

2019年度 日本緩和医療薬学会 研究推進委員会企画研究

オキシコドンの忍容性に及ぼす ポリファーマシーの影響

淀川キリスト教病院

榎原 克也

背景

(学会でこの研究を推進する意義)

- がん治療の進歩によりがん患者の生存期間は延長する一方で、近年併存疾患などによる多剤併用（ポリファーマシー）が社会的に問題視されている。
- 前委員会の企画研究では、オピオイド使用患者のうち67.5%の患者で6剤以上の薬剤が処方されていたと報告されている。
- オキシコドンはCYP3A4やCYP2D6により代謝される薬剤であるが、これらの代謝酵素を軽度から中等度に阻害する薬剤や同じ代謝経路を持つ薬剤を複数併用した場合の臨床的影響は明らかにされておらず、CYP3A4やCYP2D6に影響を及ぼす薬剤などを多剤併用することにより、オキシコドンの副作用が増強されている可能性がある。

6剤以上の薬剤が使用されている がん患者の割合

	オピオイド 使用患者		オピオイド 非使用患者		<i>p</i> Value
	Opioid-using		Opioid non-using		
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
Number of patients managed by respondent					
Median	3		2		0.074
[Range]	[0-30]		[0-100]		
Percentage of cancer patients prescribed six or more regular medications					
Zero	21	(25.3)	34	(41.0)	0.063
Less than 40%	17	(20.5)	15	(18.1)	
40 to 69%	16	(19.3)	12	(14.4)	
70 to 99%	10	(12.0)	7	(8.4)	
100%	13	(15.7)	4	(4.8)	
No response	6	(7.2)	11	(13.3)	

