

[短 報]

オキシコドン徐放錠の薬物動態シミュレーションにより
疼痛がコントロールできた1例三浦 篤史*¹ 両角 延聡*² 下枝 貞彦*³*¹ 長野厚生連佐久総合病院薬剤部*² 長野厚生連佐久総合病院内科*³ 新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室

(2008年7月31日受理)

【要旨】 オピオイドの薬効評価を行うには薬物動態の把握が重要である。しかし、オピオイドの血中濃度測定に基づく疼痛モニタリングは行われていないのが現状である。今回、オキシコドンの薬物動態を計算シミュレーションで代用し、適切な疼痛コントロールが可能となった1症例を経験した。以上より、今後、オキシコドンは薬物動態を計算シミュレーションすることで、血中濃度測定に代用できる可能性が示唆された。

キーワード：オキシコドン、薬物動態、計算シミュレーション

緒 言

近年、医薬品の適正使用を推進するためには薬物動態の把握が必須とされ、オピオイドについても、体内動態や薬物動態パラメーターに関する記載が散見される¹⁻³⁾。また、モルヒネの血中濃度と薬理作用発現の関係を模式図化することで血中濃度の臨床的重要性を示唆するものもある⁴⁾。しかし、オピオイドの血中濃度測定は一般的に行われていないのが現状である。そこでわれわれは、オキシコドン徐放錠の薬物動態を計算シミュレーションで代用し、痛みの評価や投与設計の手段に活用することで、疼痛コントロールを図った1症例を経験したので以下に報告する。

症 例

患者： 70歳代、男性

主病名： 肺がん、がん性胸膜炎

疼痛の性状： 腹部の持続的な鈍痛

NRS (Numeric Rating Scale)： 5/10

現病歴： 200X年4月よりカルボプラチン、パクリタキセル併用化学療法を計4コース施行。疼痛に対し、オキシコドン徐放錠15mg/dayを導入したが、眠気強く10mg/dayに減量。同年10月5コース目化学療法施行目的にて入院。入院時、肝機能、腎機能、循環器機能異常なし。入院前より、がん性疼痛に対し、7時にオキシコドン徐放錠5mg、メロキシカム錠10mg、19時にオキシコドン徐放錠10mgを内服し、14時にもオキシコドン徐放錠

問合先：三浦篤史 〒384-0301 佐久市白田197 長野厚生連佐久総合病院薬剤部

E-mail：ranboru1192@yahoo.co.jp

5mgをほぼ毎日追加内服していた(パターン5-5-10)。しかし、同年10月頃より疼痛コントロール不良となり、14時頃、19～22時にはNRS 5/10の痛みを訴えていた。他剤鎮痛薬併用(一)。

方 法

オキシコドンの鎮痛効果はオキシコドン本体である^{2,3)}。本症例ではオキシコドンの薬物動態に影響する身体所見は特になかったことから、オキシコドン血中濃度推移の予測が計算シミュレーションにより代用できる可能性が考えられた。中村らは、がん性疼痛患者のオキシコドン徐放錠薬物動態について式(1)およびTable 1を用い検討を行っている⁵⁾。そこで、われわれは本症例に対し疼痛コントロールの改善を目的に、中村らの報告に基づくオキシコドン血中濃度の計算シミュレーション(式(1))をマイクロソフトExcel[®]にて行った⁶⁾。

$$C_p = A * (e^{-ke * (t - \text{lag time})} * \frac{e^{-ke * \tau}}{1 - e^{-ke * \tau}} - e^{-ka * (t - \text{lag time})} * \frac{e^{-ka * \tau}}{1 - e^{-ka * \tau}}) \quad (1)$$

$$t \leq \text{Lag time}$$

$$C_p = A * (e^{-ke * (t - \text{lag time})} * \frac{1}{1 - e^{-ke * \tau}} - e^{-ka * (t - \text{lag time})} * \frac{1}{1 - e^{-ka * \tau}}) \quad (1)$$

$$\text{Lag time} < t$$

ただし、 $A = 1,000 * D * ka / (Vd / F) / (ka - ke)$

(ka ：吸収速度定数、 ke ：消失速度定数、 τ ：投与間隔、 D ：投与量 (mg))

なお、パターン 5-5-10 では、式 (2) よりシミュレーションを行った。

$$C_p(5-5-10) = C_p(7 \text{ 時内服}) + C_p(14 \text{ 時内服}) + C_p(19 \text{ 時内服}) \quad (2)$$

Table 1 Pharmacokinetics parameter

Parameter	
ka (h^{-1})	1.082
ke (h^{-1})	0.103
Vd/F (l)	473.0
Lag time (h)	0.99

ka : absorption rate constant, ke : elimination rate constant, Vd : volume of distribution, F : bioavailability.

