

# ベンゾジアゼピン系受容体に 作用する睡眠薬の有害事象 発現傾向の類似性と特異性

○古山愛紗, 大坪愛実, 野口義紘\*, 上野杏莉,  
松山卓矢, 勝野隼人, 戸田有美, 杉岡まゆ子,  
村山あずさ, 舘 知也, 寺町ひとみ\*

岐阜薬科大学 病院薬学研究室

# 目次①

## 背景

- ① 不眠症に対する薬物療法の現状
- ② ベンゾジアゼピン(BZ)系薬と非BZ系薬の違い
- ③ 薬剤性有害事象の探索の現状

## 目的

## 方法

- ① 解析用データベースの作成
- ② 調査対象となる有害事象(語)
- ③ 調査対象となる医薬品

# 目次②

## 方法

- ④ 類似性の評価 (シグナルから類似性指標の算出)
- ⑤ 特異性の評価 ( $2 \times 2$ 表からvolcano plotの作成)

## 結果

- ① BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬の類似性の評価
- ② BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬の特異性の評価

## 考察

## 結論

## 謝辞 / 利益相反

## 背景① 不眠症に対する薬物療法の現状

現在、不眠症治療の中心となるのは薬物療法であり、ベンゾジアゼピン(BZ)及び非BZ系薬は、バルビツール酸系薬に比べて、呼吸中枢の抑制による致死的な障害が、起こりにくいことから、長年、臨床現場で広く使用されている睡眠薬の中心的な薬剤となっている。

睡眠薬の適正使用ガイドライン(日本睡眠学会)

不眠の高齢者に対する**非BZ系睡眠薬の使用が推奨されている**。(エビデンスの質「中」、推奨度「弱」)

## 背景② ベンゾジアゼピン(BZ)系薬と非BZ系薬の違い

ベンゾジアゼピン(BZ)系薬は、化学構造式としてBZ骨格を有するが、非BZ系薬はBZ骨格を有しない。

しかし、いずれも $\gamma$ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid; GABA)/BZ受容体・クロール(Cl)イオンチャンネル複合体に作用する薬物である。

そのため、作用機序は、同様とされているが、発現するとされる有害事象の類似性、特異性についての詳細なデータはない。

## 背景③ 薬剤性有害事象探索の現状

ITの向上により、ビッグデータの解析は、身近なものになってきている。特に医薬品安全性監視の分野においては、国内外において規制当局により収集・蓄積された有害事象自発報告を基にしたデータベースを用いた医薬品のリスク評価が数多く報告されている。

しかし、それらの報告は、医薬品単剤の有害事象のリスク評価がほとんどであり、**同効薬の有害事象発現傾向について評価したものは少ない。**

# 目的

本研究では、日本の有害事象自発報告データベースである(Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER)を基に、**Visual mining studio ver.8.3**および、**R ver.1.35**を用いて、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬とベンゾジアゼピン系睡眠薬による有害事象発現傾向の類似性と特異性を評価したので報告する。

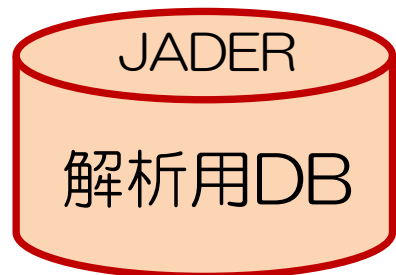
# 方法① 解析用データベースの作成

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に公開されているJADERは、4つのテーブルに分割されている。



