

# 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

## Ⅱ 鎮痛薬・拮抗薬

インドメタシン (indometacin) .....	42	ブトルファンール酒石酸塩 (butorphanol tartrate) .....	66
エトドラク (etodolac) .....	45	ブプレノルフィン塩酸塩 (buprenorphine hydrochloride) .....	69
エプタゾシン臭化水素酸塩 (eptazocine hydrobromide) .....	47	フルルピプロフェンアキセチル (flurbiprofen axetil) ...	71
オキシコドン塩酸塩水和物 (oxycodone hydrochloride hydrate) .....	49	ペチジン塩酸塩 (pethidine hydrochloride) .....	73
ケトプロフェン (ketoprofen) .....	52	ペンタゾシン (pentazocine), ペンタゾシン塩酸塩 (pentazocine hydrochloride) ...	77
コデインリン酸塩水和物 (codeine phosphate hydrate) .....	55	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) ....	79
ジクロフェナクナトリウム (diclofenac sodium) .....	57	レミフェンタニル塩酸塩 (remifentanil hydrochloride) ...	82
ナロキソン塩酸塩 (naloxone hydrochloride) .....	60	ロキソプロフェンナトリウム水和物 (loxoprofen sodium hydrate) .....	84
フェンタニルクエン酸塩 (fentanyl citrate) .....	63		

鎮痛薬は大きくオピオイドと非オピオイドに分類され、基本的にオピオイドには拮抗薬があり、非オピオイドにはない。オピオイドは非オピオイドよりも強力な鎮痛作用はあるが非オピオイドにはほとんどない副作用として嘔気、便秘、眠気や呼吸抑制、さらに耐性や依存などの問題がある。また非オピオイドにはオピオイドにない天井作用があり、副作用としての消化管・腎障害などに加えて抗血液凝固作用もあるものが多い。それぞれの薬学的特徴と対象となる患者の痛みと状態を十分に把握して、投与する種類、量、時間、期間および方法を適切に判断して使用しなければならない。

鎮痛薬・拮抗薬は周術期のみならず、各種痛みを伴う疾患や癌および慢性痛など多岐にわたる臨床現場で適応があるもので、その使用の際には「ペイン」、「産科」、「小児科」などの他の章もぜひ参照されたい。

今回の改訂では、大きな変更はないが、適応や注意点は最新の知見を加えて新たに記載した。特に各剤形による適応をより明確にし、使用頻度が増加した貼付剤についてはより詳細に記載した。

本項を参考に、効果的で安全な除痛が行われることを願うものである。

●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

1) 薬理作用<sup>1)</sup>

(1) 作用機序 ◆おもな作用は、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。

COX-1 は生体内の恒常性を保つ働きを持ち、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。

COX は脊髄に発現している。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。

(2) 薬効 ◆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。

(3) 薬物動態 ◆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 2.4 時間である<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

## 2) 適 応

## (1) カプセル, 坐剤

① 各種疾患の消炎・鎮痛・解熱 ◆代表的な疾患としては次に示すものがある。

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<sup>3,4)</sup>

② 手術後の炎症および腫脹の緩解, 鎮痛<sup>5,6,7)</sup>

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

④ 癌性疼痛に対する鎮痛<sup>8)</sup>

## (2) 静注用製剤

① 未熟児の動脈管開存症で保存療法が無効な場合

## (3) クリーム

① 下記疾患ならびに症状の鎮痛・消炎

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

## 3) 使用法

(1) カプセル ◆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。

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<sup>3~7)</sup>。

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。

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<sup>8)</sup>。

(2) 坐剤 ◆坐剤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。

① 上記適応(1)の①と②に対しては、1 回 25~50 mg を 1 日 1~2 回直腸内へ投与する。

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<sup>5)</sup>。

③ 上記適応(1)の④に対しては、WHO の癌性痛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<sup>8)</sup>。

(3) 静注用製剤 ◆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。

(4) クリーム ◆症状により、適量を 1 日数回患部に塗擦する。

## 4) 注意点

## (1) 禁忌

- ①消化性潰瘍のある患者◆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。
- ②重篤な血液の異常のある患者
- ③重篤な肝障害のある患者
- ④重篤な腎障害のある患者
- ⑤重篤な心機能不全のある患者
- ⑥重篤な高血圧のある患者
- ⑦重篤な肺炎のある患者
- ⑧本薬・サリチル酸系化合物に過敏症がある患者
- ⑨アスピリン喘息または既往のある患者
- ⑩ジュフルニサル・トリアムテレンを投与中の患者

(2) 併用注意◆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ないにもかかわらず、胃腸障害の発生頻度を増加させる。

## (3) 副作用

- ①胃腸障害◆胃腸障害を発症する危険性がある。内服時には制酸剤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、H<sub>2</sub>遮断薬・プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 製剤の併用により、この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<sup>9,10)</sup>。
- ②腎障害◆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。
- ③血液凝固抑制◆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。いまだに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<sup>11)</sup>。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、手術中の出血に関しても注意が必要である。
- ④発熱抑制による感染症の不顕性化◆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。
- ⑤体温低下◆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。
- 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。

(4) 高齢者◆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。

## (5) 妊婦

- 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。
- ②催奇形作用◆マウスでは、催奇形作用が報告されている。

(6) 小児◆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。

## 5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)

- 1) Roberts II LJ, Morrow JD : Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A eds, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10<sup>th</sup> Ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., 2001, pp687-706 (動物実験)
- 2) 鈴木正大, 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 (Ⅲ)
- 3) Jacobs JH, Grayson MF : Trial of an inflammatory agent (indomethacin) in low back pain with and without radicular involvement. Br Med J 1968 ; 3 : 158-160 (Ⅰ)
- 4) Pinals RS, Frank S : Relative efficacy of indomethacin and acetylsalicylic acid in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1967 ; 276 : 512-514 (Ⅰ)
- 5) Forse A, El-Beheiry H, Butler PO, et al : Indomethacin and ketorolac given preoperatively are equally effective in reducing early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. Can J Surg 1996 ; 39 : 26-30 (Ⅰ)
- 6) Reasbeck PG, Rice ML, Reasbeck JC : Double-blind controlled trial of indomethacin as an adjunct to narcotic analgesia after major abdominal surgery. Lancet 1982 ; 17 : 115-118 (Ⅰ)
- 7) Segstro R, Morley-Forster PK, Lu G : Indomethacin as a postoperative analgesic for total hip arthroplasty. Can J Anaesth 1991 ;

