

新規医療用麻薬製剤の日本人健康成人における臨床薬物動態評価及び医療用麻薬の個別化医療実現のための新規バイオマーカーの探索

東山, 馨

<https://doi.org/10.15017/1932004>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (臨床薬学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :

(様式9-3)

氏名	東山 馨					
論文名	新規医療用麻薬製剤の日本人健康成人における臨床薬物動態評価及び医療用麻薬の個別化医療実現のための新規バイオマーカーの探索					
論文調査委員	主査	九州大学	大学院	薬学府	教授	家入 一郎
	副査	九州大学	大学院	薬学府	教授	増田 智先
	副査	九州大学	大学院	薬学府	准教授	松永 直哉
	副査	九州大学	大学院	薬学府	准教授	廣田 豪

論文審査の結果の要旨

本研究は、新規開発された医療用麻薬の製剤特性を、健康成人被験者の安全性を最優先に臨床薬物動態評価を行うとともに、オピオイドの使用対象となるがん疼痛患者の適切な選択、有効性、安全性評価、及び至適用法用量設定のための客観的かつ定量的なバイオマーカーの探索を目的として実施された。

強オピオイド鎮痛薬はがん疼痛に最も有効な治療手段であり、効果的に疼痛コントロールを行うことが可能である。オピオイドによる薬物療法では、オピオイドスイッチングや疼痛パターン（持続痛及び突出痛）に対処するため、臨床使用可能なオピオイドの種類及び多様な製剤（徐放性製剤、即放性製剤及び注射剤等）が治療戦略設計に重要である。

オピオイドの有効性及び副作用には大きな個人差が存在するものの、オピオイドによる疼痛治療を要する患者の層別化のための客観的な指標はなく、どういった背景の患者に、どのオピオイドを選択し、どのような用量用法を設定すべきか等の明確な方策はない。そのため、オピオイドによる安全かつ効果的な個別化医療を実現するための実用的なバイオマーカーの確立が望まれる。

microRNA (miRNA) は、22-ヌクレオチド程度の長さを持つ非翻訳 RNA であり、遺伝子の発現調整に関与するとともに、様々な生命現象に重要な役割を担っている。miRNA は、血液中及び採血後も安定であり、またサンプル採取後の扱いが容易であることから、その機能的な重要性の他にバイオマーカーとしての有用性が近年注目されている。

そこで、臨床使用可能なオピオイドの種類及びその製剤の充実のために、新有効成分であるヒドロモルフォン、及び国内では未承認剤形である服薬利便性の高い錠剤を含むオキシコドン製剤を設計し、その臨床薬物動態を評価した。さらにこれらの臨床試験でオピオイド投与前後の血中 miRNA 変動を評価し、医療用麻薬の個別化医療に関連するバイオマーカーとしての活用を検討した。

国内では健康成人被験者を対象とした医療用麻薬の臨床試験実施例が無いことから、臨床薬物動態試験は入手可能な情報を精査・活用し、被験者の安全性を最優先に計画した。血漿及び尿中薬物濃度の測定は、液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー法 (LC-MS/MS) にて行い、薬物動態解析はモデル非依存的に行った。

結果として、設計したヒドロモルフォン製剤（即放錠及び徐放錠）について、即放錠（1~4 mg）及び徐放錠（2~6 mg）とも用量に比例した体内挙動を示した。徐放錠の最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は5時間（中央値）であり、即放錠の0.76時間と比較して Tmax の遅延が見られた。また、徐放錠の最高血漿中濃度 (Cmax) は即放錠と比較して幾何平均値の比が0.37と低下がみられ、徐放特性が確認された。同用量の徐放錠と即放錠を服用した場合に同程度の血漿中濃度下面積値 (AUC) が得られたこと等を考慮すると、いずれの新規製剤も適切な疼痛コントロールが期待でき

るヒト体内動態特性を有するものと考えられた。さらに、食後投与によりヒドロモルフォンの体内曝露は空腹時投与と比較して1.3~1.6倍上昇した。食事による体内動態変動は軽微であり、服薬に食事制限は必要ないものと考えられた。また用いた投与量で被験者の安全性に問題はなかった。

オキシコドン即放錠を空腹時投与したときの血漿中濃度推移は、先発医薬品である散剤と類似しており、そのCmax及びAUCについて、散剤に対する幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間が、0.80~1.25の範囲にあった。これより、設計した錠剤は散剤と生物学的に同等であることが検証された。同様に、新規オキシコドン徐放錠でも先発医薬品との生物学的同等性が検証された。

さらに、上記の臨床試験で採取された血液検体を用いて、ヒドロモルフォン(6名)又はオキシコドン(23名)投与前後の血中miRNA(179種)の発現変動レベルを定量PCRにより検討した。その結果、両薬剤の投与24時間後に共通して、9種のmiRNAの血中レベルが増加し、17種のmiRNAの血中レベルが低下した。増加したmiRNAには、 μ -オピオイド受容体機能調節への関与がin vitro試験で報告されているlet-7a-5p、miR-146-5p、miR-23b-3p、miR-181a-5p、miR-103a-3p、及びmiR339-3p等が含まれていた。オピオイド投与によるこれらのmiRNAの増加は、オピオイドによる μ -オピオイド受容体刺激に対しての負のフィードバック制御を反映していることが示唆された。

本研究は、がん疼痛コントロールの治療戦略をより充実させるとともに、患者の経済負担及び医療費圧迫の軽減に寄与するものと考えられた。またオピオイド刺激によるmiRNA変動に関する臨床検討はこれまでに報告がなく、医療用麻薬に関連する新規バイオマーカーの発展に貢献するものと考えられた。これより、医療用麻薬の使用対象となるがん疼痛患者の適切な選択、オピオイドの有効性、安全性評価、及び至適用法用量設定等、オピオイドの個別化医療をサポートする診断ツールの開発など、医療用麻薬の適正使用に大きく貢献すると考えられ、博士(臨床薬学)の学位に値すると認める。