

# 医療ビッグデータを用いた トラマドールにおける未知の副作用の探索

---

京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

森脇茜、猪瀬諒、村木優一

# 背景

## トラマドールの普及と適応拡大における課題

- 医療用麻薬 (オピオイド) は、処方量の増加に伴う健康被害が世界的に問題となっている<sup>1)</sup>。
- なかでも、トラマドールは、近年、世界的に処方量が増加しているオピオイド鎮痛薬の1つである<sup>1)</sup>。
- 日本においてトラマドールは、がん疼痛、慢性疼痛、術後疼痛、抜歯後疼痛など適応が拡大したため、使用機会が増加している。

➡ **トラマドールの副作用の発現状況を把握する必要がある。**

## 副作用報告を集積した国内のデータベース

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) が、日本における副作用報告が集積されている大規模副作用自発報告データベース (Japanese Adverse Drug Event Report data base; JADER) を公開している。

医師  
薬剤師  
医療関係者  
など

副作用報告

PMDA

データ蓄積

### JADER

患者データ  
医薬品データ  
副作用データ  
報告者データ

➡ **JADERを用いることで、医薬品と副作用の未知の関係を明らかにできる可能性がある**

## 目 的

**トラマドールにおいて報告された副作用を網羅的に調査し、  
トラマドールの未知の副作用を探索することを目的とした。**

# 方法

**データベース** : JADER (PMDAのウェブサイトより入手)

**調査期間** : 2004年4月から2020年9月

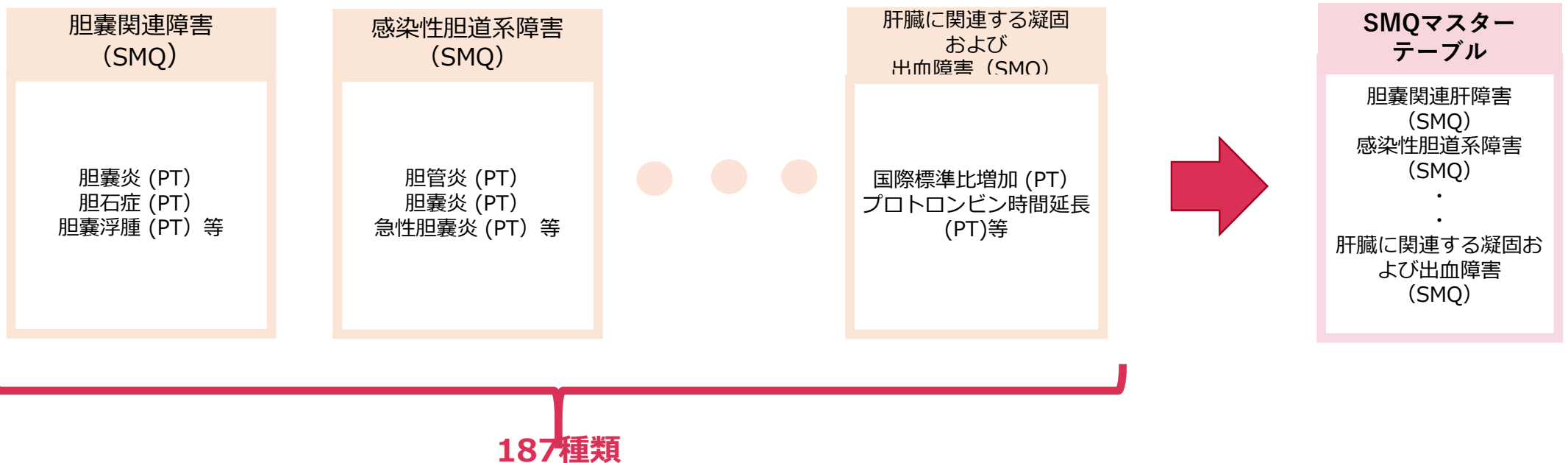
**調査対象** : 塩酸トラマドール、トラマドール塩酸塩、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤の全ての剤形

