

博士学位論文

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

北里大学大学院 薬学研究科薬学専攻 博士課程
臨床薬学研究・教育センター 薬物治療学 I
本間 雅士

2020 年度

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において研究を遂行し、得られた真実に
基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

目次

序論.....	1
第1章 オピオイドスイッチング時のタペンタドールの副作用に関する研究.....	4
1. 目的.....	4
2. 方法.....	6
2.1. 調査対象.....	6
2.2. 除外基準.....	6
2.3. 調査項目.....	6
2.4. スイッチング前後の副作用の比較.....	6
2.5. 倫理的配慮.....	7
3. 結果.....	7
3.1. 患者背景.....	7
3.2. スイッチング前後の副作用の比較.....	10
4. 考察.....	18
5. 小括.....	19
第2章 タペンタドール経口投与時の薬物動態へ影響を及ぼす因子の研究.....	20
第1節 タペンタドール血清中濃度測定法の確立.....	20
1. 目的.....	20
2. 実験方法.....	20
2.1. タペンタドール標準血清の調製.....	20
2.2. 抽出方法.....	20
2.3. HPLC 装置および測定条件.....	20
2.4. HPLC-ECD を使用したタペンタドール血清中濃度測定法の評価.....	21
3. 結果.....	21
3.1. 分離および検量線.....	21
3.2. 測定方法の精度.....	23

4. 考察	24
5. 小括	24
第2節 タペンタドール経口投与時の薬物動態へ影響を及ぼす因子の研究	25
1. 目的	25
2. 方法	26
2.1. 調査対象	26
2.2. 除外基準	26
2.3. タペンタドール血清中濃度の測定時期と測定方法	26
2.4. 薬物動態パラメータの推定	27
2.5. 薬物動態へ影響を及ぼす因子の検討	27
2.6. タペンタドール血清中濃度曲線作成および AUC の比較	28
2.7. 倫理的配慮	28
3. 結果	28
3.1. 患者背景	28
3.2. タペンタドール血清中濃度および薬物動態パラメータの推定	30
3.3. タペンタドールの薬物動態へ影響を及ぼす因子の検討	32
4. 考察	36
5. 小括	37
総括	38
参考文献	40
学位論文目録	42
謝辞	43

略語表

WHO	World Health Organization
QOL	Quality of Life
M-6-G	morphine-6-glucuronide
M1	O-desmethyl tramadol
EAPC	European Association for Palliative Care
ESMO	European Society for Medical Oncology
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
EC ₅₀	Half maximal effective concentration
E _{max}	Maximum effect
NRS	Numerical Rating Scale
AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
BUN	Blood urea nitrogen
Scr	serum creatinine
HPLC-FL	High Performance Liquid Chromatography spectrofluorimetric detection
LC-MS / MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry
ECD	Electrochemical Detector
CL/F	Apparent Clearance
Vd/F	Apparent Volume of distribution
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
PS	performance status
Alb	albumin

序論

2018年厚生労働省人口動態統計において、がんによる死亡数は日本人の死因の第1位で増加の一途をたどっており、その割合は全死亡の30%程度を占める¹⁾。また、がん医療における早期診断と治療の進歩により5年生存率は60%程度まで改善した²⁾。がんを抱えながら治療を続ける患者が増えたことにより、がん患者が苦痛と向き合う期間が長期化している。がん医療では診断と治療が重要だが、がん患者が抱える様々な苦しみの緩和も軽視してはならない。2007年に施行されたがん対策推進基本法第1期計画の第十六条「がん患者の療養生活の質の維持向上」において「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること」と記載されている。疼痛は進行がん患者の75%が経験する³⁾といわれている。また、がん患者の30%が1カ所、39%が2カ所、残りの31%が3カ所以上の部位に痛みを抱える⁴⁾とする報告もあり、多くのがん患者が抱える複雑な疼痛を積極的に治療する必要がある。

世界保健機関 (World Health Organization: WHO) 方式がん疼痛治療法では、痛みに応じた段階的な薬剤の選択を推奨しており、軽度から中等度の痛みに対してオピオイドの使用開始を推奨している⁵⁾。WHO方式がん疼痛治療法が発表された1986年当時に本邦でがん疼痛治療に使用可能なオピオイド鎮痛薬はモルヒネのみであったが、現在までにブプレノルフィン、オキシコドン、フェンタニル、さらにトラマドール、メサドン、タペンタドール、ヒドロモルフォンなどが加わっている。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 μ オピオイド受容体に起因した副作用がQuality of Life (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。例えば、トラマドールは弱い μ オピオイド受容体作動作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により鎮痛効果を示すため便秘の発現が少ないが、セロトニン症候群の発症に注意が必要である⁶⁾。多くのオピオイドは肝臓で代謝されるため、肝機能障害時には薬物の蓄積を考慮した副作用のモニタリングや投与量の減量が必要である。モルヒネは肝代謝型薬物であるが、腎機能低下患者へ使用する際は活性代謝物 morphine-6-glucuronide (M-6-G) が体内に蓄積することにより鎮静、傾眠が強く発生する可能性がある。トラマドールは肝臓で代謝され主に活性代謝物 O-desmethyl tramadol (M1) に変換され作用を発揮するが、腎機能障害時には M1 濃度が上昇するため副作用の発現に注意を要する。

本研究の対象であるタペンタドールを有効成分とする製剤の臨床試験は1998年5月に開始され、米国、欧州などで経口速放製剤および経口徐放製剤が承認されている。経口徐放製剤は2010年7月にメキシコ

で承認された以降、2017年5月時点までに55か国で承認されている。本邦では2014年5月に中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対して承認された^{7,8)}。タペンタドールは第Ⅲ相臨床試験においてがん疼痛に対してモルヒネやオキシコドンに劣らない有効性を有し、便秘や悪心など副作用の発現割合が低いことが認められた^{9,10)}。また、経口投与されたタペンタドールは消化管からほぼ完全に吸収され、主に肝臓におけるグルクロン酸抱合による代謝を受け、約97%が非活性代謝物、約3%が未変化体として尿中に排泄される¹¹⁾ことから、腎機能低下による全身クリアランスへの影響は少なく、肝機能低下により全身クリアランスが低下すると考えられる (Table1)。

Table 1 Pharmacokinetic parameters and metabolites of opioids

Opioids	Major metabolic pathway	Major metabolite (pharmacological activity)	F (%)	Ae (%)	CL (mL/min)	Vd (L)	fuB (%)
tapentadol	glucuronidation	tapentadol-O-glucuronide(-)	32	3	1,531 -1,603	471 -540	19.3 -20.7
morphine	glucuronidation	M-6-G (+) M-3-G (-)	22.4	8-10	1,750	198	35
oxycodone	CYP3A4 CYP2D6	noroxycodone (-) oxymorphone (+)	60	5.5-19	757	180	45-46
fentanyl	CYP3A4	norfentanyl(-)	-	10	767	420	84.4
hydromorphone	glucuronidation	H-3-G (-)	24	8	1,960	145	8-27

F: Bioavailability, Ae: Fraction of the dose excreted unchanged in urine, CL: Clearance, Vd: Volume of distribution, fuB: Unbound fraction of drug in blood
Pharmacokinetic parameters were based on each interview form, Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 13th edition and DRUGDEX IBM Micromedex.

しかし、タペンタドールの臨床試験が開始されたのは1998年5月と比較的最近であり、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づけは定まっていない。2018年に改訂されたWHO方式がん疼痛治療法 (WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents) において、タペンタドールの臨床的位置づけを示した記述はない。また、European Association for Palliative Care (EAPC)¹²⁾およびEuropean Society for Medical Oncology (ESMO)¹³⁾など、海外のがん疼痛ガイドラインにもタペンタドールの記述はない。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁴⁾の臨床ガイドラインでは、タペンタドールの副作用、薬物動態の特徴について記述があるが、がん疼痛に対するデータが限られているため、より多くの臨床試験が必要と記載されている。

本研究を開始した 2015 年当時に PubMed (National Library of Medicine) を用いて検索式“ Clinical Trial ” and “ tapentadol ”で検索した結果は 52 件であり、“ morphine ” 7,246 件、“ oxycodone ” 589 件、“ fentanyl ” 6,677 件、“ hydromorphone ” 335 件、“ methadone ” 1,394 件に比べて少なかった。さらに、本邦の適応症と異なり、海外では中等度から高度の慢性疼痛の治療薬として汎用されているため、副作用や薬物動態に関するデータの多くは、調査対象が海外健常人や非がん患者であることや本邦の承認と異なる速放製剤を用いているなど、人種、疾患、製剤上の特徴が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た。

第1章 オピオイドスイッチング時のタペンタドールの副作用に関する研究

1. 目的

モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどオピオイドによる鎮痛作用は、主に μ オピオイド受容体を介して発現する。 μ オピオイド受容体を介した鎮痛作用は、脊髄における感覚神経による痛覚伝達の抑制や視床、大脳皮質知覚領域などの脳内痛覚情報伝導経路の興奮抑制といった上行性痛覚情報伝達の抑制に加え、延髄-脊髄下行性ノルアドレナリンおよびセロトニン神経からなる下行性抑制系の賦活化などの機序で発揮される。また、 μ オピオイド受容体は、中枢神経系作用として情動制御作用、呼吸抑制作用（延髄呼吸中枢の直接抑制作用）、鎮咳作用（孤束核咳中枢への知覚入力抑制）、催吐作用（延髄化学受容器引き金帯への直接作用）、末梢神経系への作用として消化管運動抑制作用（腸管膜神経叢でアセチルコリン遊離抑制）などが知られている¹⁵⁾。

タペンタドールはモルヒネやオキシコドンなど他のオピオイドと同様に、 μ オピオイド受容体に結合して鎮痛効果を発揮するが、 $[^{35}\text{S}] \text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合評価系における50%効果濃度（Half maximal effective concentration: EC_{50} ）は3100 nMと大きく（モルヒネ： $\text{EC}_{50}=130 \text{ nM}$ ）最大反応（maximum effect: E_{max} ）も26%と低く（モルヒネ： $\text{E}_{\text{max}}=96\%$ ）、 μ オピオイド受容体作動活性は弱い¹⁶⁾。しかし、延髄-脊髄下行性ノルアドレナリンおよびセロトニン神経において、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つことで鎮痛効果を発揮する（Figure1）ため、タペンタドールは他の強オピオイドと同等の鎮痛効果を持ちながらも、オピオイド受容体に関連した副作用発現が少ない薬剤とされる。

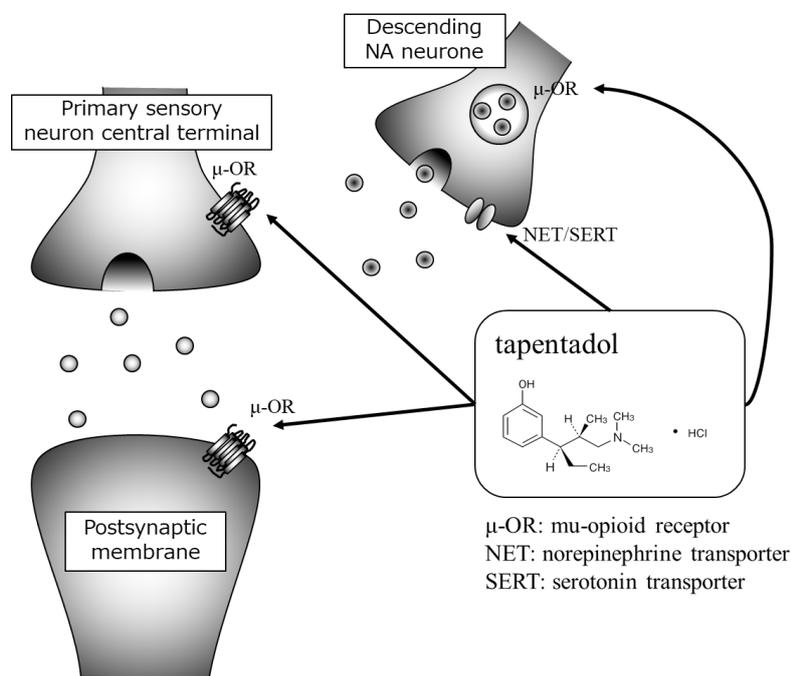


Figure 1 Pharmacological properties of tapentadol

実際にタペンタドールはオキシコドンやモルヒネに比べて、同等の鎮痛効果を有しながら、嘔気や便秘など副作用の発現割合が低いことが臨床試験で認められている^{9,10)}。しかし、これまで報告された副作用や薬物動態のデータの多くは人種、疾患、製剤上の特徴が本邦の使用条件と異なることから、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臨床データが不足している。WHO方式がん疼痛治療法は、痛みに合わせて強オピオイドを増量しても鎮痛効果が上がらない場合や副作用に難渋する場合は、他のオピオイドへの切り替え（オピオイドスイッチング）が有効としている。副作用に難渋する患者に対して、副作用の少ないタペンタドールへのオピオイドスイッチングは有用と考えられるが、既報の試験デザインはいずれも対応のない症例比較研究であり、オピオイドスイッチング前後の副作用を比較した対応のある前後比較研究の臨床報告はない。タペンタドールにオピオイドスイッチングする際の実臨床に即した副作用の比較研究が必要である（Figure 2）。そこで、本研究ではタペンタドールに他オピオイドからオピオイドスイッチングした事例を後方視的に調査して、スイッチング前後の副作用を比較した。さらに、スイッチング前後の鎮痛効果についても評価した。

