

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)

**慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る
疫学調査の手法に関する研究**

(H22-医薬-一般-013)

平成 24 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 樋口輝彦

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

・ 総括研究報告書

- 慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の手法に関する研究 1
樋口輝彦 (国立精神・神経医療研究センター)

・ 研究分担報告書

1. 従来型疫学調査手法による検討 9
稲垣 中 (公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター)
2. 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 17
川上純一 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)
3. 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【平成 24 年度】 - 21
松田公子 (医療法人静和会浅井病院)
4. 一般身体科における向精神薬処方：せん妄への医療的介入に関する検討 27
伏見清秀 (東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座
医療情報・システム学分野)
5. 抗精神病薬の心臓への影響に関する整理・分析: 医薬品医療機器総合機構
医薬品副作用データベース (JADER) の整理, メタ・アナリシスを用いた
文献的検討 33
伊藤弘人 (国立精神・神経医療研究センター)

・ 研究成果の発表に関する一覧 49

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)

総括研究報告書

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の 手法に関する研究

研究代表者 樋口輝彦 国立精神・神経医療研究センター 総長

研究要旨：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が、わが国ではデータの2次利用の検討が始まったばかりである。本研究では、高齢者や慢性疾患患者に広く用いられている向精神薬をモデル的にとりあげ、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有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等に関する疫学調査の可能性を示し、どのようなリソースを用いてどのような条件で調査解析を行うべきか、予備的調査の実施を含めて検討することを目的とする。具体的には、従来型疫学調査手法による検討(研究1)、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2)、多剤併用患者のスクリーニング手法と副作用モニタリング手法の開発研究(研究3)、多剤併用と副作用発現の関連に関する分析(研究4)、および現存リソースの特徴と副作用に関する分析(研究5)である。**研究方法**：(1)東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関の薬剤部に保管されてい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blonanserin(BNS)の投与継続率について検討した。(2)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処方された患者のうち、錐体外路症状(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ならびに、EPS発現患者の陽性適中率を検討した。(3)研究3では、2つの研究を実施した。(3-1)統合失調症患者のQTc延長の発現状況と1病院の人間ドック受診者(健常群)とを比較し、年齢層別QTc値の推移を検討した。(3-2)1病院に入院している統合失調症患者のうちQTc延長が発生した患者を対象に、薬剤変更によるQTc延長の改善効果を検証した。(4)2010年度のDPC調査データに登録されていた5,041,157症例のうち、一般身体科に入院し、病名にせん妄(ICD-10:F50%)のコーディングがあった症例を対象として、せん妄に対する実態調査と医療的介入状況に関して検討した。(5)抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析するために、2つの研究を実施した。(5-1)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が公表する医薬品副作用データベース(JADER)を作用機序ごとの整理、および(5-2)例示的にリスペリドンとクエチアピンを取り上げ、QTcの平均変化量に関するメタ・アナリシスを用いた文献的検討である。**結果**：(1)BNSが2008年4月に上市され、上市後半年以内にBNSが投与開始された女性患者では、BNSの投与が中断されやすい傾向があった。(2)臨床デー

データベースを用いて抗精神病薬による EPS を同定する基準の陽性適中率を検討した結果、EPS 発現患者の陽性適中率は内服処方では 61% であり、注射処方(25%)より高かった。(3-1) 統合失調症群は健常群と比較して、30 歳代から有意に QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であった。(3-2) QT 延長の注意が喚起されている薬剤を変更することにより、QTc 延長が改善された。(4) 解析対象症例 8,563 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ていた。(5-1) 抗精神病薬の影響が否定できない心電図 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。頻脈, 洞性頻脈がそれぞれ 29 例, 3 例であり、カルモジユ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。(5-2) リスペリドンとクエチアピンの間には、QTc の平均変化量に有意な差は認められなかった。**まとめ**: 本研究結果は、精神疾患を有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等に係る疫学調査手法の可能性を示している。

研究分担者氏名	所属施設名及び職名
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
川上純一	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
伏見清秀	東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座医療情報システム学教室 教授
松田公子	医療法人静和会浅井病院 薬剤部 部長
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
研究協力者氏名	所属施設名(五十音順)
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
稲田俊也	公益財団法人神経研究所 副所長
岩下覚	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 院長
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
櫻井正太郎	星薬科大学薬学部 教授
斎藤雅	八幡厚生病院 院長
佐藤康一	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院薬剤科
清水沙友里	医療経済研究機構
園田美樹	八幡厚生病院薬剤科長
野崎昭子	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 助教
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
堀雄史	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長
林やすみ	武蔵野中央病院 薬局長
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
吉村公雄	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 専任講師

A . 研究目的

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お

り、慢性疾患を有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等、数多くのエビデンスが創出されている。わが国においても、2010年のレセプトオンライン化によるナ

ショナルデータベース構築計画をもとにしたデータの 2 次利用に関する検討が進められている。しかし、実際の活用事例や具体的な手法に関する研究はまだ始まったばかりである。

本研究班の目的は、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有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等に関する疫学調査の可能性を検討することである。

研究分担者の研究テーマは次の通りである。

研究 1 : blonanserin (BNS) の投与継続率に係る評価 (稲垣中分担研究班)

研究 2 : 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処方された患者のうち、錐体外路症状発現患者の陽性適中率の検討 (川上純一分担研究班)

研究 3 : 薬剤師の参画等による向精神薬適正使用に向けた推進体制構築の一環として、健常者と統合失調症患者における年齢階層別の平均 QTc 値の比較ならびに、QTc 延長を発現した統合失調症患者における、服用中の薬剤の変更による QTc 値の変化に係る検討 (松田公子分担研究班)

研究 4 : 2010 年度の DPC 調査データを活用し、一般急性期病床のせん妄症例を対象とした、せん妄に対する処方実態調査と医療的介入状況の検討 (伏見清秀分担研究班)

研究 5 : 抗精神病薬の心臓関連有害事象の実態の調査ならびに、メタ解析による QTc の平均変化量の検討 (伊藤弘人分担研究班)

以上の研究は倫理面に十分配慮しながら実施し、必要な場合は分担研究者が所属する倫理委員会の承認を得て行った。

B ~ D . 研究方法、結果と考察

研究 1 : 従来型疫学調査手法による検討

B. 研究方法

東京都と福岡県に存在する 3 ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データに保存されている薬歴データを利用し、2008 年 4 月に上市された blonanserin (BNS) を 1 回以上投与された全ての患者を研究対象として、BNS の投与継続率について検討した。

C. 研究結果

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が 208 名、外来治療中の者が 246 名であり、BNS の平均初回投与量は 6.69mg/日であった。

Kaplan-Meier 法による 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、女性ならびに上市後半年以内に 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見られた(ハザード比: 1.287, 1.392)。しかし、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かった。

D. 考察

新規抗精神病薬の effectiveness を検証するための pilot study として、3 ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データを利用した後方視的な投与継続率研究を実施した。本研究の結果からは BNS の投与中止を統計学的に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ことに起因し、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

であったと推測された。

研究 2：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

B. 研究方法

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処方された患者のうち、錐体外路症状（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ならびに EPS 発現患者の陽性適中率を検討した。

C. 研究結果

2011 年の記録を用いた検討において、全ての処方条件における EPS 発現患者の陽性適中率は 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く（4 例）感度に乏しいと考えられた。

D. 考察

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レセプト情報において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、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。

研究 3：多剤併用患者のスクリーニング方法と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

B. 研究方法

本分担研究班では、2 つの研究を実施した。

3-1：健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

平成 22 年 1 月 1 日～同年 12 月 31 日間に 1 病院の人間ドック受診者を健常群（3422 名）、同期間内に当院に入院していた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 値を比較した。

3-2：統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

平成 22 年 4 月 1 日～平成 24 年 7 月 31 日に、1 病院において QTc 延長が発現した統合失調症患者の中で、経時的に心電図検査が実施されている患者に対し、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、処方変更前後の QTc 値を比較した。

C. 研究結果

3-1：健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

両群とも年齢階層の上昇とともに QTc 値が延長する傾向を示し、年齢と QTc 値に高い相関が認められた。更に、30 歳代～70 歳代で、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。

3-2：統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

研究対象期間内に QTc 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。QTc 延長の報告があった時点と、次回の心電図検査が実施された時点の処方内容を比較したところ、処方が変更されていた患者（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(処方変更無群)は 8 名(男 8 名)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 秒と有意に短縮していた。

D. 考察

3-1: 健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

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 歳代まで同様であった。統合失調症患者に対して QT 延長に注意が必要な薬剤を投与する場合は、健常人以上に注意が必要であることが示唆された。

3-2: 統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

統合失調症患者の薬物療法では、精神症状を改善することに重点が置かれるが、治療薬が増えることによる副作用発現リスクに対し、常に注意が必要であると考えられる。身体疾患治療薬の使用において、薬剤の使い方や副作用チェック、更にシトクロム P450 等による薬物相互作用によって、間接的に QTc の延長に影響する場合も考えられる。そのため、薬剤師の薬学的視点からの介入によって、薬剤の適正使用や精神科医の業務負担軽減に貢献できると考えられる。

研究 4: 多剤併用と副作用発現の関連に関する分析

B. 研究方法

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)より医療機関の DPC データセットの提供を受けた。本データセットは、2010 年 4 月 1~2011 年 3 月 31 日に退院した症例のレコードを用いた。本研究では、2010 年度の DPC 調査データに登録されていた全ての症例から、一般身体科に入院し、病名にせん妄(ICD-10:F50%)のコーディングがあった症例を対象とし、全てのデータを抽出した。