- 38 : 578-581 (1)
- 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 (Ⅲ, ガイドライン)
- 9) Rostom A, Wells G, Tugwell P, et al : The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity : a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2203-2214 (1)
- 10) Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, et al : Prevention of acute NSAD-related gastroduodenal damage : a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001 ; 46 : 1924-1936 (1)
- 11) Taivainen T, Hiller A, Rosenberg PH, et al : The effect of continuous intravenous indomethacin infusion on bleeding time and postoperative pain in patients undergoing emergency surgery of the lower extremities. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989 ; 33 : 58-60 (1)

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

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆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。プロスタグランジン E<sub>2</sub> 生合成阻害作用、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。
- (2) 薬効 ◆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、関節リウマチ、変形性関節症患者において、エトドラク 400 mg/day はインドメタシン 75 mg/day と<sup>1,2)</sup>、腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎患者においてエトドラク 400 mg/day はジクロフェナク 75 mg/day<sup>3)</sup>と同程度の効果があり、外傷・手術後においてはエトドラク 400 mg/day の方がケトプロフェン 150 mg/day よりも優れた鎮痛効果を示す<sup>4)</sup>。
- (3) 薬物動態<sup>5,6)</sup> ◆エトドラクの単回経口投与後、1.4 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 0.5~50 µg/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。

## 2) 適応

- (1) 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
- 癌性疼痛において、エトドラクなどの非ステロイド性消炎鎮痛薬は WHO の 3 段階徐痛ラダーの第 1 段階で用いられ、疼痛の程度が増強すれば第 2 段階、第 3 段階と段階的に弱オピオイド、強オピオイドの投与が必要となる。この第 2 段階、第 3 段階においても非ステロイド性消炎鎮痛薬はオピオイドと併用することが推奨され、鎮痛の相乗効果とオピオイドによる副作用の軽減が期待できる<sup>7)</sup>。
- また、癌患者は疾患の経過、化学療法により腎機能が低下していくことが多いため、腎機能に影響を与えにくいエトドラクが長期間安全に使用できるため推奨される<sup>8)</sup>。

## 3) 使用法

- 成人に対して、エトドラクとして 1 日 400 mg を朝・夕食後の 2 回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。
- 参考として、海外における用法・用量は、米国では 1 日 400~1000 mg、英国では 1 日 400~600 mg、フランスでは通常用量 400 mg/day であり、本邦における常用量は海外での用量範囲の下限量に設定されている。また、癌性疼痛に十分な効果を得るためには投与量の調整が必要な場合がある。

## 4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆消化管障害が少なく<sup>9)</sup>、腎機能への影響は少ないと考えられ<sup>10)</sup> 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<sup>11)</sup>、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。消化性潰瘍の既往のある患者・非ステロイド性消炎鎮痛薬の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本薬の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者。
- (2) 禁忌
- ①消化性潰瘍のある患者
  - ②重篤な血液異常のある患者
  - ③重篤な肝障害のある患者
  - ④重篤な肝障害のある患者
  - ⑤重篤な心機能不全のある患者
  - ⑥重篤な高血圧症のある患者
  - ⑦その他 ◆アスピリン喘息患者では、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。
- (3) 副作用<sup>12)</sup> ◆副作用の報告は全体で 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)、Al-P 上昇等の肝機能異常 (0.32%)であった。
- (4) 高齢者 ◆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 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC および T<sub>1/2</sub> 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 (200 mg/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。

(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こと。
- ② 妊娠末期の女性には投与しないこと◆動物実験(ラット)で分娩障害が報告されている。
- ③ 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。
- ④ 授乳中の女性に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。

(6) 小児◆本邦においては、安全性が確立していない。米国では若年性関節リウマチの適応を有し、6歳から16歳に体重別の推奨用量が定められている(20~30kg:1日400mg, 31~45kg:1日600mg, 46~60kg:1日800mg, >60kg:1日1000mg)。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験，Ⅱ-a：非ランダム化比較試験，Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究，Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究，Ⅲ：権威者の意見，記述疫学)

- 1) 本間光夫, 栗山欣彌, 柏崎禎夫, 他：慢性関節リウマチに対する RAK-591 の臨床評価. 臨床医薬 1991 ; 7 : 123-144 (Ⅰ)
- 2) 青木虎吉, 河路 渡, 黒木良克, 他：変形性膝関節症に対する RAK-591 の臨床評価 -Indomethacin を対照薬とした多施設二重設盲検比較試験-. 臨床医薬 1991 ; 7 : 143-163 (Ⅰ)
- 3) 小野啓郎, 小松原良雄, 赤堀 脩, 他：腰痛症, 頸肩腕症候群および肩関節周囲炎に対する RAK-591 (Etodolac) の臨床評価 -Diclofenac sodium を対照薬とした二重盲検比較試験-. 臨床医薬 1991 ; 7 : 103-138 (Ⅰ)
- 4) 廣畑和志, 猪木令三, 圓尾宗司, 他：外傷ならびに手術後の疼痛・炎症に対する RAK-591 の薬効評価 - 二重盲検によるケトプロフェンとの比較 -. 臨床医薬 1991 ; 7 : 101-125 (Ⅰ)
- 5) 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 (Ⅱ-c)
- 6) 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, ラット及びイヌ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 (Ⅱ-c)
- 7) World Health Organization : Cancer pain relief (2<sup>nd</sup> ed). World Health Organization, Geneva, 1996 (世界保健機関 編：がんの痛みからの解放. 第2版, 金原出版, 1996) (Ⅲ)
- 8) 的場元弘：がん疼痛治療のレシピ 2007. 春秋社, 2007, 16-19 (Ⅱ-b)
- 9) 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 (Ⅱ-b)
- 10) 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 (Ⅰ)
- 11) 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 (Ⅱ-b)
- 12) Brater DC, Lassetter KC : Profile of etodolac : Pharmacokinetic evaluation in special populations. Clin Rheumatol 1989 ; 8 Suppl. 1 : 25-35 (Ⅱ-c)

**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)

●XI ペインの「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<sup>1,2)</sup> ◆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、 $\mu$ アゴニスト、 $\kappa$ アゴニストとして分類される。 $\delta$ 受容体には作用しない。
- (2) 薬効 ◆鎮痛作用<sup>1)</sup>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 $\kappa$ 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。持続時間は約2時間である。呼吸抑制作用<sup>2)</sup>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。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等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。
- エプタゾシンの特徴は、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、交叉耐性もつきにくいことが挙げられる。
- (3) 薬物動態 ◆健康成人に15mg皮下または筋注投与時で、約20~30分後に最高血漿濃度に達する。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、24時間で90%が排泄される。