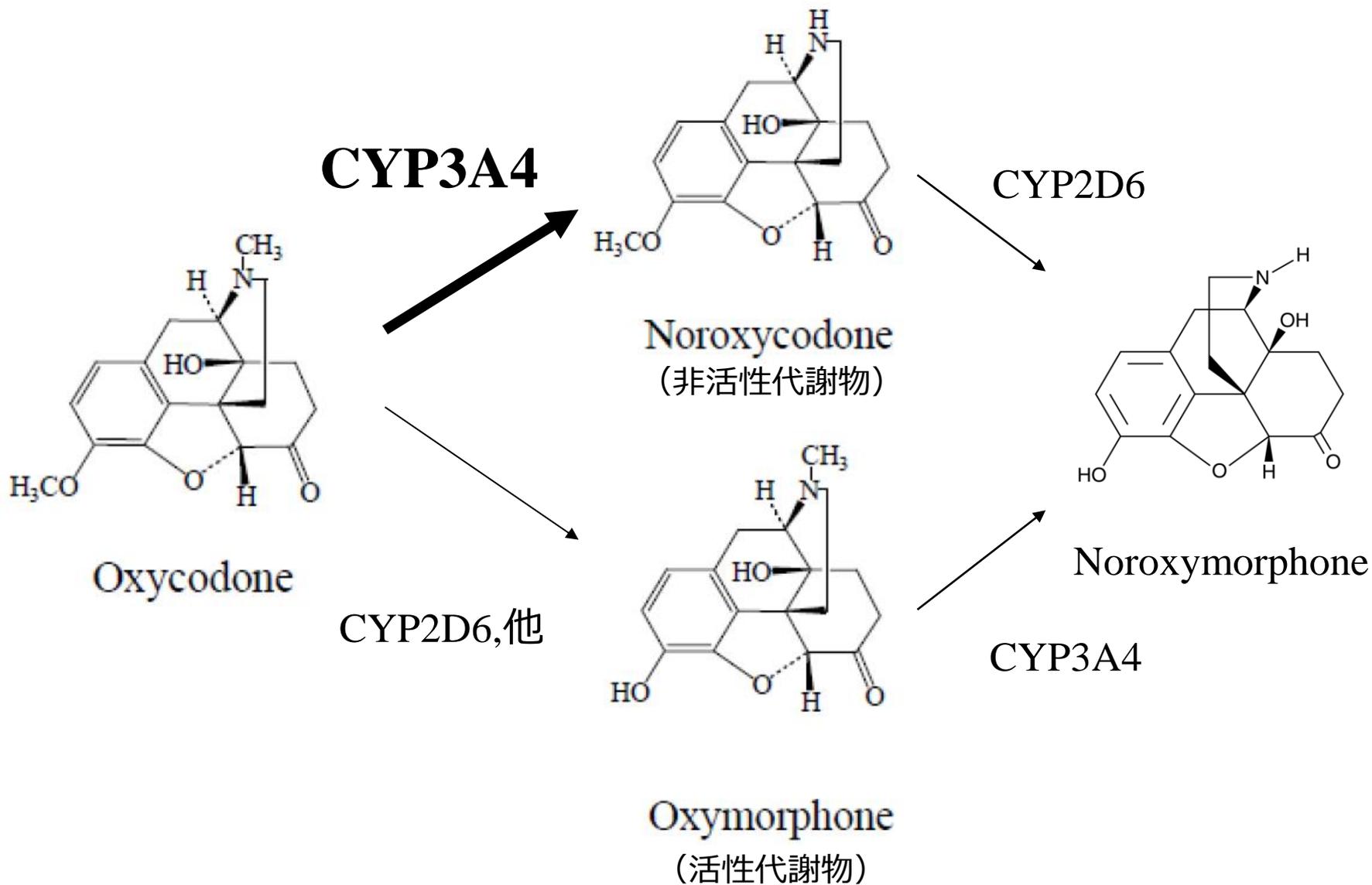
67.5%

オピオイド使用患者における薬剤師 の介入による減薬と症状改善

