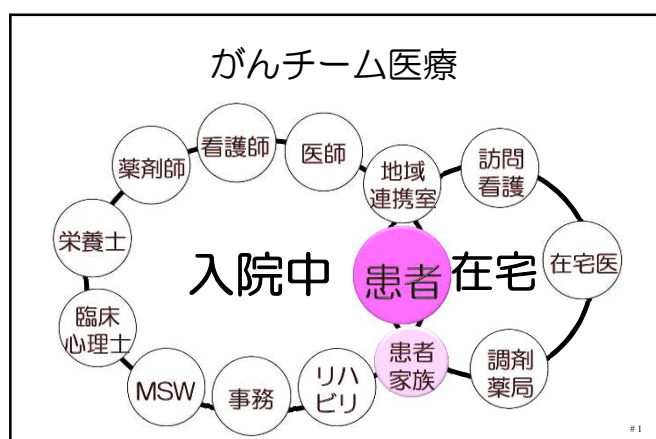
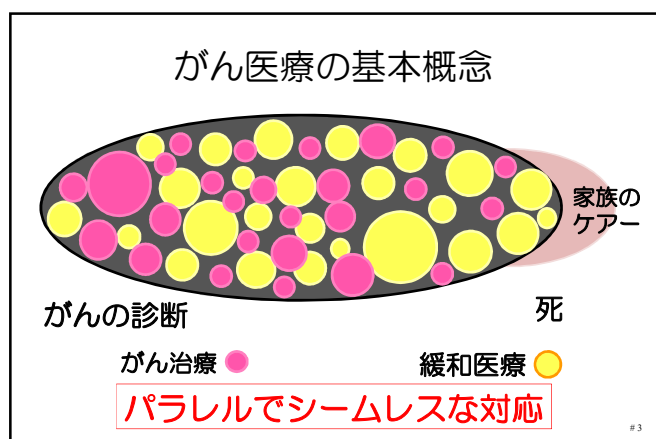




### がんチームの薬剤師として

一番大切なことは  
患者さんに責任を持つ  
患者さんやご家族から  
信頼されるように！

#2



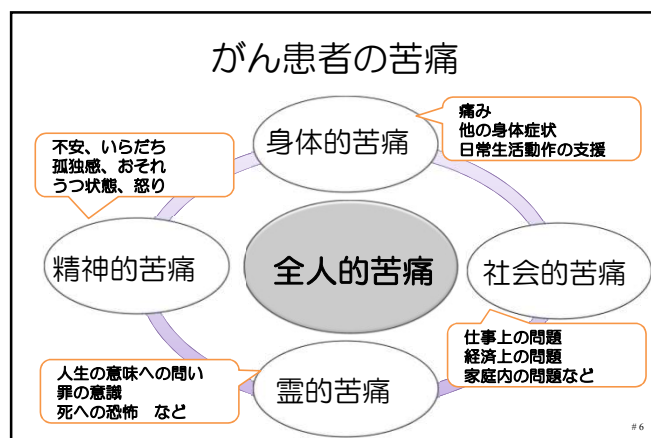
### 緩和ケア

世界保健機関（WHO）の定義

緩和ケアとは、**生命を脅かす疾患**に起因した諸問題に直面している**患者や家族のQOLを改善**する方策で、痛み、その他の身体的、心理的、スピリチュアルな諸問題の**早期**かつ確実な診断、早期治療によって苦しみを予防し、**苦しみから解放すること**を目標とする

#4

- ### WHOが作成した緩和ケアの基本方針
1. 生命を尊重すると同時に、死への過程を誰にでも訪れるものとしてとらえる
  2. 死を早めることも延命も企てない
  3. 痛みをはじめとする諸症状の緩和をはかる
  4. 心理面の問題や宗教的な痛みへのケアを行なう
  5. 死が訪れるまで患者ができる限り活発に生きられるように支援する体制を持つ
  6. 病人を持ったことや死別の悲しさを切り抜けられるよう家族を支援する体制を持つ
- #5



