オキシコドン併用がワルファリン服用がん患者の プロトロンビン時間に及ぼす影響

細川実緒¹, 土生康司¹, 矢野育子¹, 深津祥央¹, 岸本寛史², 横出正之², 桂 敏也^{*1}

京都大学医学部附属病院薬剤部¹, 京都大学医学部附属病院地域ネットワーク医療部²

Effect of Oxycodone on the Prothrombin Time Controlled by Warfarin in Cancer Patients

Mio Hosokawa¹, Yasushi Habu¹, Ikuko Yano¹, Sachio Fukatsu¹,
Norifumi Kishimoto², Masayuki Yokode² and Toshiya Katsura^{*1}

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital¹,

Department of Community Network and Collaborative Medicine, Kyoto University Hospital²

〔 Received August 30, 2011 〕
〔 Accepted January 11, 2012 〕

The anticoagulant drug warfarin is used to prevent conditions such as venous thrombosis and so on. Since warfarin has many interactions with other drugs and a large inter-individual pharmacodynamic variability, its dosage must be adjusted based on the prothrombin time international normalized ratio (PT-INR) in each patient. Oxycodone is often used to control cancer pain. In the drug package insert, care should be taken when co-administering oxycodone with warfarin, but the mechanism of the interaction between the two remains unknown. In addition, there have been no reports on interaction between oxycodone and warfarin in patients.

In this study, we retrospectively investigated the effect of oxycodone on the blood coagulation activity in 9 cancer patients who were treated with warfarin. After combination with oxycodone, the total dosage of warfarin in two weeks was significantly decreased to 78.6% of that without oxycodone. The median of PT-INR was also significantly increased from 2.03 to 2.30 compared to that without oxycodone. Moreover, the median of the warfarin sensitivity index, which was defined as PT-INR/warfarin dose (mg/day), was also significantly increased from 0.78 to 0.96 after co-administration with oxycodone.

These results suggest that the anticoagulant effect of warfarin was increased after the co-administration of oxycodone in cancer patients treated with warfarin. Therefore, PT-INR should be frequently monitored after the start of co-administration of oxycodone.

Key words — drug interaction, oxycodone, warfarin, PT-INR

緒 言

オピオイド鎮痛薬はWHO方式3段階除痛ラダーの第2, 第3段階で用いられ有効性が高く, がん患者に対する疼痛緩和医療において中心となる薬剤である. オピオイド鎮痛薬は非ステロイド性鎮痛薬(NSAIDs)と異なり, 用量に上限がなく疼痛強度に合わせて増減することができるため, 患者毎に至適用量が大きく異なる. なかでも,

オキシコドンは少量からの開始が可能となる5 mg 徐放製剤が発売され, またモルヒネのように腎機能の低下を考慮する必要がないことから, NSAIDsのみではコントロール不良となった多くの患者でオピオイド鎮痛薬の導入薬として用いられている¹⁾.

がん患者は高齢者が多く, がん以外に合併症を有する場合もあり, 様々な内服薬が併用されている. 静脈血栓症などに用いられるワルファリンは,

* 京都府京都市左京区聖護院川原町54

代謝阻害等により様々な薬物と相互作用を起こしやすいことが知られている。添付文書上、オキシコドンは大ワルファリン等のクマリン系抗凝固剤の作用を増強することがあるため投与量を調節するなど慎重に投与することという記載があり、併用注意となっているがその作用機序は明らかでない。ワルファリンによる抗凝固作用は強く現れると出血のリスクとなり、生命にかかわる問題となるため血液凝固能調節は重要である。一方、ワルファリンの添付文書には、オキシコドンとの相互作用に関する記載はない。さらに、臨床においてオキシコドンをはじめとした強オピオイド鎮痛薬とワルファリンとの薬物間相互作用の報告はこれまでになく、オキシコドン服用時におけるワルファリンの用量調節や注意を要する期間に関する情報もないのが現状である。

そこで今回、オキシコドン併用によるワルファリンとの薬物間相互作用の臨床的重要性について検討するため、ワルファリン服用患者を対象にオキシコドン併用開始に伴う血液凝固能への影響についてレトロスペクティブに調査を行った。

方 法

1. 対象

2008年4月～2011年3月の3年間に京都大学医学部附属病院（以下、本院）において、ワルファリン服用中に新規にオキシコドンの併用を開始した患者18名を対象とした。ただし、オキシコドン併用開始前または併用後2週間以内にプロトロンビン時間国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio; PT-INR）値が測定されなかった患者5名、オキシコドン併用当日にワルファリン併用量が増量された患者1名、モルヒネ硫酸塩徐放性製剤からオキシコドンにオピオイドローテーションを行った患者3名を除外し、計9名を最終解析対象患者とした。