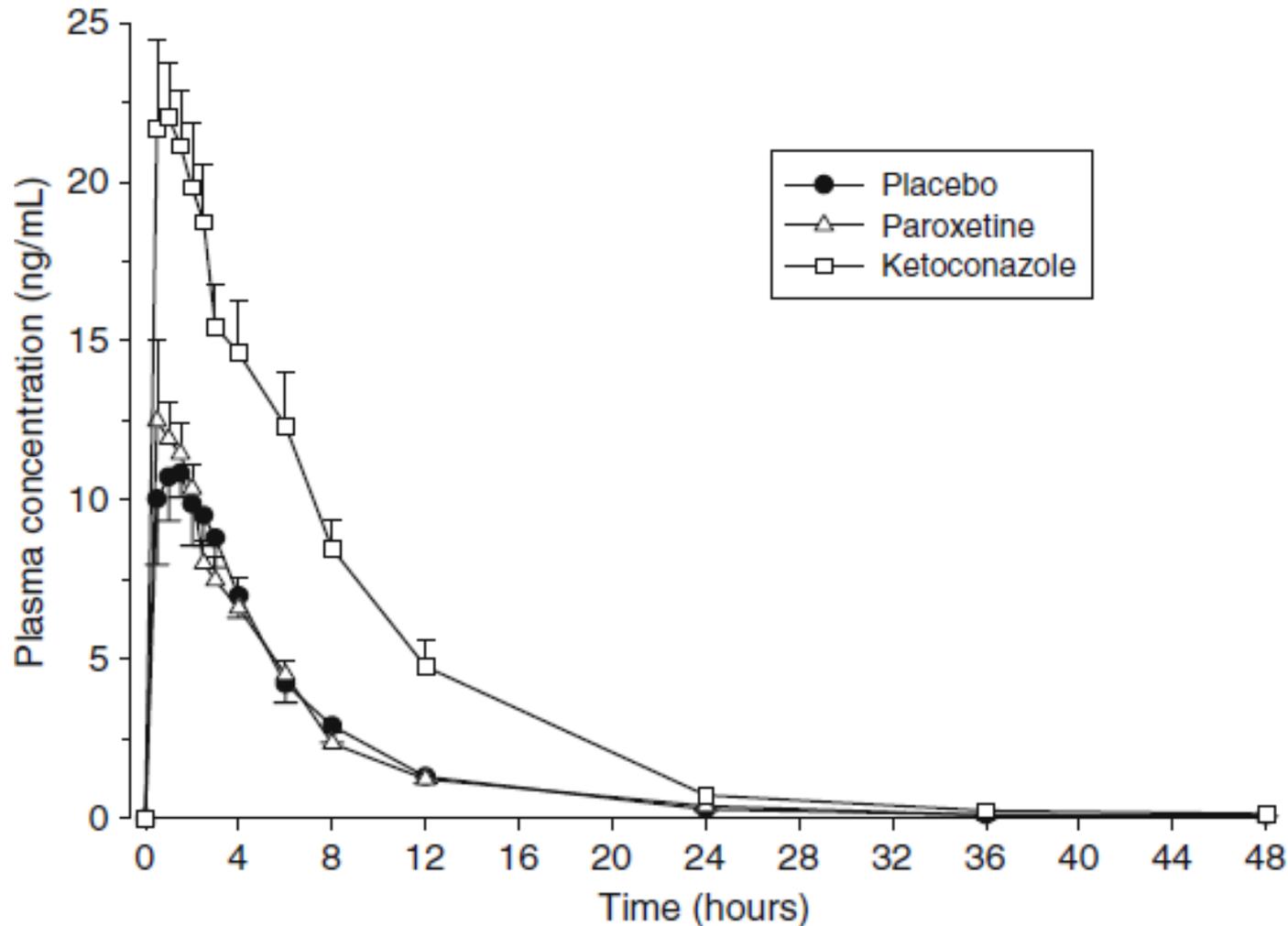
Symptoms improved due to pharmacist interventions
(free multiple answers)

