

医薬品副作用データベースを用いたオピオイドの副作用発現傾向
に関する網羅的解析

Comprehensive Analyses of Opioid-Related Adverse Events Using
Safety Databases

令和元年度入学

井垣 梨紗子 (Igaki, Risako)

目次

研究背景と目的	4
データベースと解析方法について	5
1. FAERS	5
2. SIDER.....	7
3. データベース解析における副作用評価方法	8
4. Volcano plot.....	9
5. 階層型クラスター分析(Ward 法).....	10
6. 主成分分析	10
本論	12
第一章 FAERS を用いたオピオイド副作用の網羅的解析	12
第一節 目的.....	12
第二節 方法.....	12
第三節 結果.....	13
第四節 考察.....	18
第五節 小括.....	20
第二章 SIDER を用いた強オピオイド副作用の網羅的解析	22
第一節 目的.....	22
第二節 方法.....	23

第三節 結果.....	24
第四節 考察.....	27
第五節 小括.....	31
総括	32
結語	33
謝辞	33
参考文献	35

研究背景と目的

オピオイドは強力な鎮痛効果を有することから、緩和医療において不可欠な薬剤である。癌性疼痛を含めた疼痛管理において、オピオイドによる適切な疼痛コントロールは患者の生活の質（Quality of Life, QOL）向上に重要な役割を果たしている。臨床現場では、オピオイド服用後に副作用が発現した際、各症状に応じた対処が行われている¹⁾。

オピオイドの既知の副作用として、悪心・嘔吐、便秘、呼吸抑制、眠気、せん妄、傾眠などが報告されている²⁻⁴⁾。これらの症状は、オピオイドによる μ オピオイド受容体の刺激により生じる薬理学的作用に起因すると考えられている。具体的には、化学受容器引金帯（chemoreceptor trigger zone: CTZ）の賦活化による悪心・嘔吐、腸管の蠕動運動抑制による便秘、ならびに延髄の呼吸調節中枢の抑制による呼吸抑制が挙げられる。しかし、各症状の発生メカニズムの詳細については未だ解明されていない部分も多く、臨床現場では各症状へのモニタリングと対応が重要となっている⁵⁻¹²⁾。

このような背景から、強オピオイドによる治療中に副作用が発現した患者では、疼痛緩和治療を継続するための有効な対処法としてオピオイドスイッチングが考えられる¹³⁾。しかし、オピオイドスイッチングに関する臨床的根拠は依然として乏しく、客観的かつ網羅的な切り替え基準は確立されていないのが現状である。

一方、日本におけるオピオイドの使用は諸外国と比較して少ない傾向にあることが問題視されている。米国では、オピオイドの処方量が爆発的に増加した時期があり、オピオイドクライシスという社会問題が発生した。その後、WHO からガイドライン「規制薬物に関する国家政策における均衡の確保（Ensuring Balance in National Policies on Controlled Substances）」が提起さ

れ、規制薬物の処方が徹底された結果、オピオイドの処方や使用量は低下した。日本ではオピオイドクライシスの問題は起きていないが、オピオイド使用に関して消極的であることから、患者の疼痛に見合う処方量および投与量に至っていない現状があり、オピオイドの使用水準が低いことが指摘されている¹⁴⁾。また、タペンタドールのように、米国では処方認可が2008年11月であった¹⁵⁾のに対し、日本では2014年8月に認可されており¹⁶⁾、日本のオピオイド認可は米国よりも遅れる傾向にある。その結果、副作用の研究においても、米国と比較して症例が蓄積されていない状況にある。

そこで本研究では、日本国内のオピオイド使用の現状や比較的新規薬剤の症例数確保などの課題を踏まえ、米国の大規模データベース FAERS(FDA Adverse Event Reporting System)と治験および添付文書に基づく医薬品の副作用情報データベース SIDER(Side Effect Resource)を用いてオピオイドの副作用解析を実施した。疼痛緩和分野におけるオピオイドが誘発する副作用の解析から得られた知見が、薬剤選択やオピオイドスイッチング等の臨床使用の一助となることを期待し、本邦で認可されているオピオイドの μ オピオイド受容体刺激による副作用を網羅的に解析し、オピオイド間での副作用の発現傾向の比較検討を行った。

データベースと解析方法について

1. FAERS

本研究では、オピオイド医薬品の副作用発現データの抽出に、米国 FDA(Food and Drug Administration)の副作用報告データベースである FAERS¹⁷⁻¹⁹⁾を使用した。2004年から2020年までに報告された153,673,177件のデータから解析を行った。

FAERS のデータは 7 種類のテーブル（図 1）から構成されているが、本研究では以下の 3 つのテーブルを使用した：

症例情報テーブル（Demographic）

薬剤情報テーブル（Drug）

副作用情報テーブル（Reaction）

各テーブルは登録 ID により相互に結合が可能である。Drug テーブルでは、報告薬物が第 1 被疑薬（Primary Suspect: PS）、第 2 被疑薬（Secondary Suspect: SS）、併用薬物、および相互作用の 4 種類に分類されている。本研究では、第 1 被疑薬または第 2 被疑薬として報告されている薬物を抽出し、その登録 ID を用いて各データテーブルを結合させ、オピオイドごとの解析用データテーブルを作成した（図 1）。

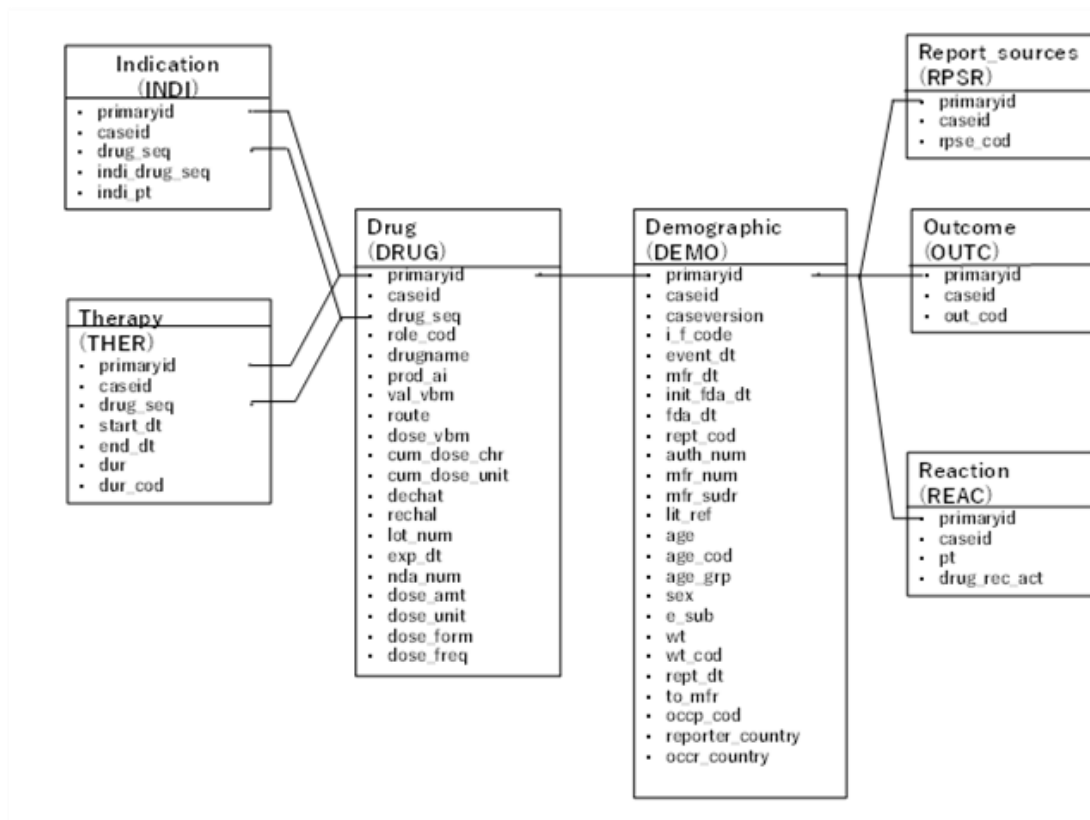


図 1. FAERS データ分析用フローチャート

Drug テーブルより、第一被疑薬および第二被疑薬を抽出し、重複データを削除した。

Reaction、Demo テーブルを結合し、解析テーブルとした。

2. SIDER

SIDER は、医薬品の副作用に関する詳細な情報を収集したデータベース²⁰⁾であり、医薬品研究や薬剤の安全性評価において広く利用されている。最新バージョンの SIDER 4.1 は 2015 年 10 月 21 日にリリースされた。本データベースは、治験時の実験データ、添付文書、米国食品医薬品局（FDA）に由来する副作用情報などが集約されたデータソースである。1,430 種の薬剤と 5,880 種の副作用病名が収録されており、薬物と副作用のペアは 140,064 組にのぼる。

