JADER を用いた抗うつ薬による高血糖/糖尿病の発症の可能性に関する検討

向井潤一,^{*,a} 丸山沙季,^a 尾島勝也,^{b,c} 久保田理恵^a

Antidepressant Medication Use and Development of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus: A Japanese Adverse Drug Event Report Database Study

Junichi Mukai,^{*,a} Saki Maruyama,^a Katsuya Otori,^{b,c} and Rie Kubota^a

^aDivision of Clinical Pharmacy (Laboratory of Clinical Pharmacy Education) and Research and Education Center for Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University; 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan:

^bDivision of Clinical Pharmacy (Laboratory of Pharmacy Practice and Science IV) and Research and Education Center for Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University; 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan:

and ^cDepartment of Pharmacy, Kitasato University Medical Center; 6-100 Arai, Kitamoto, Saitama 364-8501, Japan.

(Received August 5, 2019; Accepted December 25, 2019)

Few studies have examined the relationship between the use of antidepressants and the onset of hyperglycemia and diabetes mellitus in Japan. We herein explored the possibility of this relationship using the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER). The present study included 20 individual antidepressants, consisting of 6 subclasses, which have been approved for use in Japan. We used Standardized MedDRA Queries 20000041 to extract patients who developed hyperglycemia/new onset diabetes mellitus (NODM) in JADER between April 2004 and September 2016. We calculated reporting odds ratios (RORs) with 95% confidence intervals (CI). We also calculated odds ratios defined as the ratio of odds of hyperglycemia/NODM to all other adverse drug events (ADEs) by the age cut-off group or sex in the cases of antidepressants. The lower limit of 95% CI of RORs for 13 antidepressants (imipramine, clomipramine, nortriptyline, amitriptyline, amoxapine, maprotiline, mianserin, sertraline, paroxetine, escitalopram, duloxetine, mirtazapine, and trazodone), which included all subclasses, exceeded 1. Younger age group was associated with hyperglycemia/NODM for 5 antidepressants (imipramine, amitriptyline, maprotiline, duloxetine, and trazodone), and female was associated with the ADEs for trazodone, although these results should be interpreted cautiously. Healthcare personnel need to be aware that the use of antidepressants may lead to hyperglycemia/NODM.

Key words—adverse drug event; spontaneous reporting system; antidepressant; diabetes mellitus; hyperglycemia; Japanese adverse drug event report

緒 言

日本うつ病学会のガイドラインでは、中等度及び重症例のうつ病患者には抗うつ薬の投与が推奨されている。また、抗うつ薬は、抗うつ薬自身が持つ多様な副作用の発症を最小限にするために単剤投与を基本とする薬剤である。そのため、実臨床では忍容性の面で優れている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) な

どの新規抗うつ薬がその治療の第1選択薬であり汎用されている。¹⁾ その一方、海外では、SSRIを含む抗うつ薬で高血糖又は糖尿病の発症に関連する報告が散見される。例えば、日本人1例を含む計17例の抗うつ薬と血糖変動に関する症例集積研究においてクロミプラミン、フルボキサミン、イミプラミン、ミアンセリンなど7種の薬剤で血糖上昇が報告されている。²⁾ また、英国での大規模データベースを用いたネステッドケースコントロール研究においても、三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant; TCA) 及びSSRIによる糖尿病の発症が示唆されている。³⁾ カナダでは、同デザインの研究で、妊娠期間中のアミトリプチリン又はベンラファキシンの使用による妊娠糖尿病の発症が示唆されている。⁴⁾ さらに、

^a北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床薬学大講座臨床薬学教育部門, ^b北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床薬学大講座薬物治療学IV, ^c北里大学メディカルセンター薬剤部

*e-mail: mukai11@kitasato-u.ac.jp

3 報のメタアナリシスを含む計 25 報のシステムティックレビューでは、抗うつ薬の使用と 2 型糖尿病の発症に関連があることが示唆されている。⁵⁾ コホート研究を含めた 20 報のメタアナリシス及びコホート研究と縦断研究を含めた 8 報のメタアナリシスでは、いずれも抗うつ薬による糖尿病の発症が報告されている。^{6,7)} 海外の自発報告データベースにおいても、同様に抗うつ薬による血糖上昇が報告されている。⁸⁾ このように抗うつ薬の使用による高血糖/糖尿病の発症が様々なエビデンスレベルで報告されているが、わが国では、抗うつ薬と高血糖/糖尿病の発症について検討した報告はまだ少なく、さらに調査が必要である。

