有害事象自発報告データベースに基づくスタチン系薬剤による 耐糖能異常新規発症リスクに関する研究

畠平春奈¹, 松井利亘¹, 加藤大和¹, 上田夏実¹, 阿部純子^{1,2}, 笹岡沙也加¹,
元岡佑美¹, 羽根由基¹, 紀ノ定保臣³, 後藤千寿⁴, 中村光浩^{*1}
岐阜薬科大学医薬品情報学研究室¹, メディカルデータベース(株)²
岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科³, 岐阜市民病院薬剤部⁴

Risk Analysis of New-onset Impaired Glucose Tolerance with Statins by Using a Spontaneous Reporting Database of Adverse Events

Haruna Hatahira¹, Toshinobu Matsui¹, Yamato Kato¹, Natsumi Ueda¹, Junko Abe^{1,2}, Sayaka Sasaoka¹,
Yumi Motooka¹, Yuuki Hane¹, Yasutomi Kinosada³, Chitoshi Goto⁴ and Mitsuhiro Nakamura^{*1}
Laboratory of Drug Informatics, Gifu Pharmaceutical University¹, Medical Database Co, LTD²,
Department of Biomedical Informatics, Gifu University Graduate School of Medicine³, Gifu Municipal Hospital⁴

〔 Received August 12, 2015
Accepted November 21, 2015 〕

Recent reports indicate that statin therapy is associated with a high risk of developing diabetes mellitus. The aim of this study was to evaluate the effect of statins on impaired glucose tolerance. Spontaneous reporting systems, such as the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database, are used for pharmacovigilance studies. We evaluated the association between each drug and adverse event on the basis of the number of cases and reporting odds ratio (ROR), and Weibull distribution parameter for the time-to-onset analysis. FAERS contained 5,821,716 reports, and after excluding duplicate data, 4,551,642 reports were analyzed. The number of reports related to impaired glucose tolerance was 388,668. The RORs of impaired glucose tolerance events for atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and pitavastatin were 2.9 (95% confidence interval [CI]: 2.8–2.9), 1.6 (1.5–1.7), 0.9 (0.8–0.9), 0.9 (0.8–1.0), 1.3 (1.0–1.6), and 1.2 (0.6–2.4), respectively. The RORs from this database indicate that impaired glucose tolerance is likely associated with atorvastatin and rosuvastatin use. The JADER database contained 338,224 reports. The median time-to-onset of impaired glucose tolerance for atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and pitavastatin use was 144, 35, 123, 308, 304, and 370 days, respectively. Since the shape parameter β of Weibull distribution for all statins was less than 1, hazard was considered to decrease over time that are classified as early failure type. Our results emphasize the need for clinicians to closely monitor impaired glucose tolerance in patients receiving statins.

Key words — statin, FDA Adverse Event Reporting System, Japanese Adverse Drug Event Report, *impaired glucose tolerance*

緒 言

スタチン系薬剤は血漿中 low density lipoprotein (LDL) -コレステロールを減少させ動脈硬化症を予防する。臨床現場において主に脂質異常症、特に高 LDL-コレステロール血症の治療薬として処方されている。^{1,2)} 近年、スタチン系薬剤により 2

型糖尿病の新規発症リスクが上昇する可能性が報告されている。³⁻⁵⁾ 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) はスタチンが新規耐糖能異常発症を引き起こし、糖尿病発症リスクを上昇させることを報告した (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>, 2015年8月10日)。欧州医薬品庁 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/

*〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4

document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf, 2015 年 8 月 10 日) および英国 Drug Safety Update (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/statins-risk-of-hyperglycaemia-and-diabetes>, 2015 年 8 月 10 日) も同様の警告を発出した。スタチン系薬剤による耐糖能異常発症機序の解明に多くの基礎および臨床研究が行われている。しかし、スタチン系薬剤の種類による糖尿病発症リスクの大小に関しては統一された見解は未だ存在しない。

よくデザインされた臨床試験や疫学研究とは異なり、臨床現場での薬剤の使用は複雑である。また、発生頻度の低い有害事象や長期間経過して生じる有害事象の解析は、薬剤承認前の臨床研究で評価することは困難とされる。近年、大規模有害事象自発報告データベース (spontaneous reporting system: SRS) により未知の有害事象の検出⁶⁻¹¹⁾あるいは臨床現場での使用実態を反映した安全性評価が行われるようになった。¹²⁾ FDA が公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>, 2015 年 8 月 10 日) は、約 580 万件 (2004 年 1 月～2014 年 6 月) の有害事象報告が登録されており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) が公開している医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) は約 33 万件 (2004 年 4 月～2014 年 11 月) を含む (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0004.html>, 2015 年 8 月 10 日)。臨床現場での有害事象が長期にわたり収集された SRS は、医薬品安全性評価を中心とする疫学研究において大きな役割を果たしている。JADER は本邦での有害事象発現傾向の解析に適するのみならず、薬剤投薬日および有害事象発現日の時間情報を有することから、有害事象－時間解析^{11,13)}に適応可能である。