識別番号にて各テーブルを結合(マージ)する。

性別、年齢の欠損および不明瞭な報告を除外した症例データのみを使用した。

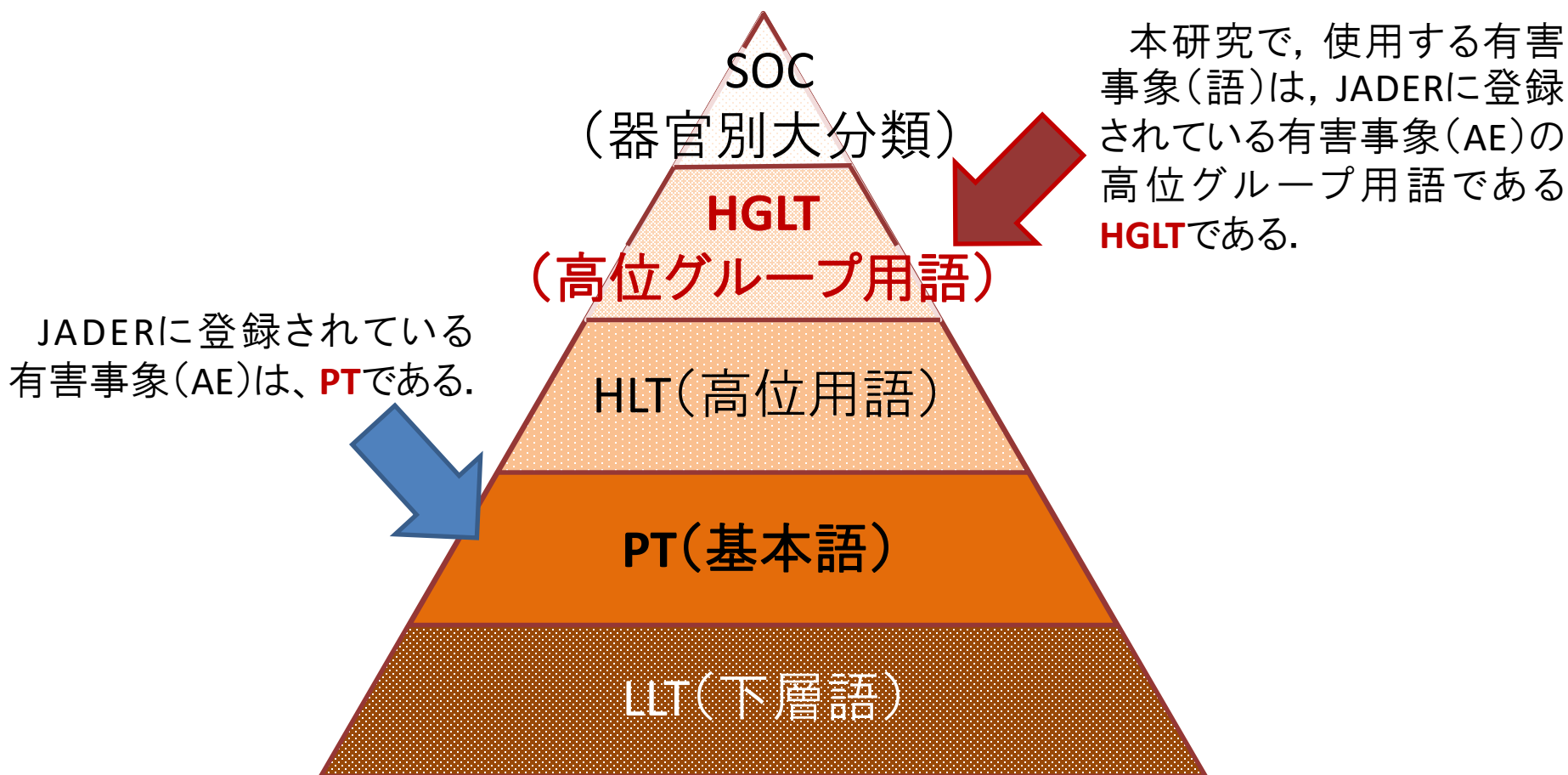


本研究で使用したデータは、  
2004年第1四半期4月～2015年第4四半期  
に登録されたものを使用した。



## 方法② 調査対象となる有害事象(語)

ICH国際医薬用語集(**Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA**)は、次に示すような**5階層構造**を持っている。



