

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

Ⅺ ペイン

1. アセトアミノフェン

アセトアミノフェン(acetaminophen).....502

2. 非ステロイド性抗炎症薬

インドメタシン(indometacin).....505

エトドラグ.....508

ケトプロフェン(ketoprofen).....510

ジクロフェナクナトリウム(diclofenac sodium).....513

セレコキシブ(celecoxib).....517

ロキソプロフェンナトリウム水和物
(loxoprofen sodium hydrate).....520

3. オピオイド・オピオイド拮抗薬

オキシコドン塩酸塩水和物
(oxycodone hydrochloride hydrate).....522

コデインリン塩酸塩水和物(codeine phosphate hydrate).....526

トラマドール塩酸塩(tramadol hydrochloride).....529

トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤
(tramadol hydrochloride acetaminophen
combination tablets).....532

ナロキソン塩酸塩(naloxone).....536

フェンタニルシエン酸塩(fentanyl citrate).....539

ペチジン塩酸塩(pethidine hydrochloride).....543

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).....547

4. 拮抗性鎮痛薬

エプタゾシン臭化水素酸塩(eptazocine hydrobromide).....551

ブプレノルフィン塩酸塩
(buprenorphine hydrochloride).....554

ペンタゾシン(pentazocine)

ペンタゾシン塩酸塩(pentazocine hydrochloride).....557

5. 抗うつ薬

アミトリプチリン塩酸塩(amitriptyline hydrochloride).....560

スルピリド(sulpiride).....562

セルトラリン塩酸塩(sertraline hydrochloride).....565

デュロキセチン塩酸塩(duloxetine hydrochloride).....567

ノルトリプチリン塩酸塩(nortriptyline hydrochloride).....571

パロキセチン塩酸塩水和物
(paroxetine hydrochloride hydrate).....573

フルボキサミンマレイン酸塩(flvoxamine maleate).....576

ミルナシبران塩酸塩(milnacipran hydrochloride).....579

6. 抗痙攣薬

カルバマゼピン(carbamazepine).....582

クロナゼパム(clonazepam).....585

ゾニサミド(zonisamide).....588

バルプロ酸ナトリウム(sodium valproate).....591

フェニトイン(phenytoin).....594

プレガバリン(pregabalin)

ガバペンチン(gabapentin).....597

ミロガバリン(mirogabalin).....600

7. 抗不整脈薬

フレカイニド酢酸塩(flecainide acetate).....602

メキシレチン塩酸塩(mexiletine).....604

リドカイン塩酸塩(lidocaine hydrochloride).....606

8. NMDA 拮抗薬

ケタミン塩酸塩(ketamine hydrochloride).....610

デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物
(dextromethorphan hydrobromide hydrate).....614

メマンチン塩酸塩(memantine hydrochloride).....616

9. ステロイド

ブレドニゾロン(prednisolone)

ブレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
(prednisolone sodium succinate)

メチルブレドニゾロン(methylprednisolone)

メチルブレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
(methylprednisolone sodiumsuccinate)

メチルブレドニゾロン酢酸エステル
(methylprednisolone acetate).....618

10. 片頭痛治療薬

エルゴタミン酒石酸塩(ergotamine tartrate).....622

トリプタン系薬物(Triptans)

エレクトリプタン臭化水素酸塩
(eletriptan hydrobromide)

スマトリプタンコハク酸塩(sumatriptan succinate)

ゾルミトリプタン(zolmitriptan)

ナラトリプタン塩酸塩(naratriptan hydrochloride)

リザトリプタン安息香酸塩(rizatriptan benzoate).....624

ロメリジン塩酸塩(lomerizine hydrochloride).....628

11. 中枢性筋弛緩薬

エペリゾン塩酸塩(eperisone hydrochloride).....630

クロルフェネシンカルバミン酸エステル
(chlorphenesin carbamate).....632

チザニジン塩酸塩(tizanidine hydrochloride).....634

バクロフェン(baclofen).....636

12. 血管拡張薬

アルプロスタジル(alprostadiil)

アルプロスタジルアルファデクス(alprostadiil alfadex).....640

サルボグレラート塩酸塩(sarpogrelate hydrochloride).....644

リマプロストアルファデクス(limaprost alfadex).....646

●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

(次頁につづく)

(前頁からつづく)

13. α_2作動薬	エルカトニン(elcatonin)
クロニジン塩酸塩(clonidine hydrochloride).....	648
14. その他の鎮痛薬	サケカルシトニン(合成)
ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液	(calcitonin salmon (synthesis)).....
(an extract from cutaneous tissue of rabbit inoculated	667
with vaccinia virus).....	
651	ビスホスホネート系製剤(bisphosphonates)
15. 抗ウイルス薬	エチドロン酸二ナトリウム(etidronate disodium)
アシクロビル(aciclovir).....	654
バラシクロビル塩酸塩(valaciclovir hydrochloride).....	656
ピダラビン(vidarabine).....	658
16. A型ボツリヌス毒素製剤	アレンドロン酸ナトリウム水和物
A型ボツリヌス毒素(botulinum toxin type A).....	660
17. ビタミンB₁₂製剤	(alendronate sodium hydrate)
メコバラミン(mecobalamin).....	664
18. 骨粗鬆症治療薬・骨痛治療薬	リセドロン酸ナトリウム水和物(sodium risedronate hydrate)
カルシトニン製剤(calcitonin)	パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)
	インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)
	ゾレドロン酸水和物(zoledronic acid hydrate)
	ミノドロン酸水和物(minodronic acid hydrate).....
	669
	活性型ビタミンD製剤(active vitamin D)
	アルファカルシドール(alfacalcidol).....
	672
	19. 外用製剤
	リドカイン塩酸塩(lidocaine hydrochloride).....
	674

ペインの項には、痛みの治療に頻用される鎮痛薬、抗うつ薬、抗痙攣薬に加えて、使用頻度は少ないが麻酔科医が使い慣れている抗不整脈薬、NMDA拮抗薬、さらに多種多様な痛みの治療薬を含め64項目が掲載されている。今回の改訂では、前版の構成、内容を基準に、現状に即し、また、適応の変更・追加に沿って、内容の加筆・変更・訂正を行なった。前版ではペインの項に入っていた抗不安薬は、本版では本項には掲載せず、睡眠鎮静薬の項に一元化した。また、前版では、漢方薬が2剤入っていたが、麻酔科医の痛みの治療における漢方薬治療の位置づけの検討が十分されておらず、今回は除いた。漢方薬の痛みの治療における役割は大きいと思われるので、今後の検討をお願いしたい。痛みに対しいろいろな治療法が行なわれているが、薬物治療は基本的治療法であり、このガイドラインが痛みの患者に適切な薬物治療を行なうのに役立つことを期待する。

●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)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「アセトアミノフェン」の頁へ

●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

※アセトアミノフェンを含有する製剤として、トラマドールとの合剤(トラムセット®配合錠)が販売されている。この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^{1,2)}

アラキドン酸からプロスタグランジンやトロンボキサンに変換するシクロオキシゲナーゼを阻害する。サリチル酸や非ステロイド性抗炎症薬が中枢でも末梢でもシクロオキシゲナーゼ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。したがって、末梢での抗炎症作用は弱い³⁾が、解熱作用と鎮痛効果を発揮する。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³⁾。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。

③非ステロイド性抗炎症薬との併用は相乗的⁴⁾鎮痛効果を上げるとともに、併用する非ステロイド性抗炎症薬を減量できることにより副作用も減ずる。

(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) 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛、筋肉痛、打撲痛、月経痛、分娩痛、分娩後痛、癌による痛み、歯痛、歯科治療後の痛み、変形性関節症

(2) 急性上気道炎の解熱・鎮痛

(3) 小児科領域の解熱・鎮痛

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⁵⁾に示す。適応は広い。

アセトアミノフェンの長所		アセトアミノフェンの短所
1) 長い歴史のため使用経験が豊富である。	8) アスピリン喘息の発症がほとんどない。	1) 本邦で設定されている用法・用量では、効果が弱い。
2) 安全域が広い。	9) ライ症候群発症の危険率が低い。	2) 大量の服用により重篤な肝障害の可能性はある。
3) 長期投与可能である。	10) インフルエンザ脳症の予防上、安全に服用できる唯一の薬物である。	
4) 空腹時に服用可能であり、むしろ空腹時の服用により効果発現が促進される。	11) ニューキノロン系抗菌薬との併用が可能である	
5) 消化器系に対する副作用が少ない。	12) 新生児から高齢者まで安全に使用できる。	
6) 腎機能障害が非常に弱い。	13) 妊婦に対して比較的安全に使用できる。	
7) 血小板凝集抑制作用が少ない。	14) 非常に安価な薬である。	

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、米国リウマチ学会では軽度から中等度の変形関節症患者への鎮痛薬の第1選択に推奨している⁶⁾。

本薬はアスピリンとともにWHO方式の癌性痛治療の3段階ラダーの第1段階に位置する。第1段階の治療薬は長期投与されること(近年、可能な限りオピオイドとの併用投与が推奨されている)、癌性痛の治療を必要とする患者の多くは高齢者であること、化学療法など

の痛治療の妨げにならないことなどを踏まえると、副作用の発現頻度がきわめて少ない本薬が第1段階の基本薬として推奨されるべきである。

3) 使用法

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、非ステロイド性抗炎症薬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。

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

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。そのため、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。しかし、大量摂取時に発症するアセトアミノフェン中毒を無視してはならない⁷⁾。

②一部はチトクロームP450を介して代謝され、N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン(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と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。

③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、中毒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

非ステロイド性抗炎症薬と比較した場合、きわめてまれと考えられる。

①おもな副作用

腹痛、下痢、過度の体温下降、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

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べきである。

(5) 妊婦

①非ステロイド性抗炎症薬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。

②効能・効果には分娩痛、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。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)」と記載されている。

5) 参考文献	1
1) Roberts LJ-II, Morrow JP : Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout.	2
Hardman JG, Limbird LE, eds, Goodman & Gilman' s The Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed, McGraw-Hill, New York,	3
2001, pp 687-731	4
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	5
	6
3) Howard CR, Howard FM, Weitzman ML : Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision : The effect on pain. <i>Pediatrics</i> 1994;93:641-646	7
	8
4) 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)	9
	10
5) 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)	11
6) 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)	12
	13
7) Prescott LF : Paracetamol overdose : Pharmacological considerations and clinical management. <i>Drug</i> 1983;25:290-314 (総説)	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

インドメタシン indometacin

● II 鎮痛薬・拮抗薬の「インドメタシン」の頁へ

1) 薬理作用 ¹⁾	1
(1) 作用機序	2
シクロオキシゲナーゼ(COX)を抑制する。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。	3
COX-1 は、生体内の恒常性を維持する働きを持ち、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。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。	4
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。	5
(2) 薬効	6
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。	7
(3) 薬物動態	8
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 24 時間である ¹⁾ 。血漿中では、90% が蛋白と結合している。直腸内投与では、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⁾ 。	9
2) 適応	10
(1) カプセル、坐剤	11
① 各種疾患の消炎・鎮痛・解熱	12
代表的な疾患としては次に示すものがある。	13
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、など ^{3,4)}	14
② 手術後の炎症および腫脹の緩解、鎮痛 ^{5,6,7)}	15
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	16
④ 癌性痛に対する鎮痛 ⁸⁾	17
(2) 静注用製剤	18
① 未熟児の動脈管開存症で保存療法が無効な場合	19
(3) クリーム	20
① 下記疾患ならびに症状の鎮痛・消炎	21
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	22
3) 用法	23
(1) カプセル	24
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。	25
① 上記適応(1)の①と②に対しては、1 回 25 mg 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)} 。	26
② 上記適応(1)の③に対しては、1 回 25 mg を頓用する。投与量は、年齢・症状により増減する。	27
③ 上記適応(1)の④に対しては、WHO の癌性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⁾ 。	28
(2) 坐剤	29
坐薬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。	30
① 上記適応(1)の①と②に対しては、1 回 25 ～ 50mg を 1 日 1 ～ 2 回直腸内投与する。	31
② 上記適応(1)の③に対しても、症状に応じて 1 回 25 ～ 50 mg 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症例もある ⁵⁾ 。	32
③ 上記適応(1)の④に対しては、WHO の癌性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⁾ 。	33

間帯に投与する ⁸⁾ 。	1
(3) 静注用製剤	2
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。	3
(4) クリーム	4
症状により、適量を 1 日数回患部に塗擦する。	5
	6
4) 注意点	7
(1) 禁忌	8
①消化性潰瘍のある患者	9
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。	10 11
②重篤な血液の異常のある患者	12
③重篤な肝障害のある患者	13
④重篤な腎障害のある患者	14
⑤重篤な心機能不全のある患者	15
⑥重篤な高血圧のある患者	16
⑦重篤な肺炎のある患者	17
⑧本薬・サリチル酸系化合物に過敏症がある患者	18
⑨アスピリン喘息または既往のある患者	19
⑩ジフルニサル・トリウムテレンを投与中の患者	20
(2) 併用注意	21
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ず、胃腸障害の発生頻度を増加させる。	22 23
(3) 副作用	24
①胃腸障害	25
胃腸障害を発症する危険性がある。内服時には制酸薬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、H2 遮断薬・プロトンポンプ阻害薬(PPI)製剤の併用により、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)} 。	26 27 28
②腎障害	29
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。	30 31
③血液凝固抑制	32
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。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、手術中の出血に注意が必要である。	33 34 35
④発熱抑制による感染症の不顕性化	36
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。	37 38
⑤体温低下	39
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。	40
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。	41 42
(4) 高齢者	43
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。	44
(5) 妊婦	45
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。	46 47
②催奇形作用	48
マウスでは、催奇形作用が報告されている。	49
(6) 小児	50
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。	51

5) 参考文献	1
1) Roberts II LJ, Morrow JD : Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In	2
Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A eds, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 th Ed., The	3
McGraw-Hill Companies, Inc., 2001, pp687-706.	4
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	5
3) Jacobs JH, Grayson MF : Trial of an inflammatory agent (indomethacin) in low back pain with and without radicular involvement. Br	6
Med J 1986;3:158-160	7
4) Pinals RS, Frank S : Relative efficacy of indomethacin and acetylsalicylic acid in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1967;276:512-514	8
5) Forse A, El-Beheiry H, Butler PO, et al : Indomethacin and ketorolac given preoperatively are equally effective in reducing early	9
postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. Can J Surg 1996;39:26-30	10
6) Reasbeck PG, Rice ML, Reasbeck JC : Double-blind controlled trial of indomethacin as an adjunct to narcotic analgesia after major	11
abdominal surgery. Lancet 1982;17:115-118	12
7) Segstro R, Morley-Forster PK, Lu G : Indomethacin as a postoperative analgesic for total hip arthroplasty. Can J Anaesth	13
1991;38:578-581	14
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	15
9) Rostom A, Wells G, Tugwell P, et al : The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity : a Cochrane	16
collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2000;27:2203-2214	17
10) Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, et al : Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage : a meta-analysis of controlled	18
clinical trials. Dig Dis Sci 2001;46:1924-1936	19
11) Taivainen T, Hiller A, Rosenberg PH, et al : The effect of continuous intravenous indomethacin infusion on bleeding time and post-	20
operative pain in patients undergoing emergency surgery of the lower extremities. Acta Anaesthesiol Scand 1989;33:58-60	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

エトドラグ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁾	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。	3
プロスタグランジンE2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。	4
(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グ錠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、エトドラグでは副作用としての胃腸障害が少なかった ¹⁾ 。抜歯後の痛みに対する効果を調べた研究では、エトドラグ錠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グが有効であったが ²⁾ 、同じく歯内治療後に対するエトドラグ錠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している ³⁾ 。	7
(3) 薬物動態 ^{4,5)}	12
エトドラクの単回経口投与後、14時間でピークに達し、その後6時間の半減期で消失する。ヒト血清における蛋白結合率は0.5~50μg/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⁾	17
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	18
3) 用法 ⁶⁾	20
通常、成人にはエトドラクとして1日400mg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。	21
4) 注意点	23
(1) 基本的注意点	24
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が、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。	25
併用禁忌薬はないが、クマリン系抗凝血剤(作用増強)、チアジド系利尿降圧剤(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。	28
(2) 禁忌 ⁶⁾	30
①消化性潰瘍のある患者	31
②重篤な血液異常のある患者	32
③重篤な肝障害のある患者	33
⑤重篤な心機能不全のある患者	34
⑥重篤な高血圧症のある患者	35
⑦本剤の成分に対し過敏症のある患者	36
⑧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)	37
⑨妊娠末期の婦人	39
(3) 副作用 ¹⁰⁾	40
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(GOT)、ALT(GPT)、ALP上昇等の肝機能異常(0.32%)であった。	41
(4) 高齢者	44
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り高い血中濃度が持続したり、血漿アルブミンの減少により、遊離薬物の血中濃度が高くなることがあるので、少量(200mg/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。	45

5) 参考文献	1
1) T H Liang 1, 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;19:336-41	2 3
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;74:1524-30	4 5 6
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;17:517-21	7 8
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	9
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, ラット及びビイス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	10 11
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)	12
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	13 14
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	15 16
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	17 18
10) Brater DC, Lasseter KC : Profile of etodolac : Pharmacokinetic evaluation in special populations. Clin Rheumatol 1989;8 Suppl. 1:25-35	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

ケトプロフェン ketoprofen

● II 鎮痛薬・拮抗薬の「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。	3
(2) 薬効	7
抗炎症・鎮痛および解熱作用を有する。	8
(3) 薬物動態	9
①健康成人において、注射剤(50mg 臀筋注)の最高血中濃度(Cmax)はそれぞれ6.7 μg/mLで、最高血中濃度到達時間(Tmax)は0.5hrである。その後漸減し、6時間後に0.2μg/mLとなる。AUCは10.5μg・hr/mL、T1/2は1.23hrである。	10
②テープ剤1枚(ケトプロフェン20mg含む)を1日23hr反復貼付した際のCmaxは135.85ng/mL、Tmaxは12.67hr、AUC0-8は2447.83ng・hr/mLである。テープ剤8枚貼付した場合、Cmaxは919.04ng/mL、Tmaxは13.33時間、AUC0-8は18209.98ng・hr/mLである。8枚貼付し剥離後のT1/2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46.95mgで投与量の29.3%であった。	12
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、Cmaxは3日目以降ほぼ一定となり、122.02~156.34ng/mLである。尿中排泄量も、一日当たり6.75~8.05mg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。ケトプロフェン40mgの背部貼付6時間および24時間貼付した際の角層中ケトプロフェン量は、それぞれ51.954μg、43.653μgであった。	13
③坐剤(50mg)を健康成人男性に絶食時単回投与のCmaxは3.71μg/mLで、AUCは9.15μg・hr/mL、T1/2は1.61時間である。	14
④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。CmaxとAUC0-8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。	15
2) 適応	23
(1) 注射剤	24
①術後、外傷、各種痛、痛風発作、症候性神経痛に対する鎮痛・消炎。	25
②緊急に解熱を必要とする場合。	26
(2) 軟膏、クリーム、ローション	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(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	28
(3) テープ剤	29
①慢性症状(血行障害、筋痙縮、筋拘縮)を伴った腰痛症(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(テニス肘など)、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対する鎮痛・消炎。関節リウマチにおける関節局所の鎮痛	30
②全身麻酔後の咽頭痛(気管挿管による) ²⁾ 。	31
(4) 坐剤	32
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。	33
②外傷ならびに手術後の鎮痛・消炎。	34
③片頭痛に対する鎮痛	35
エルゴタミン以上に有効 ³⁾ 。	36
3) 用法	37
(1) 注射剤	38
①鎮痛・消炎	39
通常成人は、1回50mg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25mgとする ⁴⁾ 。	40
②解熱	41
通常成人は、1回50mg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。	42
(2) テープ剤、軟膏、クリーム、ローション	43

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。全身麻酔後の咽頭痛(気管挿管による)に対しては、テープ剤(20mg含有)を前頸部に貼付する。

(3) 坐剤

1回50~75mgを1日1~2回直腸内に挿入する。適宜、年齢、症状により増減可能。片頭痛に対する鎮痛としては100mgを頓用する³⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

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、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。

②慎重投与

- a) 消化性潰瘍の既往歴のある患者
- 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
- c) 血液異常またはその既往歴のある患者
- d) 出血傾向のある患者
- e) 肝障害またはその既往歴のある患者
- f) 腎障害またはその既往歴のある患者
- g) 心機能異常のある患者
- h) 気管支喘息のある患者
- i) 高齢者
- j) 過敏症の既往のある患者
- k) 潰瘍性大腸炎の患者(注射剤)、クローン病関ジャニ(注射剤)

③併用注意

- a) ニューキノロン系抗菌薬
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。
- b) メトレキサート、リチウム製剤、クマリン系抗凝血薬
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。
- c) チアジド系利尿薬
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。

(2) 禁忌

- 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。
- 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、中枢神経の興奮性を拡大し痙攣を起こすことがある。

(3) 副作用

- 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。
- 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。
- ③副作用として重大なものは、次の通りである。
 - a) ショック、アナフィラキシー様症状
発疹、掻痒感症状、呼吸困難
 - b) 消化器
消化性潰瘍、吐血・下血などの胃腸出血
 - c) 中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)
 - d) 急性腎不全、ネフローゼ症候群
 - e) 貼付剤における接触性皮膚炎、光線過敏症
全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがある。

④その他の副作用	1
a) 肝機能障害	2
肝機能検査値の上昇	3
b) 血液異常	4
貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少	5
c) 精神神経系異常	6
眠気、眩暈、頭痛など	7
d) その他	8
注射部位の痛み、眠気、眩暈、テープ剤にて、皮膚剥離、発疹、発赤、水泡、びらん、色素沈着	9
(4) 高齢者	10
腎機能低下により薬物動態が変化することがある。	11
(5) 妊婦、授乳婦	12
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	13
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)	14
③周産期投与により分娩遅延(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	15
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。	16
⑤授乳中の女性に対する場合は授乳を避けること。	17
(6) 小児	18
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⁾ 。	19
	20
	21
5) 参考文献	22
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	23
	24
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	25
	26
3) Kangasniemi P, Kaaja R : Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. J Intern Med 1992 ; 231 : 551-554	27
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	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

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ジクロフェナクナトリウム」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「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(COX)を阻害し、おもにプロスタグランジンE2の生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。COX-1とCOX-2に対する選択性はない。	3
(2) 薬効	4
①抗炎症作用 ^{2,5)}	5
急性炎症に対する作用は、インドメタシンと同等あるいはより強い。動物実験において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。	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時間であった。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時間であった。	14
本薬はおもに代謝酵素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。	15
2) 適応	16
(1) 錠剤	17
①手術ならびに抜歯後の鎮痛・消炎	18
②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、後陣痛、骨盤内炎症、月経困難症、膀胱炎、前眼部炎症、歯痛、痛風 ¹⁰⁾ の鎮痛・消炎	19
③急性上気道炎時の解熱、鎮痛	20
(2) 徐放剤	21
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	22
(3) 坐剤	23
①手術後の鎮痛、消炎	24
②関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、後陣痛の鎮痛・消炎	25
③他の薬物が効果のない急性上気道炎時の緊急解熱	26
④癌性痛 ¹¹⁾	27
(4) テープ剤	28
変形性関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋・筋膜性痛、外傷後の腫脹・痛みの鎮痛・消炎	29
(5) 軟膏	30
変形性関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋・筋膜性痛、外傷後の腫脹・痛みの鎮痛・消炎	31
3) 用法	32
(1) 錠剤(空腹時の投与は避けることが望ましい)	33
適応①、②に対して	34
成人には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。	35
適応③に対して	36
成人には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。	37
(2) 徐放剤	38

成人には1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。	1
(3) 坐剤	2
適応①～③に対して	3
a) 成人	4
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。	5
b) 小児	6
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、少量から投与する。	7
適応④に対して	8
非ステロイド性抗炎症薬は、WHO方式癌性痛管理の第1段階薬に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、オピオイドに移行する場合にも、ジクロフェナクを継続するとオピオイド投与量を減量できるという報告もある ¹¹⁾ 。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。	9 10 11
(4) テープ剤	12
1日1回患部に貼付する。	13
(5) 軟膏	14
適量を1日数回患部に塗擦する。	15 16
4) 注意点	17
(1) 基本的注意点	18
①注意点	19
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。	20
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。	21 22
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)	23
d) 感染症を不顕性化させる可能性があるため、感染症に使用する場合には適切な抗菌薬の併用と十分な観察を行うこと。	24
e) 長期間投与する場合は、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。	25
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。	26
②薬物相互作用	27
a) ニューキノロン系抗菌薬	28
併用により、痙攣を起こす可能性がある。	29
b) トリアムテレン、シクロスポリン	30
本薬の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。	31
c) アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド	32
本薬の消化器系副作用が増強される可能性がある。	33
d) ワルファリン、レピパリン、クロピドグレル	34
本薬の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。	35
e) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)	36
併用により、消化管出血出現の可能性がある。	37
f) リチウム、強心配糖体(ジゴキシン等)、メトレキセート	38
本薬の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。	39
g) 降圧薬(β 遮断薬、ACE阻害薬)、利尿薬(フロセミド、ヒドロクロロチアジド等)、アスピリン	40
本薬の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。	41
h) コレスチラミン	42
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。	43
(2) 禁忌	44
①消化性潰瘍がある患者	45
②重篤な血液異常がある患者	46
③重篤な肝障害がある患者	47
④重篤な腎障害がある患者	48
⑤重篤な高血圧がある患者	49
⑥重篤な心機能障害がある患者	50
⑦本薬剤に過敏症の既往がある患者	51

⑧アスピリン喘息またはその既往がある患者	1
⑨インフルエンザ脳症・脳炎の患者	2
⑩妊婦または妊娠している可能性がある患者	3
⑪トリアムテレンを投与中の患者	4
(3) 副作用	5
①呼吸器系	6
重症喘息発作(アスピリン喘息)、間質性肺炎	7
②循環器系	8
ショック、鬱血性心不全、心筋梗塞	9
③中枢神経系	10
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)	11
④消化器系	13
消化管潰瘍、重篤な肝障害(劇症肝炎、肝壊死等)	14
⑤その他	15
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、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、紅皮症など	17
⑥過量投与	18
成人(年齢不詳の老人)2g(25mg錠 80錠)内服 ¹²⁾ 、2歳450mg(50mg 9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には有効でないと考えられる。	19
(4) 高齢者	22
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、慎重に投与すること。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。	23
(5) 妊婦、授乳婦	25
妊婦または妊娠の可能性のある婦人への投与は禁忌である。	26
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、胎児に動脈管収縮または閉鎖が生じ、胎児死亡につながる。	27
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障害され、動脈管開存、新生児肺高血圧症を引き起こす。	28
③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。	29
(6) 小児¹³⁾	31
①小児の解熱に対しては一般的にアセトアミノフェンが推奨されている。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。	32
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。	34
5) 参考文献	37
1) Small RE : Diclofenac sodium. Clin Pharm 1989;8:545-558	38
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)	39
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)	41
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)	42
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 -GP 45840 の抗炎症作用の検討-. 基礎と臨床 1972;6:1770-1780 (動物実験)	44
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	47
7) DICLOFENAC : DRUGDEX® : MICROMEDEX Healthcare Series	48
8) 水島裕, 丁宗鉄, 矢船明史, 他 : 健康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 (II-a)	50
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;22:24	51

1307-1315	1
10) Holman RM, Celinska E : Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice. In Chiswell RJ, Birdwood GFB (eds) ; Current Themes in Rheumatology. Hackensack, Cambridge Medical Publications, 1981, pp14-15	2 3
11) Bjorkman R, Ullman A, Hedner J : Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:1-5 (I)	4
12) 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)	5 6
13) 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	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

セレコキシブ celecoxib

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより、抗炎症・鎮痛作用を有する。COX-1、COX-2を発現したヒト組換え酵素を用いた	3
実験で、炎症局所に誘導されるCOX-2に対して選択的な阻害作用を持ち、COX-2由来のプロスタグランジン類の合成を抑制することにより、消炎・鎮痛作用を示す。	4
(2) 薬効	6
ラットでは、ロキソプロフェンおよびインドメタシンと同程度の抗炎症作用および鎮痛作用を持つが、胃および小腸粘膜障害作用がない。また、ヒト末梢血血小板におけるアラキドン酸惹起血小板凝集を抑制しない。	7
(3) 薬物動態	9
①健康成人男女に50～400mgを投与約2時間後に最高血漿中濃度に達した後、5～9時間の半減期で消失する。	10
②100mgを1日2回、7日間の反復投与で、蓄積性は観察されていない。	11
③蛋白結合率は約97%であり、主にアルブミンに結合する。	12
④代謝は主としてCYP2C9を介する。CYP2C9には遺伝子多型が存在し、CYP2C9のヘテロ接合体(日本人では4.1%存在)を有する場合、本薬の単回投与または反復投与の際の曲線下面積は約1.6倍の高値を示した。CYP2C9のホモ接合体を有する場合、最高血漿中濃度は約4倍、曲線下面積は約7倍高値を示す(外国人データ)。	13
	14
	15
	16
2) 適応	17
下記の疾患ならびに症状の消炎・鎮痛	18
(1) 関節リウマチ	19
(2) 変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎	20
(3) 手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛	21
	22
3) 用法	23
(1) 関節リウマチ	24
成人には1回100～200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。	25
(2) 変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎	26
成人には1回100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。	27
(3) 手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛	28
通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ400mg、2回目以降は1回200mgとして1日2回経口投与する。投与間隔は6時間以上あける。屯用の場合は初回のみ400mg、必要に応じて以降は200mgを6時間以上あけて経口投与するが、1日2回までとする。	29
	30
	31
4) 注意点	32
(1) 基本的注意点	33
①海外で、COX-2 選択的阻害薬の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤の場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓症事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があるとして報告されている。選択的 COX-2 阻害薬における心血管系リスクは、ロフェコキシブ(rofecoxib：国内未発売)市販後の大規模調査において指摘された ¹⁾ 。当初は選択的COX-2阻害薬における特有の事象と考えられたが、セレコキシブにおける試験では、心筋梗塞のリスクは上昇しない ^{2,5)} 。近年、非選択的非ステロイド性抗炎症薬の心血管系リスクの存在がいわれており ⁶⁾ 、2005年FDAによって、選択的COX-2阻害薬だけではなく、その他全ての非ステロイド性抗炎症薬において心血管系リスクを増大させる可能性があるとして結論づけられた。その後の調査においても心血管系リスクはコキシブ系鎮痛薬においては他のNSAIDsと同等とされている ^{7,8)} 。	34
②非選択的の非ステロイド性抗炎症薬との比較において、消化管潰瘍の発生率は有意に低い ⁹⁾ 。消化性潰瘍診療ガイドラインによると、NSAIDs潰瘍発症予防にCOX-2選択的阻害薬の使用が強く推奨されている ¹⁰⁾ 。出血性潰瘍の既往がある患者への本薬の投与ではPPI非併用群の方が併用群よりも出血性潰瘍の再発率が高かった ¹¹⁾ 。また、低用量アスピリンと併用した場合の潰瘍発生は従来の非ステロイド性抗炎症薬と変わらない ¹²⁾ 。リスクが高い患者では、本薬も上部消化管障害を起こしうることに留意する。	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
(2) 禁忌	45
①本薬の成分またはスルホンアミドに対し過敏症の既往がある患者	46
②アスピリン喘息(非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作の誘発)またはその既往がある患者	47

③消化性潰瘍のある患者	1
消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。	2
④重篤な肝障害のある患者	3
肝障害を悪化させる可能性がある。	4
⑤重篤な腎障害のある患者	5
腎障害を悪化させる可能性がある。	6
⑥重篤な心機能不全のある患者	7
プロスタグランジン合成阻害作用によるナトリウム・水分貯留傾向があるため、心機能を悪化させる可能性がある。	8
⑦冠動脈バイパス再建術の周術期患者	9
海外で、類薬で心筋梗塞および脳卒中の発現が増加するとの報告がある。	10
⑧妊娠末期の婦人	11
動物実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。	12
(3) 副作用	13
①ショック、アナフィラキシー症状	14
ショック、気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫等の症状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。	15
②消化性潰瘍、消化管出血、消化管穿孔	16
吐血、下血等の症状が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。	17
③心筋梗塞、脳卒中	18
前述の(1)基本的注意点を参照のこと。	19
④心不全、うっ血性心不全(頻度不明)	20
⑤腎機能障害	21
国内臨床試験において報告はないが、急性腎不全、間質性腎炎の報告があるため、腎機能検査、尿検査を行うなど観察を十分に行い、検査値に異常が認められた場合には投与継続の可否につき慎重に検討する。	22 23
⑥肝不全、肝炎、肝機能障害、黄疸	24
国内では報告されていないが、肝不全、肝炎、肝機能異常、などが認められた場合には本薬の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	25
⑦皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Lyell症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎	26
国内臨床試験において報告はないが、2005年欧州医薬品委員会において本薬を含む COX-2選択的阻害薬投与により重篤な皮膚症状が起こると公表された。観察を十分に行い、発疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。	27 28 29
⑧間質性肺炎	30
間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	31 32 33
(4) 妊婦	34
①妊娠末期には、動物実験において胎児の動脈管収縮が報告されているため、投与しないこと。	35
②妊娠末期以外の妊婦または妊娠している可能性のある女性に対する投与は、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。投与する際には必要最低限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与する。妊婦に対するCOX阻害剤投与による胎児の腎機能障害および尿量減少、羊水過少症の報告がある。また、染色体異常試験および生殖発生毒性試験において、死産増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少などが認められているため、注意を要する。	36 37 38 39
③ヒト母乳中への移行が報告されているため、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する。	40
(5) その他の注意	41
外国におけるクロスオーバー二重盲検比較試験において、本剤非投与時に比べて本剤投与時に排卵障害の割合が増加したとの報告がある。	42 43
5) 参考文献	44
1) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al : Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-1102	45 46
2) Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, et al : Effect of cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. Arch Intern Med 2003;163:481-486	47 48
3) Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al : Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. Circulation 2004;109:2068-2073	49 50
4) Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, et al : COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart	51

disease. Lancet 2002;360:1071-1073	1
5) Levesque LE, Brophy JM, Bin Zhang : The risk of myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors : a population study of elderly adults. Ann Intern Med 2005;142:481-489	2 3
6) McGettigan P, Henry D : Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase : a systematic review of observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-1644 (メタアナリシス)	4 5
7) Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086. (メタアナリシス)	6 7
8) Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med; 2016 Dec 29;375(26):2519-29	8 9
9) Silverstein FE, Faich G, Goldstein, et al : Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis - the CLASS study : a randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1247-1255	10 11
10) 消化性潰瘍診療ガイドライン2020改訂第3版 日本消化器病学会編	12
11) Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of cyclo-oxygenase-2 inhibitor and proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind and, randomized trial. Lancet 2007;369:1621-26	13 14
12) Goldstein JL, Cryer B, Amer F, et al : Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin : a randomized, double-blind, endoscopic trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1167-1174	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

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ロキソプロフェンナトリウム水和物」の頁へ

●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

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(NSAID)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
プロドラッグとして生体内吸収の後に薬理活性を示す物質に変化し、効力を発揮する。経口投与した場合、消化管の中では不活性であり、吸収の後に肝臓で代謝され、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⁾ 。したがって、NSAIDsの最も一般的な副作用である消化管障害は少ない ⁴⁾ 。trans-OH体の最高血中濃度は経口投与後約50分で得られ、半減期は約75分である(未変化体の最高血中濃度は経口投与後約30分で得られ、半減期は同様に約75分である)。未変化体とtrans-OH体は、ともに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	13
〈錠剤・散剤〉	14
(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	15
(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	16
〈貼付剤・軟膏〉	17
(1) 変形性関節炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・痛みに対する鎮痛・消炎	18
3) 用法	20
(1) 内服	21
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60mg、1日3回経口服用する。頓用の場合は、1回60~120mg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。	22
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60mg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180mg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。	23
③術後鎮痛に用いる場合は、術直後、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。	24
④錠剤以外に、1g中にロキソプロフェンナトリウム113.4mg(無水物として100mg)を含有した10%散剤や、10mLにロキソプロフェンナトリウム水和物68.1mg(無水物として60mg)を含有する内容液がある。	25
(2) 貼付剤・軟膏	26
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)や1%軟膏(ゲル)が入手可能である。前者は1日1回患部に貼付し、後者は適量を1日数回患部に塗擦する。創部や粘膜、皮疹を避けて適用する。体内への吸収はわずかなため、全身性の副作用は少ない。	27
4) 注意点	34
(1) 基本的注意点	35
消化管障害は少ないとされるが、一般的な禁忌や副作用は他のNSAIDsと同様である。	36
(2) 禁忌	37
①内服	38
消化性潰瘍(PG生合成の抑制による胃血流量の低下が潰瘍の悪化を招く)、重篤な血液の異常(血小板機能障害)、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心機能不全(腎におけるPG生合成の抑制により浮腫や体液量の増加を招く)、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(遷延分娩や胎児の動脈管収縮が生じうる)	39
②貼付剤・軟膏	40
本薬の成分に対して過敏症の既往歴、アスピリン喘息またはその既往歴がある患者	41
(3) 重篤な副作用	42
①内服	43
ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難など)、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群	44

(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、薬剤性過敏症候群(DIHS)、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(吐血、下血、出血性ショック)、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)、再生不良性貧血	1 2 3
②貼付剤・軟膏	4
全身的な副作用はほとんどないが、適用部位の掻痒、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。	5 6 7
(4) 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・Al-P・ γ -GTP上昇、浮腫、動悸、血尿、尿蛋白	9
(5) 高齢者	10
副作用があらわれやすく、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
(6) 妊産婦・授乳婦	12
①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まわると判断される場合にのみ投与する。	13
②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
③乳汁移行性が示されており、やむをえず投与する場合には授乳を中止する。	15
(7) 小児	16
小児に対する安全性は確立していない。	17
(8) 併用注意	18
①併用により作用が減弱する薬物	19
チアジド系利尿降圧薬(腎のPG生成抑制による水・ナトリウム貯留傾向のため)	20
②併用により作用が増強する薬物(主に血漿蛋白結合の競合により、血中濃度の上昇が生じうる)	21
スルフォニルウレア系糖尿病用薬、クマリン系抗凝固薬、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薬との併用による痙攣の報告がある(ニューキノロンによるGABAの受容体結合阻害を増強する)。	23
	24
5) 参考文献	25
1) 三坂英一, 山口武, 飯塚義夫, 他: 抗炎症剤 sodium2-[4-(2-oxocyclopentan-1-yl-methyl)phenyl] propionate dihydrate(CS-600)の抗炎症, 鎮痛および解熱作用. 応用薬理 1981;21:757-771 (動物実験)	26 27
2) 飯塚義夫, 小島高義, 林里美, 他: 非ステロイド抗炎症剤の薬効表示法の改良とそれを用いたロキソプロフェンナトリウム (Loxoprofen Na)と他剤との比較. 薬理と治療 1986;14:5191-5209 (動物実験)	28 29
3) 松田啓一, 大西清方, 謝智恵, 他: 新抗炎症薬 CS-600 プロスタグランディン生合成阻害を中心とする薬効作用機序. 炎症 1982;2:263-266 (動物実験)	30 31
4) Yanagawa A, Fukumura T, Matsui H, et al: Possible mechanisms of gastroduodenal mucosal damage in volunteers treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs--the usefulness of prodrugs. J Rheumatol 1992;19:1075-1082	32 33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

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)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「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である。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。本邦の添付文書では、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⁴⁾。しかし、オキシモルフォンの濃度はきわめて低く、鎮痛効果にはほとんど関与していない⁵⁾。

②経口投与後、構造上初回通過効果を受けにくく、生物学的利用率は60%と高い⁶⁾。本薬とその代謝物はおもに腎を経由して排泄される。オ分布容積(Vd)は2.6L/kgと大きく、浮腫や胸・腹水などにより血中濃度が影響されることはほとんどない⁷⁾。

③徐放性錠剤は、腸管内でオキシコドンを徐々に放出するために吸収が持続する。全体の62%が緩徐に吸収され、吸収半減期は6.2時間である。残りの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、速やかに有効血中濃度に到達し、長時間効果が持続する。最高血中濃度までの時間(tmax)は2.6時間、血中濃度の見かけ上の半減期(Apparent t1/2)は7.99時間である⁸⁾。

④オキシコドン速放性散剤では、最高血中濃度までの時間(tmax)が1.3時間、血中濃度の見かけ上の半減期(Apparent t1/2)は3.2時間である⁸⁾。

⑤複方オキシコドン注射剤は、1アンプル1mL中に、オキシコドン塩酸塩水和物として8mg、ヒドロコタルニン2mgを含有する。ヒドロコタルニンは、鎮咳作用を持つアルカロイドで、鎮咳薬としては、1日100mg程度の投与が行われていたとの記録がある。オキシコドン単剤静注の場合は、最高血中濃度までの時間が0.42時間、半減期が2.6時間である⁹⁾。本邦で使用できるオキシコドンの静注薬は複方オキシコドン注射剤のみであり、経口投与から経静脈投与への換算比は、複方オキシコドン注射剤を用いて比較したもので0.71~0.73とされる¹⁰⁾。海外でのオキシコドン単一成分の静注薬と比較したものでほぼ同等であり、徐放性錠剤の生物学的利用率ともほぼ一致している。オキシコドン注射剤は、1アンプル1mL中に、オキシコドンを10mg含有する。オキシコドン2mgを急速静脈内投与したときの半減期は3.26時間である¹⁰⁾。経口投与しているオキシコドンを静脈内投与へ変更する際は、0.75倍の投与量でほぼ同等の鎮痛効果を与えることができる¹⁰⁾。

2) 適応

(1) 中等度から高度の痛みを伴う各種癌における鎮痛(徐放性錠剤、速放性散剤、複方オキシコドン注射剤)

(2) 激しい咳嗽発作における鎮咳、麻酔前投薬(複方オキシコドン注射剤)

①経口投与の場合、通常成人には1日10~80mg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、大量投与が必要な場合がある。

②WHO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であるが、低用量規格(5mg錠)の1日10mg投与は第2段階のコーディンリン酸塩の代替薬として使用できる。つまり、非ステロイド性抗炎症薬やアセトアミノフェンの定時投与によっても痛み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、オピオイドローテーションを行う場合にも適応となる。癌性痛における神経障害性痛にも有効であったとの症例報告もある¹²⁾。

④本邦では、オキシコドン内服薬は、癌における鎮痛以外の保険適応はないが、米国などでは慢性痛に対する鎮痛にも使用されている。持続的な痛みや発作性の自発痛、帯状疱疹後神経痛によるアロディニア¹³⁾、慢性的な腰痛、リウマチの関節痛、変形性関節症、術後痛⁹⁾、などに広く用いられている。しかし、米国ではオピオイドの不適切使用と過剰摂取死亡が社会問題となり2017年には米国大統領が公衆衛生の非常事態を宣言する事態にまで至った。

⑤複方オキシコドン注射剤は、激しい痛みに対する鎮痛・鎮静と麻酔前投薬の適応があるが、癌性痛に対する報告例はまだ少ない。

3) 用法

(1) 徐放性錠剤と速放性散剤の使用

徐放性錠剤は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。最小1日投与量(10mg)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。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する、痛みの発現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。速放性散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

静注で、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痛に対して投与し、モルヒネと同等の鎮痛が得られた報告がある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ている。

(3) 持続静脈内投与・持続皮下投与

モルヒネ注射剤の持続静脈内投与から変更する場合には、1.25倍の投与を目安とし、経口投与のオキシコドンに投与していた場合は、0.75倍の投与量を開始する。レスキュー薬として投与する場合は、1日投与量の1/24量を目安にし、持続投与の増量は前日投与量の25%から50%の増量を目安にすることが望ましい¹⁷⁾。

(4) オピオイドローテーション

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ローテーションを行う場合に、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パッチ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、本薬に対する反応が不明であるため十分な観察を行う。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であるが、全ての痛みに有効ではない。増量を行う過程で、十分な鎮痛が得られず、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べきである。
- ②徐放性錠剤による鎮痛の過程で、痛みが残存あるいは増強する場合には速放性散剤のレスキューを投与する。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本薬の代謝酵素であるCYP2D6はSSRI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、本薬はシクロスポリンの生体内利用率を低下させる。
- ⑤徐放性錠剤にはアクリル系の成分が錠剤構造に含まれているため、外形をある程度残したまま便中に排出されることがある。この錠剤(ghost pill)にはオキシコドンの残存はないかきわめて微量であり効果には影響ない。

(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。

〈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

一般的な副作用としては、嘔気・嘔吐、便秘、眠気がある。開始時の嘔気・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、予防的に制吐薬や緩下薬を併用する必要がある。

①嘔気	1
嘔気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
②便秘	3
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。	4
③呼吸抑制	5
痛みの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シンの投与を行うが、呼吸数の回復を目標とする。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。	6 7
④肝・腎障害	8
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。	9 10
(4) 高齢者	11
高齢者では曲線下面積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。	12 13
(5) 妊婦、産婦、授乳	14
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)。	15 16
②妊娠中に本薬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)。	17
③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。	18
④母乳中へ移行するので、授乳を避ける必要がある。	19
(6) 小児	20
小児への安全性は確立していない。しかし、モルヒネ徐放性錠剤は小児の癌性痛の治療に対しても使用されており、今後は本薬の徐放性錠剤の使用も予想される。非癌性痛での小児の使用について、経口投与で0.2mg/kgの使用では安全と報告されている ¹⁶⁾ 。	21 22 23
5) 参考文献	24
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)	25 26
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 (II-a)	27 28
3) Heiskanen T, Kalso E : Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain 1997 ; 73 : 37-45 (I)	29
4) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E : Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. Clin Pharmacol Ther 1998 ; 64 : 603-611 (動物実験)	30 31
5) Heiskanen T, Ruismaki PM, Seppala TA, et al : Morphine or oxycodone in cancer pain? Acta Oncologica 2000 ; 39 : 941-947 (II-a)	32
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 (II-a)	33 34
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 (II-b)	35 36
8) Mandema JW, Kaiko RF, Oshlak B : Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. Br J Clin Pharmacol 1996 ; 42 : 747-756 (II-b)	37 38
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 (I)	39 40
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 (II-c)	41 42
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 (II-c)	43 44
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)	45 46
13) Watson CP, Babul N : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain : a randomized trial of postherpetic neuralgia. Neurology 1998 ; 50 : 1837-1841 (I)	47 48
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。ペインクリニック 2006 ; 27 : 196-202 (II-c)	49 50
15) Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, et al : Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone	51

Clin Pharmacol Ther 1996 ; 59 : 52-61 (II-b)	1
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 (II-b)	2 3
17) 10)に日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版. 金原出版株式会社, 東京, 2020, 53-9	4 5
18) オキファスト®インタビューフォーム	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

コデインリン酸塩水和物 codeine phosphate hydrate

(別名:リン酸コデイン)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「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
モルヒネとの鎮痛効果の比は、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。60mgの経口投与がモルヒネ10mgに相当する(モルヒネの約1/6の効果)が、非経口投与時は本薬の120mgがモルヒネ10mgに相当する(モルヒネ約1/12の効果)。非経口投与が、経口投与の約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	10
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、10%がモルヒネとなり、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。本薬の80%以上はグルクロン酸抱合を受け、コデイン-6-グルクロド(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)} 。	11
2) 適応	16
(1) 鎮痛	17
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、モルヒネ徐放剤を「有痛時に10mg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、まず本薬を定期的に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)} 。	18
(2) 各種呼吸器疾患における鎮咳・鎮静	21
(3) 激しい下痢症状の改善	22
3) 用法	24
通常、成人ではコデインリン酸塩水和物として、1日60mg経口投与する。癌性痛では、末梢性鎮痛薬である非ステロイド性抗炎症薬と、中枢性鎮痛薬である本薬の併用は相加的な効果があるので、特別な理由がない限り、非ステロイド性抗炎症薬と併用する ¹⁰⁾ 。通常、30mgで鎮痛効果が発現するとされるが、本邦での使用経験では、20mgでも鎮痛効果があるので、開始量は1回量20mg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、20mg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40mg程度)増量して至適投与量を調節する ^{4,5)} 。	25
維持量が決まるまでは、痛み発現時に20mgを使用できるようにする ³⁾ 。有効限界は1日量600mgとされているが、1日量200~300mgを超え、かつ、増量しても鎮痛が不十分である場合には、モルヒネへの変更を考慮する ¹²⁾ 。本薬の内服量の1/6のモルヒネ量を内服する ⁴⁾ 。	30
4) 注意点	33
(1) 基本的注意点	34
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。	35
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。	36
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が考慮する。	38
④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が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)、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、リスベリドン、チオリダジン、ゾテピン)がこの作用を有する。癌性痛患者での不安、うつ傾向、不眠などによる痛みの増強や、オピオイドが奏効しにくい神経障害性痛に対して、上記の鎮痛補助薬は有用である。しかし、本薬の鎮痛効果を減弱させる可能性があり、併用時には投与前後の鎮痛効果の変化に留意する ³⁾ 。	40
(2) 禁忌	46
①重篤な呼吸抑制のある患者	47

呼吸抑制を増強する。	1
②気管支喘息発作中の患者	2
気道分泌を妨げる。	3
③重篤な肝疾患のある患者	4
昏睡に陥ることがある。	5
④慢性肺疾患に続発する心不全患者	6
呼吸抑制や循環不全を増強する。	7
⑤痙攣状態(癲癇重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者脊髄の刺激効果があらわれる。	8
⑥急性アルコール中毒の患者	9
呼吸抑制を増強する。	10
⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者	11
⑧出血性大腸炎の患者	12
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。	13
〈原則禁忌〉	14
①細菌性下痢のある患者	15
治療期間の延長をきたすことがある。	16
(3) 副作用	17
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、緩下薬を開始時より必ず併用する。とく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、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10mg(朝1回)を併用する ¹³⁾ 。	18 19 20 21 22
(4) 高齢者	23
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。	24
(5) 妊婦	25
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まわ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)。	26 27
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。	28
③外国において、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。	29
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)。	30
(6) 小児	31
新生児、乳児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こと(呼吸抑制の感受性が高い)。	32 33
5) 参考文献	34
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	35 36
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	37
3) 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	38
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	39
5) 太田孝一 : 弱コピオイド製剤 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, 2005, pp82-83	40 41
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	42
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)	43 44
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	45 46
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	47 48
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	49 50
11) Stanbaugh JE, McAdams J : Comparison of the analgesic efficacy and safety of oral ciramadol, codeine, and placebo in patients	51

with chronic cancer pain. J Clin Pharmacol 1987 ; 27 : 162-169	1
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	2 3
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	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

トラマドール塩酸塩 tramadol hydrochloride (別名：塩酸トラマドール)

●XI ペインの「トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤」の頁へ

※トラマドールを含有する製剤として、アセトアミノフェンとの合剤(トラムセット®配合錠)が販売されている。この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モノアミン骨格とオピオイド骨格を持つトラマドールは一般的なオピオイド鎮痛薬とは異なり、その作用機序は複雑である。トラマドールはラセミ体で、(+)-トラマドールは(-)-トラマドールの4倍の強さのセロトニン再取り込み阻害作用を持ち、(-)-トラマドールは(+)-トラマドールよりも強いノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つ¹⁾。また、トラマドールの主たる代謝産物であるモノ-O-脱メチル体のO-デスマチルトラマドール(M1)は、オピオイド受容体に親和性を持つ。
- ②中脳水道周囲灰白質から脊髄後角に至る下行性の痛み抑制系の神経線維であるセロトニン作動性神経とノルアドレナリン作動性神経に対し、(+)-トラマドールのセロトニン再取り込み阻害作用と、(-)-トラマドールのノルアドレナリン再取り込み阻害作用が働き、下行性の痛み抑制系を介して鎮痛効果を発揮する。
- ③トラマドール代謝産物のM1が μ オピオイド受容体に作用して鎮痛作用を生じるが、 μ オピオイド受容体への親和性は、コデインの1/10、モルヒネの1/6,000であり²⁾、その作用は比較的弱い。静注による鎮痛効果は、モルヒネの1/5~1/15で、ベチジンと同様である。

(2) 薬効

トラマドールによる下行性疼痛抑制系賦活作用と、M1による μ 受容体作動の2つの作用による鎮痛効果がある。したがって、侵害受容性、神経障害性のいずれの痛みにも有効で、多くの疾患への有効性が指摘されている^{3,5)}。

(3) 薬物動態

①吸収

a) 筋注

健康成人に100mgを筋注すると、血中濃度は投与後30分で最高値を示し、その後は漸減する。

b) 経口

100mgの経口投与後に、血中濃度は投与2時間後に最高値を示し、0.3mg/Lとなる。

②代謝・排泄

肝臓で代謝され、おもに腎臓より排泄される。おもな代謝産物は、M1の他、N-デスマチルトラマドール(M2)、O、N-ジデスマチルトラマドール(M5)である⁶⁾。経口剤としてのトラマドールの生体内利用率は約75%であり、投与量の12~16%が未変化体、12~15%がM1、15~18%がM1の抱合体として腎臓より排泄される。

2) 適応

優れた鎮痛効果とオピオイド鎮痛薬にみられる循環系への影響、呼吸抑制、身体ならびに精神依存性、薬物耐性といった副作用の出現が少ないことから、各種の癌性痛、術後痛、慢性痛に使用される。

(1) 癌性痛

軽度あるいは中等度の痛みに対して使用するよう決められている。効果発現時間は15.1分、効果持続時間は3.5時間である。その有効率は72.1%である。

(2) 術後痛(注射剤のみ)

術後痛に対する効果発現時間は22.1分、効果持続時間は4.9時間である。その有効率は59.5%である。

(3) 慢性痛^{7,8)}(経口剤のみ)

添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意として、「慢性疼痛患者においては、そ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、本剤の投与の適否を慎重に判断すること」との記載がある。いずれのトラマドール製剤も医療用麻薬、向精神薬の指定を受けていないが、 μ 受容体への親和性を持つことからオピオイド鎮痛薬としての認識が重要で、安易な処方とは避けるべきである。

3) 用法

(1) 注射剤

①筋注

1回100~150mgを筋注し、必要に応じて4~5時間ごとに反復注射する。癌性痛では、25~100mgを筋肉内に単回投与、必要に応じて追加し、300mg/dayを超えないことが望ましい。

②皮下注

術後鎮痛として初回100mgを皮下注射し、引き続き300mg/dayで持続皮下注射した場合、痛みは経時的に軽減し、手術終了後24時間以内に補助鎮痛薬としてジクロフェナク坐薬50mgを使用したのは25%だった⁹⁾。

③硬膜外投与

術後鎮痛として閉腹時に100mgを硬膜外投与した場合、痛みは有意に軽減し、副作用の呼吸抑制、嘔吐、掻痒感はなく¹⁰⁾、オピオイドで生じる排尿障害はほとんど生じない¹¹⁾。

(2) 経口剤

25mgカプセルと50mgカプセルとがあり、通常、成人には1日100～300mgを4回に分割して投与する。1回100mg、1日400mgを超えないこととされるが、初回少量、適宜増量が原則であり¹²⁾。初回投与量は、1回25mgで開始することが望ましい。

投与間隔は、必要に応じて6～24時間間隔で定時経口投与する。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔の調整も可能とする。増量・減量は、1回25mg(1日100mg)ずつ行うことが望ましい。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① μ オピオイド受容体に対してアゴニストとして作用するので、基本的にはオピオイドと同様の副作用を呈する。

a) 嘔気・嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮する。

b) 眠気、眩暈、ふらつき感などの症状があらわれることがある。そのため、外来患者に投与した場合は十分に安静を取らせ、安全を確認してから帰宅させるようにする。また、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作には従事させないように注意する。

②退薬症候¹³⁾

比較的稀であるが、トラマドールの突然の休止は退薬症候を引き起こす。トラマドールの投与量が200mg/day(モルヒネ換算量40mg/day)に相当)以上の高用量に達した際、あるいは低用量でも内服期間が1カ月以上を超えた際には、緩徐に減量することが必要である。減量の方法に定説はないが、25%ずつ1週間毎に減量することが望ましい。

③乱用・依存¹⁴⁾

トラマドール自体のオピオイド受容体への作用が弱いため、乱用になり難く、適正使用されればトラマドールの乱用・依存の発現率は10万人に1人程度といわれている。しかし、トラマドールの乱用の報告もあり、心理社会的背景が複雑な患者ではトラマドールの乱用・依存の危険性を念頭に置くべきである。

④セロトニン症候群

トラマドールはセロトニンの再取り込みを抑制するため、脳内のセロトニン活性が亢進し、様々な自律神経症状、精神症状を呈する可能性がある。モノアミン酸化酵素阻害薬やセロトニン選択的阻害薬、CYP2D6阻害作用を有する薬物(抗うつ薬、抗精神病薬等)等との併用はセロトニン症候群の危険性を高めるため同時処方避けるべきである。

⑤CYP2D6の遺伝子多型

CYP2D6は種々の遺伝子多型が存在するため、トラマドールからM1への代謝に個人差が存在し、 μ 受容体を介した鎮痛効果にばらつきがある。そのため、5:1と考えられているトラマドールからモルヒネの換算比が適切でない患者がいるので、両者の切り替えは注意すべきである。

(2) 禁忌

①重篤な呼吸抑制のある患者(症状を悪化させることがある)

②頭部傷害、脳に病変がある場合などで意識混濁が危惧される患者

③本剤に対して過敏症のある患者

④アルコール、睡眠薬、鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬または向精神薬による急性中毒患者(中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある)

⑤モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者、または投与中止後14日以内の患者

⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者(症状が悪化することがある)

(3) 副作用

①発生頻度の高い副作用は、オピオイド受容体を介した嘔気・嘔吐、便秘、眠気、抗コリン作用としての口渇、尿閉、顔面紅潮、眩暈、ふらつきなどである。トラマドール製剤の処方開始にあたっては、副作用の予防対策として制吐剤、緩下剤の併用や少量からの投与開始などが考慮されるべきである。

②重大な副作用として過敏症、ショックを呈することが稀にあり、過敏症状があらわれた場合には投与を中止しなければならない。

③欧米では、自殺目的などでトラマドールの大量経口摂取を行って中毒から死に至るケースがあるが、ベンゾジアゼピン系薬物との併用投与によっても中毒症状の発現率が増加するので注意が必要である¹⁵⁾。

(4) 高齢者

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重

に投与することが望ましい。さらに、75歳以上の高齢者では、本薬の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強することがあるため、1日300mgを超えないことが望ましいとされている。後期高齢者(75歳以上)では前期高齢者(65歳以上75歳未満)に比べ、Cmax、AUC0-∞及び尿中排泄量が30～50%増加し、t1/2、β及びMRTが約1時間遷延していたとされている。

(5) 妊婦

- 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。
- ②妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。
- ③授乳中の婦人に対しては、原則投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止する。微量ではあるが乳汁中に移行することがある。

(6) 小児

- ①十分な経験がないため、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。投与する際には、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。
- ②体重25kg未満の小児に対しては注射剤を用いて少量から投与する。
- ③麻酔導入時に1mg/kgを静注して術後鎮痛に有効であったという海外の報告がある^{16,17)}。
- ④小児の慢性痛に1mg/kgの経口投与が有効であったという欧米の報告がある¹⁸⁾。