本研究では FAERS および JADER を用いて、スタチン系薬剤と糖尿病発症の関連性を解析した。有害事象報告件数および有害事象シグナルの指標である報告オッズ比 (reporting odds ratio: ROR) を評価項目とした。さらに、JADER を用いて有

害事象－時間解析を行い、薬剤ごとの副作用発現時期プロファイルを検討した。

方 法

FAERS の解析対象期間は 2004 年 1 月～2014 年 6 月とした。FAERS は患者情報 (DEMO), 薬剤情報 (DRUG), 有害事象情報 (REAC), 転帰 (OUTC), 有害事象情報源 (RPSR), 投薬開始日および終了日 (THER), および処方意図 (INDI) の 7 つのテーブルから構成されている。JADER の解析対象期間は 2004 年 4 月～2014 年 11 月とした。JADER は患者情報 (demo), 薬剤情報 (drug), 原疾患情報 (hist), および有害事象情報 (reac) の 4 つのテーブルから構成されている。FAERS および JADER とも各テーブルの連携およびデータベース化には FileMaker Pro 12 (FileMaker, Inc, Santa Clara, CA, US) を用いた。SRS に存在する重複報告は評価、解析に影響を与えることが知られているため、FAERS では FDA の推奨方法 (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>, 2015 年 8 月 10 日) に従い、同一患者内の最新の有害事象報告のみを抽出することで重複報告を取り除き解析した。

今回の研究で解析対象とした薬剤はスタチン系薬剤 (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, および pitavastatin) とした (Table 1)。FAERS には、薬剤名に一般名と各国の商品名 (ブランド名) が混在しているため、DrugBank ver 3.0 および 4.0 (The Metabolomics Innovation Centre, Canada) を用い、同一薬剤品の一般名と商品名を統合して抽出した。FAERS にお

Table 1 Brand names of statins

Generic name *	Number of brand name	Brand name
Atorvastatin	20	Atogal, Cardyl etc
Rosuvastatin	18	Astende, Cirantan etc
Simvastatin	19	Cholestat, Coledis etc
Pravastatin	10	Elisor, Lipostat etc
Fluvastatin	4	Canef, Cranoc etc
Pitavastatin **	—	—

* Generic name and brand name were used in this analysis.

** Pitavastatin exists only in generic name.

いて、被疑薬の有害事象に対する予想された関与の程度を表す primary suspect drug (PS), secondary suspect drug (SS), concomitant (C), および interacting (I) のうち PS を主たる解析対象とした。JADER の各症例データは、被疑薬、相互作用、および併用薬に分類され、今回は被疑薬を主たる解析対象とした。

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集 (medical dictionary regulatory activities: MedDRA) バージョン 17.1 に準じた。MedDRA 標準検索式 (standardized MedDRA queries: SMQ) は、ある事象のデータ (症例) を検索するために、その症例に関する単語を集めた MedDRA 用語のグループである。今回は、SMQ “高血糖／糖尿病の発症” (SMQ: 20000041) を用いた (Table 2)。“高血糖／糖尿病の発症”は耐糖能異常にかかわる 99 個の基本語 (preferred term) で構成されている。

シグナル検出には、SRS の医薬品安全性評価において汎用される ROR を用いた。^{6,7)} 有害事象シグナル ROR を算出し 95% CI の下限値が 1 を超える時シグナルありと判断した。^{6,7)} JADER は薬剤投薬開始日および有害事象発現日の日付データを有する。薬剤投薬開始日および有害事象発現日の記載がある報告を抽出した。その後、薬剤ごとに投薬から有害事象発現までの期間を算出し、Weibull 分布を用いて有害事象－時間解析¹³⁾を行った。Weibull 分布は時間に対する故障率の分布であり、尺度パラメータ α 、および形状パラメータ β により表される。形状パラメータ β は時点におけるハザードの変化を示し、 $\beta = 1$ の場合は時間に非依存적となりハザードが一定となる偶発故障型 (random failure)、 < 1 はハザードが早期に高く以後故障率が減少する初期故障型 (early failure)、 > 1 は時間経過とともにハザードが増加する磨耗故障型 (wear out failure) に分類される。¹³⁾ なお、FAERS の報告症例には、各薬剤の投与開始日は存在するが、有害事象発現日は 1 報告症例あたり 1 つしか記録されていない。従って、併用薬が存在する場合各有害事象の正確の発現時期算出は困難であることから、今回は有害事象－時間解析を行わなかった。

