

頭頸部がん患者におけるトラマドールと その脱メチル化代謝物の光学異性体の 血中動態解析に基づく臨床薬理研究

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

鈴木光路

Koji Suzuki

はじめに

この度は2023年度日本医療薬学会 Postdoctoral Award を受賞することができ大変光栄に思うとともに、研究をご指導いただいた諸先生方および一般社団法人日本医療薬学会の関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

著者は2017年3月に静岡県立大学薬学部薬学科を卒業し、同年4月より同大学院博士課程へと進学した。その後、2017年10月に浜松医科大学医学部附属病院薬剤部へ博士課程の学籍を維持したまま臨床薬剤師として入職したことを契機に、学位研究として臨床薬理学領域の研究テーマに携わる機会を得た。著者の入職当時、本学薬剤部においてはオピオイド鎮痛薬の体内動態と臨床効果の関連に関する研究が盛んに行われ、特に強オピオイドを対象とした研究では複数の研究論文を発表しており一定の研究成果を挙げていた。一方で、当時の世界保健機関 WHO のがん性疼痛に関するガイドラインでは「WHO 方式三段階除痛ラダー」が提唱されており、強オピオイドの導入に先立って codeine や tramadol などの弱オピオイドの使用が原則とされていた時代であった。弱オピオイドはがん性疼痛患者における初期の除痛治療や円滑な強オピオイドへの移行を実現するための“ゲートウェイドラッグ”としての重要な位置付けを担っていたにもかかわらず、強オピオイドと比較すると弱オピオイドに関する研究報告は限定的で

あった。弱オピオイドの中でも tramadol は遺伝的な多型性の高い cytochrome P450 (CYP) 2D6 による代謝活性化を受けることや光学異性体間で薬理作用の強度が顕著に異なることなど、臨床薬理学の研究対象薬として抜群の“魅力”を有していた。そこで著者は、当時、本学薬剤部の副薬剤部長であった内藤隆文先生（現 信州大学）および所属薬剤師の田中達也博士らと共に tramadol を対象とした臨床薬理学研究の立ち上げを行った。その結果、本学薬剤部から本研究テーマに関連する複数の原著論文を発表することができ、当該研究成果を基に著者は静岡県立大学から博士（薬学）の学位を授与された。

今回の執筆では、著者らの研究概要を紹介するとともに、本研究テーマの実施にあたりご指導・ご協力をいただいた全ての関係者の皆様に向けてお礼を申し上げます。

頭頸部がん患者の疼痛治療における弱オピオイド鎮痛薬

頭頸部がんは頭頸部領域に発生する悪性腫瘍の総称であり、原発部位として、口腔、上顎洞、咽頭、喉頭、甲状腺、耳下腺などが含まれる。頭頸部領域は呼吸や咀嚼・嚥下、発声、味覚、聴覚、嗅覚など quality of life (QOL) の維持に重要な機能を担っている。そのため、頭頸部がんに対する治療法の選択においては、その治療効果のみなら

ず、機能形態温存の側面も考慮する必要がある。放射線治療は頭頸部がん治療における喉頭温存率の向上に寄与し、外科的な喉頭全摘との比較においても一定の治療成績を挙げている。局所進行例に対しては、シスプラチンとの併用による同時化学放射線療法が行われ、高い局所制御率を実現している。頭頸部がんに対する根治治療において、放射線照射を伴う治療方法が機能形態温存および治療効果の両面から有益な選択肢の一つとなっている。

放射線治療を受ける頭頸部がん患者は重度の口腔粘膜炎に起因する治療関連疼痛を生じやすい。治療関連疼痛の発症は患者のQOLの低下や放射線治療中断による治療効果の減弱を起し得る。さらには、局所進行例に対する標準レジメンであるシスプラチン併用同時化学放射線療法では、放射線照射単独との比較において、grade 3以上の口腔粘膜炎の発症率が高く、治療関連疼痛の重篤化が問題となる。一方で、頭頸部がん患者では病状の進行に伴うがん性疼痛を約半数の患者が治療前から既に有していることが知られている。がん性疼痛を有する患者における治療関連疼痛の重複

