

【オピオイド鎮痛薬】

オピオイドの鎮痛作用発現機序

3

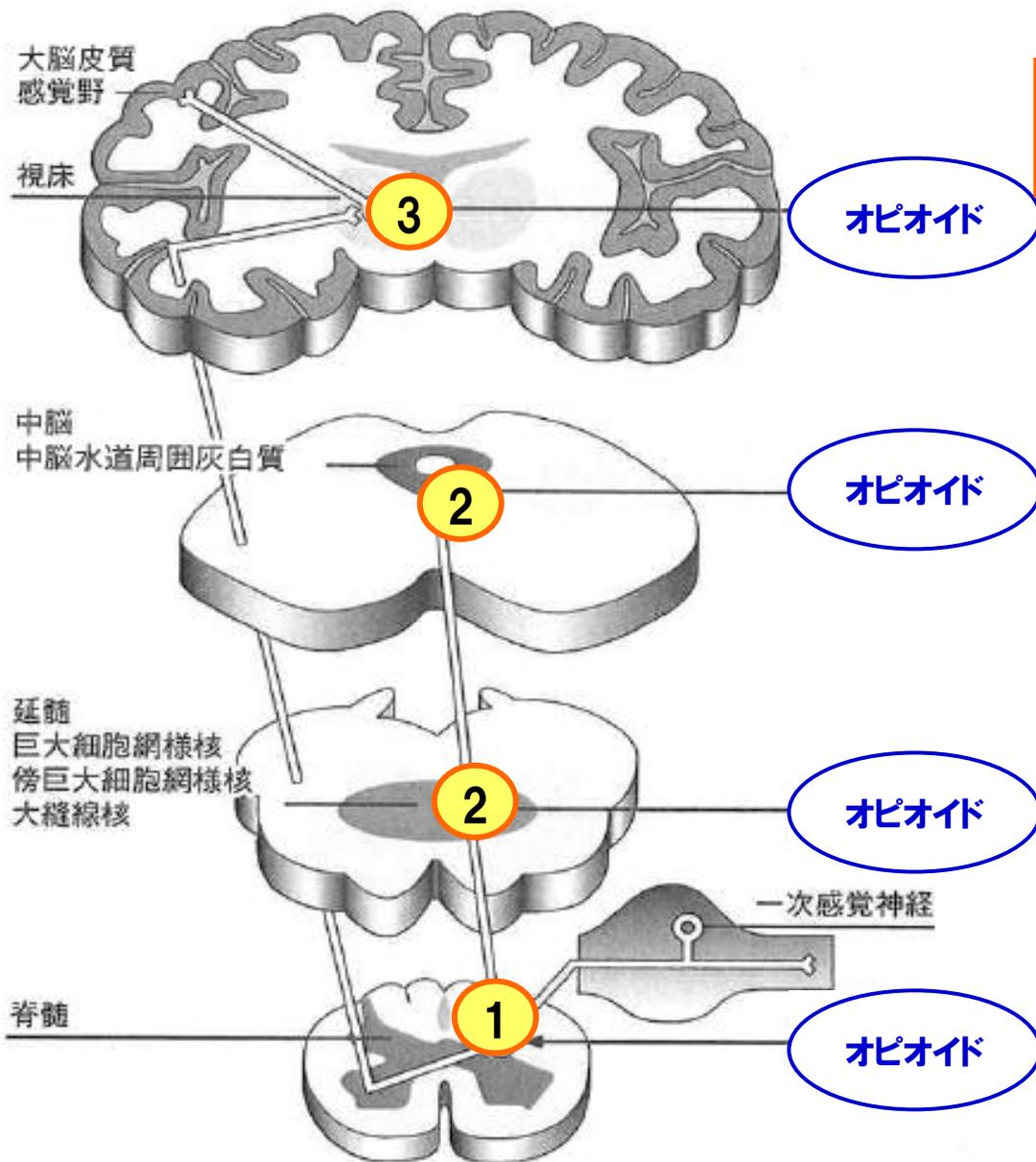
大脳皮質や視床などの上位中枢に作用して痛覚情報伝達を抑制する。

2

中脳水道周囲灰白質や延髄網様体に存在する神経核に作用し、下行性ノルアドレナリン神経およびセロトニン神経の賦活化を介して脊髄後角における痛覚情報伝達を抑制する。

1

脊髄の一次感覚神経終末からの神経伝達物質遊離を抑制し、シナプス後の脊髄後角神経の活動を抑制して、興奮伝達を抑制する。



作用機序によるオピオイドの分類

(完全作動薬, 部分作動薬, オピオイド拮抗薬)

