかもしれない。特に、海外の多くの前向き研究では既存の抗精神病薬から上市されたばかりの新規抗精神病薬への切り替えが検討の対象となることが多いのに対して、わが国ではどちらかというと上市された新規抗精神病薬の上乗せの上乗せが行われることが多いことも念頭に置かなければならない。したがって、わが国でもわが国における処方慣習を反映した大規模前向きコホート研究が実施されることが望まれるが、さまざまな事情によりわが国でこのような研究を行うことは困難である。

これらの状況を考慮すると既存の診療データを使用した本研究のような後方視的観察研究をわが国で行うことの重要性は大きいものと考えられる。

今回の pilot study では3ヶ所の私立精神科病院に蓄積された電子媒体の薬歴データを利用して、2008年4月に上市された BNS の処方継続率を検証したもので、BNS 投与開始前に平均905.8日の新規抗精神病薬による治療が行われていることからわかるように、事前に長期にわたる治療を受けている患者が多数含まれているので、わが国の臨床実地の状況が反映されたデザインとなっている。

今回の結果からは BNS の投与中止を統計学的有意に促進する因子は見いだされなかったものの、女性、および上市後半年以内に処方開始された患者では早期に処方が中断される傾向が見いだされた。上市直後は BNS の使用に習熟していないので、上市後半年以内に処方開始された患者に

おいて投与中止が早い傾向があることは十分理にかなっていると推測される。したがって、今後わが国で投与継続率を指標とした前向き研究を行う場合には上市後十分な時間が経過した後に行う必要があるかもしれない。

ところで、高齢者は若年者よりも、初回エピソード患者は複数回エピソード患者よりも副作用の出現リスクが大きく、初回投与量が多いと副作用の出現リスクは明らかに大きくなると考えられるので、これらの条件下では副作用によって BNS の投与が中断されるリスクは大きくなると推測されるが、今回の検討では年齢や前治療期間、初回投与量と BNS の投与中止の間に関連を見出すことはできなかった。

その背景にはサンプルサイズが比較的小さかったことや、今回の検討対象が統合失調症患者のみではなく、気分障害や認知症に伴う精神病状態などといった適応外患者が多数含まれていることが関与している可能性がある。これらの問題を回避するためには対象施設を増やしてサンプルサイズを大きくするとともに、正確な精神科診断データをも収集する必要がある。ただし、今回の検討は pilot study なのでこれらの問題は今後の課題としたいところである。

なお、適応外患者が多数混入する可能性があるという現象は過去にわが国で実施されたレセプトデータを利用した研究でも問題になっているが、それらの研究では、いわゆる『レセプト診断』の問題を回避するために高齢者を一律に除外するなどといった対応がとられている。そこで、今回の pilot study でも 60 歳以上の患者を一律に対象から除外した Cox 回帰分析を別途実施したが(結果は記載していない)、454 名全員を対象とした結果と同様の結果が得られているので、今回の解析結果とレセプトデータに基づく先行研究と比較可能と考えられる。

E. 結論

調査 A より若年者では CPZ 換算投与量

1,000mg/日以上抗精神病薬を投与した場合に重症感染症の発症リスクが増大することが示されたが、他の年齢階級では抗精神病薬投与量の増加と重症感染症発症リスクの増大の間に明確な関係は見いだされなかった。

調査 B より新規抗精神病薬の一つである BNS の投与継続期間の中央値は 187 日であり、Cox 回帰分析の結果、女性、および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では投与が中断されやすい傾向が見られたが（ハザード比：1.287, 1.392）、年齢や前治療期間、初回投与量と BNS

の投与中止の間に関連は見いだされないことが明らかになった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

ともになし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究

研究分担者 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 川上純一

研究要旨: 本研究では、浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて、抗精神病薬が併用して処方された患者および副作用発現症例の抽出方法の検討を行った。

研究方法: 抗精神病薬が併用して処方された患者の抽出を行い、該当する一部の患者の処方歴を実際に確認し目的とする抽出が行われたか確認した。この操作を繰り返し抽出操作のみで併用患者を同定する条件を検討した。また副作用発現症例の抽出方法として、検査値異常により副作用発現症例を抽出する方法、錐体外路症状の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方により検出する方法を、また早期の副作用発現症例の抽出方法として目的の抗精神病薬が一度しか処方され継続されなかった患者を検出する方法を検討した。それぞれ臨床データベースにより該当する患者(ケース)の抽出を行い、そのうち一部の症例について診療録や病名記録の調査を行った。錐体外路症状発現患者の検出において、各抽出条件における錐体外路症状発現患者の陽性適中率を検討した。

結果: 併用処方患者の抽出方法については「ある薬剤が処方され 14 日後に併用対象薬剤が処方された患者」を検索することで併用患者の抽出が可能となった。しかし併用/非併用どちらにも抽出されない症例が存在した。副作用発現症例の抽出について、検査値により肝機能異常の発現を検出する方法を検討したが、臨床検査を実施した割合は薬剤により異なった。抗パーキンソン病薬の新規処方により検出する方法においてはデータベースに病名の記録がないものの、診療録により錐体外路症状の発現が確認できるケースが確認された。抗精神病薬が一度しか処方されなかった患者は頓用処方や他の規格を服用していた場合があった。それらを除外すると併用薬も一度しか処方されておらず、当施設での治療を中断しているケースが多く検出された。錐体外路症状発現患者の検出において、全ての処方条件における陽性適中率は 55% だった。

まとめ: 本システムを用いて併用処方患者を抽出する方法を確立できた。副作用の検出方法としては検査値異常、錐体外路症状を同定する基準および短期間で副作用が発現したことを想定して抗精神病薬の投与を中止した症例を同定する基準を作成した。

A. 研究目的

本研究班では抗精神病薬を使用する患者の多

剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連を電子カルテ等から得られた臨床データを用い

研究協力者
堀雄史
浜松医科大学医学部附属病院薬剤部
副薬剤部長

た調査の可能性を検討する。この目的を達成するため、抗精神病薬が併用された患者の副作用の発現状況が単独処方患者と比較して差異があるのか明らかにする必要がある。本分担研究では処方/検査/病名情報が格納された臨床データベースを用いて、第一に抗精神病薬を併用あるいは単独で処方された患者を抽出する方法の検討を行った。第二に副作用発症例を抽出する方法の検討を行った。まず、抗精神病薬によって発現した肝機能異常を発現した患者の抽出を試みた。次に、錐体外路症状(以下 EPS)の検出を目的として、EPS の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法を検討した。続いて、早期かつ未知の副作用発症例の抽出を目的として、目的の抗精神病薬が一度だけ処方され継続されなかった患者を検出する方法を検討した。さらに EPS 発現患者の検出において、各抽出条件における錐体外路症状発現患者の陽性適中率を検討した。

B. 研究方法

以下の 6 テーマについて検討を行った。なおこれらの検討には浜松医科大学医学部附属病院(以下当院)が所有する臨床研究 DB システム (以下 DB システム、NTT データ東海、参考文献 1) を用いた。本システムには 1997 年 4 月以降の院内処方/検査結果/入院情報/病名情報などからなる臨床データが格納されている。

1. 抗精神病薬処方人数の解析: 2009 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日に内服抗精神病薬が処方された人数を成分別に集計した。2009 年に処方人数が多かった 5 薬剤について、全ての抗精神病薬処方患者における各薬剤の処方割合の推移について

1999 年および 2004 年の処方割合と比較した。

2. 抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出: 抗精神病薬を併用して処方された患者の抽出を試みた。例えばレボメプロマジンの併用処方患者を抽出するため、DB システムの主条件にレボメプロマジンの処方があること、副条件にレボメプロマジン処方日の前後 X 日に他の抗精神病薬が処方されたこととして検索を実施し、副条件該当患者を抽出した。この患者群を A とする。次にレボメプロマジン処方日の前後 X 日に他の抗精神病薬が処方されなかった副条件非該当患者を同定し、患者群 B とした。患者群 A よりレボメプロマジンを単独で処方された経験を持つ患者を除外するため、「患者群 A に属し B に属さない」患者を抽出した。この患者抽出の際にレボメプロマジン処方日の条件に期間 Y (例えば 2009 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日) を設定することで、期間 Y において単独処方の期間を持たず併用処方のみを受けた患者を抽出した。またレボメプロマジンの単独処方患者を抽出するため、「レボメプロマジンを処方されたすべての患者のうち患者群 A に属さない」患者を抽出した。

3. 検査値を用いた副作用発症例の抽出方法の検討: 2009 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日に抗精神病薬を新たに処方された患者において肝機能異常を発現した患者の抽出を試みた。薬剤投与前および投与後 1 ヶ月間に血液検査を行っていた患者を検査実施患者として集計し、薬剤投与前に検査値異常が無く投与後にアラニンアミノトランスフェラーゼ (AST) 150 IU/L 以上あるいはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ALT) 210 IU/L 以上 (有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (2) における Grade 3 以上) だった患者を肝機能異常の副作用を呈した患者として抽出した。

4. 抗パーキンソン病薬の新規処方により副作用発症例を検出する方法の検討: 抗精神病薬処

方患者のうち抗パーキンソン病薬であるピペリデンの新規処方を受けた患者を抽出した。具体的な手順としては 2010 年 1 月 1 日～12 月 31 日におけるピペリデン新規処方患者を抽出し、その 1 ヶ月前から前日にある抗精神病薬(以下 A 薬とする)の処方があった患者を抽出した。これらの患者を A 薬処方後にピペリデンの新規処方があった患者とみなし、一部患者で処方後の病名などの経過を DB システムおよび診療録で確認した。ピペリデン処方時に診療録に EPS と考えられる症状が記録され、ピペリデンの服用によりその症状が改善した症例を EPS 発現のケースとした。ケースの年齢性別、症状、被擬薬(抗精神病薬)の投与量、期間および中止後であればその日数、併用薬を調査した。併用薬については抗不安薬、睡眠薬および抗うつ薬の処方薬剤数をそれぞれ集計した。調査対象とする抗精神病薬は、結果 1 において当院で処方人数が多かったリスペリドン、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンとした。

5. 早期中断患者を抽出する方法の検討: 未知の副作用により投与開始後早期に処方中止された症例を検出することを目的に、ある抗精神病薬が一度しか処方されていない患者を抽出した。具体的な手順としては 2010 年でのある抗精神病薬(以下 B 薬とする)の患者別の処方回数を集計し、2010 年での B 薬の新規処方患者リストを作成した。

で処方回数 1 回、かつ で抽出された患者を B 薬が一度しか処方されなかった患者とみなし、一部患者で処方後の病名などの経過を DB システムで確認した。

6. EPS 発現患者の陽性適中率の検討: 方法 4 により作成した基準を用いた。具体的な手順としてはピペリデン(内服および注射薬)新規処方患者を抽出し、その 1 ヶ月前から前日に抗精神病薬の処方があった患者を抽出した。除外基準として ピペ

リデン新規処方前にパーキンソン病の病名記録がある患者、ピペリデンの処方が一度しかない患者とした。この条件で抽出された患者の処方後の病名などの経過を DB システムおよび診療録で確認した。ピペリデン処方時に診療録に EPS と考えられる症状が記録され、ピペリデンの服用によりその症状が改善した症例を EPS 発現のケースとした。各抽出条件(注射あるいは内服、定期内服処方:1 日 回食後といった頓用ではない処方、あるいは頓用、外来あるいは入院)における抽出人数でケース人数を除いた割合を陽性適中率として算出した。

調査対象とする抗精神病薬は、方法 1 において当院で処方人数が多かったリスペリドン、ハロペリドール、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンおよびアリピプラゾールの内服および注射薬とした。

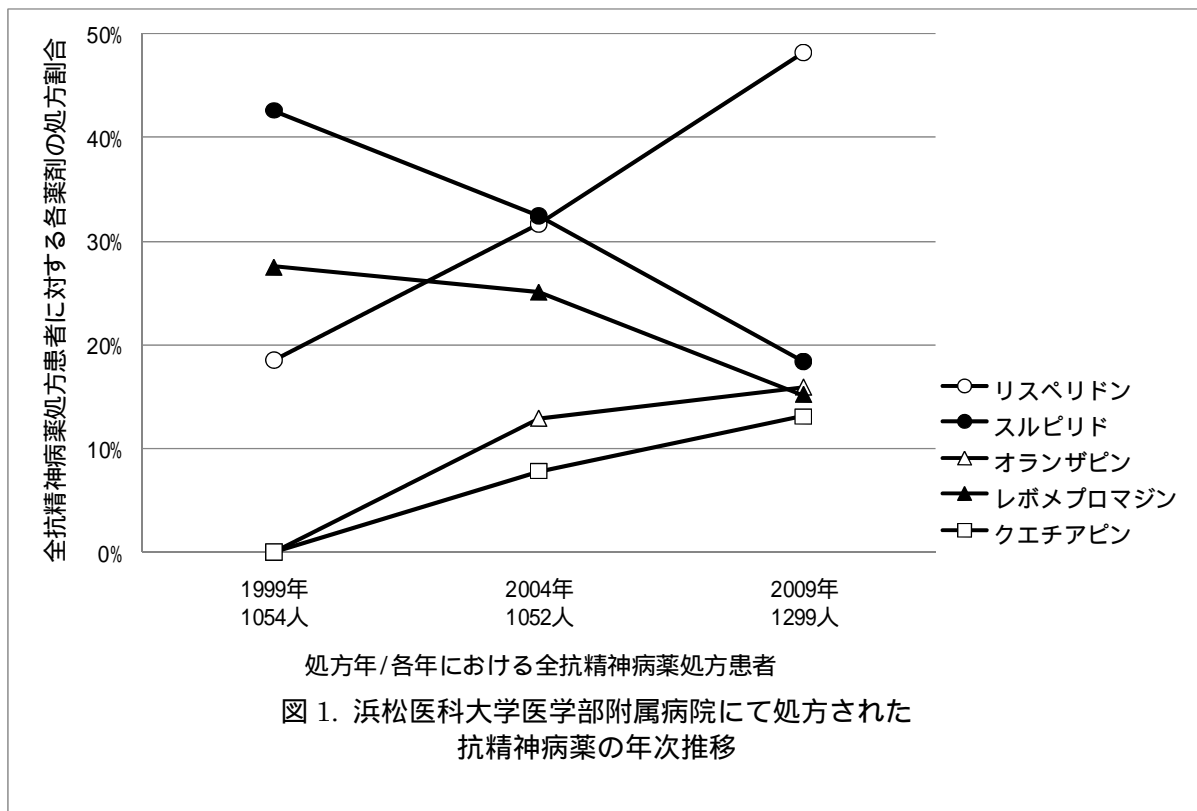
倫理面への配慮: 本研究は浜松医科大学医の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 抗精神病薬処方人数の解析: 2009 年の 1 月 1 日～12 月 31 日に内服抗精神病薬が処方された人数を成分別に集計した結果を表 1 に示した。

表 1. 浜松医科大学医学部附属病院における抗精神病薬処方患者人数 (2009 年)

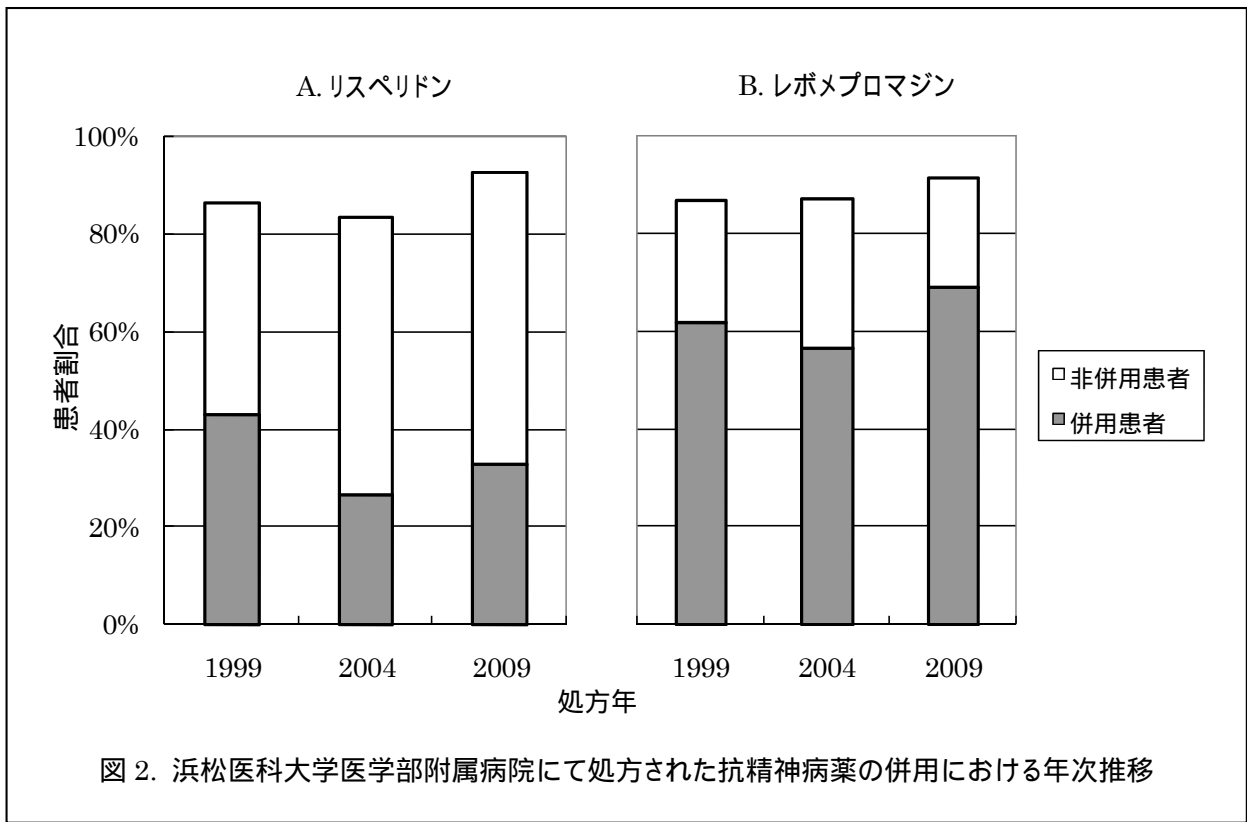
薬剤成分名	処方人数
リスペリドン	626
スルピリド	239
オランザピン	207
レボメプロマジン	197
クエチアピン	170
アリピプラゾール	167
ハロペリドール	139
クロルプロマジン	94
ペロスピロン	48
ゾデピン	41
プロムペリドール	24
プロペリシアジン	9
その他	20



この期間にいずれかの抗精神病薬が処方された患者は 1,299 名であり、リスペリドン、スルピリド、オランザピン、レボメプロマジン、次いでクエチアピンの順に処方人数が多かった。この 5 薬剤について、全ての抗精神病薬処方患者における各薬剤の処方割合の推移について 1999 年および 2004 年の処方割合と比較した結果を図 1 に示した。リスペリドンは年代の進行につれ処方割合が増加していた。スルピリドおよびレボメプロマジンは年代の進行につれ処方割合が減少していた。オランザピンおよびクエチアピンは 2001 年 6 月および 2004 年 6 月に販売開始されているため 1999 年には処方患者は存在せず、2004 年に比較し 2009 年では処方割合が増加していた。

2. 抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出： 2009 年にレボメプロマジンを処方された患者を例に、併用および単独処方患者の抽出方法の検討を行った。まず検索条件をレボメプロマジン処方日の当日に他の抗精神病薬が処方されたこととして検索を行った。2009 年にレボメプロマジンを処

