

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790181

研究課題名(和文)オピオイド投与患者におけるプロクロルペラジンの体内動態と薬効・副作用との関係解明

研究課題名(英文) Investigation of relationship between the pharmacokinetics of and clinical responses to prochlorperazine in patients receiving opioids

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：中枢性ドパミンD2受容体遮断薬のプロクロルペラジンは、がん患者におけるオピオイド投与に伴う中枢性嘔吐に用いられる。オピオイド投与患者において、プロクロルペラジンの薬効および有害作用には個人差が認められる。最近、オピオイドによるオピオイド $\mu$ 1受容体を介したドパミン分泌経路への作用が報告されている。本研究では、オピオイドを併用しているがん患者におけるプロクロルペラジンの体内動態を評価するとともに、その制吐作用や副作用の個人差要因について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Prochlorperazine has a high potency antiemetic effect based on inhibiting dopamine D2 receptor and is commonly used for the treatment of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients. Clinical responses to prochlorperazine vary in patients receiving opioids. Opioids bind to opioid receptor  $\mu$ 1 on the hypothalamus and subsequently cause the blockade of dopaminergic pathways. This study evaluated the interindividual variation in pharmacokinetics of and clinical responses to prochlorperazine based on non-genetic and genetic factors in patients receiving opioids.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：プロクロルペラジン オピオイド 薬物動態 有害作用 ドパミンD2受容体 オピオイド $\mu$ 1受容体 遺伝子多型 緩和医療

### 1. 研究開始当初の背景

近年、世界保健機関の提唱している3段階除痛ラダーに基づき、日本でも、がん治療早期からのがん性疼痛に対するオピオイドの導入が普及してきている。しかし、オピオイド導入期に便秘、嘔気・嘔吐、眠気、痒みや排尿困難等の様々な副作用が出現する。それらの副作用は、がん性疼痛に対する円滑なオピオイドの導入を困難にする。オピオイド誘発性の嘔気・嘔吐に対しては、中枢性ドパミン D2 受容体遮断薬であるフェノチアジン系薬のプロクロルペラジンが、第一選択薬として使用される(がん疼痛治療ガイドライン、日本緩和医療学会)。しかし、プロクロルペラジンを併用しても、オピオイドによる嘔気・嘔吐を十分にコントロールできない患者やプロクロルペラジンによる錐体外路症状および高プロラクチン血症等の副作用を発現する患者も存在する。オピオイド投与患者におけるプロクロルペラジンの制吐作用や副作用の発現には、個人差が存在することが明らかになっている。

プロクロルペラジンの体内動態については、消化管吸収された後、初回通過効果を大きく受け、そのほとんどがスルホキシド体、デスメチル体および水酸化体に代謝される。プロクロルペラジンの代謝物の生成には、薬物代謝酵素のチトクロム P450 (CYP) やフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) が関与する。また、代謝物の薬理作用については、十分に明らかにされていない。さらにプロクロルペラジンは薬物輸送担体の P 糖タンパク (ABCB1) にも認識される。最近、オピオイドが化学受容器引き金帯や前庭器への直接作用とは別に、ドパミン分泌経路に間接的に作用し、視床下部や中脳辺縁系におけるドパミン作動性神経系に影響を及ぼすことが報告されている。このことから、オピオイド併用下と非併用下においては、プロクロルペラジンの体内動態と制吐作用や副作用との関係が異なることが予測される。

### 2. 研究の目的

本研究では、がん患者におけるプロクロルペラジンの体内動態を評価するとともに、制吐作用や副作用の個人差要因について解明することを目的とした。

(1) プロクロルペラジン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、臨床応用可能なプロクロルペラジンとその代謝物(図1)の血漿中濃度の同時測定法の確立を試みた。

(2) オピオイドを服用しているがん患者を対象として、プロクロルペラジンとその代謝物の体内動態を解析するとともに、それらに及ぼす薬物代謝酵素である CYP3A5 や FMO3 の遺伝子変異の影響について評価した。

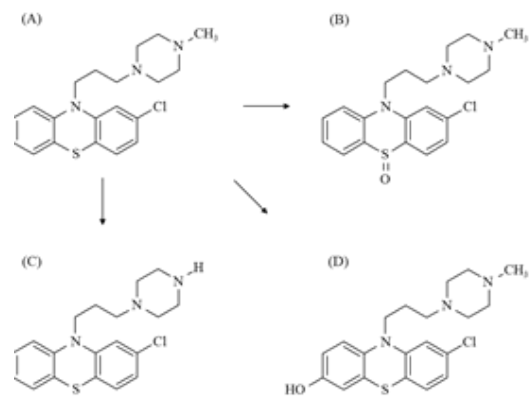


図1 プロクロルペラジンとその代謝物

(A) プロクロルペラジン、(B) スルホキシド体、(C) N-脱メチル体、(D) 7-水酸化体

(3) プロクロルペラジンは初回通過効果を大きく受け、そのほとんどが代謝物に変換される。がん患者におけるプロクロルペラジンとその代謝物の制吐作用および血清プロラクチン濃度に及ぼす影響について評価した。

