



**MIHARI**

Medical Information for Risk Assessment Initiative

## MIHARI COMMUNICATION #12

サイアザイド系利尿薬処方後の糖代謝異常発生について

平成 27 年 6 月 25 日

医薬品医療機器総合機構 医療情報活用推進室

### ■この調査の目的は何か？

MIHARI Project の試行調査として、Nested Case Control Study デザインを用いた、医薬品処方後の有害事象発生リスク評価及び相互作用の影響評価への活用可能性を検討することを目的として本調査を実施しました。

### ■どのように検討が行われたのか？

本調査では、既知の副作用であるサイアザイド系利尿薬処方後の糖代謝異常<sup>1</sup>を事例として取り上げ、健康保険組合のレセプトデータ（2005-2010 年）を用いて、Nested Case Control Study を実施し、サイアザイド系利尿薬処方後の糖代謝異常発生のリスクを評価しました。また、糖代謝異常のイベント発生に影響を及ぼすことが知られているサイアザイド系利尿薬以外の高血圧治療薬との併用による影響についても、同様に検討を行いました。

コホートは、サイアザイド系利尿薬の New user（新規に処方された患者）とし、New user はサイアザイド系利尿薬の初回処方日以前に 6 ヶ月以上の追跡期間データ（サイアザイド系利尿薬が処方されていない期間）が存在する場合と定義しました。ケース（糖代謝異常の発生）は、糖尿病治療薬の処方によって定義し、糖尿病治療薬の初回処方日を Index date としました。コントロール（非ケース）は、各ケースの Index date 時点における非ケース集団から、性別と年齢をマッチング因子とした時点マッチングを行うことにより選択しました。このとき、ケース 1 人に対してコントロールは最大で 4 人選択しました。本調査では、サイアザイド系利尿薬の推奨使用量が半錠や 1/4 錠などの少量であるため、処方日数から曝露期間を把握することが困難と考え、処方日から Index date までの期間によって Index date におけるサイアザイド系利尿薬の曝露を定義しました。具体的には、選択されたケースとコントロールにおける Index date 前の直近のサイアザイド系利尿薬の処方日を確認し、最終処方日から 3 ヶ月以内に Index date があった場合を「処方中」（その多くは Index date において使用中）、Index date 前 3 ヶ月より前から 6 ヶ月以内の曝露を「処方終了直後」（最近使用を終了）、Index date の 6 ヶ月より前の曝露を「処方終了後」、Index date 以前に曝露がなかった場合を「処方なし」と定義しました（図参照）。このような曝露の定義の方法を Time-window approach と言います。

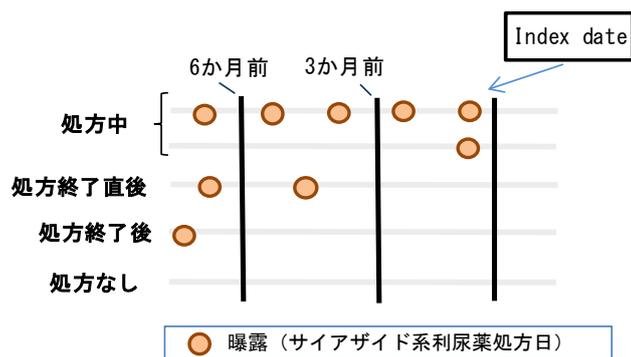


図. 本調査における Time-window approach による曝露定義

統計解析では、主要解析として、サイアザイド系利尿薬の「処方なし」と比較したサイアザイド系利尿薬の「処方中」、「処方終了直後」、「処方終了後」における糖代謝異常発生の調整オッズ比及びその 95% 信頼区間を算出しました。また、ARB が糖代謝異常のイベント発生に影響を与える可能性が示唆されたことから、追加解析として、サイアザイド系利尿薬及び ARB の処方についてそれぞれ「処方なし」「処方中」で 4 グループに分け、「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方なし」と比較した場合の「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方中」、「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方なし」、「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方中」における糖代謝異常発生のオッズ比及びその 95% 信頼区間を算出しました。

