

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)

オピオイドはその強力な鎮痛効果のため、がん性疼痛をはじめとした疼痛管理において重要な医薬品である。一方、オピオイド使用時には多様な副作用が高頻度で発症することが知られている。オピオイド毎に種々副作用の発症頻度は異なることから、患者背景に応じた適切な薬剤選択が必要となる。緩和医療においては、強オピオイドを用いた薬物治療施行中の患者に治療継続が困難な副作用を認めた場合、オピオイドの種類を変更するオピオイドスイッチングが重要な対処法となる。しかし、オピオイド間の副作用発現傾向を網羅的に調査した研究はほとんど実施されていないことから、オピオイドスイッチングにおける変更の根拠となる臨床的知見は限られているのが現状である。そこで、日本で認可されているオピオイドの副作用発現傾向の把握を目的として、二種類の副作用データベースを用いた網羅的解析を実施した。

1. FAERS を用いたオピオイド副作用の網羅的解析

1.1 序論 本研究では、日本で承認されたオピオイドによる μ オピオイド受容体刺激作用に起因する副作用の発生率をオピオイド間で比較するために、FDA Adverse Effect Reporting System (FAERS) データベースを用いた網羅的解析を実施した。すなわち、日本で認可された μ オピオイド受容体

の完全作動薬であるモルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、ヒドロモルフォン、メサドン、タペンタドール、ペチジン、ロペラミド、およびレミフェンタニルを解析対象とした。

1.2 データ解析 FAERS における医薬品情報テーブルおよび副作用情報テーブルを、症例報告 ID を介して突合した。その際、第一被疑薬もしくは第二被疑薬として報告された医薬品を抽出して解析に供した。次に、11 種類のオピオイドと FAERS に格納された全 21,334 種類の副作用語に対応する 2×2 分割表（図 1）を網羅的に作成した。これら分割表に基づき、シグナル検出指標として報告オッズ比(ROR) および Fischer の正確検定における危険率（*P* 値）を算定した。

続いて、報告件数が 10 万件以上、かつ lnROR が正値を示す副作用語を抽出し、解析対象とした。これらの副作用語と解析対象オピオイドの lnROR に基づき、階層型クラスター分析を実施した（図 2）。

	有害事象あり	有害事象なし
対象薬あり	a	b
対象薬なし	c	d

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

図1. 報告オッズ比の計算式

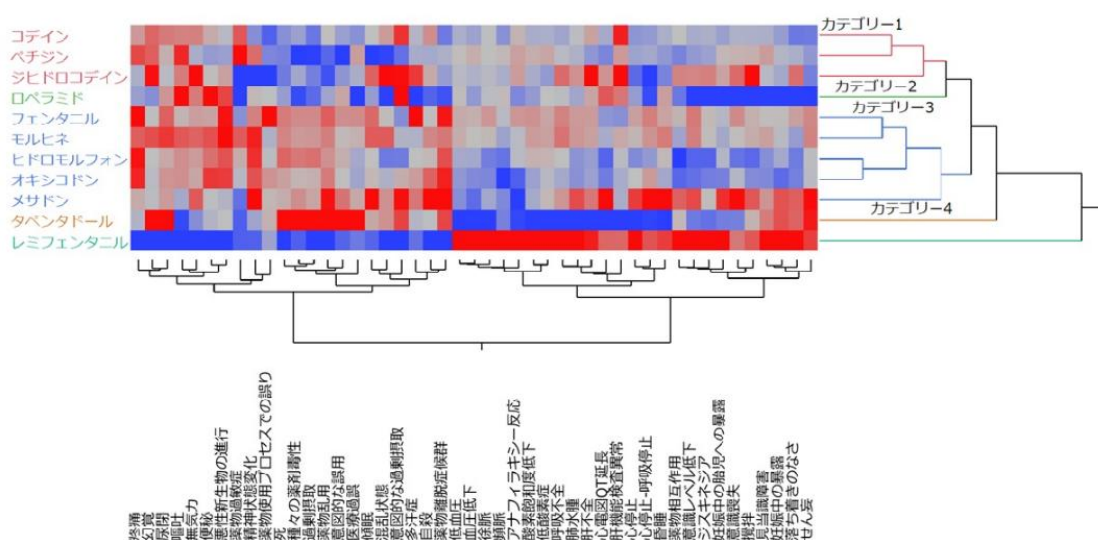


図2.対象オピオイドの報告有害事象名lnRORから求めたクラスター分析

1.3 結果・考察 解析対象として 47 種類の副作用語が同定された。これらには、緩和医療で頻繁に観察される傾眠、せん妄、便秘など、 μ オピオイド受容体に対する刺激作用に関連することが知られている副作用が多く含まれていた。一方、オピオイドに関しては緩和医療において一般的なオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルが最も多くの副作用報告件数を示した。