## 痛みの分類

### 侵害受容性疼痛

機械的な刺激や熱刺激、化学刺激などによる組織の損傷や炎症による痛み

### 神経障害性疼痛

痛み刺激を伝える神経の損傷による痛み

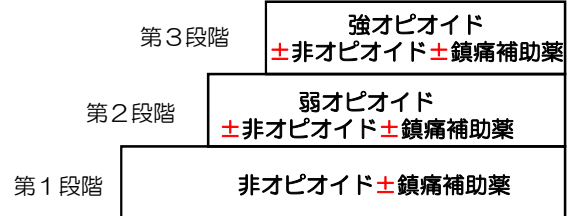
### 心因性疼痛

組織や神経に損傷が認められない痛み

# 7

## WHO 3段階除痛ラダー

上手く利用すれば80~90%除痛可能



# 8

## WHO 5原則（がん性疼痛薬物治療）

By mouth: 経口的に

By clock: 時刻を決めて規則正しく

By the ladder: 除痛ラダーに沿って

For the individual: 個々に適切な投与量で

Attention to detail: その上で細かい配慮を

それでも痛みが出現したら

rescue（救援）を実行する

頓服とレスキューは異なる

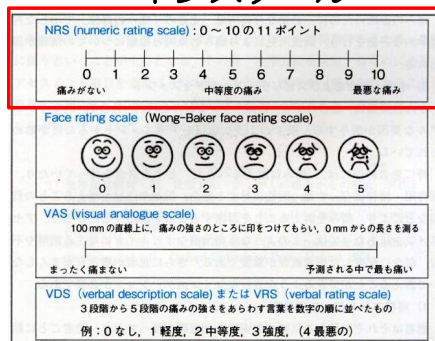
# 9

## がん性疼痛の問診

1. 苦痛がありますか  
苦しい事がありますか
2. どこが痛みますか（場所）
3. どのような時に痛みますか（時間）
4. どのように痛みますか（性質）

# 10

## ペインスケール



# 11

## 第1段階 非オピオイド

### 非ステロイド性抗炎症薬

(nonsteroidal antiinflammatory

Drugs : NSAIDs)

最近ではCOX-2 選択的阻害薬が登場

鎮痛 解熱 抗炎症 の作用が確認されている

がん性疼痛への使用を考えると 鎮痛 抗炎症

軟部組織浸潤痛、皮膚転移痛、骨転移痛

### アセトアミノフェン

鎮痛 解熱 の作用が確認されている

がん性疼痛への使用を考えると 鎮痛のみ

軟部組織浸潤痛、内臓痛 解熱鎮痛薬

# 12

## NSAIDの作用機序

鎮痛・抗炎症効果  
COX (cyclooxygenases) の阻害による  
PG (prostaglandin) の産生抑制

解熱効果  
視床下部で発熱時に産生されるPGE<sub>2</sub>の産生抑制

# 13

## シクロオキシゲナーゼ

リン脂質から遊離したアラキドン酸から  
PGなどを産生する酵素  
COXには遺伝子が異なるCOX 1 とCOX 2  
COX 1  
生体の恒常性維持に必要なPGを産生  
COX 2  
炎症時に特有に出現する誘導酵素  
脳や腎には恒常的に発現  
COX 3 が存在する??????

# 14

## NSAIDの比較

### NSAIDsのCOX2選択性

|      |           | t <sub>1/2</sub> | t <sub>max</sub> |
|------|-----------|------------------|------------------|
| 選択的  | セレコキシブ    | 7                | 2                |
|      | エトドラク     | 6                | 1.4              |
| 優先的  | メロキシカム    | 20               | 5                |
|      | ジクロフェナク   | 1.2              | 2.7              |
| 非選択的 | ロキソプロフェン  | 1.2              | 0.5              |
|      | ナプロキセン    | 14.0             | 3                |
|      | インドメタシン   | 4.5              |                  |
|      | フルルビプロフェン | 5.8              | 0.1              |

