

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08070

研究課題名(和文) がん患者における病期に基づくオピオイドの鎮痛効果および有害作用の変動予測法の構築

研究課題名(英文) Prediction of interindividual variations in pain relief and adverse effects of opioid analgesics based on cancer disease stage

研究代表者

川上 純一 (Kawakami, Junichi)

浜松医科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：50272539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：がん患者では、がんの病期によって、オピオイドに対する臨床効果が異なる。がんの病期を通じて、オピオイドに対する薬物動態や臨床効果には、薬物代謝酵素の遺伝子変異などによる遺伝的要因、性差やがんの進行に伴う生理学的変化および悪液質などによる非遺伝的要因が関与する。本研究では、がん患者の各病期について、がんによる炎症の程度や臨床症状に基づく評価指標を用いて、フェンタニル貼付剤及びトラマドール経口薬の薬物動態、忍容性および有害作用を評価した。以上のがん患者を対象とした解析から、病期に基づくオピオイドの体内動態、鎮痛効果および有害作用の個人差要因を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Cancer patients have a large variation in clinical responses to opioid analgesics at each cancer disease stage. Plasma exposure of and clinical responses to opioid analgesics are potentially influenced by the genetic factors including genetic variants of drug metabolizing enzyme and non-genetic factors including gender and physiological changes accompanied with cancer progression. This study evaluated the relationships between the plasma exposure of and clinical responses to opioid analgesics including transdermal fentanyl and oral tramadol, drug tolerance, and adverse effects at each cancer disease stage. In this study, the cancer disease stages employed the serum inflammation markers including IL-6 and CRP, and cancer symptom- and inflammation-based scores. From the cross-sectional analyses for cancer patients, this study revealed the interindividual factors related to the pharmacokinetics of opioid analgesics, pain relief, and adverse effects based on cancer disease stages.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：がん病期 オピオイド 炎症性サイトカイン 薬物動態 有害作用 鎮痛効果 がん性疼痛

1. 研究開始当初の背景

近年、日本でも世界保健機関の除痛ラダーを利用したがん治療早期からのがん性疼痛に対するオピオイドの使用が普及してきている。オピオイドは優れた鎮痛効果を有するものの、その臨床効果には個人差が大きい。これまでの臨床報告の多くは、遺伝的要因に着目し、オピオイドの鎮痛効果や有害作用の個人差要因を評価しているものの、それらの要因の解明には至っていない。その理由として、がん治療の過程において、遺伝的要因に加え、がん病期による生理学的・栄養学的変化、薬物間相互作用や悪液質のような非遺伝的要因による影響も受けることが推測されている。これまで、がん病期に基づくオピオイドの臨床効果の個人差を解析した報告はほとんどない。

既に我々は、がんの病期を通じて、薬物代謝酵素の遺伝子多型などの遺伝的要因や性差がオキシコドン経口剤やフェンタニル貼付剤の薬物動態に影響を及ぼすことを明らかにしている。一方、がん進行期や終末期では、オピオイドの体内動態や臨床効果に及ぼす遺伝的要因や非遺伝的要因の影響は国内外においても、ほとんど明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、がん患者の各病期におけるフェンタニル貼付剤およびトラマドール経口剤の体内動態、臨床効果、忍容性および生理学的・栄養学的パラメータを定量的に評価することにより、病期に基づくそれら薬剤の鎮痛効果や有害作用の個人差要因を明らかにし、がん患者におけるオピオイド $\mu 1$ 受容体刺激薬を含むオピオイドの体内動態や臨床効果の変動予測法を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 倫理事項：

本研究については、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会の承認を受けて実施した。また、臨床試験については UMIN 臨床試験登録システムに登録を行った。

(2) 対象患者、試験スケジュール：

本研究は浜松医科大学病院に入院中のフェンタニル貼付剤を使用している日本人のがん患者 38 名、トラマドール錠を内服している日本人のがん患者 70 名を登録した。また、以下の除外基準の設定を行った。

