

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06746

研究課題名（和文）がん患者における神経障害性疼痛治療薬の鎮痛効果および有害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 neuropathic pain medications in cancer 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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：がん性の神経障害性疼痛に対する治療薬の臨床効果には個人差が大きい。その要因の一つとして、神経障害性疼痛治療薬の体内動態の個人差が挙げられる。加えて、併用薬との相互作用やがんの進行に伴う生理学的変化による影響も考えられる。本研究では、神経障害性疼痛に対して、プレガバリンまたはデュロキセチンが投与されたがん患者を対象にそれらの体内動態及び中枢性有害作用の個人差を規定する要因を評価した。本研究の成果として、がん悪液質の進行がプレガバリンの血中濃度および中枢性有害作用の発現の個人差に関係していた。また、デュロキセチンでは、がんの罹患とは関係なく、その血中濃度には大きな個人差が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、がん患者における神経障害性疼痛治療薬の体内動態や中枢性有害作用の個人差を規定する要因が明らかになった。このことの学術的意義として、オピオイド系鎮痛薬などの併用薬や腎機能などの患者情報とともに、がん悪液質などのがん進行に伴う炎症度の評価が、がん患者ごとの神経障害性疼痛治療薬の体内動態や中枢性有害作用の予測に繋がる。本研究の社会的意義として、がん患者における神経障害性疼痛治療薬の体内動態や中枢性有害作用の予測は、神経障害性疼痛治療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併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 analgesic drugs for neuropathic pain. The variation is partially associated with the individual pharmacokinetics of analgesic drugs for neuropathic pain under the cancer states. In addition, cancer cachexia and drug-drug interaction also potentially affect the variations in pharmacokinetics and adverse effects of analgesic drugs for neuropathic pain. This study evaluated the predictability of the pharmacokinetics of pregabalin and duloxetine and central nervous system symptoms in cancer patients. Plasma pregabalin was altered with renal function, systemic inflammation status, and opioid analgesic co-treatment. The incidence of central nervous system symptoms observed in cancer patients was more related to cachexia progression and opioid analgesic co-treatment than to altered pregabalin concentration. Duloxetine has a large interindividual variation in plasma concentration regardless of the affection of a cancer.

研究分野：医療薬学、臨床薬理学、薬物動態学

キーワード：神経障害性疼痛 バイオマーカー 薬物動態 炎症性サイトカイン がん性疼痛 デュロキセチン プレガバリン

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

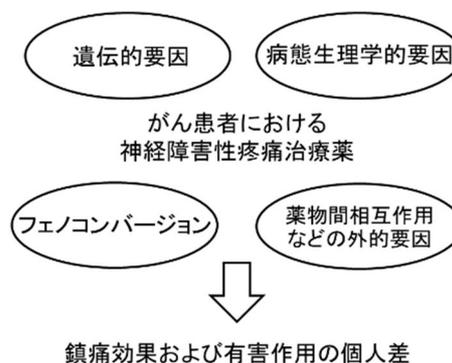
(1)オピオイド系鎮痛薬は優れた除痛効果を有するものの、がん性の神経障害性疼痛に対して、十分な除痛効果が得られないことが多い。がん性の神経障害性疼痛は、主にがんによる末梢神経や脊髄神経の圧迫、がんの軟部組織への浸潤により生じる。これまで、本邦では神経障害性疼痛に使用できる薬剤は、保険診療上、存在しなかった。近年、プレガバリンやデュロキシセチンなどの中枢神経作用を有する薬剤が薬事承認され、臨床に導入された。それらの薬剤は優れた疼痛緩和効果を有するものの、個人差も大きく、眠気、傾眠及び離脱症状などの有害作用を生じやすい。

(2)がん患者におけるプレガバリンやデュロキシセチンなどの神経障害性疼痛治療薬の臨床効果の個人差要因については、非がん患者とは異なることが推測される。その理由として、併用されるオピオイド系鎮痛薬やがん悪液質に伴う病態生理学的変化が、神経障害性疼痛治療薬の臨床効果を修飾することが考えられる。現状、がん性の神経障害性疼痛に対する治療薬の臨床効果の個人差要因に関する情報は不足している。

