

[原著論文]

トラマドール・アセトアミノフェン配合錠における CYP2D6 阻害作用をもつ薬剤の影響

小澤 康久^{*1} 大竹 剛靖^{*2} 権藤 学司^{*3} 下山 ライ^{*4}
北川 泉^{*5} 田中 江里^{*6} 田中 正史^{*7} 巽 一郎^{*8}
山下 理絵^{*9} 仲鉢 英夫^{*1}

^{*1} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院薬剤部

^{*2} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院腎免疫血管内科

^{*3} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院脳神経外科

^{*4} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院外科

^{*5} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院総合内科

^{*6} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院血液内科

^{*7} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院心臓血管外科

^{*8} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院人工関節センター

^{*9} 医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院形成外科・美容外科

(2017年5月16日受理)

【要旨】 トラマドールは Cytochrome P450 2D6 (以下, CYP2D6) に代謝され, その代謝物が強い鎮痛効果を発揮するため, 海外では CYP2D6 の代謝が効果に影響を与えるという報告があるが, 日本の添付文書には記載がない。そのため, 日本人において CYP2D6 阻害作用をもつ薬剤がトラマドール・アセトアミノフェン配合錠の鎮痛効果に影響があるか否か, 後方視的に調査を行った。2013年1~12月にトラマドール・アセトアミノフェン配合錠を入院中に開始された患者を対象に, 疼痛は投与前の Numerical Rating Scale (以下, NRS) と投与1日後・3日後の1日のNRSの平均の差で評価した。併用薬を CYP2D6 阻害作用のある薬剤 (以下, 阻害薬剤), CYP2D6 の基質として代謝される薬剤 (以下, 基質薬剤), 阻害作用もなく基質とならない薬剤の3群に分け, 阻害薬剤を併用している群と併用していない群の比較と, 阻害薬剤・基質薬剤と併用した群と併用していない群とを比較した結果, いずれも鎮痛効果の低下は確認できなかった。これより, 添付文書上からの検索では CYP2D6 の影響を予測することはできないと考えられる。

キーワード: トラマドール, CYP, CYP2D6, 阻害, 相互作用, 競合的阻害, NRS

緒 言

トラマドールは弱オピオイドとして, さまざまな疼痛に対して有効性を認められており, 日本ではトラマドール・アセトアミノフェン配合剤が承認を得て, 疼痛緩和のために使用されている。この成分のトラマドールは, トラマドール自体の作用に加え CYP2D6 により代謝された, その活性代謝物であるモノ-O-脱メチル体 (以下, M1) が鎮痛作用を発揮する¹⁾。

海外のデータを見ると, CYP2D6 の Extensive Metabolizer (以下, EM) と Poor Metabolizer (以下, PM) とを比較したデータでは, 鎮痛効果に対しては, EM では6試験 (圧痛に対する感知および耐容閾値, 腓腹神経を単回および反復刺激後の侵害反射誘発閾値, 寒冷昇圧試験における最大疼痛値および疼痛面積) で有効性がみられたのに

対して, PM では2試験 (耐容閾値と腓腹神経単回刺激後の侵害反射誘発閾値) のみであり, このことから, トラマドール塩酸塩の臨床的鎮痛効果は EM に比べて PM のほうが弱いと推測されている²⁾。また, パロキセチンなどの CYP2D6 阻害薬と同時に処方されると, 効果が減弱することが報告されている³⁾。しかし, 日本の添付文書には, トラマドール製剤・トラマドール・アセトアミノフェン配合剤ともに, CYP2D6 阻害薬との併用に対しての記載はない^{4, 5)}。ただし, 日本人は, CYP2D6 の PM の出現頻度が欧米人 (5~10%) に比べ1.0%未満ときわめて低いと考えられており⁶⁾, CYP2D6 の代謝に対しての影響は少ないことも考えられる。

そこで, CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と当院で使用頻度の多いトラマドール・アセトアミノフェン配合剤を併用することにより, その効果が減弱するかどうか, 調査の必要があると考えた。また, Cytochrome P450 (以下, CYP とする) の代謝は, 同じ CYP の代謝をする薬剤を併用することで, 代謝が阻害される競合的な阻害が起こる