5) 参考文献

- 1) 南浩一郎：トラマドールの薬理機序に関する最近の知見。麻酔 2005；54：1224-1233
- 2) Leppert W, Luczak J：The role of tramadol in cancer pain treatment — a review. Support Care Cancer 2005；13：5-17
- 3) Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, et al：Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. Am J Orthop 2005；34：592-597
- 4) Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al：Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 2003；114：537-545
- 5) Liu YC, Wang WS: Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. Cancer 2012；118：1718-1725
- 6) Ardakani YH, Rouini MR：Pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites in healthy male and female volunteers. Biopharm Drug Dispos 2007；28：527-534
- 7) Mariconti P, Collini R：Tramadol SR in arthrosic and neuropathic pain. Minerva Anesthsiol 2008；74：63-68
- 8) Vorsanger GJ, Xiang J, Gana TJ, et al：Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. J Opioid Manage 2008；4：87-97
- 9) 山口重樹, 見塩六生, 奥田泰久, 他：トラマドール持続皮下注入による術後鎮痛。ペインクリニック1998；19：405-409
- 10) Siddik-Sayyid S, Aouad-Maroun M, Sleiman D, et al：Epidural tramadol for postoperative pain after Cesarean section. Can J Anesth 1999；46：731-735
- 11) Singh SK, Agarwal MM, Batra YK, et al：Effect of lumbar-epidural administration of tramadol on lower urinary tract function. NeuroUrol Urodyn 2008；27：65-70
- 12) Petrone D：Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: A double-blind randomized trial. J Clin Pharm Ther 1999；24：115-123
- 13) Senay EC, Adams EH, Geller A, et al：Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. Drug Alcohol Depend 2003；69：233-241
- 14) Cicero TJ, Ellis MS, Paradis A, et al：Role of key informants and direct patient interviews in epidemiological studies of sub-stance abuse. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011；20：308-312
- 15) Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, et al：Tramadol intoxication: a review of 114 cases. Hum Exp Toxicol 2008；27：201-205
- 16) Ertugrul F, Akbas M, Karsli B, et al：Pain relief for children after adenotonsillectomy. J Int Med Res 2006；34：648-654
- 17) Ali SM, Shahrabano S, Ulhaq TS：Tramadol for pain relief in children undergoing adenotonsillectomy：a comparison with dextromethorphan. Laryngoscope 2008；118：1547-1549
- 18) Bozkurt P：Use of tramadol in children. Pediatr Anesth 2005；15：1041-1047

トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤

tramadol hydrochloride acetaminophen combination tablets

●XI ペインの「トラマドール塩酸塩」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

※本項では、トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンとの合剤（トラムセット® 配合錠）について解説する。トラマドール塩酸塩ならびにアセトアミノフェンの単独使用については、それぞれ項目があるのでそちらを参照されたい。

1) 薬理作用

【トラマドール】

(1) 作用機序

- ①モノアミン骨格とオピオイド骨格を持つトラマドールは一般的なオピオイド鎮痛薬とは異なり、その作用機序は複雑である。トラマドールはラセミ体で、(+)-トラマドールは(-)-トラマドールの4倍の強さのセロトニン再取り込み阻害作用を持ち、(-)-トラマドールは(+)-トラマドールよりも強いノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つ。また、トラマドールの主たる代謝産物であるモノ-O-脱メチル体のO-デスマチルトラマドール(M1)は、オピオイド受容体に親和性を持つ。
- ②中脳水道周囲灰白質から脊髄後角に至る下行性の痛み抑制系の神経線維であるセロトニン作動性神経とノルアドレナリン作動性神経に対し、(+)-トラマドールのセロトニン再取り込み阻害作用と、(-)-トラマドールのノルアドレナリン再取り込み阻害作用が働き、下行性の痛み抑制系を介して鎮痛効果を発揮する。
- ③トラマドール代謝産物のM1が μ オピオイド受容体に作用して鎮痛作用を生じるが、 μ オピオイド受容体への親和性は、コデインの1/10、モルヒネの1/6,000であり²⁾、その作用は比較的弱い。静注による鎮痛効果は、モルヒネの1/5～1/15で、ペチジンと同様である。

(2) 薬効

トラマドールによる下行性疼痛抑制系賦活作用と、M1による μ 受容体作動の2つの作用による鎮痛効果がある。したがって、侵害受容性、神経障害性のいずれの痛みにも有効で、多くの疾患への有効性が指摘されている^{3,5)}。

(3) 薬物動態

①吸収

a) 筋注

健康成人に100mgを筋注すると、血中濃度は投与後30分で最高値を示し、その後は漸減する。

b) 経口

100mgの経口投与後に、血中濃度は投与2時間後に最高値を示し、0.3mg/Lとなる。

②代謝・排泄

肝臓で代謝され、おもに腎臓より排泄される。おもな代謝産物は、M1の他、N-デスマチルトラマドール(M2)、O,N-ジデスマチルトラマドール(M5)である⁶⁾。経口剤としてのトラマドールの生体内利用率は約75%であり、投与量の12～16%が未変化体、12～15%がM1、15～18%がM1の抱合体として腎臓より排泄される。

【アセトアミノフェン】

(1) 作用機序^{7,8)}

アラキドン酸からプロスタグランジンやトロンボキサンに変換するシクロオキシゲナーゼを阻害する。

サリチル酸や非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が中枢でも末梢でもシクロオキシゲナーゼ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。したがって、末梢での抗炎症作用は弱い解熱作用と鎮痛効果を発揮する。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、NSAIDs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

アセトアミノフェンのCOX-3阻害が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疼痛閾値の上昇を引き起こすと考えられている。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。ただし鎮痛効果は弱く、例えば新生児期の環状切開術前2時間に15mg/kgを経口投与されても術後早期の痛みスコアを改善しない⁹⁾。しかし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¹⁰⁾鎮痛効果を上げるとともに、併用するNSAIDs量を減量できることによって副作用も減ずることができる。

(3) 薬物動態

①吸収

吸収は良好で、アセトアミノフェンの生物学的利用率は非常に高い(60～98%)。また、最高血中濃度に到達するまでの時間は約30分程度(食事の摂取により変化する)、血中濃度の半減期は約2時間程度であり、解熱鎮痛薬としては非常に使いやすい薬物動態である。

②代謝	1
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
	3
2) 適応	4
非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記の疾患における鎮痛	5
(1) 非癌性慢性痛	6
(2) 抜歯後痛	7
トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠の適応は、本邦で使用可能なトラマドール製剤(注射剤、カプセル)と異なるとともに、アセトアミノフェン製剤(錠剤、顆粒剤、坐剤等)とも異なる。	8
添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意として、「慢性疼痛患者においては、そ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、本剤の投与の適否を慎重に判断すること」との記載がある。いずれのトラマドール製剤も医療用麻薬、向精神薬の指定を受けていないが、 μ 受容体への親和性を持つことからオピオイド鎮痛薬としての認識が重要で、安易な処方方は避けるべきである。	9
	10
	11
	12
	13
	14
3) 用法	15
トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(トラムセット®配合錠)は、トラマドール塩酸塩37.5mgとアセトアミノフェン325mgの合剤である。	16
(1) 非癌性慢性痛	17
通常、成人には、1回1錠、1日4回経口投与する。投与間隔は4時間以上空けること。なお、症状に応じて適宜増減するが、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。なお、慢性痛での使用では、それまでにオピオイド鎮痛薬の投与を受けたことのない患者が多いことを考慮すると、トラマドール塩酸塩カプセルと同様に初回最少用量投与、適宜増減が基本である。一般的には、1回1錠を経口投与し、適切な鎮痛効果が得られ、副作用が最小となるよう用量調整を行う。	18
	19
	20
	21
	22
(2) 抜歯後痛	23
通常、成人には、1回2錠を経口投与する。なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。	24
	25
	26
4) 注意点	27
(1) 基本的注意点	28
本剤では、トラマドールとアセトアミノフェンの双方の副作用が発現することがある。	29
①トラマドールは、 μ オピオイド受容体に対してアゴニストとして作用するので、オピオイドと同様の副作用を呈する。	30
a) 嘔気・嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮する。	31
	32
b) 眠気、眩暈、ふらつき感などの症状があらわれることがある。そのため、外来患者に投与した場合は十分に安静を取らせ、安全を確認してから帰宅させるようにする。また、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作には従事させないように注意する。	33
	34
②退薬症候 ¹⁾	35
比較的稀であるが、トラマドールの突然の休止は退薬症候を引き起こす。トラマドールの投与量が200mg/day(モルヒネ換算量40mg/day)に相当)以上の高用量に達した際、あるいは低用量でも内服期間が1か月以上を超えた際には、緩徐に減量することが必要である。減量の方法に定説はないが、25%ずつ1週間毎に減量することが望ましい。	36
	37
	38
③乱用・依存 ²⁾	39
トラマドール自体のオピオイド受容体への作用が弱いため、乱用になり難く、適正使用されればトラマドールの乱用・依存の発現率は10万人に1人程度といわれている。しかし、トラマドールの乱用の報告もあり、心理社会的背景が複雑な患者ではトラマドールの乱用・依存の危険性を念頭に置くべきである。	40
	41
	42
④セロトニン症候群	43
トラマドールはセロトニンの再取り込みを抑制するため、脳内のセロトニン活性が亢進し、様々な自律神経症状、精神症状を呈する可能性がある。モノアミン酸化酵素阻害剤やセロトニン選択的阻害薬、CYP2D6阻害作用を有する薬剤(抗うつ薬、抗精神病薬等)等との併用はセロトニン症候群の危険性を高めるため同時処方避けるべきである。	44
	45
	46
⑤CYP2D6の遺伝子多型	47
CYP2D6は種々の遺伝子多型が存在するため、トラマドールからM1への代謝に個人差が存在し、 μ 受容体を介した鎮痛効果にばらつきがある。そのため、5:1と考えられているトラマドールからモルヒネの換算比が適切でない患者がいるので、両者の切り替えは注意すべきである。	48
	49
	50
⑥アセトアミノフェンの添付文書には、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	51

る患者などでは、慎重投与すべきであると記載されている。そのため、NSAIDsと同様に、胃粘膜病変、腎機能障害、出血傾向等の副作用を心配する人は多いが、本薬の作用機序から考えても、副作用の発生頻度はきわめて少ないと考えられる。また、ライ症候群や喘息の誘発もアスピリンと比べてかなり少ない。しかし、大量摂取時に発症するアセトアミノフェン中毒を無視してはならない¹³⁾。

⑦アセトアミノフェンの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、本邦におけるアセトアミノフェンの市販薬の多くが、エテンザミド、プロムワレリ尿素、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。

⑧アセトアミノフェンは、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、中毒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

本剤では、トラマドールとアセトアミノフェンの双方に起因する禁忌がある。

- ①重篤な呼吸抑制のある患者(症状を悪化させることがある)
- ②頭部傷害、脳に病変がある場合などで意識混濁が危惧される患者
- ③本剤に対して過敏症のある患者
- ④アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤または向精神薬による急性中毒患者(中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある)
- ⑤モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、または投与中止後14日以内の患者
- ⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者(症状が悪化することがある)
- ⑦重篤な血液の異常のある患者
- ⑧重篤な肝障害のある患者
- ⑨重篤な腎障害のある患者
- ⑩重篤な心機能不全のある患者
- ⑪アスピリン喘息またはその既往歴のある患者

(3) 副作用

- ①発生頻度の高い副作用は、オピオイド受容体を介した嘔気・嘔吐、便秘、眠気、抗コリン作用としての口渇、尿閉、顔面紅潮、眩暈、ふらつきなどである。トラマドール製剤の処方開始にあたっては、副作用の予防対策として制吐剤、緩下剤の併用や少量からの投与開始などが考慮されるべきである。
- ②重大な副作用として過敏症、ショックを呈することが稀にあり、過敏症状があらわれた場合には投与を中止しなければならない。
- ③欧米では、自殺目的などでトラマドールの大量経口摂取を行って中毒から死に至るケースがあるが、ベンゾジアゼピン系薬物との併用投与によっても中毒症状の発現率が増加するので注意が必要である¹⁴⁾。

(4) 高齢者

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましい。

(5) 妊婦・授乳婦

- 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。
- ②トラマドールの妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。
- ③授乳中の婦人に対しては、原則投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止する。微量ではあるがトラマドールは乳汁中に移行することがある。
- ④アセトアミノフェンの妊娠後期の婦人への投与により、胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

(6) 小児

十分な経験がないため、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。投与する際には、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。

5) 参考文献

- 1) 南浩一郎：トラマドールの薬理機序に関する最近の知見。麻酔 2005；54：1224-1233
- 2) Leppert W, Luczak J：The role of tramadol in cancer pain treatment — a review. Support Care Cancer 2005；13：5-17
- 3) Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, et al：Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain.

Am J Orthop 2005 ; 34 : 592-597	1
4) Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 2003 ; 114 : 537-545	2 3
5) Liu YC, Wang WS: Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. Cancer 2012 ; 118 : 1718-1725	4 5
6) Ardakani YH, Rouini MR : Pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites in healthy male and female volunteers. Biopharm Drug Dispos 2007 ; 28 : 527-534	6 7
7) 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, NewY-ork, 2001, pp 687-731	8 9 10
8) Tobias JD : Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. PediatrClin North Am 2000 ; 47 : 527-543	11 12
9) Howard CR, Howard FM, Weitzman ML : Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision : The effect on pain. Pediatrics 1994 ; 93 : 641-646	13 14
10) Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, et al : Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. Pain 2006 ; 121 : 22-28 (動物実験)	15 16
11) Senay EC, Adams EH, Geller A, et al : Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. Drug Alcohol Depend 2003 ; 69: 233-241	17 18
12) Cicero TJ, Ellis MS, Paradis A, et al : Role of key informants and direct patient interviews in epidemiological studies of substance abuse. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 308-312	19 20
13) Prescott LF : Paracetamol overdose : Pharmacological considerations and clinical management. Drug 1983 ; 25 : 290-314	21
14) Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, et al : Tramadol intoxication: a review of 114 cases. Hum Exp Toxicol 2008 ; 27 : 201-205	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

ナロキソン塩酸塩 naloxone

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁻⁴⁾

ナロキソン塩酸塩は、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(「モルヒネ」「フェンタニル」の項参照)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。オピオイドの μ 受容体に対して高い親和性を持つ。

(2) 薬効

①呼吸抑制に対する拮抗作用

モルヒネあるいはフェンタニルによる呼吸抑制作用に拮抗する。

呼吸抑制に対する拮抗作用は、鎮痛作用に対する拮抗作用の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。呼吸回数と分時換気量が増加し、動脈血二酸化炭素分圧が低下するオピオイドによる鎮静状態、入眠状態、低血圧にも拮抗する。

②オピオイド非投与下での作用⁴⁾

健常人に常用量(下記参照)を投与してもほとんど何らの作用を持たない⁴⁾。

a) 健常人に24mgを皮下投与しても軽度の眠気を生じるのみである。0.3mg/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。

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が、予後は変わらない。

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。

③その他の薬理作用

a) 吸入麻酔薬のMACには影響しない^{3,5)}。

b) 脊髄後角のニューロンにおける、オピオイドの μ 受容体を介して鎮痛作用と興奮系の嘔気・嘔吐作用がある⁶⁾。

c) 少量投与では、モルヒネの鎮痛作用を減弱させることなく、嘔気・嘔吐を抑制し、耐性と依存性を軽減できる可能性がある⁷⁾。

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弱めて鎮痛作用を増強する。

e) 開腹子宮全摘術後の鎮痛にモルヒネを静脈内PCAで投与し、本薬0.25 μ g/kg/hrの併用で、モルヒネの使用量が有意に減少し、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する報告がある^{8,9)}。

(3) 薬物動態

①作用発現

静注時1~2分。筋注、皮下注時、気管内投与時2~5分^{1,10)}。

②作用持続

20~60分¹⁰⁾。30分で効果は著明に減少する¹¹⁾。

③血中有効濃度(治療濃度)確立していない。

④蛋白結合率

40%²⁾。

⑤代謝

肝でグルクロン酸結合を受ける。N-脱アルキル化および還元によって不活化される。

⑥分布(Vd)：2.1~3.0L/kg。

⑦血漿半減期

30~90分^{6,7)}、3時間(新生児)⁹⁾。

⑧排泄

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⁹⁾。

⑨胎盤通過

容易に通過する³⁾。乳汁中への排泄については知られていない。

2) 適応

(1) オピオイドによる呼吸抑制・覚醒遅延³⁾

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、ブトルファノール、ベンタゾシンなど)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による中枢抑制、呼吸抑制また、母体への麻薬投与による新生児の呼吸抑制などが含まれる。

(2) 急性オピオイド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

3) 用法

(1) オピオイド拮抗薬を使用する際の原則^{1,2)}

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の使用を心がける。

②不必要な術中の低二酸化炭素血症を避け、手術・麻酔終了後、適切な呼吸刺激が維持されるようにする。

③目標を定めて注意深くオピオイド拮抗薬を滴定する。

④心血管系危険因子(高血圧、心臓病、脳血管障害)を有する患者に対する使用を避ける。

上記の③に関して、様々な使用方法が報告されているが、初回量の投与後、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。

(2) オピオイドによる呼吸抑制・覚醒遅延

①初回投与量

a) 成人

1回0.04~0.08mgを静注する。反応をみながら必要に応じて追加投与する。

b) 小児(注意点参照)

1~10μg/kg(累積量0.4mgまで)¹⁾。術後の覚醒遅延に対して10μg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。

②遷延性呼吸抑制に対して

2~10μg/kg/hrで持続静注する(上限は成人で0.8 mg/kg/hr、小児で0.04~0.16mg/kg/hr)。

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^{1,9,10)}。

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ナロキソン3.4μg/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¹²⁾。

④硬膜外モルヒネ投与による呼吸抑制に対して

5μg/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³⁾。

(3) 急性麻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¹⁰⁾

通常成人1回0.4~2 mg 緩徐に静注する。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10mgを投与しても改善がみられない場合、別の原因を疑うべきである。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①投与経路として静注(1回または持続静注)するが静注できないときには筋注、皮下注による投与も可能である。

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(1mg/kg以上の静注が必要とされている)³⁾。

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、バルビタール系薬物、ケタミン、亜酸化窒素の作用に拮抗するとの報告がある¹³⁾。

④麻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⁴⁾。

⑤麻薬など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より、かなり強く、通常、鎮痛作用を減弱することなく呼吸抑制に拮抗するが、術後の患者においては本薬を投与した場合に痛みがあらわれ、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を行い、慎重に投与する。麻薬の効果を急速に拮抗することで嘔気・嘔吐、発汗、頻脈、過呼吸、振戦がみられることがある。

⑥急性麻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。

⑦アルカリ性の溶液と混合しない。

(2) 禁忌

①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

②バルビタール系薬物などの非オピオイド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。

(3) 副作用^{2,13)}

①肺水腫	1
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。	2
②異常高血圧(収縮期血圧250mmHg以上)	3
③心室性頻脈、心室細動	4
④麻薬などによる抑制が急激に拮抗されると、上記①～③の他に、胸部苦悶、血圧低下、頻脈、振戦、術後痛、嘔気・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。結果として昏睡、脳症、心停止、死亡に至った例も報告されている ¹⁾ 。	5
④ ST上昇、ALT上昇、肝機能障害があらわれることがある。結果として昏睡、脳症、心停止、死亡に至った例も報告されている ¹⁾ 。	6
(4) 高齢者	7
高血圧、心疾患のある患者(特に高齢者)では、本薬によって麻薬など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 ^{1,3)} 。	8
(5) 妊婦	10
胎盤は容易に通過する ³⁾ 。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麻薬使用による呼吸抑制に対して問題なく用いられている ¹⁴⁾ 。FDAによるカテゴリーでは、「C」に分類されている ¹⁰⁾ 。	11
(6) 小児 ^{10,15)}	13
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。	14
②麻酔後の呼吸抑制に対して	15
0.01 mg/kgで静注し、効果が不十分な場合0.01mg/kgで静注を2～3分ごとに繰り返し追加する。	16
③麻薬中毒の場合	17
新生児～5歳児(体重20kgまで)では、0.1mg/kgで筋注または静注または皮下注で投与する。または0.06mg/kg筋注を出生時に行う。	18
④5歳以上または20kg以上では、1回2mgを投与する。	19
	20
5) 参考文献	21
1) Gropper MA : Anesthesia. 9th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2020, 680-741	22
2) White PF : Textbook of Intravenous Anesthesia. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1997, pp195, 228-229	23
3) Stoelting RK : Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott Raven, 1999, pp106-107	24
4) Yaksh TL, Wallace MS: Goodman & Gilman' s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed, New York, McGraw-Hill, 2011, pp510-512	25
5) Liao M, Laster J, Eager E, et al: Naloxone does not increase the minimum alveolar anesthetic concentration of sevoflurane in mice. Anesth Analg 2006;102:1452-1455	27
6) 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)	29
7) 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. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92 : 10540-10544 (動物実験)	31
8) 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	34
9) 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	36
10) Donnelly AJ, Baughman VL, Gonzales JP, et al : Anesthesiology and Critical Care Drug Handbook. 6th Ed, Hudson, OH, LEXI-COMP Inc., 2005, pp793-794	38
11) 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	40
12) Takahashi T, Sugiyama K, Hori M, et al : Naloxone reversal of opioid anesthesia revisited : clinical evaluation and plasma concentration analysis of continuous naloxone infusion after anesthesia with high-dose fentanyl. J Anesth 2004 ; 18 : 1-8	42
13) Gueneron JP, Ecoffery C, Carli P, et al : Effect of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after epidural fentanyl. Anesth Analg 1988 ; 67 : 35-38	44
14) Datta S : The obstetric anesthesia handbook. 2nd Ed, St.Louis, MO, Mosby-Year Book inc., 1995, pp83-84, 97-100	46
15) Hegenbarth MA and the committee on drugs : Preparing for pediatric emergencies : Drugs to consider. Pediatrics 2008 ; 121 : 433-443	47
	48
	49
	50
	51

フェンタニルクエン酸塩（貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む） fentanyl citrate
 （別名:クエン酸フェンタニル）

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「フェンタニルクエン酸塩」の頁へ

●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

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、脳幹と脊髄のオピオイド受容体に作用する。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、その他のモルヒネ様作用(嘔気、便秘、身体依存、迷走神経効果、鎮静効果)ももたらす。ナロキソンによって拮抗される。

(2) 薬効

①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⁾。

②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、徐脈が起こることがある。モルヒネにみられるヒスタミン遊離作用がないため、血圧低下作用は緩徐で、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できる。

③単独あるいは亜酸化窒素麻酔と併用しても血行動態に及ぼす影響は少ない。中等度の平均動脈圧と末梢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。呼吸抑制は強く、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、状況に応じて筋弛緩薬を使用するとよい。

④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である³⁾。

(3) 薬物動態

①静注で、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^{4,5)}。

②最大鎮痛効果を生じるまでの時間が短く、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⁶⁾。

③フェンタニルは脂溶性が高いため、硬膜外腔や脊髄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、少ない量で同じ鎮痛効果が得られる⁶⁾。

④貼付剤では、貼付面積に応じフェンタニルの放出量(12.5、25、50、75、100 μ g/hr)が規定され、フェンタニルの濃度勾配に応じ貼付剤から皮膚へ、皮膚から血中へ移行する。フェンタニルの貼付剤には、1日用と3日用の2種類の規格がある。初回貼付後、フェンタニルの血中濃度は徐々に上昇し、血中濃度を安定させるに12~24時間要する。剥がしてから血中濃度が50%に減少するのに17~24時間要する。発熱や体外からの加熱によって貼付部位の皮膚温が上昇するとフェンタニルの血中への移行が増えることがあるので注意が必要である。悪液質のため体脂肪が減少した患者では、正常体重の患者に比べ血中濃度が低い⁷⁾。

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%が腎で変化せずに腎から排せられる⁸⁾。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)に関して

(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) 激しい痛み(術後痛、癌性痛など)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による治療が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中等度から高度な痛みを伴う各種癌性痛における鎮痛

②中等度から高度の慢性痛における鎮痛

2014年3月現在、デュロテップ[®]MTパッチとワンデュロ[®]パッチのみに適応がある。

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2020年9月現在、フェントス®テープ0.5mgのみに適応がある。	1
フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して	2
強オピオイド鎮痛薬を定時投与中の痛患者における突出痛の鎮痛	3
	4
3) 使用法	5
フェンタニルクエン酸塩(フェンタニル注射液)の使用法	6
(1) 全身麻酔における鎮痛	7
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 ⁹⁾ 、	8
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完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3 μ g/kgをボラス投与した場合(血中濃度0.78 \pm 0.53ng/mL)、デスフルランの最小肺泡濃度(MAC; E	9
C50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 ^{10,11)} 。	10
2007年のレミフェンタニル 発売までは、麻酔導入時に4~20 μ g/kgを静注し、25~100 μ gずつ追加または2~10 μ g/kg/hrで持続投与されていたが ¹²⁾ レミフェンタニルで麻酔中の鎮痛を行うようになった現在では主に術後の鎮痛を目的として使用されるようになっている。	11
	12
	13
	14
(2) 局所麻酔における鎮痛の補助	15
1~3 μ g/kg を静注する ¹²⁾ 。	16
(3) 激しい痛み(術後痛、癌性痛など)に対する鎮痛	17
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。	18
①静注	19
a) 術後痛	20
初回投与量として1~2 μ g/kgを静注し、引き続き1~2 μ g/kg/hrで持続静注する ⁵⁾ 。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。	21
患者自己調節鎮痛(PCA)では、4~60 μ g/hrで持続投与し、痛みに応じて5~10分以上の間隔で7~50 μ g(10~20 μ gを用いることが多い)を単回投与する ⁵⁾ 。	22
	23
b) 癌性痛	24
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 ¹⁴⁾ 。持続静注の維持量は、1日量0.1~3.9mgと個人差が大きいので、1日量0.1~0.3mgから開始し、投与量を滴定する必要がある ¹⁵⁾ 。	25
	26
②硬膜外投与	27
a) 術後痛	28
添付文書では、25~100 μ gを単回投与し、25~100 μ g/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。	29
	30
b) PCAによる鎮痛	31
0.5~1 μ g/kg/hrで持続投与を行い、適宜20~25 μ gを単回投与する ⁵⁾ 。	32
③脊髄くも膜下投与	33
10~30 μ gを単回投与する ¹²⁾ 。	34
フェンタニル貼付剤の使用法	35
モルヒネ経口製剤90mg/day、オキシコドン経口製剤60mg/dayに対して、フェンタニル25 μ g/hrに相当する貼付剤に切り替える。	36
3日間製剤では一部の患者で2日ごとに貼り替えが必要なが ¹⁶⁾ 。	37
ドイツでは、モルヒネ経口製剤からフェンタニル貼付剤に切り替える際、モルヒネ経口製剤60mg/dayに対してデュロテップ®MTパッチ	38
4.2mgに切り替えるように添付文書に記載されている。	39
デュロテップ®MTパッチ2.1mg製剤(フェンタニル12.5 μ g/hrに相当)は、モルヒネ経口製剤45mg/day以下、オキシコドン経口製剤30mg/day以下の低用量から切り替えが可能である。	40
	41
フェントス®テープは、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の場合、0.5mgより開始する。	42
2020年9月現在、フェンタニル貼付剤には3日用製剤と1日用製剤の2種類がある。	43
一時的にあらわれる強い痛み(突出痛)に対しては、速効性のオピオイド製剤による鎮痛(レスキュー)をはかる。鎮痛効果が不十分な場合、	44
1日用製剤、3日用製剤ともに、3日ごとに貼付剤を増量する。	45
フェンタニルバツカル錠、舌下錠の使用法	46
(1) 開始時	47
①フェンタニルバツカル錠	48
成人には1回の突出痛に対し、フェンタニルとして50または100 μ gを上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。	49
②フェンタニル舌下錠	50
成人には1回の突出痛に対し、フェンタニルとして100 μ gを舌下投与する。	51

(2) 用量調節期	1
①フェンタニルバツカル錠	2
症状に応じて、フェンタニルとして1回50、100、200、400、600、800 μ gの順に1段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。1回50～600 μ gのいずれかの用量で十分な効果が得られない場合、投与から30分後以降に同一用量までのバツカル錠を1回のみ追加投与できる。	3 4
②フェンタニル舌下錠	5
症状に応じて、フェンタニルとして1回100、200、300、400、600、800 μ gの順に1段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。1回100～600 μ gのいずれかの用量で十分な効果が得られない場合、投与から30分後以降に同一用量までの舌下錠を1回のみ追加投与できる。	6 7
(3) 維持期	8
1回の突出痛に対して至適用量を1回投与することとし、1回用量の上限はフェンタニルとして800 μ gとする。ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から4時間以上の投与間隔をあげ、1日あたり4回以下の突出痛に対する投与にとどめる。	9 10
(4) その他	11
①バツカル錠、舌下錠を、嚙んだり舐めたりせずに使用するよう指導する。	12
②誤用防止のため、用量の異なるバツカル錠または舌下錠を同時に処方しない。	13
③1回あたりの投与錠数は4錠までとする。	14
④1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回800 μ gで十分な鎮痛が得られない場合は、他の治療法への変更を考慮する。	15
⑤1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛薬の増量を検討する。	16
4) 注意点	17
(1) 基本的注意点	18
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。	19
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。	20
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、急性痛の鎮痛には適切ではない。	21
(2) 禁忌	22
①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	23
以下はフェンタニル注射液について	24
②呼吸抑制を起こしやすい患者(頭部外傷、脳腫傷等による昏睡状態のような呼吸抑制を増強する疾患)	25
③気管支喘息患者(気管支収縮が起こることがある)	26
④痙攣の既往のある患者(麻酔導入中に痙攣が起こることがある)	27
(3) 副作用	28
①依存性	29
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、身体依存は生じるが、精神依存は生じないといわれている。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。	30 31 32
②呼吸抑制	33
他のオピオイドと同様、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、血中二酸化炭素濃度の上昇に対する換気反応が抑制される。モルヒネなどと同じように、遅発性の呼吸抑制が生じることもある。遅発性の呼吸抑制の原因は不明であるが、排泄相において骨格筋などに蓄積していたフェンタニルが血中に放出されて、再び血中フェンタニル濃度が上昇すること(セカンドピーク)と関係しているかもしれない ¹⁾ 。呼吸抑制に対してナロキソンが有効であるが、ナロキシソ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 ⁴⁾ 。	34 35 36 37 38
③筋硬直	39
麻酔導入時に静脈内へ単回で多量投与すると、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り消失する ¹²⁾ 。	40 41
④徐脈、血圧低下、心停止	42
心筋の収縮力への影響はほとんどなく、麻酔導入時の平均動脈圧の変化は少ない。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(0.4～0.8 mg)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ロテレノールの投与が必要なことがある ¹²⁾ 。	43 44 45
⑤嘔気・嘔吐、便秘	46
制吐薬、緩下薬を投与する。	47
⑥尿閉	48
尿閉により、導尿が必要な場合がある。	49
⑦搔痒	50
(4) 高齢者	51

フェンタニルは肝臓で代謝されて排出される。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10 μ g/kgの単回静注後の除去相の半減期(T1/2 β)は50歳以下では平均265分(n=5)に対し、60歳以上では平均945分(n=4)に延長し、クリアランスは50歳以下では平均991mL/min(n=5)に対し、60歳以上では平均275mL/min(n=4)に低下したという海外の報告がある¹⁸⁾。フェンタニル貼付剤では、5mgの製剤(フェンタニル50 μ g/hrに相当)の貼付開始後、血中濃度が2倍になるのに要する時間が40歳以下(n=10)に比べ、60歳以上(n=8)で2倍以上に延長したが、最高血中濃度や半減期(T1/2)に違いはなかったという海外の報告がある¹⁹⁾。

(5) 妊産婦

母乳に移行しやすいので、授乳中の母体への投与は避ける。

5) 参考文献

- 1) Bissonnette B, Dalens B : Pediatric anesthesia Principles & Method, New York/Toronto, McGraw-Hill, 2002, pp 259-265
- 2) Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL : Pulmonary and systemic hemodynamic response to fentanyl in infants. *Anesth Analg* 1985 ; 65 : 483-486
- 3) Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, et al : Patient-controlled epidural analgesia in children: can they do it? *Anesth Analg* 2003 ; 96 : 686-691
- 4) 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)
- 5) 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
- 6) 横山和子 : 脊椎麻酔. 診断と治療社 2000, pp 317-336
- 7) Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, et al : Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009 ; 144 : 218-222
- 8) Clotz MA, Nahata MC : Clinical uses of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl. *Clin Phar* 1991 ; 10 : 581-593
- 9) Dahlgren N, Messeter K : Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia* 1981 ; 36 : 1022-1026
- 10) Takasumi Katoh, Syunji Kobayashi, Kazuyuki Ikeda, et al : The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999;90:398-405
- 11) Sebel PS, Glass PS, Quill TJ, et al : Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992;76:52-59
- 12) Schumacher M, Fukuda K: Opioids. In Gropper MA (eds); *Anesthesia*, 9th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2020, pp 680-741
- 13) Brull R, Macfarlume A jr, Chan VWS: Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In Gropper MA (eds); *Anesthesia*, 9th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2020, pp 1413-1449
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 目野亜希, 花岡一雄 : フェンタニルパッチ. *ペインクリニック* 2008 ; 29 : S585-S588
- 17) Stoeckel H, Schuttler J, Magnussen H, et al : Plasma fentanyl concentrations and the occurrence of respiratory depression in volunteers. *Br J Anaesth* 1982 ; 54 : 1087-1095
- 18) Bentley JB, Borel JD, Nenad RE-Jr, et al : Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1982 ; 61 : 968-971
- 19) Thompson JP, Bower S, Liddle AM, et al : Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 152-154

ペチジン塩酸塩 pethidine hydrochloride

1) 薬理作用

(1) 作用機序

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、構造はアトロピンに似ており、アトロピン様作用も有する^{1,2)}。

(2) 薬効

①鎮痙作用

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し、中枢での興奮性が高まり、振戦、不安、ミオクロームス、痙攣を生じることがある¹⁻³⁾。

②鎮痛作用

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 $1/5\sim 1/10$ ^{1,2)}。モルヒネと比較して、本薬の尿閉・便秘発現作用、呼吸抑制は軽い^{1,4,5)}、強い退薬症状を生じる⁶⁾。

③局所麻酔作用

本薬は局所麻酔作用を有し、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔での臨床使用報告(25~100mg)が多数ある^{3,7-16)}。高比重局所麻酔薬として以外に、局所麻酔薬への添加により作用時間が延長する^{9,12,14)}。また循環抑制などの脊髄くも膜下麻酔の一般的な副作用^{7,8,13)}のほか、嘔気・嘔吐、呼吸抑制など麻薬特有の副作用も生じる^{3,7,11,13)}。

(3) 薬物動態

①健康成人に50mg経口投与すると、血清濃度は投与2時間後に最高値(0.15 $\mu\text{g/mL}$)となり、筋注では投与1時間後に最高値(0.2 $\mu\text{g/mL}$)に達する¹⁾。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分後で、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分後である^{1,3-4,7,15-18)}。

②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%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)}。代謝産物であるノルペチジンはペチジンの約50%の鎮痛作用を持ち、半減期は15~40時間と長く^{1,2)}、中枢興奮作用(筋クローヌス、振戦、痙攣など)を有する¹⁻³⁾。

③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^{2,15)}、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)}。新生児は出生後24時間以内に麻薬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⁾。

2) 適応

(1) 激しい痛みにおける鎮痛(術後鎮痛を含む)・鎮静・鎮痙^{1,2,7,15,18-23)}

(2) 麻酔前投薬^{1,4,19)}

(3) 麻酔の補助¹⁾

(4) 術後のシバリング抑制^{2, 23-27)}

(5) 無痛分娩^{2,7,15,17)}

3) 用法

(1) 内服^{1,4,19)}

1回に50~150mg(小児では1~3mg/kgとし、成人量を超さない)とし、使用目的に応じて用量を決める。また、必要に応じて3~5時間ごとに追加する。ただし、経口投与は効果が不正確である。

(2) 注射

①鎮痛(術後鎮痛を含む)・鎮静・鎮痙

a) 全身投与^{1,2,20-22)}

1回に50~150mgまたは1mg/kg(小児は0.5~1.5mg/kg)を皮下または筋注する(増減)。必要に応じて3~5時間ごとに追加する。高齢者には1回20~50mg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10mg/mL程度に希釈し、最初に50~150mgまたは1.0mg/kg程度投与し、その後

は間欠的または持続静注(0.4mg/min、25mg/hr程度)し、鎮痛レベルを維持する(増減)。患者自己調節鎮痛 (PCA) 法では、1回ボ ーラス投与量5~25mg、ロックアウト時間5~10分、1時間最大100mg程度が目安である(増減)。	1 2
b) 硬膜外投与 ^{15,18, 28-33)}	3
生理食塩液などで5mg/mL程度に希釈し、12.5~50mgを硬膜外に投与する(増減)。持続投与の場合は10~60mg/hrで投与する。 硬膜外PCA法では1回のボラス投与量5~25mg、ロックアウト時間6~20分、最初の1時間は最大100mg程度が目安である(増減)。 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。	4 5 6
c) 脊髄くも膜下投与 ^{3,7-13,18)}	7
脊髄くも膜下麻酔を行う場合は、0.5~1.0mg/kg程度投与する(増減)。効果時間は知覚神経遮断が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。局所麻酔薬に10mg程度添加すると 作用時間が延長するが低血圧、徐脈など循環抑制や術中の嘔気・嘔吐が強まる可能性がある。術後鎮痛のみを期待する場合は10~ 30mg程度で十分である。	8 9 10 11 12
d) 関節腔内投与 ³⁴⁾	13
0.5% プピバカインまたはその他の局所麻酔薬へ100m添加する。	14
②麻酔前投薬 ^{1,4)}	15
麻酔の0.5~1.5時間前に、50~150mgまたは1.0mg/kg(小児は1~1.5mg/kg)を皮下注または筋注する(増減)。ただし、他の鎮静・鎮痛薬 と併用する場合は適宜減量する。	16 17
③麻酔の補助 ^{1,22)}	18
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50~150mgまたは1.0mg/kg程度投与し、その後は間欠的または持続静注し(0.4mg/min、25mg/hr程度)、鎮痛レベ ルを維持する(増減)。	19 20 21
④術後のシバリング抑制 ^{23,27)}	22
1回に25mg(0.4~0.5mg/kg)程度を静注する(増減)。くも膜下麻酔では、予防的に局所麻酔薬に0.2mg/kgまたは12.5mg程度添加する。	23
⑤無痛分娩	24
a) 全身投与 ¹⁷⁾	25
皮下または筋注では50~100mg、静注では25~50mg投与する(増減)。必要に応じて3~4時間ごとに追加する。	26
b) 硬膜外投与 ¹⁵⁾	27
1回に25~100mg 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。	28
c) 脊髄くも膜下投与 ⁷⁾	29
マイクロカテーテルまたは脊硬麻針などから1回に10mg程度投与する(増減)。鎮痛効果の持続時間は10mgで80分程度である。しか し、他の麻薬に比べ、搔痒感は少ないが、血圧低下と嘔気・嘔吐の出現頻度が高い。	30 31 32
4) 注意点	33
(1) 基本的注意点	34
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 ²²⁾ 。	35
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。	36
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。	37
(2) 禁忌	38
①本薬に対する過敏症の既往がある患者。	39
②モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬を投与中の患者	40
(3) 副作用	41
①連用により薬物依存が生じる ²²⁾ 。	42
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 ^{2,22)} 。	43
③呼吸系副作用	44
a) 呼吸抑制を生じさせる可能性がある ^{1,2,21)} 。	45
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 ^{1,22)} 。	46 47
④循環系副作用	48
a) 起立性低血圧をきたす可能性がある ²⁾ 。	49
b) 静注すると頻脈となることがある ^{1,22)} 。	50
c) 高用量では、心筋収縮力を減少させる ²⁾ 。	51

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⁾ 。	1
⑤神経系副作用	2
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 ^{1,22,35)} 。	3
b) 眠気、眩暈、ふらつきを生じさせる可能性が高い ¹⁾ 。	4
c) 脊髄くも膜下投与の場合、一過性の脊髄神経症状を呈することがある ¹³⁾ 。	5
⑥その他の副作用	6
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 ^{1,2,17)} 。	7
b) 嘔気・嘔吐を生じさせる ^{2,11-12,21)} 。	8
c) 肝・腎障害により、本薬の効果が遷延する可能性がある ^{3,22)} 。	9
d) その他の副作用を認めた場合は、中止など適切な処置を行う。	10
(4) 妊婦、産婦、授乳婦等	11
①胎盤通過性があることに留意して用いる。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、脳波異常の可能性がある ^{1,17)} 。	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では、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 ¹⁵⁾ 。	13
③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では、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 ¹⁵⁾ 。	14
④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では、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 ¹⁵⁾ 。	15
⑤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では、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 ¹⁵⁾ 。	16
(5) 小児⁴⁾	17
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。	18
(6) 薬物相互作用	19
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 ^{1,22)} 。	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 ^{1,22)} 。	21
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)が生じるが、単独ではまれである ^{1,22,35-36)} 。	22
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 ^{1,22)} 。	23
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 ^{1,22)} 。	24
	25
	26
	27
	28
3) 参考文献	29
1) Collins VJ : Opiate and narcotic drugs. In Collins VJ (ed); Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp544-581	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
5) Dinges HC, Otto S, Stay DK : Side Effect Rates of Opioids in Equianalgesic Doses via Intravenous Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Anesth Analg. 2019;129(4):1153-11	34
6) Solhi H, Sanaei-Zadeh H, Solhi S : Meperidine (pethidine) versus morphine in acute pain management of opioid-dependent patients. Open Access Emerg Med.2016 ; 31:8:57-9	35
7) Ngan Kee WD : Intrathecal pethidine : pharmacology and clinical applications. Anaesth Intensive Care 1998 ; 26 : 137-146	36
8) Critchley LA, Chan S, Tam YH : Spectral analysis of sudden bradycardia during intrathecal meperidine anesthesia. Reg Anesth Pain Med 1998;23 : 506-510	37
9) Murto K, Lui AC, Cicutti N : Adding low dose meperidine to spinal lidocaine prolongs postoperative analgesia. Can J Anaesth 1999; 46 : 327-334	38
10) Hansen D, Hansen S : The effects of three graded doses of meperidine for spinal anesthesia in African men. Anesth Analg 1999; 88 : 827-830	39
11) Booth JV, Lindsay DR, Olufolabi AJ, et al : Subarachnoid meperidine (Pethidine) causes significant nausea and vomiting during labor. Anesthesiology 2000 ; 93 : 418-421	40
12) 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	41
13) Lewis WR, Perrino AC Jr : Transient neurological symptoms after subarachnoid meperidine. Anesth Analg 2002 ; 94 : 213-214	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

14) Farzi F, Mirmansouri A, Forghanparast K: Addition of intrathecal fentanyl or meperidine to lidocaine and epinephrine for spinal anesthesia in elective cesarean delivery. <i>Anesth Pain Med.</i> 2014;4(1):e14081	1 2
15) Ngan Kee WD : Epidural pethidine : pharmacology and clinical experience. <i>Anaesth Intensive Care</i> 1998 ; 26 : 247-255	3
16) Yousef AA, Atef AM, Awais WM: Comparison of fentanyl versus meperidine as supplements to epidural clonidine-bupivacaine in patients with lower limb orthopedic surgery under combined spinal epidural anesthesia. <i>BMC Anesthesiol.</i> 2015 14;15:146	4 5
17) 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	6 7
18) 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	8 9
19) 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	10 11
20) 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	12 13
21) Hannallah RS, Epstein BS : Outpatient anesthesia. In Gregory GA (ed) ; <i>Pediatric Anesthesia</i> , 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1994, pp773-796	14 15
22) 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	16 17
23) Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, et al : Pharmacological treatment of postoperative shivering : a quantitative systematic review of randomized controlled trials. <i>Anesth Analg</i> 2002 ; 94 : 453-460	18 19
24) Kranke P, Eberhart LH, Roewer N: Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. <i>Anesth Analg.</i> 2004;99(3):718-27	20 21
25) Roy JD, Girard M, Drolet P. Intrathecal meperidine decreases shivering during cesarean delivery under spinal anesthesia. <i>Anesth Analg.</i> 2004;98(1):230-4	22 23
26) Moeen SM, Moeen AM. Intrathecal dexamethasone vs. meperidine for prevention of shivering during transurethral prostatectomy: a randomized controlled trial. <i>Acta Anaesthesiol Scand.</i> 2017;61(7):749-757	24 25
27) Khan ZH, Zanjani AP, Makarem J : Antishivering effects of two different doses of intrathecal meperidine in caesarean section: a prospective randomised blinded study. <i>Eur J Anaesthesiol.</i> 2011;28(3):202-6	26 27
28) 安藤正彦, 増田純一, 田代 護, 他 : プリバカインにベ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	28
29) 光畑裕正, 平林由広, 斉藤和彦, 他 : 硬膜外患者管理無痛法プリバカインとベ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	29 30
30) 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	31 32
31) 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	33 34
32) 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	35 36
33) 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	37 38
34) Imani F, Entezary S, Razi M: The effect of intra-articular meperidine and bupivacaine 0.5% on postoperative pain of arthroscopic knee surgery; a randomized double blind clinical trial. <i>Anesth Pain Med.</i> 2015 ; 19;5(1):e27470	39 40
35) Dougherty JA : Serotonin syndrome induced amitriptyline, meperidine, and venlafaxine. <i>Ann Pharmacother</i> 2002 ; 36 : 1647- 1648	41
36) Baldo BA, Rose MA. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. <i>Br J Anaesth.</i> 2020;124(1):44-62	42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

モルヒネ塩酸塩水和物 morphine hydrochloride hydrate (別名：塩酸モルヒネ)

モルヒネ硫酸塩水和物 morphine sulfate hydrate (別名：硫酸モルヒネ)

●II 鎮痛薬・拮抗薬 の「モルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物」の頁へ

●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

1) 薬理作用

アヘンより精製される強オピオイドであり、癌性痛に対する中心的薬物の1つである。他のオピオイドと比べ、散剤、錠剤(速放、徐放)、カプセル、顆粒、水剤、注射剤と剤形が豊富である。モルヒネ塩酸塩水和物製剤とモルヒネ硫酸塩水和物製剤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作用も有する。

(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。5～10mg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、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30mg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嘔気、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25%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)}、後者は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) 癌以外の激しい疼痛時における鎮痛⁴⁾

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

(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

3) 用法

(1) 持続皮下注および静注

通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1回5～10mgを皮下注する。各種痛症の中程度から高度の痛みに持続点滴静注または持続皮下注する場合には、通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日50～200mgを投与する。

(2) 硬膜外投与

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し、副作用が少ないことから術後痛に対して優れた方法である⁶⁾。通常、

成人には1回量として、2～5mgを生理食塩液5～10mL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1～2mgずつ追加投与するが、24時間で10mgを上限とする。持続投与する場合は、24時間で2～4mg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⁷⁾。

(3) 脊髄くも膜下投与

原則的には、硬膜外投与量の1/10(0.2～0.5mg)を脊髄くも膜下に投与する。追加投与や持続投与は通常行わない。

(4) 経口投与

モルヒネはWHO方式癌性痛の治療法により中等度以上の癌性痛に用いられる。定期的な経口投与を原則とする。オピオイドを適切に使用することで、癌性痛の80%が除痛可能である。

コデインを処方されていた場合はコデイン1日内服量の1/6量より開始する。強い痛みがあり、迅速な鎮痛を要する場合には、モルヒネ塩酸塩水和物1mgを静注し、鎮痛の得られた時間より1日の必要量を計算する。例えば、1時間の除痛が得られた場合は1日の静注必要量は24mg、2時間の除痛が得られた場合は1日の静注必要量は12gである。

経口投与量は静注量の約3倍量が必要であるので、静注1mgで1時間除痛が得られた場合は、1日の経口投与必要量は72mgである。

投与間隔は、モルヒネ塩酸塩水和物の速放性製剤では4時間ごとの1日6回投与、徐放性製剤では、それぞれの製剤で設定されている間隔(1日1回、1日2回、1日3回など)に従う。投与翌日に痛みの評価を行い、除痛が不十分で傾眠傾向のない場合には、1日投与量を30～50%増量する。経口投与での臨時追加投与は、1日投与量の1/6または5～10%の速放性製剤を1回量として用いる(レスキュードーズ)。増量法として基本投与量と臨時追加投与量の合計を翌日の1日投与量とすることもある。

(5) 直腸内投与

坐剤は直腸部位の脈管系が一部門脈を介さず直接体循環に入るため、モルヒネの有効利用率は経口投与よりも高い。

坐剤は通常経口投与量と同量で、1日3回で用いられるが、経口投与よりも最高血中濃度は高くなるため、鎮痛効果は強くなる。投与後90分で最高血中濃度に達する。経口投与が不可能な患者が坐剤の適応とされているが、最高血中濃度が高いことを利用して、経口投与で日中は痛みがコントロールされているが夜間に痛みが強くなる場合に、就寝前のみ坐剤に替えて投与する、あるいは放射線治療や検査時に強い痛みがある場合に1時間程度前に坐剤を投与するなどの使用法が最も本薬の特徴を生かせると考えられる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①硬膜外投与における注意点

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⁸⁾。これは、脳脊髄液中を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。

②腎機能障害患者における注意点

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⁾。

③連用における注意点

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。

④眠気・眩暈

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。

(2) 禁忌

①重篤な呼吸抑制のある患者

呼吸抑制を増強する。

②気管支喘息発作中の患者

気道分泌を妨げる。

③重篤な肝障害のある患者

昏睡に陥ることがある。

④慢性肺疾患に続発する心不全の患者

呼吸不全や循環不全を増強する。

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

脊髄の刺激効果があらわれる。

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

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。	1
(3) 副作用	2
①呼吸抑制	3
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である。投与後、呼吸数、1回換気量、動脈血二酸化炭素分圧が正常であっても換気応答は減少していることもある ¹⁰⁾ 。	4
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。	6
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、鎮痛作用も拮抗されるので激しい痛みが再発し、多くの場合はモルヒネの静注が必要になるので、最終的な手段と考えるべきである。モルヒネの投与を中止し、人工呼吸をしながら、呼吸と痛みをみながら投与を再開するのがよい。	7
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。	10
②血圧低下	12
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(1～3mg/kg)よりも少ない用量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考えられている。	13
③神経・筋に対する作用	16
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。	17
④消化器系に対する作用	19
胆道内圧上昇、腸蠕動低下、嘔気・嘔吐、便秘がみられる。オピオイド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 ¹¹⁾ 。	20
⑤ヒスタミン遊離	22
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が発現することがある。	23
⑥便秘	24
長期投与における副作用のうち最も頻度が高い。便秘の程度は投与量と相関し、耐性は生じないため、緩下薬を予防的に投与する。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。	25
⑦嘔気・嘔吐	27
投与開始時や増量時に発現することがある。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。嘔気・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嘔気・嘔吐だけが出現する危険性が高いので、副作用を防止しながら「鎮痛量」のモルヒネを投与することが必要である。	28
⑧眠気	31
モルヒネの投与開始時や増量時に発現することがある。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、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。	32
⑨口渇	34
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して対処する。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。	35
⑩掻痒感	37
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。抗ヒスタミン薬等で対処するが、脊髄より中枢での機序も知られており、極少量のナロキソン投与が有効な場合がある。	38
⑪排尿障害	40
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。	41
⑫幻覚・錯乱	44
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発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発現しやすい。末期癌患者の約1/3に幻覚・錯乱が発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	45
⑬依存性	48
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。連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、せん妄、振戦、筋肉痛、関節痛、呼吸促進等の退薬症候が現れることがある。投与を中止する場合は徐々に減量するなど注意を要する。	49

(4) 高齢者

高齢者はオピオイド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 : 201-210
- 2) Boerner U, Abbott S, Roe RL : The metabolism of morphine and heroin in man. Drug Metab Rev 1975 ; 4 : 39-73
- 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)
- 4) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al : Opioids in chronic non-cancer pain : systematic review of efficacy and safety. Pain 2004 ; 112 : 372-380
- 5) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al : Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1979 ; 1 : 527-529
- 6) Cousins MJ, Mather LE : Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 1984 ; 61 : 276-310
- 7) Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, et al : Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. Anesth Analg 1997 ; 84 : 794-799
- 8) Rawal N, Wattwil M : Respiratory depression after epidural morphine - an experimental and clinical study. Anesth Analg 1984 ; 63 : 8-14
- 9) 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
- 10) Saito Y, Sakura S, Kaneko M, et al : Interaction of extradural morphine and lignocaine on ventilatory response. Br J Anaesth 1995 ; 75 : 394-398
- 11) Radnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al : Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphenol and naloxone. Anesth Analg 1984 ; 63 : 441-444

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)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「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¹⁾はペンタゾシンの1~2倍、モルヒネの1/3程度である。鎮痛作用はオピオイド受容体に対して 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。

呼吸抑制作用²⁾はペンタゾシンの1/3程度で、しかも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。本薬は、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などによる交感神経刺激作用を示す。胃腸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。

本薬の特徴は、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、交叉耐性もできにくいことが挙げられる。

(3) 薬物動態

健康成人に15mg皮下注または筋注時で、約20~30分後に最高血漿濃度に達し、半減期は約105分である。主代謝物はグルクロン酸抱合体であり、おもな排泄経路は腎で、投与後24時間で82.5%が尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 術後痛

上腹部術後痛を訴える患者を対象として、本薬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では、本薬15mgとペンタゾシン15mgではほぼ同等と考えられる³⁾。ペインスコアが減少した症例を有効とすると、本薬15mg、本薬10mgおよびペンタゾシン15mg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、本薬10mgおよび15mgはペンタゾシン15mg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15mg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、本薬10mg、15mgおよびペンタゾシン15mg群とも投与後30分で痛みは低下し、鎮痛効果の出現を認める⁴⁾。痛みでは、本薬10mgは投与後30分および4時間の時点でペンタゾシン15mgより有意に劣るが、本薬15mgとペンタゾシン15mgと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本薬15mgとペンタゾシン15mgは同程度である。

本薬15mgは泌尿器科手術後創部痛、胸部外科手術後痛、整形外科手術後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) 癌性痛

中等度から高度の癌性痛を訴える患者を対象とした本薬とペンタゾシンの二重盲検試験では、痛みの緩解度、痛みの推移、次回投与までの時間についていずれも有意差を認めず、本薬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

(1) 皮下注・筋注

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

(2) 持続皮下注

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痛患者には第1選択として適している。癌性痛患者で、ブプレノルフィン、モルヒネ等のオピオイドに対する嘔気、混乱などの副作用のコントロールに難渋する場合に、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ステップ2として有効である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ポンプを用いる。60~90mg/dayを初期量の目安とする。

(3) 静注

周術期とくに麻酔覚醒直後の激しい痛みの際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。

(4) 持続静注

おもに癌性痛に対して本法を用いる場合もある⁷⁾。モルヒネの副作用が懸念される場合に考慮される。既存の中心静脈栄養のルート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。

(5) 持続硬膜外投与

硬膜外麻酔における使用はいくつかの文献で確認でき^{8,9)}、良好な鎮痛を得て、かつ有害事象が少ないと報告がある。エブタゾシンには1mLあたり5mgのグリシンが含有されているのでその適応には慎重を要する。グリシンを含有するレミフェンタニルの硬膜外および脊髄くも膜下腔への投与は禁忌とされている。

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、拮抗薬なので痛みが増強しないように注意する。

③ 耐性と依存性

エブ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、エブタゾシンは耐性の獲得が遅く、交叉耐性もできにくく、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痛に関して、エブ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15~180mg)で、耐性、依存性は認めない¹⁰⁾。他の研究で、癌性痛に対してエブタゾシンを300mg 投与した検討では、依存性に関連する症状として軽い朦朧状態と眠気が認められるが、経過観察で消失する。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、癌進行に伴う痛みの激化が原因であった。

(2) 禁忌

エブタゾシンには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

- 1) 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-benzazonine (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)
- 2) 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-benzazonine (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)
- 3) 草間 悟, 富山次郎, 城所 仇, 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
- 4) 森岡恭彦, 跡見 裕, 柏井昭良, 他 : エブタゾシンの術後疼痛に対する評価—ペンタゾシンを対照薬とした二重盲検試験—. 臨床評価1985 ; 13 : 791-812
- 5) 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ブ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
- 6) 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

7) 杉田洋一：セダペイン注 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	1
8) Sumihisa A, Hiroshi B, Koki Shimoji, : Comparison of circulatory and respiratory responses between supplementary epidural buprenorphine and eptazocine administration during and immediately after total intravenous anesthesia. J Anesth 1997;11 :94-97	2 3
9) 今久子, 山蔭道明, 古瀬晋吾,他 : 拮抗性鎮痛薬エブタゾシンによる術後硬膜外持続投与の有用性. 日臨麻会誌 2006 ; 26 : 594-601	4
10) 岡部達士郎, 山内民男, 吉田 修: 癌性疼痛に対するエブ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	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

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)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「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刺激薬として作用し、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ない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注の比較では、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を静注すると、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。筋注では投与後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。

(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⁵⁾

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、本邦では発売されていない。

(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)を筋注する。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を緩徐に静注する。症状に応じて適宜増減する。

②麻酔の補助⁶⁾

通常成人には0.2～0.4mg(4～8μg/kg)を麻酔導入時に緩徐に静注する。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。

(3) 硬膜外投与

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⁷⁾。モルヒネやフェンタニルと同様、ロピバカインやレボプロピバカイン、リドカインなどの局所麻酔薬との併用も可能である。

(4) 貼付剤 ⁹⁾	1
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。血中濃度は投与約72時間後で定常状態に達し、168時間後まで維持される。	2 3 4 5
4) 注意点 ^{11,12)}	6
(1) 禁忌 ⁹⁾	7
①既往に本剤に対する過敏症のある患者 ¹⁰⁾	8
②重篤な呼吸抑制状態および肺機能障害のある患者	9
③重篤な肝機能障害のある患者	10
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	11
⑤頭蓋内圧上昇の患者	12
⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人	13
(2) 副作用 ⁹⁾	14
①薬物依存を生じることがある。	15
②オピオイド拮抗作用を有するため、禁断症状が出現する可能性がある。	16
③呼吸系副作用	17
呼吸抑制、呼吸困難を生じさせる可能性がある。	18
④循環系副作用	19
血圧低下を生じさせる可能性がある。	20
⑤中枢神経系副作用	21
a) 錯乱、せん妄を生じることがある。	22
b) 頭蓋内圧を上昇させる可能性がある。	23
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。	24 25
⑥その他副作用	26
a) 嘔気・嘔吐を生じさせる。	27
b) 肝・腎障害により、本剤の効果が遷延する可能性がある。	28
(3) 併用注意	29
①拮抗性鎮痛薬	30
本薬の作用が増強する可能性がある。	31
②鎮静薬	32
本薬の作用が増強する可能性がある。	33
③モルヒネ	34
本薬の作用が増強する可能性がある。	35
④MAO阻害剤	36
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。	37
(4) 妊産婦、授乳婦 ⁵⁾	38
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。	39 40
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。	41
(5) 小児	42
新生児、乳児、小児等に対する安全性は確立していない。	43 44
5) 参考文献	45
1) Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE, (eds). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutict. 10th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001, pp569-619	46 47
2) 花岡一雄 : 硬膜外麻酔の鎮痛機序. 臨床麻酔 1984 ; 8 : 548-554	48
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	49
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	50 51

