

10. 本邦で使用可能なオピオイドの処方上の注意点

10-1 コデイン

- ・コデインの鎮痛効果の本態は、生体内でのコデイン代謝産物のモルヒネである。コデインの投与に際しては、モルヒネの投与と同様の注意が必要である。
- ・鎮痛力価はモルヒネの1/6である。180 mg/日のコデインリン酸塩は経口モルヒネ塩酸塩換算量で約30 mg/日に相当する。
- ・本邦において、一般用医薬品の咳止めに含まれているコデインの乱用が問題となっている。
- ・コデインは、肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝を受けモルヒネとなるため、CYP2D6の代謝活性の低い患者では鎮痛効果が減弱している。アジア系のCYP2D6の代謝不良者は人口の数%と推定されている。
- ・180 mg/日のコデインが検討される際には、オピオイド治療について再考し、患者が得る有益性が危険性を上回っていると判断された際には、強オピオイドへの変更を検討する。

10-2 ترامドール／アセトアミノフェン配合錠

- ・ ترامドール／アセトアミノフェン配合錠（トラム[®]セット配合錠）の薬理学的分類は弱オピオイドであるが、一部の国のガイドラインでは強オピオイドの扱いを受けている。
- ・ ترامドール／アセトアミノフェン配合錠には、以下の3つの薬理作用が期待できるが、同時に3つの薬理学的副作用について注意が必要である。 ترامドール／アセトアミノフェン配合錠の薬理作用は、①オピオイド受容体への作用、②ノルアドレナリン・セロトニンの再取り込み抑制による下行性抑制系の賦活作用、③アセトアミノフェンの作用である。
- ・ ترامドール／アセトアミノフェン配合錠では、突然の休薬による退薬症候は少ないとされているが、退薬症候の報告もある。
- ・ ترامドール／アセトアミノフェン配合錠の依存・乱用は少ないとされているが、依存・乱用の報告はある。
- ・ ترامドール／アセトアミノフェン配合錠の使用時には、一般

- 用医薬品を含めアセトアミノフェン含有薬物の併用を避ける。
- ・トラマドール／アセトアミノフェン配合錠に含まれるトラマドール自体のオピオイド受容体への親和性は弱く、その代謝産物である M1 が高い親和性を示す。トラマドールは、肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝を受けるため、CYP2D6 の代謝活性が低下している患者では、トラマドール／アセトアミノフェン配合錠の鎮痛効果は減弱している。
 - ・アジア系の CYP2D6 の代謝不良者は人口の数%と推定されている。
 - ・トラマドール錠（トラマール[®] カプセル）の効能・効果は、軽度から中等度の痛みを伴う各種がんにおける鎮痛であって、非がん性慢性[疼]痛に適応はない。
 - ・トラマドールはセロトニンの再取り込みを阻害するため、セロトニン症候群の発生が危惧され、モノアミン酸化酵素阻害薬との併用は禁忌であり、セロトニン選択的再取り込み阻害薬との併用には注意が必要である。
 - ・トラマドール／アセトアミノフェン配合錠の投与量の上限は、1回2錠、1日8錠である。トラマドール 400 mg/日以上の使用で痙攣の危険性があるため、トラマドール錠およびトラマドール／アセトアミノフェン配合錠のいずれも上限を厳守しなければならない。
- *セロトニン症候群とは、セロトニン（5-HT）活性を高める薬物の使用や併用により、脳内の5-HT活性が亢進し、縮瞳、発汗、興奮、頻脈、下痢、血圧上昇、下肢を中心とした振戦・クローヌス・腱反射亢進などの自律神経症状、精神症状を呈するものである。

10-3 ブプレノルフィン貼付剤

- ・ブプレノルフィンには、オピオイド受容体に非常に高い親和性を示す。
- ・本邦での薬理学的分類は弱オピオイドであるが、一部の国のガイドラインでは強オピオイドとされている。
- ・ブプレノルフィンには、部分作動薬でありながら、オピオイド受容体への結合能が他のオピオイドよりも高く、他のオピオイドを受容体から追い出す効果がある。したがって、他のオピオイドとの併用は好ましくなく、他のオピオイドに切り替える際にはブプレノルフィン中止後に十分な期間を置かなければならない。

