第 2 期 医薬安全性研究会
第 12 回定例会 2013 年 6 月 1 日

PMDA 副作用データベースを用いた新たな解析

2) 重症薬疹を引き起こす薬剤に共通点はあるのか

澤田 克彦

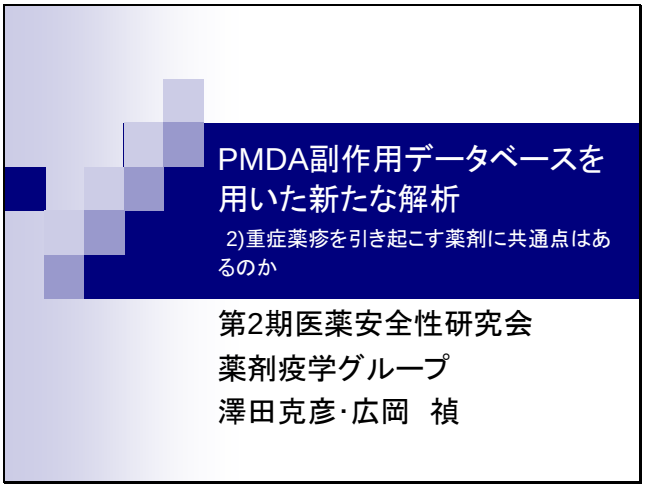
第 2 期医薬安全性研究会 薬剤疫学グループ

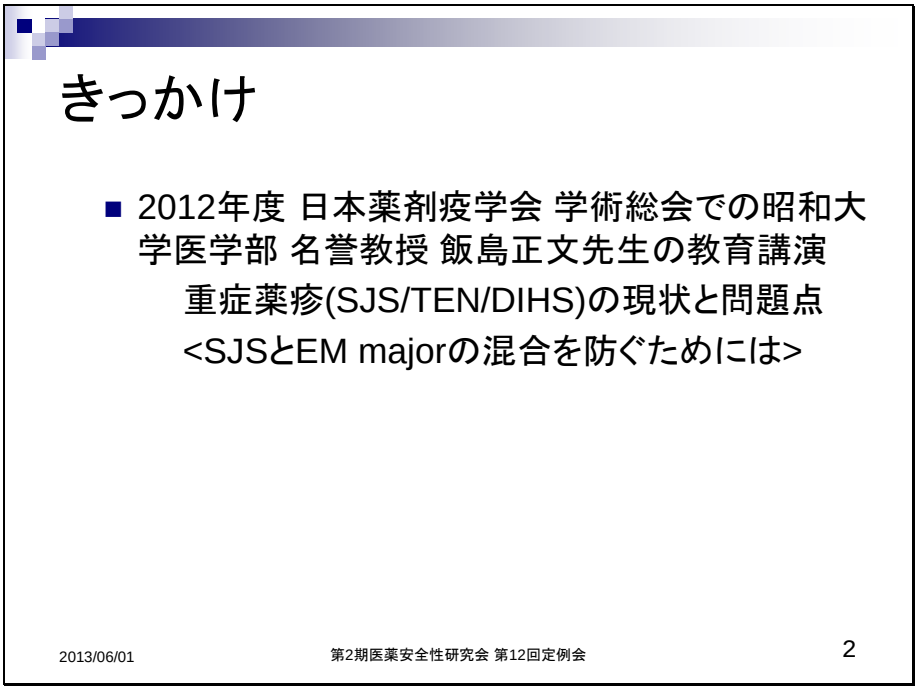
要約：第 18 回日本薬剤疫学会学術総会の教育講演において，昭和大名誉教授 飯島先生が Stevens-Jonson Syndrome（SJS），Toxic Epidermal Necrolysis（TEN）等の重症薬疹に関する近年の傾向と重症薬疹毎の臨床鑑別の重要性について解説された．その内容について，最近公開された PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database，略称；JADER）を用いて検討した．報告不均衡に基づくシグナル指標 ROR（Reporting Odds Ratio）の 95% 信頼区間推定により重症薬疹毎の被疑医薬品の傾向について分析した．また，生存時間分析手法を適用し，副作用発現時間の Weibull 分布形状パラメータ推定により重症薬疹毎の副作用発現時期の特徴を分析した．重症薬疹のうち，症状経過や被疑医薬品に特徴があるとされる Drug Induced Hypersensitivity Syndrome（DIHS）については，報告頻度に基づく被疑医薬品集計では臨床的に認知度の高い医薬品と一致する傾向であったが，その多くは他の重症薬疹でも高い頻度で報告されており，被疑薬のみから重症薬疹を鑑別する事は困難と考えられた．一方，ROR による評価では，DIHS の被疑薬として認知度の高い医薬品以外でも高値を示すものがあった．副作用発現時期については，DIHS が Weibull 分布形状パラメータ推定値で他の重症薬疹と異なる特徴を示すことが確認できたが，他の重症薬疹の間では違いが認められなかった．

キーワード：医薬品副作用データベース，JADER，重症薬疹，ROR，ワイブル分布形状パラメータ

目 次

1. 背景 ---------- 3
2. JADER のデータ ---------- 7
3. 検討 1：併発し，報告された他の副作用 ----------13
4. 検討 2：各重症薬疹で特徴的な薬剤の有無 ----------14
5. 検討 3：副作用発現時期の解析----------17
6. まとめ ----------21
7. Q & A ----------22
8. 参考資料 ----------23





本発表のきっかけとなったのは，2012 年度 第 18 回日本薬剤疫学会学術総会での教育講演である．昭和大学医学部名誉教授の飯島正文先生が Stevens-Jonson Syndrome（SJS），Toxic Epidermal Necrolysis（TEN）等の重症薬疹に関する近年の傾向と重症薬疹毎の臨床鑑別の重要性について解説されたものである．

重症薬疹

- 薬疹のうち生命予後を脅かす可能性が高い、失明など重篤な後遺症を遺しやすい、肝・腎・血液障害など重篤な臓器病変を合併するもの
  - SJS（Stevens-Johnson症候群）
  - TEN（Toxic epidermal necrolysis：中毒性表皮壊死症）
  - DIHS（ Drug induced hypersensitivity syndrome：薬剤過敏症症候群）
- 重症薬疹に臨床所見が似ているもの
  - EM major（Erythema multiforme major：重症多形紅斑）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 3

教育講演では生命予後を脅かす可能性が高い重篤な薬疹として SJS, TEN および DIHS, 更に, これらの重症薬疹に臨床所見が似ているものの, 予後が良い薬疹として EM major について早期の臨床鑑別の重要性とそのポイントが紹介された.