5) Johnson RE, Fudala PJ, Payne R : Buprenorphine : considerations for pain management. J Pain Symptom Manage 2005 ; 29 : 297-326	1
6) 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	2 3
7) 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	4 5 6
8) Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A, et al : Buprenorphine kinetics. Clin Pharmacol Tuer 1980 ; 28 : 667-672	7
9) Tuammakumpee G, Sumpatanukule P : Noncardiogenic pulmonary edema induced by sublingual buprenorphine. Chest 1994 ;106 : 306-308	8 9
10) Wolff RF, Aune D, Truyers C, et al : Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. Curr Med Res Opin 2012 ; 28 : 833-845	10 11
11) Quaye AN, Zhang Y: Perioperative Management of Buprenorphine: Solving the Conundrum. Pain Med 2019; 20:1395-1408	12
12) Louie DL, Assefa MT, McGovern MP : Attitudes of Primary Care Physicians toward Prescribing Buprenorphine: a Narrative Review. BMC Fam Practice 2019; 20:157	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

ペンタゾシン

pentazocine

ペンタゾシン塩酸塩

pentazocine hydrochloride (別名：塩酸ペンタゾシン)

●II 鎮痛薬・拮抗薬の「ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩」の頁へ

●IX 産科麻酔薬の「ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

(1) 作用機序

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。

(2) 薬効

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体による¹⁾。10～30mgの静注あるいは50mgの経口投与で中等度の鎮痛作用が生じる²⁾。30～70mgでペンタゾシンの鎮痛作用および呼吸抑制作用には天井効果が生じる。ペンタゾシンは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。心筋収縮能を抑制し、末梢血管抵抗、血圧、心拍、肺動脈圧、左室1回仕事係数を上昇させる²⁾。

(3) 薬物動態

ペンタゾシンは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、経口投与さ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、1～3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⁾。

2) 適応

(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

(2) 麻酔前投薬

(3) 麻酔補助

(4) 術後鎮痛

3) 用法

(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

①内服

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。痛みの程度や個人差に応じて、1回投与量は25mgから最高100mgの範囲で調節する。1日の合計投与量は600mgを超えないようにする¹⁾。6～12歳の小児では1回25mgまでとする¹⁾。

②注射

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360mgを超えないようにする¹⁾。1～12歳の小児では、皮下注あるいは筋注で1回1mg/kg、静注で1回0.5mg/kgを投与する¹⁾。小児における薬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。

(2) 麻酔前投薬

通常、成人には30～60mgを筋注、皮下注または静注に注射する。1～12歳の小児では皮下あるいは筋注では1回1mg/kg、静注では1回0.5mg/kgを投与する¹⁾。

(3) 麻酔補助

通常、成人には30～60mgを筋肉内、皮下または静脈内に注射する。1～12歳の小児では皮下注あるいは筋注では1回1mg/kg、静注では1回0.5mg/kgを投与する¹⁾。プロポフォ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0.7mg/kg、2～4時間の手術で0.9mg/kgが至適投与量と報告されている⁵⁾。

(4) 術後鎮痛

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⁾。産婦人科の下腹部開腹術を対象としたPCA(患者自己調節鎮痛)法では、初回投与量平均9.1mg、ボタン押し下げによる1回ボーラス投与量3mg、ロックアウトタイム8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1mg/kg、静注では1回0.5mg/kgを投与する¹⁾。

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
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、嘔気、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。	3
①慎重投与	4
a) 薬物依存の傾向のある患者	5
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⁾ 。	6
b) 呼吸機能障害のある患者	7
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⁾ 。	8
c) 肝機能あるいは腎機能障害患者	9
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⁾ 。	10
d) 心筋梗塞の患者	11
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⁾ 。	12
②薬物相互作用	13
a) 中枢神経系抑制薬	14
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⁾ 。	15
b) オピオイド	16
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⁾ 。	17
(2) 禁忌	18
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。	19
(3) 副作用	20
①消化管症状	21
嘔気、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)} 。	22
②中枢神経症状	23
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⁾ 。	24
③呼吸器系症状	25
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⁾ 。	26
④自律神経系症状	27
発汗、潮紅、口渴、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⁾ 。	28
⑤眼症状	29
視力低下、眼振、複視、縮瞳がまれに起こる ¹⁾ 。	30
⑥皮膚症状	31
注入部の痛み、発赤、皮膚炎、かゆみがしばしば起こる ¹⁾ 。	32
(4) 高齢者	33
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。	34
(5) 小児	35
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。	36
5) 参考文献	37
1) Brogden, RN, Speight TM, Avery GS : Pentazocine : A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. Drugs 1973 ; 5 : 6-91	38
2) Shumacher, M, Fukuda K: Opioids. In Gropper MA (ed) ; Miller's Anesthesia, 9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2020, pp 680-741	39
3) Berkowitz BA : The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity : morphine, methadone and naloxone. Clin Pharmacokinet, 1976 ; 1 : 219-230	40
4) Hamunen K, Olkkola KT, Seppala T, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentazocine in children. Pharmacol Toxicol 1993 ; 73 : 120-123	41

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	1
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	2
7) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp1262-1264	3 4
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	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

アミトリプチリン塩酸塩 amitriptyline hydrochloride (別名:塩酸アミトリプチリン)

1) 薬理作用 ¹⁾	1
(1) 作用機序	2
①本剤は脳内において、シナプス前のモノアミントランスポーターを阻害し、ノルアドレナリンおよびセロトニンの再取込みを抑制する。シナプス領域でノルアドレナリンとセロトニンが増量し、抗うつ作用を発揮すると考えられている ¹⁾ 。シナプス領域におけるモノアミン量の増加が持続することにより、シナプス前の自己受容体の脱感作が徐々に生じる。その結果としてモノアミン神経伝達システムが変化することも、抗うつ作用に関与すると考えられている ²⁾ 。	3
②本剤は、抗コリン作用、 α 1アドレナリン受容体遮断作用を有し、膀胱や尿道の収縮を調節すると考えられているが、夜尿症改善の機序の詳細は不明である ³⁾ 。	7
③鎮痛の主たる作用機序は、脳幹部や脊髄におけるモノアミンの増量による、痛みの抑制系の賦活と考えられている。痛みの抑制系の賦活に加えて、ナトリウムチャンネル阻害 N-methyl-D-aspartic acid : (NMDA)受容体拮抗作用による鎮痛作用も示唆されている ⁴⁾ 。	9
(2) 薬効	11
①抗うつ作用 ⁵⁾	12
②夜尿症改善 ⁶⁾	13
③末梢神経障害性疼痛緩和 ⁷⁾	14
(3) 薬物動態	15
①主に肝代謝酵素チトクロームP4502D6により代謝される。	16
②うつ病患者15例に2週間以上1日30、75、125～180mgを3分割経口投与したときの血漿中濃度は、それぞれ36±5、43±3、79±10ng/mLであり、代謝物であるノルトリプチリンの血漿中濃度は、それぞれ、8±2、22±4、89±25ng/mLである ¹⁾ 。	17
2) 適応	20
(1) うつ病・うつ状態	21
(2) 夜尿症	22
(3) 末梢神経障害性疼痛 ⁷⁾	23
3) 用法	25
(1) うつ病・うつ状態	26
1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分服。300mgまで増量することもある。適宜減量。	27
(2) 夜尿症	28
1日10～30mg就寝前服用。適宜減量。	29
(3) 末梢神経障害性疼痛	30
1日1回10mg内服で開始し、適宜増減する。1日150mgを超えないこと。無効、副作用時は中止する。本薬はさまざまな神経障害性疼痛に対して鎮痛効果が報告されている。副作用発現を防止するために、少量からの内服開始が推奨される。	31
4) 注意点	34
(1) 基本的注意点	35
①眠気、注意力、集中力、反射運動能力低下が起こることがあるので、運転、危険を伴う機械操作には従事させない。	36
②自殺企図に注意する。自殺目的の過量服用を避ける必要があるときは1回の処方量を最小限にとどめる。	37
③投与開始早期ならびに投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する。投与量の急激な減少および中止により嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害などの離脱症状があらわれることがあるので、中止する際は漸減する。	38
④抗コリン作用があるので、眼圧亢進(緑内障)、排尿困難の患者には慎重に投与する。	40
⑤心疾患患者は心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈が起きることがある。	41
⑥癲癇既往患者は痙攣が起きることがある。	42
⑦躁うつ病患者は自殺企図を生じることがある。	43
⑧統合失調症の素因のある患者は精神症状が悪化することがある。	44
⑨本罪による末梢神経障害性疼痛の治療は原因療法でなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、本剤を漫然と投与しないこと。	45
(2) 禁忌	47

①閉塞隅角緑内障の患者	1
②三環系抗うつ薬に過敏症の患者	2
③心筋梗塞の回復初期の患者	3
④尿閉をきたしている患者	4
⑤モノアミン酸化酵素阻害剤投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者	5
⑥チオリダジン投与中の患者	6
(3) 副作用	7
①重大な副作用	8
悪性症候群、セロトニン症候群、心筋梗塞、幻覚、せん妄、精神錯乱、痙攣、顔・舌の浮腫、無顆粒球症、骨髄抑制、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)	9 10
②その他の副作用	11
口渇、眠気、振戦などのパーキンソン症状、眩暈、血圧上昇・低下、不整脈、構音障害、発疹、蕁麻疹、白血球減少、肝機能障害、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、味覚異常、体重増加、倦怠感、発汗、視調節障害	12 13
③本薬の特異的解毒剤はない。過量による中枢神経、循環症状、呼吸抑制には次のような対症療法、補助療法を行う。催吐ならびに胃洗浄、その後活性炭を投与する。気道を確保し、補液を十分に行い、体温を調節する。	14 15
(4) 高齢者	16
起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼圧亢進などがあらわれやすいので、少量から投与し、慎重に観察する。	17 18
(5) 妊婦	19
治療上の有益性が危険性を上回るときのみに投与する。投与中は授乳を中止する。	20
(6) 小児	21
使用経験は少ないので投与しないことが望ましい。	22 23
5) 参考文献	24
1) トリプタノール錠 10・25 製品添付文書, 2022 年 4 月	25
2) O'Donnell JM and Shelton RC : Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorder. In Brunton LL et al. (eds) ; Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York, McGraw-hill 2011, pp397-415	26 27
3) Owens RG, Karram MM : Comparative tolerability of drug therapies used to treat incontinence and enuresis. Drug Saf 1998;19:123-139	28
4) Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS : Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. J Clin Pharmacol 2012 ; 52 : 6-17	29
5) Guaiana G, Barbui C, Hotopf M : Amitriptyline for depression. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 18 : CD004186	30
6) Glazener CM, Evans JH, Peto RE : Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev2003;(3): CD002117	31 32
7) Moore RA, Derry S, Aldington D, et al : Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database SystRev 2012;12:CD008242	33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

スルピリド sulpiride

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
① 胃・十二指腸潰瘍	3
視床下部交感神経中枢に作用し交感神経の興奮による血管攣縮を抑制し、胃粘膜血流の停滞を改善する ¹⁾ 。	4
② 統合失調症、うつ病・うつ状態	5
低用量では前頭葉において前シナプスの遮断によりドパミン機能を増強することから抗うつ作用を、高投与量では後シナプスを遮断してドパミン機能を抑制することから抗精神病作用を発揮する ^{2,3)} 。	6
③ 緊張性頭痛	8
抗ドパミン作用による ⁴⁾ 。	9
(2) 薬効	10
① 胃・十二指腸潰瘍	11
ラットでの焼灼潰瘍および酢酸潰瘍の実験で潰瘍を縮小させ、治癒促進効果を示す。イヌおよびウサギの胃・十二指腸潰瘍における血流を増加させる。また、ラットでの視床下部後部電気刺激による胃粘膜血流の停滞ないし部分的虚血減少を抑制する。イヌの胃および小腸の運動を亢進し、内容物の排出および通過を促進する。	12
② 統合失調症、うつ病・うつ状態	15
強力な抗ドパミン作用(ラット)を有し、他の生体アミン抑制作用(ラット)をほとんど示さない ^{5,6)} 。イミプラミンでみられるラットでの生体アミンの神経終末への取り込み抑制作用を示さないが、サルでのレセルピン拮抗作用および嗅球除去ラットでの muricide behavior (同一ケージ内に入れたマウスをかみ殺す行動)抑制作用を示す等、イミプラミンに類似した作用を示す ⁷⁾ 。クロロプロマジンやハロペリドールが強い作用を示すマウスでの麻酔遷延作用を全く示さず、眠気、脱力感等の自覚症状(ヒト)はみられない。	16
③ 緊張性頭痛	20
抗ドパミン作用による ⁴⁾	21
(3) 薬物動態	22
① 血清中濃度	23
健康成人(男子)にスルピリド50mgまたは100mgを1回経口投与すると、血清中濃度は投与約2時間後にピーク(それぞれ0.16 μ g/mLまたは0.29 μ g/mL)に達し、それぞれ消失半減期は6.1時間、8.0時間であった。また、健康成人(男子)にスルピリド50mg、100mgまたは200mgを1回筋注すると、速やかに分布し、血漿中濃度の消失半減期は6.7時間であった。	24
② 乳汁中移行	27
産褥期の初産婦にスルピリド50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、投与2時間後の乳汁中スルピリド度は0.97 μ g/mLであった ⁸⁾ 。	28
③ 排泄	29
健康成人(男子)にスルピリド50mgまたは100mgを1回経口投与すると、投与24時間後までに投与量の26~30%が未変化体のまま尿中に排泄された。また、健康成人(男子)にスルピリド50mg、100mgまたは200mgを1回筋注すると、主として尿中より未変化体のまま排泄され、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の93%であった。	30
④ 血漿蛋白との結合率(in vitro)	33
3.6~4.5%(限外濾過法)。	34
⑤ 血液・脳関門通過性	35
ラットに ¹⁴ C標識スルピリド64mg/kgを腹腔内投与時の脳内、下垂体放射線濃度および未変化体濃度をみた試験では下垂体に比し、脳内濃度が低いことが認められた。	36
⑥ 髄液への移行性	38
統合失調症等の患者にスルピリド400~1200mg/dayを反復投与時の定常状態での髄液中濃度は0.05~0.37mg/mLであり、血清注から髄液中への移行率は8 \pm 4%であった。	39
2) 適応	42
(1) 胃・十二指腸潰瘍	43
内服、注射薬	44
(2) 統合失調症	45
内服、注射薬	46
(3) うつ病・うつ状態による頭痛、頭重 ³⁾	47

内服	1
(4) 緊張性頭痛 ⁴⁾	2
本邦では保険適応外である。	3
	4
3) 使用法	5
(1) 内服	6
①胃・十二指腸潰瘍	7
通常成人1日150mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。	8
②統合失調症	9
通常成人1日300～600mgを分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日1200mgまで増量できる。	10
③うつ病、うつ状態	11
通常成人1日150～300mgを分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日600mgまで増量できる。	12
④緊張性頭痛	13
成人1日200～400mg ⁴⁾	14
(2) 注射薬	15
①胃・十二指腸潰瘍	16
通常成人1日50mgを1日2回筋注する。なお、症状により適宜増減する。	17
②統合失調症	18
通常成人1日100～200mgを筋注する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日600mgまで増量できる。	19
	20
4) 注意点	21
(1) 薬物相互作用	22
①QT延長を起こすことが知られているチオリタジン、イミプラミン、ピモジド等本薬はQT間隔を延長させることがあるため、併用によりQT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすことがある。	23
	24
②ジギタリス製剤	25
本薬の制吐作用により、ジギタリス製剤飽和時の指標となる嘔気・嘔吐、食欲不振症状を不顕在化することがある。	26
③ベンザミド系薬物、フェノチアジン系薬物、ブチロフェノン系薬物	27
本薬およびこれら薬剤は抗ドパミン作用を有するため、併用により抗ドパミン作用が強くなり、これにより内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	28
	29
④中枢神経抑制薬(バルビツール酸誘導体麻酔薬)	30
相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	31
⑤ドパミン作動薬	32
相互に作用を減弱させることがある。	33
⑥アルコール、飲酒	34
相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	35
(2) 禁忌	36
①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	37
②プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍(プロラクチノーマ)の患者(抗ドパミン作用によりプロラクチン分泌が促進し、病態を悪化させることがある。)	38
	39
③褐色細胞腫の疑いのある患者 ⁹⁾ (急激な昇圧発作を起こすことがある。)	40
(3) 副作用 ¹⁰⁾	41
①悪性症候群	42
投与を中止し、全身冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと	43
②痙攣	44
投与を中止すること。	45
③QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)	46
観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	47
④AST、ALT、 γ -GTP、ALPの上昇を伴う肝機能障害、黄疸	48
観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	49
⑤遅発性ジスキネジア	50
長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ投与中止後も持続することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場	51

合には適切な処置を行うこと。	1
⑥その他の副作	2
a) 胃・十二指腸潰瘍の場合	3
内分泌(月経異常、乳汁分泌、女性化乳房)、錐体外路症状(振戦、舌のもつれ、焦燥感)、精神神経系(不眠、眠気、眩暈、ふらつき)、	4
消化器(口渴、胸やけ、嘔気、嘔吐、便秘)、その他(熱感、倦怠感、発疹、浮腫、性欲減退)。	5
b) 統合失調症、うつ病・うつ状態の場合	6
心・血管系(血圧下降、心電図異常、血圧上昇、胸内苦悶、頻脈)、錐体外路症状(パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎等)、ジ	7
スキネジア(舌のもつれ、言語障害、頸筋捻転、眼球回転、注視痙攣、嚥下困難等)、アカシジア(静坐不能)、内分泌(乳汁分泌、女	8
性化乳房、月経異常、射精不能)、精神神経系(睡眠障害、不穏、焦燥感、眠気、頭痛、頭重、眩暈、浮遊感、興奮、躁転、躁状態、	9
痺れ、運動失調、物忘れ、ぼんやり、徘徊、多動、抑制欠如、無欲状態)、消化器(嘔気、嘔吐、口渴、便秘、食欲不振、腹部不快	10
感、下痢、胸やけ、腹痛、食欲亢進)、肝臓(AST、ALT、Al-P等の上昇)、皮膚(発疹、掻痒感)、眼(視力障害、眼球冷感・重感、眼	11
のちらつき)、その他(体重増加、浮腫、脱力感、倦怠感、排尿困難、性欲減退、頻尿、腰痛、肩こり、熱感、発熱、発汗、鼻閉)	12
(4) 高齢者	13
本薬は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続することがあるので、副	14
作用(錐体外路症状等)の発現に注意し、用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。	15
(5) 妊婦、産婦、授乳婦等	16
①妊娠等	17
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こと。妊娠中の投与に関する	18
安全性は確立していない。	19
②授乳婦	20
授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。母乳中へ移行することが報告され	21
ている(薬物動態の項参照)。	22
(6) 小児	23
小児等に対する有効性および安全性は確立していない(使用経験が少ない。)	24
(7) 過量投与	25
①症状	26
パーキンソン症候群等の錐体外路症状があらわれる。また、昏睡があらわれることもある。	27
②処置	28
主として対症療法および維持療法(輸液等)を行う。	29
(8) その他の注意	30
①動物の慢性毒性試験で精巣萎縮を、また、生殖試験において妊娠率の低下を起こすとの報告がある。	31
②ラットで40mg/kg/day以上、また、マウスで600mg/kg/day以上を長期間経口投与した試験において、下垂体、乳腺等での腫瘍発生	32
頻度が対照群に比し高いとの報告がある。	33
	34
5) 参考文献	35
1) 松尾 裕, 関 敦子: Sulpiride の抗潰瘍作用, 第 3 報視床下部後部刺激によるラット胃粘膜血流変化に対する Sulpiride の効果. 診療	36
1971; 24: 958-959 (動物実験)	37
2) 若松 昇: スルピリド(ドグマチール)の精神薬理—塩酸スルピリド, ネモナブリドとの臨床的対比—. Pharma Med 1995; 13: 149-154	38
3) 山本華甫里, 百枝加奈子, 長瀬真幸, 他: スルピリド. ペインクリニック2006; 27: 1354-1357	39
4) Langemark M, Olesen J: Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. Headache 2005; 34: 20-24	40
5) Honda F, Satoh Y, Shimomura K, et al: Dopamine receptor blocking activity of sulpiride in the central nervous system. Jpn J	41
Pharmacol 1977; 27: 397-411 (動物実験)	42
6) Bartholini G: Differential effect of neuroleptic drugs on dopamine turnover in the extrapyramidal and limbic system. J Pharm	43
Pharmacol 1976; 28: 429-433 (動物実験)	44
7) Valzelli L, Bernasconi S: Effects of N-(ethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamide(sulpirid) on the central nervous	45
system in rats and mice. Psychopharmacology 1972; 26: 255-261 (動物実験)	46
8) Aono T: Augmentation of puerperal lactation by oral administration of sulpiride. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 478-482	47
9) Teule GJ, Majid PA, van der Veen EA, et al: The effect of sulpiride in a patient with complications of a pheochromocytoma. Neth	48
J Med 1981; 24: 68-71 (症例報告)	49
10) 成瀬慎一郎, 吉田為昭: うつ病・うつ状態および精神分裂病に対するドグマチールの市販後調査臨床試験—フェーズIV臨床成績調査票	50
の集計・解析—. 診療と新薬 1984; 21: 205-224	51

セルトラリン塩酸塩 sertraline hydrochloride

(別名：塩酸セルトラリン)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁾	2
脳内セロトニン神経に存在するセロトニン再取り込み機構を選択的に阻害し、脳内のシナプス間隙におけるセロトニン濃度を高めてセロトニン神経伝達を亢進するものと考えられている。	3
(2) 薬効 ²⁾	5
①うつ病・うつ状態	6
二重盲検比較試験および一般臨床試験を総合した場合、本薬の改善率は55.7%(491/882例)であった。初期用量で効果が認められない患者においても増量することで効果が認められた。	7
②パニック障害	9
二重盲検比較試験および一般臨床試験を総合した場合、本薬投与前のパニック発作の回数(平均)は5.2回/週(459例)であり、終了・中止時には1.5回/週(459例)まで減少し、改善率は72.7%(352/484例)であった。初期用量で効果が認められない患者においても増量することで効果が認められた。	10
(3) 薬物動態 ^{3,4)}	13
①健康成人に50、100および200mgを単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間はそれぞれ8.7、6.7および6.3時間であり、血漿中濃度半減期はそれぞれ22.5、24.1および23.4時間であった。	14
②健康成人へ100mgを1日1回反復投与すると血漿中濃度は5日目に定常状態に達する。10日間の反復投与により理論値(R=2.0)を超える蓄積は認められなかった。	15
③本薬の代謝は肝臓で行われ、CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6およびCYP3A4など少なくとも4種の肝薬物代謝酵素が関与しており、多代謝経路を示す。主代謝物はほとんど薬理活性を持たないN-デスメチルセルトラリンであり、この他にも数種の代謝物が存在する。健康成人が30mgを単回経口投与した後9日までに投与量の約43.5%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約44.5%が排泄される。	16
2) 適応	23
(1) うつ病・うつ状態	24
(2) パニック障害	25
3) 用法	27
通常、成人にはセルトラリンとして1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により1日100mgを超えない範囲で適宜増減する。	28
4) 注意点	31
(1) 基本的注意点	32
①本薬の投与量は、予測される効果を十分に考慮し、必要最小限となるよう患者ごとに慎重に観察しながら調節する。	33
②うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺を企図することがあるので、投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態および病態の変化を注意深く観察する。	34
③中止する場合には突然の中止を避け、患者の状態をみながら徐々に減量する。	36
④薬物相互作用	37
a) モノアミン酸化酵素阻害薬	38
併用により発汗、不穏、全痙攣、異常高熱、昏睡などの症状があらわれることがある。セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まるためと考えられる。	39
b) ビモジド	41
機序は不明ながら、併用によりビモジドの最高血漿中濃度が1.4倍増加したとの報告がある。	42
c) L-トリプトファンを含有する製剤	43
L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため脳内セロトニン濃度が高まる可能性がある。	44
d) 出血傾向が増強する薬物	45
本薬の持つ血小板凝集抑制作用により出血傾向が増大する可能性がある。	46
e) クマリン系抗血液凝固薬	47

機序は不明ながら、出血傾向が増大する可能性がある。	1
f) 5-HT1B/1D受容体作動薬、炭酸リチウム	2
相互に作用を増強させることがある。	3
g) 三環系抗うつ薬、トルプタミド、シメチジン	4
本薬がこれらの薬剤の代謝を阻害することがある。	5
(2) 禁忌	6
①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	7
②モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中あるいは投与中止後14日以内の患者	8
③ピモジドを投与中の患者	9
(3) 副作用	10
承認時までのうつ病・うつ状態患者およびパニック障害患者を対象とした国内臨床試験において、本薬が投与された総症例1478例中881例(59.6%)に2075件の副作用が発現した。主な副作用は、嘔気、傾眠、口内乾燥、頭痛、下痢、浮動性眩暈等であった。	11
①重大な副作用	13
a) セロトニン症候群不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定などがあらわれることがある。	14
b) 悪性症候群	16
c) 痙攣、昏睡	17
d) 肝機能障害	18
e) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)	19
f) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Lyell 症候群)	20
g) アナフィラキシー様症状	21
②その他の副作用	22
睡眠障害、錯乱状態、悪夢、易刺激性、視覚障害、味覚異常、運動障害、不随意性筋収縮、胃腸障害、食欲亢進、排尿障害、月経障害、無力症、熱感、胸部圧迫感など	23
(4) 高齢者	25
本薬は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等が起こることがある。したがって、用量等に注意して慎重に投与する必要がある。	26
(5) 妊婦、産婦、授乳婦等	28
妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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のみ投与する。また、海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本薬を含むSSRIを投与された婦人が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある ⁵⁾ 。また、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。	29
(6) 小児	33
低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。海外で実施された大うつ病性障害などの精神疾患を有する患者を対象とした本薬を含む複数の抗うつ薬の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが、抗うつ薬投与群でプラセボ群と比較して高かった ⁶⁾ 。	34
5) 参考文献	38
1) Sprouse J, Clarke T, Reynolds L, et al : Comparison of the effects of sertraline and its metabolite desmethylsertraline on block-ade of central 5-HT reuptake in vivo. Neuropsychopharmacology (Berl) 1996 ; 14 : 225-231	39
2) ファイザー株式会社社内資料 : 国内臨床試験における安全性	41
3) Obach RS, Cox LM, Tremaine LM : Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human : an in vitro study. Drug Metab Dispos 2005 ; 33 : 262-270	42
4) ファイザー株式会社社内資料 : ヒトにおける代謝および排泄	44
5) Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, et al : The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. J Clin Psychiatry 2003 ; 64 : 73-80	45
6) U. S. FDA : Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults ;	47
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Informationby-DrugClass/UCM096273 ; 2007/5/2	48
	49
	50
	51

デュロキセチン塩酸塩 duloxetine hydrochloride

(別名:塩酸デュロキセチン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

中枢神経系および自律神経系の神経終末におけるノルアドレナリンとセロトニンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙における両伝達物質の量を増加させる。この結果、脳幹と脊髄レベルにおけるノルアドレナリン系とセロトニン系の両下行性の痛みの抑制系を賦活させる。

(2) 薬効

① 抗うつ作用

② うつ病に伴う身体障害性痛

③ 慢性痛に対する鎮痛および鎮痛補助作用

④ 腹圧性尿失禁に対する症状改善

(3) 薬物動態^{1,2)}

本薬は腸溶性の経口剤として提供されるため、吸収の開始は遅れるが、内服後6時間で最高血中濃度に達する。代謝は肝におけるCYP2D6およびCYP1A2でなされ、主として尿中に排泄される。本薬は同時にCYP2D6に対する中等度の阻害作用も有する。強力なCYP1A2の阻害薬であるパロキセチンとともに本薬を投与すると、本薬の血中濃度曲線下面積は6倍に達する。一方、本薬を投与中にCYP2D6で代謝される薬物(三環系抗うつ薬、クラスICの抗不整脈薬、β遮断薬、コデイン、トラマドールなど)を投与すると、これらの薬物のクリアランスを低下させ、血中濃度を上昇させるという理論的な可能性がある。しかし、それらの臨床的意義に関しては、検討されていない組み合わせが大多数なのが現状である。

軽度のドパミン再取り込み阻害作用を有するが、ムスカリン性アセチルコリン受容体、α1アドレナリン受容体、オピオイド受容体およびセロトニン(5-HT1A、5-HT1b、5-HT1D、5-HT2A、5-HT2C)受容体に親和性はない。ナトリウムチャネルの遮断作用もない。蛋白結合率は高いので、低蛋白血症では作用が増強する可能性がある。代謝産物の生物学的活性は、臨床上的の問題とならない。

抗うつ薬として用いられるSNRIの比較(文献1から一部改変)

	ミルナシプラン	デュロキセチン
NA/5HTの再取り込み阻害作用	NA ≥ 5HT	NA ≥ 5HT
半減期(時間)	8	12.5
投与量(1日あたり)	50 ~ 100 mgを2回	40 ~ 60 mg
代謝	抱合	CYP1A2, CYP2D6
活性代謝産物	なし	なし
薬物相互作用	なし	CYP2D6によって代謝される薬物を阻害
肝障害患者に必要な変更	投与量の変更は不要	使用を避ける
腎障害患者に必要な変更	投与量を減少	中等症では投与量を減少、末期状態では使用を避ける

NA: ノルアドレナリン、5HT: セロトニン、CYP: チトクローム

2) 適応

欧米での報告によれば、うつ病性障害に伴う疼痛性身体障害をはじめ、線維筋痛症や糖尿病性末梢神経障害による痛み、さらには腹圧性尿失禁にも有効性が示されている。しかし、糖尿病患者に投与しても、末梢神経障害痛の発症を予防する効果はないようである。また、その他の神経障害痛に対しては、現時点では有用性を示唆した臨床報告はない。今後、本邦においても、ペインクリニック領域での利用が予想されるので、有痛疾患を対象としたランダム化比較試験の結果を中心に紹介する。

(1) うつ病、うつ状態

(2) 糖尿病性末梢神経障害痛

(3) 線維筋痛症

(4) 慢性腰痛症

(5) 変形性関節症

3) 用法

有痛疾患における有用性が実証された報告の概要と、使用方法に関して得られた知見は次の通りである。	1
(1) うつ病・うつ状態	2
成人においては1日40～60mgが推奨されている。	3
(2) 糖尿病性末梢神経障害痛	4
3件の大規模ランダム化比較試験 ⁴⁻⁶⁾ を総括した系統的レビュー ¹⁾ (n=1,139)が報告されている。いずれの研究も大うつ病性障害を合併する患者を除外し、タイプ1とタイプ2の両者の糖尿病患者を対象としている。12週間にわたって1日あたりの投与量を固定し、1日60mgの単回投与群ないしは1日120mgを2回に分割投与した群と、プラセボ群を設定するというプロトコルも3編に共通していた。その結果はいずれの研究においても、実薬群では投薬開始1週間後から有意な鎮痛効果が得られている。1編の研究では1日20mgの治療群も設定されていたが、鎮痛効果はなかった ⁴⁾ 。	5 6 7 8 9
(3) 線維筋痛症	10
本薬の線維筋痛症に対する効果と安全性を検討した3編の多施設共同二重盲検ランダム化比較試験が同一グループから報告されている。最初の報告 ⁷⁾ では、大うつ病性障害の患者を含む207例に対して12週間にわたり1日120mgを2回に分2割投与した群とプラセボ群が比較された。その結果、うつ病の併存の有無を問わず、女性患者で痛みや随伴症状は有意に改善した。男性患者では有用性はなかった。この研究では対象患者の約90%を女性が占めていたことから、この結果が男性のサンプル数の少なさに起因したことは否定できなかった。次の研究 ⁸⁾ では対象を354例の女性に限定したうえで、1日60mgの単回投与群が設けられた。この結果、投与量を減少させても有用性が認められ、うつ病の有無に関わらず効果があったのは前回の研究と同様であった。最新の研究 ⁹⁾ では520例の男女を対象として半年間の投与を行っている。これまでの治療群に加えて、3カ月間1日20mgの投与を継続した後に、患者には告知することなく後半の3カ月間は1日量60mgに増量した群が設定された。この結果、1日20mgの投与量における有用性は実証されなかった。実薬群では半年間の投与後であってもうつ病の有無や性別、年齢、人種を問わず有用であったと結論されている。	11 12 13 14 15 16 17 18 19
(4) 慢性腰痛症、変形性関節症と伴う疼痛	20
通常、成人には1日1回朝食後60mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。	21 22 23
4) 注意点	24
(1) 基本的注意点	25
①自殺念慮行動に対する嚴重な注意が必要である。これは本薬に特有なものではなく、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)や本薬のようなSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)を含めた抗うつ薬全般において、次のa)が添付文書に記載されている(例えば、ミルナシプラン)。18～24歳の若年者では、抗うつ薬の投与開始からおおむね1～2カ月の間は自殺のリスクが高まるという警告 ¹⁰⁾ を、米国FDAが2007年に通達したことを踏まえて、この注意点が記載されている。このリスクの増加は年長者においては証明されておらず、65歳以上の高齢者ではむしろ自殺の発生率が減少するというデータが得られている。	26 27 28 29 30
a) 抗うつ薬の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本薬の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。	31 32
②眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。	33 34
③チトクロームを介した薬物相互作用の発生の可能性を考慮する必要がある。	35
(2) 禁忌	36
①本薬に対し過敏症の既往のある患者	37
②モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者	38
③相対的な禁忌として、尿閉、授乳中の女性、肝不全、末期の腎疾患、コントロールできていない狭角緑内障、アルコールの多飲者などが挙げられる。	39 40
(3) 副作用	41
①一般的な副作用	42
嘔気が最も高頻度に見られる副作用である。ついで、不眠、口腔内の乾燥、便秘、眠気、下痢、疲労感、発汗、食欲低下などがある。嘔気の発現頻度を減少させるためには、1日量30mgから開始、1週間後に1日量60mgに増量することが、オープンラベルの比較研究の結果から推奨されている ¹¹⁾ 。	43 44 45
②特殊な副作用	46
悪性症候群やセロトニン症候群など、向精神薬に特異的な副作用がある。	47
a) 悪性症候群	48
持続的な高熱、筋硬直、精神症状の変化、自律神経症状などを主症状とし、クレアチンキナーゼの異常高値を示す。抗精神病薬使用患者の約0.2%に発症するといわれる。投薬開始から発症までの期間は1週間前後であることが多く、1カ月以上を経過してからの発症はまれである。一般には投薬中止により平均して7～10日で軽快するが、横紋筋融解症などを併発すると重症化する	49 50 51

るので早期発見が重要である。	1
b) セロトニン症候群	2
脳内のセロトニン機能の異常亢進によって、次のような症状を呈する症候群である。	3
1. 精神症状(失見当識、錯乱、焦燥感、躁状態など)	4
2. 神経・筋の症状(腱反射亢進、筋硬直、振戦など)	5
3. 自律神経症状(発熱、下痢、発汗、頻脈など)	6
セロトニン作動薬の投与によって発症するが、単独投与より他の薬剤との併用で発症したとする報告が多い。	7
モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIなどの抗うつ薬で発症例が多い。片頭痛の治療に用いられるトリプタン系薬物でも、併用によりセロトニン作用が増強することがある。	8
(4) 高齢者	10
全般性不安障害を有する高齢者における、デュロキセチンの有効性と忍容性を評価するために、4編のプラセボを対照とした二重盲検ランダム化比較試験から65歳以上の患者73例のデータを抽出して、メタアナリシスがなされている ¹²⁾ 。本薬を9～10週間、1日60～120mgで投与した場合、嘔気や眩暈などのために22%の患者では投薬が中止されているものの、不安は有意に改善した。年齢を理由に投与量を減少させる必要性は少ないと考えられる。	11
(5) 妊婦 ¹³⁾	15
臨床研究の結果は報告されていない。妊娠ラットおよび妊娠ウサギに対して高用量のデュロキセチンを投与した研究では、催奇形性は証明されていない。しかし、動物実験における生下時体重や出生したイヌの生存率に関しては、有害な影響を認めている。	16
(6) 小児	18
①小児における使用経験の報告は乏しいが、痛みと解離性症状を伴う抑うつ症状を呈した10歳女性の症例に対して、本薬が奏効した報告がある ¹⁴⁾ 。	19
②海外で実施された大うつ病性障害などの精神疾患を有する患者を対象とした本薬を含む複数の抗うつ薬の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ薬投与群でプラセボ群と比較して高かった。	20
③海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。	21
5) 参考文献	26
1) Smith T, Nicholson RA : Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Vasc Health Risk Manag 2007 ; 3 : 833-843	27
2) Spina E, Santoro V, D'Arrigo C : Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants : an update. Clin Ther 2008 ; 30 : 1206-1227	28
3) Leo RJ, Brooks VL : Clinical potential of milnacipran, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, in pain. Curr Opin Investig Drugs 2006 ; 7 : 637-642	29
4) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al : Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005 ; 116 : 109-118	30
5) Raskin J, Pritchett YL, Wang F : A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005 ; 6 : 346-356	31
6) Wernicke, JF, Pritchett YL, D'Souza, DN, et al : A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006 ; 67 : 1411-1420	32
7) Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ : A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 2974-2984	33
8) Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005 ; 119 : 5-15	34
9) Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al : Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder : Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008 ; 136 : 432-444	35
10) FDA news : Proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications. http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html	36
11) Dunner DL, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, et al : Clinical consequence of initial duloxetine dosing strategies : comparison of 30 and 60mg QD starting doses. Curr Ther Res 2005 ; 66 : 522-540	37
12) Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, et al : Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder : a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Hum Psychopharmacol 2008 ; 23 : 519-526	38
13) Way CM : Safety of newer antidepressants in pregnancy. Pharmacotherapy 2007 ; 27 : 546-552	39

- 14) Desarkar P, Das A, Sinha VK : Duloxetine and childhood depression with pain and dissociative symptoms. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006 ; 15 : 496-499

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

ノルトリプチリン塩酸塩 nortriptyline hydrochloride

(別名:塩酸ノルトリプチリン)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
①ノルアドレナリンの再取り込みをセロトニンに比べ選択的に阻害し、シナプス間隙のノルアドレナリン量を増加させることにより、抗うつ作用や鎮痛作用を示すとされる ^{1,2)} 。その他、ナトリウムチャンネルブロック作用など多種の作用機序が考えられている ^{1,3)} 。	3
②鎮痛作用は、うつ病とは異なる作用機序によると考えられ、うつ症状のない場合でも投与に問題はない ⁴⁾ 。	4
(2) 薬効	6
抗うつ作用、鎮痛作用	7
(3)薬物動態	8
健康成人に1回1mg/kg経口投与時のTmaxは4.8時間、Cmaxは18.3ng/mL。おもに肝臓で代謝され、尿中に排泄される。	9
2) 適応	11
(1) うつ病、うつ状態(内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ状態、神経症性うつ状態、脳器質性精神障害のうつ状態)	12
(2) 神経障害性疼痛(特に帯状疱疹後神経痛と糖尿病性神経痛、急性期帯状疱疹痛) ⁵⁾	13
①ノルトリプチリンなど二級アミンの三環系抗うつ薬は、三級アミンのアミトリプチリンに比べ、副作用が少なく、効果が同等であると考えられている。	14
②IASP(国際疼痛学会)ではアミトリプチリンよりも先にノルトリプチリン投与を推奨している ⁶⁾ 。	16
③現在、痛みに対する保険適応はなく、効能効果を厚生労働省専門作業班で検討中である。	17
④帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛には、ガバベンチンと併用したほうが効果的であるという報告がある ⁷⁾ 。	18
3) 用法	20
少量から開始する。初回1回10～25mgを1日3回またはその1日量を2回に分服する。その後、副作用に注意しながら、痛みが軽減するまで増量する。最大1日150mg以内を2～3回に分服する。1日1回の内服でよいとする報告もある ⁸⁾ 。なお、40歳以上の患者に開始するときには心電図検査を考慮する ⁹⁾ 。	21
4) 注意点	25
(1) 基本的注意点	26
①眠気、注意力、集中力、反射運動能力低下が起こることがあるので、運転、危険を伴う機械操作には従事させない。	27
②自殺企図に注意する。自殺目的の過量服用を避ける必要があるときは1回の処方量を最小限にとどめる。	28
③投与量の急激な減少および中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害などの離脱症状があらわれることがあるので、中止する際は漸減する。	29
④クラスIc抗不整脈薬や、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)との併用 ⁸⁾ によりCYP2D6阻害作用 ⁹⁾ が生じ、本剤の代謝が抑制され、血中濃度が上昇することがある。	31
⑤トラマドールとの併用には注意する ⁹⁾ 。	33
⑥癲癇、心不全、刺激伝導障害患者 ⁹⁾ には注意する(癲癇患者では痙攣を起こすことがあり、心不全、刺激伝導障害患者では循環器系に影響を及ぼすことがある)。	34
⑦三環系抗うつ薬投与量がアミトリプチリン換算で1日100mgを超えると、特に高齢者や心疾患の既往のある患者では心臓突然死の危険性が増えるという報告がある ¹⁰⁾ アミトリプチリン100mgはノルトリプチリン62.5mgに相当)。	37
⑧薬物動態は遺伝子多型による個人差が大きいことに注意する ⁸⁾ 。	38
⑨24歳以下の患者では自殺企図リスクがプラセボに比べて高い。	39
⑩50歳以上の患者では、SSRIおよび三環系抗うつ薬を含む抗うつ剤を投与されたときの骨折リスクが高いことが報告されている。	40
(2) 禁忌	41
閉塞隅角緑内障の患者	42
②三環系抗うつ剤に過敏症のある患者	43
③心筋梗塞の回復初期の患者	44
④尿閉をきたしている患者	45
⑤モノアミン酸化酵素阻害薬投与中の患者	46
(3) 副作用	47

口渇、眠気、便秘、癲癇発作、無顆粒球症、麻痺性イレウス、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、心室性頻拍（Torsades de pointes 含む）、QT延長、体重増加、性機能障害¹⁾。

(4) 高齢者

起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼圧亢進、意識障害⁸⁾などがあられやすいので、少量から投与し、慎重に観察する。オピオイド内服中は特に注意する。

(5) 妊産婦・授乳婦

治療上の有益性が危険性を上回るときのみに投与する。投与中は授乳を中止する。

(6) 小児

安全性は確立していない。

5) 参考文献

- 1) Thakur R, Philip AG : Chronic pain perspectives: Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach. J Fam Pract 2012 ; 61 : S9-15
- 2) Maizels M, McCarberg B : Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Am Fam Physician 2005 ; 71 : 483-490
- 3) 平田和彦, 比嘉和夫, 廣田一紀, ほか : 三環系抗うつ薬の臨床. 日臨麻会誌 2013 ; 33 : 51-55
- 4) 野寺裕之 : 標準的神経治療 : 慢性疼痛 内科的治療. 神経治療 2010 ; 27 : 605-610
- 5) Cohen JI : Herpes zoster. N Engl J Med 2013 ; 369 : 1766-1767
- 6) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al : Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007 ; 132 : 237-251
- 7) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al : Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet 2009 ; 374 : 1252-1261
- 8) Fallon MT : Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth 2013 ; 111 : 105-111
- 9) Spina E, Santoro V, D'Arrigo C : Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. Clin Ther 2008 ; 30 : 1206-1227
- 10) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al : Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. Clin Pharmacol Ther 2004 ; 75 : 234-241

パロキセチン塩酸塩水和物 paroxetine hydrochloride hydrate

(別名:塩酸パロキセチン)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁾	2
パロキセチンは、選択的なセロトニン(5-HT)再取り込みを阻害することで神経間隙内の5-HT濃度を上昇させるとともに、反復経口投与によって5-HT _{2C} 受容体のdown-regulationを誘発することにより、抗うつ作用および抗不安作用を示すと考えられている。他の選択的セロトニン再取り込み阻害薬と比較しても選択性が優れており、効果も強い。	3
(2) 薬効	6
①うつ病・うつ状態 ^{2,3)}	7
二重盲検比較試験および一般臨床試験において、うつ病・うつ状態に対して、1回10～40mg、1日1回投与の有効率は50.4%(229/454)であった。なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験での有効率は55.1%(27/49)であった。	8
②パニック障害 ^{4,5)}	10
二重盲検比較試験および一般臨床試験において、パニック障害に対して、1回10～30mg、1日1回投与の有効率は60.2%(106/176)であった。なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において本薬の有用性が確認された。	11
③強迫性障害 ⁶⁾	13
プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、強迫性障害に対して、1回20～50mg、1日1回投与の有効率は50.0%(47/94)であった。	14
(3) 薬物動態 ^{7,8)}	16
①健康成人に単回経口投与した際の最高血漿濃度到達時間は20mgで5.05±1.22時間、40mgで4.58±0.96時間、また、血漿中半減期は20mgで14.35±10.99時間、40mgで14.98±11.51時間である。1日1回の反復投与において血漿中濃度は7日目に定常状態に達し、定常状態での最高血漿濃度は単回投与時の約5倍に達する。	17
②本薬はおもに肝臓のCYP2D6により脱メチル化を受けて薬理活性を持たない代謝物に変換された後、尿中および糞便に排泄される。健康成人が30mgを単回経口投与した後、168時間以内に投与量の約64%が尿中に約35%が糞中にほとんど代謝物として排泄された。	18
2) 適応	23
(1) うつ病・うつ状態	24
(2) パニック障害	25
(3) 強迫性障害	26
(4) 社会不安障害	27
(5) 外傷後ストレス障害	28
3) 用法	30
(1) うつ病・うつ状態	31
通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し原則として1週ごとに1日量10mgずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。	32
(2) パニック障害	34
通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに1日量10mgずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。	35
(3) 強迫性障害	37
通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに1日量10mgずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。	38
(4) 社会不安障害	40
通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを越えない範囲で適宜増減する。	41
(5) 外傷後ストレス障害	43
通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを越えない範囲で適宜増減する。	44
(6) 慢性痛 ^{9,10)}	46
現時点での保険診療では適応外である。難治痛に対する効果を報告した報告も散見するが、三環系抗うつ薬やノルアドレナリン再取り込	47

み阻害薬と比較しても、現時点でのその効果はまだ明らかでなく、議論のあるところである。使用する場合には効果発現よりも副作用の発生に注意して、少量から投与すべきである。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①本薬の投与量は、予測される効果を十分に考慮し、必要最小限となるよう患者ごとに慎重に観察しながら調節する。
- ②うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺を企図することがあるので、投与開始早期ならびに投与量を変更する際には、患者の状態および病態の変化を注意深く観察する。
- ③中止する場合には突然の中止を避け、患者の状態をみながら徐々に減量する。

④薬物相互作用

a) モノアミン酸化酵素阻害薬

併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡などの症状があらわれることがある。セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まるためと考えられる。

b) チオリダジン

現在、販売中止である。

c) ピモジド

代謝に肝薬物代謝酵素CYP2D6が関与している、パロキセチンの代謝酵素はCYP2D6であるため薬物の代謝が阻害され、ピモジドの血中濃度が増加し、QT延長・心室性不整脈などの重篤な不整脈をきたす可能性がある。

d) チザニジン塩酸塩

本薬はCYP2D6に対する阻害作用を持つため血中濃度が増加する。

e) ホスアンプレナビルとリトナビル

機序は不明ながら本薬の作用が減弱する可能性がある。

f) 抗癲癇薬、抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、フェノチアジン系薬物、β遮断薬、タモキシフェン、キニジン、シメチジン本薬がこれ

らの薬物の代謝を阻害するためと考えられる。

g) L-トリプトファンを含有する製剤

L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まる可能性がある。

h) セロトニン作用薬

ともに直接的あるいは間接的なセロトニン作用を有する。

i) 出血傾向が増強する薬物

出血傾向が増大する可能性がある。

(2) 禁忌

- ①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②MAO阻害薬を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者
- ③チオリダジンを投与中の患者
- ④ピモジドを投与中の患者

(3) 警告

海外で実施された7～18歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本薬を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。

(4) 副作用

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者および強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、867例中516例(59.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。そのおもなものは嘔気、傾眠、口渴、眩暈、便秘、頭痛、食欲不振であった。

①重大な副作用

a) セロトニン症候群

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定などがあらわれることがある。

b) 悪性症候群

c) 錯乱、幻覚、痙攣、昏睡

d) 肝機能障害

e) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

②その他の副作用

睡眠障害、錯乱状態、悪夢、易刺激性、視覚障害、味覚異常、運動障害、不随意性筋収縮、胃腸障害、食欲亢進、排尿障害、月経障害、無力症、熱感、胸部圧迫感など

- (5) 高齢者 1
 高齢者では血中濃度が上昇することがあるため、十分に注意しながら投与することが必要である。 2
- (6) 妊婦、産婦、授乳婦等 3
 ①本薬を投与された婦人が出産した新生児では先天異常(特に心室または心房中隔欠損等)のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人では、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本薬の投与を開始する。 4
 ②母乳中へ移行することが報告されており、授乳婦への投与は注意を要する。 6
- (7) 小児 7
 ①低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。 8
 ②海外で実施した7~18歳のうつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本薬を18歳未満のうつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。また、敵意(攻撃性、敵対的行為、怒りなど)は主に強迫性障害または12歳未満の患者で観察された。 9
 10
 11
 12

5) 参考文献 13

1) Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM : Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology* 1987 ; 93 : 193-200 14
 15

2) 三浦貞則, 山下 格, 浅井昌弘, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬塩酸パロキセチンのうつ病およびうつ状態に対する臨床評価-塩酸イミプラミンを対照とした用量設定試験. *薬理と治療* 2000 ; 28 : 137-160 16
 17

3) 三浦貞則, 山下 格, 小林亮三, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬塩酸パロキセチンのうつ病およびうつ状態に対する前期第Ⅱ相試験. *薬理と治療* 2000 ; 28 : 119-135 18
 19

4) 筒井末春, 小山 司, 村中一史, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬塩酸パロキセチンのパニック障害に対する前期第Ⅱ相試験. *薬理と治療* 2000 ; 28 : 253-269 20
 21

5) 筒井末春, 小山 司, 奥瀬 哲, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬塩酸パロキセチンのパニック障害に対する臨床評価-後期第Ⅱ相二重盲検群間比較試験. *薬理と治療* 2000 ; 28 : 271-294 22
 23

6) 上島国利, 村崎光邦, 浅井昌弘, 他 : 塩酸パロキセチン水和物 (パキシル®) の強迫性障害に対する臨床評価-プラセボを対照とした二重盲検比較試験-. *薬理と治療* 2004 ; 28 : 577-591 24
 25

7) 入江 廣, 藤田雅巳, 井之川芳之, 他 : 塩酸パロキセチンの第Ⅲ相臨床試験 (第 3 報) - 健康成人男子に塩酸パロキセチン 10, 20 および 40mg を単回経口投与した時の薬物動態に関する検討. *薬理と治療* 2000 ; 28 : 47-68 26
 27

8) 村崎光邦, 高橋明比古, 井之川芳之, 他 : 塩酸パロキセチンの第Ⅰ相臨床試験 (第 2 報) - 健康成人男子に塩酸パロキセチン20mgを単回および 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の薬物動態に関する検討. *薬理と治療* 2000 ; 28 : 37-46 28
 29

9) Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, et al : A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain* 1998 ; 76 : 287-296 30
 31

10) Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, et al : Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 1999 ; 83 : 137-145 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51

フルボキサミンマレイン酸塩 fluvoxamine maleate

(別名：マレイン酸フルボキサミン)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁾	2
脳内セロトニン神経に存在するセロトニン再取り込み機構を選択的に阻害し、脳内のシナプス間隙におけるセロトニン濃度を高めてセロトニン神経伝達を亢進するものと考えられている。	3 4
(2) 薬効	5
①うつ病・うつ状態 ^{2,3)}	6
二重盲検比較試験および一般臨床試験を総合した場合の中等度以上の改善率は 61.7%(282/457例)であった。	7
②強迫性障害 ^{4,5)}	8
二重盲検比較試験および一般臨床試験を総合した場合の中等度以上の改善率は50.0%(37/74例)であった。	9
③社会不安障害 ⁶⁾	10
二重盲検比較試験の結果、Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版(LSAS-J)総スコアの治療後のスコアは、フルボキサミン群ではプラセボ群に比較し有意に減少した。	11 12
④慢性痛	13
現時点での保険診療では適応外である。難治痛に対する効果を報告した報告も散見する ^{7,8)} が、三環系抗うつ薬やノルアドレナリン再取り込み阻害薬と比較しても、現時点でのその効果はまだ明らかでなく議論のあるところである。使用する場合には効果発現よりも副作用の発生に注意して、少量から投与すべきである。	14 15 16
(3) 薬物動態 ⁹⁾	17
①経口で単回投与した場合、血清濃度は4～5時間で最高に達し、半減期は約9～14時間である。このため1日2回投与が推奨されている。	18
1日1回で反復投与した場合、投与3日ではほぼ定常状態に達する。	19
②高齢者(65～93歳)での反復投与では成人に比べて血中濃度が3倍となる報告があり、投与量を減量する必要がある。	20
③代謝は肝臓で代謝酵素CYP2D6にて、酸化的に脱メチル化されて薬理活性を持たない代謝物となり、投与後約70時間までにその約94%が尿中に排泄される。	21 22 23
2) 適応	24
(1) うつ病・うつ状態	25
(2) 強迫性障害	26
(3) 社会不安障害	27
3) 用法	28 29
通常、成人には1日50mgを初期用量とし、1日150mgまで増量し、1日2回分割して経口投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。	30 31 32
4) 注意点	33
(1) 基本的注意点	34
①本薬の投与量は、予測される効果を十分に考慮し、必要最小限となるよう患者ごとに慎重に観察しながら調節する。	35
②うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺を企図することがあるので、投与開始早期ならびに投与量を変更する際には、患者の状態および病態の変化を注意深く観察する。	36 37
③退薬症状(頭痛、嘔気、眩暈、不安感、不眠、集中力低下など)が出現する可能性があるため、中止する場合には突然の中止を避け、患者の状態をみながら徐々に減量する。	38 39
④薬物相互作用	40
a) モノアミン酸化酵素阻害薬	41
発現機序は不明だが、モノアミン酸化酵素阻害薬を同時投与すると両薬物の作用が増強されることがある。	42
b) チオリダジン	43
現在、販売中止である。	44
c) ピモジド	45
代謝に肝薬物代謝酵素CYP2D6が関与している。フルボキサミンの代謝酵素はCYP2D6であるため薬物の代謝が阻害され、ピモジドの血中濃度が増加し、QT延長・心室性不整脈などの重篤な不整脈をきたす可能性がある。	46 47

d) チザニジン塩酸塩	1
本薬はCYP2D6に対する阻害作用を持つため血中濃度が増加する。	2
e) 炭酸リチウム	3
機序は不明ながら相互に作用を増強させることがある。	4
f) 抗癲癇薬、三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬物、オランザピン、メキシチレン塩酸塩、β遮断薬、キサンチン系気管支拡張薬、シクロスポリン、クマリン系抗血液凝固薬	5
本薬がこれらの薬物の代謝を阻害するためと考えられる。	7
g) L-トリプトファンを含有する製剤	8
L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まる可能性がある。	9
h) セロトニン作用薬	10
ともに直接的あるいは間接的なセロトニン作用を有する。	11
i) 出血傾向が増強する薬物	12
出血傾向が増大する可能性がある。	13
⑤高血圧のある患者では高血圧クリーゼがあらわれることがあるので注意を要する。	14
(2) 禁忌	15
①本薬に対して過敏症の既往のある患者	16
②モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中あるいは投与中止後14日以内の患者	17
③チオリダジン(現在、販売中止)またはピモジドを投与中の患者	18
④チザニジン塩酸塩投与中の患者	19
(3) 原則併用禁忌	20
シサプリド(現在、販売中止)	21
(4) 副作用	22
安全性評価対象例712例中306例(43.0%)、690件の副作用が認められた。おもなものは嘔気・嘔吐、口渇、便秘等の消化管障害、眠気、眩暈等の精神神経系障害、倦怠感等の一般的全身障害、ALT上昇、AST上昇などの臨床検査値異常であった。	23
(5) 高齢者	25
本薬は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等が起こることがある。したがって、用量等に注意して慎重に投与する必要がある。	26
(6) 妊婦、産婦、授乳婦等	28
①本薬を投与された妊婦が出産した新生児において呼吸困難、振戦、筋緊張異常、痙攣などの症状が発現するとの報告があるので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人では、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本薬の投与を開始する。	29
②母乳中へ移行することが報告されており、授乳婦への投与は注意を要する。	31
(7) 小児	32
①低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。	33
②海外で実施された大うつ病性障害などの精神疾患を有する患者を対象とした本薬を含む複数の抗うつ薬の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ薬投与群でプラセボ群と比較して高かった。	34
③類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。	35
	36
	37
	38
	39
5) 参考文献	40
1) Claassen V : Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. Br J Clin Pharmacol 1983 ; 15(Suppl 3) : 349S-355S	41
	42
2) 村崎光邦, 森 温理, 三浦貞則, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) のうつ病およびうつ状態に対する臨床後期第Ⅱ相試験—塩酸イミプラミンを対照とした用量範囲の検討—. 臨床医薬 1998 ; 14 : 919-949	43
	44
3) 村崎光邦, 森 温理, 三浦貞則, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) のうつ病, うつ状態に対する臨床評価—塩酸アミトリプチリンとの二重盲検比較試験—. 臨床医薬 1998 ; 14 : 951-980	45
	46
4) 中嶋照夫, 工藤義雄, 斎藤正己, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 Fluvoxamine maleate (SME3110) の強迫性障害に対する前期臨床第Ⅱ相試験. 臨床医薬 1998 ; 14 : 567-588	47
	48
5) 中嶋照夫, 工藤義雄, 山下 格, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 Fluvoxamine maleate (SME3110) の強迫性障害に対する後期臨床第Ⅱ相試験—プラセボ対照二重盲検試験による用量ならびに有効性の検証—. 臨床医薬 1998 ; 14 : 589-616	49
	50
6) 社内資料 : マレイン酸フルボキサミンの社会不安障害を対象とした国内臨床試験のまとめ	51
7) Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, et al : A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain.	