2. 調査方法

本院の電子カルテシステムより、年齢、性別、体重、原疾患、オキシコドン併用開始前後2週間以内のPT-INR値、ワルファリン投与量、オキシ

コドン投与量、aspartate aminotransferase（AST）値、alanin aminotransferase（ALT）値、血清アルブミン（ALB）値、血清クレアチニン（Scr）値、併用薬を調査した。これらのデータを基に、オキシコドン併用前後各々2週間における総ワルファリン投与量、PT-INR値の平均値および下式に示すWarfarin Sensitivity Index（WSI）²⁻³⁾を用いて、オキシコドン併用前後における血液凝固能の変動について比較検討した。

$$WSI = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{PT-INR \text{ 値}}{\text{測定前日のワルファリン服用量 (mg)}} \quad (1)$$

3. 統計解析

オキシコドン併用前後におけるワルファリン服用量や検査値の比較は、Wilcoxon signed-rank testを用いて行った。統計解析は、Dr. SPSS II for Windows（SPSS INC.）を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

4. 倫理的配慮について

本研究の実施にあたっては、疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）に従い、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：E-487）。

結 果

1. 対象

調査対象期間内にワルファリンを服用していた患者は2767名、オキシコドンを服用していた患者は621名であり、両薬剤を服用した患者は44名でその内18名がワルファリン内服中に新規にオキシコドン服用を開始した患者であった。方法に記載の9名を除外した解析対象患者9名（男性7名、女性2名）の背景を表1に示す。オキシコドンを併用開始した時点における入院あるいは通院目的は化学療法施行が5名、手術が1名、緩和医療期が3名であった。オキシコドン開始日におけるワルファリン服用量の中央値は2.25 mgであり、0.5 mg から 5.0 mg と変動があった。また、

表1 ワルファリン服用中にオキシコドンが併用開始となった患者の背景

患者数 (名)	9
年齢 (歳)	68 (60-85)
男性/女性 (名)	7/2
体重 (kg)	53.7 (39.4-66.3)
入院/通院 (名)	8/1
原疾患 (名)	
大腸がん	1
膀胱がん	1
肝がん	1
子宮肉腫	1
食道がん	1
肺がん	2
原発不明がん	2
入院・通院目的 (名)	
化学療法施行	5
手術	1
緩和医療	3
ワルファリン服用目的 (名)	
心房細動	6
心房粗動	1
肺塞栓	1
右内腸骨静脈内腫瘍再発	1
オキシコドン服用開始日の薬剤服用量 (mg/day)	
ワルファリン	2.25 (0.5-5.0)
オキシコドン	10 (10-10)

数値は人数あるいは中央値 (最小値-最大値) を表す。

オキシコドン服用量は、添付文書における開始量 10~20 mg/day を反映して、全ての患者で 10 mg/day であった。ワルファリンと高カロリー輸液などの注射薬を含めたほかの併用薬の相互作用を調査したところ、オキシコドン併用後 6 日目から 8 日目にアプレピタントを服用している患者が 1 名いたが、その他 8 名はオキシコドン併用前後 2 週間以内に添付文書上併用禁忌や併用注意となっている薬剤を開始していなかった。

2. オキシコドン併用に伴う血液凝固能への影響

まず、個々の患者のワルファリン投与量が日毎で変動していたため、オキシコドン併用前後 2 週間におけるワルファリンの累積服用量について検討を行った。患者によって維持量が異なるためオキシコドン併用前のワルファリンの総服用量を 100% としたところ、9 名中 7 名で減少しており、併用後には総服用量の中央値は 78.6% と有意に減少していた ($p < 0.05$) (図 1a)。さらに、オキシコドン併用前後 2 週間における PT-INR 値についても検討を行った。オキシコドン併用前の PT-

INR の中央値 (範囲) は 2.03 (1.23~2.20) であり、併用後では 2.30 (1.65~4.35) と有意な上昇が認められた ($p < 0.05$) (図 1b)。また、ワルファリンの服用量を減量しているにもかかわらず、PT-INR 値の有意な上昇が認められたため、ワルファリンの効果に関して WSI を用いて評価した。その結果、オキシコドン併用前の WSI の中央値 (範囲) は 0.78 (0.37~6.85) であったのに対し、オキシコドン併用後は 0.96 (0.43~12.4) と有意に増大した ($p < 0.05$) (図 1c)。

