

博士(医学) 高 科 嘉 章

論文題目

Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system

(フェンタニル貼付剤への切り替え後における薬効・副作用の発現に及ぼす CYP3A5 と ABCB1 遺伝子多型の影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

フェンタニルは選択的 μ オピオイド受容体作動性のため、モルヒネやオキシコドンと比べて眠気や嘔気、便秘といった副作用の発現頻度は少ないとされている。このため、オピオイド鎮痛薬を使用している患者において、投与経路の変更や副作用軽減を目的に、フェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションが行われる。

近年、がん性疼痛患者において、フェンタニルの体内動態には大きな個体間変動が存在することが報告されている。このため、オピオイドローテーション実施後に、より重度の副作用の発現や、疼痛の増強が認められることがあり、他のオピオイドからフェンタニル貼付剤への切り替えに際し、推奨される投与量換算比を適用できない場合がある。この要因として、薬物代謝酵素である CYP3A5 が挙げられており、この遺伝子多型によって、フェンタニルの体内動態が変動し、せん妄や呼吸抑制、便秘といった副作用が発現しやすくなるとの報告がある。また、薬物輸送担体である P-糖タンパク質 (ABCB1) の遺伝子変異によって、中枢からの薬物排出能が低下し、呼吸抑制の発現頻度が高くなるとの報告がある。

しかし、これらの報告は海外のものであり、日本人における薬物代謝酵素や薬物輸送担体の遺伝子多型がフェンタニルの体内動態と臨床効果に及ぼす影響について検討した報告はほとんどない。そのため、日本人におけるオピオイドローテーション実施後のフェンタニルの体内動態と臨床効果に及ぼす遺伝子多型の影響を明らかにすることは、本邦におけるがん性疼痛治療の向上のための有益な情報となるものと考えられる。

そこで、本研究ではフェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーション実施後におけるフェンタニルの体内動態と副作用及び鎮痛効果に及ぼす CYP3A5 と ABCB1 の遺伝子変異の影響について評価し、フェンタニルの体内動態と臨床効果を規定する要因について検討を行った。

[患者ならびに方法]

対象は浜松医科大学医学部附属病院において、2007年4月から2008年9月の期間に、副作用軽減や疼痛管理の改善を目的に、他の経口オピオイド鎮痛薬からフェンタニル貼付剤 (デュロテップ[®] パッチ) に切り替えを実施し、文書による同意を得た 60 名の患者とした。

貼付剤中の残存フェンタニル量の測定は HPLC 法、血漿中フェンタニル濃度の定量には

HPLC-MS/MS 法を用いた。CYP3A5*3 と ABCB1 (C1236T, G2677A/T, C3435T) の遺伝子変異は、PCR-RFLP 法により判定した。フェンタニルの定常状態到達時間を考慮し、貼付剤に切り替えてから 192 時間後の血中フェンタニル濃度を評価することとした。さらにその期間における副作用発現リスクと体動時痛以外の疼痛に対するレスキュー投与頻度を評価した。本研究は浜松医科大学の倫理審査承認を得て実施した。

[結果]

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、大きな個体差が存在した ($r=0.617$, $P<0.01$)。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 ($r=0.628$, $P<0.01$) についても同様の個体差が認められた。CYP3A5*3/*3 群では、CYP3A5*1/*1 群と CYP3A5*1/*3 群と比較して有意に血漿中フェンタニル濃度が高かった (それぞれ $P=0.048$, 0.021)。また、CYP3A5*3/*3 群において、血漿中フェンタニル濃度のばらつきは CYP3A5*1/*1 群と CYP3A5*1/*3 群と比較して大きかった。血漿中フェンタニル濃度に及ぼす ABCB1 の影響は認められなかった。

