

3 医療用麻薬の使用法

がん疼痛治療は、WHO 方式がん疼痛治療法にしたがって行う。鎮痛薬の選択は患者の訴える痛みの強さに応じて決定し、軽度の痛みであれば、非オピオイド鎮痛薬、中等度～高度の痛みに対してはオピオイド鎮痛薬から開始する。

非オピオイド鎮痛薬で鎮痛効果が十分でない場合にはオピオイド鎮痛薬を使用する。非オピオイド鎮痛薬とオピオイド鎮痛薬の併用により、相加的な効果以上の鎮痛効果が得られることがあるため、非オピオイド鎮痛薬とオピオイド鎮痛薬を継続的に併用する場合がある。

十分な鎮痛が得られているがん疼痛患者では、同じ量の鎮痛薬で数週間から数ヶ月以上にわたり鎮痛効果が持続されることがある。

オピオイド鎮痛薬は鎮痛がいつも維持されるように定期的な投与を行い、間欠的な痛みや一時的に現れる強い痛みにはレスキュー薬（臨時追加）を併用する。（37 ページ参照）

通常、がん疼痛患者においてオピオイド鎮痛薬による精神依存が生じることはない。

個々の患者や病態によって効果的なオピオイドが異なる場合があることが知られており、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）に対応するためのオピオイドの種類や製剤が使えるように整備されていることが望ましい。

経口薬や坐剤などでは、容量が増えた場合に内服量（錠数や個

数など)が患者の負担とならないように配慮し、使用できる製剤の複数の規格を用意することも必要である。

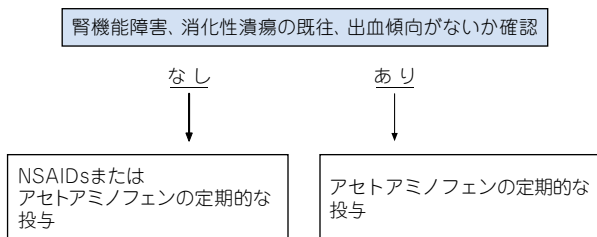
1) 非オピオイド鎮痛薬 (非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、アセトアミノフェン)

非オピオイド鎮痛薬には NSAIDs やアセトアミノフェンがあるが、一定以上の量を超えるとそれ以上の鎮痛効果は得られなくなる (有効限界) ことに留意する。

(1) NSAIDs

- がんの転移や浸潤は組織障害による炎症を伴うため、多くのがんの痛みに NSAIDs は有用である。
- NSAIDs の投与にあたっては、消化性潰瘍、腎機能障害、血小板凝集抑制などの副作用や投与禁忌に十分注意する。
- 消化性潰瘍の既往や症状がある場合、腎機能障害が見られる場合には、アセトアミノフェンの選択を考慮する。
- NSAIDs を数ヶ月にわたり使用する場合には、常に消化性潰瘍や腎機能障害に留意する。
- NSAIDs を投与する際は、消化性潰瘍の予防のためプロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬、高用量の H₂ 受容体拮抗薬のいずれかを使用する。
- 高齢者、消化性潰瘍の既往、コルチコステロイドや低用量アスピリンの併用、ヘリコバクターピロリ感染、アルコールの摂取、喫煙は NSAIDs 使用時の消化性潰瘍の発生を高めることがある。

- 効果が十分に得られない場合、速やかにオピオイド鎮痛薬の追加を考慮する。



(NSAIDsを使用する場合)

- 消化性潰瘍の予防薬を検討する。
- 消化性潰瘍、腎機能障害のモニタリングを行う。

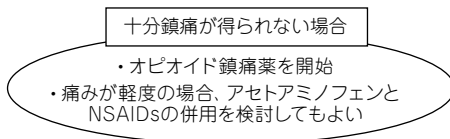
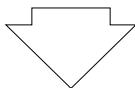


図3-1 非オピオイド鎮痛薬による疼痛治療の考え方

(2) アセトアミノフェン

- アセトアミノフェンに抗炎症作用はないが、がんの痛みの治療薬として有用な場合がある。
- 通常、1回500～1000mgを使用し、1日の最大投与量は4gを目安にする。(通常、1回1000mgを超えての投与によっては、鎮痛効果の増強は得られない。)
- 鎮痛効果が十分でない場合には、オピオイド鎮痛薬の追加を考慮する。
- アセトアミノフェンでは、重篤な肝障害が起こる可能性があることに留意する。

2) オピオイド鎮痛薬の種類による使用方法

オピオイド鎮痛薬は、痛みに応じた投与量の設定を行い、痛みが出現しないように定期的に投与するが、オピオイドの種類により投与量の設定の仕方や発現する副作用が異なることに留意する。

定期的な投与開始後痛みが急に強くなるときは、その都度レスキュー薬の投与を行う。

(1) コデイン

コデインは肝臓で代謝され、一部がモルヒネに変換されて鎮痛効果を発揮する。

■コデイン製剤

- 原末、10%散、1%散、錠剤がある。(1%散は麻薬として規制されていない)

■使用方法例

- 経口投与
 - ・ 開始量は、1回 20～30mg を4～6時間ごと。
 - ・ 1回 40mg 以上の投与が必要となる場合は、内服の負担を考慮しモルヒネ製剤やオキシコドン製剤への変更を検討する。変換比の目安は、コデイン経口剤：モルヒネ経口剤 = 10：1とする。

(2) ترامドール

トラマドールは、弱いオピオイド鎮痛薬としての作用と中枢神経におけるセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込みを抑制することによる鎮痛作用を併せ持っている。

■トラマドール製剤

- 経口剤（単剤及びアセトアミノフェン合剤）及び注射剤がある。
- 注射剤の用法は筋注のみが承認されており、持続静注・皮下注による投与方法は確立していない。
- セロトニン作用薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）等）との併用は、セロトニン症候群を引き起こす可能性に注意する。
- 高用量では痙攣発作の副作用があるため、痙攣発作の既往がある場合や高用量を投与する場合には注意する。
- 他のオピオイド鎮痛薬と同様に便秘、眠気、悪心等の副作用が発現する。

■使用方法例

- 経口投与
 - ・ 開始量は、1日100mgを4回に分けて内服する。
 - ・ 維持量は、1日100mg～400mg。
 - ・ レスキュー薬は1日量の1/8～1/4を経口投与する。
ただし、1日量が維持量とレスキュー薬の合計で400mgを超えない。
 - ・ 維持量として1日300mg以上を必要とする場合は、モルヒネ製剤などへの切替えを考慮する。
 - ・ 変換比の目安は、トラマドール経口剤：モルヒネ経口剤＝5：1とする。

(3) モルヒネ

モルヒネは主に肝臓で代謝され、モルヒネ-6-グルクロニド(M6G)及びモルヒネ-3-グルクロニド(M3G)に変換される。腎機能障害患者ではM6Gが蓄積して鎮静や呼吸抑制などの副作用が生じやすくなることに注意する。

■モルヒネ製剤

- 経口剤（速放製剤、徐放製剤）、坐剤、注射剤がある。
- 速放製剤のモルヒネ内服液やモルヒネ塩酸塩錠は、痛みが急に強くなるときのレスキュー薬として有用である。
- 経口剤で副作用が発現した場合、注射剤へ切り替えることで副作用を軽減できることがある。

■使用方法例

- 経口投与

- ・ 開始量は、1日 20～30mg。
 - ・ 維持量として1日 120mg 以上の投与量が必要な場合がある。
 - ・ 投与量の増減は、通常、30～50%の割合で調節する。
 - ・ 投与間隔は、通常、速放製剤は4時間ごと、徐放製剤は12時間又は24時間ごと。
- 持続皮下注または持続静注投与
- ・ 1日 5～10mg を目安に持続皮下注または持続静注として開始する。
 - ・ 経口投与から変更する場合は、経口での1日投与量の1/2～1/3量を目安に投与開始する。
 - ・ 持続投与中に痛みが増強したときに患者自身でレスキュー薬投与ができる PCA ポンプ※（PCA（patient-controlled analgesia）の機能のあるポンプ）を用いることもできる。
- ※患者自身がボタンを押すことで、設定されたレスキュー薬が注入される。
- 直腸内投与
- ・ 投与は経口での1日投与量の1/2～2/3量を目安に8時間ごと。
 - ・ 坐剤はレスキュー薬として用いることもできる。
 - ・ 低用量の投与が必要な場合には坐剤の半量投与（1/2個の分割投与）も可能である。

(4) オキシコドン

オキシコドンは主に肝臓で代謝され、活性代謝物のオキシモルフォンに変換される。オキシモルフォンの生成量は極微量であるためオキシコドンの鎮痛効果には影響しない可能性がある。

■オキシコドン製剤

- 経口剤（速放製剤、徐放製剤）及び注射剤がある。
- 速放製剤はレスキュー薬に有効である。
- 徐放製剤では1日に2回の投与が可能である。

■使用方法例

- 経口投与
 - ・ 開始量は、1日 10～20mg。
 - ・ 維持量として1日 80mg 以上の投与量が必要な場合がある。
 - ・ 投与間隔は、通常、速放製剤は4時間ごと、徐放製剤は12時間ごと。
- 持続皮下注または持続静注投与
 - ・ オキシコドンとして1日 10mg 程度を目安に持続皮下注または持続静注として投与開始する。
 - ・ 経口投与から変更する場合は、経口での1日投与量の3/4量を目安にする。
 - ・ 持続投与中に痛みが増強したときに患者自身でレスキュー薬投与ができる PCA ポンプを用いることもできる。

