

7. オピオイド鎮痛薬各論

1) コデイン

CQ43：コデインはどのようなオピオイド鎮痛薬か？

コデインは、肝臓でモルヒネに代謝されて鎮痛効果を発揮する。鎮痛効果はモルヒネの1/6程度であり、非がん性慢性疼痛に対して有効である。モルヒネと同様に、副作用として便秘、悪心、眠気がある。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解説：

コデインは、約10%程度が肝臓で薬物代謝酵素チトクロムP-450の亜型であるCYP2D6によって、O-脱メチル化してモルヒネに代謝され、鎮痛効果を発揮する。そのため、コデインを投与するにあたっては、モルヒネの投与と同様の注意が必要である。CYP2D6の薬物代謝活性は人種によって異なり、日本人を含むアジア系人種においては、活性の低い人が多い¹⁾。CYP2D6の活性が低いと、コデインの鎮痛効果が減弱するが、アジア系人種ではこのような人は人口の数%と推定されている。このようなCYP2D6の薬物代謝活性が低い人に対して、有効量のコデインを換算比に基づいてモルヒネに置き換えると、相対的に過量となるため注意が必要である。

コデインは古くから使われているオピオイドであり、最近行われたRCTは少ない。コデイン塩酸塩徐放錠とプラセボ群のRCTは2つある^{2,3)}。1つ目は、非がん性慢性疼痛患者30症例を対象とした試験で、コデイン塩酸塩投与群ではプラセボ群に対して、VAS、疼痛障害指数(PDI)、レスキュー使用量とも有意に優れていたが、悪心の発生率も有意に高かった²⁾。もう1つは、股関節および膝関節の変形性関節症におけるコデイン塩酸塩徐放錠のRCT(66症例)であり、WOMACの疼痛評価尺度、こわばり感、身体機能はプラセボ群に比べ有意に優れていた。また、睡眠の質やレスキュー(アセトアミノフェン)の使用量においても有意に優れていた³⁾。コデインは、海外ではアセトアミノフェンとの合剤が多く発売されているため、これらを用いたRCTも2つある。1つ目は、変形性股関節症158症例(対象は高齢者：平均年齢は66~67歳)において、コデイン+アセトアミノフェン群は、アセトアミノフェン単独群に対して、疼痛抑制やレスキュー(イブプロフェン)使用量は有意に優れていた。しかしながら、副作用(悪心・嘔吐、浮動性めまい、便秘)により治療から脱落した患者の割合が、コデイン+アセトアミノフェン群では36%で、アセトアミノフェン群の12%に比べて多かったため、試験は途中で中止され、高齢者では、コデインの長期投与は推奨できない⁴⁾とされている。もう1つは、関節リウマチ患者60症例を対象とした〔コデイン塩酸塩30mg・アセトアミノフェン500mg配合錠+ジクロフェ

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled trial

視覚アナログスケール：
VAS：visual analogue scale
IASPの定義では、痛みを、痛みなしを0、想像し得る最大の痛みを100として表す。100mmの長さのスケールを用いる

疼痛障害指数：
PDI：pain and distress scale
WOMAC：Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (膝痛の評価尺度)

ナック 50 mg/日〕投与群とジクロフェナック 100 mg/日投与群の RCT であり、コデイン単独の効果ではないが、この RCT では、VAS、生活障害度、朝のこわばり、夜間の疼痛による覚醒回数など、すべての項目で有意差はみられなかったが、NSAIDs を減量することができるメリットがあるとしている⁵⁾。

非ステロイド性抗炎症薬：
NSAIDs：nonsteroidal
anti-inflammatory drugs

参考文献

- 1) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CY-P2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 2) Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, et al: Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain 1995; 62: 169-178
- 3) Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al: Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 2000; 27: 764-771
- 4) Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, et al: Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip: A randomized, double-blind, multi-centre study. Pain 1990; 43: 309-318
- 5) Glowinski J, Boccard E: Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of a paracetamol 500mg/codeine 30mg combination together with low-dose vs high-dose diclofenac in rheumatoid arthritis. Clin Drug Invest 1999; 18: 189-197

CQ44：コデインの使い方は？

鎮痛力価は経口モルヒネ塩酸塩の 1/6 程度といわれている。鎮痛効果の有効限界は 500~600 mg/日といわれるが、300 mg/日以上では副作用が強くなるため、臨床では 180 mg/日を超えるコデインが検討される場合には、オピオイド鎮痛薬による治療について再考し、患者が得るベネフィットがリスクを上回っていると判断された場合に、オピオイド鎮痛薬〔強度〕への変更を検討する。オピオイド鎮痛薬〔強度〕へ切り替える時には、代謝酵素 CYP2D6 の活性が低い人では、有効量のコデインを換算比に基づいてモルヒネ等に置き換えると、相対的に過量となり、急激なオピオイド鎮痛薬の血中濃度の上昇がみられることがあるので、換算量の半量程度から切り替えを行い、徐々に増量していくのがよいと思われる。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解説：

コデインは、肝臓で約 80% 以上がグルクロン酸抱合されてコデイン-6-グルクロニドとなるが、これにはオピオイド受容体作動薬としての活性はない。一方、約 10% はチトクロム P-450 の亜型である CYP2D6 により O-脱メチル化され、モルヒネとなり鎮痛効果を示す。CYP2D6 の活性には人種差、個人差がみられる。北アフリカの人種では活性が高い ultrarapid metabolism が 40% 近く存在し、少

ベネフィット
益, 利益, 有益性：
benefit
リスク
害, 不利益：
risk

生体内利用率
生物学的利用率：
bioavailability
(投与した薬物が実際に血中
移行する割合)

量のコデインでも鎮痛効果が得られることもあるが、アジア系人種では ultrarapid metabolism は 2% 以下であり、活性が低い intermediate metabolism が 30% 程度である¹⁾ ため、コデインが効きにくい人も少なからず存在する。そのため、コデインを他のオピオイド鎮痛薬にスイッチングする場合には、換算比から求められる用量の半量程度のモルヒネなどから開始することが重要となる。

コデインの生体内利用率は約 50% で、健康成人にコデインリン酸塩水和物を 65 mg 経口投与すると、約 1 時間後に最高血漿濃度 (117 ng/ml) に達し、以後約 3.6 時間の半減期で減少する²⁾。

コデインの作用発現は 15~60 分からで、最大の鎮痛効果が得られるのは、30~120 分、効果持続時間は 3~4 時間である³⁾。

鎮痛の他、鎮咳作用と止痢作用がある。1% [w/w] 粉末 (100 倍散) および 5 mg 錠剤は麻薬指定されていないが、10% [w/w] 粉末 (10 倍散) および 20 mg 錠剤は麻薬指定となっている。なお、本邦においては、一般用医薬品の咳止め成分として含まれているコデイン塩酸塩の乱用が問題となっている。

参考文献

- 1) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 2) Findlay JWA, Butz RF, Welch RM: Codeine kinetics as determined by radioimmunoassay. Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 439-446
- 3) [財]日本薬剤師研修センター・編: 「日本薬局方医薬品情報 2016」. じほう, 東京, 2016

CQ45: コデインの使用上の注意点は?