## 2) 適応

- (1) 術後疼痛 ◆上腹部術後疼痛を訴える患者を対象として、エプタゾシン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、エプタゾシン15mgとペンタゾシン15mgではほぼ同等と考えられる<sup>3)</sup>。ペインスコアが減少した症例を有効とすると、エプタゾシン15mg、エプタゾシン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、エプタゾシン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、エプタゾシン10mg、15mgおよびペンタゾシン15mg群とも投与後30分で疼痛度は低下し、鎮痛効果の出現を認める<sup>4)</sup>。疼痛度において、エプタゾシン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、エプタゾシン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エプタゾシン15mgとペンタゾシン15mgは同程度である。エプタゾシン15mgは泌尿器科手術後創部痛、胸部外科手術後疼痛、整形外科手術後疼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) 癌性疼痛 ◆中等度から高度の癌性疼痛を訴える患者を対象としてエプタゾシンとペンタゾシンの二重盲検試験では、疼痛緩解度、疼痛度推移、次回投与までの時間についていずれも有意差を認めず、エプタゾシン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<sup>5)</sup>。

## 3) 用法

- (1) 皮下注・筋注 ◆術後創部痛ならびに癌性疼痛に対して、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 ◆エプタゾシン持続皮下注は、全身状態の悪い患者や排尿障害のある癌性疼痛患者には第1選択として適している。癌性疼痛患者で、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第2段階の鎮痛薬として有効である<sup>6)</sup>。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入ポンプを用いる。60~90mg/dayを初期量の目安とする。
- (3) 静注 ◆周術期特に麻酔覚醒直後の激しい疼痛時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 ◆おもに癌性疼痛に対して本法を用いる場合もある<sup>7)</sup>。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 ◆エプタゾシンには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、拮抗薬なので疼痛が増強しないように注意する。
- ③耐性と依存性◆エプ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、エプタゾシンは耐性の獲得が遅く、交叉耐性もつきにくく、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疼痛に関して、エプ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<sup>8)</sup>。他の研究で、癌性疼痛に対してエプタゾシンを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、癌進行に伴う疼痛の激化が原因であった。
- (2) 禁忌◆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<sup>3-5)</sup>◆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

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)
- 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-benzazone (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)
  - 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-benzazone (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)
  - 草間 悟, 富山次郎, 城所 功, 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 (I)
  - 森岡恭彦, 跡見 裕, 柏井昭良, 他：エプタゾシンの術後疼痛に対する評価—ペンタゾシンを対象薬とした二重盲検試験—。臨床評価 1985; 13: 791-812 (I)
  - 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プ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 (I)
  - 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 (II-c)
  - 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 (II-c)
  - 岡部達士郎, 山内民男, 吉田 修：癌性疼痛に対するエプ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 (II-c)

**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)

●XI ペインの「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 $\mu$ オピオイド受容体の作動薬と考えられている。受容体の結合力はモルヒネの1/40~1/10で、 $\kappa$ 受容体にも作用すると考えられている<sup>1)</sup>。
- (2) 薬効 ◆静注でのオキシコドンの鎮痛効果はモルヒネの2/3~3/4<sup>2)</sup>で、経口投与では、4/3~3/2<sup>3)</sup>と逆転する。本邦における添付文書では、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それぞれ代謝される。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とされている<sup>4)</sup>。しかし、オキシモルフォンの濃度はきわめて低いために鎮痛効果にはほとんど関与していないと考えられている<sup>5)</sup>。
- ②経口投与されたオキシコドンは、構造上初回通過効果を受けにくく、生物学的利用能は60%と高い<sup>6)</sup>。オキシコドンとその代謝物はおもに腎臓を経由して排泄される。オキシコドンの分布容積( $V_d$ )は2.6L/kgと大きいため、浮腫や胸腹水などによって血中濃度が影響される可能性はほとんどない<sup>7)</sup>。
- ③オキシコドン徐放性錠剤は、腸管内で徐々にオキシコドンを放出するために吸収が持続する。全体の62%がゆっくり吸収され、その吸収半減期は6.2時間となっている。それ以外の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、長時間にわたり効果が持続する一方、速やかに有効血中濃度に到達する。最高血中濃度までの時間( $t_{max}$ )は2.6時間、血中濃度の見かけ上の半減期(Apparent  $t_{1/2}$ )は7.99時間である<sup>8)</sup>。
- 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( $t_{max}$ )が1.3時間、血中濃度の見かけ上の半減期(Apparent  $t_{1/2}$ )は半減期が3.2時間である<sup>8)</sup>。
- 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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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能もほぼ一致している。

## 2) 適応

- (1) 中等度から高度の疼痛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、さらに大量投与が必要な場合がある。
- ②オキシコドンはWHO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段階のコデインリン酸塩の代替薬として使用できる。つまり、非ステロイド性消炎鎮痛薬やアセトアミノフェンの定時投与によっても疼痛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<sup>11)</sup>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。癌性疼痛における神経障害性疼痛にも有効であったとの症例報告もある<sup>12)</sup>。
- 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、米国などでは慢性疼痛に対する鎮痛にも使用されている。持続的な疼痛や発作性の自発痛、帯状疱疹後神経痛によるアロディニア<sup>13)</sup>、慢性的な腰痛、リウマチの関節痛、変形性関節症、術後痛<sup>9)</sup>などに広く用いられている。
- ⑤複方オキシコドン注射剤は、激しい疼痛に対する鎮痛・鎮静と麻酔前投薬の適応があるが、癌性疼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 ◆オキシコドン徐放性錠剤は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。オキシコドンは最小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ことができる。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を行うが、疼痛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◆静注において、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疼痛に対して投与したところ、モルヒネと同等の鎮痛が得られたという<sup>14)</sup>。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たという。
- (3) 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貼付剤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、オキシコドンに対する反応が不明であるため十分な観察を行う。オキシコドンは 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、全ての疼痛に有効なわけではない。増量を行う過程で、十分な効果が得られず、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るべきである。
- ② オキシコドン徐放性錠剤による鎮痛の過程で、疼痛が残存あるいは増強する場合には速放性散剤によるレスキュードーズの投与を行う。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 5 mg から 10 mg 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増量すべきである。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 オキシコドンの代謝酵素である 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、オキシコドンはシクロスボリンの生体内利用率を低下させる。
- ⑤ オキシコドン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◆オキシコドンの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、予防的に制吐薬や下薬を併用する必要がある。