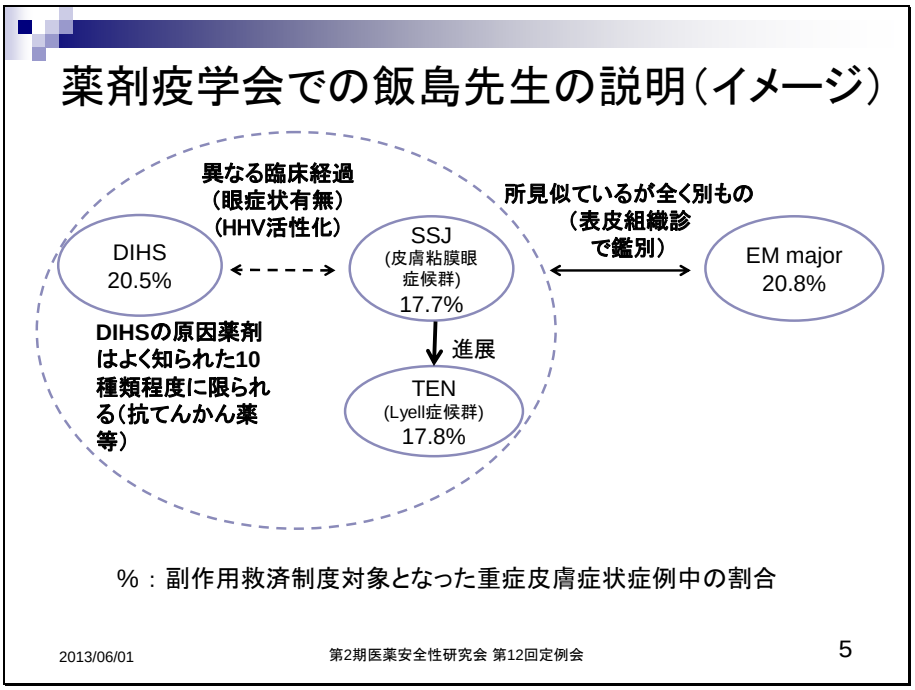
重症薬疹

TEN（Toxic epidermal necrolysis：中毒性表皮壊死症）

N Engl J Med 2005; 353: 19 より引用

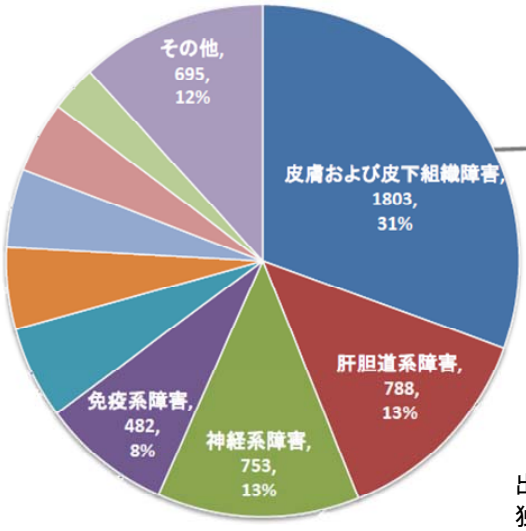
2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 4

重症薬疹の中でも最も予後の悪い TEN の臨床像を示す.
幸い, 写真の患者さんは集中治療が効を奏してその後回復された.



教育講演で紹介された重症薬疹の特徴と関係を模式的に表すとこのような図になると考えられる．破線で囲った三つの重症薬疹（SSJ，TEN，DIHS）に比較し，予後が良好な EM Major は SSJ や TEN に所見は似ているものの治療方針は全く異なり，早期の適切な鑑別が重要とのことである．また，DIHS については眼症状の有無や HHV の再活性化などが特徴であり，DIHS の原因薬剤は抗てんかん薬などの 10 薬剤にほぼ限定されるとの説明であった．

副作用による健康被害の器官別大分類別の内訳 (平成19年度～平成23年度)



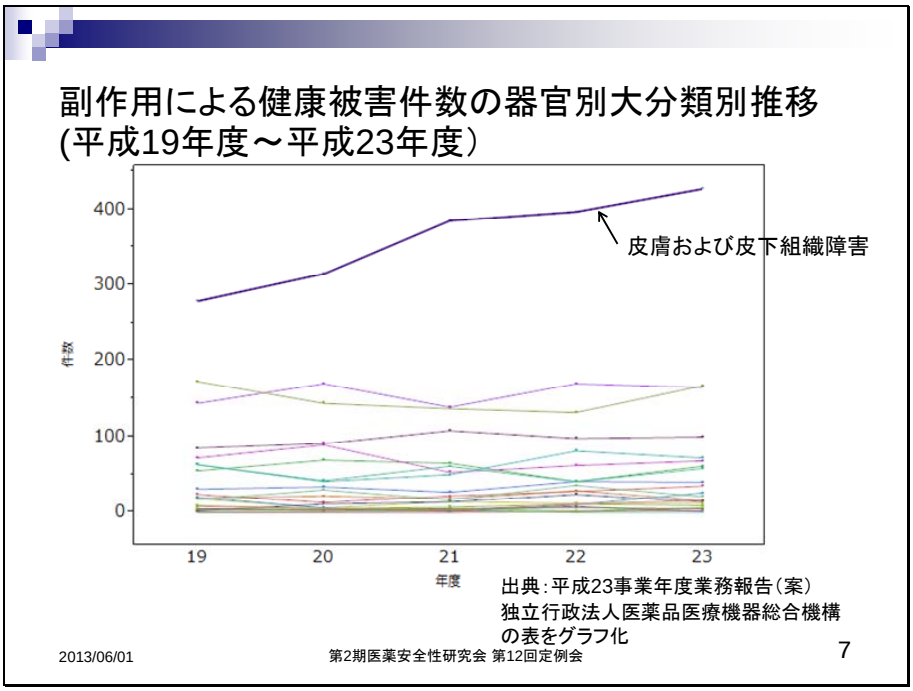
内訳(LLT)	比率
多形紅斑	20.8%
過敏症症候群	20.5%
中毒性表皮壊死融解症	17.8%
皮膚粘膜眼症候群	17.7%
その他	23.2%

原因薬の薬効小分類	比率
解熱鎮痛消炎剤	16.5%
抗てんかん剤	15.2%
主としてｸﾞﾗﾑ陽性･陰性菌に作用するもの	10.6%
消化性潰瘍用剤	6.6%
総合感冒剤	4.9%
痛風治療剤	4.7%
その他	41.5%

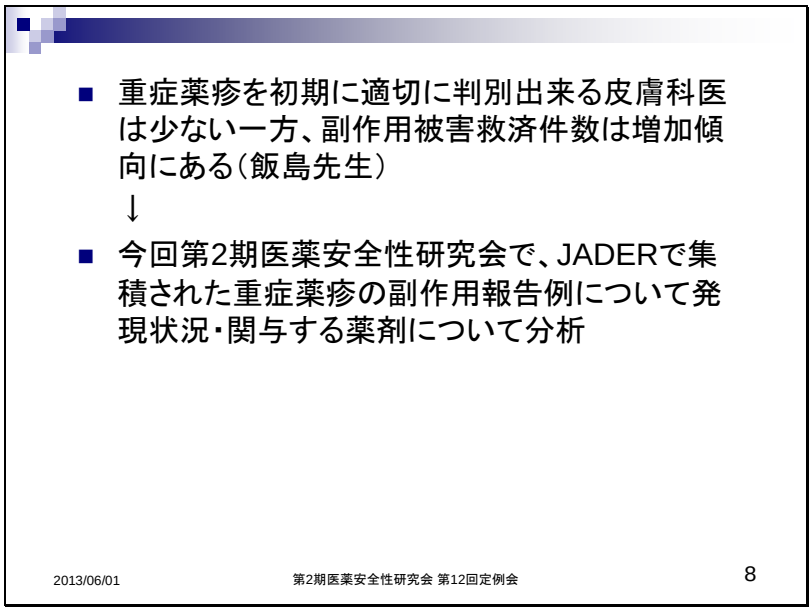
出典：平成23事業年度業務報告（案）
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 6