Extrapyramidal symptoms	100	(27.9)
Delirium	49	(13.6)
Sleepiness	36	(10.0)
Constipation	20	(5.6)
Renal dysfunction	18	(5.0)
Dizziness	16	(4.5)
Nausea and vomiting	14	(3.9)
Electrolyte abnormalities	11	(3.1)
Sleep disorders	7	(1.9)
Gastrointestinal disorders	7	(1.9)
Hypotension	6	(1.7)
Liver dysfunction	4	(1.1)

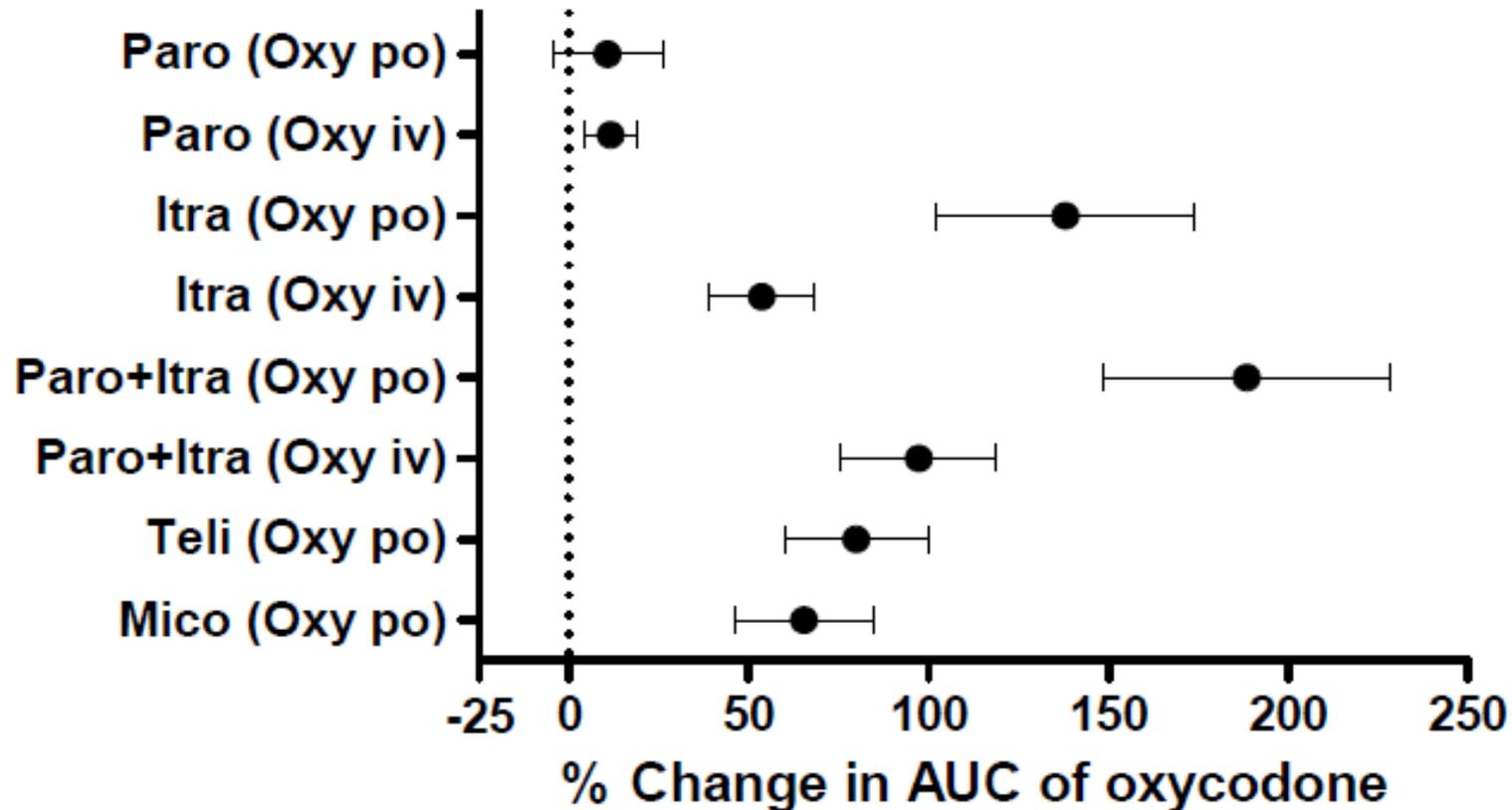
オキシコドンの代謝経路



CYP2D6やCYP3A4の阻害作用がある薬剤の併用によるオキシコドン血中濃度への影響

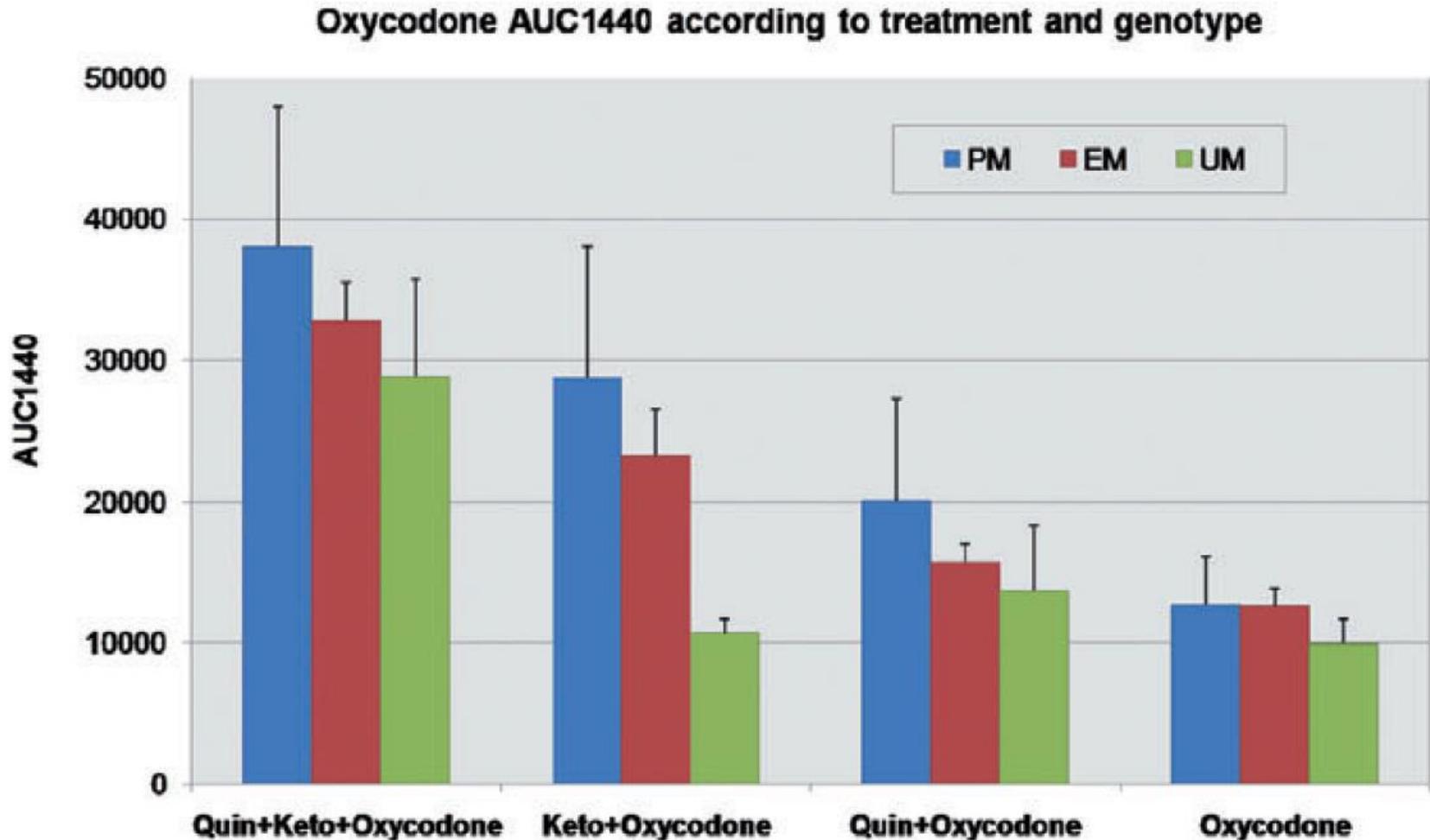


CYP2D6やCYP3A4の阻害作用がある薬剤の併用によるオキシコドン血中濃度への影響



Paroxetine (Paro), Itraconazole (Itra), Telithromycin (Teli), Miconazole (Mico)