- ① 嘔気◆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 便秘◆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。
- ③ 呼吸抑制◆疼痛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ソンの投与を行うが、呼吸数の回復を目標にする。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。
- ④ 肝・腎障害◆オキシコドンは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。

- (4) 高齢者◆高齢者では AUC が大きくなり薬効が高くなる<sup>15)</sup>。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。

- (5) 妊婦、産婦、授乳婦◆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)。妊娠中にオキシコドン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)。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。また、オキシコドンは母乳中への移行が確認されているので、オキシコドン投与中には授乳を避ける必要がある。

- (6) 小児◆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疼痛治療に対しても使用されており、今後はオキシコドン徐放性錠剤の使用も予想される。非癌性疼痛での小児の使用について、経口投与で 0.2 mg/kg の使用では安全と報告されている<sup>16)</sup>

## 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)
- 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)
  - 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)
  - 3) Heiskanen T, Kalso E : Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997 ; 73 : 37-45 (I)
  - 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)
  - 5) Heiskanen T, Ruismaki PM, Seppala TA, et al : Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncologica* 2000 ; 39 : 941-947 (II-a)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 13) Watson CP, Babul N : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain : a randomized trail of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998 ; 50 : 1837-1841 (I)
  - 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)
  - 15) Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, et al : Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 59 : 52-61 (II-b)
  - 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)

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

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆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を阻害し、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<sup>1)</sup>。
- (2) 薬効◆抗炎症・鎮痛および解熱作用を有する。
- (3) 薬物動態
- ①健康成人において、注射剤(50 mg 腎筋注)の最高血中濃度( $C_{max}$ )はそれぞれ 6.7 ng/mL で、最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )は 0.5 hr である。その後漸減し、6 時間後にて 0.2 ng/mL となる。AUC は 10.5 ng·hr/mL、 $T_{1/2}$  は 1.23 hr である。
- ②テープ剤 1 枚(ケトプロフェン 20mg 含む)を 1 日 23 hr 反復貼付した際の  $C_{max}$  は 135.85 ng/mL、 $T_{max}$  は 12.67 hr、AUC<sub>0-8</sub> は 2447.83ng·hr/mL である。テープ剤 8 枚貼付した場合、 $C_{max}$  は 919.04 ng/mL、 $T_{max}$  は 13.33 時間、AUC<sub>0-8</sub> は 18209.98 ng·hr/mL である。8 枚貼付し剥離後の  $T_{1/2}$  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 46.95 mg で投与量の 29.3%であった。
- 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、 $C_{max}$  は 3 日目を以降はほぼ一定となり、122.02 ~ 156.34 ng/mL である。尿中排泄量も、一日当たり 6.75 ~ 8.05 mg 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。
- ③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。 $C_{max}$  と AUC<sub>0-8</sub> 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。

## 2) 適応

- (1) 注射剤
- ①術後、外傷、各種癌、痛風発作、症候性神経痛に対する鎮痛・消炎。
- ②緊急に解熱を必要とする場合。
- (2) 軟膏、クリーム、ローション◆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。
- (3) テープ剤
- 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)に慢性症状(血行障害、筋痙縮、筋拘縮)に対する鎮痛・消炎。
- ②全身麻酔後の咽頭痛(気管挿管による)<sup>2)</sup>。
- (4) 坐剤
- 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。
- ②外傷ならびに手術後の鎮痛・消炎。
- ③片頭痛に対する鎮痛◆エルゴタミン以上に有効<sup>3)</sup>。

## 3) 用法

- (1) 注射剤
- ①鎮痛・消炎◆1 回 50 mg 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 25 mg とする<sup>4)</sup>。
- ②解熱◆1 回 50 mg 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。
- (2) テープ剤、軟膏、クリーム、ローション◆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(20 mg 含有)を前頸部に貼付する。
- (3) 坐剤◆1 回 50~75 mg を 1 日 1~2 回直腸内に挿入する。適宜、増減可能。片頭痛に対する鎮痛としては 100 mg を頓用する<sup>3)</sup>。

## 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。 1
- ②慎重投与 2
- a) 消化性潰瘍の既往歴のある患者 3
- 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 4
- c) 血液異常またはその既往歴のある患者 5
- d) 出血傾向のある患者 6
- e) 肝障害またはその既往歴のある患者 7
- f) 腎障害またはその既往歴のある患者 8
- g) 心機能異常のある患者 9
- h) 気管支喘息のある患者 10
- i) 高齢者 11
- ③併用注意 12
- 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 13
- b) メトトレキサート、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 15
- 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 17
- (2) 禁忌 19
- 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。 20
- 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、痙攣を起こすことがある。 23
- (3) 副作用 24
- 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。 25
- 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。 28
- ③副作用として重大なものは、次の通りである。 29
- a) ショック、アナフィラキシー様症状◆発疹、掻痒感症状 30
- b) 消化器◆消化性潰瘍、吐血・下血などの胃腸出血 31
- c) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 32
- d) 急性腎不全、ネフローゼ症候群 33
- 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。 34
- ④その他の副作用 35
- a) 肝機能障害◆肝機能検査値の上昇 36
- b) 血液異常◆貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少 37
- c) 精神神経系異常◆眠気、眩暈、頭痛など 38
- d) その他◆注射部位の痛み、眠気、眩暈 39
- (4) 高齢者◆腎機能低下により薬物動態が変化することがある。 40
- (5) 妊婦、授乳婦 41
- 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 42
- 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) 43
- ③周産期投与により分娩遷延 (動物実験) する可能性があるので、妊娠末期には投与しないこと 44
- ④非ステロイド性抗炎症薬を長期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。 45
- (6) 小児◆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<sup>4)</sup>。 46

## 5) 参考文献 49

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学) 50

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 ( I )	1
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. ( I )	2
3) Kangasniemi P, Kaaja R : Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. J Intern Med 1992 ; 231 : 551-554. ( I )	3
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 ( I )	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

# コデインリン酸塩水和物 codeine phosphate hydrate (別名: リン酸コデイン)

●XI ペインの「コデインリン酸塩水和物」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆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<sup>1-3)</sup>。
- (2) 薬効 ◆コデインとモルヒネの鎮痛効果の比は、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。経口投与時はコデイン60mgがモルヒネ10mgに相当する(モルヒネの約1/6の効果)が、非経口投与時はコデイン120mgがモルヒネ10mgに相当する(モルヒネの約1/12の効果)。非経口投与コデインが、経口投与コデインの約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)<sup>4-6)</sup>。
- (3) 薬物動態 ◆10%が、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、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。80%以上はグルクロン酸抱合を受け、コデイン-6-グルクロニド(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<sup>1-3, 7, 8)</sup>。

