

# 一般用医薬品による副作用の特徴の統計的解析

2010SE123 水野怜奈

指導教員：松田真一

## 1 はじめに

私は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が副作用によるものと疑われる症例等に対して報告をすることを義務付けられていることを知り、その中で、一般用医薬品による副作用の関係性があるのか医薬品の種類で症例の比較があるのかを知りたいと思い研究をすることにした。

## 2 データについて

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の副作用が疑われる症例報告に関する情報の「医薬品副作用データベース」[4] から一般用医薬品の胃腸薬、解熱鎮痛剤、かぜ薬を絞り込み、解析を行った。薬の形状が違うものでも同じ成分で同じ医薬品名は、同一のデータとしてみなし、1969年から2013年のものを使用した。今回は、かぜ薬の一部の解析結果について述べる。

## 3 分析方法

分析方法として、副作用シグナルを検出するデータマイニング手法のRORとPRRを用いる。([5] 参照)

### 3.1 シグナル検出について

検出の元データから行に医薬品、列に副作用をとりその報告件数を度数として表を作成する。ここから、特定の医薬品とその他医薬品、特定の副作用とその他副作用からなる $2 \times 2$ 分割表を作成できる。表1に示す。

表1  $2 \times 2$  分割表のセル度数

	特定の副作用	その他副作用	合計
特定の医薬品	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{1+}$
その他医薬品	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{2+}$
合計	$n_{+1}$	$n_{+2}$	$n_{++}$

### 3.2 ROR について

RORは、通常のオッズ比を用いたもので、期待値を次のように計算する。

$$ROR = \frac{(n_{11}/n_{21})}{(n_{12}/n_{22})} \quad (1)$$

また、95%信頼区間は、

$$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}})}} \quad (2)$$

で表し、シグナルがある場合は、95%信頼区間の下限が1より大きい場合である。(五十嵐・佐條 [1] 参照)

### 3.3 PRR について

PRRは、医薬品ごとの報告割合の比を用いたもので、期待値を次のように計算する。(Evans, Waller and Davis[2] を参照)

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}} \quad (3)$$

また、以下の3つの条件を満たす場合を基準とする。

1.  $PRR \geq 2$

2.

$$\chi^2 = \frac{n_{++}(|n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}| - n_{++}/2)^2}{n_{1+}n_{2+}n_{+1}n_{+2}} \geq 4 \quad (4)$$

3.  $n_{11} \geq 3$

## 4 かぜ薬の解析結果

「医薬品副作用データベース」から一般用医薬品のかぜ薬を絞り込み、解析を行った。副作用「ステーブンス・ジョンソン症候群」と医薬品「パブロンゴールド錠(微粒も含む)」、「パブロンS錠」との組、副作用「急性汎発性発疹性膿疱症」と医薬品「ベンザブロックL錠」となった。