医薬品の副作用のシグナルを検出するためには、有害事象に関する大規模なデータベースが有用であり、⁹⁾ わが国では、Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) が国内の有害事象の自発報告データベースとして独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) から公開されている。¹⁰⁾

以上より、本研究では、(1) わが国において、高血糖/糖尿病の発症が抗うつ薬の副作用のシグナルとして検出されるか、(2) 高血糖/糖尿病の発症が抗うつ薬による副作用であるなら、抗うつ薬使用後の高血糖/糖尿病の発症に年齢及び性別が影響する可能性があるかを検討するため、JADER を用いた分析を行った。

方 法

1. 対象 JADER (2004 年 4 月–2016 年 9 月) を使用した。Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version (MedDRA) 20.1 を用いて、「高血糖/糖尿病の発症」 standardized MedDRA queries (SMQ) 20000041 を高血糖/糖尿病の発症として定義した。調査時点では、SMQ 20000041 は preferred term (PT) 112 語で構成されていた。抗うつ薬 6 クラス 20 種類を対象とした。その内訳は TCA 8 剤 (イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリン、アミトリプチリン、アモキサピン、トリミプラミン、ロフェプラミン、ドスレピン)、四環系抗うつ薬 (tetracyclic antidepressant; TeCA) 3 剤 (マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン)、SSRI 4 剤 (フルボキサミン、セル

トラリン、パロキセチン、エスシタロプラム)、serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) 3 剤 (ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン)、noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) 1 剤 (ミルタザピン)、及びその他トラゾドンとした。

2. 解析用データテーブルの作成 JADER は症例一覧 (DEMO)、医薬品情報 (DRUG)、副作用情報 (REAC)、及び原疾患の 4 つのテーブルで構成されており、各テーブルは識別番号により紐づけされている。REAC テーブルでは、副作用等への医薬品の関与として被疑薬、併用薬、及び相互作用の 3 種類に分類されている。被疑薬は報告者が少なくとも関連の深い薬剤であると認識している可能性が高いこと、また、被疑薬 1 種類と被疑薬、併用薬、及び相互作用 3 種類との比較で報告オッズ比 (reporting odds ratio; ROR) の結果に差がないとの報告に基づき、¹¹⁾ 既報同様、^{12,13)} 本研究では、被疑薬のみを対象とした。

年齢及び性別の欠損を除去した DEMO テーブル、DRUG テーブルの被疑薬データ、及び REAC テーブルを結合し、重複を除去し、データの組み合わせ数としたテーブルを作成した。そして、このテーブルを症例数として算出したものをデータテーブル I とした (Fig. 1)。さらに、副作用のシグナルが検出された抗うつ薬を対象として、データテーブル II を作成した。

3. 統計解析 データテーブル I を用いて、ROR を算出し、抗うつ薬による高血糖/糖尿病の発症を評価した。⁹⁾ 高血糖/糖尿病の発症とその他の有害事象を対象とした 2×2 クロステーブルを用いて、対象薬剤それぞれについて ROR と 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) を算出した (Fig. 2)。さらに本研究では、報告された抗うつ薬の副作用 (疑い) 症例のプロファイルとして、高血糖/糖尿病の発症において年齢及び性別の分布に特徴があるかを検討するため、以下の方法を実施した。まず、列に高血糖/糖尿病の発症とその他の有害事象、行に年齢のカットオフ値による 2 群又は性別として 2×2 クロステーブルを作成した。なお、年齢については、10 歳未満を 0 歳、10 歳代を 10 歳などと変換して連続尺度とした後、ROC 曲線を作成しカットオフ値を求め、2 値データとして扱った。次に抗うつ

Fig. 1. Flowchart for Making Processed Data Table

	ADE for hyperglycemia/NODM	All other ADE	Total
Antidepressants	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
All other drugs	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
Total	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

Formula for calculating the reporting odds ratio (ROR):

$$\text{ROR} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

Formula for calculating the 95% confidence interval (CI):

$$95\% \text{ CI} = \exp \left[\log(\text{ROR}) \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}} \right]$$

Fig. 2. A 2×2 Cross-table and Formula for Calculating the Reporting Odds Ratio (ROR) with the 95% Confidence Interval

ADE: adverse drug event, NODM: new onset diabetes mellitus.