方された 197 名のうち 111 名が併用患者、52 名が非併用患者と抽出された。それぞれ 15 名程度の処方内容を確認したところ、併用患者群においては目的通りレボメプロマジンが他の薬剤と併用されて処方されていた。しかし非併用患者群でも 4 名の患者にレボメプロマジンが他の薬剤と併用されて処方されており、それらはレボメプロマジンと別の日に処方されていた。またいくつかの患者でレボメプロマジンが頓用で処方されていた。この結果をふまえ、続いて条件をレボメプロマジン処方日の前後 14 日に他の抗精神病薬が処方されたことに変更して検索を行った。136 名が併用患者、45 名が非併用患者と抽出された。併用患者については検索条件を変更することで 25 名が追加されたためこれらの患者の処方内容を確認したところ、レボメプロマジンを 5 日分処方後 5 日後に他の薬剤を処方された患者が 1 名存在した。非併用患者群においては他の薬剤が併用されて処方された患者は存在しなかった。以上の結果をふまえ、薬剤併用の定義を目的とする薬剤の処方日の前後 14 日に他の抗精神病薬が



処方されたことにより抗精神病薬の併用/単独処方患者の抽出を行った。リスペリドンおよびレボメプロマジンの1999年、2004年および2009年の併用処方割合を比較した結果を図2に示す。リスペリドン処方患者については1999年の43.2%に比較し2004年(26.7%)および2009年(32.9%)は併用患者の割合が減少する傾向であった。レボメプロマジン処方患者については3期間において特に変化は見られなかった(1999年61.8%、2004年56.4%および2009年69.0%)。

3. 検査値を用いた副作用発生症例の抽出方法

の検討: 2009年における各薬剤の新規処方患者、検査実施および肝機能に関連する臨床検査値異常の抽出結果を表2に示した。薬剤投与前後に血液検査を実施している症例の割合は10.1%~57.1%と薬剤により大きく異なった。また、リスペリドン投与患者において検査値異常を10例検出し、クエチアピン投与患者においても1例検出した。

4. 抗パーキンソン病薬の新規処方により副作用発生症例を検出する方法の検討: 2010年にピペリデンの新規処方があった患者は57人だった。これらの患者のうちピペリデン新規処方の1ヶ月前か

表 2. 抗精神病薬投与開始時の血液検査実施および検査値異常 (2009年)

薬剤成分名	新規処方患者数[人]	検査実施		検査値異常	
		[人]	[%]	[人]	[%]
リスペリドン	336	192	57.1%	10	5.5%
オランザピン	81	14	17.3%	0	
レボメプロマジン	43	10	23.3%	0	
クエチアピン	83	23	27.7%	1	4.8%

表 3. 錐体外路症状の副作用ケース

性別	年齢	副作用病名	被擬薬(抗精神病薬)				併用薬数			
			薬品名	投与量 [mg]	期間	中止後 日数	CP換算値 [mg]*	抗不安薬	睡眠薬	抗うつ薬
女	17	パーキンソ ニズム	リスペリドン	2	頓用	-	300	2	2	1
			オランザピン	5	1ヶ月以上	5				
			アリピプラゾール	12	1ヶ月以上	0				
男	21	アカシジア	リスペリドン	2	1日	0	200	1	1	
			アリピプラゾール	12	14日	1				
女	53	アカシジア	リスペリドン	1	3ヶ月以上	0	100			
女	57	アカシジア	リスペリドン	3	1ヶ月以上	0	300	2	1	2
女	68	ジストニア	オランザピン	2.5	3ヶ月以上	0	100	1	1	3
女	50	アカシジア	オランザピン	15	3ヶ月以上	0	600	1	1	
女	17	アカシジア	レボメプロマジン	5	頓用	-	50	1		
			ペロスピロン	4	1ヶ月以上	0				

CP: クロルプロマジン。*: 頓用・中止薬は含まない。

ら前日にリスペリドン、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンの処方があった患者は24人、5人、3人、2人だった。これらすべての患者において、ピペリデン新規処方日にEPSを疑わせる病名はDBシステムに記録されていなかった。そこで一部患者について診療録の調査を行った。

リスペリドンの処方があった患者のうち5名を抽出して調査したところ、3名はアカシジアに対してピペリデンが処方され、これによりアカシジアが改善したと記録されていた。

オランザピンの処方があった患者5名を調査したところ、3名はアカシジア、ジストニアおよびパーキンソニズムと考えられる症状に対してピペリデンが処方され、これにより症状が改善したと記録されていた。

レボメプロマジンの処方があった患者3名を調査したところ、1名はアカシジアに対してピペリデンが処方され、これにより症状が改善したと記録されていた。1名は持参薬の継続であった。

以上の調査により確定した、当院におけるEPS発現のケースについて詳細を調査し表3にまとめた。

5. 早期中断患者を抽出する方法の検討: クエ

チアピン100mg錠の処方が1回だけあった患者を抽出した。2010年に処方があった患者80名のうち、12名が1回だけの処方だった。このうち6名について処方後の病名などの経過を調査したところ、1名は既知の副作用である「糖尿病」および「鉄欠乏性貧血の疑い」が登録されていた。2名は25mg錠を継続服用しており、1名は頓用処方だった。1名は併用薬も同時に1回だけ処方されており、その後の経過はわからなかった。

続いて、クエチアピン25mgおよび100mg錠の処方が1回だけあった患者を抽出した。2010年に新規処方があった患者113名のうち、33名が1回だけの処方だった。そのうち17名が頓用でない「日分」の処方を受けていた。うち9名について処方後の病名などの経過を調査したところ、副作用と考えられる病名が記録された症例はなかった。4名は併用薬も同時に1回だけ処方されていた。

リスペリドンの処方が1回だけあった患者を抽出した。2010年に新規処方があった患者341名のうち、152名が1回だけの処方だった。そのうち58名が頓用でない処方を受けていた。うち10名について処方後の病名などの経過を調査したが、副作用と考えられる病名が記録された症例はなかった。

5名は術後に入院診療科ではなく麻酔科より処方を受けており、術後せん妄に対して一時的に処方され副作用による中断ではないと考えられた。

6. EPS 発現患者の陽性適中率の検討: 2011年にピペリデンの新規処方があった患者は34名だった。そのうちピペリデンの処方が1回だけだった患者は8名だった。残る26名のうち、ピペリデンの処方日より前にEPSの病名が登録されていた患者は4名いたため、我々が定義した方法でEPSと抽出された症例(以下、EPS抽出症例)は22名だった。そのうち2名の診療録が貸出などにより調査できなかったため、残る患者20名について診療録の調査を行った(図3)。

20名のうち、ピペリデン処方時に診療録にEPSと考えられる症状が記録され、ピペリデンの服用によりその症状が改善した症例、つまりEPS発現のケースは11例あった。

各抽出条件(注射、内服、定期処方、頓用、外来

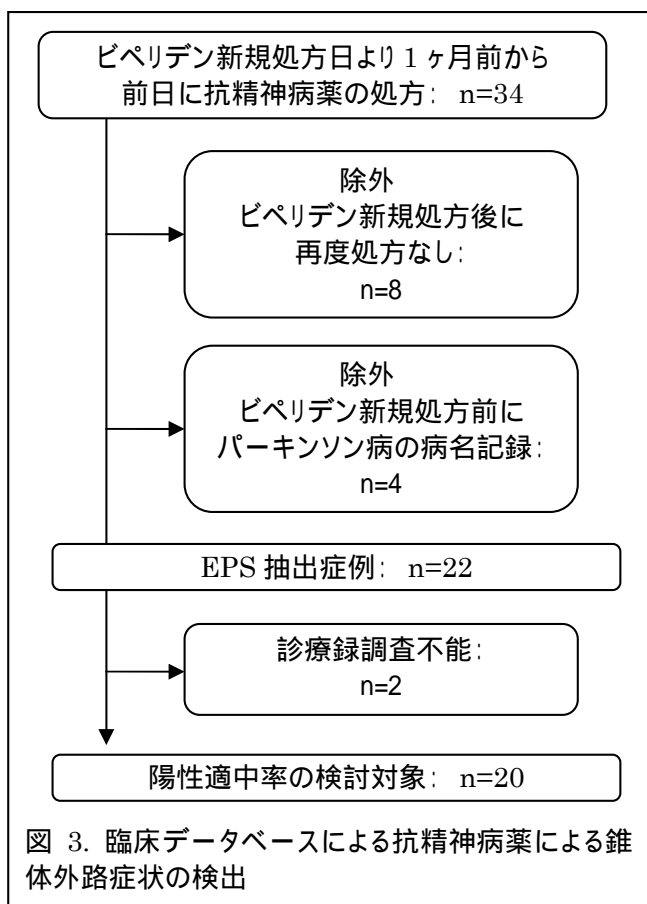


図3. 臨床データベースによる抗精神病薬による錐体外路症状の検出

表4. 各処方条件におけるEPS症例の陽性適中率

	条件内ケース件数 /条件での検索件数	陽性適中率
すべて	11/20	55%
注射	1/4	25%
内服	11/18	61%
定期内服	9/16	56%
頓服	4/4	100%
外来	7/10	70%
入院	4/10	40%

あるいは入院)における抽出人数でケース人数を除いた割合を陽性適中率として算出し、表4に示した。全ての処方条件における陽性適中率は55%だった。内服処方の陽性適中率(61%)は注射処方(25%)に比較し高く、入院(40%)より外来(70%)が高かった。定期内服処方(56%)より頓服処方が高かった(100%)が、頓服処方の例数は少なかった(4例)。

D. 考察

本分担研究では当院が所有するDBシステムを用いて、抗精神病薬が併用して処方された患者および副作用発症症例の抽出方法の検討を行った。DBシステムでは院内外処方/検査結果/入院情報/病名情報などからなる臨床データが格納されており、主条件と副条件の組み合わせによる検索、各条件に該当する患者リストの作成および該当患者の処方量などの集計を行うことができる(1)。

1. 抗精神病薬処方人数の解析: 第1に、抗精神病薬処方人数とその推移の解析を行い対象薬剤の絞り込みを行った。2009年においていずれかの抗精神病薬が処方された患者は1299名であり、処方人数が多い薬剤はリスペリドン、スルピリド、オランザピン、レボメプロマジン、次いでクエチアピンの順だった(表1)。

続いて過去の処方傾向を明らかにするため、抗精神病薬処方患者におけるこの5薬剤の処方割合の推移について1999年および2004年の処方割

合と比較した（図 1）。リスペリドンは年代の進行につれ処方割合が増加していたが、スルピリドおよびレボメプロマジンには年代の進行につれ処方割合が減少していた。オランザピンおよびクエチアピンは 2001 年中に販売開始されているため 1999 年には処方患者は存在せず、2004 年に比較し 2009 年には処方割合が増加していた。またスルピリドは胃・十二指腸潰瘍の適応があるため、他の薬剤と処方患者群が異なることが予想された。以上よりレボメプロマジン処方患者を例に抗精神病薬が併用/単独で処方された患者を抽出する条件を検討し、リスペリドンおよびレボメプロマジンの併用/単独処方割合を求めることとした。

2. 抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出：抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出を行った。例としてレボメプロマジンの併用処方患者を抽出するため、DBシステムの主条件にレボメプロマジンの処方があること、副条件にレボメプロマジン処方日の前後 X 日に他の抗精神病薬が処方されたことにして検索を実施し、副条件該当患者つまり患者群 A を抽出した。この患者群には主条件（レボメプロマジン処方）に対して副条件（他の抗精神病薬処方）を毎回満たす患者だけでなく、複数回のレボメプロマジン処方に対して他の抗精神病薬処方を 1 回だけ満たす患者も含まれるため、レボメプロマジンを単独で処方された経験を持つ患者を除外する必要がある。そのため、レボメプロマジン処方日の前後 X 日に他の抗精神病薬が処方されなかった副条件非該当患者を同定して患者群 B とし、「患者群 A に属し B に属さない」患者つまり併用処方だけを受けた患者を抽出した。またレボメプロマジンの単独処方患者を抽出するため、「レボメプロマジン処方されたすべての患者のうち患者群 A に属さない」患者を抽出した。

以上により抽出された患者の一部をサンプルとし

て実際の投与歴を確認し、目的とする抽出が行われたか検証を行った。まずレボメプロマジン処方日の当日に他の抗精神病薬が処方されたことにして検索を行った。2009 年にレボメプロマジンを処方された患者のうち 111 名が併用患者、52 名が非併用患者と同定された。それぞれ 1 割以上の患者について処方内容を確認したところ、併用患者群においては目的通りレボメプロマジンが他の薬剤と併用されて処方されていた。しかし非併用患者群でも 4 割の患者にレボメプロマジンが他の薬剤と併用されて処方されており、それらはレボメプロマジンと別の日に処方されていた。次に副条件をレボメプロマジン処方日の前後 14 日に他の抗精神病薬が処方されたことにして検索を行った。136 名が併用患者、45 人が非併用患者と同定された。併用患者については検索の副条件を変更することで 25 名が追加されたためこれらの患者の処方内容を確認したところ、レボメプロマジンを 5 日分処方後 5 日後に他の薬剤を処方された患者が 1 名存在した。非併用患者群においては他の薬剤が併用されて処方された患者は存在しなかった。以上の結果をふまえ、薬剤併用の定義を目的とする薬剤の処方日の前後 14 日に他の抗精神病薬が処方されたことにして検索を行った（図 2）。リスペリドン処方患者については 1999 年に比較し 2004 年および 2009 年は併用患者の割合が減少した傾向であった。レボメプロマジン処方患者については 3 期間において特に変化は見られなかった。

3. 検査値を用いた副作用発生症例の抽出方法の検討：2009 年における代表的な抗精神病薬の新規処方患者において肝機能異常を示す患者を抽出した。薬剤投与前後に臨床検査を実施している症例の割合は 10.1 ~ 57.1%と薬剤により大きく異なった（表 2）。検査値異常の定義として有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (2) を用

いた。これは主にがん薬物療法の臨床試験に用いられる基準であるが、薬剤の副作用を客観的に重症度分類するための唯一の基準であるためこの検討において使用した。検査値異常はリスペリドン投与患者において10例検出し、クエチアピン投与患者においても1例検出した。検査実施患者数で除した副作用発生率は5.5%および4.8%であり、各薬剤の添付文書ではリスペリドンは肝機能障害(0.97%)と記載され、クエチアピンは肝機能障害(1~5%未満)と記載されており大きな差異はなかった。

4. 抗パーキンソン病薬の新規処方により副作用発症例を検出する方法の検討：抗精神病薬処方患者の副作用を検出する方法として、抗パーキンソン病薬の新規処方を受けた患者を抽出することにより抗精神病薬によるEPSの発現を検出した。ビペリデン新規処方の1ヶ月前から前日にリスペリドン、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンの処方があった患者は24人、5人、3人、2人だった。これらすべての患者において、ビペリデン新規処方日にEPSを疑わせる病名は記録されていなかった。そこで一部患者について診療録を用いて、ビペリデン新規処方前後における症状の記録の調査を行った。診療録調査を行った11名のうち7名はEPSと考えられる症状を呈し、ビペリデンの処方後に症状が改善したという記録があった(表2)。これらのケースは抗精神病薬の併用はされておらず、あるいは最近に併用が単独投与に変更されていた。抗不安薬、睡眠薬あるいは抗うつ薬の併用は全てのケースに見られ、多いものでは抗精神病薬を含め6薬剤を併用したケースが3例あった。

一方、診療録調査の結果false-positiveであった4例について詳細を確認したところ、他院からの持参薬の継続処方だった2年前に薬剤性パーキンソニズムを発現したことがあるため抗精神病薬

の増量時に予防的に投与された。そわそわ感がありアカシジアを疑いビペリデンが処方されたが改善せず、他の理由が考えられた。詳細不明であった。

についてはビペリデン処方の前にパーキンソン病の病名記録があったため、このようなケースは除外することでfalse-positiveを減少させることができると考えられる。はビペリデン処方が1回だけだった。ケースは全て2回以上のビペリデンの処方を受けているため、ビペリデンの新規処方後に継続されているか調査すればfalse-positiveを減少させることができると考えられる。についてはEPSの発現もビペリデンの服用による症状の改善もわからなかったが、2回の処方があるためを考慮するとケースと見なせると考えられる。最近の国内研究では薬剤性パーキンソニズムの病名記録をEPSの検出方法として使用している研究が報告されている(3, 4)が、今回同定したケースでは薬剤性パーキンソニズムの病名記録はなかったため、これらの同定基準を組み合わせることでEPS発現症例をより幅広く同定できると考えられる。

5. 早期中断患者を抽出する方法の検討：抗精神病薬の投与開始後の短期間で副作用が発現し、投与を中止した症例を同定する目的で、抗精神病薬を一度だけ処方された患者を検出する方法を検討した。クエチアピンあるいはリスペリドンの処方を一度だけ受けた患者の一部において、抗精神病薬処方後の経過をDBシステムにて調査した。25名について調査したところ、1名は既知の副作用である「糖尿病」および「鉄欠乏性貧血の疑い」が登録されていたため、この検索方法は副作用を検出する手段として有効であると考えられた。一方、副作用による中断ではないと考えられる例として頓用処方併用薬も一度だけの処方。麻酔科からの処方(リスペリドン)があった。は不安時など症状の悪化に対して使用されるため、処方が一度だけである

ことが副作用によるものか、あるいは症状の改善によるものか判断できないと考えられた。は処方以降来院しておらず、その後の経過は診療録でも調査できないと考えられた。は術後の一時的な精神症状の悪化に対して使用されるため、処方が一度だけであることが副作用によるものか、あるいは症状の改善によるものか判断できないと考えられた。

6. EPS 発現患者の陽性適中率の検討: 本研究で作成した基準により 2011 年で 22 名の患者が抽出され、このうち 20 名の診療録を調査してピペリデンの処方理由を確認した。診療録の調査において、11 人がピペリデン新規処方時に診療録に EPS と考えられる症状が記録されてピペリデンの服用によりその症状が改善した症例、つまり EPS 発現のケースであった。陽性適中率は全ての処方条件において 55%、外来患者では 70%、内服処方では 61%であった。頓服処方に絞ると 100%であったが、ケースの件数は 4 例と少ないため検出感度に乏しいと考えられた。

国内外の臨床データベースのほとんどが診療録との連結がされておらず、国内最大規模の臨床データベースである公開されたレセプト情報も診療録の確認ができない。今回検討した EPS 症例の抽出方法は抗精神病薬およびピペリデンの処方日のみで実施できるため、大規模な臨床データベースを用いた検討において有用であると考えられる。

E. 結論

浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて、併用処方患者の抽出を検討した。副作用発症症例を抽出する方法として、臨床検査値異常による方法、EPS を同定する方法および短期間で副作用が発現したことを想定して抗精神病薬の投与

を中止した症例を同定する基準を作成した。抽出された EPS 発現症例について、患者背景や被擬薬、併用薬剤について検討を行った。EPS を同定する基準の陽性適中率を検討したところ、全ての処方条件における陽性適中率は 55%であり、外来処方では 70%、内服処方では 61%であった。

