

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

Ⅱ 鎮痛薬・拮抗薬

アセトアミノフェン(acetaminophen).....	49	ブプレノルフィン塩酸塩(buprenorphine hydrochloride)...	79
インドメタシン(indometacin).....	52	フルルビプロフェンアキセチル(flurbiprofen axetil).....	82
エトドラク(etodolac).....	55	ベチジン塩酸塩(pethidine hydrochloride).....	84
エプタゾシン臭化水素酸塩(eptazocine hydrobromide)...	57	ペンタゾシン(pentazocine)	
オキシコドン塩酸塩水和物 (oxycodone hydrochloride hydrate).....	59	ペンタゾシン塩酸塩(pentazocine hydrochloride).....	88
ケトプロフェン(ketoprofen).....	62	モルヒネ塩酸塩水和物(morphine hydrochloride hydrate)	
コデインリン酸塩水和物(codeine phosphate hydrate)...	65	モルヒネ硫酸塩水和物(morphine sulfate hydrate).....	91
ジクロフェナクナトリウム(diclofenac sodium).....	68	レミフェンタニル塩酸塩(remifentanil hydrochloride).....	95
ナロキソン塩酸塩(naloxone hydrochloride).....	72	ロキソプロフェンナトリウム水和物 (loxoprofen sodium hydrate).....	98
フェンタニルクエン酸塩(fentanyl citrate).....	76		

鎮痛薬は大きくオピオイドと非オピオイドに分類され、基本的にオピオイドには拮抗薬があり、非オピオイドにはない。オピオイドは非オピオイドよりも強力な鎮痛作用はあるが非オピオイドにはほとんどない副作用として嘔気、便秘、眠気や呼吸抑制、さらに耐性や依存などの問題がある。また非オピオイドにはオピオイドにない天井作用があり、副作用としての消化管・腎障害などに加えて抗血液凝固作用もあるものが多い。それぞれの薬学的特徴と対象となる患者の痛みと状態を十分に把握して、投与する種類、量、時間、期間および方法を適切に判断して使用しなければならない。

鎮痛薬・拮抗薬は周術期のみならず、各種痛みを伴う疾患や癌および慢性痛など多岐にわたる臨床現場で適応があるもので、その使用の際には「ペイン」、「産科」、「小児科」などの他の章もぜひ参照されたい。

今回の改訂では、大きな変更はないが、適応や注意点は最新の知見を加えて新たに記載した。特に各剤形による適応をより明確にし、使用頻度が増加した貼付剤についてはより詳細に記載した。

本項を参考に、効果的で安全な除痛が行われることを願うものである。

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

アセトアミノフェン acetaminophen (別名:パラセタモール)

●IX 産科麻酔薬の「アセトアミノフェン」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「アセトアミノフェン」の頁へ ●XI ペインの「アセトアミノフェン」の頁へ

添付文書における禁忌への記載が、成書やガイドラインで推奨される適切な薬物治療の妨げになっていたことから、アセトアミノフェン含有製剤の添付文書について、2023年10月12日、厚生労働省が改訂を指示し、「重篤な腎障害のある患者」、「重篤な心機能不全のある患者」、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」及び「アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者」の5集団において、禁忌が解除された。

なお、アセトアミノフェンを含有する製剤である「トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤」については、別途、項目があるのでそちらを参照されたい。

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁻³⁾

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が中枢、末梢の中枢性の何れにおいてもシクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジン等の合成を阻害するのに対して、アセトアミノフェンは中枢でのみ阻害すると考えられている。しかし、現時点で、アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明されていない。カンナビノイド受容体系またはセロトニン作動系などに影響を及ぼすことも指摘されている。プロスタグランジン合成阻害薬はパラアミノフェノール誘導体、サリチル酸、非ステロイド性抗炎症薬の3種類に分類されるが、アセトアミノフェンはパラアミノフェノール誘導体に属する。

(2) 薬効

視床下部の体温中枢に働き、体内の水分の移動と末梢血管の拡張作用によって発汗に伴う解熱と痛み閾値の上昇を引き起こす。安全域が広く新生児、低出生体重児にも用いることができる。

①解熱作用と鎮痛効果を持つ。しかし、鎮痛効果は弱く、例えば新生児期の環状切開術前2時間に15 mg/kgを経口投与しても術後早期の痛みは軽減しない⁴⁾。投与量を増やせば中程度の術後痛に有効である。

②循環、呼吸系にはほとんど影響しない。胃刺激や消化管潰瘍生成作用はなく、血小板や出血時間にも影響しない。

③NSAIDsとの併用は相乗的で⁵⁾鎮痛効果を上げるとともに、併用するNSAIDsを減量できることによって副作用も減ずる。

(3) 薬物動態

①吸収

吸収は良好で、生物学的利用率は非常に高い(60~98%)。最高血中濃度に到達するまでの時間は、食事の摂取に変化するが、約30分である。血中濃度の半減期は約2時間であり、解熱鎮痛薬として非常に使いやすい薬物動態である。

②代謝

大部分が肝臓でグルクロン酸、硫酸あるいはシステインと抱合した後、約24時間でほとんどが尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 経口

①各種疾患及び症状における鎮痛

②下記疾患の解熱・鎮痛

急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)

③小児科領域における解熱・鎮痛

(2) 経直腸

小児科領域の解熱・鎮痛

(3) 経静脈

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

アセトアミノフェンの臨床における長所と短所を次の表⁶⁾に示すが、非ステロイド性抗炎症薬と比較して胃粘膜障害、腎機能障害、出血傾向などの副作用の出現がまれであり、適応となる患者は多く、本薬は鎮痛のための基本薬として推奨されるべきである。現に、古くからアセトアミノフェンを鎮痛薬としての第一選択としているガイドラインは多い⁷⁾。

3) 用法

本邦では、多くの医療従事者がアセトアミノフェンは非ステロイド性抗炎症薬の1つであると考えているため、NSAIDsと同様に胃粘膜障害、腎機能障害、血小板機能障害などの副作用が問題となり、さらには肝機能障害が強いという誤ったイメージが定着している。

本邦では1回最大投与量500mg、1日最大投与量1、500mgと設定されていたが、2011年2月に1回最大投与量は1,000mg、1日最大使用量は4,000mgに変更された⁷⁾。

(1) 用法・用量に関連する使用上の注意

- ① アスピリン喘息又はその既往歴のある患者に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして300mg以下とする。
- ② 消化性潰瘍又はその既往歴、血液の異常又はその既往歴、のある患者、腎障害又はその既往歴のある患者では、症状が悪化又は再発を促すおそれがある。
- ③ 心機能異常のある患者では、症状が悪化又は心不全が増悪するおそれがある。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 添付文書では、消化性潰瘍のある患者、心、肝、腎機能の障害のある患者、血液の異常あるいは出血傾向のある患者などでは、症状が悪化又は再発を促す可能性があり、慎重投与すべきであると記載されているため、以下に示す各種ガイドラインに示されていることに留意して使用すべきである。また、大量摂取時に発症するアセトアミノフェン中毒については常に留意する⁸⁾。
- ② 日本腎臓学会編集の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」⁹⁾では、「CKD患者への短期投与においては、特に腎血流やGFRの減少している高齢者を中心にアセトアミノフェンはNSAIDsより安全な可能性があり、その使用を提案する。ただしアセトアミノフェンについても長期投与時の安全性は不確定である」と記載されており、CKDの患者で鎮痛薬が必要な際には慎重にアセトアミノフェンの投与を検討する。
- ③ 日本消化器病学会編集の「患者さんと家族のための消化性潰瘍ガイドブック」¹⁰⁾では、「内視鏡検査で確実に止血が得られているなら、粘膜傷害性の少ないアセトアミノフェンへの変更は可能」と記載されており、消化性潰瘍のある患者で鎮痛薬が必要な際には慎重にアセトアミノフェンの投与を検討する。
- ④ 日本循環器学会と日本心不全学会の合同編集の「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」¹¹⁾では、「NSAIDsは、末期心不全患者において腎機能障害の悪化や体液貯留の増悪のリスクがあるため、できるだけ使用を控え、アセトアミノフェンが推奨される」と記載されており、心不全の既往のある患者で鎮痛薬が必要な際には慎重にアセトアミノフェンの投与を検討する。
- ⑤ 一部はチトクロームP450を介して代謝され、N-アセチル-p-ベンゾキノリンイミン(NAPQI)を生じる。通常ではNAPQIはグルタチオンの作用で無毒化され尿中に排泄されるが、大量に摂取した際にはグルタチオンが不足してNAPQIが体内に蓄積され、肝細胞の蛋白や核酸と結合して細胞壊死を引き起こす。また、同様の機序で尿細管細胞障害をも引き起こす。障害の程度はアセトアミノフェンの摂取量によると言われており、10g以上で中毒を引き起こし、25g以上が致死量とされている。アセトアミノフェン中毒の症状は、初期には嘔気、嘔吐、食欲不振、発汗などの非特異的の症状であるが、摂取後1〜3日で肝障害の兆候が認められるようになり、数日で回復する場合もあれば、重篤例では肝不全、腎不全に移行する。本邦における本薬の中毒の特徴は、その発症の多くや死亡例が、10g未満の摂取で発症していることである。これは、本邦における本薬の市販薬の多くが、エテンザミド、プロムワレリル尿素、無水カフェインなどの合剤であることがその原因であると推測されている。その診断、治療方法はすでに確立されており、専門の教科書を参照してほしい。
- ⑥ 本剤添付文書には、「本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること」と記載されている。
- ⑦ 高用量アセトアミノフェン投与時の肝機能値異常に関する特定使用成績調査データを用いた定量解析では、「アセトアミノフェン投与後に肝機能値異常(ALT値>3×ULN(施設基準値上限))を示し、かつアセトアミノフェンとの因果関係が否定できない症例は約1%であった。」と報告されている¹²⁾。
- ⑧ 本薬の処方薬のみならず市販薬の総合感冒薬、解熱鎮痛薬の主成分として広く使用されているため、日本中毒情報センターへの問い合わせが最も多い薬物である。その多くは、成人の自殺目的の大量摂取、小児への誤投与などである。

(2) 禁忌

警告・禁忌事項においては、2023年10月に大幅な改定が行われ、何れも下記のごとくとなっている。

① 警告

重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与する。また、アセトアミノフェンの過量投与は重篤な肝障害を引き起こす可能性があり、アセトアミノフェンあるいはその含有製剤の併用を避ける。

② 禁忌

重篤な肝障害のある患者とアセトアミノフェンに対し過敏症の既往歴のある患者

(3) 副作用

NSAIDsと比較した場合、きわめてまれと考えられる。

① おもな副作用

過敏症、ALTの上昇

② 重大な副作用

ショック(アナフィラキシー様症状)、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、喘息発作の誘発、肝機能障害(黄疸)

(4) 高齢者	1
副作用の少ない薬物であるが、高齢者では副作用が出現しやすい可能性があるため、少量から投与し、患者の状態を観察しながら慎重に投与するべきである。	2 3
(5) 妊婦	4
①NSAIDsでみられるようなプロスタグランジン合成抑制による動脈管の収縮に伴う胎児循環持続症などの問題はなく、アセトアミノフェンは妊婦にも安全に使用できる。「その薬物を用いても奇形発生頻度が増加したとする証拠は得られておらず、ヒト胎児に対する直接的、間接的悪影響も証明されていない」薬物である。	5 6 7
②効能・効果は「各種疾患及び症状における鎮痛」であり分娩痛、分娩後痛が含まれている。しかし、その添付文書には、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、次のリスクを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」	8 9
・妊娠後期の女性への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。	10
・妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。と記載されている。	11
	12
5) 参考文献	13
1) Roberts LJ-II, Morrow JP : Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Hardman JG, Limbird LE, eds, Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 687-731	14 15
2) Tobias JD : Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. <i>Pediatr Clin North Am</i> 2000;47:527-543	16 17
3) 鈴木孝浩: <i>ペインクリニック</i> 2021;32:218-226 (総説)	18
4) Howard CR, Howard FM, Weitzman ML : Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision : The effect on pain. <i>Pediatrics</i> 1994;93:641-646	19 20
5) Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, et al : Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. <i>Pain</i> 2006;121:22-28 (動物実験)	21 22
6) 山口重樹, 北島敏光 : 疼痛治療に用いる薬物 - Update - アセトアミノフェン. <i>ペインクリニック</i> 2008;29:606-613 (Ⅲ, 総説)	23
7) オーストラリア治療ガイドライン委員会 : 鎮痛・解熱治療ガイドライン(医薬品・治療研究会 編訳), 医療ビジランスセンター, 2000 (総説)	24 25
8) Prescott LF : Paracetamol overdose : Pharmacological considerations and clinical management. <i>Drug</i> 1983;25:290-314 (総説)	26
9) 日本腎臓病学会編, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 2018, (ガイドライン)	27
10) 日本消化器病学会編, 患者さんと家族のための消化性潰瘍ガイドブック, 2010, (ガイドライン)	28
11) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン編, 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版), 2021, (ガイドライン)	29
12) 熊谷雄治ほか: <i>臨床薬理</i> 2016; 47: 31-37. (総説)	30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

インドメタシン indometacin

● XI ペインの「インドメタシン」の頁へ

1) 薬理作用 ¹⁾	1
(1) 作用機序	2
おもな作用は、シクロオキシゲナーゼ(COX)の抑制である。COX はアラキドン酸カスケードの律速段階の酵素であり、COXを抑制することによりプロスタグランジンの合成が抑制される。プロスタグランジンは起炎物質の1つであり、プロスタグランジンの合成抑制により抗炎症作用が発揮される。また、プロスタグランジンは発痛物質でもあり、プロスタグランジンの合成抑制により鎮痛効果も発揮される。COXにはCOX-1とCOX-2がある。	3
COX-1は生体内の恒常性を保つ働きを持ち、胃粘膜・血小板・腎などにも存在している。プロスタグランジンは、胃粘膜の保護作用を、血小板の凝集反応に、腎では血流維持に重要な役割を果たしている。	4
COX-2は炎症部位で誘導されて発現するので、炎症部位でのプロスタグランジンの多くはCOX-2に由来するものである。インドメタシンは、多くの他の非ステロイド性抗炎症薬と同様に、COX-1とCOX-2の両者を抑制する非選択的阻害薬である。	5
COXは脊髄にも発現している。プロスタグランジンは脊髄の侵害刺激伝達を担う伝達物質の1つであるが、COX阻害薬はプロスタグランジン産生を抑制することにより脊髄での侵害刺激伝達を抑制する。	6
(2) 薬効	7
抗炎症・鎮痛・解熱作用とともに、胃粘膜の障害・血小板凝集抑制・腎障害などの作用も有する。	8
(3) 薬物動態	9
経口投与後に、ほぼ全量が吸収される。血漿中濃度は1~2時間のうちに最高値に達し、その半減期は2.4時間である ¹⁾ 。血漿中では、90%が蛋白と結合している。経直腸投与では、血漿中濃度は30分後より上昇を始め、2時間後に最高値に達し、半減期は2相性を示し、第1相半減期は7.5時間、第2相半減期は14.0時間である ²⁾ 。	10
2) 適応	11
(1) カプセル	12
①関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節症、腰痛症、痛風発作、肩胛関節周囲炎、急性中耳炎、症候性神経痛、膀胱炎、前立腺炎、歯痛、顎関節症、歯槽骨膜炎、多形滲出性紅斑、掌蹠膿疱症の消炎・鎮痛・解熱 ^{3,4)}	13
②手術後の炎症および腫脹の緩解、鎮痛 ^{5,6,7)}	14
③急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)の解熱・鎮痛	15
④癌性疼痛に対する鎮痛 ⁸⁾	16
(2) 坐剤	17
①関節リウマチ、変形性関節症の消炎・鎮痛	18
②手術後の炎症及び腫脹の緩解	19
(3) 静注用製剤	20
①未熟児の動脈管開存症で保存療法が無効な場合	21
(4) 外用剤(ゲル、軟膏、クリーム、パップ、テープ、ソル、外用液)	22
①変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘など)、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛	23
②鎮痛・消炎	24
3) 用法	25
(1) カプセル	26
胃腸障害を避けるため、投与に際しては空腹を避けることが望ましい。	27
①上記適応(1)の①と②に対しては、1回25mgを1日1~3回で経口投与する。投与量は、年齢・症状により増減する ^{3,7)} 。	28
②上記適応(1)の③に対しては、1回25mgを頓用する。投与量は、年齢・症状により増減する。	29
③上記適応(1)の④に対しては、WHOの癌性疼痛の治療指針に基づいて、症状に応じて投与量を決め、1日3回もしくは4回を定めた時間帯に投与する ⁸⁾ 。	30
(2) 坐剤	31
坐剤を使用したとしても、経口投与した患者と同程度の胃腸障害が生じることが報告されている。しかも、下部消化管の障害は、坐剤を用いた患者で有意に増加する。したがって、坐剤を使用した場合も十分な消化器症状の観察が必須である。	32
①上記適応(1)の①と②に対しては、1回25~50mgを1日1~2回直腸内へ投与する。	33
②上記適応(1)の③に対しても、症状に応じて1回25~50mgを頓用。術後痛管理に関しては、執刀前に投与することが有効である	34

症例もある ⁵⁾ 。	1
③上記適応(1)の④に対しては、WHOの癌性疼痛の治療指針に基づいて、症状に応じて投与量を決め、1日3回もしくは4回を定めた時間帯に投与する ⁸⁾ 。	2
(3) 静注用製剤	3
患児の生後時間に応じて12～24時間間隔で、通常3回静注する。	4
(4) クリーム	5
症状により、適量を1日数回患部に塗擦する。	6
	7
	8
4) 注意点	9
(1) 禁忌	10
①消化性潰瘍のある患者	11
消化性潰瘍のある患者に投与する必要がある場合は、ミソプロストールを併用することにより投与可能となるが、十分に経過を観察し、慎重にインドメタシンを投与する必要がある。	12
	13
②重篤な血液の異常のある患者	14
③重篤な肝障害のある患者	15
④重篤な腎障害のある患者	16
⑤重篤な心機能不全のある患者	17
⑥重篤な高血圧のある患者	18
⑦重篤な肺炎のある患者	19
⑧本薬・サリチル酸系化合物に過敏症がある患者	20
⑨アスピリン喘息または既往のある患者	21
⑩ジェフルニサル・トリウムテレンを投与中の患者	22
(2) 併用注意	23
他の非ステロイド性抗炎症薬と併用すべきでない。他の非ステロイド性抗炎症薬と併用しても、単独使用での消炎鎮痛効果しか得られないにもかかわらず、胃腸障害の発生頻度を増加させる。	24
	25
(3) 副作用	26
①胃腸障害	27
胃腸障害を発症する危険性がある。内服時には制酸剤を同時に内服することも胃腸障害を避ける上で有効である。また、H ₂ 遮断薬・プロトンポンプ阻害薬(PPI)製剤の併用により、この非ステロイド性抗炎症薬の慢性および急性の投与により誘発される胃腸障害(潰瘍を含む)を予防できるとの報告がある。特に、プロトンポンプ阻害薬による予防効果が高い ^{9,10)} 。	28
	29
	30
②腎障害	31
プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量の低下および水・ナトリウムの貯留が起こるため、腎障害を悪化させる可能性がある。	32
	33
③血液凝固抑制	34
手術後の炎症および腫脹の緩解、鎮痛に用いる場合は、特に出血に注意が必要である。他の非ステロイド性抗炎症薬と同様に血小板凝集抑制が起こる可能性がある。いまだに議論のあるところではあるが、出血時間の延長や術後出血を増大させる可能性を報告している研究もある ¹¹⁾ 。したがって、術後の注意深い観察が必要である。また、手術前に投与する場合は、手術中の出血に関しても注意が必要である。	35
	36
	37
	38
④発熱抑制による感染症の不顕性化	39
手術後の炎症および腫脹の緩解、鎮痛や他の炎症性疾患に対して用いられるときは、発熱が抑制されるため、熱型は修飾され、重症感染症の存在の不顕性化に注意する必要がある。	40
	41
⑤体温低下	42
過度の体温低下・虚脱・四肢冷却などがあらわれることがあるので十分な注意が必要である。	43
⑥皮膚粘膜眼症候群(Steven-Johnson症候群)、中毒性皮膚壊死症(Lyell症候群)、剥脱性皮膚炎発症の危険性が指摘されている。	44
	45
(4) 高齢者	46
副作用があらわれやすいので少量から投与開始する必要がある。	47
(5) 妊婦	48
①妊婦に対する使用は注意が必要である。特に、妊娠後期の患者に投与すると、次のような障害が生じる可能性が報告されている。胎児循環持続症、胎児の動脈管収縮、胎児腎不全、胎児腸穿孔、羊水過小症、早期出産した新生児に壊死性腸炎の発生率が高い。	49
	50
②催奇形作用	51

マウスでは、催奇形作用が報告されている。

(6) 小児

小児に対しても必要最小限の使用にとどめる配慮が必要である。

5) 参考文献

- 1) Roberts II LJ, Morrow JD : Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A eds, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., 2001, pp687-706 (動物実験)
- 2) 鈴樹正大, 盛直久, 三田容子, 他 : Indomethacin 坐剤投与後の血漿中濃度の推移について—薬動学的検討—. 臨床麻酔 1980;4:159-164
- 3) Jacobs JH, Grayson MF : Trial of an inflammatory agent (indomethacin) in low back pain with and without radicular involvement. Br Med J 1968;3:158-160
- 4) Pinals RS, Frank S : Relative efficacy of indomethacin and acetylsalicylic acid in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1967;276:512-514
- 5) Forse A, El-Beheiry H, Butler PO, et al : Indomethacin and ketorolac given preoperatively are equally effective in reducing early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. Can J Surg 1996;39:26-30
- 6) Reasbeck PG, Rice ML, Reasbeck JC : Double-blind controlled trial of indomethacin as an adjunct to narcotic analgesia after major abdominal surgery. Lancet 1982;17:115-118
- 7) Segstro R, Morley-Forster PK, Lu G : Indomethacin as a postoperative analgesic for total hip arthroplasty. Can J Anaesth 1991;38:578-581
- 8) 世界保健機関編, 武田文和 訳 : がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法 第2版, 金原出版, 1996 (Ⅲ, ガイドライン)
- 9) Rostom A, Wells G, Tugwell P, et al : The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity : a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2000;27:2203-2214
- 10) Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, et al : Prevention of acute NSAD-related gastroduodenal damage : a meta-analysis of controlled clinical trials. Dig Dis Sci 2001;46:1924-1936
- 11) Taivainen T, Hiller A, Rosenberg PH, et al : The effect of continuous intravenous indomethacin infusion on bleeding time and postoperative pain in patients undergoing emergency surgery of the lower extremities. Acta Anaesthesiol Scand 1989;33:58-60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

