

笹川記念保健協力財団 研究助成

助成番号：216A-004

(西暦) 2017年2月10日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団

理事長 喜多悦子 殿

2016年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成

研究報告書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

がん治療に伴う副作用の経験者およびその家族を対象としたニーズの把握と地域医療へのフィードバックを目的としたビッグデータ解析による適切な治療戦略の提案に関する研究

所属機関・職名 帝京平成大学薬学部・准教授

氏名 百 賢二

目次

1. 背景・目的	3
2. 麻薬性鎮痛薬であるオキシコドンの薬物相互作用による調査	3
2-1. 背景・目的	3
2-2. 方法	4
2-3. 結果	4
2-4. 考察	5
3. がん患者における抗がん剤の薬物相互作用発症実態および添付文書への 記載状況調査	6
3-1. 背景・目的	6
3-2. 方法	6
3-3. 結果	6
3-4. 考察	8
4. まとめ	9
5. 研究成果	10
6. 図表	11

1. 背景・目的

抗がん剤のほとんどは、投与後に副作用が発症することが知られており、これらの副作用症状は多岐にわたっている。特に、最近上市された新しい機序の抗がん剤についてはこれまで知られていないような症状が多く報告されており、十分な注意が必要である。しかしながら、これらの副作用は、多くの場合製造販売後に見いだされることが多く、またこれらの症状に対する治療は標準化がなされていない。

そこで本研究では、がん治療に伴う副作用の実態を明らかにすることを目的とし、最も注意が必要とされるもののひとつである薬物相互作用にフォーカスし、がん患者における有害事象の発症状況とその対策に関し検討した。具体的には、1) がん患者における疼痛緩和に用いられるオキシコドン（オピオイド）の薬物相互作用に関し、文献的な検討を行い、さらに、2) 抗がん剤による有害事象発症患者を対象とし、ビクデータのひとつである有害事象自発報告システムを用い、抗がん剤の有害事象の発症実態を薬物相互作用の観点から解析することで、がん患者における薬物療法に伴う副作用における適切な治療戦略に関して検討した。

2. 麻薬性鎮痛薬であるオキシコドンの薬物相互作用による調査

2-1. 背景・目的

オピオイド μ 受容体に作用するオキシコドンは、国内では、2003年に販売開始となり、モルヒネ、フェンタニル同様に臨床においては取り扱う頻度の高い麻薬性鎮痛薬の一つであ

る。オキシコドンの代謝には、主に CytocromeP450 (CYP) 3A4 と 2D6 が関与しており、代謝寄与率としては、CYP3A4 が全体の 45%、CYP2D6 は 11%である。一方で、腎排泄は 10%未満である (図 1)。オキシコドンは、CYP3A4 で代謝され、ノルオキシコドンへ、また、CYP2D6 でオキシモルフォンへ、さらにオキシモルフォンは CYP3A4 を介してノルオキシモルフォンへと代謝される。オキシモルフォンは鎮痛活性を有するものの、その生成量はわずかであるため、臨床的な効果にはほとんど寄与していないと考えられている。

このオキシコドンに関しては、臨床でしばしば使用され、また薬物相互作用に関する情報は多く報告されているものの、情報が十分に整理されているとはいえない。そこで本研究では、オキシコドンに関し、薬物相互作用に関する情報を調査した。

2-2. 方法

文献調査は、Pubmed、医中誌、Google Scholar を利用し、オキシコドンの薬物相互作用に関して網羅的に調査した。調査対象は原著論文のみとし、学会発表や総説等は除外した。

2-3. 結果

オキシコドンの薬物相互作用に関しては、フィンランドの研究グループを中心として多くの成果が報告されている。具体的には、アゾール系抗真菌薬、HIV 治療薬、マクロライド系抗真菌薬、グレープフルーツジュースの併用により、オキシコドンの AUC が単独使用の場合と比べてそれぞれ 1.6 倍~3.6 倍上昇し、また CYP3A4 の誘導作用を有するリファンピシン、セントジョーンズワートの併用により、1/2~1/7 まで減少するというものであった (表 1)。調査対象となった相互作用はすべて薬物動態学的なメカニズムであった。この中でも、

代謝寄与率が低い CYP2D6 に関しては、強力な阻害薬であるパロキセチンを併用してもオキシコドンの血中濃度上昇は認められていなかった。一方で、CYP3A4 の阻害薬または誘導薬の併用によりオキシコドンの血中濃度は変動するという傾向には一貫性が認められていた。

2-4. 考察

本文献調査では、過去の報告に基づき、麻薬性鎮痛薬であるオキシコドンの薬物相互作用に関して情報を整理した。得られた情報に基づき、がん患者におけるオキシコドンの適正使用に関して考察したい。

