薬物相互作用 (22—オピオイドの薬物相互作用)

川島理恵子*, 松 永 尚, 千 堂 年 昭

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (22. opioid-drug interactions)

Rieko Kawashima*, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

オピオイドとは、内因性、外因性を問わず、中枢神経や末梢神経にあるオピオイド受容体に結合する物質のことである。オピオイドはオピオイド受容体と結合し、鎮痛のほか、呼吸抑制、血圧低下、幻覚やせん妄、搔痒感、腸蠕動運動抑制などさまざまな作用を示す。医薬品としてのオピオイドは疼痛をはじめ、鎮静、麻薬による呼吸抑制や搔痒症の改善等に応用されている。

オピオイド製剤には臨床上問題となるような相互作用の報告は少ない。しかし、多種類の薬剤を投与するほど、薬物相互作用の発現の可能性は一般的に高くなることが知られている¹⁾。特に緩和医療の現場では、NSAIDsや鎮痛補助剤、制吐剤など複数の薬剤が併用されることも多く、相互作用の発現が問題となることもある。

近年、疼痛コントロールに使用される医薬品は急速に発展している。徐放製剤や貼付剤など製剤学的に工夫を凝らされた医薬品も登場しており、患者の病態やQOLに応じてオ

ピオイド製剤を選択しやすくなってきた。オピオイド製剤の相互作用を十分理解しその製剤学的特徴を把握することは、患者の状況にあわせた薬物治療実践に貢献するものと考えられる。

本稿では、オピオイド製剤の薬理的または薬物動態学的相互作用について述べる。また、製剤学的特徴を持ったオピオイド製剤の相互作用についても併せて示す。

主な薬物との相互作用

1. モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、トラマドールに共通した相互作用

まずオピオイドのアゴニストであるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、トラマドールに共通する相

互作用について述べる。中枢神経抑制剤（フェノチアジン系薬剤、バルビツール酸系薬剤）、吸入麻酔剤、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤、三環系抗うつ剤、 β -遮断剤、アルコールは、相加的に中枢神経抑制作用を増強することがある。これら薬剤との併用時は臨床症状を定期的に観察し、用量に注意する必要がある。アトロピンなど抗コリン作用を有する薬剤は、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの作用を相加的に増強し、麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こることがある。ワルファリンなどクマリン系抗凝血剤の併用は、機序は不明であるが抗凝血作用が増強されることがあるので、投与量調節などに留意する（表1）。

表1 モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、トラマドールに共通する相互作用

併用薬	起こりうる相互作用
中枢神経抑制剤(フェノチアジン系薬剤, バルビツール酸系薬剤)	呼吸抑制, 低血圧, 顕著な鎮静または昏睡
吸入麻酔剤	
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤	
三環系抗うつ剤	
β -遮断剤	
アルコール	抗凝血剤の作用が増強
クマリン系抗凝血剤	
抗コリン作動性薬剤(トラマドール以外)	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留

平成23年8月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7792

FAX: 086-235-7795

E-mail: me8394@hp.okayama-u.ac.jp

2. ブプレノルフィン、ペンタゾシン

ペンタゾシンとブプレノルフィンはオピオイド受容体に部分的に作用（パーシャルアゴニスト）する弱オピオイドである。ペンタゾシンは κ 受容体に作用し鎮痛効果を示す。一方ブプレノルフィンは μ 受容体に作用するがモルヒネより高い親和性を持つため、結果としてモルヒネの効果を減弱させることがある。ブプレノルフィン 8 mg 連続皮下投与において、モルヒネの作用に拮抗するとの報告があり、両者の併用は避ける。オキシコドンおよびトラマドールは、ブプレノルフィン、ペンタゾシンと競合阻害を起こし、鎮痛作用を減弱させたり退薬症候を起こしたりする可能性がある。

3. 薬物代謝酵素 CYP 酵素およびグルクロン酸抱合

オピオイドの代謝には、肝代謝酵素チトクロム P450 (cytochrome P450; CYP) や UDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronyltransferase; UGT) などが関与することがあるので、同じ代謝酵素を介して代謝される薬剤との併用には注意が必要となる。

