

オピオイドの特徴について + α

砂川市立病院薬剤部
緩和医療専門薬剤師（日本緩和医療薬学会認定）
高野陽平

私見が含まれていることをお許し下さい
時間の関係上、なるべく盲点となっていそうなことをご紹
介させていただきます



ヒドロモルフォン

ナルサス[®]の最小規格は2mg

(経口モルヒネ換算10mg/day)

→副作用が強く出る方にも選択しやすい

注射剤は20mg/2mL

(経口モルヒネ換算500mg/day) の高濃度規格製剤あり

→持続皮下注に対応しやすい



ヒドロモルフォン

主な代謝経路はグルクロン酸抱合。CYPを介さないので、

薬物相互作用が少ない

腎機能低下時は主な代謝産物であるH3Gによる神経毒性

に注意

鎮痛耐性にも注意？

ヒドロモルフォンの投与により増量に見合う鎮痛効果が得にくくなった際に、モルヒネへオピオイドスイッチングすることは疼痛緩和において有効であると示唆される

加藤あゆみ 他 ヒドロモルフォンからモルヒネへのスイッチングが有効だった1例
日本緩和医療薬学雑誌; 16(3): 39-41 2023

マウスを用いた研究において、ヒドロモルフォンの慢性投与により鎮痛耐性が形成されていることが報告されている

Kumar P, et al. :Eur J pharmacol sci ; 597(1-3):39-45 2008
PMID:18789923

ヒドロモルフォンはフェンタニルの次に、Gタンパク質共役型受容体（オピオイド受容体を含む）の細胞内陥入が強い

Manabe S, et al. :J pharmacol sci ; 140(2):171-177 2019
PMID: 31320243

cq 26

オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られない、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更は推奨されるか？

推奨

オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られない、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更を条件付きで推奨する。

2C (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)

条件 投与されているオピオイドを増量しても、予測される鎮痛効果が得られないとき。

オピオイド誘発性痛覚過敏（OIH）

オピオイドを増量した際に、逆に疼痛が増強すること

※鎮痛耐性との鑑別は難しい



オキシコドン

定期と頓服の剤形が異なり、理解しやすい
(患者さんも医療スタッフも)

CYP3A4阻害・誘導薬剤との併用に注意

呼吸困難を有するがん患者に対して、オキシコドン全身投与は有用か？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、オキシコドン全身投与を行うことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

2C（弱い推奨、エビデンスの確実性は低い）

呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネの全身投与が難しい場合などに、モルヒネの代替としてオキシコドンの全身投与を行うことを提案する。

呼吸困難を伴うがん患者を対象としたオキシコドンと
モルヒネのRCT：
モルヒネに対するオキシコドンの非劣性は証明されな
かった。しかし安全性に大きな懸念はなく、一定の有効
性を示す可能性もあり、モルヒネの代替として使用する
ことは許容される。

Original Article

**Efficacy of immediate-release oxycodone for
dyspnoea in cancer patient: cancer dyspnoea
relief (CDR) trial**

**Takashi Yamaguchi^{1,2,*}, Yoshinobu Matsuda³, Hiromichi Matsuoka⁴,
Takayuki Hisanaga⁵, Iwao Osaka⁶, Hiroaki Watanabe⁷, Isseki Maeda⁸,
Kengo Imai⁹, Satoru Tsuneto¹⁰, Yukiko Wagatsuma¹¹,
and Yoshiyuki Kizawa²**

¹Division of Palliative Care, Department of Medicine, Konan Hospital, Kobe, Japan, ²Department of Palliative Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan, ³Department of Psychosomatic Internal Medicine, Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Japan, ⁴Department of Psychosomatic Medicine, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka-Sayama, Japan, ⁵Department of Palliative Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital, Tsukuba, Japan, ⁶Department of Palliative Medicine, Shizuoka Cancer Center, Nagazumi, Japan, ⁷Department of Palliative Care, Komaki City Hospital, Komaki, Japan, ⁸Gratia Hospice, Gratia Research and Clinical Education (GRACE) Center, Gratia Hospital, Minoh, Japan, ⁹Seirei Hospice, Seirei Mikatahara General Hospital, Hamamatsu, Japan, ¹⁰Department of Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, and ¹¹Department of Clinical Trial and Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

*For reprints and all correspondence: Takashi Yamaguchi, Department of Internal Medicine, Division of Palliative Care, Konan Hospital 1-5-16, Kamokogahara, Higashi-Nada, Kobe, 658-0064 Japan. E-mail: ikagoro@pop06.odn.ne.jp