F. 健康危険情報

本分担研究において公表すべき健康危険情報はない。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

参考文献

- 1) 渡辺浩, 木村友美, 堀雄史, 木村通男: 病院情報システムを基盤とする臨床研究情報検索システム D D の概要と利用事例. 薬剤疫学, 15: 97-106, 2010
- 2) 日本臨床腫瘍研究グループ編: 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版. [http:// www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf), 2010 年 12 月 24 日アクセス
- 3) 比嘉辰伍, 石黒智恵子, 遠藤あゆみ, 松井和浩. Prescription Sequence Symmetry Analysis 適用による抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムのシグナル検出. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集, 50-51, 2011
- 4) 多田詠子, 石黒智恵子, 遠藤あゆみ, 松井和浩. レセプトデータを用いた抗精神病薬服用後の薬剤性パーキンソニズムの定量的リスク評価の手法検討. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集, 52-53, 2011

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

多剤併用患者のスクリーニング方法の要素の
抽出・副作用モニタリング手法の開発研究
- QT 延長が報告されている薬剤の安全使用に関する研究 -

研究分担者 松田公子 医療法人静和会浅井病院 薬剤部長

【研究要旨】統合失調症患者の死亡年齢は、一般人口と比べ 10～20 年短いといわれている。しかし、その状況について、詳細な臨床上の検討は行われていない。本研究では、主に分担研究者が所属する精神科病院において、統合失調症患者の死亡年齢について調査し、健常者と比較検討を行うことで、統合失調症患者の死亡年齢の現状を明らかにすることを目的とした。更に、統合失調症患者の死亡原因について、特に薬原性 QT 延長を中心に調査し、QTc 値延長患者に対して、薬剤師の介入による改善効果を検討した。こうした取り組みから、より安全・安心な薬物療法の推進において、薬剤師が果たすべき役割を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】研究の初年度では、分担研究者が所属する精神科病院(以下当院)において、約 3 年間の死亡診断書に基づいた患者 350 名を対象に、精神疾患の有無と死亡年齢について調査を行った(研究 1)。更に、対象の中の統合失調症患者(以下死亡群)について、死亡前 3 年間に於ける QTc 値延長の発現状況を調査し、年齢をマッチングさせた当院入院中の統合失調症患者(以下生存群)の QTc 値延長発現状況と比較検討を行った(研究 2)。

2 年度では、平成 22 年 1 月 1 日から 1 年間に調査期間として、多施設共同(5 施設)で、統合失調症患者(以下多施設群:1521 名)の QTc 値延長の発現状況を後方視的に調査し、当院の人間ドック受診者(以下健常群 : 435 名)と比較検討を行った(研究 3)。更に、平成 21 年 11 月に当院に入院中で、尚且つ多剤併用大量療法で推移している慢性期統合失調症患者(56 名)に対し、薬剤師が処方提案を行い、処方単純化につながった患者の QTc 値の変化を調査した(研究 4)。

3 年度では、平成 22 年 1 月 1 日～同年 12 月 31 日間に調査期間として、当院の人間ドック受診者を健常群(以下健常群 : 3422 名)とし、同一期間における当院入院統合失調症患者を統合失調症群(348 名)として、両群の年齢階層毎の平均 QTc 値を調査した(研究 5)。又、QTc 値延長が発現した当院入院中の統合失調症患者の処方に対し、添付文書中に QT 延

長の注意が喚起されている薬剤の処方変更を，薬剤師から医師に提案し，処方内容の変更の有無と QTc 値の変化について調査を行った(研究 6)．

【結果】研究 1：350 名の平均死亡年齢(以下死亡年齢)は 81.1 歳であった．内訳は，精神疾患無(287 名)の死亡年齢は 83.3 歳，精神疾患有(60 名)では 71.4 歳であった．精神疾患有の中で 統合失調症患者(24 名)の死亡年齢は 61.6 歳，気分障害患者(23 名)は 77.2 歳で，統合失調症患者の死亡年齢は，精神疾患無並びに気分障害患者と比較し有意に低かった．

研究 2：死亡群の死亡前 3 年間における QTc 値延長の発現率は 52.4%で，生存群(24.5%)と比較し有意に高かった．

研究 3：多施設群における QTc 値延長発現率は 16.9%(257 名)であり，健常群 では 6.7%(29 名)であった．又，それぞれの平均 QTc 値は，多施設群 0.419 秒，健常群 0.412 秒で両群間に有意な差がみられた (Welch の t 検定： $p < 0.01$)．

研究 4：対象者(6 名)において，薬剤師の処方提案によって処方の単純化を目指した結果，平均 QTc 値は介入前 0.472 秒から介入後 0.411 秒と有意に改善した(Student's t-test： $p < 0.001$)

研究 5：健常群 と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値は，両群とも年齢の上昇とともに QTc 値が延長する傾向を示し，高い相関性が認められた ($R^2 = 0.9061, 0.9276$)．更に，30 歳代～70 歳代で，統合失調症群は健常群 に比較し有意に QTc 値が延長していた (Welch の t 検定： $p < 0.01$)．

研究 6：QTc 値延長を発現した統合失調症患者の薬剤変更(身体疾患治療薬を含め)による QTc 値の変化では，処方変更無群では，QTc 値に有意な差はみられなかったが，処方変更有群では 0.490 秒から 0.443 秒に有意に短縮した(Wilcoxon の符号付順位和検定： $p < 0.01$)．

まとめ：本研究により，統合失調症患者の平均死亡年齢は健常者に比較して，有意に低いことが明らかとなった．統合失調症患者の QTc 値延長発現頻度は，死亡群が生存群と比較し有意に高いことが明らかとなった．統合失調症患者の死亡年齢に影響する誘因として，QTc 値延長の可能性が考えられた．統合失調症患者群の年齢階層毎の平均 QTc 値は，健常群と比較し 30 歳代から有意に高く，その傾向は 70 歳代まで同様であった．統合失調症患者に対して QT 延長の注意が喚起されている薬剤を使用する場合は，健常者より更に注意が必要であることが示唆された．QTc 値延長を発現した統合失調症患者において，服用中の薬剤の見直しにより，QTc 値が短縮する可能性が示唆された．本結果は，統合失調症患者の QTc 値延長対策を推進する根拠となり，薬剤師の介入による処方の単純化の有益性を示したものと考える．薬剤師による副作用モニタリングや副作用軽減のための処方提案は，統合失調症患者の適正な薬物治療につながるものと考えられる．従って，より安全・安心な薬物療法の推進に向けた処方提案を展開することが，薬剤師に求められる役割の一つと考える．

研究協力者氏名 所属施設名及び職名

櫻井 正太郎	星薬科大学薬学部
天正 雅美	ほくとクリニック病院
別所 千枝	草津病院
馬場 寛子	常盤病院
宇野 準二	桶狭間病院藤田こころケアセンター
梅田 賢太	松山記念病院
吉尾 隆	東邦大学薬学部

A. 研究目的

治療のために投与された薬剤が、心電図のQT間隔を延長し、致死性心室性不整脈を誘発することが知られている¹⁾。これまでは不整脈を引き起こす薬剤は循環器系の薬剤が中心と考えられてきたが、現在では非循環器用剤でも心臓に影響があることが報告されている²⁾。抗精神病薬や抗うつ薬も心臓への影響が報告されており¹⁾、種々の心電図異常とそれに伴う症状をきたしうる。特に抗精神病薬はQT延長により、多形性心室頻拍(torsades de pointes: TdP)を誘発することがあり、不整脈に対する注意が添付文書上でも喚起されている。従って、より安全な薬物治療を行うためにはQT延長に対する適切な対処が不可欠である^{3,4,5,6,7)}。

しかし、我が国において統合失調症患者におけるQT延長については、未だ明らかになっていない部分も多く、QT延長の発症予防対策の構築には至っていない。本研究では3年度にわたり調査研究を実施した。初年度は当院における統合失調症患者のQT延長の発現状況とその関連因子について調査した。2年度では統合失調症患者のQT延長発現状況を多施設で後方視的に調査し検討した。又、多

剤併用大量処方の統合失調症患者スクリーニングと薬剤師の介入による処方の単純化の有益性を検討した。

3年度では、健常者と統合失調症患者において、年齢階層毎の平均QTc値の推移を比較検討した。またQTc値延長を発現した統合失調症患者において、服用中の薬剤の変更がQTc値に及ぼす影響について検討した。更にQTc値延長を発現した統合失調症患者において、服用中の薬剤の変更によるQTc値の変化について検討を行った。

但し、本研究ではQT時間は心拍数に影響されるため、Bazettの式を用い補正した値QTc(corrected QT interval =QT/RR)を判定に用いた。QTc値の正常範囲は通常0.360~0.440秒とされるため、QT延長のカットオフ値を0.450秒とした。

B. 研究方法(倫理面への配慮)・研究結果・考察

研究1:精神疾患の有無と平均死亡年齢との関係

【方法】平成18年3月27日~平成21年5月16日間に、当院において死亡診断書が出された患者350人を対象に、精神疾患の有無による死亡年齢とその誘因を検討した。診療録からICD-10で精神疾患に分類されるF病名の有無により、対象者を精神疾患ありの患者(以下精神疾患有群)と精神疾患なしの患者(以下精神疾患無群)に分類し、さらに精神疾患有群はF0~F9に分類した。ただしF病名が統合失調症の患者においては、適応外処方のためにその病名が付けられた可能性があるため、抗精神病薬の用量や併用薬、病態などをチェックすることにより適切な分類を行った。

うつ病を持つ患者においては主病名が内科疾患の場合は内科疾患に分類した。また、F病名を2つ以上持つ場合は、先に罹患した病名を優先し、それぞれの群における死亡年齢を算出した。主病名がF2とF3の患者において死因分類を行った。

【結果】対象となった350名の内訳は、精神疾患有群60名、精神疾患無群287名、不明3名であった(図1)。それぞれの死亡年齢を比較すると、精神疾患有群が71.4歳、精神疾患無群が83.3歳であった(図2)。また精神疾患有群の疾患内訳は、ICD-10精神疾患分類でF0が4名、F1が2名、F2(主病名は全て統合失調症)が24名、F3が23名、F4が3名、F5が1名、F9が3名であった(図3)。精神疾患有群からF2とF3のデータを用いて疾患別の死亡年齢を比較すると、F2の平均死亡年齢は61.6歳で、F3の77.2歳並びに精神疾患無群と比較して有意に低かった(図4)。死因分類では、F2では悪性新生物3名(12.5%)、心疾患5名(20.8%)、呼吸器疾患8名(33.3%)、その他8名(33.3%)の割合であり(図5)、F3では悪性新生物3名(13.0%)、心疾患4名(17.4%)、脳血管障害2名(8.7%)、呼吸器疾患11名(47.8%)であった(図6)。

【考察】統合失調症患者の死亡年齢が、精神疾患無群と比較して約20年、F2患者と比較しても約10年短いことから、統合失調症患者においては、生存に影響する何らかの阻害因子が存在すると考えられた。

研究2：統合失調症患者の死亡群と生存群におけるQTc値延長の比較

【方法】研究1の死亡群において、死亡前3年間のQTc値延長発現率と、生存群の3年間のQTc値延長発現率を比較した。又、死亡群

と生存群の同期間における臨床検査値の比較を行った。

【結果】QTc値延長発現率は、死亡群52.4%、生存群24.5%で、有意な差がみられた(Odds比3.05,95%信頼区間,1.05~8.84)(図7)死亡群と生存群の臨床検査値比較では、QTc値(死亡群0.430秒、生存群0.416秒)(図8)とAST値(死亡群24.25、生存群20.13)(図9)で有意な差が見られた($p < 0.001$:マン・ホイットニーのU検定)。この結果からQTc値が延長しており、かつAST値が低値でない群では死亡患者の割合が高いことが推測された。

【考察】:統合失調症患者のQTc値延長発現頻度は、死亡群が生存群と比較し有意に高いことから、統合失調症患者の死亡年齢を短縮する誘因として、QTc値延長が影響している可能性が考えられた。又、死亡群と生存群の臨床検査値比較より、薬剤性のQTc延長や肝障害を回避することで、統合失調症患者の死亡リスク低下の可能性が示された。

研究3：多施設共同で行ったQTc値の後方視的調査

【方法】平成22年1月1日から同年12月31日まで継続して入院している統合失調症患者を対象として、多施設共同でQTc値延長の発現状況を調査し、当院の人間ドック受診者のQTc値延長の発現状況と比較検討を行った。

【結果】5施設1521名(以下多施設群)のデータを収集した。多施設群の平均年齢は55.4歳、男/女=828/693、平均QTc値0.419秒、QTc値延長発現率は16.9%(257名)であった。多施設群の総薬剤数の平均は6.53剤、抗精神病薬剤数の平均は1.77剤、CP換算の平均

は 672.1mg であった(表 1) .平成 21 年 1 月 1 日から 2 か月間の当院の人間ドック受診者 435 名(以下健常群)では, 29 名(6.7%) に QTc 値延長がみられ, 平均 QTc 値は 0.412 秒であり, 多施設群と健常群の両群間に有意な差がみられた(Welch の t 検定: $p < 0.01$)(図 10) .

【考察】統合失調症患者の QTc 値延長の発現率は健常群の 2.5 倍で, 平均 QTc 値も有意に高いことから, 統合失調症患者の薬物治療においては, QTc 値延長が報告されている薬剤の使用には, 十分な注意と観察が必要と考える .

研究 4 : 多剤併用大量療法の慢性期統合失調症患者に対する薬剤師の介入効果

【方法】当院入院中の慢性期統合失調症患者の中で, 多剤併用大量処方で推移している患者に対し, 薬剤師の処方提案によって処方単純化することによる QTc 値の変化を調査した .

【結果】精神科慢性期病棟入院中の統合失調症患者(262 名)の中で, 56 名(22.2%)が多剤併用大量療法であった . 薬剤師の抗精神病薬等の処方提案により, 56 名中 25 名において薬剤が単純化された . 25 名中 QTc 延長がみられていた 6 名において, 平均 QTc 値が介入前 0.472 秒から介入後 0.411 秒へと有意に改善した(Student's t-test: $p < 0.001$)(図 11) .

【考察】薬剤師の介入は, 多剤併用大量処方の単純化の推進につながり, 薬物療法の最適化により, QTc 値延長の副作用を軽減できる可能性が示された⁸⁾ .

研究 5 : 健常者と統合失調症患者における年齢階層別 QTc 値の推移

方法: 平成 22 年 1 月 1 日 ~ 同年 12 月 31 日

間の当院人間ドック受診者(3422 名)を健常群(以下健常群)とし, 当院入院統合失調症患者(348 名)を統合失調症群として, 両群の年齢階層毎の QTc 値を調査した .

結果: 健常群と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値は, 両群とも年齢の上昇とともに QTc 値が延長する傾向を示し, 高い相関性が認められた($R^2 = 0.9061, 0.9276$) . 更に, 30 歳代 ~ 70 歳代の各年代毎に, 統合失調症群は健常群と比較し有意に QTc 値が延長していた(Welch の t 検定: $p < 0.01$)(図 12, 表 2) .

考察: 心室筋の再分極の延長を示す QT 延長は, 遺伝子異常による先天性 QT 延長と二次性 QT 延長に分類され, いずれも QT 延長が顕著になると, 臨床的には期外収縮が頻発し, さらに TdP から心室細動に至り, 突然死の原因となりうる . 二次性 QT 延長は, Na や K チャンネルに作用する薬剤の影響で心室筋の再分極が延長し, 同様の重症不整脈が誘発される⁹⁾ . 二次性 QT 延長をきたす薬剤として, 抗不整脈薬, 向精神薬, 抗生物質, 抗潰瘍薬等さまざまな薬剤が挙げられる¹⁰⁾ . 従って, より安全な薬物治療を行うためには QT 延長に対する適切な対処が不可欠であるといえる¹¹⁾ . 本研究により, 統合失調症患者は, 30 歳代から一般健常人と比較して有意に QTc 値が高く, その傾向は 70 歳代まで同様であることから, QT 延長をきたす可能性のある薬物による統合失調症患者に対する治療は, 一般健常人以上に注意が必要であることが示唆された . 本研究で 20 歳以上 30 歳未満並びに 80 歳以上で有意な結果が導き出されなかったのは, サンプル数が少なかったことが原因と推察される .

研究6：QTc 値延長を発現した統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

目的：平成 22 年 4 月 1 日～平成 24 年 7 月 31 日間に、当院において QTc 値延長が発現した統合失調症患者の中で、添付文書中に QT 延長に関する注意が喚起されている薬剤の処方変更（減量・中止・変更）を薬剤師が提案し、その後経時的に心電図検査が実施されている患者において、処方変更の有無と QTc 値の変化を調査した。

結果：対象期間内に QTc 値延長が発現した統合失調症患者は 40 名で、そのうち経時的に心電図検査が実施されていた患者は 25 名（男 16 名，女 9 名）であった。25 名中 QTc 値延長が発現した時点と、次の心電図検査が実施された時点の処方内容を比較調査したところ、処方変更されていた患者（以下処方変更有群）は 17 名（男 8 名，女 9 名）、変更されていなかった患者（以下処方変更無群）は 8 名（男 8 名）であった（表 3）。主な処方変更は、リスペリドンの減量等の抗精神病薬の変更 10 件、アムロジピンから QT 延長を改善するといわれるシルニジピンに変える等の循環器用剤の変更 7 件、ファモチジンを中心する等消化器用剤の変更 5 件（複数変更有）であった。処方変更無群では介入前後の QTc 値に有意な変化はみられなかったが、処方変更有群では介入前の QTc 値 0.490 秒に対し、介入後は 0.443 秒と有意に短縮され、介入後の平均 QTc 値は正常範囲内（0.450 秒未満）となった（Wilcoxon の符号付順位和検定： $p < 0.01$ ）（図 13）。

考察：統合失調症患者の薬物療法において、再発・再燃や重症化を回避するために服薬の継続が重要といわれている。服薬が長期にわ

たことで、統合失調症患者が身体疾患を合併し、合併症の治療薬の併用によって QTc 値延長の発現リスクは高まることが考えられる。本研究においても、QTc 値延長をきたした統合失調症患者の循環器系疾患治療薬や消化器系疾患治療薬等の薬剤の見直しを、薬剤師が提案し実施したことで、QTc 値の正常化につながったと考えられる。統合失調症患者の薬物療法では、精神科領域の薬剤の使用だけでなく、身体疾患治療薬の使用においても、QTc 値延長に注意が必要であることが示された。

（倫理面への配慮）

本研究は医療法人静和会浅井病院倫理審査委員会の承認を受けている。

C．結論

統合失調症患者の死亡年齢が健常者と比較し、有意に短いことが明らかとなった。更に、死亡年齢に影響する因子の一つとして、薬剤性 QTc 値延長による影響が示唆された。より安全な精神科薬物療法を遂行するために、QT 延長等の副作用の発現に対し、常に注意を払う等身体的症状にも十分な注意が必要であることが示された。実際の臨床では薬物単独の要因よりも身体的背景や併用薬との相互作用など、複数の危険因子が重なって QT 延長等の副作用が発症するケースが多いと考えられる。併用薬との相互作用によって突然予期せぬ QT 延長が起こる可能性があることなどから、できるだけ処方の単純化を推進し、リスクを軽減する事が重要と思われる⁶⁾。又、薬剤の開始や増量、減量や中止時には心電図検査を実施するなど注意と観察が

必要と考える⁸⁾。

薬剤師による薬原性 QT 延長の早期発見を目的とした副作用モニタリングや薬原性 QT 延長に対する対応としての処方提案は、統合失調症患者の薬物療法における安全性の向上につながると考える。