代謝されてモルヒネとして作用するため、副作用として便秘、悪心、眠気の発生頻度が高い。便秘に関しては耐性が形成されにくいいため、緩下薬の投与が必要となることが多い。個々の患者の CYP2D6 の活性の度合いによって鎮痛効果に差が出るため、期待した効果が得られずモルヒネなどの他のオピオイドに切り替える場合は用量に注意が必要である。また、代謝酵素 CYP2D6 の活性に影響を与える薬物との併用で増強・抑制作用がみられることがある。

推奨度, エビデンス総体の総括: 2C

解 説:

CYP2D6 の活性には人種差、個人差がある。海外では、極端に活性が高い ultrarapid metabolism によりモルヒネへの変換率が高く、副作用の発生頻度が高いことが問題となったことがあったが¹⁾、本邦では活性が低い intermediate metabolism が多いため、あまり問題となることはなかった。このような CYP2D6 活性が低い疼痛患者に、換算比から同程度と思われるモルヒネに移行すると、過量になってしまう危険性があり、注意が必要である。稀ではあるが、CYP2D6

欠乏の症例では、コデインは全くモルヒネに代謝されなかったとの報告²⁾がある。また、母乳を通して乳児に副作用が出現したこともあり、2007年に、コデイン投与に際してのCYP2D6活性に対して、米国食品医薬品局（FDA）が注意喚起を行っている³⁾。

他薬との併用において相互作用で問題となるのは、①中枢神経抑制作用増強、②抗凝固薬の作用増強、③抗コリン薬の作用増強である⁴⁾。①に関与する薬物としては、中枢神経抑制薬（フェノチアジン系薬物、バルビツール酸系薬物等）、三環系抗うつ薬、吸入麻酔薬、MAO阻害薬、 β 遮断薬（プロプラノロール塩酸塩）、アルコールなどであり、呼吸抑制、低血圧および顕著な鎮静または昏睡が起こることがあるため、併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する必要がある。②に関与する薬物としては、クマリン系抗凝血薬（ワルファリンカリウム）などであり、抗凝血作用が増強することがあるため、頻回の採血でのPT-INRのチェックが必要である。③に関与する薬物としては、抗コリン作用を有する薬物（アトロピン硫酸塩水和物）などであり、麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがあるため、臨床症状に注意する必要がある。

腎不全のある患者では、遷延性ナルコーシスを起こす可能性がある⁵⁾ため、長期間の投与は避ける。

参考文献

- 1) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 2) Vree TB, Verwey-van Wissen CP: Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. Biopharm Drug Dispos 1992; 13: 445-460
- 3) Smolina K, Weymann D, Morgan S, et al: Association between regulatory advisories and codeine prescribing to postpartum women. JAMA 2015; 313: 1861-1862
- 4) リン酸コデイン錠 5 mg 「ファイザー」. 医薬品インタビューフォーム, 2013
- 5) Chan GL, Matzke GR: Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 773-783

米国食品医薬品局：
FDA：Food and Drug
Administration

モノアミンオキシダーゼ：
MAO：monoamine oxidase

プロトロンビン時間-国際標準化：
PT-INR：international
normalized ratio of
prothrombin time

2) ترامadol

CQ46： ترامadolとはどのようなオピオイド鎮痛薬か？

ترامadolは μ オピオイド受容体作動性作用およびモノアミン再取り込み阻害作用を有する薬物である。肝臓で薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝されるため、この酵素活性により効果が減弱（増強）する。侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛にも効果はみられる。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

ترامadolの μ オピオイド受容体に対する親和性は、モルヒネにおける親和性の1/6,000と弱いだが、 ترامadolの活性代謝物M1の μ オピオイド受容体への親和性は、 ترامadolの約175倍であり¹⁾、オピオイド鎮痛薬として効果を発揮するのは、主に活性代謝物M1である。 ترامadolのM1への代謝には、主にCYP2D6が関与しているが、CYP2D6の活性には個人差があり²⁾、活性が低い人ではM1が生成されにくく、鎮痛効果が劣ることがある。また、 ترامadolは主にモノアミン再取り込み阻害作用を有しており、SNRI様作用として下行性抑制系を賦活して鎮痛効果を発揮する。

Cochrane Database of Systematic Reviewsでは、変形性関節症（侵害受容性疼痛³⁾、および神経障害性疼痛⁴⁾についてのレビュー（一部アセトアミノフェン配合剤も含まれる）がある。変形性関節症のレビューでは、 ترامadol投与群とプラセボ群のRCTで、 ترامadol投与群はプラセボ群に比べてVASが12%低下した。NNTは6であり、NNHは8であった。変形性股関節症においては、 ترامadolは痛みの強さを低下させて症状緩和をもたらし、機能を改善させるが、これらのベネフィットは小さいと結論づけている³⁾。

それに対して、神経障害性疼痛のレビュー（一部にがん性疼痛も含まれている）では、 ترامadolはプラセボ群に対し、RCT 5つすべてで有意差を持って鎮痛効果を示した。NNTは3.8で、NNHは8.3であった。神経障害性疼痛においては、 ترامadolは効果的な治療薬として結論づけている⁴⁾。

参考文献

- 1) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther 1993; 267: 331-340
- 2) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 3) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al: Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3. Art. No. : CD005522
- 4) Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR: Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3. Art. No. : CD003726

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT : randomized controlled trial

視覚アナログスケール：
VAS : visual analogue scale

治療必要数：
NNT : number needed to treat
(望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数)

害必要数：
NNH : number needed to harm

ベネフィット
益, 利益, 有益性：
benefit

CQ47：トラマドールの使い方は？

非がん性慢性疼痛に対してトラマドールを使用する場合には、患者の体格や年齢などを考慮して副作用が許容できる最少有効用量から開始し、投与初期には効果が認められなくても観察期間を十分に設けて漸増していくことが望ましい。また、投与初期には、悪心・嘔吐などの副作用が出現しやすいため、症例によっては制吐薬を予防的に投与することも考慮する。