C. 研究結果

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ていた。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%)であり、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 番目であった。せん妄治療の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%処方されていた。また向精神薬処方の大半は多剤処方であった。

D. 考察

せん妄に対する向精神薬の処方実態分析から、向精神薬は 89.2%に処方されていることが明らかとなった。

精神保健指定医による入院精神療法は、せん妄での入院症例があった医療機関のうち 35.0%で実施されているのみであり、せん妄患者に対する向精神薬処方の大半は身体科の医師が中心となって行われていると推察される。身体科医

師に対して、せん妄治療のガイドライン等の周知を行うことは、見逃されることの多いせん妄に対する治療率の向上や、エビデンスに基づいた薬物療法の推進に寄与できる可能性が示唆された。

研究 5：現存リソースの特徴と副作用に関する分析

B. 研究方法

本研究は抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析を目的に、既存データベースの整理ならびにメタ・アナリシスを用いた文献的検討を実施した。

(5-1) 2004年1月から2011年12月に医薬品医療機器総合機構(PMDA)へ有害事象報告を集約した医薬品副作用データベース(JADER)を用いて、JADERに収録されている216,945症例から、抗精神病薬と心臓関連有害事象の因果関係が否定できない121症例を特定し、解析を実施した。また、心臓関連有害事象はQT間隔延長など種々の有害事象が考えられるため、抗精神病薬と心臓関連有害事象の研究論文を調査して、本研究における心臓関連有害事象の用語を定義した。特に、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:QT, トルサードポアント(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, カルモジユリン抑制:心筋炎, 心筋症, 自律神経障害:心拍変動, 圧感受性)に分類した。さらに、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。

(5-2)クエチアピンならびにリスペリドンに関す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。

C. 研究結果

(5-1)JADERを整理した結果、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。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、カルモジユ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。

(5-2)リスペリドンとクエチアピンの間には、QTcの平均変化量に有意な差は認められなかった。

D. 考察

心臓関連有害事象を避けるためにも、抗精神病薬を投与する際は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を行い、患者の十分な状態を把握することが求められる。

E. 結論

当研究班では、向精神薬等をモデル的にとりあげ、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有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等に関する疫学調査の可能性を検討した。

稲垣中分担研究班では、女性ならびに上市後半年以内に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を示した。しかし、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かった。

川上純一分担研究班では、浜松医科大学附属

病院の臨床データベースより抽出された EPS 発現症例について、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ならびに EPS 発現患者の陽性適中率の検討を行うことにより、抗精神病薬による EPS 症例の抽出方法を提案した。

松田公子分担研究班では、多剤併用患者のスクリーニング方法と副作用モニタリング手法の開発研究において、抗精神病薬を服用している統合失調症患者は、年齢が増すごとに QTc 値が延長する傾向を示すとともに、QTc 延長を起こした患者に対する薬剤師の介入は、QT 延長に必要な薬剤を変更することが、QTc 延長の改善につながることを示した。特に、本研究は統合失調症患者の QTc 延長防止対策を推進する根拠として、薬剤師の介入による薬剤の適正使用に係る有益性の可能性を示した。

伏見清秀分担研究班では、一般急性期病床でのせん妄に対する向精神薬の処方実態を明らかとした。本研究は、身体科に入院しせん妄を併発している患者に対する、より充実した精神科医療の提供に係る施策を示唆した。

伊藤弘人分担研究班の結果は、既存データベースの活用可能性を示すとともに、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、患者の状態を十分に観察の重要性を示唆した。

本研究により、精神疾患を有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についての疫学調査の可能性に関し、新たな知見を得ることが可能と考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Okumura Y, Higuchi T. Prim Care Companion CNS Disord 13; e1-e9, 2011.
- 2) Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N. Open Journal of Psychiatry 2; 340-346, 2012.

2 . 学会発表

- 1) Shimizu S, Okumura Y, Ishikawa KB, Fushimi K. 28th Patient Classification Systems International (PCSI) Conference; Avignon, France, 2012.
- 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)

現時点では特になし

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)
研究分担報告書

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: 新規抗精神病薬が上市される際には既存薬と同等以上の efficacy と安全性を有することを臨床試験によって示すことが要求されているが, efficacy のみならず effectiveness の面でも既存薬と同等以上に有益であることが証明されることが望ましい。新規抗精神病薬の effectiveness を検証するための方法としてはさまざまな方法が考えられるが, 投与継続率を effectiveness の指標にするという方法が数多くの研究で用いられている。本研究では3ヶ所の精神科医療機関の薬剤部に保管されてい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 blonanserin (以下, BNS) の投与継続率について検討した。

研究方法: [対象患者] 東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関で治療を受けていた入院, および外来患者の薬歴データベースより BNS を1回以上投与された全ての患者を抽出した。[方法] 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, Kaplan-Meier 法を用いて BNS の投与継続率を算出するとともに, 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: 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が208名, 外来治療中の者が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(95%信頼区間)は187日(136-241)であり, 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ものの, 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: 今回の pilot study の結果, 女性で上市後半年以内に 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

新規抗精神病薬が上市される際には、プラセボを上回る efficacy を有するか、既存薬と同等以上の efficacy を有し、安全性の面でも既存薬と同等以上であることを臨床試験によって示すことが要求されている。

しかし、臨床試験で検証された efficacy は多くの場合、陽性・陰性症状評価尺度 (Positive And Negative Syndrome Scale: PANSS) や簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS), 薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-induced Extrapyramidal Rating Scale: DIEPSS) などといった代用エンドポイントの改善度に過ぎず、これらが改善することと真のエンドポイントである health-related quality-of-life (HRQOL) や就労可能性などといった effectiveness 面での改善は必ずしも同義ではないという批判が存在する。このために、最近では世界各国で effectiveness 面における新規抗精神病薬の有益性を検証することを目的とした観察研究が実施されることが多くなってきている。

新規抗精神病薬の effectiveness 面における有益性を検証するためには HRQOL や就労可能性に加えて、自殺率/死亡率、再入院率/再発率などを指標とすることが考えられるが、これらを指標とした前向きコホート研究を行うためには多額の費用を要するし、市販後調査として行う場合には欠損値が少なからず発生するという問題があるのでしばしば実現は困難となる。

Effectiveness を検証するためには、その薬剤の投与継続率を指標とした後方視的観察研究を行うという方法も考える。というのも、ある薬剤の投与が長期にわたって継続されるのは

efficacy の面でも、安全性の面でもその薬剤の使用が許容範囲内にあると考えられるからである。特に抗精神病薬は生涯にわたる治療継続が必要なので、投与継続率を effectiveness の指標とすることには一定の合理性があると考えられる。このような観点より、わが国では既に診療報酬明細書 (レセプト) に記載された情報に基づいた後方視的観察研究報告が少なくとも2つ実施されているが、レセプトに記載されている情報は月単位で集計されるので、投与継続率も月単位で検証せざるを得ないという問題点があった。

われわれの研究グループは各医療機関の薬剤部に保管されている薬歴データを電子媒体で集約して、投与継続率を指標とする effectiveness 研究を行うべくデータ集積中であるが、今年度はいわば pilot study として東京都、および福岡県に存在する3ヶ所の私立精神科病院の薬歴データを利用して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

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、あるいは外来患者として BNS を1回以上投与された全ての患者を研究対象とした。薬歴データの収集対象期間、すなわち調査対象期間は施設 A が1999年1月1日から2010年5月31日まで、施設 B が2000年1月1日から2010年7月31日まで、施設 C が2001年1月1日から10年5月31日までであった。

2) 方法

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

B) 4.1 ~ 8.0mg/日

C) 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。

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，

A) 60 歳未満

B) 60 ~ 74 歳

C) 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，

A) 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）

B) 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）

C) 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，

A) 30 日以内

B) 31 ~ 365 日

C) 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，

A) 4.0mg/日以下

薬歴電子データベースよりデータを抽出する際には，別の研究プロジェクトで開発・使用された『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，まず，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。統計学的検定を行う際には， $p < 0.05$ の場合には統計学的に有意な差が， $p < 0.10$ 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) 対象患者の背景因子