これらの解析は JMP 11 (SAS Institute Inc, Cary, NC, US) を用いて行った。

結 果

FAERS の総報告件数は 5,821,716 件であり、今回は重複除外後の 4,551,642 件を解析対象とした。“SMQ: 高血糖／糖尿病の発症”の報告件数は 388,668 件であった。Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, および pitavastatin の報告件数 (PS, SS, C, および I を全て含む) は各々、123,014 件、61,776 件、103,261 件、30,118 件、4,276 件、および 256 件であった。そのなかで “SMQ: 高血糖／糖尿病の発症”の報告件数は各々、21,442 件、8,846 件、14,362 件、4,405 件、694 件、および 36 件であった。各薬剤の ROR (95% CI) は各々、2.3 (2.3–2.4), 1.8 (1.7–1.8), 1.8 (1.8–1.9), 1.8 (1.8–1.9), 2.1 (1.9–2.3), および 1.8 (1.2–2.5) であった (Table 3)。

PS として報告された atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, および pitavastatin の報告件数は各々、37,042 件、27,385 件、14,944 件、3,005 件、832 件、および 88 件であった。そのなかで “SMQ: 高血糖／糖尿病の発症”の報告件数は、各々、7,718 件、3,545 件、1,121 件、224 件、88 件、および 9 件であった。各薬剤の ROR (95% CI) は各々、2.9 (2.8–2.9), 1.6 (1.5–1.7), 0.9 (0.8–0.9), 0.9 (0.8–1.0), 1.3 (1.0–1.6), および 1.2 (0.6–2.4) であった (Table 3)。

JADER の総報告件数は 338,224 件であった。“SMQ: 高血糖／糖尿病の発症”の報告件数は 17,998 件であった。Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, および pitavastatin のを含む報告件数 (被疑薬、相互作用および併用薬を全て含む) は各々、8,306 件、4,279 件、1,513 件、5,417 件、1,555 件、および 2,825 件であった。そのなかで “SMQ: 高血糖／糖尿病の発症”の報告件数は各々、606 件、305 件、135 件、388 件、82 件、および 198 件であった。各薬剤の ROR (95% CI) は各々、1.4 (1.3–1.5), 1.4 (1.2–1.5), 1.7 (1.5–2.1), 1.4 (1.2–1.5), 1.0 (0.8–1.2), および 1.3 (1.2–1.6) であった (Table 3)。

被疑薬として報告された atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, および pitavastatin の報告件数は各々、2,185 件、1,066 件、

Table 2 Preferred Terms (PTs) in hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus (Standardized MedDRA Queries (SMQ) : 20000041)

