

オピオイド鎮痛薬におけるファーマシューティカルケア

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会

担当委員 金子 健 (慶應義塾大学病院薬剤部)

2006年6月に「がん対策基本法」が公布され、わが国における緩和医療の重要性はさらに高まり、がん治療における緩和ケアは治療初期から平行して行う医療として位置づけられています。患者が安全かつ安心に疼痛治療を受けられるよう薬剤師が、オピオイド鎮痛薬（以下、オピオイド）適性使用のためのモニタリングを行うことが必須となります。そのためには緩和ケア領域で欠かすことのできない薬物である、モルヒネ、オキシコドンやフェンタニルのプロファイルを熟知する必要があります。

そこで、今回のフレアボイド広場ではオピオイドにおけるファーマシューティカルケアを取り上げます。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

薬物間相互作用によるオキシコドンの副作用重篤化回避

患者情報：46歳、男性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：胸腺がん

合併症・既往歴：なし

処方情報：

オキシコドン錠 60mg/日 以前より
 オメプラゾール錠 20mg/日 以前より
 ベタメタゾン錠 0.5mg/日 以前より
 ロルノキシカム錠 12mg/日 以前より
 ボリコナゾール注 150mg/日 3/27～31
 セフォゾプラン注 3g/日 3/22～26
 メロペネム注 1.5g/日 3/27～31

臨床経過：

3/28 昼頃より傾眠（軽度）発現，percutaneous oxygen saturation（以下，SpO₂）低下（82%）のため酸素吸入開始となる。
 3/29 せん妄，見当識障害発現，電解質異常はなし。
 3/31AM 薬剤管理指導中に縮瞳所見（＋），傾眠，せん妄，見当識障害も症状継続。

【病棟薬剤師】

ボリコナゾールとオキシコドンの併用による相互作用が疑われたため、オキシコドン錠の減量および併用薬であるボリコナゾール注の中止を医師に提案。

3/31PM オキシコドン錠60mg/日から40mg/日へ減量となった。また、ボリコナゾール注は中止となった。

4/2 疼痛が増強したためオキシコドン錠を再び

60mg/日へ増量，SpO₂は改善したために酸素吸入は終了となった。

computed tomography（CT）上では脳に異常所見はみられなかった。

4/3 傾眠，せん妄は消失した。

4/4 見当識障害はなく，通常の会話が可能となった。疼痛コントロールは良好となる（numerical rating scale（以下，NRS）0～1/10）。

4/10 退院となる。

《薬剤師のケア》

せん妄発現当初医師は、「状態悪化に伴う原因不明のせん妄」との判断をしていました。しかし、病棟薬剤師が薬剤管理指導業務を通じて、副作用モニタリングを行っていたことにより、薬物間相互作用によるオキシコドン錠の副作用重篤化回避に繋がった事例です。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

医師からの問い合わせに答え、薬物間相互作用の発現による疼痛コントロール不良を改善

患者情報：52歳、男性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：肺小細胞がん 肝臓転移

合併症・既往歴：なし

処方情報：

オキシコドン錠 100mg/日 以前より
 オキシコドン散 20mg/回 以前より
 硫酸モルヒネ徐放錠 160mg/日 10/12～
 モルヒネ内服液 30mg/回 10/12～
 エトドラク錠 400mg/日 以前より
 酸化マグネシウム錠 1,500mg/日 以前より



ミチグリニド錠 30mg/日 以前より
 ウルソデオキシコール錠 600mg/日 以前より
 ランソプラゾール錠 30mg/日 以前より
 バルプロ酸Na徐放錠 800mg/日 以前より
 カルボシステイン錠 1,500mg/日 以前より
 イソニアジド（以下、INH）錠 300mg/日 10/7～
 リファンピシン（以下、RFP）カプセル 450mg/日
 10/7～
 エサンブトール（以下、EB）錠 750mg/日 10/7～
 ピリドキサル錠 30mg/日 10/7～

臨床経過：

- 10/7 オキシコドン錠100mg/日を服用中。突出痛もなく、特にレスキュー薬のオキシコドン散の服用はなし。疼痛コントロール良好。
 胸膜結核の疑いにて、夕からINH, RFP, EBが開始となる。
- 10/11 INH, RFP, EBを服用開始後より痛みが増悪し、夕からオキシコドン錠120mg/日へ増量となる。
- 10/12 朝からすでにオキシコドン散を3回服用している。医師より薬剤師へ疼痛コントロール悪化の原因究明について依頼がある。

【薬剤師】

連絡を受けた後、臨床検査値および併用薬剤について確認すると、10/7からRFPが開始されていたことが判明した。RFP併用により、cytochrome P-450（以下、CYP）3A4酵素が誘導されオキシコドン錠の作用が減弱されたために、疼痛コントロールが悪化したと考えた。そこで、腎機能は正常なため、硫酸モルヒネ徐放錠へのオピオイドローテーションを提案した。