F．健康危険情報

該当しない

G．研究発表

1．論文発表

予定あり

2．学会発表

予定あり

H．知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

出願予定なし

参考文献：

- 1)清水 研，八田耕太郎：心電図異常(QT 延長症候群)と致死性不整脈(Torsade de Pointes)．精神科治療学増刊号.22:82-85,2007
- 2)伊藤弘人他：.抗精神病薬の心臓への影響：総説：Journal of Japanese Congress on Neurological Emergencies.16:10-14,2003
- 3)河合伸念他：抗精神病薬多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み(第一報) - 減薬は統合失調症患者に何をもちますか？ - .臨床精神薬理.7:521 - 533,2004
- 4)助川鶴平他：抗精神病薬多剤併用による統合失調症患者生命予後への影響．臨床精神薬理. .12:1825-1832, 2009
- 5)坂田深一,中村 純：QT c 延長症候群ほかの不整脈．臨床精神医学増刊号.36:142-147,2007
- 6)堀江 稔：薬剤性 QT 延長症候群.ICU と CCU Vol.33 (1).19-24. 2009
- 7)Vieweg, WVR, et al.:Proarrhythmic Risk with Antipsychotic and Antidepressant Drug. Drugs Aging 26 :997-1012,2009

8)Correll CU, et al.: Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 259:23-27,2009

9)長嶺敬彦：多剤併用と抗精神病薬の副作用 - ドパミン(D2)遮断にともなう副作用を回避するには - .最新精神医学.15:185 - 196,2010

10)河合伸念 他：抗精神病薬多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み(最終報告)．臨床精神薬理,7:521-533,2006

11)高柳 寛：抗精神病薬による心電図異常 (QT 延長を含む)．精神科治療学, 24(6);685-689, 2009

図 1. 精神疾患の有無

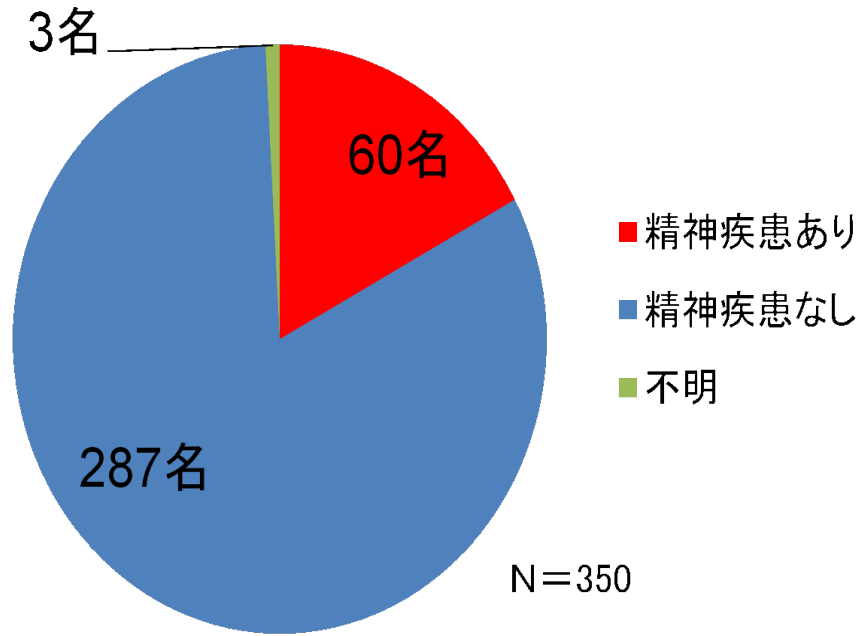


図 2. 精神疾患の有無と平均死亡年齢

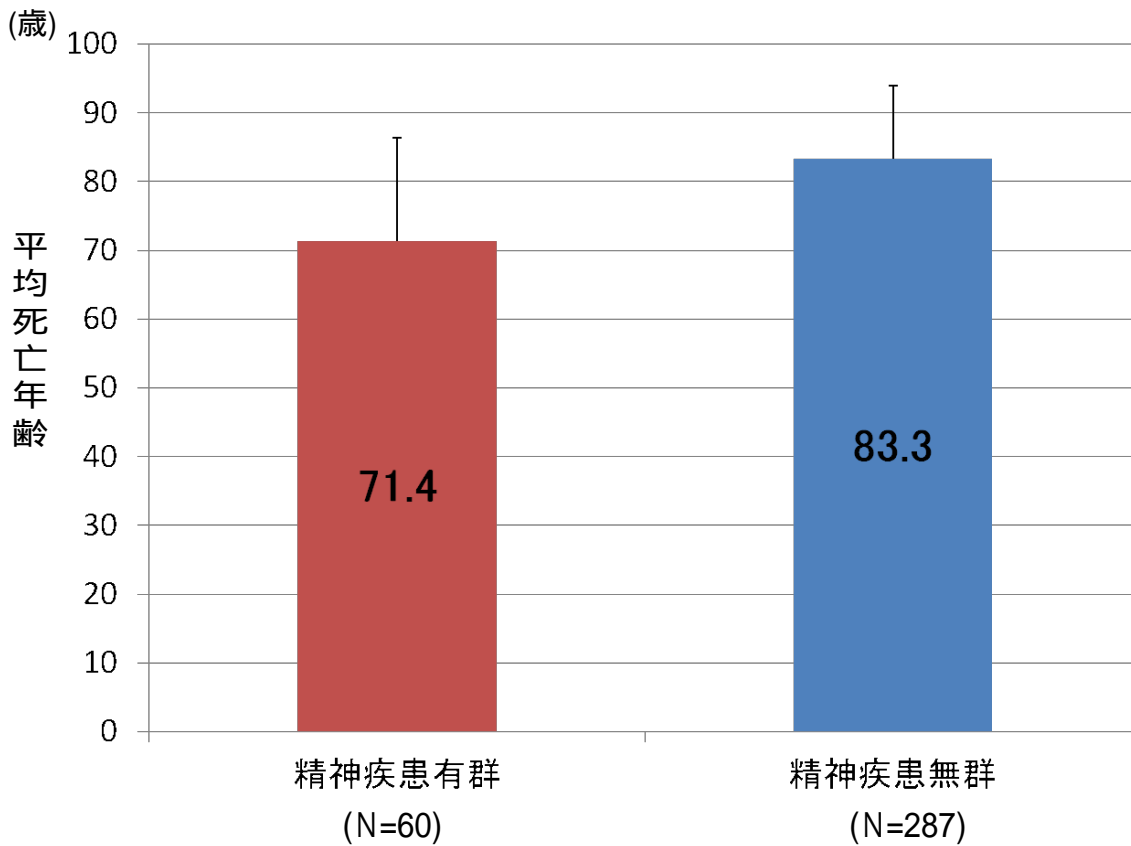


図3. 精神疾患有群の疾患分類

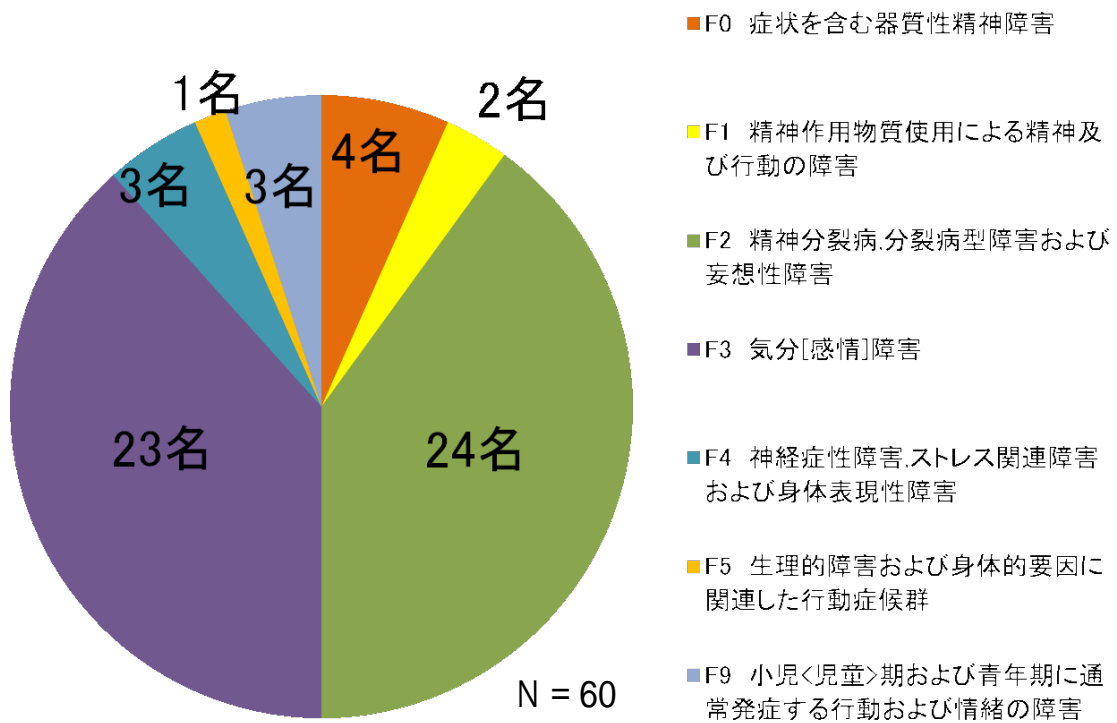


図4 疾患別平均死亡年齢

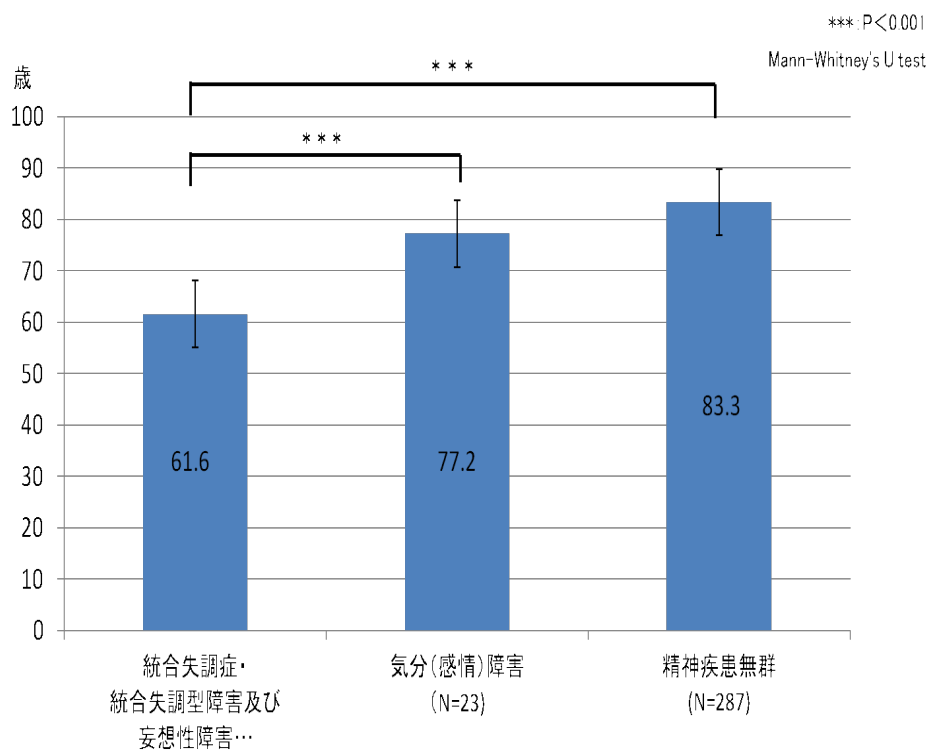


図5. F2患者の死因分類

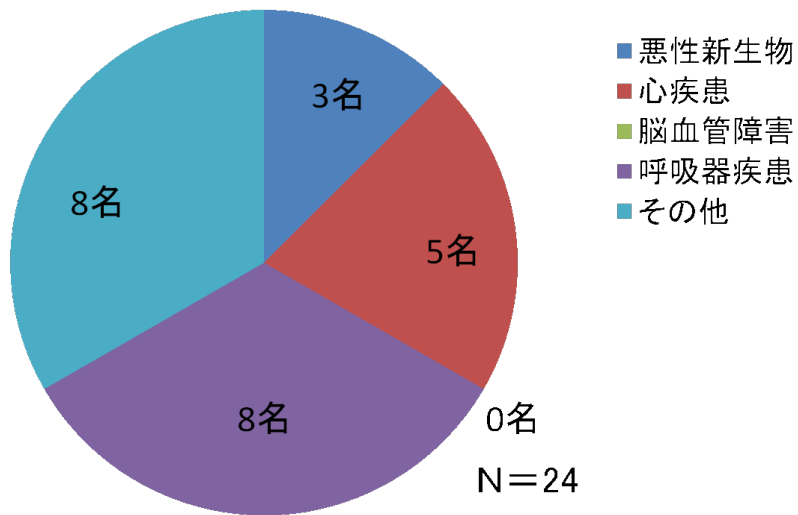


図6. F3患者の死因分類

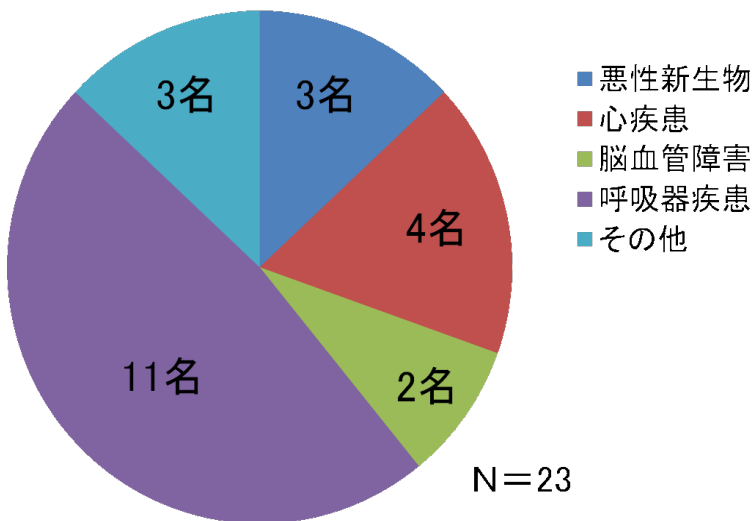


図 7. 生存群と死亡群における QTc 値延長発現率

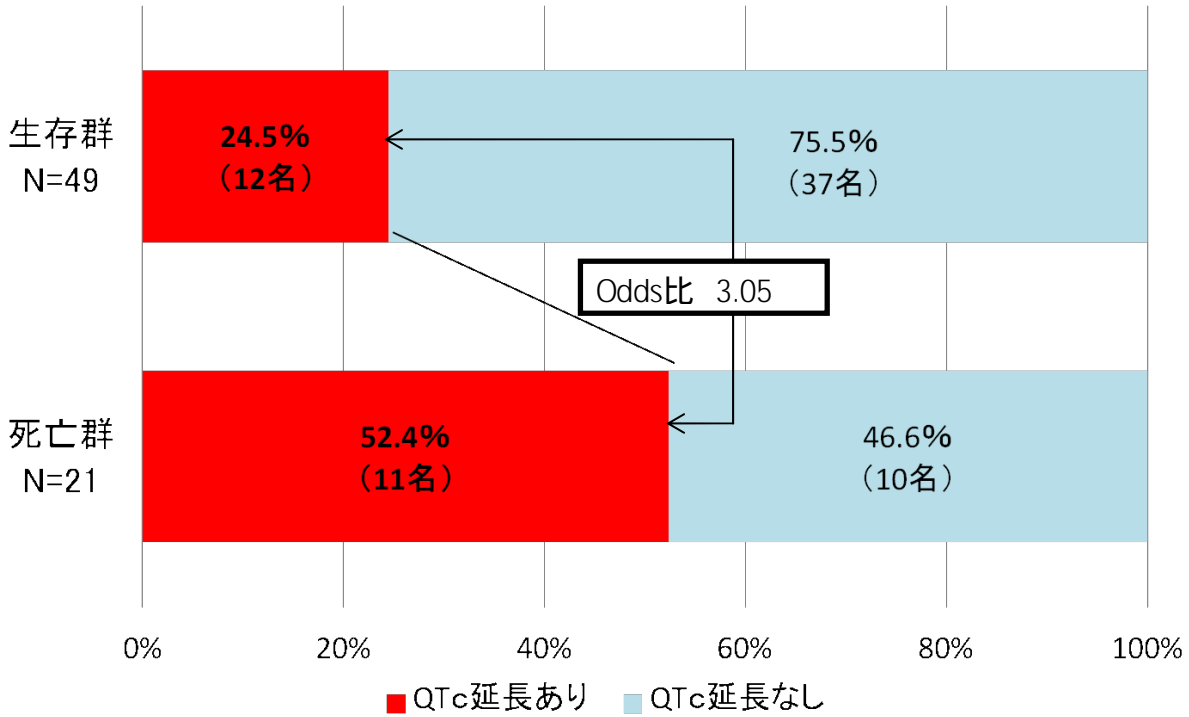
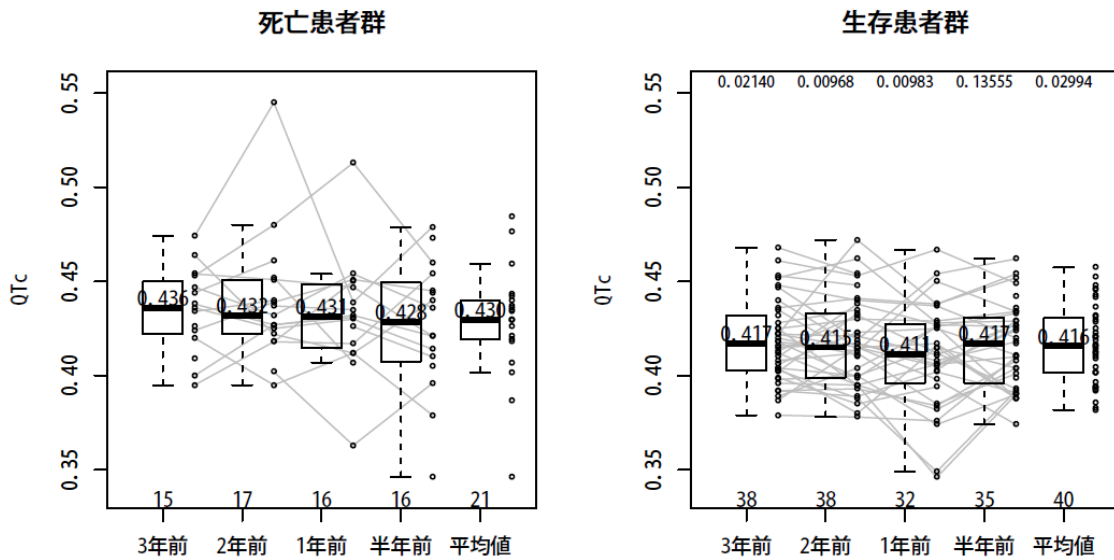


