

—Regular Article—

ベイズ理論に基づく初期症状の情報価値に関する定量的評価手法の検討

大嶋 繁,^a 家田真祐子,^b 山本 碧,^a 小林大介^{*,a}**Quantitative Evaluation Method of Information Value of Initial Symptoms Based on Bayesian Theory**Shigeru Ohshima,^a Mayuko Ieda,^b Midori Yamamoto,^a and Daisuke Kobayashi^{*,a}^aDepartment of Analytical Pharmaceutics and Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan; and ^bDepaartment of Pharmacy, Honjo General Hospital; 1780 Kitabori, Honjo, Saitama 367-0031, Japan.

(Received February 17, 2012; Accepted March 15, 2012)

In accordance with Article 25–2 of the Pharmacists Act, pharmacists provide patients with information about the initial symptoms of adverse drug reactions for detecting and preventing those reactions. Thus far, however, there have been no reports quantitatively evaluating the usefulness of such information. We present a theory of information evaluation using posterior probability (PP), positive likelihood ratio (LR(+)) and incidence of nonspecific initial symptoms (NIS)—a measure of general symptoms without anything come to mind. First, we calculated using the data from the clinical trials. For liver damage caused by loxoprofen sodium hydrate, the LR(+) was as high as 27.9 in the presence of rash, but the PP was 0.002067, which means there were only 2 liver damage cases among 1000 rash cases. Calculated in the same way for voriconazole, the LR(+) was 5 and the PP was 0.2 (1 liver damage case among 5 rash cases). This suggests that information about rash as an initial symptom of liver damage is useful for patients taking voriconazole. However, the PP was greatly reduced when it was calculated by considering NIS. Since patients cannot distinguish initial symptom of side effect from mere change in body condition, the calculation considering NIS is realistic. Therefore, it is necessary to study in order to raise the value of the information service of the pharmacist. Our study demonstrates how PP and NIS, our new effective measure, allow a quantitative evaluation of the usefulness of information about initial symptoms.

Key words—adverse drug reaction; quantitative evaluation of information; initial symptom; posterior probability; likelihood ratio

緒 言

副作用に関する 39 報の前向き研究をメタアナリシスした米国のレビューでは、深刻な副作用の発現率は 6.7% であり、内訳は、入院患者 2.1%，外来患者 4.6% であった。また、入院する原因の 4.7% は副作用であったと報告している。さらに、副作用は死亡原因の 4–6 位に位置すると示されている。¹⁾日本においては、副作用に関して統合的にレビューされた報告はないが、米国と同様に、副作用による患者不利益が生じていると推察される。また、Gandhi らは、外来患者の 4 分の 1 は副作用を経験しており、そのうちの 3 分の 1、すなわち 12 人に 1

人は看過された副作用であったと報告している。彼らは、考察において、副作用が見過ごされていた原因是医師と患者のコミュニケーション不足であったと指摘している。²⁾これらのことから、多くの患者に副作用が生じ、その多数は副作用のモニタリングや情報提供により予防可能なものであり、患者の不利益を減少させる方策として、医療提供者側の適切な情報提供が挙げられる。

わが国では、平成 9 年に施行された薬剤師法第二十五条の 2 により、薬剤師は調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供することが義務となり、とりわけ、副作用の重篤化を防止する 1 つの方法として、副作用の初期症状を情報提供している。³⁾しかし、提供する初期症状は患者にとって理解し易い症状を選択するため、ありふれた体調の変化が中心となり、医薬品に起因する症状であるかの

The authors declare no conflict of interest.

