

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 井垣 梨紗子 (Igaki, Risako)

オピオイドは強力な鎮痛効果によりがん性疼痛をはじめとする疼痛管理に不可欠である一方、副作用が大きな課題となっている。特に長期使用を余儀なくされる患者においては、便秘、眠気、せん妄などの症状が生活の質を著しく損なうため、薬物療法の安全性を確保しつつ有効性を維持することが重要である。副作用の発現傾向はオピオイドの種類ごとに異なるため、患者の病態や治療歴に応じた薬剤選択や、副作用出現時のオピオイドスイッチングの根拠が求められている。しかし、従来は個別の症例や小規模調査に基づく知見が中心であり、オピオイド間の副作用を体系的に比較した大規模かつ網羅的な研究は乏しいのが現状である。こうした背景のもと、井垣梨紗子氏は、日本で承認されたオピオイドの副作用発現傾向を明らかにすることを目的に、二部構成からなる包括的研究を実施した。

第一部では、FDA Adverse Effect Reporting System (FAERS) データベースを用い、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンなど 11 種のオピオイドに関する副作用報告を網羅的に解析した。症例ごとに薬剤情報と副作用

情報を突合し、21,000 種類以上の副作用語に対して報告オッズ比（ROR）を算出し、それらの中で報告件数が多く信頼性の高い 47 種を対象に階層的クラスター分析を行った。その結果、副作用発現パターンに基づいてオピオイドは 5 群に分類された。例えば、フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン群はがん進行や薬物離脱症候群と関連する一方、タペントドールは乱用との関連が強いが呼吸抑制は比較的弱いといった特徴が明らかとなった。これらの知見は、臨床現場で行われている経験的な薬剤評価を裏付ける科学的根拠を提供するものといえる。

第二部では、治験データや添付文書情報を集約した Side Effect Resource（SIDER）データベースを用い、強オピオイド 5 剤（モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、ヒドロモルフォン、タペントドール）の副作用発症率を定量的に比較した。MedDRA 用語に基づく 10 種類の副作用を対象にクラスター分析および主成分分析を実施した結果、副作用は高発症率群（悪心、便秘、めまい、嘔吐、眠気）と低発症率群（頭痛、掻痒感、無力症、口渇、多汗症）の二群に分類された。さらに薬剤ごとの特徴として、フェンタニルは悪心・嘔吐を、モルヒネは便秘・眠気を、ヒドロモルフォンは便秘・嘔吐を生じやすい傾向が確認され、タペントドールは全体的に中庸な性質を示した。これらの解析により、臨床現場で頻繁に問題となる副作用の予測が可能となり、薬剤の切り替えに実用的な指針を与えることができると考えられる。

以上の結果から、それぞれのオピオイドの副作用プロファイルが体系的に明らかにされたことにより、副作用が少ない薬剤への切り替え戦略が科学的根拠に基づいて実践可能になり、さらには患者 QOL の向上に寄与することが示唆された。本研究は、FAERS と SIDER といった性質の異なる二つの大規模データベースを活用した点でも独自性を有し、臨床におけるオピオ

イド選択に副作用プロファイルを活用するための基盤となるものである。
本研究によって得られた知見は、個別化医療の推進に直結し、将来的には
安全かつ効果的な疼痛管理の実現に寄与することが期待される。これらの
意義を踏まえ、本論文は博士（薬学）の学位に値する研究内容であると認
める。

令和 7 年 8 月 30 日

主査 明治薬科大学 教授

佐 藤 光 利 印

副査 明治薬科大学 教授

前 田 英 紀 印

副査 明治薬科大学 准教授

安 武 夫 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェッ
クを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 7 年 8 月 30 日

主査（自署）：