

【第122回生涯教育講座】

がん疼痛治療 up to date

はし もと たつ や さい とう よう じ
橋 本 龍 也 齊 藤 洋 司

キーワード：タペンタドール，ヒドロモルフォン，メサドン，ナルデメジン

がん患者の約70%が，がん疼痛を経験するといわれている¹⁾。がん疼痛は患者の Quality of Life (QOL) 低下につながる代表的な苦痛症状である。また，患者が最も恐れている症状の1つでもあるため，適切な治療が必要となる。がん疼痛治療は原則として，薬物療法で行われる。薬物療法の実践的基本は，世界保健機関（WHO: World Health Organization）三段階除痛ラダーである。痛みの強さに応じて適切な薬物を適切な用量で組み合わせて使用すれば，がん疼痛の70~90%が鎮痛を得ることが可能とされている。その中で重要な役割を果たしているのが，オピオイドである。日本で使用できるオピオイドは四半世紀前まではモルヒネのみであったが，オキシコドン製剤やフェンタニルの貼付剤，レスキュー薬としての口腔粘膜吸収剤，さらにはトラマドール，メサドン，タペンタドール，ヒドロモルフォンなどが加わり，オピオイドの選択は欧米に引けをとらないバリエーションになった。また最近では，オピオイド使用時に高率に認められる便秘症に対する治療薬も発売された。本稿では，近年使用可能となった

オピオイドとして，タペンタドール，ヒドロモルフォン，メサドンについて，またオピオイド誘発性便秘症に対するナルデメジンについて，各薬剤の特徴や使用上の注意点を概説する。

タペンタドール（タペンタ®錠）

タペンタドールは， μ オピオイド受容体への作用とノルアドレナリン再取り込阻害作用を併せもつ dual-acting opioid である。WHO 三段階除痛ラダーにおける第二~第三段階の強オピオイドに位置付けられ，本邦では2014年8月に徐放錠（25 mg，50 mg，100 mg）が販売開始となった。本邦初の改変防止技術（TRF: Tamper Resistant Formulation）が採用されており，錠剤は非常に硬く，水性溶媒中では粘性のゲル状になるため，つぶしたり噛み砕いたりして飲む，粉末にして吸引する，水に溶かして注射するといった誤用や薬物乱用を防止することができる。一方，内服後の体内では問題なく吸収されることが確認されており，体内でゲル化するため，糞便中に外殻（ゴーストピル）は排出されない。また，他のオピオイドと比べて錠剤が大きく，飲みづらいと訴える患者がいる。タペンタドールの特徴としては， μ オピオイド受容体活性が他の強オピオイドと比較して弱いため， μ オピオイド受容体を介した便秘，

Tatsuya HASHIMOTO et al.
島根大学医学部附属病院麻酔科
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1
島根大学医学部附属病院麻酔科

悪心・嘔吐などの消化器系副作用や眠気などの副作用が弱いとされており、オピオイドの導入薬としてメリットがあると考えられる。具体的には、等鎮痛用量比は経口タペンタドール：経口オキシコドン＝5：1であり、タペンタドールを1回25mg、1日2回（12時間毎）で開始することで、経口オキシコドン製剤と同様、少ない用量で導入することが可能である。ただし、速放製剤がないため、レスキュー薬としては他のオピオイド鎮痛薬を使用する必要がある。また、注射剤もないため、錠剤を内服できなくなればオピオイドスイッチングが必要になる。

タペンタドールは海外では非がん性慢性痛に使用される場合が多く、がん疼痛に対するエビデンスは限られているのが現状であるが、がん患者を対象とする臨床試験において、オキシコドン徐放製剤との非劣性が証明され²⁾、その作用機序から神経障害性痛への有効性も期待されている。なお、本邦では非がんの痛みに対する適応はないので注意されたい。