SIDER の特徴として、治験データおよび添付文書情報から得られる副作用

発症率が掲載されている点が挙げられる。これは、医薬品の正常使用例が含まれず発症率を算出できない FAERS、VigiBase（WHO 運営の国際的な副作用報告データベース）、および日本の大規模データベース JADER(Japanese Adverse Drug Event Report database)にはない大きな利点である。薬物-副作用の組み合わせごとに、添付文書や文献情報に基づく発症率に関する情報が格納されている。

各医薬品を一意に識別するため、米国国立衛生研究所（NIH）の PubChem データベースで使用されている Compound Identifier（CID）が割り振られている。SIDER はリレーショナルデータベースとして構築されており、Drug name テーブルと副作用 Frequency テーブルの各 CID を介して結合することにより、各医薬品の各副作用に対する発症率を評価できる（図 2）。

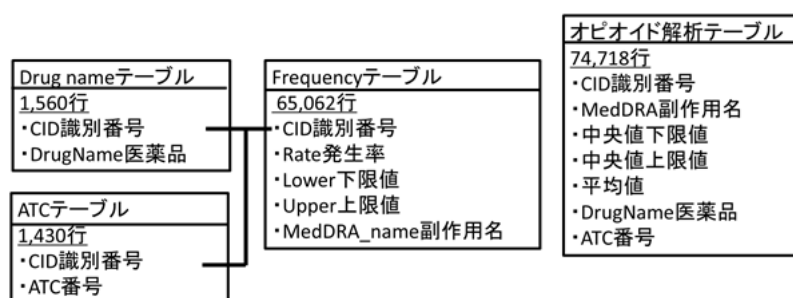


図 2. SIDER データ分析用フローチャート

Drug name テーブル、ATC テーブル、および Frequency テーブルを突合して解析テーブルとした。

3. データベース解析における副作用評価方法

解析用データセットから、副作用の有無と対象薬の被疑薬報告の有無による 2×2 分割表を作成し、これに基づいて注目する副作用と薬剤との関連性を評価した。

しかし、2×2 分割表に 0 のセルが存在する場合はオッズ比の計算が不可能となり、またセル内の値が小さい場合は推定値の信頼性が低下するという問題がある。そこで本研究では、このバイアスを補正するために、全てのセルに 0.5 を加える Haldane-Anscombe の 1/2 補正を適用した²¹⁾。その上で、各オピオイドについて Fisher の正確検定を実施するとともに、シグナル検出指標として報告オッズ比（ROR）を算出した（図 3）。

	副作用あり	副作用なし
対象薬あり	a	b
対象薬なし	c	d

$$\text{ROR} = (a/b)/(c/d) = a \times d / c \times b$$

図 3. 2 × 2 の分割表および報告オッズ比の算出方法

4. Volcano plot

Volcano plot は、各副作用に対する報告オッズ比（ROR）とその統計的有意性（ P 値）の関係を視覚的に表現する手法²²⁾である。X 軸には自然対数変換した ROR 値（ $\ln \text{ROR}$ ）を、Y 軸には P 値の常用対数を符号反転した値（ $-\log_{10}[P \text{ 値}]$ ）をプロットした。

統計的有意性の指標として、 $P = 0.05$ に相当する閾値（ $-\log_{10}[P \text{ 値}] = 1.3$ ）を Y 軸上に補助線として表示した。この閾値を超える副作用はプロット上部に位置し、 $\ln \text{ROR}$ の絶対値が大きいほど解析対象医薬品との関連性が強い副作用であることを示す。

各点は当該副作用の報告件数に応じて色分けし、報告件数の増加に伴って青→緑→赤へと段階的に変化するグラデーションを採用した。報告件数が多

い副作用は赤色で表示され、重要な副作用についてはラベルを付与して視認性を向上させた。

5. 階層型クラスター分析(Ward 法)

階層型クラスター分析は、データ間の類似性に基づいて樹形図（デンドログラム）を作成し、対象を分類する手法である²³⁾。本研究では、この手法を用いてオピオイド間の報告副作用パターンの類似性を評価した。

FAERS データの解析では、各副作用の $\ln ROR$ 値を基に、SIDER データの解析では各副作用の発症率を用いて、Ward 法による階層型クラスター分析²³⁾を実施した。Ward 法は、クラスター内の分散を最小化するように群を形成する手法であり、類似した副作用プロファイルを持つオピオイドを同定することができる。

SIDER データの解析においては、副作用の発症率を平均 0、分散 1 となるように標準化した。解析結果は、オピオイドと副作用のヒートマップとして可視化し、発症率が高い場合は赤色、低い場合は青色で表示した。これにより、対象オピオイド間における副作用プロファイルの網羅的な比較が可能となった。

6. 主成分分析

主成分分析²⁴⁾は、多次元データセットの情報を圧縮し、データの分散（ばらつき）を最大限に説明する少数の主成分軸を抽出する統計手法である。本法によって、複雑なデータ構造を簡潔に表現でき、データの可視化や解釈が効率的に行える。

本研究では、相関係数行列を用いた主成分分析を実施した。具体的には、クラスター分析で高リスク群に分類された副作用を解析対象として選定し、オピオイドと副作用の関連性を評価した。

解析結果は、スコアプロットとローディングプロットによって可視化した。スコアプロットでは各オピオイドの主成分空間での位置を、ローディングプロットでは各副作用の主成分への寄与度を示すことで、オピオイドと副作用の関係性を包括的に理解することが可能となった。これにより、各主成分の臨床的意味を解釈し、オピオイド間の副作用プロファイルの違いを明確化できた。

本論

第一章 FAERS を用いたオピオイド副作用の網羅的解析²⁵⁾

第一節 目的

本研究では、米国食品医薬品局（FDA）が管理する大規模な自発副作用報告データベースである FAERS を用いて、オピオイドの副作用を網羅的に解析することを目的とした。日本国内におけるオピオイド使用量の少なさや、比較的新規薬剤の症例数不足といった課題を考慮し、豊富な症例数を有する米国のデータベースを活用することとした。

本研究により、疼痛緩和医療におけるオピオイド選択やオピオイドスイッチングの臨床判断に有用な情報を提供することを目指し、本邦で認可されているオピオイドの μ 受容体刺激に関連する副作用を解析し、各オピオイド間の副作用プロファイルの比較検討を行った。

第二節 方法

1. 対象薬剤

本研究では、本邦で使用されている μ オピオイド受容体作動薬 11 薬剤を解析対象とした（表 1）。

2. データ抽出方法

FAERS データベースから、第 1 被疑薬または第 2 被疑薬として報告されたオピオイドを抽出した。抽出された薬物の登録 ID を用いて各データテーブル（Demographic、Drug、Reaction）を結合し、オピオイドごとの解析用データテーブルを作成した。

3. 統計解析

解析用データテーブルから、各副作用の報告有無と各オピオイドの被疑薬

報告の有無による 2×2 分割表を作成した。この分割表を用いて Fisher の正確検定を実施し、各オピオイドと副作用の関連性を評価した。さらに、報告オッズ比 (ROR) を算出し、関連性の強度を定量的に評価した (図 1)。

4. 階層型クラスター分析

膨大な副作用の中からノイズを減らし、オピオイド全体として関連が示唆される副作用に絞るため、FAERS の Reaction テーブルに含まれる 21,334 種の副作用から、報告件数 10 万件以上の 310 種を抽出した。これらの副作用のうち、11 種のオピオイドを統合した場合の平均 $\ln$ ROR が正となる副作用を選定し、オピオイドとの関連性が高い副作用として解析対象とした。選定された副作用とオピオイドの $\ln$ ROR 値を用いて、Ward 法による階層型クラスター分析を実施し、オピオイド間の副作用プロファイルの類似性を評価した (図 3)。

第三節 結果

1. 副作用報告件数

対象オピオイド 11 薬剤の副作用報告件数を集計した結果、緩和医療で頻用されるオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルが上位を占めた (表 1)。

表 1. FAERS における対象オピオイド μ オピオイド受容体作動薬の副作用報告件数

オピオイド	FAERS 報告件数	主な製品名 (例)
オキシコドン	925,184	オキシコドン、オキシコンチン、オキノーム、オキファスト etc.
モルヒネ	525,135	カディアン、MSコンチン、アンペック、オプソ、パシーフ etc.
フェンタニル	449,050	イーフェンバックス、アブストラル、ワンデュロ、デュロテップ etc.
コデイン	315,510	コデインリン酸塩、リン酸コデイン
ヒドロモルフォン	259,911	ナルサス、ナルラピド、ナルベイン
ロペラミド	208,812	ロペラミド塩酸塩、ロペラミド、ロペナ etc.
メサドン	139,804	メサベイン
タベンタドール	61,718	タペンタ、タベンタドール
ペチジン	49,948	オピスタン、ペチジン塩酸塩 etc.
ジヒドロコデイン	29,518	ジヒドロコデインリン酸塩、リン酸ジヒドロコデイン
レミフェンタニル	12,419	アルチバ、レミフェンタニル