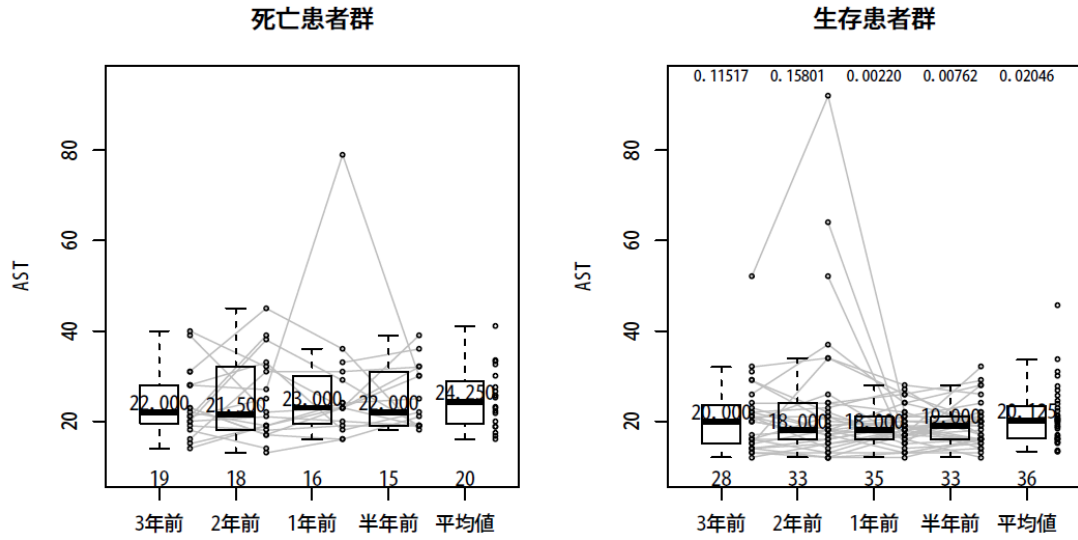
図 8. 生存群と死亡群における QTc 値比較



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も、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の小さな円で、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 における QTc 値比較

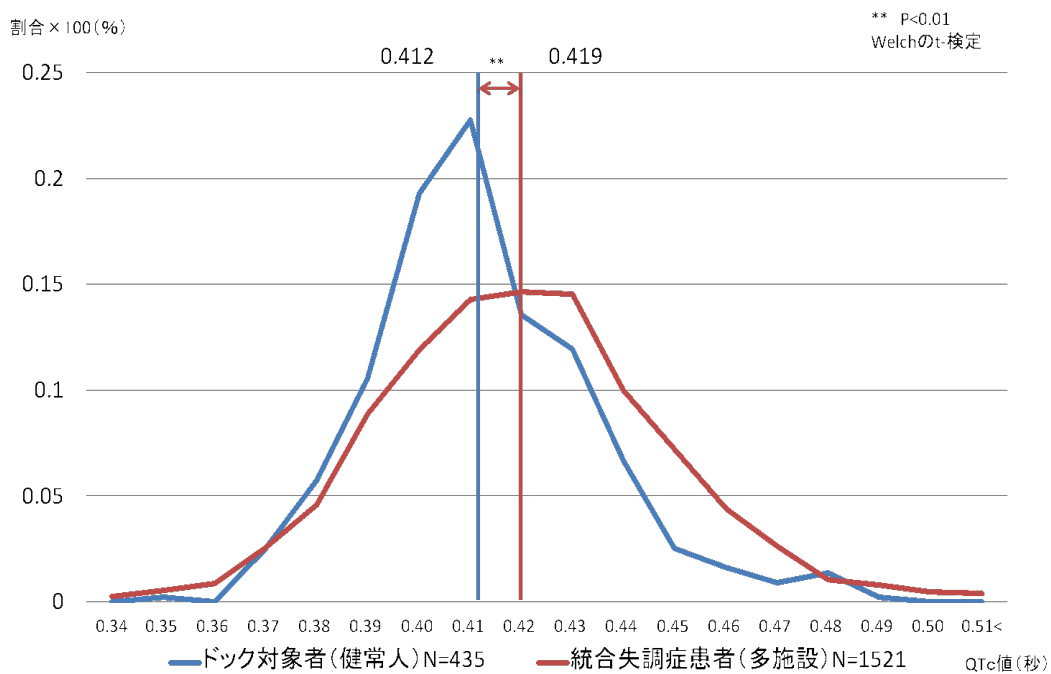


図 11. 薬剤師の介入前後の QTc 値変化

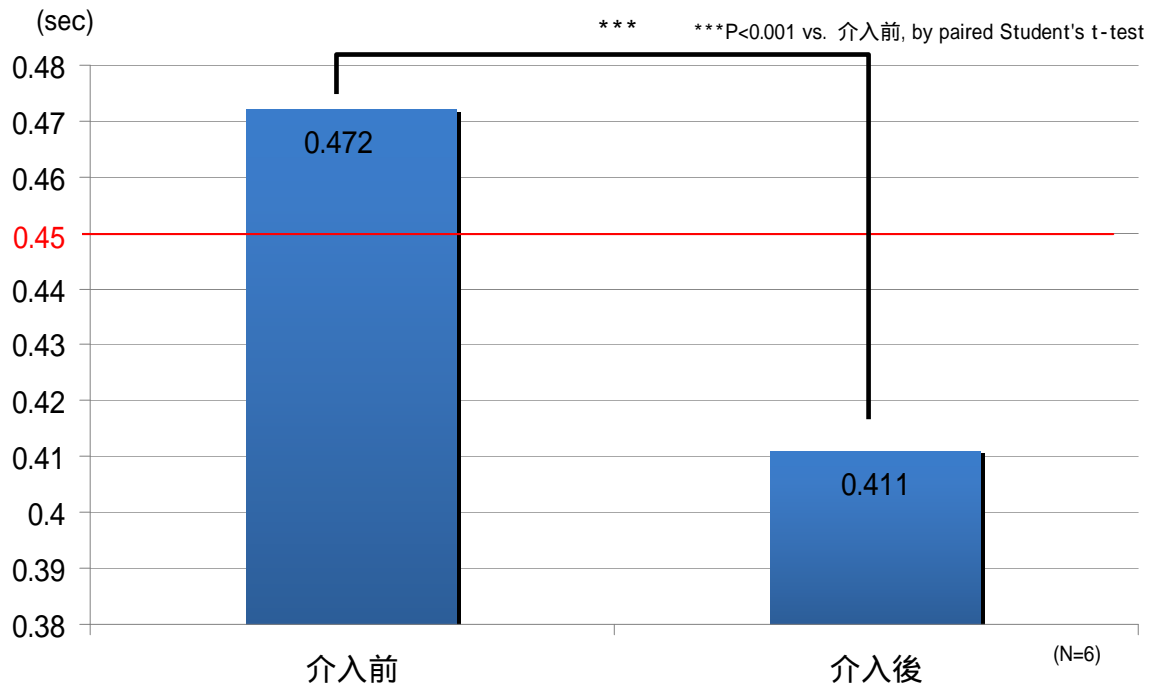


図 12. 健常群と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値

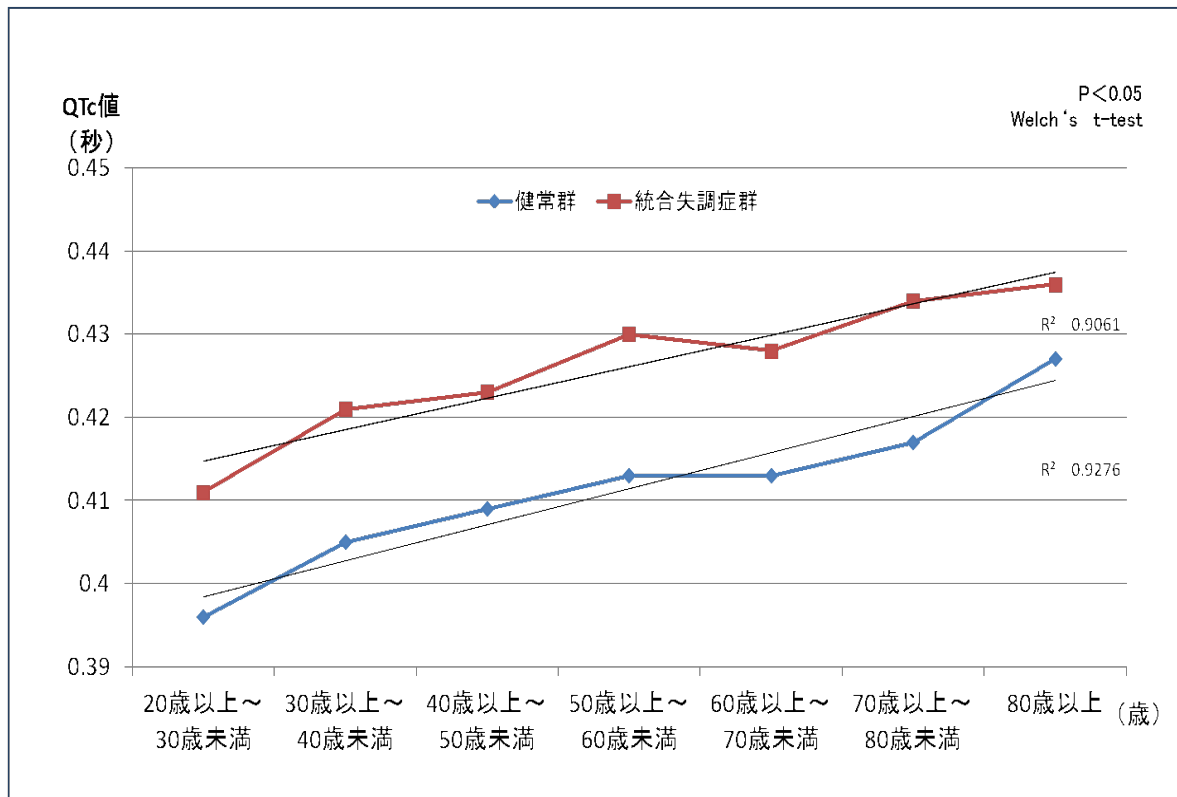


図 13. 薬剤変更の有無と平均 QTc 値の変化

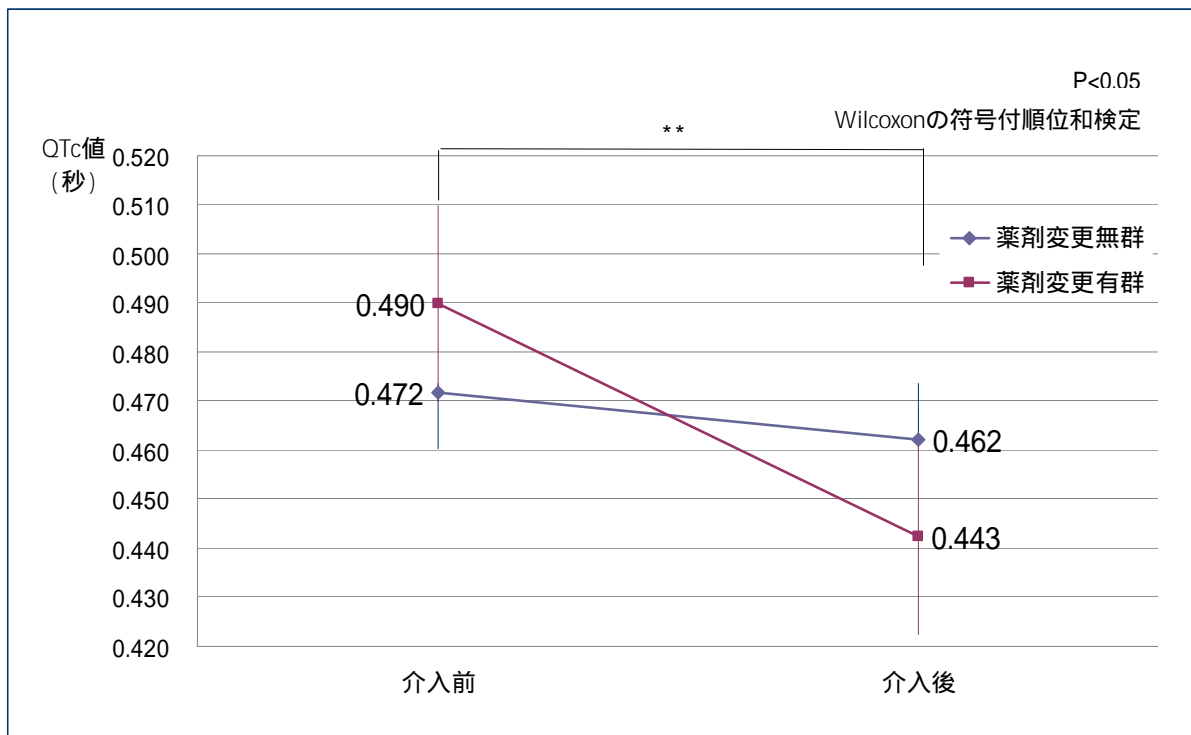


表 1. 多施設群の背景 (N=1521)

• 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。

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、個人情報を含まない。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の分析

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、EF 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、向精神薬処方は一般的だった。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、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 65%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

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

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし

<参考文献>

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

既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、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、向精神薬等の代謝を含めた生体内動態の把握、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) 向精神薬に係る 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 を活用しわ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、欧米諸国やわ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、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、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、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⁷⁴⁾、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^{21, 36, 73, 77)}。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⁵⁶⁾、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⁵⁰⁾。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^{20, 21, 36, 73, 77)}。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、向精神薬に関係する阻害定数(K_i)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 K_i 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, 1, 2, H1)を対象とした⁹⁾。MEDLINEへ、“対象薬物名”AND“ K_i value”とキーワードを入力し調査をした⁹⁾。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

日本薬局方収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. Clocapramine
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)

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

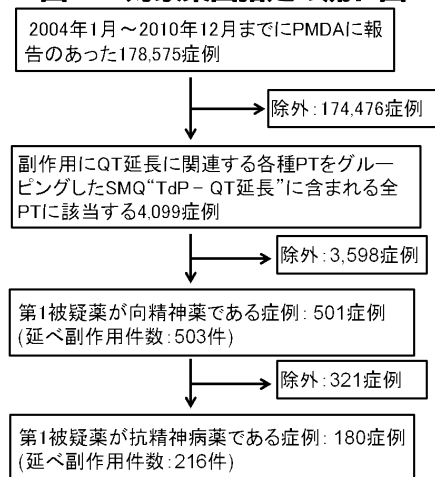
れる全 PT に該当する 4,099 症例を抽出した。次に、第 1 被疑薬が向精神薬である症例、501 症例 (延副作用件数として 503 件) を抽出した。さらに、第一被疑薬が抗精神病薬である症例、180 症例(延副作用件数として 216 件) を抽出した。また、単剤である自発的な副作用報告、すなわち併用被疑薬がなく第 1 被疑薬のみの自発的な副作用報告症例を解析対象とした (図 1)。

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>

図 1 対象集団指定の流れ図



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) carpipramine
- 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

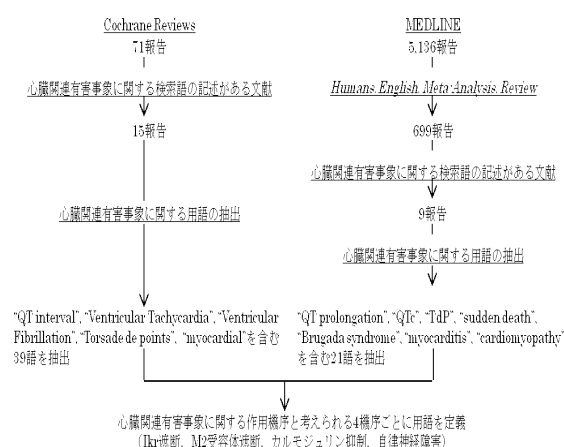
(研究 7) 医薬品副作用データベース (JADER) の整理

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順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⁸⁾、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

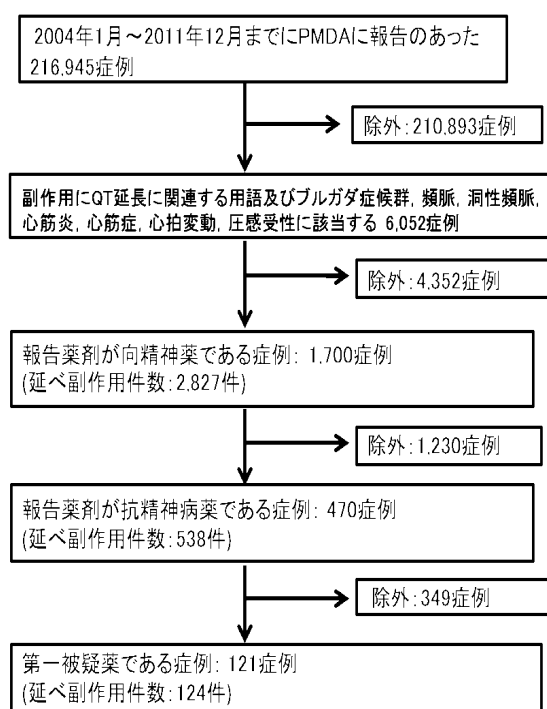
本研究では、2004 年 1 月から 2011 年 12 月までに医療従事者等から PMDA へ自発的に有害事象報告があった、216,945 症例を統合した医薬品副作用データベース (JADER) を解析した。また、JADER には薬剤分類コードが含まれていないために、日本標準商品分類番号を追記した。なお、本研究で用いた JADER は PMDA のホームページで公開されている。

(http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)

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

有害事象に関連する症例のうち、抗精神病薬を使用し、かつ医療従事者等によって該当の抗精神病薬が有害事象の原因として最も疑わしい薬剤（第1被疑薬）と判断された121症例を抽出し、抗精神病薬の種類別に各々の心臓関連有害事象の症例数を集計した。なお、医薬品の特定には、薬効分類コード117に該当する医薬品である抗精神病薬を用いた（図3）。

図3 対象集団指定の流れ図



7.3) 添付文書の調査

2012年7月、JADERより抽出した症例において、第1被疑薬と判断された抗精神病薬について、PMDAのホームページで公開している我が国の添付文書を調査した。有害事象は添付文書の副作用の項に、7.1の項で定義した心臓関連有害事象に関する記載を確認した。

（研究8）メタ・アナリシスを用いた文献的検討

8.1) 研究の検索

8.1.1) 文献データベース検索

2012年6月にCochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFOを検索した。Cochrane Reviews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では、quetiapine AND (qt OR qtc) AND (“Randomized Controlled Trial”[ptyp] OR “Cohort Studies”[MH] OR “cross sectional studies”[MH] OR “Case-Control Studies”[MH]) NOT “case reports” [ptyp] limit: English, human を指定した。PsychINFOでは、quetiapine:Keywords AND (qt OR qtc):Keywords AND english: Language Human:Population Group を指定した。出版年の指定は、多くの論文を収集するため制限しなかった。

8.1.2) その他の検索資源

2012年7月に、WHOが定めた基準を満たしている14の臨床試験のデータベース（ICTRP）を検索した（表10）。検索したデータベースは、Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), Clinical Trials Registry – India (CTRI), Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR), Clinical Research Information Service (CRiS), Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), German Clinical Trials Register (DRKS), Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT), ISRCTN.org,

Japan Primary Registries Network (JPRN), The Netherlands National Trial Register (NTR), Pan African Clinical Trial Registry (PACTR), Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)である。なお、ClinicalTrials.govはWHOのホームページには掲載されていないが、日米欧のデータベースを検索するため、本研究ではClinicalTrials.govを検索した。なお、全データベースにおいて、“quetiapine”を指定した。

8.2) 適格基準

8.2.1) 対象者：本研究では、DSM-5により統合失調症、アルツハイマー型認知症またはアルツハイマーと診断された患者を対象とした。8.2.2) 研究形式：本研究での対象論文は、リスペリドンまたはクエチアピンの投与を行ったランダム化比較試験であり、英語で記述され、出版されていることである。

