

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590186

研究課題名(和文) がん性疼痛緩和に用いる鎮痛薬の個人差要因に基づく至適薬物療法の構築

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

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がん性疼痛患者におけるガバペンチンとトラマドールの薬物動態の個人差要因を調査した。酸化マグネシウムの併用により生じる血中ガバペンチン濃度の低下が、ガバペンチンの経口バイオアベイラビリティの低下に起因することが明らかにした。さらに神経障害性疼痛患者でも、その傾向が認められた。また、ガバペンチンの体内動態に及ぼす有機カチオントランスポーターの遺伝子変異の影響は認められなかった。ヒト血中トラマドールとその代謝物濃度のLC-MS/MS法による同時測定法を確立し、がん患者における定量性を確認した。がん患者では、トラマドールとその代謝物の体内動態には、個人差が大きいことが示された。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the interindividual variability in the pharmacokinetics of gabapentin and tramadol in cancer pain patients. Concomitant magnesium oxide decreased the gabapentin exposure through the reduction of intestinal absorption extent and rate in healthy subjects. Patients with neuropathic pain also had the lower plasma disposition of gabapentin with concomitant magnesium oxide administration. In the patients with neuropathic pain, the genetic polymorphisms of organic cation transporters, OCTN1 and OCTN2, did not affect the pharmacokinetics of gabapentin. A simultaneous and isocratic LC-MS/MS method for the determination of tramadol and O-, N-, N,O-desmethyl metabolites in the plasma of cancer patients has been established. This method possesses acceptable degrees of precision and accuracy in accordance with US FDA guidelines. Cancer patients had the interindividual variations in plasma concentrations of tramadol and its metabolites.

研究分野：医歯薬学

キーワード：がん性疼痛 神経障害性疼痛 ガバペンチン トラマドール オピオイド 薬物動態 有害作用 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

日本でも、世界保健機関 (WHO) の 3 段階除痛ラダーに基づくがん性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、オピオイド鎮痛薬と神経障害性疼痛治療薬との併用療法、弱オピオイドからオピオイド鎮痛薬への切り替えに関して、ガイドラインに基づいた画一的な除痛療法が実施されている。その理由として、神経障害性疼痛に対する薬物療法やオピオイド鎮痛薬への導入療法に関して必要とされる臨床データが未だ不足していることが挙げられる。

近年、がん性神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬として、ガバペンチンやプレガバリンが用いられている。それらの神経障害性疼痛に対する有効性は示されているものの、ガバペンチンにおいては、必要とされる投与量が患者間で大きく異なる。その要因の一つとして、ガバペンチンの体内動態には、消化管吸収や腎排泄に関与する有機カチオントランスポーターの寄与が示されている。加えて、オピオイドと併用される制酸剤や緩下剤との薬物間相互作用が示唆されている。

従来、3 段階除痛ラダーの第 1 段階に位置する非ステロイド性抗炎症薬や第 2 段階に位置するコデインから第 3 段階のオピオイド鎮痛薬へのステップアップが実施されてきた。近年、オピオイド鎮痛薬の導入期における便秘、嘔気・嘔吐、眠気や排尿困難等の有害作用を回避するために、第 2 段階として、オピオイド $\mu 1$ 受容体アゴニストのトラマドールを経て、オピオイド鎮痛薬を導入するステップアップが行われている。しかし、医薬品添付文書に記載されている推奨投与量換算比に沿った切り替えを行った場合でも、疼痛管理が不良になる患者や眠気、せん妄等の有害作用を強く出現する患者も存在する。

2. 研究の目的

本研究では、がん性疼痛緩和に用いられるガバペンチンとトラマドールの個人差に着目し、薬物動態の個人差の視点から、それらの導入時に問題となる鎮痛効果や有害作用の発現要因を明らかにする。そのアプローチとして、薬物間相互作用および薬物輸送担体の遺伝子変異の寄与に関して評価する。

(1) ガバペンチンと制酸剤との薬物間相互作用とその機序を明らかにするために、健康人を対象に制酸剤併用時におけるガバペンチンの血中動態、腸管吸収および尿中排泄について評価した。

(2) 神経障害性疼痛を有する患者における

ガバペンチンの体内動態の個人差要因を明らかにするために、ガバペンチンの消化管吸収、血中動態および尿中排泄に及ぼす酸化マグネシウム、有機カチオントランスポーターの遺伝子変異の影響について解析した。

(3) トラマドールの体内動態とその変動要因を把握するために、簡便性、再現性および感度に優れ、臨床応用可能なトラマドールとその代謝物 (O-脱メチル体、N-脱メチル体、N,O-脱メチル体) の血漿中濃度の同時測定法の確立を試みた。