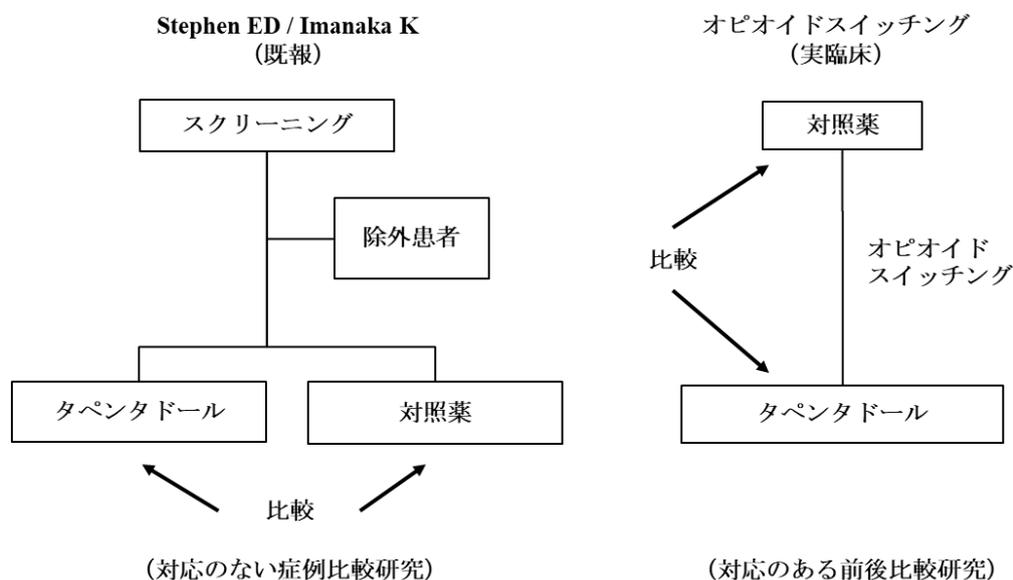


Figure 2 タペンタドールと他オピオイドの副作用の比較

2. 方法

2.1. 調査対象

2014年9月から2016年5月に北里大学病院でタペンタドール塩酸塩徐放錠（タペンタ錠[®]、ヤンセンファーマ株式会社）へオピオイドスイッチングした外来患者を対象とした。

2.2. 除外基準

対象患者のうち、以下の条件に該当する患者は対象から除外した。

- 1) タペンタドールにスイッチング後も他オピオイドを併用した患者
- 2) 副作用・鎮痛効果を評価できない患者

2.3. 調査項目

北里大学病院の診療情報システムより、患者背景として性別、年齢、体重、主病名、併用薬、BUN、Scr、AST、ALTを調査した。オピオイド使用状況および症状として、タペンタドール導入前の先行オピオイドおよび1日投与量、スイッチング目的、スイッチング後のタペンタドール1日投与量、スイッチング前後の疼痛、診察記事に記載された副作用（嘔気、便秘、眠気）を後方視的に調査した。疼痛評価は、Numerical Rating Scale (NRS:0から10までの11段階の数字を用いて患者自身に痛みレベルを示す¹⁵⁾)を用いた。

2.4. スイッチング前後の副作用の比較

- 1) スイッチング前とスイッチング後初回評価時（スイッチング3～14日後）の副作用の比較

スイッチング前および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た。また、先行オピオイドの種類別に分類して、同様に比較した。スイッチング前後のオピオイド1日投与量はImanaka Kら⁹⁾の換算比（経口モルヒネ：経口オキシコドン：フェンタニル貼付：経口タペンタドール=3：2：0.03：10）に基づき、経口モルヒネ量に換算して算出した。先行オピオイド1日投与量に対するスイッチング後のオピオイド1日投与量の比率（投与量換算比）を算出し、スイッチング前後のオピオイド1日投与量の変化を評価した。

2) スイッチング前と安定時（スイッチング 21～32 日後）の副作用の比較

スイッチング前および安定時における疼痛状況および副作用について、前述の 1) スイッチング前とスイッチング後初回評価時と同様に評価した。

2.5. 倫理的配慮

本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認（審査番号：B17-064）を得て、個人情報に十分配慮し実施した。

3. 結果

3.1. 患者背景

対象患者は、10 名（男性 3 名、女性 7 名）、年齢 [中央値（範囲）] は 55（43～67）才であった。主病名は、肺がん 2 名、大腸がん 3 名、子宮頸がん 1 名、卵巣がん 1 名、胆管がん 1 名、乳がん 1 名、膵管内乳頭粘液性腺がん 1 名であった。血清クレアチニン値が施設基準値（男性；0.65-1.07 mg/dL、女性；0.46-0.79 mg/dL）を超える患者が 3 名いたが、タペンタドールの尿中未変化体排泄率は約 3%であることから、腎機能低下が副作用発症に影響を及ぼす可能性はないと判断して調査対象に含めた。また、AST（施設基準値：13-30 U/L）、ALT（施設基準値：男性；10-42 U/L、女性；7-23 U/L）が共に施設基準値を超える患者が 1 名いたが、施設基準値上限の 2 倍未満であるため副作用発症に影響を及ぼす可能性はないと判断して調査対象に含めた（Table 2）。

スイッチング前に使用していた先行オピオイドは、オキシコドン徐放錠 8 名、フェンタニル貼付剤 2 名であった。タペンタドールにオピオイドスイッチングした目的は、疼痛改善 5 例、嘔気改善 1 例、便秘改善 1 例、眠気改善 5 例、不明 2 例であった。スイッチング後の疼痛が増悪した 3 例は 1 回目の診察でタペンタドールを中止し、オキシコドン徐放錠へスイッチングした。疼痛評価が不変だった 2 例は、その後タイトレーションにより疼痛評価が改善となった。疼痛が改善した 5 例のうち 2 例は 1 回目の診察で減量した（Table 3）。

Table 2 Demographic characteristics and diagnosis

case	gender	age	weight (kg)	main diagnosis	concomitant medications	BUN (mg/dL)	Scr (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)
1	M	49	83.9	colorectal cancer	pregabalin, mirtazapine	20.1	0.79	18	15
2	M	61	45.0	lung cancer(squamous cell cancer)	acetaminophen, pregabalin, celecoxib, prochlorperazine	15.5	0.88	12	9
3	F	55	52.3	cervical cancer	pregabalin, acetaminophen, prochlorperazine, senoside, magnesium oxide, lubiprostone	14.4	1.08	11	9
4	F	67	47.2	ovarian cancer(intrapevic recurrent cancer, rectal invasion, ischiadic nerve invasion)	etodolac, pregabalin, prochlorperazine, magnesium oxide, lubiprostone	20.2	0.98	18	7
5	M	62	47.4	rectal cancer, liver metastases		10.5	0.63	20	15
6	F	44	-	middle bile duct cancer	pregabalin, celecoxib	9.0	0.56	24	23
7	F	67	62.6	rectal cancer	D-sorbitol	76.4	11.90	16	11
8	F	49	66.4	the papilla mucous gland cancer in the pancreatic duct	pregabalin	8.3	0.52	70	51
9	F	55	60.6	primary lung cancer, metastatic brain tumor	roxoprofen, mirtazapine, prochlorperazine, magnesium oxide	10.0	0.63	19	11
10	F	43	63.8	right breast cancer	celecoxib, pregabalin, magnesium oxide	10.0	0.50	8	6
median	M:3	55	60.6			12.5	0.71	18	11
maximum	F:7	67	63.9			76.4	11.9	70	51
minimum		43	45.0			8.3	0.50	8	6

M: Male, F: Female, BUN: Blood urea nitrogen, Scr: Serum creatinine, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase

Table 3 Daily dose of previous opioids and tapentadol at evaluation for the first time after switching and steady state

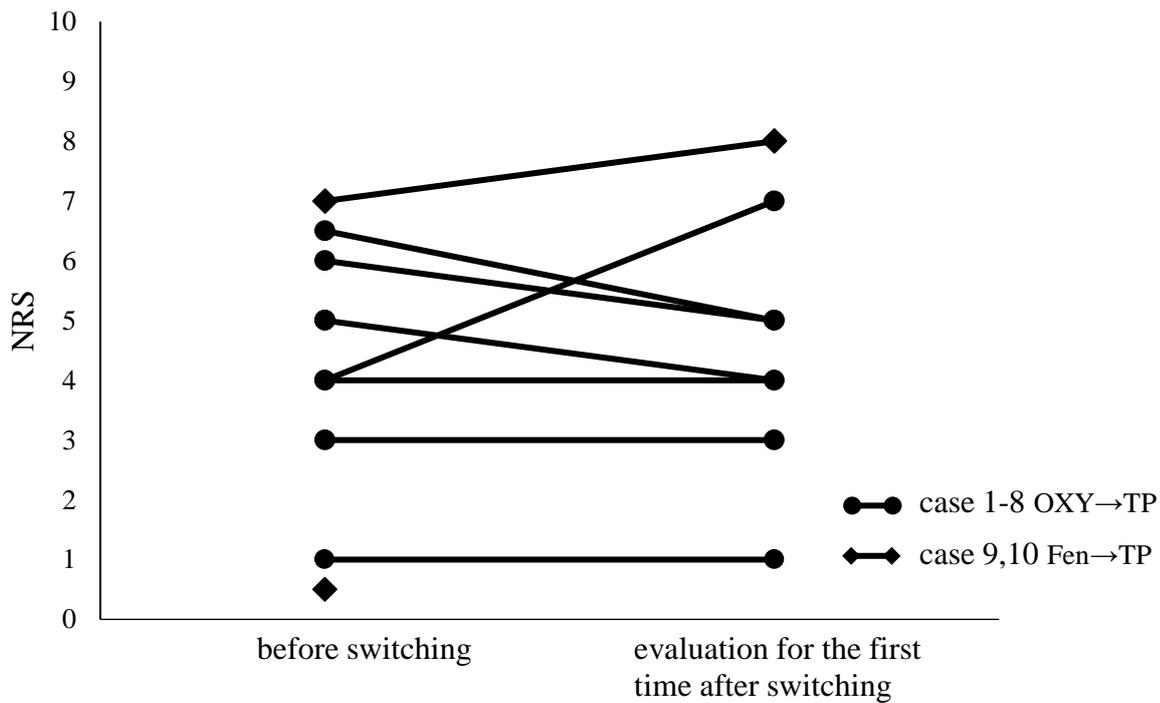
case	previous opioids		object of switching	TP at evaluation for the first time after switching			TP at steady state		
	opioids	daily dose		TP daily dose	ratio	assessment of pain control (consultation day)	TP daily dose	ratio	assessment of pain control (consultation day)
1	oxycodone CR	20mg	pain	100mg	1.0	improved (day7)	150mg	1.5	improved (day21)
2	oxycodone CR	120mg	pain sleepiness	600mg	1.0	worse (day7)	day7 opioid switching to oxycodone because of pain		
3	oxycodone CR	60mg	sleepiness constipation	400mg	1.3	improved (day3)	250mg	0.8	improved (day28)
4	oxycodone CR	10mg	pain sleepiness	100mg	2.0	improved (day4)	100mg	2.0	improved (day32)
5	oxycodone CR	40mg	pain sleepiness	200mg	1.0	no change (day6)	250mg	1.3	improved (day27)
6	oxycodone CR	20mg	missing	100mg	1.0	improved (day14)	50mg	0.5	improved (day28)
7	oxycodone CR	10mg	missing	50mg	1.0	worse (day14)	day14 opioid switching to oxycodone because of pain		
8	oxycodone CR	20mg	nausea	250mg	2.5	improved (day7)	400mg	4.0	improved (day28)
9	fentanyl patch (daily)	1mg	sleepiness	100mg	1.0	no change (day7)	150mg	1.5	improved (day31)
10	fentanyl patch (daily)	2mg	pain	200mg	1.0	worse (day4)	day7 opioid switching to oxycodone because of pain		

Ten patients(case1-10) were switched previous opioids to tapentadol, three patients(case2,7,10) discontinued tapentadol at evaluation for the first time after opioid switching for uncontrolled pain. Seven patients(case 1,3,4,5,6,8,9) were continued tapentadol and they had adequate pain and acceptable adverse effects at steady state. TP: tapentadol