本研究の対象患者は 454 名で，施設別内訳は

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。

2) 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。

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。

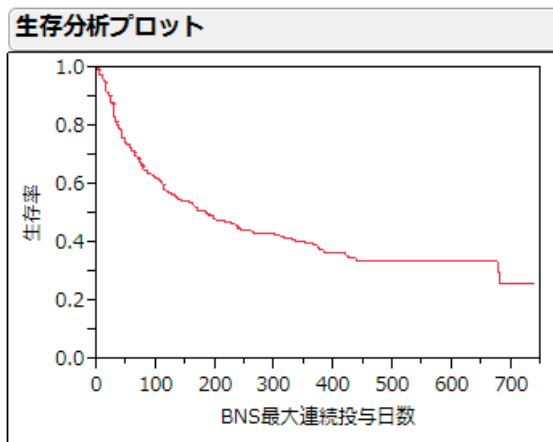


図 1 BNS 投与継続曲線（n=454）

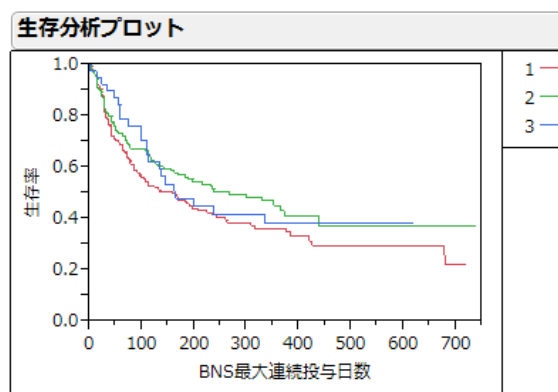


図 2 BNS 投与継続曲線：施設別比較

1: 施設 A, 2: 施設 B, 3: 施設 C

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。

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。

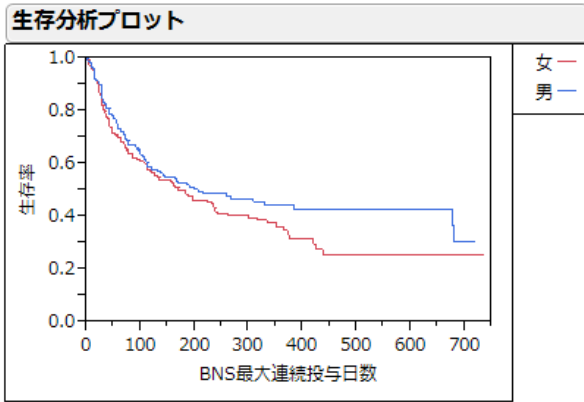


図3 BNS 投与継続曲線：性別比較

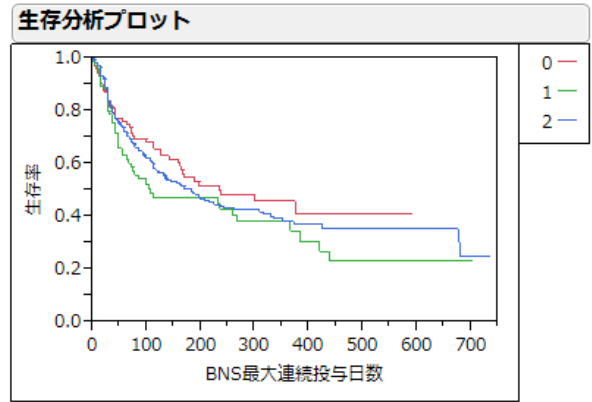


図6 BNS 投与継続曲線：前治療期間別比較
0: 30日以内, 1: 31~365日, 2: 366日以上

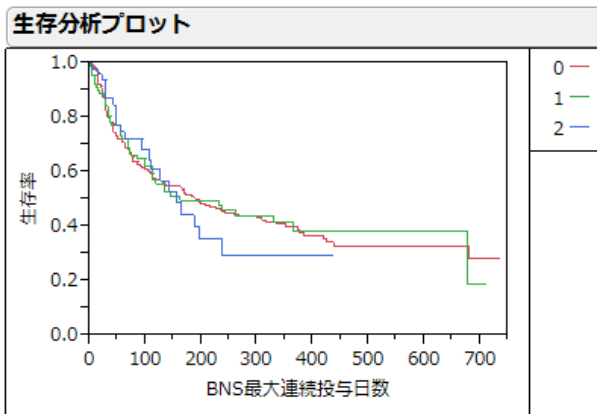


図4 BNS 投与継続曲線：年齢階級別比較
0: 60歳未満, 1: 60~74歳, 2: 75歳以上

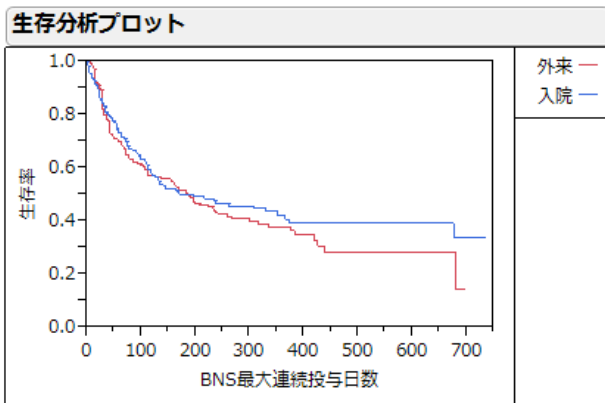


図5 BNS 投与継続曲線：入院 / 外来別比較

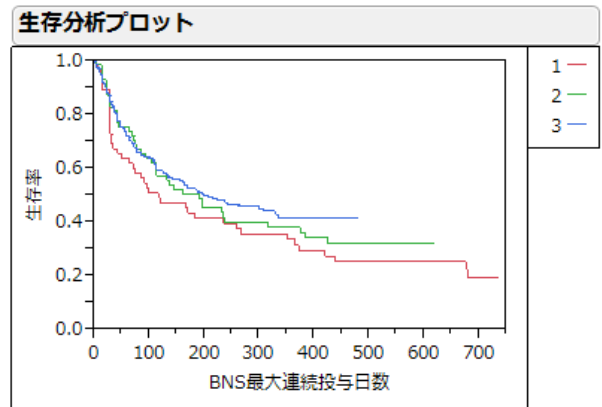


図7 BNS 投与継続曲線：投与時期別比較
1: 上市後半年以内, 2: 1年以内, 3: 1年以上

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日以上の者が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/日以上は130(77~算出不能)であった。

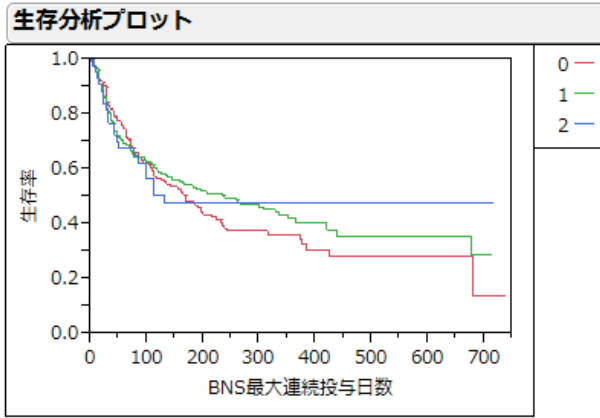


図8 BNS投与継続曲線：初回投与量別比較
0: ~4.0mg/日, 1: 4.1~8.0mg/日, 2: 8.1mg/日~

表1 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

3) 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1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)。

D. 考察

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

新規抗精神病薬の effectiveness を検証するための pilot study として、3ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データを利用した後方視的な投与継続率研究を実施した。

対象患者数は 454 名、平均年齢（標準偏差）は 49.1 歳（18.6）、性別は男性が 192 名、女性が 262 名であった。

Kaplan-Meier 法による 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かった。

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

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処方された患者のうち副作用発症例の抽出方法の検討を行った。

研究方法: 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検討した。臨床データベースにより該当する患者の抽出を行い、診療録や病名記録の調査を行った。その結果を用いて、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: 2011年の記録を用いた検討において、全ての処方条件における陽性適中率は55%だった。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く(4例)感度に乏しいと考えられた。

まとめ: 本システムを用いて抗精神病薬による錐体外路症状を同定する基準の陽性適中率を検討した。この基準での陽性適中率は外来患者では70%、内服処方では61%であった。

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

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、副作用発症例を抽出する方法の検討を行った。副作用の例として抗精神病薬によって発現した錐体外路症状(以下 EPS)を取り上げ、こ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。

B. 研究方法

過去の分担研究(1)により作成した EPS 発現症例を同定する基準を用いた。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 1 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、過去の調査(2)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。調査期間は 2011 年 1 月 1 日～12 月 31 日の処方とした。

なおこ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 3)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。

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

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 1)。

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。EPS 抽出症例の患者背景および処方分類について表 1 に示した。

各抽出条件(注射、内服、定期処方、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、表 2 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/

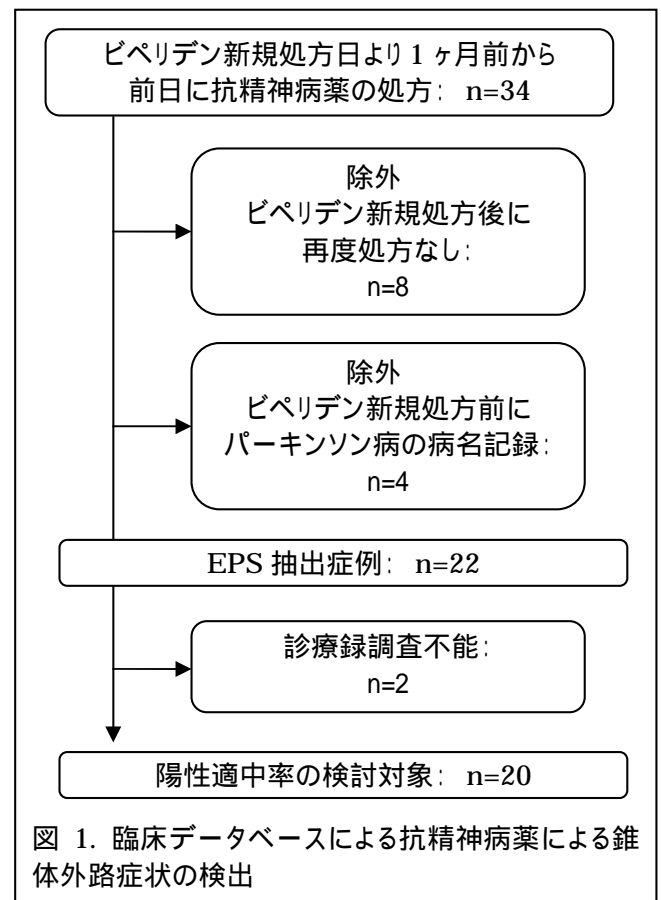


表 1. EPS 抽出症例の処方内容および診療録調査結果

性別	年齢	ピペリデン処方日に EPS 病名	入院外来	注射	定期内服	頓服	診療録による 判定
女性	17		外来				
男性	17		入院				
女性	22		外来				
女性	22		入院				
女性	23		入院				
女性	24		入院				
女性	31		入院				
女性	32		入院				
女性	33		外来				
女性	34		外来				
女性	35		外来				
女性	37		外来				
女性	38		外来				
女性	41		外来				
男性	44		入院				
男性	48		外来				
女性	48		入院				
女性	51		外来				
男性	64		入院				
女性	69		入院				

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 (3)。

本研究では過去の分担研究(1)により作成した EPS 発現症例を同定する基準(図 1)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)新規処方患者のうち、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を適応した。この基準により 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、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。

過去に行った抽出基準の検討において、false-positive となった症例は 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ピ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。今回の検討では はなく、 が存在した。

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

臨床データベースを用いて、抗精神病薬による EPS を同定する基準の陽性適中率を検討した。この基準での陽性適中率は外来患者では 70%、内

表2. 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%

服処方で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) 川上純一: 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)研究分担報告書, 慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の手法に関する研究(H22-医薬-一般-013), 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. 18-22, 2011.