2. 副作用プロファイル

対象オピオイドの平均 $\ln ROR$ が正值を示した副作用は 47 種類であった。これらには μ 受容体刺激に関連する既知の副作用である傾眠、せん妄、便秘等が含まれており、過去の知見³⁾⁴⁾と一致していた。表 2 には、報告件数 15 万件以上の副作用 26 種類のうち、対象 11 種のオピオイドにおいて $\ln ROR$ が有意であった報告副作用病名とそれぞれの平均 $\ln ROR$ 値を示した。平均 $\ln ROR$ 値が正であるということは、対象オピオイド全体として、その副作用との関連性が高いことを示唆している。

表 2. 対象オピオイドの報告副作用病名と平均 lnROR

報告有害事象名	報告有害事象名（和名）	報告件数	平均 lnROR
PAIN	疼痛	1391676	0.035
DEATH	死	1319299	0.485
VOMITING	嘔吐	1245241	0.163
HYPOTENSION	低血圧	650888	0.115
CONSTIPATION	便秘	607289	0.061
DRUG INTERACTION	薬物相互作用	570134	0.286
SOMNOLENCE	傾眠	538091	0.371
CONFUSIONAL STATE	混乱状態	511926	0.291
TOXICITY TO VARIOUS AGENTS	種々の薬剤毒性	448332	1.651
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	440763	0.53
OVERDOSE	過剰摂取	383578	1.357
LOSS OF CONSCIOUSNESS	意識喪失	366752	0.209
HYPERHIDROSIS	多汗症	350840	0.339
RESPIRATORY FAILURE	呼吸不全	276741	0.142
CARDIAC ARREST	心停止	263643	0.611
TACHYCARDIA	頻脈	256046	0.358
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	悪性新生物の進行	221264	0.154
COMPLETED SUICIDE	自殺	212432	0.503
AGITATION	攪拌	205609	0.393
BLOOD PRESSURE DECREASED	血圧低下	203294	0.038
HALLUCINATION	幻覚	191123	0.305
BRADYCARDIA	徐脈	183547	0.091
LETHARGY	無気力	167887	0.217
PULMONARY	肺水腫	161426	0.345

3. Volcano plot 分析

代表的なオピオイドとしてモルヒネとタペンタドールの Volcano plot を作成した（図 4、5）。X 軸には自然対数変換した ROR 値 ($\ln ROR$)、Y 軸には P 値の常用対数を符号反転した値 ($-\log_{10}[P \text{ 値}]$) をプロットし、各点は報告件数により色分けした。

モルヒネでは、嘔吐、便秘、傾眠、せん妄、悪心などの μ 受容体関連副作用がプロット右上方向に位置し、高い ROR と統計的有意性を示した（図 4）。タペンタドールでは、傾眠、せん妄が同様に右上方向に確認された（図 5）。

モルヒネ Volcano plot

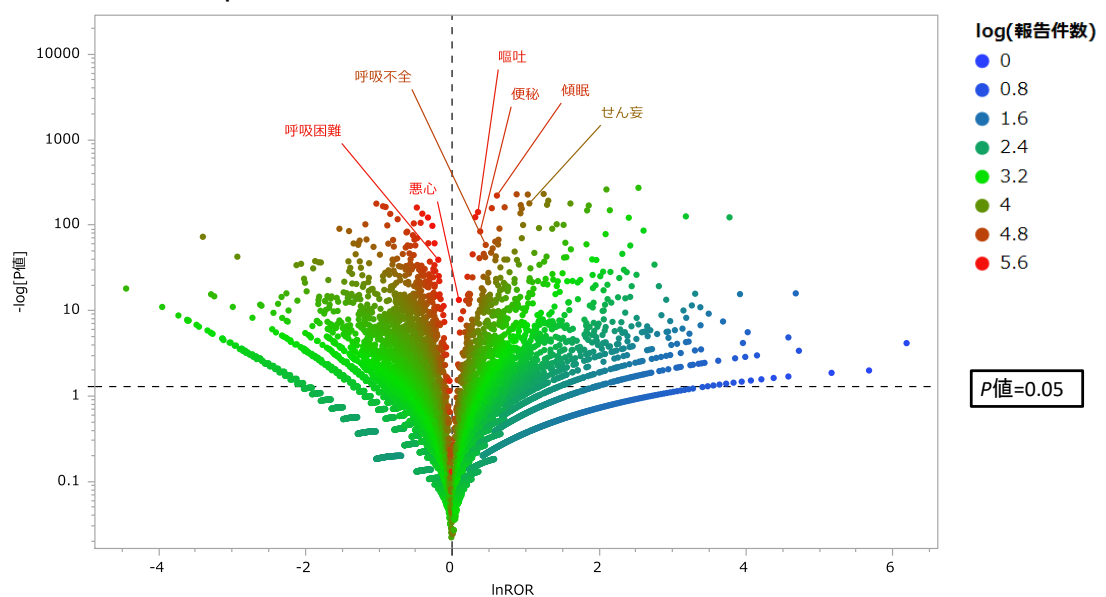


図 4. モルヒネの報告副作用の傾向

タペンタドールVolcano plot

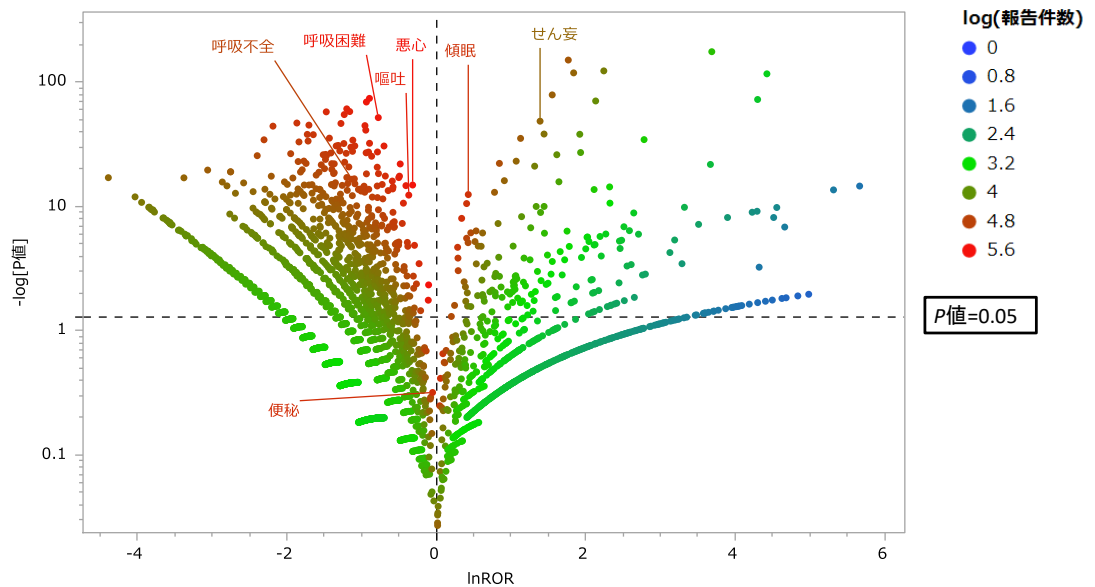


図 5. タペンタドールの報告副作用の傾向

タペンタドールと関連性の大きい副作用を観察するために Volcano plot を作成した。

4. 階層型クラスター分析

11 種の対象オピオイドは、副作用プロファイルに基づいて 5 つのクラスターに分類された (図 6)。

- ・クラスター1：コデイン、ペチジン、ジヒドロコデイン

過量投与や薬物乱用、離脱症状などの副作用との関連性が他群と比較して低い傾向を示した。

- ・クラスター2：ロペラミド

末梢 μ 受容体選択性により単独群を形成した。

- ・クラスター3：フェンタニル、モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドン、メサドン

緩和医療で頻用される強オピオイド群として類似の副作用プロファイルを示した。

- ・クラスター4：タペンタドール

ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つデュアルアクション型鎮痛薬として独立したクラスターを形成した。