は疼痛症状の複雑化および除痛治療への抵抗性を招く。このように頭頸部がん患者の多くは、複雑な疼痛症状を示し治療の初期段階からの適切な疼痛管理が求められている。

弱オピオイドである tramadol はオピオイド $\mu 1$ 受容体に対するアゴニスト作用およびセロトニン・ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を併せ持つ中枢性鎮痛薬である。Tramadol は生体内において、CYP2D6 による *O*-脱メチル化を受けて活性代謝物である *O*-desmethyltramadol (ODT), あるいは、CYP3A4, CYP2B6 による *N*-脱メチル化を受けて非活性代謝物である *N*-desmethyltramadol (NDT) へと変換される (図 1)。初期から中等度のがん性疼痛に対しては、強オピオイド鎮痛薬の導入に先立ち、tramadol による初期鎮痛治療が頻用される。また、頭頸部がんにおいては、治療関連疼痛に対しても tramadol を用いた治療早期からの疼痛管理が行われている。Tramadol によるがん性疼痛および治療関連疼痛の適切なコントロールは頭頸部がん治療における重要な支持療法の一部を担っている。しかし、tramadol による鎮痛効果や有害作用発現には大きな個人差が存在し

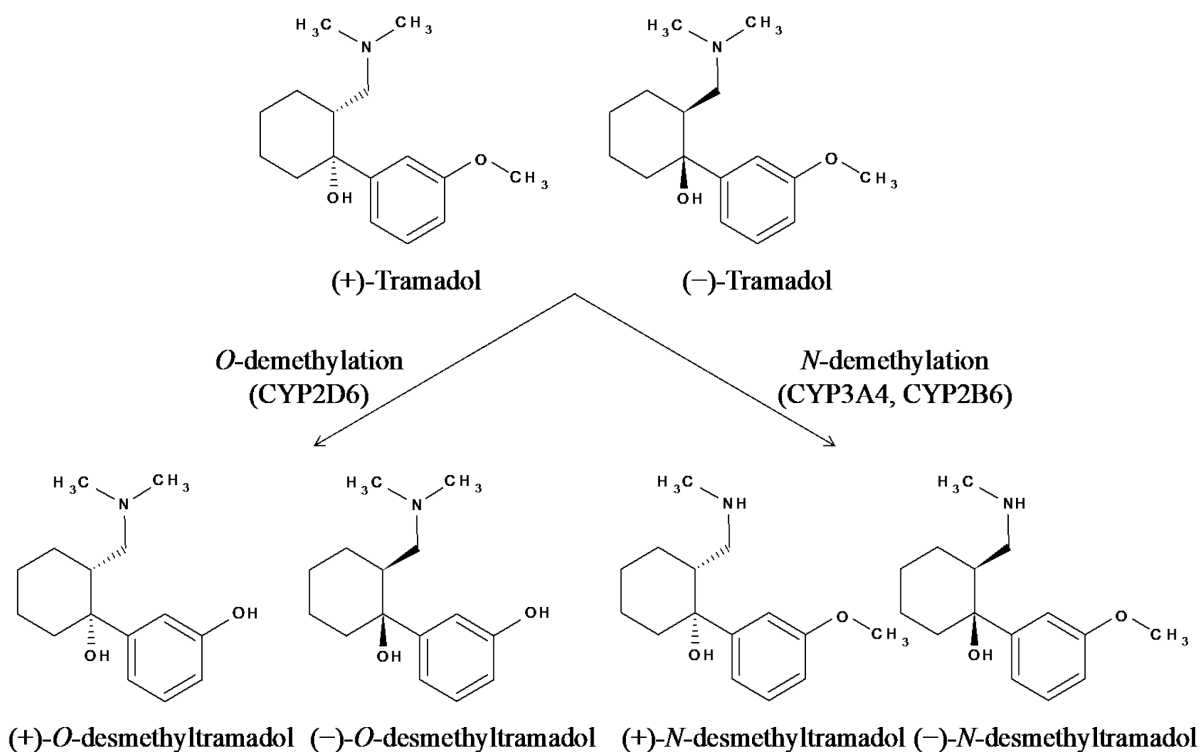


図 1 Tramadol および脱メチル化代謝物の各光学異性体と CYP を介した代謝経路

ており、tramadolによる初期鎮痛治療では十分な疼痛コントロールが得られない症例も少なくない。

Tramadolは(+)-体および(-)-体から成るラセミ化合物として投与される。Tramadolおよび活性代謝物 ODT の薬理作用の強度には光学異性体間の差が存在する。オピオイド $\mu 1$ 受容体を介した鎮痛作用には(+)-ODTが最も強く寄与しており、一方で、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害作用にはそれぞれ(+)-tramadolおよび(-)-tramadolの寄与が強いことが明らかとなっている。ラセミ化合物である tramadol および活性代謝物 ODT の薬理作用は光学異性体間で顕著に異なることから、各光学異性体の体内動態に着目した解析が個人差要因の解明に向けた効果的なアプローチであると考えられる。そこで本研究では、tramadol およびその脱メチル化代謝物の各光学異性体の体内動態変動と CYP2D6 の遺伝的な活性変化およびがんの進行による病態変化との関連に着目し、tramadolによる臨床効果の個人差要因の解明を目指した。

Tramadolおよび代謝物の光学異性体の分析手法の確立