2) 川上純一: 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)研究分担報告書, 慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の手法に関する研究(H22-医薬-一般-013), 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. 15-21, 2010.

3) 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

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)

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【平成 24 年度】 -

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: 本研究は、薬剤師の参画等による向精神薬適正使用に向けた推進体制構築の一環として、薬剤師を中心とした薬剤適正使用モデルケースを検討するものである。本研究の最終年度では、健常者と統合失調症患者における年齢階層別の平均 QTc 値について比較検討を行った。又、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。

研究方法: 健常者と統合失調症患者における年齢階層別 QTc 値の変化の比較として、浅井病院(以下当院)の人間ドック受診者を健常群、当院入院統合失調症患者を統合失調症群として、両群の年齢階層毎の平均 QTc 値について検討を行った。又、統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化では、当院入院統合失調症患者の中で、QTc 値延長が発現した患者に対し、服用中の薬剤の中で添付文書に QT 延長等に関する注意喚起が記載されている薬剤の処方変更を、薬剤師が医師に提案し、変更された患者と変更されなかった患者の QTc 値を比較検討した。

結果: 健常群と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値では、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: $p < 0.05$)。QTc 値延長を発現した統合失調症患者(25 名)中、処方変更有りは 17 名(処方変更有群)、変更無しは 8 名(処方変更無群)であった。処方変更無群では、QTc 値に有意な変化はみられなかったが、処方変更有群の QTc 値は処方変更前 0.490 秒に対し、変更後は 0.443 秒と有意に短縮された。

まとめ: 統合失調症群並びに健常群は、30 歳代から 70 歳代まで年齢が高い程 QTc 値が高く相関性を持って延長していた。統合失調症群は健常群と比較して、30 歳代から有意に平均 QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であった。従って、統合失調症患者に対し QT 延長の注意が喚起されている薬剤を使用する場合は、年代に関係なく健常者に比べ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対し、QT 延長の注意が喚起されている薬剤を変更することにより、QTc 値延長が改善された。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の継続と、患者の安心・安全、更に精神科医の業務負担軽減につながる 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

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といえる^{3) 4) 5)}。

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を講ずるには至っていない。そこで、統合失調症患者のQT延長に対する対応について検討するため、本研究では3年度にわたり調査を実施した。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、次年度では、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検討した。最終年度では、健常者と統合失調症患者において、年齢階層毎の平均QT値を比較検討した。またQT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QT値の変化について検討した。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QTc値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日間に浅井病院(以下当院)の人間ドック受診者を健常群(3422名)、同期間内に当院に入院していた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値の比較検討を行った。

結果: 両群とも年代の上昇とともにQTc値が延長する傾向を示し、年齢とQTc値に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: $p < 0.05$) (表1・図1)。

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⁶⁾。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⁷⁾。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応が必要といえる⁸⁾。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、

統合失調症患者に対して QT 延長に注意が必要な薬剤を投与する場合には、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得られなかったのは、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：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、経時的に心電図検査が実施されている患者に対し、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、処方変更前後の QTc 値を比較した。

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 値延長の報告があった時点と、次回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 2）。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と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（図 2）。

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。服薬が長期にわたることで、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。統合失調症患者の薬物療法では、精神症状を改善することに重点が置かれるが、治療薬が増えることによる副作用発現リスクに対し、常に注意が必要と考える。身体疾患治療薬の使用において、使い方や副作用チェック、更に P450 等による薬物相互作用によって、間接的に QTc の延長に影響する場合も考えられるため、薬剤師の薬学的視点からの介入によって、薬剤の適正使用や精神科医の業務負担軽減に貢献できると考える。

（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

本研究の最終年では、分担研究者が所属する精神科病院における調査によって、統合失調症患者並びに健常者とも 30 歳代から加齢とともに QTc 値が延長していることが示唆された。統合失調症患者は健常者と比較して、30 歳代から有意に平均 QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であることから、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、年齢に関係なく健常者に比べ更に注意が必要であることが示唆された。QTc 値延長を発現している統合失調症患者に対し、QT 延長の注意が喚起されている薬剤の見直しによって、QTc 値延長が改善する可能性があることが示唆された。

適正な精神科薬物治療を実施するためには、有効性・安全性が高い薬剤の選択が第一であるが、薬物治療の継続においては副作用の早期発見・早期対応が重要となる。薬剤師による身体チェックや副作用チェック、相互作用チェックは薬剤の安全で適正な使用に貢献し、更に薬の専門家である薬剤師の薬原性副作用を軽減するための処方提案は、精神科領域を越えた身体合併症治療薬にも及ぶため、精神科医の業務負担軽減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

発表予定

2．学会発表

発表予定

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.22:82-85,200

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たらすか？ - ．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：QTc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)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, 200

7)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

8)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

表 1. 健常群と統合失調症群における年齢層別平均 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 2. 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

図 1. 健常群と統合失調症群における年齢層別平均 QTc 値グラフ

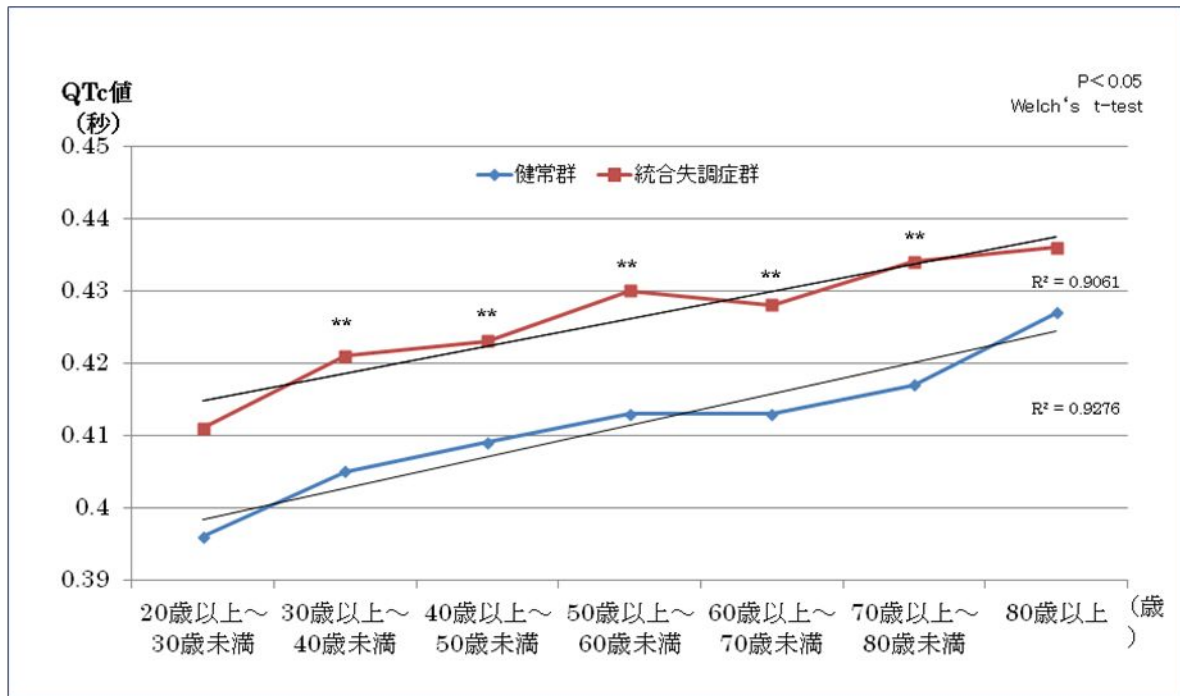
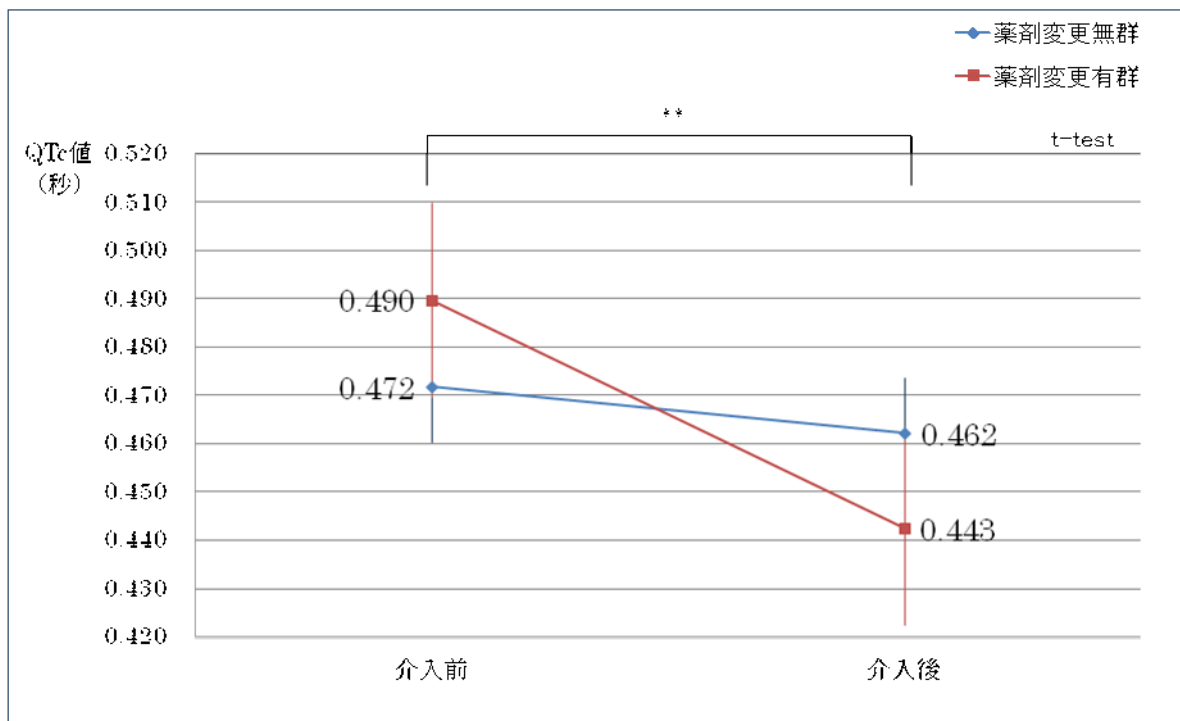