(3)がん悪液質では、がん細胞の組織浸潤に伴い、浸潤局所の好中球やマクロファージから循環血中に放出されるサイトカインが、肝臓における薬物代謝酵素の発現量を低下させる[1-3]。さらに、がん悪液質の病態時には、腎血流量の低下とともに、薬物の腎臓からの排泄が低下する[4,5]。プレガバリンの体内からの消失は、主に糸球体濾過速度に依存する。一方、デュロキシセチンについては、肝臓のチトクロム P450 (CYP) による代謝によって体内から消失する。これらの情報から、がん悪液質の病態時には、両薬剤のクリアランスが低下することが推測される。

(4)がん悪液質などによる高サイトカイン血症により、薬物の消失に関わる薬物代謝酵素や薬物輸送担体などの表現型が遺伝的要因により影響されにくくなる(フェノコンバージョン)[6,7]。がん患者では、病態生理学的視点からも、神経障害性疼痛治療薬の臨床効果の個人差を説明することが必要である。

(5)がん患者では、がんの進行に伴いオピオイド系鎮痛薬使用時の除痛効果や中枢神経症状の発現が変化する。その機序について、報告者らは、以前、血中インターロイキン6(IL-6)がCYP3A4の基質となるオピオイド系鎮痛薬の代謝を低下させるとともに、薬物の中枢移行を変化させる可能性を定量的に示した[8,9]。



### 2. 研究の目的

がん患者におけるがんの病態生理及び薬物間相互作用を評価しながら、神経障害性疼痛治療薬の薬物動態解析に基づき有害作用の変動予測法を構築することを目的とする。これらの目的を達成するための検討項目を(1-3)に示す。

(1)がん患者におけるがん悪液質の病態進行の観点から、血中プレガバリン濃度の個人差要因を明らかにする。

(2)がん患者におけるがん悪液質の病態進行の観点から、プレガバリン投与時の中枢性有害作用の個人差要因を明らかにする。

(3)がん患者における血中デュロキシセチン濃度の個人差要因を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 倫理事項

本研究については、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会の承認を受けて実施した(プレガバリン(14-356)、デュロキシセチン(19-171))。本研究はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿って実施した。被験者には、本研究の実施計画、研究の意義、考えられる有害反応及び試験への参加中止の自由などについて、口頭及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。

## (2) 対象患者、試験スケジュール

浜松医科大学医学部附属病院に入院中のプレガバリンカプセルを服用(1日2回均等分割)している神経障害性疼痛を有するがん患者68名を登録した。また、1週間以内に抗悪性腫瘍薬による治療を受けた患者、有機カチオントランスポーターの阻害剤の投与を受けている患者、強力な薬物代謝酵素の誘導剤や阻害剤の投与を受けている患者、長時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けている患者、腎機能障害や肝機能障害を有する患者、脳血管障害や脳転移のある患者、服薬アドヒアランスの悪い患者は除外した。対象患者について、プレガバリン内服開始7日目以降の夕刻内服後12時間目に採血を行った。また、臨床研究についてはUMIN臨床試験登録システムに登録を行った(UMIN000024658)。

浜松医科大学医学部附属病院に入院中のデュロキセチンカプセルを服用(1日1回60mg)している神経障害性疼痛を有する変形性膝関節症の非がんの患者7名(対照群)を登録した。対象患者について、デュロキセチン内服開始7日目以降の朝刻内服後24時間目に採血を行った。研究期間において、がん患者の登録は困難であった。

## (3) 薬物動態解析

プレガバリンの薬物血中濃度測定法については、報告者らの構築した方法を用いた[10]。検量線範囲及び定量下限は、それぞれ、0.05-10 µg/mL及び0.05 µg/mLとした。プレガバリンの血中曝露量の評価については、薬物血中濃度を体重あたりの投与量で除した補正值を用いた。一方、中枢性有害作用との関係解析においては、補正を行わない絶対濃度を用いた。