ワルファリンの血液凝固能は血清アルブミン値に影響されるという報告があるため⁴⁾、次にオキシコドン併用前後における肝・腎機能検査値について検討を行った (表 2)。その結果、血清アルブミン値がオキシコドン併用前後において大きく変動した例は認められず、有意差は認められなかった。また、肝・腎機能検査値についても併用前後で大きく変化した例は見られなかった。

3. 症例

対象患者のうち、オキシコドン併用前後 2 週間

図1 オキシコドン併用開始前後2週間における変動(a:ワルファリン総服用量, b:平均PT-INR値, c:Warfarin sensitivity index (WSI))
before: オキシコドン併用開始前, after: オキシコドン併用開始後, 白丸は各患者の値を, バーは中央値を示す. * $p < 0.05$ by Wilcoxon signed-rank test.

表2 オキシコドン併用前後における検査値変動

Case	Δ INR	AST (IU/L)		ALT (IU/L)		ALB (g/dL)		Scr (mg/dL)	
		前	後	前	後	前	後	前	後
1	2.16	18	18	10	8	2.9	2.3	0.8	0.8
2	1.11	21	18	15	13	3.9	3.3	0.9	0.7
3	1.08	24	24	22	25	2.8	2.5	1.2	1.6
4	0.81	12	14	8	7	3.4	3.5	0.8	0.8
5	0.50	30	—	7	—	3.1	—	0.8	—
6	0.37	19	17	22	13	4.2	4.2	1.3	1.4
7	0.10	15	24	13	32	3.1	3.3	1.0	1.1
8	-0.01	34	30	24	20	4.5	4.5	1.1	1.2
9	-0.30	63	68	41	96	4.2	4.1	1.0	0.9
中央値	0.50	21	21	15	17	3.4	3.4	1.0	1.0
(最小値-最大値)	(-0.30-2.16)	(12-63)	(14-68)	(7-41)	(7-96)	(2.8-4.5)	(2.3-4.5)	(0.8-1.3)	(0.7-1.6)
p 値	—	0.674		0.889		0.206		0.518	

Δ INR = オキシコドン併用後平均 INR - オキシコドン併用前平均 INR

に限定せず, PT-INR 値が大きく変化した2症例(表2のCase3とCase2)の経過を示す. Case3はワルファリンと添付文書上併用注意となっているテガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤(S-1)を一時内服していた症例で(図2), Case2は, 添付文書上は特に併用注意の記載はないドセタキセルを併用した症例である(図3).

図2の症例は, 69歳の男性である. 200X-1年10月に腭頭がんが発見され, 根治的手術適応外と判断された後にS-1/ゲムシタビン(GEM)が開始された. 200X年8月に12クール目で中止となったものの, その後S-1単独で再開し, 2週間内服を行い中止となった. また, 心房粗動, 血栓

形成疑いにて200X年10月よりワルファリン2mgを内服し始めた. その後疼痛が強くなり, 200X年11月オキシコドン10mgの内服が開始となった.

オキシコドン服用30日前から16日前の2週間にS-1を内服しており, S-1内服時にPT-INR値が延長傾向を示していたため, ワルファリン内服量を0.5mg/dayまで減量した. S-1内服終了後, PT-INR値は減少傾向を示したが, オキシコドン併用開始後に再度延長し, PT-INR値が4.21まで上昇したためにワルファリンの減量が行われ, 最終的にはワルファリン内服量は0.125mg/dayとオキシコドン併用開始前と比べて, 4分の1の量と

図2 S-1投与患者におけるPT-INR値とワルファリン服用量の変動 (Case 3)
PT-INR, S-1: テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤, OXY: オキシコドン. 横軸はオキシコドン服用開始日を day 0 とした日数を示す.

図3 ドセタキセル投与患者におけるPT-INR値とワルファリン服用量の変動 (Case 2)
PT-INR, OXY: オキシコドン. 横軸はオキシコドン服用開始日を day 0 とした日数を示す.

なった (図2).

図3に示すCase2は78歳男性である. 前医より, 発作性心房細動に対しワルファリン 2.5 mg を内服にてコントロール良好であった. 200X年8月に肺腺がんと診断され, 9月より放射線照射, ドセタキセル単剤投与開始となった. また, がん性疼痛のためオキシコドン 10 mg もほぼ同時期に開始となった.

