

[総 説]

## オピオイドによる緩和薬物療法における遺伝子診断を用いた個別化医療の発展と課題

田中 怜<sup>\*1,\*2</sup> 佐藤 淳也<sup>\*1,\*3,\*4</sup><sup>\*1</sup> 静岡県立静岡がんセンター薬剤部<sup>\*2</sup> 東京理科大学薬学部<sup>\*3</sup> 国際医療福祉大学附属病院薬剤部<sup>\*4</sup> 国際医療福祉大学薬学部

(2020年12月15日受理)

【要旨】 遺伝子診断を用いた個別化医療の研究においては、情報が広く公開され、化学療法への臨床応用が活発に行われている。一方で、疼痛緩和治療に関する遺伝子診断の実用化に関しても大きな期待がされているが、これまでにその情報は限定されていた。その理由として、鎮痛発現のメカニズムが明確に判明していないことや、化学療法における生存期間の延長効果などの、明確なアウトカムを設定することが難しいことが挙げられる。しかし、近年の様々な報告から、オピオイドの鎮痛効果に関する各遺伝子変異の寄与が判明し始めており、緩和ケアに関わる医療従事者が遺伝学やゲノム医療に関して理解していく意義は大きいと思われる。そこで、本稿では個別化医療や遺伝子診断における基礎用語の解説をはじめ、オピオイドに関する遺伝子変異を薬物動態学と薬力学の観点で分類し、遺伝子変異の有無による臨床効果への影響について網羅的に解説した。

キーワード：オピオイド、遺伝子診断、遺伝子変異、個別化医療、SNP

### はじめに

21世紀のがん医療におけるブレイクスルーの一つとして、効果や副作用を左右する遺伝子の状況に基づく個別化医療の発展が挙げられる。化学療法を例にすれば、20世紀のがん治療は殺細胞性抗がん剤<sup>1-3)</sup>の最適な組み合わせや用量について検討することが中心であった。しかし、2001年からは分子標的治療薬が<sup>4,5)</sup>、2014年には免疫チェックポイント阻害薬が登場した<sup>6)</sup>。さらに、2019年からがん遺伝子オンコパネル検査<sup>7,8)</sup>が保険診療に加えられた。これにより、通常診療では適応のないがんに対しても、114種類の遺伝子、12種類の融合遺伝子を調査することで、標準治療が終了あるいは終了見込みとなった患者に選択肢が提供できるようになった。一方で、遺伝子オンコパネル検査を行い特定の遺伝子異常が見つかったも、治療薬の不在や保険適用の問題がある。そのため現状で治療に結び付くケースはまだ多くないが、がんに苦しむ患者へ新たな希望を与えている。治療選択肢以外の例では、殺細胞性抗がん剤であるイリノテカンの投与前に、薬物代謝酵素(UDP:グルクロン酸転移酵素)の遺伝子変異を調査することで、各個人に最適な投与量を推定するなど支持療法の質的向上にも寄与している<sup>9,10)</sup>。

オピオイド鎮痛療法に関する個別化医療の背景を述べ

る。全がん患者の20～50%に疼痛が発現するにもかかわらず<sup>11)</sup>、疼痛緩和薬物療法の主体を担うオピオイドに関する個別化研究の進展や、実用化への進捗は十分ではないように思われる(図1)。歴史的には、オピオイドについて、18世紀よりモルヒネが使用され、現在はモルヒネ誘導体や合成オピオイドを含め、10数種類のオピオイドが保険適応に加えられている<sup>12)</sup>。また、コデイン、トラマドール、ブプレノルフィンなど一部のオピオイドは、非がん性の慢性疼痛に対する緩和医療においても使用される<sup>13)</sup>。しかし、いずれの薬剤や対象疾患においても、血中アスパラギントランスフェラーゼ、血中アラニントランスフェラーゼなどの肝機能や、血中クレアチニンなどの腎機能の指標から、用量調節を検討する身体状況に応じた個別化医療にとどまっている<sup>14,15)</sup>。

この原因として、疼痛に関連する生体関連機構や遺伝的要因の解明が十分でないことと、疼痛評価研究に関して患者の主観的な要因が多く、疼痛には精神的因子など多くの修飾を受けることが考えられる。しかし、近年の様々な報告<sup>16-19)</sup>により、鎮痛効果に関する各遺伝子変異の寄与が判明し始めている。そのため、緩和ケアを実務とする医療従事者もさらなる臨床と基礎分野の融和を目指し、遺伝学やゲノム医療に関して、より深く理解していく必要がある。

問合せ：田中 怜 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007  
静岡県立静岡がんセンター薬剤部  
E-mail: r.tanaka@sccchr.jp

### 個別化医療・遺伝子診断における用語解説

鎮痛薬に限らず、個別化医療に重要な遺伝子調査を大別

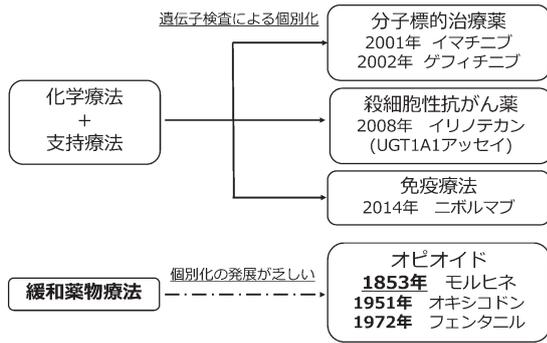


図1 がん薬物療法と緩和ケアにおける個別化医療の発展

すると、薬物動態学的アプローチと薬力学的アプローチの2つがある(図2)。薬物動態学的アプローチでは、薬剤の吸収・分布・代謝・排泄に関連するタンパク質をコードする遺伝子を調査する。一方、薬力学的アプローチでは、オピオイド受容体のような薬効発現に関連する受容体自体の遺伝子変異に加えて、ドパミン・ノルアドレナリンのような鎮痛効果に関連する二次性ホルモンの放出・再取り込みなどの機序に関連する遺伝子を調査する。

本論文では、遺伝子変異について、一塩基多型(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)を中心に解説する。SNPに関する用語として重要なものに、rs numberがある。本番号はNCBI(National Center for Biotechnology Information)のデータベースに登録された各遺伝子変異の通し番号となり、遺伝子配座や対応するアミノ酸・タンパク質にかかわらず認定順に割り振られている<sup>20)</sup>。

SNPに関して、野生型あるいは正常型とも呼ばれる基本型(Reference Allele: Ref)と変異型(Alternative Allele: Alt)があり、全体数(基本型数、変異型数の合計)に対する変異型数の割合を変異アレル頻度(Alternative Allele Frequency)と呼ぶ。あるSNPの変異アレル頻度を0.20(20%)と仮定した場合、変異型を2つ保持する(変異型ホモ)確率は4%となる。変異型のタンパク質は正常型と比較して活性やリガンド親和性が変化し、薬物受容体で変異があった場合はヘテロ型よりホモ型のほうがその変化量も大きいと考えられる<sup>21-23)</sup>。一方、鎌状赤血球症など遺伝病の発症については、ヘテロ型保持による一方の正常型タンパク合成のみで生物の生存に支障ない場合が多い<sup>24)</sup>。

変異アレル頻度は人種・民族および解析したデータバンクごとに異なる。変異アレル頻度が0.5を超える場合は、そのデータを収集された集団において、変異型が多数派(Major Allele)ということになる。変異アレル頻度が0.5を下回る場合、マイナーアレル頻度(MAF: Minor Allele Frequency)とも呼ばれる。また、解析技術の向上や登録されたデータ数が増加することにより、変異アレル頻度の

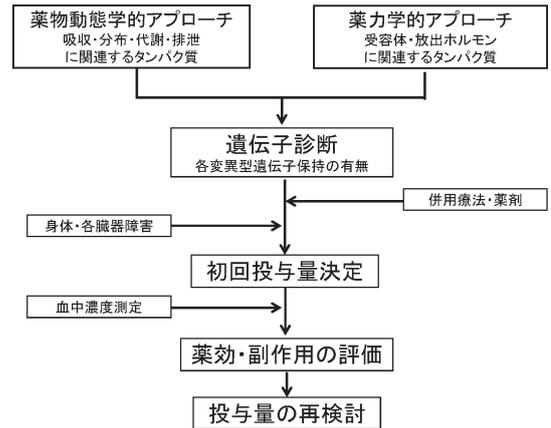


図2 遺伝子診断を利用した個別化医療の理想モデル

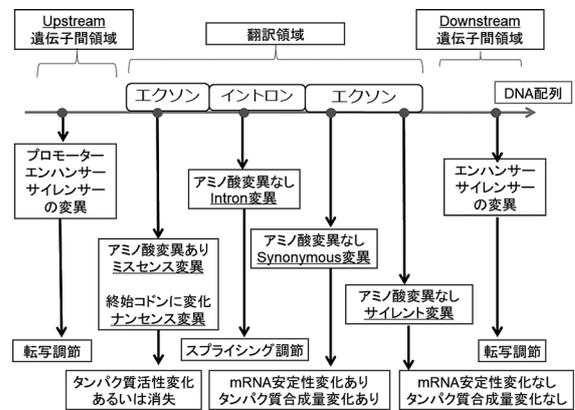


図3 遺伝子変異の領域別分類

値が変動することやSNP登録自体が統廃合されることがある。本論文における表記は原則的に、2020年11月時点で東北メディカルバンク<sup>25, 26)</sup>に登録されている変異アレル頻度の値を参考とする。

