

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬による 有害事象発現の 高齢者と非高齢者との比較

○大坪愛実, 上野杏莉, 野口義紘*, 勝野隼人,
戸田有美, 松山卓矢, 兼松勇汰, 杉田郁人,
吉田阿希, 舘 知也, 寺町ひとみ*

岐阜薬科大学 病院薬学研究室

目次①

背景

- ① わが国の不眠症と薬物療法の現状
- ② 高齢者の睡眠薬使用に関するガイドラインについて
- ③ 薬剤性有害事象の探索の現状

目的

方法

- ① 解析用データベースの作成
- ② 調査対象となる有害事象(語)
- ③ 解析用DBから対象患者群-有害事象の2×2表の作成
- ④ 2×2表からvolcano plotの作成

目次②

結果

- ① 高齢者 vs. 非高齢者 (volcano plot)
- ② 高齢者に発現傾向のみられる有害事象
- ③ 非高齢者に発現傾向のみられる有害事象

考察

結論

謝辞 / 利益相反 / 引用文献

背景① わが国の不眠症と薬物療法の現状

近年，社会環境の急激な変化から睡眠不足と感じている人が年々増加しており，現在，日本人の5人に1人が何らかの睡眠障害を有しており，**60歳以上では約3人に1人が睡眠障害を訴えている¹⁾**。

現在，不眠症治療の中心となるのは薬物療法であり，ベンゾジアゼピン(BZ)及び非BZ系薬は，バルビツール酸系薬に比べて，呼吸中枢の抑制による致死的な障害が，起こりにくいことから，長年，臨床現場で広く使用されている睡眠薬の中心的な薬剤となっている。

背景② 高齢者の睡眠薬使用に関するガイドラインについて(1)

高齢者は加齢に伴い、医薬品の代謝・排泄能が低下しており、薬物アレルギーなど確率的有害事象だけでなく、血中濃度の過上昇による有害事象が発現しやすい。

また、非高齢者における臨床試験の結果や使用経験に基づいた疾患別の診療ガイドラインの適用も、高齢者においては、必ずしも良好な結果が得られていない²⁾。

非BZ系睡眠薬の使用については、次に示すガイドラインに記載がある。

① 高齢者の薬物療法ガイドライン2015(日本老年医学会)

② 睡眠薬の適正使用ガイドライン(日本睡眠学会)

背景② 高齢者の睡眠薬使用に関するガイドラインについて(2)

① 高齢者の薬物療法ガイドライン2015(日本老年医学会)
すべての高齢者に対する非BZ系睡眠薬の長期処方が
推奨されていない。(エビデンスの質「中」, 推奨度「強」)

② 睡眠薬の適正使用ガイドライン(日本睡眠学会)
不眠の高齢者に対する非BZ系睡眠薬の使用が
推奨されている。(エビデンスの質「中」, 推奨度「弱」)

日本老年医学会は「薬剤の長期使用」, 日本睡眠学会は
「薬剤使用の有無」と内容が異なるものの, その**推奨方向は**
正反対である³⁾。

背景② 高齢者の睡眠薬使用に関するガイドラインについて(3)

日本老年医学会によるガイドラインは、エビデンスの質を評価し、推奨度を付ける「GRADEシステム」に従っていないと指摘されている。

また、日本睡眠学会による方法も、骨折に関する文献の収集年が不自然に最新でないことなど様々な問題が散見され、いずれのガイドラインにおいても不透明なエビデンスの質の評価と推奨になっていることが指摘されている。

背景③ 薬剤性有害事象探索の現状

ITの向上により、ビッグデータの解析は、身近なものになってきている。特に医薬品安全性監視の分野においては、国内外において規制当局により収集・蓄積された有害事象自発報告を基にしたデータベースを用いた医薬品のリスク評価が数多く報告されている^{2),4)-9)}。

