がん患者における麻薬性鎮痛薬の薬物動態及び臨床効果の個人差要因

内藤隆文,* 川上純一

Interindividual Variation of Pharmacokinetic Disposition of and Clinical Responses to Opioid Analgesics in Cancer Pain Patients

Takafumi Naito* and Junichi Kawakami

*Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine;
1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu 431-3192, Japan.*

(Received September 26, 2014)

Use of prescription opioids for cancer pain according to the World Health Organization analgesic ladder has been accepted in Japan. Although oxycodone and fentanyl are commonly used as first-line analgesics, a few clinical reports have been published on interindividual variations in their pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients. (1) Some factors relating to CYP2D6, CYP3A, ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1), and opioid receptor μ 1 (OPRM1) involve oxycodone pharmacokinetics and sensitivity in humans. The relations between their genetic variations and clinical responses to oxycodone are being revealed in limited groups. In our study, the impact of genetic variants and pharmacokinetics on clinical responses to oxycodone were evaluated in Japanese populations. (2) Opioid switching improves the opioid tolerance related to the balance between analgesia and adverse effects. Some patients have difficulty in obtaining better opioid tolerance in recommended conversion ratios. The activities of CYP3A, ABCB1, and OPRM1 contribute to the interindividual variations in clinical responses to fentanyl in cancer patients. However, the variations in opioid switching remain to be clarified in clinical settings. In our study, genetic factors related to interindividual variations in clinical responses in opioid switching to fentanyl were revealed in Japanese populations. In this symposium review, the possibility of approaches to personalized palliative care using opioids based on genetic variants of CYP2D6, CYP3A5, ABCB1, and OPRM1 is discussed.

Key words—cancer pain; individualized therapy; opioid; analgesics; pharmacokinetics

1. はじめに

近年、日本でも世界保健機関や欧州緩和医療学会の除痛ラダーに基づくがん性疼痛に対するオピオイドの使用が普及してきている。しかし、日本におけるオピオイドの使用率は、他の先進国に比べて低い。^{1,2)} 緩和医療へのオピオイドの導入が進んでいる欧州諸国や米国においても、医療用麻薬であるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル及びメサドンの鎮痛効果、有害作用及び耐性形成の個別化に関するエビデンスは乏しく、現状では、国毎の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。³⁾

オキシコドンやフェンタニルについては、がん性疼痛に対するベースライン鎮痛薬として導入されながらも、がん患者における血中動態、鎮痛効果及び有害作用の個人差要因に関する臨床データは乏しい。オキシコドンの場合には、CYP2D6, CYP3A及びP糖タンパク質(ATP-binding cassette sub-family B member 1; ABCB1)が薬物代謝や体内分布に、 μ オピオイド受容体(opioid receptor, μ 1; OPRM1)がオピオイド感受性に関与する。⁴⁻⁶⁾ フェンタニルの場合にも、オキシコドンと同様のCYP3A, ABCB1及びOPRM1が関与する。⁷⁻⁹⁾ 現在、それらの遺伝的多様性とオキシコドン及びフェンタニルの臨床効果との関連性が解明されつつある。¹⁰⁻¹⁶⁾ しかし、実臨床で想定される経口オピオイドからフェンタニル貼付剤への切り替えに関して、有害作用や鎮痛効果の個人差要因を評価した報告はほとんどない。

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 (〒431-3192 浜松市東区半田山一丁目20番1号)

*e-mail: naitou@hama-med.ac.jp

本総説は、日本薬学会第134年会シンポジウムS27で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Metabolic Pathway of Oxycodone in Humans

上記の背景を踏まえて、筆者らは薬物動態学及び薬力学解析の2つの視点から、オキシコドンの体内動態及び臨床効果の個人差、フェンタニルへの切り替えにおけるフェンタニルの体内動態及び臨床効果の個人差について解析を行った。本総説では、がん患者におけるオキシコドン及びフェンタニルの個人差要因に関して、得られた知見の概要を示す。

2. オキシコドンの血中動態及び臨床効果の個人差要因¹⁷⁾

オキシコドンはCYP2D6により鎮痛活性の高いオキシモルフォンとCYP3Aにより鎮痛活性の低いノルオキシコドンに代謝される (Fig. 1)。最近、健康人において、オキシコドンの鎮痛作用に対するCYP2D6の遺伝子変異とオキシモルフォンの関与が報告されている。¹⁰⁻¹²⁾ しかし、がん患者におけるオキシコドンの有害作用や耐性形成に及ぼす薬物代謝酵素やオピオイド受容体の遺伝子変異の影響は明らかではない。本研究では、オキシコドン、オキシモルフォン及びノルオキシコドンの薬物動態解析に基づいて、がん患者におけるオキシコドンの血中動態、有害作用及び増量速度に及ぼすCYP2D6、CYP3A5、ABCB1及びOPRM1の遺伝子変異の影響について検討した。