## 方法③ 調査対象となる医薬品

**対象医薬品は、BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬とした。**

※非BZ系睡眠薬は短時間作用型のものしか販売されていないため、  
**BZ系睡眠薬は、超短時間作用型、短時間作用型のもののみを解析対象とした。**

### **BZ系睡眠薬**

(1)超短時間作用型:トリアゾラム

(2)短時間作用型:ブロチゾラム、ロルメタゼパム、リルマザホン

### **非BZ系睡眠薬**

ゾルピデム、エスゾピクロン、ゾピクロン

※類似性評価の比較対象には、**メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオン**を使用した。

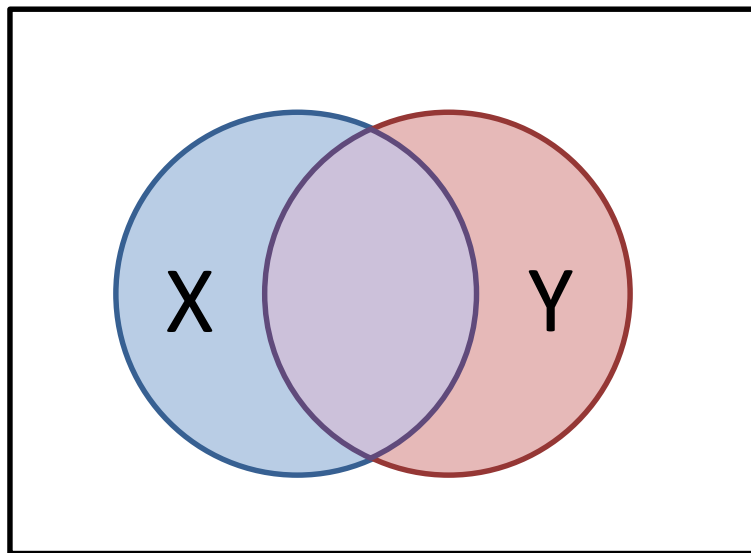
## 方法④ 類似性の評価(シグナルから類似性指標の算出)(1)

リスク評価の手法には、下図に示すようにいくつかあるが、いずれの手法においても、有害事象報告件数の割合の違いに着目したdisproportionalityの原理に基づく。

手法	指標	採用機関	シグナル検出基準	特徴
PRR	PRR	MHRA	報告数 $\geq 3$ 、 PRR $\geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$	○ 普段用いられている統計指標に近い ○ 計算量が少ない
ROR	ROR	Lareb	ROR(95%CI下限値) $> 1$	△ 報告数が少ないと値が不安定
BCPNN	IC	WHO	IC <sub>25</sub> (95%CI下限値) $> 0$	○ ベイズ法であり、報告数が少ない場合にも比較的安定 △ 事前分布として無情報分布を用いる
GPS	EBGM	FDA	EB05 $\geq 2$	○ ベイズ法であり、報告数が少ない場合にも比較的安定 △ 事前分布のパラメータを求めるのに計算時間を要する(経験ベイズ法)

## 方法④ 類似性の評価(シグナルから類似性指標の算出)(2)

本研究では、**シグナル(IC)**が検出されたBZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬、全医薬品の有害事象について、類似性を次に示す指標を用いて評価した。