8.2.3) アウトカムの評価：本研究では、QTcの平均変化量を測定している文献を対象とした。

8.3) データの抽出と解析

8.3.1) データの抽出

抽出内容は、研究デザイン、介入期間、サンプルサイズ、対象患者、介入方法、QTcの平均変化量である。

8.3.2) 統計解析

リスペリドン群とクエチアピン群における加重平均の差を推定した。統計学的に有意な異質性がない場合でも、加重平均の差を考慮した。また、標準誤差の代わりに標準偏差で表記されていたとき、標準誤差に変換した。本研究での統計解析は、R version 2.15.0 を

用いた⁷¹⁾。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得た。また、インターネットならびに文献調査に関しては、倫理的側面に配慮しながら研究を実施した。

C. 研究結果

(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

我が国の規制当局のうち、厚生労働省では拠点データベース事業、医薬品医療機器総合機構では“MIHARI project”が遂行されており、米国 Food and Drug Administration (FDA)においては、分散型のデータベースモデルを用いたFDAによる迅速な市販後医薬品のサーベイランスが実施できる体制を目指し、“Sentinel Initiative”が進められている。

(研究2) 抗精神病におけるKi値の整理

本研究では、対象とした8種類の日本薬局方収載の抗精神病薬のKi値をMEDLINEより調査した。MEDLINEに公開されている、抗精神病薬とKi値を測定した結果を報告している先行研究のうち、7報の先行研究を参考とした^{27, 43, 47, 53, 78, 81, 100)}。また、Bymasterらが発表した論文を参考に、抗精神病薬が結合すると思われる受容体に着眼し、Ki値を整理した。本研究では、クロザピン、クエチアピンは主にH1受容体へ、ハロペリドール、アリピプラゾールは主にD2受容体へ、リスペリドンは主に5-HT_{2A}受容体へ、オランザピンは主にH1ならびにM1受容体へより選択的に結合し、プロナンセリンは主にD2な

らびに 5-HT_{2A} 受容体へ、ペロスピロンは主に 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} ならびに D₂ 受容体へより選択的に結合する傾向が推察された。

(研究 3) 向精神薬等が関与する CYP の整理
本研究では、日本薬局方収載のマクロライド系抗菌薬、抗真菌薬、抗うつ薬ならびに抗精神病薬を対象とした。日本薬局方にはマクロライド系抗菌薬は 9 種類、抗真菌薬は 27 種類、抗うつ薬は三環系抗うつ薬が 8 種類、四環系抗うつ薬が 4 種類、SSRI が 3 種類および SNRI が 1 種類、ならびに 26 種類の抗精神病薬が掲載されている。そのうち、本研究で CYP との関係が明らかとなったものは、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 16 種類の抗精神病薬であった。

(研究 4) 心臓への影響のある医薬品の整理
近年の研究では、抗精神病薬により阻害された I_{kr} チャネルは QT 間隔を延長し、TdP や突然死を惹起することが指摘されている^{36, 76, 77})。そこで本研究は、医薬品による重篤な心臓への影響に係る要因を理解するために整理を行った。表 1 および表 2 に示すように、薬剤誘発性 QT 延長や TdP を惹起する薬剤は循環器系薬剤のみならず、抗精神病薬、抗うつ薬、抗生物質等の非循環器系薬剤も関与していた。また、薬剤誘発性 QT 延長の危険因子として、低カリウム血症、低カルシウム血症や低マグネシウム血症、心疾患、代謝異常障害等があげられた。さらに、TdP の危険因子として、高齢女性、血清電解質異常やイオンチャネルの遺伝子多型等が報告されていた。

表 1. 薬剤誘発性 QT 延長の発症薬剤と危険因子*

A. 薬物	
1. 抗不整脈薬：	群 (キニジン ^{97, 101})、プロカインアミド ^{97, 101})、ジソピラミド ^{97, 101})、フレカイニド ⁵⁹)など)
	群 (アミオダロン ^{97, 101})、ソタロール ^{97, 101})、ニフェカルント ¹⁰¹)
2. 抗精神病薬：	定型 (クロルプロマジン ⁵⁹)、ハロペリドール ^{59, 97})、ピモジド ^{59, 97})
	非定型 (セルチンドール ⁵⁹)、ジブラシドン ⁵⁹)
3. 抗うつ薬：	三環系 (アミトリプチリン ⁵⁹)、クロミプラミン ⁵⁹)、デシプラミン ⁵⁹)、ノルトリプチリン ⁵⁹)
	SSRI (シタロプラム ⁵⁹)
4. 抗アレルギー薬：	ヒドロキシジン ⁵⁹)、ロラタジン ⁵⁹)、ミゾラスチン ⁵⁹)、テルフェナジン ^{97, 101})、アステミゾール ⁹⁷)
5. 抗生物質：	クラリスロマイシン ⁵⁹)、エリスロマイシン ^{97, 101})、クリンダマイシン ⁵⁹)
6. 抗ウイルス薬：	アマンタジン ^{59, 97, 101})
7. 抗真菌薬：	ケトコナゾール ⁵⁹)、ペンタミジン ^{59, 97})
8. 抗マラリア薬：	キニーネ ^{59, 97})、クロロキン ^{59, 97})、ハロファントリン ⁵⁹)、メフロキニーネ ⁵⁹)
9. 抗潰瘍薬：	H ₂ 受容体遮断薬 (シメチジン等) ¹⁰¹)
10. 消化管運動促進薬：	シサプリド ^{97, 101})
11. 高脂血症治療薬：	プロブコール ^{97, 101})
12. 免疫抑制剤：	タクロリムス ^{59, 97})
13. 抗利尿ホルモン：	バソプレシン ^{59, 97})
14. その他：	アデノシン ⁵⁹)、パパベリン ⁵⁹)、コカイン ⁵⁹)、メサドン ⁵⁹)、有機リン中毒 ¹⁰¹)、リチウム ⁹⁷)、プレチリウム ⁹⁷)
B. 血清電解質異常：	
	低 K 血症 ¹⁰¹)、低 Ca 血症 ¹⁰¹)、低 Mg 血症 ¹⁰¹)
C. 徐脈性不整脈：	
	房室ブロック ¹⁰¹)、洞不全症候群 ¹⁰¹)
D. 心疾患：	
	心筋梗塞 ¹⁰¹)、急性心筋炎 ¹⁰¹)、重症心不全 ¹⁰¹)、心筋症 ¹⁰¹)
E. 中枢神経疾患：	
	クモ膜下出血 ¹⁰¹)、頭部外傷 ¹⁰¹)、脳血栓症 ¹⁰¹)、脳外科手術 ¹⁰¹)
F. 代謝異常：	
	甲状腺機能低下症 ¹⁰¹)、糖尿病 ¹⁰¹)、神経性食欲不振症 ¹⁰¹)

*循環器病の診断と治療に関するガイドライン(11)、Welch

(12), Mackin (13)より引用改変

表 2. TdP の発症薬剤と危険因子*

- A. 薬物
1. 抗不整脈薬：
a 群 (キニジン^{77, 96, 97}), プロカインアミド^{77, 96, 97}, ジソピラミド^{77, 96, 97})
群 (アミオダロン^{77, 96, 97}, ソタロール^{77, 96, 97}, イブチリド⁷⁷, ドフェチリド^{77, 96})
群 (ベプリジル^{77, 96})
 2. 抗精神病薬：
定型 (ハロペリドール^{77, 96, 97}, プロペリシアジン⁹⁶), クロルプロマジン⁷⁷, レボメプロマジン⁹⁶, フルフェナジン⁹⁶, トリフロペラジン⁹⁶, ベルフェナジン⁹⁶, プロクロペラジン⁹⁶, チオリダジン^{77, 96}, メソリダジン⁷⁷, ピモジド^{77, 96, 97})
非定型 (セルチンドール⁹⁶)
 3. 抗うつ薬：
三環系 (イミプラミン⁹⁶, クロミプラミン⁹⁶, アミトリプチリン⁹⁶, トリミプラミン⁹⁶, ロフェプラミン⁹⁶, ドスレピン⁹⁶, ノルトリプチリン⁹⁶, アモキサピン⁹⁶)
四環系 (マプロチリン⁹⁶, ミアンセリン⁹⁶, セチプチリン⁹⁶, トラゾドン⁹⁶)
SSRI (フルオキセチン⁹⁶, ジメルジン⁹⁶)
 4. 抗アレルギー薬：
テルフェナジン^{96, 97}, アステミゾール^{96, 97}, フェキソフェナジン⁹⁶
 5. 抗生物質：
エリスロマイシン^{77, 96, 97}, クラリスロマイシン^{77, 96}, クリンダマイシン⁹⁶, トリメトプリム^{96, 97}, スルファメトキサゾール⁹⁶
 6. 抗菌薬：
トリメトプリム⁹⁶, グレパフロキサシン⁹⁶, スパルフロキサシン^{77, 96}, モキシフロキサシン⁹⁶, ガチフロキサシン⁹⁶, レボフロキサシン⁹⁶, フルコナゾール⁹⁶, ケトコナゾール⁹⁶
 7. 抗ウイルス薬：アマンタジン^{96, 97} (抗パーキンソン薬)
 8. カリニ肺炎治療薬：ペンタミジン^{77, 96, 97}
 9. 抗マalaria薬：
クロロキン^{96, 97}, キニーネ^{96, 97}, ハロファントリン^{77, 96, 97}, メフロキニーネ⁵⁹
 10. 利尿薬：インダパミド⁹⁶, トリアムテレン⁹⁶
 11. コリン作動薬：
シサプリド^{77, 96, 97}, アセチルコリン, テロジリン⁹⁶ (過敏性膀胱治療薬)
 12. 強心薬：アムリノン⁹⁶, ミルリノン⁹⁶
 13. 高脂血症治療薬：プロブコール^{96, 97}

14. 冠血管拡張薬：ブレニラミン⁹⁶
 15. カルシウムチャネル阻害薬：リドフラジン⁷⁷
 16. 胃運動促進薬：ドンペリドン⁷⁷
 17. 麻酔薬：ドロペリドール⁷⁷, メサドン⁷⁷
 15. その他：
シルデナフィル⁹⁶, パソプレッシン^{96, 97}, タモキシフェン⁹⁶ (ホルモン製剤), スマトリブタン⁹⁶ (片頭痛治療薬), 有機リン酸エステル⁹⁶, 亜ヒ酸⁷⁷ (急性前骨髄球性白血病治療薬), リチウム⁹⁷, プレチリウム⁹⁷, タクロリムス⁹⁷ (免疫抑制剤)
- B. 性別： 女性^{77, 99}
- C. 年齢： 高齢者⁹⁹
- D. 血清電解質異常： 低 K 血症^{77, 99}, 低 Mg 血症^{77, 99}
- E. 心疾患：
徐脈^{77, 96}, 心房細動⁷⁷, うっ血性心不全⁷⁷, 先天性 QT 延長症候群⁹⁶, 心筋梗塞⁹⁹等
- F. 代謝系疾患： 糖尿病⁹⁹
- G. イオンチャネル遺伝子多型^{77, 99}： K チャネル⁹⁹
- H. その他：
高薬物血中濃度^{77, 96}, 利尿薬の多用^{96, 99}, 重症の下痢⁹⁹, 過度のダイエット⁹⁹

*Roden (4), Welch (12), Viskin et al (14), 重篤副作用疾患別対応マニュアル (15)より引用改変

(研究 5) 副作用症例報告データベースの整理

Rodenらは薬剤誘発性QT延長やそれに伴うTdPを惹起する医薬品として抗精神病薬等を報告⁷⁷した。そこで本研究では、薬事法の規定によりPMDAへ自発的副作用報告のあった症例のうち、わが国で薬事承認された抗精神病薬の関与によりTdPを発症した症例の整理を行った。2004年1月から2010年12月にPMDAへ自発的な副作用報告のあった178,575症例のうち、抗精神病薬の関与によりTdPを発症した延症例数は11例であった(表6)。これら症例に関与した抗精神病薬は、スルピリド6例、ハロペリドール2例、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が各々1例であった。副作用症例報告データベースへ自発的に報

告のあった、抗精神病薬投与による TdP を惹起した患者の多くの年齢層は比較的高く、女性が多かった。なお、転帰不明の 1 例を除く 10 例は軽快または回復していた。

(研究 6) 抗精神病薬により TdP を発症した症例報告の検索

本研究では、わが国で薬事承認された全抗精神病薬である 28 剤の関与が疑われる TdP 発症症例をまとめるため、MEDLINE より症例報告を調査した。本研究では、抗精神病薬の関与が疑われる TdP の症例報告について、スルピリド、ハロペリドール、ピモジド、クエチアピン、リスベリドン、プロクロルペレジンの 6 剤が報告されており、症例報告数は 12 報告であった^{2, 7, 11, 24, 32, 35, 45, 70, 72, 82, 91, 95)}。これら報告の多くは女性であり、抗精神病薬の関与により TdP を発症していることが示されていた(表 7)。

その経過は認知症の 1 例(Rabina et al., 2007)を除いてすべて軽快していた。その概要をまとめると、表 3 の通りである。薬剤を中止して、硫酸マグネシウムを投与した事例が最も多かった。

表 3. 薬剤誘発性 TdP 発症例の経過

研究	治療
Chang JH et al. (2009)	心室性不整脈治療にアミオダロン投与したが失敗。その後リドカイン、硫酸マグネシウムを投与して心室性不整脈は治まり回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Huang BH et al. (2007)	救急搬送後意識消失を起こし徐細動実施後心室性頻脈は消失。ICU にて治療継続中に TdP を確認(QTc=680 ms)。リドカイン、メキシチール(抗不整脈薬)を投与し回復(スルピリド投与の中止)
Ginwalla M et al. (2009)	ハロペリドール(2 mg, iv)投与した後、意識消失。遠隔測定モニターには、TdP 所見があり、徐細動、挿管、マグネシウム点滴を実施し回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Akers WS et al. (2004)	ハロペリドール静脈投与ならびに併用薬を投与後、5 日後に心室頻脈と TdP を発症(QTc 延長 533msec)。硫酸マグネシウム 4g を投与し TdP は消失した。回復した症例(ハロペリドール投与の中止)

Perrault LP et al. (2000)	ハロペリドール 175 mg/14h 投与後、心室性頻脈を発症し TdP を確認した。ハロペリドール投与を中止し、硫酸マグネシウム 2g を静脈内投与後、TdP が消失し回復(ハロペリドール投与の中止)
Gair RD et al. (2004)	薬物摂取 16 時間後、よだれ、舌突出、傾眠、痛み反応弱い、血圧低下を確認したため、血圧確保のために生食を急速投与。18.5 時間後、心電図異常はなく、38.5 時間後、よだれ減少、舌突出改善、歩けるまで回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Digby G et al. (2010)	心室細動のため徐細動を実施。搬送時、硫酸マグネシウムとメトプロロールが投与されており、QT 延長は改善していた。回復(クエチアピン投与の中止)
Vieweg WV et al. (2005)	血中 Mg、Ca 濃度が低いため、静脈へ Mg とロラゼパムを投与。胸痛治療のためにニトログリセリン舌下投与し回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Tei Y et al. (2004)	併用薬と経口リスベリドン 0.5 mg/day を服薬。数日後、胸部の不快感を訴え、TdP を確認した。硫酸マグネシウム 2.47g を投与した後、TdP は消失し回復(リスベリドン投与の中止)
Blaschke D et al. (2007)	卒中性運動麻痺があり、うつ症状のためシタロプラム 20 mg/day、リスベリドン 2 mg/day を投与して治療。徐脈、1 度房室ブロック PR 260 ms、QT interval 510ms、QTc interval 490 ms を示し、シタロプラムとリスベリドンを中止(リスベリドン投与の中止)
Rabina T et al. (2007)	中程度の認知障害と妄想性統合失調症様行動を認めためリスベリドン 1.5 mg/day 投与開始。痴呆の悪化と脈拍低下によりリスベリドンとジルチアゼムを中止。家族は埋め込み型のペースメーカーを拒否し、数日後に死亡(リスベリドン投与の中止)
Shivkumar K. (2000)	人工透析後、悪心を訴えプロクロルペラジン 10 mg を静脈投与したが、軽い頭痛と嘔吐を呈した。その際、心電図に TdP を確認した。数回の心電図測定において重度の QT 延長を確認し、イソプロテレノールを点滴し回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)

(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

心臓関連有害事象に関する用語を調査するため、Cochrane Reviews および MEDLINE を検索した(図 2)。Cochrane Reviews は 71 報告、MEDLINE は 5,136 報告あがってきた。Cochrane Reviews では、心臓関連有害事象について記述があった 15 報告^{3, 5, 6, 14, 17, 29, 30, 49, 60, 69, 75, 84, 92-94)}について、心臓関連有害事象に関する検索語を抽出した(表 4)。MEDLINE では、Humans, English, Meta-Analysis, Review に該当す

る 699 報告に関して、心臓関連有害事象について記述があった 9 報告^{10, 28, 52, 55, 61, 62, 83, 89, 90)}について、表 2 に示す様に心臓関連有害事象に関する検索語を抽出した。また、自律神経障害は心拍変動減少や圧感受性の減少により重篤な不整脈を発症することが報告されており⁵²⁾、本研究での自律神経障害は心拍変動ならびに圧感受性とした。Buckley らが整理した抗精神病薬の心臓関連有害事象の作用機序を参考に⁸⁾、心臓関連有害事象に関する作用機序と考えられる 4 つの機序ごとに用語の定義を行った。最終的に選択した心臓関連有害事象に関する用語は、Ikr 遮断の QT、TdP、突然死、心室細動、ブルガタ症候群、M2 受容体遮断の頻脈、洞性頻脈、カルモジュリン抑制の心筋炎、心筋症、自律神経障害の心拍変動、圧感受性とした(表 5)。

表 4 Cochrane Reviews および MEDLINE より心臓関連有害事象に係る用語の検索

文献データベース	心臓関連有害事象に関する用語
Cochrane Reviews	"long Qt syndrome", "QT interval", "QT", "ventricular tachycardia", "tachycardia", "ventricular fibrillation", "torsade de points", "TdP", "paroxysmal tachycardia", "supraventricular tachyarrhythmias", "svt", "tachyarrhythmia", "ventricular dysfunction", "angina", "cardiotoxicity", "myocardial ischemia", "myocardial infarct", "ami", "acute coronary", "myocardial", "coronary arteriosclerosis", "coronary heart disease", "coronary thrombosis", "Q wave", "ventricular", "chf", "heart failure", "cardiac insufficiency", "hypocalcemia", "unstable angina", "cardiomyop*", "ventricular dysfunction", "ventricular dysfunction, left", "ventricular dysfunction, right", "cardiac", "coronary disease", "heart arrest", "coronary artery disease"
MEDLINE	"QT", "QT prolongation", "long QT syndrome", "QTc", "TdP", "torsades de pointes", "sudden death", "Brugada syndrome", "myocarditis", "cardiomyopathy", "cardiotoxicity", "mortality", "cardiovascular disease", "coronary artery disease", "cardiac risk factor", "cardiovascular effects", "cardiac effects", "autonomic dysfunction", "overdose", "poison", "poisoning", "ingestion"

表 5 心臓関連有害事象に係る用語の定義

作用機序	有害事象
Ikr遮断	QT, TdP, 突然死, 心室細動, ブルガタ症候群
M2受容体遮断	頻脈, 洞性頻脈
カルモジュリン抑制	心筋炎, 心筋症
自律神経障害	心拍変動, 圧感受性