その結果、主要解析ではコホート 2,637 人から、ケース 163 人、コントロール 650 人が特定されました。各種統計解析結果を以下の表に示します。

表. 本調査における統計解析結果

	ケース	コントロール	調整オッズ比 [95%信頼区間]
<b>主要解析</b>			
「処方なし」	106	402	1
「処方中」	51	177	0.56 <sup>*1</sup> [0.34-0.92]
「処方終了直後」	2	15	0.50 <sup>*1</sup> [0.10-2.48]
「処方終了後」	4	56	0.29 <sup>*1</sup> [0.10-0.86]
<b>追加解析<sup>*2</sup></b>			
「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方なし」	45	315	1
「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方中」	61 小計 106	87 小計 402	5.26 <sup>*3</sup> [3.11-8.90]
「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方なし」	11	33	2.63 <sup>*3</sup> [1.19-5.85]
「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方中」	40 小計 51	144 小計 177	2.03 <sup>*3</sup> [1.14-3.63]

※1 糖代謝異常のリスク因子とされているアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）等の併用薬の使用や併存疾患等の 23 の共変量を含めた条件付ロジスティック回帰モデルを用いて推定した調整オッズ比

※2 主要解析における「処方なし」及び「処方中」のケース 157 例、コントロール 579 例について実施

※3 主要解析の条件付ロジスティック回帰モデルに含めた共変量から ARB の使用を除く 22 の共変量を含めた条件付ロジスティック回帰モデルを用いて推定した調整オッズ比

## ■この検討から分かったことは何か？

主要解析では、サイアザイド系利尿薬「処方なし」と比較し、「処方中」、「処方終了直後」、「処方終了後」の調整オッズ比がそれぞれ 0.56 (95%信頼区間 0.34- 0.92)、0.50 (95%信頼区間 0.10- 2.48)、0.29 (95%信頼区間 0.10- 0.86) という結果が得られたことから、サイアザイド系利尿薬が処方されていない人と比較して、処方を受けている人で糖代謝異常リスクが低いと解釈でき、この結果は、サイアザイド系利尿薬の使用が糖代謝異常リスクの上昇と関連するという既存の知見とは異なります。一方、追加解析の結果では、「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方なし」と比較し、「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方なし」と「サイアザイド系利尿薬：処方中、ARB：処方中」の調整オッズ比がいずれも 2.0~2.5 程度となったことから、ARB の処方有無に関わらず、サイアザイド系利尿薬が処方された人は、されなかった人と比較して糖代謝異常リスクが 2 倍程度に上昇することを示唆する結果が得られました。

このような異なる結果が得られた理由としては、追加解析で「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方なし」と比較した、「サイアザイド系利尿薬：処方なし、ARB：処方中」の調整オッズ比が 5.26 (95%信頼区間 3.11-8.90) と、比較的大きなオッズ比が推定されたことから、糖代謝異常のリスクが高い人には、糖代謝異常が副作用として知られているサイアザイド系利尿薬の処方を避け、ARB が処方される傾向があった可能性があり、その結果高いリスクが推定された可能性があります。つまり、主要解析では、糖代謝異常リスクの高い人がサイアザイド系利尿薬の「処方なし」に含まれたことで、サイアザイド系利尿薬のリスクが相対的に低く見積もられたと解釈できます。このように、着目する医薬品の曝露の他にも、リスクに影響を与える因子がないか、あらゆる可能性について検討した上でその因子の有無でグループ分けするサブグループ解析を解析計画書に予め含めるなど、適切な解釈を可能にするよう配慮して解析を実施する必要があります。そして、各解析で得られた結果を総合的に判断し、解釈を行う必要があります。

本調査ではレセプトデータから得られる因子のみを用いて交絡の調整をしているため、レセプトデータに含まれないような潜在的な交絡因子 (BMI、生活習慣、血圧、罹病期間など) の影響については調整できていないこと、糖代謝異常発生の定義を糖尿病治療薬の処方のみで定義していることから治療薬を必要としない一時的な高血糖や軽度な臨床症状を持つ患者はケースとして捕らえられていない可能性が考えられます。

なお、本調査において取り上げた『サイアザイド系利尿薬処方後の糖代謝異常』については既知の有害事象であり、今回の調査結果から新たな副作用発現リスクが明らかになったわけではないこと、また、副作用発現リスクの大きさについては、様々な調査結果に基づいて評価されることが原則であり、本調査の結果のみで評価することは適切ではないことから、この結果に基づく新たな注意喚起や添付文書改訂などを行う必要はないと判断しました。

## ■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<sup>2-3</sup>。

## ■参考文献

1. [厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 高血糖. 2009.](#)
2. [独立行政法人医薬品医療機器総合機構. レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの評価手法に関する試行調査 \(2\) 報告書. 2014.](#)
3. [独立行政法人医薬品医療機器総合機構. レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの評価手法に関する試行調査 \(2\) -追加解析- 報告書. 2015.](#)