オキシコドン内服開始3日後にドセタキセル 93 mg を投与しており, その翌日に PT-INR 値が 2.58 から 3.31 まで延長したため, ワルファリン投与量をオキシコドン非併用時の 2.5 mg/day から 2.0 mg/day に減量し, さらに INR 値の上昇のため 1.0 mg/day に減量となった. また, 2クール目に副作用のためドセタキセルを 74 mg に減量して投与し

た際には, INR 値に変化は見られなかった (図3).

考 察

がん患者では, 静脈血栓塞栓症の発症率が非がん患者と比較して高いことが知られている⁵⁾. そのため, これら静脈血栓塞栓症を発症しているがん患者では, ワルファリンなどの抗凝固薬の服用が必要である. 一方, がん性疼痛は原疾患の部位や進行度合によって様々だが, オピオイド等を用いてがん性疼痛を可能な限り改善することで, 日常生活を快適に過ごすことができるとされている. そのため, オピオイド併用時のワルファリンに対する影響を調査することは重要である.

本検討において, ワルファリン服用中に新たに

オキシコドン併用開始となった9症例では、ワルファリンの総投与量が有意に減少したにもかかわらず、オキシコドン併用後に7症例でPT-INR値が有意に延長した。さらに、WSIを用いてワルファリン1 mgあたりの血液凝固能への影響を検討した結果、WSIはオキシコドン併用後において有意に増大した。これまでに、血清アルブミン値が低い患者ではワルファリンの作用が増強するという報告があるが⁴⁾、本検討では、血清アルブミン値はオキシコドン併用前後で大きな変動はなく、ワルファリンの血液凝固能に影響を与えていないと考えられる。したがって、オキシコドンの併用によってワルファリンの抗血液凝固作用は増強することが示された。

対象患者のうち、Case7はオキシコドン併用後6日目から8日目にアプレピタントを併用していた。アプレピタントはチトクローム P450 (CYP) 2C9を誘導することにより、ワルファリンの代謝を促進させワルファリンの効果を減弱させる。そのため、オキシコドンによるワルファリンの血液凝固能を過小評価する可能性はあるが過大に評価することはないため対象患者に含めた。また、肝機能低下や下痢により腸内細菌叢の変化が起こることでのビタミン K 産生を介した間接的な血液凝固能の低下も考えられるが、肝機能の低下は認められず(表2)、持続した下痢を伴った患者も認められなかったことより、これらの影響はほとんどないと考えられる。

本検討の対象患者には化学療法施行を目的とする患者が含まれていたため、PT-INR値が大きく変化した患者の中に、ゲムシタビンやドセタキセル、フルオロウラシル系配合剤等をオキシコドン併用開始前後に投与している症例があった。図2に示すCase3ではS-1を使用しており、S-1併用終了後にPT-INR値は一旦低下したものの、オキシコドン併用開始後に再度延長し、ワルファリンの減量を必要とした。S-1は添付文書上ワルファリンと併用注意となっている薬剤である。この症例では、オキシコドン併用の2週間以上前がS-1の最終投与日となっており、テガフル、フルオロウラシルの半減期がそれぞれ13.1 hr, 1.9 hrであることから、オキシコドン併用開始日にはS-1

の影響はすでに消失しているものと考えられる。また、S-1とワルファリンとの相互作用に関する報告では、その発現時期は併用開始から2~3週目に多いとされており⁶⁾、本症例でS-1を2週間服用終了後にPT-INR値が一過性に上昇した結果とも合致している。

また、図3に示すCase2では、オキシコドン併用開始後3日目にドセタキセルが投与されている。Case2のPT-INR値は2~3で調節されており、オキシコドン併用33日前のPT-INR値は2.18であった。その後検査のために7日間休薬しているものの、ワルファリンは同量で再開している。オキシコドン併用開始後1日目から4日目までのわずか3日間でPT-INR値が2.58から3.31と大きく延長したため、オキシコドン、ドセタキセルともに血液凝固能に影響した可能性がある。しかし、ドセタキセルは添付文書上では併用注意となっておらず、ドセタキセル2クール目実施以降はPT-INR値に影響はなかった。また、ドセタキセルはCYP3A4が代謝に関与しており、ワルファリンと相互作用を示すという報告はあるが⁷⁾、CYP3A4によって代謝されるのは抗凝固活性が低いR体のワルファリンであること⁸⁻⁹⁾、ドセタキセル初回投与前にPT-INR値が上昇傾向を示していることから、Case2でのINR値の延長は、ドセタキセルよりもオキシコドンによる影響の可能性が高いと考えられた。以上、これら2症例において、オキシコドンの併用開始が、PT-INR値の変動に強く関係していること、さらにオキシコドンの併用開始後1週間以内の比較的早期からPT-INR値が変動していることが示唆された。