(5) フェンタニル

フェンタニルは主に肝臓（CYP3A4）で代謝される。

■フェンタニル製剤

- 貼付剤、注射剤及び口腔粘膜吸収剤がある。
- 貼付剤は貼付部位を加温すると血中薬物濃度が急激に上昇することに注意する。
- 貼付剤は、1日製剤と3日製剤がある。3日製剤では、貼付3日目に血中薬物濃度が低下して痛みを生じる場合がある。（3日間鎮痛が維持できない時は、増量を行うか1日製剤を考慮する。）
- 1日製剤は、初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わない。
- 他のオピオイドから貼付剤に切り替えた場合、退薬症候（あくび、悪心・嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒など）が発現することがある。その時は先行オピオイドのレスキュー薬の使用で症状が消失する。
- 貼付剤は皮膚や肝機能等の状態により血中薬物濃度が大きく異なることがあり、鎮痛が困難な場合は他剤に切り替えることを考慮する。
- 貼付剤から注射剤へ変更する時は、変更後、痛みの程度や副作用に十分注意する。
- 口腔粘膜吸収剤には舌下錠とバツカル錠がある。通常レスキュー薬として使われている速放製剤よりもさらに効果発現が速いオピオイド製剤で、ROO（rapid onset opioids）製剤という。

■使用方法例

- 貼付剤投与

- ・ 貼付の部位は発汗や体の動きなどの影響を受けにくい部位を考慮する。
 - ・ 上腕部、大腿部、胸部、腹部等に貼付し、3日製剤は3日ごとに、1日製剤は1日ごとに貼り替える。
 - ・ 貼付に際しては十分に圧着されていない場合、剥離などにより鎮痛効果が減弱することがあるので、貼付時には十分に圧着を行う。
 - ・ 初回の貼付の用量は、本剤の使用前に使用していたオピオイド鎮痛薬の用量を考慮する。
 - ・ 貼付部位に関して、加温、圧迫及び同一部位への繰り返し貼付は避けるよう注意する。
- 持続皮下注射または持続静注射投与
- ・ がん疼痛に対して投与する場合は、フェンタニル注0.1～0.3mg/日から開始する。
 - ・ 持続投与中に痛みが増強したときに患者自身でレスキュー薬投与ができるPCAポンプを用いることもできる。
 - ・ レスキュー薬としては、持続静注・持続皮下注入の1/24から1/12量の早送りする。
- 舌下錠投与
- ・ 100 μ gから開始し適宜調節する。
 - ・ 初回投与量は100 μ gとし、効果がなければ症状に応じて1回100 μ g→200 μ g→300 μ g→400 μ gと調節し、2回続けて効果が得られた用量を至適用量とする。
 - ・ 1回用量の上限はフェンタニルとして800 μ gとする。
 - ・ 投与間隔は2時間以上あけ、1日投与回数は4回までと

する。

- バッカル錠投与
 - ・ 50 μ g または 100 μ g から開始し適宜調節する。
 - ・ 上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。
 - ・ 症状に応じてフェンタニルとして 1 回 50 μ g \rightarrow 100 μ g \rightarrow 200 μ g \rightarrow 300 μ g \rightarrow 400 μ g \rightarrow 600 μ g \rightarrow 800 μ g の順に 1 段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。
 - ・ 1 回用量の上限はフェンタニルとして 800 μ g とする。
 - ・ 投与間隔は 4 時間以上あけ、1 日投与回数は 4 回までとする。

(6) タペンタドール

タペンタドールは肝臓でグルクロン酸抱合代謝されるので相互作用が少ない。 μ 受容体への直接作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用の 2 つの作用を有する。

■タペンタドール製剤

- 経口徐放剤のみで、25mg、50mg、100mg の規格がある。
- タペンタドール徐放錠は乱用防止等を目的として、改変防止製剤 (TRF: Tamper Resistant Formulation) となっており、非常に硬く、機械的 (砕く、すりつぶす) 及び化学的 (水やその他の溶媒で溶かす) 改ざんすることができない製剤設計がなされている。

■使用方法例

- 経口投与
 - ・ オピオイドナীবな患者では、25mg/ 回を 1 日 2 回よ

り開始する。

- ・ オピオイドナীবな患者では、25mgの初回投与後1～2時間程度で効果を自覚し、3～6時間程度で効果は最大となる。
- ・ 経口タペンタドール 100mg/日 ≒ 経口モルヒネ 30mg/日 ≒ 経口オキシコドン 20mg/日 ≒ フェンタニル貼付剤 0.3mg/日
- ・ 前治療薬がモルヒネ徐放錠であれば、タペンタドールは3～4倍量、オキシコドン徐放性製剤であれば5倍量がタペンタドールと等量である。

■投与時の注意

- ・ 徐放性製剤しかないため、疼痛増強時のレスキュー薬としてはほかのオピオイド鎮痛薬の速放製剤を使用する。
- ・ タペンタドール徐放錠の服用に際しては、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解してはならない。
- ・ 三環系抗うつ剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）はセロトニン作用を増強するので注意する。

（7）メサドン

メサドンは肝臓でCYP3A4によって脱メチル化により代謝される。

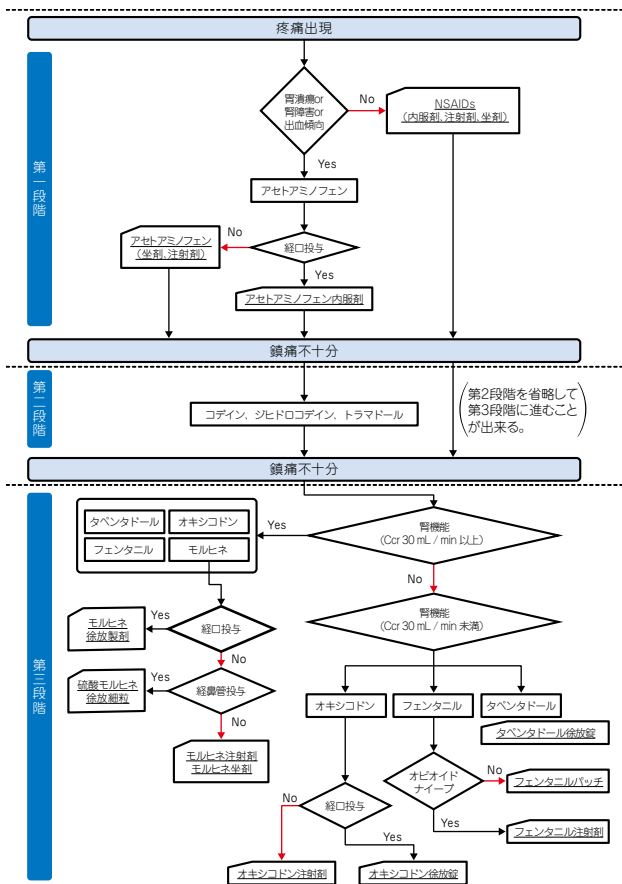
メサドンは合成オピオイドで、NMDA受容体拮抗薬としての作用と、シナプス前のセロトニン再取り込み阻害作用があり神経障害性を伴う難治性がん疼痛にのみ使用する。

■使用方法例

- 経口投与
 - ・ 1回5～15mg、1日3回
 - ・ 他の強オピオイドから切り替えて使用する場合、
 - 経口モルヒネ 60～160mg/日→メサドン 15mg/日
 - 経口モルヒネ 161～390mg/日→メサドン 30mg/日
 - 経口モルヒネ 391mg～/日→メサドン 45mg/日
 - ・ 経口モルヒネ 60mg/日未満のオピオイドからメサドンへの切り替えは推奨されない。
 - ・ オピオイドナীবな患者には使用せず、他の強オピオイドからのオピオイドスイッチング時のみ適応。
 - ・ 血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要するため、投与後7日間は増量しない。

■投与時の注意

- ・ メサドン処方医は全例調査を行うと同時に、メサドンを使用するためには処方医師登録のためのe-ラーニングを受講し、理解度確認試験に合格しなければならない。
- ・ メサドンを扱うためには流通も規制があり、病院、保険薬局ともにメサドン錠調剤責任薬剤師を配置し、処方した医師が登録医師、当該医療機関の確認をし、調剤しなければならない。
- ・ メサドンは消失半減期が30～40時間と長いため投与後徐々に血中濃度は上昇し、定常状態になるまで7日間程度を要する。
- ・ QT延長の増大を引き起こすTorsades de pointes（トルサード・ド・ポアント）症候群の報告がある。