3. 研究の方法

(1) 浜松医科大学病院の探索的臨床研究施設にて、健康成人男性 13 名を対象としたオープンラベル、3 相、ランダム化クロスオーバー試験を実施した (UMIN000002708)。試験については、12 時間の絶食後にガバペンチン錠 200 mg とともに、非併用 (非併用群) または酸化マグネシウム 1 g (酸化マグネシウム併用群)、オメプラゾール 20 mg (オメプラゾール併用群) の単回経口投与を行った。各群に対して、ガバペンチンの血中動態パラメーター、経口バイオアベイラビリティ (BA) および腎クリアランスの算出のために 24 時間の経時採血および蓄尿を実施した。ヒト血漿中および尿中ガバペンチンの測定については、我々が確立した方法を用いた (Yagi T, et al. J Clin Pharm Ther 2012;37:89-94)。なお、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) 浜松医科大学医学部附属病院に入院中の神経障害性疼痛に対して、ガバペンチン錠を服用した 12 名の患者を対象とした。一定量のガバペンチンを 7 日間以上服用した患者に対し、投与後 12 時間目に採血を行った。さらに、ガバペンチンの尿中排泄を評価するために同日に 24 時間の蓄尿も実施した。ガバペンチンの薬物動態パラメーターに及ぼす併用薬および OCTN1、OCTN2 の遺伝子変異の影響について評価した。なお、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) トラマドールとその代謝物 (O-脱メチル体、N-脱メチル体、N,O-脱メチル体) の体内動態を評価するため、LC-MS/MS 法を用いたヒト血漿中濃度の同時測定法を確立した。前処理として除タンパク法を行い、移動相に 0.15% ぎ酸を含む 35% メタノール溶液を用いて、分離に ODS カラムを使用した。トラマドールとその代謝物の血中濃度測定については、米国食品医薬品局の生体試料分析のガイドラインに準拠した簡便な LC-MS/MS 法による同時測定法を確立し、がん患者への適用性についても検証した。なお、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) 各群におけるガバペンチンの血中濃度推移を図1に示す。

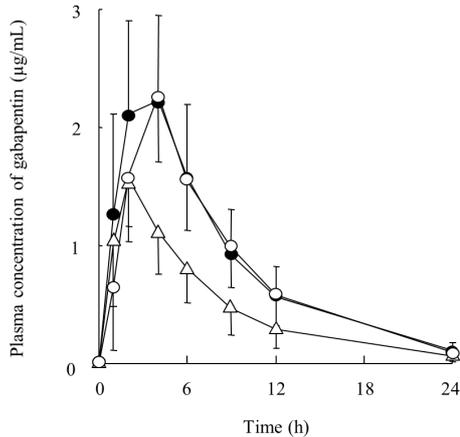


図1 健常成人におけるガバペンチン経口投与後の血中濃度推移

●：ガバペンチン単独群，○：酸化マグネシウム併用群，△：オメプラゾール併用群
平均 ± 標準偏差

酸化マグネシウム併用群において、ガバペンチンの最高血中濃度 (C_{max}) および血中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-}) は、非併用群と比較して、それぞれ、33%、43%有意に低下した (図2)。さらに、酸化マグネシウム併用により、ガバペンチンのBAは非併用群に比べ32%有意に低下した。酸化マグネシウム併用群とオメプラゾール併用群間での比較でも、酸化マグネシウム併用はガバペンチンの C_{max} 、 AUC_{0-} およびBAを有意に低下させた。一方、非併用群とオメプラゾール併用群間では、ガバペンチンの血中動態パラメーターおよびBAに差は認められなかった。ガバペンチンの尿中排泄については、各群間において制酸剤併用による腎クリアランスへの影響は認められなかった。また、有害反応についても、各群間において有意な差を認めなかった。

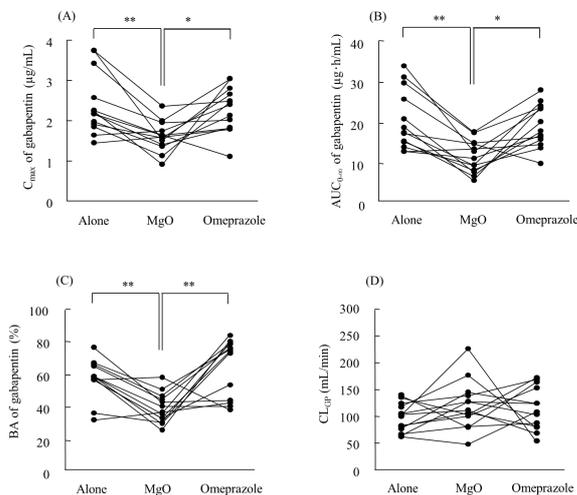


図2 健常成人におけるガバペンチン経口投与後の薬物動態パラメーター

(A) 最高血中濃度, C_{max} ; (B) 血中濃度時間曲線下面積, AUC_{0-} ; (C) 経口バイオアベイラビリティ, BA; (D) 腎クリアランス, CL_{cr}
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