**使用ソフト** : Alkano (株式会社NTTデータ数理システム)

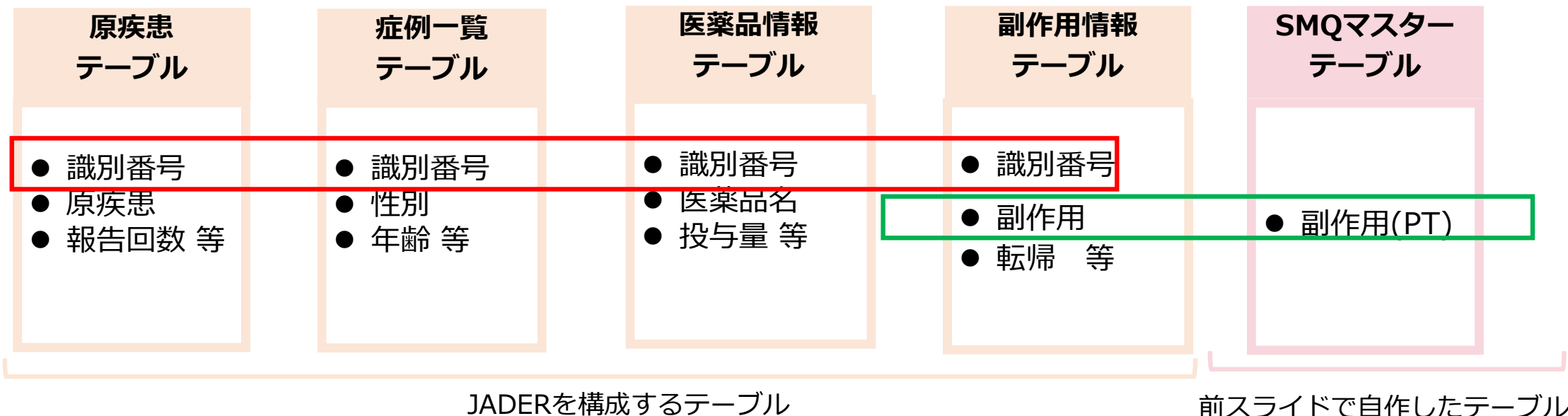
- ① 副作用のグループであるMedDRA標準検索式 (Standardised MedDRA Queries : SMQ) (187種類) をまとめ、SMQマスターテーブルを作成し、JADERと連結した。
- ② トラマドールと各副作用 (SMQ) との関連をシグナル検出法を用いて評価した。なお、関連が認められた副作用のうち、添付文書に記載がないものを**“未知の副作用”**と定義した。

## ①-1 副作用のグループ（SMQ）に対するマスターテーブルの作成

- JADERにおいて、副作用はMedDRAの基本語（Preferred Term：PT）で登録されている。
- 各PTは、SMQによって、医学的な症状ごとに分類されている。
- SMQを分析に用いることで、複数のPTを網羅的に解析することができるため、全187種類のSMQをまとめたSMQのマスターテーブルを作成した。