エトドラク etodolac

●XI ペインの「エトドラク」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
ピラノ酢酸の構造を有するシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬であり、COX の中でも炎症部位に誘導されるCOX-2 選択性が高い。プロスタグランジンE2 生合成阻害作用、多形核白血球機能抑制作用、ブラジキニン産生抑制作用により抗炎症・鎮痛効果を示すと考えられている。	3
(2) 薬効	6
急性炎症による浮腫の軽減、慢性炎症の抑制が動物実験で確認されている。鎮痛効果は、変形性膝関節症患者に対してエトドラク錠400mg/日とジクロフェナク錠100mg/日を比較した研究では、両者の鎮痛効果は同等であったが、エトドラクでは副作用としての胃腸障害が少なかったと報告されている ¹⁾ 。抜歯後の痛みに対する効果を調べた研究では、エトドラク錠900mg/日3日間とイブプロフェン錠1800mg/日3日間では、鎮痛効果はエトドラクが有効であったが ²⁾ 、同じく歯内治療後に対するエトドラク錠400mg、タベンタドール錠100mgの術前単回投与を比較した研究では、術後鎮痛効果はタベンタドールが強かったと報告されている ³⁾ 。	7
(3) 薬物動態 ^{4,5)}	12
エトドラクの単回経口投与後、1.4 時間でピークに達し、半減期は 6 時間である。ヒト血清における蛋白結合率は 0.5 ~ 50 µg/mL の濃度範囲で 98.6 ~ 98.9% と高い。肝臓において、CYP2C9 と、グルクロン酸転移酵素 UGT1A9 により、水酸化、グルクロン酸抱合され、6-OH 体、7-OH 体およびグルクロン酸抱合体が、24 時間以内に61%が尿中に、168 時間以内に73%が尿中、14%が糞便中に排泄される。	13
2) 適応 ⁶⁾	18
慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸腕症候群、腱鞘炎、手術後ならびに外傷後の消炎・鎮痛	19
3) 用法 ⁶⁾	21
通常、成人にはエトドラクとして1日400 mg を朝・夕食後の 2 回に分けて経口投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。	22
4) 注意点	24
(1) 基本的注意点	25
消化管障害が少なく ⁷⁾ 、腎機能への影響は少ないと考えられ ⁸⁾ 、心血管系リスクも他の非ステロイド性消炎鎮痛薬より有意に上昇したとの報告もなく ⁹⁾ 、安全に長期間投与しやすい薬物と考えられる。しかし、次の患者には慎重に投与することが必要である。以下に列記した禁忌疾患の既往のある患者、また気管支喘息、SLE、潰瘍性大腸炎、クローン病患者の投与では病態を悪化させることがある。併用禁忌薬はないが、クマリン系抗凝固剤(作用増強)、チアジド系利尿降圧剤(作用減弱)、リチウム製剤(血中濃度上昇)、メトトレキサート(血中濃度上昇)の併用時には注意を要する。	26
(2) 禁忌 ⁶⁾	31
①消化性潰瘍のある患者	32
②重篤な血液異常のある患者	33
③重篤な肝障害のある患者	34
④重篤な心機能不全のある患者	35
⑤重篤な高血圧症のある患者	36
⑥本剤の成分に対し過敏症のある患者	37
⑦アスピリン喘息患者(シクロオキシゲナーゼ活性を阻害するので、喘息を誘発することがあるが、その他の非ステロイド性消炎鎮痛薬に比べ発症頻度は低い)	38
⑧妊娠末期の婦人	40
(3) 副作用 ¹⁰⁾	41
副作用の報告(総症例数7,473症例)は、全体で 4.48%であり、おもなものは腹痛(1.58%)、嘔気・嘔吐(0.48%)、食欲不振(0.25%)、下痢(0.24%)、口内炎(0.17%)、消化不良(0.17%)、胃炎(0.16%)等の消化器症状、発疹(0.45%)、掻痒感(0.16%)等の皮膚症状、AST、ALT、ALP 上昇等の肝機能異常(0.32%)であった。	42
(4) 高齢者	45
高齢男性と若年男性および高齢男性変形性関節症のエトドラク単回投与、7 日間反復投与後のCmax、Tmax、AUC およびT1/2 に差は認められなかったが、一時的に腎機能の低下による血中濃度の上昇が持続したり、血漿アルブミンの減少により、遊離薬物の血中濃	46

度が高くなることがあるので、少量(200 mg/day)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

5) 参考文献

- 1) T H Liang I, P N Hsu : Double-blind, randomised, comparative trial of etodolac SR versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee.Clinical Trial Curr Med Res Opin. 2003;19(4):336-41
- 2) Júlio César Silva de Oliveira, Gustavo Augusto Grossi de Oliveira, Ana Paula Farnezi Bassi et al: Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Aug;74(8):1524-30
- 3) Priyank Sethi, Manish Agarwal, Hemant Ramesh Chourasia et al: Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial. J Conserv Dent. 2014 Nov;17(6):517-211
- 4) 栗山欣彌, 藤田大祐, 木谷輝夫, 他 : RAK-591(etodolac)の臨床第一相試験. 臨床医薬 1987;3, 419
- 5) 本田一義, 中村昭生, 森野 昭, 他 : Etodolac の生体内運動(第 1 報)マウス, ラット及びビヌにおける単回投与後の吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1991;22, 109
- 6) 医薬品インタビューフォーム. 非ステロイド鎮痛・抗炎症剤 ハイベン®錠100mg ハイベン®錠200mg. 2018年7月改訂 (第3版)
- 7) Lanza F, Pack MF, Lynn M, et al : An endoscopic comparison of the effects of etodolac, indomethacin, ibuprofen, naproxen, and placebo on the gastrointestinal mucosa. J Rheumatol 1987;14:338-341
- 8) Shand DG, Epstein C, Kinberg-Calhoun J, et al : The effect of etodolac administration on renal function in patient with arthritis. J Clin. Pharmacol 1986;26:269-274
- 9) Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, et al : Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. Drug Saf 2006;29:621-632
- 10) Brater DC, Lasseter KC : Profile of etodolac : Pharmacokinetic evaluation in special populations. Clin Rheumatol 1989;8 Suppl. 1:25-35

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

エプタゾシン臭化水素酸塩 eptazocine hydrobromide

(別名:臭化水素酸エプタゾシン)

●[XII ペインの「エプタゾシン臭化水素酸塩」の頁へ](#)

1) 薬理作用

(1) 作用機序^{1,2)}

国産初の拮抗性鎮痛薬で、ペンタゾシンなどのベンゾモルファン骨格のC環を7員環に拡大したベンザゾニンの誘導体である。オピオイド受容体に対する作用から、 μ アンタゴニスト、 κ アゴニストとして分類される。 δ 受容体には作用しない。

(2) 薬効

鎮痛作用³⁾はペンタゾシンの1～2倍、モルヒネの1/3程度である。鎮痛作用は κ アゴニストとして作用し、大縫線核から脊髄後角シナプスへの下行性抑制経路を介して鎮痛作用を示す。作用発現には多少時間を要する。持続時間は約2時間である。呼吸抑制作用²⁾はペンタゾシンの1/3程度で、モルヒネにみられるような持続性ではなく、投与直後の一過性のものである。

循環器系に及ぼす影響はペンタゾシンと同様で、低用量では一過性の血圧上昇と心拍数増加が認められ、高用量で血圧の低下と心拍数減少が認められる。交感神経終末部でのカテコラミンの取り込み阻害、不活性化機構の抑制等による交感神経刺激作用を示す。消化管運動および膀胱排尿反射運動に対する抑制作用はペンタゾシンよりも弱い。エプタゾシンの特徴は、ペンタゾシンと同等の鎮痛作用を有し、呼吸抑制作用が弱く、胃腸管・膀胱への影響が少ないこと、耐性の形成も比較的ゆるやかで、交叉耐性もつきにくいことが挙げられる。

(3) 薬物動態

健康成人に15 mg 皮下または筋注投与時で、約20～30分後に最高血漿濃度に達する。主代謝物はグルクロン酸抱合体であり、おもに排泄経路は腎で、24時間で90%が排泄される。

2) 適応

(1) 術後疼痛

上腹部術後疼痛を訴える患者を対象として、エプタゾシンの有効性をペンタゾシンとの二重盲検試験で比較した結果からは、エプタゾシン15 mg とペンタゾシン15 mg ではほぼ同等と考えられる³⁾。疼痛スコアが減少した症例を有効とすると、エプタゾシン15 mg、エプタゾシン10 mg およびペンタゾシン15 mg の間に有意差はない。経時的に観察しても、薬効の持続時間、有効率にも有意差はなく、エプタゾシン10 mg および15 mg はペンタゾシン15 mg に劣らない鎮痛効果を示す。著効例ならびに有用性の点に関してもペンタゾシン15 mg と同様である。他の多施設研究においても上腹部手術後の鎮痛作用を検討した結果、エプタゾシン10 mg、15 mg およびペンタゾシン15 mg 群とも投与後30分で疼痛スコアは低下し、鎮痛効果の出現を認める⁴⁾。疼痛スコアにおいて、エプタゾシン10 mg は投与後30分および4時間の時点でペンタゾシン15 mg より有意に劣るが、エプタゾシン15 mg とペンタゾシン15 mg の間には有意差を認めない。鎮痛持続時間、全般改善度および有用性の点においてエプタゾシン15 mg とペンタゾシン15 mg は同程度である。エプタゾシン15 mg は泌尿器科手術後創部痛、胸部外科手術後疼痛、整形外科手術後疼痛など種々の手術術式でも検討されており、同様の有用性が報告されている。

(2) 癌性疼痛

中等度から高度の癌性疼痛を訴える患者を対象としてエプタゾシンとペンタゾシンの二重盲検試験では、疼痛緩解度、疼痛スコア推移、次回投与までの時間についていずれも有意差を認めず、エプタゾシンはペンタゾシンと同程度の鎮痛作用を持つと考えられる⁵⁾。

3) 用法

●皮下注・筋注

術後創部痛ならびに癌性疼痛に対して、通常成人で1回15 mg を皮下注または筋注する。症状により適宜増減する。

●持続皮下注

エプタゾシン持続皮下注は、全身状態の悪い患者や排尿障害のある癌性疼痛患者には第1選択となりうる。癌性疼痛患者で、ブプレノルフィン、モルヒネ等のオピオイド鎮痛薬に対する嘔気、混乱などの副作用の管理に難渋する場合に、次に示す静脈内持続点滴法や持続硬膜外投与法と並んで有用である。また、オピオイド鎮痛薬の使用前から、病状によりもともと嘔気、嘔吐、混乱等のある患者、あるいは高齢者で副作用が予想される患者にも、WHOの提示する除痛ラダーの第2段階の鎮痛薬として使用出来る⁶⁾。注入部位は、前胸部、腹部、大腿部など、皮下脂肪と血流に富み固定もしやすい部位を選択する。注入には26～27G程度の翼状針を用いる。絆創膏で固定でき、しかも長期に留置が可能である。注入器は通常のシリンジポンプを用いるか、あるいは携帯性のバルーン型ディスプレイ注入ポンプを用いる。60～90 mg/day を初期量の目安とする。

●静注

周術期特に麻酔覚醒直後の激しい疼痛時には静注も可能である。循環・呼吸の変化に注意しながら緩徐に投与する。低用量では血圧上昇、心拍数上昇、高用量では呼吸数減少、血圧下降、心拍数減少に注意する。

● 持続静注

おもに癌性疼痛に対して本法を用いることが出来る⁷⁾。モルヒネの副作用が懸念される場合に考慮される。既存の中心静脈路があればそれを使用する。皮下注の方が管理がしやすい、患者の行動を制限しにくい、さらに過量注入を起こしにくい点で勝っているが、刺入部に発赤、腫脹、硬結などが生じる場合や、持続皮下注のための器具がない場合はこの方法を考慮する。

● 持続硬膜外投与

エプタゾシンには 1mL あたり 5mg のグリシンを含有するため、硬膜外投与はレミフェンタニル同様禁忌となる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 配合変化

調製時にバルビツール酸系薬物(注射剤)と同じ注射筒を使用すると沈殿を生じるので、同じ注射筒では混ぜない。

② 併用薬

モルヒネ・ブプレノルフィンとの併用により眠気・尿閉などの副作用を軽減できる場合もあるが、拮抗薬なので疼痛が増強しないように注意する。

③ 耐性と依存性

エプタゾシンのような拮抗性鎮痛薬においても依存性を生じる可能性があり、慎重な投与が望まれる。しかし、エプタゾシンは耐性の獲得が遅く、交叉耐性もつきにくく、身体依存性も比較的弱い。泌尿器科領域における末期悪性腫瘍患者の癌性疼痛に関して、エプタゾシンを長期投与した検討(投与日数 8～82 日、投与回数 16～323 回、1 日投与量 15～180 mg)で、耐性、依存性は認めなかったと報告されている⁸⁾。他の研究で、癌性疼痛に対してエプタゾシンを 300 mg 投与した検討では、依存性に関連する症状として軽度の意識低下と眠気が認められるが、経過観察で消失すると報告されている。本薬摂取の初期体験として能動快感はない。軽度耐性を疑わせる症例では、癌進行に伴う疼痛の激化が原因であった。

(2) 禁忌

呼吸抑制作用があるため、重篤な呼吸抑制状態にある患者にはその使用を避ける。また頭蓋内圧を上昇させる作用があるため、頭部傷害、脳に病変がある場合で、意識混濁が危惧される患者、あるいはすでに頭蓋内圧が上昇している患者にはその使用を避ける。

(3) 副作用³⁻⁵⁾

発汗・多汗、嘔気・嘔吐、口渴などがある。呼吸抑制の発現はまれであるが、十分注意し、重篤な場合は酸素投与や人工呼吸あるいは補助呼吸の必要がある。まれに、ショックがあらわれることがあるので、ショックや過敏反応の諸症状である顔面蒼白、呼吸困難、チアノーゼ、血圧下降、頻脈、全身発赤などがあらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行う。

(4) 高齢者

副作用が強くあらわれることがあるため、減量するなど慎重に投与する。

(5) 妊婦

胎児に対する安全性は確立されていないため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。動物実験で母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。

(6) 小児

その使用経験が少ないため安全性は確立していない。

5) 参考文献

- 野沢勉, 大野孝明, 水橋徹男, 他: 1-1,4-Dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1H-4-benzazone (1-ST-2121) の薬理学的研究(第 1 報)鎮痛作用. 応用薬理 1980;19:973-982 (動物実験)
- 野沢勉, 大野孝明, 水橋徹男, 他: 1-1,4-Dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1H-4-benzazone (1-ST-2121) の薬理学的研究(第 3 報)呼吸, 循環器系に及ぼす影響. 応用薬理 1980;20:127-134 (動物実験)
- 草間悟, 富山次郎, 城所 功, 他: 二重盲検法による新鎮痛剤 ST-2121(I) と pentazocine との上腹部手術後創部痛に対する鎮痛効果の比較. 薬理と治療 1980;8:1921-1930
- 森岡恭彦, 跡見裕, 柏井昭良, 他: エプタゾシンの術後疼痛に対する評価—ペンタゾシンを対象薬とした二重盲検試験—. 臨床評価 1985;13:791-812
- 森岡恭彦, 富山次郎, 土屋周二, 他: 二重盲検法による新鎮痛剤エプタゾシンとペンタゾシンの癌性疼痛に対する鎮痛効果の比較. 薬理と治療 1982; 10: 6853-6870
- 松浦礼子: 癌疼痛対策マニュアルの新たな工夫—QOL の改善をめざして—. 昭医学会誌 1995;55:504-511
- 杉田洋一: セダベイン注 15 の静脈内持続点滴法による癌性疼痛管理. 診療と治療 1993;30:1597-1602
- 岡部達士郎, 山内民男, 吉田修: 癌性疼痛に対するエプタゾシン長期投与例—耐性および依存性の観察—. 薬理と治療 1982;10:6039-6044

オキシコドン塩酸塩水和物 oxycodone hydrochloride hydrate

(別名:塩酸オキシコドン)

●[XII ペインの「オキシコドン塩酸塩水和物」の頁へ](#)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

モルヒネ製造過程で得られるテバインから作られる半合成オピオイドで、構造はモルヒネと類似している。モルヒネやフェンタニルと同様に μ オピオイド受容体の作動薬と考えられている。受容体の結合力はモルヒネの 1/40 ~ 1/10 で、 κ 受容体にも作用すると考えられている¹⁾。

(2) 薬効

静注でのオキシコドンの鎮痛効果はモルヒネの 2/3 ~ 3/4²⁾で、経口投与では、4/3 ~ 3/2³⁾と逆転する。本邦における添付文書では、経口モルヒネの 3/2 倍の鎮痛効果があると記載されている。他のオピオイド受容体作動薬と同様にその鎮痛効果には有効限界(天井効果)がない。

(3) 薬物動態

- ①ほとんどが肝で代謝され、おもにCYP3A4によりノルオキシコドンに、CYP2D6によりオキシモルフォンにそれぞれ代謝される。主生成物のノルオキシコドンには鎮痛活性がほとんどなく、副生成物であるオキシモルフォンにはオキシコドンの 14 倍程度の鎮痛活性があるとされている⁴⁾。しかし、オキシモルフォンの濃度はきわめて低いため鎮痛効果にはほとんど関与していないと考えられている⁵⁾。
- ②経口投与されたオキシコドンは、構造上初回通過効果を受けにくく、生物学的利用能は 60%と高い⁶⁾。オキシコドンとその代謝物はおもに腎臓を経由して排泄される。オキシコドンの分布容積(V_d)は 2.6 L/kgと大きいため、浮腫や胸腹水などによって血中濃度が影響される可能性はほとんどない⁷⁾。
- ③オキシコドン徐放製剤は、腸管内で徐々にオキシコドンを放出するために吸収が持続する。全体の 62%がゆっくり吸収され、その吸収半減期は 6.2 時間となっている。それ以外の 38%は速やかに吸収され、吸収半減期は 37 分である。したがって、長時間にわたり効果が持続する一方、速やかに有効血中濃度に到達する。最高血中濃度までの時間(t_{max})は 2.6 時間、血中濃度の見かけ上の半減期(Apparent $t_{1/2}$)は 7.99 時間である⁸⁾。
- ④オキシコドン速放製剤では、最高血中濃度までの時間(t_{max})が 1.3 時間、血中濃度の見かけ上の半減期(Apparent $t_{1/2}$)は半減期が 3.2 時間である⁸⁾。
- ⑤注射剤の急速静脈内投与時の t_{max} は 0.003 時間、 $t_{1/2}$ は 3.72 時間、急速皮下投与時の t_{max} は 0.25 時間、 $t_{1/2}$ は 3.79 時間である。

2) 適応

(1) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛(徐放性錠剤、速放性散剤、注射剤)

- ①経口投与の場合、通常成人には1日10~80 mgを2回に分割投与するとされているが、必要量はモルヒネと同様に個体差が大きく、さらに大量投与が必要な場合がある。
- ②オキシコドンは WHO が提唱する3段階除痛ラダーの第3段階に分類される強オピオイド鎮痛薬であるが、低用量規格(5 mg 錠)の1日10 mg 投与は第2段階のコデインリン酸塩の代替薬として使用できる。つまり、非ステロイド性消炎鎮痛薬やアセトアミノフェンの定時投与によっても疼痛が残存する場合に適応となる。
- ③モルヒネやフェンタニルなどのオピオイド投与中に生じた難治性の副作用や、鎮痛効果の増強が得られにくい場合¹¹⁾などに、オピオイドスイッチングを行う場合にも適応となる。癌性疼痛における神経障害性疼痛にも有効であったとの症例報告もある¹²⁾。

(2) 非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

- ①慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断する。
- ②使用可能な製剤はオキシコドン[®]TR錠のみである。
- ③通常、成人には1日10~60 mgを2回に分割投与する。

3) 用法

(1) 徐放性錠剤と速放性散剤の使用

オキシコドン徐放製剤は1日2回(12時間ごと)の投与で鎮痛効果を維持することが可能である。オキシコドンは最小1日投与量(10 mg)では、鎮痛効果として WHO の 3段階除痛ラダーの第2段階の薬物と同等として開始することができる。鎮痛効果を確認しながら鎮痛が得られるまで繰り返し増量を行うが、疼痛時に使用できる臨時薬(レスキュードーズ)として、速放性散剤を1日量の 1/8 ~ 1/4 を経口投与する。速放製剤を定時投与で使用する場合には、1日量を4回に分けて6時間ごとに内服する。

(2) 静注

静注において、モルヒネ対オキシコドンの必要量は1:1.6という理論値を用いて癌性疼痛に対して投与したところ、モルヒネと同等の鎮痛が得られたという¹⁴⁾。この報告では、PCAを用いて1日量の1/12をレスキュードーズとして問題なく使用したという。

(3) オピオイドスイッチング

副作用や投与経路の問題、鎮痛効果の改善を目的としてオピオイドスイッチングを行う場合に、フェンタニル貼付剤との変換比は確定したものがない。経口モルヒネ対経口オキシコドン、経口モルヒネ対フェンタニル貼付剤の変換比を目安にして、経口オキシコドン対フェンタニル貼付剤の変換比を推定する以外にないが、今後の検討が必要である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①初回投与時は、オキシコドンに対する反応が不明であるため十分な観察を行う。オキシコドンはWHOの3段階除痛ラダーの第3段階に分類される強オピオイド鎮痛薬であるが、全ての疼痛に有効なわけではない。増量を行う過程で、十分な効果が得られず、傾眠などの副作用が顕著になる場合には、鎮痛補助薬などの他の治療法についても検討するべきである。
- ②オキシコドン徐放製剤による鎮痛の過程で、疼痛が残存あるいは増強する場合には速放製剤によるレスキュードーズの投与を行う。至適投与量は、十分な鎮痛効果が得られる量であり、患者ごとに異なる。至適投与量までの増量は、1回量が5mgから10mgへの増量を除いて25～50%を目安に行う。
- ③急激な減量や中止は退薬症状を生じることがあるので、1週間以上の期間をかけて徐々に行うべきである。投与量が多い場合にはさらに時間をかけて段階的に減量を行う。
- ④オキシコドンの代謝酵素であるCYP2D6は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などによって阻害されるため、その併用でオキシコドンの血中濃度と毒性が高くなる。また、オキシコドンはシクロスポリンの生体内利用率を低下させる。
- ⑤オキシコドン徐放製剤にはオキシコンチン[®]TR錠などの薬剤改変による乱用を防止製剤が採用されている。