## 2) 適応

- (1) 疼痛時における鎮痛 ◆非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)の十分量で鎮痛が不十分となった場合、WHO方式癌性疼痛治療法の除痛ラダー第2段階において使用する代表的治療薬である。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「疼痛時に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、まず本薬を時刻を決めて(by the clock)十分量を用いることにより、よりよい鎮痛が得られる<sup>2, 4, 9)</sup>。

## 3) 使用法

癌性疼痛の発生機序から考えて、末梢性鎮痛薬であるNSAIDsと、中枢性鎮痛薬であるコデインの併用は相加的な効果以上の鎮痛効果があるとされているので、特別な理由がない限り、NSAIDsと併用する<sup>10)</sup>。通常、コデインの鎮痛作用は30mgから発現するとされるが、本邦での使用経験からみて、20mgでも鎮痛効果が認められているので、開始量は1回量20mgが推奨される<sup>2-5)</sup>。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<sup>11)</sup>。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<sup>4, 5)</sup>。また、維持量が決まるまでは、疼痛時処方として20mgを使用できるようにする<sup>3)</sup>。コデインの有効限界は1日量600mgとされているが、1日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、モルヒネへの移行を考慮する<sup>12)</sup>。モルヒネへの変更時は、コデインの内服量の1/6のモルヒネ量(内服量)とする。例えば、コデインを1日300mg投与していた場合にはモルヒネ1日50mgから開始する<sup>4)</sup>。

## 4) 注意点

### (1) 基本的注意点

- 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。
- 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。
- 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を考慮する。
- ④コデインの鎮痛効果は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鬱薬(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。癌性疼痛患者では頻繁に認められる不安、鬱傾向、不眠などの愁訴による疼痛増強や、オピオイドの奏功しにくい神経障害性疼痛機序に対して、上記の鎮痛補助薬は臨床的有用性が認められている。しかし、コデインの鎮痛効果を減弱させる可能性も念頭に置き、併用時には投与前後の鎮痛効果の変化に留意する必要がある<sup>3)</sup>。

### (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。 1
- ③重篤な肝疾患のある患者◆昏睡に陥ることがある。 2
- ④慢性肺疾患に続発する心不全患者◆呼吸抑制や循環不全を増強する。 3
- 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。 4
- ⑥急性アルコール中毒の患者◆呼吸抑制を増強する。 5
- ⑦アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 6
- ⑧出血性大腸炎の患者◆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。 7
- (3) 原則禁忌 9
- 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。 10
- (4) 副作用◆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、制吐薬、緩下薬をコデイン開始時より必ず併用する。特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、コデインを減量するか、中枢神経刺激作用を有する抗鬱薬であるメチルフェニデート1日1回朝10mg/を併用する<sup>13)</sup>。 11
- (5) 高齢者◆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。一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。 12
- (6) 妊婦 13
- 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こと(マウスで催奇形作用が報告されている)。 14
- 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。 15
- ③海外において、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。 16
- 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)。 17
- (7) 小児◆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)。 18
- 5) 参考文献 19
- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学) 20
- 1) Jaffe JH, Martin WR : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. eds., The Pharmacological basis of therapeutics (8<sup>th</sup> ed). Pergman Press, Tokyo, 1990, 485-521. (Ⅲ) 21
- 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 (Ⅲ) 22
- 3) 鈴木孝浩 : がん性疼痛管理 Ⅳがんに疼痛の薬物療法 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 (Ⅲ) 23
- 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 (Ⅲ) 24
- 5) 太田孝一 : 弱オピオイド製剤 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 (Ⅲ) 25
- 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 (Ⅲ) 26
- 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) 27
- 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 (Ⅲ) 28
- 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 (Ⅱ-a) 29
- 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 (Ⅰ) 30
- 11) Stanbaugh JE, McAdams J : Comparison of the analgesic efficacy and safety of oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain. J Clin Pharmacol 1987 ; 27 : 162-169 (Ⅰ) 31
- 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 (Ⅰ) 32
- 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 ; ペインクリニックのためのオピオイド 基礎と臨床. 真興交(株)医書出版部, 2004, pp35-41 (Ⅲ) 33

## ジクロフェナクナトリウム diclofenac sodium

●XI ペインの「ジクロフェナクナトリウム」の頁へ

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序<sup>1)</sup> ◆シクロオキシゲナーゼを阻害し(低アイソフォーム選択性), おもにプロスタグランジン E<sub>2</sub> 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.

## (2) 薬効

①抗炎症作用<sup>2-5)</sup> ◆急性炎症に対しては, インドメタシンと同等あるいはより強い抑制作用を持つ. 実験的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ロンと同等で, 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.

②鎮痛作用<sup>6,7)</sup> ◆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効果を示す.

③解熱作用 ◆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.

④プロスタグランジン合成阻害作用 ◆インドメタシン, ナプロキセンより強い効果を発揮する.

(3) 薬物動態<sup>8,9)</sup> ◆健康成人にジクロフェナク錠 25 mg 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 (415 ng/mL) に達し, 半減期は 1.2 時間である. 一方, 25 mg 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 570 ng/mL) に達し, 半減期は 1.3 時間である.

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. おもに代謝産物である 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.

## 2) 適応

## (1) 錠剤

①手術後ならびに抜歯後の鎮痛, 消炎

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<sup>10)</sup> の鎮痛・消炎

③他の薬物が効果のない急性上気道炎時の緊急解熱

(2) 徐放剤 ◆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

## (3) 坐剤

①手術後の鎮痛, 消炎

②関節リウマチ, 変形性関節症, 腰痛症, 後陣痛の鎮痛・消炎

③他の薬物が効果のない急性上気道炎時の緊急解熱

④癌性疼痛<sup>11)</sup>

(4) テープ剤 ◆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・筋膜性疼痛, 外傷後の腫脹・疼痛の鎮痛・消炎

(5) 軟膏 ◆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・筋膜性疼痛, 外傷後の腫脹・疼痛の鎮痛・消炎

## 3) 使用法

## (1) 錠剤

適応①②に対して ◆成人に 1 日 75~100 mg を分 3 回で経口投与する. 頓用は 1 回 25~50 mg とする.