タペンタドールの代謝はグルクロン酸抱合が主であり、代謝産物に活性はない。消化管からほぼ完全に吸収され、肝臓で代謝された後、ほとんどが尿中に排泄される。タペンタドールはチトクロム P450（CYP）による代謝を受けないため、各CYPを阻害あるいは誘導する薬剤を使用している場合でも併用薬の影響を受けにくい。未変化体の尿中排泄率が低く、代謝物に活性がないため低腎機能患者にも比較的安全に使用可能と考えられる。ただし、モノアミン酸化酵素阻害薬や抗うつ薬などのセロトニン作動薬との併用により、セロトニン症候群を生じる可能性があるため注意が必要である。さらに、日本人を対象とした治験において500mg/日を超える用量での投与データがなく、用量増加に伴うノルアドレナリン再取り込み阻害作用の影響も不明であることから、高用量投与での安全性や天井効果に関して不明確な点も残されている。表に特徴をまとめた。

表：タペンタドール、ヒドロモルフォン、メサドンの特徴

	タペンタドール	ヒドロモルフォン	メサドン
オピオイド受容体以外への作用	ノルアドレナリン再取り込み阻害	なし	NMDA 受容体拮抗
主な代謝	グルクロン酸抱合	グルクロン酸抱合	CYP3A4、CYP2B6
薬物相互作用	なし	なし	あり
代謝産物の薬理的活性	なし	なし	なし
腎機能障害	使用可能	使用可能	使用可能
速放製剤	なし	あり	なし
注射剤	なし	あり	なし
オピオイド未使用患者への使用	可	可	不可
モルヒネとの効力比（経口）	タペンタドール：モルヒネ ＝10：3	ヒドロモルフォン：モルヒネ ＝1：5	推奨すべき換算比はない
上記以外の特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・TRF ・消化器系副作用が少ない ・神経障害性痛への有効性も期待 ・セロトニン症候群に注意 	<ul style="list-style-type: none"> ・徐放剤は24時間製剤であり、内服負担軽減が期待できる ・少ない用量で導入可能 ・速放製剤も錠剤 	<ul style="list-style-type: none"> ・使用にはe-learning受講が必須 ・難治性がん疼痛に対し、他の強オピオイドから切り替えて使用 ・薬物動態の個人差が大きい ・呼吸抑制やQT延長、心室頻拍に注意

ヒドロモルフォン (ナルサス[®]錠, ナルラピド[®]錠, ナルベイン[®]注)

ヒドロモルフォンはモルヒネから誘導された半合成オピオイドである。WHO ガイドラインに加え、欧米のガイドラインでも、モルヒネやオキシコドンと同様にがん疼痛の治療に用いる標準的薬剤とされており、オピオイドスイッチングを含めたがん疼痛緩和に欠かせない薬剤となっている。海外では80年以上販売されているが、本邦では2017年6月に徐放錠 (2 mg, 6 mg, 12 mg, 24 mg), 速放錠 (1 mg, 2 mg, 4 mg) が発売となり、2018年5月には注射剤が販売開始されたことで、モルヒネ製剤やオキシコドン製剤と並び、フルラインナップで使用可能となった。前述のタペンタドール同様、オピオイド未使用患者に対して導入薬として投与することができるため、ヒドロモルフォンが加わったことでオピオイド導入薬の選択肢がさらに増えた。経口剤のヒドロモルフォンとモルヒネの効力比は、ヒドロモルフォン：モルヒネ=1：5である。ヒドロモルフォンが内服できなくなり、ヒドロモルフォン注射剤へ変更する場合は、経口剤1日用量の1/5量を注射剤の1日用量の目安とする。