(2) 禁忌

- ①重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者
呼吸抑制を増強する。
- ②気管支喘息発作中の患者
呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。
- ③慢性肺疾患に続発する心不全の患者
呼吸抑制や循環不全を増強する。
- ④痙攣状態(癲癇重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者
脊髄の刺激効果があらわれる。
- ⑤麻痺性イレウスの患者
消化管運動を抑制する。
- ⑥急性アルコール中毒の患者
呼吸抑制を増強する。
- ⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- ⑧出血性大腸炎の患者
腸管出血性大腸菌(O-157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすことがある。
- ⑨ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者
(ナルメフェン塩酸塩水和物は μ 、 δ 受容体には拮抗作用を呈し、 κ 受容体には部分作動薬として作用するため、鎮痛作用の減弱や退薬症状を生じることがある。)

〈原則禁忌〉

- ①細菌性下痢のある患者
治療期間の延長をきたすことがある。

(3) 副作用

オキシコドンの一般的な副作用としては、悪心・嘔吐、便秘、眠気がある。開始時の悪心・嘔吐や持続する便秘は、モルヒネとほぼ同様に生じるため、予防的に制吐薬や下薬を併用する必要がある。

- ①悪心
悪心はモルヒネと同様にドパミン受容体を介して生じると考えられることから、ドパミン受容体拮抗薬を選択する。
- ②便秘
便秘に対して十分な対策がとられない場合に、麻痺性イレウスを生じることがある。
- ③呼吸抑制
疼痛治療のために徐々に増量する場合に、重篤な呼吸抑制が問題になる可能性はきわめて低い。呼吸抑制が生じた場合にはナロキソン

の投与を行うが、呼吸数の回復を目標にする。過剰な拮抗は、鎮痛作用を拮抗し患者の苦痛を増大させる。

④肝・腎障害

オキシコドンはおもに肝で代謝されるため、重篤な肝障害では半減期が延長する。腎機能障害でも血中濃度が通常より上昇するので、注意が必要である。

(4) 高齢者

高齢者では AUC が大きくなり薬効が高くなる¹⁵⁾。高齢者では特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する(オキシコドンでは催奇形性は認められていないが、モルヒネでは認められている)。妊娠中にオキシコドンを継続投与した場合には、出産後新生児に退薬症状が認められる場合がある(胎盤通過性がある)。妊娠中または分娩時の投与でも、新生児に呼吸抑制が生じることがある。また、オキシコドンは母乳中への移行が確認されているので、オキシコドン投与中には授乳を避ける必要がある。

(6) 小児

小児への安全性は確立していない。しかし、モルヒネ徐放製剤は小児の癌性疼痛治療に対しても使用されており、今後はオキシコドン徐放製剤の使用も予想される。

5) 参考文献

- 1) Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, et al : Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. Life Sci 1991;48:2165-2171 (動物実験)
- 2) Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al : Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. J Pharmacol Exp Ther 1978;207:101-108
- 3) Heiskanen T, Kalso E : Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain 1997;73:37-45
- 4) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E : Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxy-codone. Clin Pharmacol Ther 1998;64:603-611 (動物実験)
- 5) Heiskanen T, Ruismaki PM, Seppala TA, et al : Morphine or oxycodone in cancer pain? Acta Oncologica 2000;39:941-947
- 6) Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, et al : The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1992;33:617-621
- 7) Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, et al : The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. Br J Clin Pharmacol 1991;32:516-518
- 8) Mandema JW, Kaiko RF, Oshlak B : Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxy-codone. Br J Clin Pharmacol 1996;42:747-756
- 9) Kalso E : Proceedings of the symposium "Updates of the clinical pharmacology of opioids with special attention to long-acting drugs" Oxycodone. J Pain Symptom Manage 2005;29:S47-S56
- 10) 国分秀也, 中村和代, 府川美沙子, 他 : がん性疼痛患者における複方オキシコドン注射薬とオキシコドン徐放錠の変換比に関する検討. 癌と化学療法 2007;13:2255-2258
- 11) Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al : Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects : An open-label trial. Jpn J Clin Oncol 2008;38:296-304
- 12) Ong EC : Controlled-release oxycodone in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant and malignant causes. Oncology 2008;74(suppl.1):72-75 (症例報告)
- 13) Watson CP, Babul N : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain : a randomized trail of postherpetic neuralgia. Neurology 1998;50:1837-1841
- 14) 瀧川千鶴子, 佐々木聡美, 小村好弘, 他 : がん性疼痛に対する塩酸オキシコドン注射製剤と塩酸モルヒネ注射製剤の鎮痛に対する比較. ベインクリニック 2006;27:196-202
- 15) Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, et al : Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone Clin Pharmacol Ther 1996;59:52-61
- 16) Shara SR, Carrougher GJ, Selzer K, et al : A comparison of oral transmucosal fentanyl citrate and oral oxycodone for pediatric outpatient wound care. J Burn Care Rehabil 2002;23:27-31

ケトプロフェン ketoprofen

●XII ペインの「ケトプロフェン」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
抗炎症・鎮痛および解熱作用を有する非ステロイド性抗炎症薬である。アラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジンおよびロイコトリエンの合成、ブラジキニンの遊離と活性、蛋白熱変性、溶血、血管透過性亢進、白血球遊走を抑制し、リソゾーム膜を安定化させる。炎症性の痛みで、末梢炎症部位のみならず末梢神経および中枢神経(とくに脊髄)への作用により鎮痛作用が生じる ¹⁾ 。	3
(2) 薬効	4
抗炎症・鎮痛および解熱作用を有する。	5
(3) 薬物動態	6
①健康成人において、注射剤(50 mg 臀筋注)の最高血中濃度(C_{max})は6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、最高血中濃度到達時間(T_{max})は 0.5 hr である。その後漸減し、6 時間後にて0.2 ng/mL となる。AUC は 10.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 1.23 hr である。	7
②テープ剤 1 枚(ケトプロフェン20mg 含む)を1 日23 hr 反復貼付した際の C_{max} は 135.85 ng/mL 、 T_{max} は 12.67 hr、 AUC_{0-8} は 2447.83 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ である。テープ剤 8 枚貼付した場合、 C_{max} は 919.04 ng/mL 、 T_{max} は 13.33 時間、 AUC_{0-8} は18209.98 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ である。8 枚貼付し剥離後の $T_{1/2}$ は 4.52 時間で、除去 48 時間後には検出限界以下になる。除去後、12時間までに尿中総排泄量の 98.32% が排泄され、96 時間までの総排泄量は 46.95 mg で投与量の 29.3%であった。健康成人男子に 1 枚(ケトプロフェン20mg 含)を1 日23 時間反復貼付したとき、 C_{max} は 3 日目を降はほぼ一定となり、122.02 ~ 156.34 ng/mL である。尿中排泄量も、一日当たり6.75 ~ 8.05 mg が尿中に排泄された。除去後速やかに、血清中濃度は速やかに減少し、24 時間後には検出限界以下となる。	8
③高齢者(平均 73 歳)では、本薬の血漿および尿中クリアランスは減少している。 C_{max} と AUC_{0-8} は加齢により増加する。血漿中の非結合型のケトプロフェンが加齢により増加する。	9
2) 適応	10
(1) 注射剤	11
①術後、外傷、各種癌、痛風発作、症候性神経痛に対する鎮痛・消炎。	12
②緊急に解熱を必要とする場合。	13
(2) クリーム、ローション、ゲル	14
変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘など)、筋肉痛、外傷後の腫脹・痛みに対する鎮痛・消炎。	15
(3) 貼布剤(テープ剤、パップ剤)	16
①腰痛症(筋・筋膜性腰痛症、変形性腰椎症、椎間板症、腰椎捻挫)、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘等)、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛	17
(4) 坐剤	18
①関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛に対する鎮痛・消炎・解熱。	19
②外傷ならびに手術後の鎮痛・消炎。	20
3) 用法	21
(1) 注射剤	22
①鎮痛・消炎	23
1 回 50 mg を臀部に筋注し、以後必要に応じて1 日1 ~ 2 回反復注射する。小児の術後痛に対する静注は 25 mg とする ¹⁾ 。	24
②解熱	25
1 回 50 mg を1 日1 ~ 2 回臀部に筋注(適宜増減)する。年齢、症状により適宜増減する。	26
(2) テープ剤、軟膏、クリーム、ローション	27
1 日2 回、テープ剤は 1 日1 回貼付、軟膏、クリーム、ローションは 1 日数回塗布または塗擦する。	28
(3) 坐剤	29
1 回 50 ~ 75 mg を1 日1 ~ 2 回直腸内に挿入する。適宜、増減可能。	30
4) 注意点	31
(1) 基本的注意点	32
①過敏症に対する問診を行うこと、原因療法ではなく対症療法であること、慢性疾患では、定期的に検査(尿、血液検査など)を行うこと、	33

急性疾患では、急性炎症、痛みおよび発熱の程度を考慮し、同一の薬物の長期投与を避けること、感染による発熱では抗菌薬の投与などの原因療法を行うことなどを考慮する。	1
②慎重投与	3
a) 消化性潰瘍の既往歴のある患者	4
b) 非ステロイド性抗炎症薬の長期投与による消化性潰瘍のある患者	5
c) 血液異常またはその既往歴のある患者	6
d) 出血傾向のある患者	7
e) 肝障害またはその既往歴のある患者	8
f) 腎障害またはその既往歴のある患者	9
g) 心機能異常のある患者	10
h) 気管支喘息のある患者	11
i) 高齢者	12
③併用注意	13
a) ニューキノロン系抗菌薬	14
ニューキノロン系抗菌薬の GABA 受容体結合阻害作用が、非ステロイド性抗炎症薬との併用により増強されて、痙攣を起こすことがある。	15
b) メトレキサート、リチウム製剤、クマリン系抗凝血薬	17
これらの薬物によるプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、それぞれの薬物の腎排泄を減少させ、血中濃度を上昇させて、これらの薬物の作用を増強する可能性がある。	18
c) チアジド系利尿薬	20
プロスタグランジン合成阻害作用により、水、Na の体内貯留が生じ、利尿薬の水、Na 排泄作用に拮抗することによりチアジド系利尿薬の作用を減弱させる。	21
(2) 禁忌	23
①消化性潰瘍、重篤な血液の異常、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心機能不全、本薬に対する過敏症、アスピリン喘息のある患者、シプロフロキサシン投与中の患者、妊婦が挙げられる。坐剤では、直腸炎、直腸出血、痔疾のある患者が禁忌となる。	24
②他の薬物との相互作用のため併用禁忌となるのは、シプロフロキサシン塩酸塩である。シプロフロキサシンの GABA 受容体結合阻害作用が、非ステロイド性抗炎症薬との併用により増強され、痙攣を起こすことがある。	26
(3) 副作用	28
①過度の体温低下、虚脱、四肢冷却などの副作用があらわれることがあり、高熱を伴う高齢者または消耗性疾患合併患者には十分な注意が必要であること、感染症を不顕化する可能性があること、他の抗炎症薬との併用は避けた方が好ましいこと、高齢者、小児に対しては慎重に投与すること、など注意が必要である。	29
②貼付剤において、接触性皮膚炎、光線過敏症が発現することがある。	32
③副作用として重大なものは、次の通りである。	33
a) ショック、アナフィラキシー様症状	34
発疹、掻痒感症状	35
b) 消化器	36
消化性潰瘍、吐血・下血などの胃腸出血	37
c) 中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)	38
d) 急性腎不全、ネフローゼ症候群	39
e) 貼付剤における接触性皮膚炎、光線過敏症	40
全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがある。	41
④その他の副作用	42
a) 肝機能障害	43
肝機能検査値の上昇	44
b) 血液異常	45
貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少	46
c) 精神神経系異常	47
眠気、眩暈、頭痛など	48
d) その他	49
注射部位の痛み、眠気、眩暈	50
(4) 高齢者	51

腎機能低下により薬物動態が変化することがある。

(5) 妊婦、授乳婦

①妊娠中、授乳期中の安全性は確立されていない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

②妊娠後期に婦人には投与しないこと(妊娠後期に投与したところ、胎児循環持続症、胎児腎不全の報告がある)。

③周産期投与により分娩遷延(動物実験)する可能性があるため、妊娠末期には投与しないこと。

④非ステロイド性抗炎症薬を長期間投与されている女性において、一時的な不妊の報告がある。

(6) 小児

低出生体重児、新生児、乳幼児に対する安全性は確立されていない。1～9歳の幼児のアデノイド切除術後の鎮痛での副作用出現は、坐剤の直腸内投与、プラセボ投与で同等である⁴⁾。

5) 参考文献

- 1) Herrero JF, Parrado A, Cervero F : Central and peripheral actions of the NSAID ketoprofen on spinal cord nociceptive reflexes. Neuropharmacology 1997;36:1425-1431
- 2) Ozaki M, Minami K, Sata T, et al : Transdermal ketoprofen mitigates the severity of postoperative sore throat. Can J Anaesth 2001;48:1080-1083
- 3) Kangasniemi P, Kaaja R : Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. J Intern Med 1992;231:551-554
- 4) Kokki H, Tuomilehto H, Tuovinen K : Pain management after adenoidectomy with ketoprofen : comparison of rectal and intravenous routes. Br J Anaesth 2000;85:836-840

コデインリン酸塩水和物 codeine phosphate hydrate

(別名:リン酸コデイン)

● Ⅺ ペインの「コデインリン酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
いわゆる弱オピオイド鎮痛薬であり、化学構造上モルヒネに類似し、フェノール環の水酸基がメチル置換されたメチルモルフィンである。肝臓で代謝され、その 10% が脱メチル化されてモルヒネとなり、さらにグルクロン酸抱合を受けて生成するモルヒネ-6-グルクロニド(M-6-G)が鎮痛作用の主体を担う ^{1,3)} 。	3
(2) 薬効	6
コデインとモルヒネの鎮痛効果の比は、経口投与時と非経口投与時(皮下注、筋注、静注)では大きく異なる。経口投与時はコデイン60 mg がモルヒネ10 mg に相当する(モルヒネの約 1/6 の効果)が、非経口投与時はコデイン120 mg がモルヒネ10 mg に相当する(モルヒネの約 1/12 の効果)。非経口投与コデインが、経口投与コデインの約 2/3 ~ 1/2 の鎮痛効果を示す理由は、肝臓における初回通過効果が少ないことによる(高い経口 / 非経口効力比を持つ) ^{4,6)} 。	7
(3) 薬物動態	11
10% が、チトクロームP-450(アイソザイムCYP2D6)の触媒下にO-脱メチル化されて、モルヒネとなり、さらにグルクロン酸抱合を受けて主たる鎮痛作用を担うM-6-Gへと変換される。80%以上はグルクロン酸抱合を受け、コデイン-6-グルクロニド(C-6-G)へと変換される。C-6-Gはμオピオイド受容体への結合が非常に弱く、鎮痛には関与しないとされてきたが、最近では鎮痛への関与を示唆する報告もみられる ^{1,3,7,8)} 。	12
2) 適応	17
(1) 疼痛時における鎮痛	18
非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)の十分量で鎮痛が不十分となった場合、WHO 方式がん疼痛治療法の3段階除痛ラダー第2段階において使用する代表的治療薬である。経口投与が可能な患者が適応となる。また、水溶液としての処方も可能なので、経管栄養中の患者にも投与可能である。また、モルヒネ徐放製剤を「疼痛時に10 mg 頓用」などのように、不十分かつ不適切に用いているがために鎮痛が不十分である例に対しても、まず本薬を時刻を決めて(by the clock)十分量を用いることにより、よりよい鎮痛が得られる ^{2,4,9)} 。	19
3) 用法	24
癌性疼痛の発生機序から考えて、末梢性鎮痛薬であるNSAIDsと、中枢性鎮痛薬であるコデインの併用は相加的な効果以上の鎮痛効果があるとされているので、特別な理由がない限り、NSAIDsと併用する ¹⁰⁾ 。通常、コデインの鎮痛作用は30 mg から発現するとされるが、本邦での使用経験からみて、20 mg でも鎮痛効果が認められているので、開始量は1回量20 mg が推奨される ^{2,5)} 。鎮痛効果が最大となるのは2時間後で、効果持続時間は4~6時間である ¹¹⁾ 。推奨される投与法は、20 mg を1日4~6回定時投与し、鎮痛効果を評価しながら、1~3日ごとに3~5割ずつ(1日量として40 mg 程度)増量して至適投与量を調節する ^{4,5)} 。また、維持量が決まるまでは、疼痛時処方として20 mg を使用できるようにする ³⁾ 。コデインの有効限界は1日量600 mg とされているが、1日200~300 mg を超え、かつ、増量しても鎮痛が不十分である場合には、モルヒネなどの強オピオイド鎮痛薬への移行を考慮する ¹²⁾ 。モルヒネへの変更時は、コデインの内服量の1/6のモルヒネ量(内服量)とする。例えば、コデインを1日300 mg 投与していた場合にはモルヒネ1日50 mg から開始する ⁴⁾ 。	25
4) 注意点	35
(1) 基本的注意点	36
①連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	37
②眠気、眩暈が起こることがあるので、本薬投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。	38
③腎機能障害を有する患者では、コデインの鎮痛を担うM-6-Gの腎からの排泄が遅延する。腎不全患者では投薬期間が長くなるにつれ効果が増強しやすいため、投与量を減らしたり、投与間隔を広げることを考慮する。	39
④コデインの鎮痛効果はCYP2D6の触媒下に産生されるモルヒネがさらに代謝を受けたM-6-Gによる。よって、CYP2D6を抑制する薬物併用時にはコデインの鎮痛作用減弱することがある。通常鎮痛補助薬として併用されることが多い三環系抗うつ薬(アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)(パロキセチン、フルオキセチン)、抗精神病薬(クロルプロマジン、ハロペリドール、レボメプロマジン、リスペリドン、チオリダジン、ゾテピン)がこの作用を有する。癌性疼痛患者では頻繁に認められる不安、うつ傾向、不眠などの愁訴による疼痛増強や、オピオイド鎮痛薬の奏効しにくい神経障害性疼痛機序に対して、上記の鎮痛補助薬は臨床的有用性が認められている。しかし、コデインの鎮痛効果を減弱させる可能性も念頭に置き、併用時には投与前後の鎮痛効果の変化に留意する必要がある ³⁾ 。	41

(2) 禁忌	1
①重篤な呼吸抑制のある患者	2
呼吸抑制を増強する。	3
②気管支喘息発作中の患者	4
気道分泌を妨げる。	5
③重篤な肝疾患のある患者	6
昏睡に陥ることがある。	7
④慢性肺疾患に続発する心不全患者	8
呼吸抑制や循環不全を増強する。	9
⑤痙攣状態(癲癇重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者	10
脊髄の刺激効果があらわれる。	11
⑥急性アルコール中毒の患者	12
呼吸抑制を増強する。	13
⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者	14
⑧出血性大腸炎の患者	15
腸管出血性大腸炎(O-157 等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすことがある。	16
⑨12歳未満の小児	17
重篤な呼吸抑制があらわれることがある。	18
⑩18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛	19
重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。	20
(3) 原則禁忌	21
①細菌性下痢のある患者	22
治療期間の延長をきたすことがある。	23
(4) 副作用	24
副作用はモルヒネと同様に、嘔気・嘔吐、便秘、眠気、口渇、掻痒、尿閉などであるが、その発生頻度や程度はモルヒネに比較して少ない。しかし、発生頻度の高い嘔気、便秘に対しては、制吐薬、緩下薬をコデイン開始時より必ず併用する。特に嘔気の発現しやすい症例では、制吐薬を前もって服用した後にコデインを開始することが推奨される。眠気は、一般に数日で慣れてくるものの、鎮痛が得られた後も生活動作を著しく障害する場合には、コデインを減量するか、中枢神経刺激作用を有する抗うつ薬であるメチルフェニデート1日1回朝10mgを併用する ¹³⁾ 。	25
	26
	27
	28
	29
(5) 高齢者	30
高齢者へ投与する場合、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。	31
	32
(6) 妊婦	33
①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること(マウスで催奇形作用が報告されている)。	34
	35
②分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。	36
③海外において、分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれるとの報告がある。	37
④授乳中の婦人には、本薬投与中は授乳を避けさせることが望ましい(ヒト母乳中へ移行することがある)。	38
(7) 小児	39
コデイン類含む医薬品について、「12歳未満の小児」及び「扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者」は禁忌となっている。	40
	41
	42
5) 参考文献	43
1) Jaffe JH, Martin WR : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. eds., The Pharmacological basis of therapeutics (8th ed), Pergman Press, Tokyo, 1990, 485-521	44
	45
2) 加藤実, 小川節郎 : リン酸コデイン. ペインクリニック 1999;20:413-416	46
3) 鈴木孝浩 : がん性疼痛管理 IV がん性疼痛の薬物療法 3. リン酸コデインを上手に使う. ペインクリニック 2006;27:S55-S58	47
4) 白土辰子, 小川節郎 : 癌疼痛療法の進歩 弱オピオイド鎮痛薬. 日本臨床 2001;59:1795-1799	48
5) 太田孝一 : 弱オピオイド製剤 リン酸コデイン. 並木昭義, 表 圭一, 編 ; For Professional Anesthesiologists オピオイド. 克誠堂出版, 34 2005, pp82-83	49
	50
6) 水野薫, 小川節郎, 斉藤英夫, 他 : 癌疼痛に対するリン酸コデインの鎮痛効果の検討. ペインクリニック 1992;13:191-194	51

7) Vinayak S, Donna W, James S, et al : Analgesic and immunomodulatory effects of codeine and codeine 6-glucuronide. Pharm Res 1996;13:296-300 (動物実験)	1
8) Vree TB, RV, Koopman-Kinenai PM : Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. Int J Clin Pract 2000;54:395-398	2
9) Noyes R Jr., Brunk SF, Avery DH, et al : The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. Clin Pharmacol Therap 1975;18:84-89	3
10) Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, et al : Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain : A randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain 1995;62:169-178	4
11) Stanbaugh JE, McAdams J : Comparison of the analgesic efficacy and safety of oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain. J Clin Pharmacol 1987;27:162-169	5
12) DeConno F, Ripamonti C, Sbanotto A, et al : A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine, and pentazocine in cancer pain. J Pain Symptom Manage 1991;7:423-427	6
13) 鈴木孝浩 : オピオイドの臨床 がん性疼痛に対するコデインの臨床, 小川節郎 編 ; ペインクリニシヤンのためのオピオイド 基礎と臨床, 真興交易(株)医書出版部, 2004, pp35-41	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