CODE	PT (Japanese)	PT	CODE	PT (Japanese)	PT
10073667	後天性脂肪萎縮性糖尿病	Acquired lipotrophic diabetes	10000159	異常体重減少	Abnormal loss of weight
10065367	血中1,5-アナンヒドログレルシトール減少	Blood 1,5-anhydroglucitol decreased	10000188	異常体重増加	Abnormal weight gain
10005557	血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	10000486	アシドーシス	Acidosis
10012596	糖尿病を合併する妊娠	Diabetes complicating pregnancy	10001854	意識変容状態	Altered state of consciousness
10012601	糖尿病	Diabetes mellitus	10059728	抗GAD抗体陽性	Anti-GAD antibody positive
10012607	コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	10072498	抗IA2抗体陽性	Anti-IA2 antibody positive
10012631	高浸透圧をともなう糖尿病	Diabetes with hyperosmolality	10053814	抗インスリン抗体陽性	Anti-insulin antibody increased
10012650	糖尿病性昏睡	Diabetic coma	10053814	抗インスリン抗体陽性	Anti-insulin antibody positive
10012650	糖尿病性昏睡	Diabetic coma	10068226	抗インスリン受容体抗体増加	Anti-insulin receptor antibody increased
10012668	糖尿病性高血糖昏睡	Diabetic hyperglycaemic coma	10068226	抗インスリン受容体抗体陽性	Anti-insulin receptor antibody positive
10012669	糖尿病性高浸透圧性昏睡	Diabetic hyperosmolar coma	10049439	抗胰岛細胞抗体陽性	Anti-islet cell antibody positive
10012671	糖尿病性ケトアシドーシス	Diabetic ketoacidosis	10072530	抗血漿輸送体8抗体陽性	Anti-zinc transporter 8 antibody positive
10012672	糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡	Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma	10005425	血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased
10074309	糖尿病性代謝代償不全	Diabetic metabolic decompensation	10005554	血中ブドウ糖異常	Blood glucose abnormal
10017395	フルクトサミン増加	Fructosamine increased	10049803	血中ブドウ糖変動	Blood glucose fluctuation
10072628	劇症1型糖尿病	Fulminant type 1 diabetes mellitus	10005606	血中インスリン異常	Blood insulin abnormal
10018209	妊娠糖尿病	Gestational diabetes	10005613	血中インスリン減少	Blood insulin decreased
10018429	耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	10005635	血中乳酸増加	Blood lactic acid increased
10018430	妊娠時の耐糖能障害	Glucose tolerance impaired in pregnancy	10005697	血液浸透圧上昇	Blood osmolality increased
10018478	尿中ブドウ糖陽性	Glucose urine present	10005839	血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased
10018473	糖尿	Glycosuria	10005895	ボデイ・マス・インデックス減少	Body mass index decreased
10018475	妊娠糖尿	Glycosuria during pregnancy	10005897	ボデイ・マス・インデックス増加	Body mass index increased
10018484	グリコヘモグロビン増加	Glycosylated haemoglobin increased	10065941	中心性肥満	Central obesity
10020635	高血糖	Hyperglycaemia	10010071	昏睡	Coma
10063554	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	10012174	脱水	Dehydration
10071394	高血糖性痙攣	Hyperglycaemic seizure	10012373	意識レベルの低下	Depressed level of consciousness
10071286	高血糖性意識消失	Hyperglycaemic unconsciousness	10018428	耐糖能低下	Glucose tolerance decreased
10056997	空腹時血中ブドウ糖不良	Impaired fasting glucose	10018433	ブドウ糖負荷試験異常	Glucose tolerance test abnormal
10022489	インスリン抵抗性	Insulin resistance	10020466	空腹	Hunger
10022490	インスリン抵抗性症候群	Insulin resistance syndrome	10020603	高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia
10022491	インスリン抵抗性糖尿病	Insulin resistant diabetes	10020603	高乳酸血症	Hyperlactacidaemia
10053247	インスリン必要2型糖尿病	Insulin-requiring type 2 diabetes mellitus	10062060	高脂血症	Hyperlipidaemia
10023379	ケトアシドーシス	Ketoacidosis	10020697	高浸透圧状態	Hyperosmolar state
10023388	ケトン尿	Ketonuria	10020710	過食	Hyperphagia
10023391	成人潜在性自己免疫性糖尿病	Latent autoimmune diabetes in adults	10020869	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia
10066389	代謝症候群	Metabolic syndrome	10020993	低血糖症	Hypoglycaemia
10052066	新生児糖尿病	Neonatal diabetes mellitus	10070070	低インスリン血症	Hypoinsulinaemia
10028933	糖尿病	Pancreatogenous diabetes	10052341	インスリン分泌障害	Impaired insulin secretion
10033660	1型糖尿病	Type 1 diabetes mellitus	10021654	食欲亢進	Increased appetite
10067584	2型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	10021664	インスリン必要量の増加	Increased insulin requirement
10067585	3型糖尿病	Type 3 diabetes mellitus	10022472	インスリン自己免疫症候群	Insulin autoimmune syndrome
10072659	尿中ケトン体陽性	Urine ketone body present	10022494	インスリン耐性試験異常	Insulin tolerance test abnormal
10057597			10023676	乳酸アシドーシス	Lactic acidosis
			10024592	脂質増加	Lipids increased
			10024855	意識消失	Loss of consciousness
			10027417	代謝性アシドーシス	Metabolic acidosis
			10029883	肥満	Obesity
			10033307	過体重	Overweight
			10036067	多飲症	Polydipsia
			10036142	多尿	Polyuria
			10041045	刺激反応遅滞	Slow response to stimuli
			10043458	口渇	Thirst
			10048828	過少体重	Underweight
			10045555	刺激無反応	Unresponsive to stimuli
			10047895	体重減少	Weight decreased
			10047899	体重増加	Weight increased

Table 3 Number of reports and the reporting odds ratio for impaired glucose tolerance by statins

Drug	Total	Case	ROR (95% CI)
FAERS	4,551,642	388,668	
PS+SS+C+I			
Atorvastatin	123,014	21,442	2.3 (2.3–2.4)
Rosuvastatin	61,776	8,846	1.8 (1.7–1.8)
Simvastatin	103,261	14,362	1.8 (1.8–1.9)
Pravastatin	30,118	4,405	1.8 (1.8–1.9)
Fluvastatin	4,276	694	2.1 (1.9–2.3)
Pitavastatin	256	36	1.8 (1.2–2.5)
PS+SS			
Atorvastatin	48,774	11,869	3.5 (3.4–3.6)
Rosuvastatin	35,973	5,199	1.8 (1.8–1.9)
Simvastatin	21,843	2,134	1.2 (1.1–1.2)
Pravastatin	5,287	549	1.2 (1.1–1.4)
Fluvastatin	1,371	157	1.4 (1.2–1.6)
Pitavastatin	100	11	1.3 (0.7–2.5)
PS			
Atorvastatin	37,042	7,718	2.9 (2.8–2.9)
Rosuvastatin	27,385	3,545	1.6 (1.5–1.7)
Simvastatin	14,944	1,121	0.9 (0.8–0.9)
Pravastatin	3,005	224	0.9 (0.8–1.0)
Fluvastatin	832	88	1.3 (1.0–1.6)
Pitavastatin	88	9	1.2 (0.6–2.4)
JADER	338,224	17,998	
Higiyouku *+Sougosayou **+Heiyouyaku ***			
Atorvastatin	8,306	606	1.4 (1.3–1.5)
Rosuvastatin	4,279	305	1.4 (1.2–1.5)
Simvastatin	1,513	135	1.7 (1.5–2.1)
Pravastatin	5,417	388	1.4 (1.2–1.5)
Fluvastatin	1,555	82	1.0 (0.8–1.2)
Pitavastatin	2,825	198	1.3 (1.2–1.6)
Higiyouku *			
Atorvastatin	2,185	122	19.1 (15.8–23.2)
Rosuvastatin	1,066	31	8.9 (6.2–12.8)
Simvastatin	287	11	11.7 (6.4–21.4)
Pravastatin	741	38	16.2 (11.7–22.6)
Fluvastatin	601	17	8.5 (5.3–14.0)
Pitavastatin	548	15	8.3 (4.9–13.9)