(4) オキシコドンを服用しているがん患者を対象として、オピオイド誘発性の嘔気・嘔吐に対するプロクロルペラジンの制吐作用およびプロクロルペラジンの血清プロラクチン分泌挙動に及ぼすドパミン D2 受容体 (DRD2) およびオピオイド  $\mu$ 1 受容体 (OPRM1) の遺伝子変異および非遺伝的要因の影響を評価した。

### 3. 研究の方法

(1) プロクロルペラジンとその代謝物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のプロクロルペラジン、スルホキシド体、N-脱メチル体、7-水酸化体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 5 mM 酢酸アンモニウムを含む 40% アセトニトリル溶液 (pH 4.25) を用いた。分離カラムに ODS カラムを使用した。プロクロルペラジン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ダンスに準拠した簡便な 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。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) オピオイドの投与を受けているがん患者 71 名を対象とした。プロクロルペラジン服用 12 時間後におけるプロクロルペラジンとその代謝物の血漿中濃度を評価するとともに、体内動態に及ぼす CYP3A5 および FMO3 の遺伝子変異の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。

(3) オキシコドンによる制吐目的にプロクロロールペラジン<sup>®</sup>を服用した 61 名のがん患者を対象とした。プロクロロールペラジン服用 12 時間後におけるプロクロロールペラジンとその代謝物の血漿中濃度および血清プロラクチン濃度の評価を行った。プロクロロールペラジンおよび各代謝物の血漿中濃度、オキシコドン投与量および性別と嘔気・嘔吐発現率および血清プロラクチン濃度との関係について解析した。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) がん患者におけるプロクロロールペラジンの制吐作用および血清プロラクチン濃度に及ぼす影響因子について、DRD2 および OPRM1 の遺伝子変異に着目して評価した。対象はオキシコドン服用時の制吐目的にプロクロロールペラジン<sup>®</sup>を服用したがん患者 70 名とした。プロクロロールペラジン服用 12 時間後における血漿中プロクロロールペラジン濃度および血清プロラクチン濃度を評価した。血漿中プロクロロールペラジン濃度、オキシコドン投与量、性別および DRD2 の遺伝子変異と嘔気・嘔吐発現率および血清プロラクチン濃度との関係について解析した。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. 研究成果

(1) 本測定法は血漿中夾雑物による影響は認められず、プロクロロールペラジン、N-脱メチル体および7-水酸化体は0.01-20 μg/Lの濃度範囲で、スルホキシド体は0.05-40 μg/Lの濃度範囲で良好な直線性 (r = 0.999)、正確性 (99-105%) および再現性 (CV < 9.0%) を示した。がん患者におけるプロクロロールペラジンとその代謝物の血中濃度を評価したところ、変動係数として、プロクロロールペラジンで 89.4%、スルホキシド体で 88.7%、N-脱メチル体で 86.4%および7-水酸化体で 78.2%であり、大きな個体間差が確認された (図2)。

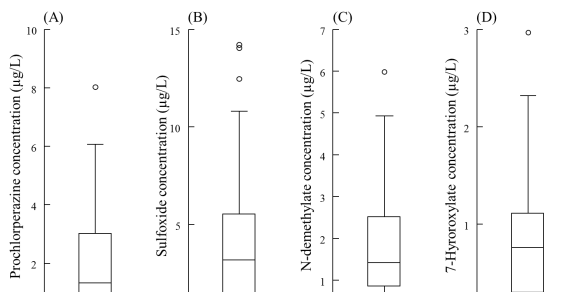


図2 プロクロロールペラジンとその代謝物の血漿中濃度

(A) プロクロロールペラジン、(B)スルホキシド体、(C) N-脱メチル体、(D)7-水酸化体

(2) オピオイドの投与を受けているがん患者において、プロクロロールペラジンと各代謝物の血漿中濃度との間には正の相関が認められた。また、がん患者におけるプロクロロールペラジンおよびその代謝物の血漿中濃度は、健康人での報告より高いことが認められ、オピオイドによる腸管蠕動運動抑制作用やがんの病態の影響が考えられた。CYP3A5\*3 と血漿中プロクロロールペラジン濃度との関係については、\*3/\*3 群で、\*1/\*1+\*1/\*3 群と比較してプロクロロールペラジンの血漿中濃度において、高い傾向がみられた。一方、プロクロロールペラジンとその代謝物の血漿中濃度に及ぼす FM03 の遺伝子変異の影響は認められなかった。