本研究の除外基準として、オピオイド $\mu 1$ 受容体刺激作用を有する他の薬剤を併用している患者、CYP2D6 または CYP3A の強力な阻害薬や誘導薬を使用している患者、抗がん薬を併用している患者や抗がん薬を 1

週間以内に使用している患者、免疫抑制薬や抗菌薬を服用している患者、活動性の自己免疫疾患や感染症を有している患者、血清総ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上の患者、血清クレアチニン濃度 2 mg/dL 以上の患者を設定した。

対象患者について、フェンタニル貼付剤による治療開始 7 日目以降の貼付後 24 時間目、トラマドール内服開始 4 日目以降の眠前の内服後 9 時間目に採血を行った。採血前 24 時間に同一のオピオイドによるレスキュー投与を受けている患者については、採血の機会を再設定した。

(3) がん病期の評価：

がん悪液質の進行度の評価方法について、炎症に基づく進行度分類である血清アルブミン濃度および C 反応性タンパク (CRP) 濃度を用いた Glasgow prognostic score (GPS)、血清 CRP 濃度および血清 IL-6 濃度の評価を行った。

さらにはがん悪液質の臨床症状に基づく進行度分類の評価として、国際基準 (Fearon K, et al. Lancet Oncol 2011;12:489-495) を用い、前悪液質、悪液質および不応性悪液質に分類した。

がんの進行度分類については、国際対がん連合の TNM 分類に基づき、進行度ステージを決定した。

(4) フェンタニルの薬物動態解析：

フェンタニルとその主代謝物の血中濃度測定については、我々が既に確立した方法を用いた (Tanaka N, et al. Ther Drug Monit 2014;36:345-352)。フェンタニルおよびノルフェンタニルの検量線範囲については、0.05-16 ng/mL とした。フェンタニルおよびノルフェンタニルの定量下限は、0.05 ng/mL とした。それらの精度および真度については、15%以内であり、米国食品医薬品局の生体試料薬物濃度分析のガイダンスを満たすものであった。

フェンタニルとノルフェンタニルの血中曝露量の評価については、薬物血中濃度を貼付剤からの体重あたりの理論放出速度で除した補正值を用いた。フェンタニルの代謝比については、血中濃度比 (ノルフェンタニル/フェンタニル) を用いた。フェンタニルからノルフェンタニルの変換については CYP3A 経路と仮定した。

(5) トラマドールの薬物動態解析：

トラマドールとその代謝物群の薬物血中濃度測定法については、本研究で構築した方法を用いた。検量線範囲として、トラマドールについては、12.5-1600 ng/mL、O デスマチル体 (ODT)、N デスマチル体 (NDT)、N,O ジデスマチル体 (NODT) については、2.5-320 ng/mL とした。定量下限は、トラマドールについては、12.5 ng/mL、ODT、NDT および

NODT については、2.5 ng/mL とした。それらの精度および真度については、15%以内であり、米国食品医薬品局の生体試料薬物濃度分析のガイダンスを満たすものであった。

トラマドールとその代謝物の血中曝露量の評価については、薬物血中濃度を体重あたりの投与量で除した補正值を用いた。トラマドールの代謝については、代謝比を用いた。トラマドールおよび*N*脱メチルトラマドール (NDT) の *O* 脱メチル化については CYP2D6 経路、トラマドールおよび *O* 脱メチルトラマドール (ODT) の *N* 脱メチル化については CYP2B6、CYP3A 経路と仮定した。

(6) その他の評価項目：

フェンタニル貼付剤：CYP3A5 の遺伝子型、
トラマドール内服錠：CYP2D6、CYP2B6 および CYP3A5 の遺伝子型、トラマドールの治療経過を評価した。

