

平成 23 年 5 月 1 日現在

機関番号：13802
 研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20790132
 研究課題名 (和文) 個別化緩和医療に向けた遺伝情報に基づくオピオイド鎮痛薬間の至適投与量換算法の開発
 研究課題名 (英文) Establishment of optimal conversion ratios of opioid analgesics based on genetic polymorphisms in individual palliative care
 研究代表者
 内藤 隆文 (NAITO TAKAFUMI)
 浜松医科大学・医学部附属病院・副薬剤部長
 研究者番号：80422749

研究成果の概要 (和文)：

がん患者において、オピオイド鎮痛薬による疼痛管理の改善、有害反応や耐性の回避および投与経路の変更を目的として、オピオイドローテーションが推奨されている。本研究では、がん患者を対象として、オキシコドン徐放錠からフェンタニル貼付剤への切り替えに焦点をあて、薬物代謝酵素、薬物輸送担体およびオピオイド受容体の遺伝子多型に基づくオピオイド鎮痛薬間の投与量換算法を構築した。

研究成果の概要 (英文)：

Opioid switching is useful for the improvement of pain control, the avoidance of opioid-induced adverse reaction and tolerance formation, and the change of administration route in patients with cancer pain. This study developed the conversion ratios of oral oxycodone to transdermal fentanyl based on genetic polymorphisms of the drug-metabolizing enzymes, drug transporter, and opioid receptor in cancer patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療薬学

キーワード：オピオイド、がん性疼痛、オーダーメイド医療、遺伝子多型、オピオイドローテーション、緩和医療

1. 研究開始当初の背景

世界保健機関 (WHO) の 3 段階除痛ラダーに基づき、日本でもがん疼痛に対する治療が徐々に普及してきている。しかし、日本におけるがん疼痛に対する除痛率は、他の先進国に比べ低い。日本において、がん性疼痛に使用される医療用麻薬には、モルヒネ、オキシコドンおよびフェンタニルの 3 種類がある。

それらオピオイド鎮痛薬使用時における不十分な疼痛管理、回避できない有害反応、急速な耐性形成および投与経路の変更に対して、オピオイドローテーションが導入される。しかし、日本では海外に比べ、オキシコドン徐放錠やフェンタニル貼付剤の導入が遅れたため、オピオイドローテーションの実施に必要な臨床データが未だ不足している。

がん性疼痛緩和において、オピオイド鎮痛薬の切り替えの際に、米国食品医薬品局 (FDA)、日本におけるガイドライン (ステップ緩和ケア、緩和ケア普及のための地域プロジェクト) および医薬品インタビューフォームの推奨する投与量換算比でも、疼痛管理の悪化する患者や眠気、傾眠、せん妄などの副作用症状の強く現れる患者が存在する。すべての患者に推奨投与量換算比を適用できない理由として、オピオイド鎮痛薬の体内動態や薬剤感受性に大きな個人差が存在することが挙げられる。加えて、日本では 2008 年にフェンタニル貼付剤がリザーバー型からマトリックス型に変更となっており、製剤からの吸収特性もその一因となっている。

近年、オピオイド鎮痛薬の体内動態や薬剤感受性の個人差の要因として、薬物代謝酵素、薬物輸送担体およびオピオイド受容体の遺伝子変異の影響が報告されている。本研究では、それらの要因をオピオイド鎮痛薬間の投与量換算比に適用できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、がん患者を対象として、オキシコドン徐放錠からフェンタニル貼付剤への切り替えに焦点をあて、薬物代謝酵素、薬物輸送担体およびオピオイド受容体の遺伝子多型に基づくオピオイド鎮痛薬間の投与量換算法の構築を目的とした。

- (1) 日本では 2008 年にフェンタニル貼付剤がリザーバー型からマトリックス型に製剤変更となった。しかし、フェンタニルの経皮吸収に起因すると推測される疼痛管理の悪化、眠気、傾眠、せん妄などの有害反応の発現患者が依然として報告されている。そこで、がん患者におけるマトリックス型貼付剤からのフェンタニルの経皮吸収速度の評価法を構築した。
- (2) フェンタニルのリザーバー型とマトリックス型貼付剤間の生物学的同等性に関する報告が、海外において存在する。しかし、日本人の実臨床におけるそれらの生物学的同等性に関する情報は不足している。そこで、がん患者におけるリザーバー型とマトリックス型貼付剤間のフェンタニルの経皮吸収率を比較するとともに、その血中動態の変動性についても評価した。