※上図で鎮痛が不十分な場合には、メサドンの投与を検討する。

図3-2 オピオイド鎮痛薬による疼痛治療の考え方

表3-1 医療用麻薬一覧

| 分類 | 製品 | 組成 | 製剤 | 投与経路 | 最高血中濃度到達時間 | 半減期 | 作用持続時間 |
|------|--|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|---|--------|
| モルヒネ | オパゾ [®] 内服液5mg | 1包2.5mL中モルヒネ塩酸塩5mg | 錠剤 | 経口 | 0.5±0.2時間 | 2.9±1.1時間 | — |
| | オパゾ [®] 内服液10mg | 1包5mL中モルヒネ塩酸塩10mg | 液剤 | 経口 | 0.5±0.2時間 | 2.9±1.1時間 | — |
| | カディア [®] カプセル | 1カプセル中モルヒネ硫酸塩(20mg, 30mg, 60mg) | カプセル剤 | 経口 | 7.3±0.8時間 (反復投与) | 9.2±0.9時間 (反復投与) | — |
| | ハシブ [®] カプセル | 1カプセル中モルヒネ硫酸塩(30mg, 60mg, 120mg) | カプセル剤 | 経口 | 0.9時間 | 13.5時間 | 24時間 |
| | ヒーガード [®] 錠 | 1錠中モルヒネ硫酸塩(20mg, 30mg, 60mg, 120mg) | 錠剤 | 経口 | 4.42±1.75時間 | 27.5±11.4時間 | — |
| | モルヒネ塩酸塩錠 | 原末 | 散剤(5g) | 経口 | 30~90分 | 1.9時間 | — |
| | モルヒネ塩酸塩錠 | 1錠中モルヒネ硫酸塩10mg | 錠剤 | 経口 | 1.3±0.3時間 | 2.1±0.3時間 | — |
| | モルバス [®] 細粒2% | 1包0.5g中モルヒネ硫酸塩10mg | 細粒 | 経口 | 2.40±1.52時間 | 8.70±5.10時間 | — |
| | モルバス [®] 細粒6% | 1包0.5g中モルヒネ硫酸塩30mg | 細粒 | 経口 | 2.75±1.50時間 | 6.92±2.22時間 | — |
| | MSコンチン [®] 錠 | 1錠中モルヒネ硫酸塩(10mg, 30mg, 60mg) | 錠剤 | 経口 | 2.7±0.8時間 | 2.58±0.85時間 | — |
| | MSソアイスロン [®] カプセル | 1カプセル中モルヒネ硫酸塩(10mg, 30mg, 60mg) | カプセル剤 | 経口 | 1.89±1.32時間 | 2時間 | — |
| | アンバック [®] 坐剤 | 1個中モルヒネ硫酸塩(10mg, 20mg, 30mg) | 坐剤 | 直腸内 | 1.5±0.66時間(30mg) | 4.47±0.78時間(20mg) | — |
| | モルヒネ塩酸塩注射液10mg アンバック [®] 注10mg | 1mL中モルヒネ塩酸塩10mg | 注射液 (アンブール(1mL)) | 皮下、 静脈内、 硬膜外、 <も膜下 | 0.2~0.3時間 (皮下) | 0.8~2.2時間 (皮下注) 1.7~3.5時間 (静注) | — |
| | モルヒネ塩酸塩注射液50mg アンバック [®] 注50mg | 5mL中モルヒネ塩酸塩50mg | 注射液 (アンブール(5mL)) | 皮下、 静脈内、 硬膜外、 <も膜下 | 0.2~0.3時間 (皮下) | 0.8~2.2時間 (皮下注) 1.7~3.5時間 (静注) | — |
| | モルヒネ塩酸塩注射液200mg アンバック [®] 注200mg | 5mL中モルヒネ塩酸塩200mg | 注射液 (アンブール(5mL)) | 皮下、 静脈内 | 0.2~0.3時間 (皮下) | 0.8~2.2時間 (皮下注) 1.7~3.5時間 (静注) | — |

| 分類 | 製品 | 組成 | 製剤 | 投与経路 | 最高血中濃度到達時間 | 半減期 | 作用持続時間 | |
|--|--|---|--|------------|---------------------|---------------------|-------------|---|
| モルヒネ | フレバノン®注50mg シリンジ | 5mL中モルヒネ塩酸塩50mg | 注射剤(シリンジ) | 静注、 皮下注 | — | — | — | |
| | フレバノン®注100mg シリンジ | 10mL中モルヒネ塩酸塩100mg | 注射剤(シリンジ) | 静注、 皮下注 | — | — | — | |
| オキシコドン | モヒア®注射液 | 1mL中モルヒネ塩酸塩10mg、 アトロピン硫酸塩0.3mg | 注射剤 (アンプアル(1mL)) | 皮下注 | — | — | — | |
| | オキシコドン [®] 錠 | 1錠中オキシコドン塩酸塩 (無水物として) (5mg、10mg、20mg、40mg) | 錠剤 | 経口 | 2.5±1.4時間 | 5.7±1.1時間 | — | |
| | オキシコドン徐放カプセル | 1カプセル中オキシコドン塩酸塩 (無水物として) (5mg、10mg、20mg、40mg) | カプセル | 経口 | 2.7±1.6時間 (40mg) | 6.1±1.5時間 (40mg) | — | |
| | オキノーム [®] 散 | 1包中オキシコドン塩酸塩 (無水物として) (2.5mg、5mg、10mg、20mg) | 散剤 (0.5g、1g) | 経口 | 1.9±1.4時間 | 6.0±3.9時間 | — | |
| | オキファスト [®] 注10mg | 1mL中オキシコドン塩酸塩 (無水物として)10mg | 注射剤 (アンプアル(1mL)) | 静脈内、 皮下 | — | — | — | |
| | オキファスト [®] 注50mg | 5mL中オキシコドン塩酸塩 (無水物として)50mg | 注射剤 (アンプアル(5mL)) | 静脈内、 皮下 | — | — | — | |
| | ハビナール [®] 注 | 1mL中オキシコドン塩酸塩8mg、 ヒドロコタルニン塩酸塩2mg | 注射剤 (アンプアル(1mL)) | 皮下注 | — | — | — | |
| | ヒコア®注射液 | 1mL中オキシコドン塩酸塩8mg、 ヒドロコタルニン塩酸塩2mg、 アトロピン硫酸塩0.3mg | 注射剤 (アンプアル(1mL)) | 皮下注 | — | — | — | |
| | フェンタニル | デュロテップ [®] MT/βγチ フェンタニル3日用テープ | 1枚中フェンタニル(2.1mg、 4.2mg、8.4mg、12.6mg、 16.8mg) | 貼付剤 | 経皮 | 30～36時間 | 17時間 | — |
| | | フェンタニルテープ | 1枚中フェンタニルクエン酸塩 (1mg、2mg、4mg、6mg、8mg) | 貼付剤 | 経皮 | 20.1±6.1時間 | 27.1±14.1時間 | — |
| ワンデューロ [®] パッチ フェンタニル1日用テープ | | 1枚中フェンタニル(0.84mg、 1.7mg、3.4mg、5.1mg、6.7mg) | 貼付剤 | 経皮 | 8～26時間 | 21.5±5.9時間 | — | |
| アルチバ [®] 静注用2mg レミフェンタニル静注用2mg | | 1mL中レミフェンタニルとして 1mg | 注射剤 (バイアル(2mL)) | 静脈内 | 投与終了直後 | 3～10分 | — | |
| | アルチバ [®] 静注用5mg レミフェンタニル静注用5mg | 1mL中レミフェンタニルとして 1mg | 注射剤 (バイアル(5mL)) | 静脈内 | 投与終了直後 | 3～10分 | — | |

| 分類 | 製品 | 組成 | 製剤 | 投与経路 | 最高血中濃度到達時間 | 半減期 | 作用持続時間 |
|--------|-----------------|---|---------------------|-----------------------------|--|--|--------|
| フェンタニル | タラモナール® 静注 | 1mL中フェンタニルクエン酸塩0.0785mg、トロパイドール2.5mg | 注射剤 (アンプル(2mL)) | 静注 | — | — | — |
| | フェンタニル注射液0.1mg | 2mL中フェンタニルとして0.1mg | 注射剤 (アンプル(2mL)) | 静脈内、硬膜外、 くも膜下 | 投与終了直後 (静脈内) 10～30分後 (硬膜外) (硬膜外) | 8.6±3.3時間 (静脈内)24時間 間持続投与) 8.9±4.1時間 (硬膜外)24時間 間持続投与) | — |
| | フェンタニル注射液0.25mg | 5mL中フェンタニルとして0.25mg | 注射剤 (アンプル(5mL)) | 静脈内、硬膜外、 くも膜下 | 投与終了直後 (静脈内) 10～30分後 (硬膜外) | 8.6±3.3時間 (静脈内)24時間 間持続投与) 8.9±4.1時間 (硬膜外)24時間 間持続投与) | — |
| | フェンタニル注射液0.5mg | 10mL中フェンタニルとして0.5mg | 注射剤 (アンプル(10mL)) | 静脈内、硬膜外、 くも膜下 | 投与終了直後 (静脈内) 10～30分後 (硬膜外) | 8.6±3.3時間 (静脈内)24時間 間持続投与) 8.9±4.1時間 (硬膜外)24時間 間持続投与) | — |
| | イーフェンバカル錠® | 1錠中フェンタニル(50μg、100μg、200μg、400μg、600μg、800μg) | 錠剤 (口腔粘膜吸収剤) | バツカル部位 (上顎臼歯の 歯茎と歯の間) | ※別表参照 | ※別表参照 | — |
| コデイン | アプストラル舌下錠® | 1錠中フェンタニル(100μg、200μg、400μg) | 錠剤 (口腔粘膜吸収剤) | 舌下 | 0.50時間 (800μg) | 10.1±3.4時間 (800μg) | — |
| | コデインリン酸塩10% | 1g中コデインリン酸塩100mg | 散剤(5g、25g) | 経口 | 1.2±0.6時間 | 3.6±0.15時間 | — |
| | コデインリン酸塩錠 | 1錠中コデインリン酸塩20mg | 散剤(50g、100g) | 経口 | — | — | — |
| | シヒドコデインリン酸塩 | 1錠中コデインリン酸塩20mg | 散剤(5g) | 経口 | — | — | — |
| | シヒドコデインリン酸塩散10% | 1g中シヒドコデインリン酸塩100mg | 散剤(50g) | 経口 | 1.60±0.12時間 | 3.68時間 | — |
| あへん | アヘン散 | 1g中アヘン末0.1g | 散剤(25g) | 経口 | — | — | — |
| | アヘンチンキ | 1mL中アヘン末0.1g (モルヒネ1w/v%) | チンキ剤(25mL) | 経口 | — | — | — |
| | アヘン末 | 原末 | 散剤(5g) | 経口 | — | — | — |