4. 研究成果

(1) フェンタニルの体内動態との関係

がん終末期に頻用されるフェンタニル貼付剤の体内動態の個人差要因を明らかにした。

患者背景：

男性 27 名、女性 11 名であり、頭頸部がん 11 名、肺がん 4 名、前立腺がん 3 名、多発性骨髄腫 3 名、17 名がその他のがん種であった。

がん病期および悪液質の評価：

フェンタニル貼付剤の使用患者を対象に炎症に基づくがん悪液質の進行度分類 (GPS) および臨床症状に基づくがん悪液質の進行度分類を行った。GPS 0、1 および 2 が、それぞれ、4 名、9 名および 25 名であった。臨床症状に基づくがん悪液質の進行度分類では、前悪液質、悪液質および不応性悪液質が、それぞれ、8 名、13 名および 17 名であった。不応性悪液質の患者の多くは、GPS の 2 に分類された。また、悪液質に分類される患者には、GPS 1、2 の患者が含まれていた。GPS 0 に分類された患者は、すべて前悪液質であった。

フェンタニル貼付剤を使用している対象患者のがん病期の評価を行ったところ、ほとんどの患者が進行がんであり、進行度分類の最終ステージであった。また、血清 CRP 濃度および血清 IL-6 濃度は、それぞれ、(中央値、四分位範囲) 2.33 (1.15–4.44) mg/dL および 47.7 (25.8–100.3) pg/mL であった。

薬物代謝酵素の遺伝子変異の影響：

血中フェンタニル濃度は、CYP3A5*1 保有群に比べ、*3/*3 群では有意に高値を示した ($P < 0.05$)。さらに、ノルフェンタニルへの代謝比については、CYP3A5*1 保有群に比べ、*3/*3 群で有意に低値を示した ($P < 0.05$)。

悪液質の影響：

血中フェンタニル濃度については、GPS および臨床症状に基づく進行度分類との関係は認められなかった。一方、ノルフェンタニルへの代謝比についても、GPS では関係が認められなかったものの、臨床症状に基づく進行度分類では、前悪液質群に比べ、悪液質+不応性悪液質群では有意に低値を示した ($P < 0.05$) (図 1)。

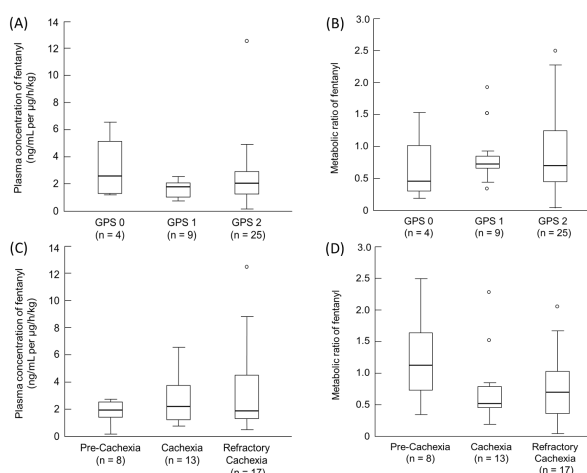


図 1 フェンタニルの血中動態とがん悪液質の進行度スコアとの関係

- (A)：フェンタニル血中濃度 vs GPS
- (B)：フェンタニル代謝比 vs GPS
- (C)：フェンタニル血中濃度 vs 症状スコア
- (D)：フェンタニル代謝比 vs 症状スコア

炎症マーカーとの関係：

血清 IL-6 濃度については、血清 CRP 濃度との有意な正の相関が認められた ($r = 0.48$, $P < 0.01$)。血清 IL-6 濃度および血清 CRP 濃度ともに、血中フェンタニル濃度およびノルフェンタニルへの代謝比との関係は認められなかった。

以上より、フェンタニル貼付剤を使用するがん患者において、がんに関連する炎症や悪液質の進行度が、フェンタニルの薬物動態に強く影響を及ぼさないことが示された。さらに、これまでのデータ (Sato H, et al. Eur J Clin Pharmacol 2016;72:1463–1470) と併せて、がん悪液質は CYP3A の基質薬物への影響は一樣でないことが示された。

- (2) トラマドールの体内動態および忍容性
がん患者におけるオピオイド μ_1 受容体刺激作用を有するトラマドールの血中動態および忍容性に及ぼす薬物代謝酵素の遺伝子型および病期の影響を評価した。