(3) オキシコドンはチトクロム P450 (CYP) 3A により活性の弱いノルオキシコドンと CYP2D6 により活性の高いオキシモルフォンに代謝される。最近、健常人において、オキシコドンの鎮痛作用に対する CYP2D6 の遺伝子変異とオキシモルフォンの関与が報告されている。しかし、がん患者におけるオキシコドンの有害反応や耐性形成に及ぼす薬物代謝酵素、薬物輸送担体やオピオイド受容体の遺伝子変異の影響は明らかではない。そこで、がん患者におけるオキシコドンの有害反応や耐性形成に及ぼす CYP3A5、CYP2D6、P 糖蛋白質 (ABCB1) およびオピオイド μ 1 受容体 (OPRM1) の遺伝子変異の影響について明らかにした。

(4) がん患者において、フェンタニルの体内動態には、大きな個人差が存在する。そのため、他のオピオイド鎮痛薬からフェンタニル貼付剤への切り替えに際し、推奨される投与量換算比を適用できない場合がある。そこで、フェンタニル貼付剤への切り替え後におけるフェンタニルの体内動態と有害反応および鎮痛効果に及ぼす CYP3A5 と ABCB1 の遺伝子変異の影響について評価した。

3. 研究の方法

- (1) マトリックス型貼付剤中のフェンタニル残存量の測定については、アセトニトリルによる超音波抽出後に、パパベリンを内部標準物質として、粒子径 $2\mu\text{m}$ の超微粒子充填剤 ODS カラムを用いた UHPLC-UV 法より行った。血漿中フェンタニル濃度の測定は、高科らにより確立された HPLC-MS/MS 法にて行った。また、浜松医科大学病院において、がん患者 35 名を対象として、本測定法を用いてマトリックス型貼付剤中のフェンタニル残存量と血漿中濃度を測定した。本研究は浜松医科大学の倫理審査承認を受け実施した。
- (2) 浜松医科大学病院において、がん性疼痛に対してフェンタニル貼付剤を使用している日本人の患者 95 名 (リザーバー型 : 60 名、マトリックス型 : 35 名) とした。血漿中フェンタニル濃度については、貼付後 48 時間値を用いて評価した。フェンタニルの経皮吸収速度と経皮吸収率は、剥離後の貼付剤中残存量から算出した。本研究は浜松医科大学の倫理審査承認を受け実施した。

(3) 浜松医科大学病院において、がん性疼痛に対し、オキシコドン徐放錠を服用している患者 62 名とした。オキシコドンの服用 12 時間後における、オキシコドン、オキシモルフォンおよびノルオキシコドンの血漿中濃度を HPLC-MS/MS 法により測定した。CYP2D6*2、*5、*10、CYP3A5*3、ABCB1 (C3435T) および OPRM1 (A118G) の遺伝子変異は、PCR-RFLP 法または Long-PCR 法により判定した。また、有害反応については、その重症度を CTCAE version 3.0 に基づいて分類した。オキシコドンによる中枢性有害反応の発現率、オキシコドンの増量の有無とともに、オキシコドンの耐性形成の指標として、増量速度を表す Opioid escalation index (OEI) を算出し、オキシコドンとその代謝物の血中動態との関係を解析した。本研究は浜松医科大学の倫理審査承認を受け実施した。

(4) 浜松医科大学病院において、がん性疼痛に対し、オピオイド経口剤からフェンタニル貼付剤に切り替えを実施した 60 名を対象とした。貼付剤に切り替えてから 192 時間後の血漿中フェンタニル濃度を評価した。さらにその期間における有害反応と体動時痛以外の疼痛に対するレスキュー投与の発現リスクを評価した。CYP3A5*3 と ABCB1 (C1236T、G2677A/T、C3435T) の遺伝子変異は、PCR-RFLP 法により判定した。また、有害反応については、その重症度を CTCAE version 4.0 に基づいて分類した。本研究は浜松医科大学の倫理審査承認を受け実施した。

4. 研究成果

(1) UHPLC-UV 法におけるフェンタニルとパペリンの保持時間は、それぞれ 1.27 分と 0.89 分であり、2 分以内での測定が可能であった。2.1 mg、4.2 mg および 8.4 mg の各規格におけるマトリックス型貼付剤からのフェンタニルの回収率は 90%以上あり、再現性も良好であった (変動係数<8%)。がん患者における血漿中フェンタニル濃度については、貼付剤中のフェンタニル残存量から算出した経皮吸収速度で補正しても、個体間差が認められた。以上より、本研究で開発したマトリックス型貼付剤中のフェンタニル残存量の測定法は、迅速性、簡便性および再現性に優れ、がん患者におけるフェンタニルの経皮吸収速度の評価