対象は浜松医科大学病院において、がん性疼痛に対し、オキシコドンの服用を開始した62名の患者とした。対象患者におけるCYP2D6、CYP3A5、

ABCB1及びOPRM1の遺伝子型を判定した。オキシコドンによる有害作用の発現率、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、¹⁸⁾ 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。

血漿中オキシコドン濃度は、CYP2D6、CYP3A5及び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のextensive metabolizer (EM) 群に比べ、intermediate metabolizer (IM) 群では有意に低値を示した (Fig. 2)。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*3/*3群で*1/*1+*1/*3群と比較し、有意に低値を示した (Fig. 3)。また、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) は、CYP3A5*3/*3群で*1/*1+*1/*3群と比較し、有意に低値を示した。

オキシコドンの有害作用の発現率について、CYP2D6、CYP3A5、ABCB1及びOPRM1の遺伝子変異の影響は認められなかった。また、OEIではCYP3A5*3/*3群で*1/*1+*1/*3群と比べ有意に高値を示した (Fig. 4)。一方で、OEIに及ぼすCYP2D6、ABCB1及びOPRM1の遺伝子変異の影響は認められなかった。また、OEIは血漿中ノル

Fig. 2. Influence of CYP2D6 Phenotype on Predose Plasma Concentration of Oxycodone and Its Demethylates in Cancer Patients

Extensive metabolizer, EM (*CYP2D6**1/*1, *1/*2, *1/*5, *1/*10, *2/*2, *2/*5, and *2/*10); intermediate metabolizer, IM (*CYP2D6**5/*10 and *10/*10). Box plots represent the median, 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney *U* test. **p* < 0.05.

Fig. 3. Influence of *CYP3A5**3 on Predose Plasma Concentration of Oxycodone and Its Demethylates in Cancer Patients

Box plots represent the median, 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney *U* test. **p* < 0.05, ***p* < 0.01.

オキシコドン濃度と逆相関を示したが、血漿中オキシコドン及びオキシモルフォン濃度との関係は認められなかった。

以上より、*CYP2D6* と *CYP3A5* の遺伝子変異は、オキシコドンの血中動態にほとんど影響を及ぼさないが、オキシコドンの代謝経路と代謝物の血中動態に影響を及ぼすことが示された。がん患者におけるオキシコドンの増量速度に影響を及ぼす要因として、*CYP3A5**3 が挙げられ、*CYP3A5* を介さな

い代謝経路への依存度が、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. フェンタニル貼付剤への切り替え後の血中動態の個人差要因¹⁹⁾

フェンタニルは選択的 μ オピオイド受容体作動性であり、モルヒネと比べて眠気や嘔気、便秘といった有害作用の発現頻度は少ないとされている。^{20,21)} このため、オピオイドを使用している患者において、有害作用の軽減や投与経路の変更を目的

Fig. 4. Influences of CYP2D6 Phenotype (A), CYP3A5*3 (B), ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1 (ABCB1) C3435T (C), and Opioid Receptor, mu 1 (OPRM1) A118G (D) on the Opioid Escalation Index (OEI) in Cancer Pain Patients

Box plots represent the median (bold line), 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney *U* test. **p*<0.01.

に、フェンタニル貼付剤への切り替えが行われる。²²⁾しかし、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。そこで、本研究ではフェンタニル貼付剤への切り替え実施後のフェンタニルの血中動態に及ぼす CYP3A5 と ABCB1 の遺伝子変異の影響について評価した。

対象は浜松医科大学病院において、有害作用の軽減や疼痛管理の改善を目的に、他の経口オピオイド（モルヒネ、オキシコドン）からフェンタニル貼付剤に切り替えを実施した 60 名のがん患者とした。対象患者における CYP3A5 と ABCB1 の遺伝子型を判定した。フェンタニルの血漿中濃度における定常状態到達時間を考慮し、貼付剤に切り替えてから 192 時間後の血漿中フェンタニル濃度を評価した。

血漿中フェンタニル濃度には、体重補正した理論放出速度との間に有意な相関が認められたものの、大きな個人差が存在した。さらに実測のフェンタニル吸収速度と血漿中フェンタニル濃度との関係についても同様の個人差が認められた。CYP3A5*3/*3 群では、*1/*1 群及び*1/*3 群と比較して、それぞれ、有意に血漿中フェンタニル濃度が高値を示した (Fig. 5)。CYP3A5*3/*3 群では、*1 保持 (*1/*1+*1/*3) 群と比較し、血漿中フェンタニル濃度が約 2 倍高値を示した。また、CYP3A5*3/*3 群におい

Fig. 5. Influence of CYP3A5*3 on Fentanyl Pharmacokinetics in Cancer Patients

Box plots represent the median, 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles. Statistical analysis was performed using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney *U* tests. **p*<0.05, ***p*<0.01.