推奨度，エビデンス総体の総括：1C**解 説：**

本邦のトラマドール製剤には、2016年（平成29年）7月現在、トラマドール単剤の速放性口腔内崩壊（OD）錠（25 mg, 50 mg）および徐放錠（100 mg）、アセトアミノフェン配合錠（トラマドール 37.5 mg/アセトアミノフェン 325 mg）の3種類がある。非がん性慢性疼痛における用法および用量は、各社の添付文書では、トラマドール換算で100～150 mgより開始することになっているが、実際には副作用の発現率が増加し、治療脱落にいたる症例もあるため、少量から漸増していくのが望ましい。国内外でも、漸増する投与方法をとった群が非漸増群と比べて有意に有害事象の発生率が低いと報告されている^{1,2)}。

投与開始時には、副作用対策としてプロクラルペラジンやメトクロプラミドなどの制吐薬を数日間併用することも推奨されているが、これらの制吐薬の有用性については明確にされていない^{3,4)}。

減量の際には、少量の減量でも退薬症候を起こす可能性があるため、急な中止は行わずに時間をかけて漸減する。一般的には、2～3日ごとに1日投与量の1/4～1/2を減量すると退薬症候は生じないと報告されている⁵⁾。

参考文献

- 1) Choi CB, Song JS, Kang YM, et al: A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clin Ther* 2007; 29: 1381-1389
- 2) 上村幹男, 内山茂晴, 加藤博之: 慢性疼痛に対する新しい鎮痛薬トラムセット配合錠: 漸増投与方法による副作用対策 209例の使用経験からの分析. *Prog Med* 2012; 32: 1671-1676
- 3) 福元銀竜, 山元典明: トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠による嘔気と制吐剤の予防効果に関する検討. *J Musculoskelet Pain Res* 2015; 7: 167-172
- 4) 芳野知栄, 河添 仁, 井門敬子, 他: トラマドール/アセトアミノフェン誘発嘔気・嘔吐における予防対策の有用性と関連因子. *日緩和医療誌* 2015; 8: 99-102
- 5) 宮野早苗: がん性疼痛に対するモルヒネ製剤の臨床: 6. 減量と中止. (小川節郎・編: *ペインクリニックのためのオピオイドの基礎と臨床*). 真興交易医書出版部, 東京, 2004; 66-86

CQ48：トラマドールの使用上の注意点は？

トラマドールには μ オピオイド受容体作動作用とモノアミン再取り込み阻害作用があるが、問題となるのは、オピオイド鎮痛薬としての副作用である便秘、悪心、眠気である。そのうち便秘に関しては耐性が形成されにくいいため、継続的に緩下薬の投与が必要となることもある。トラマドールは、CYP2D6により μ オピオイド受容体親和性の高いM1に代謝されるため、患者のCYP2D6活性の高低によって鎮痛効果に違いがある。トラマドールで期待した効果が得られず、モルヒネなどの他のオピオイドに切り替える時は注意が必要である。また、セロトニンを増加させる作用のある薬物との併用ではセロトニン症候群の発症に注意が必要である。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

トラマドールは、コデインと同様に、CYP2D6が代謝に関与するが、本邦ではこの酵素活性が低い人の割合が多く¹⁾、思ったほどの鎮痛効果が得られないことがある。Cochrane Database of Systematic Reviewsでは、変形性関節症（侵害受容性疼痛）のレビューにおいて、NNTは6であり、NNHは8であった。変形性股関節症においては、トラマドールは痛みの強さの低下や症状緩和、機能改善は期待できるが、これらのベネフィットは小さいと結論づけている。その理由として、悪心・嘔吐、眠気、便秘などの副作用があり、可逆性であり生命を脅かすものではないものの、しばしば投薬を止める原因となり得るためとしている²⁾。しかし、便秘に関しては他のオピオイド鎮痛薬と同様に耐性が形成されにくく、緩下薬を長期に使用することもある。また、神経障害性疼痛についてのレビューでも、副作用は悪心・嘔吐、発汗、口渴、浮動性めまい、眠気などが多いとされているが、すべて可逆的であると報告している³⁾。

また、急激な投与中止は、オピオイド鎮痛薬の退薬症候の他にセロトニン症候群のリスクを増加させる⁴⁾ため、漸減することが重要としている。

他薬との併用において、相互作用で問題となるのは、①セロトニン症候群を引き起こす可能性のある薬物（モノアミン酸化酵素阻害薬であるセレギリン塩酸塩：禁忌三環系抗うつ薬、セロトニン作用薬・選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、リネゾリド：併用注意）、②呼吸抑制などトラマドールの作用が増強する可能性のある薬物（オピオイド鎮痛薬、フェノチアジン系薬物、催眠鎮静薬、アルコール、キニジン：併用注意）、③トラマドールの鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある薬物（カルバマゼピン、オンダンセトロン、ブプレノルフィン・ペンタゾシン：併用注意）、④併用薬の作用増強を起こす可能性のある薬物（ジゴキシン、ワルファリンなどのクマリン系抗凝血薬：併用注意）である⁵⁾。

治療必要数：

NNT：number needed to treat

（望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数）

害必要数：

NNH：number needed to harm

選択的セロトニン再取り込み

阻害薬：

SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor

参考文献

- 1) Vree TB, Verwey-van Wissen CP: Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1992; 13: 445-460
- 2) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al: Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue3. Art. No. : CD005522
- 3) Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR: Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3. Art. No. : CD003726
- 4) Miotto K, Cho AK, Khalil MA, et al: Trends in tramadol: Pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 2017; 124: 44-51
- 5) ترامール OD錠 25mg・50mg. ファイザー, 医薬品インタビューフォーム, 2014

3) ブプレノルフィン貼付剤

CQ49 : ブプレノルフィン貼付剤はどのようなオピオイド鎮痛薬か？

ブプレノルフィンとは、臨床的には完全 μ オピオイド受容体作動薬であり、他のオピオイド鎮痛薬との併用は問題ないと思われる。また、呼吸抑制などを引き起こす可能性も低く、高齢者にも比較的 안전한オピオイド鎮痛薬である。慢性腰痛症や変形性関節症などの非がん性慢性疼痛患者に対する効果は高く、QOLの改善も見込まれるが、悪心・嘔吐などの副作用により中止となる症例もある。

推奨度、エビデンス総体の総括：1A

解 説：

最近の研究により、ブプレノルフィンは、*in vitro* では受容体部分作動薬ではあるが、ヒトを対象とした放射性標識ブプレノルフィンを用いた研究で、完全鎮痛が μ オピオイド受容体占拠率 100% 未満で生じ、臨床的には完全受容体作動薬であることが明らかとなった¹⁾。また、臨床で用いる用量では、他のオピオイド鎮痛薬との併用は問題なく²⁾、臨床的には安全に使用できるオピオイド鎮痛薬³⁾である可能性が示された。

