

がん疼痛治療における薬学的管理

医薬情報委員会プ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)

平成24年にメサドン、平成25年にフェンタニル口腔粘膜吸収剤、そして平成26年8月にタベンタドールが上市され、がん疼痛治療における薬剤の選択肢が増え、がん疼痛治療に対する期待がさらに高まっています。しかし、新規薬剤が増えることにより、その使用方法や副作用対策などで臨床現場におけるがん疼痛治療薬のリスクマネジメントや薬物治療モニタリングなど薬剤師の果たす役割が大きくなっています。

そこで、今回のプレアボイド広場ではがん疼痛治療における薬学的管理について取り上げます。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

薬物間相互作用によるワルファリンの副作用重篤化回避した事例

患者情報：70歳台、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：左尿管がん

合併症・既往歴：深部静脈血栓症

処方情報：

オキシコドン徐放錠

1回1錠，1日2回 6/1～継続中

オキシコドン散

1回2.5mg 疼痛時 6/1～継続中

ロキソプロフェンNa

1回1錠，1日3回 不明～継続中

ランソプラゾール口腔内崩壊錠（15mg）

1日1回，1回1錠 不明～継続中

センノシド錠（12mg）

1日1回，1回2錠 不明～継続中

酸化マグネシウム散

1日3回，1回0.66g 不明～継続中

ワルファリンカリウム錠（5mg）

1日1回，1回1錠 不明～継続中

臨床経過：

6/1 疼痛増悪にて緊急入院となる。

疼痛に対してロキソプロフェンNa180mg/日の服用で効果が乏しいため、オキシコドン10mg/日が追加投与となった。

【薬剤師】

ワルファリンを服用しているため、オキシコドンの開始に伴いプロトロビン時間国際標準比（以下、PT-INR）

値の上昇の可能性について医師、看護師へ報告した。

6/3 オキシコドン開始により疼痛軽減され、日中の安静時痛はほとんど消失したが、睡眠中に疼痛のために覚醒することがあり、夕のみ増量となった。

6/4 増量後からは、睡眠中も疼痛で覚醒することなく良眠が得られるようになった。

6/8 採血データを確認したところ、PT-INR値：6.3と延長していることを病棟薬剤師が気づき、医師へ相談し、ワルファリンが中止となった。

6/11 PT-INR値：1.9となり、アピキサバン錠1回2.5mg、1日2回が開始となった。

《薬剤師のケア》

ワルファリン服用中の患者が疼痛増悪ためオキシコドンが導入され、それによりワルファリンの作用が増強する可能性があるため、PT-INR値を注意深く経過観察することによりワルファリンの副作用重篤化を回避した症例です。

オキシコドン徐放錠の添付文書には、ワルファリンなどのクマリン系抗凝血薬の併用によりクマリン系抗凝血薬の作用が増強されるため投与量を調節するように注意喚起されています。しかし、作用機序は明らかでなく、さらに、ワルファリンの添付文書には記載がなく、オキシコドン併用時のワルファリンの用量調節などの詳細な情報が乏しいのが現状です。

細川らは、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例で、ワルファリンの総投与量が減少していたにもかかわらず、7例でPT-INR値に有意な延長がみられ、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性について報告しています¹⁾。がん患者においてワルファリンとオキシコドンを併用する可能性は高く十分に注意する必要があります。