# 15

## 非ステロイド性抗炎症薬

ボルタレン® (ジクロフェナク：錠・坐薬)  
【特徴】鎮痛効果が高い  
【用法・用量】1日50mg～100mg 分2～分4  
【副作用】消化器障害・腎機能障害など



ロキソニン® (ロキソプロフェン：錠・散)  
【特徴】プロドラッグ 効果持続時間が短い  
【用法・用量】1日60mg～180mg 分1～分3  
【副作用】消化器障害・腎機能障害など  
WHOの代表的薬剤はアスピリンであるが  
日本ではほとんど使用されていない



# 16

## NSAIDの腎障害

すべてのNSAIDに急性腎不全のリスクあり

投与開始30日以内の発症が多い  
高齢者・長期使用 ではリスクが高い

腎機能障害がある場合は減量が推奨される  
代替としてはアセトアミノフェンの使用

# 17

## NSAIDの胃腸障害

予防薬を併用しない場合  
胃潰瘍が4～43%に起こる  
併用薬で1番使用量が多いのは  
ミソプロストールでリスクを40%軽減  
1日800μgでは下痢が多い  
600μgでも予防可能な報告あり  
高用量のファモチジン  
常用量のPPI 効果あり

# 18



## 解熱鎮痛薬

カロナール®（アセトアミノフェン：錠・散・坐）

【特徴】消化管障害や腎機能障害が少ない

【用法・用量】1回300mg～1000mgを経口投与  
1日総量として最大4000mgまで

【副作用】発疹・アレルギー、肝臓障害など

以前の投与量ではがん性疼痛には効果が弱いと言われてたが、**腎機能低下患者**にも使用できるため、よく使用されるようになった。

# 19

## アセトアミノフェン注について

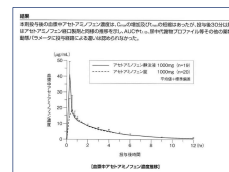
・2013年11月発売

内服薬との比較



問題点

100mLと量が多い  
点滴するのに  
時間がかかる



血中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

| 投与量                                       | AUC <sub>0-12h</sub><br>(μg·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL <sub>R</sub><br>(L/hr/kg) | t <sub>max</sub><br>(hr) |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| アセトアミノフェン注射液<br>(1000mg, 1バイアル)<br>(n=18) | 60.01±8.66                        | 43.01±6.62                  | 2.72±0.38                | 0.256±0.037                  | 0.25±0.0                 |
| アセトアミノフェン錠口崩散<br>(200mg, 5錠)<br>(n=20)    | 53.62±9.87                        | 23.56±8.51                  | 2.78±0.47                | 0.285±0.051                  | 0.49±0.24                |

平均値±標準偏差  
※アセトアミノフェン錠はDCL300、Fとす

## アセトアミノフェンの肝障害

投与後1週間以内に肝機能を測定する

但し、ALT、ASTが肝機能障害の決定的パラメーターにはならないことがある

N-アセチル-p-ベンゾキノキシミンが**グルタチオン**で代謝されないと肝毒性が出現

グルタチオンの減少に注意！

肝障害の既往

長期間の栄養不良

アルコール多飲 などに注意

# 21

## オピオイドとの併用

オピオイドと非オピオイドの**併用は効果的**と報告されている。

オピオイド開始時も継続して使用する  
特に

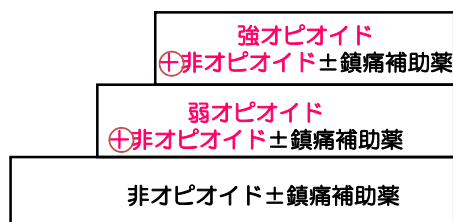
オピオイドで**十分な効果が得られない時**  
オピオイドの**副作用が問題**となるとき

(Mercadante S., et al: Eur J Cancer, Chary S., et al: J Symptom Manage, Stocker M., et al: J Clin Oncolなど)