に有用であった。

(2) フェンタニルの経皮吸収率については、リザーバー型においてマトリックス型と比較し、大きな個体間差が認められた。さらにリザーバー型ではフェンタニルの経皮吸収率は理論値を上回る傾向がみられたが、マトリックス型では下回る傾向がみられた。フェンタニルの血中動態については、リザーバー型とマトリックス型ともに貼付剤からの理論放出速度の補正值に大きな個体間差が認められた。さらに、経皮吸収速度で補正した場合でも両剤型におけるフェンタニルの血中動態の個体間変動は収束しなかった。以上より、フェンタニルの経皮吸収については、マトリックス型ではリザーバー型と比べ、患者間での変動性は小さいことが示された。さらに、マトリックス型の貼付患者におけるフェンタニルの体内動態は、リザーバー型と同様に貼付剤からのフェンタニルの経皮吸収過程に加え、分布や代謝過程の影響を大きく受けることが示された。

(3) 血漿中オキシコドン濃度の投与量補正值は CYP2D6、CYP3A5 および ABCB1 の遺伝子変異の影響を受けなかった。血漿中オキシモルフォン濃度の投与量補正值は CYP2D6 の extensive metabolizer (EM) 群に比べ、intermediate metabolizer (IM) 群では有意に低値を示した。一方、血漿中ノルオキシコドン濃度の投与量補正值は CYP3A5 の*1/*1+*1/*3 群に比べ、*3/*3 群では有意に低値を示した。また、オキシモルフォンとオキシコドンの濃度比 (オキシモルフォン/オキシコドン) と CYP2D6 との関係では、EM 群に比べ、IM 群では有意に低値を示した。一方、ノルオキシコドンとオキシコドンの濃度比 (ノルオキシコドン/オキシコドン) と CYP3A5 との関係では、*3/*3 群で*1/*1+*1/*3 群と比較し、有意に低値を示した。オキシコドンの中枢性有害反応の発現率について、CYP3A5、CYP2D6、ABCB1 および OPRM1 の遺伝子変異の影響は認められなかった。OEI では CYP3A5 の*3/*3 群で*1/*1+*1/*3 群と比べ有意に高値を示した (図 1)。一方、OEI に及ぼす CYP2D6、ABCB1 および OPRM1 の遺伝子変異の影響は認められなかった。さらに OEI には、血漿中ノルオキシコドン濃度と有意な負の相関が認められた。以上より、CYP3A5 と CYP2D6 の遺伝子変異は、オキシコドンの血中動態に影響を及ぼ

さないが、オキシコドンの代謝経路と代謝物の血中動態に影響を及ぼすことが示された。さらに、CYP3A5の遺伝子変異は、ノルオキシコドンの血中動態を介して、オキシコドンの耐性形成に影響を及ぼす可能性が示された。

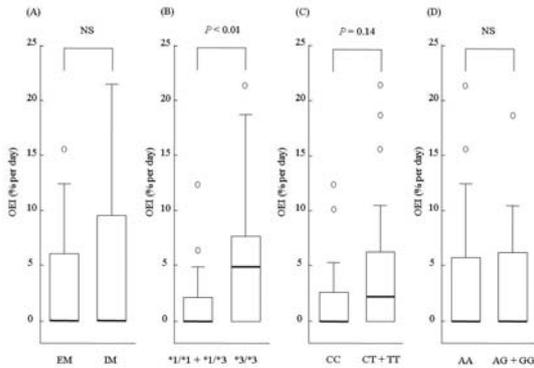


図 1. がん患者における opioid escalation index (OEI)に及ぼす CYP2D6(A)、CYP3A5(B)、ABCB1(C)および OPRM1(D)の遺伝子変異の影響

Box plots represent the median, 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles.