適応③に対して ◆成人は 1 回 25~50 mg を頓用する. 原則 1 日 2 回まで, 1 日最大 100 mg を限度とする.

(2) 徐放剤 ◆成人には 1 回 37.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する.

## (3) 坐剤

適応①~③に対して

a) 成人 ◆1 回 25~50 mg 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こと.

b) 小児 ◆1 回 0.5~1.0 mg/kg を 1 日 1~2 回直腸内挿入する. 過度の低体温を起すことがあるので, 少量から投与を開始すること.

適応④について ◆非ステロイド性抗炎症薬は, WHO 方式癌性疼痛管理の第 1 段階薬として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鎮痛薬に移行する場合には, ジクロフェナクを継続するとオピオイド投与量を減少させることができるとの報告もある<sup>11)</sup>. 全身状態に注意しながら, 1 回 25~50 mg を 1 日 1~3 回直腸内挿入する.

(4) テープ剤 ◆1 日 1 回患部に貼付する.

(5) 軟膏 ◆適量を 1 日数回患部に塗擦する.

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①注意点

- 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。
- 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。
- 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)
- d) 感染症を不顕性化す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。
- e) 長期投与を行う場合は、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。
- d) 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。

②薬物相互作用

- a) ニューキノロン系抗菌薬◆併用により、痙攣を起こす可能性がある。
- b) トリアムテレン、シクロスポリン◆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。
- c) アスピリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド◆消化器系副作用が増強される可能性がある。
- d) ワルファリン、レピパリン、クロピドグレル◆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。
- e) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)◆併用により、消化管出血出現の可能性がある。
- f) リチウム、強心配糖体(ジゴキシン等)、メトトレキサート◆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。
- g) 降圧薬(β遮断薬、ACE阻害薬)、利尿薬(フロセミド、ヒドロクロチアジド等)、アスピリン◆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。
- h) コレステラミン◆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。

(2) 禁忌

- ①消化性潰瘍がある患者
- ②重篤な血液異常がある患者
- ③重篤な肝障害がある患者
- ④重篤な腎障害がある患者
- ⑤重篤な高血圧がある患者
- ⑥重篤な心機能障害がある患者
- ⑦本薬剤に過敏症の既往がある患者
- ⑧アスピリン喘息またはその既往がある患者
- ⑨インフルエンザ脳症・脳炎の患者
- ⑩妊婦または妊娠している可能性がある患者
- ⑪トリアムテレンを投与中の患者

(3) 副作用

- ①呼吸器系◆重症喘息発作(アスピリン喘息)、間質性肺炎
- ②循環器系◆ショック、鬱血性心不全、心筋梗塞
- ③中枢神経系◆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)
- ④消化器系◆消化管潰瘍、重篤な肝障害(劇症肝炎、肝壊死等)
- ⑤その他◆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
- ⑥過量投与◆成人(年齢不詳の老人) 2g(25mg錠80錠)内服<sup>12)</sup>、2歳 450mg(50mg9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。

(4) 高齢者◆高齢者では、体温低下、血圧低下などの副作用が過度のあらわれることがあり、慎重に投与を行うこと。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こと。

(5) 妊婦、授乳婦◆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。

- 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、胎児においては動脈管収縮または閉鎖により胎児死亡につながる。
- 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傷害され、動脈管開存、新生児肺高血圧症を引き起こす。

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こと。

(6) 小児<sup>13)</sup>

- ①小児の解熱目的には、一般にはアセトアミノフェンが推奨されている。過度の体温上昇等や、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こと。
- 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こと。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)

- 1) Small RE : Diclofenac sodium. Clin Pharm 1989 ; 8 : 545-558 (Ⅲ)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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 (I)
- 7) DICLOFENAC : DRUGDEX® : MICROMEDEX Healthcare Series (Ⅲ)
- 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)
- 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 : 1307-1315 (II-b)
- 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 (Ⅲ)
- 11) Bjorkman R, Ullman A, Hedner J : Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol 1993 ; 44 : 1-5 (I)
- 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)
- 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 (Ⅲ)

# ナロキソン塩酸塩 naloxone hydrochloride (別名: 塩酸ナロキソン)

●XI ペインの「ナロキソン塩酸塩」の頁へ

## 1) 薬理作用

(1) 作用機序<sup>1-5)</sup> ◆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 ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) においてオピオイド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。 $\mu$  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の静注<sup>6-8)</sup>、硬膜外投与<sup>9,10)</sup> による呼吸抑制作用に拮抗する。呼吸抑制作用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。呼吸回数の増加、分時換気量の増加、動脈血  $P_{CO_2}$  の減少がみられる。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<sup>5)</sup> ◆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<sup>5)</sup>。

a) 健常人に 24 mg を皮下に投与すると軽度の眠気を生じるのみである。0.3 mg/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。しかし予後を変えないと報告されている。

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、卵巣刺激ホルモン、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 には影響を及ぼさない<sup>1,2,4)</sup>。

b) 脊髄後角のニューロンにおいて、 $\mu$  オピオイド受容体を介する作用には、抑制系による鎮痛作用と興奮系の嘔気・嘔吐作用があることが示されている<sup>11)</sup>。

c) 少量のナロキソンは、モルヒネの鎮痛作用を減弱させることなく、嘔気・嘔吐を抑え、耐性と依存性を軽減できる可能性が報告されている<sup>12)</sup>。

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 にて投与する際、ナロキソンを併用した研究では、ナロキソン 0.25  $\mu$ g/kg/hr の併用でモルヒネの使用量を有意に減らすことができると同時に、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の報告がある<sup>13,14)</sup>。

### (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<sup>1,2,15)</sup>。

②作用持続 ◆20~60 分<sup>15)</sup> の範囲。30 分で効果は著明に減少する<sup>16)</sup>。

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%<sup>3)</sup>。

⑤代謝 ◆肝でグルクロン酸抱合を受ける。*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 ( $V_d$ ) : 2.1~3.0 L/kg。

⑦血漿半減期 ◆30~90 分<sup>6,7)</sup>、3 時間(新生児)<sup>14)</sup>。

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<sup>14)</sup>。

⑨胎盤通過 ◆容易に通過する<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup> ◆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、ブトルファンール、ペンタゾシンなど)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、母体へのオピオイド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) 使用法