① Jaccard 係数

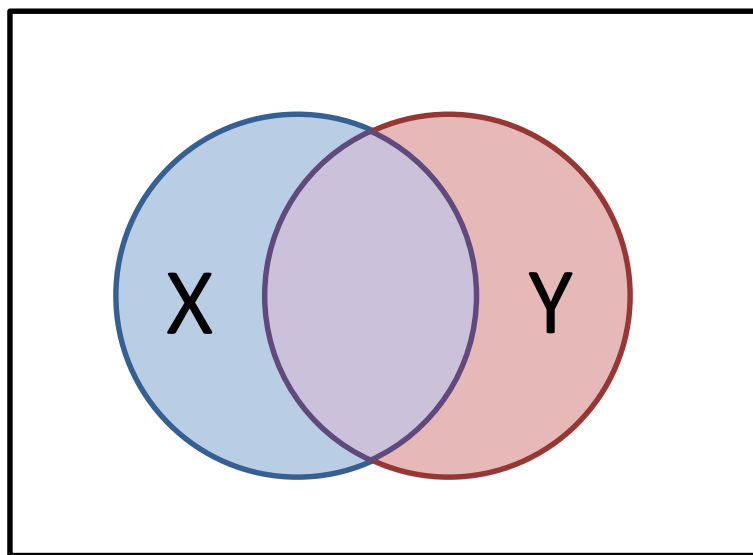
② Dice 係数

③ Simpson 係数

X, Y: 各医薬品群でシグナルが検出された有害事象

# 方法④ 類似性の評価(シグナルから類似性指標の算出)(3)

## ① Jaccard 係数



X または Y に含まれている要素のうち、  
X と Y の両方に含まれている要素の割合

$$\text{Jaccard 係数} = \frac{|X \cap Y|}{|X \cup Y|}$$

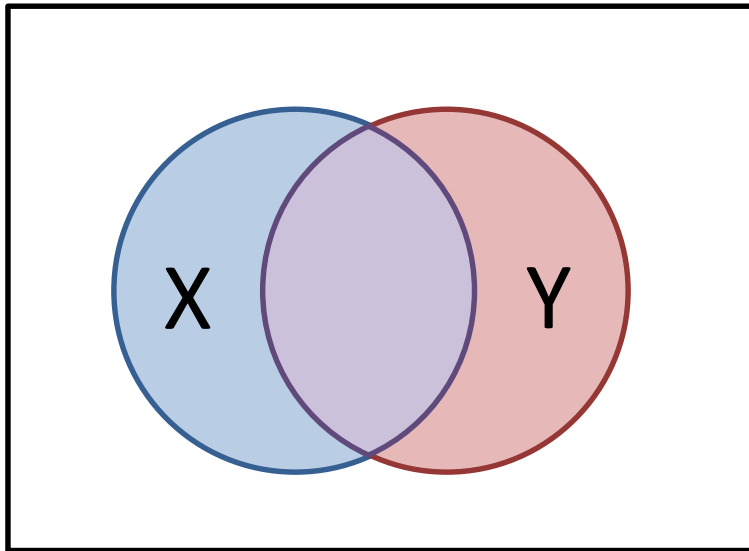
(計算例)

$|X| = 90$ ,  $|Y| = 110$ ,  $|X \cap Y| = 60$  の場合

$$\text{Jaccard 係数} = 60 / (90 + 110 - 60) = 0.43$$

# 方法④ 類似性の評価(シグナルから類似性指標の算出)(4)

## ② Dice 係数



集合間の類似度をJaccard 係数の2倍で重みづけしたもの。

$$\text{Dice 係数} = \frac{2 \times |X \cap Y|}{|X| + |Y|}$$

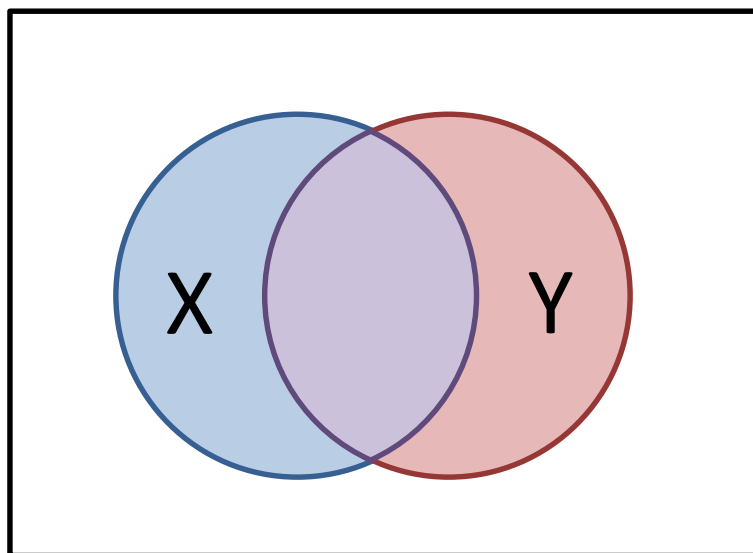
(計算例)