PS: primary suspect drug, SS: secondary suspect drug, C: concomitant, I: interaction. *Higiyouku: suspected drug in the JADER database. **Sougosayou: interaction in the JADER database. ***Heiyouyaku: concomitant drug in the JADER database.

287 件, 741 件, 601 件, および 548 件であった。そのなかで“SMQ: 高血糖／糖尿病の発症”の報告件数は、各々、122 件, 31 件, 11 件, 38 件, 17 件, および 15 件であった。各薬剤の ROR (95% CI) は各々, 19.1 (15.8–23.2), 8.9 (6.2–12.8), 11.7 (6.4–21.4), 16.2 (11.7–22.6), 8.5 (5.3–14.0), および 8.3 (4.9–13.9) であった (Table 3)。

JADER において、スタチン系薬剤の投薬から有害事象発現までの期間を求めた。被疑薬の

atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, および pitavastatin における有害事象発現までの期間の中央値は各々, 144 日, 35 日, 123 日, 308 日, 304 日, および 370 日であった (Table 4)。Weibull 分布を用いた有害事象－時間解析を行ったところ、Weibull 分布の形状パラメータ β (95% CI) は、被疑薬の atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, および pitavastatin において、各々, 0.76 (0.65–0.88), 0.61 (0.42–0.84), 0.60 (0.30–0.98), 0.56 (0.33–0.86), 0.80 (0.48–1.22), および 0.77 (0.44–1.23) であった (Table 5)。

考 察

スタチン系薬剤は現在多くの脂質異常症患者に血漿中 LDL を低下させる目的で処方されている。医療現場において、atorvastatin, rosuvastatin, および pitavastatin は血中 LDL-コレステロール阻害効果が比較的強いことから、ストロングスタチンと呼ばれる。¹⁴⁾ Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, および lovastatin のランダム化比較試験を用いたメタアナリシスから糖尿病発症リスクがわずかに増加する (オッズ比 1.09 (95%CI 1.02–1.17)) ことが報告されている。⁴⁾ スタチンの高用量と低用量を比較したメタアナリシス,⁵⁾ および男性の糖尿病未発症者をターゲットとした METSIM-cohort 研究¹⁵⁾ では、atorvastatin および simvastatin の投薬量が多いほど糖尿病発症リスクが高くなることが示されている。Rosuvastatin は大規模臨床試験 (JUPITER 試験) において、冠血管疾患リスクを減少させる一方で、糖尿病発症リスクを上昇させることが報告されている。¹⁶⁾ Atorvastatin は TNT (treating to new targets) 研究において糖尿病発症リスクを上昇させることが報告されている。¹⁷⁾ アイルランドの Health Service Executive が管理している Primary Care Reimbursement Service のデータベースを用いたコホート研究では、rosuvastatin, atorvastatin, および simvastatin が糖尿病発症リスクを上昇させるとされている。¹⁸⁾ Carter らによる 66 歳以上の糖尿病未発症者をターゲットとしたコホート研究では、pravastatin と比

Table 4 Medians of time-to-onset of impaired glucose tolerance in the JADER database

Drug	Number of reports	Average (day)	Median of time-to-onset (day)	Lower quartile of time-to-onset (day)	Upper quartile of time-to-onset (day)
Total	30872	329	63	11	322
Higiyaku*+Sougosayou**+Heiyouyaku***					
Atorvastatin	260	574	315	84	725
Rosuvastatin	106	531	225	42	721
Simvastatin	52	837	500	107	1231
Pravastatin	142	810	356	59	1002
Fluvastatin	50	643	338	105	963
Pitavastatin	85	671	380	145	1100
Higiyaku*					
Atorvastatin	93	329	144	56	476
Rosuvastatin	18	113	35	10	87
Simvastatin	6	723	123	85	247
Pravastatin	11	510	308	15	490
Fluvastatin	12	489	304	41	1007
Pitavastatin	10	577	370	50	1332

*Higiyaku: suspected drug in the JADER database. **Sougosayou: interaction in the JADER database. ***Heiyouyaku: concomitant drug in the JADER database.