| 分類 | 製品 | 組成 | 製剤 | 投与経路 | 最高血中濃度到達時間 | 半減期 | 作用持続時間 |
|--------------|-------------------------|--|---------------------|----------------------|------------------------------------|--|--------|
| あへん | トール散 | 1g中アヘン末0.1g、 トコノ末0.1g | 散剤(25g) | 経口 | — | — | — |
| | バンオピン® | アヘンアルカロイド塩酸塩 | 散剤(5g) | 経口 | — | — | — |
| | オピオイド注射液 バンオピン®注 | 1mL中アヘンアルカロイド 塩酸塩20mg | 注射液 (アンプル(1mL)) | 皮下注 | — | — | — |
| | オピオイド注射液 バンア®注 | 1mL中アヘンアルカロイド塩酸 塩20mg、アトロピン硫酸塩 0.3mg | 注射液 (アンプル(1mL)) | 皮下注 | — | — | — |
| | 弱オピオイド注射液 弱バンスコ®注 | 1mL中アヘンアルカロイド 塩酸塩20mg、スコボラミン 臭化水素酸塩0.3mg | 注射液 (アンプル(1mL)) | 皮下注 | — | — | — |
| | オピオイド注射液 バンスコ®注 | 1mL中アヘンアルカロイド 塩酸塩40mg、スコボラミン 臭化水素酸塩0.6mg | 注射液 (アンプル(1mL)) | 皮下注 | — | — | — |
| コカイン | コカイン塩酸塩 | 原末 | 散剤(5g) | 経粘膜鼻腔 内、点眼、外 用 | 41.2±11.3分 ~90.7±15.0 分(鼻腔内) | 65.0±9.4時間 ~68.3±14.9 時間(鼻腔内) | — |
| ケタミン | ケタラール®静注用50mg | 5mL中ケタミンとして50mg | 注射液 (アンプル(5mL)) | 静脈内 | — | 4時間 | — |
| | ケタラール®静注用200mg | 20mL中ケタミンとして200mg | 注射液 (バイアル(20mL)) | 静脈内 | — | 4時間 | — |
| | ケタラール®筋注用500mg | 10mL中ケタミンとして500mg | 注射液 (バイアル(10mL)) | 筋肉内 | 約20分 | — | — |
| オキシメタ ノール | メテパニール錠 | 1錠中オキシメタノール2mg | 錠剤 | 経口 | — | — | — |
| | ベチジン塩酸塩 | 原末 | 散剤(1g) | 経口 | — | — | — |
| ベチジン | ベチジン塩酸塩注射液 オピスタン®注射液 | 1mL中ベチジン塩酸塩 (35mg、50mg) | 注射液 (アンプル(1mL)) | 静注、皮下注、 筋注 | 1分(静注) 60分(筋注) | 3.93±0.33時 間 (静注) 3.25±0.71時 間 (筋注) | — |
| | 弱ベチロルファン®注射液 | 1mL中ベチジン塩酸塩35mg、 レバロルファン0.4375mg | 注射液 (アンプル(1mL)) | 静注、皮下注、 筋注 | — | — | — |

| 分類 | 製品 | 組成 | 製剤 | 投与経路 | 最高血中濃度到達時間 | 半減期 | 作用持続時間 |
|--------|------------|------------------------------------|--------------------|---------------|-------------------|----------------------|--------|
| ベチジン | ベチロルフアン注射液 | 1mL中ベチジン塩酸塩50mg、 シハロルフアン0.625mg | 注射剤 (アンプル(1mL)) | 静注,皮下注, 筋注 | — | — | — |
| タベンタール | タベンタ錠® | 1錠中タベンタール (25mg, 50mg, 100mg) | 錠剤 | 経口 | 5.0時間 (200mg) | 4.7±0.7時間 (200mg) | — |
| メサドン | メサペイン錠® | 1錠中メサドン塩酸塩 (5mg, 10mg) | 錠剤 | 経口 | 3.3±2.4 (10mg) | 38.3±4.9 (10mg) | — |

表3-1 別表

| イーフエンバツカル錠 | 血中最高濃度到達時間 【中央値(最低値-最高値)】 | 半減期 |
|--------------------|------------------------------|----------------|
| 30分で嚥下した場合(800μg) | 0.670(0.330-3.000) | 10.487±5.193時間 |
| 嚥下しなかった場合(800μg) | 1.5(0.50-3.00) | 10.06±2.954時間 |
| がん性突出痛患者の場合(400μg) | 1.50(0.5-2) | 5.25±1.87時間 |

- ・製品：商品名等を記載
 - ・組成：規格・含量等を記載
 - ・製剤：包装単位等を記載
- (各製品インタビューフォーム 参照)

3) オピオイド鎮痛薬の投与経路（製剤）の選択と変更

経口投与は最も簡便で患者が自己管理を行いやすい方法であり、オピオイド鎮痛薬の投与経路としては第一選択となる。しかし、経口投与が困難な場合には個々の患者にあった投与経路や製剤を選択する。

(1) 投与経路（製剤）の選択

■経口剤

- 経口投与での製剤には、錠剤（速放製剤、徐放製剤）、散剤、液剤（内服液）があり、患者の状況、薬剤を服用するうえでの利便性などを考慮して選択する。
- 悪心が強い時や消化管障害などで薬物の吸収に問題があると考えられる場合は経口投与以外の経路を考慮する。

■貼付剤

- フェンタニルの貼付剤は経皮的に吸収されて全身作用を示す製剤である。
- 貼付剤は適切に貼付されていないと期待した薬効が得られない場合がある。
- 貼付剤は、一般的に速効性は期待できない。
- 貼付剤を剥離した後も薬効がしばらく持続する。

■口腔粘膜吸収製剤（フェンタニル）

- 口腔粘膜から吸収されて全身作用を示す製剤で、バツカル錠と舌下錠がある。

- 突出痛に対するレスキュー薬として用いられる。
- 経口剤に比べ効果が速やかに発現するが、効果持続時間が短い。
- バッカル錠はモルヒネ経口換算 30mg / 日以上、舌下錠はモルヒネ経口換算 60mg / 日以上使用している患者にのみ使用できる。
- 1日4回4時間以上あけることとなっている（舌下錠のみ2時間以上あける）が、効果がなければ同量を30分後に追加投与できる。
- 発現から最大になるまでの時間が短い突出痛に対して良い適応を示すほか、経口投与し難い患者の場合にも使用することができる。

■ 坐 剤

- 坐剤にはモルヒネ製剤がある。
- 坐剤は直腸内への投与により薬物が直腸から吸収されて全身作用を示す。
- 坐剤は患者自身で投与することが困難な場合や頻回の直腸内投与は直腸粘膜に損傷を与えることがあることに注意する。（通常、経口投与が適さない場合に選択される。）

■ 注射剤

- 可能な限り持続皮下投与を選択する。（敢えて静脈路を確保する必要はない。）
- 持続皮下投与では医師等の指導により患者やその家族での抜針や注射針の刺入が可能であり、在宅においても使用できるものもある。

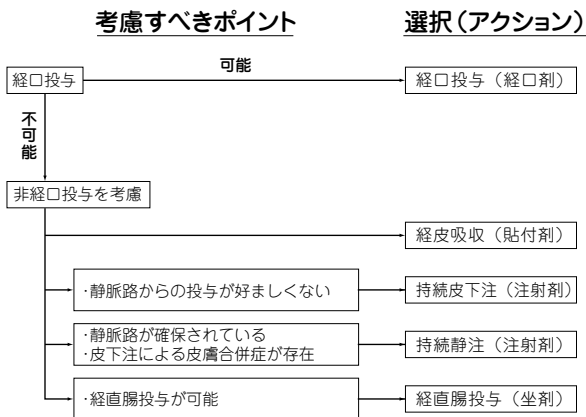
- 筋肉内投与は継続的な投与に適さない。
- 単回投与において同じ投与量であっても、皮下投与（皮下注）、静脈内投与（静注）、筋肉内投与（筋注）では、薬効の発現までの時間と持続時間が違うことに注意する。（一般的には、薬効の発現は、静注、筋注、皮下注の順で速く、持続時間は、皮下注、筋注、静注の順で長い。）
- 持続皮下投与では、通常、同一部位からは1日20mL程度が限度であることに留意する。

（2）投与経路（製剤）の変更

投与経路の変更は、患者の服用における負担の軽減、鎮痛効果の維持や改善などの場合に行われる。

■変更時に留意すること

- 変更前の鎮痛薬の最終投与時刻から効果が切れる時間、変更後の鎮痛薬の投与時刻から効果が発現する時間を考慮する。（変更前の鎮痛薬の薬効が切れる時間に薬効が得られるよう開始する。）
- 変更前後は鎮痛効果が不安定になりやすいことに留意する。



※ 筋肉内投与(注射剤)は、継続的な投与に適さない。

※ レスキュー薬は、適切な投与経路を選択する。発現から最大になるまで時間の短い突発痛に対しては、静脈内・皮下投与・口腔粘膜吸収剤を検討する。ただし、口腔粘膜吸収剤は突発痛治療の専門薬であるため、使用中は常に持続痛のマネジメントを心がける。

