

学位論文内容要旨

氏名： 本間 雅士

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

要旨：

1.背景と目的

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。

本研究の対象であるタペンタドールは、1998年5月に経口速放製剤の臨床試験が開始され、2010年7月には経口徐放製剤がメキシコで承認され、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。

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3%が未変化体として尿中に排泄されることから、腎機能よりも肝機能による全身クリアランス、血清中濃度への影響が大きいと考えられる。しかし、タペンタドールの開発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づ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、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、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、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。

2.研究内容

2.1 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>

タペンタドールは本邦の第Ⅲ相臨床試験においてモルヒネやオキシコドンに劣らない鎮

痛効果を有し、嘔気や便秘など消化器症状の発現頻度が低いことが示されている。これらはタペンタドールと対照薬を無作為割付して比較した試験である。WHO方式がん疼痛治療法は、強オピオイドを増量しても効果が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。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、スイッチング前後の対応のある比較研究の臨床報告はない。そこで、タペンタドールへ他オピオイドからオピオイドスイッチングした症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。

<方法>

2014年9月から2016年5月までに北里大学病院で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た。診療情報システムより、スイッチング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）を用いた。スイッチング前とスイッチング後の初回評価時（スイッチング3～14日後）、さらにタイトレーションにより疼痛および副作用が安定した安定時（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。オピオイド投与量はImanaka K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。

<結果>

対象患者は10名であり、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。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例が改善された。スイッチング前および安定時の疼痛は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。

<考察>

スイッチング前に対する初回評価時のオピオイド投与量の比率は1.0で、疼痛NRSが増悪することなく同等の鎮痛効果が得られた。さらにタイトレーションすることで、NRSは

2.0 低下し、疼痛改善が認められた。副作用は初回評価時までには嘔気 2 例中 2 例、便秘 2 例中 2 例、眠気 7 例中 4 例、安定時までには嘔気 1 例中 1 例、便秘 1 例中 1 例、眠気 5 例中 5 例で改善しており、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へオピオイドスイッチングにより副作用が軽減された。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、眠気が発症した 4 症例は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。

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へオピオイドスイッチングすることで多くの副作用が改善し、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、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。

2.2 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²⁾

<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、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。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について、Zhang L¹⁾ は日本人健常人およびがん患者を対象として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。肝機能低下患者で Alb は低下するが、低栄養、悪液質、急性感染症などの要因で変動することもある。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に Child-Pugh score や ALBI score があるが、これらを用いたタペンタドールの薬物動態に影響を及ぼす因子に関する報告はない。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。

<方法>

2016 年 4 月から 2018 年 11 月までに北里大学病院入院中にタペンタドール徐放錠を使用したがん患者を対象とした。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 時間に採血し、独自に確立した HPLC-ECD 法³⁾にてタペンタドール血清中濃度を測定した。薬物動態パラメータ (CL/F および Vd/F) の算出は薬物動態解析ソフト Pheonix[®] WinNonlin[™] を用いた。推定した CL/F あるいは Vd/F と年齢、体重、Alb、T-Bil、eGFR は連続変数、肝機能の指標として Child-Pugh score はカテゴリ変数、ALBI score は連続変数として、相関分析を行った。P<0.05 であった因子については、CL/F あるいは Vd/F と 2 群比較を行った。

2 群間比較は、Mann-Whitney U test を行った。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与える因子で患者を 2 群に分けて、血清中濃度曲線を描写した。さらにタペンタドール血清中濃度曲線から線形台形法にて $AUC_{0 \rightarrow 12}$ (ng·hr/mL) を算出し、2 群間で比較した。

<結果>

対象患者は 17 名であった。本研究で算出した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。相関分析において、CL/F と年齢、Alb、Child-Pugh score、ALBI score で関係性が認められた。CL/F と関係性が認められた因子について、Child-Pugh (A、B)、ALBI score (≤ -2.40 、 > -2.40) に群分けし、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 ($p=0.0365$) (Figure1)。