タンパク質を構成するアミノ酸配列をコードするエクソン領域において、SNPにより対応するアミノ酸が変化するミスセンス変異や、終始コドンとなりタンパク合成が終了するナンセンス変異となる場合がある。これらの変異はいずれも、活性の低下あるいは消失が発現する。一方、塩基が変化してもアミノ酸が変化しない場合も存在し、代謝能力に変化はないサイレント変異と、薬理試験および臨床試験において活性に変化がみられるSynonymous変異に分類される。Synonymous変異においてアミノ酸構成に変化はないが、タンパク質合成量に変化がある<sup>27)</sup>。この理由として、SNPにより転写されるmRNAが変化し、その安定性の低下およびタンパク質合成量の低下が発現したと考えられる<sup>28, 29)</sup>。また、アミノ酸配列をコードしないイントロン領域のSNPによりmRNAが変化し、その後のスプライシング反応に影響を与えることで、最終的なタンパク構造が変化する場合もある<sup>30)</sup>(図3)。

そのほかに、遺伝子間領域の上流 (Upstream) や下流 (Downstream) に位置し、転写量調整を行うプロモーター、エンハンサー、サイレンサーなどに該当する部位に SNP がある場合も臨床効果に影響する<sup>31, 32)</sup>。また、CYP (Cytochrome P450) をはじめとした薬物代謝酵素には、対象酵素をコードする一定の遺伝子領域に多数の遺伝子変異が発見されているものもある。複数の変異遺伝子を保持する組み合わせをハプロタイプと呼び、UM (Ultra rapid Metabolizer), EM (Extensive Metabolizer), IM (Intermediate Metabolizer), PM (Poor Metabolizer), SM (Slow Metabolizer) などの大まかな代謝活性に合わせて、簡便な分類をしている<sup>33)</sup>。

以下、これらの用語を折り交えながら、オピオイドの薬物動態学および薬力学に関連する遺伝子変異について解説する。

### オピオイドの薬物動態学に関する個別化医療

オピオイドに関する個別化医療では、薬物動態に関する研究および臨床応用は薬学的アプローチと比較して、より詳細な報告がなされている (表 1)。この理由として、オピオイドを代謝する特有の酵素は少なく、抗がん剤をはじめとした他薬効・適応の薬剤と共通する酵素が寄与する機会が多いことが考えられる。

なかでも、最も研究されているのが CYP をはじめとした薬物代謝酵素であり、本邦で臨床応用がされている酵素に CYP2D6 がある。例として、PM 患者に対しハロペリドールは 50% の減量を、メトプロロールは 75% の減量などが推奨されている<sup>34)</sup>。日本人では 34 番目のアミノ酸が Pro (プロリン) → Ser (セリン) に変化する rs1065852 (変異アレル頻度: 0.397) と 486 番目のアミノ酸が Ser → Thr (スレオニン) に変化する rs1135840 (変異アレル頻度: 0.460) の保持率が高い<sup>35, 36)</sup>。なお、CYP2D6\*5 は SNP ではなくコードする遺伝子の全欠損であるため rs number は存在せず、表 1 に示す変異アレル頻度は久保田らの報告を参考としている<sup>36)</sup>。また、CYP2C19 が代謝へ大きな寄与をもつ薬剤として、ラベプラゾールやクロピドグレルがある。最も基質となる薬剤が多いサブタイプとして CYP3A4 があり、この遺伝子の寄与により各個人の代謝能が大きく異なることは知られている。しかし、どの変異が個人差に影響しているのかは明確に判明していない<sup>37, 38)</sup>。また、いずれの CYP に関する遺伝子変異検査においても、未だ保険適応はなされておらず、患者負担が大きという問題がある<sup>39)</sup>。

一方、モルヒネを筆頭にオピオイドの代謝として重要なグルクロン酸抱合を行う酵素として UGT2B7 がある<sup>40-45)</sup>。イリノテカンのグルクロン酸抱合に関連する UGT1A1 における多型<sup>10, 11)</sup>の有無は、モルヒネ、3-グルクロン抱合

体、6-グルクロン抱合体の血中濃度へ大きな影響を与えない<sup>40)</sup>。そのほか、薬物分布や排泄に関係する遺伝子として、オピオイドの薬物動態に重要な、P-糖タンパク質合成に関連する ABCB1 遺伝子の多型が存在する<sup>41, 53, 58-63)</sup>。

#### 1. UGT2B7 における遺伝子変異

UGT2B7 はモルヒネの 3 位および 6 位の水酸基をグルクロン酸抱合する酵素であり、遺伝子変異の有無により血中モルヒネ濃度、およびグルクロン酸抱合体血中濃度が変化すると考えられる。rs7439366 (UGT2B7\*2) は塩基が C (シトシン) から T (チミン) へ変化することで、アミノ酸も His (ヒスチジン) から Tyr (チロシン) に変化する遺伝子多型である。この変異の有無により、モルヒネの血中濃度は変化しないが、代謝物血中濃度比率 (6-抱合体 / 3-抱合体) が低下することが報告された。また、モルヒネ注射剤を用いた疼痛コントロールまでの必要量は CC 保持者が 12 mg, TT 保持者が 37 mg と約 3 倍まで上昇した<sup>41)</sup>。日本人は C 塩基保持率が高いため (変異アレル頻度: 0.283), UGT2B7 の観点から考えると必要量が少なくなるが、後述する ABCB1 に関する変異アレル頻度の観点から推測すると必要量は多くなる。rs7668282 は転写開始のプロモーター部位の変異と考えられており、TT > TC > CC の順にタンパク合成能および代謝能力が高い。そのため、モルヒネの AUC (Area Under the Curve) が TT 保持者において低下し、代謝物の AUC は高くなる (6-抱合体 / モルヒネ AUC 比として、TT 保持者: 3.0, CT あるいは CC 保持者: 1.8)<sup>42)</sup>。

また、モルヒネと比較して、オキシコドンは UGT2B7 における代謝寄与が少ない。そのため、UGT2B7 をコードする遺伝子変異による臨床効果への影響も小さいと考えられる。実際の検討においても、予想に反せず治療必要量に変化がなかったことが報告された<sup>43)</sup>。フェンタニルに関しても代謝経路から考え<sup>12)</sup>、UGT2B7 における遺伝子変異の寄与は小さいと予想される。しかし、刺激反応試験である PPL (Latency to Pain Perception) において、rs7439366 における TT 保持者 ( $p = 0.006$ ) および、rs4587017 の TT 保持者 ( $p = 0.0056$ ) は、他アレル保持者と比較して有意に鎮痛効果が低いことが報告された<sup>44)</sup>。また、ブプレノルフィンに関して、Visual Analog Scale を用いた鎮痛効果および鎮咳効果の検討より、rs7439366 の CC 保持者はいずれの効果も高いことが示唆されている<sup>45)</sup>。2017 年より、本邦で保険適応が追加されたヒドロモルフォンは、オキシコドンやフェンタニル以上にグルクロン酸抱合の寄与が大きい<sup>46)</sup>。しかし、rs7439366 の有無に関する研究において、血中ヒドロモルフォン濃度および血中 3-グルクロン酸抱合体濃度への影響は少ないと報告された<sup>47)</sup>。

表 1-1 オピオイド投与時の薬物動態に関与する SNP

代謝酵素	オピオイド	rs number	変異塩基 Ref/Alt	変異アミノ酸	変異アレル 頻度	野生型と比較した変異型保持者の臨床効果 例: rs7439366 C → T の変異型遺伝子 (T) を保持している場合	参考文献
UGT2B7	モルヒネ	rs7439366 (UGT2B7*2)	C/T	His268Tyr	0.281	代謝物血中濃度比率 (6-抱合体 / 3-抱合体) ↓, 治療必要量 ↑	40), 41)
		rs7668282	T/C	upstream	0.074	薬物血中濃度 ↑, 代謝物血中濃度 ↓	42)
UGT2B7	フェンタニル	rs7439366 (UGT2B7*2)	C/T	His268Tyr	0.281	鎮痛効果 ↓	44)
		rs4587017	T/G	intron	0.719	鎮痛効果 ↑	44)
CYP2B6	メサドン	rs7439366 (UGT2B7*2)	C/T	His268Tyr	0.281	鎮痛効果 ↓, 鎮咳効果 ↓	45)
		rs2279343 (CYP2B6*6, *4)	A/G	Lys262Arg	0.235	薬物血中濃度 ↑, 治療必要量 ↓, QTc 延長 ↑	48), 49), 51)
		rs3745274 (CYP2B6*6, *9)	G/T	Gln172His	0.174	薬物血中濃度 ↑, 治療必要量 ↓, QTc 延長 ↑	48), 49), 51)
		rs3211371 (CYP2B6*5)	C/T	Arg487Cys	0.016	血中濃度 ↑	50)
		rs8192709	C/T	Arg22Cys	0.055	薬物 / 代謝物血中濃度比率 ↓	50)
CYP2C19	メサドン	rs4244285 (CYP2C19*2)	G/A	Pro245Pro synonymous	0.299	薬物血中濃度 ↑, 治療必要量 ↓, QTc 延長 ↑	52)
		rs4986893 (CYP2C19*3)	G/A	Trp212Stop	0.133	治療必要量 ↓	52)
オキシコドン		(CYP2D6*5)		complete deletion	0.062	代謝物血中濃度 ↓	53)
		rs1065852 (CYP2D6*10)	G/A	Pro34Ser	0.397	代謝物血中濃度 ↓	53)
		rs1135840 (CYP2D6*2,*10)	G/C	Ser486Thr	0.460	代謝物血中濃度 ↓	53)
CYP2D6	トラマドール	rs16947 (CYP2D6*2)	G/A	Arg296Cys	0.145	薬物血中濃度 ↑, 代謝物血中濃度 ↓	54)
		rs1065852 (CYP2D6*10)	G/A	Pro34Ser	0.397	薬物血中濃度 ↑, 代謝物血中濃度 ↓	54)
		rs1135840 (CYP2D6*2,*10)	G/C	Ser486Thr	0.460	薬物血中濃度 ↑, 代謝物血中濃度 ↓	54)
コデイン		rs35742686 (CYP2D6*3)	CT/C	Arg259fs	0.004	代謝物 (モルヒネ) 血中濃度 ↓	55)
		rs3892097 (CYP2D6*4)	C/T	intron	0.002	代謝物 (モルヒネ) 血中濃度 ↓	55)
		rs28371725 (CYP2D6*41)	C/T	upstream	0.011	代謝物 (モルヒネ) 血中濃度 ↑	55), 56)