階層型クラスター分析を用いた解析の結果、11 種類のオピオイドは副作用の報告パターンから 5 つのグループに分類された (図 2)。コデイン、ペチジン、ジヒドロコデインからなるクラスター1 は、過量投与や薬物乱用との関連性が他のクラスターに比べて低い傾向を認めたため、麻酔補助や鎮咳薬、軽度の鎮痛薬として使用が関連していると考えられる。クラスター2 は末梢の μ オピオイド受容体刺激薬であるロペラミドからなり、中枢神経系副作用との関連性が低い特徴を示した。クラスター3 は癌性疼痛や慢性疼痛の管理に使用されるフェンタニル、モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドン、メサドンからなり、がんの進行や薬物離脱症候群との関連性が示唆された。クラスター4 に含まれるタペンタドールは過量投与や薬物乱用との関連性が高く、使用時にはせん妄に注意が必要であるが、呼吸抑制の影響は比較的少ないと推定された。クラスター5 は麻酔薬であるレミフェンタニルからなり、嘔吐・便秘などの消化器系症状が少ない傾向を認めた。各オピオイドはその薬理作用や使用目的に応じて異なる副作用のリスクプロファイルを持っていることが明らかとなった。

2. SIDER を用いた強オピオイド副作用の網羅的解析

2.1 序論 第一章の解析で使用した FAERS は医薬品副作用の自発報告データベースであることから、多様なオピオイドを含む膨大な症例を検討対象とできる利点とともに、副作用を発症していない正常使用群のデータが欠落しているなどの多様なバイアスと解析上の限界が知られている。そこ

で、治験および添付文書に基づく医薬品の副作用情報が掲載された Side Effect Resource (SIDER) データベースを用い、日本の緩和医療で使用されている強オピオイドを網羅的に解析することによって、副作用発現に関する特徴づけを試みた。

SIDER は、治験時の実験データ、添付文書、Food and Drug Administration(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。特に、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の掲載は、医薬品の正常利用例が掲載されていないために発症率を算出できない副作用自発報告データベースには無い解析上の利点となる。SIDER には、薬物-副作用の組み合わせ毎に発症率が記載されている。SIDER では各医薬品を一意に識別するために、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であり、drug name テーブルと副作用 frequency テーブルの各 CID を介してデータを突合することにより、各医薬品の副作用に対する発症率を評価できる。

2.2 データ解析 日本で認可されている強オピオイドに関する副作用名とそれに紐付く副作用発症率を SIDER から抽出した。副作用語は MedDRA の最下位レベル用語 (LLT) にマッピングし、発現率には常用対数変換を施した。続いて、解析対象オピオイドに共通して掲載された副作用の発症率に基づいて分析を実施した。すなわち、データのばらつきを補正するため、副作用発現率を標準化し、クラスター分析および主成分分析に供した。

2.3 結果・考察 日本で使用が承認されている強オピオイドは、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、ヒドロモルフォン、タペンタドール、およびメサドンであった。しかし、SIDER にはメサドンの副作用発現率データが掲載されていなかったため、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、タペンタドールの 5 剤を解析対象とした。

これらのオピオイドに共通して掲載されていた副作用名は10種類(悪心、めまい、頭痛、傾眠、嘔吐、便秘、口渇、多汗症、掻痒感、無力症)であった。これらの発症率に基づいてクラスター解析を実施したところ、副作用は2種類の明確なクラスターに分類された(図3)。クラスター1(赤色)には全ての解析対象オピオイドに共通して発症率が高い傾向の副作用(悪心、便秘、めまい、嘔吐、および眠気)が分類された。一方、クラスター2(緑色)は比較的低い発症率の副作用(頭痛、掻痒症、無力症、口渇、および多汗症)が分類された。続いて、クラスター解析において高発症率カテゴリーに分類された5種類の