平成 23 年度の PMDA 事業報告（案）によると平成 19 年から平成 23 年の医薬品による副作用被害救済制度の対象となった健康被害のうち，皮膚および皮下組織障害の器官別大分類が最も多く，1803 件（全体の 31%）とされている．皮膚および皮下組織障害の副作用名の具体的な内訳，ならびに原因薬の内訳はパイチャートの右側表に示す通りである．



PMDA 事業報告書中の副作用による器官別大分類別健康被害件数を経年的に図示したものである．皮膚および皮下組織障害は年を追って健康被害件数が上昇していることが分かる．



飯島先生の教育講演内容を参考とし，実際に日本の医薬品副作用データベースに蓄積されている重症薬疹のデータがどのような特徴を有するのか，また，被疑薬として報告されている薬剤に共通点や特徴はあるのか確認する目的で JADER を分析した．

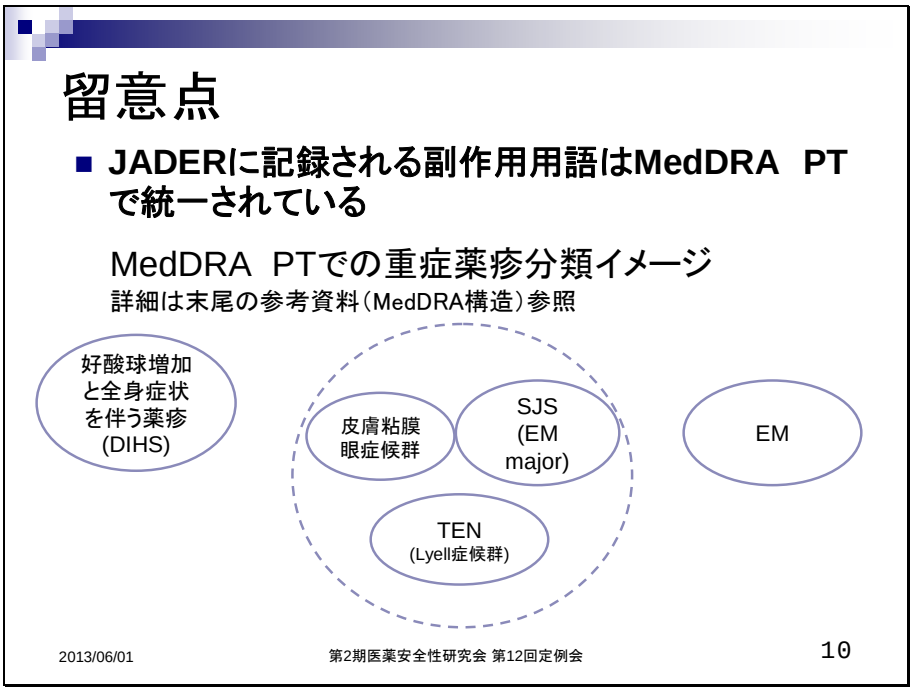
分析に使用したデータ

- JADER 2013年3月更新データをPMDAウェブサイト http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html よりダウンロードして入手

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 9

JADER のデータは記載したサイトから，利用規約に同意できる方はダウンロード可能である．

JADER のデータの詳細，ならびに解析に用いるデータの準備手順については，第 2 期医薬安全性研究会 第 11 回定例会の PMDA 副作用データベースの活用 1) PMDA の副作用データベースの紹介（山田 雅之）の公開資料を参照頂きたい．



JADER の副作用名は全て MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology）の PT （Preferred Term）用語で記録されているため，MedDRA での分類に依存する．
スライド #5 で飯島先生の教育講演内容に基づいた主な重症薬疹の特徴を模式的に示したが，MedDRA PT での分類では本図に示すような関係になる．DIHS については PT での分類はなく，LLT（Lower Level Term）として PT 用語「酸球増加と全身症状を伴う薬疹」に含まれる．また，EM major は LLT として PT 用語「スティーブンスジョンソン症候群（SJS）」に含まれる．EM については PT 用語として定義されている．SJS とほぼ同義とされる皮膚粘膜眼症候群は MedDRA では SJS とは別の PT として分類されている．
（本発表 スライド#28 以降に参考資料として該当の MedDRA 用語分類を記載している．）

留意点

今回の重症薬疹分類に使用したPT

- **SJS**
  - スティーブンス・ジョンソン症候群
  - 皮膚粘膜眼症候群
- **TEN**
  - 中毒性表皮壊死融解症
- **DIHS**
  - 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹
- **EM**
  - 多形紅斑
    （EM majorはPTがSJSとなるため含まず）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 11

MedDRA PT での薬疹の分類を勘案し，今回はスライドに示す 4 つの重症薬疹（SJS，TEN，DIHS，EM）を定義して JADER の分析を実施した．

報告件数（重複報告除く）

副作用	N		%
スティーブンス・ジョンソン症候群	2757	3416	35.9
皮膚粘膜眼症候群	659		
中毒性表皮壊死融解症(TEN)		1669	17.5
多形紅斑(EM)		2407	25.3
好酸球増加と全身症状を伴う薬疹(DIHS)		2024	21.3
Total		9516	100

（重複報告除いた全副作用報告件数　391,385）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 12

JADER の重症皮疹報告件数の頻度集計結果を示す．JADER では同一症例の同一副作用の重複報告があるため，重複はデータ成形の過程で除いている．合計 9,516 件の報告があった．