可能性があるため、CYP2D6の基質となる薬剤を併用した場合の薬剤についても検討することとした。

方 法

2013年1～12月の間に、湘南鎌倉総合病院で入院中にトラマドール・アセトアミノフェン配合錠を開始された患者を対象に、後方視的に調査を行った。

なお、この調査は、湘南鎌倉総合病院倫理委員会の承認を受けて実施し、得られたデータは患者個人が特定されないよう連結不可能匿名化した。

1. 評価項目

有効性は、投与前の Numeric Rating Scale (以下、NRS) と投与1日後・3日後における、1日のNRSの平均の差で評価した。その他、患者背景、鎮痛補助薬の使用の有無、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠の投与方法、併用薬剤について調査した。

なお、患者背景の鎮痛補助薬は、緩和医療薬学⁷⁾に記載されている成分を有する薬剤とした。

2. 対 照 群

CYP2D6の競合的阻害作用を考慮に入れず阻害作用の有無のみで割り付けた場合と、競合的阻害作用を考慮に入れて研究を行った場合と、2種類の研究デザインで検討を行った。

併用薬をCYP2D6阻害作用のある薬剤（以下、阻害薬剤）、CYP2D6の基質として代謝される薬剤（以下、基質薬剤）、阻害作用もなく基質とならない薬剤の3群に分け、阻害作用のみを検討した方法として、阻害薬剤と併用した群と併用していない群の比較と、競合的阻害作用を考慮した阻害薬剤・基質薬剤を併用した群と併用していない群と

の比較の、2種類の比較を行った（図1）。

併用薬のCYP2D6への影響は、添付文書・トワイクロス先生のがん緩和ケア処方薬³⁾より判定した。

3. 除 外 基 準

以下のいずれかに抵触する患者は本臨床研究に組み入れないこととした。

- 1) 外来、または他院でトラマドール・アセトアミノフェン配合剤を開始している患者
- 2) トラマドール・アセトアミノフェン配合剤が頓用で処方されている患者
- 3) トラマドール・アセトアミノフェン配合剤以外の薬剤が同時に投与開始されている患者
- 4) NRSにて鎮痛効果を評価されていない患者
- 5) 投与開始3日以内にトラマドール・アセトアミノフェン配合剤を増量・または他の鎮痛剤を追加している患者
- 6) 投与開始3日以内に退院・またはトラマドール・アセトアミノフェン配合剤を中止している患者
- 7) 疼痛がない状態でトラマドール・アセトアミノフェン配合剤を開始している患者
- 8) 他の鎮痛剤からトラマドール・アセトアミノフェン配合剤に切り替えて処方開始した患者

4. 統 計 解 析

統計解析はExcel 2007を用いて行い、主指標である疼痛の差に対して二元分散分析を用いて解析し、 p 値が5%以下を有意差ありとした。

また、患者背景における年齢・薬剤投与前のNRSは T 検定、鎮痛補助薬使用の有無・性別は χ^2 乗検定・フィッシャーの直接法、投与方法には一元分散分析を用いて解析

