

Q&Aで
わかる

がん疼痛緩和ケア

監修

的場 元弘 青森県立中央病院 緩和医療科部長

加賀谷 肇 明治薬科大学 臨床薬剤学教室教授

企画・編集

がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会
(SCORE-G)

じほう

Q24

●オピオイドの使い方

メサドン使用時の留意点は？

A メサドンの特徴的な薬物変動による副作用や、多剤併用時の相互作用に注意する必要があります。また、他のオピオイドからの切り替え時には重篤な副作用に細心の注意を払うほか、QT延長や呼吸抑制の兆候を見逃さない患者指導・モニタリングが求められます。

血中濃度変動による副作用

メサドンは他のオピオイドに比べ、呼吸抑制およびQT延長の副作用が多いと考えられています。その原因はメサドンの薬理作用によるものですが、特徴的な薬物動態による血中メサドン濃度の変動が大きく関わっているといわれています。

・血中濃度変動の特徴

メサドンは非常に半減期が長いため（約40時間）、投与開始から徐々に薬物は体内に蓄積し、血中メサドン濃度が安定するまで約1週間程度かかると考えられます。また、メサドンは自己代謝誘導を起こすため、投与開始から徐々に血中メサドン濃度は上昇するのですが、途中で血中メサドン濃度は低下し、定常状態に達します（図）。

アルカリ尿では、腎尿管再吸収によるメサドンの排泄遅延が示されています^{2,3)}。さらに、メサドンは約20%が未変化体として尿中に排泄され、約80%が肝臓で代謝されます。したがって、腎機能障害時より肝機能障害時のほうが、メサドン血中濃度変動は大きいと考えられています。

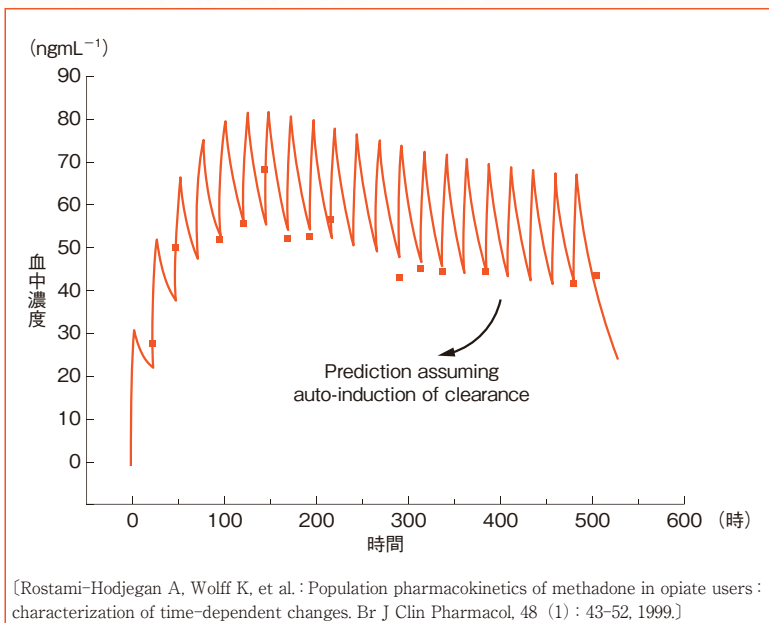


図 メサドン投与後における血中メサドン濃度推移

このように、メサドンはさまざまな要因により血中濃度が変動します。メサドン投与量（血中メサドン濃度）とメサドンの副作用との関係は重要であり、メサドン投与量が上昇するとQT延長のリスクが上がることを示されています⁴⁾。したがって、メサドンを臨床使用する際は、メサドンの血中濃度推移を予測し、患者モニターすることが重要になってきます。