10. 本邦で使用可能なオピオイドの処方上の注意点

- ・ブプレノルフィン貼付剤とモルヒネの確立された換算比はなく、ブプレノルフィン貼付剤から他のオピオイドに切り替える際は低用量からの用量調節が必要となる。
- ・ブプレノルフィンの生体内半減期は長く、ナロキソンによる拮抗を受けにくく、呼吸抑制などの重篤な有害事象が出現した際には注意を要する。
- ・ブプレノルフィンの注射薬（レベタン[®]注）、坐薬（レベタン[®]坐剤）の効能・効果は術後あるいは各種がんの鎮痛に限られており、非がん性慢性[疼]痛には適応がない。
- ・ブプレノルフィン貼付剤であるノルスパン[®]テープの上限は20 mgである。20 mgで十分な効果が得られない場合は、他のオピオイド治療が選択されるが、その場合は、痛み治療の専門医に相談することが望ましい。
- ・ノルスパン[®]テープの処方にあたっては、処方医はe-learningによる一定の講習を受講しなければならない。
- ・ノルスパン[®]テープの剤型変更（半分に分けるなど）による使用法は認められていない。

10-4 モルヒネ

- ・モルヒネは強オピオイドであり、短期的あるいは長期的な副作用を考慮しなければならず、投与の検討にあたっては、オピオイド処方に精通した経験豊富な痛み治療の専門医へ相談することが望ましい。
- ・本邦では、非がん性慢性[疼]痛に適応のある製剤は、モルヒネ錠、モルヒネ原末のみである。
- ・本邦では、モルヒネ水液（オプソ[®]）およびすべてのモルヒネ徐放製剤、モルヒネ坐剤には非がん性慢性[疼]痛の適応はない。
- ・速放性のモルヒネ製剤は、乱用・依存の危険があり、長期使用においては、注意が必要である。
- ・モルヒネ塩酸塩換算量120 mg/日以上モルヒネの投与が検討される際には、オピオイド治療について再考し、患者の危険性が有益性を上回っていると判断された際にのみ増量する。

10-5 フェンタニル貼付剤

- ・フェンタニルは強オピオイドであり、短期的あるいは長期的な

副作用を考慮しなければならず、投与の検討にあたっては、オピオイド処方に精通した経験豊富な痛み治療の専門医へ相談することが望ましい。

- ・非がん性慢性[疼]痛に適応を有するのは3日用のフェンタニル貼付剤であるデュロテップ[®]MTパッチのみで、1日用の貼付剤であるフェントス[®]やワンデュロ[®]パッチには非がん性慢性[疼]痛の適応はない。
- ・フェンタニル貼付剤は、添付文書上に示されたコデインもしくはモルヒネを一定期間投与し、効果と忍容性を確認した後に、用量を決定し処方開始しなければならない。
- ・50 μg /時間以上のフェンタニル貼付剤（デュロテップ[®]MT 12.6 mg 以上）の使用が検討される際には、オピオイド治療について再考し、患者の有益性が危険性を上回っていると判断された際のみ増量する。
- ・フェンタニル貼付剤による用量調節は、大幅な増量、減量となるため、注意を要する。
- ・フェンタニル貼付剤の中止の際には、最少用量の貼付剤の剥離後、フェンタニル貼付剤開始前に使用していたオピオイドを用いて緩徐に減量することが望ましい。
- ・フェンタニル[®]注射液に非がん性慢性[疼]痛の適応はない。
- ・フェンタニル貼付剤使用中、貼付部位の皮膚温が上昇すると吸収が促進され、フェンタニルの血中濃度が上昇するため、患者には外部熱源への曝露・接触、熱い温度での入浴を避けるように指導する。
- ・CYP3A4 阻害作用を有する薬物を併用している患者では、フェンタニルの血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与する。グレープフルーツジュースも CYP3A4 の作用を阻害する。
- ・フェンタニル貼付剤の剤型変更（半分に切るなど）による使用法は認められていない。
- ・デュロテップ[®]MTパッチの処方にあたっては、処方医は e-learning による一定の講習を受講しなければならない。また、処方にあたっては、同意書と一緒に所定の確認書を作成し、運用しなければならない。