◆事例2

薬剤師のアプローチ：

疼痛アセスメントから適切な薬剤選択の提案により除痛軽減した事例

患者情報：60歳台，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：膵臓がん，肺・肝臓転移

合併症・既往歴：なし

処方情報：

ペンタゾシン注射液（30mg） 1A 疼痛時

臨床経過：

1カ月前から心窩部の違和感，下肢伸展時の痛みおよび背部痛あり，除痛目的にて入院となり，入院後より疼痛に対してペンタゾシン注の開始となる。

7/10 疼痛に対してペンタゾシン注の効果があつたため，トラマドール1回25mg，1日4回が開始となる。

【病棟薬剤師】

訪室し，患者へ説明書を用いてトラマドールの効果，副作用や副作用に対する予防策などについて服薬指導を行った。

7/12

【病棟薬剤師】

トラマドールの除痛効果および悪心・嘔吐などの副作用を確認するために訪室した。特に副作用はみられなかったが疼痛もほとんど軽減していないことが判明した。

医師へ報告しトラマドールの増量について提案した。

7/13 疼痛が軽減しないため，トラマドール1回50mg，1日4回へ増量となる。

7/14

【病棟薬剤師】

患者面談にて増量後も疼痛が軽減していないことがわかり，再度医師へ報告した。

トラマドールの増量後も疼痛が軽減しないため緩和ケアチームへ依頼となった。

【緩和ケアチーム担当薬剤師】

診療録および，患者面談より疼痛に対して開始されたトラマドールを服用しても除痛効果がほとんどみられず，また，増量後も疼痛軽減されていないことがわかった。

安静時Numeric Rating Scale（以下，NRS）4/10，体動時NRS 8/10，時々発作的な疼痛や引きつれるような痛みがあり，トラマドールを100mgから200mgに増量後も疼痛軽減がみられないことから用量不足も考えられたが，がん疼痛を対象とした臨床第Ⅱ相試験（用量反応試験）において，安静の痛み（Visual Analog Scale）の

投与量別累積改善率（「中等度改善」以上の割合）では，100mg/日：51.9%，200mg/日：71.9%の結果となっており²⁾，200mg/日を投与してもほとんど効果がみられないことから，この患者は，cytochrome P450（以下，CYP）2D6の活性が低いため，活性代謝物M1による μ -オピオイド受容体作用が不十分の可能性も考えられ，また，今後の疼痛コントロールを考慮し，ほかのオピオイド製剤へのスイッチを考慮した。そこで，軽度腎障害がみられたためにオキシコドン徐放錠のスイッチを第1選択とし，また，用量に関しては，トラマドール200mg/日からオキシコドン徐放錠への等価交換では，30mg/日が妥当であるが，活性低下型のためトラマドールが十分な効果を発揮していないと考え20mg/日を医師へ提案した。また，併用薬としてアセトアミノフェン2,400mg/日も提案した。

7/15 安静時痛はなくなり体動時痛も軽減し，病室から売店に買い物にいくことができるようになった。

《薬剤師のケア》

トラマドールの鎮痛効果が十分に発揮されていないためCYP2D6の活性が低い可能性を考えて，ほかのオピオイド製剤へのスイッチを提案して良好な疼痛管理を得た症例です。

トラマドールは， μ -オピオイド受容体作用だけでなく，ノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込み阻害作用を示すため，神経障害性疼痛に対しても期待ができます。最大の利点は，ほかのオピオイド鎮痛薬と異なり「麻薬及び向精神薬取締法」，「薬事法」で規制を受けていません。そのため，モルヒネなどの医療用麻薬の使用に抵抗感や不安感をもつ患者に対して，オピオイドの導入薬として期待できます。しかし，CYP2D6活性の低い患者では，トラマドールの μ -オピオイド受容体作用が十分に発揮できない可能性があるため，この症例のように他剤への変更も考慮する必要があります（トラマドールがCYP2D6により代謝されM1となり μ -オピオイド受容体に作用します。M1の μ -オピオイド受容体に対する親和性はトラマドールの約175倍です）。文献などにより相違はありますが，日本人ではCYP2D6のpoor metabolizerの表現型を示す割合は0.2%前後，intermediate metabolizerの表現型を示す割合は40～50%前後と報告されています³⁾。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

