

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32684

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16424

研究課題名(和文)オピオイド使用高齢がん患者における抗コリン性副作用発現と医薬品との関連解析

研究課題名(英文) Analysis of the relationship between the occurrence of anticholinergic side effects and medication use in elderly cancer patients prescribing opioids.

研究代表者

永井 純子 (Nagai, Junko)

明治薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：50828142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：日米の副作用自発報告データベースの解析とBeers Criteriaの抗コリン薬を用いた評価から、抗コリン作用性副作用の症例数の把握、代表的な抗コリン薬のRORの値、データベース間の相違点、文献より得た複数の抗コリン性副作用の評価尺度とRORの関係などが明らかになった。統合計算化学システムにより算出した記述子と文献から得たムスカリン受容体のpKi値を用いた予測式を構築し、予測pKi値を計算した。これらの値とランダムフォレスト法より抗コリン性副作用の評価尺度への影響因子の評価および評価尺度の予測式を構築した。匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベースの解析手順や方略の検討を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合計算化学システムにより算出した記述子と文献調査から得た抗精神病薬のムスカリン受容体に対するpKi値、臨床データである副作用自発報告データベースから算出した報告オッズ比(ROR)より、ムスカリン受容体に対するpKi値の予測式を構築することができた。

世界中で研究され報告されている様々な抗コリン性副作用の評価尺度との関係を比較できた。抗コリン作用性副作用は日本に限らず、高齢化率が高く、なおかつ頻尿治療薬や睡眠導入剤等のようないわゆる生活改善薬に分類される医薬品が容易に入手できる国でも多く報告されており、抗コリン作用性副作用の予測や対策は重要な課題であることから更なる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：Analyzing Japanese and FDA's adverse drug reaction spontaneous reporting databases and evaluating anticholinergic drugs in the Beers Criteria revealed the number of cases of anticholinergic adverse drug reactions, the ROR values of typical anticholinergic drugs, differences between databases, and the relationship between ROR and several anticholinergic adverse drug reaction rating scales obtained from the literature.

I calculated predicted pKi values by constructing prediction equations using descriptors calculated by the integrated computational chemistry system and muscarinic receptor pKi values obtained from the literature. Using these values and the random forest, I evaluated the factors influencing the rating scale of anticholinergic side effects and constructed a prediction equation for the rating scale. I also studied analysis procedures and strategies for the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan.

研究分野：医療薬学

キーワード：抗コリン作用 高齢者 がん患者 副作用自発報告データベース

1. 研究開始当初の背景

わが国では医療の進歩と人口の高齢化に伴い、併存疾患を有する高齢がん患者が増加している。がん患者の約30%に存在するがん疼痛には、オピオイドを中心とした緩和薬物療法が行われるため、がん・がん疼痛・併存疾患のそれぞれに対する薬物療法を受ける高齢がん患者もまた増加が見込まれる。高齢者では、薬物の代謝・排泄能の低下や、多剤併用による薬物相互作用等により医薬品の副作用発現の可能性が高まると一般的には言われている。国外においては、高齢者の多剤併用による問題点の一つとして、便秘・口渇・認知機能の低下等の抗コリン作用性副作用が挙げられており、様々な研究が実施されている。

これらの症状は、オピオイドの使用や加齢によっても認められるため評価が難しい。薬剤師が副作用を疑う症例に対応する際の課題として、薬の特定が困難であること、特に併用薬の存在が挙げられている。副作用情報を調べる際の情報媒体として、80%の薬剤師が添付文書を頻繁に利用している一方で、記載に関する満足度は低く、添付文書上に定量的な副作用情報の記載がある医薬品は限られる上に、副作用発現率の情報源は医薬品により異なる等の、判断の根拠となる情報が不十分である。

終末期にかけて全身状態不良になりつつある状況下での、医薬品投与の安全性に関する知見は限られている。緩和医療の領域では、予後や倫理的な問題等の理由により、がん化学療法薬や循環器治療薬等で実施されているような大規模臨床試験の実施は困難であり、各医療機関で得られる症例数には限りがある。そこで代替となる研究手法として、申請者らは日本における医薬品による副作用の大規模な自発報告症例データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER) を用いて、疼痛治療薬に関する研究を実施してきた。しかし、副作用発現症例のみの登録であり、副作用の非発現症例は含まれないことや、医薬品の投与量の登録に欠損値が多いことなどが研究の限界点として存在している。

近年、厚生労働省による全レセプトの90%以上の情報を格納する悉皆性の高いレセプト情報である、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) が利用可能になった。NDBを用いた研究は、JADERによる研究の限界点を補完することが可能であると考えられる。さらに申請者らは、症例ベースの解析だけでなく、医薬品による副作用と薬物の物理化学的性質に関する検討も実施してきた。薬物の生体内における挙動、すなわち薬物動態及び薬理作用は、各薬物の化学構造に由来する物理学的性質に基づくからである。創薬領域では、薬物が標的作用部位以外の意図しない部位に作用することで、想定外の副作用を惹起していることが知られるようになったが、これは副作用発現時の併用薬の影響を検討する上でも重要な情報である。以上より、薬物の物理化学的性質と NDB を用いた解析を実施することで、高齢がん患者の多剤併用による医薬品の安全性を定量的に評価することが可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、低分子医薬品の抗コリン作用を評価するためのツールである、抗コリン作用評価尺度予測モデルを構築する。この予測モデルを用いて、抗コリン作用評価尺度の作成者により評価が異なる薬物の抗コリン作用の評価を実施し、評価を統一する。また、構造情報が得られる全ての低分子医薬品に当てはめ、各医薬品の抗コリン作用の評価を実施する。