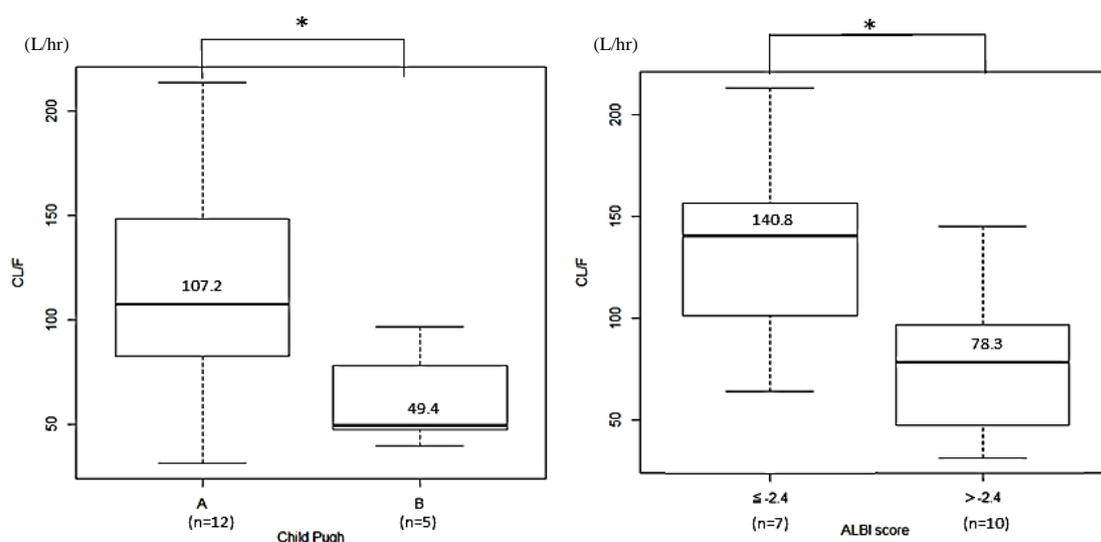


Figure1 Tapentadol clearance in patients grouped by Child-Pugh classification, (A, B), and ALBI score (≤ -2.40 , > -2.40). * $p < 0.05$, Mann-Whitney U test.

予測血清中濃度推移より、 $AUC_{0 \rightarrow 12}$ 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。

<考察>

本研究で算出した薬物動態パラメータが、海外の健康成人や非がん患者を対象とした Xu XS (CL/F 214 L/hr、Vd/F 1,170 L)、Huntjens DR (CL/F 257 L/hr、Vd/F 1,862 L) よりも、Zhang L 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。Zhang L は肝機能の指標として Alb が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 CL/F と Alb の間に関係性が認められなかった。本研究は肝機能の指標として Child-Pugh、ALBI score を用いた。Child-Pugh は複数の因子で肝機能

を評価する指標として広く使用される。ALBI score は Child-Pugh 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ため有用性が高い。本研究の結果より、肝機能はタペンタドールの経口クリアランスに有意に影響を及ぼす因子であり、Child-Pugh と ALBI score のいずれにおいても肝機能低下患者でタペンタドールの AUC が約 2 倍になることが示された。肝機能低下患者では、タペンタドール血清中濃度が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。

3. 結語

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へオピオイドスイッチングすることで副作用が改善する可能性が示唆された。特に、オキシコドン服用中に眠気がん疼痛治療の支障になる場合は、タペンタドール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。

タペンタドールの経口クリアランスに影響を与える因子は Child-Pugh および 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、患者の状態をモニタリングする必要がある。

原著論文

- 1) 本間 雅士, 国分 秀也, 林 経人, 金井 昭文, 厚田 幸一郎. タペンタドールの使用経験
タペンタドールへのオピオイドスイッチングによる効果および有害事象の検討. 癌と化学療法. 45(7), 1081-1086, 2018.
- 2) 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.
- 3) Kokubun H, Homma M, Kanako 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.

以上