Pain 1998 ; 76 : 287-296	1
8) Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, et al : Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. Pain 1999 ; 83 : 137-145	2 3
9) 石郷岡純, 若田部博文, 島田栄子, 他 : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) の 第 I 相試験. 臨床評価 1993 ; 21 : 441-490	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

ミルナシبران塩酸塩 milnacipran hydrochloride

(別名:塩酸ミルナシبران)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

中枢神経系および自律神経系の神経終末におけるノルアドレナリンとセロトニンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙における両伝達物質の量を増加させる。この結果、脳幹と脊髄レベルにおけるノルアドレナリン系とセロトニン系の両下行性の痛みの抑制系を賦活させると考えられている。

(2) 薬効

①抗うつ作用

②慢性痛に対する鎮痛および鎮痛補助作用

(3) 薬物動態^{1,2)}

肝におけるグルクロン酸抱合の後に尿中に排泄される。このため、血中濃度は腎クリアランスによる影響が大きく、肝障害患者でも減量を考慮する必要性は少ない。また、代謝産物にも生物学的活性はない。蛋白結合率が低いために、低アルブミン血症であっても作用が増強する可能性は低く、生物学的利用率も高い。大多数の抗うつ薬では肝のチトクローム(CYP)による代謝を受けるが、本薬はCYPを介した薬物相互作用がないので他剤との併用療法が行いやすい。他のモノアミン受容体との親和性がきわめて低いことも、抗うつ薬としてはユニークな特徴である。これらの受容体が活性化された場合、例えば、ムスカリン性アセチルコリン受容体では、便秘、尿閉、口渇、認知機能への影響など。α1アドレナリン受容体では起立性低血圧や不整脈。ヒスタミン受容体では眠気などの副作用が生じる懸念があるが、本薬ではこうした副作用は少ない。Naチャンネル遮断作用を欠くことも、三環系抗うつ薬との相違点である。

代表的な抗うつ薬の薬物動態学的プロファイル(文献3より引用・改変)

一般名	生物学的利用率 (%)	蛋白結合率 (%)	半減期 (hr)	代謝過程	活性代謝産物
アミトリプチリン	25 ~ 50	90 ~ 95	15 ~ 31	CYP2C19 CYP3A4	あり
イミプラミン	22 ~ 77	60 ~ 96	16 ~ 21	CYP2C19 CYP3A4	あり
フルボキサミン	> 53	77	15	CYP1A2	あり
パロキセチン	50	95		CYP2D6	なし
パロキセチン	85	13	8 ~ 10	抱合	なし

2) 適応

本邦で認可されている適応症はうつ病・うつ状態のみであるが、各種の慢性痛疾患に対する応用が試みられている。

(1) うつ病・うつ状態

(2) 線維筋痛症

(3) 外傷性頸部症候群

(4) 慢性腰痛

(5) その他の慢性痛疾患

3) 用法

痛みの治療に用いる場合の確立された用量・用法はない。有用性を報告した文献における用法を、その概要とともに以下に示した。

(1) うつ病・うつ状態

本邦の添付文書に基づく用法は次の通り。通常、成人には1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日25mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。

(2) 線維筋痛症

線維筋痛症の診断基準を満たした18~70歳の患者125名を対象として、本薬の鎮痛効果および随伴症状の改善効果が、米国における多施設共同ランダム化二重盲検試験で確かめられている³⁾。この研究では、4週間かけて1週ごとに1日あたりの投与量を、25、50、100、200mgと漸増させ、200mgの投与量を8週間維持した後に治療成績が評価されている。1日あたりの投与量を1回で投与した群と、2回に分けて投与した群、さらにはプラセボを用いた対照群の3群を設定したデザインが採用されている。このプロトコルを完遂できた患者は全体の72%であったが、副作用などにより脱落した患者の占める割合は3群間に差がなかった。治療成績は2回分割投与群が1回投与群より

も優れていた。

(3) 外傷性頸部症候群

交通事故による頸部愁訴を有する15～79歳の患者47名に対して、ミルナシبران投与群と非投与群の2群を設定した準ランダム化比較試験が本邦で行われている⁴⁾。投与群においては1日15mgから開始し、改善が認められない場合は1週ごとに15mgずつ増量し、最大45mgまで漸増させている。両群間における痛みの改善程度に有意差はなかったが、投与群では治療期間の有意な短縮を得ている。

(4) 慢性腰痛

慢性腰痛を主訴として加療中の65歳以上の高齢者51名を対象に、ミルナシبران(1日15mg)ないしは牛車腎気丸(1日7.5g)を追加処方した2群のほか、これまでの治療のみを継続する対照群を加えた3群を比較した非ランダム化オープン試験が行われている⁵⁾。痛みに関連する質問票を用いた評価の結果、前2群では対照群に比して有意な改善が見られ、その改善度においてミルナシبران群は牛車腎気丸群よりも高い傾向にあった。

(5) その他の慢性痛

帯状疱疹後神経痛⁶⁾、幻肢痛⁸⁾、舌痛症⁹⁾、緊張性頭痛¹⁰⁾などを含む各種慢性痛に対して、本薬を鎮痛目的で主剤あるいは鎮痛補助剤として利用することで、良好な結果を得たとする報告が散見されている。いずれも対照群を設けた比較研究ではなく、多くは少数例の報告にとどまっている。1日あたりの投与量は15～150mgと様々であり、高用量を投与した報告では症状の緩和と副作用を勘案しながら漸増して用いられている。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①抗うつ薬の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本薬の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。

②本薬の有効性は、四環系抗うつ薬(ミアンセリン)と同等と判断されているものの、三環系抗うつ薬(イミプラミン)との非劣性は検証されていないため、投与に際しては、リスクとベネフィットを勘案すること。

③眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。

④投与を中止する際には、他の抗うつ薬と同様に離脱症候群を発症する可能性があるので漸減してから中止すること。

⑤高血圧のある患者では高血圧クリーゼがあらわれることがあるので注意を要する。

上記の①の内容は本薬に特有なものではなく、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)や本薬のようなSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)を含めた抗うつ薬全般において、添付文書に記載されている。18～24歳の若年者では、抗うつ薬の投与開始からおおむね1～2カ月の間は自殺のリスクが高まるという警告¹¹⁾を、米国FDAが2007年に通達したことを踏まえて、①の注意点が記載されている。このリスクの増加は年長者においては証明されておらず、65歳以上の高齢者ではむしろ自殺の発生率が減少するというデータが得られている。

(2) 禁忌

①本薬の成分に対し過敏症の既往のある患者

②モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者

他の抗うつ薬において、モノアミン酸化酵素阻害薬との併用によりセロトニン症候群(後述)をきたした報告があるため、ミルナシبرانにおいても併用が禁忌とされている。本邦では、パーキンソン病治療薬としてのセレギリンが唯一認可されているモノアミン酸化酵素阻害薬である。

③尿閉(前立腺疾患など)のある患者

ノルアドレナリンの再取り込み阻害により、症状が悪化する可能性がある。

(3) 副作用

①一般的な副作用

口渇、嘔気・嘔吐、便秘、眠気、排尿障害など。

②悪性症候群

持続的な高熱、筋硬直、精神症状の変化、自律神経症状などを主症状とし、クレアチンキナーゼの異常高値を示す。

抗精神病薬使用患者の約0.2%に発症するといわれる。投薬開始から発症までの期間は1週間前後であることが多く、1か月以上を経過してからの発症はまれである。一般には投薬中止により平均して7～10日で軽快するが、横紋筋融解症などを併発すると重症化するので早期発見が重要である。

③セロトニン症候群

脳内のセロトニン機能の異常亢進によって、次のような症状を呈する症候群である。

a) 精神症状(失見当識、錯乱、焦燥感、躁状態など)

b) 神経・筋の症状(腱反射亢進、筋硬直、振戦など)

c) 自律神経症状(発熱、下痢、発汗、頻脈など)	1
セロトニン作動薬の投与によって発症するが、単剤投与より他の薬物との併用で発症したとする報告が多い。モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIなどの抗うつ薬で発生例が多い。片頭痛の治療に用いられるトリプタン系薬物でも、併用によりセロトニン作用が増強することがある。しかし現在のところ、ミルナシبرانによって本症候群を発症した報告はないようである。	2 3 4
④痙攣	5
⑤白血球減少症	6
⑥重篤な皮膚障害(Stevens-Johnson 症候群など)	7
⑦抗利尿ホルモン不適合分泌症候群	8
⑧肝機能障害・黄疸	9
(4) 高齢者	10
若年者と比較すると血中濃度が上昇しやすく、消失も遅延する傾向が認められるので、投与量は成人量よりも少量から開始して漸増する。併存する身体疾患のために、多剤併用を余儀なくされる機会が多いと想像されるが、薬物相互作用のリスクの低い本薬はその使用に適するといえよう。大うつ病性障害を有する219名の高齢者(平均年齢74.1歳)を対象として、本薬の効果をイミプラミンと比較した二重盲検ランダム化試験によれば、抗コリン作用に由来する副作用の発生が少なく、認知機能へ与える影響も少なかったことから、高齢者に好ましい抗うつ薬と結論されている ¹²⁾ 。抗うつ薬投与後に希にみられる抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は、おもに高齢者において報告されている。	11 12 13 14 15 16
(5) 妊婦	17
本薬を投与された妊婦における早産・流産の発生率および催奇形性や、産婦における母乳移行などに関する臨床研究はなされていない。SNRIの1つであるベンラファキシン(venlafaxine、本邦での発売予定はない)が投与された妊婦を対象とした研究結果では、明らかな催奇形性は認められなかった ¹³⁾ 。常套的な表現であるが、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきであろう。	18 19 20
(6) 小児	21
①安全性は確立しておらず、使用経験の報告をみない。	22
②海外で実施された大うつ病性障害などの精神疾患を有する患者を対象とした本薬を含む複数の抗うつ薬の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ薬投与群でプラセボ群と比較して高かった。	23 24
③類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。	25 26 27
5) 参考文献	28
1) Puzzo C, Panconi E, Deprez D : Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. Int Clin Psychopharmacol 2002 ; 17 : S25-35	29
2) Leo RJ, Brooks VL : Clinical potential of milnacipran, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, in pain. Curr Opin Investig Drugs 2006 ; 7 : 637-642	30 31
3) Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, et al : A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. Hum Psychopharmacol 2004 ; 19 : S27-35	32 33
4) 大垣 守, 中村 武, 伊佐治洋介, 他 : 外傷性頸部症候群に対するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) の治療効果の検討. 前向き無作為研究. 臨床整形外科 2005 ; 40 : 525-530	34 35
5) 横田直正, 田中純一, 瀬下 崇, 他 : 高齢者の慢性腰痛に対する漢方薬と抗うつ薬の効果. 非ランダム化比較試験. 整形外科 2007 ; 58 : 1-7	36 37
6) 増尾富士雄, 合志裕一, 岩根 正 : 帯状疱疹後神経痛に対する塩酸ミルナシبرانの使用経験. 医学と薬学 2003 ; 50 : 673-677	38
7) 中條浩介, 野萱純子, 浅賀健彦, 他 : 慢性疼痛に対する塩酸ミルナシبرانの使用経験. パインクリニック 2005 ; 26 : 531-536	39
8) 伊藤敏夫, 葉田道雄, 大久保善朗 : 幻肢痛と断端痛に対するSNRI の治療経験 -4 症例報告-. 臨床精神医学 2005 ; 34 : 829-834	40
9) Toyofuku A, Umemoto G, Miyako H : An open-label pilot study on the use of milnacipran for glossodynia patients. 日衛心身医学会誌 2002 ; 17 : 119-122	41 42
11) 町田英世, 中井吉英 : 慢性疼痛症におけるmilnacipran の使用と有用性の検討. 心身医学 2004 ; 44 : 755-762	43
12) FDA news : Proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications. http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html	44 45
13) Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, et al : Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. Acta Psychiatr Scand 1998 ; 97 : 157-165	46 47
14) Way CM : Safety of newer antidepressants in pregnancy. Pharmacotherapy 2007 ; 27 : 546-552	48 49 50 51

カルバマゼピン carbamazepine

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
てんかん発作を起こしているニューロンは脱分極しており、高頻度で活動電位を発生している。本薬は、生理的ではないこのニューロンの発火を抑制し、てんかん発作を抑制する。高頻度発火の抑制はNa ⁺ チャネルの不活性化からの回復を抑制することでなされる。本薬は非特異的にニューロンの軸索膜にあるNa ⁺ チャネルが開いた直後に作用し、Na ⁺ の流入を防ぐ不活性化ゲートの作用を増強し、Na ⁺ チャネルの不活性化からの回復を抑制する。よって、発火頻度が低い場合には不活性化はそれほど影響しないが、高頻度の発火に対してはそれが不可能となり、抗痙攣作用や鎮痛作用を発揮する ¹⁾ 。	3 4 5 6 7
(2) 薬効	8
Na ⁺ チャネル遮断薬である。電位依存性Na ⁺ チャネルの不活性化からの回復を遅らせて、ニューロンでの持続性脱分極による活動電位の反復発火を抑制し、抗てんかん作用、抗痙攣作用、鎮痛作用を生ずる。三叉神経痛に対して第1選択である ²⁾ が、他の神経障害性痛に対して著しい効果はない ^{3,5)} 。	9 10 11
①抗痙攣作用	12
②キンドリングに対する作用	13
③大脳の後発射および誘発反応に対する作用	14
④抗興奮作用	15
⑤三叉神経の誘発電位に対する作用	16
⑥躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態	17
(3) 薬物動態	18
①血中濃度	19
a) カルバマゼピンの単独投与を受けているてんかん患者の血清内濃度と投与量の関係は個人差は大きいですが、投与初期は投与量に比して高い血清内濃度が得られ、その後は低くなる。	20 21
b) 血清内濃度/投与量の比は投与開始10日までは上昇するが、その後低下し、血清内濃度は服薬日数に依存して変動するが、これは薬物代謝酵素の自己誘導による。小児(6~13歳)と成人(14~64歳)の比較では、小児ではカルバマゼピンの代謝速度が速いため、低値を示す。	22 23 24
②吸収、排泄	25
a) 消化管からの吸収は比較的緩徐であり、単回投与の場合、最高血中濃度は4~24時間後に得られる。カルバマゼピンは、70~80%が血漿蛋白と結合する。	26 27
b) 単回投与後の未変化体の血中半減期は約36時間であるが、反復投与した場合には薬物代謝酵素の自己誘導のため16~24時間となる。他の酵素誘導を起こす抗てんかん薬との併用で9~10時間に短縮する。未変化体の尿中排泄率は、単回または反復投与にかかわらず投与量の2~3%で、主として薬理活性を有するカルバマゼピン-10、11-エポキシド等の代謝物として排泄される。	28 29 30 31
2) 適応	32
(1) 精神運動発作、てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作：強直間代発作(全般痙攣発作、大発作)。	33
(2) 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態	34
(3) 三叉神経痛	35
(4) 保険適用外であり、効果のエビデンスは無く、慎重な投与を要するものとして、舌咽神経痛、神経障害性痛、糖尿病性神経障害、癌性痛 ⁶⁾ 、特に電撃痛や発作性の刺すような痛み ⁷⁾ 等	36 37 38
3) 用法	39
(1) 精神運動発作、てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作の場合	40
成人には1日量200~400mgを1~2回に分割経口投与し、効果を得るまで(通常1日600mg)徐々に増量する。	41
1日1,200mgまで増量できる。小児には年齢、症状に応じて1日100~600mgを分割経口投与する。	42
(2) 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態の場合	43
成人には1日量200~400mgを1~2回に分割経口投与し、効果を得るまで(通常1日600mg)徐々に増量する。1日1,200mgまで増量できる。	44
(3) 三叉神経痛の場合	45
成人には1日量1008.9)~400mgからはじめ、1日600mgまでを分割経口投与するが、1日800mgまで増量できる。	46
小児には年齢、症状に応じて適宜減量するとだけ添付文書に記載があるため、てんかんに対する投与量等を参考にして投与量を決める	47

必要がある。	1
(4) 舌咽神経痛、神経障害性痛、糖尿病性神経障害、癌性痛の場合	2
三叉神経痛に用いる量等を参考にして、副作用等も考慮して、1日量100mg程度の少量の分割投与から開始するのが安全であろう。	3
	4
4) 注意点	5
(1) 基本的注意点	6
①心不全、心筋梗塞または第Ⅰ度房室ブロックのある患者	7
刺激伝導を抑制することがある。	8
②排尿困難または眼圧亢進等のある患者	9
抗コリン作用を有するため。	10
③高齢者	11
④肝障害、腎障害のある患者	12
代謝・排泄機能が低下しているため、必要に応じて血中濃度をモニターする ¹⁰⁾ 。	13
⑤薬物過敏症の患者	14
⑥甲状腺機能低下症の患者	15
甲状腺ホルモン濃度を低下させるとの報告がある	16
(2) 重要な基本的注意	17
①急激な減量や投与中止で、てんかん重積状態があらわれることがある。	18
②連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行う。	19
③眠気、反射運動能力低下等のため、危険を伴う操作などに従事させない。	20
④統合失調症の興奮状態への使用に際しては、抗精神病薬で十分な効果が認められない場合に使用する。	21
⑤抗てんかん剤の投与により発作が悪化または誘発されることがある。	22
⑥眠気、嘔気、嘔吐、眩暈、複視、運動失調等の症状を認めた場合、至適有効量まで徐々に減量する。投与開始初期にみられることが多いため低用量より投与する。	23
	24
(3) 相互作用	25
多くの薬物との相互作用がある。本薬の主たる代謝酵素はチトクロームP4503A4であり、これをはじめとする代謝酵素を誘導するので、これらの活性に影響を与えるまたはこれらにより代謝される薬物と併用する場合には、薬物血中濃度の測定や臨床症状の観察を行う。	26
主たる代謝物であるカルバマゼピン-10、11-エポキシドの代謝に関与する酵素はエポキシド加水分解酵素であり、この酵素を阻害する薬剤と併用する場合には、カルバマゼピン-10、11-エポキシドの血中濃度が上昇することがあるため、臨床症状の観察を行い、用量に留意して慎重に投与する。	27
	28
	29
	30
(4) 併用注意薬は多く、MAO阻害薬、炭酸リチウム、利尿薬、中枢神経抑制薬、抗生物質、抗痙攣薬、抗てんかん薬、副腎皮質ホルモン薬、抗悪性腫瘍薬、アセトアミノフェン、グレープフルーツジュース等がある。添付文書を参照すること。	31
	32
(5) 禁忌	33
①カルバマゼピンの成分または三環系抗うつ薬に対し過敏症の既往歴のある患者	34
三環系抗うつ薬と似た構造を有するため。	35
②重篤な血液障害のある患者	36
血液障害が報告されているため。	37
③第Ⅱ度以上の房室ブロック、高度徐脈の患者	38
刺激伝導を抑制し、高度の房室ブロックを起こすことがある。	39
④ポリコナゾール、タダラフィル、(アドシルカ)、リルピピリン、マシテンタン、チカグレロル、グラゾプレビル、エルバスビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、アスナプレビル、ドルテグラビル・リルピピリン、ソホスブビル・ベルパタスビル、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドを投与中の患者	40
これら薬剤の血中濃度が減少することがある。	41
	42
	43
⑤ポルフィリン症の患者	44
ポルフィリン合成が増加する。	45
(6) 副作用	46
非特異的にNa ⁺ チャネルを遮断するために、経口製剤では有効治療域が狭く副作用が比較的多い。主な症状としては眠気、眩暈、ふらつき、倦怠・易疲労感、運動失調、脱力感、発疹、頭痛・頭重、立ち眩み、口渴等。臨床検査値異常としてγ-GTP上昇、AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、白血球減少等がある。	47
	48
	49
①重大な副作用	50
a) 再生不良性貧血、汎血球減少、白血球減少、無顆粒球症、貧血、溶血性貧血、赤芽球癆、血小板減少等。	51

b) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症などの皮膚症状。	1
c) SLE様症状	2
d) 過敏症候群	3
e) 肝機能障害、黄疸	4
f) 急性腎不全(間質性腎炎等)	5
g) PIE 症候群、間質性肺炎	6
h) 血栓塞栓症	7
i) アナフィラキシー反応	8
j) うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈	9
k) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)	10
l) 無菌性髄膜炎	11
m) 悪性症候群	12
②その他の副作用もあるので添付文書を参照のこと。	13
(7) 高齢者	14
一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意する。	15
(8) 妊産、授乳婦	16
①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。他の抗痙攣薬との併用は避けることが望ましい。	17
奇形を有する児や発育障害の児を出産したとの報告がある。	18
②分娩前に他の抗てんかん薬と併用し連用した場合、出産後新生児に禁断症状(痙攣、呼吸障害、嘔吐、下痢、摂食障害等)があらわれたとの報告がある。	19
③妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。	21
④妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。	22
⑤母乳中へ移行する。	23
	24
5) 参考文献	25
1) McNamara JO: グッドマン・ギルマン薬理書(上)。第11版, 廣川書店, 2007, pp613-620	26
2) N Attal, G Cruccu, R Baron, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain:2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x. Epub 2010 Apr 9.	27
3) 長槽 巧, 武智健一: 痛みの治療におけるナトリウムチャンネル遮断薬の役割. ペインクリニック2008; 5: 645-654	29
4) Dworkin RH, O' Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-251	30
5) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289-305	32
6) 細川豊史: IV. がん性疼痛の薬物療法 10. 鎮痛補助薬 c. 抗けいれん薬. ペインクリニック 2006; 4 別冊春号: S129-S136	34
7) 国立がんセンター中央病院薬剤部: オピオイドによるがん疼痛緩和. エルゼビアジャパン, 2006, pp205-212	35
8) 井関雅子: 抗けいれん薬 - 神経障害性疼痛の薬物療法ガイドラインと私の選択法. ペインクリニック 2016; 37: 35-44	36
9) 渡邊恵介, 橋爪圭司: 痛み治療薬としての抗てんかん薬の使い方. ペインクリニック 2013; 34: 173-183	37
10) 川井康嗣: 抗てんかん薬・抗痙攣薬(カルバマゼピン・クロナゼパム). ペインクリニック 2016; 37: 593-602	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

クロナゼパム clonazepam

1) 薬理作用

(1) 作用機序

シナプス後のGABAA受容体Cl⁻チャネルを活性化させ、細胞内へのCl⁻の流入を増加させ過分極を起こすことで神経細胞の興奮を抑制する¹⁾。またGABA分解酵素であるGABAトランスアミナーゼの活性を阻害し、抑制性シナプスにおけるGABAの濃度を上昇させ、その知覚神経の興奮抑制作用を増強させることにより鎮痛効果を発揮する²⁾。

(2) 薬効

ベンゾジアゼピン誘導体のトランキライザー(静穏薬)である。GABAA受容体に作用し、抑制性神経伝達物質であるGABAがGABAA受容体に結合するのを促進することで抑制性神経系を増強させる作用を持ち、睡眠導入、抗不安、鎮静、および恐慌障害の治療に使用される。鎮静を起こさない用量で筋弛緩作用を持つ³⁾。強力な抗痙攣作用を持つため、抗てんかん薬として用いられる。また神経障害性痛、癌性痛、その他痛みに対する鎮痛補助薬として国内外で使用されてきた^{4,5,6)}、特に筋のスパズムを伴う神経障害性痛等の除痛に用いられてきた。しかし本薬はランダム化比較試験等は施行されておらず、現在国内外の鎮痛ガイドラインに取り上げられていない⁷⁾。

(3) 薬物動態

① 血中濃度・代謝

健康成人男子6例に1mgを単回投与したとき、未変化体の血中濃度は投与2時間後に最高6.5ng/mLに達する。半減期は約23(20~40)時間と長時間に及ぶ⁸⁾。蛋白結合率は85~90%であり、肝排泄性である。代謝には、CYP3A4が関与している。CYP3A4に対する酵素誘導作用を持つ薬物との併用で、血中濃度が低下する⁹⁾。尿中代謝物として、7-アミノ体、7-アセチルアミノ体が検出される。臨床用量における血中濃度は20~70ng/mLである。

② 排泄(外国人)

14C-標識体を単回投与後4日までに尿中に40~60%、糞中に10~30%が排泄された。

2) 適応

(1) 小型(運動)発作〔ミオクロニー発作、失神(無動)発作、点てんかん(幼児けい縮発作、BNS けいれん等)]

(2) 精神運動発作

(3) 自律神経発作

(4) 保険適応外であるが、神経障害性痛等に用いられる。

3) 用法

(1)~(3)小型(運動)発作〔ミオクロニー発作、失神(無動)発作、點頭てんかん(幼児けい縮発作、BNS けいれん等)]、精神運動発作、自律神経発作に対する抗てんかん薬として成人、小児には、初回量クロナゼパムとして、1日0.5~1mgを1~3回に分けて経口投与する。以後至適効果が得られるまで徐々に増量する。維持量はクロナゼパムとして1日2~6mgを1~3回に分けて経口投与する。乳児、幼児には、初回量クロナゼパムとして、1日体重1kgあたり0.025mgを1~3回に分けて経口投与する。以後、至適効果が得られるまで徐々に増量する。維持量はクロナゼパムとして1日体重1kgあたり0.1mgを1~3回に分けて経口投与する。

(4) 神経障害性痛への適応

就寝前に0.2~0.5mg服用から開始する。症状の改善に応じ、またふらつきや強い眠気などの副作用に注意して1回0.25~1.0mgを1日3~4回まで増量する。日中の服用においては、1回0.25mgくらいの増量にすると、眩暈、ふらつき、運動失調などの副作用が少ない⁹⁾。1日あたりの維持量は0.5~4mgで、最大用量は1日4mgとする¹⁰⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 重要な基本的注意

- 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与は少量から開始し、慎重に維持量まで漸増する。
- 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合は徐々に減量するなど慎重に行う。
- 混合発作(2種類以上の発作型を持つ)のある患者に投与すると、強直間代発作の誘発や回数を増加することが、またLennox症候群の患者に投与するとinduced microseizures(睡眠中の多呼吸発作等)を誘発することがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行う。
- 比較的若年齢から長期使用されるので、耐性の上昇に注意する。

e) 本薬を投与している癲癇患者に、フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与するとてんかん発作を誘発すること5がある。	1
f) 投与中は定期的に肝・腎機能、血液検査を施行することが望ましい。	2
g) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こりうるので、危険を伴う機械の操作等に從事させない。	3
②次の患者には少量から投与を開始するなど慎重に投与すること	4
a) 心障害のある患者(ジアゼパムで循環器への影響があらわれたとの報告がある)。	5
b) 肝障害または腎障害のある患者	6
c) 脳に器質的障害のある患者(作用が強くあらわれやすい)。	7
d) 呼吸機能の低下している患者(症状が悪化することがある)。	8
e) 高齢者	9
f) 衰弱患者	10
(2) 禁忌	11
①クロナゼパムの成分に対し過敏症の既往歴のある患者	12
②急性狭隅角緑内障の患者	13
抗コリン作用により、眼圧を上昇させることがある	14
③重症筋無力症の患者	15
重症筋無力症の症状を悪化させることがある	16
(3) 相互作用	17
併用注意	18
①ヒダントイン誘導体	19
本薬またはフェニトインの血中濃度が低下することがある、またフェニトインの血中濃度が上昇することがあるという報告がある。	20
機序は不明。	21
②バルビツール酸誘導体、アルコール、フェノチアジン誘導体等中枢神経抑制作用が増強されることがある。	22
③モノアミン酸化酵素阻害剤	23
クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	24
④バルプロ酸ナトリウム	25
アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	26
(4) 副作用	27
①経口投与による基本的な副作用は、眠気、嗜眠である。これは初期には約50%の症例に発現するが、投与継続によってしばしば耐性が生ずる。	28
	29
②大量連用により薬物依存を生じることがある。また、大量投与または連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の禁断症状があらわれることがある。	30
	31
③まれに呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作があらわれることがある。	32
④精神障害を合併している患者に投与すると刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。	33
⑤ AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。	34
⑥その他に、ふらつき、意識障害、運動失調、興奮、情動不安定、不眠、注意力低下、行動異常、うつ、幻覚、攻撃性、筋緊張低下、構音障害、唾液分泌および気管支分泌亢進、血小板減少、好酸球増多、過敏症状、発疹、食欲不振、過食症、性欲減退等がみられることがある。	35
	36
	37
(5) 高齢者	38
長時間作用性であることも念頭におき、運動失調等の発症に注意して少量から投与開始する。	39
(6) 妊産婦・授乳婦	40
治療上の有益性(母体のでんかん発作類発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。	41
①妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等が対照群と比較して有意に多いとの報告がある。	42
	43
②新生児に無呼吸、嗜眠、筋緊張低下を起こすことが、また他のベンゾジアゼピン系化合物において新生児で黄疸の増強等の症状を起こすことが報告されている。	44
	45
③分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることがある。	46
④授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。	47
a) ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸をおこすことが、また黄疸を増強する可能性がある。	48
b) 他のベンゾジアゼピン系化合物でヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。	49
(7) 小児	50
①低出生体重児、新生児	51

低出生体重児、新生児における安全性は確立していない。

②乳児、幼児

喘鳴、ときに唾液増加(流涎等)、嚥下障害を起こすことがある。

5) 参考文献

1) McNamara JO : グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 第 9 版. 廣川書店, 1999, pp612-613	1
2) 細川豊史 : IV. がん性疼痛の薬物療法 10. 鎮痛補助薬 c. 抗けいれん薬. ペインクリニック2006 ; 4 別冊春号 : S129-S136	2
3) Charney DS, Mihic SJ, Harris RA : グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 第 11 版. 廣川書店, 2007, pp490-505	3
4) Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A : Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2003 ; 26 : 1073-1074	4
5) Gremeau-Richarda C, Alain Wodaa A, Navezb ML, et al : Topical clonazepam in stomatodynia : a randomized placebo-controlled study. Pain 2004 ; 108 : 51-57	5
6) Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, et al : Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. Palliat Med 2005 ; 19 : 477-484	6
7) N Attal, G Cruccu, R Baron, et al : EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010 ; 17 : 1113-e88	7
8) 益田律子 : 慢性疼痛の薬物治療 抗てんかん薬, 抗うつ薬. 薬事 2008 ; 11 : 69-77	8
9) 間嶋 望, 南 敏明 : 6. 鎮痛補助薬の薬物相互作用 2) 抗痙攣薬 ②その他の抗痙攣薬の薬物相互作用. ペインクリニック 2014 ; 35別冊秋号S491 - S502	9
10) 国立がんセンター中央病院薬剤部 : オピオイドによるがん疼痛緩和. エルゼビアジャパン, 2006, pp221-224	10
11) 加藤信也, 益田律子 : 抗てんかん薬 - その適応と実際の使用 -. ペインクリニック2008 ; 5 : 633-644	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

ゾニサミド zonisamide

1) 薬理作用

1970年代に本邦で合成されたゾニサミドは、抗てんかん薬として1989年に承認され、錠剤と散剤が臨床使用されている。既存の抗てんかん薬とは異なった構造を持つ本薬は、難治性のもてんかんにも効果があり、本邦では部分発作、全般発作そして混合発作に適応がある。本薬は他の抗てんかん薬と併用した際の有用性が報告されている^{1,2)}。また、てんかん患者に対して長期に投与した際にも効果は持続し、重篤な副作用や合併症の発生頻度は低い³⁾。

近年、ゾニサミドのもう1つの作用として、パーキンソン病に対するレボドパの効果持続時間の短縮によるWearing-off現象を改善させ、パーキンソン病症状を緩和することが報告された⁴⁾。本邦において、2009年より本薬の小用量製剤がパーキンソン病治療薬としても承認されている。またペインクリニック領域では神経障害性痛などに使用される場合がある。

(1) 作用機序

①抗てんかん作用

ゾニサミドは複数の作用機序を介して発作を抑制する。フェニトインやカルバマゼピンと同様に電位依存性ナトリウムチャネルを阻害して神経細胞の発火を抑制する。また、T型カルシウムチャネルも阻害し、発作の伝播が抑制される。さらに抑制性神経伝達物質であるGABAの遊離を増加させることと、グルタミン酸による興奮性神経伝達を抑制することも抗てんかん作用に関与している⁵⁾。

②抗パーキンソン病作用

ゾニサミドはラット線条体でのドーパミン含量を増加させる⁵⁾。レボドパ投与時の線条体でのドーパミンの上昇を増強させることでパーキンソン病症状を緩和する。

③神経保護作用

フリーラジカル消去作用により、神経保護作用を有する。

(2) 薬効

①抗てんかん作用

抗てんかん薬として部分発作と全般発作に対して有効である。20～60%の患者で発作の頻度が半減する。ゾニサミド単剤、あるいは他の抗てんかん薬との併用により、成人において全般発作⁶⁾と部分発作^{1,2)}の頻度が減少する。小児においても単剤⁷⁾、併用療法ともに全般発作と部分発作の頻度が減少する⁸⁾。長期投与した際にも、本薬の効果は維持される⁹⁾。

②抗パーキンソン病作用

レボドパと少量の本薬を併用することでパーキンソン病の運動機能障害とwearing-off現象を改善させる⁴⁾。

③鎮痛作用

ゾニサミドの鎮痛作用に対する大規模な無作為化対照試験は存在しない。糖尿病性末梢神経障害の痛みに対する鎮痛作用が、小規模な研究で報告されている¹⁰⁾。また、神経障害性痛に対する鎮痛作用も報告されている¹¹⁾。

(3) 薬物動態

①ゾニサミドの経口投与により、2～6時間で最高血中濃度に達する。生物学的利用率は95%と高く、血清でのタンパク結合率は40%である。半減期は63時間と長く、血中濃度が安定するまでには、投与後1～2週間を要する。

②おもに肝臓で代謝され、肝と腎から排泄される。代謝酵素はCYP3A4であるためCYP3A4を誘導するカルバマゼピン等の薬物と併用している場合には、半減期は短縮する³⁾。

2) 適応

(1) 部分てんかんおよび全般てんかんの下記発作型

①部分発作

- a) 単純部分発作〔焦点発作(ジャクソン型を含む)、自律神経発作、精神運動発作〕
- b) 複雑部分発作(精神運動発作、焦点発作)
- c) 二次性全般化強直間代痙攣〔強直間代発作(大発作)〕

②全般発作

- a) 強直間代発作〔強直間代発作(全般痙攣発作、大発作)〕
- b) 強直発作(全般痙攣発作)
- c) 非定型欠伸発作(異型小発作)

③混合発作

(2) パーキンソン病(レボドパ含有製剤に他のパーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

2009年、パーキンソン病治療薬としてゾニサミド(トレリーフ[®]錠)が承認された。

(3) 神経障害性痛、三叉神経痛	1
本邦においては保険適用外であるが、上述のナトリウムチャンネル阻害作用やT型電位依存性カルシウムチャンネル阻害作用により、神経障害性痛に用いられる。カルバマゼピンやフェニトインが持っているウレイド構造を持たないことから、カルバマゼピンで発疹などの作用がある場合、三叉神経痛の鎮痛のために処方される。	2 3 4 5
3) 用法	6
(1) 経口投与	7
①部分発作および全般発作に対して	8
a) 通常、成人には最初1日100～200mgを1～3回に分割経口投与し、以後1～2週ごとに漸増する。最大投与量は1日600mgである。	9
b) 小児に対しては、通常、最初1日2～4mg/kgを1～3回に分割経口投与し、以後1～2週ごとに漸増す。最大投与量は1日12mg/kgである。	10 11
②パーキンソン病に対して	12
レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人には1日1回25mgを投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善には、1日1回50mgを経口投与する。	13 14 15
4) 注意点	16
(1) 基本的注意点	17
①ゾニサミドは薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。カルバマゼピン、バルプロ酸等の抗てんかん薬はCYP3A4を誘導する。それゆえ、本薬と他の抗てんかん薬を併用する際に、他の抗てんかん薬を減量または中止した場合、血中濃度が上昇することがある。	18 19
②連用中に投与量を急激に減量したり投与を中止したりするとてんかん重積状態がみられることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量する。また、投与中止により、悪性症候群がみられることがあるので注意を要する。	20 21
③重篤な肝機能障害またはその既往歴のある患者には慎重に投与する。連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行う。	22
④発汗減少がみられることがあるため本薬の投与中は体温上昇に留意する。	23
(2) 禁忌	24
①ゾニサミド製剤の成分に対し過敏症の患者。	25
②妊婦または妊娠している可能性のある婦人。	26
(3) 副作用	27
①中枢神経関連の副作用	28
眠気、眩暈、食欲不振、倦怠感、嘔気、頭痛、錯乱、精神活動緩慢化 ⁹⁾ 。これらの副作用の頻度は6カ月を超える長期連用でも増加しない ¹²⁾ 。	29 30
②稀であるが重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症がみられることがあるので皮膚症状を認めた場合には、本薬の投与を中止する。	31 32
③過敏症症候群、再生不良性貧血等の骨髄疾患がみられることがある。	33
④横紋筋融解症	34
⑤発汗減少に伴う熱中症	35
⑥悪性症候群	36
(4) 高齢者	37
少量から投与を開始するなど用量に留意する。	38
(5) 妊産婦・授乳婦	39
①妊娠中にゾニサミドを投与された患者が、心房中隔欠損を有する児を出産したとの報告 ¹³⁾ があり、投与は避けるべきである。	40
②母乳中へ移行することが報告されているため授乳は避けるべきである。	41
(6) 小児	42
1歳未満の乳児への投与に対する安全性は確立していない。発汗減少の報告が小児で多い。	43 44
5) 参考文献	45
1) Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, et al : Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide : a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. <i>Epilepsia</i> 2005 ; 46 : 31-41	46 47
2) Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, et al : Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. <i>Epilepsia</i> 2004 ; 45 : 610-617	48 49
3) Baulac M : Introduction to zonisamide. <i>Epilepsy Res</i> 2006 ; 68 Suppl 2 : S3-9 (総説)	50
4) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I ; Japan Zonisamide on PD Study Group : Zonisamide improves motor function in Parkinson	51

disease : a randomized, double-blind study. Neurology 2007 ; 68 : 45-50	1
5) Okada M, Kaneko S, Hirano, T et al : Effects of zonisamide on dopaminergic system. Epilepsy Res 1995 ; 22 : 193-205 (動物実験)	2
6) Yagi K : Overview of Japanese experience-controlled and uncontrolled trials. Seizure 2004 ; 13 Suppl 1 : S11-5 (総説)	3
7) Wilfong AA : Zonisamide monotherapy for epilepsy in children and young adults. Pediatr Neurol 2005 ; 32 : 77-80	4
8) Shinnar S, Pellock JM, Conry JA : Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. Eur J Paediatr Neurol 2009 ; 13 : 3-9	5
9) Leppik IE : Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. Epilepsy Res 2006 ; 68 Suppl 2 : S17-24 (総説)	6
10) Atli A, Dogra S : Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Pain Med 2005 ; 6 : 225-234	7
11) Pappagallo M : Newer antiepileptic drugs : possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. Clin Tuer 2003 ; 25 : 2506-2538 (総説)	8
12) Park SP, Kim SY, Hwang YH, et al : Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. J Clin Neurol 2007 ; 3 : 175-180	9
13) Kondo T, Kaneko S, Amano Y, et al : Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. Epilepsia 1996 ; 37 : 1242-1244	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

バルプロ酸ナトリウム sodium valproate

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
①バルプロ酸はシナプス前後でGABA作用を増強する。つまり抑制系シナプスにおけるGABA作用を増強し、抗痙攣作用を生じる ¹⁾ 。	3
この機序としてヒストン脱アセチル化酵素(HDAC, histone deacetylase)を阻害し、クロマチン構造を形成させ、遺伝子の転写を抑制する ²⁾ 。この機序により長期投与では催奇形作用を生じる。さらに動物実験であるが、白血病などの細胞系で分化誘導活性を示し、癌治療薬の可能性が示唆されている ³⁾ 。	4
②興奮性アミノ酸に拮抗作用を示す。NMDAにより誘発される脱分極を濃度依存性に抑制する。抑制性シナプス後電位を延長させ、反復性発射を減少させる ⁴⁾ 。	5
③モノアミン系(シナプス伝達)への作用	6
海馬、線状体ドパミン、セロトニン濃度を上昇させる。	7
④イオンチャネルへの作用(カルシウム、ナトリウム)各種カルシウムチャネル阻害作用およびナトリウムチャネルの阻害作用を有する ⁵⁾ 。	8
(2) 薬効	9
広範な癲癇に有効であり、カルバマゼピンと同様に第1選択薬である。特に全般発作(欠伸発作、ミオクローニー、強直性発作間代発作、強直間代発作)には著効を示す。双極性障害に対して情動安定化作用があり、特に抗躁状態効果が期待されている多くの場合リチウム剤との併用で高い効果が認められている ⁶⁾ 。	10
(3) 薬物動態	11
投与後30分から2時間で最高血中濃度に達する。治療血漿濃度は50~100mg/mLである。蛋白結合率は85~95%、分布容量は0.2L/kg以下で、消失半減期は8~15時間で、クリアランスは6~20mL/hr/kg(遊離型は70~130)である。肝臓で投与された量の96%以上が代謝され、β酸化(ミトコンドリア)で代謝され、グルクロン酸抱合体として排出される。薬物相互作用に関与するチトクロームP450はCYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP1A2である。高齢者では成人とほぼ同じであるが、小児では遊離型が10%を超え、肝臓の酵素の未熟もあり遊離型のクリアランスは低い ⁷⁾ 。	12
2) 適応	13
(1) 各種癲癇(小発作・焦点発作・精神運動発作および混合発作)、ならびに癲癇に伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性など)	14
(2) 双極性障害(躁状態)	15
(3) 片頭痛 ⁸⁾	16
(4) 腫瘍関連神経性痛 ⁹⁾	17
(5) 神経障害性痛 ¹⁰⁻¹²⁾	18
3) 用法	19
1日量200~400mg、2~3分服。必要に応じて200mgを2~3日ごとに増量。1日量として600~1,200mgまで増量可能。	20
4) 注意点	21
(1) 基本的注意点	22
①長期投与者では肝臓でのP450の誘導が起こるため、消失半減期は短くなり、ほぼ9時間程度になる。そのため血中日内濃度変動は大きくなる。	23
②高齢者では血漿蛋白質濃度が低いため、遊離型の濃度を測定し、投与量を調節する。	24
③小児では遊離型の割合が高い。生後2カ月以降ではクリアランスは高くなりはじめ、学童期以降では成人とほぼ同じになる ¹³⁾ 。	25
④腎不全状態も同等であるが、腎透析および腹膜灌流では本薬は体外に排泄されないため、投与量の変更の必要はない ¹⁴⁾ 。	26
⑤肝障害患者では遊離型濃度が増加するため、投与量は控える ¹⁵⁾ 。	27
(2) 禁忌	28
①重篤な肝障害患者	29
②カルババネム系抗生物質(バニベネム、ベタミブロン、メロベネム、イミベネム、シラスタチン、ピアベネム、ドリベネム水和物)との併用患者	30
バルプロ酸の血中濃度が低下する。	31
③尿素サイクル異常症患者	32
重篤な高アンモニア血症を生じることがある。	33
④(原則禁忌)妊婦または妊娠している可能性のある婦人	34

(3) 副作用	1
傾眠、嘔気、嘔吐、食欲不振、胃腸障害、倦怠感、高アンモニア血症、肝機能障害、脱毛、血小板機能低下などが知られている。	2
急性中毒に関して、治療濃度の20倍でも死に至る症例はない ¹⁶⁾ 。	3
(4) 高齢者	4
血漿アルブミン減少状態であるため、遊離型の血中濃度が高くなる。したがって、用量に注意が必要である ¹⁷⁾ 。	5
(5) 妊婦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。	6
①妊娠初期に投与された妊婦から二分脊椎児の出産が有意に多い ¹⁸⁻²¹⁾ 。	7
②胎児バルプロ酸症候群と名付けられている特異的な小奇形が知られている ²²⁾ 。これらは心室中隔欠損を含め心奇形、多指症、口蓋裂など外表奇形(前頭部突出、両眼離開、鼻根扁平など)などである。	8
③本薬は葉酸の血中濃度を低下させるために、催奇形性を惹起させるとされている ²³⁾ 。動物実験ではあるが、葉酸およびビタミンB6、B12との同時投与による催奇形性の検討が行われている ²⁴⁾ 。	10
(6) 小児	12
遊離型の血中濃度が高くなること、また肝臓での代謝関連酵素の未発達があることなどから、用量に注意が必要である。	13
5) 参考文献	15
1) Wolf R, Tsherne U : Valproate effect on γ -aminobutyric acid release in pars reticulata of substantia nigra : Combination of push-pull perfusion and fluorescence histochemistry. <i>Epilepsia</i> 1994 ; 35 : 226-2	16
2) Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al : histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. <i>J Biol Chem</i> 2001 ; 276 : 36734-36741	18
3) Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, et al : Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. <i>EMBO J</i> 2001 ; 20 : 6969-6978	20
4) Zeise ML, Kasparow S, Ziegleganberger W : Valproate suppresses N-methyl-D-aspartate-evoked, transient depolarizations in the rat neocortex in vitro . <i>Brain</i> 1991 ; 544 : 345-348,	22
5) Malhi GS, Berk M : Pharmacotherapy of bipolar disorder : the role of atypical antipsychotics and experimental strategies. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2002 ; 17 : 407-412	24
6) Freeman MP, Stoll AL : Mood stabilizer combinations : a review safety and efficacy. <i>Am J Psychiatry</i> 1988 ; 155 : 12-21	26
7) Ley R, Shen D : Valproic acid, absorption, distribution, and excretion. In : Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. <i>Antiepileptic drugs</i> , 4th ed. Raven Press, New York, 1995, pp 605-619	27
8) Erdemoglu AK, Ozbakir S : Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. <i>Acta Neurol Scand</i> 2000 ; 102 : 354-358	29
9) Hardy JR, et al. : A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2001 ; 21 : 204-209	30
10) 岡田まゆみ : 鎮痛補助薬. <i>緩和医療学</i> 2005 ; 7 : 181-184	32
11) 針谷 伸, 佐伯 茂 : 抗けいれん薬による痛みの治療. <i>痛みと臨床</i> 2005 ; 5 : 199-204	33
12) 井関雅子 : 鎮痛薬の鎮痛効果を高める鎮痛補助薬①抗てんかん薬. <i>緩和医療学</i> 2008 ; 10 : 122-130	34
13) Hengren L, Negardh A : Pharmacokinetics of free and total sodium valproate in adolescents and young adults during maintenance therapy. <i>J Neurol</i> 1988 ; 235 : 491-495	35
14) Orr JM, Farrell K, Abbott FS, et al : The effects of peritoneal dialysis on the single dose and steady state pharmacokinetics of valproic acid in a uremic epileptic child. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1983 ; 24 : 387-390	37
15) Klotz U, Rapp T, Muller WA : Disposition of valproic acid in patients with liver disease. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1978 ; 13 : 55-60	39
16) Dreifuss FE : Valproic acid. Toxicity. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum DS, eds. <i>Antiepileptic drugs</i> , 4th ed. Raven Press, New York, 1995	40
17) Bauer LA, Davis R, Wilensky A, et al : Valproic acid clearance : Unbound fraction and diurnal variation in young and elderly adults. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 1985 ; 37 : 697-700	42
18) Robert E, Rosa P : Maternal valproate and birth defects. <i>Lancet</i> 1982 ; 2 : 1142	44
19) Robert E : Valproic acid as a human teratogen. <i>Congenit Anom</i> 1983 ; 28(Suppl) : S71-S80	45
20) Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, et al : Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. <i>J Pediatr</i> 1986 ; 108 : 997-1004	46
21) Lindhout D, Schmidt D : In-utero exposure to valproate and neural tube defects. <i>Lancet</i> 1986 ; 1 : 1392-1393	48
22) DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, et al : The fetal valproate syndrome. <i>Am J Med Genet</i> 1984 ; 19 : 473-481	49
23) Ogawa Y, Kaneko S, Otani K et al : Serum folic acid levels of epileptic mothers and congenital malformations. <i>Epilepsy Res</i> 1991 ; 8 : 75-78	50

- 24) Elmazar MMA, Their R, Nau H : Effects of supplementation with folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on valproic acid-induced teratogenesis in mice. Fundam Appl Toxicol 1992 ; 18 : 389-394

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

フェニトイン phenytoin

●Ⅶ 循環作動薬の「フェニトイン」の頁へ

1) 薬理作用

フェニトインは、1908年にBiltzによって合成されたが、使用されなかった。フェノバルビタールは、抗痙攣作用を有するが鎮静作用も有するため、フェノバルビタールと構造が類似した物質で、鎮静作用のない抗痙攣薬（抗痙攣薬）が求められた。1938年にMerrittとPutnamによって、フェニトインは抗痙攣作用を有するが鎮静作用は有しないことが発見された。三叉神経痛の治療では、1942年にBergougnanがフェニトインの有効性を、1962年にはBlomがカルバマゼピンの有効性を報告した。フェニトインは、他の神経障害性痛にも最初に用いられた抗痙攣薬である¹⁾。

(1) 作用機序

①抗痙攣作用

McLeanとMacdonaldはマウスの神経性細胞でフェニトインとカルバマゼピンが、電位依存性Na⁺チャネルの不活性化ゲート側に作用することで、不活性状態からの回復を遅らせて、刺激による神経細胞の異常な発火の連続を抑制することを報告した²⁾。治療域のフェニトイン濃度では、効果はNa⁺チャネルに限定的で、GABAや前シナプスのグルタミン酸分泌に影響を及ぼさない。治療域より5~10倍の濃度では、自発的活動が低下しGABAに対する反応が増強される³⁾。

②抗不整脈作用

ヒダントイン誘導体で、Na⁺チャネル遮断薬として抗不整脈作用がある。その作用機序は、Na⁺電流の抑制によって、活動電位が減少し、伝導速度が低下し、自動能が抑制される⁴⁾。K⁺チャネルへの作用はなく、活動電位持続時間が短縮するVaughanWilliams分類(1975)のIb群に属する。フェニトインはNa⁺チャネルが不活性化された状態で結合し、Na⁺チャネルのブロックからの回復を示す時定数τ recoveryは0.2秒(Ib群<1秒)と速い。Na⁺チャネル遮断薬では、刺激頻度が増すとNa⁺チャネルから解離せずに、結合量が増してブロックが増強する頻度依存性ブロックが認められる⁵⁾。心筋では脱分極中のCa²⁺取り込みが低下し、セカンドメッセンジャー(cAMP、GMP)を抑制する。またCl⁻のコンダクタンスを増加させて過分極とすることで、不応期が延長し、心室の自動能の抑制と活動電位の短縮を起こす⁶⁾。

(2) 薬効

①抗痙攣作用

フェニトインは抗痙攣薬として、間代性痙攣と部分発作に有効だが、意識消失発作には無効である。フェニトイン、カルバマゼピン等の抗痙攣薬は、神経障害性痛に用いられるが、薬物性過敏症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)という薬物アレルギーとウイルス感染症が複合した病態があるので注意が必要である⁷⁾。

②鎮痛補助作用

フェニトインは鎮痛補助薬としても分類され、痛みの治療に用いられている。癌性痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛などの体位によって誘発されない電撃痛に対し有効とされている。三叉神経痛に対しては有効率が25%と低く、連用にて副作用も発現しやすいので、カルバマゼピンが用いられている⁸⁾。しかし、カルバマゼピンにも過敏反応による副作用があり、服用困難な症例ではフェニトインが代わりに用いられている⁹⁾。フェニトインには注射薬があり、緊急時の投与が可能である。

③抗不整脈作用

フェニトインはVaughanWilliams分類後のSicilianGambit(1994)ではリストから外れ、日本では抗不整脈薬として認可されていない。速い頻度のNa⁺チャネルの興奮に対して有効なので、抗痙攣薬としておもに使用されている。

(3) 薬物動態

投与されたフェニトインの約90%が蛋白(おもにアルブミン)に結合し、非結合のフェニトインが効果を発現するので、アルミンが減少する病態では効果が増強される。肝のチトクロームP450(CYP)のうち、おもにCYP2C9/10と一部CYP2C19にて代謝され、大部分がグルクロン酸抱合される。250mgまたは125mgの1回静脈内投与での血中半減期は約10時間で、尿中排泄率は82.4~93.0%とされている¹⁰⁾。フェニトインの排泄では、治療域の血中濃度(10~20μg/mL)ですでにゼロ次速度式(zero-orderKinetics)に従い、一定量しか排泄されない。このため飽和後は、投与量のわずかな増加で血中濃度が大きく上昇するので、血中濃度の測定が望ましい³⁾。

2) 適応

(1) 痙攣発作(強直間代発作、焦点発作)

痙攣発作重積状態、痙攣発作の可能性が高い術中・術後、直ちに痙攣様痙攣発作を止めたい場合に、静脈投与の適応となる。

(2) 精神運動発作

(3) 自律神経発作

(4) 癌性痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛

本邦においては保険適用外である。

①三叉神経痛	1
フェニトインの効果性は報告によって異なる。	2
a) Sindrupらは過去の報告から検証して、対照がなくエビデンスには基づかないが、急性で難治性の場合にはフェニトインの静注を選択すべきとしている ¹¹⁾ 。McCleaneもフェニトインの静注によって、三叉神経痛を含む神経障害性痛の痛みの発作を減らせると報告している ¹²⁾ 。	3 4 5
b) 三叉神経痛に対する薬物治療は、カルバマゼピンが診断的価値からも最初に投与されるべき薬であり、フェニトインはカルバマゼピンで痛みの発作が緩解しない症例が対象となる。	6 7
c) 薬物療法で緩解しない場合は、脳外科によるJannettaの微小血管減圧術(microvasculardecompression)が適応となる。	8
②三叉神経痛以外	9
painful diabetic neuropathy(PDN)、癌性痛、その他の神経障害性痛において、過去の多くの治療成績報告からTremont-Lukatsらは検証を行って、フェニトインの有効性については、報告によって相反する結果が得られており明確ではないとしている ¹³⁾ 。神経障害性痛・線維筋痛症に対するフェニトインの効果について調査したエビデンスが高いデータがないため、フェニトインではなく、プレガバリン・ガバペンチン・カルバマゼピンのような他の抗けいれん薬を使うよう推奨している ¹⁵⁾ 。	10 11 12 13
(5) 不整脈	14
本邦においては保険適用外である。	15 16
3) 用法	17
(1) 経口投与	18
100mgを1日2回で開始し、1週間で100mgずつ増量し、最大投与量は400mg/dayとされている。多くの症例で300~400mg/dayが投与されている。	19 20
(2) 静注	21
①明確な基準はないが、3~5mg/kgを投与する方法や、100mg/dayから開始し25~50mgずつ増量し250~300mgにとどめる方法などがある。	22 23
②抗痙攣作用や副作用からは血中濃度を測定して投与量を調節すべきであるが、鎮痛薬として抗痙攣薬を用いる場合には、鎮痛効果と血中濃度は必ずしも比例しない。フェニトインの治療域の血中濃度は10~20μg/mLだが、20μg/mL周辺で眼振が起こる。眼振を認めた場合には、血中濃度を測定するまでもなく投与量を減量する必要がある ¹⁴⁾ 。	24 25 26 27
4) 注意点	28
(1) 基本的注意点	29
①注射薬では、フェニトインが水に難溶性のため、ポリエチレングリコール、エタノールを加えpH約12と高く、ナトリウム塩の形で可溶化している。浸透圧比は約29(生理食塩液に対する比)と高く、静注時に血管痛がある。注射薬は静注のみ可能で、筋注、皮下注、動脈内注射は組織障害を起こす。pHが低下するとフェニトインの結晶を析出するので他剤とは配合できないが、生理食塩液、注射用水による4倍希釈までであれば、希釈後1時間まで外観変化が認められなかったとされている ¹⁰⁾ 。	30 31 32 33
②フェニトインはCYP2C9/10と一部2C19にて代謝されるが、ワルファリンもこれらの酵素で代謝されるので、併用するとワルファリンが代謝されずに出血傾向を引き起こす。またフェニトインの濃度は、代謝する酵素が減るので上昇する。フェニトインはCYP2C3Aファミリーの酵素誘導を起こすが、逆にカルバマゼピンはCYP2C9,3A4で代謝されてCYP2C9,3Aファミリーを酵素誘導する。フェニトインとカルバマゼピンは逆の関係となり、併用での濃度はそれぞれ様々な方向へ動く。	34 35 36 37
③経口避妊薬はCYP3A4で代謝されるので、フェニトインの併用によって妊娠の危険性が高まり、胎児へのフェニトインの催奇形作用の問題からも十分な注意が必要である。	38 39
④同じ抗痙攣薬のバルプロ酸ナトリウムは、フェニトインと血漿蛋白の結合部位が同じなので、併用するとフェニトインの代謝を阻害し、蛋白非結合フェニトインが増加するので注意を要する ¹⁴⁾ 。	40 41
⑤急速大量注入は徐脈、刺激伝導障害、血圧低下、心停止、呼吸停止の報告があり1分間に50mgを超えない速度で注射する。	42
⑥抗不整脈薬としては本邦では認可されておらず、有効な適応症例も限られる。	43
(2) 禁忌	44
①フェニトイン製剤の成分またはヒダントイン系化合物に対して過敏症の患者	45
②洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者	46
心停止を起こすことがある。Randazzoらは65歳の男性で、フェニトイン静注後に約12秒間の完全房室ブロックから心室停止となり、その後6秒間の2:1房室ブロックから洞調律へ回復した症例を報告している ¹²⁾ 。	47 48
(3) 副作用	49
①副作用は、フェニトインの投与経路、投与期間、投与量に関係する。	50
②肝トランスアミラーゼの中等度上昇はよく認められる。	51

- ③ 歯肉の増殖も約20%の症例で認められる。 1
- ④ 若い女性を悩ます多毛症も認められる。 2
- ⑤ 重大な副作用としては、粘膜皮膚眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症、SLE様症状で、皮膚症状を認めた場合には、フェニトインの投与を中止すべきである。 3
4
- ⑥ 過敏症候群や巨赤芽球性貧血、再生不良性貧血などの骨髄疾患も認められる。巨赤芽球性貧血は抗痙攣薬服用患者の11～28%に認められる。ビタミンB12または葉酸の欠乏で起こるが、抗痙攣薬による機序は不明である。 5
6
- ⑦ 長期の使用では小脳萎縮があり、血中濃度の上昇と関係があるといわれている。フェニトインの血中濃度の上昇を、最低限に抑えるように漫然と投与しない。小脳症状(眼振、構音障害、運動失調)を認めたら減量または中止すべきである。 7
8
- ⑧ くる病、骨軟化症の報告もあり、肝臓での抗痙攣薬によるビタミンDの不活性化の促進が原因として考えられているが、詳細は分かっていない¹⁰⁾。 9
10

(4) 高齢者 11

フェニトインはNaチャンネル遮断薬であり抗不整脈作用があるが、高齢者で衰弱した患者や循環器に合併症がある患者では、急速投与で心停止を起こす。McNamaraは、フェニトインを静脈内に150mg/min以下の速度で投与することを推奨している³⁾。 12
13

(5) 妊婦 14

- ① 母親が妊娠中に抗痙攣薬を服用した新生児では、口唇裂、口蓋裂、手指奇形の発生率が2倍の報告があるが、フェニトイン単独投与症例26例では発生しなかった。 15
16
- ② 抗痙攣薬の併用数の増加が、催奇形性を高めることが示唆されている¹⁰⁾。抗痙攣薬では、特にトリメタジオン(旧販売名：ミノ・アレピアチン[®])に催奇形性が強く、販売名が似ているので、フェニトイン(販売名：アレピアチン[®])と間違えないよう注意する必要がある(2007年、トリメタジオンの販売名は、ミノアレ[®]に改称された)。 17
18
19
- ③ 母親が妊娠中にフェニトインの投与を受けた新生児では、低プロトロンビン血症から出血を起こす。ビタミンKの投与が治療と予防に有効である³⁾。 20
21