フェンタニルは、主に CYP3A4 によって代謝される。リトナビル等は CYP3A4 を競合的に阻害するため、併用により呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあり、観察を十分に行う必要がある。

オキシコドンおよびトラマドールの代謝には、CYP3A4 および CYP2D6 が関与している。ポリコナゾール、フルコナゾールなどトリアゾール系抗真菌剤は CYP3A4 を阻害するため、これらとの併用でオキシコドンの血漿中濃度が上昇することがある。また、カルバマゼピンなどの CYP3A4 を誘導する薬剤と同時に投与あるいは前投与で、トラマド

ールの鎮痛効果を下げ、作用時間を短縮させる可能性がある。なお CYP2D6 には遺伝子多型が存在することが知られており²⁾、日本人では 1 % に満たないが代謝活性がほとんどない患者も存在するため³⁾ 注意が必要である。

リファンピシンは CYP3A4 のほか、UGT も誘導する。添付文書には記載されていないが、オキシコドン⁴⁾、ブプレノルフィン⁵⁾ はリファンピシンとの併用でこれらの血中濃度が低下することが報告されている。またモルヒネにおいては、リファンピシン 1 日 600 mg を 13 日間投与した前後でモルヒネ 10 mg を経口投与したところ、AUC および Cmax が有意に減少し、鎮痛効果もなくなったという報告がある⁶⁾。

各薬剤のその他の相互作用

1. モルヒネ

鎮痛補助薬として用いられるガバペンチンとの併用により、ガバペンチンの Cmax および AUC が増加したとの報告がある⁷⁾。作用機序は不明である。

2. モルヒネ坐剤（アンペック®坐剤）

モルヒネ坐剤には油脂性基剤を使用されているが、インドメタシン坐剤など水溶性基剤の坐剤と併用した場合、血中モルヒネ濃度が低下するとの報告がある。直腸内の水分が水溶性基剤の溶解に消費されるため、モルヒネの溶解が不十分となることが考えられている。また、ジクロフェナク坐剤などの油脂性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤と併用すると、血中モルヒネ濃度が上昇するおそれがある。作用機序は、NSAIDs が直腸粘膜の透過性を亢進することによると考えられている⁸⁾。併用時には投与間隔を空けるなどの注意が必要であると考えられ

る。

3. トラマドール

トラマドールはセレギリンなどの MAO 阻害剤と併用した場合、相加的に作用が増強され中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられており、セロトニン症候群を含む中枢神経系、呼吸器系、心血管系の重篤な副作用が報告されている。添付文書上、MAO 阻害剤を投与中および投与中止後 14 日以内は投与してはならないとされている。また、MAO 阻害剤投与を再開する場合は、2、3 日間隔を空けることが望ましい。

三環系抗うつ剤、セロトニン作用薬 (SSRI 等) との併用によってもセロトニン症候群があらわれるおそれがあり、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。相加的に作用が増強され、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられており、これら薬剤との併用は注意を要する。

オndanセトロンとの併用はトラマドールの鎮痛作用を減弱させるおそれがある。トラマドールの中枢におけるセロトニン作用が抑制されるためと考えられる。

4. ペチジン

ペチジンは μ 受容体アゴニストである。鎮痛作用はモルヒネより弱く作用時間が短いため、麻酔前投薬として利用される。MAO 阻害剤は興奮、錯乱、呼吸循環不全等を起こすことがあるため、併用はしない。ペチジンが神経系のセロトニン取り込みを阻害し、MAO 阻害剤併用により中枢神経のセロトニンが蓄積する。MAO 阻害剤との投与間隔を少なくとも 2 週間おくことが望ましい。同じくイソニアジドとの併用も中枢神経にてセロトニンが蓄積されるため注意が必要である。また、尿アルカリ化剤 (炭酸水素ナトリウム) はペチジンの尿中排泄を減少させるため、ペチジンの作用が増強するこ