Received 4 August 2018; Editorial Decision 3 September 2018; Accepted 4 September 2018

PMID: 30260399

[短 報]

オキシコドンの鎮痛耐性形成を疑い、 モルヒネへ変更したことにより疼痛が改善した1例

高野 陽平^{*1} 渡部 直己^{*2} 西崎 颯斗^{*1}

大田 歩^{*1} 上野 英文^{*1}

^{*1} 砂川市立病院薬剤部

^{*2} 砂川市立病院呼吸器内科

(2023年9月13日受理)

【要旨】 オキシコドンの鎮痛耐性は形成されにくいことが知られている。しかし、実臨床においては鎮痛耐性を疑う症例がまれに存在する。今回、高用量のオキシコドンでは疼痛コントロール不良であったが、換算比より少ない用量でのモルヒネへのオピオイドスイッチングにより、疼痛コントロールが改善した症例を経験したので報告する。

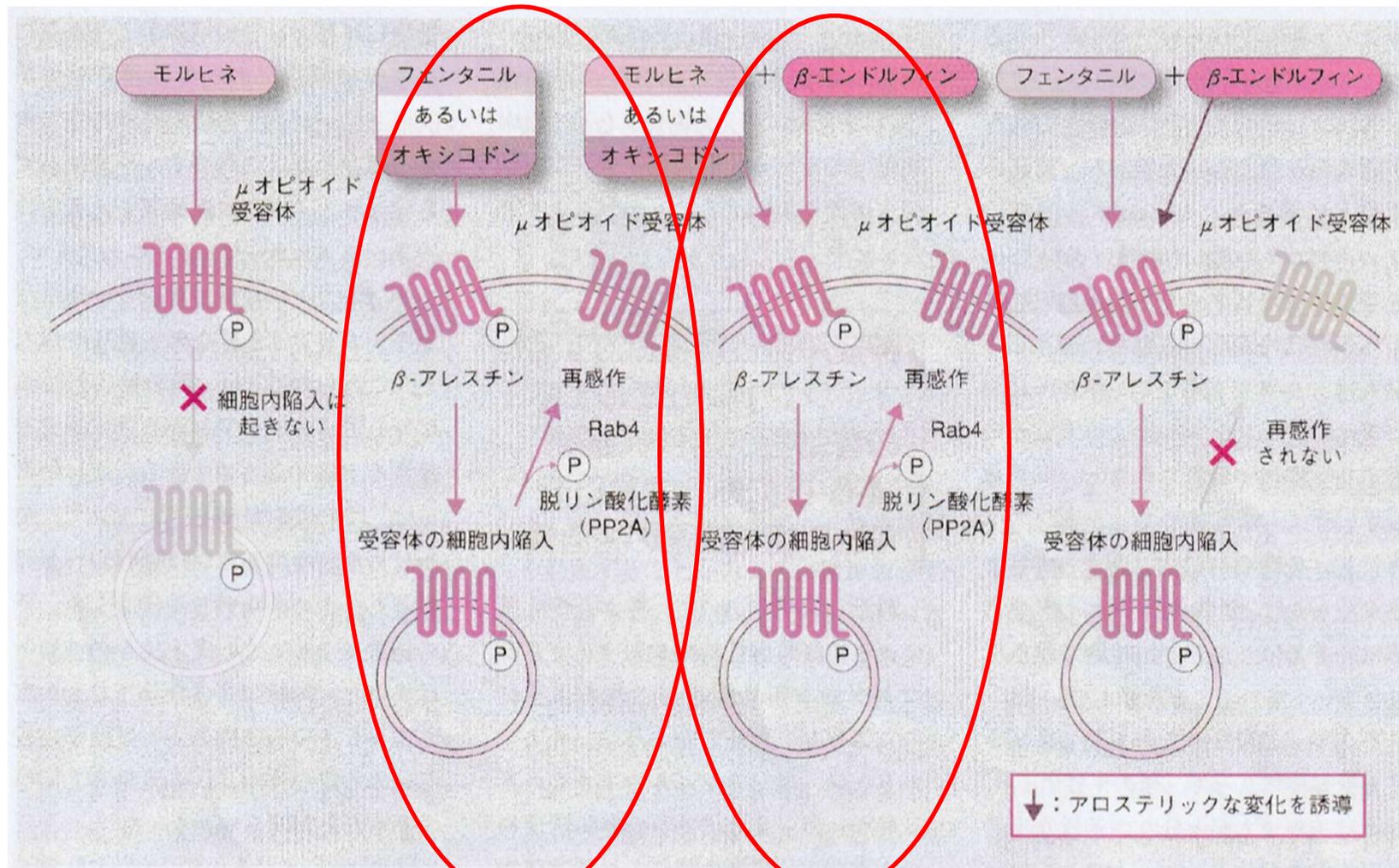
キーワード：オキシコドン、オピオイドスイッチング、鎮痛耐性

「ligand-biased efficacy」 仮説

薬物（リガンド）の結合する受容体が同一であっても、リガンドと受容体が形成する複合体の立体構造が異なるために、活性化される細胞内応答がリガンドに依存して異なるという仮説

→モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンは、同じ μ オピオイド受容体に結合するにもかかわらず、まったく異なる応答を起こす

「ligand-biased efficacy」 仮説に基づいた μ オピオイド受容体の多機能性



今井 哲司, 他. オピオイドの薬理学 Mebio. 2010; 27(8): 70-78

表IV-9 市販飲料との配合変化

市販飲料		性状		pH		含量 (%)	
一般名 (商品名)	配合量	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後