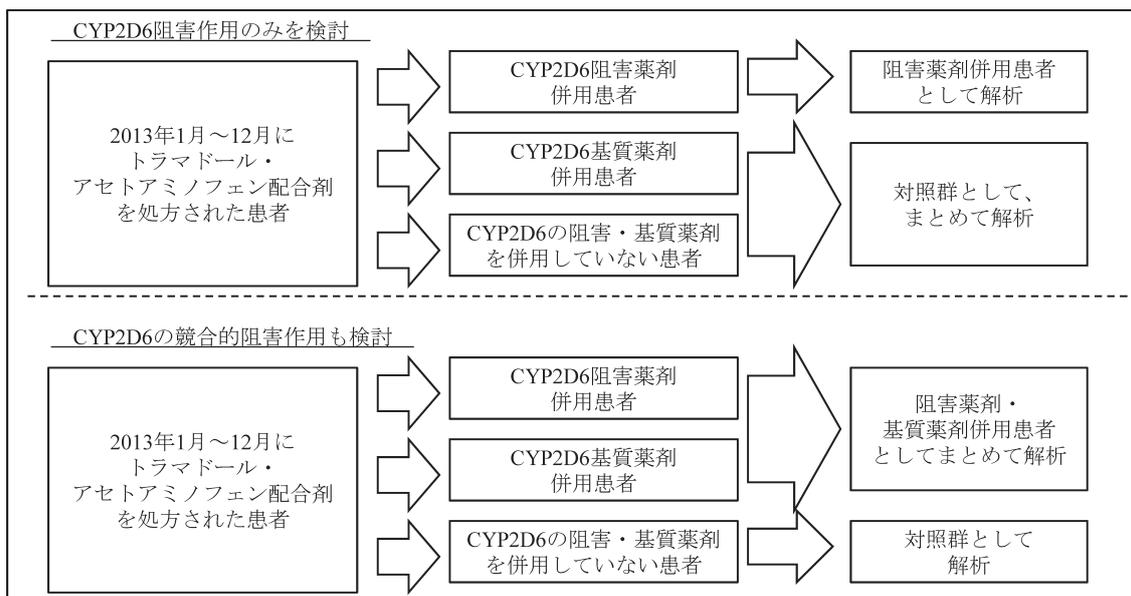


図1 研究デザイン

を行った。

結 果

253 例に処方されており、そのうち 175 例が除外された。よって、残り 78 例について解析を行った (図 2)。

患者背景については、阻害薬剤を併用した群と併用して

いない群を比較した場合は表 1、阻害薬剤・基質薬剤を併用した群と併用していない群の比較の場合には表 2 に示した。また、原因疾患は表 3 に示す。

それぞれの NRS の差を見てみると、阻害薬剤を併用した群と併用していない群の比較では、1 日後の平均はそれぞれ - 4.77, - 2.51, 3 日後の平均は - 3.92, - 2.86 で

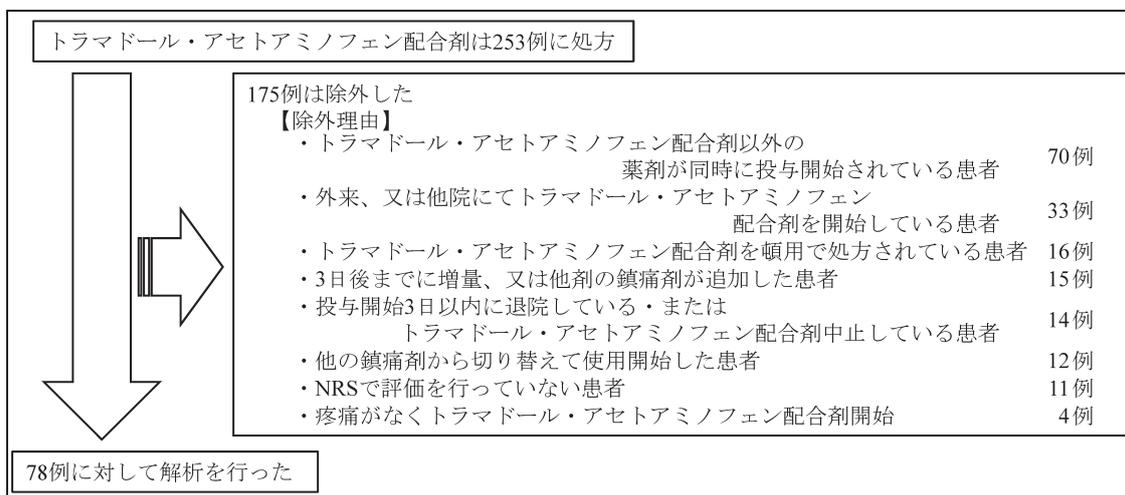


図 2 除外症例

表 1 患者背景 (阻害薬剤とその他の薬剤との比較)

