

[短 報]

リファンピシン服用下でのオキシコドン血中濃度測定を行った1例

柴原 弘明^{*1}, 井上 健^{*2}, 植松 夏子^{*2}, 今井 絵理^{*2},
戸倉由美子^{*2}, 西村 大作^{*3}, 吉田 厚志^{*2}

JA 愛知厚生連 豊田厚生病院 ^{*1} 緩和ケア科, ^{*2} 同 薬剤科, ^{*3} 同 内科

(2013年6月13日受理)

【要旨】 リファンピシン服用患者のオキシコドン血中濃度を測定した。血中濃度はオキシコドン徐放錠 20 mg 投与 2 時間後で 5.52 ng/ml, 次回投与直前・12 時間値では 3.40 ng/ml であった。薬物動態シミュレーションプログラムを用いた他施設での算出では, 同量投与 2 時間値と 12 時間値は各 43 ng/ml と 20 ng/ml で, 自験例では約 1/7 にすぎない。海外の先行研究では, リファンピシン併用下のオキシコドン徐放錠の AUC は約 1/7 に低下しており, 今回の血中オキシコドン濃度の低下とほぼ同等である。本研究から, リファンピシン投与中の患者ではオキシコドン血中濃度が低いことが示され, オキシコドンの鎮痛効果が十分得られない可能性があり, 注意を要する。

キーワード: リファンピシン, オキシコドン, 血中濃度

緒 言

オキシコドンの 80% が CYP3A で代謝され¹⁾, リファンピシンは CYP3A4 発現を促進する²⁾。したがって, リファンピシン投与を行っている患者では, CYP3A4 によるオキシコドンの代謝が亢進し, オキシコドンを投与した場合, その血中濃度は低下するとされている³⁾。この相互作用は, 癌疼痛の薬物療法に関するガイドライン⁴⁾には記載があるが, オキシコドンのインタビューフォーム⁵⁾にはない。また, リファンピシン投与下のオキシコドン血中濃度の具体的な数値の記載は, 海外 1 篇³⁾, 本邦 1 発表⁶⁾のみである。今回, リファンピシン投与患者のオキシコドン血中濃度測定を行った症例を経験したので報告する。

倫理的配慮

オキシコドン血中濃度測定について, 患者より口頭で承諾を得て施行した。本研究発表にあたり, 患者は死亡しているため, 遺族より文書で承諾を得た。加えて, 本研究に関して, 院内の治験倫理審査委員会の承認を得た。また, 本稿では, 個人が同定できないように配慮した。

症 例

患 者: 60 歳台, 男性。

既往歴: X 年 Y-5 月より, 肺結核に対してリファンピシン 450 mg/ 日を投与していた。

問合先: 柴原弘明 〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原 500-1 豊田厚生病院緩和ケア科

E-mail: hiroakishibahara2342@gmail.com

略語: k_a , 吸収速度定数; V_d , 分布容積; CL , クリアランス; C_{max} , 最高血中濃度; T_{max} , 最高血中濃度到達時間; AUC , 血中濃度時間曲線下面積; F , 経口バイオアベイラビリティ。

現病歴: X 年 Y-2 月, 胆管癌骨転移の癌性疼痛に対してオキシコドン徐放錠を 40 mg/ 日まで増量したが, Y 月疼痛が強くなり入院となった。

入院時現症: 頸部・両肩に持続痛がみられ, numerical rating scale では 4/10 であった。

経 過: 患者は, 「オキシコドンは最初の 2 週間は効いたが, 徐々に効かなくなった」と述べた。リファンピシンによるオキシコドン血中濃度低下を考え, 入院当日血液検体を採取した。

患者血液検体採取: オキシコドン徐放錠を 6 時, 18 時に各 20 mg 内服していた。① オキシコドン 18 時投与直前 (1 回目), ② 投与後 2 時間の 20 時 (2 回目), ③ 翌 6 時投与直前 (3 回目), の 3 点で採血した。

転 帰: オキシコドンを中止し, 入院 2 日目にモルヒネ硫酸塩 60 mg/ 日で鎮痛を得たが, プロクロルペラジン併用でも嘔気があるためモルヒネを中止し, プレガバリンを投与した。しかし, 鎮痛が得られず, やむを得ずモルヒネを再開, 80 mg/ 日まで増量したところ, 嘔気は出現せず経過した。いったん落ち着いたが, 数日後モルヒネによるせん妄が出現し, 再度モルヒネを中止した。鎮痛補助薬としてデュロキセチンを投与したが, 徐々に全身状態は増悪, 内服困難となり癌性疼痛が増悪した。モルヒネ持続静脈注射で対応し, 入院 20 日目に死亡した。