烏龍茶 (サントリー烏龍茶)	50 mL	褐色澄明	褐色澄明 わずかに沈殿	6.14	6.10	95.5	95.9
緑茶 (麒麟生茶)	50 mL	黄褐色	黄褐色	6.18	6.34	98.7	99.7
麦茶 (カゴメ六条麦茶)	50 mL	黄褐色	黄褐色	6.71	6.99	100.8	100.2
紅茶・ストレートティー (麒麟午後の紅茶)	50 mL	褐色澄明	褐色澄明 わずかに沈殿	5.68	5.61	94.1	92.3
紅茶・ミルクティー (麒麟午後の紅茶)	50 mL	微茶白色	微茶白色	6.64	6.53	92.2	92.6
紅茶・レモンティー (リプトンリモーネ)	50 mL	微黄色澄明	微黄色澄明 わずかに沈殿	3.87	3.84	99.5	99.0
コーヒー (UCCブラック無糖)	50 mL	褐色	褐色	5.66	5.63	100.5	100.8
牛乳 (明治おいしい牛乳)	50 mL	白色	白色	6.61	6.66	94.1	90.0
ヨーグルト飲料 (明治のむブルガリアヨーグルト)	50 mL	白色	白色	4.05	3.99	83.7	73.5
果汁 100%アップルジュース (キリントロピカーナ)	50 mL	微黄色澄明	微黄色澄明	3.46	3.47	98.2	98.0
果汁 100%トマトジュース (カゴメトマトジュース)	50 mL	赤褐色懸濁	赤褐色懸濁	4.18	4.18	100.8	100.1
炭酸飲料 (コカコーラ)	50 mL	褐色	褐色	2.41	2.38	101.6	99.2
清涼飲料 (カルピスウォーター)	50 mL	白色懸濁	白色懸濁	3.42	3.45	100.8	100.7
清涼飲料 (大塚製薬ポカリスエット)	50 mL	微白色 わずかに混濁	微白色 わずかに混濁	3.43	3.44	100.4	100.3
ビタミン含有飲料 (C1000)	50 mL	淡黄色 わずかに混濁	淡黄色 わずかに混濁	3.64	3.65	77.8	75.7
栄養ドリンク (大正製薬リポビタミンD)	50 mL	黄色澄明	黄色澄明	2.47	2.46	66.0	66.0