略語: Ref (Reference Allele), Alt (Alternative Allele), C (シトシン), T (チミン), A (アデニン), G (グアニン), His (ヒスチジン), Tyr (チロシン), Lys (リシン), Arg (アルギニン), Gln (グルタミン), Cys (システイン), Pro (プロリン), Ser (セリン), Thr (スレオニン), Ile (イソロイシン), Ala (アラニン), Gly (グリシン), Stop (停止コドン), fs (フレームシフト), OEI (Opioid Escalation Index).

表 1-2 オピオイド投与時の薬物動態に関係する SNP

代謝酵素	オピオイド	rs number	変異塩基 Ref/Alt	変異アミノ酸	変異アレル頻度	野生型と比較した変異型保持者の臨床効果 例: rs7439366 C→Tの変異型遺伝子(T)を保持している場合	参考文献
CYP3A5	オキシコドン	rs776746 (CYP3A5*3)	T/C	intron	0.749	投与量増量速度 (OEI) ↑	53)
	フェンタニル	rs776746 (CYP3A5*3)	T/C	intron	0.749	血中濃度 ↑, 中枢性副作用 ↑	53)
	フェンタニル	rs2242480 (CYP3A4*1G)	C/T	upstream	0.243	治療必要量 ↓	57)
CYP3A4	モルヒネ	rs1045642	A/G	Ile1145Ile synonymous	0.583	治療必要量 ↑, 鎮痛効果 ↓, 悪心および嘔吐発現率 ↓	41), 58), 59), 61)
		rs2032582	A/C	Ser893Ala	0.429	悪心および嘔吐発現率 ↓	61)
	オキシコドン	rs1045642	A/G	Ile1145Ile synonymous	0.583	治療必要量 ↑	58)
	ヒドロモルフォン	rs1045642	A/G	Ile1145Ile synonymous	0.583	治療必要量 ↑	58)
ABCB1		rs1045642	A/G	Ile1145Ile synonymous	0.583	治療必要量 ↑ (がん疼痛), ↓ (ヘロイン依存)	58), 60)
	メサドン	rs2032582	A/C	Ser893Ala	0.429	治療必要量 ↓ (ヘロイン依存)	60)
		rs1128503	A/G	Gly412Gly synonymous	0.383	治療必要量 ↓ (ヘロイン依存)	60)
	トラマドール	rs1045642	A/G	Ile1145Ile synonymous	0.583	治療必要量 ↑	58)
SLC22A1 (OCT1)	フェンタニル	rs1045642	A/G	Ile1145Ile synonymous	0.583	治療必要量 ↑, 呼吸抑制発現率 ↓	58), 62)
		rs2032582	A/C	Ser893Ala	0.429	悪心および嘔吐・便秘発現率 ↓, 呼吸抑制発現率 ↓	53), 62)
		rs1128503	A/G	Gly412Gly synonymous	0.383	レスキュー使用回数 ↑, 呼吸抑制発現率 ↓	53), 62), 63)
	モルヒネ	rs12208357	C/T	Arg61Cys	0.0002	悪心および嘔吐発現率 ↑	64)

略語: Ref (Reference Allele), Alt (Alternative Allele), C (シトシン), T (チミン), A (アデニン), G (グアニン), Tyr (チロシン), Lys (リシン), Arg (アルギニン), Gln (グルタミン), Cys (システイン), Pro (プロリン), Ser (セリン), Thr (スレオニン), Ile (イソロイシン), Ala (アラニン), Gly (グリシン), Stop (停止コドン), fs (フレームシフト), OEI (Opioid Escalation Index).

## 2. CYP2B6・CYP2C19 における遺伝子変異

CYP2B6・CYP2C19は、どちらもメサドンの代謝に関わる。なかでもCYP2B6\*6はrs3745274 (CYP2B6\*9)とrs2279343 (CYP2B6\*4)のハプロタイプによって定まり、EMやSMの分類に重要な役割を果たす。CYP2B6の変異により、主にS-メサドンの血中濃度が変化し、詳細な値は研究によって異なるがSM保持者はEM保持者と比較して約1.75倍の差が出ると報告されている<sup>48, 49</sup>。また、本邦では適応外であるコカイン中毒者への治療目的の使用だが、メサドンの必要量もrs2279343におけるAA保持者:151.4mg, GG保持者:88.3mgと大きな差異が表れた。そのほかの変異として、rs3211371はメサドンの両エナンチオマーおよび代謝物EDDP (2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine)の血中濃度に変化することが報告された。また、rs8192709の有無によるメサドン濃度への影響はないが、メサドン/EDDPの血中濃度比率を変動させる<sup>50</sup>。メサドンの適応に関して考慮すべき特徴的なリスクとして心機能への影響があり、CYP2B6\*6の保持によりSM該当者のQTc延長 (SM: 439ms, EM: 421ms,  $p = 0.017$ )が報告されている<sup>51</sup>。そのため、CYP2B6の遺伝子変異を調査することは、メサドン適応のリスク判断に関する有益な情報になると考えられる。また、CYP2C19におけるrs4244285は主にR-メサドンの代謝を遅延させる。A保持によりQTc延長効果が約10msほど差異が表れることが報告されており ( $p = 0.024$ )<sup>52</sup>、CYP2C19の変異調査は、メサドンを安全に患者適用する個別化検査の一つになる可能性がある。

## 3. CYP2D6 における遺伝子変異

CYP2D6はオキシコドン、トラマドール、コデインのO-脱メチル化を行う酵素であり、それぞれオキシモルフォン、O-デスメチルトラマドール、モルヒネなどの活性代謝物に変化する<sup>12</sup>。また、本邦におけるトラマドールおよびコデインの添付文書に、CYP2D6に関する遺伝子変異を保持する患者に対しては使用に注意すべき旨が定められている。

オキシコドンにおいては、SNP別の検討はされていないものの、EM患者とIM患者において比較試験が行われた。その結果、オキシコドンの血中濃度に変化はなかったが、活性代謝物であるノルオキシコドンの血中濃度がEM患者において上昇することが報告されている<sup>53</sup>。また、CYP2D6の変異は副作用発現率への影響が少ないとされている。

トラマドールにおいては、ハプロタイプ別の解析が行われている。CYP2D6\*1 (野生型)やCYP2D6\*2 (rs16947とrs1135840のハプロタイプ)と比較して、CYP2D6\*10 (rs1065852とrs1135840のハプロタイプ)はクリアランス値 (L/h)が約1/2.2程度に低下する。また、半減期も

6時間程度延長するため、トラマドールのAUC上昇と代謝物であるO-デスメチルトラマドールのAUC低下が報告されている<sup>54</sup>。

コデインにおいても、PM, EM, UMと分類して検討がなされている。コデインは代謝能が高いほどモルヒネに変換されるため、鎮痛効果も増強すると考えられる。また、CYP2D6についてCYP2D6\*1×NやCYP2D6\*2×Nと表記される遺伝子型があり、コードする遺伝子が重複して同一染色体に連なることを意味する。このような遺伝子型保持者はN倍の代謝活性を保持することになるためUMと分類される。例として、30mgのコデインを内服した場合、PM患者とUM患者のモルヒネAUCは32倍もの差異が表れる<sup>55</sup>。SNPごとの解析も行われ、1症例ながらCYP2B6\*41 (rs28371725)保持者は野生型よりモルヒネ血中濃度の上昇傾向があると報告されており<sup>56</sup>、より大規模および詳細な検討が望まれる。

## 4. CYP3A4, CYP3A5 における遺伝子変異

CYP3A代謝酵素群はオキシコドン、フェンタニル、トラマドールの代謝を行い、非活性代謝物への変換を行う酵素である<sup>12</sup>。CYP3A5\*3 (rs776746)について、変異型のホモ保持によりオキシコドンの薬剤増量速度 (OEI: Opioid Escalation Index)と、ノルオキシコドンの血中濃度へ影響があることが報告された<sup>53</sup>。一方、フェンタニルにおける検討において、変異型ホモ保持者は、野生型ホモ保持者やヘテロ型保持者と比較して、血中濃度が約2倍上昇し、中枢性の副作用発現リスクも約3.5倍上昇することが報告されている<sup>53</sup>。

