

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 20 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590155

研究課題名（和文）がん性疼痛患者におけるオピオイド鎮痛薬の体内動態と薬効・副作用の変動予測法の構築

研究課題名（英文）Investigation of interindividual variability in pharmacokinetics of and clinical responses to opioid analgesics in cancer pain patients

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

研究成果の概要（和文）：

オピオイド鎮痛薬の体内動態や薬剤感受性には、大きな個人差が存在する。この個人差を予測するための根拠となる臨床データは乏しく、現状、医薬品添付文書に基づく画一的な投与設計が行われている。本研究では、がん性疼痛患者を対象として、オキシコドンの体内動態と鎮痛・有害作用発現および耐性形成について、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的要因およびがん悪液質の進行度に基づき評価を行った。

研究成果の概要（英文）：

Opioid analgesics possess the interindividual variations in pharmacokinetics and drug responses. Limited clinical data on the factors determining the interindividual variations are available in cancer pain patients. To date, the pain relief for cancer patients using opioid analgesics is uniformly performed according to the current Japanese package insert in clinical practices. This study evaluated the pharmacokinetics of and drug responses and tolerance to opioid analgesics based on genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes, drug-transporter, and opioid receptor, and cachexia in cancer pain patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療薬学

キーワード：オピオイド鎮痛薬、オキシコドン、がん性疼痛、オーダーメイド医療、遺伝子多型、がん悪液質、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、日本でもがん性疼痛に対するがん治療早期からの除痛が徐々に普及してきている。しかし、日本におけるがん性疼痛の除

痛率は他の先進国に比べて低い。先進的な緩和医療を行っている米国においても、オキシコドンへのステップアップ、オキシコドンからのスイッチングに関するエビデンスは乏しく、推奨投与量換算比を用いた画一的な投

与设计が行われている。その理由として、オキシコドンに関しては、日本を含め多くの国では、がん性疼痛への導入が遅れたため、オキシコドンの投与設計の際に必要な個人差要因に関する臨床データが未だ不足していることが挙げられる。

オキシコドンは他のオピオイド鎮痛薬と同様に、その体内動態や薬剤感受性には大きな個人差が存在する。オキシコドンはチトクロム P450 (CYP) 3A により、不活性な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へ代謝される。しかし、がん患者では、CYP2D6 の遺伝子多型解析の意義や ABC 輸送タンパク質やオピオイド受容体の遺伝子変異とオピオイド鎮痛薬の投与量や有害作用発現頻度との関係については、報告間で一致した見解が得られていない。

また、がん患者では、がん細胞の組織浸潤に伴い、IL-6 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインが循環血中に分泌される。それらの炎症性サイトカインは、肝臓におけるタンパク質合成をアルブミンから急性期タンパク質へとシフトさせる。がん悪液質の状態では、炎症性サイトカインが肝臓における CYP3A の発現量を低下させるとともに、薬物の血液脳関門の透過性を亢進させる。CYP3A で代謝を受ける一部の抗がん薬においては、悪液質の進行とともに、抗がん薬の代謝が低下し、有害作用の発現率が上昇することが報告されている。しかし、CYP3A で代謝を受けるオキシコドンにおいては、薬物動態や臨床効果に及ぼす悪液質の影響はほとんど評価されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、がん性疼痛患者を対象として、オキシコドンの体内動態、薬効・有害作用発現および耐性形成について、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的要因およびがん悪液質の進行度に基づき評価を行うことを目的とした。

- (1) 日本人のがん患者では、オキシコドンの体内動態に及ぼす薬物代謝酵素および薬物輸送担体の遺伝子変異の影響については、ほとんど評価されていない。本研究では、オキシコドンを服用するがん患者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中動態に及ぼす CYP2D6、CYP3A5 および ABCB1 の遺伝子変異の影響について評価した。
- (2) オキシコドンを服用するがん患者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中動態解析に基づいて、オキシコドンの有害作用発現お

よび耐性形成に及ぼす CYP2D6、CYP3A5、ABCB1 および OPRM1 の遺伝子変異の影響について評価した。

- (3) がん患者の多くは、外科療法、化学療法および放射線療法による栄養状態の悪化により、低アルブミン血症をきたす。一方、進行がんにおいては、がん細胞の組織浸潤により、 $\alpha_1$ 酸性糖タンパク質や CRP のような急性期タンパク質が誘導される。また、オキシコドンは、pKa8.53 の弱塩基性薬物である。本研究では、がん患者におけるアルブミン、 $\alpha_1$ 酸性糖タンパク質および CRP の血中挙動のオキシコドンの遊離形分率、耐性形成および中枢性有害作用に及ぼす影響について評価した。
- (4) がん悪液質では、肝臓における急性期タンパク質の合成に伴う血清アルブミン濃度の低下とともに、CYP3A の発現量が低下する。がん患者に用いられるオキシコドンについては、CYP3A で代謝を受けるものの、その体内動態や臨床効果に及ぼす悪液質の影響はほとんど明らかにされていない。本研究では、がん患者におけるオキシコドンの体内動態、ベースライン投与量および中枢性有害反応に及ぼす悪液質の影響について評価した。

## 3. 研究の方法

- (1) 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 62 名の患者とした。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 LC-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、有害作用については、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および消化器症状、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。
- (2) 浜松医科大学病院において、がん性疼痛に対し、オキシコドンによる治療を開始した 47 名を対象とした。がん悪液質の進行度は Glasgow prognostic score (GPS) によりステージ分類した。オキシコドン