(6) 小児 22

長期の投与では歯肉の増殖が問題となるが、歯科衛生に注意すれば投薬を中止する必要はない。 23
24

5) 参考文献 25

- 1) Jensen T : Anticonvulsants in neuropathic pain : rationale and clinical evidence. Eur J Pain 2001 ; 6(Suppl. A) : 61-68 26
- 2) McLean MJ, Macdonald RL : Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. J Pharmacol Exp Ther 1986 ; 236 : 727-738 (動物実験) 27
28
- 3) McNamara JO : Antiarrhythmic Drugs. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2005, pp 899-932 29
30
- 4) 大江 透 : 不整脈 ベッドサイド診断から非薬物治療まで, 医学書院, 2007, pp120-134 31
- 5) Roden DM : Antiarrhythmic Drugs. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2005, pp 899-932 32
33
- 6) Donnelly AJ, Cunningham FE, Baughman VL : Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook 4th ed. Cleveland, Lexi-Comp, 2001, pp 665-670 34
35
- 7) 宮谷妙子, 長谷一郎, 船尾友晴, 他 : 薬剤性過敏症候群が疑われた 1 症例. 日ペインクリニック会誌 2008 ; 1514-1517 (症例報告) 36
- 8) 針谷 伸, 佐伯 茂 : 抗けいれん薬による痛みの治療. 痛みと臨床 2005 ; 5 : 199-204 37
- 9) De Vriese SPA, Philippe J, Van Renterghem DM, et al : Carbamazepine hypersensitivity syndrome : Report of 4 cases and review of the literature. Medicine 1995 ; 74 : 144-151 (症例報告) 38
39
- 10) 医薬品インタビューフォーム : 大日本住友製薬株式会社 抗けいれん剤アレピアチン注 250mg, 2008 40
- 11) Sindrup SH, Jensen TS : Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002 ; 18 : 22-27 41
- 12) McCleane GJ : Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain : a randomized, double-blinded, placebo controlled, crossover study. Anesth Analg 1999 ; 89 : 985-988 42
43
- 13) Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM : Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. Drugs 2000 ; 60 : 1029-1052 44
- 14) Randazzo DN, Ciccone A, Schweitzer P, et al : Complete atrioventricular block with ventricular asystole following infusion of intravenous phenytoin. J Electrocardiol 1995 ; 28 : 157-159 (症例報告) 45
46
- 15) Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 16; 2012(5) 47
48
49
50
51

プレガバリン pregabalin
ガバペンチン gabapentin

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

GABA関連受容体を含めて各種受容体および主要なイオンチャネルとは結合せず、既存の抗痙攣薬とは異なる機序で抗痙攣作用および鎮痛作用を発現することが示唆されている。即ち、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することによるものが主たる作用と考えられている。

(2) 薬効

電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合することにより、抗痙攣作用を有すると同時に、カルシウムの流入を前シナプスで抑制することにより、グルタミン酸、サブスタンスP、CGRPなどの神経伝達物質の放出が抑制されることから、鎮痛効果を発揮する。

① プレガバリン

本邦における帯状疱疹後神経痛および有痛性糖尿病性ニューロパチー患者を対象として、二重盲検比較試験が実施された。プレガバリン1日150mg、300mg、600mgおよびプラセボ群を12週間経口投与した場合、プラセボ群と比較して統計学的に有意な鎮痛効果が認められた。

さらに、プレガバリンは脊髄損傷後疼痛に対しても日本人を含む国際試験においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な鎮痛効果が認められている。

② ガバペンチン

既存の抗痙攣薬治療では十分に抑制できない部分発作を有する痙攣患者を対象として、二重盲検比較試験が実施された。ガバペンチン1日1200mg、1日1800mgおよびプラセボ群を12週間経口投与（既存の抗痙攣薬との併用）した場合、プラセボ群と比較して統計学的に有意な発作頻度の減少が認められた。

(3) 薬物動態²⁾

① 血中濃度と半減期

健康成人に、プレガバリン50、100、200および300mgを絶食時に単回経口投与したとき、投与後約1時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約6時間であった。また、プレガバリンを1回150および300mgを1日2回7日間反復経口投与したとき、投与開始2～48時間で定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値はそれぞれ6.0および6.3時間であった。ガバペンチン200、400、600および800mgを絶食時に単回経口投与したとき、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は6～7時間であった。また、ガバペンチンを1回600および800mgを1日3回6日間反復経口投与したとき、投与後2日までに定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値(変動係数%)はそれぞれ5.38および5.87時間であった。

② 代謝

プレガバリンとガバペンチンは、食事の影響はほとんど受けず、また肝で代謝されないため、チトクロムP450を介して誘導・阻害を受けないことから、薬物相互作用が非常に少ない薬物である。

③ 排出

健康成人に、プレガバリンの全身クリアランスは60～100mL/minで、ガバペンチンの全身クリアランスの平均値は、116.2mL/minであった。いずれも糸球体濾過速度と一致し、未変化体の尿中排泄率はほぼ100%であった。

④ 相互作用

オピオイド鎮痛薬との併用によって、消化管運動が抑制されプレガバリンおよびガバペンチンの吸収が増加し、最高血漿中濃度(C_{max})と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)がそれぞれ増加したとの報告がある。抗痙攣薬どうしの相互作用は認められていない。プレガバリンは機序が不明であるが、血管浮腫を引き起こす薬剤(例：アンジオテンシン変換酵素阻害薬など)と末梢性浮腫を引き起こす薬剤(チアゾリジン系薬など)との併用によって体重増加および浮腫を来す可能性がある。

その他、オピオイド鎮痛薬やロラゼパム、アルコール(飲酒)との併用によって相加的に認知機能障害および粗大運動機能障害を引き起こす可能性がある。ガバペンチンは、機序が不明であるが制酸剤と同時に服用することによりC_{max}とAUCがそれぞれ低下した。

2) 適応

(1) プレガバリン

本邦では、神経障害性疼痛と線維筋痛症を適応症とする。

(2) ガバペンチン

他の抗痙攣薬で十分な効果が認められない痙攣患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗痙攣薬との併用療法として、適応がある。ガバペンチンも広く神経障害性疼痛に使用されており、RCTによって帯状疱疹後神経痛³⁾、有痛性糖尿病性ニューロパチー⁴⁾、

下肢切断後幻肢痛⁵⁾、脊髄損傷後疼痛⁶⁾や、オピオイド併用下での癌性痛⁷⁾に対する有用性も報告されている。

(3) プレガバリン、ガバペンチン共通

ともに多くの非痙攣性神経障害性疼痛の薬物治療アルゴリズムにおいて、第1選択薬として推奨⁸⁾されており、さらに、癌による神経障害性疼痛治療のアルゴリズムでも、オピオイド鎮痛薬とともに第1選択薬として推奨されている。

NCCN Clinical Practice Guideline in OncologyTM による神経障害性疼痛のガイドラインでも、プレガバリンとガバペンチンは推奨されている⁹⁾。

④プレガバリンは、2018年発行の厚生労働行政推進調査事業費補助金慢性の痛み政策研究事業の「慢性疼痛治療ガイドライン」において、神経障害性疼痛と線維筋痛症への使用は1A(使用することを強く推奨する)としている。

3) 使用法

(1) プレガバリン

神経障害性疼痛、線維筋痛症のいずれに対しても開始用量は1日150mgを1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として300mgまで漸増する。神経障害性疼痛に対しては1日600mgを増減とし、線維筋痛症では1日300-450mgで維持する。年齢、症状により適宜、調節する。

(2) ガバペンチン

既存の抗痙攣薬で十分な治療効果がない患者に対して、他の抗痙攣薬と併用しながら、成人にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200~1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。また、1日3回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。

(3) プレガバリン、ガバペンチン共通

①いずれの薬物も初期用量から漸増していくが、投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、数日~1週間かけて比較的ゆっくりと増量を行い、4週間程度を目安として治療効果の判定を行い、投薬を継続するか否かを検討する。癌による神経障害性疼痛の場合には、3~5日おきに増量を行い2週間で治療効果を判定する。

②いずれの薬物も投与を中止する場合には、最低1週間かけて徐々に減量する。退薬徴候として不眠が出現することが稀にある。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

プレガバリンおよびガバペンチンともに腎臓で排出されるため、クレアチニンクリアランス値を参考として本薬の投与量および投与間隔を調節することが必要である。血液透析を受けている患者にこれら薬剤を投与する際には、クレアチニンクリアランスに応じた初期用量および維持量を設定し、血液透析後には薬剤の補充を行う。

(2) 禁忌

本剤の成分に過敏症の既往がある患者には投与しない。

(3) 副作用

頻度不明で、重大な副作用として、急性腎不全、皮膚粘膜眼症候群、肝障害、心不全、間質性肺炎、肺水腫が報告されている。

3%以上認められるその他の副作用として、眩暈、傾眠、浮動性眩暈、頭痛、複視、白血球数減少、倦怠感、CK(CPK)増加、サイロキシン減少、抗核因子陽性がある。

(4) 高齢者

腎機能が低下していることがあるため、クレアチニンクリアランス値に基づき処方を行う。また、ふらつきの発現に注意を促し転倒による骨折を起こした例があるため十分に注意する。

(5) 妊産婦

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と判断される場合にのみ投与すること。

授乳中は服用を避ける。

(6) 小児

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。

なお、外国で実施された3~12歳の小児患者を対象としたガバペンチンの臨床試験では、本薬投与時の感情不安定、敵意、運動過多および思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

5) 参考文献

1) Rho JM, Sankar R : The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 1471-1483
 2) 日本医薬品集 : http://www.pharmasys.gr.jp/tenpu/menu_tenpu_base.html
 3) Rice ASC, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group : Gabapentin in postherpetic neuralgia : a randomised, double blind, placebo

controlled study. Pain 2001 ; 94 : 215-224	1
4) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al : Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. JAMA 1998 ; 280 : 1831-1836	2 3
5) Bone M, Critchley P, Buggy DJ : Gabapentin in postamputation phantom limb pain : a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 2002 ; 27 : 481-486	4 5
6) Tai Q, Kirshblum S, Chen B, et al : Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury : a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. J Spinal Cord Med 2002 ; 25 : 1005-105, 2002	6 7
7) Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al : Gabapentin for neuropathic cancer pain : a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2909-2917	8 9
8) Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al : EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006 ; 13 : 1153-1169	10 11
9) NCCN (National comprehensive cancer network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain.V.I. 2008. http://www.nccn.org	12 13
10) Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al : Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia : results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. Pain 2004 ; 109 : 26-35	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

ミロガバリン mirogabalin

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ¹⁾	2
電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合するリガンドあり、特に $\alpha 2 \delta -1$ サブユニットに対して持続的に結合することで、前シナプスでカルシウムの流入を抑制し、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。	3
(2) 薬効	5
電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットに結合することにより、カルシウムの流入を前シナプスで抑制することにより、グルタミン酸、サブスタンスP、CGRPなどの神経伝達物質の放出が抑制されることにより、鎮痛効果を発揮する。	6
①日本を含むアジア国際共同第3相二重盲検試験では、糖尿病性末梢神経障害性疼痛ではミロガバリン30mg/日群で、帯状疱疹後神経痛ではミロガバリン15mg、20mg、30mg/日群で、14週時の疼痛スコアにおいてプラセボ群に比較して有意な改善が認められている ²⁾ 。	8
②腎機能低下を有する患者を対象にした14週間投与の国内第III相非盲検試験では、中等度腎機能障害患者の維持量15mg/日、重度腎機能障害患者の維持量7.5mg/日で14週の疼痛スコアにおいて有意な改善が認められている ³⁾ 。	11
(3) 薬物動態 ^{3,4,5)}	13
血中濃度と半減期	14
健康人への3.5,10,30mgの単回経口投与では、投与後1時間で最高血中濃度(C _{max})、血中半減期(t _{1/2})は2.96~3.37時間であった。C _{max} と無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC _{inf})は投与量に比例して増加した。1日2回で10と15mgを7日間反復投与した場合には、3日目までに定常状態に達し、7日目のC _{max} とAUC _{inf} は投与量に比例して増加した。	15
代謝	18
肝でほとんど代謝されず、ヒトCYP阻害あるいは誘導せず、薬物トランスポーターを阻害しない。一方でグルクロン酸転移酵素(UGT)代謝路と、N-グルクロン抱合代謝経路が推定されている。食事摂取後はC _{max} 18%、t _{1/2} 0.5時間延長したが、AUC _{inf} の低下は6%であった。	19
排出	22
3.5,10,30mgの単回投与での全身クリアランスは16.50~18.24l/hrであった。投与後168時間で97%が尿中に排出された。	23
相互作用	24
プロベネシド(500mg)とミロガバリン(15mg)の併用により、ミロガバリンのC _{max} と投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC _{tau})は、29%と76%上昇した。シメチジン(400mg)とミロガバリン(15mg)の併用により、17%と44%上昇した。ミロガバリンとエタノールやロラゼパムとの併用では、注意力や平衡機能の低下が認められた。	25
2) 適応	29
(1) 神経障害性疼痛	30
(2) ミロガバリンは本邦で開発、国際共同臨床試験をされた薬物である。本邦における神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインでは、プレガバリンとガバペンチンにミロガバリンも第一選択薬としての追記が承認されている(紙媒体での追記は未発行)。	31
3) 用法 ⁶⁾	34
(1) 初期用量10mgを1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上の間隔を空けて漸増し、忍容性と有効性から個々の至適用量を決定する。1回15mgを1日2回で30mg経口投与を上限とする。	35
(2) 腎排出型の薬物であるため、腎機能低下時には血中濃度が高くなり、副作用が出現しやすい危険性があるため、クレアチニンクリアランス値(CL _{Cr})を指標とする。軽度の腎障害(90>CL _{Cr} ≥60)では初回投与量1回5mgを1日2回で1日投与量10~30mg、中等度腎障害(60>CL _{Cr} ≥30)では初回投与量1回2.5mgを1日2回で1日投与量5~15mg、透析患者を含む重度腎障害(30>CL _{Cr})では初回投与量1回2.5mgを1日1回で1日投与量2.5~7.5mgで使用する。	37
(3) 高齢者では、副作用のための転倒リスク回避のために、腎障害を有さなくとも1回2.5mgから開始するなど投与量や投与間隔を適宜調整する。	41
4) 注意点 ⁷⁾⁸⁾	44
(1) 基本的注意点	45
めまい、傾眠、意識消失が発生することがあるため、自動車の運転や危険を伴う機械の操作に従事しないこととされている。高齢者では転倒リスクになるため十分に注意する必要がある。体重増加や霧目などの眼障害の発生に関する留意が診察上必要である。	46

(2) 副作用	1
発現率が5%以上の副作用として傾眠、浮動性めまいならびに浮腫があり、5%未満として体位性めまい、不眠症、霧目、好酸球増加、起立性低血圧や高血圧、便秘、体重増加、肝機能障害などがある。	2 3
(3) 高齢者	4
高齢者では腎機能低下を来していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与する。	5
(4) 妊婦・産婦・授乳婦	6
妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。授乳中は服用を回避する。動物実験では、胎盤移行性、乳汁移行性が確認されている。	7 8
(5) 小児	9
使用(治験)経験がなく、安全性は確立されていない。	10 11

参考文献

1) Domon Y, Arakawa N, Inoue T, et al: Binding Characteristics and Analgesic Effects of Mirogabalin, a Novel Ligand for the $\alpha 2d$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels. J Pharmacol Exp Ther 2018; 365:573-582	13 14
2) Kato J, Matsu N, Kakehi Y, et al: Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients. Pain 2019; 160 : 1175-1185	15 16
3) Baba M, Takatsuna H, Matsui N, et al : Mirogabalin in Japanese Patients with Renal Impairment and Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy or Post-Herpetic Neuralgia: A Phase III, Open-Label, 14-Week Study J Pain. Res 2020;13:1811-1821	17 18
4) Tachibana M, Yamamura N, Atiee G, et al: Coadministration of probenecid and cimetidine with mirogabalin in healthy subjects: A phase 1, randomized, open-label, drug-drug interaction study Br J Clin Pharmacol. 2018;84:2317-2324	19 20
5) Jansen M, Warrington S, Dishy V et al.: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Repeated Doses of Mirogabalin in Healthy Asian Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev 2018;7:661-669	21 22 23
6) 医薬品インタビューフォーム、ミロガバリンベジル酸塩錠.(2020 3月改訂 第5版)	24
7) Kato J, Matsui N, Kakehi Y, et al: Long - term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with postherpetic neuralgia. Medicine 2020; 99(36):e21976	25 26
8) Baba M, Matsui N, Kuroha M, et al: Long - term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with diabetic peripheral neuropathic pain. J Diabetes Investig 2019; 11: 693-698	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

フレカイニド酢酸塩 flecainide acetate

(別名：酢酸フレカイニド)

●Ⅶ 循環作動薬の「フレカイニド酢酸塩」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
フレカイニドは抗不整脈薬として使用されている。Ic群であるフレカイニドはNaチャンネルを抑制してNaの細胞内急速流入を遅らせるが、活動電位持続時間はあまり変化させない。抗不整脈薬の中でもその効果が最も強いが、副作用も強い ¹⁾³⁾ 。	3
(2) 薬効	5
不整脈患者に本薬を投与した場合、洞周期、洞結節回復時間に影響せず、H-V伝導を遅延させ、心室筋の有効不応期を延長する。また、逆行性副伝導路を抑制し、房室伝導系の有効不応期を延長する。本薬の発作性心房細動・粗動、心室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検比較試験の結果、本薬の有用性が認められた。	6
なお、これまでの臨床試験において、本薬が延命率を改善するとの成績がないので、症候性の患者であったとしても軽症の心室性不整脈患者に対しては本薬が一般的に危険であることを考慮する。	7
また、麻酔科領域では最近、神経障害性痛の鎮痛補助薬としての有用性が数多く報告されてきている ⁴⁾⁶⁾ 。	8
(3) 薬物動態	9
消化管からの吸収は良好であり、血漿中濃度は投与後2～3時間で最高値に達し、半減期約11時間で消失する。血漿中濃度はほぼ投与量に比例して上昇する。不整脈患者においてもほぼ同様の薬物動態を示す。本薬の主代謝経路は肝臓による、メタ位のO-脱アルキル化とその代謝物のグルクロン酸抱合である。他にピペリジン環の酸化的ラクタム生成がある。O-脱アルキル化反応には主としてP450分子種のCYP2D6が関与している。未変化体の尿中排泄率は24時間以内に投与量の約30%である。	10
2) 適応	11
現在、次の(1)のみ保険適応である。(2)ならびに(3)のような、オピオイドが効きにくい神経障害性痛の鎮痛補助薬としての効能は高い。	12
(1) 頻脈性不整脈	13
症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍、重症の心室性期外収縮などの頻脈性不整脈で緊急治療を要する不整脈が適応とされる。心室性の頻脈性不整脈に対する第1選択薬としては、Ib群であるメキシレチン、リドカインなどがある ¹⁾²⁾ 。不整脈は、緊急時には静注できるリドカインを使用して、経口薬であるメキシレチンで治療を継続するのが一般的である。Ib群で効果が不十分なときに、フレカイニドを使用するが、静注薬、経口薬どちらも存在するので、どちらの治療から開始することもできる、フレカイニドは頻脈性不整脈作用に対する効果は強力であるが、循環抑制も強い ³⁾ 。	14
(2) 癌性神経障害性痛	15
麻酔科領域では、フレカイニドが癌性痛の神経障害性痛の鎮痛補助薬として使用されることがある。	16
フレカイニドは持続性の痛み、発作性の痛みのどちらにも有効であり、眠気が少なく投与しやすい。しかし、胃部不快感、心機能抑制、不整脈などの副作用に注意が必要である。	17
(3) 帯状疱疹後痛	18
帯状疱疹後神経痛に対してフレカイニド2mg/kgを投与し75%に鎮痛効果が得られたとしている ⁷⁾ 。フレカイニド1日量100～200mg、1日2回の内服投与を実施し、1カ月後のVisualAnalogueScaleが投与前より有意に低下した ²⁾ という報告もある。フレカイニドのNaチャンネル抑制効果が強力で持続性が高いため、静注薬、経口薬ともに良好な鎮痛効果を示しており、発症後6カ月以内の症例に有効性が高いことが示唆されている。	19
3) 用法	20
(1) 注射剤	21
通常、成人には1回0.1～0.2mL/kg(フレカイニド酢酸塩として1.0～2.0mg/kg)を必要に応じてブドウ糖液で希釈し、血圧および心電図監視下10分間かけて静注する。なお、総投与量はフレカイニド酢酸塩として1回150mgまでとする。本薬の投与により効果を認めたものの、その後再発した場合には、初回用量がフレカイニド酢酸塩としての最大用量2.0mg/kg(体重75kg以上の場合は150mg)の半量以下の場合を除き、再投与は行わない。なお、再投与する際も1日総投与量として2.0mg/kg(体重75kg以上の場合は150mg)を超えないこと。	22
(2) 錠剤	23
通常、成人には1日100mgから開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜減量する。	24
4) 注意点	25
(1) 禁忌	26

①鬱血性心不全のある患者	1
②高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者	2
③心筋梗塞後の無症候性心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍のある患者	3
④妊婦または妊娠している可能性のある婦人	4
⑤リトナビルを投与中の患者	5
⑥ミラベグロンを投与中の患者	6
⑦テラプレビルを投与中の患者	7
(2) 副作用	8
①心不全、徐脈、房室ブロック、洞停止、血圧低下などの循環抑制作用や催不整脈作用に注意が必要であり、とくに循環器の基礎疾患がある場合には注意が必要である。したがって、心不全、房室ブロック合併、心筋梗塞急性期などは相対的禁忌と考えられる。心電図によるチェックや血中濃度の測定が重要である。	9 10 11
②抗不整脈薬は、その薬理機序から過量投与や血中濃度の上昇により催不整脈作用を引き起こす危険性を必ず有しており、抗不整脈効果のみならず安全性の面からも慎重な使用が要求される。	12 13
(3) 神経障害性痛に対する使用	14
①痛性痛の神経障害性痛は、モルヒネが効きにくいいため鎮痛補助薬が有効な場合がある ⁴⁻⁷⁾ 。この鎮痛補助薬として抗不整脈薬が注目されている。痛患者においては末梢神経の浸潤や圧迫の結果、モルヒネの効きにくい難治痛である神経障害性痛が出現しやすい。治療には鎮痛補助薬の適切な使用が必要である。鎮痛補助薬としてNaチャンネル遮断薬である抗不整脈薬の有効性が報告されており、メキシレチン、リドカインの持続皮下注、持続点滴などが検討されてきた。フレカイニドも同様に鎮痛補助効果があるとされている。	15 16 17 18
②Naチャンネル遮断薬は神経細胞膜安定化作用により、損傷を受けた神経の軸索や後根神経節からの異所性発火を抑制することが機序として考えられている。また、フレカイニドのNaチャンネル抑制効果は他の薬物よりも長時間続くため、内服に有利である。メキシレチン、リドカインに関しては従来から神経障害性痛の有効性が報告されているが、フレカイニドも神経障害性の痛性痛や糖尿病神経痛への有効例も多い ^{5,8)} 。	19 20 21 22
③Drugchallengetestにより、リドカインが有効であると、経口投与可能なメキシレチン内服が使用されることが多い。しかし、メキシレチン内服に抵抗性を示す痛みも多く、とくに注射薬と内服薬の効果を解離を示す症例に関しては、その双方を持つフレカイニドが有効であることが推測されている。	23 24 25
(4) 妊婦、授乳婦	26
①本薬はCYP2D6の基質であり、QT間隔の延長、心室性不整脈（torsadesdepointesを含む）等の重篤な心血管系の副作用があらわれることがあるため、妊婦禁忌である。	27 28
②ラットにおいて催奇形性が認められているので、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。	29
③授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。ヒトにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。	30 31
5) 参考文献	32
1) Malik R, Ellenbogen KA, Stambler BS, et al : Flecainide : its value and danger. Heart Dis Stroke 1994 ; 3 : 85-91	33
2) Lucas WJ, Maccioli GA, Mueller RA : Advances in oral anti-arrhythmic therapy : implications for the anaesthetist. Can J Anaesth 1990 ; 37 : 94-101	34 35
3) Kreeger RW, Hammill SC : New antiarrhythmic drugs : tocainide, mexiletine, flecainide, encainide, and amiodarone. Mayo Clin Proc 1987 ; 62 : 1033-1050	36 37
4) Ichimata M, Ikebe H, Yoshitake S, et al : Analgesic effects of flecainide on postherpetic neuralgia. Int J Clin Pharmacol Res 2001 ; 21 : 15-19 (症例報告)	38 39
5) Chong SF, Bretscher ME, Mailliard JA, et al : Pilot study evaluating local anesthetics administered systemically for treatment of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1997 ; 13 : 112-117 (症例報告)	40 41
6) Dunlop R, Davies RJ, Hockley J, et al : Analgesic effects of oral flecainide. Lancet 1988 ; 1 : 420-421	42
7) 一万田正彦, 山本一嗣, 水谷明男, 他 : 帯状疱疹後痛に対するフレカイニドの鎮痛効果. ペインクリニック2000 ; 21 : 879-883 (症例報告)	43
8) Sinnott C, Edmonds P, Cropley I, et al : Flecainide in cancer nerve pain. Lancet 1991 ; 337 : 1347	44 45 46 47 48 49 50 51

メキシレチン塩酸塩 mexiletine

1) 薬理作用

(1) 作用機序

リドカインとほぼ同様と考えられている。すなわちナトリウムチャネルの遮断であり、開口状態あるいは不活性化状態のナトリウムチャネルに結合する。

①ベイン領域では糖尿病性神経障害治療薬として使用されるが、近年では、神経障害性痛に対する有用性が注目されている。

この場合の機序も神経のナトリウムチャネルを遮断することにより痛みの伝導速度や異常発火を抑制することにある¹⁾。

②循環器領域では抗不整脈薬として用いられており、Vaughan-Williamsの分類ではIb群すなわち不応期短縮、活動電位持続時間短縮作用のある薬として位置づけられている。虚血状態などの脱分極した組織や速い速度で刺激された組織にはより強い作用を示す(voltage-dependency, frequency-dependency)。

(2) 薬効

①糖尿病性神経障害に伴う自覚症状(自発痛、痺れ感)の改善に効果がある。本邦で施行された二重盲検試験において45.8%に有効であった²⁾。

②頻脈性心室性不整脈を抑制する作用があるが、心房性不整脈には無効である。その理由として心房の活動電位の持続時間がナトリウムチャネルの不活性化状態がごく短時間しかないうえに、制からの回復が起こる拡張期が相対的に長いからである³⁾。また心筋の活動電位4相の脱分極勾配を減少させることにより自動能の亢進による心室性期外収縮を抑制する。心室性不整脈患者に静注した場合、血圧、一回拍出量、心係数および心電図波形に変化はみられなかったと報告されている²⁾。

(3) 薬物動態

本薬はリドカインの誘導体であるが、長期間の経口投与を可能にするために、肝臓における初回通過効果を減少させるように修飾されている。肝臓のチトクロームP1A, 2D6で代謝され、健康成人での主代謝産物はメキシレチンの2-ヒドロキシメチル体と4-ヒドロキシメチル体である。健康成人に静注した場合、96時間で75%が尿中に排泄される。心室性不整脈患者に1回静注した場合、半減期は10.2~11.5時間で、未変化体尿中排泄率(24時間)は約11%である。静注した場合、消化管の他に腎、肺、唾液腺、脾、副腎に分布し、血液-脳関門を通過する。胎児および乳汁中にわずかに移行する²⁾。

健康成人に経口投与した場合、消化管からの吸収は良好で肝初回通過効果をほとんど受けず、3~4時間で最高血漿中濃度に達する。糖尿病性神経障害患者に経口投与した場合、血漿中濃度の半減期は約10時間である。健康成人に経口投与した場合、24時間で60%、96時間で82%が尿中に排泄される。1回経口投与時の未変化体尿中排泄率は5~6%である²⁾。

2) 適応

(1) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状(自発痛、痺れ感)の改善

カプセル製剤のみ

3) 使用法

(1) 経口投与

通常成人にはメキシレチン塩酸塩として、1日300mgを1日3回に分割し食後に経口投与する。ただし、2週間投与しても効果が認められない場合には投与を中止する。また、1日300mgの用量を超えて投与しない。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①使用に関しては、頻回に患者の状態を観察し、必ず心電図、脈拍、血圧、心胸郭比測定等を定期的に行う。心電図上PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下の異常所見が認められた場合には、直ちに減量または投与を中止する。

②心不全のある患者あるいは心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の基礎疾患があり、心不全をきたす可能性のある患者、高齢者、他の不整脈薬との併用などの場合には少量から開始するなど投与量に十分注意する必要がある。

③紅斑、水泡・びらん、結膜炎、口内炎、発熱等が認められた場合には中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症の可能性があるので直ちに投与を中止する。

④投与中に頭がぼーっとする、眩暈、痺れ等の中枢神経系症状が発現し、増悪する傾向がある場合には、直ちに減量または投与を中止する。

⑤完全房室ブロックのある患者に投与すると一過性の心停止をきたすことがある。

⑥重篤な心不全のある患者に投与すると、完全房室ブロックをきたすことがある。

(2) 糖尿病性神経障害の患者に投与する場合の注意点	1
①本薬による治療は原因療法ではなく、対症療法なので漫然と投与しない。	2
②1日300mgを超えて投与しない。	3
③2週間投与しても症状の改善が認められない場合には投与を中止し、血糖コントロールや食事療法などの治療を継続する。	4
④下肢の状態を十分に観察する。	5
(3) 禁忌	6
①本薬に対する過敏症患者	7
カプセル製剤のみ。	8
②重篤な刺激伝導障害のある患者、重篤な心不全のある患者	9
③慎重投与	10
基礎心疾患のある患者、軽度の刺激伝導障害のある患者、著明な洞性徐脈のある患者、重篤な肝腎障害のある患者、心不全のある患者、低血圧のある患者、パーキンソン症候群の患者、高齢者、血清カリウム低下のある患者	11
(4) 副作用	13
①重篤な副作用として、中毒性表皮壊死症や皮膚粘膜眼症候群、紅皮症が認められることがある。皮膚症状が出現した場合には投与を中止する。	14
②心停止、完全房室ブロックが認められることがある。出現した場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	16
③その他の副作用	17
0.1%未満の頻度で心室頻拍が不明であるが腎不全錯乱が認められることがある。	18
出現した場合には投与を中止し、適切な処置を行う。その他に、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎などがある。	19
④過量服用の際には、必要に応じて胃洗浄を行い、徐脈、低血圧に対してはアトロピン、痙攣に対してはベンゾジアゼピン系薬物の投与や酸素投与、人工呼吸を必要に応じて行う。	21
(5) 高齢者	22
高齢者では、肝腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので慎重に投与すること。	23
(6) 妊婦	25
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。また母乳中へ移行することが報告されているため授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止する。	26
(7) 小児	28
低出生体重児、新生児、幼児または小児には安全性が確立されていない。しかしながら、米国の報告では小児から若年成人において先天性心疾患を有する患者で心室性の不整脈を呈する場合には推奨されるとしている。	29
5) 参考文献	32
1) Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG : The roles of sodium channels in nociception : Implications for mechanism of pain. Pain 2007 ; 131 : 243-257 (総説)	33
2) メキシチール点滴静注液・カプセル 添付文書 (ペーリンガーインゲルハイム社)	35
3) Snyders DJ, Hondeghem LM, Bennett PB : Mechanism of drug-channel interaction. : In Fozzard HA, Haber E, Jennings RB eds: The heart and cardiovascular system. Raven Press, NY, 1991, pp2165-2193.	36
4) Moak JP, Smith RT, Garson A-Jr : Mexiletine : an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 1987 ; 10 : 824-829	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

リドカイン塩酸塩 lidocaine hydrochloride (別名：塩酸リドカイン)

●V 局所麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●XI ペイン 19. 外用製剤の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

リドカインは、おもに局所麻酔薬またはクラスIbの抗不整脈薬として使用される。抗不整脈薬としての全身投与は、期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)および心室性不整脈の予防が保険適応になっている。ペインクリニックの分野においてはナトリウムチャンネル遮断薬として、神経障害性痛の治療に用いられている。

(1) 作用機序

リドカイン塩酸塩溶液は拡散と組織結合により、組織内(神経鞘)に浸透する。リドカイン塩酸塩は電位依存性ナトリウムチャンネルに結合してナトリウムの透過を阻止し、活動電位の伝導を可逆的に抑制して神経伝達を遮断する。またリドカインは、心臓の神経膜のナトリウムチャンネルを遮断することにより、活動電位の立ち上がり速度の減少、心房・心室の伝導性低下・ナトリウムチャンネル不活性化の回復遅延をきたし、相対不応期を延長することで抗不整脈薬として作用する。

損傷された末梢神経におけるナトリウムチャンネルの増加や、正常では存在しないナトリウムチャンネルの発現によって神経の興奮性が高まり、神経障害性痛が出現、維持されると考えられている。リドカインはナトリウムチャンネルを遮断し、神経の異常興奮を抑制し、鎮痛効果を発揮すると考えられている。異常興奮を抑制するリドカイン濃度では神経伝達は抑制されない。また全身投与されたリドカインは侵害受容に関与する脊髄の多シナプス反射を抑制する。さらに視床痛などに有効であることが知られており、末梢神経のみならず中枢神経系にも作用していると考えられている。

(2) 薬効

リドカインは、局所麻酔作用、抗不整脈作用、気管支収縮抑制作用、神経障害性痛に対する鎮痛作用などを持つ。

リドカイン塩酸塩は、プロカインより表面、浸潤、伝達麻酔効果は強く、作用持続時間も長い。神経障害をきたす毒性の程度は、臨床応用する濃度から換算すると、リドカイン塩酸塩の毒性は相対的に強く、プロカイン塩酸塩の2.5倍、メピバカイン塩酸塩の13.2倍である。

(3) 薬物動態

代謝は主として90%が肝臓で活性を有するモノエチルグリシンキシリジド(monoethyl glycinexylidide ; MEGX)およびグリシンキシリジド(glycinexylidide ; GX)となり、70%が4-ヒドロキシ-2,6-キシリジジンとして尿中に排泄される。蓄積すれば中枢神経毒性を発揮する²⁾。単回静脈内投与での効果発現時間は45~90秒で、持続時間は10~20分。分布容積は1.1~2.1L/kgで、心不全、肝疾患等の病態があれば大きく異なる。硬膜外投与による効果発現時間は10~15分と速やかに持続時間は60~90分(中時間)、追加投与までの時間は約45分である。蛋白結合率は60~80%である。排泄半減期は2相性で、心不全、肝疾患、ショック、腎疾患により延長する。第1相は7~30分、第2相は乳幼児で3.2時間、成人で1.5~2時間である²⁾。

- ①外国人高齢者(平均年齢65歳)にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与したところ、終末相半減期は140分を示し、若齢者(平均年齢24歳)の81分に比べて延長した³⁾。
- ②日本人成人(平均年齢42歳)と高齢者(平均年齢77歳)にアドレナリン添加(5μg/mL)の2%リドカイン塩酸塩(総量3mg/kg)を硬膜外投与したとき、血漿中濃度と分布容積には両群間に差はなかったが、高齢者ではMEGX/リドカイン濃度比とクリアランスは低く、平均滞留時間は有意に延長した⁴⁾。
- ③外国人の正常妊婦と妊娠糖尿病妊婦とに、単味の2%リドカイン塩酸塩200mgを硬膜外投与したとき、妊娠糖尿病妊婦ではリドカインとMEGXのクリアランスは低下した⁵⁾。リドカインの臍帯静脈血液中濃度と母体血漿中濃度の比は0.5~0.7で、胎盤を通過する⁶⁾。

2) 適応

(1) 局所麻酔薬として使用

硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔

(2) 脊髄くも膜下麻酔薬として使用

脊髄くも膜下麻酔に用いる。

(3) 抗不整脈薬として使用

期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)や急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防に用いる。

(4) 神経障害性痛に対して使用

癌性痛、帯状疱疹後神経痛、複合性局所痛症候群などの神経障害性痛に対してリドカインの全身投与が行われる。静脈内または経口投与により痛みの軽減を図ることができ、この効果は神経伝導遮断に必要な濃度より低い濃度で得られる⁷⁾。

(5) 静脈内区域麻酔

上肢の末梢神経が併走する血管から栄養されることを利用し、神経障害性痛や手術麻酔に応用され、緊急手術においても安全に施行される⁸⁾。上肢手術において術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に0.5%注射液を3~4mg/kg(40mL)までを1回投与

する。0.5%リドカインを用いて上肢静脈内区域麻酔で手術を受けた416名の患者のうち39名に副作用がみられ、一過性の低血圧一過性の徐脈がほとんどであり、アナフィラキシー反応、痙攣、治療介入要する低血圧がなく、すべて安全に手術を施行できたと報告している¹⁰⁾。

(4) 上肢手術における静脈内区域麻酔

3) 使用法

①硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔には、リドカイン塩酸塩として、1回200mgを最大用量として、脊髄くも膜下麻酔には1回100mgを最大用量として、各々それ以下の用量で適宜増減して用いる。

表 リドカイン塩酸塩の麻酔方法別基準最高投与量

麻酔方法	用量 (mg)			
	注射液 0.5%	注射液 1%	注射液 2%	注射液 3%
硬膜外麻酔	25 ~ 150	100 ~ 200	200	-
硬膜外麻酔 (交感神経遮断)	25 ~ 150	-	-	-
伝達麻酔	15 ~ 200	30 ~ 200	40 ~ 200	-
伝達麻酔 (指趾神経遮断)	15 ~ 50	30 ~ 100	60 ~ 120	-
伝達麻酔 (肋間神経遮断)	25	50	-	-
浸潤麻酔	10 ~ 200	20 ~ 200	40 ~ 200	-
表面麻酔	-	適量を塗布または噴霧	適量を塗布または噴霧	-
静脈内区域麻酔 (上肢手術)	200	200	200	-

*：鞍状麻酔として会陰部等の手術・膣の手術等・無痛分娩に1.3~1.7mL、高位麻酔として上腹部手術に2.7~3.3mL、中位麻酔としてイレウス・虫垂切除等の手術に2.0~2.7mLを用いる。

②抗生物質製剤を筋注する場合の痛みの緩和のための溶解液には15mg以下で用いる。

③外用液には200mg以下で、ビスカスには1回300mg以下で、外用ゼリーは尿道麻酔で男性には300mg以下、女性には100mg以下で用いる。

④気管挿管には適量用いる。ただし、術後喉頭痛の原因となりうるのでスプレー噴霧は推奨しないとする報告がある¹⁰⁾。

⑤貼付薬は1回1枚として、静脈留置針穿刺部位に穿刺の30分以上前に貼付し、貼付剤を除去して直ちに穿刺する。

⑥神経障害性痛に対する静注法

投与方法には、1.5mg/kgを1回投与する、1mg/kgを1回投与後に1mg/kgを30分で投与する、5mg/kgを30~40分で投与する、1~2mg/kg/hr間で持続投与するなどの方法がある。鎮痛に要する血中濃度は0.62~5μg/mLである。なお持続皮下注に関しては、10%の点滴用のリドカイン製剤が、本邦では現在、製造中止となっており施行困難である。

⑦神経障害性痛に対する外用製剤の使用

本邦では承認されていないが、リドカインの貼付剤や含有クリーム、ゲルといった剤形での局所表面投与が、帯状疱疹後神経痛をはじめとする神経障害性痛に対し有効であると報告されている。リドカインの局所表面投与の鎮痛作用は局所麻酔作用によるものであり、副作用は投与部位の発赤、発疹である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①注射液には保存剤としてメチルパラベンが、添加物としてピロ亜硫酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が添加されることがある。また点眼剤にはクロロブタノールが、ビスカス・ゼリーにはメチルパラベン、プロピルパラベンが添加されることがある。

②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊椎に腫瘍ないし結核等がある患者では、病状が増悪することがある。

名称	一般名・剤形	麻酔方法への適応							
		硬膜外麻酔	伝達麻酔	浸潤麻酔	表面麻酔	脊髄くも膜下麻酔	筋注	静脈内注射	眼科領域の表面麻酔
局所麻酔剤	リドカイン塩酸塩注射液 (0.5, 1, 2%)	○	○	○	○	-	-	-	-
局所麻酔剤	リドカイン筋注用溶解液 (0.5%)	-	-	-	-	-	○	-	-
抗不整脈剤	静注用リドカイン注射液 (2%)	-	-	-	-	-	-	○*1	-
表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩点眼液 (4%)	-	-	-	-	-	-	-	○
経口表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩ビスカス (2%)	-	-	-	○*2	-	-	-	-
粘滑・表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩ゼリー (2%)	-	-	-	○*3	-	-	-	-
定量噴霧式表面麻酔剤	リドカイン噴霧剤 (8%)	-	-	-	○*4	-	-	-	-
表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩液 (4%)	-	-	-	○*5	-	-	-	-
局所麻酔剤	リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液 (0.5, 1, 2%) *6	○	○	○	○*7	-	-	-	-
貼付用局所麻酔剤	リドカインテープ剤	-	-	-	○*8	-	-	-	-

*1：基準最高投与量は1時間あたり300mg(15mL)で用いる。

*2：口腔内・咽喉頭・食道部の表面麻酔に用いる。

*3：尿道麻酔、気管挿管に用いる。

*4：通常成人には8～40mg(1～5回噴霧)を用いる。

*5：通常成人には80～200mg(2～5mL)を耳鼻咽喉科領域、泌尿器科領域、気管支鏡検査に用いる。

*6：リドカイン濃度によって含有アドレナリン濃度が異なる(0.5%と1%製剤は1：100000アドレナリン含有、2%製剤は1：80000アドレナリン含有)。

*7：0.5%製剤には適応がない。

*8：静脈留置針穿刺予定部位に約30分間貼付し、貼付剤除去後直ちに注射針を穿刺する。

③血液凝固障害や抗凝固薬投与中の患者では、血腫形成や脊髄への障害をきたすことがあり、脊柱に著明な変形がある場合は脊髄や神経の損傷をおこすことがある。

④長期間の持続静脈内投与を行う場合には、刺激伝導系抑制、心筋抑制や、意識障害、全身痙攣などの重篤な中枢神経症状を引き起こす可能性があるため、定期的に血中濃度を測定する必要がある。

⑤アルカリ性注射液(炭酸水素ナトリウム液等)との配合により、リドカインが析出する。

(2) 禁忌

①本薬の成分またはアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者。

②抗不整脈剤では著明な洞性徐脈、刺激伝導障害(完全房室ブロック等)のある患者。

③硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔に用いる際は、循環血流量が減少している患者、ショック患者、心不全の患者、注射部位またはその周辺に炎症のある患者、敗血症の患者。

(3) 慎重投与

①アドレナリン加注射剤では、高血圧・動脈硬化・心不全・甲状腺機能亢進・糖尿病のある患者および血管攣縮の既往のある患者

②眼科領域では狭隅角や前房が浅い眼圧上昇の素因のある患者

③ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬、イソプロテレノール等のカテコラミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者

④ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者

⑤重症肝機能障害または重症腎機能障害のある患者中毒症状が発現しやすくなる。

⑥ポルフィリン症の患者

注射剤を投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発することがある。

(4) 副作用

①刺激伝導系抑制、ショック

ときにPQ間隔延長またはQRS幅増大等の刺激伝導系抑制、徐脈、血圧低下、ショック、意識障害等を生じ、まれに心停止やアナフィラキシーショックを起こす。

②中枢神経症状

初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌の痺れ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴り、視覚障害、振戦などがあらわれる。症状が進行すると意識障害、全身痙攣があらわれる。

③アレルギー反応

蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等をきたすことがある。

④悪性高熱症類似の症状

まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、チアノーゼ、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿などを伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。

(5) 高齢者

リドカインはおもに肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、血中濃度が高くなり、振戦、痙攣等の中毒症状をおこす可能性がある。

(6) 小児

小児等に対する安全性は確立していないとされるが、すでに多くの臨床使用経験がある。

5) 参考文献

- 1) Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M : Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 85-90 (動物実験)
- 2) Lidocaine Drug Information, provided by Lexi-Comp. <<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/lidocaine.html#N100E6E>>
- 3) Nation RL, Triggs EJ, Selig M : Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1977 ; 4 : 439-448
- 4) Fukuda T, Kakiuchi Y, Miyabe M, et al : Plasma lidocaine, monoethylglycinexylidide, and glycinexylidide concentrations after epidural administration in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 268-273
- 5) Moisés EC, Duarte LD, Cavalli RD, et al : Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008 ; 64 : 1189-1196
- 6) Burm AG : Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989 ; 16 : 283-311
- 7) Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR : Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine : responses to early and late infusions. *Pain* 2003 ; 103 : 21-29
- 8) Mohr B : Safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia (Bier block) for outpatient management of forearm trauma. *Can J Emerg Med* 2006 ; 8 : 247-250
- 9) Haller I, Hausott B, Tomaselli B, et al : Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 1024-1033 (動物実験)
- 10) Jakeman N, Kaye P, Hayward J, Watson DP, Turner S. Is lidocaine Bier's block safe? *Emerg Med J.* 2013 ;30:214-7
- 11) Hara K, Maruyama K : Effect of additives in lidocaine spray on postoperative sore throat, hoarseness and dysphagia after total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 463-467

ケタミン塩酸塩 ketamine hydrochloride (別名：塩酸ケタミン)

●III 静脈関連薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「ケタミン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
ケタミンは視床・新皮質を機能的ならびに電気生理学的に抑制する一方、辺縁系を活性化する薬理学的特徴を持つことから解離性麻酔薬と呼ばれる ^{1,2)} 。麻酔から覚醒する際に浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、せん妄状態などが出現する(emergence phenomena)。	3
これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている。成人に使用すると統合失調症と類似した行動が観察される場合がある ^{1,2)} 。ケタミンによる麻酔・鎮痛作用や、これらの随伴症状は主にNMDA受容体に対する非競合的拮抗作用により説明されている ²⁾ 。NMDA受容体は、脊髄、視床、辺縁系、大脳皮質など中枢神経系の様々な部位に発現しており、脊髄後角レベルでも侵害刺激の中核への興奮伝達に重要な役割を有している。	4
(2) 薬効	9
①麻酔・鎮痛作用	10
鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する ³⁾ 。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。	11
②循環に対する作用	13
一過性(投与後1～5分以内をピーク)に血圧が上昇することがある。また二次的に血圧低下をきたすことがある。また一過性(投与後1～3分以内をピーク)に頻脈が認められることがあり、初回投与時に著明である。	14
③呼吸に対する作用	16
本薬により投与後2～3分で軽度の呼吸抑制があらわれるが一過性である。急速に高用量を静注すると呼吸抑制～停止となることがある。また、筋緊張亢進のため、呼吸が不規則になることがある。	17
④その他の作用	19
a) 筋弛緩作用はない。	20
b) 急速静注では、筋緊張が亢進することがある。	21
c) 脳血流は著明に増加するが、脳血管の二酸化炭素反応性や脳血流の自己調節機構は保たれている。	22
d) 頭蓋内圧上昇作用を有する。筋注では2～4分後、静注では1～3分後に上昇し始め、20分前後で前値に復する。最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている ⁴⁾ 。	23
(3) 薬物動態	25
ケタミンは肝臓のチトクロームP-450によりノルケタミン、ヒドロキシノルケタミン、デヒドロノルケタミンなどに代謝される。ノルケタミンを除く代謝産物に薬理活性はほとんど認められない。ノルケタミンはケタミンの1/3～1/5の麻酔作用を有し、グルクロン酸抱合を受け、腎から排泄される。排泄半減期は2.17時間とされる ^{1,2)} 。	26
2) 適応	30
添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。	31
(1) 手術、検査、および処置時の麻酔	33
①単独での全身麻酔	34
②吸入麻酔や他の麻酔時の補助	35
(2) 外科手術後の鎮静	36
(3) 熱傷の処置時の鎮痛	37
(4) 難治痛の治療	38
①神経損傷に伴う神経障害性痛	39
②異痛症(アロディニア)を伴った痛み	40
(5) 癌性痛におけるオピオイドの補助	41
3) 用法	43
(1) 手術、検査、および処置時の麻酔	44
単独での全身麻酔では、1mg/kg/hrを目安に持続静注を行うか、必要に応じて初回量と同量、または半量追加しながら維持する。	45
麻酔補助として使用する際は、併用麻酔の効力を考えて、単独での全身麻酔時の使用量より減量して使用する。	46
①静注	47

初回1~2mg/kgを1分以上かけて緩徐に静注、必要に応じて初回量と同量、または半量を追加投与する。	1
②筋注	2
初回5~10mg/kgを筋注し、必要に応じて初回量と同量、または半量を追加投与する。	3
(2) 吸入麻酔薬を中心とした全身麻酔の補助	4
吸入麻酔薬を中心とした全身麻酔の補助薬としても重要である。成人、小児に5~10mg/kg筋注後、3~4分で手術可能な麻酔状態となり、12~25分前後持続、健康成人に通常用量を静注後30秒~1分で手術可能な麻酔状態となり、5~10分前後持続する。原則として、麻酔科専門医が投与する。	5
	6
	7
(3) 外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛	8
強い鎮痛作用を利用して、外科手術後の鎮痛を目的として用いられる。就眠しない投与量と投与方法で、良好な鎮痛が得られる。同程度の効果を筋注で得ることも可能である。麻酔科専門医の指導の下で投与するのが望ましい。麻酔以外の使用の場合、投与後に、患者は必ずしも就眠しないが、就眠した患者では悪夢、不安、興奮、錯乱などを生じることがある。	9
	10
	11
①静注	12
初回0.15~1 mg/kgを1分以上かけて緩徐に静注	13
②筋注	14
初回0.3~2mg/kgを必要に応じて初回量と同量、または半量	15
(4) 難治痛の治療	16
難治痛のうち、最も有効と考えられるのは、神経損傷に伴う神経障害痛と異痛症(アロディニア)を伴った痛みである。これらの痛みでは、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、オピオイドなどが無効なことが多く、脊髄における興奮性アミノ酸の受容体の異常興奮が関与しているため、NMDA受容体拮抗薬であるケタミンが用いられる。除痛効果が乏しい、または一過性である場合にケタミン持続点滴療法が適応となる。本法では、数週から数カ月痛みが軽減することがある。持続点滴療法の前に、少量(2.5~5mg程度)を数回静注して、痛みが軽減するのを確認することが望ましい。ケタミン持続点滴療法は原則として麻酔科専門医が施行すること。投与後に、患者は必ずしも就眠しないが、就眠した患者では悪夢、不安、興奮、錯乱などを生じることがある。	17
	18
	19
	20
	21
	22
①静注	23
初回0.15~1 mg/kgを1分以上かけて緩徐に静注	24
②筋注	25
初回0.3~2mg/kgを必要に応じて初回量と同量、または半量	26
③持続点滴療法	27
1mg/kgを他の静脈麻酔薬と併用して導入し、その後、1mg/kg/hrで数時間維持する。	28
(5) 癌性痛におけるオピオイド鎮痛薬の補助	29
麻薬の耐性発現にNMDA受容体が関与していると考えられていることから、モルヒネの鎮痛効果を改善する効果もある。麻酔科専門医の指導の下で投与するのが望ましい。投与後に、患者は必ずしも就眠しないが、就眠した患者では悪夢、不安、興奮、錯乱などを生じることがある。	30
	31
	32
①静注	33
50~100mgを1日かけて持続投与	34
	35
4) 注意点	36
(1) 基本的注意点	37
①ケタミンは平成19年1月1日から麻薬として指定された。これは、国内外で、違法(脱法)ドラッグとして違法使用されていることが問題となっていたため、この濫用による保健衛生上の危害の防止を目的とした『麻薬、麻薬原料植物、向精神薬および麻薬向精神薬原料を指定する政令』の改正による。	38
	39
	40
②ケタミンは全身麻酔において使用できる薬物であるため、原則として適応ならびに投与方法や投与量、投与速度などは麻酔科医の指導の下で投与するのが望ましい。本薬は麻酔時も、麻酔以外の使用の場合でも、比較的高頻度に悪夢や浮遊感などの不快な気分を生じため、使用前に十分に患者に説明して使用する。	41
	42
	43
③本邦で使用されるケタミン製剤には、静注用製剤(ケタミン濃度10mg/mL)と筋注用製剤(同50mg/mL)があり、濃度が異なるので誤用に注意する。	44
	45
④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない ³⁾ 。	46
	47
⑤急速静注時、脳内濃度の上昇に一致して一過性に呼吸抑制・呼吸停止を生じる場合があるので、自発呼吸下に鎮静を行う場合、投与は緩徐に行う(1分以上時間をかける)。	48
	49
⑥悪性高熱症に対しても使用可能である ^{5,6)} 。	50
(2) 薬物相互作用	51

①中枢神経抑制薬(バルビツール酸系薬、向精神薬、麻薬性鎮痛薬など)	1
本薬の作用が増強され、覚醒遅延や中枢神経系副作用を生じることがある。	2
(3) 禁忌	3
①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	4
②脳血管障害、高血圧(収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧100mmHg以上)、頭蓋内圧亢進および重症の心代償不全の患者 一過性の血圧上昇作用、脳圧亢進作用がある。	5 6
③痙攣発作の既往歴のある患者 痙攣を誘発することがある。ただし、禁忌としない指針もある ⁴⁾ 。	7 8
④外来患者 麻酔前後の管理が行き届かないため。	9 10
⑤統合失調症患者 ³⁾ 。	11
⑥緑内障や眼外傷の症例に対して相対禁忌とされる ³⁾ 。	12
⑦眼圧が上昇するとされるので、緑内障を合併する症例や眼外傷の症例では使用を控えることが望ましい ⁴⁾ 。	13
(4) 慎重投与	14
①急性・慢性アルコール中毒の患者	15
②β遮断薬を使用中の患者 β遮断薬が本薬の二次的な血圧下降作用を増強することがある。また、一般にβ遮断薬を使用中の患者は高血圧症の場合が多いので、 本薬による一過性の血圧上昇作用に注意すること。	16 17 18
(5) 副作用	19
①重大な副作用	20
a) 急性心不全 急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。	21 22
b) 呼吸抑制、無呼吸、舌根沈下 過量投与や投与速度が速すぎる場合に、呼吸抑制、無呼吸または舌根沈下が起こることがあるので緩徐な投与を行う(静注では1分 以上時間をかける)。観察は十分に行い、適宜、投与量・投与法を調節する。呼吸抑制が生じた場合には、補助呼吸、人工呼吸など の適切な対処を行う。	23 24 25 26
c) 痙攣 喉頭痙攣、声門痙攣または全身痙攣などが生じることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、筋 弛緩薬を投与の上、気管挿管のもとに調節呼吸を行うなど適切な処置を行う。	27 28 29
d) 覚醒時反応 浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、せん妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされて いる ^{1,2)} 。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある ¹⁾ 。 覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する ¹⁾ 。	30 31 32 33
②その他の副作用	34
a) 循環器 徐脈、不整脈、血圧低下、血圧上昇などがあらわれることがある。	35 36
b) 呼吸器 呼吸抑制があらわれることがある。	37 38
c) 筋・神経系 不随意運動、筋緊張亢進が生じることがある。	39 40
d) その他 嘔気、嘔吐、唾液分泌過多、呻吟、発熱、発汗などがあらわれることがある。また、まれに頭痛、眩暈・ふらつき、興奮、精神症 状、流涙、複視、口渴、食思不振、悪寒、顔面紅潮、吃逆、眼振、眼内圧上昇、皮膚潮紅、腹痛、眼瞼浮腫などがあらわれること がある。	41 42 43 44
(6) 高齢者	45
①一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量する、または緩徐に投与するなどして注意する。	46
②特に外来患者に対して、難治痛の治療目的で投与する場合は十分に観察時間を設け、診察の後、帰宅を許可する。	47 48
5) 参考文献	49
1) White PF, Way WL, Trevor AJ, et al : Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 1982 ; 56 : 119-136 (総説)	50
2) Bergman SA : Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. Anesth Prog 1999 ; 46 : 10-20 (総説)	51

3) Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, et al : Ketamine: use in anesthesia. CNS Neurosci Tuer 2013 ; 19 : 381-389 (総説)	1
4) Chang LC, Raty SR, Ortiz J, et al : Tue emerging use of ketamine for anesthesia and sedation in traumatic brain injuries. CNS Neurosci Tuer 2013 ; 19 : 390-395 (総説)	2 3
5) Lin C, Durieux ME : Ketamine and kids : an update. Pediatr Anesth 2005 ; 15 : 91-97	4
6) Stoelting RK, Hillier SC : Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp167-175	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

デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物

dextromethorphan hydrobromide hydrate (別名:臭化水素酸デキストロメトルファン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

- ①延髄にある咳中枢に直接作用し、咳反射の閾値を上昇させて咳反射を抑制する。
- ②NMDA受容体において、非競合的にグルタミン酸などの興奮性アミノ酸やタキキニンなどNMDA受容体作動性物質の作用を阻害して、カルシウムの細胞内流入を抑制する。またグルタミン酸などのアミノ酸の放出も抑制する。

(2) 薬効

次の②と③は保険適用外である。

①鎮咳作用

延髄にある咳中枢に直接作用し咳反射を抑制することにより、鎮咳作用を示す。

②鎮痛作用

脊髄後角においてNMDA受容体拮抗薬として作用し、末梢性知覚神経であるA δ 線維およびC線維から中枢神経系への痛みの伝達を抑制し、また中枢性感作の成立を防止する。

③神経保護作用

中枢神経系においてNMDA受容体拮抗薬として作用し、興奮性アミノ酸による細胞障害、細胞死から細胞を護し、また痙攣を抑制する。

(3) 薬物動態¹⁾

- ①経口投与後、すみやかに腸管より吸収され、血漿中最大濃度に達するのは2～2.5時間後である。通常の投与量では、15～30分で効果をあらわし、5～6時間効果が持続する。成人に30mgを4時間ごとに7日間投与した際の血中濃度は0.002～0.207mg/Lである。血液脳関門を通過し、脳脊髄液/血漿比は32.8～80%である。
- ②腸管より吸収されて門脈より肝臓に達した後に、チトクロームP450により速やかに代謝される。CYP2D6によりO-脱メチル体(デキストロメトルファン)となり、さらにCYP3A4によりN-脱メチル体およびN-, O-脱メチル体となる。そして一部グルクロン酸抱合する。
- ③主たる代謝物であるデキストロメトルファンは活性を有し、強力なNMDA拮抗作用を持つ。その半減期は3.4～5.6時間である。未変化体として、あるいは脱メチル化代謝物として腎臓から排泄される。

2) 適応

次の(3)～(5)は、保険適用外である。

(1) 各腫呼吸器疾患における咳嗽

(2) 気管支造形術および気管支鏡検査時の咳嗽

(3) 術後痛

術前あるいは術後に経口投与する。有効性の結論は一致していないが、オピオイドの補助薬物として安全に投与できる²⁾。また、術前投与で先制鎮痛効果を期待できる可能性がある³⁾。

(4) 非癌性慢性痛

有効性の結論は一致していない。

- ①本薬100mgあるいはプラセボの経口投与に続いてモルヒネを静注しても、両者に鎮痛効果の違いはない⁴⁾。
- ②外傷後神経障害痛症例に対する270mgの高用量投与では、有意の鎮痛効果があったが、代謝酵素が不足してデキストロメトルファンの産生が不十分な症例では有効性が低い⁵⁾。
- ③ケタミンテスト有効例に投与することで、高い確率で有効性が認められる^{6,7)}。

(5) 癌性痛

有効性の結論は一致していない。

- ①モルヒネ徐放錠に本薬(60～120mg、1日4回)あるいはプラセボを経口投与した比較試験で、鎮痛作用に違いがない⁸⁾。
 - ②癌性痛を含む慢性痛において、モルヒネ単独より、本薬とモルヒネの合剤の方が鎮痛作用の出現が有意に早く、鎮痛作用に優れ、持続時間も長い⁹⁾。
- (3)～(5)のように鎮痛目的に使用する場合、高用量では鎮痛に寄与するが、副作用も出現しやすくなる。効果に個体差があるので、ケタミンテスト有効例に投与することが望ましい。