^a城西大学薬学部薬剤作用解析学講座, ^b本庄総合病院

*e-mail: dkoba@josai.ac.jp

判断が難しいことが多い。例えば、倦怠感や食欲不振等の症状は医薬品を服用していないくとも起こり得る症状であり、患者によっては、重篤な副作用の初期症状であることに気づかず、対処せずに重篤化を招くことや、副作用でないにもかかわらず過敏に反応し、常に副作用の発現を疑うことも考えられる。^{4,5)}これらのこととは、初期症状を患者に情報提供することが、無用な混乱を生じさせる可能性のあることを意味している。そのため、初期症状の情報としての価値を定量的に評価し、その価値に基づいた情報提供について検討されるべきであるが、現在までそのような検討はなされていない。そこで、Bayes の定理に着目した。Bayes の定理による推定では、疾患に起因するなんらかの症状の発現や検査結果の陽性率から、真に疾患である確率が計算できる。

Ghajar らは、スルホンアミド服用中の皮疹の発生がスルホンアミドに起因するのか否か、その診断確率を上げるための方法を報告している。⁶⁾皮疹の特徴や発症時期、服用の中止や再投与に対する反応を鑑別診断の要因として用い、Bayes の定理を利用して、診断確率を上げるために計算を行っている。例えば、同じ皮疹であっても、スルホンアミドに起因する皮疹の発症が服用初期に限られるのであれば、発症時期の情報は診断確率の上昇に寄与する。すなわち、Bayes の定理では、疾患や副作用に関連する事象単独あるいは事象の組み合わせによって、真に疾患である、あるいは、真に副作用である確率の計算が可能となる。

この考え方は、副作用の初期症状の情報提供を評価するためにも利用できる。

そこで、本研究では、Bayes 統計学で用いられている事前確率、事後確率及び尤度比の概念^{7,8)}を、副作用シグナルとしての初期症状の定量的評価に応用することを試みた。

また、初期症状として提供されている種々体調変化の日常的な発生率（以下、非特異的初期症状発現率）について、インターネットリサーチを利用して調べた。これは、初期症状として提供している体調変化が、医薬品の作用とは無関係に、日常的に発生し易いものである場合、副作用シグナルとしての価値は低いと考えられるためで、この確率の大小を利用することによっても、情報価値を見積もることが

できるためである。

本研究においてわれわれは、初期症状を発疹、副作用を肝障害として、数種医薬品の事後確率及び尤度比を試算した。

なお、本文中において、Bayes 統計学の用語である事後確率に、直感的なわかり易さの観点から、疫学等で用いられる用語である的中率を併記することとした。

理論及び方法

一般に、ある検査を行う前に、検査の対象者が疾病である確率は、対象者を含む母集団中の疾病者の割合を用いて表し、これを事前確率とする。次に、検査を実施し陽性と出た場合、真にその疾病に罹患している確率を事後確率（的中率）とする。検査は、事前確率に比べて高い事後確率を得ることを目的として行われる。すなわち、検査の有用性は、より高い事後確率（的中率）と、事前確率に対してどれだけ事後確率を高めたかにより評価でき、後者は陽性尤度比 {Positive Likelihood Ratio: LR (+)} (以下、尤度比) がその尺度になる。ここで、事前確率を医薬品の副作用発現率、検査を副作用の初期症状とおきかえると、副作用シグナルとしての初期症状の有用性も事後確率及び尤度比を用いることで評価できる。

1. 事前確率と事後確率（的中率） 医薬品 D の服用による副作用 S の発現と初期症状 I の発現の関係を Fig. 1 に示す。

Figure 1 より、事前確率及び事後確率（的中率）は次のように与えられる。

$$\text{事前確率} = P_{pre} \quad (1)$$

$$\text{事後確率(的中率)} =$$

$$\frac{P_{pre}Q_{pre}}{P_{pre}Q_{pre} + P_{other}Q_{other} + P_{non}Q_{non}} \quad (2)$$

$$\text{ただし, } P_{pre} + P_{other} + P_{non} = 1$$

2. 尤度比 検査結果が陽性であった場合、患者が罹患している確率がどれくらい上昇するかの指標として、尤度比が用いられており、⁸⁾ 疾病にかかっている人が陽性の結果となるオッズと正常人が陽性の結果となるオッズの比で示される。