図 2. QTc 値延長患者の薬剤変更に伴う平均 QTc 値の変化



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)

研究分担報告書

一般身体科における向精神薬処方：せん妄への医療的介入に関する検討

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：昨年度に実施した一般急性期病床における向精神薬処方実態分析の結果から、一般急性期病床において、23万5540症例(8.69%)に抗精神病薬処方がなされていることが明らかとなった。本年度研究は、抗精神病薬処方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うことを目的とする。

研究方法：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データセットを利用し、2010年4月1～2011年3月31日に退院した症例のレコードを用いた。本研究では、2010年度のDPC調査データに登録されていた全ての症例から、一般身体科に入院し、病名にせん妄(F50%)のコーディングがあった症例を対象とし、全てのデータを抽出した。

結果：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。

まとめ：一般急性期病床のせん妄症例において、医療的介入状況が明らかとなった。医療的介入に関する記述的調査は、限定的なエビデンスから作成されている現在のガイドライン改定の一助となることが期待される。

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

昨年度に実施した「DPC データを用いた向精神薬処方実態分析」から、一般急性期病床において、平成 20 年度の解析対象症例である約 264 万症例のうち、97 万 7006 症例(35.8%)に何らかの向精神薬の処方がおこなわれ、うち 23 万 5540 症例(8.69%)には抗精神病薬処方がなされていることが明らかとなった。

一般急性期病床における抗精神病薬処方には、せん妄が大きく影響していると考えられる。せん妄（ICD-10 による診断基準[1]では (a)意識と注意の障害 (b)認知の全体的な障害 (c)精神運動性障害 (d)睡眠 - 覚醒周期の障害 (e)感情障害 の全ての症状が存在すること)は、一般病床において高頻度に発生する精神症状・病態であり、報告によって差はあるものの、入院患者の 11~33%[2]、14~24%[3]、入院中の高齢者では 14~56% [4]に発症し、疾患そのものによる本人の苦痛に加えて、併存する身体疾患の悪化(死亡・再入院・施設入所リスクの上昇)、在院日数の長期化、医療費増大等の医療資源の消費、医療従事者への負荷の増加など様々な影響を及ぼし、発症後の長期的な予後も悪化することが知られている[5-9]。また、せん妄は見逃されやすく[10]、31.6%では退院時または 8 週後の時点でせん妄が改善されていない[11]。

高齢者人口の増加は、せん妄が発症しやすい認知症や重篤な身体疾患のある高齢者の入院の増加につながる。そのためせん妄の発症症例数も増加し、精神医学的対応に対するニーズと適切なマネジメントの重要性が更に高まると考えられる。

せん妄の改善には多面的なアプローチが必要であるが、現在のところ有効な介入のエビデンスは、非薬物的な予防介入に関するものが中心

であり、Devlin らによって初めてプラセボ対照 RCT が報告されたが[12]、依然として薬剤処方に関するエビデンスは乏しい。

そのため NICE 等のガイドラインでは、直接原因・誘発因子を同定し原因薬剤の中止や環境の整備等を十分に行った上で、なお行動・精神面での障害が著しい場合に、最小期間の抗精神病薬の処方を行うべきとされている。しかし、急性期病床において上記のような手厚い対応を取るとは実質的に困難であり、日常の臨床現場では推奨・非推奨に関わらず多様な向精神薬の処方が行われていることが予測されるが、筆者らの知る限り、大規模な多施設間のせん妄に対する処方調査は行われていない。

そこで本研究では、我が国の急性期医療を代表するデータである DPC データを用いて、せん妄の実態調査と医療的介入手法の検討を行うことを目的とする。

B . 研究方法（倫理面への配慮）

データソース

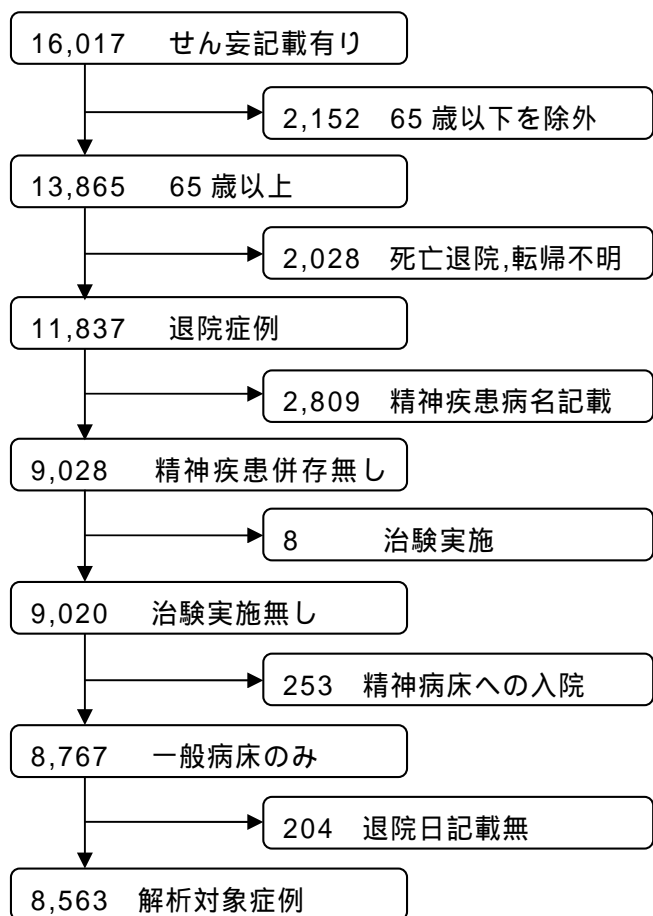
平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金(政策科学推進研究事業)「診断群分類の精緻化とそれを用いた医療評価の方法論開発に関する研究（主任研究者 伏見清秀 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策学講座 医療政策情報学分野教授）にデータ提供を了承して頂いた医療機関の DPC データセットを利用し、2010 年 4 月 1~2011 年 3 月 31 日に退院した症例レコードを用いた。

対象患者

2010 年度の DPC 調査データに登録されていた 5,041,157 症例から、一般身体科に入院し、

様式 1 の病名欄にせん妄(F50%)のコーディングがあった 65 歳以上の症例を対象とした。除外基準は以下の通り(Figure 1)。せん妄に対する向精神薬処方を解析するため、病名に以下のコードの記載があった症例は除外した：薬物，薬剤及び生物学的製剤による中毒 (T36-T50)，薬用を主としない物質の毒作用(T51-T65),入院時依存症・入院後発症に精神疾 (F04,F06-09,F10-F99)。同様に精神科病床への入院症例も除外した。終末期せん妄は評価が困難であるため、転帰が死亡退院、または転機不明の症例は除外した。同様に治験実施症例、退院日未記載症例も除外した。最終的に解析対象となった 8,563 症例の統合 EF ファイルを抽出した。

図 1. 除外基準



Psychotropic Medication definition

向精神薬処方解析に用いる向精神薬マスタは、昨年度研究で作成した向精神薬マスタを 2010 年度対応版に改定を行った。向精神薬の分類法は昨年度研究報告に記載した手法と同様であり、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬の全ての剤形を向精神薬と定義した。また、我が国で処方可能な医薬品に限って検討を行うため、ガイドラインは「せん妄の最新薬物治療ガイドライン」[13]を用いた。

分析

SQL Server2008 R2 を用いて分析用データベースの構築を行った。変数は、年齢、性別、予定・緊急入院区分、救急搬送の有無、退院時転帰(回復,不変もしくは増悪)、手術実施の有無、チャールソン併存症ソンインデックス、ICU 入室の有無、入院時 Japan Coma Scale(JCS)、精神科医による介入の有無、平均在院日数、向精神薬処方を用いた。