患者背景：

男性 59 名、女性 11 名であり、頭頸部がん 35 名、大腸がん 9 名、肺がん 8 名、膵がん 5 名、13 名がその他のがん種であった。

がん病期および悪液質の評価：

トラマドールの使用患者を対象に GPS および臨床症状に基づくがん悪液質の進行度分類を行った。GPS 0、1 および 2 が、それぞれ、18 名、19 名および 33 名であった。臨床症状に基づくがん悪液質の進行度分類では、前悪液質、悪液質および不応性悪液質が、それぞれ、42 名、15 名および 13 名であった。前悪液質に分類される患者には、GPS 1、2 の患者が含まれていた。GPS 0 に分類された患者の多くは、前悪液質であった。

トラマドールを使用している対象患者のがん病期の評価を行ったところ、ステージ I、II、III、IV が、それぞれ、4 名、10 名、14 名および 42 名であり、早期がんの患者を 2 割含んでいた。一方で、がん病期の進行度分類の II および III の患者も 3 割程度含んでおり、進行がんへの移行期の患者が含まれた。また、血清 CRP 濃度および血清 IL-6 濃度は、それぞれ、(中央値、四分位範囲) 1.65 (0.47-3.69) mg/dL および 34.4 (18.0-84.4) pg/mL であった。

薬物代謝酵素の遺伝子変異の影響：

CYP2D6 表現型については、血中トラマドール濃度との関係は認められなかった。一方、CYP2D6 の低・中間代謝群では高代謝群と比較して、血中 ODT 濃度 ($P = 0.002$) および血中濃度比 (ODT/トラマドール) ($P = 0.023$) は有意に低値を示し、血中 NDT 濃度 ($P = 0.001$) および血中濃度比 (NDT/トラマドール) ($P = 0.001$) は有意に高値を示した。CYP2B6 および CYP3A5 の遺伝子変異については、血中トラマドール、ODT および NDT 濃度との関係は認められなかった。

炎症マーカーの影響：

血清 IL-6 濃度は血中トラマドール濃度と正の相関 ($\rho = 0.284$, $P = 0.018$)、トラマドールの N 脱メチル化に関わる CYP3A 代謝を反映する血中濃度比 (NDT/トラマドール) と負の相関 ($\rho = -0.253$, $P = 0.036$) を示した。CYP2D6 高代謝群では、血中 ODT 濃度は血清 IL-6 濃度と有意に相関した ($\rho = 0.388$, $P = 0.009$)。

血清 CRP 濃度については、血清 IL-6 濃度と良好な相関性を示した ($\rho = 0.580$, $P < 0.001$)。血清 CRP 濃度については、血中トラマドール濃度との有意な相関性は認められなかったものの、血中濃度比 (NDT/トラマドール) との負の相関 ($\rho = -0.268$, $P = 0.025$) を認めた。

トラマドールに忍容性に及ぼす影響：

15 名の患者において、観察期間中にトラマ

ドールの治療が中止になった。そのうち 11 名が 14 日以内に疼痛コントロール不良のために強オピオイドへ切り替えとなった。3 名が疼痛の軽減のためにトラマドールが不要となった。1 名が肝機能検査値異常 (Grade 1) のためにトラマドールが中止になった。中枢症状について、1 名が傾眠 (Grade 1) とせん妄 (Grade 1)、もう 1 名がせん妄 (Grade 1) を有していた。他の有害作用として、34 名が便秘 (Grade 1)、14 名が吐き気 (Grade 1)、3 名が嘔吐 (Grade 1) であった。上記の中枢症状や有害作用がトラマドール中止の理由にはならなかった。14 日以内にトラマドール治療が中止になった患者は、14 日以上の治療が継続できた患者に比べ、高い血清 IL-6 濃度を示した ($P = 0.039$) (表 1)。一方、血清 CRP 濃度については、トラマドールの治療継続性との関係は認められなかった。