しかし、それらの報告は、医薬品単剤の有害事象のリスク評価がほとんどであり、高齢者と非高齢者の比較に着眼したものは少ない^{2),9)}。

目的

本研究では、日本の有害事象自発報告データベースである(Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER)を基に、**Visual mining studio ver.8.3**および、**R ver.1.35**を用いて、高齢者、非高齢者それぞれに特有の非BZ系睡眠薬による有害事象をスクリーニングしたので報告する。

方法① 解析用データベースの作成

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に公開されているJADERは、4つのテーブルに分割されている。



識別番号にて各テーブルを結合(マージ)する。

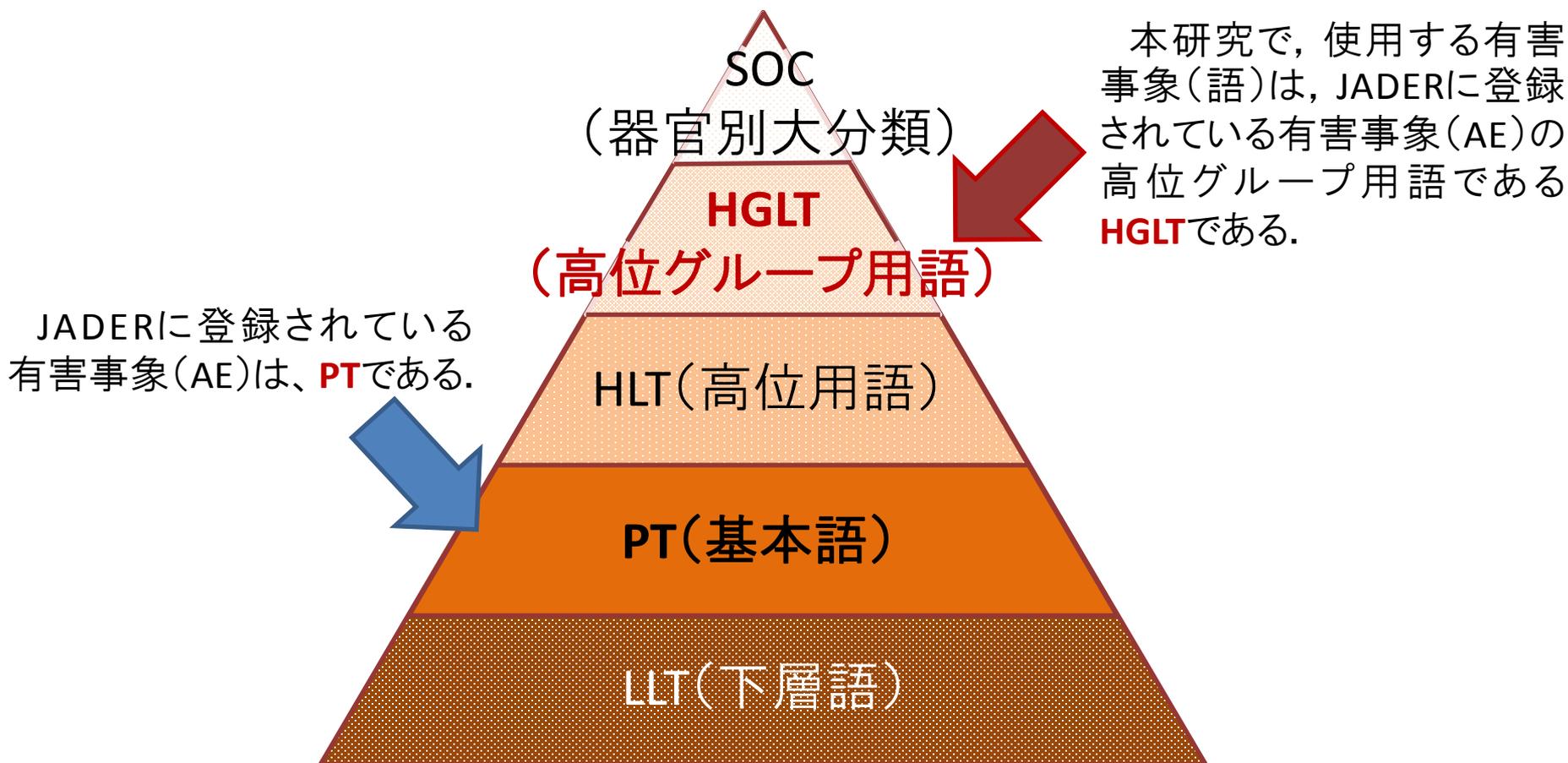
性別、年齢の欠損および不明瞭な報告を除外した症例データのみを使用した。



本研究で使用したデータは、
2004年第1四半期4月～2015年第4四半期
に登録されたものを使用した。

方法② 調査対象となる有害事象(語)

ICH国際医薬用語集(**Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA**)は、次に示すような**5階層構造**を持っている。