$$Od = \frac{P}{1-P} \quad (3)$$

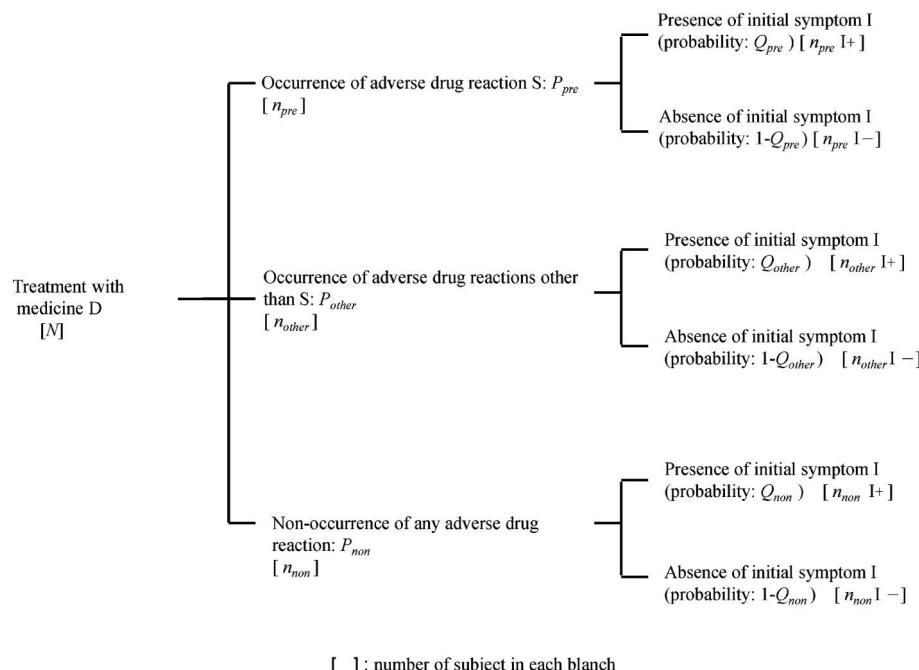


Fig. 1. Probability Tree Diagram Expressing the Occurrence of Adverse Drug Reactions and the Presence of an Initial Symptom

$$P = \frac{Od}{1 + Od} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} LR(+) &= \frac{Od_{post}}{Od_{pre}} \\ &= \frac{P_{post}(1 - P_{pre})}{P_{pre}(1 - P_{post})} \end{aligned} \quad (5)$$

ただし、 P =確率、 P_{pre} =事前確率、 P_{post} =事後確率、 Od =オッズ、 Od_{pre} =事前オッズ、 Od_{post} =事後オッズ、 $LR(+)$ =陽性尤度比。

3. 計算に必要なデータの入手 医薬品インタビューフォーム（以下、IF）の「項目別副作用頻度及び臨床検査値異常一覧」（以下、副作用一覧）、及び、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）の「副作用が疑われる症例報告」を利用した。

4. 事後確率の計算と前提

4-1. 計算の前提 副作用一覧には、「悪心」、「発疹」、「瘙痒」、「めまい」などの初期症状と同様の症状（以下、副作用症候）が、独立した副作用として記載され、発現症例数が示されている。この発現症例数は1名が複数の副作用を発現した場合、それぞれの副作用に対して例数を1としてカウントされたものである。すなわち、副作用の種類別症例数の合計は総症例数を上回る。そのため、副作用症候

の発現症例数には、他の副作用の初期症状として発現した症状（症例）も含まれていることを前提として計算した。

4-2. 事後確率の計算

P_{pre} : 副作用一覧から、肝障害の発現確率を求めた。ただし、承認時までの調査で肝障害が発現しなかった医薬品については、使用成績調査も含めて計算した。

Q_{pre} : 「副作用が疑われる症例報告」から、医薬品毎に、単独投与時の肝障害の症例を集め、これらの中で発疹を伴った症例の率を求めた。発疹及び類似の症状は ICH 国際医療用語集日本語版（MedDRA / J）に収載されている基本語（Preferred Term: PT）レベルに統一して集計し、皮疹は発疹としてまとめた。