オキノーム インタビューフォームより

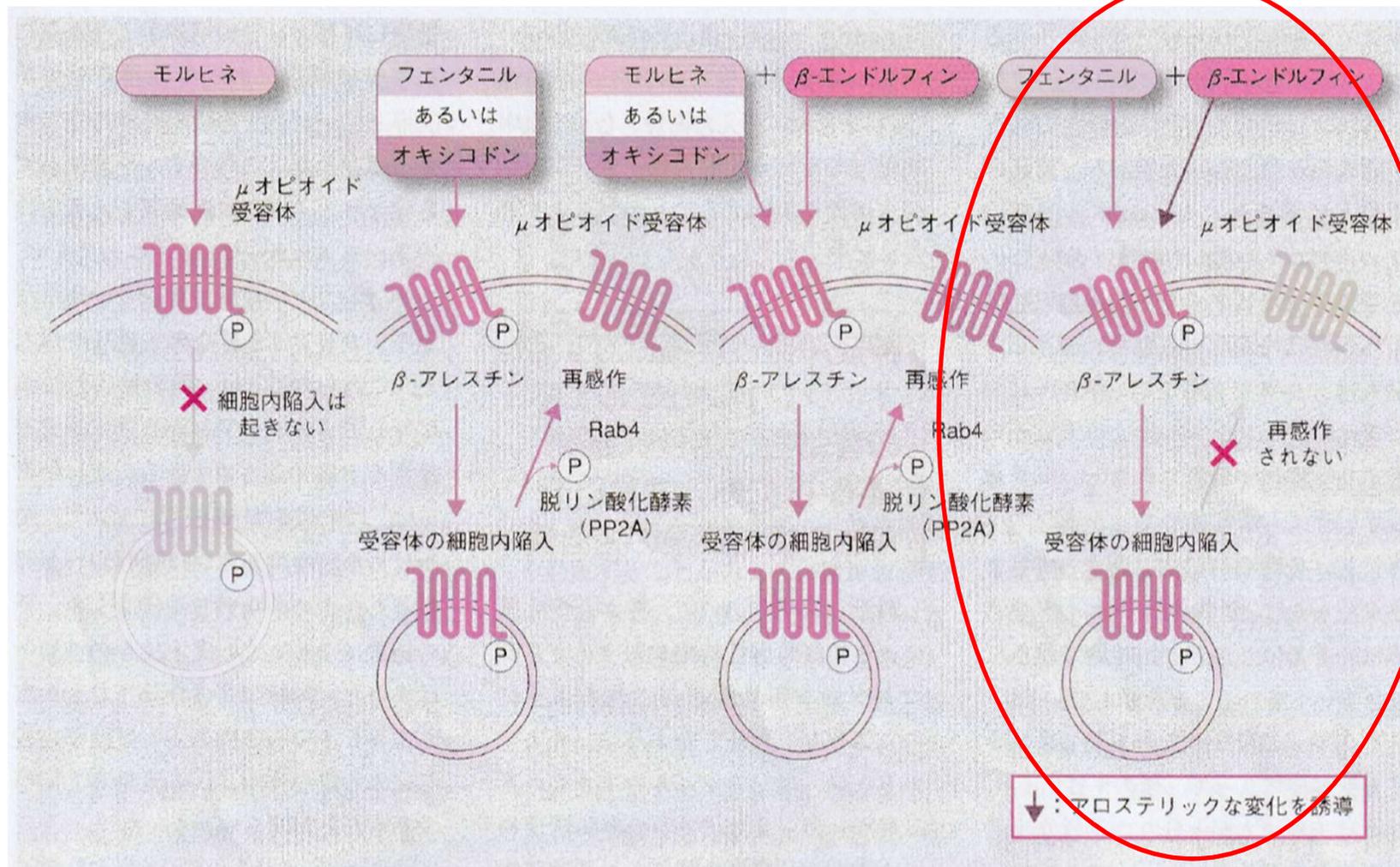


フェンタニル
便秘の副作用が少ない
他の強オピオイドからのスイッチで下痢が発現
することがある。
→ 下剤を休薬し、3日後くらいに再考する
※ スインプロイク® は継続でOK



フェンタニル
傾眠や過鎮静が生じないまま呼吸抑制が生じる
ことがあります、注意
主な代謝経路はCYP3A4
腎機能低下患者にも比較的使用しやすい
有効限界を経験することがある