て、血漿中フェンタニル濃度のばらつきは、*1/*1 群と*1/*3 群のそれぞれと比較して大きかった。一方、血漿中フェンタニル濃度に及ぼす ABCB1 の遺伝子多型 (C1236T, G2677A/T, C3435T) の影響は

Fig. 6. Influence of ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1 (ABCB1) Genetic Variants, *C1236T* (A), *G2677A/T* (B) and *C3435T* (C) on the Plasma Disposition of Fentanyl in Cancer Patients

Box plots represent the median, 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles. Statistical analysis was performed using Kruskal-Wallis test.

認められなかった (Fig. 6).

以上より、フェンタニル貼付剤への切り替えを実施したがん患者において、*CYP3A5*3* は血漿中フェンタニルの濃度を上昇させる要因であることが示された。

4. フェンタニル貼付剤への切り替え後の臨床効果の個人差要因¹⁹⁾

次にフェンタニル貼付剤への切り替え実施後における有害作用の発現及び鎮痛効果に及ぼす *CYP3A5* と *ABCB1* の遺伝子変異の影響を明らかにするために、フェンタニルの血中動態を含めた臨床効果を規定する要因について評価を行った。

対象は有害作用の軽減や疼痛管理の改善を目的に、他の経口オピオイドからフェンタニル貼付剤に切り替えを実施した前章と同一の 60 名の患者とした。フェンタニルの定常状態到達後 (192 時間後) の血漿中濃度とともに、その期間における有害作用の発現の有無と体動時痛以外の疼痛に対するレスキュー投与の有無を評価した。

フェンタニル貼付剤への切り替え時の有害作用と鎮痛効果に及ぼす *CYP3A5* と *ABCB1* の遺伝子変異の影響について、Table 1 に示す。フェンタニル貼付剤切り替え後の有害作用に関しては、多変量解析において、*CYP3A5*3/*3* 群では、**1/*1+*1/*3* 群と比較し、中枢性有害作用の発現リスクが 3.5 倍

有意に高かった。*ABCB1 2677G* アレル非保持 (*2677TT+TA+AA*) 群では *2677G* アレル保持 (*2677GG+GA+GT*) 群と比較して、嘔吐・嘔気の発現リスクが 3.1 倍高い傾向がみられた。*ABCB1 2677G* アレル非保持群では *2677G* アレル保持群と比較して、便秘の発現リスクが 2.3 倍高い傾向がみられた。フェンタニル貼付剤切り替え後の鎮痛効果に関しては、*ABCB1 1236C* アレル非保持 (*1236TT*) 群では *1236C* アレル保持 (*1236CC+CT*) 群と比較して、レスキュー投与頻度が 0.17 倍と有意に減少した。一方、レスキュー投与が必要であった患者と必要でなかった患者の両群間における血漿中フェンタニル濃度には違いが認められなかった。

以上より、*CYP3A5*3* がフェンタニルの中枢性有害作用発現リスク、*ABCB1 C1236T* がフェンタニルの鎮痛効果を規定する要因であることが示された。また、これらの遺伝子多型の解析は、フェンタニル貼付剤への切り替え実施後におけるフェンタニルの臨床効果の予測に有用であることが考えられた。

5. おわりに

本研究により得られた知見について総括する。

オキシコドン服用患者において、*CYP3A5*3* はオキシコドンの代謝経路と代謝物の血中動態に影響を及ぼし、*CYP3A5*3* により規定されるノルオキシコドンの血中動態は、オキシコドンの増量速度に

Table 1. Influence of CYP3A5 and ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1 (ABCB1) Genetic Variants on Incidence of Adverse Effects and Rescue Medication in Cancer Patients Switching to Fentanyl Transdermal System

Genotypes		Adverse effects			Rescue medication, <i>n</i>
		Central adverse effects, <i>n</i>	Constipation, <i>n</i>	Nausea or vomiting, <i>n</i>	
<i>CYP3A5</i> *3	*1/*1+*1/*3 (<i>n</i> =25)	10	10	9	11
	*3/*3 (<i>n</i> =35)	23	19	10	14
<i>ABCB1</i> C1236T	CC+CT (<i>n</i> =37)	22	18	12	19
	TT (<i>n</i> =23)	11	11	7	6
<i>ABCB1</i> G2677A/T	GG+GA+GT (<i>n</i> =37)	20	16	9	17
	TT+TA+AA (<i>n</i> =23)	13	13	10	8
<i>ABCB1</i> C3435T	CC+CT (<i>n</i> =47)	26	23	14	20
	TT (<i>n</i> =13)	7	6	5	5