ミコナゾールの経口ゲル製剤においては、ミコナゾールを 1 日あたり 300 mg 相当を口腔内に含んだのち、嚥下した際の結果である。ミコナゾールの場合、口腔内に含んで吐き出すという使用方法もあるものの、特に食道カンジタを併発しやすいがん種（頭頸部がん、血液癌等）についてはミコナゾールを嚥下することが想定されるため、十分な注意が必要であると考えられた。これ以外にも、上述の表 1 に記載されている薬剤の多くは、がん患者に対してしばしば投与されるものであるため、患者に併用投与する必要がある際には、十分に副作用モニタリングを行う必要があると考えられた。一方で、オキシコドンを介する薬物相互作用は、薬物動態学的なメカニズムが中心であった。この薬物動態学的なメカニズムは、薬力学的なメカニズムと異なり、多くが予測可能であるため、臨床的には患者に発症する有害事象が想定しやすいという特徴がある。これらの点を勘案し、がん患者にオキシコドンを投与する際には十分な注意とともに、薬剤師を含む多職種連携による適切なマネジメントが

必要と考えられた。

3. がん患者における抗がん剤の薬物相互作用発症実態および添付文書への記載状況調査

3-1. 背景・目的

抗癌剤を介する薬物間相互作用による副作用は、重篤化しやすく服用中の患者には十分な注意が必要である。これまで、抗癌剤の薬物相互作用により重篤な副作用を呈した事例は多く報告されているものの、これらが、添付文書の相互作用の欄への記載として十分に整備されているか明らかでない。

そこで本研究では、一般診療下における抗がん剤の有害事象を解析するために、抗癌剤の薬物相互作用に関し、PMDA の副作用情報データベース (JADER) の報告例を集計し、さらにこれらの薬物相互作用の組み合わせが抗がん剤それぞれの添付文書への記載状況について調査した。

3-2. 方法

調査対象は、2005 年～2016 年までに JADER に報告されている有害事象例 334,192 件とし、この中より、抗がん剤による薬物相互作用発症例である 196 名に関して調査した。またこれらの症例のうち、重篤な薬物相互作用を発症 (死亡もしくは後遺症あり) した組み合わせについて、各抗癌剤の添付文書への記載状況を調査した。

3-3. 結果

対象患者 196 名 (男性 : 106 名、女性 90 名) の年齢は、10～40 歳代が 35 名、50～70 歳

代が 144 名、80 歳代以上が 17 名であった（表 2）。薬物相互作用が報告された抗がん剤としては、分子標的薬が最も多く 15 名、次いで代謝拮抗剤の 10 名、植物成分製剤が 6 名であった。これらの患者に発症していた有害事象は、併用開始から 28 日（0～3607）日で発症しており、発症後の転記としては、軽快・回復が最も多く 148 名（75.5%）、次いで不明・未回復の 35 名（17.9%）、死亡・後遺症の 13 名（6.7%）であった。

これらの患者 196 名に関し、薬物相互作用の被疑薬として報告されていた薬剤の組み合わせを調査し、それぞれにおける添付文書への記載状況を調査した（表 3）。具体的な例として、3 例を示す。1 例目では、レナリドミドを中心とするレジメン治療に加えられている 2 薬剤に加え、さらに被疑薬としてガバペンチンが投与されている例である。このときに発症した有害事象が肺炎、心不全、好中球減少症であり、このケースはこの有害事象発症の原因が 3 薬剤の薬物相互作用として報告されていたものである。このケースでは、レナリドミドとの併用の組み合わせが 2 通りあるものの、レナリドミドの添付文書には薬物相互作用の欄へ記載されていない。同様に 2 例目ではビンクリスチンとイトラコナゾールの相互作用はビンクリスチンの添付文書へ記載されており、また同添付文書には有害事象である急性肝不全も記載されている。さらに 3 例目ではスニチニブとクラリスロマイシンの組み合わせは添付文書へ記載されているものの、肺出血の原因と考えられるワルファリンとの相互作用については記載されていない。このように、JADER に報告された 196 名について調査を行ったところ、全体で 52 種類（467 通りの組み合わせ）であった。一方で、これら 52 種類の抗がん剤の添付文書に記載されている薬物相互作用の組み合わせは 201 通りであ

った。それぞれに関し、JADER 報告例については重篤な順から「死亡・後遺症」、「不明・未回復」、「軽快・回復」に、また添付文書は重篤な順から「併用禁忌」、「併用注意」、「未記載」と分類した（図 2）。その結果、死亡・後遺症が報告されているにもかかわらず添付文書へその組み合わせがなかったものは 44 通り、また、併用注意に分類されていたものは 13 通りであった。

