

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06664

研究課題名(和文) がん病態時における末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬による臨床効果の個人差要因の解明

研究課題名(英文) Investigation of interindividual factors determining the clinical effects of peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist under cancer conditions

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：がん患者において末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンの臨床効果には個人差が大きい。本研究では、がん患者を対象にナルデメジンの体内動態およびオピオイド誘発性便秘に対する排便効果の個人差について、がんの病態進行に伴う生理学的変化に着目し、解析を行った。本研究の成果として、CYP3A5の遺伝子変異と悪液質進行による血中インターロイキン-6の上昇は血中ナルデメジン濃度を規定することが示された。さらにCYP3A5の遺伝子変異に関連する血中ナルメデジンの濃度とナルデメジンの早期の導入は良好な排便効果に関連することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、がん患者における末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンの体内動態や排便効果の個人差を規定する要因が明らかになった。この学術的意義として、薬物代謝酵素の遺伝子多型などの患者情報とともにナルデメジンの導入タイミングやがん悪液質の状態にある患者の栄養状況やサイトカインに基づく炎症状態の評価が、がん患者ごとのナルデメジンによる排便効果の予測に繋がる。本研究成果の社会的意義として、オピオイド誘発性便秘症に用いられるナルデメジンの排便効果の予測は、オピオイド系鎮痛薬の忍容性を向上させるとともにオピオイド系鎮痛薬を使用したがん性疼痛緩和療法におけるがん患者のQOLの向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Cancer patients have a large variation in clinical responses to naldemedine, a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist. The variation is potentially associated with the naldemedine pharmacokinetics under the cancerous conditions. This study evaluated the individual variation in the naldemedine pharmacokinetics and bowel movements in patients receiving opioid analgesics. Plasma naldemedine increased under deficient activity of CYP3A5 in cancer patients. Cachectic patients with a higher serum IL-6 had a lower plasma naldemedine. Plasma naldemedine, related to CYP3A5 genotype, and the initiation timing of naldemedine were associated with improved bowel movements.

研究分野：医療薬学、臨床薬理学、薬物動態学

キーワード：オピオイド誘発性便秘、がん性疼痛緩和、薬物動態、オピオイド、薬物代謝酵素、薬物輸送担体、がん悪液質、炎症性サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ナルデメジンは、消化管の μ オピオイド受容体 (OPRM) を阻害するオピオイド誘発性便秘治療薬である。ナルデメジンはチトクロム P450 (CYP) 3A や P 糖タンパク質 (P-gp) の基質であり、それらの活性を低下させる遺伝子変異が存在する。また、ナルデメジン服用患者の多くは、がん患者であり、がん悪液質病態下では、インターロイキン (IL) -6 や γ 酸性糖タンパク質の上昇を伴う高度な炎症状態により、CYP3A 活性の低下が認められている [1-3]。遺伝子多型やがん悪液質は、CYP3A や P-gp の活性の低下を介して血中ナルデメジン濃度を上昇させる可能性がある。しかし、血中ナルデメジン濃度に及ぼす遺伝子多型やがん悪液質の影響はこれまで評価されていない。

(2) 日常診療において、ナルデメジンは固定用量で投与されているものの、その排便効果には個人差がある (図 1)。排便効果には用量依存性があるため、排便効果の変動は血中ナルデメジン濃度の個人差に起因する可能性があるが、血中ナルデメジン濃度と排便効果との関係は明らかとなっていない。近年、オピオイド系鎮痛薬開始後早期にナルデメジンを導入することで排便効果が改善すると報告されている [4]。また、オピオイド系鎮痛薬の結合部位である OPRM の活性を変化させる OPRM1 やカテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) の遺伝子多型が排便効果に及ぼす影響は評価されていない。

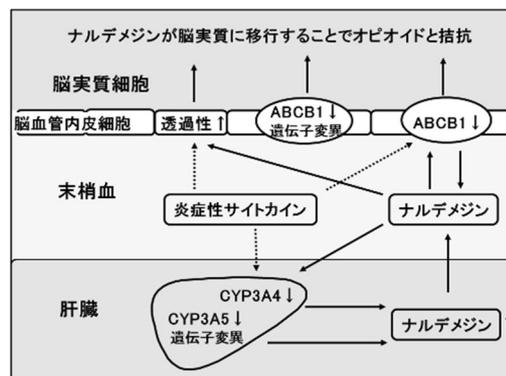


図1 ナルデメジンの臨床効果における個人差の要因

2. 研究の目的

本研究では、がん患者におけるナルデメジンの薬物動態、排便効果に及ぼす遺伝子多型およびがん悪液質の影響を評価した。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した (承認番号: 20-261)。患者には、本研究について口頭および文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。対象は浜松医科大学医学部附属病院において、がん性疼痛に対するオピオイド系鎮痛薬による治療下でナルデメジンを内服した患者 58 名としたが、除外基準により 48 名を解析対象とした。血液検体は、血中ナルデメジン濃度が定常状態に達する服用 4 日目以降の内服直前の採血を使用した。