# 22

## WHO 3段階除痛ラダー

あたらしい発想



# 23

医療用麻薬は安全に使用できる

医療用麻薬は**正しく使用**すると

**決して中毒になりません。**

**不要になれば止める**

**こともできます。**



がん性疼痛緩和推進コンソーシアムより抜粋

# 24

## 薬物乱用による中毒

医療用と認められない麻薬や、

覚せい剤を使用すると

中毒になります



# 25

## 第2段階 弱オピオイド

コデインリン酸塩（錠・散）

5mg錠、1%散は劇薬

20mg錠、10%散は麻薬

【特徴】鎮痛効果はモルヒネの約1/6

【用法・用量】1日60mg～300mg

【副作用】便秘、眠気、嘔気・嘔吐

嘔気・嘔吐、便秘はモルヒネより少ない

強オピオイドの導入前に2週間程度使用

# 26

## 第2段階 弱オピオイド

トラマドール塩酸塩（Cap、注）

25mg・50mg錠・OD錠

100mg注（2mL） 麻薬ではない

【特徴】300mgを超えたら強オピオイドへ

【用法・用量】1日100～300mgを4回に分割経口投与

1回100mg、1日400mgを超えないこと

注射は1回100～150mgを筋肉内に

【副作用】吐気が使用開始時に多い。吐気止めを併用する。

セロトニン症候群。

# 27

## 第3段階 オピオイド ①

モルヒネはオピオイド受容体の  $\mu$  受容体 に  
親和性が高く、 $\kappa$ ・ $\delta$  受容体にも親和性がある  
軟部組織・内臓痛に効果を認める

モルヒネ塩酸塩（錠、末、液、注射、坐薬、徐放剤）

オプソ内服液<sup>®</sup>（1日6回）アンパック坐薬<sup>®</sup>（1日2～4回）

パシーフカプセル<sup>®</sup>（1日1回）

モルヒネ硫酸塩（徐放剤）

MSコンチン錠<sup>®</sup>・カディアンカプセル<sup>®</sup>（1日2回）

ピーガード錠<sup>®</sup>（1日1回）

# 28

## モルヒネについて

### 静脈内投与時

モルヒネの代謝は肝臓で約93%（代謝物に活性あり）  
肝実質のダメージの影響は受けにくい、肝血漿流量が減少  
すると総濃度・遊離型濃度が上昇

### 内服時

生物学的利用率が約30%であり、肝実質のダメージの影響  
を受ける。

薬物の遊離型が約72%でアルブミン低下の影響は受けない  
分布容積が約200Lで、腹水・胸水の影響は受けない  
腎排泄型のため、腎機能の影響はうける

# 29

## モルヒネの2大副作用

### 便秘

耐性が生じないため、必ず下剤を投与する  
酸化マグネシウム・大腸刺激性下剤

嘔気・嘔吐 （2週間程度で耐性が生じる）

中枢性作用の強いノバミン<sup>®</sup>（プロクロルペラジン）、  
セレネース<sup>®</sup>（ハロペリドール）が適している。  
末梢性のプリンペラン<sup>®</sup>（メトクロプラミド）などは  
効果が弱い

他に 掻痒感・呼吸抑制・錯乱・せん妄など

# 30

## 腎機能低下時の注意点

モルヒネは肝臓で3位または6位の水酸基がグルクロン酸抱合を受けて**活性がない**

モルヒネ-3-グルクロニド (M-3-G)

**活性がある**

モルヒネ-6-グルクロニド (M-6-G)

に代謝される腎機能が低下していると、**M-6-G**が蓄積して**意識障害・呼吸抑制**を起こすとの報告がある。

# 31

## 第3段階 オピオイド

オキシコドン<sup>®</sup>はオピオイド受容体の **μ 受容体**に親和性が高い

オキシコンチン錠<sup>®</sup>  
(1日2回)

オキノーム散<sup>®</sup>  
(1日6回)

# 32

## オキシコドンについて

### 静脈内投与時

オキシコドンの代謝は肝臓で約81% (代謝物活性なし)  
モルヒネと比較すると肝実質のダメージの影響は受やすいが、肝血漿流量の減少による総濃度・遊離型濃度上昇は少ない?