前述のとおり、CYP3A4はオピオイドだけでなく多数の薬剤代謝を行う重要な酵素であるが、現在までに個別化医療に有望なSNPに関する情報は十分ではない。わずかながら、オピオイドに関するCYP3A4の報告として、CYP3A4\*1G (rs2242480)によりオキシコドンの必要量に変化がないという研究<sup>43</sup>と、変異型保持によりフェンタニルの鎮痛必要量を減少させたという報告がある<sup>57</sup>。

## 5. ABCB1 における遺伝子変異

ABCB1は、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、メサドン、トラマドールなど、临床上重要なオピオイドの吸収・排泄に関連するP-糖タンパク質の合成に関連する遺伝子である<sup>58-63</sup>。rs1045642においてアデニン (A)ホモ型保持者は、他アレル保持者と比較してオピオイド必要量が1/2程度まで減少することが報告されている<sup>58</sup>。また、モルヒネ投与後のNRS (Numerical Rating Scale)減少効果もAA保持者:4.39, 他アレル保持者:2.73と減少量が大きい<sup>59</sup>。日本人はA保持率が低い傾向があり、ABCB1の観点から考慮すると高用量のオピオイドが必要になると考えられる。一方、ヘロイン依存の治療においては、rs1045642, rs2032582, rs1128503の

AA-AA-AA ハプロタイプ保持者が高用量メサドンを必要とすると報告された<sup>60</sup>。複数のオピオイドにおける総合検討は行われているが<sup>58</sup>、各オピオイドにおけるサブグループ解析や、薬剤別の比較は行われていないため、特に注意すべき成分については未だ判明していない。

また、モルヒネ投与時の悪心および嘔吐発現率について、rs1045642とrs2032582のハプロタイプが影響することが報告されており、GG-CC保持の場合は悪心および嘔吐発現リスクが少ないとされている<sup>61</sup>。一方、フェンタニルとABCB1の遺伝子変異(rs2032582, rs1128503, rs1045642)に関して呼吸抑制の検討が行われており、いずれの遺伝子変異もAA保持者が高リスクであることが報告された<sup>62</sup>。また、rs1128503のAA保持患者は非保持者と比較してオッズ比0.17でレスキュー使用の回数が少ない( $p = 0.036$ )<sup>63</sup>。

#### 6. その他のオピオイド薬物動態学に関連する遺伝子変異

オピオイドの多くは塩基性のため、酸性条件下でプロトン化されることでカチオンとなり、OCT1(有機カチオントランスポーター1)の基質となる場合がある。rs12208357はモルヒネ投与時において、悪心・嘔吐発現率がCC保持者:14%、CT保持者:28%( $p = 0.038$ )と大きな影響を与える<sup>64</sup>。日本人において、変異アレル頻度:0.0002と極めて少ない変異率であるが、オピオイド初回投与時における強い悪心のリスク因子であることが示唆された。そのほか、SULT(硫酸転移酵素)は一部オピオイドの薬物動態に寄与しているとされる。モルヒネ、タペンタドール、*O*-デスマチルトラマドールについて、それぞれSNP別に代謝能の評価が報告されており<sup>65</sup>、今後臨床効果や副作用発現頻度に関する調査が望まれている。

### オピオイド薬力学に関する個別化

オピオイド薬力学に関する個別化医療の検討は、薬物動態学のアプローチと比較して報告が限られている。その原因として、オピオイド受容体と薬物分子の結合より開始される生体反応機構の解明が十分ではないことが挙げられる。しかし近年になり、 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ といった各サブタイプのオピオイド受容体のタンパク合成に寄与する遺伝子変異に関して複数の報告がされている<sup>41, 49, 57-59, 66-77</sup>(表2)。また、オピオイドによる抑制系ノルアドレナリン神経の賦活作用に寄与する遺伝子として、ADRB(アドレナリン $\beta$ 受容体)遺伝子<sup>79, 80</sup>、COMT(カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ)遺伝子における遺伝子変異<sup>77, 81-85</sup>が重要と考えられる。

そのほかの疼痛発現機序や、オピオイドによる鎮痛作用機序へ間接的に寄与する遺伝子変異として、GIRK2またはKCNJ6(Gタンパク質活性化型内向き整流性カリウムチャンネル)遺伝子<sup>68, 69, 88, 89</sup>やCREB1(サイクリック

AMP応答配列結合タンパク質)遺伝子<sup>68, 69, 90</sup>、CACNA1E(電位依存性カルシウムチャンネル)遺伝子<sup>68, 69</sup>、HTR3B(セロトニン受容体)遺伝子<sup>91</sup>、TAOK3(セリンスレオニンタンパク質キナーゼ)遺伝子<sup>92, 93</sup>、FAAH(脂肪酸アミド加水分解酵素)遺伝子<sup>97</sup>、LAMB3(ラミニン)遺伝子<sup>98</sup>、ATF2(転写因子)遺伝子<sup>99, 100</sup>などの研究が行われている(図4)。

本邦で最も臨床実用に近づいた研究として、オピオイド $\mu$ 受容体変異rs9384179、ADRB2変異rs11959113、GIRK2変異rs2835859、CREB1変異rs2952768、CACNA1E変異rs6845446の遺伝子保持ごとに係数を換算し、下顎骨整形手術におけるフェンタニル投与量の予測が可能であるという結果が報告された<sup>68, 69</sup>。一方で、がん疼痛患者に関する各遺伝子変異の有無から、至適薬剤や予測投与量を算出する計算式は未だ提案されていない。しかし、上記のような遺伝子変異の有無や体重、年齢、腎・肝機能などの身体因子の評価を含めた予測計算式の誕生が期待される。

#### 1. オピオイド $\mu$ 受容体の遺伝子変異について

鎮痛効果の主作用を示す受容体であり、オピオイド $\mu$ 受容体の遺伝子変異のなかでも最も重要と考えられ、研究も比較的多く行われている変異にA118G(rs1799971)がある<sup>41, 49, 57-59, 66, 67, 70-72, 77</sup>。日本人は多民族と比較してもグアニン(G)保持率が高く、ほぼ1対1の割合(変異アレル頻度:0.447)でGを保持しており、個別化医療の臨床応用に向けたターゲットとして期待される遺伝子変異である。

rs1799971ではAからGに塩基が変化することにより、アミノ酸もアスパラギン(Asn)からアスパラギン酸(Asp)に変換され、AA>AG>GG保持の順に活性が低下する<sup>58, 66</sup>。モルヒネ、コデイン、オキシコドン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、トラマドール、メサドンを使用したがん疼痛患者における臨床試験<sup>58</sup>より、鎮痛までに必要なオピオイド用量に関しても、GG保持者はAA保持者と比較して、2.1倍( $p = 0.0004$ )多かった。薬効のないプラセボにおいてもG保持者は活性が低下すると報告されており<sup>67</sup>、エンドルフィンなどの内因性オピオイドペプチドの効果にも影響を及ぼしていると考えられる。また、薬剤別の活性減弱度について、フェンタニル(AA保持者:IC<sub>50</sub>=62nM, GG保持者:IC<sub>50</sub>:102nM)と比較してモルヒネ(AA保持者:IC<sub>50</sub>=47nM, GG保持者:IC<sub>50</sub>=260nM)はより活性低下が著しく、将来的には薬剤ごとに必要量を検討する必要があると考えられる<sup>70</sup>。

副作用リスクに関して、11種の研究結果を用いたメタアナリシスによりrs1799971のG保持者は悪心および嘔吐発現率が低いと評価された(オッズ比:1.3,  $p = 0.005$ )<sup>57</sup>。また、イントロン領域の変異rs9397685も悪心

表 2-1 オピオイド投与時の薬理作用に関連する SNP

受容体・酵素	オピオイド	rs number	変異塩基 Ref/Alt	アミノ酸変異	変異アレ ル頻度	例：rs1799971 A→Gの変異型遺伝子 (G) を保持している場合	参考文献
μオピオイド受容体	モルヒネ	rs1799971	A/G	Asn133Asp	0.447	治療必要量↑, 受容体親和性↓, 鎮痛効果↓, 悪心および嘔吐発現率↓	41), 57), 58), 59), 67), 71)
	オキシコドン	rs1799971	A/G	Asn133Asp	0.447	治療必要量↑, 鎮痛効果↓	58), 72)
		rs589046	C/T	intron	0.126	鎮痛効果↑	72)
		rs9479757	G/A	intron	0.034	鎮痛効果↑	72)
		rs533586	C/T	intron	0.897	鎮痛効果↓	72)
	フェンタニル	rs1799971	A/G	Asn133Asp	0.447	治療必要量↑, 受容体親和性↓, 鎮痛効果↓, 悪心および嘔吐発現率↓	57), 58), 70)
		rs9384179	G/A	intron	0.896	治療必要量↑, 鎮痛効果↓	68), 69)
		rs9397685	A/G	intron	0.121	悪心および嘔吐発現率↓	71)
	メサドン	rs1799971	A/G	Asn133Asp	0.447	治療必要量↑	49), 58)
	トラマドール	rs1799971	A/G	Asn133Asp	0.447	治療必要量↑	58)
ヒドロモルフィン	rs1799971	A/G	Asn133Asp	0.447	治療必要量↑	58)	
δオピオイド受容体	オキシコドン	rs419335	A/G	intron	0.178	鎮痛効果↓	72)
	メサドン	rs2234918	C/T	Gly307Gly synonymous	0.793	鎮痛効果↑	72)
		rs678849	C/T	intron	0.608	依存治療効果↓	74)
	ブプレノルフィン	rs678849	C/T	intron	0.608	依存治療効果↑	74)
rs529520		A/C	intron	0.881	依存治療効果↑	75)	
rs581111		A/G	intron	0.908	依存治療効果↑	75)	
ヘロイン	rs1042114	G/T	Cys27Phe	0.999	依存発現率↓	76)	
κオピオイド受容体	モルヒネ	rs7016778	A/T	intron	0.063	鎮痛効果↓	73)
	オキシコドン	rs7824175	C/G	intron	0.070	鎮痛効果↑	73)
		rs1051660	C/A	Pro12Pro synonymous	0.152	鎮痛効果↓	77)
	rs7016778	A/T	intron	0.063	鎮痛効果↓	73)	
rs7824175	C/G	intron	0.070	鎮痛効果↑	73)		

略語: Ref (Reference Allele), Alt (Alternative Allele), A (アデニン), G (グアニン), C (シトシン), T (チミン), Asn (アスパラギン), Asp (アスパラギン酸), Gly (グリシン), Cys (システイン), Phe (フェニルアラニン), Pro (プロリン), Val (バリン), Met (メチオニン), Leu (ロイシン), Arg (アルギニン), Ser (セリン), Thr (スレオニン), Ala (アラニン).