- ・クラスター5：レミフェンタニル

麻酔科領域で使用される超短時間作用型オピオイドとして、疼痛管理用オピオイドとは異なるクラスターに分類された。

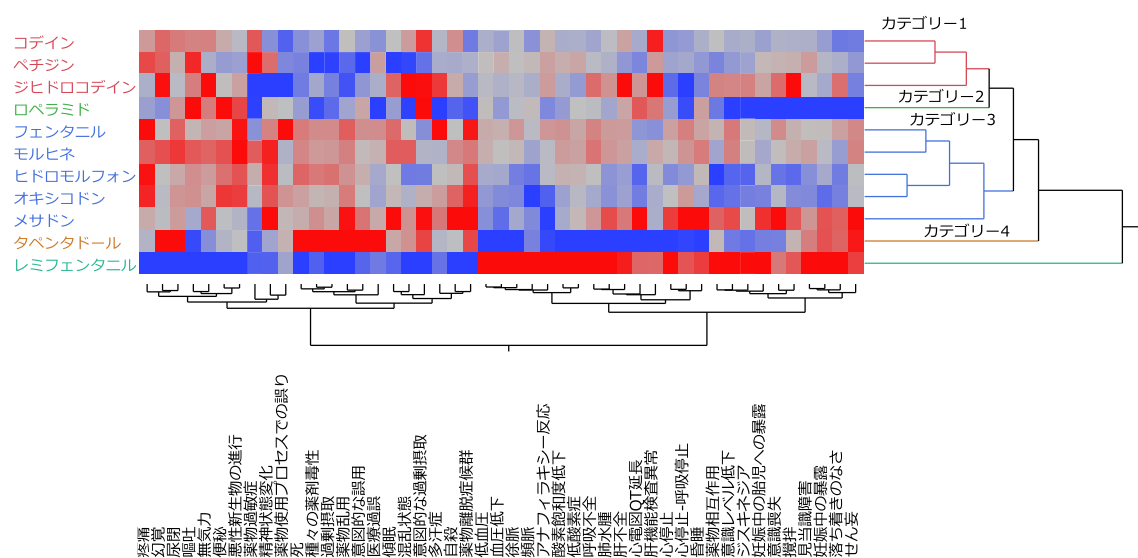


図 6. 対象オピオイドの報告副作用名 lnROR から求めたクラスター分析

縦軸は、対象の μ 受容体作動薬のオピオイド 11 薬剤を示しており、横軸は、報告副作用名を表している。オピオイドと副作用の関係を表すシグナル検出指標(対数報告オッズ比)が相対的に大きいほど赤色に、小さいほど青色に表示した。

第四節 考察

1. データベース選択の妥当性

本研究では日本で承認されているオピオイドを対象としたが、日本の JADER と比較して収載症例数が圧倒的に多いため、米国のデータベースであ

る FAERS を使用した。JADER でのオピオイド登録件数が少ない理由として、日本の医療従事者のオピオイド使用に対する消極的な態度が考えられる²⁷⁾。FAERS には、日本では使用実績が限られるヒドロモルフォンやタペンタドールなどの豊富な症例が含まれており、本邦の緩和医療に有用な知見を提供できると考えられる。

2. 副作用プロファイルの特徴

対象オピオイドとの関連が示唆された 47 種の副作用には、 μ 受容体刺激による既知の副作用である傾眠、せん妄、便秘⁸⁻¹⁰⁾が高頻度に含まれていた。本来、ROR の定量的解釈は推奨されないが、本研究では副作用報告件数と統計的有意性を考慮することで、信頼性の高い解析が可能と判断した。

3. クラスター分析による薬剤特性の解明

階層型クラスター分析により、11 種のオピオイドは以下の 5 群に分類された。

クラスター1 (コデイン、ペチジン、ジヒドロコデイン)：過量投与や薬物乱用との関連性が低い群。ペチジンは麻酔領域で高度な管理下で使用されることが多く²⁸⁾、コデインとジヒドロコデインは非麻薬性鎮痛薬としても使用されることが、この分類の要因と考えられる。

クラスター2 (ロペラミド)：末梢 μ 受容体選択性により単独群を形成。中枢神経系への作用が限定的であるため²⁹⁾、意識消失や見当識障害などの中枢性副作用との関連が低い。

クラスター3 (フェンタニル、モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドン、メサドン)：緩和医療で頻用される強オピオイド群。悪性新生物進行や薬剤離脱症候群との関連が強い。メサドンは米国でのヘロイン依存症治療への使用³⁰⁾により、薬物乱用や離脱症候群との関連が特に強く現れた。

クラスター4（タペンタドール）： μ 受容体作動作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つデュアル作用型³¹⁾として独立群を形成。せん妄への注意が必要な一方、呼吸抑制は比較的少ない傾向が示唆された³²⁾。

クラスター5（レミフェンタニル）：麻酔科領域で使用する超短時間作用型³³⁾として独立。消化器症状は少ないが、呼吸抑制や血圧低下の発現頻度が高い特徴を示した。

4. 副作用別の薬剤間差異

特徴的な副作用パターンとして、メサドンは心電図上で現れるQT延長との関連が強く、添付文書にも警告として記載されている³⁴⁾。また、メサドンとタペンタドールはせん妄の発現頻度が他の強オピオイドより高い傾向を示した。せん妄の発生機序は不明であるが³⁵⁾、薬剤選択時に考慮すべき重要な知見である。これらの副作用における薬剤間差異は、化学構造、受容体結合特性³⁶⁻⁴⁵⁾、代謝・排泄機構⁴⁶⁾、遺伝的要因⁴⁷⁾などの違いに起因すると考えられる。

5. 臨床的意義

本研究により、大規模データベースを用いたオピオイド間の副作用プロファイルの網羅的比較が可能であることが示された。これらの知見は、オピオイドスイッチングにおける薬剤選択時に、回避すべき副作用を考慮した医療の実現に貢献できると考えられる。また、発生機序が不明な副作用や、過量投与・乱用などの比較困難な事象についても、薬剤間の相対的なリスク評価が可能となった。

第五節 小括

本研究では、FAERSの報告副作用情報を用いることで、オピオイド間の副

作用発現傾向の網羅的な比較を実現した。各オピオイドの報告オッズ比(ROR)の平均値を算出することにより、臨床的に重要な副作用を抽出し、各薬剤の使用上の特徴や性質を明らかにすることができた。通常の臨床環境では困難なオピオイド間の包括的な比較検討を、大規模データベースを活用して実現したことは、臨床におけるオピオイド選択の一助となることが期待される。

一方、データベース研究にはいくつかの限界が存在する。第一に、FAERSは自発報告システムであるため、報告者の判断基準が統一されておらず、厳密な意味での副作用以外の報告も含まれている可能性がある。第二に、副作用を発現していない患者のデータが含まれないため、副作用発症に関する絶対的リスクを算出することができない。第三に、各薬剤の使用量や使用患者数などの分母情報が不明であるため、報告頻度の解釈には注意を要する。したがって、本研究で得られた ROR は相対的な指標として解釈すべきであり、これらの知見は今後の前向き臨床試験により検証されることが望まれる。

第二章 SIDER を用いた強オピオイド副作用の網羅的解析⁴⁸⁾

第一節 目的

オピオイドの副作用の発症は、 μ オピオイド受容体のアゴニスト活性に依存しているにも関わらず、その発症頻度はオピオイドの種類によって大きく異なる。緩和医療においてオピオイド投薬患者に副作用が生じた際には、適切なオピオイドのスイッチングが患者 QOL の維持に不可欠な医療行為となる。各症状へのモニタリングと対応⁵⁻¹²⁾が臨床現場における重要な課題であるが、オピオイド誘発性副作用に対する網羅的な研究は限られていることから、オピオイドスイッチングはしばしば十分な根拠を欠いていると考えられる。そこで、SIDER データベース²⁰⁾に集約された医薬品の副作用情報に基づき、本邦の緩和医療で用いられる強オピオイドの副作用の分析を行った。

SIDER はドイツの European Molecular Biology Laboratory (EMBL) が構築し、Web サイト上(<http://sideeffects.embl.de/>)から提供している⁴⁹⁾⁵⁰⁾。SIDER は、副作用に関する詳細な情報を収集したデータベースであり、医薬品研究や薬剤の安全性評価において広く利用されている。最新バージョンの SIDER4.1 は 2015 年 10 月 21 日にリリースされた。収録されている薬剤の種類は 1430 であることから、医薬品の副作用リスク評価や薬剤の相互作用予測において、研究者や医療従事者にとって有用なツールとなっている。SIDER は、薬剤の副作用発症率に関する情報を提供する点で有用なデータベースであり、特定の薬物についての副作用の種類や発現頻度、重篤性などの特徴を理解する際に有効である。特に、治験データおよび添付文書に基づいた副作用発症率の記載がある点は、VisiBase、FAERS、JADER といった自発報告に基づくデータベースにはない、解析上の大きな利点である。これらの自発報告データベースでは、医薬品の正常使用例が記載されておらず、発症率の算