Oxycodone (Oxy)

CYP2D6やCYP3A4の阻害作用がある薬剤の併用によるオキシコドン血中濃度への影響



方 法

- 研究デザイン

後方視的観察研究

- 検証したい仮説

CYP3A4の基質または阻害作用を持つ薬剤、CYP2D6の基質または阻害作用を持つ薬剤を複数併用している患者では、オキシコドンの忍容性が低い。

- オキシコドンの忍容性の評価

オキシコドンの副作用（眠気、便秘、悪心・嘔吐、せん妄など）によりオキシコドン初回開始時より2週間以内に投与中断または減量、他の鎮痛薬に変更になった患者の割合（オキシコドン無効で他剤へ変更となった患者や病状の進行により内服困難により中止した例は除く）や悪心・嘔吐の頻度を評価する。

対象患者

◆ 選択基準

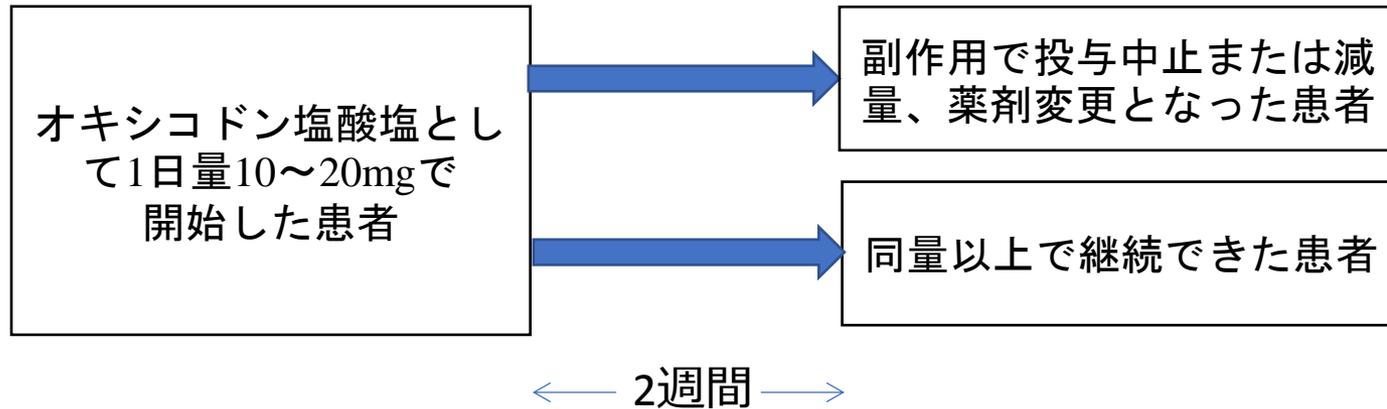
- ترامadol塩酸塩を除く、オピオイド鎮痛薬の使用歴がない患者
- がん疼痛治療としてオキシコドン塩酸塩徐放錠を1日10mg～20mgで開始した患者
- オキシコドン開始時に悪心・嘔吐の症状がない患者
- ECOG performance status 0～2の患者