結 果

計算シミュレーションにより、パターン 5-5-10 では、オキシコドンの血中濃度が 14 時頃 (オキシコドン血中濃度 12.0 ng/ml), 19 時頃 (14.8 ng/ml) には低下し、患者が痛みを訴える時間との関連が認められた。また、14 時のオキシコドン徐放錠の追加内服後に疼痛の緩和が認められたことから、オキシコドンの増量が必要と考えられた (Fig. 1)。そこで、12 時間ごとに 15 mg (パターン 15-0-15) を内服した場合と、8 時間ごとに 10 mg (パターン 10-10-10) を内服した場合で再度計算シミュレーションした (Fig. 2)。パターン 5-5-10 では、23 時 (26.1 ng/ml) に疼痛の訴えはなかったことから、ピークの血中濃度

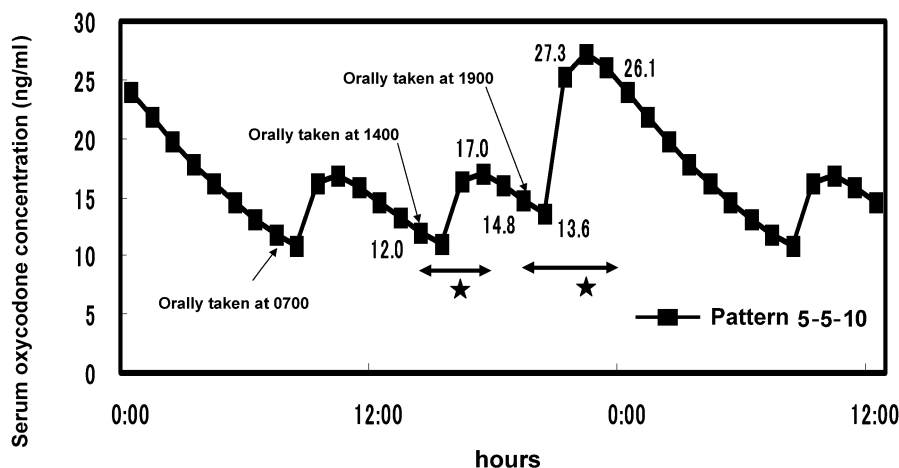


Fig. 1 Serum oxycodone concentration resulting from computation of pattern 5-5-10. —■— Pattern 5-5-10: Controlled-release oxycodone taken at 0700, 1400 and 1900. ⚡ The hours during which pain was declared. (NRS; 5/10).

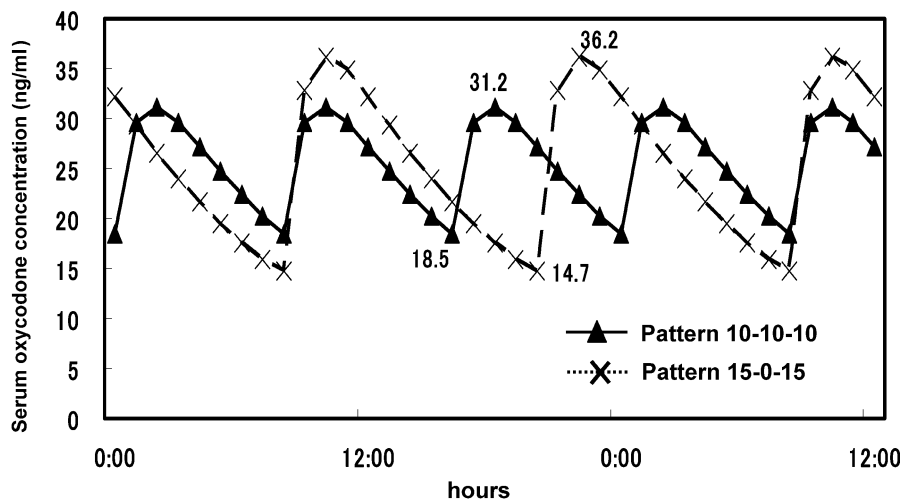


Fig. 2 Serum oxycodone concentration based on computation of patterns 10-10-10 and 15-0-15. —▲— Pattern 10-10-10: Controlled-release oxycodone taken orally every 8 hours. ---×--- Pattern 15-0-15: Controlled-release oxycodone taken orally every 12 hours.