の服用 12 時間後におけるオキシコドンとノルオキシコドンの血漿中濃度を LC-MS/MS 法により測定した。また、有害作用については、その重症度を CTCAE version 3.0 に基づいて分類した。がん患者におけるアルブミン、 $\alpha_1$  酸性糖タンパクおよび CRP の血中挙動のオキシコドンの遊離形分率、耐性形成および中枢性有害作用に及ぼす影響について評価した。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) 血漿中オキシコドン濃度は 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は CYP2D6\*10 非キャリアに比べ、\*10 キャリアで低い傾向を示した。濃度比（オキシモルフォン/オキシコドン）は CYP2D6\*5 非キャリアに比べ、\*5 キャリアでは有意に低値を示し、\*10 非キャリアに比べ、\*10 キャリアで低い傾向を示した。血漿中オキシモルフォン濃度は CYP2D6 の extensive metabolizer (EM) 群に比べ、intermediate metabolizer (IM) 群では有意に低値を示した。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。血漿中ノルオキシコドン濃度は CYP3A5\*1 キャリアに比べ、\*1 非キャリアでは有意に低値を示した。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、\*1 キャリアで、\*1 非キャリアと比較し、有意に低値を示した。
- (2) オキシコドンによる嘔吐の発現率では、CYP2D6\*5 非キャリアと比較して、\*5 キャリアで高い傾向が見られ、\*10 非キャリアと比較して、\*10 キャリアで有意に低値を示した。一方、CYP3A5、ABCB1 と OPRM1 の遺伝子変異は、オキシコドンの嘔吐の発現率に影響を及ぼさなかった。また、オキシコドンによる便秘や中枢性有害作用の発現率については、CYP2D6、CYP3A5、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 \*1 非キャリアで、\*1 キャリアと比べ有意に高値を示した。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。

- (3) がん患者の血清アルブミン値は、正常域に比べ低値を示した。一方、血清  $\alpha_1$  酸性糖タンパク値や CRP 値は、正常域に比べ高値を示した。また、血清アルブミン値については、オキシコドンの遊離形分率との有意な負の相関が認められるものの、血清  $\alpha_1$  酸性糖タンパク値や CRP 値では、相関性は確認されなかった。血清アルブミン値は、オキシコドンの耐性形成の指標となる OEI との正の相関が認められた。さらにがん患者における血清アルブミン値の低下と中枢性有害作用の発生率の上昇には、有意な関係が示された。一方、血清  $\alpha_1$  酸性糖タンパク値は、OEI や中枢性有害作用に影響を及ぼさなかった。

- (4) 対象患者における GPS は、0 (7 名)、1 (21 名) および 2 (19 名) であった。オキシコドンの血漿中濃度は、GPS の増加とともに有意に上昇した。さらにその濃度比（ノルオキシコドン/オキシコドン）は、GPS の増加とともに有意に低下した。また、オキシコドンの増量頻度および速度 (OEI) は、GPS の増加とともに有意に低下した。一方、オキシコドンによる中枢性有害反応の発現率は、GPS の増加とともに有意に上昇した。

#### (5) 総括

- ① CYP2D6 の遺伝子変異は、オキシコドンの代謝経路とオキシモルフォン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、オキシコドンの代謝経路とノルオキシコドンの血中動態に影響を及ぼすことが示された。
- ② CYP2D6 の遺伝子変異は、オキシコドンによる嘔吐の発現に関与する可能性が示された。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。
- ③ がん患者において、血清アルブミン値はオキシコドンの遊離形分率に影響を及ぼすことが示された。さらに血清アルブミン値は、オキシコドンの耐性形成や中枢性有害作用にも、影響を及ぼすことも示された。
- ④ がん患者において、悪液質は代謝異常や栄養異常を介して、オキシコドンの耐性形成や中枢性有害作用に影響を及ぼすことが示された。

#### 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) 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. 2011;51:1529-1538 (査読あり)
- (2) Naito T, Tashiro M, Yamamoto K, Ohnishi K, Kagawa Y, Kawakami J. Impact of cachexia on pharmacokinetic disposition of and clinical responses to oxycodone in cancer patients. Eur J Clin Pharmacol (in press, 2012) (査読あり)

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 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)
- (2) 田代将貴, 内藤隆文, 山本圭祐, 高科嘉章, 賀川義之, 川上純一. がん患者におけるオキシコドンとその代謝物の血中動態と嘔吐出現－CYP2D6, CYP3A5, ABCB1 および OPRM1 の遺伝子変異の影響－. 第130回日本薬学会年会. 2010年3月(岡山)
- (3) Naito T, Yamamoto K, Takashina Y, Tashiro M, Kagawa Y, Ohnishi K, Kawakami J. Impact of CYP2D6 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of oxycodone and its demethylates and dose escalation rate in cancer patients. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma2010). Jul 2010 (Copenhagen, Denmark)
- (4) 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回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 2010年11月(東京)
- (5) Naito T, Tashiro M, Yamamoto K, Kagawa Y, Kawakami J. Impact of serum albumin level on free oxycodone pharmacokinetics, dose escalation, and central adverse reaction in cancer patients. 10th Congress of the

European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Jun 2011 (Budapest, Hungary)

- (6) Naito T, Tashiro M, Yamamoto K, Ohnishi K, Kagawa Y, Kawakami J. Impact of cachexia on pharmacokinetic disposition of and clinical responses to oxycodone in cancer patients. 第5回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 2011年11月(名古屋)
- (7) 内藤隆文, 田代将貴, 山本圭祐, 賀川義之, 川上純一. がん悪液質のステージ分類に基づくオキシコドンの体内動態および臨床効果の個人差の評価. 第32回日本臨床薬理学会年会. 2011年12月(浜松)

## 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・副薬剤部長  
研究者番号：80422749