





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1361</b> 号	氏 名	本 間 雅 士
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授 松原 肇	
	(副査)	北里大学教授 藤井 秀明	
	(副査)	北里大学教授 厚田 幸一郎	
	(副査)	北里大学准教授 平山 武司	
〔論文題目〕			
がん疼痛患者におけるタペンタドールの副作用と薬物動態へ影響を及ぼす因子に関する研究			
〔論文審査結果の要旨〕			
<p>オピオイド鎮痛薬は優れた鎮痛効果を発揮するがん疼痛治療薬であるが、嘔気、便秘、眠気など<math>\mu</math>オピオイド受容体に起因した副作用がQOLの深刻な低下につながることもある。副作用を最小限に抑えて良質な疼痛治療を遂行するためには、薬理的、薬物動態学的特性を考慮した各種オピオイド鎮痛薬の選択および用量調節が必要である。</p> <p>本研究の対象であるタペンタドールの臨床使用が開始されたのは比較的最近であり、海外においても臨床使用の報告が少ないため、がん疼痛治療における位置付けは定まっていない。さらに、海外では中等度から高度の慢性疼痛の治療に汎用されているため、タペンタドールについて報告された副作用や薬物動態に関するデータの多くは、海外での健常人や非がん患者が対象であることや速放製剤を用いているなど本邦の使用条件と異なる。このように、がん患者の病態にあわせたオピオイドの選択や用量設定に必要なタペンタドールの臨床データが不足している。そこで本研究では、タペンタドールの特徴を活かした臨床使用のために、オピオイドスイッチング時の副作用調査と薬物動態に影響を与える因子の探索研究を実施している。</p> <p>第1章では、タペンタドール徐放錠へオピオイドスイッチングした外来患者を対象として、スイッチング前とスイッチング後初回評価時の疼痛状況をNRSで評価し、オピオイド1日投与量を比較してスイッチング前後の鎮痛効果が同等であることを確認した後に、副作用（嘔気、便秘、眠気）発生状況をスイッチング前後で比較している。同様にスイッチング前とスイッチング後初回評価時以降タイトレーション後の安定時の疼痛状況および副作用を比較している。その結果、オキシコドン徐放錠、フェンタニル貼付剤からタペンタドール徐放錠へオピオイドスイッチングすることで嘔気、便秘、眠気の改善が認められた。タイトレーショ</p>			

ンによりオピオイド1日投与量が増加した安定時でも副作用が増加することはなかった。また先行オピオイドがオキシコドン徐放錠である症例に限ると、オキシコドン徐放錠服用で発症した眠気がスイッチング後、安定時までにはすべての症例で改善した。本研究は、オキシコドン徐放錠服用中に発生した眠気が、がん疼痛治療の支障になる場合に、タペンタドール徐放錠へオピオイドスイッチングすることで改善が期待できることを示しており、タペンタドールの臨床使用において有用な結果が得られたと考えられる。

第2章ではHPLC-ECDを使用したタペンタドール血清中濃度測定法を確立し、臨床でタペンタドール血清中濃度を測定するには十分な感度と精度を有することを示した。また、タペンタドール血清中濃度から薬物動態パラメータを推定し、薬物動態に影響を及ぼす因子を探索したところ、薬物動態パラメータは経口クリアランス 86.7 L/hr、見かけの分布容積 1,288 Lと算出した。タペンタドールの経口クリアランスに影響を及ぼす因子は Child-Pugh と ALBI score であり、それぞれを指標とした肝機能低下時は AUC が約2倍上昇することが示された。

以上より、Child-Pugh または ALBI score を指標とした肝機能低下時はタペンタドールの AUC が約2倍に上昇することを考慮し、疼痛や副作用など患者の状態をモニタリングする必要がある。また、肝機能低下患者において、オピオイドスイッチングする際に、肝機能正常患者へ用いる換算比を使用するとタペンタドールの AUC が高くなる可能性があると考えられている。本研究は、肝機能低下患者にタペンタドールを使用する際に副作用モニタリングや用量調節を慎重に実施する必要があることを示す有益な研究として評価できる。

タペンタドールの鎮痛効果や副作用に関する国内での報告は少なく、がん患者の状態に合わせたオピオイドの選択や用量設定に必要なタペンタドールの臨床データが不足している。本研究で得られた知見は、タペンタドールの薬理学的、薬物動態学的特徴を活かし、複雑な病態にあるがん患者個々の症状や代謝能に合わせた治療の一助になる貴重なデータであると考えられる。

以上より、本間 雅士 氏に、博士（医療薬学）の学位を授与することは妥当であると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上