オキシコドン血中濃度測定: 塩野義製薬の協力を得て測定した。凍結保存した血液検体を遠心分離し, ろ過液を Applied Biosystems 社の API 5000 を用い LC-MS/MS 法で解析した。

オキシコドン血中濃度測定結果 (表 1): 3 点の結果はそれぞれ, ① 3.16 ng/ml, ② 5.52 ng/ml, ③ 3.40 ng/ml であった。

表1 採血スケジュールとオキシコドン血中濃度

採血	内容	時間	濃度 (ng/ml)
① 1回目	オキシコドン徐放錠 20 mg 投与直前	18時	3.16
② 2回目	投与2時間後	20時	5.52
③ 3回目	投与12時間後 次回分の投与直前	翌6時	3.40

考 察

Nieminen ら³⁾の報告では、オキシコドン徐放錠 15 mg/回投与後の C_{max} ・ T_{max} はリファンピシン投与群で 8.3 ± 2.2 ng/ml・1.0 (0.5~3.0) h, コントロール群で 26.1 ± 11.0 ng/ml・1.5 (1.0~5.0) h であり、 C_{max} はリファンピシン投与群で有意に低下していた。今回の結果からは、オキシコドンの血中濃度は、投与2時間後で 5.52 ng/ml にすぎないことが示された。

今回の測定では、採血を投与直前、投与後2時間、次回投与直前に設定した。インタビューフォーム⁵⁾では T_{max} 2.5 ± 1.4 h, Nieminen ら³⁾の報告ではリファンピシン投与群で T_{max} 1.0 (0.5~3.0) h, コントロール群で T_{max} 1.5 (1.0~5.0) h であった。Nieminen ら³⁾の報告に基づけば、リファンピシン投与下ではオキシコドン投与後1時間で行ってもよかったのではないかと考えられるが、リファンピシン投与を行っていないインタビューフォーム⁵⁾のオキシコドンの T_{max} が 2.5 h, Nieminen ら³⁾のコントロール群は T_{max} 1.5 h で、ばらつきがあることや、採血を行う病棟看護師の業務などを考慮し、服用2時間後の20時と設定した。

日本癌疼痛患者におけるオキシコドン徐放錠の母集団薬物動態解析⁷⁾において、 CL : 32.1 l/h, $V_d = 193$ l, $ka = 0.336$ /h, $F = 63.9\%$ と報告されている。この母集団薬物動態パラメーターを用い、薬物動態シミュレーションプログラム Clin Kinetics-K⁸⁾により、オキシコドン徐放錠1回20 mg 1日2回の血中オキシコドン濃度を計算すると、定常状態における投与後2時間値および12時間値はそれぞれ 43 ng/ml および 20 ng/ml と算出される。今回の症例において、リファンピシン併用時のオキシコドン徐放錠1回20 mg 1日2回の血中オキシコドン濃度は、投与後2時間値および12時間値はそれぞれ 5.52 ng/ml および 3.16~3.4 ng/ml と測定され、一般的な癌疼痛患者の約 1/7 程度の血中オキシコドン濃度と推定される。Nieminen らの報告³⁾では、オキシコドン徐放錠とリファンピシンを併用した場合、オキシコドンの AUC は $10.7 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ から $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ に低下 (約 1/7 に低下) しており、今回の血中オキシコドン濃度の低下とほぼ同等と考えられる。

自験例では、骨転移の疼痛に対し、骨転移や神経障害性疼痛に有効⁹⁻¹¹⁾ なオキシコドンが他のモルヒネやフェンタ

ニルより有効と考慮して投与した。当初は鎮痛できたが、経過とともに鎮痛できなくなった。入院後は、CYP3Aの影響を受けない薬剤を選択した。オピオイドでは、フェンタニル貼付剤は代謝に CYP3A4 が関与する¹²⁾ とされ、不適とした。CYP3Aの記載はなく¹³⁾腎代謝でもあることから、内服モルヒネを選択した。しかし、リファンピシン投与下でモルヒネの C_{max} が低下し、鎮痛効果が減弱したとの報告¹⁴⁾もある。モルヒネ血中濃度は測定していないが、モルヒネが十分量であったため鎮痛されたのではないかと考えている。鎮痛補助薬としては、プレガバリンとデュロキセチンを用いた。プレガバリンは代謝をほとんど受けず、主として未変化のまま尿中へ排泄され、CYP450の分子種は該当資料なし¹⁵⁾とある。デュロキセチンは、CYP2D6以外のCYP阻害の可能性は低く、CYP3A酵素誘導を認めない¹⁶⁾。