出が困難であるという制約がある。

一方で、SIDER にも欠損値が多いという課題があり、実際に今回のオピオイド抽出においても、メサドンに関する情報は SIDER 上に存在せず、十分な解析が困難であった。そのため本研究では、SIDER および FAERS の両データベースにおいて一定の副作用情報が得られ、かつ日本国内の緩和医療において臨床使用頻度の高い μ オピオイド受容体刺激薬であるモルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、ヒドロモルフォンおよびタペンタドールの 5 剤を対象を限定した。

これらの薬剤について副作用の発現傾向を網羅的に解析し、それぞれの副作用プロファイルの特徴づけることを通じて、オピオイド間での安全性プロファイルを比較し、オピオイドスイッチング等における薬剤選択に有用な情報を獲得し、より適切な治療の選択肢を提供することを目的とした。

第二節 方法

1. 対象薬剤

本研究では、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、ヒドロモルフォン、およびタペンタドールの 5 種のオピオイドを解析対象とした。メサドンは、データ取得不可であり、本研究の対象薬剤からは除外した。

2. データ抽出と前処理

SIDER データベースの Frequency テーブルから、対象オピオイドに関連する全ての副作用名とその発症率を抽出した。副作用の発症率は「非常に一般的」「頻繁」「普通」「まれ」「非常にまれ」などのカテゴリーで記録されており、各カテゴリーの下限值と上限値から平均値を算出した。(表 3)例えば、「まれ」の場合は下限値 0、上限値 0.001 から平均値 0.0005 を得た。各発症頻度分類

の代表値として平均値を使用した。算出した平均値をパーセンテージに変換後、常用対数変換を行った。同一副作用に複数の報告がある場合は、それらの中央値を採用した。

表 3. SIDER に記載されている発症頻度値リスト

発症頻度分類	英語表記	下限値	上限値	平均値
非常に一般的	very common	0.1	1	0.55
非常に頻繁	very frequent	0.1	1	0.55
普通	common	0.01	1	0.505
頻繁	frequent	0.01	1	0.505
珍しい	uncommon	0.001	0.01	0.0055
まれ (infrequent)	infrequent	0.001	0.001	0.001
まれ (rare)	rare	0	0.001	0.0005
最もまれ	very rare	0	0.0001	0.00005

本表は、SIDER データベースに基づき、各副作用の発生頻度を分類し、その頻度範囲（下限値および上限値）を示したものである。「infrequent」と「rare」は資料によって定義が重複する場合があるが、本研究ではそれぞれを独立した分類として取り扱った。副作用の発症率は、各頻度カテゴリーにおける下限値と上限値の平均値を算出し、参考指標としての代表値を提示している。

3. 統計解析

抽出されたデータを用いて、対象オピオイドに共通する副作用の同定を行った後、階層型クラスター分析による副作用の分類、および主成分分析による副作用プロファイルの特徴抽出を実施した。

第三節 結果

1. 共通副作用の同定

5 種のオピオイド全てに共通して記載されていた副作用は 10 種類であった。これらは悪心、めまい、頭痛、傾眠、嘔吐、便秘、口渇、多汗症、そう痒

症、無力症であった。

2. 階層型クラスター分析

10 種類の副作用の発症率に基づくクラスター分析の結果、副作用は 2 つのクラスターに分類された（図 7）。第 1 クラスターには、全ての解析対象オピオイドで共通して発症率が高い副作用である悪心、便秘、めまい、嘔吐、傾眠が含まれた。一方、第 2 クラスターには、比較的発症率が低い副作用である頭痛、掻痒症、無力症、口渇、多汗症が分類された。

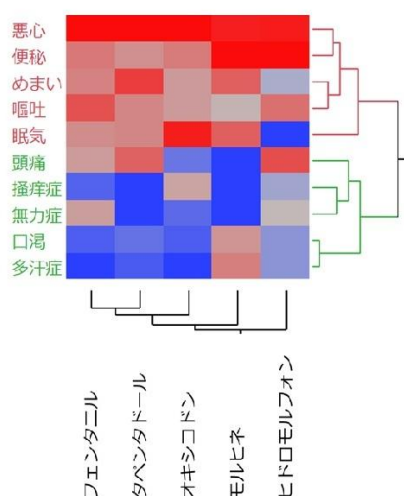


図 7. 解析対象のオピオイドと副作用の発症率に基づくクラスター分析。

縦軸および横軸は、各々副作用名およびオピオイド名を表している。副作用発症率は赤色が濃色であるほど大きいことを、青色が濃色であるほど小さいことを表している。

3. 主成分分析対象

オピオイド間の副作用プロファイルの差異をより明確に検出するため、全てのオピオイドで発症率が高く、臨床的重要性が高いと考えられる第 1 クラスターの 5 種類の副作用（悪心、便秘、めまい、嘔吐、傾眠）を主成分分析の対象として選定した。

選定された 5 種類の副作用を対象に主成分分析を実施した結果、第 1 主成

分は全体の分散の 40.9%を、第 2 主成分は 34.2%を説明し、累積寄与率は 75.1%に達した（図 8）。ローディングプロットの解析から、第 1 および第 2 主成分は悪心、嘔吐、便秘および眠気によって明白に特徴付けられた。

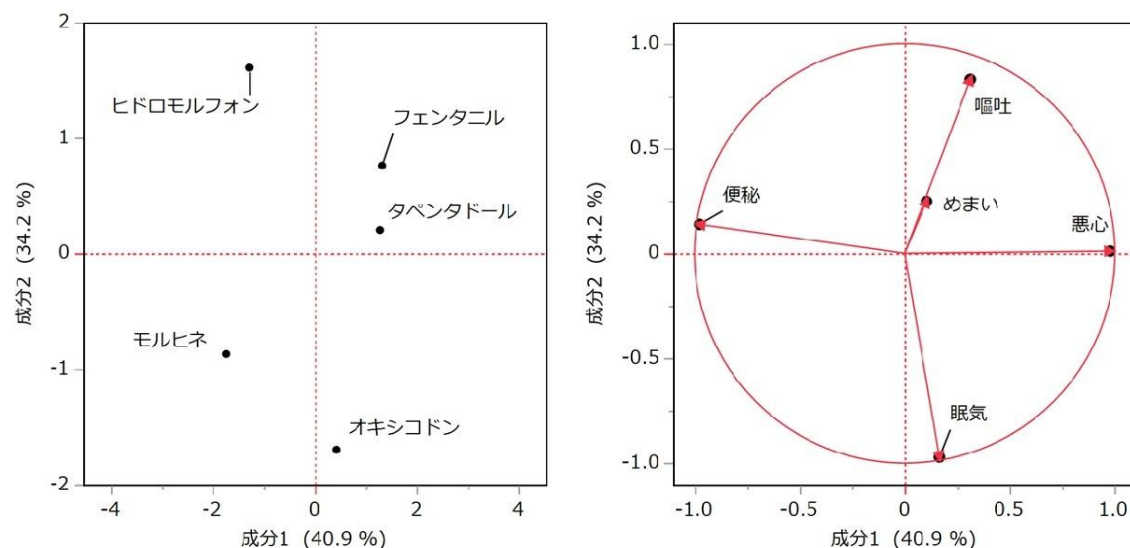


図 8. 対象オピオイドと主要な副作用に関する主成分分析

左図および右図は各々スコアプロットおよびローディングベクトルを示す。これらにおける横軸は第 1 主成分、縦軸は第 2 主成分を表す。

さらに、これらの情報とスコアプロットより各オピオイドと副作用の関係を解析した。その結果、フェンタニルは他のオピオイドと比較して悪心と嘔吐を発現しやすい傾向を示すと推定された。オキシコドンと比較して眠気の誘発に関する特徴を、モルヒネは便秘と眠気の強い誘発傾向を示すと考えられた。ヒドロモルフォンには、便秘と嘔吐の 2 種類の副作用を他のオピオイドと比較して発症しやすい傾向にあると推定された。タペンタドールはスコアプロット中央に位置した。よって、タペンタドールはどの副作用にも比較的寄与率が低いと推定された。