倫理的な配慮

本研究に用いたデータは各病院でデータの提出前に匿名化処理されており、個人情報は含まない。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)

表 1 に基礎統計量を示した。対象の 8563 症例のうち、平均年齢は 81.7 歳、男性が 54.6%、緊急入院が 56.1%あり、入院時に救急車搬送されたのは 34.0%だった。平均在院日数は 28.9 日、手術実施症例が 44.3%、併存症の評価であるチャールソンインデックスは、1 以上の症

表 1. 基礎統計量

	せん妄入院症例	参考 (死亡退院)
N	8,563	1,824
病院数	821	521
年齢 mean(median)	81.7(82)	77(79)
男性 n(%)	4,675(54.6%)	1,274(69.8%)
緊急入院 n(%)	4,796(56.1%)	977(53.9%)
救急車搬送 n(%)	2,908(34.0%)	502(27.8%)
退院時転帰 n(%)		
	Remission	7,953(92.9%)
	Constant(不変 or 増悪)	610(7.1%)
LOS mean(median)	28.9(20)	45.9(31)
手術実施	3,796(44.3%)	583(32.0%)
Charlson comorbidity index		
	0	1,082(12.6%)
	1 4	6,587(76.9%)
	5 <=	894(10.4%)
入院時 JCS		
	意識障害無し	5967(69.7%)

表 2. せん妄症例に対する介入状況

		N	%	
向精神薬処方	何らかの向精神薬処方	7640	89.2%	
	ガイドライン記載医薬品	第一世代抗精神病薬		
		ハロペリドール	491	5.7%
		ハロペリドール注	3185	37.2%
		第二世代抗精神病薬		
		リスペリドン	3181	37.1%
		オランザピン	145	1.7%
		クエチアピン	1053	12.3%
		ペロスピロン	155	1.8%
		(第三世代)		
		アリピプラゾール	38	0.4%
	四環系抗うつ薬			
	ミアンセリン	281	3.3%	
	その他向精神薬	ベンゾジアゼピン系	4370	51.0%
		ベンゾジアゼピン系以外	3541	41.4%
		その他抗精神病薬	2364	27.6%
		その他抗精神病薬(注)	162	1.9%
その他抗うつ薬		620	7.2%	
向精神薬併用	抗精神病薬×ベンゾジアゼピン系	3,551	41.5%	
	抗精神病薬×ベンゾジアゼピン系以外	2,966	34.6%	
	抗精神病薬×抗うつ薬	716	8.4%	
	ベンゾジアゼピン系×non-BZD*	2,056	24.0%	
	抗精神病薬×BZD×non-BZD	1,757	20.5%	
ICU 入室		791	9.2%	
精神保健指定医による入院精神療法	算定症例数	1724	20.1%	
	算定医療機関数	287	35.0%	

*BDZ: ベンゾジアゼピン

例が 87.4%と高く、10.4%の症例では 5 以上となった。全体の 69.7%には入院時に意識障害は無かった。

表 2 にせん妄症例に対する介入状況を示した。何らかの向精神薬処方が行われていたのは 7,620(89.2%)であり、向精神薬処方が一般的に行われていることがわかる。向精神薬処方のうち、もっと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%)であり、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%)が続き、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、僅差でリスペリドン 3,181 症例(37.1%)となった。加えて、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、ベンゾジアゼピン系は大半が向精神薬の単剤処方ではなく、抗精神病薬等との多剤処方となっていた。抗精神病薬・ベンゾジアゼピン系睡眠薬/抗不安薬・ベンゾジアゼピン系以外の睡眠薬/抗不安薬の 3 つのクラスの併用も 1,757 症例(20.5%)で行われていた。

せん妄発症症例のうち、精神保健指定医による入院精神療法を受けていたのは 1,724 症例(20.1%)・287 施設に留まり、せん妄患者が入院する医療施設 821 施設のうち 35.0%であった。

D . 考察

本研究では、一般急性期病床におけるせん妄発症症例の同定と、医療的介入方法に関する分析を行った。

入院中の高齢者に対するせん妄の発症率に関する過去の報告と比較し、本研究でせん妄記載があった症例は 0.3%と非常に低い病名登録率であった。2010 年度にデータ提供が行われた医療機関

のうち、16.2%では 1 年間で 1 例もせん妄のコーディングが行われていなかった。

昨年度研究では、8.7%の症例に抗精神病薬処方があったことから、実際のせん妄の発症率はより高いものと推測される。せん妄の同定に疾患名を用いたことにより、false-negative の問題があり、一般化可能性は限定的である。しかし、DPC データにおける病名登録上の制限から、false-positive となる可能性は低く、過去の研究と比較して症例数は多い。せん妄は身体的にも、医療経済的にも大きな影響を与える重要な精神症状であり、より積極的な病名登録が望まれる。

せん妄に対する向精神薬の処方実態分析から、向精神薬は 89.2%に処方されていることが明らかとなった。単剤処方よりも多剤併用がより一般的であり、3 剤併用も 20.5%で確認され、ガイドラインで推奨されている薬物療法からはやや乖離が見られた。

精神保健指定医による入院精神療法は、せん妄での入院症例があった医療機関のうち 35.0%で実施されているのみであり、せん妄患者に対する向精神薬処方の大半は身体科の医師が中心となっており行われていると考えられる。身体科医師に対して、せん妄ガイドライン等の周知を行うことは、見逃されることの多いせん妄に対する治療率の向上や、エビデンスに基づいた薬物療法の推進に寄与するかもしれない。

E . 結論

一般急性期病床における、せん妄症例に対する医療的介入状況が明らかとなった。医療的介入に関する記述的調査は、限定的なエビデンスから作成されている現在のガイドライン改定の一助となることが期待される。

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)

Sayuri Shimizu, Yasuyuki Okumura, Koichi B. Ishikawa, Kiyohide Fushimi A Medical Intervention Model Using Decision Tree Analysis for Inpatients with Delirium. 28th Patient Classification Systems International (PCSI) Conference, 17 - 20 October 2012, Avignon, France

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. World Health Organization: ICD-10 classification of mental and behavior disorder: Clinical description and diagnostic guideline, 1992 (道男融, 実小見山, 善朗大久保, et al. ICD 10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン. 新訂. 医学書院 2005.)
2. Michaud L, Büla C, Berney A, et al. Delirium: guidelines for general hospitals. J Psychosom Res 2007;62:371-83.
3. Inouye SK. Delirium in Older Persons. New England Journal of Medicine 2006;354:1157-65.
4. Leslie DL, Inouye SK. The importance of delirium: economic and societal costs. J Am Geriatr Soc 2011;59 Suppl 2:S241-243.
5. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. Curr Opin Crit Care 2005;11:360-8.
6. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. Am J Med 1999;106:565-73.
7. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. J Gen Intern Med 1998;13:234-42.
8. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, et al. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. Age Ageing 2009;38:19-26.
9. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 1999;156:1-20.
10. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. Front Neurol 2012;3:101.
11. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, et al. The Course of Delirium in Older Medical Inpatients. J Gen Intern Med 2003;18:696-704.
12. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med 2010;38:419-27.
13. 宇都宮健輔, 中村純. せん妄の最新薬物治療ガイドライン. 臨床精神薬理 第14巻6号. 星和書店 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)

研究分担報告書

**抗精神病薬の心臓への影響に関する整理・分析：医薬品医療機器総合機構 医薬品副
作用データベース (JADER) の整理，メタ・アナリシスを用いた文献的検討**

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：本研究は抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析するために、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公表する医薬品副作用データベース (JADER) の整理 (研究1) ならびにメタ・アナリシスを用いた文献的検討 (研究2) を行った。**研究方法**：(研究1) 2004年1月から2011年12月に PMDA へ有害事象報告のあった 216,945 症例から、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 121 症例を特定し、解析した。また、心臓関連有害事象は QT 間隔延長など種々の有害事象が考えられるため、抗精神病薬と心臓関連有害事象の研究論文を調査して、本研究における心臓関連有害事象の用語を定義した。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：QT，トルサードポアント (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) に分類した。さらに、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2) クエチアピンならびにリスペリドンに関す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**：(研究1) JADER を整理した結果、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。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2) リスペリドンとクエチアピンの間には、QTc の平均変化量に差はなく、統計学的に有意な差も認められなかった。**まとめ**：現段階で抗精神病薬と心臓関連有害事象の関連を判断することは難しい。しかし、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、患者の状態を把握することが求められる。

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
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
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
久木山清貴	山梨大学医学部 循環器・呼吸器内科
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

A . 研究目的

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われており⁴⁶⁾、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⁴¹⁾。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^{18, 19, 30, 60, 63)}。

欧州医薬品審査庁医薬品委員会では、1977年にQTc延長に関する評価の指標についてのガイドラインを公表した¹⁴⁾。ガイドラインの指標によると、QTcの変化量が30msec未満の場合はトルサードポアントを含む不整脈の発症リスクを上昇させる可能性は少ないとしている。Glassmanらはオランザピン、クエチアピン、ジブラシドン、ハロペリドール、リスペリドンはそれぞれ6.8 msec、14.5 msec、20.3 msec、4.7 msec、11.6 msecであると報告している³⁰⁾。その一方で、Czekallaらはオランザピン、クエチアピン、ジブラシドン、ハロペリドール、リスペリドンはそれぞれ4.0-6.8 msec、8.0-14.5 msec、4.7-20.6 msec、4-7.1 msec、4.4-10.0 msecと報告している¹⁶⁾。