3) 用法

通常、成人には、1回15～30mgを1日1～4回経口投与する。

4) 注意点	1
(1) 併用禁忌	2
本薬は、中枢のセロトニン濃度を上昇させる。一方、MAO阻害薬はセロトニンの代謝を阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。	3
MAO阻害薬との併用によりセロトニンの濃度がさらに高くなり、セロトニン症候群(痙攣、ミオクローヌス、反射亢進、発汗、異常高熱、昏睡など)があらわれることがある。	4
(2) 併用注意	6
本薬は、おもに肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。キニジン、アミオダロン、テルピナフィン等は、代謝酵素CYP2D6を阻害するので、併用により本薬の代謝が阻害される。	7
(3) 副作用	9
①重大な副作用	10
a) 呼吸抑制	11
呼吸抑制があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	12
b) ショック、アナフィラキシー様症状	13
ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫等)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投与を中止し、適切な処置を行う。	14
②その他の副作用	16
過敏症として発疹が、精神神経症状として眠気、頭痛、眩暈、不快、不眠が、消化器症状として嘔気、嘔吐、食欲不振、便秘、腹痛、口渇、おくびがあらわれることがある。なかでも発疹、眠気は5%以上または頻度不明であるが、他は5%未満の頻度であらわれる。症状があらわれたら投与を中止する。	17
	18
	19
	20
5) 参考文献	21
1) Siu A, Drachtman R : Dextromethorphan : A review of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the management of pain. CNS Drug Review 2007 ; 13 : 96-106	22
	23
2) Duedahl TH, Romsing J, Moiniche S, et al : A qualitative systematic review of peri-operative dextromethorphan in post-operative pain. Acta Anaesthesiol Scand 2006 ; 50 : 1-13	24
	25
3) Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, et al : The role of dextromethorphan in pain control. Can J Anesth 2000 ; 47 : 585-596	26
4) Heiskanen T, Hartel B, Dahl ML, et al : Analgesic effects of dextromethorphan and morphine in patients with chronic pain. Pain 2002 ; 96 : 261-267	27
	28
5) Carlsson KC, Hoem NO, Moberg ER, et al : Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. Acta Anaesthesiol Scand 2004 ; 48 : 328-336	29
	30
6) Cohen SP, Wang S, Chen L, et al : An intravenous ketamine test as a predictive response tool in opioid-exposed patients with persistent pain. J Pain Symptom Manage 2009 ; 37 : 698-708	31
	32
7) Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS, et al : The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. J Pain 2006 ; 7 : 391-398	33
	34
8) Dudgeon DJ, Bruera E, Gagnon B, et al : A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating dextromethorphan plus slow-release morphine for chronic cancer pain relief in terminally III patients. J Pain Symptom Manage 2007 ; 33 : 365-371	35
	36
9) Katz NP : MorphDex (MS : DM) double-blind, multiple-dose studies in chronic pain patients. J Pain Symptom Manage 2000 ; 19 (1 Suppl): S37-41	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

メマンチン塩酸塩 memantine hydrochloride (別名:塩酸メマンチン)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機	2
グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体チャネル阻害作用により、NMDA受容体チャネルの機能異常を抑制する。	3
(2) 薬効	4
①アルツハイマー型認知症の症状進行の抑制	5
アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、NMDA受容体チャネルの過剰な活性化が原因の1つと考えられている。NMDA受容体チャネル阻害作用により、アルツハイマー型認知症の症状進行を抑制する。	6
②鎮痛作用	7
脊髄後角でのNMDA受容体チャネル阻害作用により、末梢性知覚神経であるA δ 線維およびC線維から中枢神経系への痛みの伝達を抑制し、また中枢性感作の成立を防止する ¹⁾ 。	8
(3) 薬物動態	9
①健康成人男子に、メマンチン塩酸塩5、10、あるいは20mgを単回服用したときの、最高血漿中濃度(Cmax)と血漿中濃度 \times 時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。Cmaxは6.86(5mg)~28.98(20mg)ng/mL、Tmaxは5.3(5mg)~6.0(20mg)時間、消失半減期(t _{1/2})は55.3(5mg)~71.3(20mg)時間であった。	10
②アルツハイマー型認知症患者で、1日1回(朝食後)5mgから開始し、1週間毎に5mgずつ漸増し、10mgまたは20mgを維持用量として24週間服用したときの血漿中濃度は、服用開始4週間ではほぼ定常状態に達し、10mg/day群で64.8~69.8ng/mL、20mg/day群で112.9~127.8ng/mLであった。	11
③アルツハイマー型認知症患者で、1日10mgまたは20mgで24週間服用したときの脳脊髄液中濃度/血漿中濃度比は10mg/day群で0.63、20mg/day群で0.72であった。	12
④高齢男性が20mgを服用したときは、服用72時間以内に未変化体が34.1%、代謝物であるフランノス型グルクロン酸が結合した抱合体が2.2%、尿中に排泄された。	13
⑤本薬は、ヒトP450で代謝されにくい。	14
⑥健康外国人成人男性に、5mgを1日3回経口投与し、定常状態に到達した13日目の初回投与時に ¹⁴ C-標識体5mgを服用すると、総放射能の尿中への累積排泄率は服用20日後までに83.2 \pm 11.7%であり、糞中への累積排泄率は服用7日後までに0.54 \pm 0.41%であった。	15
2) 適 応	16
(1) 中等度および高度アルツハイマー型認知症	17
(2) 神経障害性痛、複合性局所痛症候群、線維筋痛症、幻肢痛、難治性片頭痛などの慢性痛	18
①Gustinら ⁴⁾ は、複合性局所痛症候群にモルヒネと本薬を投与すると、痛みの軽減と大脳皮質活動が減少したことを報告している。	19
②Reclaら ⁵⁾ は、線維筋痛症に対して、ヒトの痛みの伝達系に最も関与しているカルシウムチャネルとNMDA受容体を目標として、ブレガバリンと本薬の併用による痛みの治療を提唱した。	20
③幻肢痛に対して、本薬が著効した2例が報告されている ⁶⁾ 。	21
④難治性片頭痛28例において、本薬の予防的服用の有効性が示唆された ⁷⁾ 。	22
⑤Rohitらのメタアナリシス ⁸⁾ では、メマンチンが神経障害性痛に有効性を示さなかった報告 ⁹⁾ もあるため神経障害性痛に対するメマンチンの使用を推奨しなかった。	23
3) 使用法	24
通常、成人では、1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを経口投与する。	25
4) 注意点	26
(1) 慎重投与	27
①癲癇または痙攣の既往のある患者(発作を誘発または悪化させることがある)	28
②腎機能障害のある患者(腎排泄型の薬物であるので、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する)	29
③尿pHを上昇させる因子(尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染など)を有する患者(尿のアルカリ化により本薬の尿中排泄率が低下し、血中濃度が上昇することがある)	30
④高度の肝機能障害のある患者(安全性が確立していない)	31

(2) 相互作用	1
①併用注意	2
a) ドパミン作動薬(レボドパなど)	3
本薬のNMDA拮抗作用がドパミン遊離を促進させる可能性があり、ドパミン作動薬の作用を増強させることがある。	4
b) ヒドロクロロチアジド	5
ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。	6
c) 腎尿細管分泌により排泄される薬物(シメチジンなど)	7
本薬が一部尿細管分泌により排泄されるため、本剤の血中濃度が上昇することがある。	8
d) 尿アルカリ化を起こす薬物(アセタゾラミドなど)	9
尿のアルカリ化により、本薬の尿中排泄率が低下し、血中濃度が上昇することがある。	10
e) NMDA受容体拮抗作用を有する薬物(アマンタジン、デキストロメトルファンなど)	11
相互に作用を増強させることがある。	12
(3) 副作用	13
①重大な副作用	14
a) 痙攣	15
b) 失神、意識消失	16
c) 精神症状(興奮、攻撃性、妄想、幻覚、錯乱、せん妄)	17
②その他の副作用	18
a) 過敏症	19
発疹	20
b) 精神神経系	21
眩暈、頭痛、傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安	22
c) 腎臓	23
頻尿、尿失禁、尿潜血、BUN上昇	24
d) 肝臓	25
肝機能異常	26
e) 消化器	27
便秘、食欲不振、消化管潰瘍、嘔気、嘔吐、下痢、便失禁	28
f) 循環器	29
血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮	30
g) その他	31
血糖値上昇、転倒、浮腫、体重減少、CK上昇、貧血、倦怠感、発熱、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇	32
	33
5) 参考文献	34
1) Chaplan SR, Malmberg AB, Yaksh TL : Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1997 ; 280 : 829-838 (動物実験)	35
2) Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, et al : NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. Pain 2010 ; 151 : 69-76	37
3) Recla JM, Sarantopoulos CD : Combined use of pregabalin and memantine in fibromyalgia syndrome treatment: A novel analgesic and neuroprotective strategy? Med Hypotheses 2009 ; 73 : 177-183	39
4) Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, et al : Profound pain reduction after induction of memantine treatment in two patients with severe phantom limb pain. Pain Med 2008 ; 107 : 1377-1379 (症例報告)	41
5) Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, et al : Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. Headache 2008 ; 48 : 1337-1342	43
6) Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. Clin J Pain. 2018; 34: 450-467. 39	46
7) Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. Anesth Analg. 2000; 91 :960-6	47
	48
	49
	50
	51

プレドニゾン prednisolone

プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム

prednisolone sodium succinate (別名: コハク酸プレドニゾンナトリウム)

メチルプレドニゾン methylprednisolone

メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム

methylprednisolone sodiumsuccinate (別名: コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム)

メチルプレドニゾン酢酸エステル

methylprednisolone acetate

1) 薬理作用

(1) 作用機序

コルチコステロイドの一般的な作用機序としては、標的組織の特異的受容体蛋白と結合し、コルチコステロイド反応性遺伝子の発現を調節し、様々な組織での蛋白合成のレベルおよび配列に影響を及ぼすことである。抗炎症作用には、アラキドン酸代謝経路、接着分子発現抑制など複数の機序が関わっていると考えられているが、不明な部分も多い¹⁾。また、痛みの緩和は抗炎症作用によるものと推測されているが、詳細は不明である²⁾。

(2) 薬効

コルチコステロイドの種類によって差異はあるが、一般的に強い抗炎症作用を示し、抗リウマチ・抗アレルギー作用を有する。また、糖・蛋白・脂質などの代謝、生態の免疫反応などに影響を及ぼす¹⁾。

(3) 薬物動態

血中のコルチコステロイドは、おもにグルクロン酸抱合で尿中に排泄される。硬膜外腔に投与されたコルチコステロイドは血管から吸収されると思われるが³⁾、詳細は不明である。

2) 適応

痛みの緩和を主目的としてコルチコステロイドを使用する場合は少ない。本邦の各種コルチコステロイドの添付文書にも痛みへの適応は記載されていない。また、痛みの緩和に関して、コルチコステロイドの有効性のエビデンスが確立されている領域はほとんどない。痛みの緩和を目的としてコルチコステロイドが使用される場合が多い疾患を以下に挙げるが、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べきである。

(1) 急性帯状疱疹

アシクロビル単独投与と比較して、アシクロビルとプレドニゾンを投与した場合に2週間後の痛みが有意に少なかったというRCTがある⁴⁾。また、アシクロビルとプレドニゾン(本邦未発売、プレドニゾンはプレドニゾンの活性代謝産物である)を用いた別のRCTでは、プレドニゾンをを用いた場合には用いなかった場合に比べて1カ月後に痛みがない可能性が2.3倍だった⁵⁾。しかし、コルチコステロイドの投与で帯状疱疹後神経痛への移行を予防できるというエビデンスはない⁶⁾。

(2) 帯状疱疹後神経痛

メチルプレドニゾンの髄腔内注入によって、痛みの強さと痛みを感じる領域の面積が治療以前と比較して70%以上減少したというRCTがある⁷⁾。しかし、髄腔内へのコルチコステロイド注入の危険性(髄膜炎など)や手技の危険性(血圧低下や神経損傷)のため、追試験の論文は発表されていない。

(3) 腰下肢痛(椎間板ヘルニア、腰椎脊柱管狭窄症、神経根症)

きわめて多くの研究が長年にわたって行われてきたが、有効性について決定的な結果は報告されていない。短期間(2~6週間)では有効性があるという研究が多い一方、長期的(12カ月以上)な効果はほとんどないという結果が多い⁸⁻¹⁰⁾。

3) 用法

適応の項に述べたように、痛みの緩和に関して、コルチコステロイドの有効性のエビデンスが確立されている領域はほとんどない。したがって、確立された用法も事実上存在しない。以下の用法は発表された文献から引用したものであり、実際の使用にあたっては十分な注意が必要である。

(1) 急性帯状疱疹

プレドニゾン経口40mg/dayまたはプレドニゾン経口60mg/day(プレドニゾンは本邦未発売、プレドニゾンはプレドニゾンの活性代謝産物である)まで開始し、3週間でテーパリングする^{4,5)}。

(2) 腰下肢痛(椎間板ヘルニア、腰椎脊柱管狭窄症、神経根症)

使用されるコルチコステロイドの種類、量、溶解液量についての定説はない。また、局所麻酔薬を併用するかどうか、併用する場合の局所麻酔薬の種類と量についての定説もない。さらに、投与方法(投与回数、投与期間、刺入部位など)についての定説もない⁸⁻¹⁰⁾。

しばしば引用される論文では、トリアムシノロン50mgまたはメチルプレドニゾロン80mgを使用している¹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本薬を投与しないこと。

プレドニゾロン prednisolone

プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム prednisolone sodium succinate (別名：コハク酸プレドニゾロンナトリウム)

メチルプレドニゾロン methylprednisolone

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム methylprednisolone sodiumsuccinate(別名：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム)

メチルプレドニゾロン酢酸エステル methylprednisolone acetate(別名：酢酸メチルプレドニゾロン)

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版567©2012公益社団法人日本麻酔科学会第3版第3訂2012.10.31(ペ-110)

②投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

③特に、本薬投与中に水痘または麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので注意が必要である。

④連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与または増量すること。

⑤本薬の長期あるいは大量投与中の患者、または投与中止後6カ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強または持続させることがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

⑥相互作用

a) バルビツール酸誘導体

本薬の作用が減弱することが報告されている。

b) サリチル酸誘導体

併用時に本薬を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。

c) 抗凝血剤

抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている。

d) 経口糖尿病用剤・インスリン製剤

経口糖尿病用剤、インスリン製剤の作用を減弱させることが報告されている。

e) 利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く)

低カリウム血症があらわれることがある。

f) 活性型ビタミンD3製剤

高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがある。

g) シクロスポリン

併用時に双方の血中濃度が上昇することがある。

h) マクロライド系化合物

本薬の作用が増強するとの報告がある。

i) 非脱分極性筋弛緩剤

非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱または増強するとの報告がある。

(2) 禁忌

①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

②原則禁忌

a) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

b) 消化性潰瘍の患者

c) 精神病の患者

d) 結核性疾患の患者

e) 単純疱疹性角膜炎の患者

f) 後囊白内障の患者

g) 緑内障の患者

h) 高血圧症の患者

i) 電解質異常のある患者

j) 血栓症の患者	1
k) 最近行った内臓の手術創のある患者	2
l) 急性心筋梗塞を起こした患者	3
(3) 慎重投与	4
①感染症の患者	5
②糖尿病の患者	6
③骨粗鬆症の患者	7
④腎不全の患者	8
⑤甲状腺機能低下のある患者	9
⑥肝硬変の患者	10
⑦脂肪肝の患者	11
⑧脂肪塞栓症の患者	12
⑨重症筋無力症の患者	13
(4) 副作用	14
①重大な副作用	15
a) 誘発感染症、感染症の増悪	16
b) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病	17
c) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血	18
d) 膵炎	19
e) 精神変調、うつ状態、痙攣	20
f) 骨粗鬆症、大腿骨および上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー	21
g) 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症	22
h) 血栓症	23
i) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤	24
j) 硬膜外脂肪腫	25
k) 腱断裂	26
②その他の副作用	27
内分泌、消化器、精神神経系、筋・骨格、脂質・蛋白質代謝、体液・電解質、眼、血液、皮膚などに副作用を生じる場合がある。	28
(5) 高齢者	29
高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。	30
(6) 妊婦、産婦、授乳婦	32
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まわると判断される場合にのみ投与すること。	33
②本薬投与中は授乳を避けさせること。	34
(7) 小児	35
①低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。	36
②頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。	37
	38
5) 参考文献	39
1) Schimmer BP, Parker KL : Adrenocorticotrophic hormone ; adrenocortical steroids and their synthetic analogs ; inhibitors of the synthesis and actions of adreno-cortical hormones. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL(eds): Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2005, pp1587-1612	40
	41
	42
2) Bogduk N : Epidural steroids. Spine 1995 ; 20 : 845-848	43
3) Kay J, Findling JW, Raff H : Epidural triamcinolone suppresses the pituitary-adrenal axis in human subjects. Anesth Analg 1994 ; 79 : 501-505	44
	45
4) Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, et al : A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. N Engl J Med 1994 ; 330 : 896-900	46
	47
5) Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW-Jr, et al : Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. 27 Ann Intern Med 1996 ; 125 : 376-383	48
	49
	50
6) Alper BS, Lewis PR : Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? J Fam Pract 2000 ; 49 :	51

255-264	1
7) Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, et al : Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. N Engl J Med 2000, 343 : 1514-1519	2 3
8) Novak S, Nemeth WC : The basis for recommending repeating epidural steroid injections for radicular low back pain : a literature review. Arch Phys Med Rehabil 2008 ; 89 : 543-552	4 5
9) Stafford MA, Peng P, Hill DA : Sciatica : a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. Br J Anaesth 2007 ; 99 : 461-473	6 7
10) McLain RF, Kapural L, Mekhail NA : Epidural steroid therapy for back and leg pain : mechanisms of action and efficacy. Spine J 2005 ; 5 : 191-201	8 9
11) Abram SE : Treatment of lumbosacral radiculopathy with epidural steroids. Anesthesiology 1999 ; 91 : 1937-1941	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

エルゴタミン酒石酸塩 ergotamine tartrate

(別名:酒石酸エルゴタミン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

エルゴタミンの効果は、中枢神経系に対する作用と平滑筋の収縮によってあらわれる。末梢血管収縮により血圧が上昇するが、この血管収縮作用は抵抗血管より容量血管に強くあらわれる。迷走神経活動の亢進、交感神経活動の低下、直接的な心筋抑制により徐脈があらわれる。エルゴタミンは、セロトニン受容体、アドレナリン受容体、ドパミン受容体に対して部分的に刺激薬あるいは拮抗薬として働く。これらの受容体に非選択的に働くため、薬理学的性質は複雑である。セロトニン受容体には多くのサブタイプがあるため、血管収縮作用に関与する特定のサブタイプを示すのは困難である。血管収縮作用のほかに、エルゴタミンの臨床効果に関連するものとして神経原性炎症の抑制がある¹⁾。

(2) 薬効

片頭痛発作時に拡張した頭蓋血管が、エルゴタミンの血管収縮作用によって収縮し、頭痛が治まると考えられてきた。その後、片頭痛の急性期治療薬は、細径線維に起因した神経原性炎症を抑えることによって効果をあらわすと考えられるようになった。この考えは、血管収縮作用の弱い選択的5-HT_{1F}受容体作動薬であるlasmiditanが、三叉神経刺激によって硬膜に誘発された血漿蛋白質の血管外漏出を抑制することと一致する³⁾。

(3) 薬物動態

エルゴタミンは肝臓で代謝され、代謝産物の90%が胆汁に排泄される。わずかに代謝されないまま、尿中と便中に排泄される²⁾。

(4) カフェインとの併用

エルゴタミンにカフェインを併用することで、エルゴタミンの腸管吸収が速くなり、吸収量も増えてエルゴタミンの効果が増強される²⁾。

2) 適 応

エルゴタミンは片頭痛の特異的治療薬であり、頭痛が中等度～重度の急性期治療に使用される。トリプタン系製剤のほうがエルゴタミンより頭痛抑制効果は優れているが、服用後48時間以内の頭痛再燃はエルゴタミンのほうが少ない⁴⁾。家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、網膜片頭痛などの片頭痛には使用すべきでない。

3) 使用法

本邦で使用できるエルゴタミン製剤は、エルゴタミン酒石酸塩1mg錠(無水カフェイン50mgとイソプロピルアンチピリン300mgを含有する合剤)と、エルゴタミン酒石酸塩0.5mg錠(無水カフェイン25mgとイソプロピルアンチピリン150mgを含有)である。1回1mg製剤1錠を1日2～3回経口投与するが、頭痛発作の前兆がある場合は、1～2錠を内服する。1週間に最高10錠(10mg)まで内服可能である³⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

エルゴタミン内服により眩暈等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業には注意する。
エルゴタミンの血管収縮作用を増強することがあるので、過度の喫煙は避ける。

(2) 禁忌

- ①末梢血管障害、冠動脈硬化症、コントロール不十分な高血圧、ショック、側頭動脈炎のある患者。エルゴタミンの血管収縮作用により、悪化することがある。
- ②肝または腎機能障害のある患者。エルゴタミンの代謝または排泄が遅延することがある。
- ③敗血症の患者。エルゴタミンの血管収縮作用に対する感受性が增大することがある。
- ④緑内障の患者。エルゴタミンとカフェインは症状を悪化させることがある。
- ⑤妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳婦。
- ⑥麦角アルカロイドに対して過敏症の既往歴のある患者。
- ⑦HIVプロテアーゼ阻害薬、マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌薬を投与中の患者。エルゴタミンの代謝酵素CYP3A4が阻害され、エルゴタミンの血中濃度が上昇することがある。
- ⑧トリプタン系薬剤を投与中の患者。薬理的相加作用により相互に作用を増強する。前後して投与する場合は、24時間以上の間隔をあける。

(3) 副作用

おもな副作用は嘔気・嘔吐10.8%、不眠6.3%であった。エルゴタミンは、嘔吐中枢を直接刺激して嘔気・嘔吐を引き起こす²⁾。
また、次のような重大な副作用には特に注意しなければならない。

- ①高度の血管収縮、動脈内膜炎、壊疽等の麦角中毒症状を起こすことがある。特に長期または大量投与によりあらわれることがある。

四肢の痺れ感、びりびり感、痛み、脈の消失等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。四肢の循環を維持するために抗凝固薬、血管拡張薬、低分子デキストラン等が使用される ²⁾ 。	1
②エルゴタミンの冠血管収縮作用により心筋虚血、心筋梗塞を起こすことがある。前胸痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	2
③長期投与により、胸膜、後腹膜または心臓弁の線維性変化があらわれることがある。	3
④長期連用により、エルゴタミン誘発性頭痛があらわれることがある。	4
(4) 高齢者	5
高齢者では過度の血管収縮は好ましくないと考えられるので慎重に投与する。	6
(5) 妊産婦、授乳婦	7
エルゴタミンは、子宮収縮作用、胎盤・臍帯の血管収縮作用を有しているため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与すべきでない。エルゴタミンは、母乳中へ移行することがあるので授乳中の婦人には投与すべきでない。	8
(6) 小児	9
小児に対する安全性は確立していない。	10
5) 参考文献	11
1) Perry B, Molinoff : Neurotransmission and the Central Nervous System. In Laurence LB, Bruce AC, Bjorn CK. (eds) ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. New York, McGraw-Hill, 2013, pp344-350	12
2) Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. Headache. 2003 ;43:144-66	13
3) Oswald JC, Schuster NM. Lamiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. J Pain Res 2018;11:2221-7	14
4) The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group : A randomized, double-blind comparison of su-matriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991 ; 31 : 314-322	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

トリプタン系薬物

エレトリプタン臭化水素酸塩

スマトリプタンコハク酸塩

ゾルミトリプタン

ナラトリプタン塩酸塩

リザトリプタン安息香酸塩

Triptans

eletriptan hydrobromide (別名：臭化水素酸エレトリプタン)

sumatriptan succinate (別名：コハク酸スマトリプタン)

zolmitriptan

naratriptan hydrochloride (別名：塩酸ナラトリプタン)

rizatriptan benzoate (別名：安息香酸リザトリプタン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

トリプタン系薬物はトリプタミンの誘導体であり、神経伝達物質のセロトニンと共通の化学構造を持つことによりセロトニン受容体のなかでも5-HT_{1B}受容体と5-HT_{1D}受容体と特に高い親和性を持ち、それらのアゴニストとして作用する(5-HT₂受容体や5-HT₃受容体には親和性がほとんどない)。トリプタン系薬物には様々なものが知られるが、それらは特異的に結合する5-HT_{1B}/1D受容体サブタイプが異なることによって生理学的・薬理学的効果が異なる¹⁾。

(2) 薬効

喫煙、チョコレートやチーズの摂食、精神的ストレスなどによってcortical spreading depressionと呼ばれる中枢神経系の異常興奮とともに大脳皮質周囲の血管壁に分布する三叉神経 C 線維が脱分極し、活動電位が順行性に三叉神経脊髄路核→視床→大脳皮質へと伝わり、自律神経中枢を介して嘔気・嘔吐を引き起こすほか、軸索反射によって三叉神経を逆行性に伝導した活動電位によって神経ペプチド(サブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチド：CGRP)が末梢血管壁へ分泌されて血管周囲に神経原性炎症²⁾が引き起こされる結果、頭蓋内の血管が拡張し、頭痛が起きる。さらに、神経原性炎症によって局所で産生されたブラジキニンやプロスタグランジン類が三叉神経の侵害受容体の興奮閾値を低下させて再び三叉神経を脱分極させるため頭痛が持続すると考えられている(三叉神経血管説)³⁾。血管壁中の三叉神経には5-HT_{1B}/1D受容体が存在し、トリプタン系薬物が血管収縮作用と神経ペプチドの分泌抑制作用によって片頭痛を緩和するとされる¹⁾。

(3) 薬物動態

- ①トリプタン系薬物には様々な剤形がある。経口錠剤は2峰性の血漿濃度上昇を示し、第1のピークは投与1.5時間後、第2のピークは投与後2~3時間後である。消失半減期は約2.5時間である。口腔内速溶(崩壊)錠は1時間以内に最高血漿濃度の約3/4に達し、消失半減期は1.7~3時間である。点鼻製剤は投与10~15分後に最初のピークを迎え、1.5時間後にも嚥下によって消化管から吸収されたと考えられる第2のピークを迎える。消失半減期は約2時間である。皮下注製剤は約10~15分後に血漿濃度のピークを迎え、消失半減期は1.8時間である。
- ②トリプタン系薬物はおもに肝臓でチトクロームP450およびモノアミンオキシダーゼA(MAO)により代謝され、尿中および糞中に排泄される。いずれのトリプタン製剤でも肝機能障害時には薬物動態パラメータの拡大、延長が認められる。腎機能障害時には、リザトリプタンは血中変動量時間的変化(area under curve : AUC)が増加し、ナラトリプタンは最高血漿濃度が上昇する。エレトリプタンでは最高血漿濃度到達時間が延長する。スマトリプタン、ゾルミトリプタンでも薬物動態パラメータの増加が観察されるが、正常範囲内とされる。

2) 適応

(1) 片頭痛

(2) 群発頭痛

スマトリプタン皮下注製剤のみ

(3) 頭痛

ナラトリプタンのみ(ただし、片頭痛以外の頭痛に対してナラトリプタンの有用性は確立していない)。

トリプタン系薬物は、片頭痛(表)⁴⁾に対して用いられる。ただし、片麻痺を伴う片頭痛には投与してはならない。スマトリプタン皮下注製剤のみは片頭痛だけでなく群発頭痛に対しても保険適応があり、ナラトリプタンは片頭痛に限らず頭痛に対して保険適応がある。いずれのトリプタン系薬物も片頭痛の予防効果は確立しておらず、頭痛発症後に頓用する。さらに、トリプタン系薬物の使用にあたっては、頭痛発症早期に使用したほうが鎮痛効果は高い⁵⁾。

個々の患者の症状・嗜好に応じて剤形を選択し、また同剤形であってもトリプタン系薬物の鎮痛効果が患者ごとに異なるので1種類のトリプタン系薬物が無効でも、他のトリプタン系薬物の使用を考慮すべきである。具体的には、1種類のトリプタン系薬物を適切な時期に最大量使用しても鎮痛効果が得られないことが2回あれば他のトリプタン系薬物へ変更する⁶⁾。複数種類あるトリプタン系薬物のうちどのトリプタン系薬物が個々の患者に対して有効であるかを予想する方法はないがエレトリプタン80mg(保険適応は最大20mg まで)とリザトリプタン10mgの有効性が高い^{7,8)}。一般に、片頭痛に対してトリプタン系薬物単独よりも非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)との併用のほうが鎮痛効果は高く、片頭痛の治療にあたってはNSAIDsの併用ないしは単独使用を考慮する^{8,9)}。Medication-overuse headacheと呼ばれる薬物頻用による頭痛の発症にも十分に留意し、必要最小限の使用に留めなければならない。

片頭痛の定義(文献 4 を一部改変)	1
(1) 前兆のない片頭痛	2
A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある	3
B. 頭痛発作の持続時間は4～72時間(未治療もしくは治療が無効な場合)	4
C. 頭痛は以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす	5
1. 片側性	6
2. 拍動性	7
3. 中等度～重度の頭痛	8
4. 日常的な動作(歩行や階段昇降など)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける	9
D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす	10
1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)	11
2. 光過敏および音過敏	12
E. ほかに最適なICHD-3の診断がない	13
(2) 前兆のある片頭痛	14
A. BおよびCを満たす発作が2回以上ある	15
B. 以下の完全可逆性前兆症状が1つ以上ある	16
1. 視覚症状	17
2. 感覚症状	18
3. 言語症状	19
4. 運動症状	20
5. 脳幹症状	21
6. 網膜症状	22
C. 以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす	23
1. 少なくとも1つの前兆症状は5分以上かけて徐々に進展するか、または2つ以上の前兆が引き続き生じる(あるいはその両方)	24
2. それぞれの前兆症状は5-60分持続する	25
3. 少なくとも1つの前兆症状は片側性である	26
4. 前兆に伴って、あるいは前兆発現後60分以内に頭痛が発現する	27
b. ほかに最適なICHD-3の診断がない、また、一過性脳虚血発作が除外されている	28
29	29
3) 用法	30
(1) 経口錠剤	31
① エレトリプタン	32
1回20mg内服。効果不十分な場合は20mgの追加使用が可能であるが、2時間以上あけること。次回以降は1回40mgを使用してもよいが、1日最大40mgまでの使用とする。	33
② スマトリプタン	35
1回50mg内服。効果不十分な場合は50mgを追加使用が可能であるが、2時間以上あけること。次回以降は1回100mgを使用してもよいが、1日最大200mgまでの使用とする。	36
③ ゴルミトリプタン	38
1回2.5mg内服。効果不十分な場合は2.5mgの追加使用が可能であるが、2時間以上あけること。次回以降は1回5mgを使用してもよいが、1日最大10mgまでの使用とする。	39
④ ナラトリプタン	41
1回2.5mg内服。効果不十分な場合は2.5mgの追加使用が可能であるが、4時間以上あけること。1日最大5mgまでの使用とする。	42
⑤ リザトリプタン	43
1回10mg内服。効果不十分な場合は10mgの追加使用が可能であるが、2時間以上あけること。1日最大20mgまでの使用とする。	44
(2) 口腔内速溶(崩壊)錠	45
口腔内速溶(崩壊)錠は口腔内で唾液によって速やかに溶解することから、水がなくても服用できる利点を持つ。ただし、口腔粘膜からは吸収されないため唾液で嚥下しなければならない。ゴルミトリプタンとリザトリプタンの口腔内速溶(崩壊)錠が販売されており、使用量は経口錠剤と同様である。	46
(3) 点鼻製剤	49
スマトリプタンには点鼻製剤がある。嘔気・嘔吐が強く、経口内服が不可能な患者にも点鼻製剤の使用は可能であり、即効性が高いことが利点である。薬液の味が悪いために点鼻製剤の使用を拒む患者も多いことが欠点である。1回20mgを鼻腔内に噴霧する。効果不十分な	50
51	51

場合は20mgの追加噴霧が可能であるが、2時間以上あけること。1日最大40mgまでの噴霧とする。また、他の剤形のトリプタン系薬物との併用も可能であるが、次の条件に従う必要がある。

- ①点鼻製剤使用後に皮下注製剤あるいは経口錠剤および口腔内速溶(崩壊)錠を用いる際には2時間以上あける。
- ②経口錠剤および口腔内速溶(崩壊)錠使用後に点鼻製剤を噴霧する際には2時間以上あける。
- ③皮下注製剤使用後に点鼻製剤を噴霧する場合は1時間以上あける。

(4) 皮下注製剤

スマトリプタンには皮下注製剤がある。点鼻製剤と同様に、嘔気・嘔吐が強く経口内服が不可能な患者にも使用可能であり、最も即効性が高い。ただし、患者自身が皮下注を行うため患者の能力を判断しなければならない。片頭痛・群発頭痛ともに1回3mgを皮下注射し、1日2回まで投与可能である。投与間隔は1時間以上あけなければならない。他の剤形のトリプタン系薬物との併用も可能であるが、次の条件に従う必要がある。

- ①皮下注製剤使用後に点鼻製剤、経口錠剤あるいは口腔内速溶(崩壊)錠を用いる際には1時間以上あける。
- ②経口錠剤および口腔内速溶(崩壊)錠使用後に皮下注製剤を使用する際には2時間以上あける。
- ③点鼻製剤噴霧後に皮下注製剤を使用する場合は2時間以上あける。

4) 注意点

(1) 基本的注意点・禁忌

①トリプタン系薬物は血管(動脈・静脈)収縮作用を持つことから、虚血性心疾患・心内変行伝導による不整脈・脳血管障害・その他の末梢血管障害患者には禁忌である。健常者に対してもトリプタン系薬物の連用によって虚血性心電図変化が観察された報告⁹⁾があり注意が必要である。血管収縮によって高血圧を呈することもある。エルゴタミン製剤との併用もその危険を高めるため併用禁忌である。これらのことより、トリプタン系薬物で効果が認められない症例に対しては追加投与をしないようにしなければならない。

②併用禁忌

- a) スマトリプタン・リザトリプタンはMAO阻害薬との併用は禁忌である。
- b) プロプラノロール服用中はリザトリプタンは禁忌である。
- c) HIVプロテアーゼ阻害薬服用中はエレトリプタンは禁忌である。
- d) 経口避妊薬を服用中はナラトリプタンの血漿消失速度が低下し、また、腎機能障害時にはナラトリプタンは禁忌である。
- e) ゴルミトリプタンはシメチジン・経口避妊薬との併用で血漿消失速度が低下するので減量が必要である。
このように肝機能障害、腎機能障害の患者への投与は慎重を要する。

(2) 副作用

- ①眠気が起きることがあるので、自動車の運転など危険を伴う環境での使用を控えるように教育する。
- ②嘔気・嘔吐は最も合併し易い副作用である。
- ③選択的セロトニン取り込み阻害作用を持つ抗うつ薬(SSRI・SNRI)との併用時には中枢神経系でのセロトニン濃度が高まる結果、セロトニン症候群(不安・焦燥・興奮・頻脈・発熱・反射亢進・協調運動障害・痙攣・下痢など)があらわれることがある。

(3) 高齢者

基本的に高齢者と非高齢者の薬物動態パラメータは類似しているが、高齢者に対するトリプタン系薬物の使用経験が少ないため安全性は保証されておらず、血管障害を持たない高齢者に対してもトリプタン系薬物の使用は推奨されていない¹¹⁾。

(4) 妊婦、産婦、授乳婦

妊娠中のトリプタン系薬物の使用によって低出生体重児、早産、軽度の奇形などの報告があるため、妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性への使用は適応を十分に考慮しなければならない。また、0.8%の頻度で心室中隔欠損症が起こったとされるがこれは全出生児の発症頻度(4.36%)よりも少ない¹²⁾。乳汁への移行性があるため、授乳婦はトリプタン系薬物を使用しないか授乳を中止する(スマトリプタンのみは使用後12時間間隔をあければ授乳可能としている)。

(5) 小児

小児へのトリプタン系薬物の使用は本邦では経験がないことから未認可である。海外では6歳以上の児童(おもに12~17歳の小児)に対しては、体重に応じた使用量の減量が必要であるが、その有用性が報告されている。なかでもスマトリプタン点鼻製剤は即効性で有用性が高い¹³⁾。

5) 参考文献

- 1) Link AS, Kuris A, Edvinsson L : Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. J Headache Pain 2008 ; 9 : 5-12
- 2) 住谷昌彦, 山田芳嗣 : Neurogenic inflammation. 小川節郎 編 ; 痛みの概念が変わった + α. 真興交易医書出版部, 2008, pp26-27
- 3) Lauritzen M : Pathophysiology of the migraine aura. Brain 1994 ; 117 : 199-210
- 4) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会. 片頭痛. 国際頭痛分類第3版β版. 2015, pp.2-2041

5) Dowson AJ, Mathew NT, Pascual J : Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. Int J Clin Pract 2006 ; 60 : 698-706	1
6) Rapoport A : Acute and prophylactic treatments for migraine : present and future. Neurol Sci 2008 ; 29 : S110-122	2
7) Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al : Oral triptans (serotonin 5-HT _{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment : a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001 ; 358 : 1668-1675	3
8) Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. J Headache Pain 2016; 17: 113	4
9) Mett A, Tfelt-Hansen P : Acute migraine therapy : recent evidence from randomized comparative trials. Curr Opin Neurol 2008 ; 21 : 331-337	5
10) 井上隆弥, 柴田政彦, 阪上 学, 他 : スマトリプタンにより虚血性の心電図変化をきたした 1 例. 痛みと臨床 2004 ; 4 : 49-53	6
11) Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P : Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. Drugs Aging 2006 ; 23 : 461-489	7
12) Soldin OP, Dahlin J, O' Mara DM : Triptans in pregnancy. Ther Drug Monit 2008 ; 30 : 5-9	8
13) Walker DM, Teach SJ : Emergency department treatment of primary headaches in children and adolescents. Curr Opin Pediatr 2008 ; 20 : 248-254	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

ロメリジン塩酸塩 lomerizine hydrochloride (別名：塩酸ロメリジン)

1) 薬理作用

本邦初の保険適応がある片頭痛予防薬で、カルシウム拮抗薬であり、脳血管(特に椎骨脳底動脈)選択性が高く、持続性に優れている¹²⁾。そのことは他のカルシウム拮抗薬と異なり、使用しても血圧低下をほとんど生じさせないことを意味する。片頭痛の発生機序に、最初に血管が収縮し、その後に血管が拡張して頭痛が生じるという血管説がある。本薬はおもに片頭痛の前駆期に生じる脳血管収縮を抑制することにより、片頭痛の発症を阻止するとされる^{3,4)}。

(1) 作用機序

①血管収縮抑制

血管平滑筋および神経細胞内へのカルシウムイオン流入を抑制し、血管収縮を抑制する。

②脳血流増加

高濃度カリウムイオンおよびセロトニンによる収縮を抑制し、麻酔イヌの脳血流を増加させる。

③拡張性抑制改善

大脳皮質血流低下およびc-fos発現を抑制する。

④血管透過性改善(神経原性炎症抑制)

片頭痛極期の無菌性炎症を抑制する。

⑤5-HT₂遮断→血小板凝集抑制

血管収縮の原因となる血小板からのセロトニン湧出を抑制する。

(2) 薬効

片頭痛の発症予防

(3) 薬物動態

健康成人で10mgを食後に単回投与時、血漿中ロメリジン濃度は投与4.8±1.3時間後に最高値7.7±2.7μg/mLとなった。投与後12時間までの消失半減期は3.4±0.6時間である。単回投与後、約10%が尿中、約85%が糞中に排泄された。血漿中ロメリジン濃度が定常状態に達するまでの時間は、通常量を投与した場合、10日前後必要とされる。消失半減期はα相3時間、β相108.3時間である⁵⁾。

2) 適応

片頭痛の予防

3) 用法

1回5mgを1日2回、朝食後および夕食後あるいは就寝前に経口投与する。症状に応じて、1日投与量20mgを超えないように適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①片頭痛発作(月に2回以上)により生活に支障をきたしている患者に投与する。
- ②発現した頭痛発作を緩解させる薬物ではないので、本薬投与中の発作時は必要に応じて他の頭痛発作治療薬(エルゴタミン酒石酸塩、無水カフェイン等)を頓服させる。
- ③頭痛発作発現の消失および軽減により、日常生活への支障がなくなったら本薬を中止し、投与継続の必要性について検討する。
- ④眠気が生じることがあるので、投与中は自動車運転等の危険を伴う機械の操作は従事させないようにする。
- ⑤症状の改善が認められない場合、漠然と投与を継続しない。効果発現の確認には、少なくとも2カ月の観察期間が必要である。
- ⑥授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる。
- ⑦以下の場合には慎重投与する。
 - a) 重篤な肝障害がある患者
 - b) 心電図上QTおよびQTc延長の疑われる患者
 - c) パーキンソニズムの患者
 - d) うつ状態あるいはその既往のある患者

(2) 禁忌

- ①本薬の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- ②頭蓋内出血あるいはその疑いのある患者

③脳梗塞急性期の患者	1
④妊婦あるいは妊娠の可能性のある患者	2
(3) 副作用 ^{3,4)}	3
①ALT(GPT)上昇	4
②眠気	5
③眩暈	6
④AST(GOT)上昇	7
⑤嘔気	8
⑥抑うつ	9
⑦錐体外路症状(類似化合物であるフルナリジン塩酸塩等で錐体外路症状が認められたとの報告があるので、本薬投与中は十分な観察を行う必要がある。ただ本薬は類似化合物と異なりドパミンD2受容体遮断作用がないので錐体外路症状の発現が少ない。)	10 11
⑧その他	12
頭痛(頭重)、下痢、便秘、血圧低下、排尿障害、頻尿、倦怠感、発疹	13
(4) 高齢者	14
本薬は肝臓で代謝されまた高齢者は肝臓の生理機能が低下していることが多いので、投与後に高い血中濃度が維持される可能性があり、副作用に十分に注意する。	15 16
(5) 妊婦(妊娠している可能性のある婦人)	17
動物実験で催奇形作用(骨格および外形奇形)が報告されているので投与は避ける。	18
(6) 小児	19
特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与中は十分な観察を行う必要がある ⁶⁾ 。	20 21
5) 参考文献	22
1) Iwamoto T, Morita T, Sukamoto T : Calcium antagonism by KB-2769, a new diphenylpiperazine analogue, in dog vascular smooth muscle. J Pharm Pharmacol 1991 ; 43 : 535-539 (動物実験)	23 24
2) 金沢稔郎, 戸田昇 : 摘出イヌ脳および末梢動脈の収縮反応に対する新しい Ca ²⁺ 流入阻害薬 KB-2796 の作用. 日薬理誌 1987 ; 89 : 365-373 (動物実験)	25 26
3) 後藤文男, 田代邦雄, 杳沢尚之, 他 : KB-2796(塩酸ロメリジン)の片頭痛に対する臨床評価 後期第Ⅱ相臨床試験. 臨床評価 1995 ; 23 : 13-37	27 28
4) 中島光好, 金丸光隆 : KB-2769 の臨床第Ⅰ相試験. 臨床薬理 1989 ; 5 : 1791-1811	29
5) 酒井孝範, 川島恒男, 里見収 : ロメリジンの健常男性被験者におけるファーマコキネティクス. 薬理と治療 1994 ; 22 : 4657-4662	30
6) 小林修一 : 小児片頭痛予防治療におけるロメリジンの臨床的評価. 日本頭痛学会誌 2010 ; 46 : 576-585	31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

エペリゾン塩酸塩 eperisone hydrochloride (別名:塩酸エペリゾン)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
① γ -系を介してヒト筋紡錘の感度を減弱させる ^{1,2)} 。	3
② プラジキニンにより誘発させる筋活動を抑制する ³⁾ 。	4
③ 血管平滑筋に対するCa ²⁺ 拮抗作用ならびに筋交感神経抑制作用により血管を拡張させる ^{4,5)} 。	5
(2) 薬効	6
① 骨格筋の緊張亢進を緩和させる ^{1,2)} 。	7
② 脊髄における鎮痛および痛みの反射抑制作用を示す ³⁾ 。	8
③ 皮膚・筋血流や内・外頸動脈、椎骨動脈の血流を増加させる ^{4,5)} 。	9
(3) 薬物動態	10
① 健康成人にエペリゾン1日1回150mg(承認された用法・用量は1日量として150mgを3回に分けての経口摂取である)を14日間連続経口投与し1日8日、14日目に血漿中濃度を測定したところ、血中濃度は経口摂取後1~2時間で最高値に達し、半減期は1.6~1.8時間であった。なお、初回投与時と比べて、8日および14日目において有意な変動は認められなかった ⁶⁾ 。	11
② ラットを用い、 ¹⁴ C標識エペリゾンを50mg/kgを経口投与させた30分後の脳・脊髄への移行は血中濃度比80~100%であった。投与後5日間で投与放射能の77%が尿中に、21%が糞中に排泄された ⁷⁾ 。	12
③	13
④	14
⑤	15
⑥	16
2) 適応	17
(1) 頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、腰痛症	18
これらの疾患による筋緊張状態を改善させる。トルペリゾンと比較した研究によれば、最終全般改善度はそれぞれ71%、72%で両者の間では差がなかったものの、他覚症状の「項背筋の緊張」の項目においては、エペリゾン群の方が優っていた。その他、エペリゾン群がトルペリゾン群より優っていたのは、層別解析の「上肢に痛みがある症例」、「頸肩腕症候群」、「女性」、「腰に痛みがない症例」であった ⁸⁾ 。プラセボと比較した研究では、頸椎の可動域は有意に改善したが、それは服用3週間後に著明であった ⁹⁾ 。	19
(2) 脳血管障害、痙性脊髄麻痺、頸部脊椎症、術後後遺症(脳・脊髄腫瘍を含む)、外傷後遺症(脊髄損傷、頭部外傷)、筋萎縮性側索硬化症、脳性小児麻痺、脊髄小脳変性症、脊髄血管障害、スモン(SMON)、その他の脳脊髄疾患による痙性麻痺	20
トルペリゾンと比較した研究によれば、最終全般改善度は両群間に差は認めなかったものの、自覚症状の重症度別の解析では、中等度の例でエペリゾン群がトルペリゾン群より優っていた。自覚症状の各項目ごとの改善度は、痙性麻痺に関連すると考えられる症状(歩きにくさ、階段の昇りにくさ、ころびやすさ)で、エペリゾン群がトルペリゾン群より有意に優っていた。また脳疾患、特に脳血管障害例にみられる症状(眩暈、耳鳴り)についてもエペリゾン群がトルペリゾン群より有意に優れていた ^{9,10)} 。	21
③	22
④	23
⑤	24
⑥	25
⑦	26
⑧	27
⑨	28
⑩	29
3) 使用法	30
(1) 錠50mg	31
通常成人には1日量として3錠(エペリゾン塩酸塩として150mg)を3回に分けて食後に経口投与する。	32
(2) 顆粒10%	33
通常成人には1日量として1.5g(エペリゾン塩酸塩として150mg)を3回に分けて食後に経口投与する。	34
いずれにおいても、年齢、症状により適宜増減する。	35
③	36
4) 注意点	37
(1) 基本的注意点	38
本薬投与中に脱力感、ふらつき、眠気等が発現した場合には減量または休薬すること。また、本薬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は従事させない。	39
③	40
(2) 禁忌	41
本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。また、薬物過敏症の既往歴のある患者に本薬を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながる恐れがあるので、慎重に投与すること。	42
③	43
(3) 副作用	44
① 重大な副作用(頻度不明)	45
a) ショック、アナフィラキシー様症状	46
b) 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)	47

②その他の副作用 1

総症例11,296例中、381例(3.37%)の副作用報告があった(再審査終了時)。その程度は「軽微」が233件(61.2%)、「中程度」が120件(31.5%)、「重篤」が17件(4.5%)であり、軽微の副作用が過半数を占めた。重篤な副作用と判定された副作用症状としては、脱力感3件、頭痛、ふらつき、倦怠感各2件、発疹、呼吸筋麻痺、眩暈、耳鳴、痺れ、眠気、便秘、下痢が各1件あったが、いずれも投与中止により回復もしくは軽快した。副作用発現までの期間は、「1週以内」が242件(63.5%)と過半数を占め、「2週以内」が39件(10.2%)、「4週以内」が52件(13.6%)、「8週以内」が27件(7.1%)、「12週以内」が8件(2.1%)、「12週以上」が7件(1.8%)であった。

(4) 高齢者 7

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなどの注意が必要とされているが、具体的な示標はないのが現状である。

(5) 妊婦・小児 9

妊婦・小児への投与例が少なく、安全性は確立していない。

5) 参考文献 12

1) 田中和夫, 金子武稔, 山津清美: 4'-Ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophrone の実験的固縮および脊髄に対する作用. 日本薬理学雑誌 1981; 77: 511-520 (動物実験) 13

2) 問野忠明, 宮岡 徹: ヒトの筋紡錘求心性発射に及ぼす筋弛緩剤 E.M.P.P. の作用について—微小神経電図による解析—. 脳と神経 1981; 33: 237-241 15

3) 熱田裕司: 歩行モデルにおける塩酸エペリゾンの効果. 脊髄電気診断学 1991; 13: 5-7 (動物実験) 17

4) Fujioka M, Kuriyama H: Eperisone, an antispastic agent, possesses vasodilating actions on the guinea-pig basilar artery. J Phar-macol Exp Tuer 1985; 235: 757-763 (動物実験) 18

5) Iwase S, Mano T, Saito M, et al: Effect of a centrally-acting muscle relaxant, eperisone hydrochloride, on muscle sympatheticnerve activity in humans. Funct Neurol 1992; 7: 459-470 20

6) 田中 茂, 渡辺 猛, 堤 淳三, 他: ヒトにおける 4'-Ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophrone Hydrochloride 連続経口投与時の血中濃度. 基礎と臨床 1982; 16: 6423-6433 22

7) 藤田 孟, 高松富夫, 久本孝明, 他: 4'-Ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophrone hydrochloride の生体内動態 (第1報) —ラットおよびモルモットにおける吸収, 分布及び排泄. 応用薬理 1981; 21: 835-846 (動物実験) 24

8) 津山直一, 初山泰弘, 二瓶隆一, 他: E-0646 (塩酸エペリゾン) の頸肩腕症候群, 肩関節周囲炎, 腰痛疾患に対する治験効果—二重盲検比較試験による検討—. 臨床評価 1982; 12: 231-273 26

9) Bose K: Tue efficacy and safety of eperisone in patients with cervical spondylosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1999; 21: 209-213 28

10) 黒岩義五郎, 祖父江逸郎, 田崎義昭, 他: 痙性麻痺に対するE-0646 の効果について—とくに塩酸トルペリゾンとの二重盲検法による比較—. 臨床評価 1981; 9: 391-419 30

クロルフェネシンカルバミン酸エステル

chlorphenesin carbamate (別名:カルバミン酸クロルフェネシン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

脊髄における多シナプス経路の介在ニューロンの選択的抑制と筋紡錘活動抑制により筋弛緩作用を発現する。

(2) 薬効

①末梢の侵害刺激に应答する侵害ニューロン誘発反応抑制作用により、痛覚伝導路遮断作用を示し、一方で、中脳網様体ニューロンの自発反応に対する抑制作用は認められない。クロルフェネシンは上位中枢の抑制を介することなく抗侵害作用を示す¹⁾。

②除脳ラットの γ 運動ニューロンの自発活動を持続的に抑制し、筋弛緩作用を示す²⁾。

③ネコの脊髄後根電気刺激において、脊髄の多シナプス反射経路における介在ニューロンを選択的に遮断し、神経インパルスの伝達を抑制することにより、骨格筋の痙縮を緩解させる³⁾。

④ラットの脊髄に対して、運動ニューロンの軸索起始部の興奮性を、シナプスの膜安定化作用により低下させ、筋弛緩作用を示す⁴⁾。

(3) 薬物動態

クロルフェネシン250mgをヒトに単回経口投与後に、1時間で最高血中濃度(3.62 μ g/mL)に達し、半減期は3.7時間であった。また、クロルフェネシンは腸肝循環をする。

2) 適応

腰背痛症、変形性脊椎症、椎間板ヘルニア、脊椎分離・汙り症、脊椎骨粗鬆症、肩頸腕症候群に伴う痛み⁵⁾

3) 用法

成人にはクロルフェネシンカルバミン酸エステルとして1回250mgを1日3回経口投与する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、クロルフェネシン投与中の患者には、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。

②肝障害の既往歴のある患者・腎障害の患者には慎重投与する。

③フェノチアジン系薬剤(クロルプロマジン塩酸塩等)、中枢神経抑制剤(バルビツレート誘導体等)、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコールは相互に作用増強することがあるので、注意する。

(2) 禁忌

①クロルフェネシンおよび類似化合物(メトカルバモール等)に対し、過敏症の既往歴のある患者。

②肝障害患者

(3) 副作用

2.38%に副作用(腹痛、消化不良、発疹、嘔気)がみられた。

①重大な副作用として、ショック、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があることがある。

②その他、眩暈・ふらつき・眠気、頭痛・頭重感、倦怠感、脱力感、腹痛、消化不良、嘔気、胃腸障害、下痢、便秘、口内乾燥、舌炎、嘔気、発疹、浮腫・腫脹感、掻痒感、口内炎、熱感などがみられる。

(4) 高齢者

生理機能が低下しているので、減量するなど注意が必要である。

(5) 妊婦

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない

(6) 小児

小児等に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

1) Okuyama S, Aihara H: Antinociceptive effect of chlorphenesin carbamate in adjuvant arthritic rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1987; 55: 147-160. (動物実験)

2) Matthews RJ, Davanzo JP, Collins RJ, et al: The pharmacology of chlorphenesin carbamate, a centrally active muscle relaxant. Arch Int Pharmacodyn 1963; 143: 574-594 (動物実験)

3) Kurachi M, Aihara H : Effect of a muscle relaxant, chlorphenesin carbamate on the spinal neurons in rats. Jpn J Pharmacol 1984 ; 36 : 7-13 (動物実験)	1
4) 福田英臣, 工藤佳久, 小野秀樹, 他 : 中枢性筋弛緩薬 Chlorphenesin carbamate の運動系に対する作用—Mephenesin および Methocarbamol との比較. 応用薬理 1977 ; 13 : 701-708 (動物実験)	2
5) 加藤 実 : 中枢性筋弛緩薬. ペインクリニック2001 ; 22 : 1693-1697	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

チザニジン塩酸塩 tizanidine hydrochloride

(別名:塩酸チザニジン)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
中枢性のアドレナリン α 2受容体作用効果を有し、脊髄および脊髄上位中枢に作用して、筋固縮緩解作用、脊髄反射抑制作用の筋緊張緩和作用を有する ^{1,2)} 。	3
(2) 薬効	5
筋弛緩については単シナプス反射に比して、多シナプス反射を主として抑制すると考えられている ³⁾ 。筋紡錘からの求心性のグループ Ia線維の興奮には影響を与えず、介在ニューロンからの興奮性アミノ酸の遊離を抑制し、 α 運動ニューロンと γ 運動ニューロンの両者の活動を抑制する ⁴⁾ 。また、脊髄後角で侵害刺激の伝達を抑制する作用および脊髄ニューロンの興奮性伝達物質の放出量の減少作用がある ²⁾ 。ラットでは広作動域ニューロンの末梢性神経刺激に対するA線維反応とC線維反応が用量依存性に抑制された ^{5,6)} 。	6
(3) 薬物動態	10
健康人にチザニジン2mgを1回経口投与後に、最高血漿中濃度は投与後約1時間で得られ、その値は1.83ngmLである。腎不全患者では2倍の血中濃度の上昇が観察された。また、チザニジンは主として肝臓で代謝され、尿および糞中に排泄される。	11
2) 適応	14
(1) 次の疾患による筋緊張状態の改善	15
肩頸腕症候群、腰痛症 ^{7,8)}	16
(2) 次の疾患による痙性麻痺	17
脳血管障害、痙性脊髄麻痺、頸部脊椎症、脳性(小児)麻痺、外傷後遺症(脊髄損傷、頭部外傷)、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症	18
(3) 頭痛	20
頭痛に有効であった報告がある ^{9,10)} 。	21
3) 使用法	22
(1) 筋緊張状態の改善の場合	23
成人にチザニジンとして3mgを1日3回に分けて食後に経口投与する。	24
(2) 痙性麻痺の場合	25
通常成人には、チザニジンとして1日3mgより投与を始め、効果をみながら1日6～9mgまで漸増し、1日3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。	26
4) 注意点	29
(1) 基本的注意点	30
①投与初期に急激な血圧低下があらわれることがある。	31
②中枢神経抑制作用があり、反射運動能力の低下および眠気を催すことがあるので、本剤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は従事させないよう十分注意する。	32
③吸収後、主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者に投与し、肝機能の悪化がみられた報告がある。	33
④肝代謝酵素チトクロームP450(CYP)1A2で代謝されるのでCYP1A2を阻害する薬剤との併用により、血中濃度が上昇する可能性がある。	34
(2) 禁忌	35
①以前に過敏症を起こした患者では、再投与により過敏症を再発する可能性が高いため、投与を避ける必要がある。	36
②フルボキサミンまたはシプロキサンの併用により、本薬の血中濃度が上昇し、著しい血圧低下、傾眠、眩暈および精神運動能力の低下等があらわれることがあるので併用しないこと。	37
(3) 副作用	38
ショック、急激な血圧低下、徐脈、動悸、心不全、呼吸障害、肝機能障害、眠気、構音障害、知覚異常、不眠、眩暈・ふらつき、頭痛・頭重感、口渇、舌の荒れ、口中苦味感、嘔気・食欲不振・胃部不快感・腹痛・胃もたれ、便秘、流涎、口内炎、眼瞼下垂、脱力・倦怠感、浮腫、尿閉	39
(4) 高齢者	40
高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続することがある。高齢者では特に危篤な血圧低下が発現することがある。	41
(5) 妊婦	42

動物実験で大量投与により奇形の増加、胎仔重量の低下、化骨遅延、出生児の死亡等が報告されているため、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まわると判断される場合のみ投与すること。

(6) 小児

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

- 1) 小野秀樹：中枢性筋弛緩薬の薬理。日本病院薬剤師会雑誌 1995；31：421-426
- 2) 加藤 実：中枢性筋弛緩薬。ペインクリニック2001；22：1693-1697
- 3) Davies J：Selective depression of synaptic transmission of spinal neurons in the cat by a new centrally acting muscle relaxant, 5-chloro-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3- benzothiazole. Br J Pharmac 1982；76：473-481 (動物実験)
- 4) Ono H, Matsumoto K, Kato K, et al：Effects of tizanidine, a centrally acting muscle relaxant on motor systems. Gen Pharmac 1986；17：137-142 (動物実験)
- 5) Davies J：Effects of tizanidine, eperisone and afloqualone on feline dorsal horn neuronal responses to peripheral cutaneous noxious and innocuous stimuli. Neuropharmacology 1989；28：1357-1362 (動物実験)
- 6) Davies J, Johnston SE：Selective antinociceptive effects of tizanidine (DS103-282), a centrally acting muscle relaxant, on dorsal horn neurons in the feline spinal cord. Br J Pharmacol 1984；82：409-421 (動物実験)
- 7) Berry H, Hutchinson DR：A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. J Int Med Res 1988；16：75-82
- 8) Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S：Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract 2005；59：764-770
- 9) Fogelholm R, Murros K：Tizanidine in chronic tension-type headache：A placebo controlled double-blind cross-over study. Headache 1992；32：509-513
- 10) Saper RJ, Lake EA, Cantrell TD, et al：Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine：A double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. Headache 2002；42：470-482