患者の症状および家族の訴えによりアカシジアを早期に発見した事例



患者情報：70歳台，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：腎臓がん

合併症・既往歴：高血圧症

処方情報：

オキシコドン徐放錠 1日2回，1回5mg

オキシコドン散 1回2.5mg 疼痛時

スニチニブカプセル（12.5mg） 1日1回，1回2Cap

カンデサルタン錠（4mg） 1日1回，1回1錠

プロクロルペラジン錠 1日3回，1回1錠

臨床経過：

3月上旬 咳嗽を主訴に近医受診し抗菌薬処方されるも改善を認めなかった。

再受診し，computed tomography (CT) を施行したところ右腎がん，多発肺転移と診断された。

5月上旬 当院での治療を希望され紹介受診した。

5月中旬 スニチニブ開始された。また，疼痛に対してオキシコドン徐放錠，悪心・嘔吐予防にプロクロルペラジン錠が開始された。

6月上旬 呼吸苦，食事摂取困難を主訴に救急外来を受診，腎機能障害，高カリウム血症，胸水貯留を認め，同日緊急入院となった。

【薬剤師】

緊急入院当日に訪室すると，家族より「いつもと違う」と訴えがあった。また，患者は数日前より不眠傾向であり，イライラしており，落ち着きがなかった。服用中の薬剤を確認すると，オキシコドン徐放錠開始に伴いプロクロルペラジン錠が開始されていたが，現在も継続してプロクロルペラジン錠を服用していた。上記の症状からアカシジアを疑い，また現在，悪心・嘔吐症状はないため，主治医にプロクロルペラジンの中止を提案した。

【薬剤師】

翌日に訪室すると症状は軽減され，特に悪心・嘔吐はみられなかった。

3日後には症状は消失した。

《薬剤師のケア》

オピオイドの悪心・嘔吐対策であるプロクロルペラジンが漫然と投与されていたところ，家族の訴えや患者の症状によりアカシジアを疑い対処した例です。

アカシジアは，主に抗精神病薬による副作用の1つとして広く知られていますが，一般診療で使用される制吐薬や胃腸薬などもその原因になり得ることを念頭におく必要があります。アカシジア自体は直接生命を脅かすも

のではありませんが，それが見逃され長期にわたって患者を悩ませていたり，時にはアカシジアによる症状の治療目的で入院となるケースもあります。この苦痛を伴うアカシジアによる異常行動は，しばしば元来の精神疾患に伴う治療抵抗性の精神症状や不安発作と誤診され，適切な処置がなされないまま不安・焦燥が悪化し，時に自傷行為や自殺に繋がる可能性も指摘されています。

1. 患者側のリスク因子

統合失調症や気分障害患者では，複数の抗精神病薬を投与される機会が多く，常に注意を要します。化学療法や緩和ケア医療においては，全身状態が悪化していても多剤併用療法が必要となる場合が多く，制吐薬と抗潰瘍薬あるいは向精神薬などの相互作用にも注意する必要があります。特に，広く用いられるメトクロプラミドなどの制吐薬は，その通常用量や1回の注射による使用の際にもアカシジアが出現する場合があります。

2. 患者が早期に自覚し得る症状

典型的な自覚症状は，強い不安焦燥感や内的不穏と，手足や体全体を揺り動かしたくなる，駆り立てられるような強い衝動です。患者はじっとしてられず，足を動かしたい欲求に気づいています。静止を強いられると内的不穏が増強します⁴⁾。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

フェンタニル口腔粘膜吸収剤の不適切な使用方法を早期発見した事例

患者情報：70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：肛門がん（多発リンパ節転移，肺転移，肝転移）