• 完全作動薬 (full agonist)

モルヒネ、オキシコドンやフェンタニルはすべての受容体に作動活性を持つ。

• 部分作動薬 (partial agonist)

ペンタゾシン

K 受容体に対する作動活性と μ 受容体に対する弱い拮抗あるいは部分作動活性を持つ。

ブプレノルフィン

μ 受容体と K 受容体に対する部分作動活性を持つ。

部分作動薬を完全作動薬と併用すると、完全作動薬の受容体への結合に部分作動薬が拮抗し、完全作動薬の鎮痛効果が減弱することがある。

• オピオイド拮抗薬 (opioid antagonist)

ナロキソン

オピオイド作動薬の受容体への結合を競合的に拮抗する。

コデイン

✓コデイン

リン酸コデイン散1%(10mg/g)

- アヘン中に含まれるフェナントレン系アルカロイドである
モルヒネと極めて類似の化学構造を有する
- 鎮痛作用はモルヒネの約1/6、精神機能抑制作用、催眠作用、呼吸抑制作用は約1/4である
(作用は投与量を増加しても、相関して増強するとは限らない)
- 経口投与後0.5~2時間で最高血中濃度に達し、生体内利用率は約40%、血中半減期は2~4時間である
- 4~13%は肝のCYP2D6によってO-脱メチル化され、モルヒネに変換した後に尿中に排泄される(鎮痛作用は変換されたモルヒネによると考えられている)
- CYP3A4の阻害はCYP2D6によるO-脱メチル化反応を促進して、モルヒネの生成を増加する可能性がある
- CYP2D6には遺伝子多型が認められるため、コデインを投与しても十分な鎮痛鎮痛効果が得られない場合もある

トラマドール

✓トラマドール

トラマールカプセル(25、50mg)

- **麻薬、向精神薬の指定を受けていない**
- **WHO方式がん疼痛治療のステップ2に使用する薬剤**
- **(+) -トラマドールと活性体謝産物である (+) -O-desmethyl-tramadol(M1)は μ 受容体の作動薬である**
 - 特にM1は高い μ 受容体親和性を持ち強い鎮痛効果を持つ**
- **(+) -トラマドールはセロトニンの再取り込み阻害作用、 (-) -トラマドールはノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を持つ (下行性疼痛抑制系の賦活化)**
- **経口からの吸収はほぼ100%、生体内利用率は90~100% (反復投与時) 半減期は5~6時間、M1の半減期は約7時間である**
- **トラマドールは肝チトクロームP450酵素系で代謝されその90%が腎排出される**
- **主な副作用は、嘔気・嘔吐、ふらつき、疲労感、発汗、口渇、便秘である**
モルヒネより便秘や重篤な呼吸抑制が少ないと言われている
- **経口投与でモルヒネ:トラマドール(1:5)、
注射投与でモルヒネ:トラマドール(1:10)**

オピオイドの比較(1)

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
剤形	末・液・錠・坐剤・ 徐放剤・注射剤	徐放錠・散剤・ 注射剤	貼布剤・注射剤
腎障害の影響	+++	±	—
嘔気・嘔吐	++	+	±
便秘	++	++	±
眠気・傾眠	++	+	±
せん妄	++	+	±
めまい	++	+	+
呼吸抑制	+	+	+
搔痒感	+	±	+(局所)

オピオイドの比較(2)

	モルヒネ		オキシコドン		フェンタニル
bioavailability	20~40%		速放製剤:60~87% 徐放製剤:50~87%		経皮吸収:92% 口腔粘膜:50%
代謝部位	肝臓		肝臓		肝臓
未変化体 尿中排泄率	約8~10%		約5.5~19%		約10%
主な代謝経路	グルクロン酸抱合		CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4
代謝物	M-6-G (15%)	M-3-G (55%)	オキシモルフォン (1%未満)	ノルオキシコドン (12~39%)	ノルフェンタニル
鎮痛活性	有	無	有	無	無