### 内服時

生物学的利用率が約74%であり、肝実質のダメージの影響を受ける。

薬物の遊離型が約55%でアルブミン低下の影響は受けない  
分布容積が約182Lで、腹水・胸水の影響は受けない  
腎機能低下の影響は少ない

CYP3A4阻害の場合に未変化体血中濃度の上昇?

# 33

## オキシコドン使用について

オキノーム散<sup>®</sup>で除痛できたら  
オキシコンチン錠<sup>®</sup>に変更する

**便秘の出現はモルヒネと同様**

鎮静効果、せん妄、嘔吐、痒みは少ない  
モルヒネから変更場合、

約2/3の投与量を用いる

**コストパフォーマンスが良い**

**腎障害時にも蓄積は少ない**

# 34

## ゴーストピル

オキシコンチン錠<sup>®</sup>はマトリックス構造のため、人工肛門などから便に混じって、ゴーストピルが発見されることがある。

**疼痛の出現がなければ吸収されている**

# 35

## 内服から注射への変更方法

モルヒネ

内服薬から注射薬に変更する場合は

**内服1日量×0.3~0.5=注射1日量**

オキシコドン

内服薬から注射薬に変更する場合は

**内服1日量×約0.75=注射1日量**

**生物学的利用率を考える。！！**

# 36



### 第3段階 オピオイド

フェンタニルはオピオイド受容体の  $\mu$  受容体に親和性が高い

デュロテップMTパッチ®      フェンタニル注®  
(3日に1回\*1日1回製剤もあり)      (持続注入)

フェンタニルの口腔崩壊錠

# 37

### デュロテップMTパッチ®

デュロテップMTパッチ®は原則として、他のオピオイドで除痛が完了した時点で、必要な患者に使用する

経口モルヒネからの変換方法

|        |       |       |       |        |
|--------|-------|-------|-------|--------|
| MTパッチ® | 2.1mg | 4.2mg | 8.4mg | 12.6mg |
| 経口モルヒネ | 45mg  | 90mg  | 180mg | 270mg  |

血中濃度が上昇するまでに24時間が必要、その時間帯の除痛については工夫が必要

1日2回のモルヒネ徐放製剤からの変更では、貼付後に最終服用する。

# 38

### フェンタニル使用について

フェンタニルはモルヒネと比較すると便秘の副作用が少ないため、モルヒネによる便秘で不耐性となった場合に変更する価値はある

デュロテップMTパッチ®は調節性が悪いため呼吸抑制を起こしやすい患者には禁忌  
MTパッチ®は貼付部位の温度が上昇すると、血中濃度が上昇するおそれがある  
発熱、長風呂、携帯カイロなどに注意

# 39

### 第3段階 オピオイド

ヒドロモルフォン塩酸塩はオピオイド受容体の  $\mu$  受容体に親和性が高い。

徐放性製剤、即放性製剤、注射剤がある

ナルサス錠® 2,6,12,24 mg    1日1回 (持続痛)

ナルラピッド錠 1,2,4mg    (突出痛)

モルヒネ経口剤1日用量の1/5量

ナルベイン注 2,20 mg    (内服の1/5量で変換)

# 40

### 第3段階 オピオイド

メサドン<sup>®</sup>はオピオイド受容体の  $\mu$  受容体に親和性が高い。他剤耐性でも効果が認められる。

NMDA受容体にも作用する

半減期1.5日 調節性悪い、薬物相互作用が多い  
QT延長で致死的にもなる

メサペイン錠® 5・10mg    1日3回

他の強オピオイドからの切り替え

研修を修了した医師のみが処方する

# 41

### 第3段階 オピオイド

タペンタドールはオピオイド受容体の  $\mu$  受容体作動作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用により、鎮痛作用を示す。