- 10/12 夕から硫酸モルヒネ徐放錠が開始される。
- 10/13 痛みは残存しているものの、昨日よりは痛みが軽減した。
- 10/14 NRS0～1/10となり、疼痛コントロールが良好となる。レスキューの服用回数も0回となる。

《薬剤師のケア》

疼痛コントロール良好にもかかわらず、突然コントロール不良となり、オキシコドン錠を増量しても痛みが軽減されませんでした。医師は増量しても全く痛みが軽減されないことを不思議に思い、担当薬剤師に問い合わせました。薬剤師は検査値、併用薬などを確認し、RFPとの相互作用によりオキシコドン錠の作用が減弱している可能性を発見することにより、疼痛コントロール不良を改善した事例です。

相互作用の解説

オキシコドンはCYP3A4および2D6で代謝されます。

事例1で併用されていたポリコナゾールは強力なCYP3A4阻害作用をもつことが知られており¹⁾、健常人における研究で、ポリコナゾールとオキシコドンを併用することでオキシコドンのAUCが約3.6倍、最高血中濃度が約1.7倍、半減期が約2倍になったとの報告があります²⁾。事例2では、CYP3A4を誘導するRFPを併用したことにより、オキシコドンの作用が減弱しました。実際に、疼痛増強時の血漿オキシコドンの濃度は、血行動態シミュレーションで予想される血漿濃度の1/21と著しく減少していました。

モルヒネは、ウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下、UGT）によってグルクロン酸抱合を受け、モルヒネ-3-グルクロナイド（以下、M-3-G）および薬理活性を有するモルヒネ-6-グルクロナイド（以下、M-6-G）に代謝されます。そのため、UGTが関与する薬剤であるイリノテカンとの相互作用が予想されます。実際にHaraらは、肝ミクロソーム蛋白を用いてイリノテカンによるモルヒネのグルクロン酸抱合の阻害を測定しています。その結果によると、イリノテカンはM-3-GおよびM-6-Gの抱合活性を約46%にまで阻害することが認められました³⁾。

フェンタニルは、CYP3A4によりほとんど薬理活性のないノルフェンタニルに代謝されます。そのため、CYP3A4を阻害あるいは誘導する薬剤との併用には注意が必要です。しかし、CYP3A4阻害薬であるイトラコナゾールとの併用において、フェンタニルの薬物動態に影響しないと報告されているのがあります⁴⁾。

英国においては、医薬品有害事象は入院原因の6.5%であり、そのうちの約17%は相互作用が原因との報告があります⁵⁾。また、スイスにおいて、複数の薬剤を処方されている患者の60%に相互作用の可能性があると報告もあります⁶⁾。このような状況下において、薬剤師が投与するすべての薬剤の代謝や排泄経路を把握し、相互作用をチェックすることは、患者が安全な薬物療法を受けるうえで重要な業務の1つです。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

病態変化に伴う過量投与の発見によるフェンタニルパッチの副作用重篤化の回避

患者情報：54歳、男性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：膀胱がん

合併症・既往歴：なし



処方情報：

フェンタニルパッチ 16.8mg/3日 入院前～
 オキシコドン散 15mg/回 入院前～
 フェンタニル注 50 μ g/時間, 50 μ g/回, ロックアウト：10分 入院後～
 アセトアミノフェン錠 600mg/日 入院前～
 エトドラク錠 800mg/日 入院前～
 プレガバリンカプセル 600mg/日 入院前～
 アミトリプチリン錠 10mg/日 入院前～
 ラフチジン錠 20mg/日 入院前～
 酸化マグネシウム 1g/日 入院前～
 ピコスルファート液 適宜 入院前～

臨床経過：

5/2 転院元の病院の時からフェンタニルパッチ16.8mg/3日を継続中。転院時には疼痛なし，眠気あり，呼吸数は8回/分前後。

【薬剤師】

下肢の完全麻痺のため，オピオイドが相対的に過量になっている可能性があるとして判断し，オピオイドの減量を提案した。また，それと同時にプレガバリンカプセルの減量も提案した。

医師と相談して，フェンタニルパッチを剥がし，翌朝の8時からフェンタニル注（intravenous patient controlled analgesia (IV-PCA)）を開始することにした。また，突出痛時，退薬症状出現時はボーラス*で対応することとした。