図3-3 投与経路(製剤)の選択の考え方

表3-2 オピオイド鎮痛薬の投与経路(製剤)の変更例

| 先行(薬) | 変更(薬) | 変更方法 |
|---|--|---------------------------------|
| モルヒネ12時間徐放製剤 オキシコドン徐放製剤(経口) タベンタドール12時間徐放製剤 | モルヒネ24時間徐放製剤(経口) オキシコドン徐放製剤(経口) モルヒネ坐剤 モルヒネ持続皮下注・静注 | 先行薬の最終投与の12時間後を目安に変更の薬を開始する |
| | フェンタニル貼付剤 | 先行薬と同時に貼付し、次回より変更薬のみ |
| モルヒネ24時間徐放製剤(経口) | モルヒネ12時間徐放製剤(経口) オキシコドン徐放製剤(経口) モルヒネ坐剤 モルヒネ持続皮下注・静注 | 先行薬の最終投与の24時間後を目安に変更の薬を開始する |
| | フェンタニル貼付剤 | 先行薬の最終投与の12時間後を目安に貼付し、次回より変更薬のみ |
| モルヒネ坐剤 | モルヒネ12時間徐放製剤(経口) モルヒネ24時間徐放製剤(経口) オキシコドン徐放製剤(経口) モルヒネ持続皮下注・静注 | 先行薬の最終投与の8時間後を目安に変更の薬を開始する |
| | フェンタニル貼付剤 | 先行薬の最終投与と同時に貼付し、次回より先行薬のみ |
| モルヒネ持続皮下注・静注 | モルヒネ12時間徐放製剤(経口) モルヒネ24時間徐放製剤(経口) オキシコドン徐放製剤(経口) モルヒネ坐剤 | 変更薬の開始2時間後を目安に先行薬の減量～中止 |
| | フェンタニル貼付剤 | 貼付6～12時間後を目安に先行薬の減量～中止 |
| フェンタニル貼付剤 | モルヒネ12時間徐放製剤(経口) | 先行薬(貼付)を剥がして12時間後を目安に変更薬開始 |
| | モルヒネ24時間徐放製剤(経口) | 先行薬(貼付)を剥がすと同時に変更薬を開始する |
| | オキシコドン徐放製剤(経口) モルヒネ坐剤 モルヒネ持続皮下注・静注 | 先行薬を剥がして12時間後を目安に変更薬開始 |

4) 痛みのパターンと医療用麻薬の使い方

痛みのパターンには持続痛と突出痛があり、下記のように定義される¹⁾。

持続痛：「24 時間のうち 12 時間以上経験される平均的な痛み」として患者によって表現される痛み。

突出痛：持続痛の有無や程度、鎮痛薬使用の有無に関わらず発生する一過性の痛み、または痛みの増強。

がんの痛みはこの両者が混在するものが多い。痛みの治療においては図 3-4 のアルゴリズムに従い、持続痛を十分コントロールした後に、突出痛の残存があれば対処する。

(1) 持続痛の治療

- 痛みの程度・性質を評価し、医療用麻薬の適応を判断する。
- 適応がある場合、定時鎮痛薬として徐放性製剤を開始する。徐放性製剤の鎮痛効果が不十分な場合に備えて速放性製剤をレスキュー薬として準備する。
- レスキュー薬は痛みの状況に応じて徐放性製剤と同時に内服することもできる。
- レスキュー薬には、定時に用いている徐放性製剤と同じ成分のものを用いる。(フェンタニル貼付剤の場合は速放性のモルヒネまたはオキシコドン製剤を用いる。)
- レスキュー薬 1 回量は徐放性製剤 1 日量 (内服量に換算) の 1 / 6 を目安に設定する (表 3-3 参照)。
- 内服速放性製剤は投与後 30 分～1 時間後に効果が最大と

なるので、内服1時間後には効果を確認する。

- 持続痛が残存している場合はレスキュー薬使用量を前日徐放性製剤内服量に上乘せする、または前日徐放性製剤量を20～50%増量する。徐放性製剤を増量した場合、レスキュー薬1回量も表3-3に従って増量する。
- 持続痛がなく、突出痛が1日2、3回以下となるまで徐放性製剤を増量する（タイトレーション）。

（2）突出痛の治療

- がん患者の約70%にみられ、進行がんで発生頻度が高くなる。
- 治療に当たっては持続痛が十分にコントロールされていることを確認する。
- 突出痛の種類と原因を評価し、原因へのアプローチと突出痛へのアプローチを行う。
- 持続痛治療に用いたレスキュー薬を使用するが、効果が十分でなく、副作用がなければ1回量を増量する。突出痛治療に有効なレスキュー薬1回量と徐放性製剤内服量の間には相関がない²⁾。レスキュー薬を増量しても効果が不十分、または副作用が問題となる場合には、フェンタニル口腔粘膜吸収剤の導入を検討する。
- 突出痛の種類に応じた対処を行う。
突出痛には①予測できる突出痛、②予測できない突出痛、③定時鎮痛薬の切れ目の痛み、がある。

① 予測できる突出痛

歩行、立位、座位（体性痛）、排尿、排便、嚥下時（内臓痛）、姿勢の変化による神経の圧迫（神経障害性疼痛）に随判して発生する。

対処例）体動時痛では、痛みのでにくい動き方の指導、補装具の使用、環境調整を検討する。予防的なレスキュー薬の使用を考慮する。

② 予測できない突出痛

誘因のあるもの（咳嗽、消化管の蠕動痛や疝痛、膀胱の攣縮、ミオクローヌス^注）など）と誘因のないもの（突発痛：原因がわからない）がある。できるだけ速やかにレスキュー薬を投与できるように、入院中であってもレスキュー薬の患者自己管理を行う。

注）本人の意思によらず筋肉が痙攣する状態。その発現に規則性はない。

対処例）誘因がある場合には、誘因に対する対処を行う。誘因がないものは、鎮痛補助薬の使用を検討する。

③ 定時鎮痛薬の切れ目の痛み

定時オピオイド鎮痛薬の服用前に出現する痛みに対しては、レスキュー薬投与に加えて定時鎮痛薬の増量や投与間隔の短縮を検討する。

対処例）徐放性製剤投与量の妥当性を再評価する。

- 医療用麻薬以外にも痛みの原因、種類に応じて非オピオイド、鎮痛補助薬、鎮痛補助療法、体位の工夫などのケアを併用する。

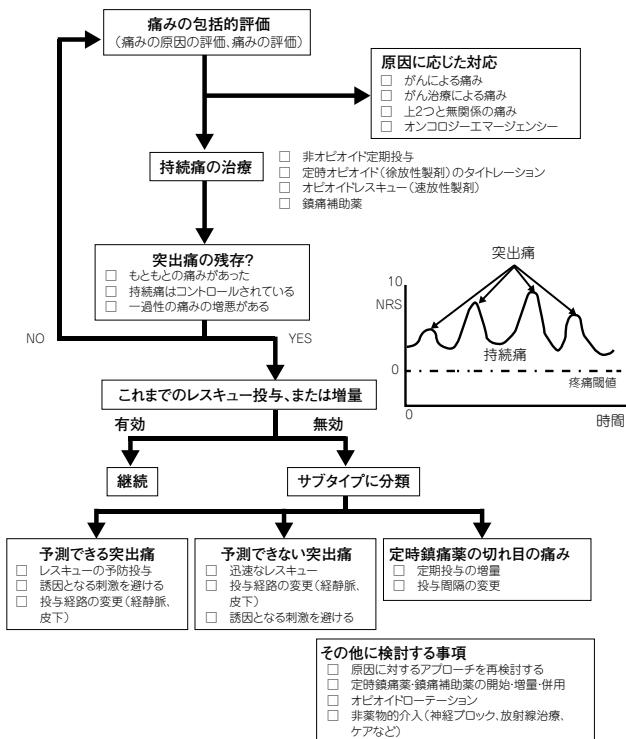


図3-4 痛みのパターンを念頭においた治療アルゴリズム

表3-3 徐放性製剤タイトレーション時の徐放性製剤1日用量と
レスキュー薬1回量の関係

| | | | | | | | | | |
|---------|-------------------------------|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|
| 定期オピオイド | モルヒネ経口(mg/日) | / | 20 | 30 | 40 | / | 60 | 90 | 120 |
| | オキシコドン経口(mg/日) | 10 | 15 | 20 | / | 30 | 40 | 60 | 80 |
| | フェンタニル貼付剤の フェンタニル放出量(mg/日) | / | / | 0.3 | / | / | 0.6 | 0.9 | 1.2 |
| レスキュー | モルヒネ経口(mg/回) | / | 5 | 5 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 |
| | モルヒネ坐薬(mg/回) | / | 5 | 5 | 5 | 5 | 10 | 10 | 20 |
| | オキシコドン経口(mg/回) | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 5 | 5 | 10 | 15 | 20 |

■レスキュー薬の説明例

- ① 痛くなったら、まず1回分を服用するように説明し、「服用して1時間様子をみても効果が感じられなかったら、同じ量をもう1回服用してください」と説明する。(患者個々により異なることに注意)
- ② 「繰り返し服用しても効かなくなることはない」旨を説明する。
- ③ 「痛みを我慢することが害であり、服用すれば痛みが取れる」旨を十分説明する。

<引用文献>

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編集：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版、金原出版（株）、2010 年
- 2) Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 13: 331-338, 2009

5) オピオイドの鎮痛効果の判定

○ 疼痛強度

NRS や VRS などでのスケールで治療前後の疼痛強度を評価することで、鎮痛効果を評価することができる。

- * NRS：痛みを0から10の11段階に分け、痛みが全くないものを0、想像しうる（イメージできる）最悪の痛みを10として、痛みの強さを数字で回答させる
- * VRS：痛みの強さを表す言葉を順に並べて、現在の痛みを表している言葉を選んでもらう（例：痛みがない、少し痛い、痛い、かなり痛い、耐えられないくらい痛い）

○ 生活への痛みの影響

「痛みで出来ないことや困っていることがないか」、例えば痛みで眠れない、途中で覚醒する、座れない、腕が上がらないなど生活への影響について尋ねる。夜の睡眠の確保、痛みが日常生活の妨げにならないように鎮痛薬の調整を行う。骨転移による動作時の痛みなど、薬剤のみで鎮痛が難しい場合には、薬以外の対処法（リハビリテーション、ケアなど）を検討する。

○ 眠気の評価

眠気が日常生活に影響したり、妨げになっていないか問う。眠気はオピオイドが単独で原因となるとは限らないため、下記の点について総合的に評価する。可能なかぎり日常生活で眠気が支障にならないようにする。