### 4.1 パブロンゴールド錠と

ステーブンス・ジョンソン症候群

#### 4.1.1 ROR の解析結果

「式(1), (2)」より、

$$ROR = 1.729$$

$$95\% CI = 0.589 \sim 2.553$$

よって、95%の信頼区間の下限が1よりも小さいため、シグナルがないと考えられる。

#### 4.1.2 PRR の解析結果

「式(3), (4)」より、

1.  $PRR = 1.609 \leq 2$

よって、PRRでもシグナルがないと考えられる。

### 4.2 パブロンS錠とステーブンス・ジョンソン症候群

#### 4.2.1 ROR の解析結果

$$ROR = 2.440$$

$$95\% CI = 0.643 \sim 3.248$$

よって、95%の信頼区間の下限が1よりも小さいため、シグナルがないと考えられる。

#### 4.2.2 PRR の解析結果

1.  $PRR = 2.131 \geq 2$

$$2. \chi^2 = 3.843 \leq 4$$

よって、PRR でもシグナルがないと考えられる。

### 4.3 ベンザブロック L 錠と急性汎発性発疹性膿疱症

#### 4.3.1 ROR の解析結果

$$ROR = 46.384$$

$$95\% \text{ CI} = 6.008 \sim 254.241$$

したがって、95% の信頼区間の下限が 1 よりも大きいため、シグナルがあると考えられる。

#### 4.3.2 PRR の解析結果

$$1. PRR = 37.875 \geq 2$$

$$2. \chi^2 = 29.462 \geq 4$$

$$3. n_{11} = 3 \geq 3$$

よって、基準を満たすためシグナルがあると考えられる。

#### 4.4 まとめ

まず、副作用で「スティーブンス・ジョンソン症候群」がでた医薬品について述べる。全体の副作用の報告件数が最も多かった「パブロンゴールド錠」では ROR・PRR ともにシグナルが検出されなかった。「パブロンゴールド錠」はピリン系と呼ばれる、投与すると薬物アレルギー反応を引き起こす薬剤であった。死亡例も報告されたため、ピリン系薬剤の使用が減っていった。また、「パブロンゴールド錠」は現在では販売が終了している。また、次いで多かった「パブロン S 錠」もシグナルが検出されなかった。そして、「ベンザブロック L 錠」と「急性汎発性発疹性膿疱症」は、ROR と PRR ともにシグナルが検出されたので、起こりやすいといえる。添付文書 [3] から副作用情報を調べると、「ベンザブロック L 錠」では「急性汎発性発疹性膿疱症」の副作用が出るということが記載されていなかった。よって、シグナル検出がされたことで新しい副作用の疑いを発見できた。

## 5 ROR・PRR のプログラミングについて

本研究では、手作業で ROR と PRR の解析を行った。手作業であると、特定の医薬品と特定の副作用を絞り込んでから  $2 \times 2$  の分割表を作成することはとても手間がかかった。そこで、簡単に解析を行えるよう自ら、R でプログラムを作成した。表計算ソフトでデータを集計し、そこから分割表を作成して R でデータを読み込む。これが元データとなる。解析で使用された一般用医薬品名、副作用名、元データを直接入力して計算結果を出すというプログラミングを作成した。

### 5.1 ROR のプログラミング結果について

シグナルがある場合もない場合も、上から ROR, 95% 信頼区間の下限, 95% 信頼区間の上限の計算結果が出力されてから、シグナルありなしを出力する。条件を満たさない場合は、エラー処理される。

```
> dif1("ガスター 10 (散も含む)", "肝障害", ityou)
[1] 6.514286
[1] 0.9350155
[1] 19.99399
[1] "シグナルなし"
```

### 5.2 PRR のプログラミング結果について

PRR は、 $n_{11}$  の値が 3 以上の場合に上から PRR,  $\chi^2$  の計算結果が出力され、PRR の値が 2 以上かつ  $\chi^2$  の値が 4 以上の条件から、シグナルありなしを判断し出力する。もし、 $n_{11}$  の値が 3 未満の場合ならば、シグナルなしと出力される。

```
> dif2("ガスター 10 (散も含む)", "肝障害", ityou)
[1] 4.063492
[1] 4.551397
[1] "シグナルあり"
> dif2("サクロン", "肝障害", ityou)
[1] "シグナルなし"
```

## 6 おわりに

シグナル検出して感じたことは、PRR のみの検出はあったが ROR のみの検出がなかったことだ。そこで、感度を調べたデータから ([6] 参照)、PRR は 46.2%、ROR は 55.4% と分かった。感度は高いほうがシグナルとして望ましいので、ROR のシグナルが出ることは医薬品と副作用の妥当性が評価できそうだ。かぜ薬では、シグナルを発見するのが難しかったが、副作用の添付文書に記載されていない副作用を発見できた。本研究では、一般用医薬品で絞り込んだため、相互作用については考慮していなかったもので、相互作用についても勉強したいと思う。

## 参考文献

- [1] 五十嵐中, 佐條麻里: 『「医療統計」わかりません!!』, 東京図書, 2010.
- [2] Evans, S. J. W., Waller, P. C. and Davis, S. : Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports, *pharmacoepidemiology and drug safety*, 10, 483-486, 2001.
- [3] タケダ薬品工業: ベンザブロック L 錠 添付文書, <http://takeda-kenko.jp/products/kaze/img/bb1t.pdf>, 2013.
- [4] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 副作用が疑われる症例報告に関する情報, [http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu\\_fukusayou\\_attention.html](http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)
- [5] 三菱総合研究所: データマイニング手法の検討を行うための支援業務報告書, 2005.
- [6] 三菱総合研究所: データマイニング手法の検討を行うための支援業務報告書, 2007.