本研究では、初めに臨床現場における汎用分析を指向した tramadol およびその脱メチル化代謝物の各光学異性体の同時測定法の確立を実施した。¹⁾ 血漿サンプルから液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて tramadol, ODT および NDT の各光学異性体を測定時間 25 分間で同時測定可能な分析手法を開発した。Tramadol, ODT および NDT の各光学異性体の検量線は、それぞれ 6.25 – 800, 1.25 – 160 および 3.13 – 400 ng/mL の濃度範囲で直線性を示した。FDA ガイダンスに基づくフルバリデーションを実施した結果、安定性、真度および精度などの分析パラメーターは許容範囲内であることが確認された。臨床検体への適用性の検討のため、がん患者 20 名から採取した血漿サンプルを用いた実測定を行った。全ての測定対象物質は設定した検量線範囲内で測定が可能であり、測定値についても既報との比較により妥当性が確認された。また、tramadolの代謝過程における CYP 酵素の立体選択性を検討する目

的で、リコンビナント CYP 酵素を用いた *in vitro* 代謝実験を実施した。その結果、CYP2D6 が tramadol および NDT のメトキシ基部位を(-)-体選択的に代謝することが明らかとなった。

頭頸部がん患者を対象とした血中薬物動態解析

続いて、頭頸部がん患者 53 名を対象として前述した分析手法を用いた tramadol およびその脱メチル化代謝物の光学異性体の血中動態解析を実施した。²⁾ 加えて、それらの血中動態に影響し得る要素として、CYP2D6 の遺伝的な活性変動およびがん悪液質の病態に着目した解析も実施した。CYP2D6 活性およびがん悪液質の進行度は、それぞれ CYP2D6 Activity Score および Glasgow Prognostic Score (GPS) を用いてスコアリング評価した。血漿中濃度測定の結果、非活性代謝物である NDT において顕著に(+)-体濃度が高かった(図 2)。これは、CYP3A4 を介した tramadol から NDT への代謝過程が(+)-体選択性を有するためであると考えられた。また、CYP2D6 Activity Score の低下は CYP2D6 を介した tramadol の *O*-脱メチル化を低下させ、代償的に CYP3A4 を介した *N*-脱メチル化の代謝的寄与を増加させた。しかし、この CYP2D6 活性の低下の影響は光学異性体間の血中動態の差を生まなかった。一方で、がん悪液質の進行度の高い患者 (GPS 1 以上) では、全身炎症に起因する CYP3A4 の発現抑制を背景として、顕著な(+)-体選択性を有する NDT への代謝が抑制されていた。その結果、代償的に(+)-体基質が tramadol から ODT への代謝により多く流入することで、(+)-tramadol および(+)-ODT の血漿中濃度が有意に上昇していた。また、がん悪液質の進行度の高い患者 (GPS 1 以上) における、眠気、めまい、せん妄などの中枢神経系副作用の発現には、活性代謝物 ODT ではなく、血液脳関門の透過性のより高い tramadol の血漿中絶対濃度が最も強く関連していることが明らかとなった。

総括として本研究からは、(1) CYP2D6 の遺伝的な活性変動は tramadol およびその脱メチル化代謝物の血中動態を変化させるが光学異性体比率への影響は限定的であること、(2) tramadol の 2 つの代謝経路のうち非活性代謝物 NDT への代謝