- ・ 会話や食事時の眠気
- ・ 不快な眠気
- ・ 集中力や注意力の低下

- ・ 不安定な病状
- ・ 中枢神経系に作用する薬剤の変更が数日以内
- ・ レスキュー薬使用による強い眠気

6) オピオイドスイッチング

オピオイドスイッチングは、オピオイドの種類を変更することで、副作用の改善や鎮痛効果の増強などを目的に行われる。

- 経口投与の困難などのため投与経路（製剤）の変更を行うことで、オピオイドスイッチングとなることがある。
- オピオイドスイッチングは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドール、メサドンなど中等度から強い痛みを用いられるオピオイドの間で行われる（図3-5参照）。
- ペンタゾシンやブプレノルフィンからモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドールへの変更は、通常可能である。
- モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドール、メサドンからペンタゾシンやブプレノルフィンへの変更は、通常行わない。（鎮痛作用が拮抗される可能性が高い。）
- メサドンへのオピオイドスイッチングは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドールによる効果が十分でない場合に検討される。
- 副作用改善の目的でオピオイドスイッチングを行う場合にはレスキュー薬が副作用の原因となっていないか留意する。

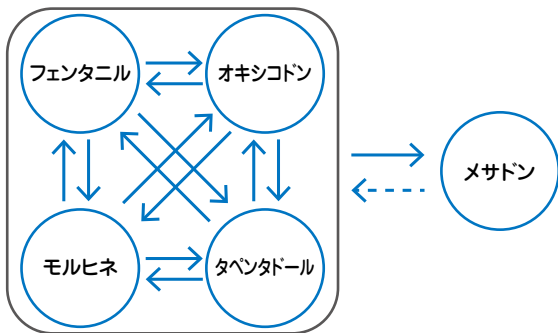


図3-5 オピオイドスイッチング

■ 実際の変更の注意点

オピオイドスイッチングを行う場合には、患者の状態によって薬剤の投与量の設定時に増減を必要とする場合があることに注意する。

※参考：図3-6（1）～（6）オピオイドスイッチング時の開始量の目安（変更前と変更後のオピオイドによって、副作用などの観点から変換後の目安に差がある点に注意する。）

■ 特に注意すべき状況

- 痛みのない状況でオピオイドスイッチングを行う場合の用量設定では、換算比から算出された用量よりも少ない用量（20～30%減）※を考慮する。

※ 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などではさらに減量が必要になる場合がある。

- 痛みがある状況でオピオイドスイッチングを行う場合の開始量は、換算等された用量よりも多い用量を考慮する。
- メサドンからモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドールへのオピオイドスイッチングを行う場合の換算方法は確立されていない。
- 腎機能障害のあるまたはその可能性が疑われる患者に対してモルヒネ製剤に変更する場合は、副作用（傾眠や精神症状、呼吸抑制など）が生じる可能性が高いことに留意する。
（不可欠な場合であって、観察や対応が可能な状況でのみ行うよう考慮する）
- オピオイド鎮痛薬が複数あるいは大量に投与されている状況でのオピオイドスイッチングでは、すべてを一度に変更せず段階的に変更することも考慮する。
- オピオイドスイッチングを行う際、症例によっては鎮痛効果が減少したり、副作用の程度が増強する可能性もあることに常に注意する。
- オピオイドスイッチングの前後では疼痛の状況や副作用について評価を行い、必要に応じてオピオイドの増減や副作用対策などを十分に行う必要がある。

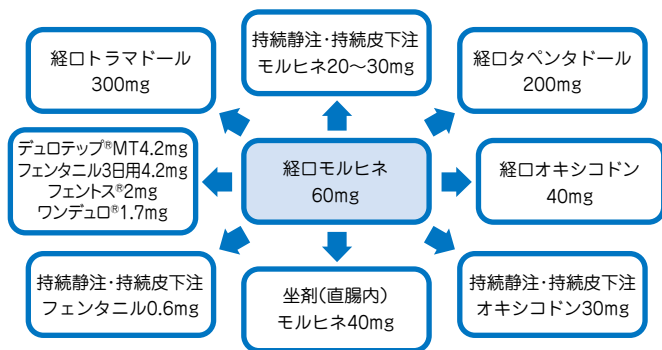


図3-6(1) 経口モルヒネからのオピオイドスイッチング(開始量の目安)

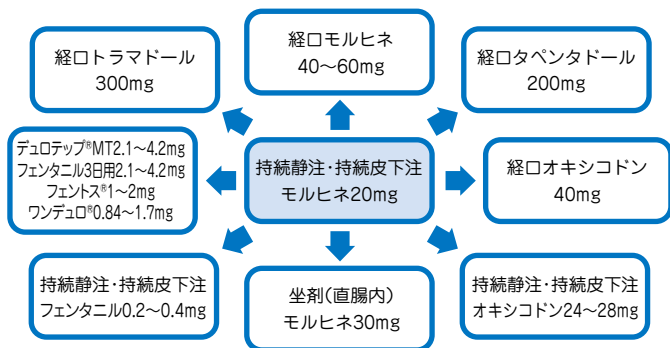


図3-6(2) 持続静注・持続皮下注モルヒネからのオピオイドスイッチング(開始量の目安)

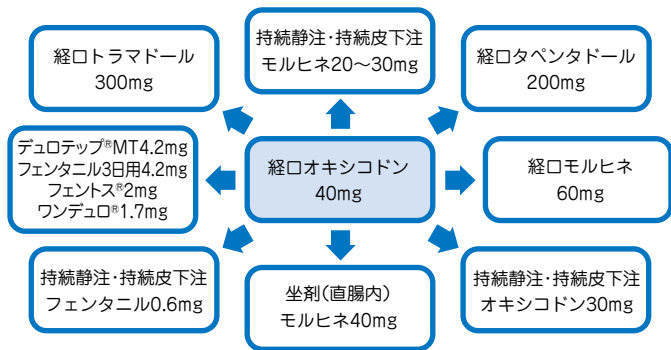


図3-6(3) 経口オキシコドンからのオピオイドスイッチング(開始量の目安)

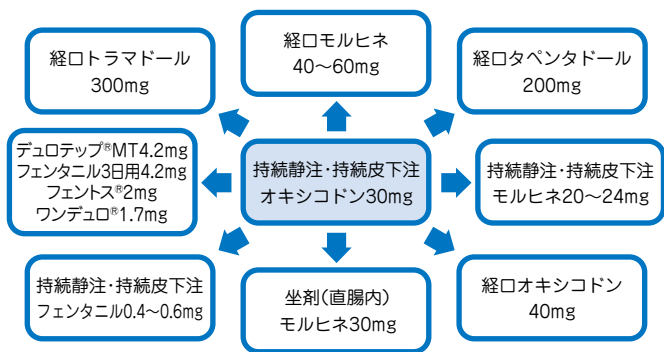


図3-6(4) 持続静注・持続皮下注オキシコドンからのオピオイドスイッチング(開始量の目安)

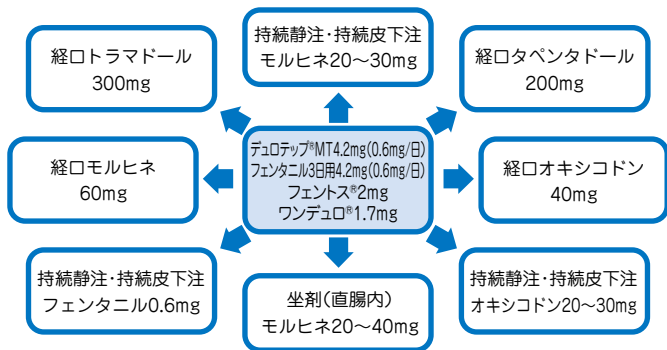


図3-6(5) フェンタニル貼付剤(デュロテップ®MT、フェンタニル3日用、フェントス®、ワンデュロ®)からのオピオイドスイッチング(開始量の目安)

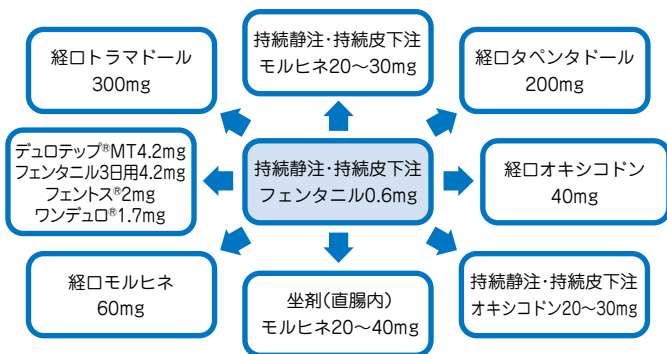


図3-6(6) 持続静注・持続皮下注フェンタニルからのオピオイドスイッチング(開始量の目安)

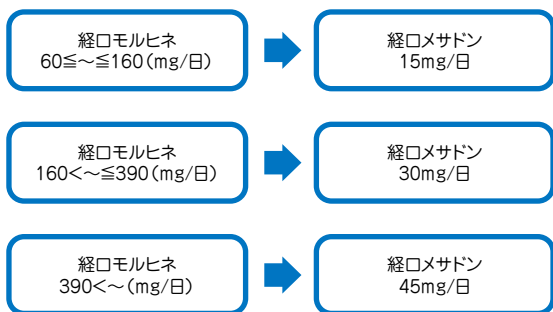


図3-6(7) 経口メサドンへのオピオイドスイッチング(開始量の目安)

7) 副作用と対策

オピオイド鎮痛薬の副作用対策は、疼痛の管理に極めて重要なものであり、副作用対策が十分でなければ、患者のQOLを低下させる結果となることに留意する。

オピオイド鎮痛薬の投与開始時から対策を要する主な副作用としては悪心と便秘がある。副作用のためにオピオイド鎮痛薬の継続投与が困難になり得ることや、副作用対策のために用いられる薬剤の副作用が生じる可能性があることにも留意する。