3.2. スイッチング前後の副作用の比較

1) スイッチング前とスイッチング後初回評価時の副作用の比較

スイッチング前とスイッチング後初回評価時の副作用の比較は全 10 例について評価した。先行オピオイドごとの副作用の比較はオキシコドン徐放錠 8 例について評価した。スイッチング前および初回評価時 (n=10) の疼痛 [NRS ; 中央値 (範囲)] は 4.5 (0.5-7.0) および 4.5 (0.5-8.0) 、先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった症例 1-8 (n=8) では、4.5 (1.0-6.5) および 4.0 (1.0-7.0) であり、いずれもスイッチング前後で同等の鎮痛効果が得られた (Figure 3) 。全 10 症例のオピオイド 1 日投与量 [モルヒネ換算 ; 中央値 (範囲)] は、30 mg (15-180 mg) /日および 45 mg (15-180 mg) /日、比率は 1.0 (1.0-2.5) 、先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった 8 症例は、30 mg (15-180 mg) /日および 45 mg (15-180 mg) /日、比率は 1.0 (1.0-2.0) であり、いずれも初回評価時の 1 日投与量はスイッチング前と同等であった (Figure 4) 。スイッチング前に副作用が発生した症例のうち、初回評価時に改善と評価された症例は嘔気 2 例中 2 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 7 例中 4 例であった。一方、発症は嘔気 2 例、便秘 1 例であった。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった 8 症例では、嘔気 1 例中 1 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 5 例中 3 例が改善され、発症は嘔気 2 例であった (Table 4) 。

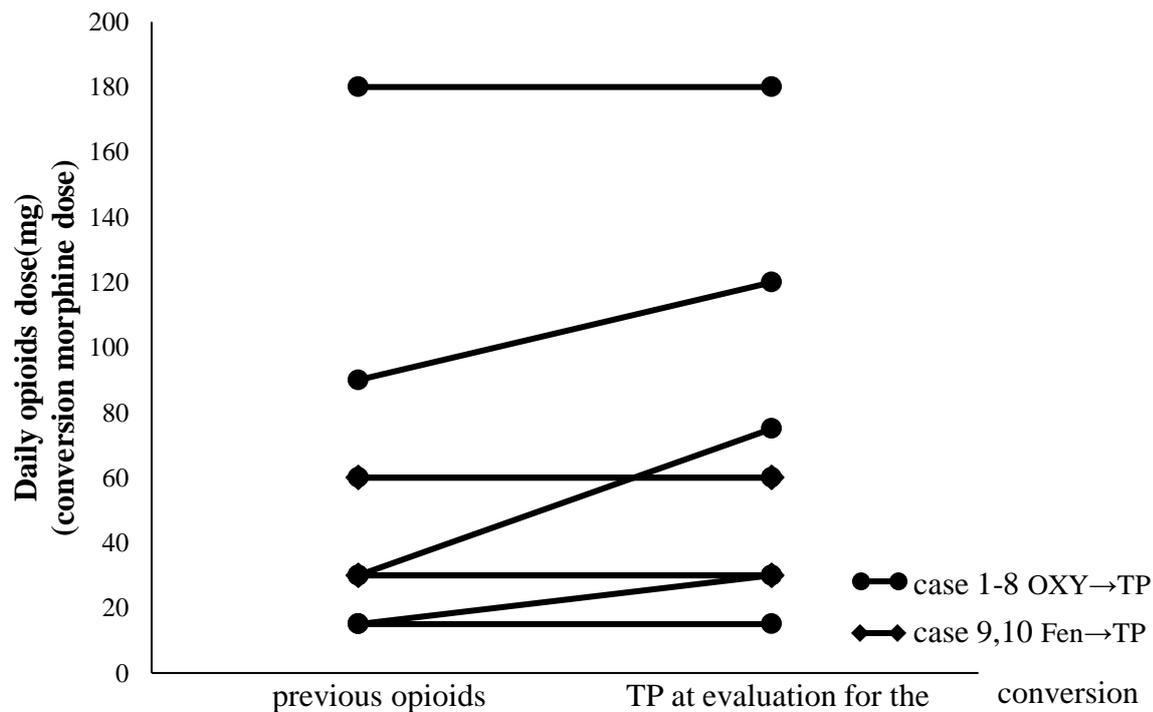


case 1-10 n=10	4.5 (0.5-7.0)	4.5 (0.5-8.0)
median (range)		
case 1-8 n=8	4.5 (1.0-6.5)	4.0 (1.0-7.0)
median (range)		

Figure 3 Pain intensity (NRS)

In case 1-10, the median (range) pain intensity was 4.5 (0.5-7.0) before opioid switching and 4.5 (0.5-8.0) at evaluation for the first time after opioid switching.

In case 1-8, the median (range) pain intensity in the eight patients who had been administered oxycodone before switching was 4.5 (1.0-6.5) before opioid switching and 4.0 (1.0-7.0) at evaluation for the first time after opioid switching. OXY: oxycodone, TP: tapentadol, Fen: fentanyl



	previous opioids	TP at evaluation for the first time after switching	conversion ratio
case 1-10 n=10 median (range)	30 mg (15-180 mg)	45 mg (15-180 mg)	1.0
case 1-8 n=8 median (range)	30 mg (15-180 mg)	45 mg (15-180 mg)	1.0

Figure 4 The ratio of previous opioids to tapentadol at evaluation for the first time after opioid switching.

In case 1-10, the conversion ratio of the previously administered opioids to tapentadol was 1.0 at evaluation for the first time after opioid switching.

In case 1-8, the conversion ratio of the previously administered opioids to tapentadol in the eight patients who had been administered oxycodone before switching was 1.0 at evaluation for the first time after opioid switching. OXY: oxycodone, TP: tapentadol, Fen: fentanyl

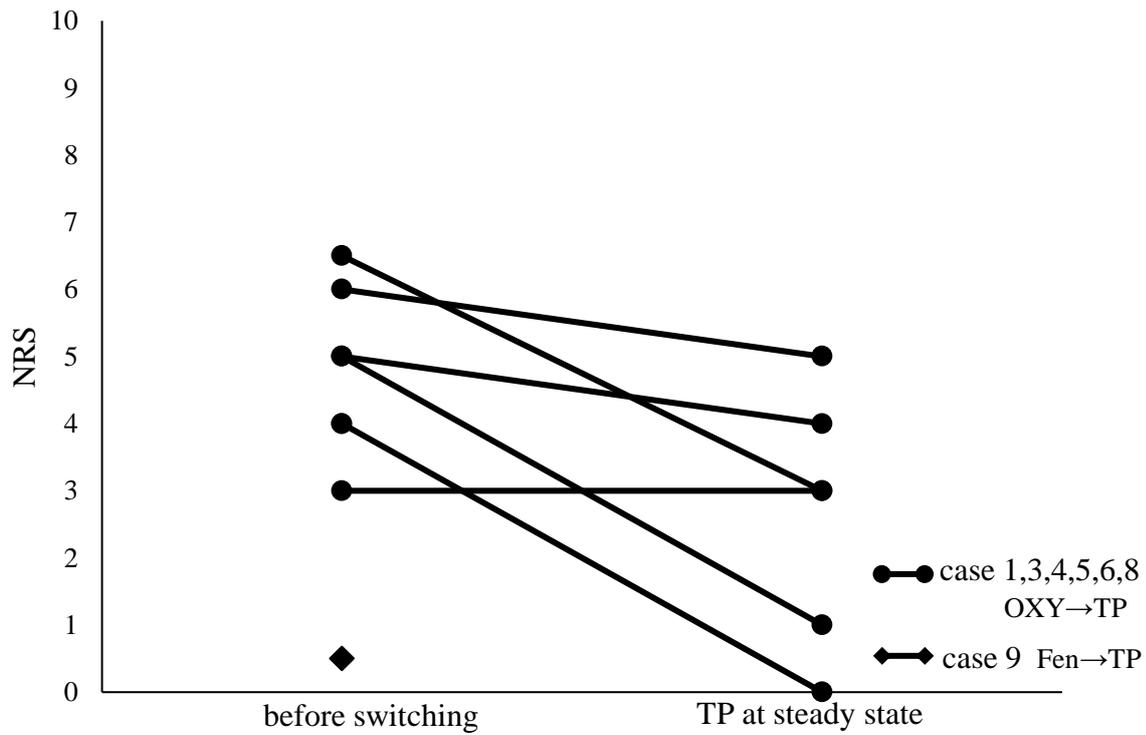
Table 4 Assessment of adverse events described by clinical record at before switching and evaluation for first time after switching

case	before switching				evaluation for the first time after switching		
	previous opioids	nausea	constipation	sleepiness	nausea	constipation	sleepiness
1	oxycodone CR	none	none	none	no change	improved	no change
2	oxycodone CR	none	onset	onset	no change	no change	no change
3	oxycodone CR	none	onset	onset	no change	improved	improved
4	oxycodone CR	none	none	onset	onset	no change	improved
5	oxycodone CR	none	none	onset	no change	no change	no change
6	oxycodone CR	none	none	onset	onset	no change	improved
7	oxycodone CR	none	none	none	no change	no change	no change
8	oxycodone CR	onset	none	none	improved	no change	no change
9	fentanyl patch (daily)	none	none	onset	no change	no change	improved
10	fentanyl patch (daily)	onset	none	onset	improved	onset	no change
case 1-10	onset	2	2	7	improved	2	4
case 1-8 (OXY→TP)	onset	1	2	5	improved	1	3

OXY: oxycodone, TP: tapentadol

2) スイッチング前と安定時の副作用の比較

スイッチング前と安定時の副作用の比較は、初回評価後に他オピオイドへスイッチングした3例を除いた7例について評価した。先行オピオイドごとの比較では、オキシコドン徐放錠6例について評価した。初回評価後に他オピオイドへスイッチングした3例を除いた7例のスイッチング前および安定時 (n=7) の疼痛は5.0(0.5-6.5) および3.0(0-5.0)、先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった症例 (n=6) では、5.0(3.0-6.5) および3.0(0-5.0) であった (Figure 5)。7例のオピオイド1日投与量は、30 mg (15-90 mg)/日および45 mg (15-120 mg)/日、比率は1.5 (0.5-4.0)、先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった6症例では、30 mg (15-90 mg)/日および60 mg (15-120 mg)/日、比率は1.4 (0.5-2.0) であった。いずれもスイッチング後にタイトレーションされて、スイッチング前よりオピオイド1日投与量が増加していた (Figure 6)。スイッチング前に副作用が発生した症例のうち、安定時に改善と評価された症例は嘔気1例中1例、便秘1例中1例、眠気5例中5例でありすべての症状が改善した。一方、嘔気2例、便秘1例の発症があった。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠の6症例においても、嘔気1例中1例、便秘1例中1例、眠気4例中4例とすべての症状が改善したが、嘔気1例、便秘1例の発症があった (Table 5)。

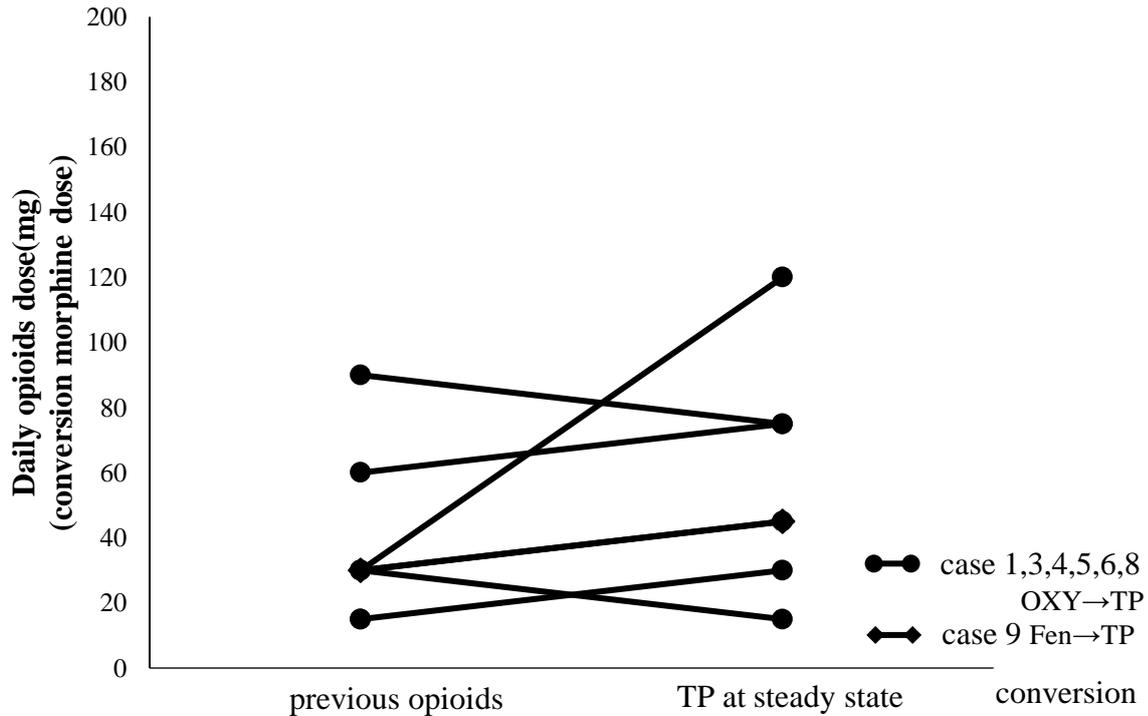


case 1,3,4,5,6,8,9 n=7 5.0 (0.5-6.5) 3.0 (0-5.0)
 median (range)
 case 1,3,4,5,6,8 n=6 5.0 (3.0-6.5) 3.0 (0-5.0)
 median (range)

Figure 5 Pain intensity (NRS)

In case 1,3,4,5,6,8,9, the median (range) pain intensity in the seven patients excluding the three patients who discontinued tapentadol was 5.0 (0.5-6.5) before opioid switching and 3.0 (0-5.0) at the steady state.