表 1 トラマドールの治療継続に及ぼす要因

	Withdrawal within 2 weeks	Success for 2 weeks	P value
Dose of tramadol hydrochloride, mg/kg per dosing	0.43 (0.41-0.61)	0.57 (0.49-0.68)	0.125
Absolute plasma concentration of tramadol, ng/mL	146 (88-248)	249 (129-359)	0.169
Absolute plasma concentration of ODT, ng/mL	29.6 (17.1-53.6)	43.6 (20.5-64.6)	0.534
Serum level of IL-6, pg/mL	56.4 (41.3-105)	29.1 (15.1-64.6)	0.039
Serum level of CRP, mg/dL	0.93 (0.64-1.25)	1.46 (0.47-3.40)	0.423

中央値 (四分位範囲)

以上より、CYP2D6 の表現型はトラマドール代謝経路の依存度の変化を通じて、ODT および NDT の血中動態に影響を及ぼした。さらに血清 IL-6 はトラマドールの N 脱メチル化代謝に影響するとともに、トラマドールの忍容性に影響を与えることを確認した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- (1) Ishida T, Naito T, Sato H, Kawakami J. Relationship between the plasma fentanyl and serum 4 β -hydroxycholesterol based on CYP3A5 genotype and gender in patients with cancer pain. Drug Metab Pharmacokinet. 2016;31:242-248
- (2) Tanaka H, Naito T, Mino Y, Kawakami J. Validated determination method of tramadol and its desmethylates in human plasma using an isocratic LC-MS/MS and its clinical application to patients with cancer pain or non-cancer pain. J Pharm Health Care Sci. 2016;2:25

[学会発表] (計 9 件)

- (1) Ishida T, Naito T, Sato H, Ohnishi K, Kawakami J. Relationships between plasma concentrations of fentanyl and

- 4beta-hydroxycholesterol in cancer patients. 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. June 2015 (Madrid, Spain)
- (2) Tanaka H, Naito T, Mino Y, Kawakami J. Simultaneous determination of tramadol and its major metabolites in human plasma using isocratic LC-MS/MS and its clinical application. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP2015 Midyear). Dec 2015 (New Orleans, LA, USA)
- (3) 内藤隆文. ヒトの薬物動態に関する情報の読み方とその活用. 臨床データの活用. 第1回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会. 2016年5月(浜松)
- (4) 田中達也, 内藤隆文, 見野靖晃, 川上純二. ヒト血漿中トラマドールとその脱メチル体の同時測定法の確立とそれががん性および非がん性疼痛患者への適用. 第26回日本医療薬学会年会. 2016年9月(京都)
- (5) 石田卓矢, 内藤隆文, 佐藤聖, 川上純二. がん患者における血液中のフェンタニル濃度と4β-水酸化コレステロール濃度との関係. 第26回日本医療薬学会年会. 2016年9月(京都)
- (6) 田中達也, 内藤隆文, 佐藤聖, 川上純二. がん患者におけるトラマドールとその脱メチル代謝物の血中動態に及ぼすCYP2D6およびCYP2B6の遺伝子変異の影響. 第38回日本臨床薬理学会年会. 2017年12月(横浜)
- (7) 内藤隆文. 患者情報の多面的評価に基づく薬物治療の適正化. 第41回佐藤記念国内賞受賞講演. 日本薬学会第138年会. 2018年3月(金沢)
- (8) Tanaka H, Naito T, Sato H, Kawakami J. Impact of CYP2D6 phenotype on tramadol pharmacokinetics and metabolic pathways in cancer patients. 13th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT2017). June 2017 (Prague, Czech Republic)
- (9) Tanaka H, Naito T, Sato H, Hiraide T, Yamada Y, Kawakami J. Impact of CYP genotype and serum IL-6 on the plasma disposition of tramadol and its desmethylates and drug tolerability in cancer patients. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2018; 78th International Congress of FIP. Sep 2018 (Glasgow, Scotland)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川上 純一 (KAWAKAMI, Junichi)

浜松医科大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：50272539

(2) 研究分担者

内藤 隆文 (NAITO, Takafumi)
浜松医科大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号：80422749

(3) 研究協力者

石田 卓矢 (ISHIDA, Takuya)
浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

田中 達也 (TANAKA, Hironari)
浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師