これまでに、ワルファリンとオキシコドンの相互作用の発現機序は明らかとなっていない。オキシコドンは主としてCYP2D6と3A4を介して代謝され、ワルファリンの主要な代謝酵素であるCYP2C9⁸⁾を阻害するという報告はないこと、オキシコドンの蛋白結合率は45~46%と高くはないことから¹⁰⁾、薬物動態学的相互作用の可能性は考えにくい。近年、ワルファリンの血液凝固能の個体間変動要因として、CYP2C9およびワルファリンの標的分子であるビタミン K エポキシド還元酵素複合体1 (VKORC1) の遺伝子多型が注目

されている。日本人ではワルファリンの代謝活性が下がる CYP2C9 変異型遺伝子のアレル頻度は 2% 前後と少ない^{11~12)}。さらに、日本人やアジア人においては VKORC1 変異型遺伝子のアレル頻度はおよそ 9 割で、ワルファリンに対する感受性が高くなることが報告されている^{11~12)}。本検討では CYP2C9 や VKORC1 の遺伝子多型は調査しておらず、これらの遺伝子多型の影響は不明であるが、オキシコドンとワルファリンの相互作用の機序として、VKORC1 やビタミン K を介した薬力学的相互作用の可能性が考えられる。本検討は、対象患者が 9 名という少数であること、オキシコドンの併用開始量が 10 mg/day のみであることから、今後オキシコドン増量時や CYP2C9 および VKORC1 の遺伝子多型の影響などについても検討し、相互作用の発現機序を解明していくことが重要であると考えられる。また、本研究はレトロスペクティブな観察研究であるため、結果の一般化には今後の比較試験あるいは症例対照試験が望まれる。

以上、オキシコドンを 10 mg/day の用量で併用開始したところ、ワルファリン投与量の減量にもかかわらず、9 名中 7 名で数日以内に PT-INR 値の増大することが示された。従って、ワルファリン服用中のがん患者にオキシコドンの併用を開始する場合は、併用開始後 1 週間以内の比較的早期から血液凝固能の変動に注意する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) 加賀谷肇, オキシコドンの世界史: 期待されてきた役割, がん患者と対症療法, 2010, **21**, 8-14.
- 2) Halkin H, Shapiro J, Kurnik D, Loebstein R, Shalev V, Kokia E, Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nation-

wide generic switching, *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **74**, 215-221.

- 3) Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H, Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets, *Thromb Haemost*, 1999, **81**, 396-399.
- 4) 林 誠, 岡田守弘, 高橋 朗, 入谷 健, 鈴木達男, 福岡敏雄, Warfarin服用患者における PT-INR 高値を示す危険因子に関する検討, 医療薬学, 2005, **31**, 978-985.
- 5) 窓岩清治, がんと血栓症, 癌と化学療法, 2009, **36**, 1781-1787.
- 6) 山田孝明, 渡邊裕之, 矢野貴久, 野中敏治, 高田敦史, 園田正信, 窪田敏夫, 江頭伸昭, 大石了三, Warfarin と S-1 併用患者における血液凝固能異常の発現時期に関する検討, 薬学雑誌, 2010, **130**, 955-960.
- 7) 中道秀徳, 辻 大樹, 山内 拓, 大貫よし子, ドセタキセルとワルファリンの薬物相互作用によるプロトロンビン時間の変動に関する検討, 医療薬学, 2010, **36**, 802-806.
- 8) Kaminsky LS, Zhang Z, Human P450 metabolism of warfarin, *Pharmacol Ther*, 1997, **73**, 67-74.
- 9) O'Reilly RA, Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther*, 1974, **16**, 348-354.
- 10) オキシコンチン錠インタビューフォーム, 塩野義製薬株式会社, 2010年11月 (改訂第10版).
- 11) Miyagata Y, Nakai K, Sugiyama Y, Clinical significance of combined CYP2C9 and VKORC1 genotypes in Japanese patients requiring warfarin, *Int Heart J*, 2011, **52**, 44-49.
- 12) Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, Pengo V, Barban M, Padrini R, Ieiri I, Otsubo K, Kashima T, Kimura S, Kijima S, Echizen H, Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans, *Pharmacogenet Genomics*, 2006, **16**, 101-110.