薬の高血糖/糖尿病の発症と年齢及び性別との関連性を直接比較するため、目的変数を各薬剤の高血糖/糖尿病の発症の有無、説明変数を年齢のカットオフ値による2群又は性別として単変量解析を行い、

オッズ比を算出した。副作用シグナル及び関連性の判定については、RORの検討では、95%CIの下限值が1を上回る場合とし、オッズ比による検討では、95%CIが1を含まない場合をそれぞれシグナルあ

り、関連性ありとした。すべての統計解析には、JMP 13.0.0 (SAS Institute Inc., Cary) を用いた。

結 果

1. ROR を用いたシグナル検出 症例数として算出した 394022 件を総報告件数 (n_{++}) とした。全報告数 430587 件の 91.5% であった (Figs. 1 and 2)。PT112 語では、高血糖/糖尿病の発症 (n_{+1}) の総報告数は症例数として 20704 件であった。

データテーブル I を用いて、解析対象薬剤の ROR を算出した。その結果、副作用のシグナルが検出された薬剤の ROR (95%CI) は、TCA では、イミプラミン 2.29 (1.52–3.44)、クロミプラミン 2.10 (1.46–3.03)、ノルトリプチリン 5.07 (2.42–10.63)、アミトリプチリン 2.61 (1.88–3.60)、及びアモキサピン 2.16 (1.55–3.01) の 5 剤、TeCA では、マプロチリン 2.49 (1.66–3.71) 及びミアンセリン 2.20 (1.52–3.17) の 2 剤、SSRI では、セルトラリン 1.90 (1.52–2.37)、パロキセチン 1.71 (1.48–1.98)、及びエスシタロプラム 1.69 (1.16–2.46) の 3 剤、SNRI では、デュロキセチン 1.80 (1.39–2.33) の 1 剤、NaSSA では、ミルタザピン 2.36 (1.91–2.92) の 1 剤、及びその他トラゾドン 2.52 (1.85–3.45) の計 13 剤で 6 クラスすべての抗うつ薬で副作用のシグナルが検出された。一方、副作用のシグナルが検出されなかった薬剤の ROR (95%CI) は、ドスレピン 1.80 (0.23–14.09)、フルボキサミン 1.28 (0.99–1.66)、ミルナシプラン 0.99 (0.66–1.49)、及びベンラファキシン 1.04 (0.42–2.55) で、NA はトリミプラミン、ロフェプラミン、及びセチプチリンであった (Table 1)。

2. オッズ比を用いた副作用症例プロファイルの検討 年齢について関連が認められた薬剤のオッズ比 (95%CI) は、TCA では、イミプラミン 40 歳未満 3.02 (1.31–6.93) 及びアミトリプチリン 30 歳未満 2.96 (1.44–6.09)、TeCA では、マプロチリン 50 歳未満 3.30 (1.44–7.53)、SNRI では、デュロキセチン 40 歳未満 1.91 (1.08–3.35)、及びその他トラゾドン 30 歳未満 2.44 (1.19–4.99) の計 5 剤であった。性別について関連が認められた薬剤はトラゾドン女性 3.29 (1.61–6.72) の 1 剤のみであった (Table 2)。