プラセボ群を用いた RCT（慢性腰痛症：7つの RCT⁴⁻⁸⁾、非がん性慢性疼痛：2つの RCT⁹⁾、変形性関節症：1つの RCT¹⁰⁾、有痛性糖尿病性神経障害：1つの RCT¹¹⁾）は合計 11 あり、すべてでプラセボ群に対して有意に鎮痛を得られていた。しかし、投与の途中で治療から脱落する患者も多く、多くの原因は悪心・嘔吐などの副作用が原因であった¹¹⁾。

参考文献

- 1) Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, et al: Effects of buprenorphine maintenance dose on μ -opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2000-2009
- 2) Nemirovsky A, Chen L, Zelman V, et al: The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. *Anesth Analg* 2001; 93: 197-203
- 3) Dahan A: Opioid-induced respiratory effects: New data on buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20: S3-S8
- 4) Steiner DJ, Sitar S, Wen W, et al: Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: An enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 903-917
- 5) Yaras A, Miller K, Wen W, et al: A randomized, placebo-controlled study of the impact of the 7-day buprenorphine transdermal system on health-related quality of life in opioid-naïve patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *J Pain* 2013; 14: 14-23
- 6) Gordon A, Callaghan D, Spink D, et al: Buprenorphine transdermal sys-

- tem in adults with chronic low back pain : A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther* 2010 ; 32 : 844-860
- 7) Gordon A, Rashiq S, Moulin DE, et al : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain Res Manag* 2010 ; 15 : 169-178
 - 8) Miller K, Yaras A, Wen W, et al : The impact of buprenorphine transdermal delivery system on activities of daily living among patients with chronic low back pain : An application of the international classification of functioning, disability and health. *Clin J Pain* 2014 ; 30 : 1015-1022
 - 9) Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, et al : Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy : A multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther* 2007 ; 29 : 2179-2193
 - 10) Munera C, Drehabl M, Sessler ME, et al : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *J Opioid Manag* 2010 ; 6 : 193-202
 - 11) Simpson RW, Wlodarczyk JH : Transdermal buprenorphine relieves neuropathic pain : A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2016 ; 39 : 1493-1500

CQ50 : ブプレノルフィン貼付剤の使い方は？

ブプレノルフィンとは、臨床において完全 μ オピオイド受容体作動薬として作用し、鎮痛効果には天井効果がないが、呼吸抑制には天井効果がみられるため、リスクの高い患者にも使いやすい。オピオイド誘発性痛覚過敏も起きにくく、腎機能障害患者でも減量せずに使えるなど、高齢者にも使用しやすいオピオイド鎮痛薬である。

推奨度、エビデンス総体の総括 : 1B

解 説 :

2008年にエキスパートコンセンサスグループによる会議¹⁾で、ブプレノルフィンは臨床で使用する濃度では完全 μ オピオイド受容体作動薬であり、鎮痛において天井効果はみられないことが明らかにされた^{2,3)}。また、以前は他のオピオイド鎮痛薬との併用はできないとされていたが、モルヒネ、オキシコドンなどとの併用で相加的もしくは相乗的な鎮痛効果が得られることが明らかにされた⁴⁾。また、オピオイド誘発性痛覚過敏も起きにくく、 κ オピオイド受容体拮抗作用で痛覚過敏を抑制する可能性も示唆¹⁾されている。ブプレノルフィンは臨床で用いる血中濃度であれば、血液透析によって除去されないため、70 μ g/時間までの投与量であれば、腎機能障害患者でも用量調節は不要^{5,6)}であり、高齢者にも使いやすい^{1-3,7)}。

一方で、他薬との併用で眠気やふらつきなどの副作用が起きやすくなるため、注意が必要である。

参考文献

- 1) Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al: Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10: 428-450
- 2) Davis MP: Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol* 2012; 10: 209-219
- 3) Kress HG: Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-230
- 4) Kögel B, Christoph T, Straßburger W, et al: Interaction of μ -opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain* 2005; 9: 599-611
- 5) Calderon R, Copenhaver D: Buprenorphine for chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013; 27: 402-405
- 6) Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V, et al: Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering woman of different reproductive ages. *Endocr J* 2011; 58: 1071-1078
- 7) Al-Tawil N, Odar-Cederlöf I, Berggren AC, et al: Pharmacokinetics of transdermal buprenorphine patch in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 143-149

CQ51：ブプレノルフィン貼付剤の使用上の注意点は？

ブプレノルフィン貼付剤は、悪心・嘔吐などの副作用には注意が必要であるが、他のオピオイド鎮痛薬に比べて呼吸抑制などの重篤な副作用が少なく、忍容性は高いと思われる。しかし、アルコールや他薬（ベンゾジアゼピン系薬物、抗うつ薬など）との併用は、呼吸抑制を増強するので注意が必要である。また、貼付剤であるため、使用部位のかぶれや掻痒などが問題となることもある。他のオピオイド鎮痛薬との換算比が明らかでないことにも注意が必要である。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解説：

非がん性慢性疼痛患者に対するブプレノルフィン貼付剤の安全性に関しては、オピオイド鎮痛薬による副作用および貼付薬特有の副作用が報告されている。副作用は悪心・嘔吐、頭痛、浮動性めまいおよび傾眠、貼付部位の掻痒・発疹が多くみられたが、これらの発生率にコデインやトラマドールとの差はみられなかった¹⁻⁴⁾という報告もあり、十分な注意が必要である。しかし、国内における臨床試験において、有害事象の発生率はプラセボ群と有意差はなく^{5,6)}、他のオピオイド鎮痛薬よりは軽度である可能性がある。

呼吸抑制に関しては、ベンゾジアゼピン系薬物、筋弛緩薬、アルコールなどとの併用で呼吸抑制が起きる可能性があり、注意が必要である⁷⁾。高齢者に対するブプレノルフィン貼付剤の安全性については、合計 82 症例の報告では、65 歳以

上の症例（平均年齢74.3歳：30症例）は、65歳未満の症例（平均年齢51歳：51症例）との比較でも、有効性や安全性での有意差は認められなかったという報告がある⁸⁾。また、別な報告では、65歳未満、65～75歳、75歳以上での比較でも、高齢者で副作用の増加は認められず、用量の調整も必要なかったとの結果が出ている^{9,10)}。

他薬との併用において、相互作用で問題となる¹¹⁾薬物は、①呼吸抑制、昏睡、低血圧、めまい、口渴および顕著な鎮静など、ブプレノルフィンの作用を増強する可能性のある薬物、②薬物代謝酵素CYP3A4の誘導作用により、ブプレノルフィンの効果が減弱する可能性がある薬物である。