多変量解析において、CYP3A5*3/*3 をもつ患者では、CYP3A5*1 キャリアと比較し、中枢性副作用発現リスクが 3.49 倍有意に高かった ($P=0.029$)。ABCB1 2677G アレル非キャリアでは 2677G アレルキャリアと比較して、嘔吐・嘔気の発現リスクが 3.14 倍高い傾向がみられた。ABCB1 2677G アレル非キャリアでは 2677G アレルキャリアと比較して、便秘の発現リスクが 2.30 倍高い傾向がみられた。ABCB1 1236C アレル非キャリアでは 1236C アレルキャリアと比較して、レスキュー投与頻度が 0.17 倍と有意に減少した ($P=0.036$)。

[考察]

CYP3A5 遺伝子多型における血漿中フェンタニル濃度の分布を評価したところ、CYP3A5*3/*3 をもつ患者では、CYP3A5*1 キャリアと比較し、血漿中フェンタニル濃度が約 2 倍高かった。また、CYP3A5*3/*3 をもつ患者では、CYP3A5*1 キャリアと比較し、中枢性副作用発現リスクが有意に高かった。これらのことから、CYP3A5*3/*3 をもつ患者では代謝能が低下することで、血漿中フェンタニル濃度が高くなる傾向にあり、中枢性副作用の発現リスクが高まることが考えられた。

鎮痛効果の評価において、ABCB1 1236C アレル非キャリアでは 1236C アレルキャリアと比較し、レスキュー投与頻度が有意に低かった。一方、両群間で血漿中フェンタニル濃度の分布に差は認められなかった。このことから、ABCB1 1236C アレル非キャリアでは ABCB1 1236C アレルキャリアと比較して中枢からのフェンタニル排出能が低く、中枢においてフェンタニルが蓄積しやすくなることで、鎮痛効果が増強され、レスキュー投与頻度が低くなることが考えられた。

[結論]

本研究において、CYP3A5*3 と ABCB1 C1236T の遺伝子多型がフェンタニルの副作用発現リスクと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オピオイドローテーション実施後におけるフェンタニルの個別化投与設計に有用であることが考えられた。

論文審査の結果の要旨

オピオイド鎮痛薬を使用している患者において、投与経路の変更や副作用軽減を目的に、フェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションが行われる。しかし、フェンタニルの体内動態には大きな個体間変動が存在することが報告されている。このため、オピオイドローテーション実施後に、より重度の副作用の発現や、疼痛の増強が認められることがあり、他のオピオイドからフェンタニル貼付剤への切り替えに際し、推奨される投与量換算比を適用できない場合がある。そこで、申請者は、フェンタニルの血中濃度に影響する薬物代謝酵素 CYP3A5 と脳内濃度に影響する薬物輸送担体である p-糖タンパク質(ABCB1)の遺伝子多型と副作用と臨床効果との関係を検討した。対象は他の経口オピオイド鎮痛薬からフェンタニル貼付剤（デュロテップ[®] パッチ）に切り替えを実施した患者 60 名とした。フェンタニルの定常状態到達時間を考慮し、貼付剤に切り替えてから 192 時間後の血中フェンタニル濃度を測定し、またその期間における副作用発現リスクと体動時痛以外の疼痛に対するレスキュー投与頻度を評価した。CYP3A5*3/*3 群では、CYP3A5*1/*1 群と CYP3A5*1/*3 群と比較して有意に血漿中フェンタニル濃度が高かった（それぞれ $P=0.048$, 0.021 ）。多変量解析において、CYP3A5*3/*3 をもつ患者では、CYP3A5*1 キャリアと比較し、中枢性副作用発現リスクが 3.49 倍有意に高かった（ $P=0.029$ ）。ABCB1 1236C アレル非キャリアでは 1236C アレルキャリアと比較して、レスキュー投与頻度が 0.17 倍と有意に減少した（ $P=0.036$ ）。これらの結果から、申請者は CYP3A5*3 と ABCB1 C1236T の遺伝子多型がフェンタニルの副作用発現リスクと鎮痛効果を規定する要因であることを示した。審査委員会では、フェンタニルの副作用発現リスクと鎮痛効果を規定する因子を明確にし、フェンタニルの個別化投与設計に貢献する研究であることを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梅村 和夫
副査 佐藤 重仁 副査 古田 隆久