Table 5 Weibull parameter for statin in the JADER database

Drug	$\alpha^{\dagger}$	(95% CI)	$\beta^{\dagger\dagger}$	(95% CI)
Total	164.80	(161.05 – 168.64)	0.51	(0.51 – 0.52)
Higiyaku*+Sougosayou**+Heiyouyaku***				
Atorvastatin	484.30	(407.85 – 573.20)	0.76	(0.69 – 0.83)
Rosuvastatin	398.79	(292.03 – 539.35)	0.66	(0.57 – 0.77)
Simvastatin	707.83	(474.52 – 1038.72)	0.75	(0.59 – 0.92)
Pravastatin	615.69	(472.48 – 796.73)	0.67	(0.58 – 0.76)
Fluvastatin	573.84	(394.18 – 822.14)	0.81	(0.65 – 1.00)
Pitavastatin	607.47	(459.13 – 796.59)	0.82	(0.69 – 0.97)
Higiyaku*				
Atorvastatin	276.64	(207.03 – 366.36)	0.76	(0.65 – 0.88)
Rosuvastatin	72.24	(30.34 – 163.98)	0.61	(0.42 – 0.84)
Simvastatin	422.20	(78.13 – 2078.26)	0.60	(0.30 – 0.98)
Pravastatin	317.94	(89.93 – 1034.01)	0.56	(0.33 – 0.86)
Fluvastatin	433.71	(185.44 – 956.16)	0.80	(0.48 – 1.22)
Pitavastatin	502.60	(188.13 – 1253.55)	0.77	(0.44 – 1.23)

*Higiyaku: suspected drug in the JADER database. **Sougosayou: interaction in the JADER database.

***Heiyouyaku: concomitant drug in the JADER database. $\dagger$ scale parameter, $\dagger\dagger$ shape parameter

較して atorvastatin, simvastatin, および rosuvastatin において糖尿病発症リスクが高いとされている。¹⁹⁾ スタチン系製剤と糖尿病発症リスクとの関連性は各調査研究により異なることから、今回、SRS による検討を着想した。

FAERS の PS では、atorvastatin, rosuvastatin, および fluvastatin の 95% CI 下限値が、JADER の被疑薬では全てのスタチン系製剤の ROR の 95% CI 下限値が 1 を超えており、臨床での注意深い有害事象モニタリングが必要と考えられる。FAERS

および JADER の情報を補完し合うことで海外と日本の有害事象の発現傾向の違いを把握でき、臨床現場に活用できるとしている。²⁰⁾ FAERS は世界最大の有害事象症例数が登録されていることから、有害事象の発現傾向の解析に適すると考えられる。FAERS および JADER において atorvastatin の ROR が最も高値を示し、95% CI の下限値は 1 を超えており糖尿病発症リスクとの関連性が示唆された。国内添付文書（atorvastatin (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultData>

SetPDF/800126_2189015F1023_1_30, 2015 年 10 月 30 日), rosuvastatin (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_2189017F1022_2_14, 2015 年 10 月 30 日), simvastatin (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170050_2189011F1025_2_09, 2015 年 10 月 30 日), pravastatin (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574_2189010C1032_2_07, 2015 年 10 月 30 日), pitavastatin (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/270072_2189016F1028_1_27, 2015 年 10 月 30 日) および fluvastatin (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300242_2189012F1020_3_11, 2015 年 10 月 30 日)) には, atorvastatin のみ高血糖 (0.1%未満), 糖尿病 (頻度不明) と記載されていることと矛盾しない. JADER と FAERS 間で, ROR あるいは報告割合が異なることが報告されている.²⁰⁻²²⁾ この理由は不明であるが, 殆ど日本国内からの報告である JADER と, 米国からの報告が 7 割を占める FAERS の地域性の違い (処方量の違い, 患者背景の違い, 日本と米国における医療保険制度の違い²³⁾ など) によるものかもしれない. Pravastatin (メバロチン) の ROR (95%CI) が, FAERS では 0.9 (0.8-1.0) であるのに対して, JADER では, atorvastatin に次いで 16.2 (11.7-22.6) と高値である理由は, 日本国内で特に pravastatin に係る副作用情報の注意喚起が十分になされていたことを反映している可能性も考えられる.

データクリーニングは SRS 解析の質の向上の重要なステップである. 一方, 有害事象データベースのなかに存在する重複報告は評価, 分析に影響を与えることが知られている. 我々は, FAERS では FDA の推奨方法に従い重複報告を取り除くデータクリーニングを行っている. JADER データベースには, 複数の医療機関, 製薬会社等からの重複報告が含まれている (<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>, 2015 年 10 月 30 日). PMDA は, WHO - Uppsala Monitoring Centre が提案している重複報告類似スコアによる重複報告検出手法を紹介している (<http://www.pmda.go.jp/files/000147997.pdf>, 2015 年 10 月 30 日).