参考文献

- 1) Karlsson M, Anna-Carin Berggren AC. : Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 $\mu\text{g}/\text{h}$) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain : A 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009 ; 31 : 503-513
- 2) Plosker GL, Lyseng-Williamson KA : Buprenorphine 5, 10 and 20 $\mu\text{g}/\text{h}$ transdermal patch : A guide to its use in chronic non-malignant pain. *CNS Drugs* 2012 ; 26 : 367-373
- 3) Leng X, Li Z, Lv H, et al : Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine versus sustained-release tramadol in patients with moderate to severe musculoskeletal pain : An 8-week, randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, active-controlled, noninferiority study. *Clin J Pain* 2015 ; 31 : 612-620
- 4) Conaghan PG, O'Brien CM, Wilson M, et al : Transdermal buprenorphine plus oral paracetamol vs an oral codeine-paracetamol combination for osteoarthritis of hip and/or knee : A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2011 ; 19 : 930-938
- 5) 西田圭一郎, 小川節郎, 服部政治 : 変形性関節症に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤の有効性と安全性. *J New Rem & Clin* 2015 ; 64 : 243-259
- 6) Ogawa S, Kikuchi S, Yabuki S, et al : Low-dose transdermal buprenorphine for low back pain : An enriched enrollement randomized withdrawal placebo-controlled study. *J New Rem & Clin* 2014 ; 63 : 1276-1291
- 7) Calderon R, Copenhaver D : Buprenorphine for chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013 ; 27 : 402-405
- 8) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al : Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Symptom Manage* 2006 ; 32 : 175-179
- 9) Likar R, Kayser H, Sittl R : Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine : A multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006 ; 28 : 943-952
- 10) Hand CW, Sear JW, Uppington J, et al : Buprenorphine disposition in patients with renal impairment : Single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990 ; 64 : 276-282
- 11) ノルスパンテープ 5 mg, 10 mg, 20 mg 久光製薬株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016

4) モルヒネ

CQ52：モルヒネはどのようなオピオイド鎮痛薬か？

モルヒネは、非がん性慢性疼痛に対して有用であるが、患者評価・管理を厳重に行う必要がある。また、長期投与の報告は少なく、長期間使用の安全性については現時点では不明である。

推奨度，エビデンス総体の総括：2A

解 説：

モルヒネの非がん性慢性疼痛患者に対する RCT は 4 つある。1 つ目の RCT は、慢性腰痛を主訴とする患者 103 症例を対象とし、モルヒネ徐放製剤投与群は 1 カ月間の投与で、プラセボ群に対して VAS の低下や機能改善は有意であったが、悪心は有意に多く出現した¹⁾。2 つ目の RCT は、中等度～重度の変形性股関節症の患者で、NSAIDs やアセトアミノフェンで十分鎮痛が緩和されない患者 295 症例を対象とし、①モルヒネ塩酸塩（1 回/日製剤）の午前中投与群、②モルヒネ塩酸塩（1 回/日製剤）の午後投与群、③モルヒネ塩酸塩（2 回/日製剤）1 日 2 回投与群、④プラセボ 1 日 2 回投与群に分けて、4 週間の RCT を行ったところ、モルヒネ投与の①～③群では、プラセボ群に比べて有意に痛みを軽減した。モルヒネ製剤の種類により鎮痛効果および副作用の出現率には差はみられなかったが、全般的睡眠の質の改善は、①のモルヒネ塩酸塩（1 回/日製剤）の午前中投与群が最も良かった²⁾と報告している。また、帯状疱疹後神経痛などの非がん性慢性疼痛患者 997 症例のうち、オピオイド鎮痛薬の通常投与を行っても効果の得られなかった患者 49 症例を、モルヒネ徐放製剤群とプラセボ群のクロスオーバー RCT を行ったところ、平均の痛み強度は有意に低下し、身体機能の改善もみられた³⁾。また、「Lancet」誌に掲載された RCT は、1996 年と多少古いですが、軟部組織または筋骨格系を起源とする慢性疼痛患者で、コデインや NSAIDs、抗うつ薬に反応しなかった 46 症例をベンズトロピンとモルヒネ徐放製剤を 6 週のクロスオーバー RCT を行った試験で、VAS の減少の程度はモルヒネ投与群が有意に優れていたと報告している⁴⁾。

また、モルヒネの非がん性慢性疼痛患者に対する臨床研究は 2 つある。1 つは、実臨床におけるモルヒネ徐放製剤（モルヒネ硫酸塩徐放性カプセル）のオープン試験であるが、中等度～重度の非がん性慢性疼痛患者 491 症例（オピオイド鎮痛薬の使用経験のない、もしくは他のオピオイド鎮痛薬が無効で NRS 4 以上）の 3 カ月間の観察試験である。この試験では、平均 1 日疼痛スコアや睡眠評価尺度、身体機能も有意に改善した。有害事象としては、悪心と嘔吐がみられた⁵⁾。もう 1 つは、モルヒネの徐放製剤のケースコントロール研究である。通常の治療で十分緩和されない中等度～重度の慢性疼痛患者（NRS 4 以上）を無作為に午前投与群と午後投与群に分けて、疼痛評価尺度や睡眠評価尺度、QOL（SF-36）、患者および治療者の満足度を 1 カ月間比較検討した。上記すべての項目でベースラ

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled trial

視覚アナログスケール：
VAS：visual analogue scale
IASP の定義では、痛みを、痛みなしを 0、想像し得る最大の痛みを 100 として表す。100 mm の長さのスケールを用いる

非ステロイド性抗炎症薬：
NSAID：nonsteroidal anti-inflammatory drug

ベンズトロピン：
(抗コリン薬でパーキンソン病などに用いられている)

数値評価スケール：
NRS：numerical rating scale
痛みを、痛みなしを 0、考えられる最大の痛みを 10 として、11 段階の整数値で表す

イン時より有意に改善しているが、投与時刻による差はみられなかった。有害事象は軽度～中等度で便秘と悪心が多かったと報告している⁶⁾。

長期投与としては、モルヒネとフェンタニル貼付剤の腰痛に対しての13カ月投与のオープンRCTでは、両製剤の痛みに対する効果は同等であると報告されている⁷⁾。

参考文献

- 1) Chu LF, D'Arcy N, Brady C, et al: Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012; 53: 1583-1592
- 2) Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al: Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: Results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 278-291
- 3) Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, et al: Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain: Results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002; 97: 223-233
- 4) Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, et al: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147
- 5) Adams EH, Chwiecko P, Ace-Wagoner Y, et al: A Study of AVINZA® (morphine sulfate extended-release capsules) for chronic moderate-to-severe noncancer pain conducted under real-world treatment conditions: The ACCPT study. *Pain Pract* 2006; 6: 254-264
- 6) Nicholson B, Ross E, Weil A, et al: Treatment of chronic moderate-to-severe non-malignant pain with polymer-coated extended-release morphine sulfate capsules. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 539-550
- 7) Allan L, Richarz U, Simpson K, et al: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2484-2490

