

令和元年6月19日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08092

研究課題名(和文) 肥満時の薬物動態変動による医薬品副作用の回避戦略

研究課題名(英文) Strategy for avoidance of adverse drug reaction caused by obese

研究代表者

崔 吉道 (SAI, Yoshimichi)

金沢大学・附属病院・教授

研究者番号：40262589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、肥満時の肝臓での慢性的な炎症状態の役割が注目を集めている。また、炎症性サイトカインが薬物代謝酵素に影響する可能性が示唆されている。そこで、フェンタニルの体内動態の変動要因として慢性炎症に着目し、アジュバント誘発関節炎モデルラットを用いてフェンタニルの経皮吸収に対する影響を検討したところ、炎症ラットは肝臓のCYP3A活性が有意に低下していたにもかかわらず、フェンタニル静脈内投与時のAUCやクリアランス、代謝比に有意差が認められなかったことから、慢性炎症がフェンタニルの消失過程に与える影響は小さいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物の皮膚代謝については、殆どの教科書に十分な記述がないのが現状である。経皮アベイラビリティとその変動が明らかになれば、教科書を書き換える成果となる。肥満時の薬物動態変動メカニズムが解明され、それを踏まえた患者個々に最適な薬剤投与設計による副作用回避の戦略を樹立することで、臨床成績の向上と患者のQOL向上に寄与することは、学術的かつ社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)： It has received a lot of attention that the role of chronic inflammation of the liver on the obese and that inflammatory cytokines affect drug metabolism. We have assessed the impact of inflammation of the disposition of fentanyl in obese using adjuvant arthritis model (AA rats). The intravenous study indicated that arthritis did not influence fentanyl concentration, although fentanyl distribution decreased in parallel with the body fat decrease in AA rats. After transdermal administration, the dose-adjusted fentanyl concentration was significantly decreased in AA rats, indicating that the skin contributes to fentanyl metabolism, and that arthritic status is one of the factors contributing to inter-individual differences in fentanyl concentration, when fentanyl is administered via a transdermal delivery patch.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：体内動態変動 肥満 経皮吸収

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

入院患者に生じる有害事象の多くは軽微であり、適切な処方設計や支持療法によりコントロール可能であるが、抗がん剤による骨髄抑制など治療の継続が困難となる重篤な副作用も含まれる。平成 25 年 3 月に「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」が公布され、安全性を予測する上で十分な情報が得られていないリスクとして、治験対象から除外されている高齢者や腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊婦、小児などにおける安全性情報が収集される事業(リスク管理計画：RMP)が開始されたが、現状の薬事承認時に得られる病態時の薬物動態変動のデータは極めて限られた範囲でしか得られておらず、今なお肥満時の薬物体内動態変動については、臨床データが極めて乏しい状況にあり、副作用回避は臨床家の経験的な判断に委ねられている。

研究代表者は過去 20 年以上にわたって、トランスポーターの機能解析を中心とした基礎および臨床研究を精力的に展開し、薬物体内動態の個体間および個体内変動の克服と薬物療法の個別最適化などに関して業績を上げてきた。特に、新規トランスポーター OCTN2 のクローニングと薬物輸送特性の解明やヒト全身性カルニチン欠乏症の原因遺伝子であることの実証は、その成果が Nature Genetics 誌に掲載されるなど、世界的な評価を受けてきた。最近では、肥満時の病態や生理機能の変動および薬物体内動態に与える影響に関する研究を展開している。また、「低用量アスピリンの即効性に関する臨床試験」、「MRSA 感染症例に対する腎障害時のリネゾリドの体内動態変化に関する試験」ほか、数多くの薬剤師主導・介入型の臨床試験や外科の臨床医と共同の「膵がん肝転移症例に対する肝動注化学療法」は、ゲムシタピンの肝取り込みの非線形性を解明するとともに、肝動注化学療法の第 I 相試験を行い推奨用量の決定に至るなど、ゲムシタピン肝動注の臨床適用に向けて成果を上げてきた。これらの過程で院内の多職種と臨床における問題点を議論する中で、がん性疼痛の緩和医療における問題点に着目するに至った。合成オピオイドのフェンタニルは、がん性疼痛および慢性疼痛に適応拡大し、臨床での使用例が年々高まっている。通常、フェンタニルはモルヒネ等の他のオピオイドからのローテーションにより導入されるが、切り替え後、除痛までの日数に個人差が大きく、オピオイドの呼吸抑制等の重篤な副作用のリスクを勘案しつつ慎重に、かついかに早くに除痛を得るかが臨床的な課題となっている。研究代表者らは、除痛の個人差を解明する目的で、院内の症例データベースを用いて様々な患者背景についての後ろ向き研究を行ったところ、除痛時の投与量及び除痛日数に BMI (Body Mass Index) が 18.5 未満群と 25 以上の肥満群との間で約 5 日の差が認められた。がん性疼痛の痛みを 5 日間も患者に強いることは臨床上解決すべき重要な問題で、除痛遅延のメカニズムを解明し、適切な増量を図ることで安全かつ速やかな除痛が可能となる。そこで、動物モデルを用いて肥満によるフェンタニルの体内動態への影響について検討したところ、経皮製剤投与後の血中濃度が肥満により高く推移する結果が得られた。これらの経過を踏まえて本院入院患者を対象とした臨床試験「BMI 値および体脂肪率によるフェンタニル経皮吸収製剤の薬物動態変動と鎮痛効果に及ぼす影響に関する検討」を開始した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、肥満時の体内動態変動による医薬品副作用の回避戦略を確立することにある。合成オピオイドのフェンタニルは、呼吸抑制等の重篤な副作用リスクを勘案しつつ、いかに早く除痛を得るかが臨床的に重要な課題である。応募者の予備的な研究により、フェンタニルの投与量や除痛までの日数が異なること、経皮投与後のアベイラビリティが肥満の影響を