		阻害作用あり ^{*1}	阻害作用なし ^{*2}	
症例数 (例)		9	69	
年齢		68 ± 14.7	75 ± 14.7	<i>p</i> = 0.208
性別 (例)	男性	5	31	
	女性	4	38	<i>p</i> = 0.725
疼痛補助剤使用患者数 (例)		2	9	<i>p</i> = 0.607
投与方法 (例)	1錠/日	2	7	
	2錠/日	3	19	
	3錠/日	0	10	
	4錠/日	4	32	
	8錠/日	0	1	<i>p</i> = 0.064

※ 1 阻害薬剤を併用した症例のみを含めた。

※ 2 阻害薬剤を併用していない症例のみを含めた。

表 2 患者背景 (阻害薬剤・基質薬剤とその他の薬剤の比較)

		阻害作用・ 基質あり ^{*1}	阻害作用・ 基質なし ^{*2}	
患者数 (例)		25	53	
年齢 (歳)		73 ± 15.2	74 ± 14.1	<i>p</i> = 0.734
性別 (例)	男性	13	23	
	女性	12	30	<i>p</i> = 0.477
疼痛補助剤使用患者 (例)		7	4	<i>p</i> = 0.032 ^{*3}
投与方法 (例)	1錠/日	5	4	
	2錠/日	6	16	
	3錠/日	3	7	
	4錠/日	11	25	
	8錠/日	0	1	<i>p</i> = 0.116

※ 1 阻害薬剤または基質薬剤を併用している症例のみを含めた。

※ 2 阻害薬剤または基質薬剤を併用していない症例のみを含めた。

※ 3 *p* < 0.05.

表 3 原因疾患

阻害薬剤併用患者*	9 例
壊疽	3 例
術後疼痛	3 例
破裂骨折	1 例
熱傷	1 例
感染性胸腹部大動脈瘤	1 例
基質薬剤併用患者*	16 例
脊柱管狭窄症	3 例
圧迫骨折	2 例
化膿性椎間板炎	1 例
ドレーン挿入部痛	1 例
術後疼痛	1 例
ASO	1 例
骨折	1 例
環軸椎亜脱臼	1 例
その他 (詳細不明)	5 例
その他の患者 (基質・阻害薬剤併用なし)	53 例
圧迫骨折	12 例
術後疼痛	7 例
壊疽	5 例
椎間板ヘルニア	4 例
骨折	4 例
椎間板炎	3 例
脊柱管狭窄症	2 例
創部痛	2 例
ドレーン挿入部痛	1 例
偽関節	1 例
痛風	1 例
変形性関節症	1 例
背部打撲	1 例
下肢潰瘍	1 例
帯状疱疹後痛	1 例
坐骨神経痛	1 例
その他 (詳細不明)	6 例

*阻害薬剤・基質薬剤をともに使用している患者は阻害薬剤併用患者に含める。

あった ($p = 0.0268$) (図 3)。また、阻害薬剤・基質薬剤を併用した群と併用していない群を比較すると、1日後の平均はそれぞれ -2.80 、 -2.76 。3日後の平均はそれぞれ -2.84 、 -3.05 であった ($p = 0.8750$) (図 4)。

これより、阻害薬剤・基質薬剤を併用した場合には併用していない群と比較して差が認められず、阻害薬剤のみと併用した場合には、阻害作用がある薬剤との併用群で有意差をもって効果が強くなる結果となった。

考 察

CYP は、人種差によりその酵素活性が異なることが知られている。その中で、CYP2D6 は酵素欠損者から、また遺伝子重複からなる Ultra-Rapid Metabolizer (以下、UMs) が存在しており、個人差はとて大きく、同じ血中濃度を得るためには投与量の調節が必要される。欧米人の CYP2D6 の欠損者は約 10% とされており、海外では鎮