3-4. 考察

本研究により、抗癌剤の添付文書に記載されている情報のみでは、抗癌剤を含む多剤併用療法を行う際の情報として十分でない可能性が明らかとなった。特に死亡例が報告されている組み合わせのうち、添付文書に記載のないものや併用禁忌でなく注意として分類されている組み合わせに関しては特に注意が必要と考えられた。

今回の研究で使用した自発報告システムは、医薬品の有害事象について収集したものであり、因果関係などは不明である。個別症例の有害事象が副作用として添付文書へ記載されるまでには、いくつかのステップが準備されており、それぞれ因果関係や発現パターン、合理的な可能性などの面から検討が行われる。これらのステップを経たうえで相互作用が有害事象と因果関係があると判断されるまでには上述のエビデンスの集積が必須である。しかしながら、今回、JADER を用いた解析結果のうち、死亡・後遺症に至った薬物相互作用の組み合わせの約 75%が添付文書への記載がなされていない点については十分に注意する必要があると考えられた。これらの組み合わせの多くは、上述のオキシコドンの薬物相互作用と異なり、薬力学的なメカニズムの薬物相互作用が中心であったことも、予測が困難とな

る原因の一つであることが考えられた。

4. まとめ

以上、本研究より得られた結果に基づき、がん患者における薬物療法に関して適切な治療戦略について考察する。

がん患者は、がん治療に伴う全身状態が変化することが多く、特に副作用の発症に伴い状況が悪化することも少なくない。この副作用の発症には、薬物相互作用が起因となることが多く報告されていることから、本調査においてオピオイド製剤であるオキシコンチンおよび抗がん剤およびについてその薬物相互作用の発症実態等について調査した。その結果、オキシドンの薬物相互作用に関しては大部分が薬物代謝酵素である CYP3A4 を介した薬物動態学的なメカニズムで説明できることが、一方で抗がん剤の薬物相互作用に関しては、薬力学的なメカニズムが大半を占めており、特に重篤な症状を呈した患者が報告されている組み合わせの 75%は添付文書に記載がないことが明らかとなった。

一般に、薬物相互作用のメカニズムとして、薬物動態学的なものは比較的予想しやすく、薬物動態学的なメカニズムの相互作用に関しては想定しづらいとされている。本研究より、オキシドンの薬物相互作用に関しては添付文書および文献的に血中濃度上昇に関する情報も充実しているものの、抗がん剤の薬物相互作用に関しては、薬力学的なメカニズムも多く、さらに添付文書への記載状況が十分でないことから、がん患者に対する薬物療法実施の際に、複数の薬剤を併用している患者に関しては、特に症状等のモニタリングが重要と考え

られた。

5. 研究成果

1. 百 賢二、薬物相互作用—適正な DDI マネジメントを実践するためのポイント—薬局、67: 126-129 (2016).
2. 世永由里子、百 賢二、渡辺達也、濃沼政美、清野敏一、中村 均、抗がん剤を含む薬物間相互作用に関する添付文書への記載状況の調査、第 26 回日本医療薬学会