Table 1. ROR of Developing Hyperglycemia/NODM for Antidepressants Use

	Hyperglycemia/ NODM $n = 20704$	Non case $n = 373318$	ROR (95%CI)
TCA			
Imipramine	26	205	2.29 (1.52–3.44)
Clomipramine	32	275	2.10 (1.46–3.03)
Nortriptyline	9	32	5.07 (2.42–10.63)
Amitriptyline	42	291	2.61 (1.88–3.60)
Amoxapine	39	326	2.16 (1.55–3.01)
Trimipramine	0	4	NA
Lofepamine	0	4	NA
Dosulepin	1	10	1.80 (0.23–14.09)
TeCA			
Maprotiline	27	196	2.49 (1.66–3.71)
Mianserin	32	263	2.20 (1.52–3.17)
Setiptiline	0	27	NA
SSRI			
Fluvoxamine	62	874	1.28 (0.99–1.66)
Sertraline	87	829	1.90 (1.52–2.37)
Paroxetine	202	2138	1.71 (1.48–1.98)
Escitalopram	30	320	1.69 (1.16–2.46)
SNRI			
Milnacipran	24	437	0.99 (0.66–1.49)
Duloxetine	63	632	1.80 (1.39–2.33)
Venlafaxine	5	87	1.04 (0.42–2.55)
NaSSA			
Mirtazapine	96	736	2.36 (1.91–2.92)
Others			
Trazodone	45	322	2.52 (1.85–3.45)

ROR: reporting odds ratio, CI: confidence interval, NA: not available, NODM: new onset diabetes mellitus, TCA: tricyclic antidepressant, TeCA: tetracyclic antidepressant, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant.

考 察

本研究では、(1) わが国において、高血糖/糖尿病の発症が抗うつ薬の副作用のシグナルとして検出されるか、(2) 高血糖/糖尿病の発症が抗うつ薬による副作用であるなら、抗うつ薬使用後の高血糖/糖尿病の発症に年齢及び性別が影響する可能性があるかを検討するため、JADER を用いた分析を行った。その結果、すべてのクラスの抗うつ薬で高血糖/糖尿病の発症が副作用のシグナルとして検出された。また、オッズ比を用いた副作用症例プロファイルの検討において、一部の抗うつ薬で高血糖/糖尿病の発症と年齢及び性別が関連していた。

「高血糖/糖尿病の発症」(SMQ 20000041) を高

Table 2. Profile of Cases of Developing Hyperglycemia/NODM among the Suspected ADE Reports for Antidepressant Use

			Hyperglycemia/ NODM	Non case	Odds ratio (95% CI)
TCA					
Imipramine	Age (yr)	<40/≥40	13/13	51/154	3.02 (1.31–6.93)
	Sex	F/M	15/11	122/83	0.93 (0.41–2.12)
Clomipramine	Age (yr)	<20/≥20	1/31	38/237	0.20 (0.03–1.52)
	Sex	F/M	20/12	149/126	1.41 (0.66–3.00)
Nortriptyline	Age (yr)	<40/≥40	4/5	7/25	2.86 (0.60–13.59)
	Sex	F/M	3/6	11/21	0.95 (0.20–4.57)
Amitriptyline	Age (yr)	<30/≥30	14/28	42/249	2.96 (1.44–6.09)
	Sex	F/M	17/25	140/151	0.73 (0.38–1.42)
Amoxapine	Age (yr)	<40/≥40	17/22	123/203	1.28 (0.65–2.50)
	Sex	F/M	22/17	184/142	1.00 (0.51–1.95)
TeCA					
Maprotiline	Age (yr)	<50/≥50	16/11	60/136	3.30 (1.44–7.53)
	Sex	F/M	13/14	117/79	0.63 (0.28–1.41)
Mianserin	Age (yr)	<40/≥40	9/23	63/200	1.24 (0.55–2.82)
	Sex	F/M	17/15	143/120	0.95 (0.46–1.98)
SSRI					
Sertraline	Age (yr)	<40/≥40	35/52	268/561	1.41 (0.90–2.22)
	Sex	F/M	59/28	527/302	1.21 (0.75–1.93)
Paroxetine	Age (yr)	<40/≥40	58/144	699/1439	0.83 (0.60–1.14)
	Sex	F/M	122/80	1312/826	0.96 (0.71–1.29)
Escitalopram	Age (yr)	<40/≥40	10/20	78/242	1.55 (0.70–3.46)
	Sex	F/M	20/10	201/119	1.18 (0.54–2.61)
SNRI					
Duloxetine	Age (yr)	<40/≥40	20/43	124/508	1.91 (1.08–3.35)
	Sex	F/M	37/26	372/260	0.99 (0.59–1.68)
NaSSA					
Mirtazapine	Age (yr)	<40/≥40	26/70	194/542	1.04 (0.64–1.68)
	Sex	F/M	54/42	431/305	0.91 (0.59–1.40)
Other					
Trazodone	Age (yr)	<30/≥30	13/32	46/276	2.44 (1.19–4.99)
	Sex	F/M	34/11	156/166	3.29 (1.61–6.72)