オピオイド製剤プロファイル

製品名	規格	ラグタイム	最高血中濃度 到達時間 (Tmax)	半減期 (T1/2)	作用持続時間
塩酸モルヒネ注射液	10,50,200 (随時) mg	直ちに	静脈内: <0.5時間	静脈内: 2時間	—
塩酸モルヒネ末・水		10~15分	30~60分	2~3時間	3~5時間
オプソ内服液	5,10※mg	10~15分	30~60分	2~3時間	3~5時間
アンペック坐剤	10,20,30※mg	20分	1~2時間	4~6時間	6~10時間
パシーフカプセル	30 (随時), 60※, 120※mg	15~30分	40~60分	11~ 13時間	24時間
MSコンチン錠	10,30,60※mg	70~90分	2~4時間	2.6時間	8~12時間
オキシコンチン錠	5,10※, 20,40 (随時) mg	1時間	2~3時間	6~9時間	12時間
オキノーム散	2.5 (随時), 5,10※mg	12分	100~120分	4.5~6時間	4~6時間
フェンタニル注 (持続)	0.1,0.25※,0.5※mg	直ちに	静脈内: 投与直後	静脈内: 約4時間	—
デュロテップMTパッチ (3日1回)	2.1,4.2,8.4,12.6※, 16.8 (随時) mg	2時間	45時間	17時間	72時間
フェントステープ (1日1回)	1,2,4,6※,8※mg	—	—	—	24時間

※ 慶應義塾大学病院で未採用規格

がん疼痛治療レシビ2007, 各薬剤添付文書参照
がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010

モルヒネ

✓モルヒネ速放製剤

モルヒネ末、モルヒネ水、オプソ内服液

- 作用時間は約4時間

(＊レスキューでの使用は、通常1時間間隔で投与可能)

- 内服後10以内に吸収が始まり、最大鎮痛効果までは30分程度である

→ 徐放性のモルヒネ製剤等の定期投与中の疼痛の残存や
増強時のレスキュードーズ(救急薬、臨時薬)に適している

オプソ内服液(5mg／包)

- モルヒネの苦味を良好に矯正している
(ソルビトール、アミノ酸の添加)

- 1回使いきり型アルミスティック分包品

- 室温で長期保存(3年間)が可能

- 1包5mgの包装なため、高用量の服用の場合には煩雑になる



✓モルヒネ徐放性製剤

MSコンチン錠(10、30mg)

- 通常1日2回(1日3回)投与
- 経口投与後、吸収開始まで約1時間、最高血中濃度まで約3時間
- 作用の持続は8~12時間
- 小腸のphや酵素活性とは無関係に消化管内で水分を吸収することで薬物が外層から次第に放出される
(経口摂取の減少や脱水症状が著しい場合は効果が減弱する可能性がある)
- 極端な便秘はモルヒネの放出に影響する可能性や激しい下痢では作用時間の短縮と効果の減弱を生じる可能性がある