以上より、酸化マグネシウムの併用により生じる血漿中ガバペンチン濃度の低下が、その消化管吸収の低下に起因することが明らかとなった。また、ガバペンチンの消化管吸収の低下については、制酸剤による制酸作用の影響が小さいことが考えられた。

(2) すべての神経障害性疼痛を有する患者において、酸化マグネシウムが併用されていた。神経障害性疼痛を有する患者12名において、酸化マグネシウム併用時のBAは、33% (四分位範囲, 23-48%) であった。その値は健常成人 (中央値, 59%; 四分位範囲, 57-65%) に比べ、43%低値を示した。

一方、対象患者のOCTN1 T917Cの遺伝子型については、917TT、917TCおよび917CCが、それぞれ、7名、5名、0名であった。OCTN1 IVS8 + T76Cの遺伝子型については、76TT、76TCおよび76CCが、それぞれ、5名、6名、1名であった。OCTN1 G-248Cの遺伝子型については、-248GG、-248GCおよび-248CCが、それぞれ、5名、6名、1名であった。一方、OCTN1 C1507TおよびOCTN2 C-207Gの遺伝子型については、すべて、1507CCと-207CCであった。

ガバペンチンの血中動態に及ぼすOCTN1 T917C、OCTN1 IVS8 + T76CおよびOCTN1 G-248Cの影響について、表1に示す。ガバペンチンの投与後12時間目の血漿中濃度 (C_{12}) の投与量補正值は、OCTN1 917TT群で3.26 ng/mL per mg、917CT群で9.14 ng/mL per mg ($P = 0.15$)、OCTN1 IVS8 + 76TT群で9.21 ng/mL per mg、IVS8 + 76TC+CC群で3.26 ng/mL per mg ($P = 0.20$)、OCTN1 -248GG群で9.21 ng/mL per mg、-248GC+CC群で3.26 ng/mL per mg ($P = 0.15$)であった。また、有害反応についても、各群間で有意差を認めなかった。

表1 ガバペンチンの血中動態パラメーターに及ぼすOCTN1の遺伝子変異の影響

T917C	TT (n=7)	TC (n=5)	P value
C_{12} (µg/mL)	1.83 (1.24-2.06)	2.67 (2.45-3.66)	0.11
Dose normalized C_{12} (ng/mL per mg)	3.26 (2.95-7.53)	9.14 (9.06-13.4)	0.15
IVS8 + T76 C	TT (n=5)	TC + CC (n=7)	P value
C_{12} (µg/mL)	2.67 (1.84-3.66)	1.81 (1.24-2.37)	0.20
Dose normalized C_{12} (ng/mL per mg)	9.21 (9.14-10.6)	3.26 (2.96-7.46)	0.20
G-248C	GG (n=5)	GC + CC (n=7)	P value
C_{12} (µg/mL)	1.84 (1.83-3.66)	2.29 (1.24-2.56)	0.64
Dose normalized C_{12} (ng/mL per mg)	9.14 (9.06-9.21)	3.26 (2.96-9.60)	0.15

C_{12} , 投与後12時間目の血漿中濃度
中央値 (四分位範囲)

ガバペンチンの BA および尿中排泄に及ぼす OCTN1 T917C、OCTN1 IVS8 + T76C および OCTN1 G-248C の影響について、表 2 に示す。ガバペンチンの BA は、OCTN1 917TT 群で 40%、917CT 群で 25% ($P=1.00$)、OCTN1 IVS8 + 76TT 群で 42%、IVS8 + 76TC+CC 群で 25% ($P=0.53$)、OCTN1 -248GG 群で 46%、-248GC+CC 群で 25% ($P=0.34$) であった。

また、ガバペンチンのクレアチニンクリアランスで補正したガバペンチンの見かけの腎クリアランスは、OCTN1 917TT 群で 0.48、917CT 群で 0.42 ($P=0.20$)、OCTN1 IVS8 + 76TT 群で 0.52、IVS8 + 76TC+CC 群で 0.42 ($P=0.88$)、OCTN1 -248GG 群で 0.52、-248GC+CC 群で 0.42 ($P=0.76$) であった。