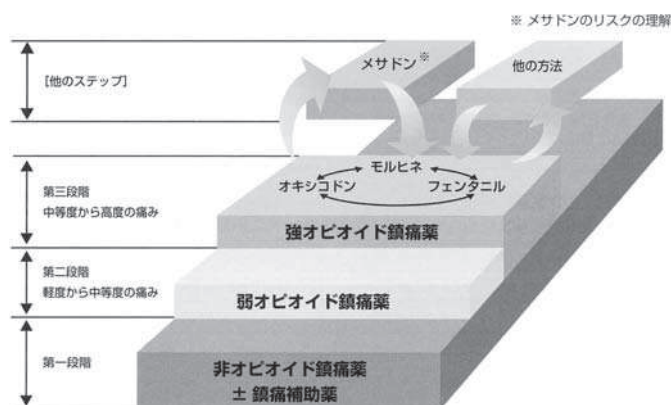
ヒドロモルフォン製剤の特徴としては以下の通りである。主代謝経路が肝臓でのグルクロン酸抱合であり、CYPによって代謝を受ける薬剤との相互作用が生じない。主代謝産物であるヒドロモルフォン-3-グルクロニドにほとんど活性がないため、モルヒネと比べて腎機能低下症例に使用しやすい。徐放製剤は1日1回服用のため内服負担の軽減ができ、安定した鎮痛効果が得られるため、夜間痛みで睡眠が妨げられる場合に使用を考慮する。徐放製剤の最少規格は2 mg であるため、経口モルヒネ換算で10 mg/日相当の少ない用量か

ら開始することが可能であること、速放製剤が錠剤であり、従来の速放製剤であるモルヒネ内服液やオキシコドン散剤といった剤型が服用しにくい場合の選択肢になり得ることも特徴である。注射剤は0.2%製剤と1.0%製剤の2種類があり、高用量のオピオイドを皮下投与する場合でも対応が可能である。主な副作用は、悪心、嘔吐、便秘、眠気であり、モルヒネやオキシコドンと同様である³⁾。表に特徴をまとめた。

なお、ヒドロモルフォンはモルヒネと構造が似ていることから、呼吸困難や咳嗽による苦痛が緩和できる可能性が考えられるが、質の高いエビデンスがなく、今後の研究の推進が待たれる。欧州臨床腫瘍学会のガイドラインでは、がんによる呼吸困難の治療薬としてモルヒネとヒドロモルフォンを挙げているが、現在日本ではいずれの薬剤も保険適応外である。

メサドン (メサペイン[®]錠)

2013年3月、本邦においてメサドン内服錠 (5 mg, 10 mg) が発売された。メサドンは μ オピオイド受容体作動薬であり、かつ N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗作用を有する。海外では以前から WHO 三段階除痛ラダーにおける第三段階の薬剤として使用されてきたが、近年、米国を中心にメサドンの不適切な使用による呼吸抑制やQT延長関連の致死性不整脈による死亡例が多数報告されている。このため本邦では、メサドンを他の強オピオイドと同列には扱わず、他の強オピオイドで治療困難ながん疼痛に対して用いる「他のステップ」として位置付け (図)、使用にあたっては製造販売業者が提供する e-learning の受講が義務付けられている。メサドンは、オピオイド未使用患者への投与は認められ



図：本邦におけるメサドンの臨床的位置付け（文献4）から引用）

ておらず、経口モルヒネ換算 60 mg/日以上**の強オピオイド鎮痛薬**を使用しても疼痛コントロールが不良である場合に、先行する強オピオイド鎮痛薬から切り替えて使用する。なお、メサドンには速放製剤がなく、また本邦には注射剤もないため、切り替え時にはこれらの点に関する対応も考慮しておかなければならない。

メサドンは血中濃度が定常状態に達するまでの期間が約1週間程度、血中消失半減期も12時間から150時間以上と長く、個人差も大きい。主に肝臓チトクロム P450 の CYP3A4 と CYP2B6 で代謝されるため、代謝酵素が同じ薬剤との薬物相互作用が問題となることがある。メサドンの代謝産物は活性を持たないため腎機能障害があっても投与可能とされる。

メサドンの副作用は、他のオピオイドと共通しており、嘔気・嘔吐、便秘、眠気が主なものである。また、まれではあるが、用量依存性のQT延長や torsades de pointes 出現の報告があり注意を要する。メサドンは他のオピオイド鎮痛薬との交叉耐性が不完全であるため、切り替え時に血中濃度が上昇しやすいことや薬物動態の個人差が大きいことから、過量投与による呼吸抑制を引き起こす可能性があり、慎重な使用が望まれる。表に