他剤との相互作用

メサドンと他剤との薬物間相互作用も多くあります。メサドンの薬物間相互作用を考えるうえで、CYP3A4、CYP2B6、CYP2D6の活性の違いは重要です。

CYP3A4阻害薬であるアゾール系の抗真菌薬およびマクロライド系抗菌薬は、メサドンの血中濃度を上昇させます。また、CYP3A4阻害作用のあるグレープフルーツジュースを併用することでメサドンのAUC

が1.2倍上昇したとの報告があります⁵⁾。さらに、CYP3A4誘導剤のリファンピシンの併用でメサドンAUCが0.25倍に低下しています⁶⁾。

そのほか、CYP2D6阻害剤のパロキセチン併用によりメサドンのAUCが40%程度上昇したとの報告があります⁷⁾。また、非ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬であるエファビレンツは、メサドンのAUCを0.43倍低下させます⁸⁾。

切り替え時の留意点

1 重篤な副作用を回避

他の強オピオイド鎮痛薬からメサドンへ切り替え方法は、本邦の添付文書および成書に報告されています(表)^{9、10)}。Moksnesら¹¹⁾が、モルヒネあるいはオキシコドンからメサドンへの切り替え試験を行った結果、stop and switch群(モルヒネあるいはオキシコドン中止後、すぐにメサドン投与)のほうがドロップアウトの症例が多く、2名が死亡、1名が重篤な鎮静となっています。一方、3-days switch群(3日間かけて段階的に切り替え)では、重篤な副作用は起きなかったとしています。

他の強オピオイド鎮痛薬からの切り替えに関しては、メサドンが他のオピオイドと交叉耐性が不完全なことから¹²⁾、慎重に行う必要があると考えられ、それぞれのオピオイド製剤の血中濃度推移を考えながら切り替える必要があります。

2 レスキュー薬の重要性

メサドンは消失半減期が非常に長いのですが、 α 分布相で一過性に血中濃度が上がり、急速に血中濃度が低下するため、効果発現は早いものの、初期では効果持続時間が短くなります。一方、反復投与ではメサドンの長い消失半減期により、血中メサドン濃度が蓄積し十分な鎮痛効果を及ぼすため、効果持続時間が長くなると考えられています。

経口モルヒネからメサドンへの切り替えで、同等の鎮痛効果を示すまで平均3日(1~7日間)を要したとの報告があるため¹³⁾、投与初期では、効果持続時間も短いためレスキュー薬が必要になると考えられます。また、本邦の添付文書上では、投与開始あるいは増量後1週間は投

Q28

●オピオイドの使い方

オピオイドスイッチングでの切り替え方は？

A 先行薬から変更薬の計算上等力価を求め、患者の状況に合わせて目標とする投与量を設定します。その後、先行薬の薬効が切れる時間に、変更薬の薬効が得られるように開始します。変更後は鎮痛効果、副作用の特徴が異なるので、細やかな観察と微調整が必要です。変更前後は、レスキュー薬を用意しておくことも大切です。

切り替えの基本

イメージを☒に示します。基本は、以下のとおりです。

- ①計算上等力価となる換算量を求める
- ②患者の状況に合わせて、目標とする投与量を設定する
- ③先行薬と変更薬の切り替えで、効果の谷間ができないようにする
- ④レスキュー薬を設定する
- ⑤鎮痛効果、副作用のモニタリングと、きめの細かい調整を行う

1 計算上等力価となる換算量を求める

換算表（付録 1 参照）に従い、先行オピオイドと変更オピオイドの 1 日投与量を計算します。表 1 に、モルヒネ経口 30 mg を基準とした場合に計算上等力価となるオピオイド換算量を示します。

2 患者の状況に合わせて、目標とする投与量を設定する

①換算比はあくまでも「目安」であること、②オピオイド間の不完全な交差耐性があること、③薬物に対する反応は個人差が大きいこと——に注意します。痛みの有無、全身状態の把握を行い、投与量を設定します。