In case 1,3,4,5,6,8 the median (range) pain intensity in the six patients who had been administered oxycodone before switching was 5.0 (3.0-6.5) before opioid switching and 3.0 (0-5.0) at the steady state. OXY: oxycodone, TP: tapentadol, Fen: fentanyl



	previous opioids	TP at steady state	conversion ratio
case 1,3,4,5,6,8,9 n=7 median (range)	30 mg (15-90 mg)	45 mg (15-120 mg)	1.5
case 1,3,4,5,6,8 n=6 median (range)	30 mg (15-90 mg)	60 mg (15-120 mg)	1.4

Figure 6 The ratio of previous opioids to tapentadol at evaluation for the steady state.

In case 1,3,4,5,6,8,9 the conversion ratio of the previously administered opioids to tapentadol was 1.5 at the steady state.

In case 1,3,4,5,6,8 the conversion ratio of the previously administered opioids to tapentadol in the six patients who had been administered oxycodone before switching was 1.4 at the steady state. OXY: oxycodone, TP: tapentadol, Fen: fentanyl

Table 5 Assessment of adverse events described by clinical record at before switching and steady state

case	before switching				steady state			
	previous opioids	nausea	constipation	sleepiness	nausea	constipation	sleepiness	
1	oxycodone CR	none	none	none	no change	no change	no change	
3	oxycodone CR	none	onset	onset	no change	improved	improved	
4	oxycodone CR	none	none	onset	onset	no change	improved	
5	oxycodone CR	none	none	onset	no change	no change	improved	
6	oxycodone CR	none	none	onset	no change	no change	improved	
8	oxycodone CR	onset	none	none	improved	onset	no change	
9	fentanyl patch (daily)	none	none	onset	onset	no change	improved	
1,3,4,5,6,8,9	onset	1	1	5	improved	1	1	5
1,3,4,5,6,8 (OXY→TP)	onset	1	1	4	improved	1	1	4

OXY: oxycodone, TP: tapentadol

4. 考察

本研究はタペンタドールにオピオイドスイッチングした症例を対象として、スイッチング前後の副作用を比較した。スイッチング前に対する初回評価時のオピオイド 1 日投与量の比率は 1.0 で、疼痛 NRS は増悪することなくスイッチング前と同等の鎮痛効果が得られ、スイッチング前に副作用が発生した症例のうち、初回評価時に改善と評価された症例は嘔気 2 例中 2 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 7 例中 4 例であった。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった 8 症例の副作用は、嘔気 1 例中 1 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 5 例中 3 例であった。スイッチング前および安定時の疼痛では NRS が 2.0 低下し、疼痛改善が認められた。この時点でオピオイド 1 日投与量は 1.5 倍に増量されていたが、副作用は嘔気 1 例中 1 例、便秘 1 例中 1 例、眠気 5 例中 5 例とすべての症例で改善していた。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった症例の副作用は、嘔気 1 例中 1 例、便秘 1 例中 1 例、眠気 4 例中 4 例とすべて改善していた。

Imanaka K らは添付文書と同等の換算比（経口モルヒネ：経口オキシコドン：フェンタニル貼付：経口タペンタドール=3：2：0.03：10）でタペンタドールにオピオイドスイッチングしたところ、50 名中 42 名（84%）の患者で 1 週間以内に疼痛コントロールが得られたと報告⁹⁾している。WHO 方式がん疼痛治療法では、痛みに合わせて強オピオイドを増量しても鎮痛効果が上がらない場合や副作用に難渋する場合は、オピオイドスイッチングが有効としている。また、Stephen ED らの報告¹⁰⁾により、タペンタドールはオキシコドンと同等の鎮痛効果を有し、嘔気や便秘など消化器症状の副作用が少ないことが示されている。

本研究は、副作用に難渋する患者では、副作用の少ないタペンタドールにオピオイドスイッチングすることにより副作用が改善すると仮説を立てて研究を開始した。オピオイド 1 日投与量は Imanaka K らの換算比に基づき、経口モルヒネ量に換算して算出した。スイッチング前後の副作用の比較では、タペンタドールへのオピオイドスイッチングにより、オキシコドン徐放錠またはフェンタニル貼付剤使用時に発生した副作用の多くが改善しており、本研究の仮説に一致する結果となった。また、タイトレーションによりオピオイド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。

先行オピオイドがオキシコドン徐放錠である 6 症例に限ると、オキシコドン徐放錠で眠気が発症した 4 症例はタペンタドールにオピオイドスイッチングすることにより症状が改善した。さらにスイッチング前よりオピオイド 1 日投与量が増えた安定時においても眠気が増悪することがなかったことから、タペンタドールは眠気に有効であると考えた。一方、嘔気や便秘が生じていた症例でスイッチング後に症状

改善が認められたが、スイッチング後に発生した症例もあったことから、オピオイドスイッチングにより消化器症状の副作用が改善すると判断できなかった。

以上より、オキシコドン徐放錠またはフェンタニル貼付剤からタペンタドールにオピオイドスイッチングした全ての症例を対象とした結果では、嘔気、便秘、眠気が改善し、さらにタイトレーションをすることで疼痛および副作用が改善する可能性が示唆された。特に、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中に発生した眠気ががん疼痛治療の支障になる場合は、タペンタドールにオピオイドスイッチングすることで改善が期待できる。

5. 小括

オキシコドン徐放錠またはフェンタニル貼付剤からタペンタドール錠にオピオイドスイッチングした全 10 例において、スイッチング前に対する初回評価時のオピオイド 1 日投与量の比率は 1.0 で、疼痛 NRS は増悪することなくスイッチング前と同等の鎮痛効果が得られ、副作用は嘔気 2 例中 2 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 7 例中 4 例で改善が認められた。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった 8 例の副作用は、嘔気 1 例中 1 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 5 例中 3 例で改善が認められた。安定時は NRS が 2.0 低下し、疼痛改善が認められた。この時点でオピオイド 1 日投与量はスイッチング前の 1.5 倍に増量されていたが、副作用は嘔気 1 例中 1 例、便秘 1 例中 1 例、眠気 5 例中 5 例とすべての症例で改善していた。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった 6 例の副作用は、嘔気 1 例中 1 例、便秘 1 例中 1 例、眠気 4 例中 4 例とすべて改善していた。

オキシコドン徐放錠またはフェンタニル貼付剤からタペンタドールにオピオイドスイッチングした全ての症例を対象とした結果では、嘔気、便秘、眠気が改善し、さらにタイトレーションをすることで疼痛および副作用が改善する可能性が示唆された。特に、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、オキシコドン服用中に眠気ががん疼痛治療の支障になる場合は、タペンタドールにオピオイドスイッチングすることで改善が期待できる。

第2章 タペンタドール経口投与時の薬物動態へ影響を及ぼす因子の研究

第1節 タペンタドール血清中濃度測定法の確立

1. 目的

タペンタドール経口投与時の薬物動態へ影響を及ぼす因子を検討するためにタペンタドール血清中濃度を測定する必要がある。タペンタドール血清中濃度測定法として、High Performance Liquid Chromatography spectrofluorimetric detection (HPLC-FL)¹⁷⁾、Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)^{18,19)}を使用した方法が報告されているが、当院では装置がなく測定できなかった。そこで、分析装置が低価格かつ小型であり、当院で使用可能なHPLCと電気化学検出器 (Electrochemical Detector: ECD) を組み合わせた装置で血清中濃度を迅速かつ簡便に測定する方法を確立することとした。

2. 実験方法

2.1. タペンタドール標準血清の調製

標準物質はタペンタドール塩酸塩原末 (Lipomed AG, Switzerland, Lot 1665.1B1.1) を用いた。タペンタドール塩酸塩原末を蒸留水に溶解し、100 ng/mL、250 ng/mL、500 ng/mL、1000 ng/mL 水溶液を調製した。次に各濃度の水溶液をそれぞれ 100 μ L ずつ秤取し、精度管理用凍結ヒトプール血清コンセーラ「ニッスイ」(日水製薬) 900 μ L を添加して、最終的に 0 ng/mL、10 ng/mL、25 ng/mL、50 ng/mL、100 ng/mL のタペンタドール標準血清を調製した。

2.2. 抽出方法

タペンタドール標準血清 1.0 mL に 4 M 水酸化ナトリウム (関東化学、特級) 0.5 mL を加え、ジクロロメタン (関東化学、特級) /ジエチルエーテル (関東化学、特級) (1 : 1) 5 mL で振盪抽出後、3,000 rpm で10分間遠心分離後、上清を採取し、蒸発乾固した。乾燥した残渣に移動相 200 μ L を添加し測定用試料とした。

2.3. HPLC 装置および測定条件

HPLC 装置は、送液ポンプ PU-2080 Plus (日本分光)、オートサンプラー AS-2059 Plus (日本分光)、を用い、ECD は Coulochem III (エムシーメディカル)、電極にはアナリティカルセル Model 5010 (Nippon Dionex) を使用した。HPLC 用カラムは XTerra[®]RP18 (内径 5 μ m、内径 4.6 mm×50 mm、日本ウォーター

ズ) を用い、40℃に保持した。移動相に 10 mM Na₂HPO₄/CH₃CN (3 : 1) を用い、流速を 1.0 mL/min、試料注入量は 40 μL として測定した。ECD の電圧は第 1 電極 300 mV、第 2 電極 800 mV に設定した。データ解析は、ChromNAV 1.17 (日本分光) を用いた。

2.4. HPLC-ECD を使用したタペンタドール血清中濃度測定法の評価

1) 検量線の作成

10-100 ng/mL (10, 25, 50, 100 ng/mL) の範囲で作成したタペンタドール標準血清を HPLC-ECD で測定し、得られたクロマトグラム上でタペンタドールピーク面積を求め、検量線を作成した。

2) 測定方法の精度

日内再現性 (n=10) および日間再現性 (n=5) は高濃度 (100 ng/mL) および低濃度 (10 ng/mL) の試料を連続測定して検討した。

3. 結果

3.1. 分離および検量線

HPLC-ECD の電圧設定の検討において、最高のピーク値が得られた過電圧は 800 mV、ピークを得られる最低の過電圧は 300 mV であったことから、ECD の電圧は 300 から 800 mV の間に設定した。タペンタドールのピークは 4.7 分以内に検出され、血清中干渉物質から良好に分離された (Figure 7)。回収率は 81.6 % で、線形回帰分析により 10-100 ng/mL の範囲で作成した検量線は $y = 18,544x + 2,780.4$ 、相関係数 $r = 0.9998$ であり、原点付近を通る良好な直線性を示した (Figure 8)。