しかし, PMDA ホームページから入手できる JADER データベースにはこの評価法に必要な重複報告の症例識別子 (<http://www.pmda.go.jp/files/000156802.pdf>, 2015 年 10 月 30 日) に関する情報が含まれておらず, 正確な重複報告の判別は困難であると考えられる. 本解析では重複除外を行っていないため, 重複報告が ROR の値に影響を与えている可能性が考えられた. 近年, 広岡ら^{24, 25)} は「医薬品情報テーブル」と「副作用テーブル」を比較して重複除去を行う手法を提案しており, この手法を用いることは今後の課題と考えられた.

JADER は国内での有害事象発現傾向の解析に適するのみならず, 薬剤ごとの有害事象発現時間データから Weibull 分布を用いた有害事象-時間解析に適応可能である. 投薬から有害事象発現までの期間は, rosuvastatin が最も短い期間 (中央値 = 35 日) となり, 次いで simvastatin (中央値 = 123 日), atorvastatin (中央値 = 144 日) が短かった. 近年 Weibull 分布が薬剤の有害事象発現時期プロファイルの検討に有用であることが報告されている.^{11, 13, 21, 22)} Weibull 分布を用いた有害事象-時間解析の結果, fluvastatin および pitavastatin を除く全てのスタチン系薬剤の形状パラメータ β の 95% 上限は < 1 となり ROR の結果と同様に有害事象との関連性を示唆していると考えられ, 有意に初期故障型¹³⁾ の薬剤であることが示唆された. これらの薬剤はほかの薬剤に比べ早期に有害事象を発症することから, 臨床現場での早期の有害事象モニタリングが重要と考えられた. 一方 fluvastatin および pitavastatin は, ROR の 95% 信頼区間下限値は 1 に近く, かつ耐糖能異常新規発症までの期間が長く β も 1 に近いことから糖尿病発症リスクとの関連は弱いことが示唆された. この結果は, FAERS の PS のみあるいは PS+SS で層別した解析結果 (Table 3) を支持した. FAERS の解析では, PS, SS など被疑薬を分類しない解析²⁶⁾ の報告が多いが, 今回の結果から, PS のみあるいは PS+SS のような層別を行う意義はあると考えられた. 時間-有害事象発現時期の解析は, 従来の SRS 分析で汎用されていた 4 分割表による不均衡分析とは異なるアプローチであり, 副作用の監視期間やどの時期に重点をおいたモニタリングが必要かなど, より具体的

な安全性監視対策の提供に役立つと考えられる。¹³⁾

SRS から得られた結果の解釈には、そのデータの限界を理解した十分な注意が払われなければならない。SRS は、発生頻度の分母となる直接的な情報（薬剤の使用人数や人年）が欠損しているため真のリスクの導出には推奨されていない。さらに、過少報告、安全性情報や市場の動向の影響を受けやすいといった報告バイアス、有害事象名あるいは薬剤名の誤入力、年齢および性別等の基本的な情報の欠損、遅発性の副作用の検出を見逃す可能性、背景での発生率が高い疾患を見逃す可能性などが知られている。^{6, 7)} 性別および年齢による影響を調整するため、サブセット解析²⁷⁾ やロジスティック回帰分析⁸⁾ 等を用いることは今後の課題である。FAERS は有害事象の報告国の情報を有することから、スタチン系薬剤の日本人と欧米人の投薬量の違い、インスリン分泌能の種差と糖尿病新規発症の関連性などの様々な因子を考慮した解析が課題である。糖尿病発症リスクとスタチン系薬剤の LDL-コレステロール阻害効果の関連については、ATP 産生経路、インスリン受容体の糖化作用の不活化、グルコース輸送体 GLUT4 の抑制などの種々の仮説が提唱されている。^{3, 28)} 今後、薬剤の薬物動態や薬理作用、人種や遺伝子の違い、地域的背景、年齢や合併症などの患者背景に関した検討が求められる。

一方、近年リアルワールドデータによる観察研究の結果は、主要評価項目についてランダム化比較試験に遜色ない傾向を示すという報告もなされている。²⁹⁾ SRS は臨床での医薬品使用実態を反映したリアルワールドデータであり、医薬品開発時の臨床試験からは得られない貴重なデータセットである。市販後の臨床における医薬品の使用法は複雑で、臨床試験とは異なり患者の背景因子は多様である。市販後の有害事象報告を解析することで医薬品安全管理に有用な情報を得ることができると考える。