6. 図表

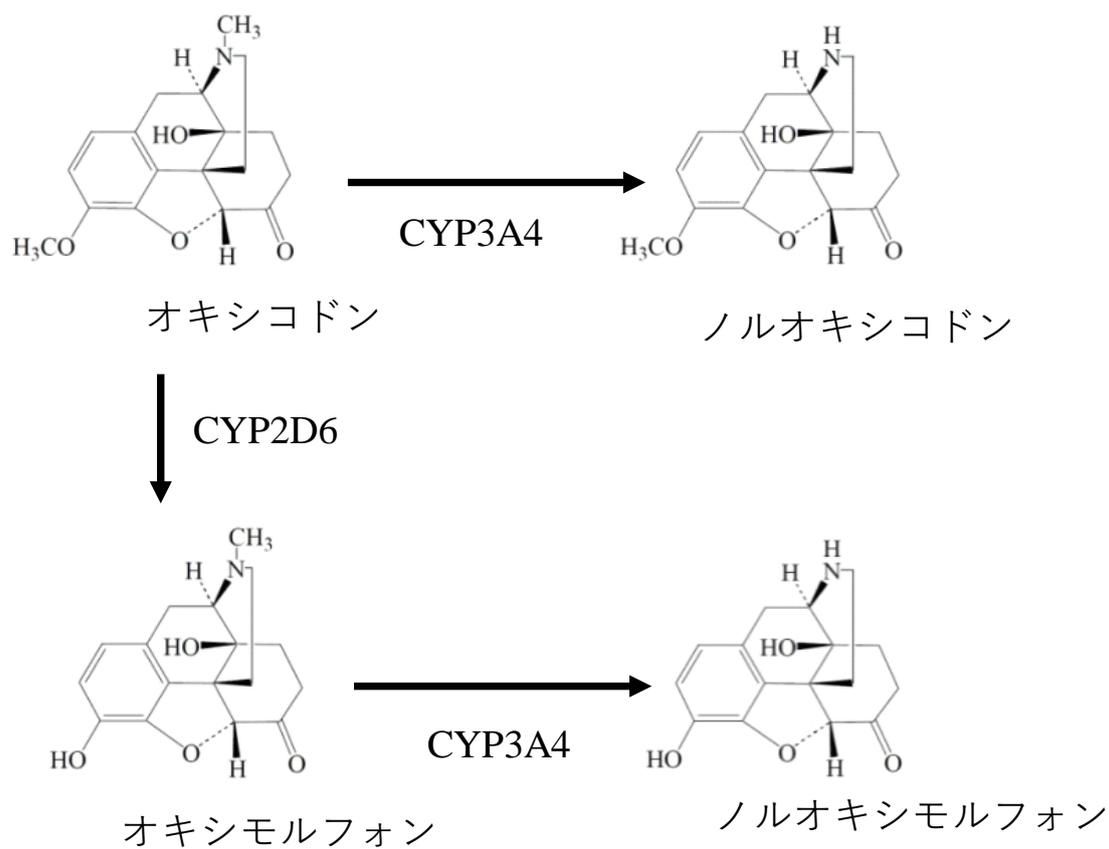


図1 オキシコドンの代謝経路

表 1. オキシコドン経口製剤と各種 CYP 阻害剤との併用投与試験の結果

著者	報告年	阻害薬	AUC	C _{max}	t _{1/2}	対象	人数	雑誌名
Hagelberg NM ⁵⁾	2009	Voriconazole	3.6 倍	1.7 倍	2.0 倍	健常者	12	Eur J Clin Pharmacol.
Nieminen TH ⁶⁾	2009	Rifampin	0.14 倍	0.32 倍	0.61 倍	健常者	12	Anesthesiology
Nieminen TH ⁷⁾	2010	ritonavir	2.9 倍	1.7 倍	1.6 倍	健常者	12	Eur J Clin Pharmacol
	2010	ritonavir + lopinavir	2.6 倍	1.4 倍	1.6 倍			
Grönlund J ⁸⁾	2010	paroxetine	1.07 倍	1.05 倍	0.97 倍	健常者	12	Br J Clin Pharmacol
	2010	paroxetine + itraconazole	2.9 倍	1.8 倍	1.7 倍			
Nieminen TH ⁹⁾	2010	Grapefruit Juice	1.7 倍	1.4 倍	1.2 倍	健常者	12	Basic Clin Pharmacol Toxicol
Grönlund J ¹⁰⁾	2010	Telithromycin	1.8 倍	1.2 倍	1.2 倍	健常者	11	J Clin Pharmacol
Nieminen TH ¹¹⁾	2010	ST John's wort	0.5 倍	—	0.8 倍	健常者	12	Eur J Pain
Juha Gronlund ¹²⁾	2011	miconazole (Gel)	1.6 倍	1.3 倍	1.1 倍	健常者	12	Antimicrob Agents Chemother

表2 抗がん剤を介する薬物間相互作用がJADERに報告されている患者の背景

患者数 (男/女)	196 (106/90)
年齢(10-40/50-70/80以上) 歳	35/144/17
薬物間相互作用が報告された抗がん剤の数	
分子標的治療薬	15
代謝拮抗剤	10
抗腫瘍性植物成分製剤	6
その他の抗腫瘍薬	13
併用開始から有害事象発症までの日数	28 (0-3607)
転帰 (%)	
死亡、後遺症	13 (6.7)
不明、未回復	35 (17.9)
軽快、回復	148 (75.5)

表3 抗がん剤を介する薬物間相互作用により重篤な有害事象が認められた症例（例示）

転帰	添付文書への記載状況	併用薬剤	有害事象
死亡	記載なし	レナリドミド水和物 デキサメタゾン ガバペンチン	肺炎 心不全 好中球減少症
死亡	併用注意 記載なし	ビンクリスチン硫酸塩 イトラコナゾール L-アスパラギナーゼ	急性肝不全
死亡	併用注意 記載なし	スニチニブリンゴ酸塩 クラリスロマイシン ワルファリンカリウム	肺出血

太字：添付文書に併用注意・禁忌に分類されている薬剤および未記載の有害事象

		添付文書 (52薬剤201組)		
		記載		未記載
		併用禁忌	併用注意	
(52種類467組) JADER	死亡後遺症	2	13	44
	不明未回復	6	41	38
	軽快回復	18	121	184
計	467	26	175	266

図2 JADERに報告されていた抗がん剤を介する薬物相互作用の組合せ