TdP: Torsade de Pointes

7.2) JADER の整理

有害事象症例の特定には、MedDRA/J の基本語(PT)に該当する心電図 QT 延長、トルサード・ド・ポアント(TdP)、突然死、心室細動、ブルガタ症候群、頻脈、洞性頻脈、心筋炎および心筋症を検索語として JADER より抽出した。JADER に登録されている抗精神病薬が第 1 被疑薬として心臓関連有害事象を認めた症例は以下の通りである。Ikr 遮断に関しては、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(表 8)。また、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。なお、自律神経障害は MedDRA/J で該当する用語がなかったため、JADER より抽出することができなかった。(表 9)

7.3) 添付文書の調査

PMDA のホームページより心電図 QT 延長、TdP、突然死、心室細動、ブルガタ症候群、頻脈、洞性頻脈、心筋炎ならびに心筋症の各症例から得られた抗精神病薬について、添付文書へ副作用の指摘を確認した。Ikr 遮断に分類される心電図 QT 延長はアリピプラゾール、オランザピン、カルミプラミン、クロールプロマジン、スピペロン、スルトプリド、

スルピリド, トリフロペラジン, チミペロン, ネモナプリド, ハロペリドール, ハロペリドールデカン酸エステル, ピモジド, フルフェナジンデカン酸エステル, フルフェナジン, プロクロルペラジン, プロナンセリン, プロペリシアジン, ブロムペリドーム, フロロピパミド, ペルフェナジン, モサブラミン, リスペリドン, レボメプロマジンの 14 剤、突然死はアリピプラゾール, オランザピン, クエチアピン, クロルプロマジン・プロメタジン配合剤, クロルプロマジン, スピペロン, スルピリド, ソテピン, ハロペリドール, フルフェナジン, プロクロルペラジン, プロナンセリン, フルフェナジン, ブロムペリドール, ペロスピロン, モサブラミン, リスペリドン, レボメプロマジンの 18 剤、TdP はカルミプラミン, クロカプラミン, クロルプロマジン, スルトプリド, スルピリド, チミペロン, ハロペリドール, ハロペリドールデカン酸エステル, ピモジド, フルフェナジンデカン酸エステル, ブロムペリドール, ペロスピロン, モサブラミン, レボメプロマジンの 14 剤、心室細動はハロペリドールの 1 剤があげられた(表 8)。M2 受容体遮断に分類される頻脈はアリピプラゾール, オランザピン, クエチアピン, クロザピン, クロルプロマジン, スピペロン, スルトプリド, スルピリド, ソテピン, トリフロペラジン, チミペロン, ハロペリドール, ハロペリドールデカン酸エステル, フルフェナジンデカン酸エステル, フルフェナジン, プロクロルペラジン, プロナンセリン, プロペリシアジン, ブロムペリドール, フロロピパミド, ペルフェナジン, リスペリドン, レボメプロマジンの 23 剤、洞性頻脈はクロザピン, チミペロン, リスペ

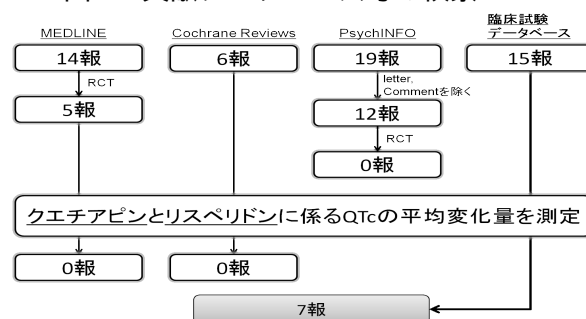
リドンの 3 剤があげられた。カルモジュリン抑制に分類される心筋炎はクロザピンの 1 剤、心筋症はクロザピンの 1 剤があげられた(表 9)。

(研究 8) メタ・アナリシスを用いた文献的検討

8.1) 文献データベースの検索

Cochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFO を検索した結果、Cochrane Reviews では 6 報告^{13, 22, 25, 42, 44, 79)}、MEDLINE では 14 報告^{4, 12, 13, 16, 19, 22, 26, 37, 42, 44, 46, 66, 68, 85)}、PsycINFO では 18 報告^{1, 15, 19, 23, 31, 33, 34, 39-42, 44, 48, 54, 58, 67, 79, 95)}あがってきた。MEDLINE にて検索した 14 報告^{4, 12, 13, 16, 19, 22, 26, 37, 42, 44, 46, 66, 68, 85)}については、ランダム化比較試験のみを対象としたところ 5 報告^{12, 13, 22, 42, 44)}となった。PsycINFO で検索した 18 報告^{1, 15, 19, 23, 31, 33, 34, 39-42, 44, 48, 54, 58, 67, 79, 95)}については、Letter, Comment を除外したところ 12 報告^{1, 19, 31, 33, 34, 41, 42, 44, 54, 67, 79, 95)}となり、ランダム化比較試験のみを対象としたところ該当文献がなかった。さらに、リスペリドンとクエチアピンについて QTc の平均変化量を測定している文献に限定すると、Cochrane Reviews、MEDLINE ともに該当する文献はなかった(図 4)。

図 4 文献データベース等の検索



8.2) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)の調査

に示すようにクエチアピンの臨床試験登録数は、ANZCTR (12 試験), CTRI (4 試験), EU-CTR (86 試験), DRKS (3 試験), ISRCTN.org (15 試験), JPRN (2 試験), NTR (2 試験), ClinicalTrials.gov (188 試験)が該当した(表 10)。これら臨床試験登録のうち、MEDLINEに文献が公開されていたのは15 試験であった。このうち、クエチアピンならびにリスペリドンについて QTc の平均変化量を測定している文献に限定すると、7 報告^{38, 57, 80, 86-88, 98)} が該当した(図 4)。

8.3) QTc の平均変化量のメタ・アナリシス

リスペリドンとクエチアピンの QTc の平均変化量について、7 報告^{38, 57, 80, 86-88, 98)}に 関し統合・解析した。統合した7 報告に 関して統計解析を行ったところ、QTc の平均変化量は 0.05 msec [95%CI: -2.21, 3.22]であり、クエチアピンとリスペリドンの間には、QTc の平均変化量に有意な差は認められなかつた(表 11 ならびに表 12)。

D. 考察

(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

欧州の場合は、薬剤疫学へ貢献度の高い既存の研究施設・研究者・データベースが数多く存在しているため、それらを利用したネットワークづくりを規制当局で担当し、具体事例などについては産・官・学の連携事業などの枠組みで検討を進めている。一方、日本では厚生労働省・医薬食品局でデータベース構

築事業が開始され、PMDA で安全対策業務への適応を目指したMIHARI projectが進められている。日・米・欧の各地域において、医薬品の安全対策の体制強化のため、医療情報データを利用した新たなサーベイランスの体制構築に向けた検討が進められていることが明らかとなり、わが国では、欧米に比べて医療情報データの二次利用の経験が浅いことより、本研究班において、電子カルテや診療報酬請求等のデータを二次利用し、向精神薬における副作用のモニタリングや適正使用に活用できるようなエビデンスを生み出すためのアプローチを提案することは、医薬品の安全性の科学的評価体制の構築に寄与するものであると示唆された。

(研究2) 抗精神病における Ki 値の整理

H1 受容体は体重増加や眠気、過鎮静に関与しており、D2 受容体は高プロラクチン血症や錐体外路症状を起こしやすく、M1 受容体は便秘、口渇、尿閉に関与していることが知られている。本研究で対象とした薬物はこれら受容体への親和性が強いことが明らかとされたことより、各受容体への親和性が強い薬剤を理解することで、副作用を事前に予測することが可能となる。つまり、薬物の併用による副作用出現の予測や副作用より関係している薬物の予測など、多角的に薬物と副作用の関係を理解する手段になることが示唆された。

(研究3) 向精神薬等が関与する CYP の整理

向精神薬等が関与する CYP の整理について、次に示す6つが明らかとなった。すなわち、マクロライド系抗菌薬は CYP 3A4 を

阻害する作用を有すること、イミダゾール系抗真菌薬の多くは CYP 3A4 を阻害または誘導すること、トリアゾール系抗真菌薬は多様な CYP アイソザイムを阻害するが、CYP 3A4 を共通して阻害すること、三環系抗うつ薬は CYP 1A2, 2C19, 2D6, 3A4 を基質とし、CYP 2D6 を阻害すること、SSRI は CYP 3A4 を共通な基質とすること、CYP 2D6 を阻害する抗精神病薬が多いことである。以上の 6 つの知見より、薬物により CYP を阻害または誘導する作用を有していることが明らかとなったが、薬物動態を考慮しなければ、薬物の組み合わせにより予期しない副作用が発症する可能性があることが示唆された。

(研究 4) 心臓への影響のある医薬品の整理
薬剤誘発性 QT 延長や TdP を誘発する医薬品として、循環器系薬と非循環器系薬があげられた。循環器系薬では抗不整脈薬があげられ、非循環器系薬では、抗精神病薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、抗生物質等があげられた。一方、医薬品以外の危険因子として、性別や血清電解質異常等があげられた。

(研究 5) 副作用症例報告データベースの整理

わが国における抗精神病薬による TdP 発症症例をまとめた。わが国における抗精神病薬が原因と考えられる TdP 発症症例をまとめた結果、1)多くの症例で高齢女性である、2) 転帰不明の 1 症例を除き、軽快または回復していたことが示された。本研究で示された TdP を発症した患者の多くが高齢女性であったことは、国際的な報告で認められており、また表 2 で整理した TdP の発症危険因子

と同様であった。

(研究 6) 抗精神病薬により TdP を発症した症例報告の検索

TdP 発症時の対処方法は副作用症例報告データベースからは収集できないため、MEDLINE を用いて文献的検討をした。多くの症例報告では、原因と思われる抗精神病薬を中止するとともに、硫酸マグネシウムを使用する等の TdP の治療がなされていた。

国内外の報告を見る限り、報告症例のほとんどが軽快・回復していることは、TdP 発症初期に適切に対応することにより対処できる可能性が高いことを示唆している。ただし、どちらも自発的な報告であることが本研究の限界である。重篤で複数の要因が関係している場合は対象とならない可能性は高く、また TdP 発症後の予後不良リスクは高いものの頻度が低い場合は、このような副作用報告では確認できない。診療情報データによる大規模観察研究手法など、自発報告の限界を補う別のアプローチによるさらなる分析が必要である。

(研究 7) JADER の整理

PMDA へ自発的に報告された有害事象、特に心臓関連有害事象について JADER を整理した結果、Ikr 遮断に分類される突然死、心電図 QT 延長、TdP、心室細動、そして M2 受容体遮断に分類される頻脈に関する有害事象が多く報告されていた。これは、抗精神病薬服薬患者は心電図 QT 延長や頻脈が起りやすいことが報告されており^{63,76)}、心電図 QT 延長や頻脈は実臨床上多くみられる有害事象であると推察される。また本研究結果は、抗精神病薬処方患者と非処方患者を比較した大規模なコホート研究の結果に示さ

れている様に、抗精神病薬処方患者は心臓突然死リスクが高いことを反映している可能性がある⁷³⁾。ただし、本研究で用いたJADERは自発報告のデータベースであるため、我が国で発症した心臓関連有害事象に関する全ての症例がJADERより整理できたとはいえない。

さらに本研究では、Ikr 遮断に分類される心臓関連有害事象に関する症例報告が多く見られた。近年の研究において、抗精神病薬の心臓関連有害事象に関する発症の程度として、Ikr 遮断に分類される QTc 延長は抗精神病薬を服薬する統合失調症等の精神疾患患者の 8%⁷⁶⁾、突然死は抗精神病薬を服薬する統合失調症等の精神疾患患者の 1 万人に 17.9 人⁷³⁾、M2 受容体遮断に分類される頻脈は抗精神病薬を服薬する統合失調症等の精神疾患患者の 74%⁶⁵⁾、カルモジュリン抑制に分類される心筋炎ならびに心筋症は抗精神病薬服用患者の 0.1%¹⁸⁾であることが報告されている。このことより抗精神病薬の心臓関連有害事象に関しては、Ikr 遮断に分類されるものよりも、M2 受容体遮断に分類される頻脈を発症する患者が多く存在すると考えられる。つまり、本研究結果では、Ikr 遮断に分類される心臓関連有害事象に関する症例報告が多く見られたが、実臨床上の発症率と逆転していた。この理由として、頻脈などのように発症率が高く、重篤性が比較的低い事象については、発症した患者のうちの一部のみが有害事象として報告されている一方で、突然死などのように稀であり、かつ、より重篤な有害事象である程、それを発症した多くが有害事象として報告されている可能性が考えられた。これは、自発的報告の重

要な特徴の一つであり、JADER などの自発的報告データベースを用いた研究を行う場合には注意すべき点としてあげられる。

(研究 8) メタ・アナリシスを用いた文献的検討

クエチアピンならびにリスペリドンに関する QTc の平均変化量に有意な差は認められなかった。先行研究では、リスペリドンとクエチアピンを比較し QTc の平均変化量について検討したコクランレビューにおいて、3 つのランダム化比較試験について検討した⁵¹⁾。クエチアピンとリスペリドンを比較した結果、QTc の平均変化量には大きな差は認められなかったと報告されている⁵¹⁾。本研究では Komossa らが採用した RCT よりも多く解析しているが、同様の結果であった⁵¹⁾。しかし、リスペリドンもしくはクエチアピンについて QTc が延長した症例報告があり^{54, 64)}、現段階で QTc 延長を起こしていないか判断することは難しく、継続的な検討が求められる。

E . 結論

本研究分担班では、3 年間の研究を通じ、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を提案しつつ、実臨床での薬剤併用における有害事象の発症に関する整理が可能であることを示唆した。以上のことより、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、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、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。

F . 健康危険情報

公表すべき健康危険情報は特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N. *Open Journal of Psychiatry* 2; 340-346, 2012.

2 . 学会発表

1)池野敬, 石黒智恵子, 奥村泰之, 伊藤弘人. 第 68 回日本循環器心身医学会総会プログラム・抄録集; pp62, 2011.

2)池野敬, 石黒智恵子, 比嘉辰伍, 奥村泰之, 伊藤弘人, 久木山清貴. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集; pp160, 2012.

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

特になし

引用文献

- 1) Aghaienia N, Brahm NC, Lussier KM, Washington NB. *J Pharm Pract* 24; 506-512, 2011.
- 2) Akers WS, Flynn JD, Davis GA, Green AE, Winstead PS, Strobel G. *Pharmacotherapy* 24; 404-408, 2004.
- 3) Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel J, Nony III P. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2005.
- 4) Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. *Ann Emerg Med* 42; 751-758, 2003.
- 5) Baumeister H, Hutter N, Bengel J.

Cochrane Database Syst Rev; CD008012, 2011.

- 6) Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. *Cochrane Database Syst Rev*; CD004818, 2011.
- 7) Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Dietz R, Haverkamp W. *Pharmacopsychiatry* 40; 294-295, 2007.
- 8) Buckley NA, Sanders P. *Drug Saf* 23; 215-228, 2000.
- 9) Bymaster F, Perry KW, Nelson DL, Wong DT, Rasmussen K, Moore NA, Calligaro DO. *Br J Psychiatry Suppl*; 36-40, 1999.
- 10) Chahine LM, Acar D, Chemali Z. *Harv Rev Psychiatry* 18; 158-172, 2010.
- 11) Chang JH, Weng TI, Fang CC. *Am J Emerg Med* 27; 1016 e1011-1013, 2009.
- 12) Chapel S, Hutmacher MM, Bockbrader H, de Greef R, Lalonde RL. *Clin Pharmacol Ther* 89; 75-80, 2011.
- 13) Chapel S, Hutmacher MM, Haig G, Bockbrader H, de Greef R, Preskorn SH, Lalonde RL. *J Clin Pharmacol* 49; 1297-1308, 2009.
- 14) Chen H, Yang M, Liu J. 2009.
- 15) Chiu CC, Chang WH, Huang MC, Chiu YW, Lane HY. *Journal of clinical psychopharmacology* 25; 391-393, 2005.
- 16) Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. *J Clin Psychiatry* 70; 122-129, 2009.
- 17) Claro JC, Candia R, Rada G, Larrondo F, Baraona F, Letelier LM. *The Cochrane Library*, 2009.
- 18) Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. *BMJ* 322; 1207-1209, 2001.
- 19) de Castro MJ, Fraguas D, Laita P, Moreno D, Parellada M, Pascual D, Alvarez M, Merchan-Naranjo J, Rapado M, Giraldez M, Leiva M, Arango C. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18; 381-383, 2008.
- 20) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. *Eur J Clin Pharmacol* 56; 1-18, 2000.

- 21) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N, Ferguson J. *Lancet* 356; 75-76, 2000.
- 22) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. *Crit Care Med* 38; 419-427, 2010.
- 23) Dewan V, Roth BA. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 49; 646, 2004.
- 24) Digby G, Machaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redfearn D, Baranchuk A. *Cardiol J* 17; 184-188, 2010.
- 25) El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H. *Int J Neuropsychopharmacol* 13; 917-932, 2010.
- 26) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. *Clin Toxicol (Phila)* 49; 846-853, 2011.
- 27) Faedda G, Kula NS, Baldessarini RJ. *Biochem Pharmacol* 38; 473-480, 1989.
- 28) Feinstein RE. *Heart Dis* 4; 184-190, 2002.
- 29) Forsythe R, Wessel C, Billiar T, Angus D, Rosengart M. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2008.
- 30) Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2009.
- 31) Furst BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. *Biol Psychiatry* 51; 264-265, 2002.
- 32) Gair RD, Friesen MS, Kent DA. *J Toxicol Clin Toxicol* 42; 977-981, 2004.
- 33) Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. *Psychosomatics* 41; 63-65, 2000.
- 34) Garg V, Farah N. *Aust N Z J Psychiatry* 44; 1144, 2010.
- 35) Ginwalla M, Biblo LA, Paydak H. *WMJ* 108; 48-50, 2009.
- 36) Glassman AH, Bigger JT, Jr. *Am J Psychiatry* 158; 1774-1782, 2001.
- 37) Greenberg WM, Citrome L. *CNS Drug Rev* 13; 137-177, 2007.
- 38) Guo X, Fang M, Zhai J, Wang B, Wang C, Hu B, Sun X, Lv L, Lu Z, Ma C, Guo T, Xie S, Twamley EW, Jin H, Zhao J. *Psychopharmacology (Berl)* 216; 475-484, 2011.
- 39) Gupta S, Nienhaus K, Shah SA. *The Journal of clinical psychiatry* 64; 612-613, 2003.
- 40) Gurovich I, Vempaty A, Lippmann S. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 48; 348, 2003.
- 41) Hanisch F, Friedemann J, Pillmann F. *J Psychopharmacol* 24; 1725-1726, 2010.
- 42) Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M. *J Clin Psychopharmacol* 24; 62-69, 2004.
- 43) Hirose T, Kikuchi T. *J Med Invest* 52 Suppl; 284-290, 2005.
- 44) Hough DW, Natarajan J, Vandebosch A, Rossenu S, Kramer M, Eerdeken M. *Int Clin Psychopharmacol* 26; 25-34, 2011.
- 45) Huang BH, Hsia CP, Chen CY. *Int J Cardiol* 118; e100-102, 2007.
- 46) Isbister GK, Duffull SB. *Int Clin Psychopharmacol* 24; 174-180, 2009.
- 47) Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K, Nishikawa H, Ueda Y, Toma S, Oki H, Tanno N, Saji I, Ito A, Ohno Y, Nakamura M. *J Pharmacol Exp Ther* 334; 171-181, 2010.
- 48) Jefferson JW. *Journal of clinical psychopharmacology* 24; 456, 2004.
- 49) Jong P, Demers C, McKelvie R, Liu P. *The Cochrane Library*, 2009.
- 50) Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. *Can Med Assoc J* 89; 546-554, 1963.
- 51) Komossa K, Rummel Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, Kissling W, Leucht S. *The Cochrane Library*, 2010.