(1) 悪心・嘔吐

- オピオイド鎮痛薬の投与開始時には悪心の対策に留意する。

- 振り向いたり、起きあがるなど頭が動くことで生じる悪心や、めまいを伴う悪心の場合には抗ヒスタミン薬の投与を考慮する。

■モルヒネによる悪心・嘔吐の治療薬例

① 抗ドパミン薬*

プロクロルペラジン、メトクロプラミド、ドンペリドン、オランザピン、ペロスピロンなど

※ 錐体外路症状に注意すること。錐体外路症状には、アカシジアとパーキンソニズムがある。

アカシジアは、じっとしてられない、下肢がムズムズする、落ち着かない、不眠などで疑う。

パーキンソニズムは、アキネジア（動作緩慢、歩行障害、仮面様顔貌、嚙下障害）、筋固縮などで疑う。

いずれの症状も薬剤の投与開始直後も含め、数か月以降であっても急速に出現しうる症状である。

プロクロルペラジン、オランザピン、ペロスピロンは中枢性に作用し、メトクロプラミドやドンペリドンは主に末梢性に作用し制吐作用を発揮するが、いずれも錐体外路症状を生じる可能性がある。

② 抗ヒスタミン薬

ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン複合剤（トラベルミン[®]など）、クロルフェニラミンなど

③ 緩下剤

酸化マグネシウムなど

(2) 便秘

- オピオイド鎮痛薬の投与開始時には予防的な便秘への対策に留意する。
- モルヒネやオキシドンの投与時は緩下剤の継続的な併用

を考慮する。

- 腹部マッサージや温療法など非薬物療法の併用を考慮する。

■治療薬例

①大腸刺激性下剤

センノシド、ピスコルファートなど

②緩下剤

酸化マグネシウムなど

③経口末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬

ナルデメジントシル酸塩錠

(3) 眠気

- 痛みがなく眠気が極めて強い場合は、オピオイド鎮痛薬の過量投与の可能性を疑い減量を考慮する。
- モルヒネやオキシコドンで眠気が強いと考えられる場合にはフェンタニルへのオピオイドスイッチングを考慮する。
- オピオイド鎮痛薬以外の原因の可能性（高カルシウム、低ナトリウム、貧血、感染症、脳転移など）に注意する。

(4) 呼吸抑制

- オピオイド鎮痛薬を痛みの程度に応じて徐々に増量していくことを考慮する。
- 傾眠がみられる場合は、呼吸抑制の初期症状と考え、オピオイド鎮痛薬の投与量の減量などを考慮する。
- 重篤な呼吸抑制の場合は気道を確保したうえで、必要に応じ

オピオイド拮抗薬（ナロキソン）の投与を考慮する。

- ・ ナロキソンは、通常、1回1/10アンプル程度（0.02mg）を目安として投与する。（呼吸抑制消失の持続時間に注意が必要であり、呼吸数をみながら反復投与を行う。疼痛が出現するまで投与する必要はない。）

（5）せん妄

- せん妄症状を抑制する薬剤にはハロペリドールなどがあるが、オピオイド鎮痛薬の投与開始に伴って生じたと考えられる場合などは、当該オピオイド鎮痛薬の減量・中止あるいはオピオイドスイッチングを考慮する。
- 高カルシウム血症、低ナトリウム血症、貧血、感染症、脳転移などオピオイド鎮痛薬以外の原因がないかを検討し、改善可能な原因への対応を検討する。

（6）排尿困難、尿閉

- 通常、オピオイド鎮痛薬の投与中止を必要とすることはないが、排尿障害は重篤な場合、尿閉に至ることがあることに留意する。

■ 治療薬例

排尿障害時の治療薬

プラゾシン塩酸塩、ベタネコール塩化物など

8) オピオイド鎮痛薬に反応しにくい痛みに対する対応

痛みをコントロールするために理想的な方法で医療用麻薬を投与し、用量の調節をしているにもかかわらず、十分な鎮痛を得ることができない痛み¹⁾が見られることがある。

(1) オピオイドが反応しにくい痛みの診断

- がんの痛みには様々な種類の痛みが混在していることが多く、オピオイド鎮痛薬に反応する痛みと反応しない痛みが混在していることがある。
- 持続痛に対して定時オピオイド鎮痛薬を増量しても痛みの程度には変化がなく、眠気などの副作用が増強する場合、オピオイド鎮痛薬に反応しにくい痛みと考える。
- 持続痛はないが突出痛がある場合で、レスキュー薬1回量の増量の効果がなく、眠気などの中枢神経系の副作用が増強する場合、オピオイド鎮痛薬に反応しにくい痛みと考える。

(2) オピオイド鎮痛薬が反応しにくい痛みの種類と対処

■ 神経障害性疼痛

- 痛みの特徴
 - ・ 末梢及び中枢神経系の病変や疾患に伴って発生する²⁾。
 - ・ 障害神経の支配領域にジリジリ焼けるような持続痛（灼熱痛）や刺すような電撃的な発作痛がみられる。しびれ感、つっぱり感、しめつけ感や電気が走るなどと表現されるこ

ともある。

- ・ 痛み刺激を正常領域よりも強く感じる痛覚過敏や通常は痛みを起こさない触・圧刺激や熱刺激によって痛みが発生するアロディニアなど、刺激によって誘発される痛みを伴うことがある。
 - ・ 痛みのある領域の感覚低下や筋力低下、自律神経系の異常（発汗異常、皮膚色調の変化）を伴うこともある。
- 対処例
- ・ 通常の鎮痛薬に加えて、抗うつ薬や抗けいれん薬などの鎮痛補助薬（鎮痛の効果はないが痛みの要因の改善に用いられる）が用いられることがある。（表 3-4 参照）。

表3-4 神経障害性疼痛に用いる薬剤例

| 薬剤の種類 | 主な副作用 | 注意すべき既往歴 | 開始量 |
|---|--------------------------|------------------------------|--|
| 三環系抗うつ薬 アモキシサピン アミトリプチリン ノルトリプチリン セロトニン・ノルアドレナリン再 取り込み阻害薬(SNRI) デュロキセチン | 眠気、口渇 尿閉 眠気・悪心 | 心疾患、緑内障 自殺リスク うつ状態 | 10～25mg 眠前 20mg |
| 抗けいれん薬 ガバベンチン ブレガバリン | 眠気、眩暈 末梢性浮腫 | 腎機能障害 | 100～300mg 眠前又は1日3回 25～75mg 眠前又は1日2回 |
| カルバマゼピン | 眠気、眩暈 | 不整脈 汎血球減少 血液障害 | 100～200mg 眠前又は1日2回 |
| クロナゼパム | 眠気、眩暈 | 緑内障 | 0.5～1mg |
| 抗不整脈薬 メキシレチン(経口) | 嘔吐 胃部不快 | 刺激伝導障害 | 150mg |
| リドカイン注 | 局麻中毒 | 刺激伝導障害 | 300～500mg |
| NMDA 受容体拮抗薬* ケタミン | 幻覚、眠気 気分不快 | 脳血管障害 | 50～100mg |

※ 太字は一般社団法人日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛ガイドライン改訂版作成ワーキング・グループ・編 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版において第一選択薬として推奨されているもの。

※ NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体の活性化が関与するため、拮抗系薬のケタミンが鎮痛作用をもつと考えられている。

■骨転移に伴う体動時痛

- 痛みの特徴
 - ・ 前立腺がんや乳がん、肺がん、腎がんなど、がんの骨転移に伴って発生する。
 - ・ 骨転移は全く痛みがない場合もあるが、耐えがたい痛みの場合もある。
 - ・ 原因や誘因の特定できる突出痛と原因や誘因の特定できない突出痛が混在することがある。
- 対処例
 - ・ 痛みの軽減と骨格の不安定性を改善することを同時に考慮する。(表 3-5 参照)。
 - ・ 持続痛がある場合には、その消失を目標に定時オピオイド鎮痛薬を増量する。
 - ・ レスキュー薬の適切な投与を行う。
 - ・ NSAIDs やステロイドを用いて炎症を抑える。
 - ・ 放射線治療(外照射やストロンチウム)を行う。
 - ・ 脊椎転移の場合、脊椎固定帯(カラー、コルセット)を使用する。

表3-5 骨転移痛の対処例

| 治療 | 作用 | 効果 |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| NSAIDs | 抗炎症 | — |
| オピオイド* | 脊髄における鎮痛 | — |
| ステロイド* | 抗炎症 | — |
| 放射線 | 抗炎症 | 骨再石灰化促進 |
| ストロンチウム89 | 造骨活性の抑制 | 抗腫瘍、骨再石灰化促進 |
| ビスフォスフォネート ^{*1} | 破骨細胞の抑制 | 骨格不安定性改善 |
| デノスマブ ^{*1} | がん細胞の骨での増殖抑制 | 骨格不安定性改善 |
| 経皮的椎体形成術 | 薬剤 ^{*2} 注入時の熱による感覚神経遮断 | 薬剤 ^{*2} による椎体内固定 |
| コルセット | — | 骨格外固定 |

※1 ビスフォスフォネートやデノスマブでは鎮痛薬のような速効性ではない場合が多い。

※2 PMMA（ポリメチルメタクリレート）骨セメントが使用される。

■筋攣縮に伴う痛み

○ 痛みの特徴

- ・ 筋の収縮に伴って鋭く刺すような痛み。

○ 対処例

- ・ 攣縮を抑えるためにジアゼパムや抗けいれん薬などを使用する。

<引用文献>

- 1) Portenoy RK, Forbes K, Lussier D and Hanks G. Difficult Pain problems: an integrated approach. In Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd edition (eds. Doyle D, Hanks G, Cherney N, Calmen K):pp. 298-316, Oxford University Press, Oxford, UK, 2004.
- 2) Jensen TS, Baron R, Haanpapa M, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain 2011;152:2204-2205.