## ①-2 JADERに含まれる各テーブルと作成したSMQマスターテーブルの連結



Alkanoを用いて、各テーブルを共通するキーで結合し解析した。

## ② シグナル検出法を用いたトラマドールと各副作用 (SMQ) の関連性の評価

**シグナル検出法** (本研究では両方の指標が基準を満たす場合にシグナル検出ありと定義した)

### ➤ROR

95%信頼区間の下限値  $> 1$

➡ シグナルあり

### ➤IC

95%信頼区間の下限値  $> 0$

➡ シグナルあり

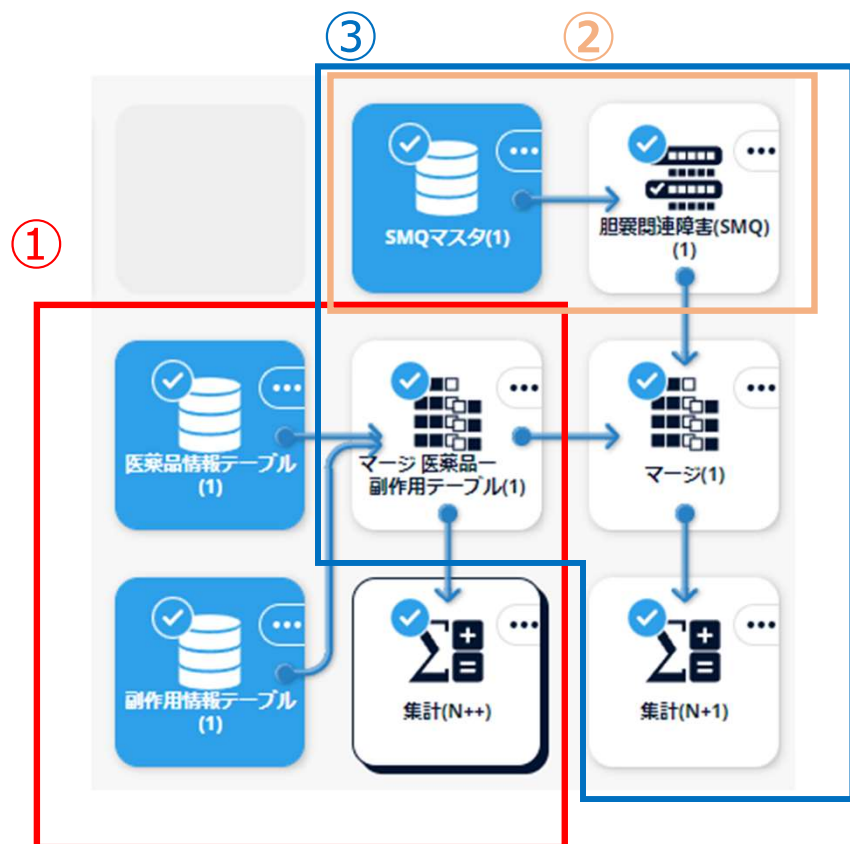
	Target Adverse events	Others	Total
Target Drugs	$N_{11}$	$N_{12}$	$N_{1+}$
Others	$N_{21}$	$N_{22}$	$N_{2+}$
Total	$N_{+1}$	$N_{+2}$	$N_{++}$

$$ROR = \frac{(N_{11}/N_{21})}{(N_{12}/N_{22})} \quad IC = \log_2 \frac{N_{11}N_{++}}{N_{1+}N_{+1}}$$