CQ53: モルヒネの使い方は？

モルヒネは、錠剤・カプセル（速放性製剤、徐放性製剤）、細粒・末、内服液、注射剤、坐剤など種々の製剤が発売されているが、非がん性慢性疼痛に保険適応があるのは、速放性製剤であるモルヒネ塩酸塩末および錠剤だけである。注射剤の使用は、オピオイド鎮痛薬による治療開始時の効果判定のための使用を除き、いかなる場合にも使用すべきではない。

非がん性慢性疼痛患者にモルヒネを使用する場合は、十分適応を検討してから開始し、用量は90 mg/日以下に抑える。また、定期服用を原則として、レスキューとしての使用は避ける。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

モルヒネは、主に肝臓でグルクロン酸抱合され、morphine-6-glucuronide (M-6-G), morphine-3-glucuronide (M-3-G), morphine-3,6-glucuronide (M-3,6-G) に代謝されるが、そのほとんどはM-6-GとM-3-Gに代謝される。M-6-Gは μ オピオイド受容体に親和性を持ち、鎮痛作用があるが、M-3-Gはオピオイド受容体に対する親和性はほとんどない。しかし、痛覚過敏やアロディニアに関与するという報告もある。モルヒネ塩酸塩(10 mg)水溶液を4時間ごとに投与した時の最高血中濃度到達時間(T_{max})は、モルヒネが 0.5 ± 0.2 時間、M-6-Gが 1.1 ± 0.4 時間という報告¹⁾がある。

重篤な肝機能障害がある場合は、モルヒネの排泄が50%低下し、排泄半減期は2倍となるが、軽度の肝機能障害では影響は少ない²⁾。モルヒネは大部分がグルクロン酸抱合体として、24時間までに、尿中に約90%、糞中に7~10%が排泄される³⁾ため、腎機能障害ではモルヒネの作用増強および作用持続時間の延長がみられる。

モルヒネの作用発現は20~30分で、効果持続時間は3~4時間であるため、最大1日6回(4時間ごと)服用させることも考慮すべきであるが、頻回の投与は依存乱用につながる危険性があるため注意が必要である。そのため、頓服使用は控え、定日内服を原則とする。

効能・効果は、鎮痛の他、鎮咳作用と止痢作用、術後の腸管蠕動運動抑制作用などがある。

なお、モルヒネは蛋白結合率が約35%⁴⁾であり、蛋白結合による血中濃度の変動を考慮する必要はあまりない⁵⁾。

参考文献

- 1) 平賀一陽, 横川陽子, 尾熊隆嘉, 他:モルヒネ徐放錠および水溶液投与後の癌患者におけるモルヒネの体内動態. 臨床薬理 1989;20:639-647
- 2) 佐伯 茂:コデイン, モルヒネ. (慢性疼痛治療~現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識~). 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015
- 3) モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」, 医薬品インタビューフォーム, 2014
- 4) Olsen G: Morphine binding to human plasma proteins. Clin Pharmacol Ther 1975;17:31-35
- 5) 国分秀也, 矢後和夫:オピオイドの薬物動態. ターミナルケア 2004;14:464-474

CQ54 : モルヒネの使用上の注意点は？

特に治療開始時には、他のオピオイドと同様に、悪心・嘔吐、便秘、眠気などに注意する。便秘に対しては、長期間、耐性ができにくいため、服用中は緩下薬の併用が勧められる。重篤な肝機能障害や腎機能障害の患者では、モルヒネの作用増強および作用持続時間の延長がみられるため、注意が必要である。他薬との併用での注意点はコデインとほとんど同じではあるが、ジドブジンとの併用にも注意する必要がある。

推奨度，エビデンス総体の総括：1A

解 説：

他のオピオイドと同様に、導入時には制吐薬や緩下薬などの併用が必要となることが多い。便秘に関しては、長期間続くこともあり、患者の状態に合わせて緩下薬の調節が必要となる。また、開始時や増量時には眠気が生じる可能性があり、十分注意しなければならない。

他薬との併用による相互作用で問題となるのは、①中枢神経抑制作用増強、②抗凝固薬の作用増強、③抗コリン薬の作用増強、④ジドブジンの代謝阻害作用である¹⁾。①に関与する薬物としては、中枢神経抑制薬（フェノチアジン系薬物、バルビツール酸系薬物等）、三環系抗うつ薬、吸入麻酔薬、MAO阻害薬、β遮断薬（プロプラノロール塩酸塩）、アルコールなどであり、作用増強により呼吸抑制、低血圧、顕著な鎮静や昏睡が起こる可能性がある。②に関与する薬物としては、クマリン系抗凝血薬（ワルファリンカリウム）などであり、抗凝血作用が増強する。③に関与する薬物としては、抗コリン作用を有する薬物（アトロピン硫酸塩水和物）などであり、麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。④モルヒネがジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させるため、ジドブジンの副作用である骨髄抑制を増強する可能性がある。添付文書には記載がないが、シメチジン、メトトレキサート、シスプラチンはグルクロン酸抱合を抑制するため、モルヒネの作用を増強する。一方、リファンピシンはグルクロン酸抱合を亢進させるため、モルヒネの作用を減弱させる。また、キニジンは吸収過程においてモルヒネ経口薬のAUC（薬物血中濃度曲線下面積）や最高血中濃度を上昇させる²⁾。

モルヒネのグルクロン酸抱合体M-6-GおよびM-3-Gは、腎臓から排泄される。M-6-Gは鎮痛活性があり、モルヒネよりも半減期が長く、鎮痛作用も強いといわれている。腎機能が低下している患者では、M-6-Gの蓄積が起こり、呼吸抑制を含めたオピオイド鎮痛薬の副作用が強くなることもある。血液透析でM-6-GおよびM-3-Gは血液から一時除去されるが、血液透析後に中枢神経系において平衡状態となり、再度、M-6-GおよびM-3-Gが蓄積する。このように、血液透析により血中濃度が大きく変動するため、腎機能が低下している患者ではモルヒネは使用すべきではない³⁻⁵⁾。

薬物血中濃度曲線下面積：
AUC：area under the blood
concentration-time curve
（一定の時間に薬物が代謝・
排泄される量を体積に換算し
たもの）

Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

参考文献

- 1) モルヒネ塩酸塩水和物. 「シオノギ」, 医薬品インタビューフォーム, 2014
- 2) 高瀬久光, 細谷 治, 赤木 徹, 他: オピオイドの与える影響/薬物相互作用. (日本緩和医療薬学会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年度版). 金原出版, 東京, 2014; 63-64
- 3) 国分秀也: 各オピオイドの薬理学的特徴. (日本緩和医療薬学会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年度版). 金原出版, 東京, 2014; 53
- 4) Dean M: Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage 2004; 28: 497-504
- 5) Chan GL, Matzke GR: Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 773-783