受けていることを示唆する結果を得た。しかしながら、今日の薬物動態の教科書には、皮膚代謝の重要性やその変動に関する記述がないのが現状である。本研究は、肥満モデルラットおよび本院の入院患者を対象とした臨床試験により、「経皮アペイラピリティーとその変動」という新たな概念を確立し、肥満の影響を考慮した迅速で安全な投与設計(増量法)により、オピオイド投与の有効性・安全性の確保と患者 QOL の向上を目指すものである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 入院患者を対象とした臨床試験

1) 本院の入院患者を対象とした臨床試験「BMI 値および体脂肪率によるフェンタニル経皮吸収剤の薬物動態変動と鎮痛効果に及ぼす影響に関する検討 (UMIN 試験 ID: UMIN000009346)」が 50 症例を目標に進行中である。同意が得られた入院患者を、BMI 低値群 (18.5 未満)、中間群、高値群 (25 以上) の 3 群に分け、肥満時のフェンタニル貼付剤の経皮吸収と血中動態、除痛効果と過鎮静、呼吸抑制等の副作用について検討している。患者に貼付後のパッチ製剤を回収し、製剤に残存するフェンタニル量から皮膚への吸収量を評価した。投与後 3 日~6 日後の定常状態および除痛時の血中濃度からクリアランスを評価した。血中および尿中の代謝物濃度、尿中のコルチゾール-6 水酸化体の生成比から CYP3A4 活性の変動を評価した。定量は LC-MS を用いて行った。患者から回収した麻薬製剤の研究利用についても、東海北陸厚生局から麻薬譲渡譲受の許可を得て行った。

2) 本院の入院患者を対象に、フェンタニルと同じく CYP3A4 の基質であり TDM 対象薬物であるタクロリムスについて倫理委員会の承認を得て後ろ向きカルテ調査を行った。

#### (2) ラット in vivo 実験

フェンタニルを両ラットに静脈内投与あるいは経皮製剤 (フェントス 1 mg) を脱毛処理した両ラットの背部に 1/4 枚 (250 μg 相当量) 貼付して血中動態を解析するとともに、貼付後の製剤を回収し、製剤中の残存率から、吸収率への影響を評価した。

### 4. 研究成果

(1) がん性疼痛の治療目的でフェンタニル貼付剤を使用中の本院の入院患者を対象とした臨床試験の症例組み込みを継続した。患者の CYP3A4 活性を評価するために、尿中のコルチゾールの測定法について、測定条件の最適化を行った。

(2) フェンタニルと同じく CYP3A4 の基質であり院内で血中濃度測定を行っているタクロリムスについて、静脈内から経口投与経路切り替え時の投与設計の際に考慮されるバイオアペイラピリティーに注目し、BMI との関連性についてレトロスペクティブに検討した。その結果、BMI は経口アペイラピリティーの変動要因としても重要な因子になることが示された。タクロリムスを静脈内投与から経口投与への変更する際の投与量換算比は、正常 BMI 患者に対して肥満患者では少なめに、痩せ型では多めにすることが示唆された。したがって、移植後のタクロリムス投与経路の切り替え時において、BMI は投与設計を実施するにあたり考慮する因子になりうることを示唆された。

(3) 近年、IL-6 など炎症性サイトカインの CYP3A4 発現に対する影響を示唆する報告が散見される。これまで解析したタクロリムスの症例には、術後や高度の炎症状態の症例も含まれている。さらに最近、肥満病態における肝臓での慢性的な炎症状態の役割が注目を集めている。そこで、フェンタニルの体内動態の個人間変動要因として炎症に着目し、アジュバント誘発関節炎モデルラット (AA ラット) を用いてフェンタニルの体内動態への影響を検討した。AA ラッ

トは、生理食塩水を投与したコントロールラットと比較して体重減少、四肢の腫脹がみられ、体重あたりの肝重量が有意に増加し、脂肪量は有意に減少した。また、肝臓の炎症性サイトカイン mRNA 発現レベルの上昇がみられたことから炎症モデルが作製できたと判断した。AA ラットは、肝臓の CYP3A の遺伝子及びタンパク発現レベル、酵素活性が有意に低下していた。