Alkanoを用いて表の値を集計し、RORとICの値を算出した。

**シグナルが検出 = 医薬品と副作用に関連性あり**

## Alkanoを用いたシグナル検出手法：JADERにおける胆嚢関連障害での場合



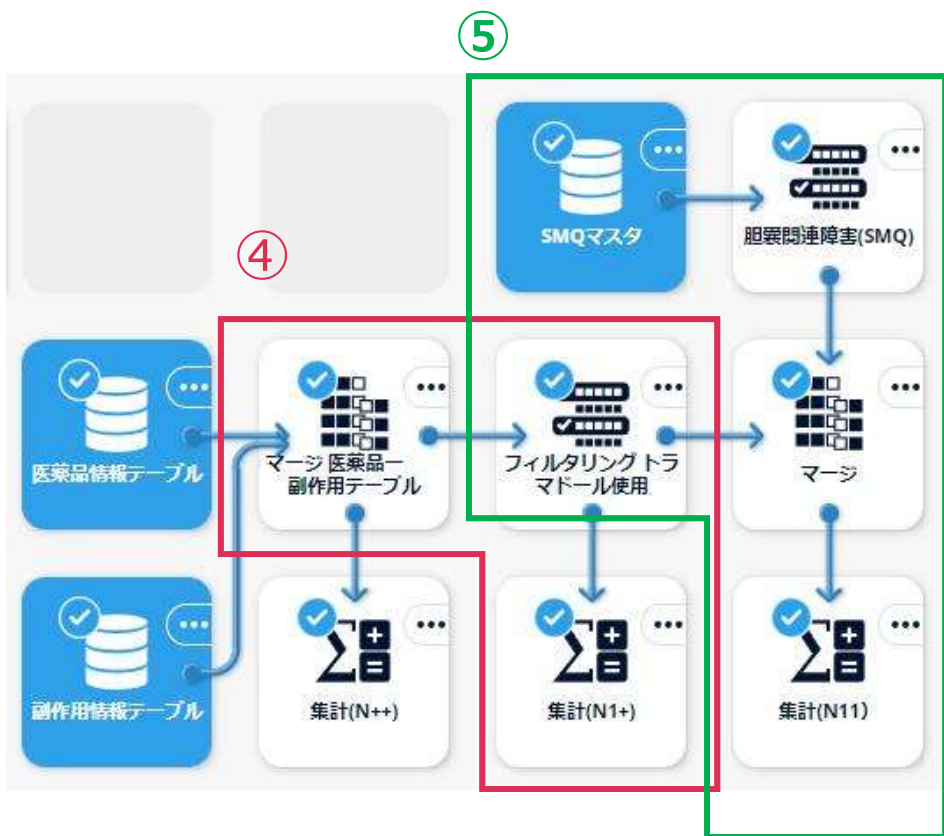
### Alkanoによる作業フロー

- ① マージ機能 (共通キー：識別番号) により、医薬品-副作用テーブルを作成し、JADER内の**副作用の総報告件数**を集計した ( $N_{++}$ )。
- ② フィルタリング機能により、SMQマスターから胆嚢関連障害を抽出した。
- ③ マージ機能 (共通キー：副作用) により、②で作成した胆嚢関連障害テーブルと、①で作成した医薬品-副作用テーブルを結合させJADERにおいて**胆嚢関連障害が報告された件数**を集計した ( $N_{+1}$ )。



## Alkanoを用いたシグナル検出手法：トラマドールにおける胆嚢関連障害での場合

### Alkanoによる作業フロー



④ フィルタリング機能により、トラマドールによる副作用の報告件数を集計した ( $N_{1+}$ )。

⑤ マージ機能 (共通キー：副作用) により、④で作成したテーブルと②で作成した胆嚢関連障害テーブルを結合し、トラマドールによる胆嚢関連障害 (SMQ) の報告件数を集計した ( $N_{11}$ )。

## Alkanoを用いたシグナル検出手法：トラマドールにおける胆嚢関連障害での場合

- これまでの解析により求めた $N_{11}$ 、 $N_{1+}$ 、 $N_{+1}$ 、 $N_{11}$  の値からRORとICを算出した。
- 同様の手順を、187種類のSMQについて実施した。

	Target Adverse events	Others	Total
Target Drugs	$N_{11}$	$N_{12}$	$N_{1+}$
Others	$N_{21}$	$N_{22}$	$N_{2+}$
Total	$N_{+1}$	$N_{+2}$	$N_{++}$

$$\text{ROR} = \frac{(N_{11}/N_{21})}{(N_{12}/N_{22})} \quad \text{IC} = \log_2 \frac{N_{11}N_{++}}{N_{1+}N_{+1}}$$

## 結果：明らかとなった未知の副作用

シグナルが検出された副作用（SMQ）は187種類のうち、55種類であった。

それらに含まれる副作用と、トラマドールの添付文書に既に記載されている副作用を比較した結果、明らかとなった未知の副作用（SMQ）は下記である。

### トラマドールの添付文章に記載されていない未知の副作用（9種類）

- 胆嚢関連障害（SMQ）
- 感染性胆道系障害（SMQ）
- 中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（SMQ）
- 肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）
- 低ナトリウム血症／SIADH（SMQ）
- 感染性肺炎（SMQ）
- 悪性疾患関連状態（SMQ）
- 骨壊死（SMQ）
- 骨粗鬆症／骨減少症（SMQ）