5) フェンタニル貼付剤

CQ55 : フェンタニル貼付剤はどのようなオピオイド鎮痛薬か？

非がん性慢性疼痛に対するフェンタニル貼付剤は、鎮痛効果は認められるが、副作用もあるため、患者評価を行った上で使用すべきである。また、長期使用について、有用性は明らかにされていない。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解 説：

フェンタニルは合成オピオイドであり、鎮痛効果はモルヒネの約100倍といわれている。鎮痛作用の他、鎮静作用や呼吸抑制、徐脈、縮瞳などの作用もある。便秘などの副作用は少ない。肝臓でCYP3A4により代謝され、活性のないノルフェンタニルとして尿中から排泄される¹⁾。

非がん性慢性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬の効果についてのエビデンスはあるが、フェンタニルに限ったエビデンスはあまりない。1つ目のRCT²⁾は、神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛、CRPS、慢性術後痛）の患者に対するもので、プラセボ群に比べ、フェンタニル貼付群では有意に痛みは軽減したが、副作用などにより治療から脱落する症例も多かった。2つ目のRCT³⁾は、変形性関節症（股関節・膝関節）患者に対するもので、プラセボ群とフェンタニル貼付群とに無作為に分けて12週間評価したところ、プラセボ群に比べて有意に鎮痛効果はみられたが、悪心・嘔吐、傾眠などの副作用は頻発した。3つ目のRCT⁴⁾は、非がん性慢性疼痛患者256症例に対して、フェンタニル貼付剤と徐放性経口モルヒネとの無作為化クロスオーバーRCTで、フェンタニル貼付剤の方が、経口モルヒネよりも有意に鎮痛緩和が得られ、便秘発生率が少なく、QOLが向上するため、フェンタニル貼付剤を好む患者が多かったと報告している。長期投与としては、モルヒネとフェンタニル貼付剤の腰痛に対しての13カ月投与のオープンRCT⁵⁾では、両剤の痛みに対する効果は同等であるが、便秘などの副作用はフェンタニル貼付剤の方が少ないと報告している。

参考文献

- 1) 谷口彩乃：フェンタニル。（慢性疼痛治療～現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識～）。医薬ジャーナル社、大阪、2015
- 2) Arai T, Kashimoto Y, Ukyo Y, et al: Two placebo-controlled, randomized withdrawal studies to evaluate the fentanyl 1 day patch in opioid-naive patients with chronic pain. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 2207-2218
- 3) Allan L, Hays H, Jensen NH, et al: Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322 (7295): 1154-1158
- 4) Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, et al: Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1829-1837

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT : randomized controlled trial
複合性局所疼痛症候群
CRPS : complex regional pain syndrome

II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

- 5) Allan L, Richarz U, Simpson K, et al: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. Spine 2005; 30: 2484-2490

CQ56：フェンタニル貼付剤の使い方は？

フェンタニルは、他のオピオイドから切り替えて（スイッチングして）使用する。初回貼付用量は切り替え前のオピオイドの用量から推定するが、患者の体格や年齢などを考慮して過量投与にならないように注意する。投与初期には、悪心・嘔吐などの副作用が出現しやすいため、症例によっては制吐薬を予防的に投与することも考慮する。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解説：

切り替え前に、先行するオピオイド鎮痛薬での効果と忍容性を確認してからフェンタニル貼付剤への切り替えを考慮する。フェンタニル貼付剤の用量の表示は、1日（もしくは3日）貼付用量（mg）であり、平均吸収量（ $\mu\text{g}/\text{時}$ や $\text{mg}/\text{日}$ ）ではないため混乱をきたしやすい。本邦で使用できるフェンタニル貼付剤は、フェンタニル（1日製剤：ワンデュロ[®]パッチ¹⁾、3日製剤：デュロテップ[®] MTパッチ²⁾）とフェンタニルクエン酸塩（1日製剤：フェントス[®]テープ³⁾）があり、同じ1日製剤でも用量表示が違う。また、経口モルヒネとの換算比もワンデュロ[®]パッチ、デュロテップ[®] MTパッチでは150：1であるが、フェントス[®]テープでは100：1となっており、注意が必要である（表16）。なお、初回貼付用量としては、ワンデュロ[®]パッチ6.7mg、デュロテップ[®] MTパッチ16.8mg、フェントス[®]テープ8mgは推奨されない¹⁻³⁾。

表 16 経口モルヒネとのフェンタニル貼付剤の換算比（文献1～3を基に作成）

	経口モルヒネ塩酸塩 (mg/日)	30	60	120	180
経 皮	デュロテップ [®] MTパッチ (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6
	ワンデュロ [®] パッチ (mg/日)	0.84	1.7	3.4	5
	フェントス [®] テープ (mg/日)	1	2	4	6
	平均吸収速度 ($\mu\text{g}/\text{時}$)	12.5	25	50	75
静 注	フェンタニル注 (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8

速放製剤として口腔粘膜吸収錠（イーフェンバツカル[®]）、舌下錠（アブストラ[®]）も発売されているが、非がん性慢性疼痛では、依存性を生じる可能性があり、使用すべきではない。効果発現まで12～17時間、血中濃度が安定するまで（製剤によるが）概ね24～48時間かかるといわれている。そのため、フェンタニル貼付剤への切り替え時には、先行するオピオイド鎮痛薬の投与が必要な場合が

表 17 フェンタニル貼付剤切り替え時の以前使用していたオピオイド鎮痛薬の投与方法（文献 1～3 を基に作成）

使用していたオピオイド鎮痛薬の投与回数	オピオイド鎮痛薬の使用法例
1 日 1 回	投与 12 時間後に本薬の貼付を開始
1 日 2～3 回	本薬の貼付開始と同時に 1 回量を投与
1 日 4～6 回	本薬の貼付開始と同時および 4～6 時間後に 1 回量を投与
持続投与	本薬の貼付開始後 6 時間まで継続して持続投与

ある（表 17）。切り替えに先行するオピオイド鎮痛薬の中止時期に関しては、切り替え時に、副作用対策として、制吐薬や緩下薬なども併用することが望ましい。減量の際には、退薬症候を起こす可能性があるため、急な中止は行わず時間をかけて漸減していく。貼付剤の性質上、減量には時間がかかるが、最小用量まで減量すれば、そのまま中止しても問題が少ない。剤型上、刃物などで分断することや半面貼付などは禁止されているので、減量時に心配な場合は、他のオピオイド鎮痛薬に切り替えていく方法もある。

なお、医師は、慢性疼痛にフェンタニル貼付剤を使用する際には、各製剤のエラーニングを受講しなければならない^{4,5)}。また、患者への処方の際にも確認書を交付し、患者が薬局で薬物を受け取る際には確認書を提示しなければならない。