$|X| = 90$ ,  $|Y| = 110$ ,  $|X \cap Y| = 60$  の場合

$$\text{Dice 係数} = 2 \times 60 / (90 + 110) = 0.6$$

# 方法④ 類似性の評価(シグナルから類似性指標の算出)(5)

## ③ Simpson 係数



Jaccard係数の定義式の分母を「Xの要素数とYの要素数のうちの小さい方」に変更したもの。

$$\text{Simpson 係数} = \frac{|X \cap Y|}{\min(|X|, |Y|)}$$

(計算例)

$|X| = 90$ ,  $|Y| = 110$ ,  $|X \cap Y| = 60$  の場合

$$\text{Simpson 係数} = 60 / 90 = 0.67$$

# 方法⑤ 特異性の評価(2×2表からvolcano plotの作成)(1)

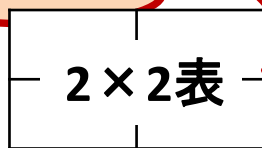
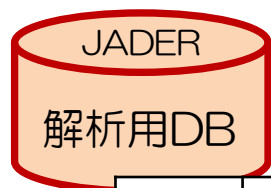


対象睡眠薬群-有害事象の2×2表

	対 象 有害事象	その他の 有害事象	計
<b>非BZ系睡眠薬</b>	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{1+}$
<b>BZ系睡眠薬</b>	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{2+}$
計	$n_{+1}$	$n_{+2}$	$n_{++}$



# 方法⑤ 特異性の評価(2×2表からvolcano plotの作成) (2)



$$\text{odds ratio (OR)} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{21} \times n_{12}}$$

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

Fisherの直接正確検定によるP値の算出

→ **volcano plot**の作成

(横軸:対数OR(lnOR), 縦軸:P値の逆数の常用対数(-logP値))

※2×2表において0セルがある場合, 各セルに0.5を加え, ORを算出した.  
(Haldane-Anscombe 1/2 correction)

※OR 95% CI > 1 の場合, **非BZ系睡眠薬**の有害事象発現傾向が大きく,  
OR 95% CI < 1 の場合, **BZ系睡眠薬**の有害事象発現傾向が大きい.

# 結果① BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬の類似性の評価 (1)

	シグナル 検出数	① Jaccard 係数	② Dice 係数	③ Simpson 係数
非BZ系睡眠薬	37	ref	ref	ref
BZ系睡眠薬	28	0.444	0.615	0.714
メラトニン受容体 アゴニスト	6	0.024	0.047	0.167