表 2-2 オピオイド投与時の薬理作用に関係する SNP

受容体・酵素	オピオイド	rs number	変異塩基 Ref/Alt	アミノ酸変異	変異アレル 頻度	野生型と比較した変異型保持者の臨床効果 例: rs179971 A → G の変異型遺伝子 (G) を保持している場合	参考文献
COMT	モルヒネ	rs4680	G/A	Val158Met	0.317	治療必要量 ↓, 鎮痛効果 ↑	66), 77), 83), 84) 77) 84)
		rs6269	A/G	upstream	0.265	鎮痛効果 ↑	
		rs4818	C/G	Leu136Leu synonymous	0.285	治療必要量 ↑	
ADRB1	フェンタニル	rs1801253	G/C	Gly389Arg	0.807	治療必要量 ↑, 鎮痛効果 ↓	79), 80) 80)
		rs1801252	A/G	Ser49Gly	0.146	鎮痛効果 ↑	
ADRB2	フェンタニル	rs11959113	G/A	intergenic	0.236	治療必要量 ↑	68), 69) 88)
		rs2835859	T/C	intron	0.070	治療必要量 ↓	
GIRK2 (KCNJ6)	メサドン	rs2070995	T/C	Pro165Pro synonymous	0.636	治療必要量 ↓	89) 68), 69)
		rs3845446	T/C	intron	0.301	治療必要量 ↓	
CREB1	フェンタニル ブプレノルフィン ペンタゾシン ペチジン	rs2952768	T/C	upstream	0.342	治療必要量 ↑	68), 69), 90)
		rs7103572	C/T	intron	0.284	呼吸困難改善効果 ↓	
		rs795484	T/C	intron	0.601	治療必要量 ↓	
TAOK3	メサドン コデイン ヒドロモルフォン	rs1277441	G/A	downstream	0.523	治療必要量 ↓	92), 93) 92), 93)
		rs324420	C/A	Pro129Thr	0.163	悪心および嘔吐・呼吸抑制発現率 ↑	
		rs2076222	G/T	Ala926Asp	0.270	治療必要量 ↓	
ATF2	フェンタニル	rs7583431	A/C	intron	0.419	鎮痛効果 ↓	99) 100) 100)
		rs13093031	A/G	intron	0.215	鎮痛効果 ↓	
		rs6961071	A/G	downstream	0.421	鎮痛効果 ↓	

略語: Ref (Reference Allele), Alt (Alternative Allele), A (アデニン), G (グアニン), C (シトシン), T (チミン), Asn (アスパラギン酸), Asp (アスパラギン), Gly (グリシン), Cys (システイン), Phe (フェニルアラニン), Pro (プロリン), Val (バリン), Met (メチオニン), Leu (ロイシン), Arg (アルギニン), Ser (セリン), Thr (スレオニン), Ala (アラニン).

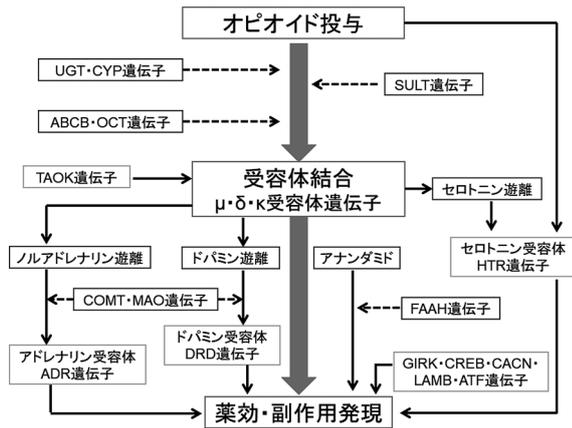


図4 オピオイド作用機序と関連する遺伝子変異

および嘔吐発現においてリスク因子となり、G 保持群 (5.0%) は A 保持群 (31.5%) と比較して発現率が低い ( $p = 0.009$ ) と報告された<sup>71)</sup>。そのほかの検討として、健康人に対する圧痛や熱感の試験から、オキシコドンの感受性に影響を与える複数の遺伝子変異が示唆されている<sup>72)</sup>。

## 2. オピオイド $\delta$ ・ $\kappa$ 受容体の遺伝子変異について

$\delta$  オピオイドの遺伝子変異は、鎮痛作用のほかに高揚感や依存に関連しているとされる。本邦では未適応となるが、薬物依存治療におけるメサドンやブプレノルフィンの投与に関して、複数の  $\delta$  受容体遺伝子変異による治療必要量や依存症リスクへの影響が報告された<sup>74-76)</sup>。興味深い結果として、rs678849 の CC 保持者は他アレル保持者と比較して、メサドンによる治療においてオピオイド依存症に対して高い効果を示したが、ブプレノルフィンによる治療では逆転する結果となった<sup>74)</sup>。この理由として、s678849 はイントロン変異であり構成アミノ酸が変化しないため明確なメカニズムは不明であるが、オピオイド依存状態となった  $\delta$  受容体へのブプレノルフィン投与によるパーシャルアゴニスト作用や、 $\delta$  受容体アップレギュレーション作用がなんらかの影響を与えていると考察されている。また、主にヘロイン中毒者における検討であるが、rs1042114 は TT 保持者：44.4%、GG 保持者：95.2% ( $p = 0.0017$ ) と依存リスクに高い関連性をもつ<sup>76)</sup>。今後は、ヘロイン以外の各オピオイドの依存リスクに関する検討も必要になると考えられる。

## 3. ADRB・COMT の遺伝子変異について

オピオイドの鎮痛作用メカニズムとして、下行性抑制系ノルアドレナリン神経の賦活が重要である。また、術後痛の強度に関して  $\beta$  受容体の遮断が影響していることが示唆されている<sup>78)</sup>。ADRB1、ADRB2 いずれの遺伝子変異においても、フェンタニルの鎮痛作用に影響すると報告<sup>68, 69, 79, 80)</sup> されているが、ノルアドレナリン作動が強く影響すると予想される眠気、高揚感などの副作用発現につ

いては調査されておらず、今後の検討課題と考えられる。

COMT は、放出されたノルアドレナリンの分解酵素合成をコードする遺伝子である。なかでも、rs4860 は塩基が G から A へ変化することにより、アミノ酸もバリン (Val) からメチオニン (Met) に変換され、活性が  $1/3 \sim 1/4$  に低下する<sup>81, 82)</sup>。COMT 遺伝子変異の存在は、ノルアドレナリンの代謝不良により、鎮痛作用が延長される。したがって、A 保持者はオピオイド必要量が減少すると考えられる。がん疼痛患者を対象とした臨床試験において、モルヒネ注射剤の必要量として、GG 保持患者：4.39 mg/kg、AA 保持患者：3.04 mg/kg であることが報告されており ( $p = 0.05$ )、この予想と合致している<sup>83, 84)</sup>。また、rs4680 をバイオマーカーとしたがん疼痛患者を対象とするモルヒネおよびオキシコドン投与について、本邦で前向きランダム化比較試験 (RELIEF study) が企画されている<sup>85)</sup>。

COMT はオピオイド誘発性悪心や、せん妄の発現に関連するとされるドパミンの分解にも寄与することから、今後はドパミン受容体 (DRD) 遺伝子<sup>86)</sup> の変異についても調査されるべきと考えられる。また、COMT と同様にノルアドレナリン、ドパミンの代謝に寄与する酵素としてモノアミンオキシダーゼ (MAO) がある。MAO 遺伝子は性染色体である X 染色体にコードされていることから、オピオイドによる副作用の男女差<sup>87)</sup> に影響している可能性がある。

## 4. GIRK2, CREB1, CACNA1E の遺伝子変異について

GIRK2, CREB1, CACNA1E はいずれも、疼痛発現に関連するタンパク質として、下顎骨整形手術におけるフェンタニルでの臨床応用が既に行われている<sup>68, 69)</sup>。GIRK2 における術後フェンタニル投与における検討より、rs2835859 の変異において TT 保持患者は CC 保持患者と比較して約 4 倍の用量が必要であることが報告された<sup>88)</sup>。また、メサドンの使用において鎮痛療法、あるいは依存症治療いずれの目的であっても、rs2070995 の CC 保持者は高用量が必要になる<sup>89)</sup>。また、CREB1 における rs2952768 の CC 保持者は、腹部手術後疼痛に対するオピオイド投与量が、他アレル保持者と比較して約 2.4 倍必要となる ( $p = 0.021$ )<sup>90)</sup>。