ジクロフェナクナトリウム diclofenac sodium

●X 小児麻酔薬の「ジクロフェナクナトリウム」の頁へ

●XI ペインの「ジクロフェナクナトリウム」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁾	2
シクロオキシゲナーゼを阻害し(低アイソフォーム選択性)、おもにプロスタグランジンE2合成を抑制することにより、消炎、鎮痛、解熱作用を発現する。	3
(2) 薬効	4
①抗炎症作用 ^{2,5)}	5
急性炎症に対しては、インドメタシンと同等あるいはより強い抑制作用を持つ。実験的慢性炎症および肉芽形成に対する抑制作用は、インドメタシンおよびプレドニゾロンと同等で、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより強い。	6
②鎮痛作用 ^{6,7)}	7
インドメタシン、イブプロフェンおよびコデインより強い効果を示す。	8
③解熱作用	9
直腸内投与により優れた解熱作用を示す。インドメタシン直腸内投与より強い作用を持つ。	10
④プロスタグランジン合成阻害作用	11
インドメタシン、ナプロキセンより強い効果を発揮する。	12
(3) 薬物動態 ^{8,9)}	13
健康成人にジクロフェナク錠25mgを単回経口投与した場合、平均血漿中濃度は約2.7時間後に最高血中濃度(415ng/mL)に達し、半減期は1.2時間である。一方、25mgを直腸内投与した場合、平均血漿中濃度は約0.8時間後に最高血中濃度(約570ng/mL)に達し、半減期は1.3時間である。おもに代謝酵素CYP2C9により代謝される。健康成人に経口投与した場合には未変化体の他に5種類の水酸化体が認められている。おもな代謝産物である4-ヒドロキシジクロフェナクは、ジクロフェナクの約30%の活性を持つ。投与後96時間で投与量の約60%が尿中に、約30%が糞中に排泄される。	14
2) 適応	15
(1) 錠剤	16
①関節リウマチ、変形性関節症、変形性脊椎症、腰痛症、腱鞘炎、頸肩腕症候群、神経痛、後陣痛、骨盤内炎症、月経困難症、膀胱炎、前眼部炎症、歯痛の鎮痛・消炎	17
②手術ならびに抜歯後の鎮痛・消炎	18
③急性上気道炎の解熱・鎮痛	19
(2) 徐放剤	20
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の鎮痛・消炎	21
(3) 坐剤	22
①関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、後陣痛の鎮痛・消炎	23
②手術後の鎮痛、消炎	24
③他の薬物の効果が期待できないか、投与が不可能な場合の急性上気道炎時の緊急解熱	25
④痛性疼痛 ¹⁰⁾	26
(4) 貼布剤(テープ剤、パップ剤)	27
変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋・筋膜性疼痛、外傷後の腫脹・疼痛の鎮痛・消炎	28
(5) ローション、ゲル、クリーム	29
変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋・筋膜性疼痛、外傷後の腫脹・疼痛の鎮痛・消炎	30
(6) 経皮の吸収型製剤	31
①各種がんにおける鎮痛	32
②腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎	33
3) 用法	34
(1) 錠剤	35
適応①②に対して	36
成人に1日75~100mgを分3回で経口投与する。頓用は1回25~50mgとする。	37
適応③に対して	38

成人は1回25～50mgを頓用する。原則1日2回まで、1日最大100mgを限度とする。	1
(2) 徐放剤	2
成人には1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。	3
(3) 坐剤	4
適応①～③に対して	5
a) 成人	6
1回25～50mgを1日1～2回直腸内挿入する。高齢者には少量から投与すること。	7
b) 小児	8
1回0.5～1.0mg/kgを1日1～2回直腸内挿入する。過度の低体温を起こすことがあるので、少量から投与を開始すること。	9
適応④について	10
非ステロイド性抗炎症薬は、WHO方式痛性疼痛管理の第1段階薬として位置付けられている。ジクロフェナクは消化器系副作用の出現に注意が必要である。効果がなくオピオイド鎮痛薬に移行する場合には、ジクロフェナクを継続するとオピオイド投与量を減少させることができるとの報告もある ¹⁰⁾ 。全身状態に注意しながら、1回25～50mgを1日1～3回直腸内挿入する。	11 12 13
(4) 貼布剤(テープ剤、パップ剤)	14
1日1回患部に貼付する。	15
(5) ローション、ゲル、クリーム	16
適量を1日数回患部に塗擦する。	17
(6) 経皮吸収型製剤	18
①各種がんにおける鎮痛	19
成人に対し、1日1回、2枚(150mg)を貼布し、1日毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚(225mg)に増量できる。	20
②腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎	21
成人に対し、1日1回、1枚(75mg)又は2枚(150mg)を貼布、1日毎に貼り替える。	22
	23
4) 注意点	24
(1) 基本的注意点	25
①注意点	26
a) 基本は原因の治療であり、本薬の使用は対症療法であることに留意し、漫然と投与しないこと。	27
b) 過度の体温低下、循環の虚脱、四肢冷感が出現する可能性がある。高齢者、重症患者、小児においては慎重な投与と投与後の観察を怠らないこと。	28 29
c) 本薬投与後にライ症候群発症の報告がある。(副作用の項を参照)	30
d) 感染症を不顕性化する可能性があるため、感染症に使用するには適切な抗菌薬の併用と十分な観察を行うこと。	31
e) 長期投与を行う場合は、定期的な臨床検査(尿検査、血液検査、肝機能検査)や問診を行うこと。	32
f) 高齢者および小児への使用には、副作用の発現に特に注意すること。	33
②薬物相互作用	34
a) CYP2C9を阻害する薬剤	35
本薬のC _{max} とAUCが増加することがある。	36
b) ニューキノロン系抗菌薬	37
併用により、痙攣を起こす可能性がある。	38
c) トリアムテレン、シクロスポリン	39
腎プロスタグランジン合成阻害作用によりトリアムテレンやシクロスポリンによる腎障害を増強する可能性がある。	40
d) アスピリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド	41
消化器系副作用が増強される可能性がある。	42
e) ワルファリン、レビパリン、クロビドグレル	43
血小板機能阻害により、抗凝固薬および抗血小板薬使用時の出血の危険性を増大する可能性がある。	44
f) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)	45
併用により、消化管出血の可能性がある。	46
g) リチウム、強心配糖体(ジゴキシン等)、メトトレキサート	47
腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの作用が増強される可能性がある。	48
h) 降圧薬(β遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等)	49
腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの作用が減弱される可能性がある。また腎機能を悪化させる可能性がある ¹¹⁾ 。	50
i) 利尿薬(フロセミド、ヒドロクロチアジド等)、アスピリン	51

腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの作用が減弱される可能性がある。	1
j) シクロスポリン、カリウム保持性利尿剤、ドロスピレノン、エチニルエストラジオール 高カリウム血症の副作用が相互に増強される可能性がある。	2 3
k) コレスチラミン	4
本薬の吸収を遅延させる可能性がある。併用する場合は可能な限り、両薬物の投与間隔をあける。	5
(2) 禁忌	6
①消化性潰瘍がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	7
②重篤な血液異常がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	8
③重篤な肝障害がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	9
④重篤な腎障害がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	10
⑤重篤な高血圧がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	11
⑥重篤な心機能障害がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	12
⑦本薬剤に過敏症の既往がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、テープ剤、軟膏・ローション、経皮吸収型製剤)	13
⑧直腸炎、直腸出血又は痔疾のある患者(坐剤のみ)	14
⑨アスピリン喘息またはその既往がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、テープ剤、軟膏・ローション、経皮吸収型製剤)	15
⑩インフルエンザ脳症・脳炎の患者(錠剤、坐剤)	16
⑪妊婦または妊娠している可能性がある患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	17
⑫トリウムテレンを投与中の患者(錠剤、徐放剤、坐剤、経皮吸収型製剤)	18
(3) 副作用	19
①呼吸器系	20
重症喘息発作(アスピリン喘息)、間質性肺炎	21
②循環器系	22
ショック、鬱血性心不全、心筋梗塞 ¹²⁾	23
③中枢神経系	24
急性脳症(かぜ様症状に引き続き異常が認められた場合にはライ症候群の可能性を考慮)、脳血管障害、無菌性髄膜炎(SLE、MCTDのある患者では注意)	25 26
④消化器系	27
消化管潰瘍・狭窄・閉塞、重篤な肝障害(劇症肝炎、肝壊死等)	28
⑤その他	29
アナフィラキシー、血液の異常(再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少)、急性腎不全、横紋筋融解症、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、紅皮症など	30 31
⑥過量投与	32
成人(年齢不詳の老人)2g(25mg錠80錠)内服 ¹³⁾ 、2歳450mg(50mg9錠、約30mg/kg)内服など、おもに事故の報告がある。典型的な症状の報告は少なく、特異的な処置法も知られていない。基本的には対症療法である。本薬は蛋白結合率が高く、強制利尿、透析および血液灌流は有効でないと考えられる。	33 34 35
(4) 高齢者	36
高齢者では、体温低下、血圧低下などの副作用が過度にあらわれることがあり、慎重に投与を行うこと。投与は少量から開始し、補液を行うなどの対応と十分な観察を怠らないこと。	37 38
(5) 妊婦、授乳婦	39
妊婦または妊娠の可能性のある女性への内服剤・坐剤投与は禁忌である。	40
①本薬によりプロスタグランジンの生合成が阻害されると、胎児においては動脈管収縮または閉鎖により胎児死亡につながる。	41
②動脈管は胎内でいったん収縮すると、出生後の閉鎖機構が傷害され、動脈管開存、新生児肺高血圧症を引き起こす。	42
③非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては外皮用剤であっても治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。	43 44
④胎児腎機能障害により胎児尿が減少し、羊水過少、新生児の無尿などの原因となる。その他、乳汁への移行が報告されており、授乳中の投与は避けること。	45 46
(6) 小児¹⁴⁾	47
①小児の解熱目的には、一般にはアセトアミノフェンが推奨されている。過度の体温上昇等、やむを得ず本薬を使用する場合には、過度の体温低下や血圧低下に注意し、必要最低限の使用にとどめること。	48 49
②ウイルス性疾患(水痘、インフルエンザ等)の患者には原則投与しない。インフルエンザ脳症・脳炎の患者では投与禁忌である。その他のウイルス性疾患の患者にやむを得ず使用する場合には、投与後のライ症候群などの重大な副作用の発現に注意すること。	50 51

5) 参考文献	1
1) Small RE: Diclofenac sodium. Clin Pharm 1989;8:545-558	2
2) 高島俊行, 加堂洋一, 小野隆治, 他: GP45840の抗炎症作用. 基礎と臨床1972;6:1682-1689 (動物実験)	3
3) 鶴見介登, 平松保造, 野崎正勝, 他: N-(2,6-dichlorophenyl)-o-aminophenylacetic acidおよびそのNa塩ならびにN-(2,6-dichlorophenyl)-anthranilic acidおよびNa塩の抗炎症作用 第1報 急性炎症について. 日本薬理学会雑誌 1973;69:299-318 (動物実験)	5
4) 鶴見介登, 平松保造, 山口東, 他: N-(2,6-dichlorophenyl)-o-aminophenylacetic acidおよびそのNa塩ならびにN-(2,6-dichlorophenyl)-anthranilic acidおよびそのNa塩の抗炎症作用 第2報 亜急性炎症について. 日本薬理学会雑誌 1973;69:319-334 (動物実験)	7
5) 青木隆一: Skin Reactive Factor(SRF)による新しい抗炎症剤スクリーニング法の試み-GP45840の抗炎症作用の検討-基礎と臨床1972;6:1770-1780 (動物実験)	9
6) Stacher G, Steinringer H, Schneider S, et al: Experimental pain induced by electrical and thermal stimulation of the skin in healthy man: sensitivity to 75 and 150mg diclofenac sodium in comparison with 60mg codeine and placebo. Br J Clin Pharmacol 1986;21:35-43	12
7) DICLOFENAC: DRUGDEX® : MICROMEDEX Healthcare Series	13
8) 水島裕, 丁宗鉄, 矢船明史, 他: 健常人におけるジクロフェナクナトリウム坐薬(ボルタレンサボ)および錠剤(ボルタレン錠)単回投与後の忍容性と生物学的利用性. 炎症 1988;8:475-482	15
9) 浜本虎太, 笠島慶樹, 片村憲司: ジクロフェナクナトリウム坐剤(ボルタレン坐剤)の解熱効果ならびに尿中排泄. 現代の診療 1980;22:1307-1315	17
10) Bjorkman R, Ullman A, Hedner J: Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:1-5	18
11) Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, et al: Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. Drug Saf. 2003;26:983-9	20
12) Schmidt M, Sorensen HT, Pedersen L: Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. BMJ 2018; Sep 4;362:k3426	22
13) Kulling PEJ, Beckman EA, Skagius ASM, et al: Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33:173-177 (症例報告)	24
14) Powell KR: 発熱. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB 編; ネルソン小児科学原著第17版. エルゼビア・ジャパン, 2000, pp857-859	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

ナロキソン塩酸塩 naloxone hydrochloride (別名:塩酸ナロキソン)

● [XI ペインの「ナロキソン塩酸塩」の頁へ](#)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁻⁵⁾	2
オキシモルフォンの合成同族体でありN-アリルノルオキシモルフォンである。オピオイド受容体(μ, κ, δ)においてオピオイド鎮痛薬の作用を競合的に拮抗することにより、これらの薬物に起因する呼吸抑制などの副作用を改善する。 μ 受容体に対して高い親和性を持つ。	3
(2) 薬効	5
①呼吸抑制に対する拮抗作用	6
モルヒネあるいはフェンタニルの静注 ^{6,8)} 、硬膜外投与 ^{9,10)} による呼吸抑制作用に拮抗する。呼吸抑制作用に対する拮抗作用は鎮痛作用に対する2～3倍強力である。呼吸抑制に対する拮抗作用の効果発現は通常3分以内で効果発現のピークは5～15分である。呼吸回数の増加、分時換気量の増加、動脈血二酸化炭素分圧の減少がみられる。オピオイド鎮痛薬による鎮静状態、入眠状態、低血圧にも拮抗する。	7
②オピオイド鎮痛薬非投与下での作用 ⁵⁾	11
健康人に常用量(下記参照)を投与してもほとんど何らの作用を持たない ⁵⁾ 。	12
a) 健康人に24 mgを皮下に投与すると軽度の眠気を生じるのみである。0.3 mg/kgのナロキソン投与で収縮期血圧の上昇、記憶テストの障害が生じる。	13
b) アナフィラキシー、エンドトキシン、循環血液量減少、脊髄損傷によるショックにおける低血圧を改善する作用がある。敗血症性ショックの患者において内因性エンドルフィンによる低血圧に一過性に拮抗する。しかし予後を変えないと報告されている ¹¹⁾ 。	15
c) 内因性オピオイドによる下垂体ホルモンの放出抑制に拮抗する。この結果、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモンの血中濃度が増加する。女性においてはプロラクチン放出を促進する。	17
③その他の薬理作用	19
a) 吸入麻酔薬のMACには影響を及ぼさない ^{1,2,4)} 。	20
b) 脊髄後角のニューロンにおいて、 μ オピオイド受容体を介する作用には、抑制系による鎮痛作用と興奮系の悪心・嘔吐作用があることが示されている ¹²⁾ 。	21
c) 少量のナロキソンは、モルヒネの鎮痛作用を減弱させることなく、悪心・嘔吐を抑え、耐性と依存性を軽減できる可能性が報告されている ¹³⁾ 。	23
d) モルヒネによる呼吸抑制に拮抗する量の1/1,000以下で、モルヒネの副作用を軽減すると同時に、モルヒネへの耐性を減弱させて鎮痛作用を増強する。	25
e) 開腹子宮全摘術後の鎮痛にモルヒネを静脈内PCAにて投与する際、ナロキソンを併用した研究では、ナロキソン0.25 μ g/kg/hrの併用でモルヒネの使用量を有意に減らすことができると同時に、モルヒネによる副作用の発生を低下させることができるとの報告がある ^{14,15)} 。	27
(3) 薬物動態	30
①作用発現	31
静注時1～2分。筋注、皮下注時、気管内投与時2～5分 ^{1,2,16)} 。	32
②作用持続	33
20～60分 ¹⁶⁾ の範囲。30分で効果は著明に減少する ¹⁷⁾ 。	34
③血中有効濃度(治療濃度)	35
確立していない。	36
④蛋白結合率	37
40% ³⁾ 。	38
⑤代謝	39
肝でグルクロン酸抱合を受ける。N-脱アルキル化および還元によって不活化される。	40
⑥分布(V_d): 2.1～3.0 L/kg。	41
⑦血漿半減期	42
30～90分 ^{6,7)} 、3時間(新生児) ¹⁵⁾ 。	43
⑧排泄	44
6時間以内に静注量の25～40%が尿中に排泄される。24時間で50%、72時間で60～70%が排泄される ¹⁵⁾ 。	45
⑨胎盤通過	46
容易に通過する ⁴⁾ 。乳汁中への排泄については知られていない。	47

2) 適応	1
(1) オピオイド鎮痛薬による呼吸抑制・覚醒遅延 ⁴⁾	2
オピオイドアゴニスト(コデイン, フェンタニル, ヘロイン, メタドン, モルヒネなど)による呼吸抑制またはオピオイドアゴニスト/アンタゴニスト(ナルブフィン, プトルファノール, ペンタゾシンなど)による呼吸抑制。これらには術中・麻酔中に投与されたオピオイド鎮痛薬による中枢抑制、呼吸抑制、母体へのオピオイド鎮痛薬投与による新生児の呼吸抑制などが含まれる。	3 4 5
(2) 急性オピオイド鎮痛薬過量投与の治療の補助および薬物依存が疑われる場合の診断	6
3) 用法	7
(1) オピオイド拮抗薬を使用する際の原則 ^{1,3)}	8
①拮抗薬を使用する必要がないような麻酔中のオピオイド鎮痛薬の使用法を心がける。	9
②不必要な術中の低二酸化炭素症を避け、手術・麻酔終了後、適切な呼吸ドライブが保たれるようにする。	10
③目標を定めて注意深くオピオイド拮抗薬を滴定する。	11
④心血管系危険因子(高血圧、心臓病、脳血管障害)を有する患者における使用を避ける。	12
上記の③に関して、様々な使用法が報告されているが、要点はナロキシンの初回投与量を投与した後、その副作用を念頭に置き、十分に患者の状態の観察を行いながら、状況に応じて維持量を投与することである。	13 14 15
(2) オピオイド鎮痛薬による呼吸抑制・覚醒遅延	16
①初回投与量	17
a) 成人	18
1回ナロキソン塩酸塩 0.04 ~ 0.08 mg を静注する。反応をみながら必要に応じて追加投与する。	19
b) 小児(注意点参照)	20
1 ~ 10 μg/kg(累積量 0.4 mg まで) ¹⁾ 。術後の覚醒遅延に対して10 μg を静注し、呼吸回数が増加するまで 30 秒 ~ 1 分間隔で繰り返し投与する。	21 22
②遷延性呼吸抑制に対して	23
2 ~ 10 μg/kg/hr で持続静注する(上限は成人で 0.8 mg/kg/hr、小児で 0.04 ~ 0.16 mg/kg/hr)。	24
または 1 時間あたり初回投与量の 2/3 を投与し続ける。初回投与後、15 分後に初回投与量の 1/2 を再投与する ^{1,5,16)} 。	25
③外科手術時の大量フェンタニル麻酔におけるフェンタニルの呼吸抑制作用に対して	26
ナロキソン3.4 μg/kg を初回投与後に同量を時間投与量として持続投与して問題なく管理できたという報告がある ⁸⁾ 。	27
④硬膜外モルヒネ投与による呼吸抑制に対して	28
5 μg/kg/hr の持続静注を行うと、モルヒネの鎮痛作用は保たれながら呼吸抑制は拮抗される ⁴⁾ 。	29
(3) 急性オピオイド鎮痛薬過量投与の治療の補助および薬物依存が疑われる場合の診断 ¹⁶⁾	30
通常成人 1 回 0.4 ~ 2 mg を緩徐に静注する。	31
必要に応じてさらに2 ~ 3 分間隔で繰り返し投与する。総量 10 mg を投与しても改善がみられない場合、ナロキソンには反応しない別の薬物疾患を原因として疑うべきである。	32 33 34
4) 注意点	35
(1) 基本的注意点	36
①投与経路として静注(1 回または持続静注)ができないとき、筋注、皮下注、による投与も可能である。	37
②敗血症性ショック、出血性ショックの患者における投与量は確立されていない(1 mg/kg 以上の静注が必要とされている) ⁴⁾ 。	38
③麻酔後の新生児無呼吸、慢性閉塞性肺疾患の呼吸状態の改善、アルコール依存、ベンゾジアゼピン系薬物、バルビツール酸系薬物、ケタミン、亜酸化窒素の作用に拮抗するとの報告がある ^{1,4)} 。	39 40
④オピオイド鎮痛薬によっては作用時間が本薬より長いものがあるので、呼吸抑制の再発をみることがある。したがって、本薬に十分反応する患者に対しては、常に監視し、必要により本薬を繰り返しまたは持続投与する。患者の本薬に対する反応、使用したオピオイド鎮痛薬の投与量(経路)、作用持続時間により1 ~ 2 時間の間隔で本薬の投与を必要とすることがある。ブプレノルフィンによる呼吸抑制は完全に拮抗されない ⁵⁾ 。	41 42 43 44
⑤オピオイド鎮痛薬等による呼吸抑制に対する拮抗作用の強さは、鎮痛作用に対する拮抗作用に比しかなり強く、通常、鎮痛作用を減弱することなく呼吸抑制を緩解しうが、術後の患者においては本薬を投与した場合、急激な痛みの悪化が出現、興奮状態、血圧上昇がみられることがあるので観察を十分に行い、慎重に投与する。オピオイド鎮痛薬の効果を急速に拮抗することで悪心・嘔吐、発汗、頻脈、過呼吸、振戦がみられることがある。	45 46 47 48
⑥急性オピオイド鎮痛薬過量投与が疑われる場合に使用する時は、急性退薬症候群が生じる可能性がある。必ず心肺蘇生のできる環境で使用する。	49 50
⑦アルカリ性の溶液と混合しないこと。	51