合併症・既往歴：メニエール病，Basedow病

処方情報：

プロピルチオウラシル錠（50mg） 1日1回，1回2錠

プロチゾラム錠（0.25mg） 1日1回，1回1錠

エトドラク錠（200mg） 1日2回，1回2錠

アセトアミノフェン錠（200mg）

1日4回，1回3錠

エソメプラゾールカプセル（20mg）

1日1回，1回1Cap

グラニセトロン錠（1mg） 1日1回，1回1錠

酸化マグネシウム散 1日3回，1回0.3g

フェンタニル経皮吸収剤 1日3mg

フェンタニル舌下錠（100μg） 1回1錠 疼痛時

2時間あけて使用可 1日4回まで



臨床経過：

肛門痛とリンパ節転移による下肢浮腫が重度でactivities of daily living (ADL) が著しく低下しており、症状改善目的で入院となる。

病状の進行に伴い嚥下が難しく内服困難であるため、緩和ケアチームの提案で突出痛に対してフェンタニル舌下錠が開始となった。

【薬剤師】

主科、病棟看護師および患者へフェンタニル舌下錠についての用法、副作用やほかのオピオイド速放製剤との違いなどについて説明を行った。

フェンタニル舌下錠の使用にて突出痛に対して効果があり1日に数回の使用で疼痛コントロールが良好となった。

数日後、病態の変化などにより疼痛増悪がみられ、フェンタニル舌下錠の使用にしても徐痛が得られないようになった。

そこで、主治医がフェンタニル経皮吸収剤の増量を行い、合わせて疼痛が増悪していることを考慮して、レスキュー薬であるフェンタニル舌下錠の使用方法について次のように指示を変更した。

〈指示内容〉

フェンタニル舌下錠は、1日何錠でも使用可。内服間隔も2時間空ける必要なく、本人希望に合せ内服可とする。

【薬剤師】

診療録の確認を行っている時に上記の指示内容を確認した。

上記の使用法でフェンタニル舌下錠を使用することは、重篤な副作用発現の可能性が高いため担当医師に連絡した。しかし、連絡が取れないために、担当看護師および緩和ケアチームの医師へ報告を行った。

看護師に確認したところ、まだフェンタニル舌下錠を上記の指示で使用しておらず、副作用などの発現はみられていなかった。

疼痛の急性増悪に対して緩和ケアチームの医師の提案によりintravenous patient controlled analgesia (以下、IV-PCA) を使用した疼痛コントロールを行うことになった。IV-PCAを開始後、疼痛コントロールは良好となった。

《薬剤師のケア》

疼痛増悪によるフェンタニル舌下錠の不適切な使用指示に対して薬剤師が迅速に対応した例です。

フェンタニル舌下錠などのフェンタニル口腔粘膜吸収剤は、今までの速放製剤とは異なります。必ず低用量から開始し、タイトレーションを行う必要があります。また、投与間隔、1日の最大投与回数や投与量が決まっています。臨床試験時のデータですが6時間間隔で13回反復舌下投与した時の定常状態における最高血中薬物濃度は、単回舌下投与後と比較して1.5~2.0倍との報告があります⁵⁾。不適切な投与により過量投与となって呼吸抑制などの重篤な副作用が発現するリスクが高くなります。また、欧州癌治療学会のガイドラインでは、突出痛の回数が増加し1日あたり4回を超える場合には、臨床的再評価を行うとともに定時投与オピオイド鎮痛薬の用量の変更を行うことが適切であるとされています⁶⁾。

おわりに

今回は、病棟担当薬剤師や緩和ケアチームの薬剤師ががん疼痛治療において服薬指導や薬歴管理などの薬学的管理を通じて、薬の副作用、相互作用をはじめとした患者の安全管理に寄与した症例です。がん疼痛などで苦しむ患者をなくすためには、医療用麻薬をはじめとしたあらゆる場面で使用される様々な薬剤の適正使用が求められます。そのためには、「薬のスペシャリスト」である薬剤師が患者の病態などの状況を把握したうえで、集学的な薬学管理を行う必要があります。今回の症例を通じて、オピオイド製剤の適正使用推進の一助となれば幸いです。

引用文献

- 1) 細川実緒ほか：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ンポンプ時間に及ぼす影響, 医療薬学, **38**, 258-264 (2012).
- 2) 平賀一陽ほか：臨床医薬, **26**, 513 (2010).
- 3) 越前宏俊：テーラーメイド医療への道, CLINICIAN, **504**, 923-928 (2001).
- 4) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル (2011年4月).
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003002.pdf>
- 5) 医薬食品局審査管理課：アブストラル[®]舌下錠審査報告書 (2013年9月2日).
- 6) C.I. Ripamonti *et al.* : *Ann Oncol*, **22** (Suppl 6), 6 : vi69-77 (2011).