## 5. その他のオピオイド薬力学に関連する遺伝子変異

HTR3B に関する解析において、オピオイドによる呼吸困難への効果の比較が検討されており、The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 を用いた試験で、rs7103572 の TT 保持者はモルヒネ投与時にオッズ比：2.86 で呼吸困難が解消されにくいことが報告された ( $p = 0.008$ )<sup>91)</sup>。また、興味深い結果として、オキシコドン・フェンタニルにおいても同様の検討が行われたが、モルヒネにのみ遺伝子変異との相関性が認められた。この理由として、モルヒネによるセロトニン受容

体への僅かなアンタゴニスト作用が寄与していると考察されている。

TAOK3 に関するがん疼痛患者に対する検討の結果、rs795484 における TT 保持者は CC 保持者と比較して約 2.6 倍のオピオイド投与量が必要になることが報告された ( $p = 0.004$ )。また、rs1277441 における GG 保持者は AA 保持者と比較して、約 2.7 倍のオピオイド投与量が必要となる ( $p = 0.013$ )<sup>92, 93</sup>。TAOK3 はオピオイド受容体自体へのリン酸化による活性低下や受容体数調整に関わっており、オピオイド投与量や耐性機序に影響していると考えられる。報告されている変異はいずれもイントロンや Downstream 部位の変異のため、今後どのような機序でオピオイド受容体に変化が起きているか詳細な検討が必要である。

FAAH はオピオイドの代謝に直接関与しないが、オピオイドと共同して作用する内因性カンナビノイドであるアナンダミドの分解に寄与するため、鎮痛効果や副作用発現へ間接的に影響する。なかでも、rs324420 は 129 番目のアミノ酸が Pro から Thr に変化することで、CC > CA > AA 塩基保持の順に活性が低下する<sup>94</sup>。FAAH の活性が低下すると体内アナンダミド濃度は上昇するため、カンナビノイド受容体作動による制吐作用と呼吸抑制作用が発現すると考えられる<sup>95, 96</sup>。そのため、AA 保持者は悪心および嘔吐リスクが低下し、呼吸抑制リスクは向上すると予想される。しかし、AA 患者は CA 保持者の比較として、悪心および嘔吐リスクはオッズ比: 2.73 ( $p = 0.0003$ )、呼吸抑制リスクはオッズ比: 1.61 ( $p = 0.0473$ ) と、どちらの副作用リスクも上昇するという予想に反した結果が報告された<sup>97</sup>。オピオイドと内因性カンナビノイドの相互作用について、詳細なメカニズムは今も解明されていないため、新規制吐療法を目指した今後の研究が期待される。

LAMB3 遺伝子における rs2076222 の変異は細胞接着因子であるラミニンの合成量に参与し、組織損傷後の軸索細胞再生速度を調節する。rs2074622 の AA 保持者は他アレル保持者と比較して、術後疼痛におけるフェンタニル必要量の減少が示唆されており<sup>98</sup>、今後はその詳細なメカニズムの解明や、パクリタキセルなどの抗がん剤による神経細胞障害に対する検討も期待される。

ATF2 の機能について、詳細な機序は不明だが軟骨組織や神経形成に寄与していると考えられている。疼痛発現にも関連しており、複数の遺伝子変異がフェンタニルの鎮痛効果に影響を及ぼしていることが報告されている<sup>99, 100</sup>。

## おわりに

遺伝子検査を用いた疼痛緩和薬物療法における現状の課題として、薬物動態や薬力学的な作用における個々の遺伝子変異に対して、その明確な機序を把握するため、さらに

精密な調査を行う必要があることが示唆された。また、臨床応用に有望な遺伝子変異を同定するために、全ゲノム解析を利用して多数の遺伝子変異を同時に比較検討することで、臨床効果への寄与の強弱を明らかにすることが重要である。また、オピオイド投与時における安全性の評価については、鎮痛効果や必要量の検討と比較して、少数の副作用解析研究に限定されているため、より大規模な遺伝子調査が必要と考えられる。

包括的な遺伝子調査が行われることにより、各遺伝子変異の寄与が推測できた後も、疼痛・鎮痛に関する明確なメカニズムの解明に向けた基礎研究の発達や、実臨床に向けた前向き試験の実施が重要である。また、同じオピオイドを用いる緩和医療のなかでも、終末期がん患者における鎮痛療法、がんサバイバーにおける鎮痛療法、術後における鎮痛療法、非がん患者における慢性疼痛への鎮痛療法は、それぞれ遺伝子変異の重要性や付随するオピオイドの減量・増量割合も異なると予想される<sup>68, 69, 72, 98</sup>。今後の臨床利用に向けて、がんエキスパートパネル会議のような緩和薬物療法と遺伝子研究の各専門家が、遺伝子変異のアノテーション（重要性の注釈付け）を行い、エビデンスレベルの設定を行ったガイドラインの作成が必須になると考えられる<sup>101</sup>。

本邦におけるオピオイドを取り巻く社会情勢として、歴史や文化的背景から日本人は痛みを我慢しやすい傾向にあり<sup>102</sup>、がん疼痛緩和に関してはオピオイドの重要性の理解とその研究発展が遅れていた<sup>103</sup>。しかし近年になり、がんによる痛みは我慢するものでなく十分な鎮痛薬を使用すべきであるという考えが浸透してきている。一方で、慢性疼痛におけるオピオイドの使用は、深刻な乱用や依存の問題に繋がる可能性があり、米国ではオピオイド・クライシスと呼ばれる緊急事態宣言が行われた<sup>104, 105</sup>。オピオイドによる依存形成の遺伝的リスクとして、rs1042114 をはじめとした  $\delta$  受容体の変異<sup>76</sup> が示唆されているが、現在まだ予防に繋がる有望な方法は定まっていない。また、薬物依存については、遺伝的な要因のほかにオピオイドを入手しやすい環境や、心理的・社会的状況も大きく影響するため<sup>106</sup>、本邦の麻薬に対する高い注意意識は慢性疼痛における麻薬乱用の面では継続していくべきであると考えられる。また、遺伝子診断により高い依存リスクを保持することを知った場合、本人が自分は薬物に弱い人間であると考え、不安や抑うつの原因となる可能性がある。そのため、遺伝子検査の結果を報告する際は、適切な遺伝カウンセリングも重要になると考えられる。

遺伝子診断の臨床実用における現実的な課題として、一刻も早く除痛を望む患者に対して遺伝子診断の結果を待たなければならない時間的問題や、患者・保険医療制度両方に関連する経済的問題が考えられる。時間的な問題の具体

例として、がん遺伝子パネル検査においても、検査から結果報告まで施設によって異なるが数週間の時間が必要となる。検査結果を待つ間に状態が悪化して（死亡も含む）、治療が不可能になることが10～15%程度発生することが見込まれており、早急に解決すべき課題となっている<sup>107)</sup>。

オピオイド鎮痛療法に関連する遺伝子検査も、理想的には図2のように疼痛が発現する前のがん診断時、あるいはさらに前段階であるがん発症前からゲノム診断を行い、個別化した最適な薬剤をあらかじめ予測しておくことが望ましい。しかし、全患者の一律検査は倫理面、経済面ともに現状では不可能である。現在の状況に適合したベストな治療案として、疼痛を訴えている患者に腎機能・肝機能の指標などの身体状況から判断する一次的な個別化医療を行うと同時に遺伝子検査を行い、結果が得られ次第、遺伝子変異に応じた薬剤選択、用量調整などの二次的な個別化医療に移行していくことが考えられる。

また、経済的な問題として、がん遺伝子パネル検査の保険料は検査実施料8,000点に加え、判断・説明料48,000点の合計56,000点が請求される。この費用に対し、がん患者の74.2%が自分にとって高価であると懸念しており、72.2%が所得による医療格差が拡大することも懸念していることが報告されている<sup>108)</sup>。オピオイド鎮痛療法に関する包括的な遺伝子診断が可能になったとしても、がん遺伝子パネル検査と同じく高額な費用が必要となる可能性が高い。そのため、患者の個人負担、医療保険制度両方の面で、現行の身体所見から判断するオピオイド選択で十分か、遺伝子検査が必要になるかについても、個人ごとに判断していくことが重要となると考える。

さらに、調査された遺伝子情報の管理方法について、がん患者の50%が検査された個人の検査結果が不適切に利用されることを心配しており、遺伝子診断を利用した個別化医療の関係者への守秘義務や意識の向上も重要と考える。また、患者家族の76.8%が遺伝子診断の結果が、家族の健康にも役立つと考えているが、患者本人以外の知る権利としてどこまで報告するべきなのか、法整備を整える必要がある<sup>108)</sup>。

総括として、上記に挙げた課題について医療者・遺伝子研究者が協力して考え、有効性・安全性について各個人に合わせた最適な鎮痛薬および至適量でコントロールできるような、緩和医療における個別化医療を一般診療に浸透させることが期待される。

## 文 献

1) Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, et al. Nitrogen mustard therapy; Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's Disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J.*

*Am. Med. Assoc.* 1946; 132: 126-132.