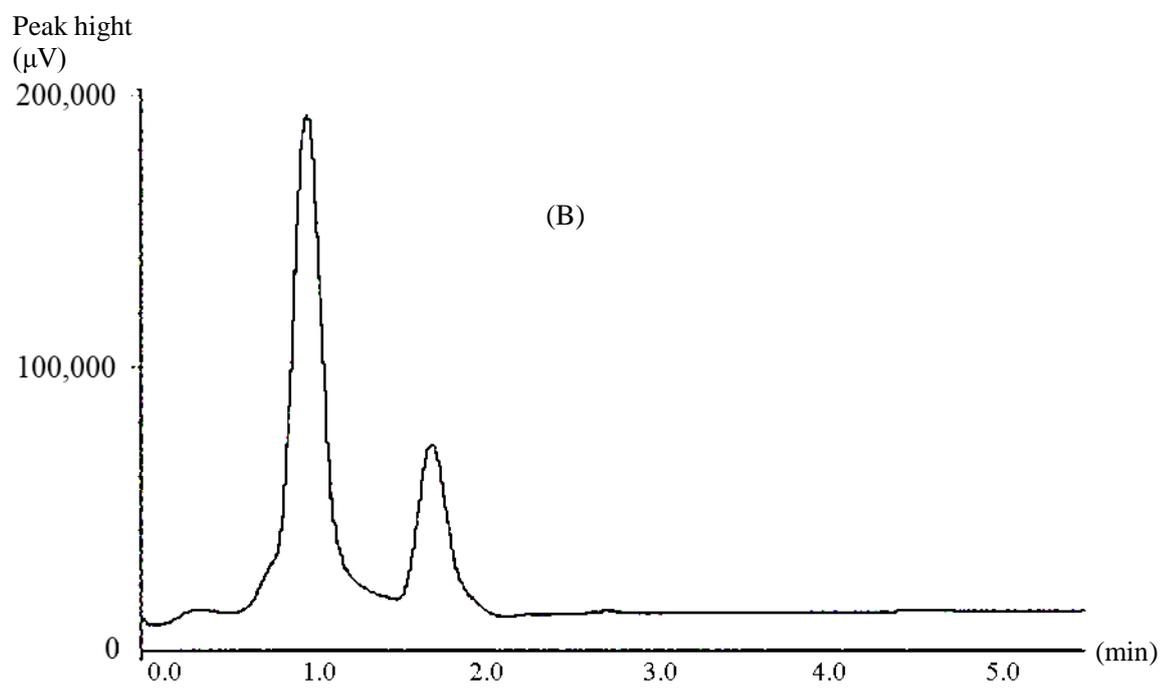
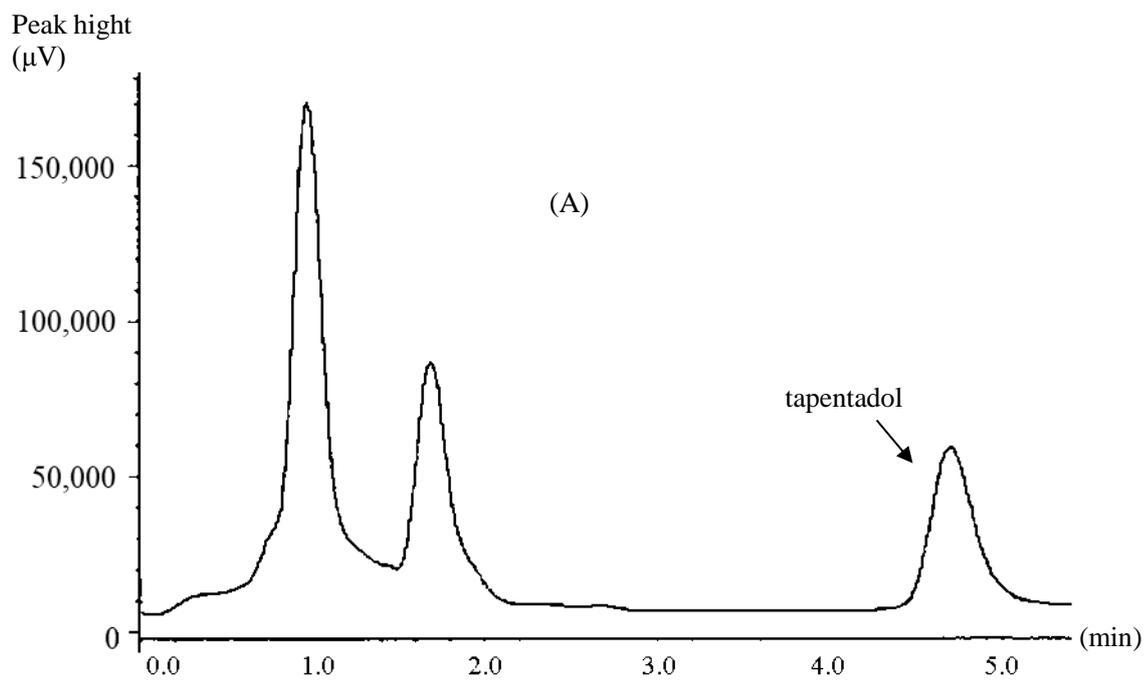


Figure 7 Chromatograms of tapentadol (A) and control (B) in human serum

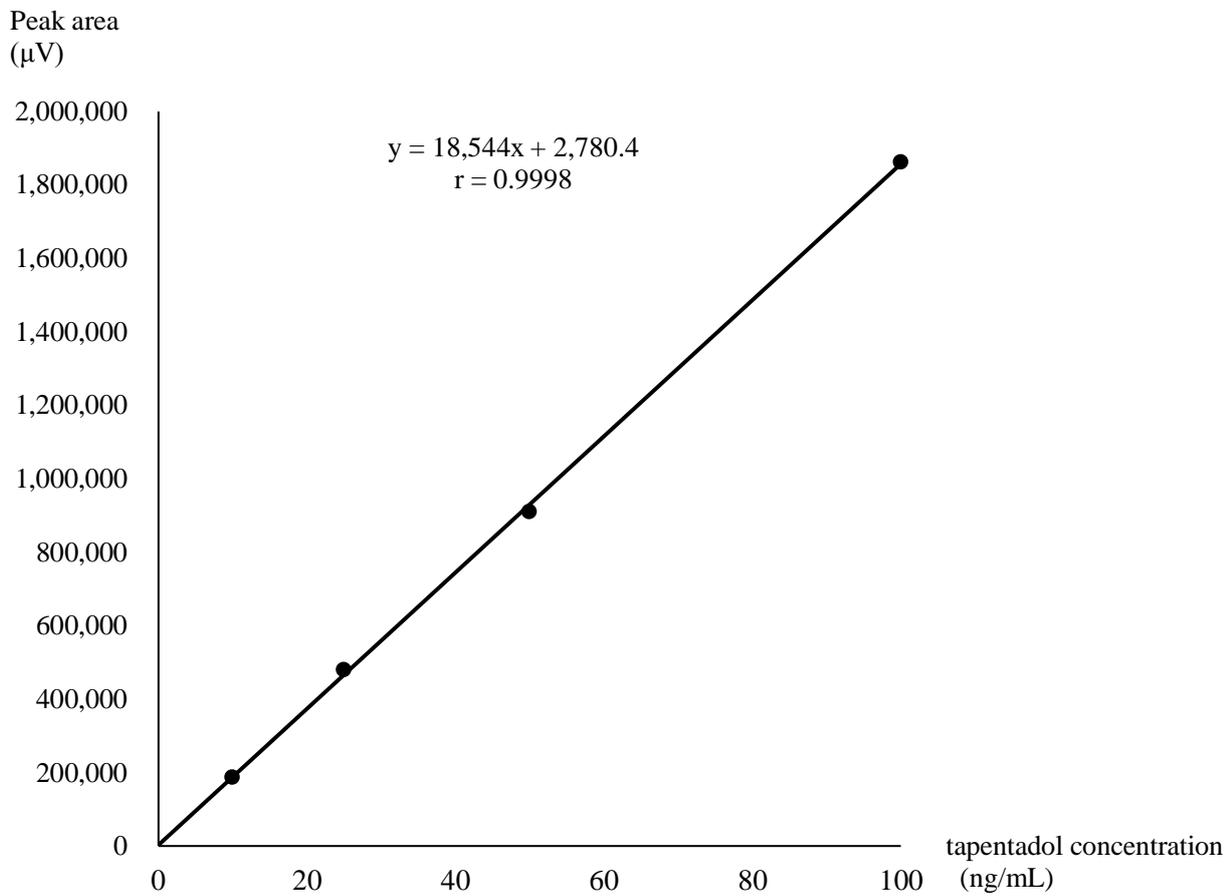


Figure 8 Calibration curve of tapentadol

3.2. 測定方法の精度

検出限界は1.0 ng/mLであった (S/N=3)。日内および日間の変動係数は<5.1%、<5.1%と良好だった (Table 6)。

Table 6 Reproducibility of the analyses

Concentration (ng/mL)	intra-day C.V.%(n=10)	inter-day C.V.%(n=5)
10	2.5	5.1
100	5.1	3.1

4. 考察

本研究は HPLC-ECD を使用して臨床で迅速かつ簡便にタペンタドール血清中濃度測定が可能な方法の確立を目的とした。HPLC-FL によるタペンタドールの検出限界は 0.3 ng/mL¹⁷⁾、LC-MS/MS による検出限界は 0.2 ng/mL¹⁸⁾と報告されている。本測定法の検出限界は 1.0 ng/mL であり、既存の測定法よりも感度が低かったが、タペンタドールインタビューフォームより、タペンタドール徐放錠 25mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの最低血清中濃度（平均値±S.D.）は 16.0±9.68 ng/mL であることから、臨床で血清中濃度を評価するには十分な感度であると考えた。本測定法は抽出方法が簡単で、ピーク検出時間は 4.7 分と短時間に測定できる有用な測定方法であるため本研究に用いることが可能と判断した。

5. 小括

本研究において確立した HPLC-ECD を使用したタペンタドール血清中濃度測定法のピーク検出時間は 4.7 分であり、検量線は原点付近を通る良好な直線性を示した。検出限界は 1.0 ng/mL と既報の測定法に比べると感度が低い、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であった。

HPLC-ECD を使用したタペンタドール血清中濃度測定法は抽出方法が簡便であり、タペンタドール血清中濃度を短時間に測定できる有用な測定法である。

第2節 タペンタドール経口投与時の薬物動態へ影響を及ぼす因子の研究

1. 目的

タペンタドールは主に肝臓におけるグルクロン酸抱合による代謝を受け、約97%が非活性代謝物として尿中に排泄される。また、尿中未変化体排泄率が約3%であるため、腎機能低下によるタペンタドールの全身クリアランスへの影響は少ないと考えられる¹¹⁾。タペンタドール経口クリアランスの共変量について、Xu XSら²⁰⁾は、性別、年齢、体重、人種、体脂肪、T-Bil、total protein、健康状態、creatinine clearanceと報告している。Huntjens DRら²¹⁾は、年齢、AST、糖尿病性神経障害の有無であると報告している。調査対象が海外健常人や非がん患者であることや速放製剤を用いた症例であるなど、人種、疾患、製剤上の特徴が本邦の使用条件と異なるが、彼らの報告を参照すると経口クリアランスの共変量にT-BilやASTが含まれることから、肝機能がタペンタドールに影響を及ぼす因子であると考えられる。一方、Zhang Lら²²⁾は日本人健常人およびがん患者を対象としてタペンタドールの母集団薬物動態解析を実施した結果、経口クリアランスに対する共変量は体重、年齢、Albであったと報告している（Table7）。肝機能低下患者でAlbは低下するが、低栄養、悪液質、急性感染症など肝機能以外の要因で変動することもある。このように、タペンタドールの薬物動態と肝機能の関係性を示す既報のデータは不十分であり、さらに検討が必要である。また、複数の因子から肝機能予備力を評価する標準的な方法として使用されるChild-Pugh scoreやALBI scoreがあるが、これらの指標を用いてタペンタドールの薬物動態に影響を及ぼす因子について評価した報告はない。本研究はタペンタドールの薬物動態へ影響を及ぼす因子を探索して、がん患者の病態に合わせて薬剤を選択および投与量設定することを目的とした。

Table 7 Previous reports on pharmacokinetic parameters and covariates of tapentadol

author	Xu XS ²⁰⁾	Huntjens DR ²¹⁾	Zhang L ²²⁾
investigational drug	tapentadol immediate release	tapentadol extended release	tapentadol extended release
race	Whites, Blacks, Hispanic-Latinos, Asians, Others	Whites, Blacks, Hispanic-Latinos, Asians, Others	Japanese
subject	Healthy subjects and patients with moderate to severe pain	Healthy subjects and patients with chronic pain	Healthy subjects and patients with cancer pain
n	1,827	2,276	353
software	NONMEM	NONMEM	NONMEM
CL/F (L/hr)	214	257	143
Vd/F (L)	1,170	1,862	1,270
covariate effects on CL/F	sex, age, weight, race, body fat, T-Bil, total protein, health status, creatinine clearance	Age, AST, health (painful diabetic neuropathy or not)	weight, age, Alb

2. 方法

2.1. 調査対象

2016年4月から2018年11月において、北里大学病院入院中にタペンタドール塩酸塩徐放錠（タペンタ錠®、ヤンセンファーマ株式会社）を使用したがん疼痛患者を対象とした。

2.2. 除外基準

対象患者のうち、以下の条件に該当する患者は対象から除外した。

- 1) 試験期間中に手術・神経ブロックなどの明らかに除痛を目的とする併用療法を実施する患者
- 2) 医師が研究参加は適切でないと判断した患者

2.3. タペンタドール血清中濃度の測定時期と測定方法

タペンタドールを服用開始後または用量変更後48時間以上経過し、血清中濃度が定常状態に達した患者において、服用直前、服用後5時間、服用後10時間の3点において採血を行った。タペンタドール血清中濃度測定は、第1節で確立したHPLC-ECDを使用した測定法を用いた。