9) オピオイド鎮痛薬以外の治療を優先することを考慮すべき痛み

がんの治療に伴う痛みには、(1)手術、(2)化学療法、(3)放射線療法が原因となる痛み、(4)合併する疾患に伴う痛みなどがあり、それぞれの痛みの原因にあった治療を行う。オピオイド鎮痛薬以外の治療が優先される場合がある。

(1) 周術期の痛み

- 手術直後は持続硬膜外ブロックや硬膜外オピオイドで対処される場合がある。
 - 手術後数ヶ月以上を経過しても持続する慢性疼痛には開胸手術後、乳房切除後の痛みなどがある。
 - 手術創の異常感覚、感覚鈍麻やアロディニア^注)を伴い、鎮痛薬が効きにくい場合には、鎮痛補助薬(抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不整脈薬など)が投与されることがある。
- 注) 触れるだけでも痛みを感じる状態。

(2) 化学療法に伴う痛み

- 四肢末端に対称性の痛みやしびれを生じる場合は、鎮痛補助薬が投与されることがある。
- 口内炎が口腔内の痛みの原因となる場合は口腔ケアを徹底し清潔な状態と保湿の維持を行う。高度の疼痛ではリドカインの含嗽やオピオイド鎮痛薬の投与も考慮する。

(3) 放射線療法に伴う痛み

- 次の痛みの場合、通常、局所治療が行われる。
- ・ 放射線皮膚炎に伴う表在性のひりひりとした痛み。
- ・ □内炎、胸部の照射により食道粘膜の損傷による痛み。

(4) 合併する疾患に伴う痛み

- 皮膚疾患に伴う痛み、帯状疱疹、褥創による痛みには、痛みの部位の視診を考慮する。
- 痛みの訴えのみでオピオイド鎮痛薬の投与や増量は行わないよう留意する。
- 原因治療、局所治療を優先することを考慮する。
- 帯状疱疹後痛（PHN:postherpetic neuralgia）や有痛性糖尿病性神経障害には鎮痛補助薬（鎮痛の効果はないが痛みの要因の改善に用いられる）が投与されることがある。
- 合併する疾患の治療の詳細については専門科への相談などを考慮する。
- 併存する疾患に対して適切な対処や治療を行っても激しい疼痛が残存している場合には、オピオイド鎮痛薬の使用が考慮される場合がある。

10) 小児に対する治療

(1) 小児の持続性の痛みに対するオピオイド鎮痛薬による治療

小児の疾患による痛み（がん疼痛のほか慢性疼痛を含む）の評価や治療についてはエビデンスが極めて少なく、発達段階による個体差も大きいことに留意する必要がある。本ガイドンスにおける内容については、「WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療」を参考に記載した。詳細については「WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療」を参照されたい。

■小児による痛みの表現と評価

- 痛みの表現は患児の年齢や認知能力の発達段階などによって異なる。そのため個々の患児の痛みを評価する場合には一律の評価方法による結果ばかりでなく、発達状況や表現に差があることに考慮する必要がある。
- 小児は痛みがあることを表現する能力を2歳から4歳までの間に獲得する。小児は次第に痛みの程度を「少し」、「いくらか」、「たくさん」など3段階に区別することを学び、5歳までに痛みについて言葉で説明ができるようになり、痛みの強さについても表現できるようになる。6歳までに痛みの強さについてはっきりと区別できるようになり、7歳から10歳の小児はなぜ痛いのかも説明できるようになる。

■痛みの測定スケール

- 小児の自己申告に基づく痛みの強さの測定手段のうち、フェイスペインスケールは我が国においても比較的臨床現場

に取り入れられている評価スケールである。フェイスペインスケール修正版では、顔は線で描かれており、人種により区別されない。無表情の顔から、激痛までを表しているが、涙を出していないものとなっている（図3-7）。

（その他の評価スケールについては、原文を参照）

- 痛みの強さの測定に加えて、痛みの部位、痛みの性状、発生ないし変化した時期、痛みの続いている期間なども記録する。痛みは経過とともに強さや部位、性状などが変化する場合があります、これらを合わせて評価することで治療にとっても効果的は評価が可能。



説明：これらの表情はどのくらい痛いかがをあらわしています。一番左はまったく痛みがない時の表情。一番右はとても痛い時。痛みがひどくなるにつれて表情も左から右へと変わっていきます。今あなたの痛みはこれらの表情の中から選ぶならどれですか？

図3-7 Faces Pain Scale-Rivised
(<http://www.iasp-pain.org/fpsr/>より引用)

(2) 小児の痛みの治療の考え方

■薬による痛みの治療の基本原則

- ・ 2段階鎮痛ラダー
- ・ 時刻を決めて規則正しく薬を反復投与
- ・ 至適な投与経路、経口投与を基本
- ・ それぞれの患児に適した個別的な量

■2段階鎮痛ラダー

- ・ 小児に対しては3段階鎮痛ラダーではなく2段階鎮痛ラダーを用いる。
- ・ 軽度の痛み（第1段階）の第一選択薬は、アセトアミノフェンまたはイブプロフェン
- ・ 中等度から高度の痛み（第2段階）の第一選択薬はモルヒネであるが、認容できない副作用が認められる場合に備えて他のオピオイドについても検討。
- ・ コデインはプロドラッグであり、CYP2D6は小児での活性が低いことや酵素欠損個体の可能性などから推奨されない。また、トラマドールは小児に対する有効性及び安全性を比較したエビデンスが得られていない。

■時刻を決めて規則正しく薬を反復投与

- ・ 持続する痛みには時刻を決めて規則正しく投与する。
- ・ 痛みの訴えがあるときに、頓服だけを投与することはすべきでない。
- ・ 一定の間隔で鎮痛薬を投与し、突出痛がある場合には臨時追加量（レスキュー薬）を投与。

■至適な投与経路による鎮痛薬の投与

- ・ 患児が内服可能であれば、基本的には経口投与を選択。
- ・ 経口投与が困難な場合には、持続静脈内投与、持続皮下投与、直腸内投与、経皮投与などを考慮。

■それぞれの患児に適した個別的な量

- ・ オピオイド鎮痛薬はそれぞれの患児で適切な鎮痛が得られる量へと増減調節すべきであり、鎮痛薬への反応を観察しながら痛みが消える至適な投与量になるまで増量（時には減量）調整する。
- ・ 至適投与量とは、最良の鎮痛（できる限り痛みがないこと）の達成と患者が受け入れられる程度の副作用の出現で済む量。

■オピオイド鎮痛薬の開始量

オピオイドの開始後は鎮痛効果に加え、特に悪心・嘔吐、鎮静、呼吸抑制などの副作用の出現に注意する（オピオイドナীবな患児での開始量については表3-6を参照）。

表3-6 オピオイド-naïブな患児での開始量(2-12歳)一部改変

| 薬 | 投与経路 | 開始量 |
|--------|----------|---|
| モルヒネ | 経口(速放製剤) | 200-500 μ g/kg 4時間ごと(最大5mg/回) |
| | 経口(徐放製剤) | 200-800 μ g/kg 12時間/24時間ごと |
| | 持続静脈内投与 | 100-200 μ g/kg 維持:20-30 μ g/kg/時間 |
| | 持続皮下注 | 20 μ g/kg/時間 |
| オキシコドン | 経口(速放製剤) | 125-200 μ g/kg 4時間ごと(最大5mg/回) |
| | 経口(徐放製剤) | 5mg 12時間ごと |
| | 持続静脈内投与 | 注射剤のエビデンスはない。使用する際には経口薬の開始1日量の75-80%(オキシコドンは経口投与時の生体内利用率が高い)を目安に1日量を検討。 |
| | 持続皮下注 | |
| フェンタニル | 持続静脈内投与 | 1-2 μ g/kg 維持:1 μ g/kg/時間 |

■ 突出痛の治療

突出痛は突然発生する痛みであり持続時間が短く、通常強い痛みである。このタイプの痛みはがん患者が定時的な鎮痛薬投与を受けているにもかかわらずしばしば認められる。オピオイドの投与量の不足による“薬の切れ目の痛み”と混同しないようにすべきである。

突出痛に対する臨時追加量(レスキュー薬)は1日総投与量の5~10%とされている。

■ オピオイド鎮痛薬の中止

オピオイド鎮痛薬を突然中止した場合、小児はイライラ感、不安、不眠、興奮、筋緊張の亢進、異常な振戦などの神経学的症状、更には悪心・嘔吐、腹部の痙痛、下痢、食欲低下などの消化器症状を生じる。小児の離脱症候群では、これらの症状に

加えて、頻呼吸、頻脈、発熱、発汗及び高血圧を伴うこともある。

離脱症状を生じるリスクはオピオイドの投与期間と投与量に影響される。7～14日間程度の短期間のオピオイド投与の場合には8時間ごとに10～20%減量し、投与間隔を徐々に延長する。長期間のオピオイド投与を受けていた患児では、1週間当たり10～20%以内の減量とする。

■オピオイド鎮痛薬の過量投与

オピオイド鎮痛薬の過量投与が発生すると患児は呼吸抑制を生じる。ナロキソンは特異的解毒薬であるが、使用に際しては呼吸抑制の回復と同時に、離脱症状や高度の痛みを誘発しないように注意する。ナロキシソンの必要量が把握されるまで1 μ g/kgから漸増（例えば3分毎など）投与する。徐放製剤の過量投与ではより長時間の観察が必要になる。

<参考文献>

- ・ 武田文和監訳：WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療 世界保健機関、金原出版（株）、2013年