「ligand-biased efficacy」 仮説に基づいた μ オピオイド受容体の多機能性



今井 哲司, 他. オピオイドの薬理学 *Mebio*. 2010; 27(8): 70-78

安易にフェントス®を使用しない方が良い理由

- ・調節性が悪く、効果の安定まで3日程度必要
- ・皮膚吸収における安定性

フェンタニル経皮吸収型製剤貼付中に発熱し意識状態の低下を認めナロキソン塩酸塩の静脈投与にて速やかな改善を認めた1例 1

◆症 例

フェンタニル経皮吸収型製剤貼付中に発熱し意識状態の低下を認めナロキソン塩酸塩の静脈投与にて速やかな改善を認めた1例

安部彩子*1 樋口秀行*2 尾崎 真*2

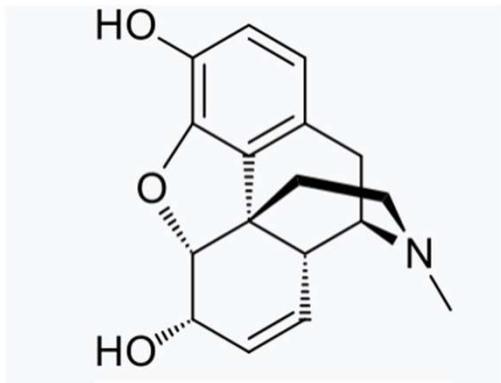
要旨 フェンタニル経皮吸収型製剤 (8.4 mg/3日) 貼付中に発熱し意識レベルが低下し、ナロキソン塩酸塩 0.2 mg 投与にて意識改善を認めた症例を経験した。60歳男性、血液透析歴34年、透析アミロイドーシス、脊柱管狭窄症による全身痛があった。40.0°Cの発熱時に意識レベル (Japan coma scale: JCS, 10~20)、収縮期血圧 60~70 mmHg、呼吸数 10回/分の低下を認めナロキソン塩酸塩 0.2 mg 投与にて速やかに症状改善を認めた。フェンタニル血中濃度は呼吸抑制を引き起こすと報告されている値より低値であったが、ナロキソンで症状改善したためフェンタニルが原因と推測された。

キーワード フェンタニル経皮吸収型製剤、体温上昇、意識障害、ナロキソン塩酸塩

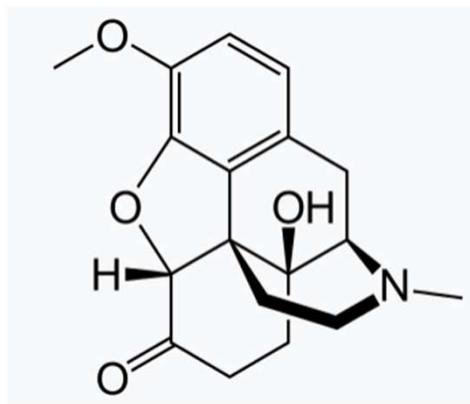
(日本ペインクリニック学会誌 Vol.27, 2020)



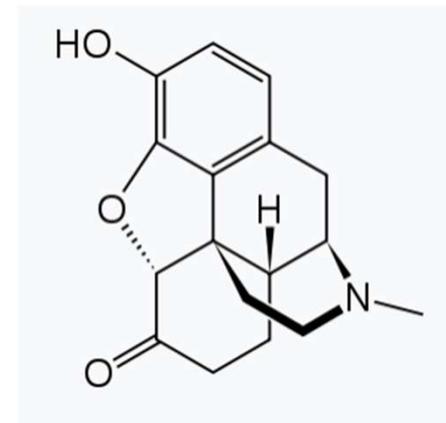
アブストラール[®]は使用回数制限があり、薬価が比較的高い
オキノーム[®]2.5mg：53.80円
ナルラピド[®]1mg：112.60円
アブストラール[®]100 μg：536.10円