ADE: adverse drug event, NODM: new onset diabetes mellitus, CI: confidence interval, TCA: tricyclic antidepressant, TeCA: tetracyclic antidepressant, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant.

血糖/糖尿病の発症と定義した ROR による検討では、TCA, TeCA, SSRI, SNRI, NaSSA, 及びトラゾドンのすべてのクラスの抗うつ薬で副作用のシグナルが検出された。JADER 上で報告数が少なく、ROR が計算できなかった 3 剤を除くと、この結果は抗うつ薬のクラスにかかわらず、約 8 割の抗うつ薬の使用で高血糖/糖尿病の発症と関連する可能性を示しており、その発症について注意する必要があると考えられた。

また、オッズ比を用いた副作用症例プロファイルの検討において、一部の抗うつ薬で高血糖/糖尿病

の発症と年齢が関連していたことから、抗うつ薬による高血糖/糖尿病の発症に年齢が関係する可能性があることが示された。年齢と高血糖/糖尿病の発症が関連していたのは、TCA では、イミプラミン 40 歳未満、及びアミトリプチリン 30 歳未満、TeCA では、マプロチリン 50 歳未満、SNRI では、デュロキセチン 40 歳未満、その他トラゾドン 30 歳未満であった。年齢では、いずれもカットオフの基準値が 50 歳未満となり、高齢者での高血糖/糖尿病の発症のシグナル検出については検討できなかった。しかしながら、抗うつ薬による高血糖/糖

尿病の発症のシグナルが検出された年代はいずれも 50 歳未満となり、比較的若年層でその関連が認められた。なお、この結果については、米国の大規模レセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究において、5 歳から 20 歳の若者による SNRI の使用で 2 型糖尿病の発症率が上昇するという報告を一部支持する。¹⁴⁾ また、JADER を用いた抗精神病薬の体重増加に関する検討では、60 歳未満が体重増加と関連することが示されている。その著者らはこの理由について若年者では、抗精神病薬の作用によるカロリー摂取量が多いためと考察している。¹²⁾ 本結果でも若年層との関連が示された。若年層はわが国のうつ病発症に関する 1 つの要因となっているため、¹⁵⁾ 若年層での抗うつ薬の頻繁な使用により高血糖/糖尿病の発症につながった可能性が考えられる。しかしながら、JADER には、「高血糖/糖尿病の発症」が報告される割合は他の有害事象が報告される割合に左右されるという最重要かつ調整不可能なバイアスが存在することを考慮しなければならない。例えば、若年者では、「高血糖/糖尿病の発症」以外の有害事象の報告が高齢者より相対的に少なかったため、オッズが高くなった可能性が考えられる。また、若年者では、高齢者と比較して副作用と無関係の高血糖/糖尿病の発症頻度は低いため、高血糖/糖尿病が発生した際にその事象が副作用と疑われ、報告される割合が高い可能性も考えられる。

高血糖/糖尿病の発症において性別の分布に特徴があるかをみた検討では、トラゾドンのみ女性と高血糖/糖尿病の発症の関連が認められた。われわれの知る限りでは、抗うつ薬による性別と高血糖/糖尿病の発症の関連性について検証したエビデンスレベルの高い報告は多く存在しない。Khoza *et al.* による 17 症例をまとめた症例集積研究では、²⁾ 高血糖の報告はおよそ 9 割で女性によるものであったが、その原因について考察されておらず、不明である。うつ病の発症と女性には関連があることはよく知られているが、¹⁶⁾ 性差があることによってバイアスが生じる可能性も考えられる。例えば、うつ病でトラゾドンを使用する女性患者が男性患者より相対的に多かった場合、女性での高血糖/糖尿病の発症の報告も相対的に多くなり、結果的に抗うつ薬を使用する女性でオッズが高くなった可能性も考えられる。