(2) 血中ナルデメジン濃度および内因性 CYP3A 活性マーカーである血中 4- β -水酸化コレステロール (4- β -OHC) 濃度は、液体クロマトグラフトンデム型質量分析装置を用いて測定した。IL-6、 γ 酸性糖タンパク質の測定には、酵素結合免疫吸着測定法を使用した。CYP3A5、P-gp をコードする ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1)、OPRM1 および COMT の遺伝子型は TaqMan プローブ法により判定した。

(3) 悪液質は Fearon らの国際基準および Glasgow Prognostic Score (GPS) を用いて評価し、進行度が高い不応性悪液質患者および GPS 2 の患者を、その他の患者と 2 群間で比較した [5, 6]。

(4) 血中ナルデメジン濃度について、遺伝子型、悪液質の進行度、併用薬の有無で比較した。加えて、血中 4- β -OHC、血中 IL-6、血中 γ 酸性糖タンパク質、臨床検査値と血中ナルデメジン濃度との相関性を評価した。

(5) 排便効果は、1 週間あたりの自発排便回数と下痢の発生の有無で評価した。臨床試験の効果判定基準に基づき、自発的な排便が週 3 回以上かつナルデメジン服用前に比べて 1 回以上増加した患者を spontaneous bowel movements (SBM) 反応ありと定義した [7]。

(6) SBM 反応および週 4 回以上の自発排便を目的変数として、血中ナルデメジン濃度、CYP3A5*3、OPRM1 と COMT の遺伝子型、ナルデメジンの導入時期、併用薬、GPS についての単変量解析および多変量解析を行った。SBM 反応に対する血中ナルデメジン濃度の受信者動作特性曲線 (ROC) 解析を行った。下痢の有無で血中ナルデメジン濃度を比較した。

4. 研究成果

(1) 血中ナルデメジン濃度は、CYP3A5 のタンパク発現が欠損する *3/*3 群 (n = 31) において CYP3A5*1 保有群 (n = 17) と比較して有意に高値を示し (P = 0.038) (図 2)、血中 4-β-OHC 濃度との負の相関が認められた (rs = -0.322、P = 0.025) (図 3)。ABCB1 の遺伝子型間で血中ナルデメジン濃度に違いは認められなかった。本研究によって CYP3A5 のナルデメジン代謝への関与が示唆され、それは単一ヒト P450 酵素 (Supersomes) を用いた *in vitro* による代謝実験でも、CYP3A4 に比べ CYP3A5 がナルデメジンの代謝に優位に関わることが確認された。

(2) 不応性悪液質患者 (n = 15) および GPS 2 の患者 (n = 31) の血中ナルデメジン濃度は、その他の患者と比較して低値を示した (P = 0.047、P = 0.099) (図 4)。血中ナルデメジン濃度は血中 IL-6 濃度や血中₁酸性糖タンパク質濃度と相関しない一方で、血中総タンパク濃度と正の相関を示した (rs = 0.353、P = 0.014)。制酸剤や酸化マグネシウムの併用は、血中ナルデメジン濃度を有意に低下させた (P = 0.028、P = 0.017)。悪液質が高度に進行した患者において血中ナルデメジン濃度が低下した要因として、悪液質病態下における栄養状態の悪化や胃酸分泌の低下に伴い、ナルデメジンの吸収低下を生じた可能性が考えられた。

(3) SBM 反応群において、血中ナルデメジン濃度は有意に高値を示し (P = 0.047)、SBM 反応を予測する血中ナルデメジン濃度のカットオフ値として 1.26 ng/mL が算出された (感度 61%、特異度 72%)。その ROC 曲線下の面積は 0.694 であった (95%信頼区間 0.522-0.866、P = 0.046)。

(4) 単変量解析において、SBM 反応は、血中ナルデメジン濃度、CYP3A5*3/*3、オピオイド系鎮痛薬導入後 2 日以内のナルデメジンの開始、下剤の併用と関連した。SBM 反応は、OPRM1 や COMT の遺伝子型と関係しなかった。

(5) 多変量解析において、血中ナルデメジン濃度は SBM 反応に対する独立した説明変数として抽出された (オッズ比 3.58、P = 0.030)。対象患者の 14.6% で下痢の発生を認めたが、下痢の有無によって血中ナルデメジン濃度に違いは認められなかった。排便効果に対する OPRM1 の遺伝子多型の影響は認められなかったが、血中ナルデメジン濃度やナルデメジンの導入時期は排便効果に直接的に影響を及ぼすと考えられる。