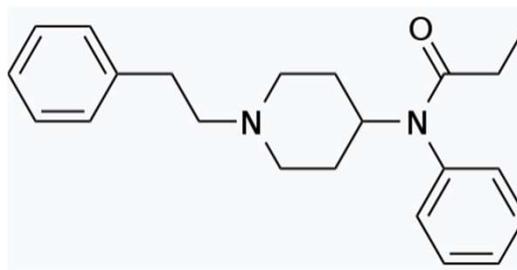
モルヒネ



オキシコドン



ヒドロモルフォン



フェンタニル

Q：ベースとレスキューのオピオイドは揃えた方が良いか？

A：マストではありません

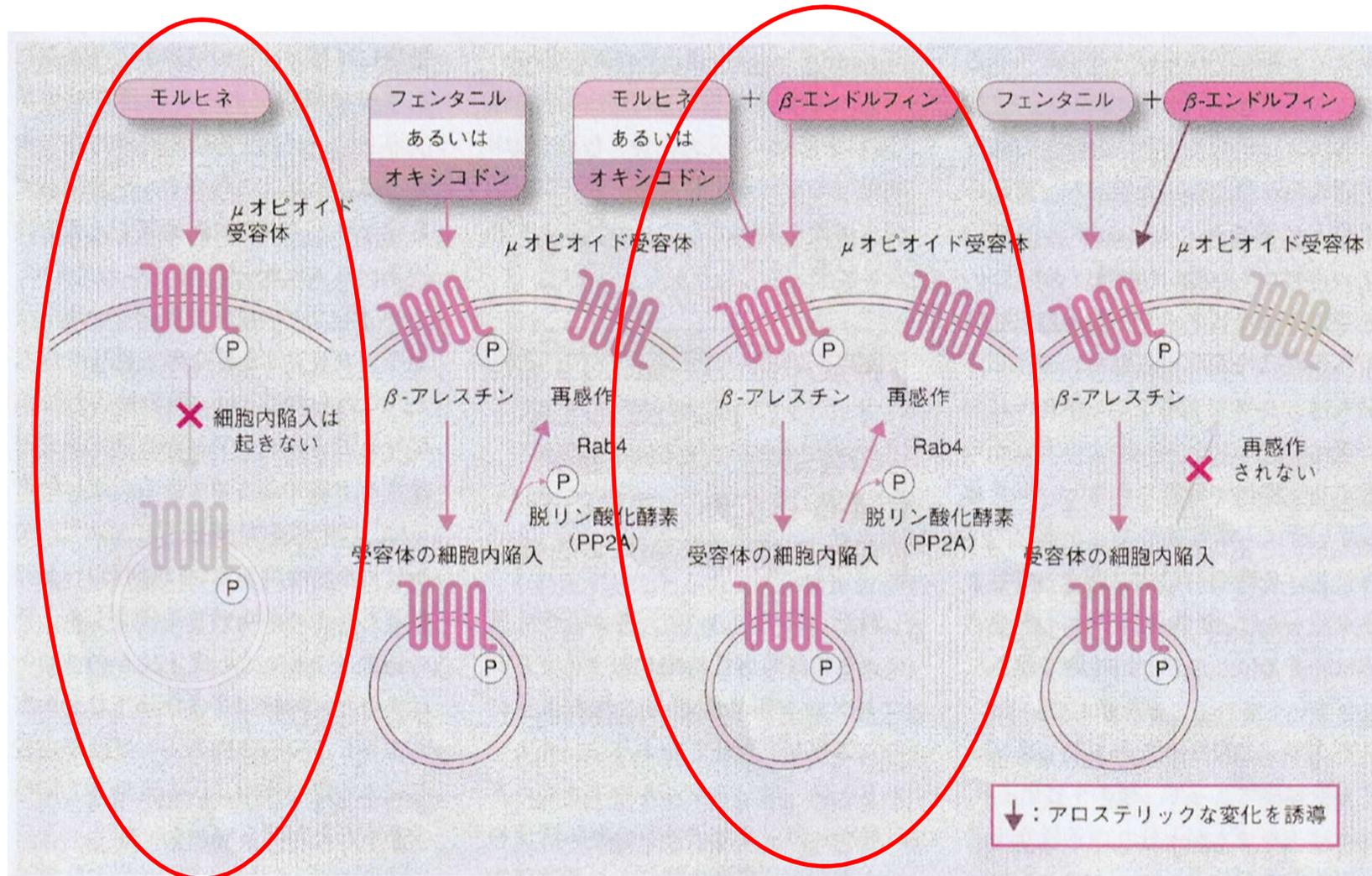
揃えた場合の良い理由→効果や副作用の評価の際に混乱しない

レスキュー製剤の剤形変更を望んだ際には、対応するオピオイドに変える場合もあり



モルヒネ
採用を切ってはいけない
疼痛コントロールが不良の際、モルヒネへスイッチする
ことで解決した自験例複数あり
耐性が生じにくい

「ligand-biased efficacy」 仮説に基づいた μ オピオイド受容体の多機能性



今井 哲司, 他. オピオイドの薬理学 *Mebio*. 2010; 27(8): 70-78

[短 報]

オキシコドンの鎮痛耐性形成を疑い、 モルヒネへ変更したことにより疼痛が改善した1例

高野 陽平^{*1} 渡部 直己^{*2} 西崎 颯斗^{*1}

大田 歩^{*1} 上野 英文^{*1}

^{*1} 砂川市立病院薬剤部

^{*2} 砂川市立病院呼吸器内科

(2023年9月13日受理)

【要旨】 オキシコドンの鎮痛耐性は形成されにくいことが知られている。しかし、実臨床においては鎮痛耐性を疑う症例がまれに存在する。今回、高用量のオキシコドンでは疼痛コントロール不良であったが、換算比より少ない用量でのモルヒネへのオピオイドスイッチングにより、疼痛コントロールが改善した症例を経験したので報告する。

キーワード：オキシコドン、オピオイドスイッチング、鎮痛耐性



モルヒネ

呼吸困難の緩和に対するエビデンスあり

※疼痛と異なり、天井があることを理解して使用する。
ベースアップに反応しているなら良いが、効果を認めていないにも関わらず増量することでせん妄などの副作用のみを助長する可能性がある

呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネ全身投与は有用か？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネ全身投与を行うことを推奨する。

推奨の強さ：1（強い推奨）

エビデンスの確実性：B（中程度）

1B（強い推奨, エビデンスの確実性は中程度）

呼吸困難を有するがん患者に対して、フェンタニル全身投与は有用か？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、フェンタニル全身投与を行わないことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

2C（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

4.1

呼吸困難

もっとも頻度の高い症状であり、肺うっ血による要因を解除するために利尿薬、血管拡張薬が投与されるが、末期心不全においては、血圧低下や腎機能障害などさまざまな要因により症状の緩和がしばしば困難である。このような治療抵抗性の呼吸困難に対しては、少量のモルヒネなどオピオイドの有効性ならびに安全性が報告されている^{899,900}。オピオイドは呼吸困難だけでなく疼痛や不安に対しても緩和効果が認められ、とくに頻呼吸の患者に対して有効である。ただし、嘔気・嘔吐、便秘などの副作用や、高齢者ならびに腎機能障害患者における過量投与には十分な注意が必要であり、少量から開始して症状の経過を見ながら適宜増量を行う。呼吸抑制もまれではあるが副作用として生じる可能性があり、呼吸状態が不安定な終末期患者においては、呼吸回数や呼吸パターンの変化を慎重に観察する。不安感など精神的要素の関与が強い場合にはベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与を考慮するが、オピオイドに比較して効果は限定的である。

日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

※モルヒネ以外のオピオイドに関しては少数の報告はあるものの、現状においては知見が不足しており、効果の確実性や安全性に関してエビデンスが担保されていない。

日本緩和医療学会 進行性疾患患者の呼吸困難の緩和に関する診療ガイドライン 金原出版 2023

強オピオイドはどのように使用するか

回答

- ALSの苦痛（呼吸苦、疼痛など）にはモルヒネが有効である。苦痛出現の早期からの使用が望ましく、症状に応じて漸増する。モルヒネの使用にあたっては副作用に十分留意する。

フェンタニル貼付剤は難治性疼痛には有効であるが、呼吸抑制をきたしやすく、またALSには保険適応はないので、基本的には使用しない。

【非がんにも使用できるオピオイド】

e-learning不要：

トラマドール、トアラセット[®]
モルヒネ原末、リン酸コデイン
モルヒネ注、フェンタニル注

e-learningの受講必要：

オキシコンチン[®]TR
フェントス[®]
デュロテップ[®]

トラマドール
オピオイドだが、麻薬ではない
処方日数制限がない
max 400mg/day
強オピオイドでは副作用が強くなる場合に、
「一段下がる」選択肢として有用？



CQ 9

がん疼痛のある患者に対して、トラマドールの投与は推奨されるか？

推奨

がん疼痛（中等度）のある患者に対して、トラマドールの投与を条件付きで推奨する。

2B（弱い推奨、中等度の根拠に基づく）

条件 患者の選好、医療者の判断、医療現場の状況で、強オピオイドが投与できないとき。



タパンタール

- ・ノルアドレナリン再取込み阻害作用があり、神経障害性疼痛を有する場合によい適応
- ・便秘、悪心・嘔吐などの副作用は少ない
- ・代謝はグルクロン酸抱合
- ・MAO阻害薬やSSRI、SNRIとの併用によるセロトニン症候群が生じるリスクあり
- ・同一成分のレスキュー薬、注射薬はなし
- ・販売中止



メサドン

- 「第四段階目」のオピオイド
- 難治性の神経障害性疼痛への効果を期待する
- QT延長の副作用に注意。定期的な心電図評価が必要
- 処方する際はe-learningの受講が必要
- 緩和ケアチームへのコンサルが望ましい

副作用対策薬について



予防的プロクロルペラジンはOINVの予防には効果がなく、むしろ傾眠などの有害事象を引き起こす可能性がある。オピオイド治療開始時に予防的プロクロルペラジンをルーチンで使用することは推奨されない。

The
Oncologist®

Symptom Management and Supportive Care

Efficacy of Prophylactic Treatment for Oxycodone-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Cancer Pain (POINT): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial

HIROAKI TSUKUURA,^{a,d} MASAYUKI MIYAZAKI,^b TATSUYA MORITA,^c MIHOKO SUGISHITA,^a HIROSHI KATO,^b YUKA MURASAKI,^a BISHAL GYAWALI,^a YOKO KUBO,^c MASAHIKO ANDO,^c MASASHI KONDO,^d KIYOFUMI YAMADA,^b YOSHINORI HASEGAWA,^d YUICHI ANDO^a