2.4. 薬物動態パラメータの推定

薬物動態パラメータの算出には、Pheonix® WinNonlin™ (ver.7.0, Pharsight Corporation, CA, USA) を用いた。解析では、経口1次吸収モデル式を用いた。また、それぞれの症例において等誤差、比例誤差、および混合誤差の3つの誤差モデルを比較し、最適な誤差モデルを検討後、経口クリアランス (CL/F) および見かけの分布容積 (Vd/F) を推定した。吸収速度係数 k_a はZhang Lら²²⁾の報告をもとに 1.08 hr^{-1} に固定して解析を行った。

2.5. 薬物動態へ影響を及ぼす因子の検討

1) 相関分析

推定したCL/FあるいはVd/Fと年齢、体重、Alb、T-Bil、AST、estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) は連続変数、肝機能の指標としてChild-Pugh score^{23,24)}はカテゴリ変数、ALBI score²⁵⁾は連続変数として、相関分析を行った。eGFRは算出式 $eGFR = 194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ にて算出した。Child-Pugh分類は肝性脳症の有無、腹水の程度、T-Bil、Alb、PT-INRの5項目からTable 8に基づいて点数化し、その和よりAからCへ分類した。AからCへ進むにつれて肝障害の程度は強まる。ALBI scoreは算出式 $ALBI \text{ score} = 0.66 \times \log_{10} T\text{-Bil} (\mu\text{mol/L}) + (-0.085) \times \text{Alb} (\text{g/L})$ にて算出した。scoreが大きいほど肝機能予備力が低い。

Table 8 Child-Pugh score

factor	1 point	2 points	3 points
hepatic encephalopathy	none	mild to moderate	severe
ascites	absent	slight	moderate
T-Bil(mg/dL)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Alb(g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
prothronbin time / international normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Child-Pugh classification: A 5-6, B 7-9, C 10-15

2) 2群比較

相関分析で $p < 0.05$ であった因子について、CL/FあるいはVd/Fと2群比較を行った。統計学的検討には統計ソフトRcmdrPlugin.EZR²⁶⁾ (ver.1.35)を使用した。2群間比較は年齢で65才未満と65才以上、Albで3.5 g/dLを超える群と3.5 g/dL以下、Child-Pugh AとB、ALBI score -2.40以下と-2.40を超える群に群分け

し、Mann-Whitney U testを行った。統計学的有意水準は5%とした。年齢は65才以上を高年齢者²⁷⁾、Albは ≤ 3.5 g/dLを低栄養として、ALBI scoreは算出した範囲 (-1.17 ~ -3.61) を等分する値 (-2.40) で群分けした。

2.6. タペンタドール血清中濃度曲線作成および AUC の比較

2群比較の結果より、タペンタドールの薬物動態に影響を及ぼす因子で患者を2群に分けて、以下の式でタペンタドール血清中濃度曲線を描写した。

$$C_t = \frac{ka \cdot D}{2(ka - \frac{CL}{Vd}) \cdot Vd} \cdot (R \cdot e^{-\frac{CL}{Vd} \cdot t} - R' \cdot e^{-ka \cdot t}) \quad R = \frac{1}{1 - e^{-\frac{CL}{Vd} \cdot \tau}} \quad R' = \frac{1}{1 - e^{-ka \cdot \tau}}$$

クリアランスCLは2群比較で算出した各群のCL/F、Vdは薬物動態パラメータの推定で算出したVd/F、吸収速度係数 kaはZhang Lら²²⁾の報告をもとに 1.08 hr^{-1} 、投与量Dは1回25mg 経口内服、投与間隔 τ は12時間と設定した。タペンタドール血清中濃度曲線から線形台形法にて0から12時間後の血中濃度時間曲線下面積 $AUC_{0 \rightarrow 12} (\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL})$ を算出し、2群間で比較した。

2.7. 倫理的配慮

本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認(承認番号: B15-137) を得て、個人情報に十分配慮し実施した。対象患者には研究参加の前に説明を行い、文書にて同意を得た。

3. 結果

3.1. 患者背景

患者背景および臨床検査値をTable 9に示した。対象患者は17名 (男性11名、女性6名) であった。年齢 (中央値) は 63才、Alb (中央値) は 3.6 g/dL、Child-Pugh A12名、B5名、ALBI scoreは-2.40以下7名、-2.40を超える群は10名であった。

Table 9 Patient characteristics and laboratory data

case	age	sex	height (m)	weight (kg)	main diagnosis	TP dose (mg/day)	PS	Alb (g/dL)	T-Bil (mg/dL)	AST (U/L)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	Child-Pugh score	Child-Pugh classification	ALBI score
1	70	M	1.63	49.7	esophageal cancer	400	1	3.6	0.5	12	60	6	A	-2.44
2	62	M	1.56	46.5	pancreatic body cancer	100	1	4.1	0.7	13	88	5	A	-2.77
3	74	M	1.60	47.0	small cell lung cancer	400	2	4.9	0.4	40	58	5	A	-3.61
4	44	M	1.69	95.5	pancreatic head cancer	100	1	3.7	1.2	23	45	6	A	-2.28
5	77	F	1.50	37.7	gall cancer	300	4	2.1	0.5	26	42	7	B	-1.17
6	75	M	1.64	62.8	pancreatic cancer	50	1	2.6	1.7	166	57	9	B	-1.24
7	63	M	1.66	79.4	pancreatic body cancer	50	0	4.0	0.9	32	74	5	A	-2.62
8	77	M	1.67	52.1	pancreatic head cancer	50	2	3.6	10.9	165	88	8	B	-1.56
9	57	M	1.70	56.9	pancreatic tail cancer	50	0	4.0	1.2	15	68	5	A	-2.53
10	62	M	1.71	41.6	diffuse large B-cell lymphoma	100	3	3.0	0.2	12	116	6	A	-2.20
11	83	M	1.55	56.0	lung cancer(squamous cell carcinoma)	200	1	2.9	0.6	34	85	6	A	-1.80
12	40	M	1.72	55.2	pancreatic body cancer	250	0	4.0	1.0	28	98	5	A	-2.59
13	64	F	1.47	32.9	pancreatic head cancer	50	1	3.6	1.3	96	82	7	B	-2.17
14	53	F	1.53	38.6	pancreatic body cancer	100	0	4.6	0.3	24	63	6	A	-3.44
15	53	F	1.54	46.4	rectal cancer	250	2	2.8	0.5	55	90	6	A	-1.76
16	70	F	1.53	59.0	left ureteral cancer	150	2	3.1	0.5	23	36	6	A	-2.02
17	45	F	1.62	45.3	gallbladder neuroendocrine cancer	300	1	2.9	2.9	21	112	7	B	-2.00
median	63	M:11	1.62	49.7		100	1	3.6	0.7		74	6	A:12	-2.20
maximum	83	F: 6	1.72	95.5		400	4	4.9	10.9		116	9	B: 5	-1.17
minimum	40		1.47	32.9		50	0	2.1	0.2		36	5		-3.61

M: Male, F: Female, PS: performance status, Alb: albumin, T-Bil: total bilirubin, eGFR: estimated glomerular filtration rate
 TP: tapentadol

3.2. タペンタドール血清中濃度および薬物動態パラメータの推定

タペンタドール経口内服直前、服用後5時間、服用後10時間のタペンタドール血清中濃度を1回服用量で除した単位投与量当たりの血清中濃度推移をFigure 9に示した。薬物動態解析により症例ごとに算出した推定パラメータをTable 10に示す。

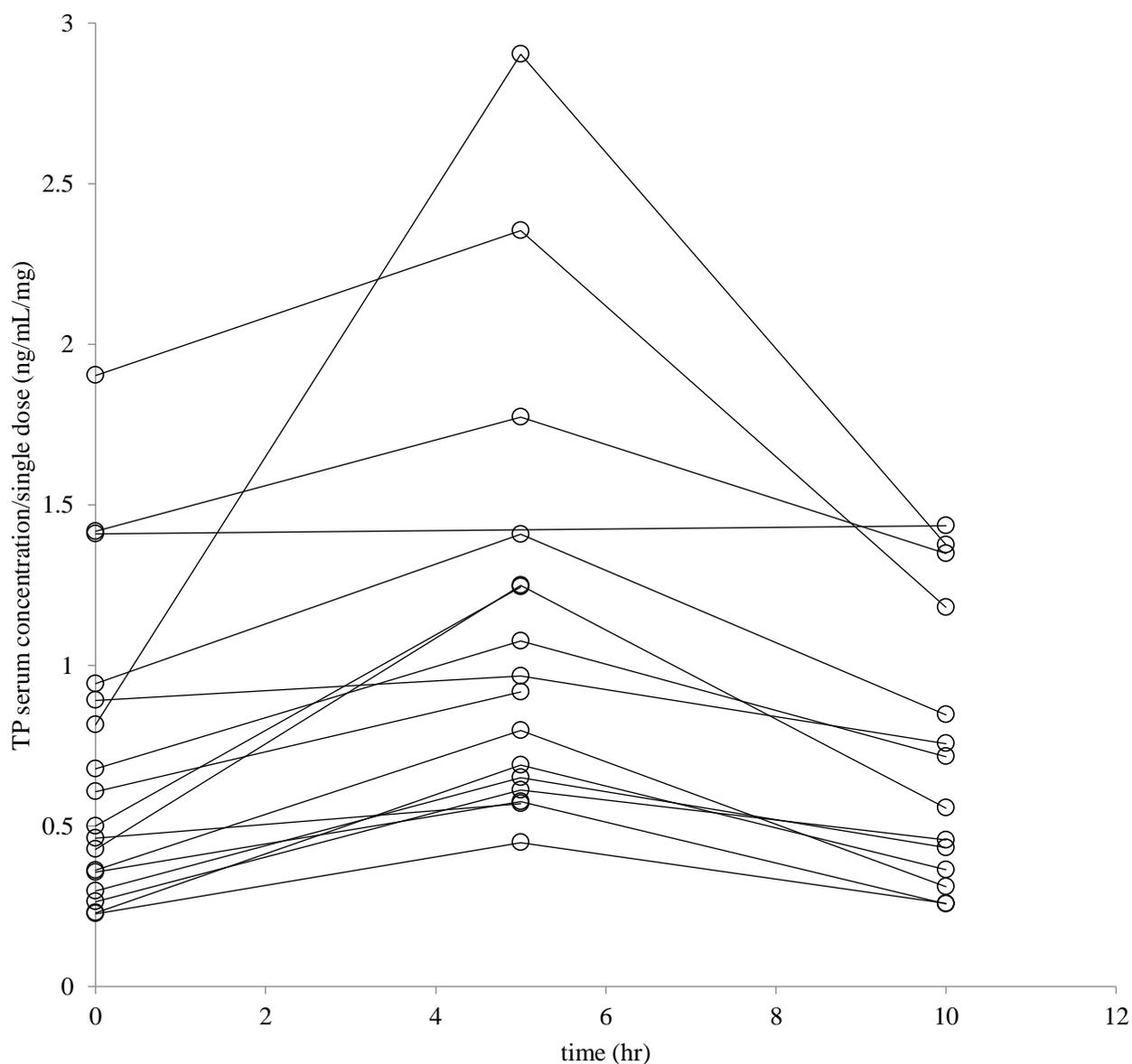


Figure 9 Observed steady-state Tapentadol serum concentrations before administration and at 5 hr and 10 hr after administration, divided by the single dose (n = 17).