しかし現段階では、QTcの平均変化量にばらつきが見られ、十分に整理されているとはいえない。

さらに、我が国で発生した有害事象に関しては、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を報告する制度がある。現在、PMDAでは医療従事者等から自発的に報告のあった有害事象症例を集約した医薬品副作用データベース

(JADER)を整備し、一般に公表している。現在までに、JADERを活用した研究は見当たらず、我が国で発生した抗精神病薬の関与が示唆される心臓関連有害事象を整理した研究報告も見当たらない。

そこで本研究では、(1)我が国にて発生した抗精神病薬の関与が疑われる心臓関連有害事象の実態を明らかとするために、JADERを活用した抗精神病薬の心臓関連有害事象の整理、ならびに(2)抗精神病薬の平均QTc変化量を検討するために、リスペリドンとクエチアピンをモデル的にとりあげ、これまで報告されているランダム化比較試験のメタ分析を実施した。なお、心臓関連有害事象はQT間隔延長など種々の有害事象が考えられるため、抗精神病薬と心臓関連有害事象の研究論文を調査して、本研究における心臓関連有害事象に係る用語を定義した。

B . 研究方法

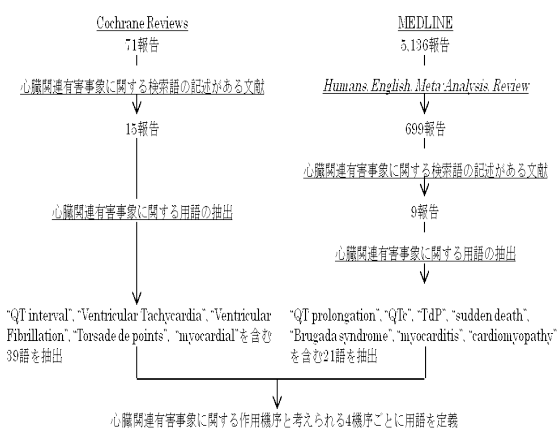
1) JADERの整理

1.1) 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⁶⁾、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1)。

図1 用語の定義の流れ図



1.2) JADER の整理

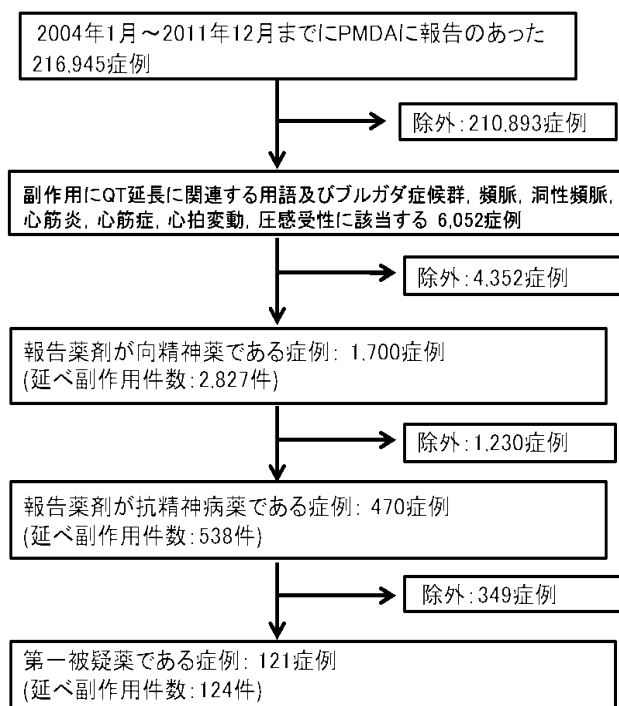
本研究では、2004年1月から2011年12月までに医療従事者等からPMDAへ自発的に有害事象報告があった、216,945症例を統合したJADERを解析した。また、JADERには薬剤分類コードが含まれていないために、日本標準商品分類番号を追記した。なお、

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)

2.1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(図2)。

図2 対象集団指定の流れ図



1.3) 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、2.1 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。

2) メタ・アナリシスを用いた文献的検討

2.1) 研究の検索

2.1.1) 文献データベースの検索

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。

2.1.2) 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5)。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。

2.2) 適格基準

2.2.1) 対象者：本研究では、DSM-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。2.2.2) 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。2.2.3) 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。

2.3) データの抽出と解析

2.3.1) 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。

2.3.2) 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⁵⁹⁾。

(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。

C . 研究結果

1) JADER の整理

1.1) 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。Cochrane Reviews は 71 報告、MEDLINE は 5,136 報告あがってきた (図 1)。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^{2, 4, 5, 10, 13, 25, 26, 40, 49, 58, 61, 67, 74-76)}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 1)。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^{7, 24, 43, 45, 50, 51, 66, 72, 73)}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 1)。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⁴³⁾、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⁶⁾、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、トルサード ポイント (TdP)、突然死、心室細動、ブルガダ症候群、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 2)。

1.2) 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、TdP、突然死、心室細動、ブルガダ症候群、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

表 1 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 2 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

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 3）。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（表 4）。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。

1.3) 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、カルミブラミン、クロルプロマジン、スピペロン、スルトプリド、スルピリド、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、プロムペリドーム、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、ゾテピン、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、プロムペリドール、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 はカルミブラミン、クロカブラミン、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、プロムペリドール、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 3）。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、ゾテピン、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、プロムペリドール、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 4）。

2) メタ・アナリシスを用いた文献的検討

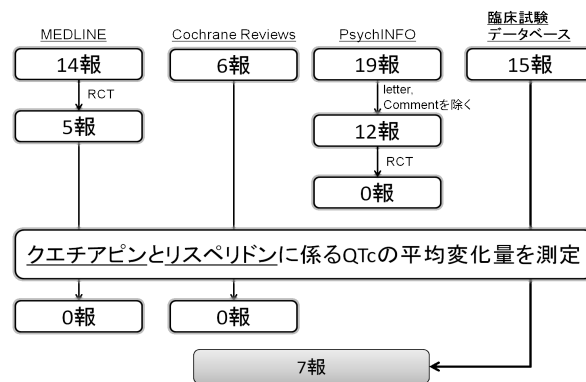
2.1) 文献データベースの検索

Cochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFO を検索した結果、Cochrane Reviews では 6 報告^{9, 20, 22, 36, 37, 64}、MEDLINE では 14 報告^{3, 8, 9, 12, 17, 20, 23, 31, 36-38, 55, 57, 68}、PsycINFO では 18 報告^{1, 11, 17, 21, 27-29, 33-37, 39, 44, 48, 56, 64, 77} あがってきた。MEDLINE にて検索した 14 報告^{3, 8, 9, 12, 17, 20, 23, 31, 36-38, 55, 57, 68}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^{8, 9, 20, 36, 37}となった。PsycINFO で検索した 18 報告^{1, 11, 17, 21, 27-29, 33-37, 39, 44, 48, 56, 64, 77}については、Letter, Comment を除外したところ 12 報告^{1, 17, 27-29, 35-37, 44, 56, 64, 77}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 とともに該当する文献は見当たらなかった(図 3)。

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

クエチアピンに関する臨床試験登録数は、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 5)。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^{32, 47, 65, 69-71, 78} が該当した(図 3)。

図 3 文献データベース等の検索



2.3) 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^{32, 47, 65, 69-71, 78} 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 の平均変化量には差がなく、有意な差も認められなかった(表 6 ならびに表 7)。

D . 考察

本研究は PMDA へ自発的に報告された有害事象の整理を目的として、JADER を分析した。さらに、抗精神病薬の平均 QTc 変化量を検討するために、クエチアピンならびにリスペリドンをモデル的にとりあげ、これまで報告されているランダム化比較試験(RCT)のメタ・アナリシスを実施した。

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 延長や頻脈が起こりやすいことが報告されており^{52, 62}、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⁶⁰⁾。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%⁶²⁾、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⁶⁰⁾、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%⁵⁴⁾、カルモジユ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%¹⁵⁾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。

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⁴²⁾。クエチアピンとリスペリドンを比較した結果、QTc の平均変化量には有意な差は認められなかったと報告されている⁴²⁾。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⁴²⁾。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^{44, 53)}、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

心臓関連有害事象を避けるためにも、抗精神病薬を投与する際は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を行い、患者の十分な状態を把握することが求められる。

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, 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

参考文献

1) Aghaienia N, Brahm NC, Lussier KM, Washington NB. *J Pharm Pract* 24; 506-512, 2011.

2) Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel J, Nony III P. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2005.

3) Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. *Ann Emerg Med* 42; 751-758, 2003.

4) Baumeister H, Hutter N, Bengel J. *Cochrane Database Syst Rev*; CD008012, 2011.

5) Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. *Cochrane Database Syst Rev*; CD004818, 2011.

6) Buckley NA, Sanders P. *Drug Saf* 23; 215-228, 2000.

7) Chahine LM, Acar D, Chemali Z. *Harv Rev Psychiatry* 18; 158-172, 2010.

8) Chapel S, Hutmacher MM, Bockbrader H, de Greef R, Lalonde RL. *Clin Pharmacol Ther* 89; 75-80, 2011.

9) Chapel S, Hutmacher MM, Haig G, Bockbrader H, de Greef R, Preskorn SH, Lalonde RL. *J Clin Pharmacol* 49;

1297-1308, 2009.

10) Chen H, Yang M, Liu J. 2009.

11) Chiu CC, Chang WH, Huang MC, Chiu YW, Lane HY. *Journal of clinical psychopharmacology* 25; 391-393, 2005.

12) Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. *J Clin Psychiatry* 70; 122-129, 2009.

13) Claro JC, Candia R, Rada G, Larrondo F, Baraona F, Letelier LM. *The Cochrane Library*, 2009.

