

質疑応答

(質問) Acetaminophen が公知申請により用量拡大 (1日 1.5g から 4.0g) された理由と使用上の注意点 などについてご教示下さい

(大阪府：Y. I.)

(回答) 加藤隆児*, 井尻好雄*, 田中一彦*

Q1. 公知申請って何ですか。

欧米など海外で使用が認められているが、国内では認められていない医薬品や未承認薬・適応外薬について、十分な科学的根拠があると認められる場合に、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく効能または効果等の承認が可能となる制度をいう。日本においては、2011年1月 acetaminophen (APAP) の投与量が公知申請により 1.5g/day から 4g/day と拡大されている。

Q2. 用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) と最大耐量 Maximum Tolerated Dose (MTD) の意味を教えてください。

DLT は用量規制因子 (dose-limiting factor; DLF) と同様の意味で使われている。DLT はそれ以上投与できない理由となる重篤副作用のことを言い、通常、抗がん剤に対して用いられる言葉である。たとえば cisplatin の DLT は腎障害および聴神経障害である。MTD はそれ以上投与すると副作用に耐えられなくなる投与量である。Cisplatin の場合、聴神経障害の MTD は累積投与量として 400mg/m² と言われている¹⁾。

Q3. NSAIDs の DLT はなぜ胃障害で、APAP の DLT はなぜ肝障害なのですか。

一般に NSAIDs は、弱酸性物質 (pKa: 約 3.5) が

多く、胃内 pH が低い空腹時に服用すると、分子型の存在比率が高くなり、胃粘膜から受動拡散により吸収される²⁾。このとき、胃粘膜が直接、あるいは prostaglandin の合成阻害により、胃粘膜障害を起こすと考えられている。すなわち、NSAIDs の内服による胃障害 (副の作用) は、直接作用 (主の作用である COX 阻害作用) として投与量依存的に発現する DLT と認識することができる。一方、APAP は pKa (=9.5) が高いことから、胃障害は起こらないことになる。APAP の重篤副作用として知られている肝障害 (APAP induced liver injury; AILI) は、COX 阻害による主の作用とは異なり、cytochrome (CYP) 2E1 により代謝され生成された N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) による投与量依存的な主の作用とは別の副の作用と考えられている³⁾。米国をはじめとするいくつかの国において、4g/day 以内での AILI の報告は稀である。ところが 2009年5月、FDA は APAP の over the counter (OTC) 薬における投与量を 4g/day から 3.25g/day に引き下げる安全使用に関する勧告を公表した。AILI の報告の大半は、OTC 薬の重複服薬による大量摂取によるものとされている。ただし、稀に APAP < 4g/day 投与での AILI の報告が散見される (Q5 で回答)。

以上、APAP は胃障害が発症する以前に AILI を起こすという理論と頻度が高いことから、APAP の DLT は肝障害とみることができる。

*大阪薬科大学臨床薬剤学研究室

Q4. 予防法はどのようにしたらよいですか。

AILI は、NAPQI による投与量依存的な side effect と考えられる。その報告の一つにグルクロン酸抱合酵素欠損者で発症するとの報告がある³⁾。NAPQI が AILI 発症の原因物質である場合、NAPQI 産生量が増加した時、血液中 APAP-グルクロン酸抱合体濃度は減少すると考えられ、APAP-グルクロン酸抱合体/APAP 比は AILI のマーカーとなる可能性がある。よって、AILI の予測・予防のためには肝障害マーカー (AST, ALT, sTNF-R1^{*}, sTNF-R2^{**}) と APAP-グルクロン酸抱合体/APAP (血中濃度比) を調べるべきである。

※ sTNF-R1, -R2 : 可溶性 TNF- α 受容体 1 および 2 のことである。AST, ALT と共に薬物性肝障害の新たなマーカーとして検討中である⁴⁾。

Q5. がん性疼痛に APAP 4g/day はどのようなメリットが考えられますか。

がん性疼痛緩和のガイドライン (cancer pain relief; CPR) を考えた場合、COX-2 阻害作用の強い NSAIDs を使用すると、鎮痛作用が得られる前に急性胃粘膜病変 (AGML) が先に起こりやすいため、年余にわたる NSAIDs の長期投与は中止を余儀なくされることがある。CPR の「WHO がん疼痛治療ラダー」では、NSAIDs を恒久的に使用することを提唱している。がん性疼痛は骨転移により起こることが多く経験され、骨折と同様の疼痛と考えることができる。つまり、骨のリモデリングを考えると、COX-2 が重要であり、骨折時には大量の COX-2 が (修復のために) 放出され、COX-2 により産生される prostaglandins (PGs) が痛みを誘発する。がん性疼痛は骨折と異なり、がん細胞が骨転移することにより COX-2 を骨で放出し続けるため、永続的である。したがって、COX-2 を阻害することは鎮痛と同時にがん細胞の増殖を抑制するかもしれない。よって、CPR のためには COX-2 阻害薬がよいと考えられるが、COX-2 阻害薬は急性心筋梗塞 (AMI) が DLT であるため、長期投与を行うことは難しい。そこで APAP の大量投与が有用となる。APAP と celecoxib は pKa が高く、胃粘膜からの吸収がほとんどないため、AGML 発現の可能性は低いと考えられる。したがって、AILI は主の作

用である COX-2 阻害作用とは全く別の機序で発症する副の作用であるため、肝障害を DLT とみなすことができる。ただし、celecoxib は腸粘膜での滞留性が高いため大腸ポリープ抑制の効能 (米国で承認を受けている効能である。米国では日本のように関節リウマチでは使用していない) を持つと考えられ、副の作用としては小腸および大腸潰瘍と AMI の可能性がある。以上より、APAP (4g/day) は胃障害を起こすことなく、鎮痛作用 (NSAIDs ほど強くないかもしれない) を発揮すると考えられ、モルヒネ等のオピオイドと長期間使用することが出来ると考えられる。ただし、モルヒネはグルクロン酸抱合酵素により代謝を受けるため、要検討である。Q3 で回答した通り APAP < 4g/day 投与で AILI が発症することがごく稀にある。これはグルクロン酸抱合酵素欠損者であると考えべきである。日本人の同症候群患者では遺伝子 UGT1A1 の多型は日本人では 10~20% とも報告されている⁵⁾。APAP のグルクロン酸抱合に関与する UGT1A6 の遺伝子多型の頻度は、日本人において不明であるが、UGT1A1 の遺伝子多型と UGT1A6 の多型がリンクしているサブグループが存在するとの報告があるため、注意が必要である⁶⁾。また、胎児・新生児の UGT 活性は成人と比べ低いことから、妊婦・新生児への 4g/day および 60mg/kg/day 投与は躊躇すべきである。

文 献

- 1) 前田隆司, 安藤正志: 4. 神経症状. コンセンサス癌治療 2006 Autumn. 東京: へるす出版; 2006. p.196-9.
- 2) 岩永一範: 第 2 章 吸収. 編集 掛見正郎, 広義 薬物動態学. 東京: 京都廣川書店; 2009. p.17-63.
- 3) Lee WM: Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: Lowering the risks of hepatic failure. Hepatology 2004; 40: 6-9.
- 4) Tokushige K, Hashimoto E, Tsuchiya N, et al: Clinical significance of soluble TNF receptor in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. Alcohol Clin Exp Res 2005; 12 Suppl: 298-303S.
- 5) Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al: UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. Int J Clin Oncol 2009; 14: 136-42.
- 6) 重篤副作用疾患別対応マニュアル (厚生労働省ホームページ; <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>)