方法③ 解析用DBから対象患者群-有害事象の2×2表の作成

対象患者群-有害事象の2×2表

	対 象 有害事象	その他の 有害事象	計
高齢者	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
非高齢者	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

※高齢者:60歳以上の患者, **非高齢者**:60歳未満の患者

※JADERは, 10歳ごとに登録されているため,

本研究では, **高齢者の定義は, 65歳以上ではなく, 60歳以上とした.**

方法④ 2×2表からvolcano plotの作成



$$\text{odds ratio (OR)} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{22} \times n_{12}}$$

$$\text{OR 95\% CI} = \exp \left[\ln \text{OR} \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)} \right]$$

Fisherの直接正確検定によるP値の算出

volcano plotの作成

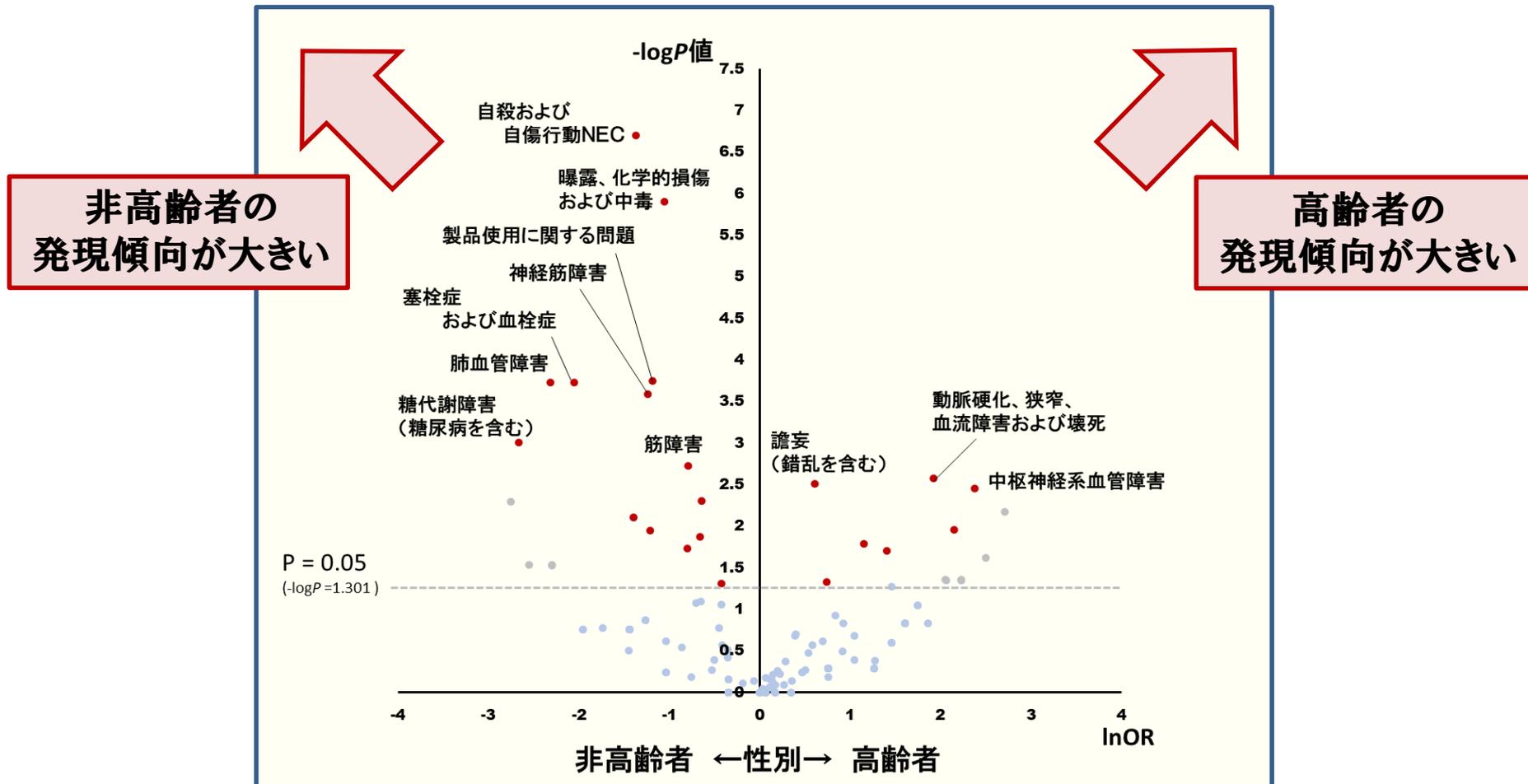
(横軸:対数OR(lnOR), 縦軸:P値の逆数の常用対数(-logP値))