Table 10 Tapentadol parameter estimates from pharmacokinetic modeling

case	CL/F(L/hr)	Vd/F (L)
1	64.5	899
2	162.5	1,645
3	116.7	820
4	31.3	189
5	39.4	664
6	49.4	1,288
7	86.7	3,667
8	47.4	1,801
9	140.8	971
10	86.7	1,210
11	78.6	495
12	213.7	2,072
13	78.0	595
14	151.9	1,592
15	145.1	1,443
16	97.7	1,709
17	96.7	6,736
median	86.7	1,288
maximum	213.7	6,736
minimum	31.3	189

CL/F: apparent clearance

Vd/F: apparent volume of distribution

3.3. タペンタドールの薬物動態へ影響を及ぼす因子の検討

1) 相関分析

タペンタドールのCL/Fと年齢、体重、Alb、T-Bil、AST、eGFR、Child-Pugh score、およびALBI scoreの相関係数r はそれぞれ、-0.5146、-0.2645、0.4836、-0.2904、-0.3719、0.3935、-0.6216、および-0.5583であり、年齢、Alb、Child-Pugh score、ALBI scoreで相関関係が認められた。Vd/Fと相関関係を示す因子はなかった (Table 11)。

Table 11 The correlation coefficients between tapentadol pharmacokinetic parameter and Patient characteristics and Laboratory data

	CL/F(L/hr)	p-value	Vd/F (L)	p-value
age	-0.5146	0.035 *	-0.3840	0.128
weight	-0.2645	0.305	-0.02453	0.926
Alb	0.4836	0.049 *	-0.06151	0.815
T-Bil	-0.2904	0.258	-0.01433	0.957
AST	-0.3719	0.142	-0.09030	0.730
eGFR	0.3935	0.118	0.4685	0.058
Child-Pugh score	-0.6216	0.044 *	0.04634	0.329
ALBI score	-0.5583	0.020 *	-0.002785	0.992

*p<0.05

2) 2群比較

タペンタドールのCL/Fと相関関係が認められた因子について2群間比較を行ったところ、Child-Pugh BのCL/Fは、Child-Pugh Aに比べ0.46倍と低値を示した (p=0.0185)。同様にALBI score >-2.40のCL/Fは、ALBI score ≤-2.40に比べ0.56倍と低値を示した (p=0.0365)。年齢≥65才は<65才よりもCL/Fが低い傾向にあったが、有意な差は認められなかった。Alb ≤3.5 g/dLは>3.5g/dLよりもCL/Fが低い傾向にあったが、有意な差は認められなかった (Figure 10)。

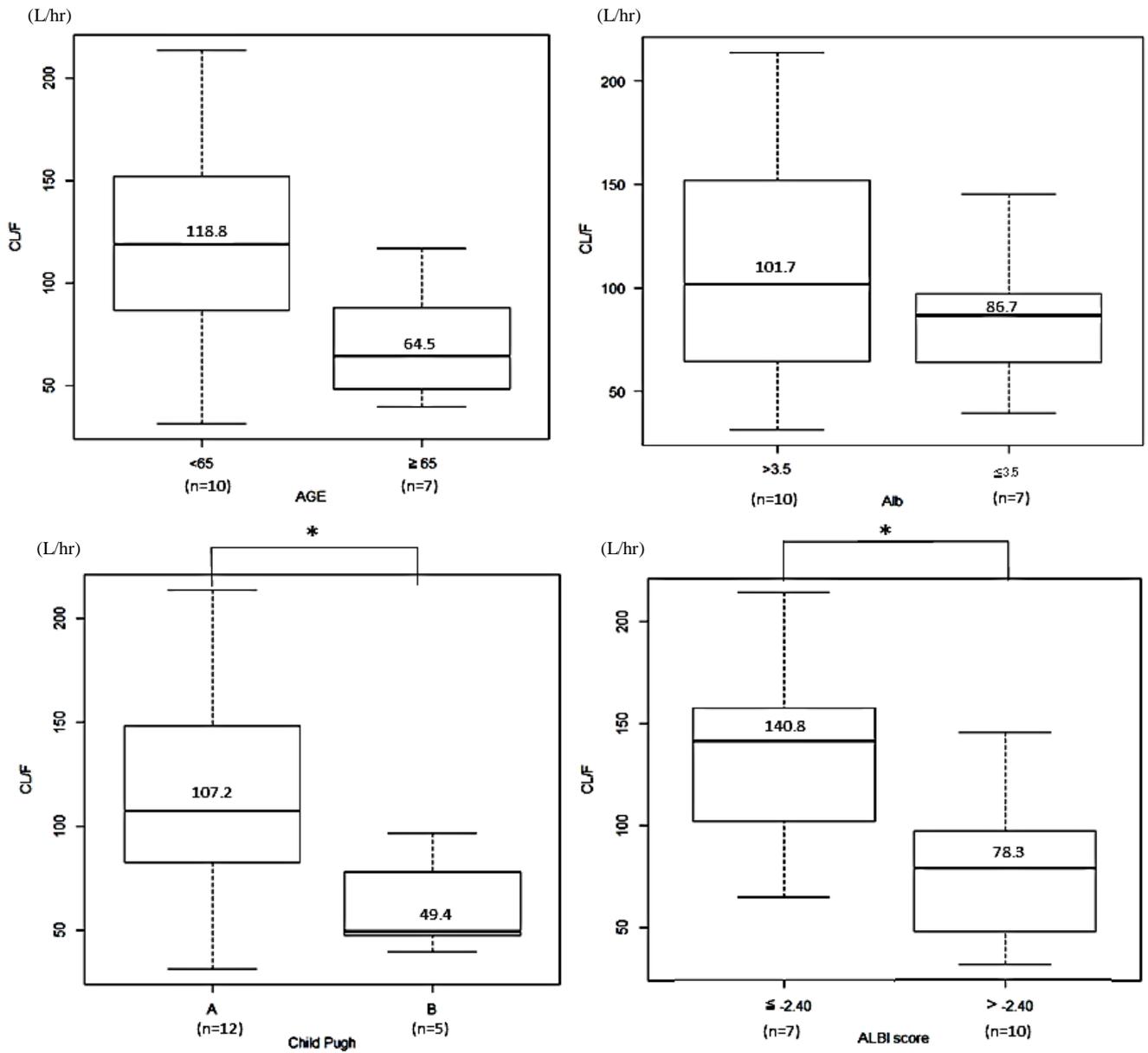
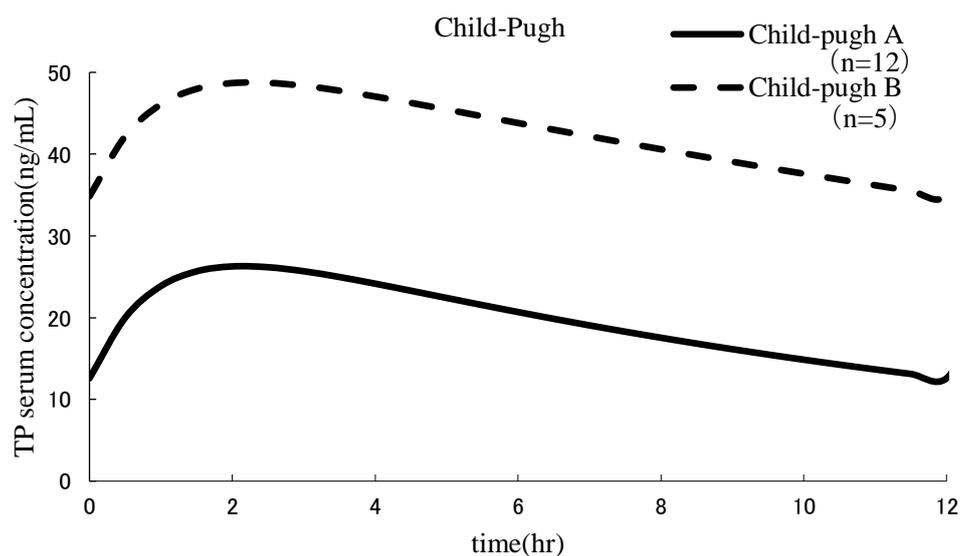


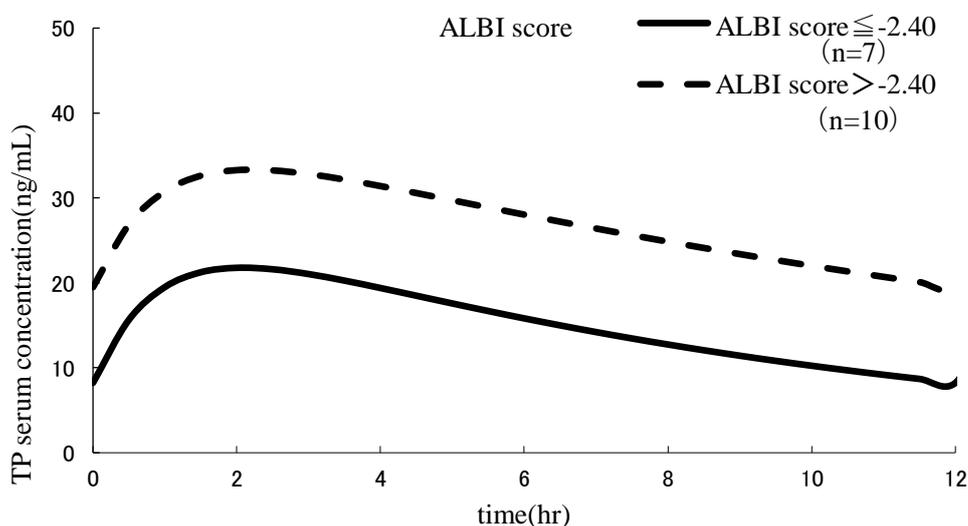
Figure 10 Tapentadol clearance in patients grouped by age (<65, ≥65 years), Alb(>3.5, ≤3.5 g/dL), Child-Pugh classification (A, B), and ALBI score (≤-2.40, >-2.40). *p < 0.05, Mann-Whitney U test.

3.4. 血清中濃度曲線作成およびAUCの比較

タペンタドールの予測血清中濃度推移はChild-Pugh A、Child-Pugh B、ALBI score >-2.40 、およびALBI score ≤ -2.40 における平均CL/Fを用い、それぞれ描写した。分布容積Vdは薬物動態パラメータの推定で算出した1,288L、吸収速度係数 k_a はZhang Lら²²⁾の報告をもとに 1.08 hr^{-1} で固定した (Figure 11)。Child-Pugh B、ALBI score > -2.40 の血清中濃度推移はChild-Pugh A、ALBI score ≤ -2.40 よりも高く推移した。予測血清中濃度推移より、0から12時間後の血中濃度時間曲線下面積 $AUC_{0 \rightarrow 12}$ を算出したところ、Child-Pugh Bは、Child-Pugh Aに比べAUCが2.17倍に増加し、ALBI score > -2.40 は、ALBI score ≤ -2.40 に比べAUCが1.78倍に増加すると算出された。



Child-Pugh	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	
A	246.3	(1)
B	533.2	(2.17)



ALBI score	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	
\leq -2.40	188.4	(1)
$>$ -2.40	335.7	(1.78)

Figure 11 Steady-state Tapentadol serum concentration measured before administration and up to 12 h after administration at 25 mg per dose simulated based on calculated pharmacokinetic parameters. The subjects were divided into two groups by the Child-Pugh classification and according to an ALBI score of -2.40 as the midpoint of the calculated range (-1.17 to -3.61). Clearance (CL/F) was set as the median value of each group, volume of distribution (Vd) was set as the median value of all cases (1,288 L), and k_a was set as a fixed value (1.08 /h) based on the report of Zhang et al.²²⁾ Child-Pugh A, n = 12; Child-Pugh B, n = 5; ALBI \leq -2.40 , n = 7; ALBI $>$ -2.40 , n = 10.

4. 考察

本研究はタペンタドールの薬物動態へ影響を及ぼす因子を探索して、がん患者の病態に合わせた薬剤の選択および投与量設定することを目的とした。本研究で算出したタペンタドール薬物動態パラメータは、CL/F 86.7 L/hr、Vd/F 1,288 Lであった。タペンタドールの薬物動態へ影響を及ぼす因子の検討では、CL/F と Child-Pugh、ALBI score で関係性が認められ、Child-Pugh B は、Child-Pugh A に比べ AUC が 2.17 倍、ALBI score > -2.40 は、ALBI score ≤ -2.40 に比べ AUC が 1.78 倍に増加することが示された。

タペンタドールは主に肝臓におけるグルクロン酸抱合による代謝を受け、約 3% が未変化体として尿中に排泄されるため、肝機能はタペンタドールの全身クリアランスに大きく影響する因子であると予測された。本研究で算出した薬物動態パラメータが海外健常人や非がん患者を対象とした Xu XS²⁰⁾ (CL/F 214 L/hr、Vd/F 1,170 L)、Huntjens DR²¹⁾ (CL/F 257 L/hr、Vd/F 1,862 L) よりも、Zhang L²²⁾ の報告 (CL/F 143 L/hr、Vd/F 1,270 L) に近似していたのは、Zhang L らの調査対象が主に日本人がん患者であり患者背景が近いことや同じタペンタドール徐放製剤を使用しているためと考えられる。また、Zhang L らの報告の CL/F が本研究の結果より高いのは、がん患者と比較してタペンタドール代謝能低下の少ない非がん患者が調査対象に含まれていたためと推察される。

Xu XS は肝機能の指標として T-Bil、Huntjens DR は AST、Zhang L は Alb が経口クリアランスの有意な共変量であったと報告しているが、本研究では相関分析において CL/F と T-Bil、AST に関係性が認められず、2 群分析において CL/F と Alb の間に関係性が認められなかった。本研究で T-Bil、AST と CL/F に関係性が認められなかったのは、参加症例が少なく、各因子の数値の範囲が既報に比べて狭く、ばらつきが小さいことが一要因と考えられた。T-Bil、AST、Alb は肝機能低下以外の要因で増悪することもあるため、関係性が認められなかった可能性がある。一方、Child-Pugh や ALBI score は複数の因子で肝機能の評価する指標であり、肝機能を鋭敏に反映するため症例数の少ない本研究においても有意な差が認められた可能性がある。ALBI score は Child-Pugh の評価項目に含まれる肝性脳症や腹水など主観的要素が排除され、通常診療で一般的に測定される Alb と T-Bil より肝機能予備力を評価する指標である。本研究で ALBI score がタペンタドールの CL/F に影響を与える因子であったことは一般診療で簡便に AUC の変動予測ができるため有用である。タペンタドールは消失臓器抽出率が 0.7 より大きい (Table 1 より算出) ことから判断すると肝代謝型血流速度依存型薬剤の可能性はある。さらにバイオベイラビリティは 32% と小さいことから、肝機能低下患者で CL/F が低下したのは肝機能低下によるバイオベイラビリティ上昇が寄与している可能性が示唆された。肝機能低下患者に対して、経静脈投与やオキシコドンなどバイ