表 2 ガバペンチンの消化管吸収および尿中排泄に及ぼす OCTN1 の遺伝子変異の影響

T917C	TT (n=7)	TC (n=5)	P value
Oral bioavailability (%)	40 (24-45)	25 (24-50)	1.00
sCL _{GBP} (mL/min)	42 (31-76)	19 (15-44)	0.27
CL _{CR} (mL/min)	96 (74-109)	85 (52-89)	0.20
sCL _{GBP} / CL _{CR}	0.48 (0.29-1.24)	0.42 (0.19-0.52)	0.20
IVS8 + T76C	TT (n=5)	TC + CC (n=7)	P value
Oral bioavailability (%)	42 (40-48)	25 (23-39)	0.53
sCL _{GBP} (mL/min)	30 (27-44)	42 (25-50)	0.76
CL _{CR} (mL/min)	85 (56-89)	96 (74-109)	0.43
sCL _{GBP} / CL _{CR}	0.52 (0.30-0.56)	0.42 (0.25-0.78)	0.88
G-248C	GG (n=5)	GC + CC (n=7)	P value
Oral bioavailability (%)	42 (40-48)	25 (20-39)	0.34
sCL _{GBP} (mL/min)	30 (27-44)	42 (23-50)	1.00
CL _{CR} (mL/min)	85 (56-99)	91(71-107)	0.76
sCL _{GBP} / CL _{CR}	0.52 (0.30-0.56)	0.42 (0.25-0.78)	0.76

sCL_{GBP}, 見かけの腎クリアランス; CL_{CR}, クレアチニンクリアランス
中央値(四分位範囲)

以上より、神経障害性疼痛を有する患者において、酸化マグネシウム併用時にガバペンチンの消化管吸収が低下する可能性が示された。ガバペンチンの尿細管分泌に影響を及ぼす OCTN1 C1507T については、対象患者では遺伝子変異は検出されなかった。日本人において、アレル頻度の高い OCTN1 の遺伝子変異である T917C、IVS8 + T76C および G-248C については、ガバペンチンの体内動態に及ぼす影響は認められなかった。

(3) ترامドール、0-脱メチル体、N-脱メチル体、N,0-脱メチル体および ترامドール安定同位体ラベル(内部標準物質)の保持時間は、それぞれ、6.1分、3.4分、7.4分、3.9分および6.0分であり、両ピークへの血漿中の夾雑物の影響は認められなかった。さらに ترامドール、0-脱メチル体、N-脱メチル体およびN,0-脱メチル体は、それぞれ、25-3200 ng/mL、10-1280 ng/mL、10-1280 ng/mL および 10-1280 ng/mL の濃度範囲において、良好な直線性 ($r > 0.999$)、正確性 (90-110%) および再現性 (RSD < 15%) を示した。

患者検体の ترامドール、0-脱メチル体、N-脱メチル体および N,0-脱メチル体の血漿中濃度はそれぞれ、342-2236 ng/mL、28.4-265 ng/mL、20.5-496 ng/mL および 40.2-334 ng/mL であり、患者の血漿において、それらの濃度範囲での定量が可能であった。さらに患者間における大きなばらつきも確認された。

以上より、本測定法はヒト血漿中 ترامドールとその代謝物(0-脱メチル体、N-脱メチル体、N,0-脱メチル体)の同時測定を行うことが可能であった。さらに、その方法は、米国食品医薬品局の生体試料分析のガイダンスに基づくバリデーションが行われ、がん患者への適用性についても確認した。

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3件)

Yagi T, Naito T, Mino Y, Umemura K, Kawakami J. Impact of concomitant antacid administration on gabapentin plasma exposure and oral bioavailability in healthy adult subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27:248-254

DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-108

Kawakami J, Naito T. Optimization of individual analgesic therapy in patients with cancer pain. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2014;45:169-175.

Kawakami J. Clinical pharmacology and pharmacoepidemiology for medication safety in clinical settings. Yakugaku Zasshi. 2015;135:619-24.

DOI: 10.1248/yakushi.14-00252

〔学会発表〕(計3件)

八木達也, 内藤隆文, 見野靖晃, 梅村和夫, 川上純一. がん性疼痛患者におけるガバペンチンの消化管吸収に及ぼす酸化マグネシウムの影響. 第22回日本医療薬学会年会. 2012年10月(新潟)

八木達也, 内藤隆文, 見野靖晃, 梅村和夫, 川上純一. がん性疼痛患者におけるガバペンチンの消化管吸収に及ぼす酸化マグネシウムの影響, 浜松医科大学シンポジウム. 2014年3月(浜松)

Yagi T, Naito T, Mino Y, Umemura K, Kawakami J. Impact of concomitant magnesium oxide administration on oral bioavailability of gabapentin in cancer neuropathic pain patients. 第19回静岡健康・長寿学術フォーラム. 2014年11月(沼津)

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

(3) 研究協力者

八木 達也 (YAGI, Tatsuya)
浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤主任
研究者番号：70719575

田中 達也 (TANAKA, Hironari)
浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師
研究者番号：なし