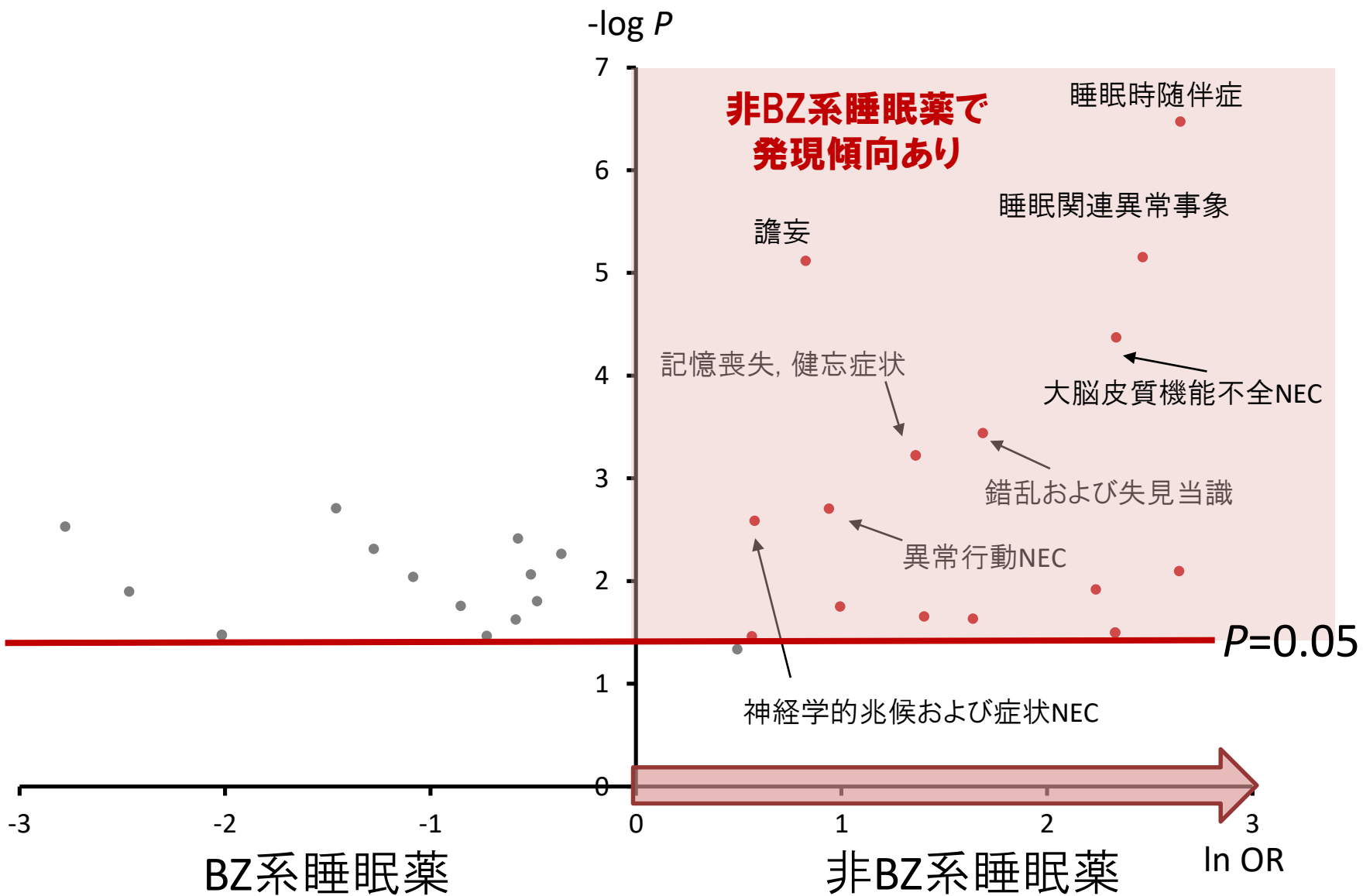
BZ系睡眠薬によって発現する有害事象は、メラトニン受容体アゴニストによって発現する有害事象と比較して、非BZ系睡眠薬によって発現する有害事象と類似している。