(1) オピオイド拮抗薬を使用する際の原則<sup>1,3)</sup>

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法を心がける。

②不必要な術中の低二酸化炭素症を避け、手術・麻酔終了後、適切な呼吸ドライブが保たれるようにする。

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)を有する患者における使用を避ける。

上記の③に関して、様々な使用方法が報告されているが、要点はナロキシンの初回投与量を投与した後、その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ことである。

(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回ナロキソン塩酸塩 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)<sup>16)</sup>。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 0.8mg/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<sup>1,14,15)</sup>。

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<sup>8)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

(3) 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<sup>15)</sup>◆通常成人 1 回 0.4~2mg を緩徐に静注する。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、ナロキソンには反応しない別の薬物疾患を原因として疑うべきである。

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)ができないとき、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)<sup>4)</sup>。

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、バルビツール酸系薬物、ケタミン、亜酸化窒素の作用に拮抗するとの報告がある<sup>1,4)</sup>。

④オピオイド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<sup>5)</sup>。

⑤オピオイド等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に比しかなり強く、通常、鎮痛作用を減弱することなく呼吸抑制を緩解しうるが、術後の患者においては本薬を投与した場合疼痛があらわれ、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行い、慎重に投与する。オピオイド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急性オピオイド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こと。

(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バルビツール酸系薬物などの非オピオイド性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ため。

(3) 副作用<sup>2,3,9)</sup>

①肺水腫◆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異常高血圧(収縮期血圧 250mmHg 以上)

③心室性頻脈、心室細動

④オピオイド等による抑制が急激に拮抗された場合に、上記①~③の他、胸部苦悶、血圧低下、頻脈、振戦、術後疼痛、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。結果として心停止、昏睡、脳症、死亡に至った例も報告されている<sup>1)</sup>。

(4) 高齢者◆高血圧、心疾患のある患者(特に高齢者)では、本薬によってオピオイド等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<sup>1,4)</sup>。

(5) 妊婦◆胎盤は容易に通過する<sup>4)</sup>。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オピオイド使用に

よる呼吸抑制に対して問題なく用いられている<sup>17)</sup>。FDAによるカテゴリーでは、「C」に分類されている<sup>15)</sup>。

(6) 小児<sup>15,18)</sup>

- 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。
- ②麻酔後の呼吸抑制に対して◆0.01 mg/kgで静注し、効果が不十分な場合0.01 mg/kgで静注を2~3分ごとに繰り返し追加する。
- ③オピオイド中毒の場合◆新生児~5歳児(体重20kgまで)では、0.1 mg/kgで筋注または静注または皮下注による投与を行う。または0.06 mg/kg筋注を出生時に行う。
- ④5歳以上または20kg以上では、1回2mgを投与する。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)

- 1) Miller RD : Anesthesia. 5th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp348-350 (Ⅲ)
- 2) Miller RD : Anesthesia. 6th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp420-421 (Ⅲ)
- 3) White PF : Textbook of Intravenous Anesthesia. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1997, pp195, 228-229 (Ⅲ)
- 4) Stoelting RK : Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott Raven, 1999, pp106-107 (Ⅲ)
- 5) Howard BG, Huda A : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, New York , McGraw-Hill, 2006, pp576-578 (Ⅲ)
- 6) Bailey PL, Clark NJ, Pace NL, et al : Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression : nalbuphine vs naloxone. Anesth Analg 1987 ; 66 : 1109-1114 (Ⅰ)
- 7) Tigerstedt I : Naloxone as narcotic antagonist after balanced anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1977 ; 21 : 481-488 (Ⅰ)
- 8) 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 (Ⅱ-c)
- 9) 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 (Ⅱ-b)
- 10) Rawal N, Schott U, Dahlstrom B, et al : Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. Anesthesiology 1986 ; 64 : 194-201 (Ⅱ-b)
- 11) 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 (Ⅲ) (動物実験)
- 12) 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 (Ⅰ) (動物実験)
- 13) 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 (Ⅰ)
- 14) 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 (Ⅲ)
- 15) Donnelly AJ, Baughman VL, Gonzales JP, et al : Anesthesiology and Critical Care Drug Handbook. 6th Ed, Hudson, OH, LEXI-COMP Inc., 2005, pp793-794 (Ⅲ)
- 16) 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 (Ⅲ)
- 17) Datta S : The obstetric anesthesia handbook. 2nd Ed, St.Louis, MO, Mosby-Year Book inc., 1995, pp83-84, 97-100 (Ⅲ)
- 18) Hegenbarth MA and the committee on drugs : Preparing for pediatric emergencies : Drugs to consider. Pediatrics. 2008 ; 121 : 433-443 (Ⅲ)

**フェンタニルクエン酸塩** fentanyl citrate (別名: クエン酸フェンタニル)

●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

●XI ペインの「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)」の頁へ

- フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)や、バツカル錠、舌下錠については、XI ペインの「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)」の頁を参照のこと。

## 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 $\mu$ オピオイド受容体作動薬であり、脳幹と脊髄に作用する。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、迷走神経刺激効果、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◆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<sup>1)</sup>。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、徐脈がみられる場合がある。モルヒネにみられるヒスタミン遊離作用がないため、血圧低下作用はゆるやかで、心筋抑制作用はない。このため血行動態が不安定な患者にも使用できる。

フェンタニルは麻酔の補助薬としても単独の麻酔薬としても血行動態には相対的に最小限の影響しか及ぼさない。中等度の平均動脈圧と末梢体血管抵抗の減少が小児で報告されているが<sup>2)</sup>、他の心機能の指標は変化しない。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。呼吸抑制も強く、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、急速な静注を避けるとともに、フェンタニルの副作用を補うような作用を持った筋弛緩薬(例えばバンクロニウム)を使用するとよい。

フェンタニル注射液の使用は、一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔科医が使用することが望ましい。

(3) 薬物動態◆静注した場合、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<sup>3,4)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

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%が代謝されずに腎から排泄される<sup>6)</sup>。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)

- (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) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

- フェンタニル貼付剤に関して

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

- (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<sup>®</sup>MTパッチとワンデュロ<sup>®</sup>パッチのみに適応がある。

- フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して

強オピオイド鎮痛薬を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

## 3) 用法(フェンタニル注射液について)

(1) 全身麻酔における鎮痛◆従来は、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、近年では、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<sup>7)</sup>、イソ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

る全静脈麻酔における鎮痛薬として使用される。フェンタニルの血中濃度が 1 ng/mL の場合、イソフルランの最小肺泡濃度 (MAC; EC<sub>50</sub> に相当) が 1.2% から 0.73% へと 39% 減少する<sup>8)</sup>。