デュロキセチンの薬物血中濃度測定法については、報告者らの構築した方法を用いた。検量線範囲及び定量下限は、それぞれ、0.94-150 ng/mL及び0.94 ng/mLとした。デュロキセチンの血中曝露量の評価については、薬物血中濃度を体重あたりの投与量で除した補正值を用いた。

## (4) がん悪液質、炎症マーカー、腎機能の評価

がん悪液質の進行度の評価方法について、炎症に基づく進行度分類である血清アルブミン値及びC反応性タンパク(CRP)値によるGlasgow prognostic score(GPS)での評価を行った[11]。血中IL-6濃度は市販のELISAキット(BioLegend Inc. USA)を用いて測定した。腎機能については、日本人のために開発された推算糸球体濾過量(eGFR)(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)( $194 \times (\text{血清クレアチニン, mg/dL})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287} \times 0.739 (\text{if female}) \times (\text{体表面積, m}^2) / 1.73$ )を用いた[12]。

## (5) 中枢性有害作用の評価

傾眠、眠気やめまいを含む中枢性有害作用の発現については、診療録から収集を行った。その評価期間については、薬物動態を評価するための採血前後の1週間とした。中枢性有害作用の重症度については、CTCAE ver.4を用いて評価し、グレード1以上を有害作用ありと判定した。患者情報として、中枢性有害作用の発現に影響を及ぼす可能性のあるオピオイド系鎮痛薬の併用の有無についても評価した。

## 4. 研究成果

### (1) 血中プレガバリン濃度の個人差要因

血中プレガバリンの絶対濃度の中央値は、1.9 µg/mL(四分位範囲(IQR), 1.1-2.9 µg/mL)であった。血中プレガバリンの絶対濃度は、体重あたりの投与量と有意に相関した( $r = 0.32, p < 0.01$ )。また、体重あたりの投与量で補正した血中プレガバリン濃度の中央値及びIQRは、それぞれ、0.70及び0.43-1.1 µg/mL per mg/kgであり、大きな個人差が認められた。

GPS 0、1及び2を有する患者が、それぞれ、26名、18名及び24名であった。血中IL-6濃度の中央値及びIQRは、それぞれ、32.6 pg/mL及び28.9-48.1 pg/mLであり、血中IL-6濃度に大きな個人差が認められた。また、GPSの増加とともに、血中IL-6濃度が上昇し、がん悪液質と血中IL-6濃度との関係性が示唆された( $p < 0.01$ ) (図1)。

単回帰分析において、血中プレガバリン濃度は、eGFRとの負の相関性( $R^2 = 0.25$ )を示した(図2)。しかし、年齢( $R^2 = 0.02, p = 0.25$ )、血清アルブミン値( $R^2 = 0.01, p = 0.39$ )及び血清CRP値( $R^2 = 0.05, p =$

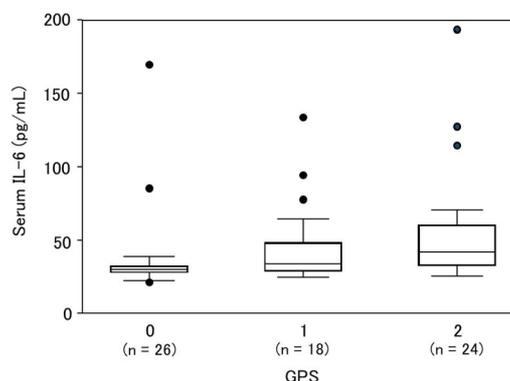


図1 Glasgow prognostic score (GPS) と血清IL-6濃度との関係

0.08)とは相関しなかった。オピオイド系鎮痛薬を併用した患者群(中央値, 1.1  $\mu\text{g/mL per mg/kg}$ )では、非併用群(0.66  $\mu\text{g/mL per mg/kg}$ )に比べ、血中プレガバリン濃度の高い傾向が認められたが、有意差はなかった( $p = 0.27$ )。また、性差( $p = 0.14$ )やGPS( $p = 0.40$ )との有意な関係も認められなかった。また、血中IL-6濃度と血中プレガバリン濃度との間にも、有意な関係は認められなかった( $p = 0.43$ )。この原因として、血中プレガバリン濃度に対して、腎機能やオピオイド系鎮痛薬併用によるプレガバリンの薬物動態への影響が大きいことが推察された。