# 考 察

## 胆嚢関連障害 ・ 感染性胆道系障害

- Oddi括約筋は十二指腸の内容物が胆汁に逆流することを防いでおり<sup>2)</sup>、トラマドールはoddi括約筋の収縮を阻害する<sup>3)</sup>。
- 十二指腸の内容物が胆汁に逆流し、感染性胆道系障害が生じた例が報告されている<sup>4)</sup>。
- Oddi括約筋の収縮阻害により十二指腸内容物が胆管に逆流し、胆嚢関連障害・感染性胆道系障害が生じたと考えられる。
- トラマドールの投与時は、胆嚢炎や胆管炎等の初期症状に注意することが必要であると考えられる。

## 肝臓に関連する凝固及び出血障害 ・ 中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態

- トラマドールとアセトアミノフェンの合剤は、アセトアミノフェンによる肝障害のリスクがある<sup>5)</sup>。
- 肝障害は凝固障害と密接に関連する<sup>6)</sup>ことから、肝臓に関連する凝固および出血障害が生じたと考えられる。
- また、凝固障害の発現に伴い、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態が生じたと考えられる。
- トラマドールの投与時は、定期的な凝固機能検査の実施が必要であると考えられる。

その他5種類の副作用は、トラマドールを投与した影響よりも、原疾患である“がん”の影響が大きいと考えられる。

## 低ナトリウム血症／SIADH ・ 感染性肺炎 ・ 骨壊死 ・ 悪性疾患関連状態 ・ 骨粗鬆症/骨減少症

- 一般的に、がん患者ではバソプレシンの分泌が増加し、低ナトリウム血症が生じることが知られている<sup>7)</sup>。
- がん患者では抗がん剤の影響により、白血球の数が低下するため感染症に罹りやすくなる。
- 悪性腫瘍の骨転移により、疼痛や骨折が生じることが知られている<sup>8)</sup>。

## 本研究の限界

- JADERから得られた結果を解釈する際には、過剰報告、過小報告、データの欠損などの対処困難なバイアスが存在する。
- 併用薬や原疾患の影響を考慮できていない。

これらの限界があるものの、本研究は**医薬品の未知の副作用を早期に発見することができ、医薬品の適正使用推進に貢献できる**という点で有用である。

## 結 論

- **トラマドールの未知の副作用として、“胆嚢関連障害”、“感染性胆道系障害”、“中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態”、“肝臓に関連する凝固及び出血障害”が明らかとなり、臨床現場に対する注意喚起の必要性が示唆された。**
- **JADERを用いて、医薬品と副作用の関連性を網羅的に解析し、未知の副作用を探索する手法を初めて確立した。本手法は他の医薬品にも応用可能である。**

## Alkanoを使用して感じた利点

- 一度、解析フローを作成すれば、誰もが同様の手法で正確に解析することが可能である。
- 本研究ではトラマドールを対象としたが、解析対象を変更することで、他の医薬品にも簡易的に応用可能である。
- 解析フローが視覚的に分かりやすいため、自己にて研究の手順を確認しやすい。また、指導教員による操作履歴の確認もスムーズにできたため、研究内容のディスカッションに時間を割くことができた。

## 参考文献

1. Jayawardana S, Forman R, Johnston-Webber C, et al, Global consumption of prescription opioid analgesics between 2009-2019: a country-level observational study. *EClinicalMedicine*, 42, 2021
2. Toouli J, Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management. *J Gastroenterol Hepatol.* 24, 57-62, 2009
3. Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, et al, Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World Journal of Gastroenterology World J Gastroenterol.* 10, 2901-2904, 2004
4. Cheng HC, Sheu BS, Reflux of duodenal contents and cholangitis after endoscopic biliary sphincterotomy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 72(1), 224-225, 2010
5. PMDA, TRAMCET Combination Tablets package insert, [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1149117F1020\\_1\\_22/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1149117F1020_1_22/), accessed 9 March, 2022
6. Lucio Amitrano, Maria A Guardascione, Vincenzo Brancaccio, Antonio Balzano. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*, 22(1), 83-96, 2002
7. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (Siadh): Optimal management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 16, 663-672, 2020
8. Drake MT. Osteoporosis and cancer. *Current Osteoporosis Reports*, 11(3), 163-170, 2013