(3) プロクロロールペラジンと各代謝物の血漿中濃度およびオキシコドン投与量は、嘔気・嘔吐発現率に影響を及ぼさなかった。プロクロロールペラジンと各代謝物の血漿中濃度と血清プロラクチン濃度との間に弱い正の相関が認められたが、各代謝物と比較して、プロクロロールペラジンが最も影響を及ぼすことが示された。多変量解析の結果から、血漿中プロクロロールペラジン濃度と性別の血清プロラクチン濃度に及ぼす影響は同程度であることが示された。

(4) プロクロロールペラジンの制吐作用に関して、嘔気発現率は DRD2 Taq1A A2A2 群と比較して、A1A1+A1A2 群で有意に高値を示した。一方で、嘔吐発現率は男性と比較して女性において有意に高値を示した。血清プロラクチン濃度は、血漿中プロクロロールペラジン濃度との間に弱い正の相関が認められ、男性と比較して女性において有意に高いことが示された。また、OPRM1 118AG+GG 群と比較して AA 群では血清プロラクチン濃度が有意に高いことが示された (図3)。多変量解析においても、嘔気発現率の影響因子として DRD2 Taq1A が、嘔吐発現率の影響因子として性別が、血清プロラクチン濃度の影響因子として、性別、血漿中プロクロロールペラジン濃度および OPRM1 A118G が挙げられた。

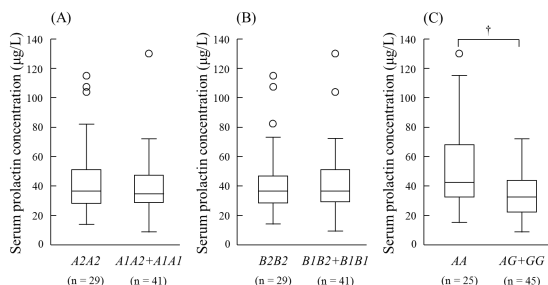


図3 血清プロラクチン濃度に及ぼす DRD2 および OPRM1 の遺伝子の影響

(A)DRD2 Taq1A、(B)DRD2 Taq1B、(C)OPRM1 A118G

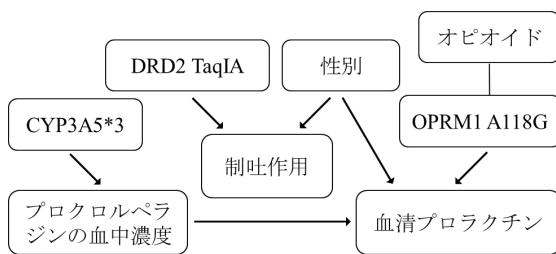


図 4 オピオイドの投与を受けているがん患者におけるプロクロルペラジンの制吐作用およびプロラクチン分泌に及ぼす影響(サマリー)

(2)研究協力者

田代 将貴 (TASHIRO, Masaki)  
 浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

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)

Tashiro M, Naito T, Kagawa Y, Kawakami J. Simultaneous determination of prochlorperazine and its metabolites in human plasma using isocratic liquid chromatography tandem mass spectrometry. Biomed Chromatogr. 2012;26:754-760  
 DOI: 10.1002/bmc.1725

Tashiro M, Naito T, Ohnishi K, Kagawa Y, Kawakami J. Impact of genetic and non-genetic factors on clinical responses to prochlorperazine in oxycodone-treated cancer patients. Clin Chim Acta. 2014;429:175-180  
 DOI: 10.1016/j.cca.2013.12.011

[学会発表](計2件)

Tashiro M, Naito T, Takashina Y, Kagawa Y, Kawakami J. Relationships between prochlorperazine pharmacokinetics and its clinical responses based on DRD2 gene polymorphisms in cancer patients receiving opioid analgesics. 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Jun 2011 (Budapest, Hungary)

田代将貴, 内藤隆文, 賀川義之, 川上純一. がん患者におけるプロクロルペラジンの制吐作用および有害作用に及ぼすDRD2の遺伝子変異の影響. 第21回日本医療薬学会年会. 2011年10月(神戸)

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