(27.3 ng/ml) を指標としオキシコドン増量の検討を行った。パターン 15-0-15 のトラフ (14.7 ng/ml) は、パターン 5-5-10 の血中濃度の一部と同程度であることから、疼痛を訴える可能性があるかと推測された。一方、パターン 10-10-10 はトラフ (18.5 ng/ml) でも除痛効果が図れている濃度とほぼ同等であることに加え、ピーク (31.2 ng/ml) もパターン 15-0-15 のピーク (36.2 ng/ml) より低く、眠気の副作用が出にくいことも予想された。以上より、パターン 10-10-10 にオキシコドン徐放錠の服用方法を変更したところ、腹部の持続的な鈍痛は終日 0/10 にまで改善し、問題となる副作用も認められなかった。

考 察

痛みの評価には、NSR やフェイススケールなど患者本人の痛みに対する主観的評価が使用されている。医療従事者と患者の痛みに対する評価に乖離が生じると、臨床的に問題となる場合もある。現在、オピオイドの血中濃度測定はほとんどの施設で行われておらず、客観的な薬効評価が困難な状況にある。今回、本症例に対し薬物動態の計算シミュレーションを実施したところ、痛みとオキシコドンの血中濃度にある程度の相関性が認められた。しかし、パターン 5-5-10 の 21 時～22 時付近では疼痛の訴えがあり一致しないところもあった。この痛みに関しては、心因性疼痛など他の要因も考えられたが詳細は不明であった。本シミュレーションを行うに当たり、オキシコドン血中濃度

の推移には個体差のあることが知られているため臨床症状の注意深い観察も必要である^{5,7)}。また、オキシコドンが主に有効とされる疼痛は侵害受容性疼痛のため、疼痛の鑑別が重要である。よって、本シミュレーションは侵害受容性疼痛に対し、患者の訴えを十分にモニタリングし、シミュレーション結果とあわせて総合的に検討することで、疼痛コントロールを向上できる可能性が示唆された。今後はより多くの症例数を通し、よりよい疼痛管理を行えるものになりたいと考える。

文 献

- 1) 的場元弘. がん疼痛治療のレシピ, 春秋社 2006; 1: p. 36-41.
- 2) 加賀谷肇, 的場元弘, 田中昌代. チームで患者さんをサポート. がん疼痛緩和ケア Q&A —効果的な薬物治療・QOL の向上をめざして—, じほう, 2006; p. 63-70.
- 3) 平山武司, 黒山政一. オピオイド製剤の特徴と効果的な使用方法. 薬事 2005; 47: 209-217.
- 4) 国立がんセンター中央病院薬剤部. モルヒネによるがん疼痛緩和 改訂版, エルゼビア・サイエンス株式会社, ミクス, 2001; 1: p. 108-109.
- 5) 中村和代, 国分秀也, 小松敏彰, 他. がん性疼痛患者におけるオキシコドン徐放錠の薬物動態についての検討. 癌と化学療法 2007; 34: 1449-1453.
- 6) 山本佳久, 鈴木豊史, 深水啓朗, 他. 保険薬局における表計算ソフト Microsoft Excel® を用いた薬物血中濃度推移の簡易評価. 医療薬学 2007; 33: 547-554.
- 7) Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, et al. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996; 42: 747-756.

A Case of Pain Controllable by Calculated Simulation of Pharmacokinetics of Controlled-Release Oxycodone

Atsushi MIURA^{*1}, Nobutoshi MOROZUMI^{*2}, and Sadahiko SHIMOEDA^{*3}

^{*1} Pharmacy, Saku Central Hospital,
197 Usuda, Saku 384-0301, Japan

^{*2} Internal Medicine, Saku Central Hospital,
197 Usuda, Saku 384-0301, Japan

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Department of Clinical Pharmacy,
Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences,
265-1, Higashijima, Akiha-ku, Niigata 950-8603, Japan

Abstract: In assessing the efficacy of opioid, it is important to come to grips with its pharmacokinetics. As things now stand, it is true that pain monitoring is not conducted on the basis of calculated serum opioid concentration. In this study, we have a case in which appropriate pain control is feasible by replacing the pharmacokinetics of oxycodone with calculated simulation. This suggests that with a better understanding of the pharmacokinetics of oxycodone, the calculation of serum concentrations may be able to be substituted by calculated simulation.

Key words: oxycodone, pharmacokinetics, calculated simulation