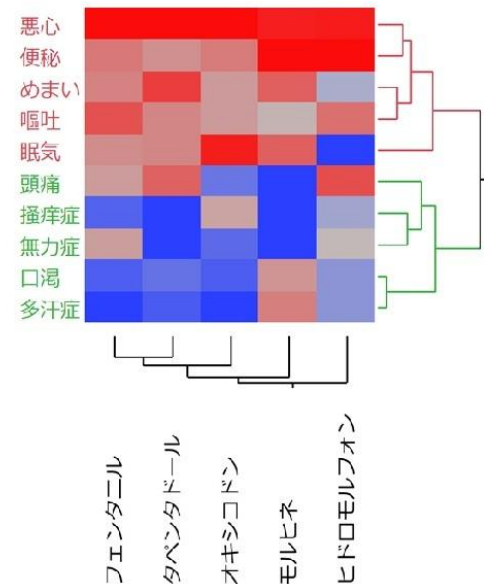


図3. 解析対象のオピオイドと副作用の発症率に基づくクラスター分析

副作用を解析対象として、オピオイドと副作用の関係を主成分分析により詳細に検討した(図4)。その結果、ローディングベクトルから悪心、嘔吐、便秘、および眠気が第1および第2主成分と強く関連していることが示さ

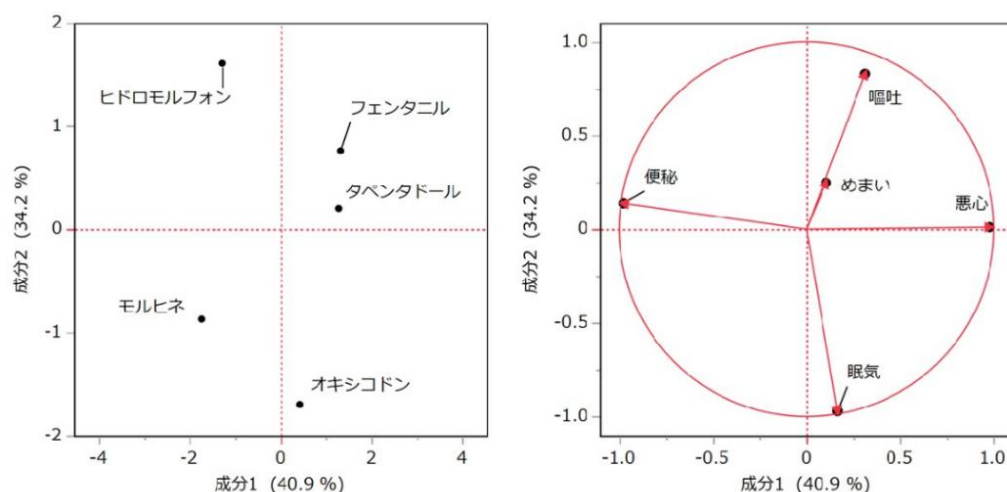


図4. 対象オピオイドと主要な副作用に関する主成分分析

れた。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との間の特徴的な関係が明らかになった。すなわち、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。タペンタドールは最も中央にプロットされており、各副作用に対しての寄与が比較的少ない特徴を有していた。オキシコドンは他のオピオイド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。

3. 結論

第一章においては、多様なオピオイドの副作用を、FAERS を用いて網羅的に解析することにより副作用発現傾向を推定した。第二章においては、SIDER を用いて強オピオイド間の副作用発症率を比較することによって薬剤毎に具体的な誘発傾向を提示した。オピオイドスイッチングをはじめとした薬剤選択において、現在の副作用が相対的に生じにくい他のオピオイドへの切り替え戦略は患者 QOL 向上に寄与する。今回の網羅的解析によって得られた知見は、臨床におけるオピオイド選択において、副作用プロファイルに基づく個別化医療の基盤となることが期待される。

《参考文献》

- 1) Hirai R., Uesawa Y., *Pharmaceuticals*, **16**, 1541 (2023).
- 2) Hirai R., Kei M., Uesawa Y., *J. Clin. Med.*, **14**, 1410 (2025).