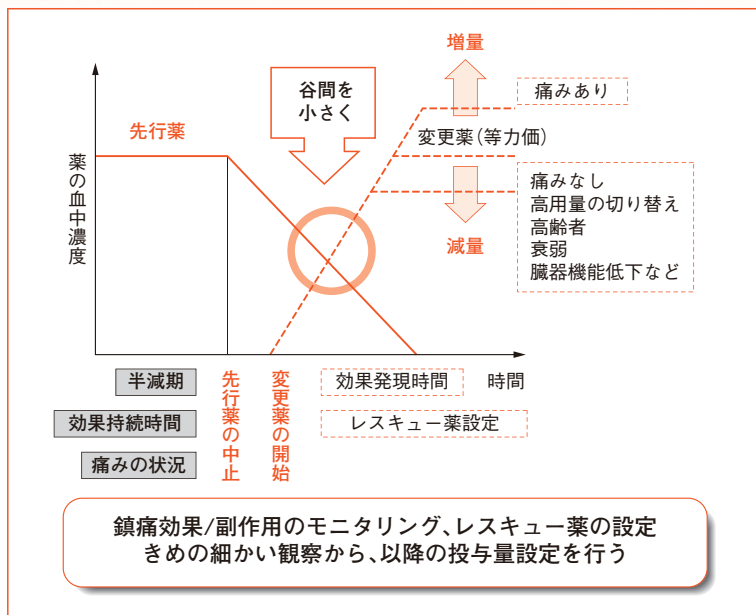


図 オピオイドスイッチングの切り替えのイメージ

表 1 モルヒネ経口 30 mg を基準とした換算表

投与経路	静脈内投与・皮下投与	経口投与	直腸内投与	経皮投与
モルヒネ	10～15 mg	30 mg	20 mg	
コデイン		200 mg		
オキシコドン	15 mg	20 mg		
フェンタニル	0.2～0.3 mg			12.5 μg/h 製剤

(日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版, p42, 金原出版, 2010. より改変)

・痛みがない状況

換算された用量よりも少ない量（20～30%減）での設定を考慮します（ただし、フェンタニル貼付剤への変更時は、減量せず等力価で投与量を設定したほうがよいことがあります）。

・痛みがある状況

開始量は、計算上等力価よりも多い投与量での設定を考慮します。

・衰弱している患者や高齢者、心・肝・腎機能に問題がある患者

薬の代謝・排泄が遅延することが予想される場合、さらに減量した投与量の設定を行います。

・高用量のとき

高用量のときには、換算比の誤差が大きくなることが考えられるため、控えめな切り替え量を設定し、計算上の相当量の1/4~1/2を投与し、段階的に変更するとよいでしょう（Q60参照）。

3 先行薬と変更薬の切り替えで、効果の谷間ができないようにする

各オピオイドの特徴、剤形の特徴を把握します。そして、先行薬の半減期と効果持続時間を考慮し、先行薬の薬効が切れる時間に変更薬の薬効が得られるように、変更薬の投与開始時間と投与間隔を設定します（表2）。

・フェンタニル貼付剤への変更

フェンタニル貼付剤は、貼付開始から十分な鎮痛効果を得るまでに時間がかかるため、先行オピオイドの効果が12時間は持続するように配慮します。

4 レスキュー薬を設定する

変更前後は鎮痛効果が不安定になりやすいので、レスキュー薬の設定を行います。変更薬の血中濃度が安定するまで、レスキュー薬の使用を指導することも大切になります。

・注射剤からフェンタニル貼付剤に変更時

フェンタニル貼付剤の吸収速度は個人差があるので、血中濃度が安定するまでは注射剤のポンプを外さずに、レスキュー薬として用いるのもひとつの方法です。

5 鎮痛効果、副作用のモニタリングと、きめの細かい調整を行う

オピオイドスイッチング後の患者の痛みの状況や、副作用の症状、レスキュー薬の使用頻度をモニタリングしながら、投与量の設定の可否を判断し、以降の投与量設定を行います。