Equation (2) の分母 $P_{pre}Q_{pre} + P_{other}Q_{other} + P_{non}Q_{non}$: 本式の計算結果は総症例における発疹の発現率そのものであるため、副作用一覧における発疹の発現率 Q_t として計算した。Figure 1 を用いると Q_t は次のように表される。

$$Q_t = \frac{(n_{pre} I+) + (n_{other} I+) + (n_{non} I+)}{N}$$

$$= P_{pre}Q_{pre} + P_{other}Q_{other} + P_{non}Q_{non}$$

5. 調査対象医薬品の選択 医薬品添付文書の

重大な副作用に肝障害の記載のある医薬品として、ボリコナゾール、フェノファミブロート、スルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤、チクロピジン塩酸塩、イトラコナゾール及びロキソプロフェンナトリウム水和物を選択して試算した。IFはこれらの先発医薬品のものを利用した。

6. 非特異的初期症状発現率の調査 重篤副作用疾患別対応マニュアル⁹⁾から副作用の初期症状として記載率の高い症状を50項目抽出し、これらについて、楽天リサーチ株式会社（東京）を通じてアンケート調査を行った。

われわれは、これまで、同様のアンケート調査によって、副作用発症者と非発症者の体質の違いを調べ、解析した経験を有する。¹⁰⁾

調査は、2011年11月25日から2011年12月8日にインターネットを利用して実施した。調査対象者は楽天リサーチに登録されたモニターであり、20歳代から70歳代までの6階級それぞれ男女別に150人ずつ、合計1800人から回答を得た。アンケートは、それぞれの症状（体調変化）について、過去3ヶ月の経験の有無を尋ねるもので、回答は次のような選択肢とした。

a. 薬の副作用としての体調変化（医師に診断された薬の副作用による症状）

b. 薬の副作用ではない原因のある体調変化

例：病気の症状、体質による症状、加齢による症状、更年期障害による症状、ゴルフなどの運動をし

て起きた筋肉痛や食べ過ぎによる胃もたれなど

c. 薬の副作用ではない原因不明の体調変化（薬の副作用ではない症状で、思い当たる原因が一切ないのに起きた体調変化）

d. 体調変化なし

非特異的初期症状の発現率は、c. の選択肢を選んだ回答者の率とした。

なお、われわれは、楽天リサーチより、回答者を特定不可能な回答結果のみを受け取った。

結 果・考 察

1. 初期症状提供の有用性評価 調査対象とした医薬品の計算結果をTable 1に示す。また、非特異的初期症状発現率の調査結果をTable 2に示す。

最も事後確率（的中率）の高い医薬品はボリコナゾールの0.208330であり、事前確率の0.05を4倍に上昇させた。発疹を初期症状として情報提供することで、20人に1人の肝障害発症者を5人に1人まで絞り込むことができ、情報提供の有用性が示唆された。尤度比はロキソプロフェンナトリウム水和物が最も高く27.9であった。この点において、情報としての価値は高いものの、元来、事前確率が極めて低く、また、事後確率も0.002と低く、医薬品服用後に発疹を発現しても、1000人に2人しか的中しない。そのため、肝障害のシグナルとしての価値には疑問が持たれる。同様に、他の医薬品の事後確率（的中率）も、0.003571（イトラコナゾール）-

Table 1. Evaluation of the Usefulness of Rash for Detecting Liver Damage

Medicines	Prior probability	Posterior probability	LR (+)	Total cases in clinical studies (N)	Total rash cases (n)	Q_{pre} ($\frac{\text{rash cases}}{\text{hepatic damage cases}}$)
Voriconazole	0.050000	0.208330	5.0	100	2	0.0833 ($\frac{1}{12}$)
Fenofibrate*	0.003414	0.035730	10.8	1256	10	0.0833 ($\frac{4}{48}$)
Sulfamethoxazole/trimethoprim	0.000907	0.019139	21.5	2204	38	0.3636 ($\frac{4}{11}$)
Ticlopidine hydrochloride*	0.001765	0.004472	2.5	1120	13	0.0294 ($\frac{2}{68}$)
Itraconazole	0.000806	0.003571	4.4	1240	8	0.0286 ($\frac{1}{35}$)
Loxoprofen sodium hydrate*	0.000074	0.002067	27.9	1700	13	0.2131 ($\frac{13}{61}$)

* The incidence of adverse drug reactions was calculated using post-marketing data.