オアベラビリティの高い薬剤からオピオイドスイッチングする際に肝機能正常患者と同じ Imanaka K ら⁹⁾ の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る。

本研究では、参加症例が少ないため Child-Pugh、ALBI score で 2 分割して 2 群比較した。さらに症例を増やすことで、より詳細な cutoff 値の設定が可能になると考える。ALBI score は連続変数のため、2 群に分けるための cutoff 値は臨床診療において重要ではないかもしれない。しかし、Child-Pugh、ALBI score により肝機能が低下していると評価される群でタペンタドールの AUC が上昇する可能性が示されたことから、このような群では、嘔気、眠気など副作用の発症に注意し、場合によってタペンタドールの用量調節をする必要があると考えられる。

5. 小括

本研究で算出したタペンタドール薬物動態パラメータは、CL/F 86.7 L/hr、Vd/F 1,288 L であった。タペンタドールの薬物動態へ影響を及ぼす因子の検討では、CL/F と Child-Pugh、ALBI score で関係性が認められ、Child-Pugh B は、Child-Pugh A に比べ AUC が 2.17 倍、ALBI score > -2.40 は、ALBI score ≤ -2.40 に比べ AUC が 1.78 倍に増加することが示された。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 である。それぞれを指標とした肝機能低下時は AUC が約 2 倍上昇する可能性があることを考慮して、嘔気、眠気、ふらつきなど副作用をモニタリング、必要に応じて用量調節をする必要があることが示唆された。また、肝機能低下患者に対して、経静脈投与やオキシコドンなどバイオアベラビリティの高い薬剤から経口タペンタドールにオピオイドスイッチングする際に肝機能正常患者と同じ Imanaka K ら⁹⁾ の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る。

総括

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。本研究は、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た。

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（スイッチング 3~14 日後）、スイッチング前と安定時（スイッチング 21~32 日後）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た。また、先行オピオイドの種類別に分類して、同様に比較した。スイッチング前および初回評価時の疼痛は 4.5 および 4.5 とスイッチング前後で同等の鎮痛効果が得られた。スイッチング前に副作用が発生した症例のうち、初回評価時に改善と評価された症例は嘔気 2 例中 2 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 7 例中 4 例であった。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった 8 症例の副作用は、嘔気 1 例中 1 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 5 例中 3 例であった。スイッチング前および安定時の比較において、スイッチング前および安定時の疼痛は 5.0 および 3.0 であり、疼痛が改善した。この時点でオピオイド 1 日投与量はスイッチング前の 1.5 倍に増量されていたが、副作用は嘔気 1 例中 1 例、便秘 1 例中 1 例、眠気 5 例中 5 例とすべての症状が改善していた。先行オピオイドがオキシコドン徐放錠であった 6 症例の副作用は、嘔気 1 例中 1 例、便秘 1 例中 1 例、眠気 4 例中 4 例とすべて改善していた。

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の確立を目的として研究を実施した。本測定法により得られたクロマトグラムにおいて、タペンタドールのピーク検出時間は 4.7 分であり、検量線は良好な直線性を示した。検出限界は 1.0 ng/mL と既報の測定法に比べると感度が低い、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であった。

第 2 節で算出したタペンタドールの薬物動態パラメータは、CL/F 86.7 L/hr、Vd/F 1,288 L であった。タペンタドールの薬物動態へ影響を及ぼす因子の検討では、CL/F と Child-Pugh、ALBI score で関係性が認められ、Child-Pugh B は、Child-Pugh A に比べ AUC が 2.17 倍、ALBI score > -2.40 は、ALBI score ≤ -2.40 に比べ AUC が 1.78 倍に増加することが示された。

以上、本研究の結果よりオキシコドン徐放錠またはフェンタニル貼付剤からタペンタドールにオピオイドスイッチングした全ての症例を対象とした結果では、嘔気、便秘、眠気の改善し、さらにタイトレーションをすることで疼痛および副作用が改善する可能性が示唆された。特に、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、オキシコドン服用中に眠気ががん疼痛治療の支障になる場合は、タペンタドールにオピオイドスイッチングすることで改善が期待できる。

また、HPLC-ECD を使用したタペンタドール血清中濃度測定法は迅速かつ簡便に測定できる有用な測定法であることが示された。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、肝機能低下患者に対して、経静脈投与やオキシコドンなどバイオアベイラビリティの高い薬剤からオピオイドスイッチングする際に肝機能正常患者と同じ Imanaka K⁹⁾ の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。

オピオイドスイッチング時のタペンタドールの副作用に関する研究において、オキシコドン徐放錠からタペンタドールへオピオイドスイッチングすることにより眠気が改善する可能性が示されたが、対象症例が少なく先行オピオイドごとに検討できたのはオキシコドン徐放錠のみであった。さらに多くの臨床データを集積することにより、フェンタニル、モルヒネ、ヒドロモルフォンなど他の強オピオイドからタペンタドールへオピオイドスイッチングする場合の副作用について比較、検討することが可能になる。また、タペンタドール経口投与時の薬物動態へ影響を及ぼす因子の研究では、参加症例が少ないため Child-Pugh、ALBI score で 2 分割して 2 群比較した。さらに多くの症例登録があれば、より詳細かつ臨床で有用な cutoff 値の検討が可能になると考える。

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。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える。

参考文献

- 1) 厚生労働省, 2018年人口動態統計月報年計(概数)の概況,
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dl/kekka30-190626.pdf>), (2020年12月17日アクセス).
- 2) National Cancer Center, Cancer Information Japan. cancer registry and Statistics. up-to-date cancer statistics in Japan (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html), cited 6 July, 2020.
- 3) Marieke E, Janneke R, Alfons K, Harry S, Maarten K, Jacob P. High Prevalence of pain in Patients with Cancer in a Large Population-Based Study in The Netherlands. *J. pain*, **132**(3), 312-20, 2007.
- 4) Stefan G, Detlev Z, Christoph D, Lukas R, Klaus L. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, **64** (1), 107-114, 1996.
- 5) World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents, (<https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/>), cited January, 2019.
- 6) Stefan G, Armin S. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.*, **43**(13), 879-923, 2004.
- 7) 医薬食品審査管理課, タペンタドール審査結果報告書, 2014.
- 8) タペンタドールインタビューフォーム, ムンディファーマ, 2018.
- 9) Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig.*, **34**(7), 501-11, 2014.
- 10) Stephen ED, David U, Akiko O, Claudia L, Jürgen H. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION*, **25**(3), 765-776, 2009.
- 11) Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Gohler K. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects, *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, **32**, 163-169, 2007.
- 12) Augusto C, Geoffrey H, Stein K, Michael IB, Cinzia B, Nathan C, Ola D, Franco C, Marie F, Magdi H, Dagny FH, Gitte J, Samuel K, Pål K, Eivor AL, Marco M, Sebastiano M, Maria N, Alessandra P, Lukas R, Colette R, Per S, Patrick CS, Davide T, Giovambattista Z. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, *Lancet Oncol.*, **13**(2), 58-68, 2012.
- 13) M Fallon, R Giusti, F Aielli, P Hoskin, R Rolke, M Sharma, CI Ripamonti. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 29 Supplement 4, 166-191, 2018.
- 14) Robert AS, Judith AP, Doralina LA, Madhuri A, Justine YB, Sorin B, Marcin C, Charles C, David C, Ellin G, Heather G, Eric H, Arif HK, Mihir MK, Susan L, Sean M, M Rachel M, Natalie M, Lisle MN, Suzanne N. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, **17**(8), 977-1007, 2019.
- 15) Adachi S, Abe M. Clinical Guidelines for Cancer Pain Management 2014 (Japanese Society for Palliative Medicine, Guideline Committee), KANEHARA and Co., LED. Tokyo, pp29-36.
- 16) Keith MO, David ID, Daniel W, Ryan F, John MS. Comprehensive molecular pharmacology screening reveals potential new receptor interactions for clinically relevant opioids. *PLoS One*, **14**(6), 2019.
- 17) Giorgi M, Meizler A, Mills PC. Quantification of tapentadol in canine plasma by HPLC with spectrofluorimetric detection: Development and validation of a new methodology. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 67-68, 148-153, 2012.
- 18) Hillewaert V, Pusecker K, Sips L, Verhaeghe T, Vries R, Langhans M, Terlinden R, Timmerman P. Determination of tapentadol and tapentadol-O-glucuronide in human serum samples by UPLC-MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 981-982, 40-47, 2015.

- 19) Bourland JA, Collins AA, Chester SA, Ramachandran S, Backer RC. Determination of tapentadol (Nucynta[®]) and N-desmethyltapentadol in authentic urine specimens by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* , **34**, 450-457, 2010.
- 20) Xu XS, Smit JW, Lin R, Stuyckens K, Terlinden R, Nandy P. Population pharmacokinetics of tapentadol immediate release (IR) in healthy subjects and patients with moderate or severe pain. *Clin Pharmacokinet.* , **49**(10) , 671-682, 2010.
- 21) Huntjens DR, Liefaad LC, Nandy P, Drenth HJ, Vermeulen A. Population Pharmacokinetic Modeling of Tapentadol Extended Release(ER) in Healthy Subjects and Patients with Moderate or Severe Chronic Pain. *Clin Drug Investig.* , **36**(3), 213-223, 2016.
- 22) Zhang L, Yan X, Nobe S, Zannikos P, Etropolski M, Nandy P. Quantifying the Exposure of Tapentadol Extended Release in Japanese Patients with Cancer Pain and Bridging Tapentadol Pharmacokinetics Across Populations Using a Modeling Approach. *Clin Drug Investig.* , **37**(3), 273-283, 2017.
- 23) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* , **1**, 1-85, 1964.
- 24) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* , **60**(8), 646-649, 1973.
- 25) Johnson PJ, Berhane S, Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñárrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* , **33**(6), 550-558, 2015.
- 26) Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software EZR for medical statistics, *Bone Marrow Transplantation*, **48**, 452-458, 2013.
- 27) H.Arai, Definition of older people: Time to reconsider the definition? , *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, **56**(1), 1-5, 2019.

学位論文目録

- 1 Homma M, Kokubun H, Okuwaki K, Katada C, Hayashi N, Kanai A, Koizumi W, Atsuda K. Pharmacokinetic Analysis, Analgesic Effects, and Adverse Effects of Tapentadol in Cancer Patients with Pain. *Biol. Pharm. Bull.* , 43(6), 1000-1006, 2020.
- 2 Homma M, Kokubun H, Hayashi N, Kanai A, Atsuda K. Clinical Effects of Opioid Switching to Tapentadol - Retrospective Analysis of Efficacy and Adverse Effects. *Gan To Kagaku Ryoho*, 45(7), 1081-1086, 2018.
- 3 Kokubun H, Homma M, Miyano K, Uezono Y. A Novel Method for Determination of Tapentadol in the Serum of Cancer Patients by High-performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *J. Pharm. Palliat. Care Sci.* , 11, 131-133, 2018.

謝辞

本研究および本論文をまとめるにあたり、多大なご指導を賜りました北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター・薬物治療学 I の厚田幸一郎教授に謹んで厚く御礼申し上げます。また、本論文のご指導のみならず、貴重なご助言を賜りました北里大学薬学部の松原 肇教授、藤井秀明教授、および平山武司准教授に心より感謝と敬意を申し上げます。そして、研究を通じて終始、ご指導、ご鞭撻をいただきました東京薬科大学薬学部医療薬学科 薬学実務実習教育センターの国分秀也准教授に深謝いたします。臨床研究実施のご指導のみならず、論文作成に至るまで貴重なご助言を賜りました北里大学医学部消化器内科学 奥脇興介講師、堅田親利講師、小泉和三郎教授、北里大学医学部麻酔科学 林経人診療講師、北里大学医学部新世紀医療開発センター 金井昭文教授に心より感謝と敬意を申し上げます。北里大学病院薬剤部 小松敏彰先生におかれましては、研究のご指導およびご協力を賜り、心より感謝申し上げます。

最後に、研究活動にご理解いただき、多大なるご支援をいただきました北里大学病院薬剤部の皆さま、そして心身ともにサポートしてくれた家族に心より感謝申し上げます。

2021 年 3 月

本間 雅士