バクロフェン baclofen

1) 薬理作用

(1) 作用機序

GABAの誘導体であるバクロフェンは、脊髄内にあるシナプス前ニューロンおよびシナプス後ニューロンの接合部に存在するGABAB受容体に作用することにより、脊髄の単シナプス反射および多シナプス反射の両方を抑制し、 γ -運動ニューロン活性を低下させる。また同様にGABAB受容体に作動することにより、神経活動を抑制させ、痛覚閾値を上昇させる¹⁻³⁾。

(2) 薬効

①筋電図活性を用量依存性に抑制し、筋弛緩作用を及ぼす。また除脳固縮に対する抑制作用を有する¹⁾。

②用量依存性に鎮痛作用を示す²⁾。

③膀胱内圧および尿道内圧を低下させる³⁾。

(3) 薬物動態

①髄腔内投与

髄腔内単回投与(50および100 μ g投与)後の患者の髄液中のバクロフェン濃度は、時間の経過とともに減衰し、1時間後は260~1830ng/mL、4時間後は180~250ng/mLであった。生物学的半減期($t_{1/2}$)は1.5時間、クリアランスは32.1mL/hr、分布容積は73.8mLであった。持続髄腔内投与时(95~598 μ g/day)の髄液中のバクロフェン濃度は、腰部では76~1240ng/mL、脳槽部では39~410ng/mLであり、濃度比は約4:1であった。腰部での髄液中バクロフェン濃度から算出したクリアランスは29.9mL/hrであった⁴⁾。

②経口投与

摂食直後に経口投与(5 mg、10 mg)したときの血漿中のバクロフェン濃度は、いずれも摂取後3時間で最高濃度に達した(それぞれ82.8 ng/mL、121.8 ng/mL)⁵⁾。

③髄腔内と血漿中濃度の比較

バクロフェン200 μ g/dayを持続髄腔内投与时の髄液中濃度は300ng/mL以上であり、血漿中濃度は測定限界以下であった。一方、バクロフェン60mg/dayを連続経口投与时の血漿中濃度は24ng/mL以下であった⁵⁾。

2) 適応

(1) 脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺の改善⁶⁻⁸⁾

痙性麻痺の原因は脳脊髄疾患であれば、特定の疾患や外傷には制限されない。一般的には、脊髄損傷、重度外傷性脳損傷、脳性麻痺、低酸素脳症、脊髄梗塞、腋髄小脳変化症、多発性硬化症、脊髄腫瘍、重度脳血管障害などである。痙縮に伴う筋肉の攣縮に伴う痛みもよい適応となる⁸⁾。

①経口投与

脳および脊髄部位に障害を持つ痙性麻痺患者に対して、バクロフェンを1、2週は1日5mgから30mgまで漸増し、3、4週は1日30mgまたは45mgを投与したところ、対照薬のトルペリゾンと同程度に痙性麻痺を改善させたという報告がある⁹⁾。バクロフェンの標準用量は1日30mgであり、症状に応じて適宜増量するとされているが、30mg程度の量では重度の痙縮への効果はほとんど期待できない。一方、増量しても作用部位である脊髄後角のみならず脳内にも均等に分布するため、眠気やふらつきなどの副作用が問題となる。したがって、重度の痙縮に対しては高濃度の脊髄液中濃度が得られ、なおかつ頭蓋内にはほとんど移行しない髄腔内投与の方が有利である。

②持続髄腔内投与

- 脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺で、なおかつ既存治療で効果不十分な場合に限ってバクロフェン髄腔内投与を考慮する。すなわち、経口薬を含め既存治療がすでになされている、あるいは他の外科的治療の対象とならない場合ということになる。
- 脊髄由来および脳由来の重度痙性麻痺患者に対するバクロフェンの髄腔内の持続投与(6 カ月以上)は、下肢の筋攣縮の重症度、筋攣縮発現頻度を有意に改善させる。同様に、痙縮に伴う痛み、締め付け感および下肢関節可動域を持続投与期間内において有意に改善させる。他にADL(日常生活活動)の示標を改善させる。
- 本邦で適応症ではないものの三叉神経痛に対して小規模な臨床試験が行われ、バクロフェン単独使用によって発作回数が減少したことが示されている。エビデンスレベルは低いがカルバマゼピンに抵抗性の三叉神経痛に対してバクロフェンの追加療法が推奨される可能性がある。

3) 用法

(1) 経口投与

初回量として1日バクロフェン5~15mgを1~3回に分け食後に経口投与し、以後患者の症状を観察しながら、標準用量の30mgに達する

まで2～3日ごとに1日5～10mgずつ増量する。以後、年齢、症状に応じて適宜増減する。

(2) 髄腔内投与

バクロフェンの髄腔内投与には、専用の埋め込み型ポンプシステムが必要である。

①スクリーニング

専用のポンプシステムを植え込む前にスクリーニングを実施する。通常、成人にはバクロフェンとして1日1回50μg(バクロフェン髄注液0.005%1mL：1管)をバルボタージュ法により髄腔内投与し、抗痙縮効果を1～8時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から24時間以降に75μg(バクロフェン髄注液0.005%1.5mL：1.5管)を髄腔内投与し、1～8時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2回目投与から24時間以降に100μg(バクロフェン髄注液0.005%1.5mL：2管)を髄腔内投与し、1～8時間後に効果を確認する。100μgでも効果が認められない場合、バクロフェンの治療対象とはならない。

②適正用量の設定

専用のポンプシステムを植込み後の適正用量の設定にはバクロフェン髄注液0.05%20mLまたは0.2%5mLを用いる。後者は0.05～0.2%の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することが可能である。

③用量設定期(ポンプシステム植込み後60日まで)

スクリーニングのいずれかの用量にて期待した抗痙縮効果が認められた場合には、その用量を初回1日用量とし、専用の植込みポンプシステムを用い24時間かけて髄腔内投与する。その後は症状に応じて1日用量が50～250μgとなる範囲内で次の通りに適宜増減する。600μgまでを上限とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患	30%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患	15%以内の範囲	20%以内の範囲

④維持期(ポンプシステム植込み後61日以降)

適正用量が決まった後は2～3カ月に1回、バクロフェン専用ポンプへの薬液の補充と効果の判定を行い、次の通りに適宜増減する。

通常は1日用量が50～250μgである。1日用量の上限は600μgである。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患	40%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患	25%以内の範囲	20%以内の範囲

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①バクロフェンは髄腔内および経口以外は投与しないこと。
- ②バクロフェンを急激に減少または中止した場合、離脱症状を生じることがある¹⁰⁾。そのため、バクロフェンの中止に際しては、1日用量の20%以内で2日ごとに減量し、慎重に初回1日用量まで減少すること。
- ③体躯が極端に小さい患者の場合には、通常よりも低用量からスクリーニングを開始することを考慮する。
- ④バクロフェンに対し耐薬性が生じ、効果が減弱することがあるが、突然大量に増量する必要が生じた場合、ポンプまたはカテーテルの不具合を疑うこと。
- ⑤癲癇、精神疾患、消化性潰瘍、腎機能低下、呼吸不全のある患者には、それぞれ原疾患、症状を悪化させることがある。

(2) 禁忌

バクロフェンに対し過敏症の既往のある患者およびポンプシステム植込み前に感染症に罹患している患者。

(3) 副作用

①離脱症状

長期連用中に投与が突然に中止・中断されると、高熱、精神状態の変化(幻覚、錯乱、興奮状態等)、痙攣発作、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直などの症状が発現し、まれに横紋筋融解症、多臓器不全、および死に至ることもある。通常、脱症状はバクロフェン投与中止・中断後数時間から数日以内に発現する¹⁰⁾。

②依存性

経口投与により幻覚・錯乱等が発現することがある。

③その他の副作用

頭痛、血圧低下、脱力感、感覚減退、嘔気、便秘およびCPK上昇。

(4) 高齢者

高齢者では比較的低用量で筋力低下、倦怠感等があらわれることがあるので、低用量(25μg)から投与を開始するなど慎重に投与する必

要がある。

(5) 妊婦、授乳婦

動物実験によれば、胎盤通過、乳汁中への移行が認められているが、髄腔内投与の場合、経口投与に比べ、血中濃度は検出以下のレベルとわけて低いため、妊娠中の胎児に対する影響は経口よりきわめて少ない。そのため、髄腔内投与治療中の妊婦の出産例も報告されている¹¹⁾。

(6) 小児

①経口

初回量として1日バクロフェン5mgを1~2回に分け食後に経口投与し、以後患者の症状を観察しながら、標準用量に達するまで2~3日ごとに1日5mgずつ増量する。

年齢	バクロフェン標準用量
4~6歳	5~15mg
7~11歳	5~20mg
12~15歳	5~25mg

②髄腔内投与

小児においては、腹部にポンプを植込む必要があるため、植込みに十分な体格であることを考慮する必要がある。

a) 用量のスクリーニング

通常、バクロフェンとして1日1回25~50μgを髄腔内投与し、抗痙縮効果を1~8時間後に確認する。

期待した効果が認められない場合、初回投与量が50μg未満である場合は50μg、50μgである場合は75μgに増量の上、髄腔内投与して1~8時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、成人と同様に増量する。100μgでも効果が認められない場合、バクロフェンの治療対象とはならない。

b) 用量設定期・維持期

スクリーニングのいずれかの用量にて期待した抗痙縮効果が認められた場合には、その用量を初回1日用量とし、その後は症状に応じて1日用量が25~150μgとなる範囲内で次の通りに適宜増減する。400μgまでを上限とする。

	増量時	減量時
用量設定期	15%以内の範囲	20%以内の範囲
維持期	20%以内の範囲	20%以内の範囲

(7) 相互作用

降圧薬、中枢神経抑制薬(催眠鎮静薬、抗不安薬、麻酔薬等)、アルコール、オピオイド系鎮痛剤との併用で相互に作用を増強すると考えられているので注意すること。

(8) 過量投与

他の中枢性筋弛緩薬と比べた場合、眠気やふらつきなどの副作用の発現頻度が高く、腎機能低下時や過量投与時は、傾眠、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の中枢神経抑制症状が現れるとの報告があるため、腎機能を考慮するとともに少量より慎重に投与することが望ましい¹²⁾。

5) 参考文献

- 1) Malcangio M, Bowery NG : GABA and its receptors in the spinal cord. Trends Pharmacol Sci 1996 ; 17 : 457-462
- 2) Yaksh T, Reddy SV : Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. Anesthesiology 1981 ; 54 : 451-467 (動物実験)
- 3) Magora F, Shazar N, Drenger B : Urodynamic studies after intrathecal administration of baclofen and morphine in dogs. J Urol 1989 ; 141 : 143-147 (動物実験)
- 4) Nuyens G, Weerd W, Ketelaer P, et al : Inter-rater reliability of the Ashworth scale in multiple sclerosis. Clin Rehabil 1994 ; 8 : 286-292
- 5) Penn RD, Kroin J : Intrathecal baclofen in the long-term management of severe spasticity. Neurosurgery 1989 ; 4 : 325
- 6) Gimartin R, Bruce D, Storrs BB, et al : Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy : multicenter trial. J Clin Neuro 2000 ; 15 : 71-77
- 7) Meythaler JM, DeVivo MJ, Hadley M : Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil 1996 ; 77 : 461-466
- 8) 平 孝臣, 堀 智勝 : バクロフェン髄注療法. 脳神経外科 2008 ; 36 : 573-590

9) 里吉宮二郎, 祖父江逸郎, 安藤一也, 他 : 二重盲検法によるBaclofen の脳性及び脊髄性麻痺に対する治療効果の検討. 診断と治療	1
1977 ; 65 : 1328-1336	2
10) Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, et al : Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen : recognition and management of a potentially	3
life-threatening syndrome. Arch Phys Med Rehabil 2002 ; 83 : 735	4
11) Roberts, AG, Graves CR, Konrad PE, et al : Intrathecal baclofen pump implantation during pregnancy. Neurology 2003 ; 61 : 1156	5
(症例報告)	6
12) Wu VC, Lin SL, Lin SM, et al : Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. Nephrol Dial Transplant	7
2005 ; 20 : 441 (症例報告)	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

アルプロスタジル alprostadil

アルプロスタジルアルファデスク alprostadil alfadex

●Ⅷ 循環作動薬の「アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデスク」の頁へ

1) 薬理作用¹⁾

(1) 作用機序

血管平滑筋に直接作用して血管を拡張することによって、速やかな血圧下降作用を示す^{1,2)}。調節性に優れ、重要臓器の血流を維持する³⁾。さらに血小板凝集抑制作用、赤血球変形能改善作用、活性酸素産生抑制作用を示す。また動脈管拡張作用を有し、動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に有効である。

(2) 薬効

①血圧低下作用

手術患者に低血圧麻酔の目的で持続静注し、良好な血圧コントロールと術中出血量の有意な減少が認められている^{1,2)}。

②肝血流・肝機能維持

肝切除術患者や肝硬変症例において肝血流量を増加させ、術後の肝機能を改善する^{4,5)}。

③腎血流・腎機能維持

重症腎機能障害を合併した上腹部手術症例を対象とした検討では術中術後の腎機能低下を予防し⁶⁾、心臓手術においても人工心肺後の腎機能障害を予防する⁷⁾。

④肺血管拡張作用

心臓手術後の重症肺高血圧に対して平均肺動脈圧、肺血管抵抗を有意に低下させる⁸⁾。

⑤血管拡張作用

濃度依存性にラット胸部大動脈を弛緩させ、この作用にはATP感受性カリウムチャネルが部分的に関与する⁹⁾。

閉塞性動脈硬化症を有する患者に静注し、レーザードブラ法で測定した下肢末梢の血流量の有意な増加が認められる¹⁰⁾。

⑥血小板凝集抑制作用

ADPやコラーゲンによる血小板凝集、粘着を抑制し¹¹⁾、重症な四肢虚血患者において血管粘着因子を減少させ血管内皮機能を改善する¹²⁾。

⑦動脈管拡張作用

動脈管の血流に依存する先天性心疾患を有する新生児において、動脈管を開存、血流を維持し、動脈血酸素分圧を上昇させる¹³⁾。

⑧子宮収縮作用

妊娠子宮に対し、子宮平滑筋に直接作用して子宮筋のプロスタグランジンE受容体を刺激する。それにより、子宮の筋肉細胞内でATP依存性のカルシウム結合を阻害し、細胞外から細胞内にカルシウムが流入し筋収縮を起こす外因性の機序と細胞内の筋小胞体からカルシウムが放出し筋収縮をきたす内因性の機序が考えられている^{14,15)}。

⑨その他の臨床効果

a) 慢性動脈閉塞症

四肢に虚血性徴候を有する慢性動脈閉塞症に対する静注での検討では、虚血性潰瘍の改善率が77.4%、安静時疼痛の改善率が76.9%であった¹⁶⁾。

b) 振動病

振動病患者107例を対象とした二重盲検比較試験では、自覚症状の改善と末梢循環・神経・運動機能障害の回復が認められ、有効率52%を示した¹⁷⁾。

c) 血行再建術後の血流維持

慢性動脈閉塞症で動脈血行再建術施行症例において、血行再建部血管の開存率は退院時で91%、術後7カ月経過時で83%と高い開存率が認められた¹⁸⁾。

d) 痛みに対する効果

脊柱管狭窄症に伴う腰痛・下肢痛・痺れ感や帯状疱疹痛・帯状疱疹後神経痛などに対して効果を示し、間欠性跛行を有する患者の最大歩行距離や無痛歩行距離を有意に改善した^{19,20)}。

(3) 薬物動態

①正常肺動脈圧患者による検討では肺内代謝率は77.6%であった²¹⁾。また平均0.116μg/kg/minの持続静注により血中濃度は投与2.5分で定常状態となり、投与終了2.5分で急速に低下する。

②健康成人に60μgを2時間持続静注したとき、注入後5分以内に血漿中プロスタグランジンE1(PGE1)濃度は4.5pg/mLに増加し、持続注入終了時まで持続した。また半減期は0.2分(α相)と8.2分(β相)であった²²⁾。

2) 適応	1
(1) 手術時の低血圧維持(高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合)	2
(2) 手術時の異常高血圧の緊急処置	3
(3) 手術時の臓器血流維持、臓器機能維持 保険適応外である。	4 5
(4) 慢性動脈閉塞症(パージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善	6
(5) 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復	7
(6) 血行再建術後の血流維持	8
(7) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	9
(8) 脊柱管狭窄症に伴う自覚症状および歩行能力の改善 保険適応外である。	10 11
(9) オキシトシンや麦角製剤の投与でも子宮収縮が不十分な場合	12
3) 使用法	13
(1) 動脈内投与	14
アルプロスタジル20 μ gを生理食塩液5mLに溶解し、1日10~15 μ gを約0.1~0.15ng/kg/minの速度で持続投与する。症状により0.05~0.2 ng/kg/minの間で適宜増減する。	15 16 17
(2) 静注	18
①慢性動脈閉塞症、振動病、血行再建術後の血流維持	19
1回あたりアルプロスタジル40~60 μ gを500mLに溶解し、2時間かけて点滴静注する(5~10ng/kg/min)。投与回数は1日1~2回。	20
②動脈管依存性先天性心疾患	21
アルプロスタジル50~100ng/kg/minで投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。	22
③脊柱管狭窄症や帯状疱疹疼痛などの慢性痛	23
1回量をアルプロスタジル60 μ gとして20~40ng/kg/minで使用すれば副作用はなく、痛みが緩和されるという報告がある ²³⁾ 。	24
4) 注意点	25
(1) 基本的注意点	26
①振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症	27
a) 本薬による治療は対症療法であり、投与中止後に再燃することがある。	28
b) 心不全、肺水腫、胸水があらわれることがあるので、輸液量に注意し、循環動態を十分に観察する。また症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	29 30 31
c) 慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍の改善を治療目的とする場合、静脈内投与は動脈内投与に比し治療効果がやや劣るので、動脈内投与が非適応と判断される患者または動脈内投与操作による障害が、期待される治療上の効果を上回ると判断される患者に行う。	32 33
②動脈管依存性先天性心疾患	34
a) 本薬による治療は対症療法であり、投与中止後に悪化することがある。	35
b) 本薬の投与を継続しても改善が見られない場合には、緊急手術等の適切な処置を行う。	36
c) 高用量投与によって副作用発現率が高まることがあるため、有効最小量にて使用する。	37
d) 長期投与によって、長管骨膜に肥厚、多毛および脱毛がみられるとの報告があるため、必要以上の長期投与は避ける。	38
(2) 警告	39
動脈管依存性先天性心疾患に投与する場合には、本薬投与により無呼吸発作が出現することがあるので、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。	40 41
(3) 禁忌	42
①重症の動脈硬化症および心あるいは脳に高度な循環障害のある患者(血流自己調節機能が障害されている可能性のある患者)	43
②重症の肝疾患、腎疾患のある患者	44
③非代償性の高度の出血、ショック状態および呼吸不全の患者、未治療の貧血患者	45
④妊婦または妊娠している可能性のある婦人	46
⑤本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	47
(4) 副作用	48
①重大な副作用	49
a) ショック、アナキフィラシー様症状	50
b) 心不全、肺水腫	51

c) 脳出血、消化管出血	1
d) 心筋梗塞	2
e) 無顆粒球症、白血球減少	3
f) 肝機能障害、黄疸	4
g) 間質性肺炎	5
h) 無呼吸発作	6
②動脈内投与におけるその他の副作用	7
a) 注射部	8
痛み、腫脹、発赤、発熱、脱力感、搔痒	9
b) その他	10
頭痛、発熱、動悸	11
③静注におけるその他の副作	12
a) 振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症	13
1. 注射部	14
血管痛、静脈炎、痛み、発赤	15
2. 消化器	16
嘔吐、嘔	17
3. その他	18
頭痛、頭重	19
b) 動脈管依存性先天性心疾患	20
1. 循環器	21
頻脈、浮腫、発赤	22
2. 中枢神経系	23
発熱、多呼吸	24
3. その他	25
低ナトリウム血症、低クロール血症、CRP上昇	26
(5) 高齢者	27
高齢者では一般に生理機能が低下しているので、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。	28
(6) 小児	29
動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存以外の低出生体重児、新生児、乳児または小児に対する安全性は確立していない。	30
	31
5) 参考文献	32
1) Goto F, Otani E, Kato S, et al : Prostaglandin E1 as a hypotensive drug during general anaesthesia. Anaesthesia 1982 ; 37 : 530-535	33
2) Yukioka H, Asada K, Fujimori M, et al : Prostaglandin E1 as a hypotensive drug during general anesthesia for total hip replacement. J Clin Anesth 1993 ; 5 : 310-314	34
3) Fukusaki M, Nakamura T, Miyoshi H, et al : Splanchnic perfusion during controlled hypotension combined with acute hypervolemic hemodilution : a comparison with combination of acute normovolemic hemodilution-gastric intramucosal pH study. J Clin Anesth 2000 ; 12 : 421-426	37
4) Tsukada K, Sakaguchi T, Aono T, et al : Indocyanine green disappearance enhanced by prostaglandin E1 in patients with hepatic resection. J Surg Rec 1996 ; 66 : 64-68	39
5) Hanazaki K, Kajikawa S, Fujimori Y, et al : Effects of prostaglandin E1 administration during hepatectomy for cirrhotic hepatocellular carcinoma. Hepato-Gastroenterology 2000 ; 47 : 461-464	41
6) 林田真和, 花岡一雄, 島田康弘, 他 : 全身・硬膜外併用麻酔下の上腹部手術におけるプロスタグランジン E1 の臓器保護効果—第 2 部 : 低量プロスタグランジン E1 の術中・術後の腎機能に及ぼす影響. 麻酔 1997 ; 46 : 467-470	43
7) Abe K, Fujino Y, Sakakibara T : The effect of prostaglandin E1 during cardiopulmonary bypass on renal function after cardiac surgery. Eur J Clin Pharmacol 1993 ; 45 : 217-220	45
8) Schmid ER, Bürki C, Engel MH, et al : Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. Anesth Analg 1999 ; 89 : 1108-1115	47
9) Eguchi S, Kawano T, Yin Hua, et al : Effects of prostaglandin E1 on vascular ATP-sensitive potassium channels. J Cardiovasc Pharmacol 2007 ; 50 : 686-691 (in vitro)	49
10) Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al : Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with	51

peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor. Hypertens Res 2004 ; 27 : 85-91	1
11) Tsuboi T, Hatano N, Nakatsuji K, et al : Pharmacological evaluation of OP 1206, a prostaglandin E1 derivative, as an antianginal agent. Arch Int Pharmacodyn Ther 1980 ; 247 : 89-102 (in vivo)	2 3
12) Marchesi S, Pasqualini L, Lombardini R, et al : Prostaglandin E1 improves endothelial function in critical limb ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 2003 ; 41 : 249-253	4 5
13) Hiraishi S, Fujino N, Saito K, et al : Responsiveness of the ductus arteriosus to prostaglandin E1 assessed by combined cross sectional and pulsed Doppler echocardiography. Br Heart J 1989 ; 62 : 140-147	6 7
14) Anselmi E, D'Ocon P, Villar A : A comparison of uterine contraction induced by PGE1 and oxytocin in Ca-free solution. Prostaglandins 1987 ; 34 : 351-358 (動物実験)	8 9
15) Villar A, D'Ocon M P, Anselmi E : Calcium requirement of uterine contraction induced by PGE1 : Importance of intracellular calcium stores. Prostaglandins 1985 ; 30 : 491-496(動物実験)	10 11
16) 塩野谷恵彦, 稲田 潔, 神谷喜作, 他 : 四肢慢性動脈閉塞症に対するPGE1 点滴静注療法. 外科治療 1982 ; 47 : 259-264	12
17) 阿岸祐幸, 奥 哲夫, 岩川幸昌, 他 : 二重盲検法によるプロスタグランジンの振動障害治療効果の検討. 現代医療 1981 ; 13 : 839-853	13
18) 田辺達三, 本間浩樹, 三島好雄, 他 : 末梢血管血行再建術におけるProstaglandin E1 点滴静注の効果. 外科 1980 ; 42 : 152-157	14
19) Mangiafico RA, Messina R, Attinà T, et al : Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E1 on health-related quality of life of patients with intermittent claudication. Angiology 2000 ; 51 : 441-449	15 16
20) 神山洋一郎, 白石正治, 長谷浩吉 : 帯状疱疹後神経痛に対するPGE1 の治療効果. 炎症 1991 ; 11 : 369-372	17
21) 荒井賢一 : 肺高血圧症患者におけるプロスタグランジン E1 の肺内代謝. 麻酔 1995 ; 44 : 536-541	18
22) Cawello W, Schweer H, Müller R, et al : Metabolism and pharmacokinetics of prostaglandin E1 administered by intravenous infusion in human subjects. Eur J Clin Pharmacol 1994 ; 46 : 275-277	19 20
23) 金井昭文, 小磯進太郎, 大澤 了, 他 : 慢性疼痛に対するプロスタグランジン E1 の投与速度の検討. ペインクリニック 2004 ; 25 : 1201-1205	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

サルポグレラート塩酸塩

sarpogrelate hydrochloride

(別名:塩酸サルポグレラート)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
血小板活性化に伴い血中に放出されるセロトニン(5-HT)は、血小板凝集を亢進させ、血管平滑筋を収縮、増殖することによって血栓形成、動脈硬化を進展させる。これらの反応には5-HT _{2A} 受容体が関与している。本薬は血小板および血管平滑筋における5-HT _{2A} 受容体における特異的な拮抗作用により、抗血小板凝集抑制作用および血管収縮抑制作用を示す。	3
(2) 薬効	6
①血小板凝集抑制作用	7
②抗血栓作用	8
③血管収縮抑制作用	9
④微小循環改善作用	10
(3) 薬物動態	11
①健康成人男子に錠100mgを絶食時単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後0.89時間で最高値に達し、その値は0.72μg/mLであり、生物学的半減期は0.75時間、蛋白結合率は95%以上である。	12
②おもな代謝部位は肝臓と推定される。健康成人6名に錠100mgを単回経口投与した時の投与後24時間までの尿中には大部分が抱合型代謝物として排泄され、合計排泄率は44.5%、糞中の合計排泄率は4.2%である。	13
2) 適応	17
(1) 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、痛みおよび冷感等の虚血性諸症状の改善	18
(2) 複合性局所痛症候群/反射性交感神経性ジストロフィーや帯状疱疹後神経痛の慢性痛抑制効果	19
保険適応外である。	20
①痛みの発現物質であるセロトニンによる痛覚過敏が知覚神経終末の5-HT _{2A} 受容体を介した作用であることが明らかにされており、本薬による痛みの抑制効果が期待されている ^{1,2)} 。	21
②本薬の投与によって複合性局所痛症候群/反射性交感神経性ジストロフィーや帯状疱疹後神経痛の慢性痛を改善することが臨床的に報告されている ^{3,4)} 。椎間板ヘルニアにおいても有用性が報告されている ^{5,6)} 。	22
3) 用法	26
通常成人1回100mgを1日3回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	27
4) 注意点	29
(1) 基本的注意点	30
①本薬投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。	31
②以下の患者には慎重に投与する	32
a) 月経期間中の患者	33
出血を増強することがある。	34
b) 出血傾向ならびにその素因のある患者	35
出血傾向を増強することがある。	36
c) 抗凝固剤(ワルファリン等)あるいは血小板凝集抑制作用を有する薬物(アスピリン、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール等)を投与中の患者	37
出血傾向を増強することがある。	38
d) 重篤な腎障害のある患者	39
排泄に影響することがある。	40
③相互作用(併用注意)	41
a) 抗凝固薬	42
出血傾向を増強することがある。	43
b) 血小板凝集抑制作用を有する薬物	44
出血傾向を増強することがある。	45
(2) 禁忌	46

①出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等)出血を増強させる可能性がある。	1
②妊婦または妊娠している可能性のある婦人	2
(3) 副作用	3
①重大な副作用	4
脳出血、消化管出血、血小板減少、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症	5
②その他の副作用	6
過敏症(発疹、発赤)、肝機能障害(ビリルビン、AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDHの上昇等)、出血(鼻出血、皮下出血等)、嘔気、胸やけ、腹痛、便秘、心悸亢進、頭痛、蛋白尿、尿潜血、BUN上昇、クレアチニン上昇、貧血、血清中性脂肪の上昇、血清コレステロールの上昇、血清アルブミンの減少、尿糖、尿沈渣	7 8 9
(4) 高齢者	10
低用量(例えば1日量150mg/)より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。	11
(5) 妊婦	12
①妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しない。	13
②授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせる。	14
(6) 小児	15
安全性は確立していない。	16
5) 参考文献	17 18
1) Tokunaga A, Saika M, Senba M : 5-HT _{2A} receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. Pain 1998 ; 76 : 349-355 (動物実験)	19 20
2) Okamoto K, Imbe H, Morikawa Y, et al : 5-HT _{2A} receptor subtype in the peripheral branch of sensory fibers is involved in the potentiation of inflammatory pain in rats. Pain 2002 ; 99 : 133-143 (動物実験)	21 22
3) Ogawa S, Suzuki H, Shiotani M, et al : A randomized clinical trial of sarpogrelate hydrochloride for neuropathic pain in patients with post-herpetic neuralgia and reflex sympathetic dystrophy. The Pain Clinic 1998 ; 11 : 125-132	23 24
4) Otake T, Ieshima H, Ishida H, et al : Bone atrophy in complex regional pain syndrome patients measured by microdensitometry. Can J Anaesth 1998 ; 45 (9) : 831-838 (II-a)	25 26
5) Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, et al : Efficacy of serotonin receptor blocker for symptomatic lumbar disc herniation. Clin Orthop Relat Res 2003 ; 411 : 159-165	27 28
6) Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, et al : New treatment of lumbar disc herniation involving 5-hydroxytryptamine _{2A} receptor inhibitor : a randomized controlled trial. J Neurosurg Spine 2005 ; 2 : 441-446	29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

リマプロストアルファデクス limaprost alfadex

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
本薬は経口投与可能なPGE1誘導体であり、末梢血管・神経血管に対する強力な血管拡張作用、血流量増加作用および血小板凝集抑制作用を有する。	3
(2) 薬効	4
①末梢循環障害改善作用	5
四肢末梢部に阻血性潰瘍を有するバージャー病、慢性動脈血栓症、糖尿病性血管症などの閉塞性血栓血管炎患者および閉塞性動脈硬化症患者を対象にした検討では、阻血性潰瘍ならびに安静時の痛みなどの自覚症状を改善した ¹⁾ 。しかし閉塞性動脈硬化症患者における有用率は低かった。	6
②神経障害改善作用	7
腰部脊柱管狭窄症患者を対象とした研究において、歩行時の下肢痛、下肢しびれおよび歩行能力などの自覚症状に加えて関節可動域など腰痛疾患治療成績判定基準を改善した ^{2,3)} 。また間欠性跛行距離、下肢痛だけではなく下肢末梢温を有意に上昇させた ⁴⁾ 。	8
③血小板粘着・凝集抑制作用	9
血小板のcAMP含量を著明に増加し、ADP等による血小板凝集を抑制する ⁵⁾ 。	10
④その他の痛みの緩和作用	11
a) 頸椎疾患による頸部痛、上肢しびれなどの改善も認められている ⁶⁾ 。	12
b) 帯状疱疹後神経痛に対して有効であるという報告がある ^{7,8)} 。	13
(3) 薬物動態	14
健康成人男性において、5μgまたは10μgの経口投与1時間後にそれぞれ1.02pg/mLおよび1.93pg/mLの最高血中濃度に到達する。また血中半減期はそれぞれ0.82hr(約49分)、0.92hr(約55分)であった ⁹⁾ 。	15
2) 適応	16
(1) 閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、痛みおよび冷感などの虚血性諸症状の改善	17
(2) 後天性の腰部脊柱管狭窄症に伴う自覚症状および歩行能力の改善	18
3) 用法	19
(1) 閉塞性血栓血管炎	20
1日30μgを3回に分けて経口投与する。	21
(2) 腰部脊柱管狭窄症	22
1日15μgを3回に分けて経口投与する。	23
(3) 頸椎疾患保険適応外である。頸椎疾患に対しては1日15μg～30μg、帯状疱疹後神経痛には1日30μgを3回に分けて経口投与することで効果が確認されている ^{6,8)} 。	24
4) 注意点	25
(1) 基本的注意点	26
①腰部脊柱管狭窄症に対しては症状の経過観察を行い、漫然と継続投与しない。	27
②腰部脊柱管狭窄症において、手術適応となるような重症例での有効性は確立していない ¹⁾ 。	28
③出血傾向のある患者では出血を助長する可能性がある。	29
④抗血小板薬、血栓溶解薬、抗凝血薬との併用は、出血傾向の増強をきたす可能性があるため、観察を十分に行い、用量を調整するなど注意する。	30
(2) 禁忌	31
妊娠または妊娠している可能性のある婦人	32
(3) 副作用	33
①重大な副作用	34
a) 肝機能障害、黄疸	35
AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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本薬の投与を中止するなど、適切な処置を行う。	36

②その他の副作用	1
a) 循環器	2
心悸亢進	3
b) 消化器	4
下痢、嘔気、腹部不快感、腹痛、食欲不振、胸焼け	5
c) その他	6
頭痛、眩暈、潮紅、ほてり	7
(4) 高齢者	8
記載なし	9
(5) 妊婦	10
動物実験で子宮収縮作用が報告されており、またヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性が確立していないため、妊娠または妊娠している可能性がある婦人には投与しない。	11
	12
(6) 小児	13
低出生体重児、新生児、乳児または小児に対する安全性は確立していない。	14
	15
5) 参考文献	16
1) 草場昭, 田辺達三, 三島好雄, 他 : 四肢慢性動脈閉塞症に対するOP-1206・ α -CD の治療成績—Ticlopidineとの二重盲検比較試験—。医学のあゆみ 1986 ; 138 : 217-226	17
	18
2) 裏辻雅章, 井口正弘, 藤田久夫, 他 : 腰部脊柱管狭窄症に対するOP-1206・ α -CD の長期投与における臨床効果について。臨床医薬 1996 ; 12 : 543-556	19
	20
3) 松山幸弘, 吉原永武, 酒井義人, 他 : 腰部脊柱管狭窄症に対するプロスタグランジン E1 誘導体制剤リマプロストの臨床効果。臨整外 2006 ; 41 : 877-882	21
	22
4) Komori M, Nishiyama K, Kondo I, et al : Effects of treatment with oral prostaglandin E1 on lumbar spinal canal stenosis. Pain Clinic 2007 ; 19 : 37-39	23
	24
5) Tsuboi T, Fujitani B, Maeda J, et al : Effect of OP 1206, a prostaglandin E1 derivative, on guinea-pig platelet functions. Thromb Res 1980 ; 20 : 573-580 (in vitro)	25
	26
6) 佐藤公昭, 永田見生, 朴珍守, 他 : 頸椎疾患に対する経口プロスタグランジン E1 誘導体制剤 (リマプロストアルファデクス) の治療効果。新薬と臨床 2005 ; 54 : 30-37	27
	28
7) 山上裕章, 橋爪圭司, 奥田孝雄, 他 : 帯状疱疹後神経痛に対するOP-1206・ α -CD (リマプロスト・アルファデクス) の臨床的研究—プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験。医学のあゆみ 1994 ; 13 : 1157-1165	29
	30
8) Kanai A, Osawa S, Suzuki A, et al : Effectiveness of prostaglandin E1 for the treatment of patients with neuropathic pain following herpes zoster. Pain Med 2007 ; 8 : 36-40	31
	32
9) Komaba J, Masuda Y, Hashimoto Y, et al : Ultra sensitive determination of limaprost, a prostaglandin E1 analogue, in human plasma using online two-dimensional reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2007 ; 852 : 590-597 (in vitro)	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

クロニジン塩酸塩 clonidine hydrochloride (別名：塩酸クロニジン)

●X 小児麻酔薬の「クロニジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

α_2 受容体作動薬として、鎮静や抗不安、催眠、鎮痛、交感神経抑制などの各作用を示す。 α 受容体は α_1 および α_2 のサブタイプに分類され、クロニジンは後者に対する選択性が高い($\alpha_1 : \alpha_2 = 1 : 220$)。ヒトにおける α_2 受容体のサブタイプとして、 α_2A 、 α_2B 、 α_2C が知られ、前者は末梢組織、後二者は脳や脊髄にそれぞれ多く分布する。末梢血管におけるシナプス後の α_2 受容体は血管収縮をもたらすが、シナプス前の受容体はノルエピネフリンの放出を抑制することで血管収縮を緩和させる。 α_2 受容体における総合的な作用は、中枢神経系における交感神経抑制や鎮静、抗侵害受容作用による修飾を受ける。

(2) 薬効

α_2A 受容体刺激は、循環系に対する降圧作用などの他に、鎮静、抗不安、抗痙攣作用などの中枢神経作用を示す。中枢神経系の興奮を抑制することから、オピオイド離脱や注意欠陥多動性障害、トゥレット症候群におけるチック、外傷後ストレス障害、麻酔覚醒時の不穏などに用いられる。体温中枢に作用し、麻酔覚醒後のシバリングを抑制する。また、脊髄後角の α_2 受容体刺激は鎮痛効果をもたらす。

(3) 薬物動態

- ①脂溶性に富み、成人における分布容量は2.9L/kgである。
- ②経口投与後速やかに吸収され、60～90分で最高血中濃度に到達する。半減期は12～16時間である。
- ③生体内利用率は75～95%タンパク結合率は20～40%である。
- ④肝で不活化され、この代謝産物は40～60%が未変化体として尿中に排泄される。

2) 適応²⁾

国内では、経口製剤(75 μ g、150 μ g)のみが入手可能であり、適応は各種高血圧(本態性高血圧、腎性高血圧)に限られるが、アンジオテンシン受容体拮抗薬やカルシウム拮抗薬などに治療抵抗性を示す場合に初めて考慮される³⁾。なお、麻酔領域におけるクロニジンのさまざまな有用性がメタアナリシスとして報告されている⁴⁾。

(1) 降圧作用

高血圧に対し、脳幹の血管運動中枢における α_2 受容体に選択的に作用し、交感神経緊張を低下させることで、末梢血管拡張による血圧低下を生じる。この中枢作用は、 α_2 受容体の感度を増大させる結果、迷走神経の緊張亢進が認められるが、心収縮力などには影響しない。また、腎血管抵抗の低下による利尿傾向や血漿カテコールアミンおよびレニン活性の低下を伴う。

(2) 麻酔前投薬⁵⁾

麻酔前投薬として用いられる場合がある。利点には、呼吸抑制の少なさや唾液分泌低下、吸入麻酔薬のMAC減少、覚醒時におけるせん妄抑制、シバリング抑制、鎮痛増強作用、交感神経系の緊張緩和による循環動態安定などが挙げられる。また、区域麻酔と併用する場合、術後悪心・嘔吐を低下させ、オピオイドに伴う尿閉にも有利とされる。

(3) 鎮痛⁶⁾

区域麻酔において硬膜外麻酔や仙骨麻酔に併用する場合、鎮痛時間の延長やレスキュー必要量の減少、副作用の軽減、術後悪心・嘔吐の減少、オピオイドに伴う尿閉にも有利とされる。一方、神経障害性疼痛や癌性痛などにも用いられる場合がある。

(4) 鎮静

人工呼吸管理の鎮静に使用される。一般には、モルヒネやミダゾラムなど他の薬物に耐性が生じ、投与量を増やしても鎮静が不十分な場合や、これら鎮静薬の使用量を減少させる目的で使用される。しかし、一般には α_2 選択性の高い注射薬であるデクスメトミジン($\alpha_1 : \alpha_2 = 1 : 1,600$)が用いられる。

(5) 離脱症候群⁷⁾

オピオイドやベンゾジアゼピン、ニコチン、アルコールなどの離脱症状、あるいは閉経に伴う血管運動症状を緩和する目的で使用される場合がある。

3) 用法

(1) 降圧作用

高血圧症に対し、クロニジン塩酸塩として1回0.075～0.15mgを1日3回経口投与する。症状により適宜増減するが、重症の高血圧症には0.3mgを1日3回投与する。

(2) 麻酔前投薬

- ①経口投与または経鼻投与では2～5 μ g/kgにより60～90分で最大鎮静効果が得られる。

②直腸投与では30分で最高血中濃度に達し、経口投与よりやや効果発現が早い。	1
③麻酔前や麻酔中に2~4 μ g/kgのクロニジンを投与する場合、セボフルラン麻酔後におけるせん妄の発生率(33~60%)を減少させる。	2
(3) 鎮痛	3
①単独でも鎮痛作用を示すが、他の薬物との併用が主であり、鎮痛補助薬として用いられることが多い。	4
②脊髄後根に対する作用から硬膜外投与や脊髄くも膜下投与(神経障害性疼痛、癌性疼痛)が行われ、例えば、小児の仙骨麻酔では、ブピバカインやロピバカインに加えてクロニジン1~2 μ g/kgが用いられる。年長児にはクロニジンの持続硬膜外投与も行われ、局所麻酔薬に加えて0.12~0.3 μ g/kg/hrが投与される ⁸⁾ 。硬膜外投与や脊髄くも膜下投与では、運動神経ブロックの延長や鎮静、血圧低下などの副作用を伴う場合がある。	5 6 7 8
③末梢神経ブロックにおいて、局所麻酔薬に1~2 μ g/kgのクロニジンを併用する場合、鎮痛持続時間の延長が認められる ⁹⁾ 。	9
④小手術では、麻酔前または麻酔中に全身投与した2~4 μ g/kgのクロニジンが術後の鎮痛薬必要量を減少させる。	10
(4) 鎮静	11
人工呼吸管理の鎮静に単独、またはベンゾジアゼピンやオピオイドと併用して使用される。	12
①経口投与が可能な場合、3~5 μ g/kgを8時間ごとに投与し、深鎮静が必要な場合には他の短時間作用性薬物を追加する ¹⁰⁾ 。	13
②静注では、例えばミダゾラムと併用して0.6~0.8 μ g/kg/hrから開始し、必要に応じて2 μ g/kg/hrまで増加させる ¹¹⁾ 。	14
	15
4) 注意点	16
(1) 基本的注意点	17
①徐脈や低血圧(起立性低血圧)が比較的高頻度に認められる。	18
②急激な投与中止により、血圧上昇や神経過敏、頻脈、不安感、頭痛などのリバウンド現象が認められる場合がある。従って、投与中止には、漸減を必要とする。なお、 β 遮断薬との併用時、両者の休薬が必要な場合には、リバウンド現象を避ける目的で β 遮断薬を先に中止する。	19 20 21
③鎮静作用のため、高所作業や自動車の運転などの危険を伴う作業を避けるべきである。	22
④麻酔前投薬に用いる場合、静脈麻酔薬や吸入麻酔薬の投与量に注意するとともに、徐脈予防にアトロピンの前処置を考慮する。徐脈に対するアトロピンの効果はクロニジン投与により減弱し、昇圧薬に対する効果は亢進する可能性がある。	23 24
(2) 禁忌	25
過敏症の既往を有する場合。	26
(3) 慎重投与	27
腎障害や虚血性心疾患または高血圧以外の原因による心不全、脳梗塞または脳血管障害、高度徐脈、発熱、高齢者などでは慎重投与が必要である。	28 29
(4) 副作用	30
重大な副作用として、幻覚や錯乱が生じる場合がある。他の精神神経系副作用には、眠気や鎮静、疲労感、不安、眩暈、倦怠感、見当識障害がある。その他の主な副作用には、循環器系(徐脈、起立性低血圧)、消化器系(口渴、嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、心窩部膨満感、胸やけ、腹痛)がある。なお、副作用は投与例の約1/3に認められ、多いものとしては、口渴(19.04%)、眠気・鎮静(6.09%)、めまい(3.96%)、倦怠・脱力感(1.00%)などである。	31 32 33 34
(5) 高齢者	35
過度の降圧を避けるため、低用量から開始すべきである。	36 37
5) 参考文献	38
1) Nguyen V, Tieman D, Park E, et al: Alpha-2 agonists. Anesthesiol Clin 2017; 35: 233-245	39
2) Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ: Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. Anesth Prog 2015; 62: 31-39	40 41
3) Unger T, Borghi C, Charchar F, et al: 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension 2020; 75: 1334-1357	42 43
4) Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P: What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. J Clin Anesth 2017; 38: 140-153	44 45
5) Dahmani S, Brasher C, Stany I, et al: Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54: 397-402	46 47
6) Schnabel A, Poepping DM, Pogatzki-Zahn EM, et al: Efficacy and safety of clonidine as additive for caudal regional anesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. Paediatr Anaesth 2011; 21: 1219-1230	48 49
7) Gowing L, Farrell M, Ali R, et al: Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 15: CD002024	50 51

8) Cucchiaro G, Adzick SN, Rose JB, et al: A comparison of epidural bupivacaine-fentanyl and bupivacaine-clonidine in children undergoing the nuss procedure. <i>Anesth Analg</i> 2006; 103: 322-327	1
	2
9) McCartney CJ, Duggan E, Apatu E: Should we add clonidine to local anesthetic for peripheral nerve blockade? A qualitative systematic review of the literature. <i>Reg Anesth Pain Med</i> 2007; 32: 330-338	3
	4
10) Arenas-Lopez S, Riphagen S, Tibby SM, et al: Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. <i>Intensive Care Med</i> 2004; 30: 1625-1629	5
	6
11) Ambrose C, Sale S, Howells R, et al: Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. <i>Br J Anaesth</i> 2000; 84: 794-796	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

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液

an extract from cutaneous tissue of rabbit inoculated with vaccinia virus

(販売名：ノイロトロピン®)

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚から鎮痛・抗アレルギー作用を有する非蛋白性の成分抽出液である。現在、注射剤と錠剤があり、有効成分含量は製品ごとに定めた「単位」であらわされており、注射剤では1.2単位含有と3.6単位含有の製剤が、錠剤では4単位含有製剤が販売されている。

1) 薬理作用

(1) 作用機序

本薬は非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)やオピオイドと異なり、プロスタグランジン産生系やオピオイド系に作用せず、正常動物よりも痛覚過敏モデルとされる反復寒冷(SART)ストレス負荷動物、神経障害性痛モデルである慢性絞扼性神経損傷(CCI)ラットやSNL(脊髄神経結紮)マウスにおいて優れた効果を示す。鎮痛作用機序として、中枢性鎮痛機構である下行性の痛みの抑制系神経の活性化作用、血流改善作用、炎症局所における発痛物質であるブラジキニン(BK)の遊離抑制作用等がある。

① 下行性の痛みの抑制系神経の活性化作用

SARTストレス負荷により痛覚過敏となったラットでは、延髄大縫線核への電気刺激による鎮痛作用が減弱し、尾圧刺激による大縫線核からのセロトニン代謝物の遊離が減少している。本薬はこれらを改善するとともに、中枢性鎮痛機構であるセロトニン作動性5-HT₃受容体およびノルアドレナリン作動性 α 2受容体を介し下行性の痛みの抑制系の機能を活性化して用量依存的な鎮痛作用をあらわすことが示されている¹⁾。

第5腰椎神経を絹糸で結紮したSNLマウスは神経障害性痛モデルとされ、痛覚過敏とアロディニアが惹起される。50~200単位/kgの腹腔内投与により痛覚過敏とアロディニアが用量依存的に改善され、ノルアドレナリン作動性神経の選択的破壊薬6-ヒドロキシドパミンの脊髄くも膜下腔内投与により鎮痛作用が抑制されている²⁾。

② 局所脳血流量増加作用

複合性局所痛症候群(CRPS)等の慢性痛患者および健常成人において、3.6単位の静注前後の局所脳血流変化を単一光子放射断層撮影(SPECT)(脳血流シンチグラフィ)で評価している。健常成人では、いずれも視床や帯状回だけでなく両側海馬を含め広範囲の脳血流上昇が認められている。慢性痛患者では、視床、尾状核、側頭葉、後頭葉の一部に局所の脳血流の上昇が認められている。脳血流上昇により脳機能が賦活され、これにより鎮痛作用が発揮されている可能性がある^{3,4)}。

③ 末梢血流量増加作用

整形外科領域における椎間板ヘルニア等の有痛性患者の患部皮膚温に対する効果をサーモグラフィで評価している。錠剤2錠(8単位)の内服⁵⁾あるいは3.6~10.8単位の静注により、いずれも患部皮膚温の低下を改善し、健側よりも患部冷温域により強く作用することが認められている。

④ ブラジキニン産生抑制作用

ラットの足趾を圧刺激すると、刺激局所のブラジキニンやプロスタグランジンE₂(PGE₂)等の炎症性メディエータ遊離が増加する。10~50単位/kgの経口投与により、BK遊離が用量依存的に抑制されるが、PGE₂遊離には無影響とされている。一方、インドメタシンではPGE₂遊離を抑制するが、BK遊離には無影響である⁶⁾。プロスタグランジン産生系に影響を及ぼさないことがin vitro系においても確認されており、作用機序はNSAIDsとは明らかに異なる。

(2) 薬効

本薬は、作用機序がNSAIDsやオピオイドと異なることから、急性痛に対する効果が弱い反面、代表的な神経障害性痛疾患である帯状疱疹後神経痛への効能・効果がある。整形外科的な慢性痛疾患に有用である。社内資料によると、サリチル酸、カルニチン、 γ -アミノ酪酸、アデノシン、カルノシン、シトルリン、シアル酸など300余りの物質が同定されているが、いずれも微量であり、主成分は発見されていない。分画していくと鎮痛活性が失われ、分画を混ぜ合わすと、再び鎮痛活性が元通り発揮される。

(3) 薬物動態

① 本薬は動物組織からの抽出物で有効成分が明らかでないため、その薬物動態に不明な点が多い。SARTストレスを負荷した動物への経口投与により、用量依存的な鎮痛活性が認められることから、有効成分が吸収されていることが示されている。

② ヒト由来のCYP分子種CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP4A11およびジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼに特異的な基質の代謝活性を指標に本薬の影響を検討している。本薬は、臨床用量において想定される濃度の範囲内ではいずれの酵素活性も阻害しないことから、これらの酵素で代謝される薬物との併用による相互作用の可能性は低いとされている。

2) 適応

(1) 錠剤

帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症

(2) 注射剤	1
腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、蕁麻疹)に伴う瘙痒、アレルギー性鼻炎、スモン(SMON)	2
後遺症状の冷感・異常知覚・痛み	3
(3) その他	4
次の①と②は保険適用外である。	5
①複合性局所痛症候群(CRPS)	6
51例のCRPS患者に対して1日3～8錠(12～32単位)投与すると、多くは1～5週間投与で効果が発現し、発症早期から投与した症例および神経損傷を伴わない症例に著効例が多いとしている ⁷⁾ 。また、坐骨神経を縫合糸で緩く結紮した慢性絞扼性神経損傷(CCI)ラットでは痛覚過敏状態が惹起され、50単位/kgの7日間連日腹腔内投与により改善されている ⁸⁾ 。	7 8 9
②線維筋痛症(FMS)	10
長岡らは、FMS患者に1日4錠(16単位)(分2)投与して12週間観察し、VASが投与前85±14mmから12週後67.6±27.5と低下したと報告している ⁹⁾ 。	11 12 13
3) 使用法	14
(1) 錠剤	15
1日4錠(16単位)を朝夕2回に分服する。年齢、症状により適宜増減。	16
(2) 注射剤	17
1日1回、3.6単位を静注、筋注または皮下注する。SMON後遺症では7.2単位を静注する。	18
(3) その他	19
次の①と②は保険適用外である。	20
①ドラッグチャレンジテスト	21
帯状疱疹後神経痛患者においてVASを指標にしたドラッグチャレンジテストが試みられている。VASを測定後に生理食塩液(プラセボ)3mLを静注し、5分後にVASを測定する。引き続き注射剤3.6単位を静注し、以後5分ごとに30分後までVASを測定する。前値と比較して40%以上のVAS低下がみられた陽性率は57%であり、陽性患者に錠剤4錠(16単位)(分2)を3カ月投与すると鎮痛効果が82%と高い効果が認められている ¹⁰⁾ 。	22 23 24 25
②局所麻酔剤との併用によるトリガーポイント注射	26
頸背部痛ないし腰痛を主訴とする比較的難治な有痛患者28例を対象に、注射剤3.6単位とリドカイン塩酸塩2.5mgを併用し、症状別改善度において、痛みのみならず、だるさ・冷感などの随伴愁訴に対して併用効果が認められたと報告されている ¹¹⁾ 。	27 28 29
4) 注意点	30
(1) 基本的注意点	31
特になし	32
(2) 禁忌	33
本薬に対し過敏症の既往歴のある患者	34
(3) 副作用	35
①重大な副作用	36
錠剤では重篤な副作用は報告されていない。注射剤ではショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、副作用が出現したら、直ちに投与を中止し適切な処置を行う。	37 38
②その他	39
比較的副作用の少ない製剤であるが、錠剤では発疹、胃部不快感などの消化器症状が、注射剤では注射部位の発赤や腫脹があらわれることがある。また、眩暈、ふらつき等がまれにあらわれることが報告されている。	40 41
(4) 高齢者	42
帯状疱疹後神経痛や慢性腰痛症などの神経障害性痛患者の痛みや痺れ・冷感などの治療に多用されることから、高齢者が対象となることが多いが、副作用の発現が多くなるという印象はない。錠剤を高齢者に長期間(平均430日)投与した場合、胃粘膜障害がみられていない ¹²⁾ 。添付文書では、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与することとなっている。	43 44 45
(5) 妊婦、産婦、授乳婦	46
マウスやウサギを用いた生殖研究では催奇形性が認められておらず、生殖能にも影響が認められていない。しかし、妊娠・授乳中の女性への投与に関する安全性が確立していないので注意して投与する。	47 48
(6) 小児	49
錠剤・注射剤ともに、小児のアレルギー性疾患に使用した臨床報告があるが症例数が少なく、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) Kawamura M, Ohara H, Go K, et al : Neurotropin induces antinociceptive effect by enhancing descending pain inhibitory systems involving 5-HT3 and noradrenergic $\alpha 2$ receptors in spinal dorsal horn. Life Sci 1998 ; 63 : 2181-2190 (動物実験)	2 3
2) Suzuki T, Hua Y, Mashimo T : The antiallodynic and antihyperalgesic effects of Neurotropin in mice with spinal nerve ligation. Anesth Analg 2005 ; 101 : 793-799 (動物実験)	4 5
3) 具志堅隆, 江口由紀子, 中村千里, 他 : ノイロトロピンの局所脳血流に及ぼす効果. 日ペインクリニック会誌 2001 ; 8 : 56	6
4) 具志堅隆 : 慢性疼痛患者のSPECT. ペインクリニック2005 ; 26 : 32-40	7
5) 本村喜代二, 満洲邦彦, 藤正 巖, 他 : ノイロトロピン錠剤の薬理効果のサーモグラフィーによる評価. Biomed Thermol 1988 ; 8 : 188-190	8 9
6) Ohara H, Namimatsu A, Fukuhara K, et al : Release of inflammatory mediators by noxious stimuli ; effect of Neurotropin on the release. Eur J Pharmacol 1988 : 157 : 93-99 (動物実験)	10 11
7) 宗重 博, 戸田克広 : 反射性交感神経ジストロフィー (RSD) の薬物療法 - ノイロトロピン投与を中心として -. 骨・関節・靭帯 1996 ; 6 : 1199-1203	12 13
8) Toda K, Muneshige H, Ikuta Y : Antinociceptive effects of Neurotropin in a rat model of painful peripheral mononeuropathy. Life Sci 1998 ; 62 : 913-921 (動物実験)	14 15
9) 長岡章平, 中村満行, 関口章子 : 線維筋痛症に対するノイロトロピンの使用経験. リウマチ科. 2004 ; 32 : 104-108	16
10) 柳本富士雄, 村川和重 : ノイロトロピンの新しい投与方法 - 帯状疱疹後神経痛に対するドラッグチャレンジテスト -. Pharm Med 2007 ; 25 : 129-135	17 18
11) 山下武廣, 鈴木洋一, 飯島信行 : 整形外科領域の疼痛疾患に対するノイロトロピンと塩酸リドカインの局所併用療法. 医学と薬学 1985 ; 14 : 797-802	19 20
12) 光延文裕, 御松尚志, 保崎泰弘, 他 : ノイロトロピン錠の胃十二指腸粘膜に対する内視鏡的検討 - 非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs) との比較検討 -. 新薬と臨床 1999 ; 48 : 61-66	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

アシクロビル aciclovir

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
単純ヘルペスウイルス I 型、II 型、水痘、帯状疱疹ウイルス感染細胞内で、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼでリン酸化され、アシクロビル三リン酸(ACV-TP)になり、ウイルスDNAポリメラーゼによりウイルスDNAの末端に取り込まれ、ウイルスDNA鎖の伸長停止によりウイルスDNA複製を阻害する。	3 4 5
(2) 薬効	6
①抗ウイルス作用	7
単純ヘルペスウイルス I 型、II 型、水痘・帯状疱疹ウイルスのin vitroにおける増殖を抑制する。IC50は、単純ヘルペスウイルス I 型0.01~1.25µg/mL、II 型0.01~3.20µg/mL、水痘・帯状疱疹ウイルス0.17~7.76µg/mLである。	8 9
②眼、神経症状の改善	10
(3) 薬物動態	11
①経口	12
a) 200mg、800mgの単回投与後、約1.3時間後に最高血漿中濃度それぞれ0.63µg/mL、0.94µg/mL、血漿中濃度半減期は約2.5時間である。	13 14
b) 200mgを4時間ごとに1日5回、3日間連続経口投与時、平均ピーク濃度は0.77~0.85µg/mL、平均トラフ濃度は0.41~0.45µg/mL、800mgを同様の投与で平均ピーク濃度は2.02~2.31µg/mL、平均トラフ濃度は1.18~1.36µg/mLである。	15 16
c) おもに腎から排泄される。200mg、800mgを単回投与したとき、48時間以内にそれぞれ25%、12%が未変化体として尿中に排泄される。	17 18
②静注	19
a) 5または10mg/kg、1時間点滴静注時の平均血漿中半減期約2.5時間。	20
b) 1日3回、8時間ごとの1時間点滴静注終了時に血漿中濃度は、5または10mg/kgで5.6~9.2µg/mLまたは8.3~13.9µg/mL。各回点滴開始8時間後の濃度は0.5または0.8~1.3µg/mLである。	21 22
c) 髄液中濃度は血漿濃度の約1/2である。5または10mg/kg、1時間点滴静注時、48時間以内に68.6%または76%が未変化体として尿中排泄される。	23 24
2) 適応	25
(1) 単純疱疹、帯状疱疹、水痘(内服)	26
(2) 免疫低下時の単純疱疹、水痘、帯状疱疹、脳炎、髄膜炎(注射)	27
(3) 単純ヘルペス角膜炎(眼軟膏)	28
	29
3) 使用法	30
(1) 内服(適宜増減)	31
①単純疱疹	32
1回200mg、1日5回。小児は1回20mg/kg、1日4回。1回最高200mg。	33
②骨髄移植時の単純疱疹発症抑制	34
1回200mg、1日5回、骨髄移植施行7日前から移植後35日まで。小児は1回20mg/kg、1日4回。1回最高200mg。	35
③帯状疱疹	36
1回800mg1日5回。小児は1回20mg/kg、1日4回。1回最高800mg。	37
④水痘	38
小児1回20mg/kg、1日4回。1回最高800mg。	39
(2) 注射	40
①1回5mg/kgを1日3回、8時間ごとに1時間以上かけて、7日間点滴静注。脳炎、髄膜炎では投与量、投与期間延長可。上限1回10mg/kgまで。小児は上限1回20mg/kgまで	41 42
(3) 軟膏、クリーム	43
1日数回塗布。	44
(4) 眼軟膏	45
1日5回。	46
	47