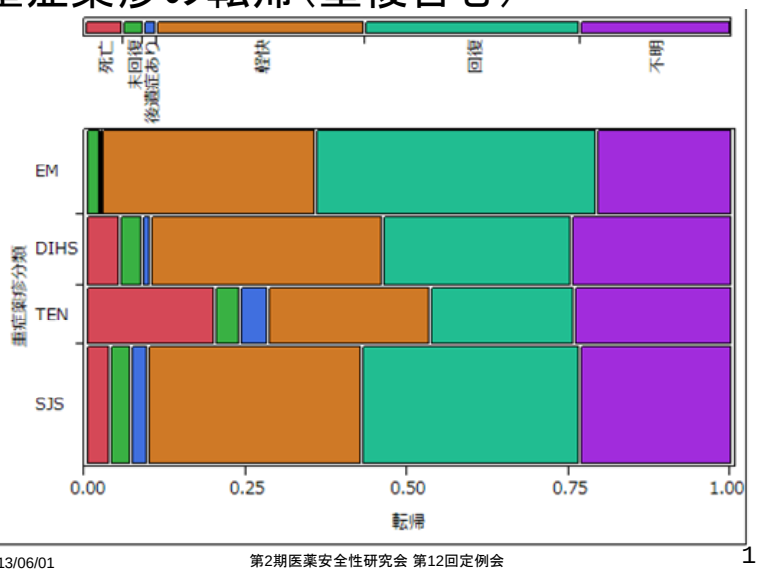
複数の重症薬疹報告例も一部ある

事象１	事象２	事象３	N
SJS	TEN		68
SJS	EM		33
SJS	DIHS		30
TEN	DIHS		18
DIHS	EM		13
TEN	EM		5
SJS	TEN	DIHS	1
SJS	TEN	EM	1

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 13

同一症例で複数の異なる重症薬疹が報告されている症例も含まれていたが，一般的な特徴を論じるには例数が少ないため，これらの症例のみに着目した詳細な分析は実施しなかった．

重症薬疹の転帰（重複含む）



2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 14

重症薬疹毎の転帰情報の集計結果を図示する．転帰は色別で示し，図の横軸は全体を 1 とした時の重症薬疹毎の各転帰の割合を示す．縦軸は重症薬疹の分類を示し，各幅は報告件数に比例したスケールで示されている．グラフ上部の転帰が色別に示されたバーは重症皮疹全体での転帰の割合に応じた幅で表示されている．死亡率については TEN が最も高いことが確認できる．

重症薬疹の転帰（重複含む）

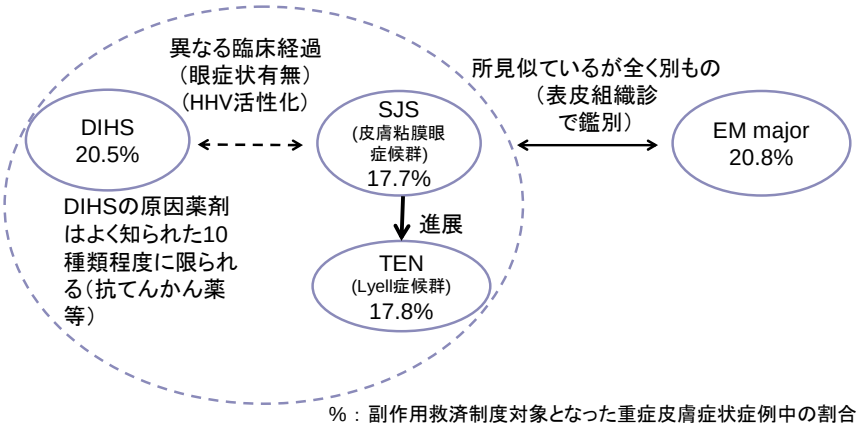
転帰

重症薬疹分類	度数 行%	死亡	未回復	後遺症あり	軽快	回復	不明	
	SJS	131 3.83	109 3.19	89 2.60	1135 33.17	1156 33.78	802 23.44	3422
	TEN	335 20.01	64 3.82	75 4.48	420 25.09	373 22.28	407 24.31	1674
	DIHS	109 5.35	70 3.44	25 1.23	732 35.95	595 29.22	505 24.80	2036
	EM	3 0.12	51 2.09	9 0.37	803 32.98	1060 43.53	509 20.90	2435
		578	294	198	3090	3184	2223	9567

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 15

同じく重症薬疹毎の転帰情報の集計表を示す．TEN の死亡率は 20%であった．

重症薬疹を初期に適切に判別出来る皮膚科医は少ない一方、副作用被害救済件数は増加傾向にある（飯島先生）



%：副作用救済制度対象となった重症皮膚症状症例中の割合

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 16

スライド #5 と同じ模式図を再度示す．

SJS，TEN と DIHS や EM との鑑別に有用な特徴を JADER から見いだすことはできるだろうか．

重症薬疹を特徴付ける情報がJADERに含まれているかにつき、分析・検討した

- 検討1：併発し、報告された他の副作用
- 検討2：各重症薬疹で特徴的な薬剤の有無
- 検討3：副作用発現時期の解析

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 17

検討 1 では各重症薬疹の報告症例で併発して報告されている副作用について，報告頻度集計を集計し併発する副作用に特徴があるか分析した.

検討 2 では報告不均衡に基づき副作用と薬剤に関わるシグナル指標値の一つである ROR を用い，各重症薬疹で高い ROR 値を示す薬剤の特徴を分析した.

検討 3 では生存時間解析の手法を適用し，副作用発現時期に Weibull 分布を当てはめた時の分布形状パラメータ推定値により各重症薬疹の発現の時間的傾向に特徴があるか分析した.

検討1：重症皮疹報告症例に併発し、報告された副作用（相対的報告頻度が高いもの）

重症皮疹報告症例に併発した副作用名	報告数		%		%比
	DIHS N=2024	DIHS以外 N=7492	DIHS	DIHS以外	
１型糖尿病	26	1	1.28	0.01	96.2
ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性	25	1	1.24	0.01	92.5
リンパ球形態異常	12	1	0.59	0.01	44.4
血中免疫グロブリンG減少	5	1	0.25	0.01	18.5
ヒトヘルペスウイルス６感染	18	4	0.89	0.05	16.7
ギラン・バレー症候群	4	1	0.2	0.01	14.8
肝機能検査異常	4	1	0.2	0.01	14.8
白血球増加症	8	2	0.4	0.03	14.8

重症皮疹報告症例に併発した副作用名	報告数		%		%比
	EM N=2407	EM以外 N=7109	EM	EM以外	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23	2	0.96	0.03	34
血管浮腫	3	1	0.12	0.01	8.9
アナフィラキシー反応	4	2	0.17	0.03	5.9
高血圧	4	2	0.17	0.03	5.9
注射部位疼痛	2	1	0.08	0.01	5.9
点状出血	4	2	0.17	0.03	5.9
悪寒	3	2	0.12	0.03	4.4

2013/06/01　第2期医薬安全性研究会 第12回定例会　18

飯島先生の講演で，SJS/TEN との臨床鑑別が重要であるとされた DIHS や EM について，該当副作用の報告症例での併発副作用のうち，DIHS あるいは EM 以外の重症薬疹での併発報告に大きな相違が見られた副作用を示す．DIHS の臨床像の特徴としては HHV の再活性化が知られているが，JADER データでは DIHS での「ヒトヘルペスウイルス 6 血液学的検査陽性」の併発が DIHS 以外の薬疹での報告比率に比べて 92.5 倍（25/2024 対 1/7492）であった．1 型糖尿病の報告率も DHIS で 96.2 倍と高かった．一方，EM については「手掌・足底発赤知覚不全症候群」の報告が件数，EM 以外の薬疹に対する報告比共に高くなっていた．

