



Medical Information for Risk Assessment Initiative

MIHARI COMMUNICATION #11

シタグリプチンとスルホニルウレア剤の併用処方に関する

安全対策措置（添付文書改訂）の影響評価について

平成 27 年 3 月 27 日

医薬品医療機器総合機構 安全第一部

■この調査の目的は何か？

本調査は MIHARI Project の試行調査として実施され、ある医薬品における添付文書改訂等の安全対策措置が、臨床現場に与えた影響を調査する手法について検討し、その活用可能性を評価することを目的として実施されました。

■どのような検討が行われたのか？

本調査では、2010 年 4 月 27 日に糖尿病治療薬のシタグリプチンリン酸水和物（シタグリプチン）に対して実施された安全対策措置に注目しました。この措置は、シタグリプチンとスルホニルウレア剤（SU）を併用すると低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤を併用する場合には、SU の減量を検討する旨を添付文書に追記するというものでした。本調査では、この措置が臨床現場にどのような影響を与えたかについて、ご協力頂いた 6 病院の電子カルテのデータを用いて調査しました。

対象者は、シタグリプチンの処方があった集団（シタグリプチン集団）、シタグリプチン集団のうち SU と併用している集団（併用集団）、SU の処方があった人のうちシタグリプチンを含む DPP-4 阻害薬との併用がない集団（SU 集団）としました。臨床現場への影響の評価は、①シタグリプチン集団における SU の併用割合、及び、②SU 集団と併用集団における SU の平均一日処方量（平均一日量）について、措置前後の変化を評価しました。本調査では、措置前後の変化を評価する方法として、措置前後で併用割合や平均一日量を単純に比較する方法と、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析と呼ばれる方法の 2 種類を用いました。

その結果、シタグリプチン集団は 3,089 人（措置前は 173 人、措置後は 3,065 人）、SU 集団は 3,946 人（措置前は 2,508 人、措置後は 3,408 人）、併用集団は 1,336 人（措置前は 94 人、措置後は 1,322 人）でした。①シタグリプチン集団における SU の併用割合の変化について、措置前後の単純な比較による評価では、措置前の併用割合 0.54 に対し措置後は 0.43 であり、併用割合が措置後に減少していました。また、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析による評価においても措置後に併用割合が減少する結果が得られました（レベルの変化^{*}= -0.10 , $p=0.004$ ）。ただし、月毎の併用割合の推移（図 1）を見ると、実際には、措置が行われた 2010 年 4 月より前から併用割合が大きく減少し始めており、措置前に減少した併用割合は措置後においても維持されていることが確認されました。

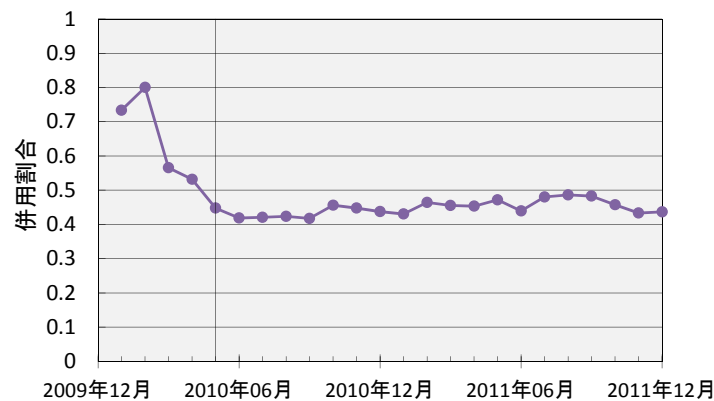


図 1. 月別の併用割合の推移

また、②SU 集団と併用集団における SU の平均一日量の変化について、措置前後の単純な比較による評価では、措置前に対する措置後の平均一日量は、シタグリプチンとグリメピリド（SU の一つ）の併用集団では、25%減少していました（措置前に対する措置後の平均一日量の相対比：0.75）。同様に、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析による統計学的な評価においても、シタグリプチンとグリメピリドの併用集団において、措置後にグリメピリドの平均一日量が減少する結果を示していました（レベルの変化※=-0.15, $p=0.005$ ）。なお、月毎の平均一日量の推移を見ると、前述の場合と同様に、措置前から平均一日量が減少し始め、措置後も継続的に減少していることが確認されました（図 2）。なお、シタグリプチンを併用していない SU 集団では、平均一日量の減少傾向は認められませんでした。

※レベルの変化：回帰解析から得られる措置前の平均一日量の切片と、措置後の平均一日量の切片の差

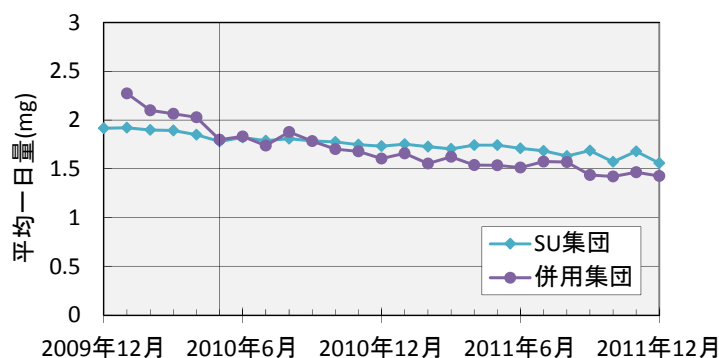


図 2. グリメピリドの月別の平均一日量の推移

以上の結果から、シタグリプチンと SU 剤の併用については、添付文書改訂という安全対策措置が実施

される前から、臨床現場が低血糖の症例報告を知ること等によって、併用を控えるという処方行動を開始していた可能性が示唆されました。今回の調査結果から安全対策措置の直接的な影響は必ずしも明確にはなりませんでしたが、併用割合及び平均一日量の減少は、措置後においても維持又は継続されていたことから、臨床現場における医薬品の適正使用の周知と徹底に、安全対策措置が貢献した可能性があると考えられました。従って、この結果に基づく新たな注意喚起や、添付文書改訂等を行う必要はないと判断しました。

なお、本調査は、限られた数の病院のデータを利用したため、解析の精度は十分ではありません。

■この検討から分かったことは何か？

安全対策措置の前後で併用割合や平均一日量を単純に比較する方法と、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析と呼ばれる薬剤疫学的方法はいずれも、措置が臨床現場に与えた影響を評価する方法として病院が保有する電子カルテのデータに適用可能でした。ただし、措置前後の単純な比較や統計学的な評価だけでは、措置の前から見られていた変化は確認できないため、月毎の経時的な推移等を併せて確認することが重要と考えられました。

■詳細な結果はどこで見られるのか？

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

■参考文献

1. [独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 病院情報システムデータを利用した安全対策措置の影響の評価手法に関する試行調査 報告書. 2015.](#)