(2) 禁忌	1
①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。	2
②バルビツール酸系薬物などの非オピオイド性中枢神経抑制薬または病的原因による呼吸抑制のある患者 一般的に無効であるため。	3 4
(3) 副作用 ^{1,3,9)}	5
①肺水腫	6
肺水腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。	7
②異常高血圧(収縮期血圧 250 mmHg 以上)	8
③心室性頻脈、心室細動	9
④オピオイド等による抑制が急激に拮抗された場合に、上記①～③の他、胸部苦悶、血圧低下、頻脈、振戦、術後疼痛、悪心・嘔吐、 腹痛、AST 上昇、ALT 上昇、肝機能障害があらわれることがある。結果として心停止、昏睡、脳症、死亡に至った例も報告されて いる ¹⁾ 。	10 11 12
(4) 高齢者	13
高血圧、心疾患のある患者(特に高齢者)では、本薬によってオピオイド等による抑制が急激に拮抗されると血圧上昇、頻脈などを起こす ことがある。交感神経系の活動代謝ストレスを亢進するとされている ^{1,4)} 。	14 15
(5) 妊婦	16
胎盤は容易に通過する ⁴⁾ 。乳汁中への排泄については知られていない。帝王切開時あるいは無痛分娩時のオピオイド使用による呼吸抑制 に対して問題なく使用されている ¹⁸⁾ 。FDA によるカテゴリーでは、「C」に分類されている ¹⁶⁾ 。	17 18
(6) 小児 ^{17,19)}	19
①投与経路として静注ができないとき、蒸留水で希釈して筋注、皮下注による投与も可能である。	20
②麻酔後の呼吸抑制に対して	21
0.01 mg/kgで静注し、効果が不十分な場合0.01 mg/kgで静注を2～3分ごとに繰り返し追加する。	22
③オピオイド中毒の場合	23
新生児～5歳児(体重 20 kg まで)では、0.1 mg/kg で筋注または静注または皮下注による投与を行う。または 0.06 mg/kg 筋注を出生 時に行う。	24 25
④5歳以上または 20 kg 以上では、1回 2 mg を投与する。	26
	27
5) 参考文献	28
1) Miller RD : Anesthesia. 6th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp420-421	29
2) Miller RD : Anesthesia. 9th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2019, pp1610-1611	30
3) White PF : Textbook of Intravenous Anesthesia. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1997, pp195, 228-229	31
4) Stoelting RK : Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott Raven, 1999, pp106-107	32
5) Howard BG, Huda A : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, New York , McGraw-Hill,2006, pp576-578	33 34
6) Bailey PL, Clark NJ, Pace NL, et al : Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression : nalbuphine vs nalox-one. Anesth Analg 1987;66:1109-1114	35 36
7) Tigerstedt I : Naloxone as narcotic antagonist after balanced anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1977;21:481-488	37
8) Takahashi T, Sugiyama K, Hori M, et al : Naloxone reversal of opioid anesthesia revisited : clinical evaluation and plasma con-centration analysis of continuous naloxone infusion after anesthesia with high-dose fentanyl. J Anesth 2004;18:1-8	38 39
9) Gueneron JP, Ecoffery C, Carli P, et al : Effect of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after epidural fenta-nyl. Anesth Analg 1988;67:35-38	40 41
10) Rawal N, Schott U, Dahlstrom B, et al : Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. Anesthesiology 1986;64:194-201	42 43
11) 瀬戸口大典, 垣花泰之 : ナロキソン 麻酔 2013;62:5-9	44
12) Crain SM, Shen KF : Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. Pain 2000;84:121-131 (動物実験)	45 46
13) Crain SM, Shen KF : Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. ProcNatl Acad Sci USA 1995;92:10540-10544 (動物実験)	47 48 49
14) Gan TJ, Ginsberg B, Glass PSA, et al : Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxane in patient-administered morphine sulphate. Anesthesiology 1997;87:1075-1081	50 51

15) 後藤文夫：オピオイド受容体と拮抗薬に関する最近の話題, 微量のナロキソンはモルヒネの鎮痛作用を増強する. 臨床麻酔 2001;25:1719-1723	1 2
16) Donnelly AJ, Baughman VL, Gonzales JP, et al : Anesthesiology and Critical Care Drug Handbook. 6th Ed, Hudson, OH, LEXI-COMP Inc., 2005, pp793-794	3 4
17) Hurford WE, Baillin MT, Davison JK, et al : Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002, pp165, 567, 614, 632, 674	5 6
18) Datta S : The obstetric anesthesia handbook. 2nd Ed, St.Louis, MO, Mosby-Year Book inc., 1995, pp83-84, 97-100	7
19) Hegenbarth MA and the committee on drugs : Preparing for pediatric emergencies : Drugs to consider. Pediatrics. 2008;121:433-443	8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

フェンタニルクエン酸塩 fentanyl citrate

(別名:クエン酸フェンタニル)

●IX 産科麻酔薬の「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ ●XI ペインの「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ

●フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)や、パッカル錠、舌下錠については、XIペインの「フェンタニルクエン酸塩(貼付剤・パッカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。

1) 薬理作用

(1) 作用機序

強力な鎮痛作用を持つ高い力価(モルヒネの 50 ~ 100 倍)の合成オピオイド鎮痛薬である。強力な μ オピオイド受容体作動薬であり、脳幹と脊髄に作用する。投与後すぐに外科刺激に対応する深い鎮痛作用を示すとともに、呼吸抑制、徐脈ももたらす。また、その他のモルヒネ様作用(悪心、便秘、身体依存、迷走神経刺激効果、鎮静効果)ももたらすが、これらはモルヒネと比べてやや弱いとされる。ナロキソンによって拮抗される。

(2) 薬効

作用出現は迅速であり、作用時間は 30 分~ 1 時間と短い、反復投与によって進行性に蓄積していく¹⁾。循環系に及ぼす作用は顕著な心拍数低下であり、アトロピンのような迷走神経遮断薬の前投与がないと、徐脈がみられる場合がある。モルヒネにみられるヒスタミン遊離作用がないため、血圧低下作用はゆるやかで、心筋抑制作用や血管拡張作用は少ない。このため血行動態が不安定な患者にも使用しやすい。

フェンタニルは麻酔の補助薬としても単独の麻酔薬としても血行動態には相対的に最小限の影響しか及ぼさない。中等度の平均動脈圧と末梢体血管抵抗の減少が小児で報告されているが²⁾、他の心機能の指標はほとんど変化しない。徐脈と胸壁の筋硬直は大量フェンタニル麻酔の特徴である。呼吸抑制も強く、静注時に筋硬直が生じると、換気困難から呼吸補助が必要になることがある。筋硬直の予防のためには、急速な静注を避けるとともに、状況に応じて筋弛緩薬(例えばロクロニウム)を使用するとよい。フェンタニル注射液の使用は、一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔科医が使用することが望ましい。

(3) 薬物動態

静注した場合、術後鎮痛に必要なフェンタニルの血中濃度は 0.6 ~ 3ng/mL で、手術中の鎮痛に必要な濃度は 3 ~ 10ng/mL である。呼吸抑制が生じ得る血中濃度は、0.7ng/mL 以上であるが、血中濃度が 0.6 ~ 2.0ng/mL では臨床的に問題となるような呼吸抑制は生じない^{3,4)}。静注した場合、最大鎮痛効果を生じるまでの時間は、モルヒネが約 15 分であるのに対し、フェンタニルは約 5 分である³⁾。脂溶性が高いため、硬膜外腔や脊髄にも膜下腔へ投与されると、投与された付近の脊髄に吸収されやすく、脊髄にも膜下腔内での頭側への移行が少ないため、分節的な鎮痛効果をもたらす。硬膜外腔へ投与した場合、効果発現に要する時間はモルヒネが 30 分、フェンタニルが 5 分で、モルヒネに比べて鎮痛効果の発現が速い。脊髄にも膜下腔に投与されたフェンタニルは直接脊髄へ作用するため、静注や硬膜外投与に比べ、少ない量(約 1/10~20)で同じ鎮痛効果が得られる⁵⁾。成人では、大部分が肝で水酸化と N-非アルキル化の代謝を受け不活化され、6%が代謝されずに腎から排泄される⁶⁾。フェンタニルのクリアランスは腎や肝機能そのものより肝血流量に依存する。

2) 適応

●フェンタニルクエン酸塩(フェンタニル注射液)

(1) 全身麻酔における鎮痛

(2) 局所麻酔における鎮痛の補助

(3) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

●フェンタニル貼付剤に関して

(1) 非オピオイド鎮痛薬及び弱オピオイド鎮痛薬で治療困難な下記における鎮痛に、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

①中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

②中等度から高度の慢性疼痛

2020 年 9 月現在、デュロテップ[®]MT パッチ、ワンデュロ[®]パッチ、フェントス[®]テープのみに適応がある。

(2) 中等度から高度の各種がん性疼痛でオピオイド鎮痛剤未使用であっても、経口オピオイド鎮痛剤に比べ貼付剤による治療が有益であると考えられる場合

2023 年 4 月現在、フェントス[®]テープ 0.5mg のみに適応がある。

(3) 小児のがん疼痛における鎮痛に他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する

2023 年 4 月現在、フェントス[®]テープのみに適応がある。

●フェンタニルパッカル錠、舌下錠に関して

強オピオイド鎮痛薬を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

3) 用法(フェンタニル注射液について)	1
(1) 全身麻酔における鎮痛	2
1990年頃までは、神経遮断薬のドロペリドールと併用してニューロレプト麻酔(NLA)に用いられることが多かったが、1990年以降は、気管挿管による血圧の上昇や心拍数の増加を予防するために、麻酔導入時にチオペンタールやプロポフォールなどの静脈麻酔薬とともに用いられたり ⁷⁾ 、デスフルランやセボフルランなどの吸入麻酔薬による全身麻酔に併用されたり、プロポフォールによる全静脈麻酔における鎮痛薬として使用されてきた。フェンタニル3μg/kgをボラス投与した場合(血中濃度0.78±0.53ng/mL)、デスフルランの最小肺胞濃度(MAC; EC50 に相当)は6.3%から2.6%へと減少し、セボフルランのそれは1.76%から1.11%へと減少する ⁹⁾¹⁰⁾ 。2007年のレミフェンタニル発売前までは、麻酔導入時に2~6μg/kgを静注し、25~50μg ずつ追加または0.5~5μg/kg/hr で持続投与されていた ¹¹⁾ が、レミフェンタニルにて麻酔中の鎮痛を行うようになった現在の麻酔では主に術後の鎮痛目的としての使用が増えている。	3 4 5 6 7 8 9
(2) 局所麻酔における鎮痛の補助	10
1~3μg/kgを静注する ¹¹⁾ 。	11
(3) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛	12
静注と硬膜外投与の鎮痛効果の差については、議論のあるところである。	13
①静注	14
a) 術後痛	15
術後痛に対しては、初回投与量として1~2μg/kgを静注し、引き続き1~2μg/kg/hr で持続静注する ⁴⁾ 。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛(PCA)を行う場合は、4~60μg/hr で持続投与を行い、痛みに応じて5~10分以上の間隔で7~50μg(10~20μgを用いることが多い)の単回投与を行う ⁴⁾ 。海外では、術後痛に対しては持続投与を行わず、痛みに応じて単回投与を繰り返すことを推奨する意見もある ¹²⁾ 。	16 17 18 19
b) 癌性疼痛	20
癌性疼痛に対して、経口モルヒネ製剤から切り替える場合は、1日量の1/300量から開始する ¹³⁾ 。持続静注の維持量は、0.1~3.9mg/dayと個人差が大きいので、0.1~0.3mg/day から開始し、投与量をタイトレーションする必要がある ¹⁴⁾ 。	21 22
②硬膜外投与	23
a) 術後痛	24
添付文書では、25~100μgを単回投与し、25~100μg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。	25 26
b) PCAによる鎮痛	27
0.5~1μg/kg/hr で持続投与を行い、適宜20~25μgの単回投与を行う ⁴⁾ 。	28
③脊髄くも膜下投与	29
5~25μgを単回投与する ¹¹⁾ 。	30
※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛においてよく用いられる投与方法である。詳細は、「 <u>Ⅺ ベイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬</u> 」のフェンタニルクエン酸塩(貼付剤・バックル錠・舌下錠を含む)の頁を参照のこと。	31 32
(4) 貼付剤による鎮痛	33
(5) バックル錠、舌下錠による鎮痛	34
4) 注意点	35
(1) 基本的注意点	36
①呼吸抑制を増強する可能性があるため、慢性肺疾患のある患者には注意を要する。	37
②徐脈を助長する可能性があるため、徐脈性不整脈のある患者には注意を要する。	38
③フェンタニル貼付剤は至適投与量の決定に時間を要するので、急性疼痛の鎮痛には適当ではなく、適応もない。	39
(2) 禁忌	40
フェンタニルまたは製剤の添加物に対し、過敏症の既往歴のある患者。	41
(3) 副作用	42
①依存性	43
連用により、薬物依存を生じることがある。鎮痛を目的として投与されている場合、身体的依存は生じるが、精神的依存は生じないといわれていたが、昨今の知見では精神的依存も生じることが報告されている ¹⁵⁾ 。また身体依存が生じている場合は急激な減量や中止により退薬症状があらわれることがあるので、1/4~1/2量ずつ、1週間以上かけて漸減する。	44 45 46 47
②呼吸抑制	48
他のオピオイド鎮痛薬と同様、脳幹の呼吸中枢を介して、用量依存性に呼吸抑制を生じる。呼吸回数が著明に減少し、動脈血二酸化炭素分圧の上昇に対する換気反応の亢進が抑制される。呼吸抑制に対してナロキソンが有効であるが、ナロキシンの作用時間は短いので、繰り返し投与が必要な場合が多い。長期間投与している場合は、退薬症状の出現にも注意を要する ³⁾ 。	49 50 51

③筋硬直	1
麻酔導入時に単回静注で多量投与すると、胸壁の筋硬直により換気困難になることがある。筋硬直は、筋弛緩薬の投与によって消失する ¹¹⁾ 。	2 3
④徐脈、血圧低下、心停止	4
心筋の収縮力への影響はほとんどないため、麻酔の導入に用いても平均動脈圧の変化は最小限である。中枢神経を介する徐脈を生じるため、喉頭展開や気管挿管に伴い、高度な徐脈や心停止を生じることがある。通常、アトロピン(0.4～0.8mg)の投与が有効である。まれに、1mg以上のアトロピンやイソプレナリン(イソプロテレノール)の投与が必要なことがある ¹¹⁾ 。	5 6 7
⑤悪心・嘔吐、便秘	8
制吐薬、緩下薬を投与する。	9
⑥尿閉	10
尿閉により、導尿が必要な場合がある。	11
⑦掻痒	12
(4) 高齢者	13
肝臓で代謝されて排出されるが、高齢者では肝血流量が低下しているため、排出が遅延して作用時間が延長する可能性がある。フェンタニルを10μg/kg 単回静注した場合、除去相の半減期(T _{1/2β})は50歳以下のグループでは平均265分(n=5)に対し、60歳以上のグループでは平均945分(n=4)に延長し、クリアランスは50歳以下のグループでは平均991mL/min(n=5)に対し、60歳以上のグループでは平均275mL/min(n=4)に低下したという海外の報告がある ¹⁶⁾ 。	14 15 16 17 18
5) 参考文献	19
1) Bissonnette B, Dalens B : Pediatric anesthesia Principles & Method, New York/Toronto, McGraw-Hill, 2002, pp 259-265	20
2) Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL : Pulmonary and systemic hemodynamic response to fentanyl in infants. Anesth Analg 1985;65:483-486	21 22
3) Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, pp 569-619, p 1957 (Table)	23 24
4) Peng PW, Sandler AN : A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology 1999;90:576-599	25 26
5) 横山和子 : 脊椎麻酔. 診断と治療社 2000, pp 317-336	27
6) Clotz MA, Nahata MC : Clinical uses of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl. Clin Phar 1991;10:581-593	28
7) Dahlgren N, Messeter K : Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. Anaesthesia 1981;36:1022-1026	29
8) 福田秀樹, 濱田宏, 河本昌志他 : 麻酔科開設以来50年間の麻酔管理と使用麻酔薬の変遷. 麻酔と蘇生 2019;55:5-11	30
9) Takasumi Katoh, Syunji Kobayashi, Kazuyuki Ikeda, et al; The Effect of Fentanyl on Sevoflurane Requirements for Somatic and Sympathetic Responses to Surgical Incision. Anesthesiology February 1999;90:398-405	31 32
10) Sebel PS, Glass PS, Quill TJ ,et al : Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. Anesthesiology 1992;76:52-59	33
11) Bailey PL, Egan TD, Stanley TH : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (eds) ; Anesthesia, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 273-376	34 35
12) Wu CL : Acute postoperative pain. In Miller RD (eds) ; Miller's Anesthesia, 6th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 2729-2762	36 37
13) Soares LGL, Martins M, Uchoa R : Intravenous fentanyl for cancer pain : a "fast titration" protocol for the emergency room. J Pain Symptom Manage 2003;26:876-881	38 39
14) Grond S, Zech D, Lehmann KA, et al : Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain : a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. Pain 1997;69:191-198	40 41
15) Steven D.Passik, John Messina, Fang Xie, et al : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. J Pain Symptom Manage 2011;41:116-125	42 43 44
16) Bentley JB, Borel JD, Nenad RE-Jr, et al : Age and fentanyl pharmacokinetics. Anesth Analg 1982;61:968-971	45 46 47 48 49 50 51

ブプレノルフィン塩酸塩 buprenorphine hydrochloride

(別名:塩酸ブプレノルフィン)

●IX 産科麻酔薬の「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮する。 μ オピオイド受容体には部分作動薬として作用し、 κ オピオイド受容体には拮抗薬として作用する。

(2) 薬効薬理

中枢性鎮痛作用を示し、その鎮痛効果はモルヒネの約 33 ～ 40 倍ほどである。ブプレノルフィン¹⁾は μ オピオイド受容体と親和性が高く、解離する半減期は 166 分である。そのために作用時間が約 10 時間と長い。一度作用が発現すればオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを投与しても容易に拮抗され難い¹⁾。脂溶性が高いため、ほとんどの経路から吸収される。静注や坐剤投与の場合の作用部位は上位中枢神経が主体であり、硬膜外投与の場合は脊髄後角への作用と血行性に中枢神経に作用すると考えられる²⁾。鎮痛効果の持続時間がほぼ同等な硬膜外投与と静脈内投与の比較では、鎮静や呼吸抑制などの副作用は硬膜外投与した場合の方が少ない³⁾。0.15～1.2mg を上限として(天井効果)明らかな呼吸抑制作用を示す。フェンタニルの呼吸抑制に対する拮抗作用は、ナロキソンとほぼ同等である⁴⁾。

(3) 薬物動態

術後患者に 0.3mg を静脈内投与すると、血漿中濃度の初期半減期は投与後、約 2 分であり、その後は緩慢に減少する。筋肉内投与では投与後 5 分に最高濃度に達し、以後約 2 ～ 3 時間の消失半減期で減少する。脂溶性が高く、受容体からの解離に時間を要するために鎮痛作用の持続時間が長いとされる⁵⁾。主として肝臓で代謝され、グルクロン酸抱合体となる。主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、糞中への排泄率は約 70% で、残りは尿中へ排泄される。代謝産物のブプレノルフィン-3-グルクロニドとノルブプレノルフィンは、ブプレノルフィンに比べ、作用も受容体への親和性も弱い。

2) 適応

ブプレノルフィン塩酸塩は、注射剤、坐剤と経皮吸収貼付剤で販売されている。剤形によって適応が異なる。

貼付剤は非がん性慢性疼痛(変形性関節症、腰痛のみ)の治療に用いられる。 μ 受容体の部分作動薬で呼吸抑制の天井効果があるが、臨床の使用量では鎮痛効果の天井効果はないとされる。腎機能障害患者にも健常者と同等量の投与が可能であり、他の強オピオイドより安全性が高い可能性がある⁶⁾。

保険適応外であるが、がん性疼痛に対してはフェンタニル貼付剤と同等の有効性が報告されている⁷⁾。神経障害性疼痛に対する有効性のエビデンスは乏しい⁸⁾。さらに米国などではオピオイド依存症の退薬症状の治療薬(口腔粘膜吸収剤、本邦未採用)として使用され、メキシカンと同等の有効性を示す弱～中等度のエビデンスがあると報告されている⁹⁾。本邦では対象疾患が限られており注意が必要である。また貼付剤を処方する際には、あらかじめe-learningを受講する義務がある。

(1) 各種癌における鎮痛

注射剤、坐剤

(2) 心筋梗塞症における鎮痛

注射剤

(3) 麻酔の補助

注射剤

(4) 術後鎮痛

注射剤、坐剤

(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛

貼付剤

3) 用法

ブプレノルフィン塩酸塩は、注射剤、坐剤と経皮吸収貼付剤で販売されている。貼付剤にはそれぞれ 5, 10, 20mg の製剤がある。以前に、口腔内貼付薬の開発が行なわれていたが、現在、開発が中止されている。

(1) 直腸内投与

通常、成人には 1 回に 0.4mg を直腸内に投与し、必要に応じて 8 ～ 12 時間ごとに追加投与する。ただし、術直後の激しい痛みにはブプレノルフィンの注射剤を投与し、その後、必要に応じて坐剤を投与する。

(2) 注射

①術後鎮痛・各種癌・心筋梗塞症の鎮痛

1 回に 0.2～0.3mg(4～6μg/kg)を筋肉内投与する。必要に応じて 6～8 時間ごとに追加する。心筋梗塞症に対しては、1 回 0.2mgを 緩徐に静脈内投与する。症状に応じて適宜増減する。	1 2
②麻酔の補助 ¹⁰⁾	3
通常成人には 0.2～0.4mg(4～8μg/kg)を麻酔導入時に緩徐に静脈内投与する。投与量は、患者の症状、麻酔法、手術内容、手術時間、 併用薬などに応じて決定する。	4 5
(3) 硬膜外投与	6
通常、成人には 0.1～0.15mg(2～3μg/kg)を麻酔導入後または手術中に投与する。持続投与には 0.017mg/hr(約 0.4mg/day)ほどの用量 を用いる ¹¹⁾ 。モルヒネ同様、プビバカインやロピバカインなどの局所麻酔薬との併用も可能である。	7 8
(4) 貼付剤 ⁹⁾	9
通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部または側胸部に貼付し、7日毎に貼り換えて使用する。初回貼付用量は 5mgとし、その後 の貼付用量は適宜調節するが、20mgを超えないようにする。	10 11 12
4) 注意点	13
(1) 禁忌	14
①既往に本剤に対する過敏症のある患者	15
②重篤な呼吸抑制状態および肺機能障害のある患者	16
③重篤な肝機能障害のある患者	17
④頭部傷害、脳に病変のある場合で、意識混濁が危惧される患者	18
⑤頭蓋内圧上昇の患者	19
⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人	20
(2) 副作用	21
①薬物依存を生じることがある。	22
②オピオイド拮抗作用を有するため、退薬症状が出現する可能性がある。	23
③呼吸系副作用	24
呼吸抑制、呼吸困難を生じさせる可能性がある。	25
④循環系副作用	26
血圧低下を生じさせる可能性がある。	27
⑤中枢神経系副作用	28
a) 錯乱、せん妄を生じることがある。	29
b) 頭蓋内圧を上昇させる可能性がある。	30
c) 眠気、眩暈、ふらつきを生じさせる可能性がある。このため、日帰り麻酔患者では、当日の自動車の運転等危険を伴う機械の操作 に従事させない。	31 32
⑥その他副作用	33
a) 悪心・嘔吐を生じさせる。	34
b) 肝・腎障害により、本剤の効果が遷延する可能性がある。	35
(3) 併用注意	36
①拮抗性鎮痛薬	37
本薬の作用が増強する可能性がある。	38
②鎮静薬	39
本薬の作用が増強する可能性がある。	40
③モルヒネ	41
本薬の作用が増強する可能性がある。	42
④MAO 阻害剤	43
機序は不明であるが、MAO 阻害剤併用により、本薬の作用が増強する可能性がある。	44
(4) 妊産婦、授乳婦 ⁵⁾	45
①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。分娩前の連用による出産後新生児の退薬症候出現や、分娩時投与に よる新生児の呼吸抑制の可能性はある。	46 47
②授乳中の婦人では、本剤が母乳中に移行する可能性があるため、有益性を慎重に吟味して投与する。	48
(5) 小児	49
新生児、乳児、小児等に対する安全性は確立していない。	50 51