本研究の一部は、JSPS 科研費 24390126 の助成で実施したものである。

利益相反

阿部純子（メディカルデータベース（株））

引用文献

- 1) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C, Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis, *Lancet*, 2008, **371**, 117-125.
- 2) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, *Lancet*, 2010, **376**, 1670-1681.
- 3) Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T, Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4) : implications in glycaemic control, *Diabetologia*, 2006, **49**, 1881-1892.
- 4) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I, Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials, *Lancet*, 2010, **375**, 735-742.
- 5) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK, Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis, *JAMA*, 2011, **305**, 2556-2564.
- 6) 森川 馨, 大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 2011, **129**, 1-26.
- 7) 藤田利治, 副作用評価におけるシグナル検出, 薬剤疫学, 2009, **14**, 27-36.
- 8) 梅津亮牙, 西端友里, 鈴木悠起也, 阿部純子, 原英彰, 永澤秀子, 紀ノ定保臣, 中村光浩, 日本国内の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたデータマイニングによる経口血糖降下薬と低血糖症との関連性の評価, 薬学雑誌, 2014,

- 134, 299-304.
- 9) 梅津亮冴, 阿部純子, 上田夏実, 加藤大和, 中山蓉子, 紀ノ定保臣, 中村光浩, 日本国内の有害事象自発報告データベースを用いた一般用医薬品の有害事象発生傾向の調査, 薬学雑誌, 2015, **135**, 991-1000.
 - 10) Kato Y, Umetsu R, Abe J, Ueda N, Nakayama Y, Kinoshita Y, Nakamura M, Hyperglycemic adverse events following antipsychotic drug administration in spontaneous adverse event reports, *J Pharm Health Care Sci*, 2015, **1**, 15.
 - 11) 羽根由基, 梅津亮冴, 上田夏実, 加藤大和, 中山蓉子, 松井利亘, 阿部純子, 紀ノ定保臣, 中村光浩, レニン-アンギオテンシン系阻害薬と血管浮腫との関連性の解析, 医療薬学, 2015, **41**, 556-564.
 - 12) 石黒智恵子, 中村 悟, 松井和浩, 医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務, 薬剤疫学, 2010, **15**, 23-30.
 - 13) 山田雅之, 半田 淳, 2. 自殺または糖尿病関連副作用における各種インターフェロン製剤間の発現時期プロファイルの比較, 薬剤疫学, 2014, **19**, 23-30.
 - 14) Saku K, Zhang B, Noda K, PATROL Trial Investigator, Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL) : the PATROL trial, *Circ J*, 2011, **75**, 1493-1505.
 - 15) Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M, Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort, *Diabetologia*, 2015, **58**, 1109-1117.
 - 16) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group, Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein, *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2195-2207.
 - 17) Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P, Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials, *J Am Coll Cardiol*, 2011, **57**, 1535-1545.
 - 18) Zaharan NL, Williams D, Bennett K, Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population, *Br J Clin Pharmacol*, 2013, **75**, 1118-1124.
 - 19) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM, Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study, *BMJ*, 2013, **346**, f2610.
 - 20) 冨瀬 諒, 細見光一, 朴ピナウル, 藤本麻依, 高田充隆, 分子標的抗がん剤によるB型肝炎, C型肝炎の解析 - 日米の有害事象自発報告データベースを用いて -, 医療薬学, 2014, **40**, 268-277.
 - 21) 松井利亘, 梅津亮冴, 加藤大和, 上田夏実, 阿部純子, 中山蓉子, 羽根由基, 紀ノ定保臣, 中村光浩, FAERSおよびJADERを用いた間質性肺炎に関する医薬品のシグナル検出, 医薬品情報学, 2015, **17**, 100-109.
 - 22) 笹岡沙也加, 松井利亘, 阿部純子, 梅津亮冴, 加藤大和, 上田夏実, 羽根由基, 元岡佑美, 畠平春奈, 紀ノ定保臣, 中村光浩, 有害事象自発報告データベース (JADERおよびFAERS) を用いた抗癌剤と手足症候群の検討, 薬学雑誌 (印刷中)
 - 23) 大西啓編著, “グローバル医薬品開発論”, 京都廣川書店, 東京, 2013, pp206-216.
 - 24) 広岡 禎, 山田雅之, PMDAの「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価—自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用— (2) PMDAの「医薬品副作用データベース」の活用, SASユーザー総会, 東京, 2012-8-1/3, SASユーザー総会論文集, 2012, 263-270.
 - 25) 永井純子, 植沢芳広, 加賀谷肇, 副作用データベースに基づくオキシコドンの副作用発現傾向の解析, *Palliative Care Research*, 2015, **10**, 161-168.
 - 26) Kadoyama K, Kuwahara A, Yamamori M, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y, Hypersensitivity reactions to anticancer agents: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, *AERS, J Exp Clin Cancer Res*, 2011, **30**, 93.
 - 27) Umetsu R, Abe J, Ueda N, Kato Y, Matsui T, Nakayama Y, Kinoshita Y, Nakamura M, Association between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy and Suicidality: Analysis of U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Data, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2015, **38**, 1689-1699.
 - 28) Chogtu B, Magazine R, Bairy KL, Statin use and risk of diabetes mellitus, *World J Diabetes*, 2015, **6**, 352-357.
 - 29) Dahabreh IJ, Kent DM, Can the learning health care system be educated with observational data? *JAMA*, 2014, **312**, 129-130.