影響を及ぼすことを明らかにした。

フェンタニルの貼付患者では、その血中動態の変動因子として、*CYP3A5**3 が示された。また、フェンタニルの貼付剤への切り替え時の中枢性有害作用の発現のリスク因子としても、*CYP3A5**3 が示された。さらにレスキュー投与の誘発因子として、*ABCB1* 1236C アレル保持が示された。

以上、本研究結果はがん患者におけるオピオイドの体内動態、有害作用及び耐性形成に関する個人差の予測性を示すものである。さらに医療現場から創出されたこれらのエビデンスは、緩和医療における鎮痛薬の適正使用や個別化薬物療法の構築に大きく貢献するものである。

謝辞 本研究を遂行するにあたり、ご協力を頂きました共同研究者である静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学講座の賀川義之教授、浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センターの大西一功教授に感謝の意を表します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- Otsuka K., Yasuhara H., *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, **21**, 37–42 (2007).
- Takeda F., *Jpn. J. Clin. Med.*, **59**, 1663–1668 (2001).
- Yamaguchi T., Shima Y., Morita T., Hosoya M., Matoba M., Japanese Society of Palliative Medicine, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **43**, 896–909 (2013).
- Lalovic B., Phillips B., Risler L. L., Howald W., Shen D. D., *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 447–454 (2004).
- Hassan H. E., Myers A. L., Lee I. J., Coop A., Eddington N. D., *J. Pharm. Sci.*, **96**, 2494–2506 (2007).
- Holtman J. R. Jr., Wala E. P., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **83**, 100–108 (2006).
- Labroo R. B., Paine M. F., Thummel K. E., Kharasch E. D., *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 1072–1080 (1997).
- Henthorn T. K., Liu Y., Mahapatro M., Ng K. Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**, 1084–1089 (1999).
- Oertel B. G., Preibisch C., Wallenhorst T., Hummel T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**, 577–588 (2008).
- Zwisler S. T., Enggaard T. P., Mikkelsen S., Brosen K., Sindrup S. H., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **54**, 232–240 (2010).
- Samer C. F., Daali Y., Wagner M., Hopfgartner G., Eap C. B., Rebsamen M. C., Rossier M. F., Hochstrasser D., Dayer P., Desmeules J. A., *Br. J. Pharmacol.*, **160**, 919–930 (2010).
- Andreassen T. N., Eftedal I., Klepstad P., Davies A., Bjordal K., Lundström S., Kaasa S., Dale O., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **68**, 55–64 (2012).
- Zwisler S. T., Enggaard T. P., Noehr-Jensen L., Mikkelsen S., Verstuyft C., Becquemont L., Sindrup S. H., Brosen K., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **24**, 517–524 (2010).

- 14) Klepstad P., Rakvåg T. T., Kaasa S., Holthe M., Dale O., Borchgrevink P. C., Baar C., Vikan T., Krokan H. E., Skorpen F., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **48**, 1232–1239 (2004).
- 15) Park H. J., Shinn H. K., Ryu S. H., Lee H. S., Park C. S., Kang J. H., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**, 539–546 (2007).
- 16) Zhang W., Yuan J. J., Kan Q. C., Zhang L. R., Chang Y. Z., Wang Z. Y., Li Z. S., *Eur. J. Anaesthesiol.*, **28**, 245–250 (2011).
- 17) Naito T., Takashina Y., Yamamoto K., Tashiro M., Ohnishi K., Kagawa Y., Kawakami J., *J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 1529–1538 (2011).
- 18) Mercadante S., Fulfaro F., Casuccio A., Barresi L., *J. Pain Symptom. Manage.*, **18**, 347–352 (1999).
- 19) Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **27**, 414–421 (2012).
- 20) McNamara P., *Palliative Med.*, **16**, 425–434 (2002).
- 21) Morita T., Takigawa C., Onishi H., Tajima T., Tani K., Matsubara T., Miyoshi I., Ikenaga M., Akechi T., Uchitomi Y., Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and Psycho-Oncology (PRPP) Study Group, *J. Pain Symptom. Manag.*, **30**, 96–103 (2005).
- 22) Mercadante S., Bruera E., *Cancer Treat. Rev.*, **32**, 304–315 (2006).