5) 参考文献	1
1) Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE, (eds). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutic. 10th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001, pp569-619	2 3
2) 花岡一雄 : 硬膜外麻酔の鎮痛機序. 臨床麻酔 1984;8548-554	4
3) 松永万鶴子, 檀健二郎, 比嘉和夫, 他 : 開腹術後痛に対するブプレノルフィンの静注と硬膜外投与の比較. 麻酔 1984;33:995-1002	5
4) Boysen K, Hertel S, Chraemmer-Jorgensen B, et al : Buprenorphine antagonism of ventilatory depression following fentanyl anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1988;32:490-492	6 7
5) Johnson RE, Fudala PJ, Payne R : Buprenorphine : considerations for pain management. J Pain Symptom Manage 2005;29:297-326	8
6) Fishman MA, Kim PS: Buprenorphine for Chronic Pain; a Systemic Review. Curr Pain Headache Rep. 2018;22:83	9
7) Ahn JS, Lin J, Ogawa S, et al: Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. J Pain Res. 2017;10:1963-1972	10 11
8) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al: Buprenorphine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD011603.	12
9) Gowing L, Ali R, White JM, et al: Buprenorphine for managing opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2: CD002025.	13
10) Obel D, Hansen LK, Huttel MS, et al : Buprenorphine-supplemented anaesthesia. Influence of dose on duration of analgesia after cholecystectomy. Br J Anaesth 1985;57:271-274	14 15
11) Wajima Z, Shitara T, Ishikawa G, et al : Analgesia after upper abdominal surgery using extradural administration of a fixed dose of buprenorphine in combination with lignocaine given at two infusion rates : a comparative study. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:1061-1065	16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

フルルビプロフェンアキセチル flurbiprofen axetil

●Ⅹ 産科麻酔薬の「フルルビプロフェンアキセチル」の頁へ

●Ⅹ 小児麻酔薬の「フルルビプロフェンアキセチル」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
経口薬として用いられているプロピオン酸誘導体フルルビプロフェンのプロドラッグで、フルルビプロフェンをエステル化して脂肪乳剤に封入することで、静注を可能にした薬剤である。したがって薬理活性はフルルビプロフェンアキセチルがカルボキシエステルアゼにより加水分解されて生じるフルルビプロフェンによる。作用機序は他のプロピオン酸誘導体とはっきりした差はなく、シクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン合成抑制により消炎鎮痛作用を示す ¹⁾ 。	3
(2) 薬物動態	7
健康成人に 50mg を単回静注すると、フルルビプロフェンアキセチルは速やかに加水分解され、5 分後には未変化体は認められず、フルルビプロフェンのみが認められる。フルルビプロフェンの血漿中濃度は6.7 分後に最高となり(8.9 μg/mL)、以後約 5.8時間の消失半減期で減少する ²⁾ 。単回および連続静注(12 時間おきに5 回)した場合、尿中の代謝産物のおもになものはフルルビプロフェンの水酸化体、次いでフルルビプロフェンであり、その大部分が抱合体である ²⁾ 。単回静注すると、遊離型および抱合型が 48 時間までに尿中に約85% 排泄される。さらに12 時間おきに5 回連続投与すると最終投与後 48 時間までに累積投与量に対する尿中累積排泄量は約100%であり、蓄積性は認められない ²⁾ 。ヒトでは十分にコントロールされた研究報告はないが、経口投与された類似化合物(フルルビプロフェン)は胎盤を通過することが示されている ³⁾ 。静注されたフルルビプロフェンアキセチルが、母乳中に分泌されるかは不明であるが、類似化合物(フルルビプロフェン)を3 日間に50 mg を9 回経口投与すると、12 人中 10 人の授乳婦の母乳中濃度は 0.05 μg/mL 以下であった。残る 2 人の母乳中濃度も0.06 ~ 0.07 μg/mL であった ⁴⁾ 。	8
2) 適応	18
(1) 術後、各種癌における鎮痛 ^{5,6)}	19
3) 用法	21
(1) 用法・用量	22
①ボラス静注 ^{5,7)}	23
成人にはフルルビプロフェンアキセチルとして1 回 50mg をできるだけゆっくり静注する。必要に応じて12 時間ごとに追加する。小児には通常 1mg/kgとし、成人量を超さない。	24
②点滴静注 ⁸⁾	26
成人にはフルルビプロフェンアキセチルとして1 回 50mg を生理食塩液 100mL に溶解し約 30 分で滴下する。	27
③持続静注 ⁹⁾	28
成人にはフルルビプロフェンアキセチルとして 1 回 50mg をボラス静注後、100 ~ 200mg を24 時間かけて投与する。	29
④手術後の疼痛管理に使用するときは、執刀前に投与する方が有効である ¹⁰⁾ 。	30
⑤麻酔導入時に使用されるプロポフォールによる血管痛の緩和	31
プロポフォールを静注する前に、成人にはフルルビプロフェンアキセチルとして1 回 50mg を当該静脈内に投与し、血管を閉塞することで2 分程度血管内に滞留させる。その後プロポフォールを投与することでプロポフォールによる血管痛を緩和できる ¹¹⁾ 。	32
(2) 注意	34
①痙攣があらわれることがあるので、ニューキノロン系抗菌薬との併用は避けることが望ましい。エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、ブルリフロキサシンとの併用は、禁忌である。ニューキノロン系抗菌薬の GABA 阻害作用が併用により増強されるためと考えられる ¹²⁾ 。	35
②感染症を不顕性化することがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌薬を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。	38
③高齢者には副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	40
④妊婦、産婦、授乳婦等への投与は、胎盤通過性があること ³⁾ 、母乳中に移行することがあること ⁴⁾ に留意すること。	41
⑤小児等に対する安全性は確立していないが、安全に使用できたとする報告も多数ある ⁷⁾ 。新生児、乳児では使用経験がきわめて少なく安全性は確立していない。	42
4) 注意点	45
(1) 禁忌	46
消化性潰瘍のある患者、重篤な血液の異常のある患者、重篤な肝障害のある患者、重篤な腎障害のある患者、重篤な心機能不全のある	47

患者、重篤な高血圧症のある患者、本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛薬等による喘息発作の誘発)またはその既往歴のある患者、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンを投与中の患者である。

(2) 副作用

重大なものは、ショック(胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢痺れ感、血圧低下等)、急性腎不全(乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症等)、ネフローゼ症候群(低アルブミン血症等)、胃腸出血、意識障害、意識喪失等を伴う痙攣が挙げられる。類似化合物(フルルビプロフェン)において、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎が報告されている。

5) 参考文献

- 1) Crook D, Collins AJ, Rose AJ : A comparison of the effect of flurbiprofen on prostaglandin synthetase from human rheumatoid synovium and enzymatically active animal tissues. J Pharm Pharmacol 1976;28:535
- 2) 東野正男, 小西与志昭, 小嶋博, 他 : LFP83 単回および連続静脈内投与時のヒト血中濃度推移および代謝. 基礎と臨床 1992;26:3907-3921
- 3) ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, NONSTEROIDAL Systemic : USP DI® Drug Reference Guides. MICROMEDEX, 2002, pp 413-458
- 4) Smith IJ, Hinson JL, Johnson VA, et al : Flurbiprofen in post-partum women : plasma and breast milk disposition. J Clin Pharmacol 1989;29:174-184
- 5) 百瀬隆 : 術後疼痛に対する静注用消炎・鎮痛薬LFP83 の臨床的効果 - アスピリン DL-リジン製剤を対照薬とした臨床比較試験 -. 基礎と臨床 1989;23:2141-2146
- 6) 古江尚, 仁井谷久暢, 栗原稔, 他 : LFP83 の癌性疼痛に対する有用性の検討 - ペンタゾシンとの封筒法による比較試験 -. 臨床と研究 1989;66:2303-2311
- 7) 佐々木浩文, 井口まり, 森本文子, 他 : フルルビプロフェンアキシセチルの小児術後鎮痛への応用. 臨床麻酔学会誌 1996;16:266-269
- 8) 大島正行, 紙谷裕昭, 横山健至, 他 : 帝王切開後におけるフルルビプロフェンアキシセチルの鎮痛効果. ペインクリニック 1998;19:551-553
- 9) 吉田幸弘, 見崎徹, 高田耕司, 他 : フルルビプロフェンアキシセチルの持続静脈内投与における術後鎮痛. 日本麻酔・薬理学会誌 1996;9:19-22
- 10) 佐藤欣也, 岡田弘, 中山裕人, 他 : フルルビプロフェンアキシセチルと Preemptive analgesia について. ペインクリニック 1999;20:877-880
- 11) Fujii Y, Itakura M : Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients : A prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Clin Ther 2008;30:280-286
- 12) 水野樹, 杉本清治, 金子昭, 他 : 術前エノキサシン単回経口投与および術後フルルビプロフェンアキシセチル単回静脈内投与により発症した痙攣の 1 症例. 麻酔 2001;50:425-428 (症例報告)

ペチジン塩酸塩 pethidine hydrochloride (別名:塩酸ペチジン)

● [XI ペインの「ペチジン塩酸塩」の頁へ](#)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
μ および κ オピオイド受容体にアゴニストとして作用するほか、局所麻酔作用も有する ^{1,2)} 。また、構造的にアトロピンに似ており、アトロピン様作用も有する ^{1,2)} 。	3
(2) 薬効	5
① 鎮痙作用	6
アトロピン様作用により、痙攣緩解作用をあらわす ^{1,2)} 。また、術後のシバリング抑制はκ オピオイド受容体活性化によるとされている ²⁾ 。ただし、長期に投与すると代謝産物ノルペチジンが蓄積する結果、中枢での興奮性が高まり、振顫、不安、ミオクロームス、痙攣が生じることがある ^{1,3)} 。	7
② 鎮痛作用	10
モルヒネと同様にオピオイド受容体作動薬で、中枢性鎮痛作用を示し、その鎮痛効果はモルヒネの 1/5 ~ 1/10 ^{1,2)} 。モルヒネと比較して、本薬の尿閉・便秘発現作用等は弱く、呼吸抑制、禁断症状は軽度である ^{1,4)} 。	11
③ 局所麻酔作用	13
本薬は局所麻酔作用を有し、脊髄くも膜下麻酔での臨床使用報告(35 ~ 100 mg)が多数ある ^{3,5-11)} 。このため、下肢や下腹部などの手術に対して本薬は高比重局所麻酔薬として単独での脊髄くも膜下麻酔も可能であるが、循環抑制などの脊髄くも膜下麻酔の一般的な副作用 ^{5,6,11)} のほか、悪心・嘔吐、呼吸抑制などオピオイド特有の副作用も生じる ^{3,5,9,10)} 。	14
(3) 薬物動態	17
健康成人に50 mg 経口投与すると、血清濃度は投与 2 時間後に最高値(約 0.15 μg/mL)となり、筋注では投与 1 時間後に最高値(約 0.2 μg/mL)に達する ¹⁾ 。また、静注した場合の α 相および β 相の半減期は、それぞれ 4.0 分、3.1 ~ 3.9 時間である。効果発現時間は、経口で 15 ~ 30 分、筋注・皮下注で 10 分以内、静注で 5 分以内、脊髄くも膜下投与で 5 ~ 15 分、硬膜外投与で 15 ~ 20 分で、最大効果は、経口で 2 時間、筋注・皮下注で 30 ~ 60 分、静注で 5 ~ 20 分、脊髄くも膜下で 10 ~ 30 分、硬膜外で 20 ~ 40 分とされている ^{1,3,5,12-14)} 。	18
主として肝臓で代謝され、吸収量の約 50% が初回通過効果を受ける ¹⁾ 。加水分解および N-脱メチル化が主要代謝経路であり、未変化体の排泄は 2 ~ 10% 程度である。しかし、尿 pH により未変化体の排泄量は左右され、pH が 5 以下となると、20 ~ 30% が未変化体で排泄される ^{1,2)} 。代謝産物の 1 つノルペチジンはペチジンの 50% 程度の鎮痛作用を持ち、半減期は 15 ~ 40 時間と長い ^{1,2)} 。また、中枢興奮作用(筋クローヌス、振戦、痙攣など)を有する ^{1,3)} 。	23
胎盤通過性があり、母体に筋注した場合、胎児血濃度は投与後 2 ~ 3 時間でピークとなり ^{2,12)} 、出生時点で母体血中濃度より高値を示す可能性がある ^{2,3)} 。また、新生児は出生後 24 時間以内にオピオイドの代謝が可能となるため、ノルペチジンを産生する。新生児でのペチジンおよびノルペチジンの半減期は、それぞれ 13 時間と 62 時間である ¹⁾ 。	27
2) 適応	31
(1) 激しい疼痛時における鎮痛(術後鎮痛を含む)・鎮静・鎮痙 ^{1,2,5,12,14-18)}	32
(2) 麻酔前投薬 ^{1,4,15)}	33
(3) 麻酔の補助 ¹⁾	34
(4) 無痛分娩 ^{2,5,12,13)}	35
(5) 術後のシバリング抑制 ^{2,19)} (保険適応外)	36
3) 用法	38
(1) 注射	39
① 疼痛時における鎮痛(術後鎮痛を含む)・鎮静・鎮痙	40
a) 全身投与 ^{1,2,16-18)}	41
1 回に 50 ~ 100 mg または 1 mg/kg(小児は 0.5 ~ 1.5 mg/kg)を皮下または筋注する(症状により適宜増減する)。必要に応じて 3 ~ 5 時間ごとに追加する。高齢者においては 1 回 20 ~ 50 mg 程度とした方が安全である。特に急を要する場合には、5%ブドウ糖注射液または生理食塩液などで希釈して緩徐に静注する。一般的には、生理食塩液などで 10 mg/mL 程度に希釈し、最初に 50 ~ 100 mg または 1.0 mg/kg 程度投与し、その後は間欠的または持続静注(0.4 mg/min、25 mg/hr 程度)し、鎮痛レベルを維持する(症状により適宜増減する)。患者自己調節鎮痛(PCA)法では、1 回ボーラス投与量 5 ~ 25 mg、ロックアウト時間 5 ~ 10 分、1 時間最大 100 mg 程度が目安である(症状により適宜増減する)。	42

b) 硬膜外投与 ^{12,14,20,25)}	1
生理食塩液などで 5 mg/mL 程度に希釈し、12.5 ～ 50 mg を硬膜外に投与する(症状により適宜増減する)。持続投与の場合は 10 ～ 60 mg/hr で投与する。硬膜外 PCA 法では 1 回ボーラス投与量 5 ～ 25 mg、ロックアウト時間 6 ～ 20 分、最初の 1 時間は最大 100 mg 程度が目安である(症状により適宜増減する)。また、モルヒネ同様、プピバカインなど局所麻酔薬との併用も可能である。	2 3 4
c) 脊髄くも膜下投与 ^{3,5-11,14)}	5
脊髄くも膜下麻酔を行う場合は、0.5 ～ 1.0 mg/kg 程度投与する(症状により適宜増減する)。知覚神経遮断効果は 60 ～ 150 分程度持続し、運動神経遮断効果は知覚神経遮断より 30 分程度早く消失することを考慮して、脊髄くも膜下麻酔を行う。本薬による脊髄くも膜下麻酔後、術後鎮痛としては 6 ～ 8 時間程度効果があり、他の局所麻酔薬と比較して有意に持続時間が長い。局所麻酔薬との併用も可能であるが、低血圧、徐脈など循環抑制が強まるので注意が必要である。	6 7 8 9
術後鎮痛のみを期待する場合は、10 ～ 30mg 程度で十分である。	10
②麻酔前投薬 ^{1,4)}	11
麻酔の 0.5 ～ 1.5 時間前に、50 ～ 100 mg または 1.0 mg/kg(小児は 1 ～ 1.5 mg/kg)を皮下または筋注する(症状により適宜増減する)。ただし、他の鎮静・鎮痛薬と併用する場合は適宜減量する。	12 13
③麻酔の補助 ^{1,18)}	14
5%ブドウ糖注射液または生理食塩液などで希釈して用いる。投与量は、患者の状態、麻酔法、手術内容、時間などに応じて決定する。一般的には、最初に 50 ～ 100 mg または 1.0 mg/kg 程度投与し、その後は間欠的または持続静注し(0.4mg/min、25 mg/hr 程度)、鎮痛レベルを維持する(症状により適宜増減する)。	15 16 17
④無痛分娩	18
a) 全身投与 ¹³⁾	19
皮下または筋注では 50 ～ 100 mg、静注では 25 ～ 50 mg 投与する(症状により適宜増減する)。必要に応じて 3 ～ 4 時間ごとに追加する。	20 21
b) 硬膜外投与 ¹²⁾	22
1 回に 25 ～ 100 mg 程度投与する。プピバカインなどの局所麻酔薬との併用も可能である。	23
c) 脊髄くも膜下投与 ⁵⁾	24
マイクロカテーテルまたは脊硬麻針などから 1 回に 10 mg 程度投与する(症状により適宜増減する)。鎮痛効果の持続時間は 10 mg で 80 分程度である。しかし、他のオピオイドに比べ、掻痒感は少ないが、血圧低下と嘔気・嘔吐の出現頻度が高い。	25 26
⑤術後のシバリング抑制 ¹⁹⁾	27
1 回に 25mg(0.4 ～ 0.5mg/kg)程度を静注する(症状により適宜増減する)。	28 29
4) 注意点	30
(1) 基本的注意点	31
①連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する ¹⁸⁾ 。	32
②眠気、眩暈が起こることがあるので ¹⁾ 、本薬投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する。	33
③本薬は使用成績等の副作用発現頻度が明確となる調査が実施されていないため、次に挙げる禁忌。副作用を考慮して使用する。	34
(2) 禁忌	35
①本薬に対する過敏症の既往がある患者。	36
②モノアミンオキシダーゼ(MAO) 阻害薬を投与中の患者	37
(3) 副作用	38
①連用により薬物依存が生じる ¹⁸⁾ 。	39
②投与量の急激な減少ないし中止により、退薬症候が出現する可能性がある ^{2,18)} 。	40
③呼吸系副作用	41
a) 呼吸抑制を生じさせる可能性がある ^{1,2,17)} 。	42
b) 喘息患者への使用に関しては、抗コリン作用を有するため比較的安全に使用できるが ^{1,2)} 、ヒスタミン遊離作用もあるため、気管支痙攣や喘息発作を誘発する可能性もある ^{1,18)} 。	43 44
④循環系副作用	45
a) 起立性低血圧をきたす可能性がある ²⁾ 。	46
b) 静注すると頻脈となることがある ^{1,18)} 。	47
c) 高用量では、心筋収縮力を減少させる ²⁾ 。	48
d) 脊髄くも膜下投与の場合、高度の徐脈をきたすことがある ⁶⁾ 。	49
⑤神経系副作用	50
a) 連用に伴い、錯乱、せん妄、痙攣などの中枢興奮症状を誘発することがある ^{1,18,26,27)} 。	51

b) 眠気、眩暈、ふらつきを生じさせる可能性が高い ¹⁾ 。	1
c) 脊髄も皮下投与の場合、一過性の脊髄神経症状を呈することがある ¹⁾ 。	2
⑥その他副作用	3
a) 便秘、排尿障害、胆道痙攣を生じる可能性があるが、モルヒネより少ない ^{1,2,13)} 。	4
b) 悪心・嘔吐を生じさせる ^{2,9,10,17)} 。	5
c) 肝・腎障害により、本薬の効果が遷延する可能性がある ^{3,18)} 。	6
(4) 高齢者	7
高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与する。一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。	8 9
(5) 妊婦、産婦、授乳婦等	10
①胎盤通過性があることを留意して用いる。分娩前の連用による出産後新生児の退薬症候出現や、分娩時投与による新生児の呼吸抑制、アシドーシス、行動抑制、脳波異常の可能性 ^{1,13)} 。	11 12
②授乳中の婦人では、本薬や本薬の活性型代謝産物であるノルペチジンが母乳中に移行する。帝王切開術後の鎮痛において、モルヒネ PCA 静注投与群に比べ、本薬 PCA 静注投与群では、新生児の神経学的行動抑制があったとの報告があり、本薬投与中または投与中止まもなくの授乳は慎重であるべきであろう ¹²⁾ 。	13 14 15
(6) 小児 ⁴⁾	16
新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、慎重に投与する。	17
(7) 薬物相互作用	18
①フェノチアジン系向精神薬(特にクロロプロマジン)や三環系抗うつ薬と併用すると本薬の呼吸抑制が増強される。ベンゾジアゼピン系鎮静薬には、増強効果はないようである ^{1,18)} 。	19 20
②フェノバルビタールやフェニトインが併用されると本薬のクリアランスが増加する。また、本薬が経口投与された場合、血中ノルペチジン濃度が増加するとともに本薬の薬効が減少する ^{1,18)} 。	21 22
③MAO 阻害薬やセロトニン再吸収阻害薬またはこれらの作用を有する薬物と併用すると、強度の呼吸抑制、錯乱、痙攣、発熱などの重篤な中枢興奮症状(セロトニン症候群)が生じる ^{1,18,26)} 。	23 24
④アンフェタミンと併用すると、本薬の鎮痛効果は増強するが、鎮静効果は減弱する ^{1,18)} 。	25
⑤尿アルカリ化薬は、本薬の尿中排泄を減少させるため、本薬の作用が増強する可能性がある ^{1,18)} 。	26 27
5) 参考文献	28
1) Collins VJ : Opiate and narcotic drugs. In Collins VJ (ed); Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp544-581	29 30
2) Stoelting RK : Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp77-112	31
3) De Castro JM, Meynadier J, Zenz M : Regional Opioid Analgesia. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1991, pp139-144	32
4) Steward DJ : Preoperative evaluation and preparation for surgery. In Gregory GA(ed); Pediatric Anesthesia, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp179-196	33 34
5) Ngan Kee WD : Intrathecal pethidine : pharmacology and clinical applications. Anaesth Intensive Care 1998;26:137-146	35
6) Critchley LA, Chan S, Tam YH : Spectral analysis of sudden bradycardia during intrathecal meperidine anesthesia. Reg Anesth Pain Med 1998;23:506-510	36 37
7) Murto K, Lui AC, Cicutti N : Adding low dose meperidine to spinal lidocaine prolongs postoperative analgesia. Can J Anaesth 1999;46:327-334	38 39
8) Hansen D, Hansen S : The effects of three graded doses of meperidine for spinal anesthesia in African men. Anesth Analg 1999;88:827-830	40 41
9) Booth JV, Lindsay DR, Olufolabi AJ, et al : Subarachnoid meperidine (Pethidine) causes significant nausea and vomiting during labor. Anesthesiology 2000;93:418-421	42 43
10) Yu SC, Ngan Kee WD, Kwan AS : Addition of meperidine to bupivacaine for spinal anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth 2002;88:379-383	44 45
11) Lewis WR, Perrino AC Jr : Transient neurological symptoms after subarachnoid meperidine. Anesth Analg 2002;94:213-214	46
12) Ngan Kee WD : Epidural pethidine : pharmacology and clinical experience. Anaesth Intensive Care 1998;26:247-255	47
13) Birnbach DJ, Brown IM : 産科麻酔. Miller RD(編), 武田純三(監修); ミラー麻酔科学. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2007, pp1791-1822	48 49
14) Wu CL : 急性術後痛. Miller RD(編), 武田純三(監修); ミラー麻酔科学. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2007, pp2105-2130	50 51