※2×2表において0セルがある場合, 各セルに0.5を加え, ORを算出した.

(Haldane-Anscombe 1/2 correction)

※OR 95% CI > 1 の場合, **高齢者**の有害事象発現傾向が大きく,
OR 95% CI < 1 の場合, **非高齢者**の有害事象発現傾向が大きい.

結果① 高齢者 vs. 非高齢者 (volcano plot)



volcano plotにおいて $P > 0.05$ ($-\log P > 1.301$) の有害事象のうち、OR 95%CIが1を跨がないものを赤丸で示した。

※一般には、 $P < 0.05$ であれば、OR 95%CIは1を跨がない。しかし、R:fisher.testでは上記のORの定義と異なり、周辺分布を固定したときに最尤推定量を使用しており、有意差の判定が異なる結果が出る場合もある。(グレー丸)

結果② 高齢者に発現傾向のみられる有害事象

AE (HGLT)	高齢者	非高齢者	OR (95%CI)
譫妄(錯乱を含む)	84	34	1.85 (1.22-2.81)
白血球障害	29	10	2.10 (1.02-4.36)
血液学的検査 (血液型検査を含む)	22	5	3.19 (1.20-8.49)
動脈硬化, 狭窄, 血流障害および壊死	19	2	6.91 (1.60-29.78)
酵素検査NEC	17	3	4.10 (1.19-14.06)
中枢神経系血管障害	15	1	10.86 (1.43-82.50)
非溶血性貧血 と骨髄抑制	12	1	8.65 (1.12-66.76)

結果③ 非高齢者に発現傾向のみられる有害事象(1)

AE (HGLT)	高齢者	非高齢者	OR (95%CI)
曝露, 化学的損傷 および中毒	35	65	0.35 (0.23-0.54)
表皮および皮膚異常	52	54	0.66 (0.44-0.98)
精神医学的障害NEC	39	50	0.53 (0.34-0.82)
自殺 および自傷行動NEC	19	49	0.25 (0.15-0.44)
筋障害	29	43	0.46 (0.28-0.74)
体温異常	28	37	0.52 (0.31-0.86)
神経筋障害	12	28	0.29 (0.15-0.58)

結果③ 非高齢者に発現傾向のみられる有害事象(2)