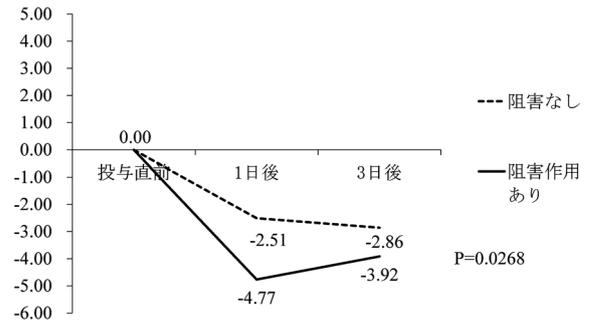


図 3 阻害薬剤併用時の影響

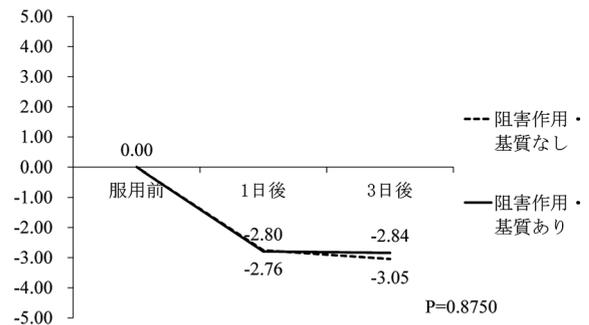


図 4 阻害薬剤・基質薬剤併用時の影響

痛作用に対する重要な Factor となる。ただ、日本人の酵素欠損者は 1% と低く、UMs も東洋人での頻度は非常に低いとされることから、日本人においては比較的代謝の差が少ないと考えられる^{8,9)}。

今回の研究で、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠と CYP2D6 阻害薬の併用によって効果が減弱することを想定したが、結果としては効果が増強する結果となった。その原因の一つとして、CYP2D6 に対して PM の少ない日本人には阻害薬を投与しても、鎮痛作用に影響を与えるほど血中濃度に影響を与えない可能性、阻害薬剤のほうには、神経障害性疼痛に対しての要因が強い患者が多い可能性もある。

だが、もう一つの可能性として、添付文書や成書でのデータは CYP2D6 の阻害作用があることがわかっても、それがどの程度の強さで影響を与えるものかわからないため、今回併用されていた薬剤はそれほど影響が強くなかった可能性も否定できない。今後、臨床上で CYP の影響を考える場合には、 K_i 値などのように阻害作用の強さを考える必要がある¹⁰⁾。

医薬品開発と適正な情報提供のための薬部相互作用ガイドライン¹¹⁾ では、CYP2D6 阻害薬を強い阻害薬・中等度の阻害薬・弱い阻害薬の 3 つに分けている。この指標をもとに今回の阻害薬を分類すると、最も多いのは中等度の阻害薬が 3 例、強い阻害薬は 2 例となっている。今回の

結果も、強い阻害薬のみを検討すれば結果は違っていたかもしれない。ただ現在、どの程度の強さをもった場合には臨床上的影響を与える、といった報告はみられない。今後の課題として重要となる。

CYP 競合的阻害は、CYP 分子種に対して親和性が高い薬物と低い薬物の 2 種類が併用された場合には親和性の低い薬物の代謝が阻害され、その血中濃度が上昇されるとされるが、親和性の高い薬物の血中濃度は変化しないことが多いとされる¹²⁾。今回の結果より、阻害薬との影響では効果が強くなっていたが、基質薬剤・阻害薬を併用した場合には差がなかったことから、基質薬剤を併用した場合には効果が減少したことが予想される。このことから、CYP 競合的阻害により、CYP2D6 が阻害されていた可能性がある。だが、医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン¹¹⁾でも基質の影響を受けやすい薬剤の例はあるが、網羅的に行ったものではないではないため、今回の検討では、どの薬剤が影響を及ぼしたかはわからない。競合的阻害作用について検討したが、阻害作用を有する薬剤のほうが強い効果を発揮していたことに関しては、より詳細な検討が必要であると考えられる。

ただ、今回の結果を通して、少なくとも添付文書などに記載されている CYP2D6 の阻害作用の有無では、トラマドール・アセトアミノフェンの影響を予測することはできない可能性が考えられる。CYP の臨床的な影響を考える場合には、阻害作用の有無だけではなく、阻害作用の強さを記したものなど、より多くのデータが必要となる。

今回の研究では、CYP2D6 の阻害作用を併用した患者数が少ないことや、合剤となっているアセトアミノフェンによる影響により効果の減弱がみえなくなっている可能性

もある。また、NRS の院内の聴取方法は規定されているものの、聴取回数・トラマドール・アセトアミノフェン配合剤の投与開始時間に違いがある。前向きな研究を行い、条件をそろえたうえで、現在得られる情報で CYP 阻害作用の影響を予測できるか否かを検討する必要があると考える。