◆ 除外基準

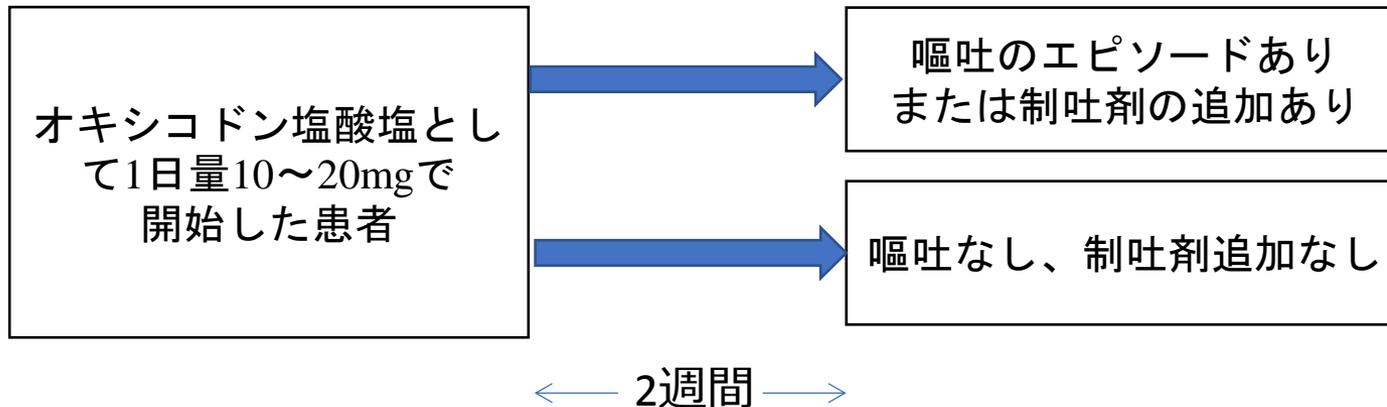
- 脳転移を有するまたは臨床的に脳転移を有することが確認された患者
- オキシコドン徐放錠開始の1週間前から評価期間中に殺細胞性抗がん薬または分子標的薬を使用した患者
- オキシコドン徐放錠開始の6日前から評価期間中に頭部・腹部または骨盤の放射線療法を受けた患者
- オキシコドン徐放錠開始時または前後直近の血液所見で電解質異常がある患者