抗うつ薬が血糖を上昇させるメカニズムとして

は、オランザピンなどの非定型抗精神病薬と同様、¹⁷⁾ H_1 受容体及び $5-HT_{2c}$ 受容体など阻害作用が関連することが支持されている。^{8,18)} H_1 受容体及び $5-HT_{2c}$ 受容体の血糖上昇作用は直接的ではなく、2 次的にこれらの受容体を持つ食欲増進作用が体重増加をもたらし、その結果としてインスリン抵抗性が生じ、糖尿病発症につながるとする仮説である。^{8,19,20)} わが国では、オランザピンと糖尿病の発症をみた単施設での前後比較試験において、オランザピンは体重を増加させ、インスリン分泌を抑制する傾向があることが確認されている。²¹⁾ 特に TCA や TeCA などの古典的な抗うつ薬は食欲増進作用を持つ受容体への親和性が高いため、¹⁸⁾ 体重増加をもたらし、2 次的に血糖上昇作用を引き起こした可能性も考えられる。

JADER を用いた本研究結果では、抗うつ薬と高血糖/糖尿病の発症は関連する可能性があり、その要因として、性差や年齢が関連する可能性があることが示された。わが国では、自発的データベースを用いてこれらの関連性に注目した研究は少ないため、本結果については、抗うつ薬に関する今後検討すべき治療情報の 1 つとして活用されたい。本研究結果を解釈する上での注意点を述べる。JADER は副作用シグナルを検出することができる一方で、報告の対象は有害事象発症群のみとなっており、非発症群が存在しないために統計学的な問題が存在することである。²²⁾ その意味では、本研究では、1 段階目に抗うつ薬と高血糖/糖尿病の発症のシグナル検出について ROR を用い、2 段階目に各抗うつ薬と高血糖/糖尿病の発症について性別及び年齢を特徴づけるためにオッズ比を用いるという段階的な評価を試みたが、本結果が真の高血糖/糖尿病の発症やそれに関連する因子であるかどうかを判断することは難しい。また、JADER の主たる報告者は医師や製薬企業であり、話題性や販売時期等の市場動向の影響による報告バイアスが存在する。²²⁾ SNRI ベンラファキシンは 2015 年 11 月に薬価収載された比較的新しい薬剤であるため、本調査の時点では、有害事象の報告数が少なかったことが考えられ、JADER 上での十分な情報集積がされた上での解析結果が待たれるところである。なお、今回「高血糖/糖尿病の発症」の定義として SMQ を用いたが、その下位語である PT を用いる場合、研究者の裁量に

より自由に PT を選択できるため、PT の選び方によるバイアスが生じ、対象薬剤のシグナル検出に影響を与える可能性がある。また、糖尿病は 1 型と 2 型でその成因が大きく異なるが、²³⁾「高血糖/糖尿病の発症」を構成する PT112 語を対応する病型に完全に選別することは困難であったため、どの抗うつ薬がどちらの病型を発症させる可能性があるかについては、今後検討を重ねる必要がある。以上のことから、この結果は様々なバイアスがある前提で解釈されるべきであり、本解析結果を裏付けするためには、エビデンスレベルの高い研究が望まれ、その結果と合わせた上で高血糖/糖尿病の発症について勘案することが望ましい。

