



MIHARI
Medical Information for Risk Assessment Initiative

MIHARI COMMUNICATION #15

非定型抗精神病薬と脂質異常症について

平成 28 年 3 月 30 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？

脂質異常症は非定型抗精神病薬 (Atypical antipsychotics, AAP) の副作用の一つとして広く知られているものの、そのリスクの定量的な評価はほとんど実施されていません。我々が過去に行った調査では、AAP であるオランザピン及びアリピプラゾールについて脂質異常症の発現との関連を評価するため、Sequence Symmetry Analysis (SSA) を用いてレセプトデータ (2005-2008 年、約 40 万人分) を解析し、オランザピンを使用している場合には非使用時と比べて脂質異常症の発生リスクが約 2.0 倍になることを示しました。詳細は調査報告書として MIHARI Archive に掲載し、本調査の概要を MIHARI Communication #3 において解説しています^{1, 2}。本研究では、調査期間を拡大して調査対象者を確保することで解析結果の精度向上を図るとともに、過去の研究では注目していなかった AAP も含めて脂質異常症との関連を網羅的に評価するため、日本で製造販売承認が取得された 9 種類の AAP を対象として、その使用と脂質異常症の発現との関連について SSA を用いて定量的に評価し、脂質異常症のリスクの違いを医薬品毎に検討しました。

- Sequence Symmetry Analysis とは何か？

SSA とは、「医薬品の使用 (曝露)」と「特定の事象 (イベント)」との関連を、それらを両方経験している人のみを対象とし、その発生順序に基づいて評価する自己対照デザインと呼ばれる薬剤疫学デザインの 1 つです。曝露開始とイベント発生の時間的順序に基づいて以下の効果指標を算出します。

- 粗順序比 (Crude Sequence Ratio, CSR) : 「曝露⇒イベント」の順で発生した患者数を、「イベント⇒曝露」の順で発生した患者数で割った値
- 調整順序比 (Adjusted Sequence Ratio, ASR) : 粗順序比を、調査期間中の曝露およびイベント発生の経時的変化を表す「無効果順序比」で割ることで算出される値

このうち「調整順序比」は、発生率比と理論的に等しくなることが知られています。

■ どのような検討が行われたのか？

本調査では、AAP（アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンプマル酸塩、クロザピン、ゾテピン、パリペリドン、ブロナンセリン、ペロスピロン塩酸塩水和物及びリスペリドン）の使用と、その副作用として添付文書に記載のある高脂血症や高トリグリセリド血症などの脂質異常症の発現に注目し、SSA を適用した評価を行いました。健康保険組合のレセプトデータ（2005-2013 年、約 200 万人分）を用いて、「AAP の使用（曝露）」は AAP の新規調剤で定義し、「脂質異常症の発現（イベント）」は脂質異常症治療薬の新規調剤で定義しました。なお、調査期間中の最初の調剤であり、かつ過去 90 日以内に当該医薬品の調剤が無いと確認できる場合を、医薬品の初回調剤として定義しました。

対象者は、調査期間中にいずれかの AAP 及び脂質異常症治療薬の初回調剤を受けた人となりました。各対象者における AAP の初回調剤日と、脂質異常症治療薬の初回調剤日の前後を比較し、ASR 及びその 95%信頼区間（Confidence interval, CI）を算出しました。なお、AAP と脂質異常症治療薬の初回調剤日が同日の場合、曝露とイベントの前後関係が特定できないため、SSA の対象者から除外して解析を行いました。

調査期間中に AAP の調剤と、脂質異常症治療薬の調剤の両方が認められた 756 人を対象者として特定しました。AAP の初回調剤と脂質異常症治療薬の初回調剤の間隔が 90 日以内にあった人（117 人）を対象とした場合、ASR は 1.61（95% CI : 1.09 – 2.39）であり、信頼区間の下限が 1.0 を上回っていることから、AAP の使用と脂質異常症の発現に統計学的に有意な関連が見られました。一方で AAP の成分別に見ると、オランザピンを使用した場合においてのみ、脂質異常症の発現との統計学的に有意な関連が見られました（ASR : 3.33, 95% CI : 1.71 – 6.98、表）。パリペリドン及びクロザピンについては、脂質異常症治療薬の調剤を受けた対象者がいないため、ASR を算出できませんでした。

表. 非定型抗精神病薬ごとの解析結果

	患者数[人]		CSR	ASR	95%信頼区間
	曝露 →イベント	イベント →曝露			
オランザピン	40	12	3.33	3.33	1.71 – 6.98
ペロスピロン塩酸塩水和物	13	6	2.17	2.14	0.76 – 6.85
リスペリドン	29	26	1.12	1.11	0.63 – 1.96
アリピプラゾール	23	25	0.92	0.94	0.51 – 1.72
クエチアピンプマル酸塩	18	23	0.78	0.79	0.40 – 1.53
ゾテピン	3	1	3.00	2.97	0.24 – 155.69
ブロナンセリン	2	6	0.33	0.33	0.33 – 1.87

なお、本調査で取り上げた脂質異常症については、それぞれの AAP の添付文書にも記載

されている既知の副作用であり、今回の調査結果から新たな副作用が明らかになったわけではありません。また、副作用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。

■この検討から分かったことは何か？

日本で製造販売承認が取得された AAP のうち、オランザピンにおいてのみ、非使用時と比べて脂質異常症のリスクが約 3 倍上昇することが分かりました。一方で、ペロスピロン塩酸塩水和物、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピンフマル酸塩については、脂質異常症発現との統計学的に有意な関連は認められませんでした。ゾテピン及びブロナンセリンはいずれも処方患者が少なかったため、リスクの安定した推定値は得られませんでした。パリペリドン及びクロザピンについては対象者が認められませんでした。これらの結果より、オランザピンを使用する場合には、特に脂質異常症のリスクに注意する必要があると考えられます。

■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、学術論文として発表しております³。

■参考文献

1. [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\(3\)報告書. 2014](#)
2. [独立行政法人医薬品医療機器総合機構. オランザピンと脂質異常症について. MIHARI Communication #3. 2014](#)
3. [Takeuchi Y. et al., Atypical Antipsychotics and the Risk of Hyperlipidemia: A Sequence Symmetry Analysis. *Drug Saf.* Jul;38\(7\):641-50. 2015](#)