

論文審査の結果の要旨

論文題目

大規模臨床副作用データベースを用いた緩和医療薬学的検討
－がん・非がん疼痛治療薬により惹起される副作用の特徴解析－

論文題目・英文

A Pharmaceutical Study of Palliative Care by Using the Japanese
Adverse Drug Event Report Database
-Characteristics of Adverse Effects Induced by Analgesics for
Cancer and Non-Cancer Patients-

論文提出者 永井 純子 (Nagai, Junko)

現在わが国では、がん疼痛や運動器慢性痛など疼痛治療を必要とする疾患の患者が増加している。これらのがん・非がん疼痛に対しては種々の薬物を用いた治療が実施されるが、一方で疼痛治療薬は様々な副作用を惹起することが知られている。副作用を考慮した疼痛治療薬の選択や副作用マネジメントには薬剤師が重要な役割を担っているが、根拠となる情報は乏しい。疼痛緩和領域では患者の予後や倫理的な問題から大規模臨床試験が難しく、エビデンスレベルの高い研究が少ないことから、代替となる研究が必要になる。本研究は独立行政法人医薬品医療機器総合機構により「医薬品副作用データベース」(Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER) が公開されているので、この大規模臨床副作用データベースを用いて、がん・非がん疼痛治療薬により惹起される副作用の特徴解析を実施し、緩和医療薬学的検討を行った。

1. オピオイド鎮痛薬による副作用の特徴解析

我が国で主に用いられているモルヒネ、フェンタニルおよびオキシコドンの3種類の強オピオイド鎮痛薬による副作用の特徴を把握するために、JADERを解析した。厚生労働省による「日本における医療用麻薬の消費量（平成19～22年度）」から各オピオイド鎮痛薬の推定使用人数を、JADERから各オピオイド鎮痛薬による副作用ごとに報告人数を各々集計し、各オピオイド鎮痛薬による各種副作用の推定発現率を算出した。この値が最も大きい副作用を基準として、他の副作用の推定発現率をスコア化した（副作用発現スコア）。副作用発現スコアを用いて、オピオイド間の散布図と主成分分析による比較を実施した。

フェンタニルに対するモルヒネおよびオキシコドンの比較では、フェンタニルでは副作用が少ない傾向にあった。主成分分析では、譫妄はモルヒネの最も特徴的な副作用であること、悪心と嘔吐はオキシコドンとモルヒネに、呼吸抑制はフェンタニルとモルヒネに共通した傾向の副作用であることが示唆された。ローディングベクトルから、モルヒネはオキシコドンとフェンタニルの中間的な副作用の傾向を示す結果を得た。各オピオイド鎮痛薬による副作用の特徴より、オピオイド鎮痛薬に対する副作用マネジメントはモルヒネを基本とするべきであるという結論を導いた。

2. オピオイド鎮痛薬による副作用に及ぼす患者背景の影響

患者背景因子である性別・年齢に着目し解析を実施した。各オピオイド鎮痛薬の副作用ごとに報告オッズ比 (reporting odds ratio: ROR) と Fisher の直接正確検定による P 値を算出した。モルヒネの嘔吐、オキシコドンの悪心および食欲減退のように消化器症状の副作用が女性に多い傾向が認められた。年齢別の解析結果では、モルヒネとオキシコドンによる譫妄、フ

エンタニルによる意識変容状態と幻覚が高齢者群に多い傾向が認められた。オピオイド鎮痛薬の種類に関わらず、高齢者群では中枢神経系の副作用が多いこと傾向が明らかにした。

3. 非オピオイド鎮痛薬による副作用の網羅的解析

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）とアセトアミノフェン（APAP）による副作用の傾向を把握するために、NSAIDs は統合した上で ROR と Fisher の直接正確検定による P 値を算出し、種々副作用を比較した。さらに非オピオイド鎮痛薬による代表的な 7 種類の副作用の ROR を用いた主成分分析により、副作用の発現傾向を比較し、APAP と NSAIDs のどちらも皮膚障害に分類される副作用が多い傾向が認められた。急性腎不全と消化管障害に分類される副作用は APAP では少なく NSAIDs に特徴的な副作用であることが示された。本研究では大規模臨床副作用データベースを用いて鎮痛薬による副作用の特徴や傾向を把握することができた。今後の緩和医療における症状管理に寄与するものである。

審査会における発表と質疑応答、その後の最終論文作成を通じて、本論文を下記の 3 者は、博士の学位に相当するものであると認めることで一致した。

平成 30 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

加賀谷 肇 印

副査 明治薬科大学 教授

赤沢 学 印

副査 明治薬科大学 教授

岸野 吏志 印