2) Eagan RT, Fleming TR, Frytak S, et al. A role of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in squamous cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1980; 64: 87-91.

3) André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 1343-1347.

4) 山田 尚. Imatinib の成功に学ぶ分子標的治療薬の現状と将来. *日薬理誌* 2008; 132: 339-342.

5) 須田健一, 光富徹哉. EGFR-TTKI の歴史と新たな展開. *肺癌* 2017; 132: 339-342.

6) George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: A subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1179-1186.

7) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T. et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019; 110: 1480-1490.

8) 河野隆志. TOP-GEAR プロジェクトとNCC オンコパネル検査の保険収載. *医学のあゆみ* 2019; 271: 958-964.

9) Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: A pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 2000; 60: 6921-6926.

10) Minami H, Sai K, Saeki M, et al. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: Roles of UGT1A1\*6 and \*28. *Pharmacogenet. Genomics* 2007; 17: 497-504.

11) Fischer DJ, Villines D, Kim YO, et al. Anxiety, depression, and pain: Differences by primary cancer. *Support. Care Cancer* 2010; 18: 801-810.

12) 日本緩和医療学会. *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン* (2020年版). 2020, 金原出版株式会社, 東京.

13) *慢性疼痛治療ガイドライン作成ワーキンググループ. 慢性疼痛治療ガイドライン*, 2018, 真興交易株式会社, 東京.

14) 田尻和人, 安川由紀子, 古沢 祥, 他. 肝硬変合併進行肝細胞がんに対する疼痛緩和治療におけるオピオイドの投与について. *Palliat. Care Res.* 2014; 9: 101-106.

15) 武田文和, 鈴木 勉. *トワイクロス先生の緩和ケア処方薬*. 第2版. 2017, 医学書院, 東京.

16) 森山綾子, 西澤大輔, 池田和隆. 痛みや鎮痛における個人差の遺伝的要因. *緩和医療誌* 2009; 2: 99-110.

17) Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11: S133-S153.

18) Pathan H and Williams J. Basic opioid pharmacology: An update. *Br. J. Pain* 2012; 6: 11-16.

19) Pergolizzi Jr. V, LeQuang JA, Berger GK, et al. The basic pharmacology of opioids informs the opioid discourse about misuse and abuse: A review. *Pain Ther.* 2017; 6: 1-16.

20) Kitts A and Sherry S. *The NCBI HandBook*. Chapter 5. *The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation*, 2011. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21088/#ch5.ch5\\_s4](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21088/#ch5.ch5_s4)

21) 徳永勝士. ゲノムワイド関連解析による疾患感受性遺伝子・薬物応答性遺伝子の探索. *ファルマシア* 2010; 46: 421-426.

22) Sato Y, Laird NM, Nagashima K, et al. A new statistical screening approach for finding pharmacokinetics-related genes in genome-wide studies. *Pharmacogen. J.* 2009; 9: 137-146.

23) 原田勝二, 福永龍繁, 溝井泰彦. アルコール代謝酵素の遺

- 伝子型分類によるエタノールおよびアセトアルデヒドの代謝能. アルコール代謝と肝 1988; 10: 1-5.
- 24) 服部幸夫. 貧血：診断と治療の進歩. 日内会誌 1999; 88: 1010-1015.
- 25) Yasuda J, Katsuoka F, Danjoh I, et al. Regional genetic differences among Japanese populations and performance of genotype imputation using whole-genome reference panel of the Tohoku Medical Megabank Project. *BMC Genomics* 2018; 19: 551.
- 26) Tadaka S, Saigusa D, Motoike IN, et al. jMorp: Japanese Multi Omics Reference Panel. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46, D551-D557.
- 27) Sharma Y, Miladi M, Dukare S, et al. A pan-cancer analysis of synonymous mutations. *Nat. Commun.* 2019; 10: 2569.
- 28) Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Human Mol. Genet.* 2003; 12: 205-216.
- 29) Sauna ZE and Kimchi-Sarfaty C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12: 683-691.
- 30) 今泉和則. 選択的スプライシングの巧妙さとその破綻 神経難病発症に関連する異常スプライシング. 蛋・核・酵 2005; 50: 330-342.
- 31) 猪狩敦子, 村田 満. 遺伝子多型・総論 (網羅的解析方法: SNP 解析・DNA チップ・GWAS). 血栓止血誌 2012; 23: 436-442.
- 32) 大木元明義, 榎垣實男. 網羅的遺伝子多型解析 (SNP). 日薬理誌 2005; 125: 148-152.
- 33) Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, et al. *Medical Genetics Summaries*. 2019. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/>
- 34) 家入一郎. 薬物の効果や体内動態の個人差と遺伝子多型. *Organ Biology* 2014; 21(2): 247-253.
- 35) 前川京子, 佐井君江. 薬物相互作用に影響を及ぼす遺伝子多型と人種差. *ファルマシア* 2014; 50: 669-673.
- 36) 久保田隆廣, 千葉 寛, 伊賀立二. CYP2C19, CYP2D6, および CYP2C9 の遺伝子多型と人種差. *薬物動態* 2001; 16: 69-74.
- 37) 横井 毅. 薬物代謝酵素の遺伝的多型と個別薬物療法. *化と生* 2001; 39: 368-375.
- 38) 澤田純一. ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用. *国立衛研報* 2008; 126: 34-50.
- 39) 有吉範高. 簡易遺伝子診断法の開発・実臨床への適用による医薬品適正使用の推進. *医療薬学* 2013; 39: 61-76.
- 40) Holthe M, Klepstad P, Zahlsten K, et al. Morphine glucuronide-to-morphine plasma ratios are unaffected by the UGT2B7 H268Y and UGT1A1\*28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 353-356.
- 41) Bastami S, Gupta A, Zackrisson AL, et al. Influence of UGT2B7, OPRM1 and ABCB1 gene polymorphisms on postoperative morphine consumption. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014; 115: 423-431.
- 42) Darbari DS, van Schaik RH, Capparelli EV, et al. UGT2B7 promoter variant -840G>A contributes to the variability in hepatic clearance of morphine in patients with sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 200-202.
- 43) Li J, Peng P, Mei Q, et al. The impact of UGT2B7 C802T and CYP3A4\*1G polymorphisms on pain relief in cancer patients receiving oxycotin. *Support. Care Cancer* 2018; 26: 2763-2767.
- 44) Muraoka W, Nishizawa D, Fukuda K, et al. Association between UGT2B7 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful orthognathic surgery. *Mol. Pain* 2016; 12: 1-12.
- 45) Sastre JA, Varela G, López M, et al. Influence of uridine diphosphate glucuronyltransferase 2B7 (UGT2B7) variants on postoperative buprenorphine analgesia. *Pain Pract.* 2015; 15: 22-30.
- 46) Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 613-624.
- 47) Vandebossche J, Richards H, Francke S, et al. The effect of UGT2B7\*2 polymorphism on the pharmacokinetics of OROS<sup>®</sup> hydromorphone in Taiwanese subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2014; 54: 1170-1179.
- 48) Levran O, Peles E, Hamon S, et al. CYP2B6 SNPs are associated with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Addict. Biol.* 2013; 18: 709-716.
- 49) Bunten H, Liang WJ, Pounder DJ, et al. OPRM1 and CYP2B6 gene variants as risk factors in methadone-related death. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 83: 383-389.
- 50) Ahmad T, Sabet S, Primerano DA, et al. Tell-Tale SNPs: The role of CYP2B6 in methadone fatalities. *J. Anal. Toxicol.* 2017; 41: 325-333.
- 51) Eap CB, Crettol S, Rougier JS, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81: 719-728.
- 52) Wang S-C, Ho I-K, Tsou H-H, et al. Functional genetic polymorphisms in CYP2C19 gene in relation to cardiac side effects and treatment dose in a methadone maintenance cohort. *J. Integrat. Biol.* 2013; 17: 519-526.
- 53) 川上純一, 内藤隆文. がん性疼痛緩和領域における個別化薬物療法の構築. *臨床薬理* 2014; 45: 169-175.
- 54) Li Q, Wang R, Guo Y, et al. Relationship of CYP2D6 genetic polymorphisms and the pharmacokinetics of tramadol in Chinese volunteers. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010; 35: 239-247.
- 55) Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultrarapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogen. J.* 2007; 7: 257-265.
- 56) Shord SS, Cavallari LH, Gao W, et al. The pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Blacks with sickle cell disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 5: 651-658.
- 57) Ren Z-Y, Xu X-Q, Bao Y-P, et al. The Impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2015; 18: 131-152.
- 58) Gong X-D, Wang J-Y, Liu F, et al. Gene polymorphisms of OPRM1 A118G and ABCB1 C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain. *Asian Pacific J. Cancer Prevention* 2013; 14: 2937-2943.
- 59) Campa D, Gioia A, Tomei A, et al. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83: 559-566.
- 60) Levran O, O'Hara K, Peles E, et al. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Human Mol. Genet.* 2008; 17: 2219-2227.
- 61) Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79: 316-324.
- 62) Park H-J, Shinn HK, Ryu SH, et al. Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81: 539-546.
- 63) Takashina Y, Naito T, Mino Y, et al. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacoki-