参考文献

- 1) ワンデュロパッチ® 0.84 mg, 1.7 mg, 3.4 mg, 5 mg, 6.7 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 2) デュロテップ MT® パッチ 2.1 mg, 4.2 mg, 8.4 mg, 12.6 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 3) フェントス® テープ 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8mg. 久光製薬株式会社 協和発酵キリン株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 4) フェントス® テープ適正使用 WEB サイト, 協和発酵キリン株式会社, <http://www.kksmile.com/script/mayaku.php>
- 5) デュロテップ MT® パッチ・ワンデュロパッチ慢性疼痛に対する確認書を用いた流通管理体制について, ヤンセンファーマ株式会社, http://www.pref.kochi.lg.jp/soshiki/132101/files/2014011500846/2014011500846_www_pref_kochi_lg_jp_uploaded_attachment_108416.pdf

CQ57：フェンタニル貼付剤の使用上の注意点は？

フェンタニル貼付剤において、副作用として問題となるのは、通常のオピオイド鎮痛薬の副作用である便秘，悪心，眠気である。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解 説：

副作用のうち、便秘に関してはモルヒネよりも耐性が形成されにくい¹⁾が、症例によっては継続的に緩下薬の投与が必要となることもある。肝で薬物代謝酵素チトクロム P-450 の亜型 CYP3A4 で代謝されるので、この酵素阻害作用がある薬物との併用には注意が必要である²⁻⁴⁾。

安全性に関する国内の臨床治験の報告が2つある。これらは疼痛が安定している症例に対してオピオイドをフェンタニル貼付剤に変更して、4週後⁵⁾および52週後⁶⁾の有効性と安全性を検討したもので、便秘、傾眠、悪心・嘔吐、浮動性めまいなどの副作用はみられたが、重篤なものではなく、鎮痛効果も安定していた。しかし、経皮吸収剤のため、高い発熱や外部熱源への接触、高温入浴などにより、フェンタニル吸収量が急激に増加し、過量投与になる可能性があるため注意が必要である⁷⁾。

他薬との併用において相互作用で問題となる²⁻⁴⁾薬物は、①呼吸抑制、昏睡、低血圧、めまい、口渇および顕著な鎮静などのフェンタニルの作用が増強する可能性のある薬物（フェノチアジン系薬物・ベンゾジアゼピン系薬物・バルビツール酸系薬物等の中枢神経抑制薬、吸入麻酔薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、骨格筋弛緩薬、鎮静性抗ヒスタミン薬、アルコール、オピオイド系薬物：併用注意）、②セロトニン症候群を引き起こす可能性のある薬物（選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、モノアミン酸化酵素阻害薬：併用注意）、③CYP3A4阻害作用によりフェンタニルの作用を増強する可能性がある薬物（リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、フルボキサミン：併用注意）、④CYP3A4誘導作用により非活性物質に代謝が誘導され効果が減弱する可能性がある薬物（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン：併用注意）である。特に④のCYP3A4誘導作用のある薬物の併用を中止した後は、急激に血中濃度が高くなる可能性があるため、注意が必要である⁸⁾。

参考文献

- 1) Allan L, Richarz U, Simpson K, et al: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. Spine 2005; 30: 2484-2490
- 2) ワンデュロパッチ® 0.84 mg, 1.7 mg, 3.4 mg, 5 mg, 6.7 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 3) デュロテップ MT® パッチ 2.1 mg, 4.2 mg, 8.4mg, 12.6 mg, 16.8 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016

選択的セロトニン再取り込み阻害薬：

SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：

SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

- 4) フェントス[®] テープ 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 久光製薬株式会社協和発酵キリン株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 5) 宮崎東洋, 花岡一雄, 小川節郎, 他: デュロテップ MT パッチの非癌性慢性疼痛を対象とした臨床試験 II - 多施設共同非盲検非対照試験 -. 新薬と臨床 2010; 59: 181-200
- 6) 宮崎東洋, 花岡一雄, 並木昭義, 他: デュロテップ MT パッチの非癌性慢性疼痛を対象とした臨床試験 I - 4 週および長期 (52 週) 貼付 -. 新薬と臨床 2010; 59: 157-180
- 7) Fentanyl patches: Preventable overdose. Prescrire Int 2010; 19: 22-25
- 8) Dahan A, Overdyk F, Smith T, et al: Pharmacovigilance: A review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients. Pain Physician 2013; 16: E85-E94

6) オキシコドン乱用防止製剤

CQ58 : オキシコドンの乱用防止製剤は効果があるか？

海外では、オキシコドンの乱用防止製剤への切り替えにより乱用や死亡率が減少している。本邦では慢性疼痛への保険適応はないが（2017年6月現在）、慢性疼痛患者にオキシコドン投与する場合は、オキシコドンの乱用防止製剤を使用する。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

Savageら¹⁾によると、①自己制御できずに薬物を使用する、②症状がないにもかかわらず、脅迫的に薬物を使用する、③有害な影響があるにもかかわらず、持続して使用する、④薬物に対する強度の要求がある、のいずれか1つでも合致すれば精神依存と定義している¹⁾。海外（特に米国）では、オキシコドンの乱用が問題となっている。米国食品医薬品局（FDA）によるとオキシコドンの後発品は認可されず、さらに2027年には現在認可されているオキシコドンの乱用防止製剤も特許の有効期限が切れて使用できなくなる予定である²⁾。オキシコドンの乱用防止製剤は1995年に承認されたが、これにより乱用が36%³⁾、38%⁴⁾、41%⁵⁾減少し、死亡率は82%減少⁶⁾したとの報告がある。米国では乱用防止製剤の普及により過量投与は20%減少し、オキシコドンの使用量が11.3 mg減少した⁷⁾。

参考文献

- 1) Savage SS, Joranson DE, Covington EC, et al: Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 655-667
- 2) Hwang CS, Chang H-Y, Alexander GC: Impact of abuse-deterrent OxyContin on prescription opioid utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 197-204
- 3) Coplan PM, Kale H, Sandstrom L, et al: Changes in oxycodone and heroin exposures in the National Poison Data System after introduction of extended-release oxycodone with abuse-deterrent characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 1274-1282
- 4) Severtson SG, Bartelson BB, Davis JM, et al: Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010. *J Pain* 2013; 14: 1122-1130
- 5) Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, et al: Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone: Initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatment. *J Pain* 2013; 14: 351-358
- 6) Sessler NE, Downing JM, Kale H, et al: Reductions in reported deaths following the introduction of extended-release oxycodone (OxyContin) with an abuse-deterrent formulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1238-1246
- 7) Larochelle MR, Zhang F, Ross-Degnan D, et al: Rates of opioid dispensing and overdose after introduction of abuse-deterrent extended-release oxycodone and withdrawal of propoxyphene. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 978-987