# 結果① BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬の類似性の評価 (2)

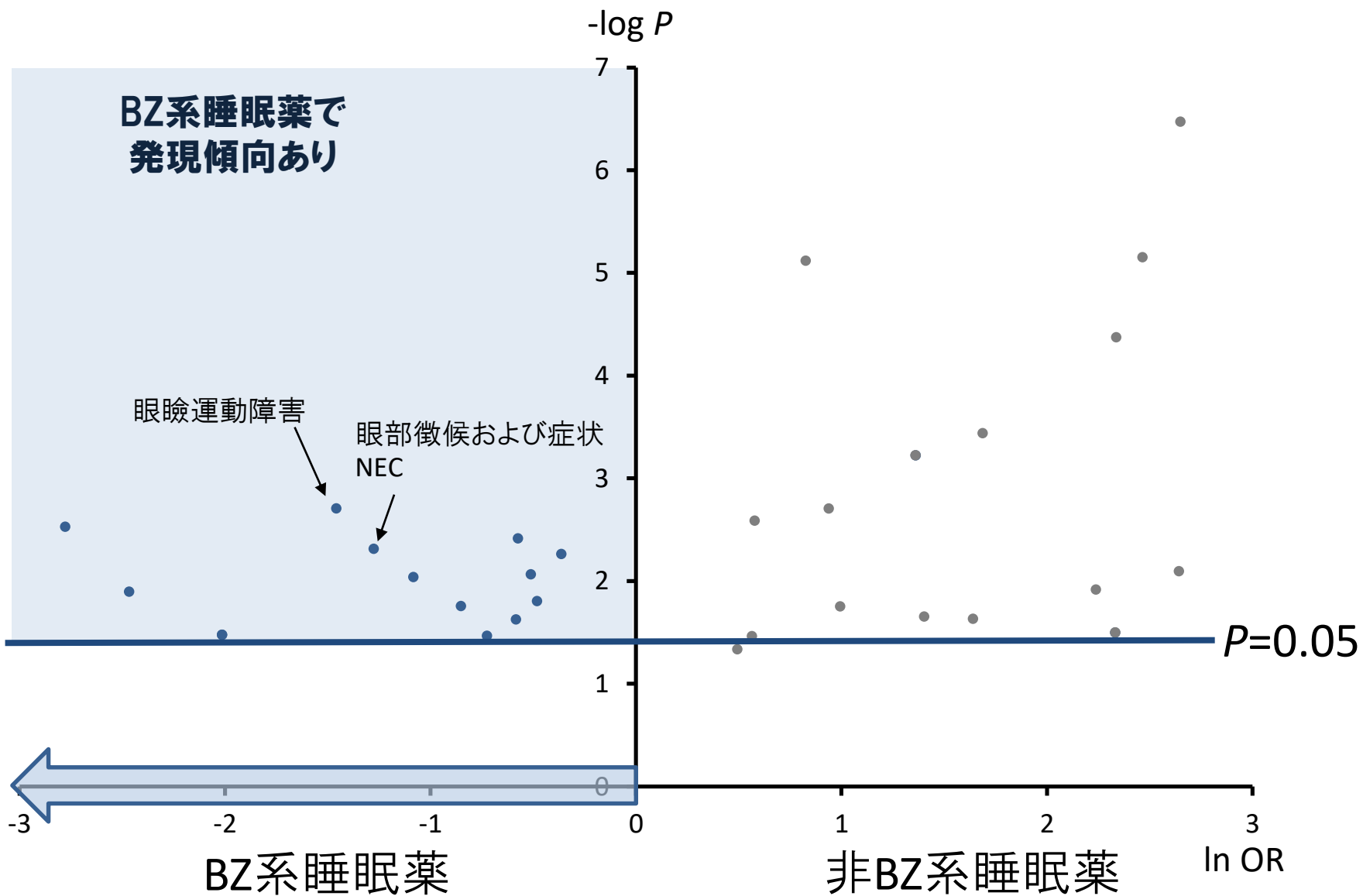
	シグナル 検出数	① Jaccard 係数	② Dice 係数	③ Simpson 係数
BZ系睡眠薬	28	ref	ref	ref
非BZ系睡眠薬	37	0.444	0.615	0.714
メラトニン受容体 アゴニスト	6	0.063	0.118	0.333

非BZ系睡眠薬によって発現する有害事象は、メラトニン受容体アゴニストによって発現する有害事象と比較して、BZ系睡眠薬によって発現する有害事象と類似している。

# 結果② BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬の特異性の評価 (1)



# 結果② BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬の特異性の評価 (2)



# 考 察

ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠薬と非BZ系睡眠薬は、メラトニン受容体アゴニストと比較して、発現する有害事象に類似性がみられた。

しかし、その一方で、非BZ系睡眠薬は、BZ系睡眠薬と比較して、主に「精神神経系に関連する有害事象」の発現傾向が大きく、BZ系睡眠薬は、非BZ系睡眠薬と比較して、「眼瞼運動障害」と「眼部徴候および症状NEC」といった「ベンゾジアゼピン眼症」と呼ばれる「眼障害に関する有害事象」の発現傾向がみられた。

# 結 論

ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠薬と非BZ系睡眠薬は、作用する受容体が共通しており、発現する有害事象に類似性がみられた。

しかし、その一方で、BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬に、それぞれ発現傾向の違いのある有害事象も明らかとなった。

これらの類似性、特異性に注意して、それぞれの睡眠薬の適正使用が望まれる。

# 謝 辞

本研究は、**JSPS科学研究費16K19175**  
「大規模副作用データベースを用いた新たな  
副作用発現因子の探索法の構築とその検証」  
(研究代表者:野口義紘)の助成で実施した  
ものである。



**本研究において開示すべき  
利益相反はない。**