特徴をまとめた。

ナルデメジン（スインプロイク®錠）

がん疼痛管理にオピオイドは不可欠であるが、便秘の副作用が多く、オピオイド誘発性便秘症（opioid-induced constipation: OIC）と呼ばれている。オピオイドによる眠気や嘔気は耐性が形成され症状が軽減するが、OIC は耐性がほとんど形成されないため、オピオイド治療中の患者の40～80%がOICで悩んでおり、QOLへの影響も大きい。OICの病態は、オピオイドが中枢神経のμオピオイド受容体を介して鎮痛効果を発揮する一方で、消化管に存在する末梢のμオピオイド受容体にも結合することで、消化管運動の抑制（蠕動運動の抑制、胃内容排出の抑制等）、消化管神経活動の抑制（サブスタンスPやアセチルコリン放出の抑制等）およびイオンや腸液分泌の減少、さらに肛門括約筋の緊張を高めることによって便秘症が誘発されるものである。オピオイドの薬理作用により誘発される便秘症は鎮痛に必要な投与量よりも低い用量から生じるため、投与されるオピオイドの種類や剤型、また個人差もあるが、継続投与される場合は、ほとんどすべての患者に緩下剤などによる排便コントロールが必須となる。

医療用麻薬適正使用ガイドンスでは、モルヒネやオキシコドンの投与開始時には緩下剤の継続的な併用を推奨している。緩下剤の選択については明確にしていけないが、大腸刺激性下剤、浸透圧性下剤、経口末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬を治療薬例として挙げている⁵⁾。

従来、OICの特異的な薬物療法はなかったが、2017年6月、国内初の末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンが発売された。ナルデメジンは、消化管のオピオイド受容体に結合し、モルヒネ等のオピオイド作動薬に拮抗することによりOICを改善する。ナルデメジンは、モルヒナン骨格を有する化合物であり、血液脳関門の透過性を低下させること等を目的として側鎖が付加されていることで、中枢におけるオピオイドの鎮痛作用は阻害しにくいようにデザインされている。

ナルデメジンは、オピオイドの投与量に関わらず、1日1回0.2mg錠投与でOICを改善することが確認されており、用量の調節は不要である。主な副作用は下痢であるが、投与初期に多い傾向

があり、併用している緩下剤の減量等に対応する。消化管閉塞もしくはその疑いのある患者には使用禁忌である。消化管潰瘍や浸潤性消化管がんなど消化管壁の脆弱性が認められる場合には、消化管穿孔の危険性が高まる恐れがあるため慎重に投与する必要がある。また、脳腫瘍等により血液脳関門が機能していない、あるいは機能不全が疑われる患者では、ナルデメジンが中枢に移行し、オピオイド鎮痛作用の減弱またはオピオイド離脱症候群を起こす恐れがあると考えられ注意を要する。

まとめ

がん疼痛の管理においてオピオイドは不可欠である。質の高い疼痛管理を行うためには、オピオイドによる副作用をコントロールすることも重要であることはいうまでもない。今回取りあげたタペンタドール、ヒドロモルフォン、メサドン、そしてナルデメジンを使いこなすことで、がん疼痛に悩んでいる患者のQOLやADL(日常生活動作)の維持、改善に役立つことを願っている。

文 献

- 1) Portenoy RK, Treatment of cancer pain: Lancet, 377: 2236-2247, 2011
- 2) 今中啓一郎, 敷波幸治, 吉村大志, 他. 日本人部分集団におけるタペンタドール徐放錠の中等度から高度のがん疼痛に対する有効性および安全性の解析; オキシコドン徐放錠を対照としたランダム化二重盲検試験: ペインクリニック, 35(5): 635-43, 2014
- 3) Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al. A randomized, double-blind study of hydromorphone hydrochloride extended-release tablets versus oxycodone hydrochloride extended-release tablets for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients (EXHEAL: a Phase III study of EXtended-release HydromorphonE for cAncer pain reLief): J Pain Res, 10: 1953-62, 2017
- 4) メサペイン®錠 安全性評価委員会: メサペイン®錠 5mg メサペイン®錠 10mg 適正使用ガイド. 第三版, 帝国製薬株式会社, 2016
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課: 医療用麻薬適正使用ガイドンス, 2017