徐放錠で1日2回服用。半減期は4.7~6.1時間

トラマドールと似ているが、セロトニンの再取り込み作用がない。

# 42

## その他のオピオイド

ソセゴン®（ペンタゾシン：弱）  
 $\mu$  受容体のパーシャルアゴニスト  
 $\kappa$  受容体のアゴニスト

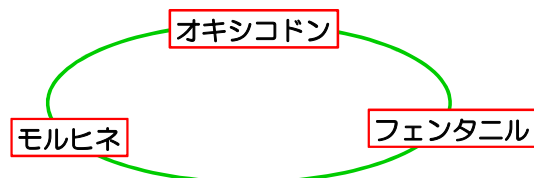
レパタン®（ブプレノルフィン：強）  
 $\mu$  受容体のパーシャルアゴニスト  
 天井効果がある

モルヒネとは併用しない

# 43

## オピオイドスイッチング

より適切な鎮痛効果が必要な場合や、副作用や全身状態のために、現在使用しているオピオイドから他のオピオイドへ、その特製を活かして切り替えること



# 44

## オピオイドスイッチングの換算

| 薬剤名       | コデイン | ブプレノフィン | モルヒネ  | オキシコドン | フェンタニル      |
|-----------|------|---------|-------|--------|-------------|
| 経口 (mg/日) | 360  | x       | 60    | 40     | x           |
| 坐薬 (mg/日) | x    | 0.8     | 40    | x      | x           |
| 貼付 (mg/日) | x    | x       | x     | x      | 4.2mg1枚/3日* |
| 注射 (mg/日) | x    | 0.4~0.6 | 20~30 | 30     | 0.4~0.6     |

\*：デュロテプMTパッチ®の規格量

# 45

## 神経障害性疼痛

“灼熱痛” “刺すような痛み” “電撃様痛”

神経の支配領域に一致して表在性に放散

モルヒネ等に反応しにくい痛み

鎮痛補助薬を使用

直腸がん・子宮がんの骨盤内再発・

Pancoast型肺がんが代表例

リリカ®（プレガバリン）

カルシウムチャンネルに結合することで

カルシウムの流入を抑制し

グルタミン酸などの興奮神経伝達物質を抑制

## 骨転移痛

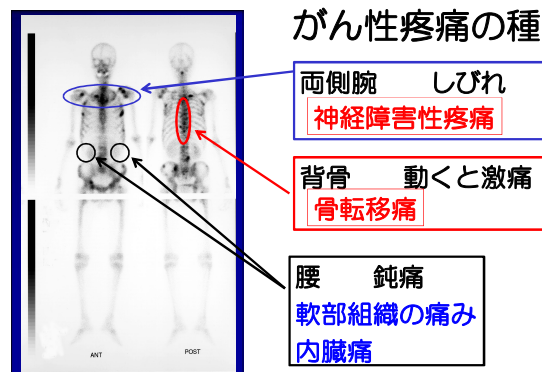
”動作時におこる鋭い痛み”

乳がん 肺がん 前立腺がんなどに多い

非オピオイド性鎮痛薬が最も良く効く

緩和放射線療法 局所の照射が有効  
 一回照射 8 Gy 4日間で20 Gy

## がん性疼痛の種類



# 46



モルヒネはがんの痛みなら  
どんな痛みでも効く

軟部組織・内臓痛には効果的  
骨転移痛には併用  
神経障害性疼痛には無理

# 49

モルヒネ塩酸塩徐放錠を1日120mg  
分2で飲んでいて、持続注入に変更  
したい、1日何mg投与すれば良い

塩酸モルヒネ注40～60mg／日  
に変更する

# 50

モルヒネ硫酸塩徐放錠、1日180mgを  
分2で服用していたが、腎機能が低下  
してきた。オキシコドン塩酸塩徐放錠  
に変更したい。何mg投与すれば良い。

モルヒネに対してオキシコドンの投与量  
は2／3である。120mg

# 51