検討2：各重症薬疹で特徴的な薬剤の有無

薬剤性過敏症症候群(DIHS)の原因薬剤は特徴的である事が認識されている

・・・原因と考えられる医薬品は比較的限られており、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド（抗てんかん薬）、アロプリノール（痛風治療薬）、サラゾスルファピリジン（サルファ剤）、ジアフェニルスルホン（抗ハンセン病薬・皮膚疾患治療薬）、メキシレチン（不整脈治療薬）、ミノサイクリン（抗生物質）など

出典：厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル - 薬剤性過敏症症候群 - 平成19年6月　より引用

2013/06/01　第2期医薬安全性研究会 第12回定例会　19

DIHS では原因となる薬剤が比較的限られているとされているが，JADER で DIHS の原因薬剤（被疑薬）として報告されている薬剤はどうであろうか．検討 2 では報告不均衡に基づく統計学的なシグナル指標値 ROR を利用して重症薬疹毎に全被疑薬のシグナルを評価した．ROR の具体的な理論背景と解析手順については，第 2 期医薬安全性研究会 第 11 回定例会の PMDA 副作用データベースの活用 2) PMDA 副作用データベースを用いたシグナル検出（須々田 寛）の公開資料を参照頂きたい．

検討2-1：各重症薬疹で特徴的な薬剤の有無（報告件数）

表：JADERの各重症薬疹での報告薬剤　報告件数ランク

Rank	SJS	Case	TEN	Case	DIHS	Case	EM	Case
1	アロプリノール	297	アセトアミノフェン	168	カルバマゼピン	697	ソラフェニブトシル酸塩	277
2	ロキソプロフェンナトリウム水	288	アロプリノール	156	アロプリノール	316	アモキシシリン水和物	140
3	カルバマゼピン	273	ロキソプロフェンナトリウム水	151	フェニトイン	162	カルバマゼピン	121
4	アセトアミノフェン	191	ジクロフェナクナトリウム	117	フェノバルビタール	131	リバビリン	117
5	ラモトリギン	174	ファモチジン	110	ゾニサミド	127	クラリスロマイシン	113
6	クラリスロマイシン	164	レボフロキサシン水和物	95	ラモトリギン	124	セレコキシブ	106
7	総合感冒剤（一般薬）	162	総合感冒剤（一般薬）	84	サラゾスルファピリジン	120	テラプレビル	105
8	非ピリン系感冒剤（４）	126	非ピリン系感冒剤（４）	82	メキシレチン塩酸塩	120	ペグインターフェロン　アル	103
9	カルボシステイン	125	ランソプラゾール	78	バルプロ酸ナトリウム	111	イトラコナゾール	84
10	セフカペン　ピボキシル塩酸塩	124	アスピリン	70	アセトアミノフェン	42	ロキソプロフェンナトリウム	78
11	ジクロフェナクナトリウム	117	バンコマイシン塩酸塩	67	フェニトインナトリウム	35	アロプリノール	75
12	レボフロキサシン水和物	108	メロペネム水和物	67	ミノサイクリン塩酸塩	33	ラモトリギン	74
13	ゾニサミド	95	バルプロ酸ナトリウム	64	クロルプロマジン・プロメタジン	32	ランソプラゾール	65
14	フェニトイン	95	カルバマゼピン	63	スルファメトキサゾール・トリメ	31	アセトアミノフェン	50
15	ランソプラゾール	94	フロセミド	61	ジアゼパム	30	テルビナフィン塩酸塩	41
16	ファモチジン	81	フェノバルビタール	57	ミダゾラム	30	総合感冒剤（一般薬）	41
17	アモキシシリン水和物	80	カルボシステイン	53	フロセミド	29	カルボシステイン	39
18	解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	78	スルファメトキサゾール・トリ	53	ロキソプロフェンナトリウム水和	28	セフカペン　ピボキシル塩酸	39
19	フェノバルビタール	69	セフジニル	53	ファモチジン	25	ランソプラゾール・アモキシ	39
20	バルプロ酸ナトリウム	68	解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	51	フェノバルビタールナトリウム	25	アモキシシリン水和物・クラ	36

注：比較的特徴的とされるDIHSでの報告薬剤上位10薬剤を色付けで示す

2013/06/01　第2期医薬安全性研究会 第12回定例会　20

この表は ROR ではなく，報告件数で頻度の高い薬剤（被疑薬）を重症薬疹毎に示したものである．DIHS で被疑薬として報告頻度の高い上位 10 薬剤を色つきで示した．これらの薬剤はスライド#19 に示した DIHS の原因薬剤とほぼ一致する内容であったが，そのうち多くは他の薬疹の報告頻度上位の薬剤にも見受けられ，これらの薬剤は DHIS のみに特徴的な原因薬剤とは言えないようであった．

検討2-2：各重症薬疹で特徴的な被疑薬の有無（シグナル指標）

表：JADERの各重症薬疹での報告薬剤シグナル指標ROR 95%CI下限値ランク

Rank	SJS	Case	ROR 95% LCL	TEN	Case	ROR 95% LCL	DIHS	Case	ROR 95% LCL	EM	Case	ROR 95% LCL
1	ジアスターゼ・生薬配合剤	6	54.0	スルファジメトキシン	3	45.8	カゼイ菌製剤	13	71.4	トリペノシド	10	52.5
2	ロキタマイシン	5	29.9	ビフィズス菌製剤（５）	2	20.6	メキシレチン塩酸塩	120	54.4	耳鼻科用剤	2	28.2
3	ビオヂアスターゼ２０００酉	2	16.2	スルピリン水和物	23	17.5	パンテノール	14	47.1	アルミノプロフェン	2	21.9
4	ビタミンＢ１剤（一般薬）	3	15.0	パンテノール	7	13.4	グルコン酸カルシウム水和物	15	44.0	アモキシシリン水和物・クラ	36	20.7
5	セフチブテン水和物	4	14.9	総合感冒剤	16	13.4	アンピシリン	2	31.3	アモキシシリン水和物	140	17.2
6	総合感冒剤（一般薬）	162	13.1	ロルメタゼパム	16	12.8	トリクロホスナトリウム	15	28.1	イブリフラボン	3	17.2
7	ｄｌ－イソプレナリン塩酸塩	2	12.5	カンレノ酸カリウム	6	12.6	塩酸エピネフリン	2	24.3	ピオチン	2	14.2
8	オキシテトラサイクリン塩酸	2	12.5	ノルフロキサシン	9	12.1	カルバマゼピン	697	23.4	フルジアゼパム	2	14.2
9	アリメマジン酒石酸塩	4	12.2	アセトアミノフェン	168	11.8	フェノバルビタールナトリウ.	25	23.1	フルタゾラム	4	13.8
10	桜皮エキス	5	11.5	プロベネシド	4	11.6	フェノバルビタール	131	22.1	鎮暈剤（一般薬）	2	12.1
11	β－ガラクトシダーゼ（ペニ	3	11.1	モフェゾラク	3	11.2	当帰四逆加呉茱萸生姜湯	5	19.8	ツロブテロール塩酸塩	9	11.8
12	解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	78	10.6	ポリミキシンＢ硫酸塩	5	10.5	フェニトイン	162	18.2	耐性乳酸菌製剤（３）	13	11.6
13	非ピリン系感冒剤（２）	18	10.1	解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	51	10.3	ゾニサミド	127	18.0	ランソプラゾール・アモキシ	39	11.5
14	シアナミド	21	10.0	ブラゼパム	2	9.9	濃グリセリン・果糖	15	15.2	クロルフェネシンカルバミン	8	10.2
15	セフィキシム水和物	8	10.0	アスコルビン酸	6	9.8	アロプリノール	316	14.9	クロルジアゼポキシド	5	10.1
16	ミグレニン	2	9.9	総合感冒剤（一般薬）	84	9.7	エトトイン	2	13.4	酪酸菌製剤	9	10.0
17	チベピジンヒベンズ酸塩	38	9.6	シメチジン	24	9.5	サラゾスルファピリジン	120	12.4	インターロイキン２	1	9.7
18	アフロクアロン	6	9.5	アセチルキタサマイシン	1	9.2	フェニトインナトリウム	35	12.2	クロルヘキシジン塩酸塩	1	9.7
19	セフテラム　ピボキシル	25	9.4	エスタックＫ	1	9.2	アドレナリン	12	12.0	サリチル酸メチル・グリチル	1	9.7
20	セフポドキシム　プロキセチ	29	9.1	その他のビタミン剤	1	9.2	レボフロキサシン	1	10.8	チロキサポール	1	9.7