Table 2. Incidence of Nonspecific Initial Symptoms

Symptom	Incidence rate
fatigue	0.164
pruritus	0.145
malaise	0.134
headache	0.125
diarrhea	0.116
arthralgia	0.114
tinnitus	0.100
abdominal distension	0.096
constipation	0.088
somnolence	0.087
dizziness	0.086
rash	0.083
insomnia	0.080
pollakiuria	0.078
sore throat	0.078
abdominal pain	0.076
abdominal discomfort	0.070
palpitations	0.061
muscle ache	0.057
nasal mucosa or gum bleeding	0.056
epigastric pain	0.056
thirst	0.054
heart burn	0.053
chest pain	0.052
hypesthesia	0.052
blood pressure increased	0.049
dry cough	0.049
edema	0.044
nausea	0.043
anemia	0.042
hyperhidrosis	0.041
muscle stiffness	0.041
erythema	0.039
wet cough	0.039
decreased appetite	0.038
pyrexia	0.035
tachycardia	0.029
face edema	0.029
dyspnea	0.025
bruise	0.024
black stool	0.023
lisp	0.021
limb weakness	0.020
oliguria	0.019
vomiting	0.019
tremor	0.019
wheezing	0.016
ageusia	0.015
oral hypoesthesia	0.008
bloody urine	0.008

Table 3. Calculation of Posterior Probability and Likelihood Ratio on Assumption that Rashes as Nonspecific Initial Symptoms Occurred in All Subjects in Clinical Trials

Medicines	Posterior probability	Likelihood ratio
Voriconazole	0.04045	0.80
Fenofibrate	0.00313	0.92
Sulfamethoxazole/trimethoprim	0.00329	3.64
Ticlopidine hydrochloride	0.00055	0.31
Itraconazole	0.00026	0.32
Loxoprofen sodium hydrate	0.00017	2.35

0.035730 (フェノフィブリート) と、低い値であった。

発疹の非特異的初期症状発現率の調査結果は 0.083 であった (Table 2). この値は、調査対象とした医薬品の臨床試験における発疹の発現率 (Table 1 の n/N で示される値; 肝障害とは限らない) よりも高いものであった。臨床試験での副作用は、医薬品と因果関係があるものののみ選択されているため、非特異的に発生する症状はカウントされていない。しかし、日常の臨床では、医薬品を服用している患者が非特異的に発生するこれらの症状と副作用の初期症状とを識別することはできない。そこで、医薬品を服用した患者が非特異的初期症状の発現も含めて、副作用のシグナルとしてとらえる場合の事後確率(的中率)を試算した結果を Table 3 に示す。計算は、非特異的初期症状はすべての被検者に対して、副作用と因果関係のある症状とは別に、同じ確率で発生することを仮定して、便宜的に Eq. (2) の分母を「 $Q_t + \text{非特異的初期症状発現率}$ 」として行った。

その結果、すべての医薬品の事後確率(的中率)は大きく低下し、ポリコナゾールの尤度比は 1 を下回った。これらのことから、仮に、患者が発疹の情報提供に正しく対応し、副作用の可能性を排除せずに医療機関を受診すると、実際に副作用であるケースの 25 倍 (ポリコナゾール)-5000 倍 (ロキソプロフェンナトリウム水和物) に受診患者がふくれあがる計算になる。そのため、情報提供を効果的で効率的にするための方法が考案されるべきである。