^aDepartment of Clinical Oncology and Chemotherapy, ^bDepartment of Hospital Pharmacy, ^cCenter for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan; ^dDepartment of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan; ^eDepartment of Palliative and Supportive Care, Palliative Care Team and Seirei Hospice, Seirei Mikatahara General Hospital, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words. Opioid-induced nausea and vomiting • Prophylaxis • Antiemetics • Cancer pain • Oxycodone • Prochlorperazine

ABSTRACT

OINV : Opioid induced nausea and vomiting
オピオイド誘発性悪心・嘔吐



PMID: 29038236

オピオイドを投与する際にナルデメジンの予防投与を行うと、便秘が有意に少なくなった。 また、嘔吐の副作用が少なかった。 ※現在の適応はOICなのでオピオイド導入時に処方するとレセプトが返戻される可能性がある

Original Reports | Supportive Care and Quality of Life

Check for updates

Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Jun Hamano, MD, PhD¹; Takahiro Higashibata, MD, PhD²; Takaomi Kessoku, MD, PhD^{3,4,5}; Shinya Kajjura, MD, PhD⁶; Mami Hirakawa, MD, PhD⁷; Shunsuke Oyamada, PhD⁸; Keisuke Ariyoshi, MMedSci⁹; Takeshi Yamada, MD, PhD¹⁰; Yoshiyuki Yamamoto, MD, PhD¹¹; Yasuyuki Takashima, MPharm¹²; Kosuke Doki, PhD¹³; Masato Homma, PhD¹³; Bryan J. Mathis, PhD, MS¹⁴; Tsumugi Jono, MD¹⁵; Tomoki Ogata, MD¹⁶; Kosuke Tanaka, MD¹⁴; Yuki Kasai, MD¹⁷; Michihiro Iwaki, MD, PhD¹⁸; Akiko Fuyuki, MD, PhD¹⁶; Atsushi Nakajima, MD, PhD¹⁹; Ryouji Hayashi, MD, PhD²⁰; Takayuki Ando, MD, PhD¹; Naoki Izawa, MD, PhD¹⁸; Yuku Kobayashi, MSc¹⁹; Yoshiki Horie, MD, PhD¹⁹; and Tatsuya Morita, MD^{20,21}

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00381>

ABSTRACT

PURPOSE Opioid-induced constipation is the most frequent and non-self-limiting adverse effect of opioid analgesia, reducing adherence and interfering with pain relief. This clinical trial aimed to clarify the preventive effect of naldemedine versus placebo for constipation in patients with cancer starting regularly dosed strong opioids therapy.

METHODS This multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled, confirmatory trial was conducted between July 2021 and May 2023 at four academic hospitals in Japan (ClinicalTrials.gov identifier: jRCTs031200397). Patients with cancer starting a first-time regularly dosed strong opioid for cancer pain and age 20+ years were included. Eligible patients were randomly assigned to the naldemedine (Symproic 0.2 mg) or placebo group in a 1:1 ratio for 14 days with protocol treatment. The primary end point was the proportion of patients with a Bowel Function Index (BFI) of <28.8 on day 14. The secondary end points included frequency of spontaneous bowel movements (SBM), quality of life (QOL), and frequency of opioid-induced nausea and vomiting (OINV).

RESULTS Of the 103 patients assessed for eligibility, 99 received either naldemedine (n = 49) or placebo (n = 50). A BFI of <28.8 on day 14 was significantly more likely to occur in the naldemedine group (64.6%; 95% CI, 51.1 to 78.1) versus placebo (17.0%; 95% CI, 6.3 to 27.8), and the difference between groups was 47.6% (95% CI, 30.2 to 64.8; P < .0001). The frequency of SBM, OQI, and the

ACCOMPANYING CONTENT

- Appendix
- Data Sharing Statement
- Protocol

Accepted July 17, 2024
Published September 10, 2024
J Clin Oncol 00:1-12
© 2024 by American Society of Clinical Oncology



View Online Article

OIC : Opioid induced constipation
オピオイド誘発性便秘症



PMID: 39255425



地域緩和ケアネットワーク研修より。
木村先生、多大なるご指導をいただき誠にありがとうございました。

ご清聴ありがとうございました。
kanwayaku@med.sunagawa.hokkaido.jp