注：報告件数(Case)が2件以下のものはグレーで示した

2013/06/01　第2期医薬安全性研究会 第12回定例会　21

一方，この表は重症薬疹毎に，ROR の 95%信頼区間下限値の高い順に上位 20 の薬剤を示したものである．JADER 全体での報告件数が少ない薬剤の場合は少数例の薬疹報告で高いROR 値が算出される場合があるため（擬陽性），報告件数が 2 件以下の薬剤は灰色で塗りつぶしている．

前スライド #20 の薬剤とはだいぶ違った薬剤が ROR95%信頼区間下限値の上位に現れている．

ROR が高値を示す医薬品については，使用理由や報告件数等も勘案して慎重に解釈する必要があると考える．また，ROR の経時的な変化を追跡することもこれらの医薬品のリスクを今後見極める上で必要と考えられる．

検討3：副作用発現時期の解析

■留意点

- 副作用発現時期（日）＝副作用発現日-薬剤投与開始日+1
- 解析対象薬剤はJADERで「被疑薬」、「相互作用」に分類されているもの（「併用薬」は除外）
- 副作用、薬剤とも「発現日」「開始日」日付空欄のデータは削除し、文字列ソートをかけ、同一症例で報告重複するものを除き、各々「初発日」、「初回投与日」のみを解析に使用した
- 生存時間分析の解析手法は山田さん・半田さんのセッションの発表内容に準じる

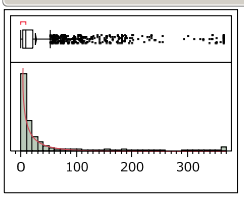
2013/06/01　第2期医薬安全性研究会 第12回定例会　22

最後に，生存時間解析の手法を適用し，副作用発現時期に Weibull 分布を当てはめた時の分布形状パラメータ推定値により各重症薬疹の発現の時間的傾向に特徴があるか分析した．解析上の留意点について簡単に記載しているが，より詳細は本第 12 回定例会の山田氏の公開資料，ならびに第 11 回定例会の PMDA 副作用データベースの活用 3) 副作用発現までの発現パターンによる分類－日数データについての利用 -（広岡 禎）の公開資料を参照頂きたい．

検討3:副作用発現時期の解析(SJS,TEN)

一変量の分布 SJS=SJS

発現日数



閾値つきWeibull(20.4339,0.68153,0)

分位点

100.0%	最大値	365
99.5%		365
97.5%		228.725
90.0%		46
75.0%	4分位点	22
50.0%	中央値	9
25.0%	4分位点	2
10.0%		0
2.5%		0
0.5%		0
0.0%	最小値	0

モーメント

平均	25.724513
標準偏差	59.660026
平均の標準誤差	0.8167244
平均の上側95%信頼限界	27.325626
平均の下側95%信頼限界	24.123399
N	5336

3パラメータWeibullのあてはめ

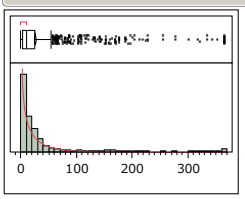
パラメータ推定値

種類	パラメータ	推定値	下側95%信頼限界	上側95%信頼限界
尺度	α	20.433854	19.54658	21.35783
形状	β	0.6815278	0.6679472	0.6952046
閾値	θ	0		

(-2)*対数尤度 = 39669.2560761671

一変量の分布 TEN=TEN

発現日数



閾値つきWeibull(21.4293,0.74967,0)

分位点

100.0%	最大値	365
99.5%		365
97.5%		169.55
90.0%		45
75.0%	4分位点	24
50.0%	中央値	11
25.0%	4分位点	3
10.0%		1
2.5%		0
0.5%		0
0.0%	最小値	0

モーメント

平均	24.496721
標準偏差	50.459553
平均の標準誤差	0.9374954
平均の上側95%信頼限界	26.334946
平均の下側95%信頼限界	22.658495
N	2897

3パラメータWeibullのあてはめ

パラメータ推定値

種類	パラメータ	推定値	下側95%信頼限界	上側95%信頼限界
尺度	α	21.429278	20.302924	22.612024
形状	β	0.749668	0.7295663	0.7808586
閾値	θ	0		

(-2)*対数尤度 = 22210.1098340964

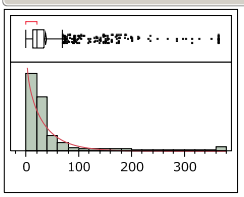
2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 23

SJS および TEN 発現時間データの Weibull 分布への当てはめ結果を示す. 分布の形状パラメータ(β)についてはいずれも 95%信頼区間上限が 1 を下回っており, 初期故障型に分類されるものであった.