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
発病初期に近いほど効果が期待できる。原則として帯状疱疹の皮疹出現5日以内、水痘は3日以内に投与開始する。	3
単純疱疹、水痘は5日間投与後、帯状疱疹は7日間投与後、症状の改善なまたは悪化の場合他の治療に切り替える。免疫機能低下患者には点滴静注を行う。腎機能低下がある時は投与間隔を延長するか減量する。	4 5
(2) 禁忌	6
アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩に過敏症の既往歴がある患者。	7
(3) 副作用	8
①重大な副作用	9
アナフィラキシーショック、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、DIC、血小板減少性紫斑病、急性腎不全、昏睡、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、癲癇発作、麻痺、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)、呼吸抑制、無呼吸、間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膵炎	10 11 12
②その他の副作用	13
腹痛、下痢、高トリグリセリド血症、ALT(GPT)、AST(GOT)、BUN、LDH上昇、貧血、好酸球増多、嘔吐。	14
(4) 高齢者	15
精神神経系の副作用があらわれやすいので投与間隔延長または減量する。投与中は適切な水分補給を行う。	16
(5) 妊婦	17
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。投与中は授乳は避ける。	18
(6) 小児	19
小児には必要最小限にとどめる。低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。	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

バラシクロビル塩酸塩 valaciclovir hydrochloride

(別名:塩酸バラシクロビル)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
バラシクロビルはアシクロビルのL-バリルエステルである。経口投与後、おもに肝初回通過効果によりアシクロビルに加水分解され、	3
アシクロビルとして抗ウイルス作用を発揮する。アシクロビルは単純ヘルペスウイルス I 型・II 型、水痘・帯状疱疹ウイルスの in vitro	4
における増殖を抑制する。	5
(2) 薬効	6
抗ウイルス作用を持つ。単純ヘルペスウイルス I 型・II 型、水痘・帯状疱疹ウイルスの invitro における増殖を抑制する。	7
IC50は、単純ヘルペスウイルス I 型 0.01~1.25µg/mL、II 型 0.01~3.20µg/mL、水痘・帯状疱疹ウイルス 0.17~7.76µg/mL である。	8
血中ウイルス価が減少する。	9
(3) 薬物動態 ¹⁾	10
①プロドラッグ化により経口吸収性が改善され、アシクロビル経口製剤より高い血漿中濃度曲線下面積(AUC)が得られる。バラシクロ	11
ビルの消化管吸収にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。	12
②錠剤500mgの単回投与後の血漿中アシクロビルのCmaxは3.66±0.83µg/mL、Tmaxは1.50±0.63hrであり、錠剤1gの単回投与後の血漿	13
中アシクロビルのCmaxは5.84±1.08µg/mL、Tmaxは2.17±0.61hrであった。	14
③500mgを12時間ごと1日2回ならびに1000mgを8時間ごと1日3回で、6日間反復経口投与した場合、数回投与で血漿中アシクロビル濃度	15
は定常状態に達し、トラフ濃度の平均はそれぞれ0.22~0.29µg/mL、0.94~1.18µg/mLであり、蓄積性は認められなかった。	16
④おもな排泄経路は尿中で、24時間以内の尿中に未変化体、アシクロビル、アシクロビル代謝物がそれぞれ0.4%、43.1%、5%排泄され	17
た。肝での加水分解性が高。	18
2) 適応	19
(1) 単純疱疹	20
(2) 帯状疱疹	21
(3) 性器ヘルペスの再発抑制	22
(4) 水痘	23
(5) 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制	24
3) 用法	25
(1) 単純疱疹	26
1回500mg、1日2回。	27
(2) 帯状疱疹	28
1回1g、1日3回。	29
(3) 性器ヘルペスの再発抑制	30
1回500mg、1日1回。HIV感染成人には1回500mg、1日2回。	31
(4) 水痘	32
①顆粒	33
成人には1回1000mg、1日3回。小児には1回25mg/kg、1日3回、最高量1000mg。	34
②錠剤	35
成人および40kg以上の小児には1回1000mg、1日3回。	36
(5) 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制	37
1回500mg1日2回。造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与。	38
4) 注意点	39
(1) 基本的注意点	40
①生物学的利用率はアシクロビル経口製剤より高いので、副作用発現に留意する。	41
②発病初期に近いほど効果が期待できる。原則として帯状疱疹の皮疹出現5日以内、水痘は2日以内に投与開始する。単純疱疹は5日間	42
投与後、帯状疱疹は7日間投与後、症状の改善なしまたは悪化の場合他の治療に切り替える。成人の水痘の治療は5~7日間、小児は5	43
日間使用し、改善なしまたは悪化の場合他の治療に切り替える。性器ヘルペスは重症化する場合があるので10日間まで使用可能で	44

ある。	1
③腎機能低下があるときは投与間隔を延長するか減量する。	2
(2) 禁忌	3
本薬の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者。	4
(3) 副作用	5
①重大な副作用	6
アナフィラキシーショック、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、DIC、血小板減少性紫斑病、急性腎不全、昏睡、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、癲癇発作、麻痺、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)、呼吸抑制、無呼吸、間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膵炎	7 8 9
②その他の副作用	10
頭痛、眠気、意識低下、肝機能検査値上昇、腎障害、腹痛、腹部不快感、下痢、嘔吐、小児で肝機能検査値の上昇、便秘。	11
(4) 高齢者	12
腎機能が低下していることが多いので投与間隔延長または減量する。投与中は適切な水分補給を行う。	13
(5) 妊婦	14
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。投与中は授乳は避ける。	15
(6) 小児	16
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。	17
	18
5) 参考文献	19
1) 医薬品インタビューフォーム. 抗ウイルス化学療法剤. 日本薬局方 バラシクロビル塩酸塩錠. バラシクロビル錠500mh「アスペン」. バラシクロビル塩酸塩顆粒. バラシクロビル顆粒50%「アスペン」. サンド株式会社 2021年9月改訂 (第6版)	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

ビダラビン vidarabine

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
ウイルスのDNA依存DNAポリメラーゼを強力に阻害し、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、ワクチニアウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス等のDNAウイルスに強い増殖抑制作用を示す。	3
(2) 薬効	5
単純ヘルペス脳炎の生存率を増大させる。痛みなどの神経症状の緩和、消失。	6
(3) 薬物動態 ¹⁾	7
ヒトに10mg/kgを3時間点滴静注後のビダラビンの血漿中濃度は0.2μg/mLである。代謝産物は点滴開始2時間後に最高値(7.2 μg/ml)に達し、以後漸減し投与終了5時間後に消失する。点滴投与24時間後の尿中排泄は未変化体1.7%。軟膏24時間密閉塗布で開始後48時間までの尿中排出は検出限度以下である。	8
2) 適応	11
(1) 注射薬	12
単純ヘルペス脳炎、免疫抑制患者における帯状疱疹	13
(2) 軟膏、クリーム	14
帯状疱疹、単純疱疹	15
3) 用法	16
(1) 注射薬	17
症状、腎障害の程度により適宜増減する。	18
①単純ヘルペス脳炎	19
1日10～15mg/kgで点滴静注、10日間。	20
②帯状疱疹	21
1日5～10mg/kgで点滴静注、発症5日以内に投与開始し5日間投与。	22
(2) 軟膏、クリーム	23
1日1～4回患部に塗布または貼付する。発症5日以内に投与開始し、7日間投与し悪化または改善がみられないときは他の治療に切り替える。	24
4) 注意点	25
(1) 基本的注意点	26
①注射薬	27
a) 重篤な精神神経系の副作用(振戦、痺れ、幻覚、錯乱等)があらわれることがあるので十分観察し、上記症状がみられたときは中止する。	28
b) 骨髄機能抑制が起きることがあるので、頻回に臨床検査(血液、肝機能、腎機能)を行う。	29
②軟膏、クリーム	30
a) 局所治療を目的とした薬物であるので、発熱、汎発疹などの全身症状がみられるときは重症化することがあるので他の全身の治療を考慮する。	31
b) 角膜、結膜には使用しない。	32
(2) 禁忌	33
①注射薬	34
a) 本薬の成分に過敏症の既往歴のある患者。	35
b) ペントスタチンを投与中(ペントスタチンとの併用により腎不全、管不全、神経毒性などの重篤な副作用が発現した)。	36
②軟膏、クリーム	37
本薬の成分に過敏症の既往歴のある患者。	38
(3) 副作用	39
①注射薬	40
嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢などの消化器症状。振戦、四肢の痺れ、錯乱、幻覚、一時的な精神障害などの精神神経症状。	41

発疹等の過敏症状、発熱。肝機能異常。骨髄抑制(赤血球数、白血球数、血小板数の減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下)。	1
ショック(血圧低下、胸内苦悶、脈拍異常)。	2
②軟膏、クリーム	3
接触性皮膚炎症状等の局所刺激症状。搔痒感。	4
(4) 高齢者	5
腎機能が低下していることが多いので慎重に投与する。	6
(5) 妊婦	7
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。投与中は授乳は避ける。	8
(6) 小児	9
乳児・幼児・小児に対しては必要最小限の使用にとどめる。新生児、低出生体重児に対する安全性は確立されていないので、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。	10
	11
	12
5) 参考文献	13
1) 医薬品インタビューフォーム. 抗ウイルス剤. 処方箋医薬品 ビダラビン. アラセナ-A点滴静注用300mg. 持田製薬株式会社2020年10月改訂 (第5版)	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

A型ボツリヌス毒素 botulinum toxin type A

1) 薬理作用

ボツリヌス毒素は、ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)によって産生される神経毒素である。A から G までの亜型があるが、A型が最も安定で毒性が強く、本邦では A 型ボツリヌス毒素製剤と B 型ボツリヌス毒素製剤が医薬品として用いられている。B 型ボツリヌス毒素は、痙性斜頸に用いられる。A 型ボツリヌス毒素製剤は、最も多く使用されているボトックス®注用のほか、海外ではDysport®や、中国産の製剤も使用されている。B 型ボツリヌス毒素製剤には、ナーブロック®筋注のほか、海外で使用されるMyobloc®があり、これらの製剤はそれぞれ力価が異なることに注意が必要である。

(1) 作用機序

A 型ボツリヌス毒素は分子量が 100kDa の重鎖と 50 kDa の軽鎖が結合した蛋白である。まず筋肉内に注入された A 型ボツリヌス毒素は、重鎖によって運動神経終末の受容体に結合する。A 型ボツリヌス毒素はエンドサイトーシスによって、神経細胞内に取り込まれ、エンドソームが形成される。エンドソームから A 型ボツリヌス毒素の軽鎖が細胞質に注入される。そして、アセチルコリンのエキソサイトーシスに関与する SNAP-25 を軽鎖が切断し、アセチルコリンの放出を阻害する。すなわち、A 型ボツリヌス毒素は末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により、神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。しかし、運動神経終末のみの作用ではなく、自律神経節、副交感神経の節後線維終末、交感神経の節後神経終末にも作用するとされている¹⁾。さらに最近では、A 型ボツリヌス毒素がサブスタンス P の放出を抑制したり、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide : CGRP)の放出を低下させるなど、痛覚伝達に関わる神経ペプチドの放出を抑制することで痛みを抑えている可能性がある。また、カプサイシン受容体 (TRPV1)の発現を抑制し²⁾、痛みの伝達を抑制している可能性もある。

(2) 薬効

A 型ボツリヌス毒素が注入されると筋肉内に限局性の化学的除神経が引き起こされ、筋が弛緩する。なお、神経筋伝達を阻害された神経は、神経発芽によって側副枝や側芽をつくり、筋線維上に新たな運動神経終末を形成する。また、毒素の作用を受けた運動神経終末の機能も回復する。これらによって、神経筋伝達は数カ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

①筋収縮に対する抑制作用

ラットの大腿二頭筋への投与で、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮が抑制される。

②筋弛緩作用

マウスの腓腹筋への投与で、運動力の低下と不動時間の延長を用量依存的に認める(尾懸下試験)。

③運動ニューロンに対する機能的除神経作用

ラットの大腿二頭筋への投与で、錐外筋および錐内筋で α および γ 運動ニューロンに対する機能的除神経作用を認める。

④神経再生による機能的除神経からの回復

ラットの大腿二頭筋への投与で、 α および γ 運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錐外筋および錐内筋ともに終板の拡大を認める。

(3) 薬物動態

ラットへの単回筋注後、血漿中には 2 時間後に最高値として、投与量の 3% が認められた。24 時間後には 1% となる。筋肉内には、投与直後には 84% を認めたが、24 時間後には 5% に減少し、消失半減期は約 10 時間と推定された。また、投与後 24 時間以内に 60% が尿中排泄された。

2) 適応

本邦における A 型ボツリヌス毒素の適応は次の通りである。

(1) 眼瞼痙攣(1996 年)

(2) 顔面痙攣(2000 年)

(3) 痙性斜頸(2001 年)

(4) 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足(2009 年)

(5) 上肢痙縮、下肢痙縮(2010 年)

(6) 65 歳未満の成人における眉間の表情皺(2010 年、保険適応外、ボトックスビスタ®注用のみ認可)

(7) 重度の原発性腋窩多汗症(2012 年)

(8) 斜視(2015 年)

(9) 痙攣性発声障害(2018 年)

(10) 既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁(2019年)

(11) 既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁(2019 年)

FDA は斜視、眼瞼痙攣、痙攣性斜頸、眉間の皺とり、腋窩多汗症のほか、上肢筋痙縮(2010 年)、片頭痛(2010 年)、過活動膀胱による尿失禁(2011 年)を承認している。しかし、それだけにとどまらず、現在までに有効性が報告された疾患、病態は 200 を優に超えるとされる³⁾。

①治療の選択として提供されるべきもの

腋窩多汗症⁷⁾、神経因性過活動膀胱⁸⁾、痙縮(筋緊張をやわらげ、受動運動を改善)⁹⁾、脳性麻痺による内反尖足に対するふくらはぎへの注射¹⁰⁾、痙攣性斜頸¹¹⁾。

②治療の選択として考慮されるべきもの

手掌多汗症、流涎、脊髄損傷を伴う排尿筋括約筋不協調、痙縮(能動運動の改善のため)、脳性麻痺による内転筋痙縮、小児での上肢痙縮、眼瞼痙攣、上肢局所性ジストニア、内転型痙攣性発声障害、内服で効果のない本態性振戦(上肢)。

③治療の選択として考えられてもよいもの

味覚性多汗症(他の治療法がないときのみ)、慢性の片側腰痛、片側顔面痙攣、チック。

④治療の選択として考えられるべきでないもの

慢性緊張性頭痛。

⑤十分なエビデンスのないもの

流涙、慢性日常性頭痛、外転型痙攣性発声障害。

2011 年の報告では、PREEMPT(Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)試験などの結果を基に、片頭痛はエビデンスレベル A(効果が確立され、推奨される)に分類されている¹²⁾。上腕骨外顆炎(テニス肘)もエビデンスレベル A になっている。したがって、今後日本でも治療の選択として考えられるようになると思われる。

その他、種々の消化管疾患、前立腺肥大症、月経痛の緩和、陰部痛、骨盤底筋群の痛み、神経障害性疼痛、虚血性潰瘍の治療、腫瘍(血管を拡張させ、血流を増やすことで放射線療法の効果を高め、抗癌薬の腫瘍組織への移行を促進)、血管運動性鼻炎、神経障害性疼痛疾患(三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻肢痛、手根管症候群など)に試されている³⁾。

3) 使用法

(1) 用量・用法

本邦で認められている適応での使用法は、添付文書に詳しく記載されているので、熟読の上、使用すること〔4) 注意点を参照〕。

(2) 投与部位

①目標とする部位を注意深く同定すること、また、投与量は筋肉あたり最低量で開始し、投与する筋肉数も最小にすること。目標筋の同定が困難な場合には添付文書では筋電計を用いることが勧められているが、エビデンスとしてはまだ十分ではない⁵⁾。

②眼瞼痙攣では眼瞼下垂と鼻涙管麻痺予防のため上眼瞼中央部と下眼瞼内眼角部への投与は避ける。

(3) 調製方法

①本薬は日局生理食塩液を用いて溶解する。バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。保存剤を含んでいないので調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

②標準的な溶解液の量と100単位製剤溶解後のボツリヌス毒素濃度は次の通りである。

1.0 mL で溶解 10 単位/0.1 mL

2.0 mL で溶解 5 単位/0.1 mL

4.0 mL で溶解 2.5 単位/0.1 mL

8.0 mL で溶解 1.25 単位/0.1 mL

(4) 失活方法、廃棄方法、汚染時の対応

①失活方法

バイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加える。

②廃棄方法

失活させたバイアルを、密閉可能な廃棄袋または箱に廃棄する。

③汚染時の対応

a) 本薬が飛散した場合は 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を含ませた吸収素材で拭きとる。

b) 皮膚に付着した場合は 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で 5 分間洗い、水で洗い流す。

c) 眼に本薬が入った場合は水で洗い流す。

(5) 未承認だがエビデンスの高い適応

①神経障害性過活動膀胱

200 ～ 300 単位のボトックス®注用を生理食塩液で 30 mL に溶解し、膀胱鏡下に 1 mL ずつ膀胱壁の筋肉へ注入していく。膀胱底と膀胱三角は避けて投与する⁸⁾。

②片頭痛	1
前額部2～4カ所に1カ所あたり2.5～5単位を施注する ¹³⁾ 。	2
	3
4) 注意点	4
(1) 基本的注意点	5
①本薬は、安全性や有効性、施注手技、使用後の失活・廃棄などについて、講習を受け十分に知識・経験のある医師に限って使用が認められる。それらの使用が許可・登録されている医師が投与の2週間前に使用を申し込む必要がある。また、使用後の廃棄については薬剤部と十分に相談の上、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管する必要がある。	6
	7
	8
②抗体産生を起こさないことが重要である。ボツリヌス毒素による長期間の治療で、最終的には治療効果を喪失させる中和抗体が産生されてしまう。抗体産生率は投与頻度、3カ月間に投与した総量、1回の治療で投与した総量、累積投与量に左右される。抗体産生を起こさないように薬液の使用量や注入回数を適切に保つことが大切である。抗体が産生された場合には、投与を中止する。	9
	10
	11
③本薬を眼輪筋に投与する場合は、視力検査をはじめとした眼科的診察を投与时ごとに行うことが望ましい。眼球の損傷を防ぐための眼球の保護にも注意すること。また、眼瞼深部への投与で、本薬が眼筋に作用することによって複視があらわれることがある。	12
	13
(2) 禁忌	14
①A型ボツリヌス毒素に過敏症のある患者	15
②神経筋接合部の障害を持つ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等)	16
③(痙性斜頸において)高度呼吸障害を持つ患者	17
④妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦	18
(3) 慎重投与	19
アミノグリコシド系抗生物質など神経筋接合部遮断をきたす薬物を使用している患者	20
(4) 副作用	21
①通常投与量では、致死量に至らないことは知られている。しかし、痙性斜頸の治療に用いる際には、舌、咽頭、喉頭などの筋群への影響による球麻痺症状 ¹⁴⁾ には十分に注意する必要がある。	22
	23
②海外で小児脳性麻痺に対して下肢に大量投与を行った結果、呼吸障害が生じたことが知られている ¹⁴⁾ 。注射部位を越えて薬液が広がるためだろうと考えられている。	24
	25
③嚥下困難、発声困難、筋力低下、呼吸困難などが発生する可能性があること、それらは、投与の数時間から数週間後にまで起こりうることを知っておくこと、患者と家族はA型ボツリヌス毒素の作用を理解し、嚥下、会話、呼吸に問題が生じたり、筋力が低下したりしたときにはすぐに病院へ連絡するように伝えておくことが必要である。	26
	27
	28
④アナフィラキシーショックや、眼輪筋周囲に投与した場合の閉眼不全による角膜障害などが起こりうる。	29
	30
(5) 高齢者	30
高齢者は一般に生理機能が低下しているため、少量から患者の状態を観察しながら投与する。	31
(6) 妊婦	32
妊婦および妊娠している可能性のある婦人および授乳婦には投与しないこと。ただし、おそらく安全であろうと考えられている ³⁾ 。	33
(7) 小児	34
2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足以外の適応では小児等に対する安全性は確立していない。前述したように海外では小児の痙縮に対して投与した場合の副作用が報告されている。	35
	36
	37
5) 参考文献	38
1) 野寺裕之：ボツリヌス毒素による痛みの治療. Brain Nerve 2008;60:503-508	39
2) Apostolidis A, Popat R, Yianguo Y, et al : Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. J Urol 2005;174:977-983	40
	41
3) 目崎高広：ボツリヌス療法最近のトピックス. 眼科 2008;50:923-932	42
4) Naumann M, So Y, Argoff CE, et al : Assessment : Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70:1707-1714	43
	44
	45
5) Simpson DM, Gracies J-M, Graham HK, et al : Assessment : Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review) : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70:1707-1714	46
	47
	48
6) Simpson DM, Blitzler A, Brashear A, et al : Assessment : Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review) : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70:1691-1698	49
	50
	51

7) Naumann M, Lowe NJ : Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis : randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. BMJ 2001;323:596-599	1
8) Schurch B, de Seze M, Denys P, et al : Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence : results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol 2005;174:196-200	2
9) Smith SJ, Ellis E, White S, et al : A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. Clin Rehabil 2000;14:5-13	3
10) Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al : Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop 2000;20:108-115	4
11) Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al : Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia : results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord 2005;20:783-791	5
12) Jabbari B, Machado D : Treatment refractory pain with botulinum toxins - an evidence-based review. Pain Med 2011;12:1594-1606	6
13) 中村雄作 : その他の病態への応用. Modern Physician 2011;31:841-844	7
14) 寺本純 : 禁忌と慎重投与. Modern Physician 2011;31:811-813	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

メコバラミン mecobalamin

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序 ^{1,2)}	2
メコバラミンは生体内補酵素型ビタミンB ₁₂ の1種でホモシステインからメチオニンを合成するメチオニン合成酵素の補酵素として働く。メチオニン合成反応を通じて貯蔵型葉酸の利用を促進すると共に、t-RNAのメチル化など、核酸代謝にも関与して作用を発現させる。	3
(2) 薬効 ^{1,2)}	6
①神経組織に対する作用	7
a) 神経細胞内小器官における移行し、核酸・蛋白合成の促進	8
b) 軸索内輸送、軸索再生の促進	9
c) 髄鞘形成(リン脂質合成)の促進	10
d) シナプス伝達の遅延、神経伝達物質の減少を回復	11
②赤芽球に対する作用	12
a) 赤芽球の成熟・分裂を促進し、貧血の血液像を改善	13
(3) 薬物動態 ^{1,2)}	14
①ビタミンB ₁₂ 、血中の特異的B ₁₂ 結合蛋白であるトランスコバラミンII(Tc-II)と結合し、各組織に運搬される。過剰なメコバラミン投与により、Tc-IIの結合能を超えたメコバラミンは速やかに尿中に排泄される。体内各組織へ効率的にB ₁₂ が移行する血中濃度は、Tc-II結合飽和率95%以上を維持する4.2 ng/mLと推定されている。	15
②注射薬	18
a) 注射薬500μgを10日間反復静注すると、初回投与後24時間値(3.9 ng/mL)に比べ2日目投与後5.3ng/mL、3日目投与後6.8ng/mLに達し、その後はこの濃度で維持された。	19
b) ラットにおける分布実験で、メコバラミンを静注すると、24時間後における組織内濃度は腎、副腎、腸管、脾、脳下垂体の順に高く検出され、目、脊髄、脳、筋肉などは低かった。	21
③内服薬	23
ビタミンB ₁₂ (1500μg)を連日12週間経口投与し、投与中止後4週間までの血清中総B ₁₂ 量の変動率を検討した結果、投与後4週間で投与前値の約2倍、12週後で約2.8倍、投与中止後4週間で約1.8倍を示した。	24
2) 適応	27
(1) 末梢神経障害	28
注射液、錠剤、散剤	29
末梢神経障害とは、多数の神経が種々の原因で障害されて様々な症状を呈する疾患群を総称している。代表的な末梢神経障害は、糖尿病性神経障害、尿毒症性神経症、手根管症候群などである。ただし、神経障害に対する薬効薬理は動物実験あるいはinvitroで示されたものであり、臨床的にも小規模研究が多く、末梢神経障害における臨床的な有効性については特異的なランダム化比較試験が必要とする意見もある ³⁾	30
(2) ビタミンB ₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血	34
注射液	35
(3) その他のビタミンB ₁₂ に関連する疾患・病態	36
本邦では保険適用外である。	37
①高ホモシステイン血症	38
高ホモシステイン血症は、脳梗塞や心筋梗塞などの血栓塞栓性病変の独立した危険因子とされている。ビタミンB ₁₂ 単独投与やビタミンB ₁₂ ・B ₆ ・葉酸の複合投与により血中ホモシステイン値を低下することが示唆されている ^{3,4)} 。しかし、ビタミンB ₁₂ と葉酸の複合投与によりホモシステイン値が低下しても心疾患のリスクは軽減しないとの報告もある ⁵⁾ 。	39
②骨折リスクの減少	42
ビタミンB不足や高ホモシステイン血症に関連して骨密度・骨質の低下を生じる。メコバラミンと葉酸の長期間投与は大腿骨頸部骨折のリスクを減少する ⁶⁾ 。	43
③高齢者の認知機能・うつ病の改善	45
ビタミンB ₁₂ ・葉酸欠乏やホモシステイン値との関連から有効性が示唆されている ^{7,8)} 。	46
④筋萎縮性側索硬化症	47

筋萎縮性側索硬化症に対するメコバラミン大量療法の有効性が示唆されている ⁹⁾ 。	1
	2
3) 使用法	3
(1) 注射液	4
①末梢神経障害	5
通常、成人は1日1回1アンプル(500μg)を週3回、筋注または静注する。年齢および症状により適宜増減する。	6
②巨赤芽球性貧血	7
通常、成人は1日1回1アンプル(500μg)を週3回、筋注または静注する。約2カ月投与した後、維持療法として1～3カ月に1回1アンプルを投与する。	8
③細粒0.1%	9
(2) 錠剤・散剤	10
①末梢神経障害	11
a) 錠 250 μg	12
通常、成人は1日6錠(1日1500μg)を3回に分けて経口投与する。年齢および症状により適宜増減する。	13
b) 錠500μg	14
通常、成人は1日3錠(1日1500μg)を3回に分けて経口投与する。年齢および症状により適宜増減する。	15
c) 細粒0.1%	16
通常、成人は1日3包(1日1500μg)を3回に分けて経口投与する。年齢および症状により適宜増減する。	17
(3) その他	18
適応(3)に示したその他の各疾患・病態(高ホモシステイン血症、骨折リスクの減少、高齢者の認知機能・うつ病の改善、筋萎縮性側索硬化症)については明確な投与量は確立していない。	19
	20
	21
4) 注意点	22
(1) 基本的注意点	23
①ビタミン剤共通の一般的注意事項として、効果が認められない場合には長期にわたって漫然と使用すべきではない。	24
②注射液は光分解を受けやすいので、開封後直ちに使用するとともに、遮光に留意する。	25
③筋注する場合は、筋注の一般的注意事項に従う。	26
(2) 禁忌	27
特に記載されていない ^{1,2)} 。	28
(3) 副作用^{1,2)}	29
①注射液	30
総症例2872例中、13例(0.45%)に副作用が報告されている。おもな副作用は、発疹、頭痛、発熱感である。頻度は不明であるが、アナフィラキシー様反応を起こすことがある。	31
②錠剤・散剤	32
総症例15180例中、146例(0.96%)に副作用が報告されている。おもな副作用は、食欲不振、嘔気・嘔吐、下痢、発疹である。	33
③その他	34
①高齢者・妊婦・小児等への投与については記載されていない ^{1,2)} 。	35
②妊娠ラットにおいて胎盤・胎児、乳汁への移行が確認されている ^{1,2)} 。	36
	37
	38
5) 参考文献	39
1) エーザイ株式会社：医薬品インタビューフォーム、メチコバル注射液 500μg, 2005	40
2) エーザイ株式会社：医薬品インタビューフォーム、メチコバル錠 250μg、メチコバル錠 500μg、メチコバル細粒 0.1%, 2007	41
3) Zhang YF, Ning G : Mecobalamin. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:953-964	42
4) 松岡秀洋, 今泉強 : ホモシステイン. 血圧 2005;12:1115-1123	43
5) Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al : Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography : a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300:795-804	44
6) Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, et al : Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke : a randomized controlled trial. JAMA 2005;293:1082-1088	45
7) 小池晃彦, 葛谷雅文, 神田茂, 他 : 血中ホモシステイン上昇と関連Bビタミン群欠乏が高齢者の認知機能・うつに与える影響. ビタミン 2005;79:583-591	46
8) Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, et al : High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. BMC Psychiatry 2003;3:17	47
	48
	49
	50
	51

9) 和泉唯信, 梶龍兒: ALSとメチルコバラミン大量療法. Brain Nerve 2007;59:1141-1147

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

カルシトニン製剤

エルカトニン

サケカルシトニン (合成)

calcitonin
elcatonin
calcitonin salmon (synthesis)

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
①卵巣摘除ラットにより痛覚過敏が引き起こされたラットを用いた研究において、エルカトニンはセロトニン作動性神経を介した鎮痛効果を発現する ¹⁾ 。	3
②破骨細胞のカルシトニン受容体に結合し、cAMPを介し骨粗鬆症改善効果、骨吸収抑制作用を発現する。	4
(2) 薬効	5
①抗侵害受容体作用 ^{2,4)}	6
②骨粗鬆症予防効果 ⁵⁾	7
③骨吸収抑制作用	8
④骨形成促進作用	9
(3) 薬物動態	10
健康成人にエルカトニン10,20,40単位を単回筋注した場合は、血漿中濃度はそれぞれ23.3分、21.7分、23.3分後にピークに達し、消失半減期はそれぞれ41.7分、35.4分、36.6分である。	11
2) 適応	12
次の(2)と(3)は保険適用外である。	13
(1) 骨粗鬆症における痛み	14
(2) 高カルシウム血症 ⁶⁾	15
(3) 骨ペーজেット病	16
3) 用法	17
(1) 骨粗鬆症における痛み	18
エルカトニン10単位を週2回または20単位を週1回それぞれ筋注する。	19
(2) 高カルシウム血症	20
エルカトニン40単位を1日2回筋注または点滴静注する。	21
(3) 骨ペーজেット病	22
エルカトニン40単位を1日1回筋注する。	23
4) 注意点	24
(1) 基本的注意点	25
①本製剤はポリペプチド製剤であり、ショックを起こすことがある。	26
②骨粗鬆症との診断が確立し、痛みを認める患者に投与する。投与は最大6カ月を目安にする。	27
③本薬投与後初期において血清カルシウム濃度あるいは臨床症状の改善がみられない場合には、速やかに他の治療方法に変更する。	28
(2) 禁忌	29
本製剤の成分に対し過敏症の既往のある患者。	30
(3) 副作用	31
①ショック、アナフィラキシー症状	32
観察を十分行い、症状が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	33
②テタニー	34
低カルシウム血症によるテタニーを誘発することがある。症状が認められた場合には投与を中止し、注射用カルシウム製剤投与など適切な処置を行う。	35
③喘息発作	36
観察を十分行い、症状が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	37
④肝機能障害、黄疸	38
観察を十分行い、症状が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	39
⑤その他	40
発疹、嘔気・嘔吐、腹痛、熱感、肝機能障害、搔痒感などを認める場合がある。	41

(4) 高齢者	1
高齢者では生理機能が低下している可能性があり、用量に注意が必要である。	2
(5) 妊婦	3
妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療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。	4
	5
(6) 小児	6
小児に対する安全性は確立していない。	7
	8
5) 参考文献	9
1) Yamazaki N, Umeno H, Kuraishi Y : Involvement of brain serotonergic terminals in the antinociceptive action of peripherally applied calcitonin. Jpn J Pharmacol 1999 ; 81 : 367-374 (動物実験)	10
Ito A, Kumamoto E, Takeda M, Shibata K, Sagai H, Yoshimura M. Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. J Neurosci. 2000 Aug 15;20(16):6302-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06302.2000. PMID: 10934282; PMCID: PMC6772565.	11
	12
	13
	14
2) Umeno H, Nagasawa T, Yamazaki N, et al : Antinociceptive effect of repeated systemic injection of calcitonin in formalin-induced hyperalgesic rats. Pharmacol Biochem Behav 1996 ; 55 : 151-156 (動物実験)	15
	16
3) Shibata K, Takeda M, Ito A, et al : Ovariectomy-induced hyperalgesia and antinociceptive effect of elcatonin, a synthetic eel calcitonin. Pharmacol Biochem Behav 1998 ; 60 : 371-376 (動物実験)	17
	18
4) Ito A, Kumamoto E, Takada M, et al : Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin : participation of 5-HT 1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. J Neurosci 2000 ; 20 : 6302-6308 (動物実験)	19
	20
	21
5) 堀 正幸, 高橋栄明, 今野俊幸, 他 : 卵巣摘出と低 Ca 食による犬の実験的骨粗鬆症に対する Elcatonin の効果. 日薬理誌 1984 ; 84 : 91-98 (動物実験)	22
	23
6) Takeyama M, Ikawa K, Nagano T, et al : Elcatonin raises levels of vasoactive intestinal peptide in human plasma. Jpn J Pharmacol 1996 ; 48 : 657-659 (II-c)	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

ビスホスホネート系製剤	bisphosphonates	
エチドロン酸二ナトリウム	etidronate disodium	
アレンドロン酸ナトリウム水和物	alendronate sodium hydrate	
リセドロン酸ナトリウム水和物	sodium risedronate hydrate	
パミドロン酸二ナトリウム	pamidronate disodium	
インカドロン酸二ナトリウム	incadronate disodium	1
ゾレドロン酸水和物	zoledronic acid hydrate	2
ミノドロン酸水和物	minodronic acid hydrate	3

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ビスホスホネート製剤は、骨に高率に移行して破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞にアポトーシスを誘導する。ビスホスホネートの骨痛抑制の機序については明確となっていないが、破骨細胞の抑制による酸分泌抑制が提唱されている^{1,3)}。

(2) 薬効

①骨吸収阻害作用^{4,5)}により骨密度や骨強度の増加をもたらす。

②癌患者においては、高Ca血症をきたした患者においてCa値の正常化効果⁶⁾が認められている。また骨転移を有する患者においては、骨関連の合併症を減らす効果や骨転移痛の低減効果^{7,8)}が確認されている。

(3) 薬物動態

ビスホスホネートは、経口吸収が悪く、数%である。血中に移行したビスホスホネートの約半分は速やかに骨に移行し、残りは未変化体のまま、尿中排泄される。

2) 適応

(1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症

(2) 多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変

(3) 骨粗鬆症

適応と薬物の対応を表に示す。

	一般名	適応症
経口剤	エチドロン酸二ナトリウム	骨粗鬆症、脊髄損傷後または股関節形成術後の異所性骨化の抑制 骨ページェット病
	アレンドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症
	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症、(17.5mg 錠のみ) 骨ページェット病
	ミノドロン酸水和物	骨粗鬆症
注射剤	パミドロン酸二ナトリウム	悪性腫瘍による高カルシウム血症 乳癌の溶骨性骨転移 (一部の製剤で適応なし)
	インカドロン酸ナトリウム	悪性腫瘍による高カルシウム血症
	アレンドロン酸ナトリウム水和物	悪性腫瘍による高カルシウム血症
	ゾレドロン酸水和物	悪性腫瘍による高カルシウム血症 多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変

3) 使用法

(1) 経口剤

①水以外の飲料(カルシウム、マグネシウム等の含量の高いミネラルウォーターを含む)や食物あるいは他の薬物と同時に服用すると吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける必要がある。

②食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で十分量の水とともに服用し、服用後30分は横たわらないようにする。

(2) 注射剤

生理食塩液、5%糖液に溶解して点滴静注する。例えば、ゾレドロン酸水和物製剤では100mLの液量で15分での点滴投与が可能である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①悪性腫瘍患者、多発性骨髄腫および固形癌骨転移患者に投与する場合は、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、使用が適切と判断される症例についてのみ使用する。

②各投与前に腎機能検査(BUN、血清クレアチニン等)を行う。また投与後は定期的に腎機能検査(BUN、血清クレアチニン等)を行う。	1
投与後に腎機能が悪化した場合には投与を中止する。	2
③多発性骨髄腫および固形癌骨転移患者に継続投与する場合は投与前に腎機能障害のある患者では、血清クレアチニンが投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では、血清クレアチニンが投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合は投与を中止する。	3 4
④投与後は、カルシウム、リン、マグネシウム、カリウムなどの血清中濃度を定期的に測定し、変動に注意する。低カルシウム血症が投与後4～10日目頃に出現する可能性があるため、血清カルシウム値の変動に注意する。多発性骨髄腫および固形癌骨転移患者では、必要に応じてカルシウムおよびビタミンDを補給させる。	5 6 7
⑤抜歯などの歯科処置や局所感染に関連して顎骨壊死 ⁹⁾ ・顎骨骨髄炎があらわれることがある。	8
⑥テタニー、手指の痺れなどを伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。	9
⑦多発性骨髄腫および固形癌骨転移患者において本薬を投与する場合、化学療法あるいは内分泌療法と併用することが望ましい。	10
(2) 禁忌	11
①本薬の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者。	12
②妊婦または妊娠している可能性のある婦人。	13
③食道に滞留の可能性がある食道狭窄やアカラシアの患者や30分以上立位、坐位を保てない患者	14
(3) 副作用	15
①上部消化管障害(十二指腸潰瘍、胃潰瘍)	16
上部消化管障害(十二指腸潰瘍、胃潰瘍)があらわれる可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	17 18
②顎骨壊死・顎骨骨髄炎	19
顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	20
③低カルシウム血症	21
痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	22 23
④肝機能障害、黄疸肝機能障害、黄疸があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	24 25
⑤急性腎不全	26
急性腎不全が出現することがある。腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	27
⑥鬱血性心不全(浮腫、呼吸困難、肺水腫)	28
輸液過量負荷により、鬱血性心不全(浮腫、呼吸困難、肺水腫)があらわれる可能性がある。異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	29 30
⑦その他	31
食道炎・食道潰瘍などの消化器症状、発熱が出現することがある。副作用が認められた場合には、投与中止等適宜処置が必要である。	32
(4) 高齢者	33
一般に高齢者は生理機能が低下しているため、減量など慎重に投与する。	34
(5) 妊婦	35
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。	36
(6) 小児	37
小児等に対する安全性は確立していない。	38
(7) その他	39
ミノドロン酸水和物は初めて日本で創薬されたビスホスホネート系骨粗鬆症治療薬で、日本人骨粗鬆症患者において、プラセボに対する骨折予防効果が検証できた初めてのビスホスホネート製剤である ¹⁰⁾ 。	40 41 42
5) 参考文献	43
1) Coxon FP, Helfrich MH, Hof RV, et al : Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival : inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. J Bone Miner Res 2000 ; 15 : 1467-1476 (動物実験)	44 45
2) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al : Structure-activity relationships for Inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther 2001 ; 296 : 235-242	46 47
3) Viereck V, Emons G, Lauck V, et al : Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblast. Biochem Biophys Res Commun 2002 ; 291 : 680-686	48 49
4) Senaratne SG, Prianov G, Mansi JL, et al : Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell. Br J Cancer 2000 ; 82 : 1459-1468	50 51

5) Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al : Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethazone in human myeloma cell lines. <i>Leukemia</i> 2000 ; 14 : 841-844	1
	2
6) Green JR, Müller K, Jaeggi K : Preclinical pharmacology of CGP 42' 446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. <i>J Bone Miner Res</i> 1994 ; 9 : 745-751	3
	4
7) 尾浦正二 : 骨転移痛に対する新規治療法 : ゾレドロネートとストロンチウム. <i>ペインクリニック</i> 2000 ; 29 : 753-760	5
8) Storto G, Klain M, Paone G, et al : Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. <i>Bone</i> 2006 ; 39 : 35-41	6
	7
9) 浦出雅裕 : ビスホスホネートと顎骨壊死. <i>Clin Calcium</i> 2007 ; 17 : 241-248	8
10) 小野薬品工業 : 1mg 製剤第三相二重盲検骨折試験 . (小野薬品工業社内資料)	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

活性型ビタミンD製剤 active vitamin D

アルファカルシドール alfacalcidol

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
投与後、肝臓で代謝され活性型ビタミンD ¹⁾ となり、腸管、腎臓、副甲状腺、および骨組織に分布し、腸管からのカルシウム吸収促進作用 ²⁾ 、血中カルシウム上昇作用 ²⁾ 、副甲状腺ホルモンの分泌抑制作用 ³⁾ および骨形成作用 ⁴⁾ を発現する。	3
(2) 薬効	5
①腸管からのカルシウム吸収促進作用 ⁵⁾	6
②骨形成促進作用 ^{6,7)}	7
(3) 薬物動態	8
投与後、肝臓で速やかに代謝され1a、25-(OH)2D3となる。健康成人にアルファカルシドール4.0μgを経口投与すると、血中1a、25-(OH)2D濃度は投与後4～24時間(平均11時間)最高値(平均94.6pg/mL)に達し、48～72時間でほぼ投与前値に復する。	9
2) 適応	11
(1) ビタミンD代謝異常に伴う低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等の諸症状を有する慢性腎不全 ⁸⁾ 、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症、未熟児	12
(2) 骨粗鬆症 ⁹⁾	13
3) 用法	14
(1) 慢性腎不全・骨粗鬆症	15
1日1回アルファカルシドールとして0.5～1μg経口投与する。血清カルシウム値の十分な管理のもとに投与量を適宜増減する。	16
(2) 副甲状腺機能低下症・ビタミンD代謝異常に伴う疾患	17
1日1回アルファカルシドールとして1～4μg経口投与する。血清カルシウム値の十分な管理のもとに投与量を適宜増減する。	18
(3) 小児	19
血清カルシウム値の十分な管理のもとに投与量を適宜増減する。	20
①骨粗鬆症	21
1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/kg経口投与する。	22
②その他の疾患	23
1日1回アルファカルシドールとして0.05～0.1μg/kg経口投与する。	24
③未熟児	25
1日1回アルファカルシドールとして0.008～0.1μg/kg経口投与する。	26
4) 注意点	27
(1) 基本的注意点	28
①過量投与を防ぐため、投与中の血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調節する。	29
②高カルシウム血症を起こした場合は、ただちに休薬する。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開する。	30
(2) 禁忌	31
該当なし。	32
(3) 副作用	33
①急性腎不全	34
血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全が出現することがある。血清カルシウム値および腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	35
②肝機能障害、黄疸	36
AST、ALT、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が出現することがある。肝機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。	37
③その他	38
掻痒感、食欲不振、嘔気、下痢、ALT、ASTの上昇、BUNの上昇、胃痛などの副作用が出現することがある。副作用が認められた場合には、減量・休薬等適宜処置が必要である。	39

(4) 高齢者	1
高齢者では生理機能が低下している可能性があり、用量に注意が必要である。	2
(5) 妊婦	3
妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療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。	4
	5
(6) 小児	6
小児に投与する場合には、血清カルシウム値、尿中カルシウム・クレアチニン比值等の観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与など過量にならないよう慎重に投与する。	7
	8
	9
5) 参考文献	10
1) 貴田嘉一：コレカルシフェロールの代謝、輸送およびその作用。蛋白質核酸酵素別冊 1977；88-101	11
2) 田中洋子：ビタミン D 代謝調節研究の最近の進歩—カルシウム、およびリン酸代謝との関係。ファルマシア 1974；10：345-350	12
3) 須田立雄，尾形悦郎，小椋陽介，他：ビタミン D -その新しい流れ 講談社サイエンティフィク，1982, pp96-97	13
4) 須田立雄，堀内登，尾形悦郎：腎における活性型ビタミン D の合成とその調節。蛋白質核酸酵素 1976；21：844-854	14
5) 川島博行，保科憲二，斉藤典之，他：活性型ビタミン D3 に関する研究（第 1 報）。日薬理誌 1978；74：267-283 (動物実験)	15
6) 清水護，川島光太郎，遠藤浩良：ビタミン D3 代謝物と副甲状腺ホルモンの協同作用による骨石灰化。組織培養 1982；8：79-84 (動物実験)	16
	17
7) 須田昭男，渡辺好博，笠島武：骨粗鬆症患者に対する活性型ビタミン D3 の治療効果。Prog Med 1982；2：1098-1104	18
8) 鳥越紘二，関野宏，佐藤光三：慢性腎不全患者に対する α -HCC の効果。基礎と臨床 1978；12：2181-2188	19
9) Ringe JD, Schacht E：Prevention and therapy of osteoporosis：the roles of plain vitaminD and alfacalcidol. Rheumatol Int 2004；24：189-197	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

リドカイン塩酸塩 lidocaine hydrochloride (別名：塩酸リドカイン)

●V 局所麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●IX 産科麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ ●XI ペイン 7. 抗不整脈薬の「リドカイン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

リドカインは、おもに局所麻酔薬またはクラスIbの抗不整脈薬として使用される。抗不整脈薬としての全身投与は、期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)および心室性不整脈の予防が保険適応になっている。ペインクリニックの分野においてはナトリウムチャンネル遮断薬として、神経障害性痛の治療に用いられている。

(1) 作用機序

リドカイン塩酸塩溶液は拡散と組織結合により、組織内(神経鞘)に浸透する。リドカイン塩酸塩は電位依存性ナトリウムチャンネルに結合してナトリウムの透過を阻止し、活動電位の伝導を可逆的に抑制して神経伝達を遮断する。またリドカインは、心臓の神経膜のナトリウムチャンネルを遮断することにより、活動電位の立ち上がり速度の減少、心房・心室の伝導性低下・ナトリウムチャンネル不活性化の回復遅延をきたし、相対不応期を延長することで抗不整脈薬として作用する。

損傷された末梢神経におけるナトリウムチャンネルの増加や、正常では存在しないナトリウムチャンネルの発現によって神経の興奮性が高まり、神経障害性痛が出現、維持されると考えられている。リドカインはナトリウムチャンネルを遮断し、神経の異常興奮を抑制し、鎮痛効果を発揮すると考えられている。異常興奮を抑制するリドカイン濃度では神経伝達は抑制されない。また全身投与されたリドカインは侵害受容に関与する脊髄の多シナプス反射を抑制する。さらに視床痛などに有効であることが知られており、末梢神経のみならず中枢神経系にも作用していると考えられている。

(2) 薬効

リドカインは、局所麻酔作用、抗不整脈作用、気管支収縮抑制作用、神経障害性痛に対する鎮痛作用などを持つ。

リドカイン塩酸塩は、プロカインより表面、浸潤、伝達麻酔効果は強く、作用持続時間も長い。神経障害をきたす毒性の程度は、臨床応用する濃度から換算すると、リドカイン塩酸塩の毒性は相対的に強く、プロカイン塩酸塩の2.5倍、メピバカイン塩酸塩の13.2倍である。

(3) 薬物動態

代謝は主として90%が肝臓で活性を有するモノエチルグリシンキシリジド(monoethyl glycinexylidide ; MEGX)およびグリシンキシリジド(glycinexylidide ; GX)となり、70%が4-ヒドロキシ-2,6-キシリジジンとして尿中に排泄される。蓄積すれば中枢神経毒性を発揮する²⁾。単回静脈内投与での効果発現時間は45~90秒で、持続時間は10~20分。分布容積は1.1~2.1L/kgで、心不全、肝疾患等の病態があれば大きく異なる。硬膜外投与による効果発現時間は10~15分と速やかに持続時間は60~90分(中時間)、追加投与までの時間は約45分である。蛋白結合率は60~80%である。排泄半減期は2相性で、心不全、肝疾患、ショック、腎疾患により延長する。第1相は7~30分、第2相は乳幼児で3.2時間、成人で1.5~2時間である²⁾。

①外国人高齢者(平均年齢65歳)にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与したところ、終末相半減期は140分を示し、若齢者(平均年齢24歳)の81分に比べて延長した³⁾。

②日本人成人(平均年齢42歳)と高齢者(平均年齢77歳)にアドレナリン添加(5 μg/mL)の2%リドカイン塩酸塩(総量3mg/kg)を硬膜外投与したとき、血漿中濃度と分布容積には両群間に差はなかったが、高齢者ではMEGX/リドカイン濃度比とクリアランスは低く、平均滞留時間は有意に延長した⁴⁾。

③外国人の正常妊婦と妊娠糖尿病妊婦とに、単味の2%リドカイン塩酸塩200mgを硬膜外投与したとき、妊娠糖尿病妊婦ではリドカインとMEGXのクリアランスは低下した⁵⁾。リドカインの臍帯静脈血液中濃度と母体血漿中濃度の比は0.5~0.7で、胎盤を通過する⁶⁾。

2) 適応

(1) 局所麻酔薬として使用

硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔

(2) 脊髄くも膜下麻酔薬として使用

脊髄くも膜下麻酔に用いる。

(3) 抗不整脈薬として使用

期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)や急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防に用いる。

(4) 神経障害性痛に対して使用

癌性痛、帯状疱疹後神経痛、複合性局所痛症候群などの神経障害性痛に対してリドカインの全身投与が行われる。静脈内または経口投与により痛みの軽減を図ることができ、この効果は神経伝導遮断に必要な濃度より低い濃度で得られる⁷⁾。

(5) 静脈内区域麻酔

上肢の末梢神経が併走する血管から栄養されることを利用し、神経障害性痛や手術麻酔に応用され、緊急手術においても安全に施行される⁸⁾。上肢手術において術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に0.5%注射液を3~4mg/kg(40mL)までを1回投与

する。0.5%リドカインを用いて上肢静脈内区域麻酔で手術を受けた416名の患者のうち39名に副作用がみられ、一過性の低血圧一過性の徐脈がほとんどであり、アナフィラキシー反応、痙攣、治療介入要する低血圧がなく、すべて安全に手術を施行できたと報告している¹⁰⁾。

(4) 上肢手術における静脈内区域麻酔

3) 使用法

①硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔には、リドカイン塩酸塩として、1回200mgを最大用量として、脊髄くも膜下麻酔には1回100mgを最大用量として、各々それ以下の用量で適宜増減して用いる。

表 リドカイン塩酸塩の麻酔方法別基準最高投与量

麻酔方法	用量 (mg)			
	注射液 0.5%	注射液 1%	注射液 2%	注射液 3%
硬膜外麻酔	25 ~ 150	100 ~ 200	200	-
硬膜外麻酔 (交感神経遮断)	25 ~ 150	-	-	-
伝達麻酔	15 ~ 200	30 ~ 200	40 ~ 200	-
伝達麻酔 (指趾神経遮断)	15 ~ 50	30 ~ 100	60 ~ 120	-
伝達麻酔 (肋間神経遮断)	25	50	-	-
浸潤麻酔	10 ~ 200	20 ~ 200	40 ~ 200	-
表面麻酔	-	適量を塗布または噴霧	適量を塗布または噴霧	-
静脈内区域麻酔 (上肢手術)	200	200	200	-

*：鞍状麻酔として会陰部等の手術・膣の手術等・無痛分娩に1.3~1.7mL、高位麻酔として上腹部手術に2.7~3.3mL、中位麻酔としてイレウス・虫垂切除等の手術に2.0~2.7mLを用いる。

②抗生物質製剤を筋注する場合の痛みの緩和のための溶解液には15mg以下で用いる。

③外用液には200mg以下で、ビスカスには1回300mg以下で、外用ゼリーは尿道麻酔で男性には300mg以下、女性には100mg以下で用いる。

④気管挿管には適量用いる。ただし、術後喉頭痛の原因となりうるのでスプレー噴霧は推奨しないとする報告がある¹⁰⁾。

⑤貼付薬は1回1枚として、静脈留置針穿刺部位に穿刺の30分以上前に貼付し、貼付剤を除去して直ちに穿刺する。

⑥神経障害性痛に対する静注法

投与方法には、1.5mg/kgを1回投与する、1mg/kgを1回投与後に1mg/kgを30分で投与する、5mg/kgを30~40分で投与する、1~2mg/kg/hr間で持続投与するなどの方法がある。鎮痛に要する血中濃度は0.62~5μg/mLである。なお持続皮下注に関しては、10%の点滴用のリドカイン製剤が、本邦では現在、製造中止となっており施行困難である。

⑦神経障害性痛に対する外用製剤の使用

本邦では承認されていないが、リドカインの貼付剤や含有クリーム、ゲルといった剤形での局所表面投与が、帯状疱疹後神経痛をはじめとする神経障害性痛に対し有効であると報告されている。リドカインの局所表面投与の鎮痛作用は局所麻酔作用によるものであり、副作用は投与部位の発赤、発疹である。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①注射液には保存剤としてメチルパラベンが、添加物としてピロ亜硫酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が添加されることがある。また点眼剤にはクロロブタノールが、ビスカス・ゼリーにはメチルパラベン、プロピルパラベンが添加されることがある。

②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊椎に腫瘍ないし結核等がある患者では、病状が増悪することがある。

名称	一般名・剤形	麻酔方法への適応							
		硬膜外麻酔	伝達麻酔	浸潤麻酔	表面麻酔	脊髄くも膜下麻酔	筋注	静脈内注射	眼科領域の表面麻酔
局所麻酔剤	リドカイン塩酸塩注射液 (0.5, 1, 2%)	○	○	○	○	-	-	-	-
局所麻酔剤	リドカイン筋注用溶解液 (0.5%)	-	-	-	-	-	○	-	-
抗不整脈剤	静注用リドカイン注射液 (2%)	-	-	-	-	-	-	○*1	-
表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩点眼液 (4%)	-	-	-	-	-	-	-	○
経口表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩ビスカス (2%)	-	-	-	○*2	-	-	-	-
粘滑・表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩ゼリー (2%)	-	-	-	○*3	-	-	-	-
定量噴霧式表面麻酔剤	リドカイン噴霧剤 (8%)	-	-	-	○*4	-	-	-	-
表面麻酔剤	リドカイン塩酸塩液 (4%)	-	-	-	○*5	-	-	-	-
局所麻酔剤	リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液 (0.5, 1, 2%) *6	○	○	○	○*7	-	-	-	-
貼付用局所麻酔剤	リドカインテープ剤	-	-	-	○*8	-	-	-	-

*1：基準最高投与量は1時間あたり300mg(15mL)で用いる。

*2：口腔内・咽喉頭・食道部の表面麻酔に用いる。

*3：尿道麻酔、気管挿管に用いる。

*4：通常成人には8～40mg(1～5回噴霧)を用いる。

*5：通常成人には80～200mg(2～5mL)を耳鼻咽喉科領域、泌尿器科領域、気管支鏡検査に用いる。

*6：リドカイン濃度によって含有アドレナリン濃度が異なる(0.5%と1%製剤は1：100000アドレナリン含有、2%製剤は1：80000アドレナリン含有)。

*7：0.5%製剤には適応がない。

*8：静脈留置針穿刺予定部位に約30分間貼付し、貼付剤除去後直ちに注射針を穿刺する。

③血液凝固障害や抗凝固薬投与中の患者では、血腫形成や脊髄への障害をきたすことがあり、脊柱に著明な変形がある場合は脊髄や神経の損傷をおこすことがある。

④長期間の持続静脈内投与を行う場合には、刺激伝導系抑制、心筋抑制や、意識障害、全身痙攣などの重篤な中枢神経症状を引き起こす可能性があるため、定期的に血中濃度を測定する必要がある。

⑤アルカリ性注射液(炭酸水素ナトリウム液等)との配合により、リドカインが析出する。

(2) 禁忌

①本薬の成分またはアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者。

②抗不整脈剤では著明な洞性徐脈、刺激伝導障害(完全房室ブロック等)のある患者。

③硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔に用いる際は、循環血流量が減少している患者、ショック患者、心不全の患者、注射部位またはその周辺に炎症のある患者、敗血症の患者。

(3) 慎重投与

①アドレナリン加注射剤では、高血圧・動脈硬化・心不全・甲状腺機能亢進・糖尿病のある患者および血管攣縮の既往のある患者

②眼科領域では狭隅角や前房が浅い眼圧上昇の素因のある患者

③ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬、イソプロテレノール等のカテコラミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者

④ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者

⑤重症肝機能障害または重症腎機能障害のある患者中毒症状が発現しやすくなる。

⑥ポルフィリン症の患者

注射剤を投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発することがある。

(4) 副作用

①刺激伝導系抑制、ショック

ときにPQ間隔延長またはQRS幅増大等の刺激伝導系抑制、徐脈、血圧低下、ショック、意識障害等を生じ、まれに心停止やアナフィラキシーショックを起こす。

②中枢神経症状

初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌の痺れ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴り、視覚障害、振戦などがあらわれる。症状が進行すると意識障害、全身痙攣があらわれる。

③アレルギー反応

蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等をきたすことがある。

④悪性高熱症類似の症状

まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、チアノーゼ、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿などを伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。

(5) 高齢者

リドカインはおもに肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、血中濃度が高くなり、振戦、痙攣等の中毒症状をおこす可能性がある。

(6) 小児

小児等に対する安全性は確立していないとされるが、すでに多くの臨床使用経験がある。

5) 参考文献

- 1) Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M : Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 85-90 (動物実験)
- 2) Lidocaine Drug Information, provided by Lexi-Comp. <<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/lidocaine.html#N100E6E>>
- 3) Nation RL, Triggs EJ, Selig M : Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1977 ; 4 : 439-448
- 4) Fukuda T, Kakiuchi Y, Miyabe M, et al : Plasma lidocaine, monoethylglycinexylidide, and glycinexylidide concentrations after epidural administration in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 268-273
- 5) Moisés EC, Duarte LD, Cavalli RD, et al : Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008 ; 64 : 1189-1196
- 6) Burm AG : Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989 ; 16 : 283-311
- 7) Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR : Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine : responses to early and late infusions. *Pain* 2003 ; 103 : 21-29
- 8) Mohr B : Safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia (Bier block) for outpatient management of forearm trauma. *Can J Emerg Med* 2006 ; 8 : 247-250
- 9) Haller I, Hausott B, Tomaselli B, et al : Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 1024-1033 (動物実験)
- 10) Jakeman N, Kaye P, Hayward J, Watson DP, Turner S. Is lidocaine Bier's block safe? *Emerg Med J.* 2013 ;30:214-7
- 11) Hara K, Maruyama K : Effect of additives in lidocaine spray on postoperative sore throat, hoarseness and dysphagia after total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 463-467