第四節 考察

今回の解析対象となった日本で使用されている 5 種類の強オピオイドはいずれも緩和医療においてがん性疼痛を緩和するために使用される。除痛と副作用の管理の観点から患者の状態に合わせた、いわゆるオピオイドスイッチングがこれらの強オピオイドの有効性と安全性を確保するための臨床的に重要な使用法となっている¹³⁾。オピオイドスイッチングにおいて、例えばあるオピオイドによって便秘の副作用が生じている患者においては、便秘の軽減が期待される他のオピオイドへの変更が望ましい。便秘以外の副作用においても同様である。オピオイドには多様な副作用が認められるが、その発症率はオピオイドによって異なることが知られている。しかし、オピオイドと副作用の網羅的な検討例はほとんど存在しないため、スイッチングにおける薬剤の選択には十分な科学的根拠があるとは言えなかった。たとえば、日本の緩和医療学会が出版している「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2020 年版）」⁵¹⁾には「便秘、悪心はタペントドールがオキシコドンに比べて少なく、嘔吐は同等であった。便秘、嘔吐はタペントドールがモルヒネに比べて少なかった。胃腸症状、神経系症状はタペントドールがモルヒネに比べて少なかった。」との記載がある⁵²⁻⁵⁴⁾。しかし、このような記載は強オピオイドと多様な副作用の関係を網羅していない。一方、今回の研究では、SIDER に掲載された強オピオイドが発現する主要な副作用に関する発症率を網羅的に解析することに成功した。SIDER に集積された発症率は異なる治験等の結果からの寄せ集めである。各試験の投薬量の設定は異なるため、臨床試験によっては臨床的な投与量を必ずしも反映していない可能性が推察される。例えば、モルヒネの鎮痛効果には明確な天井効果がなく、用量を増やすことで鎮痛効果が向上することが確認されている⁵⁵⁾。すなわち、ある種の薬物は患者

の症状に合わせて臨床的な使用量が大きく異なる可能性がある。

このような背景を考慮し、本研究ではクラスター分析および主成分分析においてオピオイド毎に副作用発症率に標準化を施し、オピオイド間の副作用発症率の比較を達成した。

1. クラスター分析による薬剤特性の解明

クラスター分析では、10種類の解析対象副作用がさらに二つのカテゴリー、すなわち、発症率が高い副作用群と低い副作用群に分割された。発症率が高い副作用群には μ オピオイド受容体の刺激作用に起因するとされる悪心²⁶⁾、嘔吐²⁶⁾、眠気⁵⁶⁾、便秘⁴⁴⁾⁵⁷⁾、めまい⁵⁸⁾が含まれた。これらの副作用はほぼ全ての強オピオイドにおいて高い発症頻度で生じることがわかった。特に、悪心の発症は一般的であり、オピオイドの全体的な特徴であると考えられた。悪心と嘔吐はオピオイドが中枢および末梢の μ オピオイド受容体を刺激することにより引き起こされる⁵⁹⁾。先行研究において、悪心はオピオイド使用時に頻繁に見られる副作用の一つとして挙げられている⁵⁹⁾。特に慢性疼痛の治療において悪心はオピオイドによる治療効果を制限する要因となる可能性がある。さらに、悪心は嘔吐とともに患者にとって不快感を伴う管理の難しい副作用であることも指摘されている⁵⁹⁾。一方、眠気に関しては、ヒドロモルフォンにのみ相対的に低い発症率を認めた。これらの副作用は臨床的に重要であることから、オピオイドスイッチングにおける薬剤候補選択のための鍵になると考えられる。クラスター分析における他方のカテゴリーにおいてはオピオイド全般において発症頻度が低い副作用として頭痛、掻痒感、無力症、口渇および多汗症が分類された。ただし、ヒドロモルフォンとタペンタドールは、比較的頭痛を起こしやすい傾向にあることから、使用時にモニタリングの必要性が示唆された。Nalamachu らの研究⁶⁰⁾より、ヒドロモルフ

オンの長期使用に関連して、頭痛が 12.8%の患者において一般的な副作用として報告されている。今回の結果はこの先行研究を支持している。モルヒネは、口渇と多汗症を他のオピオイドよりも発症しやすい傾向を認めた。Glareらの研究⁶¹⁾では、モルヒネの使用中に口渇が一般的な症状の一つとして報告されている。この研究では、モルヒネを使用している患者の 95%が口渇を経験し、その多くが中等度から重度の強度であったとされている。また、Kardaunらの論文⁶²⁾では、モルヒネの使用によって多汗症が発生しやすいことが報告されている。我々の研究はこれらの臨床研究とよく整合している。

2. 主成分分析による薬剤特性の解明

次に、クラスター解析で抽出された 5 種類の発症頻度が高い副作用（悪心、嘔吐、便秘、眠気、めまい）に基づき、さらなる解析を主成分分析によって行った（図 8）。主成分分析では、第 1 主成分および第 2 主成分が合計で約 75%の情報を圧縮しており（第 1 主成分約 40.9%、第 2 主成分約 34.2%）、これらを用いることによって対象オピオイドと副作用の関係を明瞭に可視化することが可能となった。

ローディングベクトルを詳細に検討したところ、5 種類の副作用の中でも悪心、嘔吐、便秘、眠気の 4 種類が明瞭にオピオイドを特徴付けていた。約 41%の寄与率を有する第 1 主成分は、悪心と便秘を分離する軸として機能しており、悪心、嘔吐、眠気、めまいは第 1 主成分の正方向、便秘は負方向にプロットされた。このことは、便秘が末梢性（消化管平滑筋の弛緩による）メカニズムで生じる一方、悪心をはじめとした他の中枢神経系関連の副作用は中枢性の μ オピオイド受容体刺激を主因とすることを示唆している。すなわち、第 1 主成分は中枢性・末梢性要因の相対的寄与を反映していると推察された。

スコアプロットを用いてオピオイドごとの特徴を検討した結果、悪心を相対的に引き起こしやすい方向（第 1 主成分正方向）にはフェンタニルが位置した。先行研究⁶³⁾によれば、フェンタニル投与後の悪心・嘔吐の発生率は手術後 24 時間以内に有意に増加することが示されている。また、Varrassi ら⁶⁴⁾も高齢者でフェンタニル使用中に嘔吐が起こりやすいことを報告している。一方、便秘を生じやすい傾向のオピオイドとしてはモルヒネおよびヒドロモルフォンが抽出された。モルヒネは便秘⁶⁵⁾⁶⁶⁾や眠気⁶⁷⁾を他の対象オピオイドに比べて惹起しやすいことが先行研究でも示されている。

ヒドロモルフォンは、便秘⁶⁸⁾や嘔吐のリスクが他のオピオイドより高い傾向を示した。Liu ら⁶⁹⁾の報告では、ヒドロモルフォン投与患者の 85%に軽度の悪心や嘔吐が発生しており、これらの先行研究結果とも一致する。オキシコドン、今回の解析から眠気⁷⁰⁾⁷¹⁾が特徴的な副作用であると推定された。N. Kim ら⁷⁰⁾はオキシコドンとフェンタニル比較試験において、オキシコドン使用時の方が眠気や嘔吐などの副作用報告が多かったことを報告している。また、Gaskell ら⁷¹⁾は、オキシコドン投与中に眠気などの中枢性副作用がプラセボに比して顕著であることを示しており、本研究とも整合的である。約 34%の寄与率を有する第 2 主成分は、嘔吐と眠気を分離する軸となった。生理学的な意味は明確ではないものの、嘔吐を相対的に起こしやすいオピオイドとしてヒドロモルフォンを、眠気誘発傾向が強いオピオイドとしてオキシコドンを位置づける上で有用な指標となった。タペンタドールは、嘔吐、悪心、便秘、眠気といった副作用において、比較的寄与率が低い結果となった。先行研究では、オキシコドンと比較して消化器系副作用（吐き気、便秘など）の発生率が有意に低く、その結果として治療中断率の低下にも寄与していると報告している⁷²⁾。さらに他の研究においても、消化器系（吐き気、便秘など）の

副作用発現が少ないことに加えて、全体的な安全性プロファイルも良好であると報告されている⁷³⁾。オピオイドスイッチングを検討する際、例えば便秘が強く出現する患者には、タペンタドールへの切り替えが有効な選択肢となり得る。また、悪心や嘔吐が生じた場合には、これらの症状が相対的に生じにくい別のオピオイドへ切り替える戦略が QOL 向上に寄与する。今回の網羅的解析から得られた知見は、臨床現場におけるオピオイド選択時に、患者ごとの副作用プロファイルに応じたオピオイドスイッチングの基盤となることを期待する。