研究シエーマ

◆ オキシコドンの継続性評価



◆ オキシコドンの副作用評価



CYP代謝酵素の検索エンジン

Results											
<p>In this table you can see all cyps that are involved in the metabolism of your drug-cocktail. If two or more drugs are metabolized by the same CYP, the column is coloured yellow (2 drugs), orange (3 drugs) or red (4 and more drugs). The table gives alternatives for all chosen drugs and their metabolism based on their ATC-groups.</p>											
Legend		<p>s = substrate, inh = inhibitor, ind = inducer By clicking on the the drug you get information about it. By clicking on the cyp you get information about it. By clicking on a relation (s, inh or ind) you get the source.</p>									
Name	1A1	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	3A7
Paroxetine		Inh	Inh	Inh	Inh	Inh	Inh S		Inh		
alternative drugs for Paroxetine	1A1	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	3A7
Escitalopram						S	S Inh		S		
Fluvoxamine	Inh	S Inh	Inh	Inh	Inh	Inh	S Inh	S	Inh	Inh	Inh
Sertraline		S	Inh S		S Inh	S Inh	S Inh		S Inh		
Etoperidone									S		
Citalopram		Inh	Inh			Inh S	S Inh	S	S		
Fluoxetine		S Inh	S Inh	S Inh	S Inh	S Inh	S Inh	S	S Inh		
Substrate-Substrate Interaction	If more than one drug is metabolized by the same CYP, it is possible that its metabolism is inhibited because of the competition between the drugs. That means, it can be useful to lower the dosage of the drugs in the drug-cocktail because they remain longer in the organism than in monotherapy.										
Inhibitor-Substrate Interaction	Combining drugs that have inhibitory effect and are substrates of one particular CYP, should be compensated by lowering the dosage. They rest longer in the organism than in monotherapy. Not adapting the dosage bears the risk of even more side effects.										
Inducer-Substrate Interaction	Combining drugs that are inducers and substrates of one CYP should be compensated by increasing the dosage because metabolism is stimulated and faster than in monotherapy. Therefore, the drugs are even earlier eliminated.										

SuperCYPを用いて併用薬剤のCYP代謝酵素を検索し、in vivoまたはin vitroで潜在的にCYP3A4又は2D6に阻害活性を持つことが報告されている薬剤を特定する。

エンドポイント

オキシコドンの継続性、副作用評価のそれぞれの項目でエンドポイントを設定する。

- 主要評価項目

CYP3A4の基質または阻害作用のある薬剤の併用剤数

- 副次評価項目

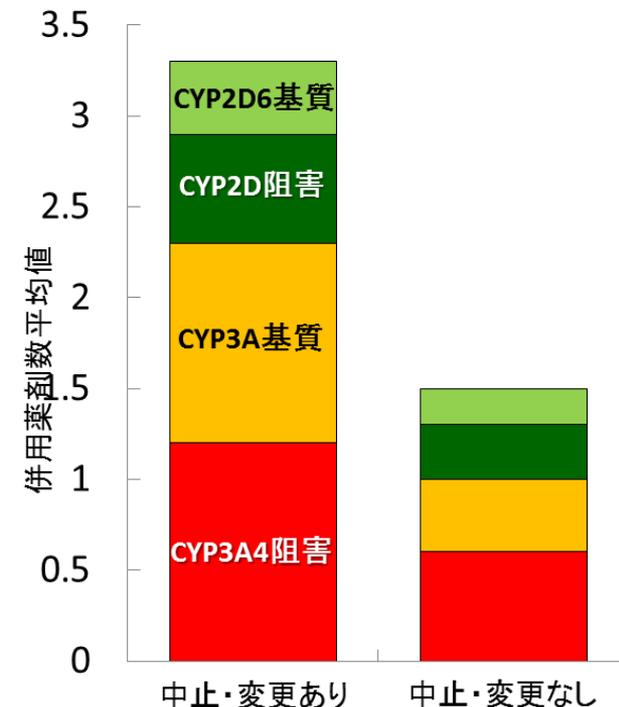
CYP3A4の基質または阻害作用のある薬剤とCYP2D6の基質または阻害作用のある薬剤の合計併用剤数

オキシコドン投与中断・薬剤変更のリスク因子※

悪心・嘔吐のリスク因子※

※単変量解析で副作用発現の傾向が認められた要因を組み込んで多変量解析によりオッズ比を算出する。

	オッズ比	p value
喫煙歴など		
年齢など		
CYP3A4基質/阻害剤		



期待されるアウトカム

(学会からこのアウトカムを公開する意義)

- ポリファーマシーによるオキシコドンの副作用増強を回避できる可能性が見出され、オキシコドンのより安全な使用につながる。
- 薬物間相互作用のマネジメントによって、薬剤師によるポリファーマシー回避の必要性をアピールする根拠となる。