また，プレガバリンカプセルは600mgから300mgへ減量した。

5/3 貼付剤を剥がした後も特に痛みの訴えはなし。眠気，呼吸数は改善され，疼痛の増悪症状はなし。

《薬剤師のケア》

患者との面談において，フェンタニルパッチの過量投与による眠気や呼吸抑制の副作用を発見することにより，副作用重篤化を回避した事例です。

オピオイドによる呼吸抑制の原因の1つに，何らかの原因で痛みが軽減した場合や神経ブロック等のほかの疼痛治療により疼痛が改善した場合等により，オピオイドそのものの投与量は同じにもかかわらず，疼痛治療に必要な量からみると過量に投与された状態となり，相対的過量投与となり呼吸抑制が起きることがあります。薬剤師は病態の変化を把握することにより，起きている副作用の早期発見につながりました。

痛みの治療目的で適切に使用されている限り，オピオイドによる呼吸抑制が起きることは稀です。しかし，患者の状況によっては呼吸抑制の危険性が高くなる場合があります。オピオイドによる呼吸抑制が生じる危険因子は，(1)オピオイドの急激な増量，(2)加齢，(3)肥満，(4)睡眠時無呼吸，(5)腎・肺・肝臓および心循環機能不全，(6)中枢抑性薬との併用などがあります⁷⁾。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

病態に応じた投与経路の変更による疼痛コントロール不良を回避

患者情報：68歳，女性

肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

原疾患：中咽頭がん

合併症・既往歴：肺腺がん

処方情報：

モルヒネ坐剤 40～60mg/日 入院前～
 フェンタニルテープ 2mg/日 入院後～
 モルヒネ内服液 10mg/日 入院後～
 酸化マグネシウム錠 990mg/日 入院～
 プロクロルペラジン錠 15mg/日 入院前～
 ピコスルファート液 適宜 入院前～
 カルボシステインD・S 1,500mg/日 入院前～
 ニトラゼパム散 5mg/日 入院前～
 エンシュア・リキッド[®] 6缶/日 入院前～

臨床経過：

6/12 入院前より経口投与が困難なためモルヒネ坐剤を使用して疼痛コントロールを行っていた。しかし，坐剤を使用しても疼痛軽減が図れていない状況であった。

【薬剤師】

下痢症状を呈しており，モルヒネ坐剤の効果が十分に発揮できていないと考え，モルヒネ坐剤の定時投与からフェンタニルテープへ変更，および突出痛に対してモルヒネ内服液の胃瘻投与を提案した。

6/13 フェンタニルテープが開始となる。

6/15 NRS1～2/10となる。また，突出痛に使用していたモルヒネ坐剤は効果がなかったが，モルヒネ内服液に変更後は効果が得られるようになった。

*：急速静注のこと。patient controlled analgesia（以下，PCA）ポンプによる薬物投与では，患者が自らPCAポンプにあるボタンを押すことで投与される1回量のこと。突出痛や体動時痛などの除痛目的に使用する。



《薬剤師のケア》

モルヒネ坐剤が下痢症状により、十分な効果を発現できていないことを患者との面談から把握することで、投与経路の変更を提案して疼痛コントロールが得られた事例です。

坐薬は挿入後の排便により十分に吸収されないことがあります。特に下痢症状を呈している場合には、挿入が刺激となり、坐薬が排出してしまうことがあります。

坐薬は即効性もあり嚥下困難などで経口が難しい患者には有効な投与経路の1つですが、坐薬に対して嫌悪感をもっている患者も多くみられます。また、体動時痛がある場合には使いにくい時もあります。患者の状況を考えて投与方法を検討することも重要なファーマシューティカルケアです。

まとめ

がん疾患では治療の経過や病状の進行に伴い、オピオイドに対する効果や副作用も変化するので、薬剤師がモニタリングを行うことで、早期に副作用などの不利益を回避することができます。患者に何らかの症状が発現し

た時、単に病状の悪化として捉えるのではなく、原因の評価と、原因に応じた対応を行うことが必要です。

引用文献

- 1) Y. Ohno *et al.* : *Clin Pharmacokinet.*, **46**, 681-696 (2007).
- 2) N.M. Hagelberg *et al.* : *Eur J Clin Pharmacol.*, **65** 263-271 (2009).
- 3) Y. Hara *et al.* : Morphine Glucuronosyltransferase Activity in Human Liver Microsomes is Inhibited by a Variety of Drugs that are Co-administered with Morphine, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **22**, 103-112 (2007).
- 4) V.J. Palkama *et al.* : The CYP3A4 inhibitor itraconazole has no effect on the pharmacokinetics of i.v. fentanyl, *Br J Anaesth.*, **81**, 598-600 (1998).
- 5) M. Pirmohamed, S. James *et al.* : Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ*, **329**, 15-19 (2004).
- 6) S.S. Egger, J. Drewe *et al.* : Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge, *Eur J Clin Pharmacol.*, **58**, 773-778 (2003).
- 7) 日本緩和医療薬学会：“臨床緩和医療薬学”，真興交易(株) 医書出版部，東京，2008，pp. 157-159.