複数の情報が相互に影響しないとき、これらの情報の同時提供による尤度比は個々の尤度比のかけ算になる。副作用の発症時期や発疹のタイプなどの副

作用の特徴をあわせて情報提供することが有用となる可能性があり、今後の課題である。

2. 非特異的初期症状発現率 非特異的初期症状発現率はその値が小さいほど有用である。事後確率の分母を小さくし、的中率を上昇させるためである。疲れ易い、皮膚のかゆみ、体がだるい、頭痛、下痢、関節の痛み、耳鳴りはその確率が0.1を超える。10人に1人は、原因が明らかでないのに、3カ月に1度は経験する体調の変化である。そのため、これらのような確率の高い体調変化のみを情報として提供した場合には、患者自身が副作用に気づくことは難しい。一方、味覚異常や口唇のしびれは、副作用シグナルとしての情報価値の高いことが示唆された。

今後、これらの確率を利用して、肝障害に対する発疹の情報提供の有用性評価と同様の検討を行い、効果的で効率的な情報提供の方法論を構築することが望まれる。

3. 研究の限界

(1) 非特異的初期症状発現率の調査期間は3カ月であり、臨床試験の期間とかならずしも一致しない。しかし、肝障害及び発疹の副作用は、通常、3カ月以内に発生するものと思われる。¹¹⁾そのため、結果に及ぼす期間の影響は少ないと思われる。

(2) フェノファイブラーート、チクロピジン塩酸塩及びロキソプロフェンナトリウムでは、市販後調査の結果から P_{pre} を算出しているため、 P_{pre} を過小評価している可能性がある。

(3) IFの副作用一覧には、副作用（有害事象ではない）が記載されていることから、「医薬品との因果関係がある有害な作用」として扱った。しかし、重大な副作用のような重症度の高い副作用に伴う発疹の初期症状は見逃されているか、あるいは、記載漏れのある可能性は否定できない。

(4) Q_{pre} は、総合機構の「副作用が疑われる症例報告」を利用し、発疹の記載のある症例報告の率から求めたが、症例によっては、発疹の症状が記載漏れしている可能性は否定できない。

(5) 「副作用が疑われる症例報告」には、重篤な症例が多いと推察され、一方、臨床試験あるいは使用成績調査では、軽微な症例から重篤な症例まで含

まれることから、 P_{pre} の母集団と Q_{pre} の母集団とが一致していない可能性がある。

本研究には以上のような限界が想定される。しかし、本研究は初期症状の情報提供を定量的に評価した初めての研究であり、Bayes理論を利用する評価の手法に重みを置いている。また、日常的な体調変化である非特異的初期症状発現率を調査して示し、これを用いた情報提供の定量的評価にも言及した。そのため、初期症状情報提供の定量的価値についておおよその目安を与えたものと考えている。

REFERENCES

- 1) Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N., *JAMA*, **279**, 1200–1205 (1998).
- 2) Gandhi T. K., Weingart S. N., Borus J., Seger A. C., Peterson J., Burdick E., Seger D. L., Shu K., Federico F., Leape L. L., Bates D. W., *N. Engl. J. Med.*, **348**, 1556–1564 (2003).
- 3) Tsuchiya F., *Yakkyoku.*, **49**, 1976–1982 (1998).
- 4) Fries J. F., Loftus E. F., *CA Cancer J. Clin.*, **29**, 316–318 (1979).
- 5) Myers M. G., Cairns J. A., Singer J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **42**, 250–253 (1987).
- 6) Ghajar B. M., Lanctot K. L., Shear N. H., Naranjo C. A., *Semin Dermatol.*, **8**, 213–218 (1989).
- 7) Lanctôt K. L., Naranjo C. A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58**, 692–698 (1995).
- 8) Grimes D. A., Schulz K. F., *Lancet*, **365**, 1500–1505 (2005).
- 9) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html>, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 10 September, 2011.
- 10) Ohshima S., Hatori Y., Honma S., Terasawa K., Saitoh Y., Kobayashi D., *Yakugaku Zasshi*, **131**, 745–756 (2011).
- 11) Ministry of Health, Labour and Welfare: <<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>>, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 10 September, 2011.