14) Committee for Proprietary Medicinal Products Point to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. . In.; 1997.

15) Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. *BMJ* 322; 1207-1209, 2001.

16) Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM, Jr. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 2; 35-40, 2001.

17) 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.

18) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. *Eur J Clin Pharmacol* 56; 1-18, 2000.

19) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N, Ferguson J. *Lancet* 356; 75-76, 2000.

20) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. *Crit Care Med* 38; 419-427, 2010.

21) Dewan V, Roth BA. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 49; 646, 2004.

22) El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H. *Int J Neuropsychopharmacol* 13; 917-932, 2010.

23) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T,

- Saugel B, Zilker T. *Clin Toxicol (Phila)* 49; 846-853, 2011.
- 24) Feinstein RE. *Heart Dis* 4; 184-190, 2002.
- 25) Forsythe R, Wessel C, Billiar T, Angus D, Rosengart M. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2008.
- 26) Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2009.
- 27) Furst BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. *Biol Psychiatry* 51; 264-265, 2002.
- 28) Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. *Psychosomatics* 41; 63-65, 2000.
- 29) Garg V, Farah N. *Aust N Z J Psychiatry* 44; 1144, 2010.
- 30) Glassman AH, Bigger JT, Jr. *Am J Psychiatry* 158; 1774-1782, 2001.
- 31) Greenberg WM, Citrome L. *CNS Drug Rev* 13; 137-177, 2007.
- 32) 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.
- 33) Gupta S, Nienhaus K, Shah SA. *The Journal of clinical psychiatry* 64; 612-613, 2003.
- 34) Gurovich I, Vempaty A, Lippmann S. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 48; 348, 2003.
- 35) Hanisch F, Friedemann J, Pillmann F. *J Psychopharmacol* 24; 1725-1726, 2010.
- 36) 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.
- 37) Hough DW, Natarajan J, Vandebosch A, Rossenu S, Kramer M, Eerdeken M. *Int Clin Psychopharmacol* 26; 25-34, 2011.
- 38) Isbister GK, Duffull SB. *Int Clin Psychopharmacol* 24; 174-180, 2009.
- 39) Jefferson JW. *Journal of clinical psychopharmacology* 24; 456, 2004.
- 40) Jong P, Demers C, McKelvie R, Liu P. *The Cochrane Library*, 2009.
- 41) Kelly HG, Fay JE, Laverty SG. *Can Med Assoc J* 89; 546-554, 1963.
- 42) Komossa K, Rummel Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, Kissling W, Leucht S. *The Cochrane Library*, 2010.
- 43) Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, Savolainen M, Isohanni M. *Nord J Psychiatry* 62; 342-345, 2008.
- 44) Kurth J, Maguire G. *Ann Clin Psychiatry* 16; 229-231, 2004.
- 45) Lawrence KR, Nasraway SA. *Pharmacotherapy* 17; 531-537, 1997.
- 46) Lehmann HE, Ban TA. *Can J Psychiatry* 42; 152-162, 1997.
- 47) 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.
- 48) Lin YC, Su HK, Ouyang WC, Lane HY. *Journal of clinical psychopharmacology* 28; 576-578, 2008.
- 49) Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. *Cochrane Database Syst Rev*; CD008952, 2011.
- 50) Merrill DB, Dec GW, Goff DC. *J Clin Psychopharmacol* 25; 32-41, 2005.
- 51) Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. *J Hosp Med* 5; E8-16, 2010.
- 52) Michelsen JW, Meyer JM. *Expert Rev Neurother* 7; 829-839, 2007.
- 53) Nandagopal JJ, Craig JM, Lippmann S. *Psychosomatics* 44; 521, 2003.
- 54) Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19; 415-422, 2009.
- 55) Ngo A, Ciranni M, Olson KR. *Ann Emerg*

- Med 52; 541-547, 2008.
- 56) Oulis P, Florakis A, Markatou M, Tzanoulinos G, Masdrakis VG. *J ECT* 27; e4-6, 2011.
 - 57) 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.
 - 58) Pani PP, Trogu E, Maremmani I, Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. *The Cochrane Library*, 2011.
 - 59) R Development Core Team R: a language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. . In.; 2011.
 - 60) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. *N Engl J Med* 360; 225-235, 2009.
 - 61) Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. *Cochrane Database Syst Rev*; CD007503, 2010.
 - 62) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. *Lancet* 355; 1048-1052, 2000.
 - 63) Roden DM. *N Engl J Med* 350; 1013-1022, 2004.
 - 64) Sacchetti E, Panariello A, Regini C, Valsecchi P. *Schizophr Res* 69; 325-331, 2004.
 - 65) 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.
 - 66) Sicouri S, Antzelevitch C. *Expert Opin Drug Saf* 7; 181-194, 2008.
 - 67) Smith GD, Dyson K, Taylor D, Morgans A, Holdgate A, Cantwell K. *The Cochrane Library*, 2011.
 - 68) Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. *Int Clin Psychopharmacol* 20; 243-251, 2005.
 - 69) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, Miller AL, Rosenheck RA, Hsiao JK. *Schizophr Res* 107; 1-12, 2009.
 - 70) 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.
 - 71) 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.
 - 72) Tan HH, Hoppe J, Heard K. *Am J Emerg Med* 27; 607-616, 2009.
 - 73) Taylor DM. *Acta Psychiatr Scand* 107; 85-95, 2003.
 - 74) van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD003917, 2011.
 - 75) van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD005006, 2010.
 - 76) van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD005008, 2009.
 - 77) Vieweg WV, Schneider RK, Wood MA. *Acta Psychiatr Scand* 112; 318-322; author reply 322, 2005.
 - 78) Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA. *J Clin Psychiatry* 67; 1093-1103, 2006.

表3 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	
クエ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* *		
スルトブリド塩酸塩 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	3* 1*	5* *	4*	1*	
ピモジド フルフェナジンデカ ン酸エステル	1* *	2* *		2	
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	*		*	1	
プロナンセリン プロベリシアジン	2* *	1	4* *		
ブロムペリドール フロロピバミド塩酸 塩	* *	*		*	
ペルフェナジン ペロスピロン塩酸塩 水和物	* 3	*	*		
モサブラミン塩酸塩 リスベリドン	* 3*	*	3	9*	4
レボメプロマジンマ レイン酸塩	1*	2*	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4 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					ビモジド						
カルピラミン							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	*					
クロルプロマジン・プロメタジン配合剤(1)							プロペリシアジン	*					
クロルプロマジン塩酸塩	*						ブロムペリドール	*					
スピペロン	*						フロロピパミド塩酸塩	*					
スルトプリド塩酸塩	*						ベルフェナジン	*			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	*						リスベリドン	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 5 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

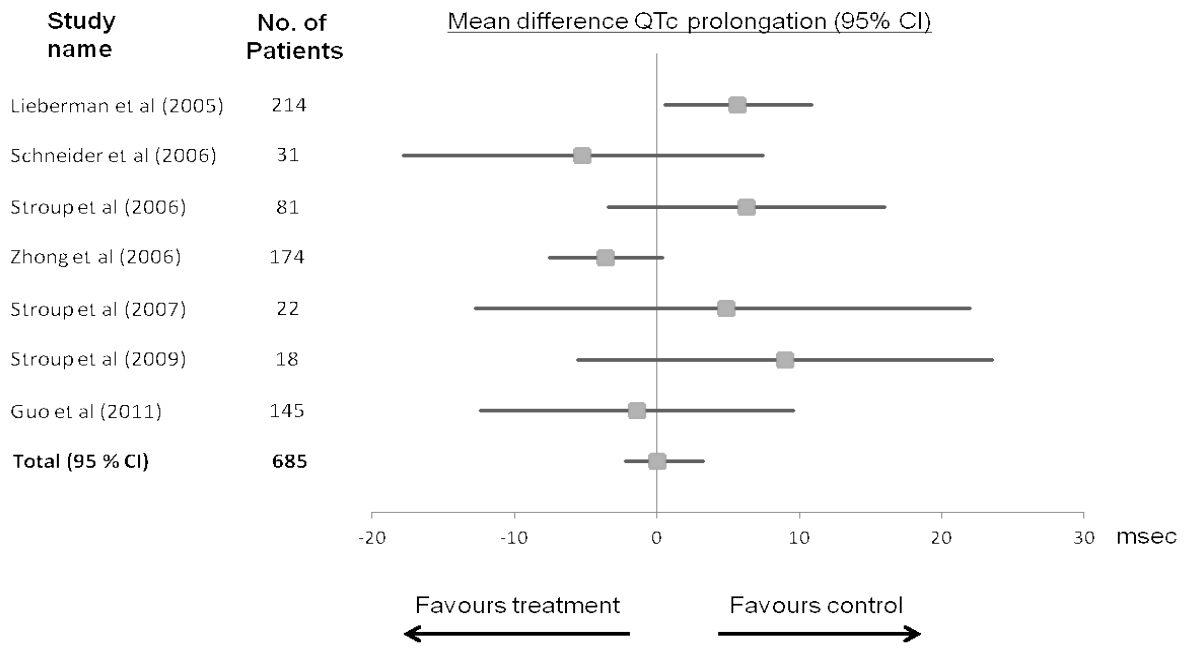
ClinicalTrials.gov : WHO の基準は満たしていない

表 6 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 7 Forest plot (Comparison of Risperidone and Quetiapine)

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



・ 研究成果の発表に関する一覧

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N	International variation in antipsychotic prescribing for schizophrenia: Pooled results from the research on East Asia psychotropic prescription (reap) studies	Open Journal of Psychiatry	2	340-346	2012