第五節 小括

Kuhn ら⁴⁹⁾は、SIDER データベースの限界について言及している。彼らは、SIDER データベースが含む副作用データについて、副作用の発生頻度に関する情報が全ての薬剤-副作用ペアの 39%にしか提供されていないという問題点を指摘している。この様な限定的な情報は、副作用の理解を深める上での障壁となっていると論文内で論じられている。今回の研究でも、緩和医療の現場で使用されているメサドンの情報が抽出できず、分析は不可能であった。また、薬剤と副作用に欠損値が多く認められた。SIDER が提供している Web サイト上にも、副作用を表さない多くの医学的概念が削除されたとの明記がなされていることから、それらのデータに関する今後のデータ蓄積が期待される。なお、SIDER は治験データ、添付文書情報を基に構築されており、患者背景に関する情報は含まれていない。また、リアルワールドデータではないことから、実臨床との乖離が生じている可能性も考慮する必要がある。

なお、本研究で得られたデータは臨床判断の一助となる参考情報であり、実際のオピオイド選択においては、各患者の忍容性や併存疾患などの背景を

十分に考慮した上で、総合的に判断されるべきである。

総括

本研究では、FAERS と SIDER という大規模データベースの副作用報告情報を用いることで、オピオイド間の副作用発現傾向を網羅的に観察することが可能となった。FAERS 研究では、報告された副作用病名に対し、各オピオイド間の報告オッズ比（ROR）の平均値を用いて解析を行い、有意性の高い副作用病名を抽出することで、各オピオイドの使用上の特徴や性質を把握することができた。また、オピオイド間での網羅的な比較が困難である臨床の現状に対し、大規模データベースを用いた本研究手法は、比較検討方法としても新規性を有し、得られた結果は、今後の臨床におけるオピオイド使用への一助となることが期待される。一方、SIDER 研究では、添付文書や文献情報に基づく副作用発症率が格納されている特性を活かし、オピオイド間の副作用発症率の比較を達成した。これにより、各薬剤の副作用頻度の違いを定量的に評価することが可能となり、FAERS による実臨床での傾向と相補的に捉えることで、より実践的かつ精緻な副作用評価が実現された。

これらの網羅的解析によって得られた知見は、臨床現場において、患者ごとの副作用プロファイルに基づいた適切な薬剤選択を可能とするオピオイドスイッチングの基盤として貢献することが期待される。今後は、両データベースの統合的活用をさらに発展させることで、より臨床応用可能な副作用予測モデルやリスク評価手法の構築が望まれる。

結語

本研究では、副作用報告データベースを活用し、本邦で承認されているオピオイドにおける μ オピオイド受容体刺激による副作用の発現傾向を網羅的に解析し、薬剤間の比較検討を行った。FAERS および SIDER といった大規模データベースは、オピオイドの副作用傾向を把握する上で有用な情報源となり得ることが示され、主成分分析およびクラスター分析による解析により、薬剤ごとの副作用との関連性を可視化・分類することが可能となった。なかでも、タペントドールは他のオピオイド鎮痛薬と比較して、消化器症状の中でもタペントドールは便秘の少なさが際立ち、忍容性に優れた疼痛緩和手段であることが示唆された。しかしながら、本剤は現在販売中止となっており、緩和医療における薬剤選択の幅が著しく制限されている。タペントドールの有用性を踏まえると、患者の QOL 維持および個別性に応じた疼痛管理の観点からも、その早期の販売再開が強く望まれる。今後は、タペントドールを含むオピオイドの選択や代替治療のあり方について、さらなる検討と臨床研究の蓄積が求められる。本研究が、こうした薬剤選択に関する比較評価の一助となり、患者個々の副作用プロファイルに応じたオピオイド選択の実現、より質の高い緩和医療の推進に寄与することを期待する。

謝辞

本研究の遂行にあたり、研究当初よりご懇篤なご指導とご鞭撻を賜りました、植沢芳広教授（明治薬科大学 医療分子解析学研究室）に、心より深く感謝申し上げます。

また、本論文の作成にあたり、主査としてご指導くださいました佐藤光利教授（明治薬科大学 医薬品安全性学研究室）、副査としてご助言を賜りました前

田英紀教授（明治薬科大学 レギュラトリーサイエンス研究室）、ならびに安武夫准教授（治療評価学研究室）に、謹んで感謝の意を表します。

さらに、研究の各段階において貴重なご助言とご支援をいただきました朝田瑞穂助手（明治薬科大学 医療分子解析学研究室）に対し、厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Japan Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidelines.

<<http://www.jsco-cpg.jp/>>, cited 22 Jul, 2025.
- 2) Naeim A., Dy S. M., Lorenz K. A., Sanati H., Walling A. M., Asch S. M.,

Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol.*, **26**, 3903-3910 (2008).
- 3) Wiffen P. J., Wee B., Derry S., Bell R. F., Moore R. A., Opioids for cancer

pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.*, **7**,

CD012592 (2017).
- 4) Els C., Jackson T. D., Kunyk D., Sonnenberg B., Hagtvedt R., Gibbs L.,

Straube S., Fadyl J., Werneke U., Häuser W., Adverse events associated

with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain:

an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.*, **10**,

CD012509 (2017).
- 5) Lichter I., Results of antiemetic management in terminal illness. *J Palliat

Care.*, **9**, 19-21 (1993).
- 6) Passik S. D., Lundberg J., Kirsh K. L., Theobald D. E., Dickerson E. D.,

Dugan W., Lapointe B., A pilot exploration of the antiemetic activity of

olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage.*, **23**, 526-532 (2002).

- 7) Agra Y., Sacristán A., González M., Fernandez V., Seone A., Rodríguez-San Pedro A., Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage.*, **15**, 1-7 (1998).
- 8) Mystakidou K., Tsilika E., Parpa E., Katsouda E., Vlahos L., Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. *Int J Cancer.*, **107**, 486-492 (2003).
- 9) Breitbart W., Marotta R., Platt M. M., Weitzman L., Dreyer G., Funesti-Esch J., Stein K., Passik S., A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry.*, **153**, 231-237 (1996).
- 10) Candy B., Jackson K. C., Jones L., Leurent B., Tookman A., King M., Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.*, **11**, CD004770 (2012).
- 11) Enting R. H., Oldenmenger W. H., van der Rijt C. C., van der Burg M. E., Sillevius Smitt P. A., de Wit R., A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer*, **94**, 3049–3056 (2002).

- 12) Mawatari H., Shinjo T., Morita T., Kohara H., Yomiya K., Revision of pharmacological treatment recommendations for cancer pain: Clinical guidelines from the Japanese Society of Palliative Medicine. *J Palliat Med.*, **25**, 1095-1114 (2022).
- 13) Mercadante S., Bruera E., Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol.*, **99**, 241-248 (2016).
- 14) Duthey B., Scholten W., Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006. *J Pain Symptom Manage.*, **47**, 283-297 (2014).
- 15) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (FDA). Tapentadol (Nucynta) – Approval Package (NDA 022304).
<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022304s000_TOC.cfm>, cited 29 May, 2025.
- 16) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）．タペンタ錠 25mg 添付文書．
<https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2023/P20230322001/80015500_0_22600AMX00537000_B100_1.pdf>, cited 22 Jul, 2025.
- 17) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (FDA). FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (AERS).
<<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event->

reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>, cited 22 Jul, 2025.

- 18) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (FDA). Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS): What is FAERS? <<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fda-adverse-event-reporting-system-faers>>, cited 22 Jul, 2025.
- 19) U.S. Food and Drug Administration. Potential signals of serious risks/new safety information identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS)., pp. 6-7 (2014).
- 20) SIDER. Side Effect Resource. <<http://sideeffects.embl.de/>>, cited 22 Jul, 2025.
- 21) Lawson R., Small sample confidence intervals for the odds ratio. *Commun Stat Simul Comput.*, **33**, 1095–1113 (2004).
- 22) Cui X., Churchill G. A., Statistical tests for differential expression in cDNA microarray experiments. *Genome Biol.*, **4**, 210 (2003).
- 23) Murtagh F., Ward's hierarchical agglomerative clustering method: which algorithms implement Ward's criterion? *J Classification.*, **31**, 274–295 (2014).

- 24) Jolliffe I. T., Cadima J., Principal component analysis: a review and recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.*, **374**, (2016).
- 25) Hirai R., Uesawa Y., Analysis of opioid-related adverse events in Japan using the FDA Adverse Event Reporting System database. *Pharmaceuticals (Basel)*, **16**, 1541 (2023).
- 26) Zhong W., Shahbaz O., Teskey G., Patterson T. T., Wang Y., Brown A., Rehman Z., Raza S., Iqbal A., McClain C., Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci.*, **22**, 5797 (2021).
- 27) Onishi E., Kobayashi T., Dexter E., Ono H., Collins S., Lembke A., Comparison of opioid prescribing patterns in the United States and Japan: primary care physicians' attitudes and perceptions. *J Am Board Fam Med.*, **30**, 248–254 (2017).
- 28) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）．ペチジン塩酸塩注射液 35mg「タケダ」添付文書.