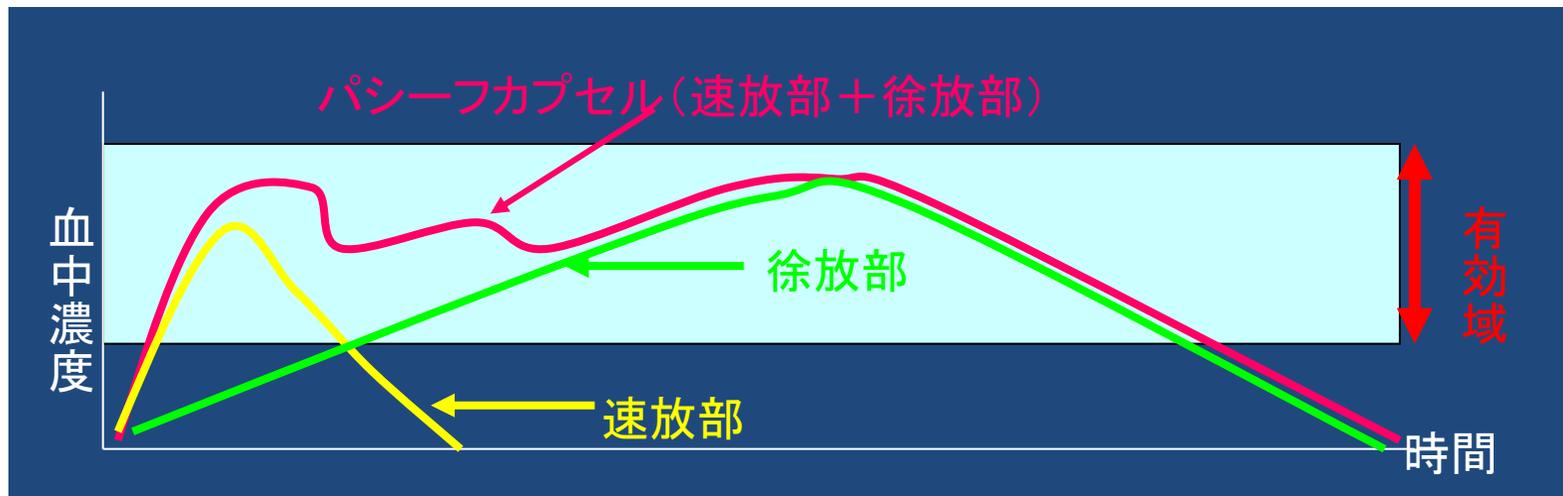


(10mg) (30mg)

✓モルヒネ徐放性製剤 パシーフカプセル(30mg随時採用薬)



- 通常1日1回投与
- 速放性粒と徐放性粒を2:8で配合されている
(速放部と徐放部のそれぞれの血中モルヒネ濃度が同程度となる)
- 徐放性粒子はpH依存性の放出を示し、消化管上部に比較して水分の少ない消化管下部でも連続的かつ適切な速度で塩酸モルヒネが放出される



(パシーフカプセルの血中モルヒネ濃度推移イメージ図)

✓モルヒネ坐剤 アンペック坐剤(10、20mg)



(10mg、20mg)

- 1日3回(8時間毎)の定期的投与で鎮痛効果の維持が可能
- 吸収が速やかであるため、疼痛時のレスキューにも投与が可能
- 投与後、吸収開始まで約20分、最高血中濃度まで 約1~2時間
- 作用の持続は6~8時間
- 坐薬であるため、個数の限界があることに配慮する必要がある
- 内服が困難な場合、嘔気・嘔吐がある場合、良い
- 肛門や直腸に病変、下痢、下血や人工肛門ではモルヒネの吸収が安定しないため不適である

アンペック坐剤は油脂性基剤であるため

インテバン坐剤(水溶性基剤)との併用



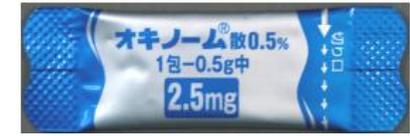
作用の減弱

ボルタレン坐剤(油脂性基剤)との併用



作用の増強

オキシコドン



✓ オキシコドン速放剤

オキノーム散(2.5 *、5mg/包)

- オキシコドン錠の定時投与時に生じる突出痛に対して、1日量の1/8~1/4をレスキュードーズとして使用する
- 鎮痛効果発現は、15分以内から認められる
- 最高血中濃度到達時間は、1~2時間

✓ オキシコドン徐放錠

オキシコドン錠(5、20、40*mg)

- 通常1日2回の投与。
- 投与後、吸収開始まで10~15分程度のため、鎮痛効果発現は速やかである
- オキシコドンはWHO3段階徐痛ラダーでは、第3段階の薬剤であるが、低用量規格(5mg錠) 第2段階から使用できる



(5mg)



(20mg)



(40mg)

*: 随時採用

フェンタニル

✓ 経皮吸収型フェンタニル

- ・貼付型製剤であり、投与の際、侵襲性がすくない
- ・皮膚の状態により吸収に影響がでる
- ・貼付部分の温度上昇で、放出や皮下からの吸収が増加する
- ・催眠効果は少なく、ヒスタミン遊離もほとんどない
- ・ μ 1受容体の選択性が高いため、便秘は軽度なことが多い

(3日間製剤)

デュロテップMTパッチ(2.1、4.2、8.4、12.6*mg)

- ・72時間(3日間)毎の貼り替えで鎮痛維持が可能

(介護者(家族等)の手間が少ない)

- ・国内、海外での使用経験データが広く存在する

(1日間製剤)

フェントステープ(1、2、4mg)

- ・24時間(1日間)毎の貼り替えで鎮痛維持が可能
- ・デュロテップMTパッチより薬価が安い

*: 随時採用