AE (HGLT)	高齢者	非高齢者	OR (95%CI)
感染関連事項	15	23	0.45 (0.23-0.88)
塞栓症および血栓症	3	16	0.13 (0.04-0.45)
消化管運動 および排泄障害	6	14	0.30 (0.11-0.78)
脳症	5	14	0.25 (0.09-0.69)
肺血管障害	2	14	0.10 (0.02-0.44)
発作(亜型を含む)	5	14	0.25 (0.09-0.69)
糖代謝障害 (糖尿病を含む)	1	10	0.07 (0.01-0.55)

考 察

高齢者（60歳以上）と非高齢者（60歳未満）において、有害事象の発現傾向に差があるものは、**22種類**あった。

そのうち「中枢神経系血管障害」（OR:10.86, 95%CI 1.43-82.50）などを含む**7種類は、高齢者に発現傾向がみられた。**一方、「糖代謝障害（糖尿病を含む）」（OR:0.07, 95%CI 0.01-0.55）を含む**14種類は、非高齢者に特徴のある発現傾向がみられた。**

結 論

高齢者と比較して、**非高齢者の方が、有害事象の発現は、多岐にわたることが明らかとなった。**

高齢者に発現傾向がみられた「中枢神経系血管障害」など7種類の有害事象(HGLT)については、今後、より有害事象を細分化した解析(HGLTに含まれるPTに関する解析)や予後についての解析が必要であるものの、非BZ系睡眠薬の適正使用を推進していくには、本結果を踏まえた上で、実施していく必要があると考える。

謝 辞

本研究は、**公益財団法人 医療科学研究所**
2016年度(第26回)研究助成「わが国の非ベンゾ
ジアゼピン系向精神薬の副作用発症患者における
薬剤の使用実態調査」および**JSPS科学研究費**
16K19175「大規模副作用データベースを用いた
新たな副作用発現因子の探索法の構築とその
検証」の助成で実施したものである。

**本研究において開示すべき
利益相反はない。**

引用文献

- 1) 北村正樹, 睡眠薬の特徴と注意点, *耳展*, 2010, **53**, 202-204.
- 2) 野口 義紘, 林 勇汰, 吉田 阿希, 杉田 郁人, 江崎 宏樹, 齊藤 康介, 臼井 一将, 加藤 未紗, 舘 知也, 寺町 ひとみ, 高齢者において有害事象の予後が悪化する可能性のある 内用医薬品の探索, *医薬品情報学*, 2017, **18**, 277-283.
- 3) 奥村泰之, 臨床疫学研究からみた不適切かもしれない向精神薬使用:4つの留意事項, *Monthly IHEP*, 2016, **249**, 21-29.
- 4) 細見光一, 炭床啓太, 藤本麻依, 高田充隆, 米国有害事象自発報告 (FAERS) を用いたアスピリンおよび併用薬の消化管傷害に関する解析, *医薬品情報学*, 2014, **15**, 147-154.
- 5) 野口義紘, 江崎宏樹, 浅野祥子, 横井貴文, 臼井一将, 加藤未紗, 齊藤康介, 舘知也, 寺町ひとみ, 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬, サイアザイド系利尿薬併用療法において利尿薬が血中カリウム値, 血中ナトリウム値へ与える影響の解析, *医療薬学*, 2015, **41**, 488-496.
- 6) 酒井隆全, 大津史子, 関谷泰明, 森千与, 坂田洋, 後藤伸之, JADERを用いた妊娠に関連する有害事象リスク検出における方法論の検討, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2016, **17**, 192-196.
- 7) 小瀬英司, 宇野加菜, 林宏行, Evaluation of the Expression Profile of Extrapyrmidal Symptoms Due to Antipsychotics by Data Mining of Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2017, **137**, 111-120.
- 8) Katsuhiko Ohyama, Haruna Kawakami, Michiko Inoue, Blood Pressure Elevation Associated with Topical Prostaglandin F_{2α} Analogs: An Analysis of the Different Spontaneous Adverse Event Report Databases, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2017, **40**, 616-620.
- 9) Yugo Chisaki, Shoki Aoji, Analysis of Adverse Drug Reaction Risk in Elderly Patients Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2017, **40**, 824-829.