15) Nicolson SC, Betts EK, Jobes DR, et al : Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery. <i>Anesthesiology</i> 1989;71:8-10	1 2
16) Smith LA, Carroll D, Edwards JE, et al : Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain : systematic review with meta-analysis. <i>Br J Anaesth</i> 2000;84:48-58	3 4
17) Hannallah RS, Epstein BS : Outpatient anesthesia. In Gregory GA (ed) ; <i>Pediatric Anesthesia</i> , 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1994, pp773-796	5 6
18) Reisine T, Pasternak G : Opioid Analgesics and antagonists. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; <i>Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics</i> , 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp521-556	7 8
19) Park SM, Mangat HS, Berger K, et al: Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Crit Care Med</i> . 2012; <i>Kranke</i> 40: 3070-3082	9 10
20) 安藤正彦, 増田純一, 田代護, 他 : プピバカインにペチジンを加えた持続硬麻 PCA 法の検討. <i>臨床麻酔</i> 1992;16:889-900	11
21) 光畑裕正, 平林由広, 斉藤和彦, 他 : 硬膜外患者管理無痛法プピバカインとペチジンおよびブプレノルフィン混合液の効果. <i>麻酔</i> 1993;42:1623-1627	12 13
22) Blake DW, Stainsby GV, Bjorksten AR, et al : Patient-controlled epidural versus intravenous pethidine to supplement epidural bupivacaine after abdominal aortic surgery. <i>Anaesth Intensive Care</i> 1998;26:630-635	14 15
23) Fanshawe MP : A comparison of patient controlled epidural pethidine versus single dose epidural morphine for analgesia after caesarean section. <i>Anaesth Intensive Care</i> 1999;27:610-614	16 17
24) Khaw KS, Kee WD, Critchley LA : Epidural meperidine does not cause hemodynamic changes in the term parturient. <i>Can J Anaesth</i> 2000;47:155-159	18 19
25) Chen PP, Cheam EW, Ma M, et al : Patient-controlled pethidine after major upper abdominal surgery : comparison of the epidural and intravenous routes. <i>Anaesthesia</i> 2001;56:1106-1112	20 21
26) Dougherty JA : Serotonin syndrome induced amitriptyline, meperidine, and venlafaxine. <i>Ann Pharmacother</i> 2002;36:1647-1648	22
27) Baldo BA, Rose MA : The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review <i>Br J Anaesth</i> 2020;124:44-62	23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

II 鎮痛薬・拮抗薬

ペンタゾシン pentazocine (別名:塩酸ペンタゾシン)

ペンタゾシン塩酸塩 pentazocine hydrochloride

●IX 産科麻酔薬の「ペンタゾシン」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ペンタゾシン」の頁へ ●XI ペインの「ペンタゾシン」の頁へ

1) 薬理作用 ¹⁾	1
(1) 作用機序	2
μ オピオイド受容体の拮抗薬であり、κ オピオイド受容体刺激薬である。	3
(2) 薬効	4
強力な鎮痛作用と弱いオピオイド拮抗作用を有する ¹⁾ 。ペンタゾシンの鎮痛作用はモルヒネのおよそ1/2~1/4の効力であり ²⁾ 、おもに1	5
体による ¹⁾ 。10~30 mg の静注あるいは 50 mg の経口投与で中等度の鎮痛作用が生じる ²⁾ 。30~70 mg でペンタゾシンの鎮痛作用およ	6
び呼吸抑制作用には天井効果が生じる。モルヒネより乱用の可能性は少ないが、長期投与によって身体的依存を生じうる。心筋収縮能	7
を抑制し、末梢血管抵抗、血圧、心拍数、肺動脈圧、心筋酸素消費量を増大させるため、心疾患患者に対しては注意を要する ²⁾ 。また、	8
μ オピオイド作動薬の長期使用患者に対しては、μ オピオイド受容体拮抗作用により離脱症候や鎮痛効果低下を引き起こす可能性があ	9
る ¹⁾ 。	10
(3) 薬物動態	11
通常の投与経路で体内によく吸収されるが、血中濃度には個体差が大きく、また、同一個人でも時間的変動が激しい。血中濃度の個体	12
差は、薬物代謝の個体差が大きいためと考えられている。筋注では血中濃度は投与後15~60分で最高血中濃度に達するが、経口投与とさ	13
れたペンタゾシンは、最高血中濃度に達するのに 1~3 時間かかる ¹⁾ 。経口投与のペンタゾシン製剤にはペンタゾシンの1/100量のナロ	14
キソン塩酸塩が配合されているが、経口投与ではナロキソン全量が肝臓の初回通過による代謝を受けるため ³⁾ 、作用を発現せず、ペンタ	15
ゾシンの薬理作用を阻害することはない。経口投与製剤を非経口的に投与した場合にはナロキソンはペンタゾシンの薬理作用に拮抗す	16
る。ペンタゾシンの筋注では最高鎮痛効果は1時間以内に、静注では15分以内に起こる。経口投与では最高鎮痛効果の発現は遅れ、1~	17
3 時間かかる。鎮痛効果の持続時間は経口投与の方が非経口投与より長い ¹⁾ 。	18
2) 適応	19
(1) 注射液	20
① 各種癌、心筋梗塞、胃・十二指腸潰瘍、腎・尿路結石、閉塞性動脈炎、胃・尿管・膀胱検査器具使用時における鎮痛	21
② 麻酔前投薬	22
③ 麻酔補助	23
④ 術後鎮痛	24
(2) 錠	25
① 各種癌における鎮痛	26
3) 用法	27
(1) 各種癌、心筋梗塞、胃・十二指腸潰瘍、腎・尿路結石、閉塞性動脈炎、胃・尿管・膀胱検査器具使用時における鎮痛	28
① 内服	29
成人および12歳以上の小児では1回に25~50mg、3~4時間ごと。疼痛の程度や個人差に応じて、1回投与量は最高 100 mgまでの範囲	30
で調節する。1日の合計投与量は600 mgを超えないようにする ¹⁾ 。6~12 歳の小児では1回25 mgまでとする ¹⁾ 。	31
② 注射	32
通常、成人には1回30mgを筋注、皮下注または静注し、その後必要に応じて3~4時間ごとに反復投与する。1日の合計投与量は 360 mg	33
を超えないようにする ¹⁾ 。1~12 歳の小児では、皮下あるいは筋注で1回 1 mg/kg、静注で1回0.5 mg/kgを投与する ¹⁾ 。小児における薬	34
物動態はほぼ成人と同じであるので ⁴⁾ 、追加投与の間隔は成人と同じでよい。	35
(2) 麻酔前投薬	36
通常、成人には30~60mgを筋注、皮下注または静注する。1~12 歳の小児では皮下注あるいは筋注では1回1 mg/kg、静注では1回0.5	37
mg/kg を投与する ¹⁾ 。	38
(3) 麻酔補助	39
通常、成人には 30~60mg を筋注、皮下注または静注する。1~12歳の小児では皮下注あるいは筋注では1回1 mg/ kg、静注では1回0.5	40
mg/kgを投与する ¹⁾ 。プロポフォールを使用した全静脈麻酔の鎮痛薬としては2時間未満の手術で0.7 mg/kg、2~4時間の手術で0.9 mg/kg	41
が至適投与量と報告されている ⁵⁾ 。	42
(4) 術後鎮痛	43
通常、成人には1回30 mgを筋注、皮下注または静注し、その後必要に応じて3~4時間ごとに反復投与する ¹⁾ 。産婦人科の下腹部開腹術を	44
対象とした PCA(患者自己調節鎮痛)法では、初回投与量平均 9.1 mg、ボタン押しによる1回ボーラス投与量3 mg、ロックアウトタイム8	45
	46
	47

分の設定での使用例が報告されている⁶⁾。1～12歳の小児においては、筋注または皮下注で1回1 mg/kg、静注では1回0.5 mg/kgを投与する¹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

ペンタゾシン投与により、呼吸抑制、心筋収縮力抑制、血圧上昇、心拍数上昇、血中カテコラミンレベルの上昇が起こる²⁾。また、副作用の項に記載されている鎮静作用、悪心、嘔吐、依存性、痙攣等の起こる可能性に十分な注意が必要である。

① 慎重投与

a) 薬物依存の傾向のある患者

情緒が不安定で薬物依存の傾向を示す患者ではペンタゾシンに対する心理的および身体的依存が報告されているので、注意深く観察し、長期の投与は避ける。非経口的投与を長期に続けた後、急に投与を中止すると退薬症状の発現が報告されている¹⁾。

b) 呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制の可能性があるので喘息の患者、呼吸抑制のある患者、閉塞性肺疾患のある患者には注意深く、低用量を投与する¹⁾。

c) 肝機能あるいは腎機能障害患者

肝、腎機能障害患者には慎重に投与する。特に重篤な肝疾患の患者では、肝臓代謝の低下の結果、通常の臨床用量で不安や眩暈、嗜眠等の副作用が起こりやすい¹⁾。

d) 心筋梗塞の患者

全身および肺血管抵抗を増加させることがあるので心筋梗塞特に左心不全、高血圧あるいは著明な末梢血管収縮の徴候のある患者には慎重に投与する¹⁾。

② 薬物相互作用

a) 中枢神経系抑制薬

フェノチアジン系の精神安定薬、アルコールあるいは他の中枢神経系抑制薬と併用すると鎮静効果が増大する可能性がある¹⁾。

b) オピオイド

ペンタゾシンは弱いオピオイド拮抗作用を有し、慢性的にオピオイド鎮痛薬を投与されている患者では退薬症状を誘発することがある¹⁾。

(2) 禁忌

ペンタゾシンに対し過敏症の既往歴のある患者¹⁾。経口投与の場合はナロキソンに対し過敏症の既往歴のある患者も含む。

(3) 副作用

① 消化管症状

悪心、嘔吐がしばしば起こる。特に注射後自由に動き回る患者で起こりやすい¹⁾。ただし、同じ鎮痛効果で比較すると、ペチジンやモルヒネに比べて嘔気嘔吐の副作用が少ない^{7,8)}。

② 中枢神経症状

鎮静作用、多幸感、気分の変化(不安、抑うつ)、浮遊感、不眠、見当識障害、退薬症状を伴う依存、痙攣などが報告されている¹⁾。

③ 呼吸器系症状

呼吸抑制や、母親に投与された後での、新生児における一過性無呼吸、呼吸抑制が報告されている¹⁾。

④ 自律神経系症状

発汗、潮紅、口渇、一過性高血圧、尿閉、頻脈がしばしば報告されている。低血圧の報告は少ない¹⁾。

⑤ 眼症状

視力低下、眼振、複視、縮瞳がまれに起こる¹⁾。

⑥ 皮膚症状

注入部の痛み、発赤、皮膚炎、痒みがしばしば起こる¹⁾。

(4) 高齢者

高齢者では高い血中濃度が持続する傾向等が認められているので、低用量から投与を開始するとともに、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。

(5) 小児

1歳未満の乳児に関しては安全性が確立していないので、投与しないことが望ましい。

5) 参考文献

- 1) Brogden, RN, Speight TM, Avery GS : Pentazocine : A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. *Drugs* 1973;5:6-91
- 2) Fukuda K : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD(ed); *Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 379-437

Ⅱ 鎮痛薬・拮抗薬 ペンタゾシン

3) Berkowitz BA : The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity : morphine, methadone and naloxone. Clin Pharmacokinet, 1976;1:219-230	1 2
4) Hamunen K, Olkkola KT, Seppala T, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentazocine in children. Pharmacol Toxicol 1993;73:120-123	3 4
5) 野中明彦, 鈴木聡美, 長嶺教光, 他 : 開腹手術におけるプロポフォール全静脈麻酔時のペンタゾシン量の検討. 麻酔 2007;56:662-665	5
6) 菅井直介, 矢島直, 鎮西美栄子, 他 : ペンタゾシン静注による術後の患者管理無痛法. 麻酔 1995;44:216-220	6
7) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005,pp 1262-1264	7 8
8) Erskine WA, Dick A, Morrell DF, et al : Self-administered intravenous analgesia during labour. A comparison between pentazocine and pethidine. S Afr Med J 1985;67:764-767	9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

II 鎮痛薬・拮抗薬

モルヒネ塩酸塩 morphine hydrochloride (別名:塩酸モルヒネ)

モルヒネ塩酸塩水和物 morphine hydrochloride hydrate

モルヒネ硫酸塩水和物 morphine sulfate hydrate

●IX 産科麻酔薬の「モルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「モルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物」の頁へ ●XI ペインの「モルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

アヘンより精製される強オピオイド鎮痛薬であり、癌性痛に対する中心的薬物の1つである。他のオピオイド鎮痛薬と比べ、散剤、錠剤(速放、徐放)、カプセル、顆粒、水剤、注射剤、坐剤と剤形が豊富である。モルヒネ塩酸塩(錠)、モルヒネ塩酸塩水和物製剤(水剤、錠、末、注射剤、坐剤)とモルヒネ硫酸塩水和物製剤(徐放剤、カプセル)が販売されているが、物理化学的特性はほぼ同じであり臨床的に違いはない。

(1) 作用機序

脊髄後角のオピオイド受容体を介して、シナプス前の一次求心性神経終末からのグルタミン酸やサブスタンスPなどの神経伝達物質遊離を抑制するとともに、シナプス後の脊髄後角神経に作用し痛覚刺激伝導を抑制する。また中脳水道灰白質や延髄網様体、大縫線核に作用し、脊髄後角に至るアドレナリン作動性神経系およびセロトニン作動性神経系の下行性抑制系を賦活化し、痛覚刺激伝導を制御する。さらに前脳部や扁桃体、視床などの上位中枢にも作用していると考えられている。

臨床的には、モルヒネの注射、内服など全身投与は脳・脳幹部のオピオイド受容体を介する間接的な抑制作用が主体である。一方、硬膜外腔あるいは脊髄くも膜下腔への注入は脊髄後角のオピオイド受容体に対する直接作用と考えられる。

(2) 薬効

①中枢神経系

モルヒネの中枢神経抑制作用は、大脳皮質に始まり、延髄・脊髄に及ぶ。5～10 mgの全身投与で運動中枢、意識、知覚に影響することなく痛覚の感受性を低下させ、鎮痛作用をあらわす。呼吸・咳嗽中枢を抑制し、呼吸抑制作用、鎮咳作用をあらわす。また疼痛患者において、不安、恐怖、不快感などの情動反応を軽減し多幸感をもたらす。増量にしたがい、発揚状態から催眠作用があらわれ、朦朧状態に至り、1回30 mgの全身投与で深い睡眠に陥る。この経過中に延髄の嘔吐中枢を刺激して悪心、嘔吐を起こすことがある。

②消化器系

胃腸管の運動を低下させ、止瀉作用をあらわす。また、唾液や腸液など消化液の分泌を減少させる。

③循環器系

薬用量では心拍数、血圧にほとんど影響がないか、あっても軽度である。大量では血圧下降があらわれる。

④その他

体温調節中枢の抑制作用、瞳孔縮小作用、汗腺を除く外分泌腺の分泌抑制作用を示す。

(3) 薬物動態

肝臓における初回通過効果を受けやすい。経口投与された場合、おもに小腸から吸収され、生体内利用率は35%程度である。肝臓の細胞のミクロソーム分画に存在するグルクロニルトランスフェラーゼによって代謝を受け、モルヒネ-3-グルクロニド(M-3-G)ならびにモルヒネ-6-グルクロニド(M-6-G)となるが^{1,2)}、H-3-Gは μ オピオイド受容体に作用し、強い鎮痛作用を示すことが報告されている³⁾。大部分がグルクロン酸抱合体として、24時間までにほとんどが腎臓、10%程度が胆道系より排泄される。

2) 適応

(1) 癌性疼痛

全ての製剤

(2) 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静

モルヒネ塩酸塩水和物注射剤、モルヒネ塩酸塩水和物錠、モルヒネ塩酸塩水和物末、モルヒネ塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物合剤

(3) 麻酔前投薬、麻酔時の補助鎮痛薬

モルヒネ塩酸塩水和物注射剤

(4) 激しい咳発作における鎮咳、激しい下痢症状の改善、手術後などの腸管蠕動運動の抑制

徐放性剤、坐剤を除く。

(5) 終末期がん患者の呼吸困難感(保険適応外)

3) 用法

(1) 麻酔前投薬として筋注

通常、手術室搬入30分前に0.1～0.2 mg/kgを筋注する。

(2) 麻酔薬として静注

麻酔導入および維持における循環変動を最小限にとどめる、吸入麻酔薬の使用量を減らし、術後の呼吸管理や鎮痛を目的とする。通常

0.1 ～ 0.4 mg/kg を静注する。	1
(3) 大量のオピオイド鎮痛薬を主麻酔薬として使用する麻酔	2
導入時より安定した血行動態が得られることから、冠動脈バイパス手術などの心臓手術に広く使用されていた。単独の麻酔薬として心臓手術などで用いる場合は合計 1 ～ 3 mg/kg を静注する ⁴⁾ 。以前はこのような大量モルヒネ麻酔が一般的に行われていたが、低血圧がほぼ必発である反面、手術中の種々の刺激により約 1/3 の症例で高血圧の発現を認める。こうした循環動態の変動が大きく、臨床使用頻度は激減した。近年では、フェンタニルやレミフェンタニルを用いた麻酔が一般的である。	3 4 5 6
(4) 硬膜外投与	7
硬膜外モルヒネ投与は、1979 年 Behar ら ⁵⁾ の報告以来、術後痛や癌性疼痛に対して広く行われている。最大の利点は水溶性であって μ 受容体によく結合するのでごく少量の投与で鎮痛効果が長く持続することができ、副作用も少ないことから術後痛に対して優れた方法であると高く評価されている ⁶⁾ 。通常、成人には 1 回量として、2 ～ 5 mg を生理食塩液 5 ～ 10 mL に混じて 1 日 2 ～ 3 回分割注入する。効果不十分な場合には 1 ～ 2 mg ずつ追加投与するが、24 時間で 10 mg を上限とする。持続投与する場合は、24 時間で 2 ～ 4 mg 投与されるように調整する。近年、静注や硬膜外投与において自己調節鎮痛方式(patient-controlled analgesia : PCA)で投与することが多い。	8 9 10 11 12 13
(5) 脊髄くも膜下投与	14
原則的には、硬膜外投与量の 1/10(0.2 ～ 0.5mg)を脊髄くも膜下投与する ⁷⁾ 。通常、手術麻酔では追加投与を行わない。がん疼痛管理では持続投与を行う ⁸⁾ 。	15 16
※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛においてよく用いられる投与方法である。詳細は、「Ⅺ ペイン 3.オピオイド・オピオイド拮抗薬」のモルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物の頁を参照のこと。	17 18
(6) 経口投与	19
(7) 直腸内投与	20
(8) 持続皮下投与	21
	22
4) 注意点	23
(1) 基本的注意点	24
①硬膜外投与における注意点	25
硬膜透過性は乏しいために作用発現が遅く(30 分間くらい)、最大効果を得るまでに 60 分を要する。水溶性なので脳脊髄液中を拡散しやすい。きわめてまれであるが(0.25 ～ 0.40%)、硬膜外モルヒネ投与 7 ～ 12 時間後に呼吸抑制が発生する可能性がある(遅発性呼吸抑制)。これは、脳脊髄液中のモルヒネが上行性に脳幹部に達して呼吸抑制を起こすためと考えられる ⁸⁾ 。	26 27 28
②腎機能障害患者における注意点	29
腎不全患者および血液透析患者では、モルヒネ-6-グルクロニドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害または遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある ⁹⁾ 。	30 31
③連用における注意点	32
連用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行う。	33
④眠気・眩暈	34
眠気や眩暈が起こることがあるので、投与中の患者には自動車の運転など、危険を伴う機械の操作に従事させないようにする。	35
(2) 禁忌	36
①重篤な呼吸抑制のある患者	37
呼吸抑制を増強する。	38
②気管支喘息発作中の患者	39
気道分泌を妨げる。	40
③重篤な肝障害のある患者	41
昏睡に陥ることがある。	42
④慢性肺疾患に続発する心不全の患者	43
呼吸不全や循環不全を増強する。	44
⑤痙攣状態(癲癇重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者	45
脊髄の刺激効果があらわれる。	46
⑥急性アルコール中毒の患者	47
呼吸抑制を増強する。	48
⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者	49
⑧出血性大腸炎の患者	50
重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすことがある。	51