利益相反 (COI) : 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本緩和医療学会. 専門家をめざす人のための緩和医療学, 南江堂, 2014; p.75-77.
- 2) トラマドール[®]カプセル 25 mg インタビューフォーム.
- 3) 武田文和, 鈴木 勉. トワイクロス先生のがん緩和ケア処方薬, 医学書院, 2013; p.326-330.
- 4) トラマドール[®]カプセル 25 mg・50 mg 添付文書.
- 5) トラムセット[®]配合錠 添付文書.
- 6) 南畝晋平, 東 純一. 創薬シリーズ (4) 化合物を医薬品にするために必要な薬物動態試験 (その 3) 代謝. 医薬品開発におけるチトクロム P-450 遺伝子多型. 日薬理誌 2009; 134: 212-215.
- 7) 日本緩和医療薬学会. 緩和医療薬学, 南江堂, 2015; p.64-72.
- 8) 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. Biol. 2014; 247-253.
- 9) 永田 清. チトクロム P-450 を介した薬物代謝. 日薬理誌 (Folia Pharmacol.Jpn.) 2009; 134: 146-148.
- 10) 池田敏彦. 酵素阻害に起因する薬物相互作用のインビトロ評価—HAB プロトコール—. 薬物動態 2001; 16 (2): 115-126.
- 11) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案), 2014 [http://www.nihs.go.jp/mss/T140710-jimu.pdf].
- 12) 吉成浩一. チトクロム P-450 の阻害に基づく薬物相互作用. 日薬理誌 2009; 134: 285-288.

The Influences of CYP2D6-inhibitory Drugs on the Clinical Effects of Tramadol-acetaminophen Combination Tablets

Yasuhisa OZAWA^{*1}, Takayasu OHTAKE^{*2}, Gakuji GONDOU^{*3},
Rai SHIMOYAMA^{*4}, Izumi KITAGAWA^{*5}, Eri TANAKA^{*6}, Masashi TANAKA^{*7},
Ichiro TATSUMI^{*8}, Rie YAMASHITA^{*9}, and Hideo TYUBATI^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*2} Department of Nephrology, Immunology, and Vascular Medicine, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*3} Department of Neurosurgery, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*4} Department of Surgery, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*5} Department of General Internal Medicine, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*6} Department of Hematology, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*7} Department of Cardiovascular Surgery, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*8} Department of Knee Joint Reconstruction Center, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

^{*9} Department of Plastic and Aesthetic Surgery, Shonankamakura General Hospital,
1370-1, Okamoto, Kamakura 247-8533, Japan

Abstract: Tramadol is metabolized by CYP2D6 and the metabolite exerts a strong analgesic effect. Therefore, inhibition of CYP2D6 might decrease this analgesic effect. However, interactions between tramadol and CYP2D6-inhibitory drugs are not included in Japanese drug information. Therefore, we retrospectively investigated whether there might be interactions between the analgesic effects of tramadol and CYP2D6-inhibitory drugs in Japan. We studied all patients admitted to our hospital who were prescribed tramadol-acetaminophen combination tablets during the 12 months of 2013. Clinical analgesic effects were assessed by NRS before and at 1 and 3 days after prescription. Patients were divided into 3 groups, i.e., those receiving drugs inhibiting CYP2D6 (inhibitory drugs), those given drugs which are metabolized as a substrate of CYP2D6 (substrate drugs), and patients prescribed neither CYP2D6 inhibitory nor substrate drugs. No apparent influence on NRS was observed between patients with versus without inhibitory drugs, or between patients with versus without inhibitory and/or substrate drugs. In conclusion, co-prescription of tramadol and CYP2D6 inhibitory drugs or substrate drugs did not influence the analgesic effects of tramadol. CYP2D6 metabolizing activity in the Japanese population or the inhibitory potential due to CYP2D6 inhibitory drugs might explain these results.

Key words: tramadol, CYP, CYP2D6, inhibition, interaction, competitive inhibition, NRS