とがある。

5. レミフェンタニル

レミフェンタニルは μ 受容体アゴニストであり、全身麻酔の導入や維持における鎮痛に対し利用される。フェンタニルと同等の強力な鎮痛作用を持つが、非特異的コリンエステラーゼによって速やかに加水分解されるため、分解が非常に早く、術中の疼痛コントロールが比較的容易である。モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルと同様、中枢神経抑制作用を有する薬剤（全身麻酔剤、ベンゾジアゼピン系、バルビツール酸系薬剤等）やアルコール、オピオイド剤との併用は作用を増強させ、麻酔深度が過度となることがある。また、 β 遮断剤、カルシウム拮抗剤等の心抑制作用を有する薬剤は、徐脈、血圧低下作用をもつため、作用が増強することがある。これらの場合には、減速するなど慎重な投与が望まれる。

製剤学的特徴を持つ薬剤の相互作用

1. ピーガード®（持続性モルヒネ硫酸塩水和物製剤）

コンプライアンス向上を目的とした硫酸モルヒネの徐放製剤である。硫酸モルヒネを含む速放性の錠剤に、水溶性微粒子を分散させた水不溶性高分子がコーティングされている。消化管内で水溶性微粒子が速やかに溶け多数の細孔を形成し、pH非依存的に長時間一定速度で放出させる。高脂肪食摂取20分後投与では、空腹時投与と比べてモルヒネの血漿中濃度が低下しTmaxが延長し、また軽食摂取60分前投与では影響を受けないが、軽食摂取30分前投与では、空腹時投与と比べて血漿中濃度が低

下する。そのため、食間投与とし、投与後1時間は食事を控える⁹⁾。

2. パシーフ®（塩酸モルヒネ徐放製剤）

塩酸モルヒネの速放性粒と徐放性粒が充填されたマルチプルユニットタイプの徐放性カプセル製剤である。徐放性粒子はpHに依存して放出され、消化管上部より水分の少ない消化管下部でも持続的に塩酸モルヒネが放出される。食事の影響を受け、食後投与では絶食下投与に比べ、速放部の最高血中濃度は低下するが、徐放部の最高血中濃度は増加し、最高血中濃度到達時間は速放部・徐放部ともに遅延する¹⁰⁾。

最後に

近年、さまざまな製剤が開発され、疼痛コントロールの選択肢が増えているとはいえ、難治性の疼痛に悩まされる場面も残念ながら少なからず存在する。オピオイドの相互作用の知識を上手く臨床に生かせば、投与量および副作用を最小限に抑えた、適切な症状コントロールが可能となると考える。

基本的な内容をまとめた記事ではあるが、お読みいただいた諸先生方の日常診療の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 松本高広：がん疼痛治療薬の相互作用マネジメント 高齢者をみたときに留意すべき相互作用。薬局 (2010) 61, 3154-3159.
- 2) Foster A, Mobley E, Wang Z: Complicated pain management in a CYP450 2D6 poor metabolizer. Pain Pract (2007) 7, 352-356.

- 3) Chida M, Yokoi T, Kosaka Y, Chiba K, Nakamura H, Ishizaki T, Yokota J, Kinoshita M, Sato K, Inaba M, Aoki Y, Gonzalez FJ, et al.: Genetic polymorphism of CYP2D6 in the Japanese population. Pharmacogenetics (1999) 9, 601-605.
- 4) Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Pertovaara A, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT: Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. Anesthesiology (2009) 110, 1371-1378.
- 5) McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM: Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. Methods Mol Biol (2010) 596, 359-384.
- 6) Fromm MF, Eckhardt K, Li S, Schänle G, Hofmann U, Mikus G, Eichelbaum M: Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. Pain (1997) 72, 261-267.
- 7) Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G: Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. Anesth Analg (2009) 1, 185-191.
- 8) 平賀一陽, 西野 卓, 横川陽子, 丹孝司, 荒川 敏: 塩酸モルヒネ坐剤(アンベック10mg坐剤(R)), アンベック10mg坐剤(R)とジクロフェナク坐剤同時投与後のモルヒネの体内動態. PAIN RESEARCH (1992) 7, 165-170.
- 9) 澤田康文, 堀 里子: 硫酸モルヒネ製剤と食事 (2009) 45, 137-139.
- 10) 木村信康, 野口隆之: モルヒネ製剤の種類・特徴と投与法の選択. 日本臨床 (2007) 65, 29-34.