<https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/8211400A1049_1_07/>, cited 22 Jul, 2025.

- 29) Vetel J. M., Berard H., Fretault N., André M., Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.*, **13** (Suppl 6), 21–26 (1999).
- 30) Toce M. S., Chai P. R., Burns M. M., Boyer E. W., Pharmacologic treatment of opioid use disorder: a review of pharmacotherapy, adjuncts, and toxicity. *J Med Toxicol.*, **14**, 306–322 (2018).
- 31) Kress H. G., Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain.*, **14**, 781–783 (2010).
- 32) Cepeda M. S., Fife D., Ma Q., Ryan M., Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain.*, **14**, 1227–1241 (2013).
- 33) Ren W., Matsusaki T., Bright A. O., Hanazaki K., Association between the remifentanyl dose during anesthesia and postoperative pain. *Acta Med Okayama.*, **76**, 187–193 (2022).
- 34) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）．メサペイン錠 5mg／メサペイン錠 10mg 添付文書.

<https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/8219002F1024_2_05/>, cited 22 Jul, 2025.

- 35) Wilson J. E., Mart M. F., Cunningham C., Shehabi Y., Girard T. D., MacLulich A. M. J., Slooter A. J. C., Ely E. W., Delirium. *Nat Rev Dis Primers.*, **6**, 90 (2020).
- 36) Olson K. M., Duron D. I., Womer D., Fell R., Streicher J. M., Schwienteck K. L., Lowe J., Prisinzano T. E., Kivell B. M., Comprehensive molecular pharmacology screening reveals potential new receptor interactions for clinically relevant opioids. *PLoS One.*, **14**, e0217371 (2019).
- 37) Lipiński P. F. J., Kosson P., Matalińska J., Satała G., Popik P., Filipek B., Fentanyl family at the mu-opioid receptor: uniform assessment of binding and computational analysis. *Molecules*, **24**, 740 (2019).
- 38) Hill R., Santhakumar R., Dewey W., Kelly E., Henderson G., Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine. *Br J Pharmacol.*, **177**, 254-266 (2020).
- 39) Crews K. R., Gaedigk A., Dunnenberger H. M., Leeder J. S., Klein T. E., Caudle K. E., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther.*, **91**, 321–326 (2012).
- 40) Kirkwood L. C., Nation R. L., Somogyi A. A., Characterization of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of dihydrocodeine. *Br J Clin Pharmacol.*, **44**, 549-555 (1997).

- 41) Yu Y., Zhang L., Yin X., Wang F., Xu L., Sun H., Mu opioid receptor phosphorylation, desensitization, and ligand efficacy. *J Biol Chem.*, **272**, 28869-28874 (1997).
- 42) Sadeghi M., Tzschentke T. M., Christie M. J., μ -Opioid receptor activation and noradrenaline transport inhibition by tapentadol in rat single locus coeruleus neurons. *Br J Pharmacol.*, **172**, 460–468 (2015).
- 43) Liu Z. H., He Y., Jin W. Q., Wang Y., Guo Y., Liang Y. Z., Binding affinity to and dependence on some opioids in Sf9 insect cells expressing human mu-opioid receptor. *Acta Pharmacol Sin.*, **24**, 859-863 (2003).
- 44) Chen W., Chung H. H., Cheng J. T., Opiate-induced constipation related to activation of small intestine opioid μ 2-receptors. *World J Gastroenterol.*, **18**, 1391-1396 (2012).
- 45) Matthey T., Scholpp J., Schill M., Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care.*, **10**, R91 (2006).
- 46) Wagmann L., Gampfer T. M., Meyer M. R., Recent trends in drugs of abuse metabolism studies for mass spectrometry-based analytical screening procedures. *Anal Bioanal Chem.*, **413**, 5551-5559 (2021).

- 47) Pieretti S., Di Giannuario A., Di Giovannandrea R., Marzoli F., Loizzo A., Alò R., Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita.*, **52**, 184-189 (2016).
- 48) Hirai R., Motoki K., Uesawa Y., Comprehensive analysis of strong opioid side effects in palliative care using the SIDER database. *J Clin Med.*, **14**, n jui1410 (2025).
- 49) Kuhn M., Letunic I., Jensen L. J., Bork P., The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res.*, **44(D1)**, D1075–D1079 (2016).
- 50) Kuhn M., Campillos M., Letunic I., Jensen L. J., Bork P., A side effect resource to capture phenotypic effects of drugs. *Mol Syst Biol.*, **6**, 343 (2010).
- 51) 日本緩和医療学会. 日本緩和医療学会ガイドライン
<https://www.jspm.ne.jp/publication/guidelines/individual.html?entry_id=85>, cited 22 Jul, 2025.
- 52) Hale M., Upmalis D., Okamoto A., Lange C., Rauschkolb C., Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.*, **25**, 1095-1104 (2009).

- 53) Etropolski M., Kelly K., Okamoto A., Rauschkolb C., Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Adv Ther.*, **28**, 401-417 (2011).
- 54) Imanaka K., Tominaga Y., Etropolski M., Ohashi H., Hirose K., Matsumura T., Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig.*, **34**, 501-511 (2014).
- 55) Richardson M., Raymond B., Lack of evidence for ceiling effect for buprenorphine analgesia in humans. *Anesth Analg.*, **127**, 310-311 (2018).
- 56) Zhang L., Zhang J. T., Hang L., Su P., Li Y., Zhao Y., Wang Y., Mu opioid receptor heterodimers emerge as novel therapeutic targets: recent progress and future perspective. *Front Pharmacol.*, **11**, 1078 (2020).
- 57) Esmadi M., Ahmad D., Hewlett A., Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation. A meta-analysis: *J Gastrointestin Liver Dis.*, **28**, 41-46 (2019).
- 58) Im J. J., Na S., Kang S., Jung Y. J., Kim J. S., Song H., Lee S. H., Kim H. J., A randomized, double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Front Neurol.*, **13**, 868976 (2022).

- 59) Porreca F., Ossipov M. H., Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain. *Pain Med.*, **10**, 654-662 (2009).
- 60) Nalamachu S. R., Kutch M., Hale M. E., Safety and tolerability of once-daily OROS[®] hydromorphone extended-release in opioid-tolerant adults. *J Pain Symptom Manage.*, **44**, 852-865 (2012).
- 61) Glare P., Walsh D., Sheehan D., The adverse effects of morphine during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care.*, **23**, 229-235 (2006).
- 62) Kardaun S., Monchy J., Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine. *J Am Acad Dermatol.*, **55**, S21-S23 (2006).
- 63) Lim H., Doo A. R., Son J. S., Lee S. H., Cheong M. A., Choe G., Kim D. C., Effects of intraoperative single bolus fentanyl administration and remifentanyl infusion on postoperative nausea and vomiting. *Korean J Anesthesiol.*, **69**, 51-56 (2016).
- 64) Varrassi G., Celleno D., Capogna G., Gori F., Peduto V. A., Ventilatory effects of subarachnoid fentanyl in the elderly. *Anaesthesia*, **47**, 558-562 (1992).
- 65) Kon R., Ikarashi N., Hayakawa A., Haga K., Sueda T., Furuta K., Sugiyama K., Morphine-induced constipation develops with increased aquaporin-3

expression in the colon via increased serotonin secretion. *Toxicol Sci.*, **145**, 337-347 (2015).

66) Ross G. R., Gabra B. H., Dewey W. L., Akbarali H. I., Morphine tolerance in the mouse ileum and colon. *J Pharmacol Exp Ther.*, **327**, 561-572 (2008).

67) Kay B., A double-blind comparison of morphine and buprenorphine in the prevention of pain after operation. *Br J Anaesth.*, **50**, 605-609 (1978).

68) Bao Y. J., Hou W., Kong X. Y., Wang Y. J., Fu J., Hua B., Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.*, **10**, CD011108 (2016).

69) Liu Y., Yang L., Tao S. J., Effects of hydromorphone and morphine intravenous analgesia on plasma motilin and postoperative nausea and vomiting in patients undergoing total hysterectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, **22**, 5697-5703 (2018).

70) Kim N. S., Lee J. S., Park S. Y., Choi Y. S., Kim J. C., Cho Y. J., Oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic supracervical hysterectomy: a prospective, randomized, double-blind study. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e6286 (2017).

71) Gaskell H., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J., Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, **8**, CD002763 (2009).

- 72) Deeks E. D., Tapentadol prolonged release: a review in pain management. *Drugs*, **78**, 1805-1816 (2018). Erratum in: *Drugs*, **79**, 589 (2019).
- 73) Kress H. G., Coluzzi F., Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. *J Pain Res.*, **16**, 1553-1560 (2019).