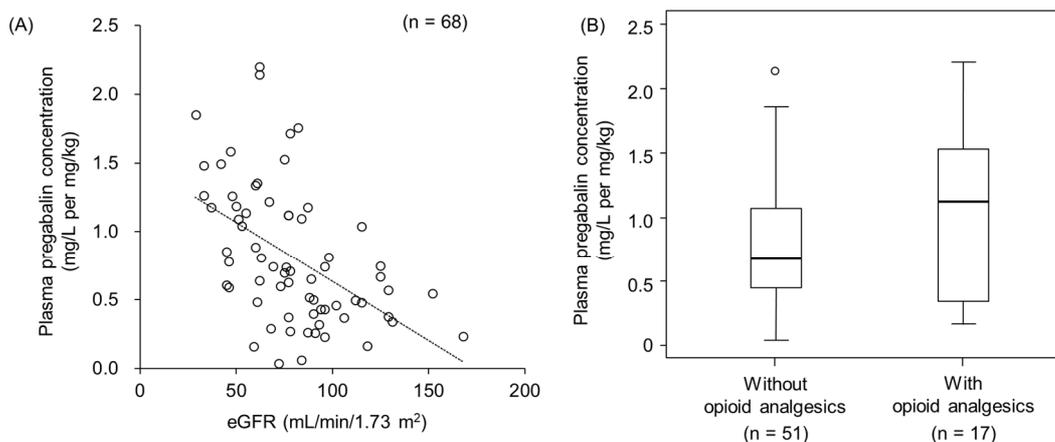


図2 推算糸球体濾過量 (eGFR) (A) およびオピオイド系鎮痛薬併用の有無 (B) と血中プレガバリン濃度との関係

重回帰分析において、eGFR (標準偏回帰係数 ( ) = -0.60,  $p < 0.01$ )及び血清CRP値 ( = 0.31,  $p < 0.01$ )、オピオイド系鎮痛薬の併用( = 0.24,  $p = 0.02$ )が、血中プレガバリン濃度と関連する要因として同定された。一方、年齢( $p = 0.53$ )、血清アルブミン値( $p = 0.74$ )、性差( $p = 0.51$ )、GPS ( $p = 0.10$ )及び血中IL-6濃度( $p = 0.56$ )との関連性は認められなかった。

### (2) プレガバリン投与時の中枢性有害作用の個人差要因

68名中25名で中枢神経症状の発現が確認された。観察された中枢性有害作用はグレード1の眠気( $n = 17$ )とめまい( $n = 8$ )であった。GPS 0、1及び2の患者においては、中枢性有害作用を有していたのは、それぞれ、4名、9名及び12名であった。

単変量ロジスティック解析において、プレガバリン投与による中枢性有害作用の発現は、血清アルブミン値(オッズ比(OR) 0.49, 95%信頼区間(CI) 0.25-0.95,  $p = 0.04$ )、オピオイド系鎮痛薬の併用(OR 7.0, 95% CI 2.0-24,  $p < 0.01$ )及びGPS(OR 2.2, 95% CI 1.1-4.2,  $p = 0.01$ )であった。一方、血中プレガバリンの絶対濃度( $p = 0.42$ )、eGFR( $p = 0.36$ )、年齢( $p = 0.78$ )、血清CRP値( $p = 0.31$ )及び性差( $p = 0.78$ )とプレガバリン投与による中枢性有害作用の発現との関係は認められなかった。

血中IL-6濃度と中枢性有害作用との間には、有意な関係は認められなかった( $p = 0.53$ )。この原因については、プレガバリンによる中枢性有害作用には、併用するオピオイド系鎮痛薬による影響が大きいことが推察された。