(6) CYP3A5*3 とがん悪液質の進行は血中ナルデメジン濃度の規定要因の一つであり、血中ナルデメジン濃度を評価することで良好な排便効果が得られる可能性が示された [8]。オピオイド誘発性便秘症に用いられるナルデメジンの排便効果の予測は、オピオイド系鎮痛薬の忍容性を向上させるとともに、オピオイド系鎮痛薬を使用したがん性疼痛緩和療法におけるがん患者の QOL の向上が期待できる。

<引用文献>

- [1] Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2003;4:224-232.
- [2] Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-

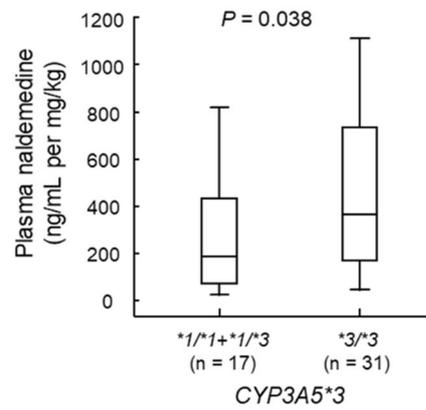


図 2 血中ナルデメジン濃度に及ぼすCYP3A5*3の影響

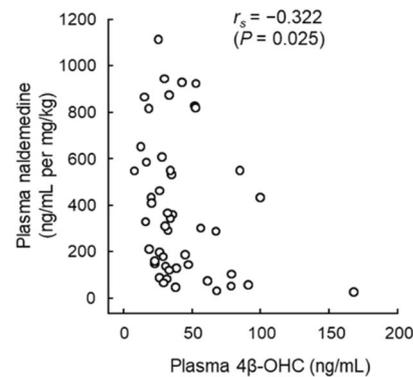


図 3 血中ナルデメジン濃度と血中4β-OHC濃度との関係

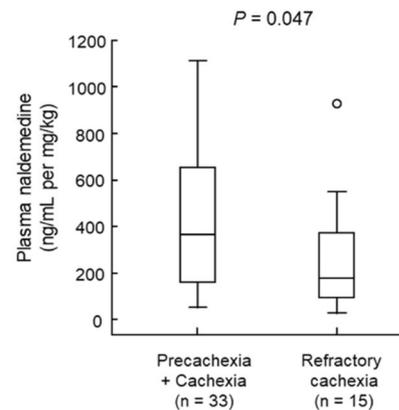


図 4 血中ナルデメジン濃度と悪液質の進行度との関係

mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:434-438.

- [3] Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, Renton KW, Robertson GR, Chaluvadi MR, Charles KA, Clarke SJ, Kacevska M, Liddle C, Richardson TA, Sharma R, Sinal CJ. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:205-216.
- [4] Dzierżanowski T, Mercadante S. Constipation in cancer patients - an update of clinical evidence. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(7):936-950.
- [5] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-495.
- [6] Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(6):1028-1030.
- [7] Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T, Suzuki Y, Narabayashi W, Boku N. Phase IIb, randomized double-blind, placebo-controlled study of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1921-1928.
- [8] Nakatsugawa E, Naito T, Shibata K, Kitajima R, Kawakami J. Impacts of genetic polymorphisms and cancer cachexia on naldemedine pharmacokinetics and bowel movements in patients receiving opioid analgesics. *J Fundam Clin Pharmacol.* 2024;38(3):596-605.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakatsugawa Emi, Naito Takafumi, Shibata Kaito, Kitajima Ryo, Kawakami Junichi	4. 巻 38(3)
2. 論文標題 Impacts of genetic polymorphisms and cancer cachexia on naldemedine pharmacokinetics and bowel movements in patients receiving opioid analgesics	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Fundamental & Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 596-605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/fcp.12976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 がん病態時における血中ナルデメジン濃度及ばすCYP3A5およびABC1の遺伝子多型と悪液質進行の影響
2. 発表標題 中津川瑛美、内藤隆文、柴田海斗、前川真人、川上純一
3. 学会等名 第143回日本薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中津川瑛美、内藤隆文、柴田海斗、前川真人、川上純一
2. 発表標題 がん病態時における血中ナルデメジン濃度と排便効果に及ばす遺伝子多型と悪液質進行の影響
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	内藤 隆文 (Naito Takafumi) (80422749)	信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・教授 (13601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	中津川 瑛美 (Nakatsugawa Emi)	浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師 (13802)	
研究協力者	柴田 海斗 (Shibata Kaito) (00857055)	信州大学・医学部附属病院・薬剤主任 (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関