- netics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012; 27: 414-421.
- 64) Balyan R, Zhang X, Chidambaran V, et al. OCT1 genetic variants are associated with postoperative morphine-related adverse effects in children. *Pharmacogenomics* 2017; 18: 621-629.
  - 65) Bairam AF, Rasool MI, Alherz FA, et al. Effects of human SULT1A3/SULT1A4 genetic polymorphisms on the sulfation of acetaminophen and opioid drugs by the cytosolic sulfotransferase SULT1A3. *Arch. Biochem. Biophys.* 2018; 648: 44-52.
  - 66) De Gregori M, Diatchenko L, Ingelmo PM, et al. Human genetic variability contributes to postoperative morphine consumption. *J. Pain* 2016; 17: 628-636.
  - 67) Peciña M, Love T, Stohler CS, et al. Effects of the mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 957-965.
  - 68) Yoshida K, Nishizawa D, Ichinomiya T, et al. Prediction formulas for individual opioid analgesic requirements based on genetic polymorphism analyses. *Plos One* 2015; 10: 1-13.
  - 69) 福田謙一, 青木謙典, 西澤大輔, 他. テーラーメイド医療を開始して. *臨床薬理* 2013; 44: 229-232.
  - 70) Mahmoud S, Thorsell A, Sommer WH, et al. Pharmacological consequence of the A118G mu opioid receptor polymorphism on morphine- and fentanyl-mediated modulation of Ca<sup>2+</sup> channels in humanized mouse sensory neurons. *Anesthesiology* 2011; 115: 1054-1062.
  - 71) Sugino S, Hayase T, Higuchi M, et al. Association of  $\mu$ -opioid receptor gene (OPRM1) haplotypes with postoperative nausea and vomiting. *Exp. Brain Res.* 2014; 232: 2627-2635.
  - 72) Olesen AE, Sato H, Nielsen LM, et al. The genetic influences on oxycodone response characteristics in human experimental pain. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2015; 29: 417-425.
  - 73) Sato H, Droney J, Ross J, et al. Gender variation in opioid receptor genes and sensitivity to experimental pain. *Molecular Pain* 2013; 9: 1-9.
  - 74) Crist RC, Clarke T-K, Ang A, et al. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 2003-2010.
  - 75) Clarke T-K, Crist RC, Ang A, et al. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European American females. *Pharmacogen. J.* 2014; 14: 303-308.
  - 76) Nagaya D, Zahari Z, Saleem M, et al. An analysis of genetic association in opioid dependence susceptibility. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018; 43: 80-86.
  - 77) Ho KWD, Wallace MR, Staud R, et al. OPRM1, OPRK1, and COMT genetic polymorphisms associated with opioid effects on experimental pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacogen. J.* 2020; 20: 471-481.
  - 78) Chia YY, Chan MH, Ko NH, et al. Role of  $\beta$ -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 2004; 93: 799-805.
  - 79) Wei W, Tian Y, Zhao C, et al. Correlation of ADRB1 rs1801253 Polymorphism with analgesic effect of fentanyl after cancer surgeries. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 4000-4005.
  - 80) Moriyama A, Nishizawa D, Kasai S, et al. Association between genetic polymorphisms of the  $\beta_1$ -adrenergic receptor and sensitivity to pain and fentanyl in patients undergoing painful cosmetic surgery. *J. Pharmacol. Sci.* 2013; 121: 48-57.
  - 81) 青木 淳, 岩橋和彦, 石郷岡純. 日本人健常者における Catechol-O-methyltransferase (COMT) 遺伝子 Val118Met 多型と NEO-FFI との関連研究. *精神医学* 2009; 51: 339-344.
  - 82) Bastos P, Gomes T, and Ribeiro L. Catechol-O-Methyltransferase (COMT): An update on its role in cancer, neurological and cardiovascular diseases. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2017; 173: 1-39.
  - 83) Lucenteforte E, Vannacci A, Crescioli G, et al. Opioid response in paediatric cancer patients and the Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene: An Italian study on 87 cancer children and a systematic review. *BMC Cancer* 2019; 19: 113.
  - 84) Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, et al. Genetic variation in the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol. Pain* 2008; 4: 64.
  - 85) Matsuoka H, Tsurutani J, Chiba Y, et al. Selection of opioids for cancer-related pain using a biomarker: A randomized, multiinstitutional open-label trial (RELIEF study). *BMC Cancer* 2017; 17: 674.
  - 86) Ma L, Zhang X, Xiang Q, et al. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019; 124: 94-104.
  - 87) 永井純子, 植沢芳広, 加賀谷肇. 副作用データベースに基づくオキシコドンの副作用発現傾向の解析. *Palliat. Care Res.* 2015; 10: 161-168.
  - 88) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, et al. Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphism rs2835859 and post-operative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 126: 253-263.
  - 89) Löscht J, Prüss H, Veh RW, et al. A KCNJ6 (Kir3.2, GIRK2) gene polymorphism modulates opioid effects on analgesia and addiction but not on pupil size. *Pharmacogenet Genomics.* 2010; 20: 291-297.
  - 90) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, et al. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol. Psychiat.* 2014; 19: 55-62.
  - 91) Currow DC, Quinn S, Ekstrom M, et al. Can variability in the effect of opioids on refractory breathlessness be explained by genetic factors? *BMJ Open.* 2015; 5: 1-6.
  - 92) Cook-Sather SD, Li J, Goebel TK, et al. TAOK3, a novel genome-wide association study locus associated with morphine requirement and postoperative pain in a retrospective pediatric day surgery population. *Pain* 2014; 155: 1773-1783.
  - 93) Gutteridge T, Kumaran M, Ghosh S, et al. Single-nucleotide polymorphisms in TAOK3 are associated with high opioid requirement for pain management in patients with advanced cancer admitted to a tertiary palliative care unit. *J. Pain Symptom. Manag.* 2018; 56: 560-566.
  - 94) Chiang KP, Gerber AL, Sipe JC, et al. Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: Evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 2113-2119.
  - 95) 綿引智成. カンナビノイド系を標的とした医薬品開発状況. *ファルマシア* 2016; 52: 850-854.
  - 96) Vivian JA, Kishioka S, Butelman ER, et al. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in Rhesus Monkeys: Antagonist effects of SR 141716A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 286: 697-703.

- 97) Sadhasivam S, Zhang X, Chidambaran V, et al. Novel associations between FAAH genetic variants and postoperative central opioid related adverse effects. *Pharmacogenomics J.* 2015; 15: 436-442.
- 98) Mieda T, Nishizawa D, Nakagawa H, et al. Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy. *Pharmacogenomics* 2016; 17: 133-145.
- 99) Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, et al. Association between the rs7583431 single nucleotide polymorphism close to the activating transcription factor 2 gene and the analgesic effect of fentanyl in the cold pain test. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2018; 38: 86-91.
- 100) Takahashi K, Nishizawa D, Kasai S, et al. Genome-wide association study identifies polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test. *J. Pharmacol. Sci.* 2018; 136: 107-113.
- 101) 日本臨床腫瘍学会, 日本がん治療学会, 日本癌学会. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン 第2版. 2020. <https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>.
- 102) 大野直子. 医療の場における異文化交流. *順天堂グローバル教養論集* 2016; 1: 70-79.
- 103) 鈴木 勉. がん疼痛治療と医療用麻薬. *薬誌* 2015; 135: 1325-1334.
- 104) 木村嘉之, 山口重樹. オピオイド鎮痛薬の乱用・依存問題—適正使用とガイドライン—. *日臨* 2019; 77: 2065-2070.
- 105) 山口重樹. 米国のオピオイド・クライシスの現状. *ペインクリニック* 2018; 39: 1557-1562.
- 106) 山口重樹, 石川和由, 池田知史, 他. オピオイド鎮痛薬の乱用・依存の実態: 総論. *ペインクリニック* 2014; 35: 7-20.
- 107) 武藤 学. わが国のゲノム医療の現状と課題. *癌と化療* 2020; 47: 197-202.
- 108) Nagai A, Ri I, and Muto K. Attitudes toward genomic tumor profiling tests in Japan: Patients, family members, and the public. *J. Human Genetics* 2019; 64: 481-485.

## Development and Challenges of Personalized Medicine Using Genetic Screening in Opioid Palliative Therapy

Rei TANAKA<sup>\*1, \*2</sup> and Junya SATO<sup>\*1, \*3, \*4</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center, 1007, Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

<sup>\*2</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, 2641, Yamazaki, Noda 278-8510, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Pharmacy, International University of Health and Welfare Hospital, 537-3, Iguchi, Nasushiobara 329-2763, Japan

<sup>\*4</sup> Faculty of Pharmacy, International University of Health and Welfare, 2600-1, Kitakanamaru, Otawara 324-8501, Japan

**Abstract:** Information generated by genetic screening in personalized medicine research is widely available and has helped to drive remarkable advances in chemotherapy. There are also considerable expectations for the practical use of genetic screening in palliative care, but data and information in this area is still limited. Among the reasons for this are that the mechanism of analgesia has not been clarified and setting clear outcomes, such as the survival-prolonging effect of chemotherapy, is difficult. However, in recent years the contribution of individual gene mutations to the opioid analgesic effect have started to be revealed. It is important, therefore, for healthcare workers who practice palliative care to understand genetics and genomic medicine. In this article for healthcare workers in palliative care, we describe the basic key terms in personalized medicine and genetic screening. The gene mutations related to opioids are classified according to pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. We also comprehensively explain the impact of these gene mutations on clinical efficacy.

**Key words:** opioid, genetic screening, mutation, personalized medicine, single nucleotide polymorphisms