検討3:副作用発現時期の解析(DIHS,EM)

一変量の分布 DIHS=DIHS

発現日数



閾値つきWeibull(35.8941,0.92583,0)

分位点

100.0%	最大値	365
99.5%		365
97.5%		212.85
90.0%		63
75.0%	4分位点	35
50.0%	中央値	21
25.0%	4分位点	13
10.0%		4
2.5%		0
0.5%		0
0.0%	最小値	0

モーメント

平均	36.386537
標準偏差	57.752646
平均の標準誤差	1.188316
平均の上側95%信頼限界	38.716788
平均の下側95%信頼限界	34.056286
N	2362

3パラメータWeibullのあてはめ

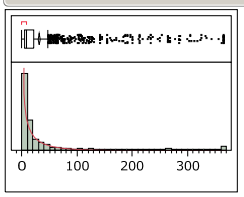
パラメータ推定値

種類	パラメータ	推定値	下側95%信頼限界	上側95%信頼限界
尺度	α	35.894054	34.242127	37.617227
形状	β	0.9258251	0.8999938	0.9574971
閾値	θ	0		

(-2)*対数尤度 = 21137.9760026941

一変量の分布 EM=EM

発現日数



閾値つきWeibull(21.7065,0.6671,0)

分位点

100.0%	最大値	365
99.5%		365
97.5%		326.275
90.0%		61
75.0%	4分位点	21
50.0%	中央値	9
25.0%	4分位点	4
10.0%		1
2.5%		0
0.5%		0
0.0%	最小値	0

モーメント

平均	29.940714
標準偏差	67.346527
平均の標準誤差	1.1712882
平均の上側95%信頼限界	32.237238
平均の下側95%信頼限界	27.64419
N	3306

3パラメータWeibullのあてはめ

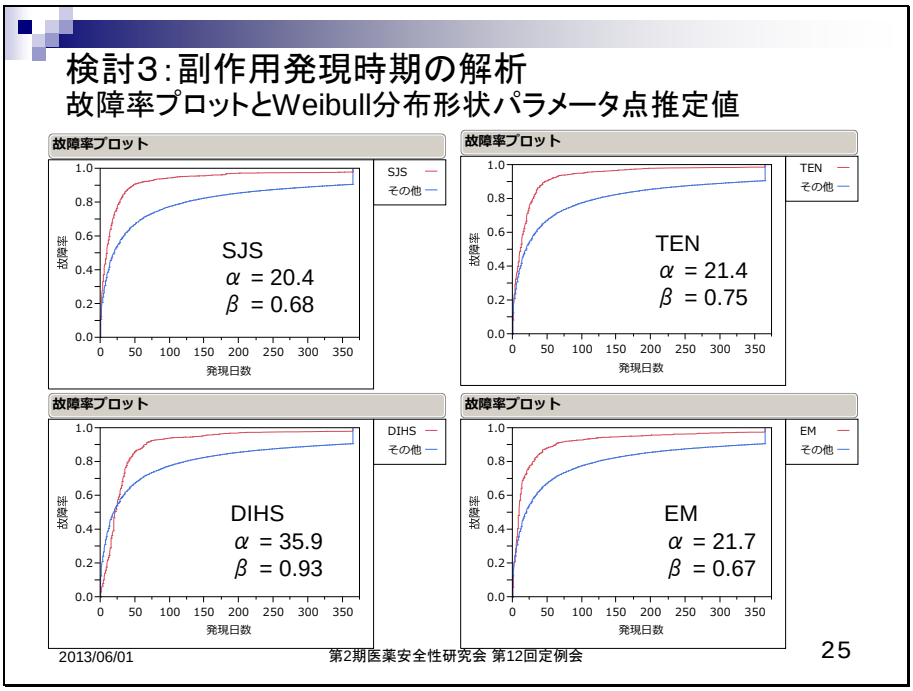
パラメータ推定値

種類	パラメータ	推定値	下側95%信頼限界	上側95%信頼限界
尺度	α	21.706463	20.521091	22.954329
形状	β	0.6671011	0.6507976	0.6950251
閾値	θ	0		

(-2)*対数尤度 = 26391.9296455159

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 24

こちらは DIHS と EM の発現時間データの Weibull 分布への当てはめ結果である. 分布の形状パラメータ(β)についてはいずれも95%信頼区間上限が1を下回っており, 初期故障型に分類されると考えられるが, DIHS の形状パラメータはより 1 に近く(点推定値 0.93 信頼区間 0.90-0.96), 尺度パラメータ(α)が他の薬疹よりも高かった事から発現時期は比較的遅い時点まで広がる分布になっていることが理解できる.



4 つの重症薬疹の故障率プロットと Weibull 分布の形状パラメータ，尺度パラメータをまとめたものである．DIHS の故障率プロットに特徴が見られる．臨床的にも DIHS は遅発型の薬疹であることが知られているようである．

まとめ

- 2013年3月公開分のJADERを活用し、重症薬疹の副作用報告例について発現状況・関与する薬剤について分析した
- 症状経過や薬剤に特徴があるとされるDIHSについて、検討したいずれの分析においても特徴が確認出来た。一方、重症薬疹と症状判別が困難とされるEMについては特徴を捉える事が困難であった
- 重症薬疹との関連について認知度の高い薬剤以外にもシグナル指標で高い値を示すものがあった

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 26

以上，今回の検討結果をまとめた．スライド#21 のページにも記載したとおり，ROR が高値を示す医薬品については，使用理由や報告件数等も勘案して慎重に解釈する必要があると考える．ROR の今後の経時的な変化を追跡することも，これらの医薬品のリスクを見極める上で必要と考えられる．

Q&A

～学習院大松本先生コメント～
2006～2007 の台湾での研究で漢民族は HLA 抗原の特定のタイプの患者でカルマゼピン，アロプリノール服用時の SJS 発症が非常に高い事が報告され，日本でもその頃の SJS 患者の血液は全て国立衛生試験所に集められて HLA 抗原を参考にした診断が行われていた．年度別にデータを見るとその時期の SJS の報告が多くなっているかもしれない．

～高橋氏コメント～
特定の副作用に関する警告文書が出された後に自発報告の件数が突然高くなる事も JADER で確認している．そのようなバイアスもあるので，シグナルの解釈には注意が必要である．

～南山大松田先生コメント～
副作用発現時間の Weilbull 分布の形状パラメータによる故障型分類は本当にその分類が医学的にも解釈可能なのか確認する事が大切と考える．薬の服薬状況により報告時期が影響を受けている可能性もある．

参考資料

- 飯島正文：重症薬疹(SJS/TEN/DIHS)の現状と問題点，（2012），日本薬剤疫学会 学術総会抄録集
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：平成23事業年度業務報告（案）
- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル - 薬剤性過敏症症候群 - 平成19年6月
- 澤田克彦，重田寛文：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－（3）シグナル検出指標の解説と「間質性肺疾患」でのシグナル評価，（2012），SASユーザー総会論文集
- 広岡禎，半田淳：PMDA副作用データベースの活用 3) 副作用発現までの発現パターンによる分類 －日数データについての利用－，（2012），第2期医薬安全性研究会 第11回定例会

参考資料

（重症薬疹関連MedDRA用語構造）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会第12回定例会 28

SJS (Stevens-Johnson Syndrome)

[pSOC](10) 皮膚および皮下組織障害 （ Skin and subcutaneous tissue disorders ）
[HLGT](16) 表皮および皮膚異常 （ Epidermal and dermal conditions ）
[HLT](33) 水疱形成 （ Bullous conditions ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）

[SOC](12) 感染症および寄生虫症 （ Infections and infestations ）
[HLGT](3) 感染関連事項 （ Ancillary infectious topics ）
[HLT](35) 感染後の炎症性障害 （ Inflammatory disorders following infection ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）