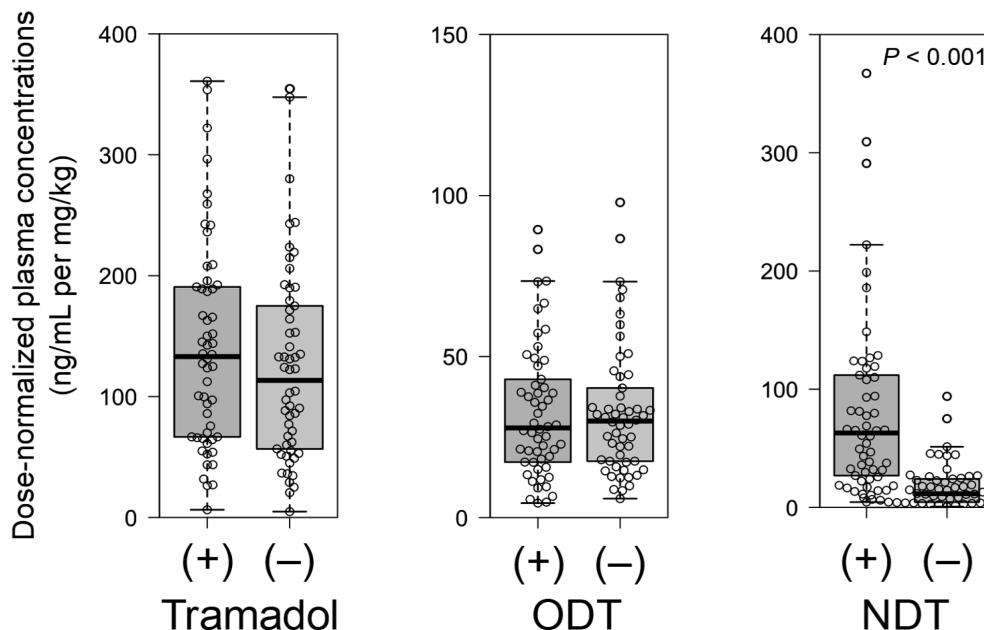


図2 頭頸部がん患者における tramadol および脱メチル化代謝物の各光学異性体の血漿中薬物濃度
ODT: *O*-desmethytramadol, NDT: *N*-desmethytramadol. Mann-Whitney's *U*-test.

は高度に(+)-体選択的であり、薬理作用を有する tramadol および ODT の各光学異性体の血中動態に影響を及ぼすこと、(3) がん悪液質の病態の進行は NDT への代謝経路を抑制し、代償的に tramadol から ODT への代謝促進を(+)-体優位に引き起こすことが明らかとなった。以上のことから、がん悪液質の進行した頭頸部がん患者においては、(+)-tramadol および(+)-ODT の血漿中濃度の上昇に起因する中枢神経系副作用の発現やオピオイド作用の増強に留意した慎重な用量調整が推奨される。

本研究を踏まえると、ラセミ体として投与されるキラル薬物の臨床効果の個人差要因の一つとして光学異性体比率が重要な要素であり、それは患者毎の病態や薬物代謝能の差異によって変化し得るものであることが提唱された。本研究の成果は、悪液質を呈する他の癌種への外挿性もあり、臨床現場における簡便な患者状態の評価による tramadol の臨床効果予測の実現に寄与するものである。

謝 辞

最後に、本研究を実施するにあたり多大なるご指導を賜りました浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 川上純一先生、信州大学医

学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 内藤隆文先生、静岡県立大学大学院臨床薬効解析学講座 教授 伊藤邦彦先生に心より感謝申し上げます。また、本研究の実施にあたりご協力いただきました静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野の先生方・学生諸氏および浜松医科大学医学部附属病院薬剤部のスタッフの皆様にお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Suzuki K, Naito T, Tanaka H, Yamada Y, Itoh K, Kawakami J, A Reversed-Phase Mode LC-MS/MS Method Using a Polysaccharide Chiral Selector for Simultaneous Quantitation of Each Enantiomer of Tramadol and its Metabolites in Human Plasma and Evaluation of CYP-Mediated Stereoselective Demethylation, *The Drug Monit*, 2020, **42**, 503-511.
- 2) Suzuki K, Naito T, Tanaka H, Shibata K, Yamada Y, Itoh K, Kawakami J, Impact of CYP2D6 activity and cachexia progression on enantiomeric alteration of plasma tramadol and its demethylated metabolites and their relationships with central nervous system symptoms in head and neck cancer patients, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, **128**, 472-481.