両モデルラットにフェンタニルを静脈内投与後の体内動態を検討したところ、フェンタニルの AUC 及びクリアランス、代謝比(ノルフェンタニル/フェンタニル)に有意差はなかった。この結果は、フェンタニルが血流律速型薬物であることと体重あたりの肝重量が対照群と比較し大きくなっていることが要因と考えられた。また AA ラットにおいて有意な Vdss の低下が認められたが、このことは脂肪量の減少によるものと考えられた。次に、AA ラットにフェンタニル貼付剤を用いて経皮投与を行ったところ、AA ラットでは、皮膚での消失を免れた割合を示す皮膚アベイラビリティが低下傾向を示した。これらのことから、慢性炎症は皮膚の代謝能に若干の影響を及ぼすもののフェンタニル消失過程全体に与える影響は小さいものと考えられた。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

Satsuki Hashimoto, Kyoko Honda, Kouhei Fujita, Yuka Miyachi, Kazuya Isoda<sup>1</sup>, Ko Misaka, Yukio Suga, Satoshi Kato, Hiroyuki Tsuchiya, Yukio Kato, Masaki Okajima, Takumi Taniguchi, Tsutomu Shimada, Yoshimichi Sai. Effect of coadministration of rifampicin on the pharmacokinetics of linezolid: clinical and animal studies. *J Pharm Health Care Sci* 4:27 (2018). doi.org/10.1186/s40780-018-0123-1. 査読有  
Hioki M, Shimada T, Yuan T, Nakanishi T, Tajima H, Yamazaki M, Yokono R, Takabayashi M, Sawamoto K, Akashita G, Miyamoto KI, Ohta T, Tamai I, Shimada T, Sai Y. Contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 to gemcitabine uptake in pancreatic cancer cells. *Biopharm Drug Dispos* 39:256-264 (2018). doi:10.1002/bdd.2131. 査読有

崔 吉道 . 基本が身につく・考え方がわかる エキスパートが教える薬物動態 第 3 章 特殊病態下における薬物動態 Q&A Q2 肥満患者における薬物動態の考え方について教えてください. *月刊薬事 臨時増刊号* 59(14):147-150 (2017). 査読無

崔 吉道 . いまさら聞けない薬物動態 Q&A 肥満患者における薬物動態の考え方について教えてください. *月刊薬事* 58(4):99-101 (2016). 査読無

### 〔学会発表〕(計 6 件)

Yoshimichi Sai. Effects of obesity on inter-individual variation of drug metabolism. 第 33 回日本薬物動態学会年会 & MDO 国際合同学会 (2018.10.2、石川県音楽堂金沢市)  
Tsutomu Shimada, Akari Maeda, Gaku Akashita, Yoshimichi Sai. Pharmacokinetics of fentanyl after dermal administration to arthritis model rats. *The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP 2018)* (2018.7.4, Kyoto)

坂元一早、前澤美佳、榎原弘子、伊吹 愛、嶋田 努、崔 吉道、赤瀬智子 . 表皮におけるシトクロム P450 の BMI 上昇に伴う発現変動. *日本薬学会第 138 年会* (2018.3. 28、石川県音楽堂他、金沢市)

前澤美佳、坂元一早、榎原弘子、伊吹 愛、嶋田 努、崔 吉道、赤瀬智子 . 肥満による CYP3A4 とその転写因子の発現に関するヒト皮膚組織を用いた解析. *日本薬学会第 138*

**年会 (2018.3. 28、石川県音楽堂他、金沢市)**

Yoshimichi Sai, Shintaro Gake, Makiko Takabayashi, Hiroko Sanada, Yuriko Yoda, Eriko Yasuda, Yusuke Hara, Tsutomu Shimada, Ken-Ichi Miyamoto. Effect of obesity on the transdermal absorption of fentanyl. **Pharmaceutical Sciences World Congress 2017 (2017.5.22-23, Stockholmsmässan, Stockholm, Sweden)**

嶋田 努、水谷友香、澤本一樹、志村裕介、磯田和也、原 祐輔、崔 吉道。タクロリムスの静脈内投与から経口投与への切り替え時における肥満度の体内動態変動に与える影響。 **第32回日本TDM学会 (2015.5.23、キッセイ文化ホール、松本市)**

〔図書〕(計 1件)

崔 吉道。5・3 入院患者における専門的な薬学的管理を説明できる。スタンダード薬学シリーズII 第7巻 臨床薬学I。臨床薬学の基礎および処方箋に基づく調剤、第5章入院患者に対する薬剤師業務と薬学的管理の概要、日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会・日本医療薬学会編、東京化学同人、東京、pp.73-84 (2017)。

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕

ホームページ等 <http://pharmacy.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：嶋田 努

ローマ字氏名：(SHIMADA, Tsutomu)

所属研究機関名：金沢大学

部局名：附属病院

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：90409384

研究分担者氏名：菅 幸生

ローマ字氏名：(SUGA, Yukio)

所属研究機関名：金沢大学

部局名：薬学系

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：00467101

(2)研究協力者

研究協力者氏名：赤下 学

ローマ字氏名：(AKASHITA, Gaku)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。