(4) 血漿中フェンタニル濃度の吸収速度補正值は CYP3A5*3/*3 群で、*1/*1+*1/*3 群と比較して、約 2 倍有意に高値を示した。中枢性有害反応の発現リスクは、CYP3A5*3/*3 を有する患者で、3.5 倍有意に高かった。便秘や嘔気の発現リスクは、ABCB1 2677AA、AT、TT を有する患者で、高くなる傾向が認められた。レスキュー投与の発現リスクは ABCB1 1236TT を有する患者で、有意に 1/6 に低下した。さらに、ABCB1 3435TT を有する患者でも、レスキュー投与が減少する傾向が認められた。以上より、CYP3A5*3 は血漿中フェンタニル濃度を上昇させることが示された。さらに CYP3A5*3 と ABCB1 C1236T の遺伝子変異は、経口オピオイドからフェンタニル貼付剤への切り替え後の中枢性有害反応と鎮痛効果の個人差を規定する要因となることが示された。

(5) 総括

① マトリックス型フェンタニル貼付剤：フェンタニルの体内動態は、貼付剤からのフェンタニルの経皮吸収過程に加え、分布や代謝過程の影響を大きく受ける。

- ② CYP3A5*3/*3 を有する患者：フェンタニル貼付剤に切り替えを行う際には、境界量の場合に低用量製剤を選択する。
- ③ ABCB1 1236C を有する患者：フェンタニル貼付剤に切り替えを行う際には、境界量の場合に高用量製剤を選択する。
- ④ CYP3A5*3/*3 を有する患者：オキシコドンの増量速度によっては、積極的に他のオピオイド鎮痛薬に切り替える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

- (1) Naito T, Takashina Y, Yamamoto K, Tashiro M, Ohnishi K, Kagawa Y, Kawakami J. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients receiving oxycodone. J Clin Pharmacol (in press, 2011).
- (2) Takashina Y, Naito T, Mino Y, Kagawa Y, Kawakami J. Validated LC coupled to ESI-MS/MS analysis for fentanyl in human plasma and UV analysis in applied reservoir transdermal patches using a simple and rapid procedure. J Clin Pharm Ther 2009;34:523-529.

〔学会発表〕(計 8 件)

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- (1) 高科嘉章, 内藤隆文, 見野靖晃, 大西一功, 川上純一. がん患者におけるフェンタニル貼付剤への切り替え後の鎮痛効果及び有害作用に及ぼす CYP3A5 と ABCB1 の遺伝子変異の影響. 第 131 回日本薬学会年会. 2011 年 3 月 (静岡)
- (2) Takashina Y, Naito T, Tashiro M, Yamamoto K, Ohnishi K, Kagawa Y, Kawakami J. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients receiving oxycodone. 第 4 回次世代を担う医療薬科学シンポジウム. 2010 年 11 月 (東京)
- (3) 内藤隆文. がん性疼痛緩和におけるオピオイド鎮痛薬の体内動態情報に基づく個別化投与量換算法の構築. 第 20 回

日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会. 平成 22 年度 日本薬学会東海支部例会. 合同学術大会 2010. 2010 年 11 月 (静岡)

- (4) Naito T, Yamamoto K, Takashina Y, Tashiro M, Kagawa Y, Ohnishi K, Kawakami J. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma2010). Jul 2010 (Copenhagen, Denmark)
- (5) Takashina Y, Naito T, Mino Y, Ohnishi K, Kawakami J. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on plasma disposition of fentanyl and its clinical responses in cancer patients with opioid switching to fentanyl transdermal system. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma2010). Jul 2010 (Copenhagen, Denmark)
- (6) 山本圭祐, 内藤隆文, 高科嘉章, 丸山修治, 賀川義之, 川上純一. がん患者におけるオキシコドンの有害作用と耐性形成に及ぼすCYP3A5, CYP2D6 および OPRM1 の遺伝子変異の影響. 第 30 回日

本臨床薬理学会年会. 2009 年 12 月 (横浜)

- (7) 高科嘉章, 内藤隆文, 八木達也, 山本圭祐, 山田尚広, 田中紀章, 門口直仁, 平野公美, 丸山修治, 川上純一. がん患者におけるフェンタニルのマトリックス型とリザーバー型貼付剤間の経皮吸収および血中動態の比較. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2009. 2009 年 11 月 (四日市)
- (8) 高科嘉章, 内藤隆文, 八木達也, 山本圭祐, 丸山修治, 兼松直人, 川上純一. フェンタニルのマトリックス型貼付剤中残存量の迅速測定法の開発: がん患者における経皮吸収動態の評価への応用. 第 19 回日本医療薬学会年会. 2009 年 10 月 (長崎)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内藤 隆文 (NAITO TAKAFUMI)
浜松医科大学・医学部附属病院・副薬剤部長
研究者番号: 80422749