リファンピシン服用中患者にオピオイドを投与する機会はほとんどない。しかし、こういった患者へのオキシコドン投与は、鎮痛が十分に得られない可能性があり、注意を要する。

謝 辞

オキシコドンの薬物動態に関して、ご助言をいただきました北里大学病院薬剤部 国分秀也先生、国立がん研究センター中央病院緩和医療科 的場元弘先生、また血中濃度測定を行っていただきました塩野義製薬に感謝いたします。

利益相反：著者全員について申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Samer CF, Daali Y, Wagner M, et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 160: 907-918.
- 2) Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: Clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42: 819-850.
- 3) Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology* 2009; 110: 1371-1378.
- 4) 高瀬久光, 伊勢雄也, 片山志郎: オピオイドの与える影響/薬物相互作用. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会). 金原出版, 東京, 2010, p.52-54.
- 5) 医薬品インタビューフォーム オキシコドン. 2012年6月改訂 改訂第11版, 塩野義製薬.
- 6) 福田陽子, 安達昌子, 竹内麻理, 他. リファンピシン併用によりオキシコドンの効果が著しく減弱した症例. 第17回日本緩和医療学会学術大会プログラム・抄録集, 2012; 295.
- 7) Komatsu T, Kokubun H, Suzuki A, et al. Population pharmacokinetics of oxycodone in patients with cancer-

- related pain. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2012; 26: 220-225.
- 8) 木村利美, 国分秀也, 島田慈彦. 薬物動態シミュレーションプログラム Clin Kinetics-K の開発. *TDM 研究* 2000; 17: 30-36.
 - 9) Minami K, Hasegawa M, Ito H, et al. Morphine, oxycodone, and fentanyl exhibit different analgesic profiles in mouse pain models. *J. Pharmacol. Sci.* 2009; 111: 60-72.
 - 10) 徳岡泰紀, 四宮敏章. がん患者の神経障害性疼痛の緩和にオキシコドンが有効であった1例. *がん患者と対療* 2010; 21: 90-93.
 - 11) 坂下美彦. フェンタニル貼付剤からオキシコドン徐放錠へのオピオイドローテーションが有効であった骨転移症例. *がん患者と対療* 2010; 21: 47-50.
 - 12) 医薬品インタビューフォーム フェントステープ. 2011年7月 第5版. 久光製薬・協和発酵キリン.
 - 13) 医薬品インタビューフォーム ピーガード. 2008年7月改訂第2版, 田辺三菱製薬.
 - 14) Fromm MF, Eckhardt K, Li S, et al. Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain* 1997; 72: 261-267.
 - 15) 医薬品インタビューフォーム リリカ. 2012年7月 第6版, ファイザー・エーザイ.
 - 16) 医薬品インタビューフォーム サインバルタ. 2012年2月 改訂第4版, 塩野義製薬.

A Case of Measurement of Concentration in Blood of Oxycodone with Administration of Rifampicin

Hiroaki SHIBAHARA^{*1}, Takeshi INOUE^{*2}, Natsuko UEMATSU^{*2},
Eri IMAI^{*2}, Yumiko TOKURA^{*2}, Daisaku NISHIMURA^{*3},
and Atsushi YOSHIDA^{*2}

^{*1} Department of Palliative Care, Toyota Kosei Hospital,

^{*2} Department of Pharmacy, Toyota Kosei Hospital,

^{*3} Department of Internal Medicine, Toyota Kosei Hospital,
500-1 Ibobara, Jousui-cho, Toyota 470-0396, Japan

Abstract: This paper presents a measurement of the concentration of oxycodone in the blood of a patient with rifampicin. The concentration in the blood was 5.52 ng/ml 2 h after administration of oxycodone at a dose of 20 mg and 3.40 ng/ml just before the next administration. Data analysis with pharmacokinetics simulation program in another institution revealed the values of blood concentration 2 h and 12 h after administration at the same dose were about 43 ng/ml and 20 ng/ml, respectively. The concentration in the patient's blood was only 1/7. Previous research outside Japan showed that the *AUC* of oxycodone with rifampicin was about 1/7 of the control, which is compatible with our data in the decrease in blood concentration of oxycodone. In conclusion, this study showed that the concentration of oxycodone in a patient who receives rifampicin is actually low; therefore, that pain relief by oxycodone may not be sufficient is an issue to be recognized.

Key words: rifampicin, oxycodone, blood concentration