わが国では報告が少ない抗うつ薬使用による高血糖/糖尿病の発症の可能性について JADER を用いて検討した結果、抗うつ薬のどのクラスにおいても高血糖/糖尿病の発症が副作用のシグナルとして検出された。また、オッズ比を用いた副作用症例プロファイルの検討において、一部の抗うつ薬で高血糖/糖尿病の発症と年齢及び性別が関連していた。日常診療で抗うつ薬を対象患者に投与する際には、高血糖又は糖尿病を発症する可能性があることを考慮する必要がある。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Japanese Society of Mood Disorders. “Treatment Guideline II, Major Depressive Disorder 2016 ver. 2.”: <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/160731.pdf>, cited 27 September, 2019.
- 2) Khoza S., Barner J. C., *Int. J. Clin. Pharm.*, **33**, 484–492 (2011).
- 3) Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E., *Am. J. Psychiatry*, **166**, 591–598 (2009).
- 4) Dandjinou M., Sheehy O., Bérard A., *BMJ Open*, **9**, e025908 (2019).
- 5) Barnard K., Peveler R. C., Holt R. I., *Diabetes Care*, **36**, 3337–3345 (2013).
- 6) Bhattacharjee S., Bhattacharya R., Kelley G. A., Sambamoorthi U., *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **29**, 273–284 (2013).
- 7) Salvi V., Grua I., Cerveri G., Mencacci C., Barone-Adesi F., *PLoS One*, **12**, e0182088 (2017).
- 8) Derijks H. J., Meyboom R. H., Heerdink E. R., De Koning F. H., Janknegt R., Lindquist M., Egberts A. C., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **64**, 531–538 (2008).
- 9) Fujita T., *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **14**, 27–36 (2009).
- 10) Japanese Adverse Drug Event Report database: <http://www.info.pmda.go.jp/fukusa/youdb/CsvDownload.jsp>, cited 9 July, 2019.
- 11) Motooka Y., Umetsu R., Abe J., Ueda N., Kato Y., Hane Y., Matsui T., Sasaoka S., Hatahira H., Kinoshita Y., Nakamura M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **42**, 416–428 (2016).
- 12) Hata K., Hamada T., Suzuki K., Nishihara M., Katsumata T., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **51**, 411–415 (2015).
- 13) Kose E., Uno K., Hayashi H., *Yakugaku Zasshi*, **137**, 111–120 (2017).
- 14) Burcu M., Zito J. M., Safer D. J., Magder L. S., dosReis S., Shaya F. T., Rosenthal G. L., *JAMA Pediatrics*, **171**, 1200–1207 (2017).
- 15) Andrade L., Caraveo-Anduaga J. J., Berglund P., Bijl R. V., De Graaf R., Vollebergh W., Dragomirecka E., Kohn R., Keller M., Kessler R. C., Kawakami N., Kiliç C., Offord D., Ustun T. B., Wittchen H. U., *Int. J. Methods Psychiatr. Res.*, **12**, 3–21 (2003).
- 16) Weissman M. M., Klerman G. L., *Arch. Gen. Psychiatry*, **34**, 98–111 (1977).
- 17) Bymaster F. P., Calligaro D. O., Falcone J. F., Marsh R. D., Moore N. A., Tye N. C., Seeman P., Wong D. T., *Neuropsychopharmacology*, **14**, 87–96 (1996).
- 18) Derijks H. J., Heerdink E. R., Janknegt R., De Koning F. H., Olivier B., Loonen A. J. M., Egberts A. C., *Open Pharmacol. J.*, **2**, 54–62 (2008).
- 19) Salvi V., Mencacci C., Barone-Adesi F., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **26**, 1673–1677 (2016).
- 20) Nihalani N., Schwartz T. L., Siddiqui U. A., Megna J. L., *CNS Neurosci. Ther.*, **18**, 57–63 (2012).
- 21) Yoshizawa T., Yamada H., Horiuchi K., Nakahara M., Tani M., Takayama Y., Iwanamni A., Kato N., Hachisu M., Yamamoto T., Miura M., Nakano Y., *Showa*

-
- Univ. J. Med. Sci.*, **76**, 459–468 (2016).
- 22) Maeda R., *Jpn. J. Pharmacoevidemiol.*, **19**, 51–56 (2014).
- 23) Seino Y., Nanjo K., Tajima N., Kadowaki T., Kashiwagi A., Araki E., Ito C., Inagaki N., Iwamoto Y., Kasuga M., Hanafusa T., Hane-da M., Ueki K., *J. Jpn. Diabetes Soc.*, **55**, 485–504 (2012).