多変量ロジスティック解析において、プレガバリン投与による中枢性有害作用の発現には、オピオイド系鎮痛薬の併用(OR 7.0, 95% CI 2.0-24,  $p < 0.01$ )が有意に影響していた。プレガバリンとオピオイド系鎮痛薬を併用していた17名の患者のうち、7名で眠気、3名でめまいを発症した。一方、血中プレガバリンの絶対濃度( $p = 0.95$ )、eGFR( $p = 0.85$ )、年齢( $p = 0.42$ )、性差( $p = 0.78$ )、GPS( $p = 0.12$ )及び血中IL-6濃度( $p = 0.52$ )とプレガバリン投与による中枢性有害作用の発現との関係は認められなかった。

### (3) 血中デュロキセチン濃度の個人差要因

対照群として、神経障害性疼痛を有する変形性膝関節症に対して、デュロキセチンが投与された非がん患者7名における血中濃度を評価した。その結果、血中デュロキセチン濃度(絶対濃度)の中央値は、35.8 ng/mLであった。体重あたりの投与量で補正した血中デュロキセチン濃度の中央値は、22.7 ng/mL per mg/kg (IQR, 19.6-29.4 ng/mL per mg/kg)であり、非がん患

者間で大きな個人差が認められた。一方、がん患者においては、デュロキセチンの投与患者が少なく、患者登録が困難であった。

<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-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:434-438
- [3] Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metab Dispos* 2008;36:205-216
- [4] Cvan Trobec K, Kerec Kos M, Trontelj J, et al. Influence of cancer cachexia on drug liver metabolism and renal elimination in rats. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:45-52
- [5] Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S, et al. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e79603
- [6] Klomp SD, Manson ML, Guchelaar H, et al. Phenoconversion of cytochrome P450 metabolism: a systematic review. *J Clin Med* 2020;9:2890
- [7] Helsby NA, Lo W, Sharples K, et al. CYP2C19 pharmacogenetics in advanced cancer: compromised function independent of genotype. *Br J Cancer* 2008;99:1251-1255
- [8] Sato H, Naito T, Ishida T, et al. Relationships between oxycodone pharmacokinetics, central symptoms, and serum interleukin-6 in cachectic cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:1463-1470
- [9] Tanaka H, Naito T, Sato H, et al. Impact of CYP genotype and inflammatory markers on the plasma concentrations of tramadol and its demethylated metabolites and drug tolerability in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1461-1469
- [10] Yoshikawa N, Naito T, Yagi T, et al. A validated fluorometric method for the rapid determination of pregabalin in human plasma applied to patients with pain. *Ther Drug Monit* 2016;38:628-633
- [11] Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1028-1030
- [12] Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshikawa Nozomi, Naito Takafumi, Yagi Tatsuya, Kawakami Junichi	4. 巻 41
2. 論文標題 Impact of Cachexia and Opioid Analgesic Cotreatment on Pregabalin Pharmacokinetics and Central Nervous System Symptoms in Cancer Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 591 ~ 597
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naito Takafumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Optimization of Individual Pharmacotherapy Based on Multiple Evaluations of Patient Data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 149 ~ 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b18-00766	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内藤隆文	4. 巻 61
2. 論文標題 疼痛治療薬使用時に注意すべき薬物相互作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊薬事	6. 最初と最後の頁 663 ~ 666
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内藤隆文	4. 巻 70
2. 論文標題 がん性疼痛	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 1503 ~ 1507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田口怜奈, 内藤隆文, 鈴木光路, 伊東宏晃, 川上純一
2. 発表標題 デュロキセチン服用妊婦における臍帯血・母体血中薬物濃度と新生児薬物離脱症候群との関係
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内藤隆文
2. 発表標題 がん病態時における医薬品の体内動態および薬効・有害反応の個人差要因
3. 学会等名 第28回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会・平成30年度日本薬学会東海支部例会・合同学術大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤隆文
2. 発表標題 がん性疼痛に対する治療薬・支持療法薬
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会年会
4. 発表年 2019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)	浜松医科大学・医学部附属病院・特任准教授    (13802)	

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	八木 達也  (Yagi Tatsuya)  (70719575)	浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤主任    (13802)	
研究協力者	吉川 望美  (Yoshikawa Nozomi)	浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師    (13802)	
研究協力者	鈴木 光路  (Suzuki Koji)	浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師    (13802)	

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