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) より抽出したオピオイド投与中の高齢がん患者データにおける、抗コリン性副作用発現の有無と、抗コリン作用評価尺度予測モデルを用いて評価した使用薬物との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 抗コリン作用評価尺度予測モデルの作成

抗コリン作用評価尺度の論文より、複数の抗コリン作用評価尺度から各薬物の抗コリン作用のスコアを収集し、化学構造情報を付与した上でデータベース化する。

(1)- で作成したデータベースに収載されている薬物を、統合計算化学システムを用いて、化学構造から算出される物理化学的特徴量を算出する。

各薬物の抗コリン作用スコアと物理化学的特徴量から、種々機械学習法により抗コリン作用評価尺度予測モデルを構築する。

構築された予測モデルの中から、最適な抗コリン作用評価尺度予測モデルを選択する。

抗コリン作用評価尺度予測モデルを構築することにより、現在存在する抗コリン作用評価尺度に未掲載の低分子化合物の抗コリン作用を評価することが可能になる。

(2) 全低分子医薬品の抗コリン作用の評価

日本で承認されている医薬品のうち、(1)- で作成した予測モデル構築用データベースに含まれない低分子医薬品の構造情報を KEGG や DrugBank、PubChem 等の公開データベースより入手する。その構造情報から、統合計算化学システムにより物理化学的特徴量を算出する。

(2)- で得られた特徴量に対して、(1)- で選択した抗コリン作用評価尺度予測モデルをあ

てはめることにより、各薬物の抗コリン作用を評価する。

抗コリン作用評価尺度予測モデルは、物理化学的特徴量を基に構築されているので、抗コリン作用を有することが既知の医薬品だけでなく、構造情報が得られる全ての低分子化合物を評価可能である。さらに抗コリン作用を有することが未知の薬物を検出する可能性もある。

(3)レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）による検証

レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）より、本研究に必要な調査項目を含むデータを抽出する。基本的な患者データや処方データと、薬物動態に影響を与える検査値、抗コリン性副作用の発現の有無を判断するための診療行為などを調査項目とする。

【主な調査項目】

対象患者：がん疼痛治療としてオピオイドの使用があり、なおかつ、その他複数の医薬品の投与がある高齢がん患者。

患者背景因子：性別、年齢、病名など。

医薬品：全処方薬のデータ（医薬品名、使用量、処方日など）。

臨床検査値：肝機能・腎機能に関連する検査値や血清アルブミン値など。

その他：診療行為や医療処置など。

抽出されたデータより、個々の患者の抗コリン作用性副作用の発現の有無を判断する。また、投与された医薬品の抗コリン作用スコアを、2- で得られた抗コリン作用の評価を用いて算出し、個々の患者の抗コリン作用の負荷を評価する。以上の結果より解析用データセットを構築する。

(3)- で構築した解析用データセットを用いて、抗コリン作用性副作用の発現の有無と、医薬品およびその抗コリン作用との相関を解析する。

4. 研究成果

抗コリン作用性副作用の現状を把握するために、米国 FDA の副作用自発報告データベース(FAERS)と日本の副作用自発報告データベース(JADER)のそれぞれの解析を実施し、抗コリン性副作用の発現状況、発現した患者背景情報、報告オッズ比(ROR)を得た。また既報より得た各薬物の抗コリン性副作用発現を評価する尺度と、ROR 相関に関する情報も得た。米国で作成された高齢者で使用に注意が必要な医薬品をまとめた Beers Criteria (2019 年)に掲載されている抗コリン薬を用いて、各薬物の ROR の評価およびデータベース間の結果の比較を行った。その結果、各データベースには抗コリン作用性副作用の症例が一定数報告されており、大きな ROR を示した薬物の多くは代表的な抗コリン薬であった。2つのデータソースの解析結果には相違点が認められた。

統合計算化学システムを用いて医薬品の物理化学的特徴量である記述子を算出し、文献調査により得た抗精神病薬の pKi 値をもとに、医薬品の pKi 値の予測式を構築し現在上市されている低分子化合物の医薬品の予測 pKi 値を計算した。日本の副作用自発報告データベースの解析によって抗コリン性副作用の ROR を算出した。以上より得られた各医薬品の pKi 値、ROR、記述子を、ランダムフォレスト等を用いて、抗コリン性副作用の評価尺度への影響因子の評価および、評価尺度の予測式を構築することができた。

「匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)」の使用のための学内研究倫理審査委員会への申請と承認、厚生労働省への提供申請と承認のプロセスを経て、本データベースを入手し、解析手順や方略の検討を実施したところである。

本研究により、抗コリン作用による副作用は日本に限らず、人口に対する高齢者の割合が高く頻尿治療薬や睡眠導入剤等のようないわゆる生活改善薬に分類される医薬品が使用されやすい国でも報告されており重要な課題であることを確認できた。

新型コロナウイルス感染症のパンデミック、部署の異動による研究環境の変化、留学などがあり、当初の計画通りに研究を進めることができなかったが、上記のような一定の成果を得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nagai Junko, Ishikawa Yoichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Analysis of anticholinergic adverse effects using two large databases: The US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database and the Japanese Adverse Drug Event Report database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0260980	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永井 純子、石川 洋一
2. 発表標題 2つの大規模有害事象自発報告データベースを用いた抗コリン作用性副作用の解析
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井純子
2. 発表標題 医薬品による抗コリン性副作用スコアの予測因子の探索
3. 学会等名 緩和・支持・心のケア 合同学術大会2020 第5回日本がんサポーターティブケア学会学術集会 第33回日本サイコオンコロジー学会総会 第25回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------