(3) 副作用

①呼吸抑制

延髄の呼吸中枢に対する直接作用で用量依存性に呼吸を抑制する。呼吸数の減少と二酸化炭素に対する感受性低下が特徴的である。モルヒネによる呼吸抑制のピークは静注で5～10分であり、鎮痛使用量での分時換気量の減少は約4～5時間持続する。モルヒネによる呼吸抑制には、オピオイド拮抗薬(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。しかし、適量投与では鎮痛作用も拮抗されて激しい痛みが再発してしまうので、痛みの再発により注意しながら少量を繰り返し投与するのがよい。疼痛患者に対して適切な用量を用いる限り、呼吸抑制が生じる可能性は低い。除痛が得られた状態で呼吸抑制がある場合は、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。

②血圧低下

モルヒネは用量依存的に低血圧を引き起こし、麻酔使用量(1～3 mg/kg)の静注はもちろん、少量静注でも低血圧が認められることが多い。低血圧発現の機序としては、直接的な心筋収縮力抑制作用は持たないが、ヒスタミン遊離等による末梢血管拡張に加えて、中枢作用による交感神経緊張低下、迷走神経・副交感神経緊張亢進の関与が推定されている。

③神経・筋に対する作用

オピオイドによる筋硬直は体幹筋、特に胸・腹壁筋の硬直が特徴で、自発呼吸だけでなく補助呼吸も困難となることがある。大量投与、急速投与、亜酸化窒素の併用、高齢者などは筋硬直の発現頻度が高く、その程度も強い。

④消化器系に対する作用

胆道内圧上昇、腸蠕動低下、悪心・嘔吐、便秘がみられる。オピオイド鎮痛薬の平滑筋臓器に対する作用は、おもに末梢作用により胆管、胃、腸管などを痙攣させる。胆道内圧は胆管末端部の Oddi 括約筋の痙攣により上昇する¹⁰⁾。

⑤ヒスタミン遊離

モルヒネはヒスタミンを遊離し、投与部位や顔面、頸部、前胸壁に発赤や蕁麻疹様発赤を認めることがある。

※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛における長期投与でよくあらわれる副作用である。

⑥便秘

長期投与におけるモルヒネの副作用のうち最も頻度が高い。便秘は耐性を生じないため、末梢性オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンで治療する。対処しない場合、麻痺性イレウスに進展する危険性がある。

⑦悪心・嘔吐

モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。発現頻度は18～66%とされるが、耐性を生じやすく通常1～2週間で軽快することが多い。悪心・嘔吐は服薬拒否につながることもあるため、制吐薬を予防的に投与する。モルヒネの低用量投与では、鎮痛効果が出ない上に副作用の悪心・嘔吐だけが出現する危険性が高いので、副作用をコントロールしながら「鎮痛量」のモルヒネを投与することが必要である。

⑧眠気

モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。速やかに耐性が生じ、数日で軽快することが多い。除痛が得られた状態で、強い眠気を訴える場合には、モルヒネの過量投与の可能性があるので減量する。

⑨口渇

発現頻度は約50%である。水分摂取を促したり、酸味のあるものや飴を摂取させたりなどで対処する。症状が持続する場合には人工唾液を使用することがある。

⑩掻痒感

発現頻度は数%であるが、硬膜外投与では15～80%と高率に生じる。抗ヒスタミン薬により対処する。

⑪排尿障害

発現頻度は1～3%であるが、硬膜外投与では20～70%と高率に生じる。前立腺肥大のある患者では注意を要する。コリン作動薬であるジスチグミンやバタネコール、 α 受容体遮断薬であるタムスロシンを投与する。症状が持続する場合は、導尿カテーテルを留置する。

⑫幻覚・錯乱

発現頻度は1～3%である。モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがあるが、比較的早期に耐性が生じるため通常3～5日で軽快する。投与量の多い場合や高齢者、脳腫瘍のある患者で出現しやすい。末期癌患者の約1/3に幻覚・錯乱が出現するといわれており、鑑別診断が重要である。症状が激しい場合や持続する場合、ハロペリドールを投与する。

(4) 高齢者

高齢者はオピオイド鎮痛薬に対する感受性が高く、呼吸抑制があらわれやすいので注意を要する。

5) 参考文献

- 1) Yeh SY : Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. J Pharmacol Exp Ther 1975;192:21 201-210

2) Boerner U, Abbott S, Roe RL : The metabolism of morphine and heroin in man. Drug Metab Rev 1975;4:39-73	1
3) Pasternak GW, Bodnar RJ, Clark JA, et al : Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. Life Sci 1987;41:2845-2849 (動物実験)	2
4) Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, et al : Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. N Engl J Med 1969;281:1389-1393	3 4
5) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al : Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1979;1:527-529	5
6) Cousins MJ, Mather LE : Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 1984;61:276-310	6
7) Pitre L, Garbee D, Tipton J, et al : Effect of intrathecal morphine plus patient-controlled analgesia with morphine versus patient-controlled analgesia with morphine alone on total morphine dose 24 hours post-surgery: a systematic review. JBI Evid Synth 2020;18:1611-1640	7 8 9
8) Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, et al. : Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. Pain Med 2004;5:239-47	10 11
9) Rawal N, Wattwil M : Respiratory depression after epidural morphine - an experimental and clinical study. Anesth Analg 1984;63:8-14	12
10) Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al : The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. Clin Pharmacol Ther 1993;54:158-167	13 14
11) Radnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al : Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol and naloxone. Anesth Analg 1984;63:441-444	15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

レミフェンタニル塩酸塩 remifentanil hydrochloride

(別名:塩酸レミフェンタニル)

●IX 産科麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
μオピオイド受容体に対するアゴニストである。ナロキソンにより作用は拮抗される。	3
(2) 薬効	4
イソフルランの MAC を 50% 低下させるのに必要な血漿濃度で比較すると、フェンタニルとほぼ同等(フェンタニルを1とした相対効力は1.2)である ¹⁾ 。	5
(3) 薬物動態	7
①高脂溶性(pH 7.3 での1-オクタノール/緩衝液の分配係数 17.9)のために血液脳関門を速やかに通過する。このため、効果部位である脳内濃度と血中濃度が1.5~10分と短時間で平衡状態に達する。したがって、作用発現が速やかである。	8
②代謝は血液中・組織内の非特異的エステラーゼにより速やかに行われ、代謝物であるレミフェンタニル酸の効力は低いため、血中消失速度は速く、除去半減期は8~20分と短時間であり、肝・腎の臓器機能障害による薬物動態への影響がない。	10
③分布容積が小さく、再分布が早く、排泄半減期が短いので、持続投与時間にかかわらず、context-sensitive half-time は3~5分と一定している。	12
	13
	14
2) 適応	15
(1) 成人：全身麻酔の導入および維持における鎮痛	16
(2) 小児：全身麻酔の維持における鎮痛 (X 小児麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁参照)	17
(3) 集中治療における人工呼吸中の鎮痛	18
	19
3) 用法	20
(1) 持続静注	21
通常、持続静注は0.25~0.5 μg/kg/min の速度で開始する。もし、気管挿管時に強い刺激が予測される場合には、1.0 μg/kg/min で開始することもある。いずれにおいても、循環変動に合わせて投与量を調節する。また、レミフェンタニルは投与中止に伴い速やかに血中濃度が低下するため、手術終了時まで持続投与を続ける。	22
	23
	24
(2) 単回静注	25
副作用である筋硬直や血圧低下、徐脈が生じる可能性があるため、注意が必要である。麻酔導入時、持続静注開始前に単回静注する場合、1.0 μg/kg を30~60秒かけて行う。また、麻酔維持期において鎮痛効果が弱い場合、0.5~1.0 μg/kg を2~5分間隔で単回静注することも可能である。	26
	27
	28
(3) 集中治療における人工呼吸中の鎮痛	29
通常、0.025 μg/kg/min で持続静注開始し、5分以上の間隔で最大0.025 μg/kg/min ずつ加速又は減速させ、0.1 μg/kg/min まで増量する。それ以上は、25~50%の範囲で適宜増減し、投与量の上限は0.5 μg/kg/min とする。	30
	31
	32
4) 注意点	33
(1) 基本的注意点	34
①呼吸抑制ならびに循環抑制が予測されるため、気道確保や呼吸監視などが施行可能な状況下で使用し、心電図や血圧の測定など循環監視をする必要がある。	35
	36
②作用消失が速やかであるため、レミフェンタニル投与中止前または直後に鎮痛薬を投与し、適切な術後痛管理を施行する ²⁾ 。	37
③鎮静作用が軽度であるため、意識消失を得るためにはレミフェンタニルに全身麻酔薬を併用しなければならない。	38
④BMI 25以上の肥満患者では、実体重から投与量を決定することは避けるべきであり ³⁾ 、標準体重を基準にして投与量を決定することが望ましい。	39
	40
(2) 禁忌	41
①レミフェンタニルの成分またはフェンタニル系化合物に対して過敏症の既往がある患者に投与してはならない。	42
②添加物として神経毒性をもつグリシンを含むため、硬膜外腔および脊髄にも膜下腔への投与を行ってはならない。	43
(3) 副作用	44
①筋硬直	45
筋硬直により換気困難に陥る可能性がある。これはレミフェンタニルの投与速度を緩徐にした場合、発生頻度を低下させることが可能とされ、単回静注を避けた場合には発生頻度は0.3%となる ⁵⁾ 。導入中に筋硬直が生じた際には、筋弛緩薬を投与することで対処	46
	47

できる。	1
②呼吸抑制	2
呼吸数の低下を主体とした呼吸抑制がみられる。レミフェンタニル使用中には、SpO ₂ などの呼吸監視が必要となる。レミフェンタニルの力価はフェンタニルとほぼ同等と考えられるため、レミフェンタニルの呼吸抑制もフェンタニル同様に効果部位濃度 2~3 ng/mL 以上で起こると考えられる。レミフェンタニル 0.1 µg/kg/min であっても呼吸抑制は発生し ⁶⁾ 、英国における添付文書ではこの投与量により血中濃度は 2.6 ng/mL まで上昇するとされている。したがって、局所麻酔施行時などの鎮痛手段としてレミフェンタニルを用いる場合(保険適応外)、0.03~0.05 µg/kg/min の投与量にとどめ、SpO ₂ による呼吸監視を行うべきである。	3 4 5 6 7
③血圧低下・徐脈	8
他のオピオイドと同様に、中枢神経系を介して血圧低下と徐脈がみられる。しかし、薬物代謝が速やかであるため、投与速度の減速と投与量の減量に加えて輸液負荷、昇圧薬ならびにアトロピン投与に反応する。	9 10
④シバリング	11
発生率は20~70%と報告されており、フェンタニルなど他のオピオイド鎮痛薬の使用後と比較すると多い ⁷⁾ 。レミフェンタニル使用後に発生するシバリングには、体温調節性と非体温調節性がある。前者の場合は加温 ⁸⁾ と非ステロイド性抗炎症薬投与 ⁹⁾ 、後者の場合はデクスメトミジンやクロニジンといった選択的 α ₂ アドレナリン受容体アゴニスト ^{10,11)} 、マグネシウム ¹²⁾ 、ケタミン ¹³⁾ 、ペチジン投与 ¹⁴⁾ や作用時間の長いオピオイドへ移行する opioid transition が予防法として挙げられている。また、opioid transitionは術後痛対策の点でも重要である。	12 13 14 15 16
⑤痛覚過敏	17
過剰な投与により生じる可能性が指摘されており、フェンタニルなど他のオピオイド使用後と比較すると多い ¹⁵⁾ 。予防法として、ケタミン ¹⁶⁾ やデクスメトミジン ¹⁷⁾ などの薬剤投与が挙げられている。	18 19
(4) 高齢者	20
感受性が亢進し、分布容積が小さくなり、クリアランスも低下するため、血圧低下などの副作用が現れやすい。したがって、開始用量の半減など、患者の全身状態を観察しながら投与量を決定し、慎重投与を行う ¹⁸⁾ 。	21 22
(5) 妊婦 (Ⅸ 産科麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁参照)	23
(6) 小児 (Ⅹ 小児麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁参照)	24
5) 参考文献	25 26
1) Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. Anesthesiology 1996;85:721-728	27 28
2) Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J: Postoperative pain management after intraoperative remifentanyl. Anesth Analg 1999;89:S40-S45	29
3) Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al: Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 1998;89:562-573	30
4) Fukuda K: Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD(eds): Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp379-437	31 32
5) Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, et al: A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. J Clin Anesth 2002;14:494-499	33 34
6) Lauwers M, Camu F, Breivik H, et al: The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. Anesth Analg 1999;88:134-140	35 36
7) Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. J Clin Anesth 2016;32:300-312 (メタ解析)	37 38
8) Pu Y, Cen G, Sun J, et al: Warming with an underbody warming system reduces intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic gastrointestinal surgery. Int J Nurs Stud 2014;51:181-189	39 40
9) Li X, Zhou M, Xia Q, et al: Effect of parecoxib sodium on postoperative shivering: a randomized, double-blind clinical trial. Eur J Anaesthesiol 2014;31:225-230	41 42
10) Aouad MT, Zeeni C, Al Nawwar R, et al. Dexmedetomidine for improved quality of emergence from general anesthesia: a dose-finding study. Anest analg. 2019;129:1504-1511	43 44
11) Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, et al. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;8: CD011107 (システマティックレビュー・メタ解析)	45 46
12) Ryu JH, Kang MH, Park KS, et al. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. Br J Anaesth 2008;100:397-403	47 48
13) Zhou Y, Mannan A, Han Y, et al: Efficacy and safety of prophylactic use of ketamine for prevention of postanesthetic shivering: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2019;19:245 (システマティックレビュー・メタ解析)	49 50
14) Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, et al: Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative	51

shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. <i>Anesth Analg.</i> 2004;99:718-727 (システマティックレビュー)	1
15) Santonocito C, Noto A, Crimi C, et al: Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. <i>Local Reg Anesth.</i> 2018;11:15-23 (システマティックレビュー)	2 3
16) Garcia-Henares JF, Moral-Munoz JA, Salazar A, et al: Effects of ketamine on postoperative pain after remifentanil-based anesthesia for major and minor surgery in adults: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2018;9:921 (システマティックレビュー・メタ解析)	4 5 6
17) Qiu H, Sun Z, Shadhiya F, et al. The influence of dexmedetomidine on remifentanil-induced hyperalgesia and the sex differences. <i>Exp Ther Med.</i> 2018;16:3596-3602	7 8
18) Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al : Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. <i>Anesthesiology</i> 1997;86:10-23	9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

ロキソプロフェンナトリウム水和物 loxoprofen sodium hydrate

●X 小児麻酔薬の「ロキソプロフェンナトリウム水和物」の頁へ

●XI ペインの「ロキソプロフェンナトリウム水和物」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序・薬効	2
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の1つであり、プロスタグランジン(PG)の合成酵素シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)とシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の両方を阻害することにより、炎症や発熱を引き起こす PG の生合成を抑制する。ロキソプロフェンは化学構造上、酸性 NSAIDs であるプロピオン酸系に分類される。解熱、鎮痛、消炎作用を比較的均等に持つ ^{1,2)} 。	3
(2) 薬物動態	6
生体内に吸収されてから薬理活性のある物質に変化し、効力を発揮するプロドラッグ型の NSAIDs である。経口投与した場合、胃腸管の中では不活性であり、腸管から吸収されておにも肝臓で代謝されてシクロオキシゲナーゼ阻害作用のある活性物質trans-OH 体に変換される ³⁾ 。そのため NSAIDs の最も一般的な副作用である胃腸障害が少ない。投与後約 50 分でtrans-OH体の血中濃度は最高に達し、半減期は約 75 分である。未変化体、trans-OH 体は肝臓でグルクロン酸抱合され、約 50%が投与後8時間までに尿中に排泄される。	7
2) 適応	11
〈内用剤(錠剤、散剤、内服液)〉	12
(1) 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛、手術後、外傷後ならびに抜歯後の鎮痛・消炎	13
(2) 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)の解熱・鎮痛	14
〈外用剤(パップ剤、テープ剤、ゲル剤、スプレー剤)〉	15
(1) 変形性関節炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛	16
3) 用法	17
(1) 内用剤	18
①上記適応の(1)の場合、通常、成人はロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回 60 mg、1日3回経口服用する。頓用の場合は、1回 60 ~ 120 mg を経口服用する。年齢、症状により適宜増減する。空腹時の服用は避けさせることが望ましい。	19
②上記適応の(2)の場合、通常、成人はロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回 60 mg を頓用する。年齢、症状により適宜増減する。原則として1日2回までとし、1日最大 180 mg を限度とする。空腹時の服用は避けさせることが望ましい。	20
③術後鎮痛に用いる場合は、術後、特に全身麻酔覚醒直後の経口投与は不適であり、実際には経口摂取が可能になってからの術後鎮痛に用いることが多い。	21
④内服薬として、1g 中ロキソプロフェンナトリウム113.4 mg(無水物として100 mg)を含有した散剤や、10 mL にロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1 mg(無水物として60 mg)を含有する内服液もある。	22
(2) 外用剤	23
ロキソプロフェンナトリウム(無水物として50mgまたは100mg)を主成分とする経皮吸収型の貼付剤(テープ、パップ)と外用の1%ゲル剤、スプレー剤が販売されており、貼付剤は、1日1回、患部に貼付し、ゲル剤とスプレー剤は適量を1日数回患部に塗布、噴霧する。傷口や粘膜、湿疹や発疹の部位を避けて外用する。体内(血液中)にほとんど吸収されないため、全身性の副作用は少ない。	24
4) 注意点	25
(1) 禁忌・副作用	26
消化管に対する副作用が少ないとはいえ、基本的には他の NSAIDs と同様の禁忌・副作用がある。	27
①禁忌	28
a) 内服	29
消化性潰瘍、重篤な血液の異常、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心機能不全、本薬の成分に対する過敏症歴、アスピリン喘息またはその既往歴を持つ患者、および妊娠末期の患者	30
b) 貼付剤	31
本薬の成分に対して過敏症歴、アスピリン喘息またはその既往歴がある患者	32
②重篤な副作用	33
a) 内服	34
ショック、アナフィラキシー様症状(血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難など)、無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、鬱血性心不全、間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難)、消化管出血・消化管穿孔(小腸、大腸からの吐血、下血、血便やそれに伴うシヨ	35

ック)、肝機能障害、黄疸、劇症肝炎、喘息発作、無菌性髄膜炎(発熱、頭痛、嘔気・嘔吐、項部硬直、意識混濁など)、横紋筋融解症、再生不良性貧血	1
b) 外用剤	3
全身的な副作用はほとんどないが、ショック、アナフィラキシー(血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難等)、貼付部位の掻痒、紅斑、接触性皮膚炎、皮疹等が生じることがある。その他、まれではあるが、胃不快感、上腹部痛、下痢、軟便、AST・ALT・ γ -GTP 上昇が起こることがある。経皮吸収型製剤も微量ながら皮膚から薬効成分が全身に吸収されるので、気管支喘息患者には慎重に使用する。	4
③その他の副作用	8
過敏症状、消化性潰瘍、腹痛・心窩部不快感等の消化器症状、AST・ALT・ALP・ γ -GTP 上昇、浮腫、動悸、血尿、尿蛋白	9
④高齢者	10
副作用が現れやすく、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。	11
⑤妊産婦・授乳婦	12
a) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。	13
b) 分娩遅延や胎児動脈管収縮が生じうるため、妊娠末期の使用を避ける。	14
c) 乳汁移行性が示されており、やむを得ず投与する場合は授乳を中止する。	15
⑥小児	16
小児に対数r安全性は確立していない。	17
(2) 併用注意	18
①本薬との併用で作用が弱まる薬物	19
チアジド系利尿降圧薬、ACE阻害薬(腎機能を悪化させるおそれがある)	20
②本薬との併用で作用が強まる薬物	21
スルフォニルウレア系糖尿病用薬〔糖尿病用薬(スルフォニルウレア系)〕、クマリン系抗凝血薬、第Xa因子阻害剤炭酸リチウム製剤、メトレキサート	22
③ニューキノロン系抗菌剤との併用で痙攣誘発作用を増強することがある(中枢神経系のGABA受容体への結合を阻害するため)。	24
5) 参考文献	26
(内用剤)	27
1) 比嘉康宏, 柳沢徹, 渡辺礼次郎, 他. 腰痛症に対するCS-600 (Loxoprofen Sodium)の臨床効果. 薬理と治療. 1983.08;11(8):3235-3248	28
2) 内田安信, 成田令博, 久代秀郎, 他. 抜歯後疼痛に対するCS-600 (Loxoprofen sodium)の臨床評価 二重盲検法による多施設協同研究. 歯科薬物療法. 1984.06;3(1):32-48	29
3) 長屋郁郎, あべ松紀雄, 三浦隆行, 他. 抗炎症鎮痛剤CS-600の手術および外傷後疼痛に対する臨床評価 メフェナム酸を対照薬とする二重盲検比較試験. 臨床医薬. 1985.03;1(1):69-89	31
4) 菅原幸子, 塩川優一, 小坂志朗, 他. 慢性関節リウマチに対するLoxoprofen sodium (CS-600)の長期投与試験成績 多施設共同研究. 臨床と研究. 1985.10;62(10):3395-3412	33
5) 勝正孝, 松岡康夫, 入交昭一郎, 他. 急性上気道炎に対するLoxoprofen sodium(CS-600E)の臨床評価 多施設二重盲検法によるIbuprofenとの比較. 臨床医薬. 1993.10;9(10):2299-2320	35
(外用剤)	37
6) 菅原幸子, 黒木良克, 立石昭夫, 他. 変形性膝関節症に対するロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤(ロキソニンパップ100mg)の臨床効果 ロキソプロフェンナトリウム錠とのダブルダミー法による無作為割り付け二重盲検試験(第III相臨床試験). 臨床医薬. 2006.05;22(5):393-409	38
7) 菅原幸子, 黒木良克, 田中守, 他. 筋肉痛に対するロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤(ロキソニンパップ100mg)の臨床効果 ロキソプロフェンナトリウム錠とのダブルダミー法による無作為割り付け二重盲検試験(第III相臨床試験). 臨床医薬. 2006.05;22(5):411-426	41
8) 菅原幸子, 岩崎由雄, 青木虎吉, 他. 外傷後の腫脹・疼痛に対するロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤(ロキソニンパップ100mg)の臨床効果 ロキソプロフェンナトリウム錠とのダブルダミー法による無作為割り付け二重盲検試験(第III相臨床試験). 臨床医薬. 2006.05;22(5):427-442	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51