[SOC](4) 免疫系障害 （ Immune system disorders ）
[HLGT](6) アレルギー性疾患 （ Allergic conditions ）
[HLT](69) アレルギー性疾患NEC （ Allergic conditions NEC ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）

[SOC](7) 傷害、中毒および処置合併症 （ Injury, poisoning and procedural complications ）
[HLGT](4) 曝露、化学的損傷および中毒 （ Exposures, chemical injuries and poisoning ）
[HLT](92) 中毒および毒性 （ Poisoning and toxicity ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 29

皮膚粘膜眼症候群（臨床上SJSと同義だが別PT）

[pSOC](10) 皮膚および皮下組織障害 （ Skin and subcutaneous tissue disorders ）
[HLGT](16) 表皮および皮膚異常 （ Epidermal and dermal conditions ）
[HLT](33) 水疱形成 （ Bullous conditions ）
[PT](4) 皮膚粘膜眼症候群 （ Oculomucocutaneous syndrome ）

[SOC](13) 眼障害 （ Eye disorders ）
[HLGT](10) 眼部感染、刺激症状および炎症 （ Ocular infections, irritations and inflammations ）
[HLT](39) 眼部感染、炎症およびその関連症状 （ Ocular infections, inflammations and associated manifestations ）
[PT](4) 皮膚粘膜眼症候群 （ Oculomucocutaneous syndrome ）

[SOC](21) 胃腸障害 （ Gastrointestinal disorders ）
[HLGT](8) 口腔内軟部組織疾患 （ Oral soft tissue conditions ）
[HLT](37) 口腔内軟部組織障害NEC （ Oral soft tissue disorders NEC ）
[PT](4) 皮膚粘膜眼症候群 （ Oculomucocutaneous syndrome ）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 30

中毒性表皮壊死融解症(TEN, Lyell症候群)

[SOC](4) 免疫系障害 （ Immune system disorders ）
[HLGT](6) アレルギー性疾患 （ Allergic conditions ）
[HLT](35) 食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー （ Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals ）
[PT](12) 中毒性表皮壊死融解症 （ Toxic epidermal necrolysis ）
[LLT] Y ライエル症候群 （ Y Lyell syndrome ）

[pSOC](10) 皮膚および皮下組織障害 （ Skin and subcutaneous tissue disorders ）
[HLGT](16) 表皮および皮膚異常 （ Epidermal and dermal conditions ）
[HLT](33) 水疱形成 （ Bullous conditions ）
[PT](12) 中毒性表皮壊死融解症 （ Toxic epidermal necrolysis ）
[LLT] Y ライエル症候群 （ Y Lyell syndrome ）

[SOC](12) 感染症および寄生虫症 （ Infections and infestations ）
[HLGT](3) 感染関連事項 （ Ancillary infectious topics ）
[HLT](35) 感染後の炎症性障害 （ Inflammatory disorders following infection ）
[PT](12) 中毒性表皮壊死融解症 （ Toxic epidermal necrolysis ）
[LLT] Y ライエル症候群 （ Y Lyell syndrome ）

[SOC](7) 傷害、中毒および処置合併症 （ Injury, poisoning and procedural complications ）
[HLGT](4) 曝露、化学的損傷および中毒 （ Exposures, chemical injuries and poisoning ）
[HLT](92) 中毒および毒性 （ Poisoning and toxicity ）
[PT](12) 中毒性表皮壊死融解症 （ Toxic epidermal necrolysis ）
[LLT] Y ライエル症候群 （ Y Lyell syndrome ）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 31

重症型多形紅斑(EM major) はSJS に含まれる

[pSOC](10) 皮膚および皮下組織障害 （ Skin and subcutaneous tissue disorders ）
[HLGT](16) 表皮および皮膚異常 （ Epidermal and dermal conditions ）
[HLT](33) 水疱形成 （ Bullous conditions ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）
[LLT] Y 重症型多形紅斑 （ Y Erythema multiforme major ）

[SOC](12) 感染症および寄生虫症 （ Infections and infestations ）
[HLGT](3) 感染関連事項 （ Ancillary infectious topics ）
[HLT](35) 感染後の炎症性障害 （ Inflammatory disorders following infection ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）
[LLT] Y 重症型多形紅斑 （ Y Erythema multiforme major ）

[SOC](4) 免疫系障害 （ Immune system disorders ）
[HLGT](6) アレルギー性疾患 （ Allergic conditions ）
[HLT](69) アレルギー性疾患NEC （ Allergic conditions NEC ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）
[LLT] Y 重症型多形紅斑 （ Y Erythema multiforme major ）

[SOC](7) 傷害、中毒および処置合併症 （ Injury, poisoning and procedural complications ）
[HLGT](4) 曝露、化学的損傷および中毒 （ Exposures, chemical injuries and poisoning ）
[HLT](92) 中毒および毒性 （ Poisoning and toxicity ）
[PT](11) スティーブンス・ジョンソン症候群 （ Stevens-Johnson syndrome ）
[LLT] Y 重症型多形紅斑 （ Y Erythema multiforme major ）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 32

重症型でない多形紅斑はSJSとは別のPT

[pSOC](10) 皮膚および皮下組織障害 （ Skin and subcutaneous tissue disorders ）
[HLGT](16) 表皮および皮膚異常 （ Epidermal and dermal conditions ）
[HLT](33) 水疱形成 （ Bullous conditions ）
[PT](12) 多形紅斑 （ Erythema multiforme ）

[SOC](4) 免疫系障害 （ Immune system disorders ）
[HLGT](6) アレルギー性疾患 （ Allergic conditions ）
[HLT](69) アレルギー性疾患NEC （ Allergic conditions NEC ）
[PT](12) 多形紅斑 （ Erythema multiforme ）

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 33

薬剤性過敏症症候群(DIHS)は別PTに含まれる

[SOC](4) 免疫系障害 (Immune system disorders)
[HLGT](6) アレルギー性疾患 (Allergic conditions)
[HLT](35) 食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー (Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals)
[PT](5) **好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)**
(LLT) Y DRESS症候群 (Y DRESS syndrome)
(LLT) 過敏症症候群 (Y Hypersensitive syndrome)
(LLT) Y 過敏症症候群 (Y Hypersensitivity syndrome)
(LLT) Y 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (Y Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)
(LLT) Y 薬剤誘発性過敏症症候群 (Y Drug-induced hypersensitivity syndrome)

[pSOC](10) 皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)
[HLGT](16) 表皮および皮膚異常 (Epidermal and dermal conditions)
[HLT](7) 特定の物質による皮膚炎 (Dermatitis ascribed to specific agent)
[PT](5) 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

[SOC](17) 血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)
[HLGT](5) 白血球障害 (White blood cell disorders)
[HLT](27) 好酸球障害 (Eosinophilic disorders)
[PT](5) 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

2013/06/01 第2期医薬安全性研究会 第12回定例会 34