- 52) Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, Savolainen M, Isohanni M. Nord J Psychiatry 62; 342-345, 2008.
- 53) Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL. Neuropsychopharmacology 28; 519-526, 2003.
- 54) Kurth J, Maguire G. Ann Clin Psychiatry 16; 229-231, 2004.
- 55) Lawrence KR, Nasraway SA. Pharmacotherapy 17; 531-537, 1997.
- 56) Lehmann HE, Ban TA. Can J Psychiatry 42; 152-162, 1997.
- 57) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. N Engl J Med 353; 1209-1223, 2005.
- 58) Lin YC, Su HK, Ouyang WC, Lane HY. Journal of clinical psychopharmacology 28; 576-578, 2008.
- 59) Mackin P. Hum Psychopharmacol 23 Suppl 1; 3-14, 2008.
- 60) Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Cochrane Database Syst Rev; CD008952, 2011.
- 61) Merrill DB, Dec GW, Goff DC. J Clin Psychopharmacol 25; 32-41, 2005.
- 62) Meyer-Masseti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. J Hosp Med 5; E8-16, 2010.
- 63) Michelsen JW, Meyer JM. Expert Rev Neurother 7; 829-839, 2007.
- 64) Nandagopal JJ, Craig JM, Lippmann S. Psychosomatics 44; 521, 2003.
- 65) Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. J Child Adolesc Psychopharmacol 19; 415-422, 2009.
- 66) Ngo A, Ciranni M, Olson KR. Ann Emerg Med 52; 541-547, 2008.
- 67) Oulis P, Florakis A, Markatou M, Tzanoulinos G, Masdrakis VG. J ECT 27; e4-6, 2011.
- 68) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34; 401-405, 2010.
- 69) Pani PP, Trogu E, Maremmanni I, Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. The Cochrane Library, 2011.
- 70) Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Belisle S. Can J Anaesth 47; 251-254, 2000.
- 71) R Development Core Team R: a language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. . In.; 2011.
- 72) Ravina T, Ravina P, Gutierrez J. Int J Cardiol 116; 416-420, 2007.
- 73) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. N Engl J Med 360; 225-235, 2009.
- 74) Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. N Engl J Med 351; 1089-1096, 2004.
- 75) Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. Cochrane Database Syst Rev; CD007503, 2010.
- 76) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. Lancet 355; 1048-1052, 2000.
- 77) Roden DM. N Engl J Med 350; 1013-1022, 2004.
- 78) Roth BL, Tandra S, Burgess LH, Sibley DR, Meltzer HY. Psychopharmacology (Berl) 120; 365-368, 1995.
- 79) Sacchetti E, Panariello A, Regini C, Valsecchi P. Schizophr Res 69; 325-331, 2004.
- 80) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA. N Engl J Med 355; 1525-1538, 2006.

- 81) Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. *Psychopharmacology (Berl)* 124; 57-73, 1996.
- 82) Shivkumar K. *Circulation* 102; 817-818, 2000.
- 83) Sicouri S, Antzelevitch C. *Expert Opin Drug Saf* 7; 181-194, 2008.
- 84) Smith GD, Dyson K, Taylor D, Morgans A, Holdgate A, Cantwell K. *The Cochrane Library*, 2011.
- 85) Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. *Int Clin Psychopharmacol* 20; 243-251, 2005.
- 86) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, Miller AL, Rosenheck RA, Hsiao JK. *Schizophr Res* 107; 1-12, 2009.
- 87) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK. *Am J Psychiatry* 164; 415-427, 2007.
- 88) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. *Am J Psychiatry* 163; 611-622, 2006.
- 89) Tan HH, Hoppe J, Heard K. *Am J Emerg Med* 27; 607-616, 2009.
- 90) Taylor DM. *Acta Psychiatr Scand* 107; 85-95, 2003.
- 91) Tei Y, Morita T, Inoue S, Miyata H. *Psychosomatics* 45; 450-451, 2004.
- 92) van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD003917, 2011.
- 93) van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD005006, 2010.
- 94) van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD005008, 2009.
- 95) Vieweg WV, Schneider RK, Wood MA. *Acta Psychiatr Scand* 112; 318-322; author reply 322, 2005.
- 96) Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. *Prog Cardiovasc Dis* 45; 415-427, 2003.
- 97) Welch R, Chue P. *J Psychiatry Neurosci* 25; 154-160, 2000.
- 98) Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA. *J Clin Psychiatry* 67; 1093-1103, 2006.
- 99) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 2009.厚生労働省
- 100) 村崎光邦, 西川弘之, 石橋正. *臨床精神薬理* 11; 845-854, 2008.
- 101) 日本循環器学会: QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン. 2007.日本循環器学会

表 6. 副作用症例報告データベースにおける抗精神病薬によるトルサード・ド・ポアント発症症例の一覧

第 1 被疑薬	投与経路	性別	年齢	転帰	疾患
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	軽快	高血圧 統合失調症、残遺型
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	回復	記載なし
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	回復	高血圧 統合失調症、残遺型
スルピリド	内用薬	女	80 歳代	回復	非喫煙者 胃炎 感染
スルピリド	内用薬	女	20 歳代	回復	うつ病 タバコ使用者
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	不明	急性骨髄性白血病

第1被疑薬	投与経路	性別	年齢	転帰	疾患
ハロペリドール	内用薬	女	70歳代	軽快	統合失調症
ハロペリドール	注射薬	男	60歳代	軽快	腎機能障害 誤嚥性肺炎 肝障害,高血圧, 脳梗塞 落ち着きのなさ
ピモジド	内用薬	女	20歳代	軽快	先天性QT延長症候群 精神遅滞,てんかん 心室性期外収縮 非喫煙者
クエチアピンフマル酸塩	内用薬	女	70歳代	軽快	精神障害,高血圧
レボメプロマジンマレイン酸塩	内用薬	男	30歳代	回復	双極性障害

表 7. 文献的検討における抗精神病薬によるトルサード・ド・ポアント発症症例の一覧

研究	年齢	性別	疾患	対象薬剤	併用薬	症状	治療
Chang JH et al. (2009)	70	女	記載なし	スルピリド	スルピリド 1.5g (経口投与)	心室性不整脈	心室性不整脈治療にアミオダロン投与したが失敗。その後、リドカイン、硫酸マグネシウムを投与して心室性不整脈は治まり回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Huang BH et al. (2007)	記載なし	記載なし	bipolar disorder	スルピリド	スルピリド 800 mg/day, フルオキセチン 20 mg/twice/day, トラゾドン 25 mg/day (就寝時)	2006年精神科病院にて失神発作発症のため救急搬送(搬送時意識あり, 初期心電図では心室性期外収縮を認める)	救急搬送後意識消失を起こし、徐細動実施後心室性頻脈は消失。ICUにて治療継続中にTdPを確認(QTc=680 ms)。リドカイン、メキシチール(抗不整脈薬)を投与し回復した症例。なお、スルピリドの投与は中止していた。
Ginwalla M et al. (2009)	74	男	高血圧, 慢性腎不全	ハロペリドール	メトプロロール 25 mg/twice/day, リシノプリル 40 mg/day, プラゾシン 5 mg/twice/day	45 beats/min, 144/82 mm Hg, K 3.9 mg/dl, Mg 1.9 mg/dl, creatinine 2 mg/dl, ECG 洞調律, 房室ブロック, wide QRS, 58 beats/min, QT 延長(590) and QTc 延長(579)	アトロピン投与後、2次性房室ブロックあり。患者の動揺が増したため、ハロペリドール(2 mg, iv)投与した後、意識消失。遠隔測定モニターには、TdP 所見があり、徐細動、挿管、マグネシウム点滴を実施。回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Akers WS et al. (2004)	58	女	記載なし	ハロペリドール	以下静脈投与：レボフロキサシン 500mg/day, ピペラシリン-タゾバクタム、ドキシサイクリン、ミダゾラム、モルヒネ、ジルチアゼム、エノキサパリン、ファモチジン、メトクロプラミド、ヒドロキシクロロキン、経皮ニコチン	Mg 2.2 mg/dl, K 3.8 mEq/L	肺炎合併、見当識障害、低酸素、呼吸器不全にてICUに入院。ハロペリドール静脈投与ならびに併用薬を投与後、5日後に心室頻脈とTdPを発症(QTc 延長 533msec)。硫酸マグネシウム 4g を投与し TdP は消失した。回復した症例。なお、ハロペリドールの投与は中止していた。

研究	年齢	性別	疾患	対象薬剤	併用薬	症状	治療
Perrault LP et al.64 (2000)		女	狭心症 高血圧 糖尿病	ハロペリドール	スクラルファート、フロセミド、ロラゼパム、エナラプリル、ニフェジピン、メトクロプラミド、サルブタモール	記載なし	冠動脈バイパス手術30分後の心電図異常はなし(QTc = 418msec)。術後3日目にせん妄を確認し、ハロペリドールを静注した。ハロペリドール 175 mg/14h 投与後、心室性頻脈を発症しTdPを確認した。ハロペリドール投与を中止し、硫酸マグネシウム 2g を静脈内投与後、TdP が消失し回復した症例。なお、ハロペリドールの投与は中止していた。
Gair RD et al. (2004)	18	記載なし	自殺	ピモジド	ピモジド 6mg (0.5 mg/kg) 以上(経口投与)	記載なし	搬送後胃洗浄、活性炭投与、生食(20 mL/hr)投与。薬物摂取 2 時間後の心電図には異常がなく、小児病院へ転院。薬物摂取 13 時間後に振戦、舌突出を確認。薬物摂取 16 時間後、よだれ、舌突出、傾眠、痛み反応弱い、血圧低下を確認したため、血圧確保のために生食を急速投与。18.5 時間後、心電図異常はなく、38.5 時間後、よだれ減少、舌突出改善、歩けるまで回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Digby G et al. (2010)	58	女	慢性アルコール中毒	クエチアピン	クエチアピン 50mg TID, 200mg QHS, シタロプラム 60mg OD, ヒドロクロロチアジド 25mg OD, クロナゼパム 1mg TID, アカンプロセート 333mg TID, アテノロール 25mg BID, ラニチジン 150mg OD, ミルタザピン 30mg QHS, ロスバスタチン 10mg OD	Na (2.5 mmol/L), Mg (0.75 mmol/L), QTc (720 ms)	心室細動のため徐細動を実施。搬送時、硫酸マグネシウムとメトプロロールが投与されており、QT 延長は改善していた。回復した症例。なお、クエチアピンの投与は中止していた。

Vieweg WV et al. (2005)	45	女	心室細動、QT延長、貧血、高血圧、うつ、アルコール乱用	クエチアピン	エシタロプラム 20mg/day, クエチアピン 100mg/night/day	Mg 1.5 mg/dl, Ca 8.8 mg/dl, K 4.1 mg/dl, CK 3242 U/l, myoglobin 137 ug/l	搬送直後、血圧 80 beats/min, PR interval 15ms, QRS duration 86 ms, QT interval 476 ms, QTc interval 548 ms を示し、3 分後、TdP を発症。血中 Mg、Ca 濃度が低いため、静脈へ Mg とロラゼパムを投与。胸痛治療のためにニトログリセリン舌下投与し回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Tei.Y et al. (2004)	84	女	大腸がん	リスペリドン	モルヒネ（経口）、グリベンクラミド	総ビリルビン 0.7 mg/dl, GOT 49IU, GTP 39IU, アルカリホスファターゼ 355IU, 高血糖 663 mg/dl	入院中、併用薬と経口リスペリドン 0.5 mg/day を服薬。数日後、胸部の不快感を訴え、TdP を確認した。硫酸マグネシウム 2.47g を投与した後、TdP は消失し回復した症例。なお、リスペリドンの投与は中止していた。
Blaschke D et al. (2007)	77	女	甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、高血圧	リスペリドン	ラミプリル、ニフェジピン	QTc interval 410ms	卒中性運動麻痺があり、うつ症状を訴えているため、シタロプラム 20 mg/day, リスペリドン 2 mg/day を投与して治療。徐脈、1 度房室ブロック PR 260 ms, QT interval 510ms, QTc interval 490 ms を示し、シタロプラムとリスペリドンを中止した。なお、リスペリドンの投与は中止していた。
Rabina T et al. (2007)	83	女	認知症	リスペリドン	ジルチアゼム 60 mg/12h, トラセミド 10 mg/48h	Hb 11.6 g/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.9 mEq/l	中程度の認知障害と妄想性統合失調症様行動を認めためリスペリドン 1.5 mg/day 投与開始。他の治療目的で併用薬も服用していた。痴呆の悪化と脈拍低下によりリスペリドンとジルチアゼムを中止。家族は埋め込み型のペースメーカーを拒否し、数日後に死亡した症例。なお、リスペリドンの投与は中止していた。
Shivkumar K. (2000)	47	男	腎臓病（末期、人工透析実施）	プロクロルペラジン	キニジン、クラリスロマイシン	K 2.9 mEq/l	人工透析後、悪心を訴えプロクロルペラジン 10 mg を静脈投与したが、軽い頭痛と嘔吐を呈した。その際、心電図に TdP を確認した。数回の心電図測定において重度の QT 延長を確認し、イソプロテレノールを点滴し回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。

表 8 Ikr 遮断に関する心臓関連有害事象について PMDA へ報告のあった症例

作用機序 薬剤	Ikr 遮断				
	心電図 QT 延長	TdP	突然死	心室細動	ブルガダ症候群
アリピラゾール オキシベルチン	4 *		10 *		
オランザピン カルピブラミン	4 * 1 *	*	8 *	1	
ケチアピンフマル酸塩	2	3	8 *	3	
クロカブラミン塩酸塩		*			
クロザピン塩酸塩 クロルプロマジン・プロメタジン 配合剤(1)			1 *		
クロルプロマジン塩酸塩 スピペロン	1 * *	4 *	2 * *		
スルトプリド塩酸塩 スルピリド塩酸塩	1 * 11 *	* 8 *		1 3	
ゾテピン トリフロペラジンマレイン酸塩 チミペロン	* *	*	*		
ネモナブリド	*				

作用機序 薬剤	Ikr 遮断				
	心電図 QT 延長	TdP	突然死	心室細動	ブルガダ症候群
ハロペリドール ハロペリドールデカ ン酸エステル ピモジド フルフェナジンデカ ン酸エステル フルフェナジンマレ イン酸塩 プロクロルペラジン マレイン酸塩 プロナンセリン プロペリシアジン	3 * 1 * 1 * * * * * 2 * *	5 * * 2 * * * 1	4 * * * * * 4 *	1 * 2 1	
ブロムペリドール フロロピバミド塩酸 塩 ベルフェナジン ペロスピロン塩酸塩 水和物 モサブラミン塩酸塩 リスベリドン レボメプロマジンマ レイン酸塩	* * * 3 * 3 * 1 *	* * 1 *	* * * 9 * 2 *		1
計	38 (24)	29 (14)	50 (18)	17 (1)	1 (0)

注 1: 数字は JADER における報告件数

* は添付文書にて注意喚起の記載があったもの

()は添付文書にて注意喚起のあった医薬品数

表9 M2受容体遮断，カルモジュリン抑制，自律神経障害に関する心臓関連有害事象についてPMDAへ報告のあった症例

作用機序 薬剤	M2受容体遮断		カルモジュリン抑制		自律神経障害		作用機序 薬剤	M2受容体遮断		カルモジュリン抑制		自律神経障害	
	頻脈	洞性頻脈	心筋炎	心筋症	心拍変動	圧感受性		頻脈	洞性頻脈	心筋炎	心筋症	心拍変動	圧感受性
アリピラゾール	*						ハロペリドール	1*					
オキシベルチン							ハロペリドールデカ ン酸エステル	*					
オランザピン	2*	2					ピモジド						
カルピブラミン							フルフェナジンデカ ン酸エステル	*					
クエチアピンフマル酸 塩	2*						フルフェナジンマレ イン酸塩	*					
クロカブラミン塩酸塩							プロクロルペラジン マレイン酸塩	*					
クロザピン塩酸塩	2*	1*	1*	*			プロナンセリン	*					
クオルプロマジン・ブ ロメタジン配合剤(1)							プロペリシアジン	*					
クオルプロマジン塩酸 塩	*						ブロムペリドール	*					
スピペロン	*						フロロピバミド塩酸 塩	*					
スルトブリド塩酸塩	*						ペルフェナジン	*			1		
スルピリド塩酸塩	1*			2			ペロスピロン塩酸塩 水和物						
ゾテピン	*						モサブラミン塩酸塩						
トリフロペラジンマレ イン酸塩	*						リスペリドン	1*	*				
チミペロン	*	*					レボメプロマジンマ レイン酸塩	*					
ネモナブリド							計	29	3	1	3	0	0

注1：数字はJADERにおける報告件数

* は添付文書にて注意喚起の記載があったもの

()は添付文書にて注意喚起のあった医薬品数

注2：自律神経障害はMedDRA/Jで該当する用語がなかったため、JADERより抽出することができなかった

表 10 International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)の検索

治験・臨床機関登録機関名	国	登録数
Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)	オーストラリア, ニュージーランド	12
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)	ブラジル	0
Clinical Trials Registry – India (CTRI)	インド	4
Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR)	中国	0
Clinical Research Information Service (CRiS)	韓国	0
Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC)	キューバ	0
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	EU	86
German Clinical Trials Register (DRKS)	ドイツ	3
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	イラン	0
ISRCTN.org	英国	15
Japan Primary Registries Network (JPRN)	日本	2
The Netherlands National Trial Register (NTR)	オランダ	2
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)	南アフリカ	0
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)	スリランカ	0
ClinicalTrials.gov	米国	188

ClinicalTrials.gov : WHO の基準は満たしていない

表 11 クエチアピンとリスペリドンに係る QTc の平均変化量

Study	Quetiapine		Risperidone		Weight	Mean Difference, 95% CI
	N	Mean (SE)	N	Mean (SE)		
1. Lieberman et al, 2005	214	5.9 (1.9)	218	0.2 (1.8)	28.1 %	5.70 [0.57, 10.83]
2. Schneider et al, 2006	31	-0.1 (4.4)	32	5.1 (4.7)	4.6 %	-5.20 [-17.82, 7.42]
3. Stroup et al, 2006	81	1.9 (3.7)	85	-4.4 (3.3)	7.8 %	6.30 [-3.42, 16.01]
4. Zhong et al, 2006	174	-2.3 (1.44)	168	1.3 (1.41)	47.3 %	-3.60 [-7.55, 0.35]
5. Stroup et al, 2007	22	-1.0 (5.9)	16	-5.9 (6.4)	2.5 %	4.90 [-12.76, 21.96]
6. Stroup et al, 2009	18	3.2 (4.43)	18	-5.8 (5.94)	3.5 %	9.00 [-5.52, 23.52]
7. Guo et al, 2011	145	-3.9 (2.1)	199	-2.5 (5.2)	6.1 %	-1.40 [-12.39, 9.59]
Total (95 % CI)	685		736		99.9 %	0.05 [-2.21, 3.22]

表 12 Forest plot (Comparison of Risperidone and Quetiapine)

- Treatment group: Quetiapine
- Control group: Risperidon
- Outcome: Change of QTc prolongation from baseline in msec