通常、麻酔導入時に 2~6 μg/kg を静注し、25~50 μg ずつ追加または 0.5~5 μg/kg/hr で持続投与する<sup>9)</sup>。心臓手術の麻酔では、大量のフェンタニル (50~100 μg/kg) が投与されることもある。

(2) 局所麻酔における鎮痛の補助 ◆ 1~3 μg/kg を静注する<sup>9)</sup>。

(3) 激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛

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。

#### ① 静注

a) 術後痛 ◆ 術後痛に対しては、初回投与量として 1~2 μg/kg を静注し、引き続き 1~2 μg/kg/hr で持続静注する<sup>4)</sup>。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛 (PCA) を行う場合は、4~60 μg/hr で持続投与を行い、痛みに応じて 5~10 分以上の間隔で 7~50 μg (10~20 μg を用いることが多い) の単回投与を行う<sup>4)</sup>。海外では、術後痛に対しては持続投与を行わず、痛みに応じて単回投与を繰り返すことを推奨する意見もある<sup>10)</sup>。

b) 癌性疼痛 ◆ 癌性疼痛に対して、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<sup>11)</sup>。持続静注の維持量は、0.1~3.9 mg/day と個人差が大きいため、0.1~0.3 mg/day から開始し、投与量を滴定する必要がある<sup>12)</sup>。

#### ② 硬膜外投与

a) 術後痛 ◆ 添付文書では、25~100 μg を単回投与し、25~100 μg/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。

b) PCA による鎮痛 ◆ 0.5~1 μg/kg/hr で持続投与を行い、適宜 20~25 μg の単回投与を行う<sup>4)</sup>。

#### ③ 脊髄くも膜下投与 ◆ 5~25 μg を単回投与する<sup>9)</sup>。

※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛においてよく用いられる投与方法である。詳細は、「XI ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬」の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) の頁を参照のこと。

(4) 貼付剤による鎮痛

(5) バツカル錠、舌下錠による鎮痛

## 4) 注意点

(1) 基本的注意点

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。

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。

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ため、急性疼痛の鎮痛には適当ではない。

(2) 禁忌 ◆ 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。

(3) 副作用

① 依存性 ◆ 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、身体的依存は生じるが、精神的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ため、1/4~1/2 量ずつ、1 週間以上かけて漸減する。

② 呼吸抑制 ◆ 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の亢進が抑制される。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<sup>13)</sup>。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<sup>3)</sup>。

③ 筋硬直 ◆ 麻酔導入時に単回静注で多量投与すると、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って消失する<sup>9)</sup>。

④ 徐脈、血圧低下、心停止 ◆ 心筋の収縮力への影響はほとんどないため、麻酔の導入に用いても平均動脈圧の変化は最小限である。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、1 mg 以上のアトロピンやイソプレナリン (イソプロテレノール) の投与が必要なことがある<sup>9)</sup>。

⑤ 嘔気・嘔吐、便秘 ◆ 制吐薬、緩下薬を投与する。

⑥ 尿閉 ◆ 尿閉により、導尿が必要な場合がある。

⑦ 掻痒

(4) 高齢者 ◆ 肝臓で代謝されて排出されるが、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。フェンタニルを 10 μg/kg 単回静注した場合、除去相の半減期 (T<sub>1/2β</sub>) は 50 歳以下のグループでは平均 265 分 (n=5) に対し、

60 歳以上のグループでは平均 945 分 (n = 4) に延長し, クリアランスは 50 歳以下のグループでは平均 991 mL/min (n = 5) に対し, 60 歳以上のグループでは平均 275 mL/min (n = 4) に低下したという海外の報告がある<sup>14)</sup>.

## 5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)

- 1) Bissonnette B, Dalens B : Pediatric anesthesia Principles & Method, New York/Toronto, McGraw-Hill, 2002, pp 259-265 (Ⅲ)
- 2) Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL : Pulmonary and systemic hemodynamic response to fentanyl in infants. *Anesth Analg* 1985 ; 65 : 483-486 (Ⅱ-c)
- 3) 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) (Ⅲ)
- 4) 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 (Ⅲ)
- 5) 横山和子 : 脊椎麻酔. 診断と治療社 2000, pp 317-336 (Ⅲ)
- 6) Clotz MA, Nahata MC : Clinical uses of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl. *Clin Phar* 1991 ; 10 : 581-593 (Ⅲ)
- 7) Dahlgren N, Messeter K : Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia* 1981 ; 36 : 1022-1026 (Ⅰ)
- 8) MacEwan AI, Smith C, Dyar O, et al : Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 864-869 (Ⅰ)
- 9) Bailey PL, Egan TD, Stanley TH : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (eds) ; Anesthesia, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 273-376 (Ⅲ)
- 10) Wu CL : Acute postoperative pain. In Miller RD (eds) ; Miller's Anesthesia, 6th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 2729-2762 (Ⅲ)
- 11) 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 (Ⅱ-c)
- 12) 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 (Ⅱ-c)
- 13) 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 (Ⅱ-c)
- 14) Bentley JB, Borel JD, Nenad RE-Jr, et al : Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1982 ; 61 : 968-971 (Ⅱ-a)

**ブトルファンール酒石酸塩** butorphanol tartrate (別名: 酒石酸ブトルファンール)

●XI ペインの「ブトルファンール酒石酸塩」の頁へ

※本邦において、ブトルファンール酒石酸塩製剤は 2009 年 10 月、在庫がなくなり次第、販売終了することが発表されている。

**1) 薬理作用**

- (1) 作用機序 ◆単独投与では鎮痛作用を発現するがモルヒネなどオピオイドの作用に拮抗するため、作動薬-拮抗薬オピオイドに分類される。オピオイド受容体に対する固有活性は弱く、 $\mu$ 受容体部分アゴニスト/アンタゴニスト、および $\kappa$ 受容体のアゴニストとして働く。単独に投与すると $\mu$ 、 $\kappa$ 両受容体に対し同程度の親和性を示し、両受容体の部分アゴニストとして働き、鎮痛、鎮静、縮瞳、呼吸抑制などを発現する。部分アゴニストであるため高用量では鎮痛作用に対する天井効果がある<sup>1)</sup>。

脊髄後角部 (I, II, V 層)、後根神経節、一次求心性線維、中脳中心灰白質、大細胞性網様核、大縫線核、視床、大脳皮質などの神経系に存在するオピオイド受容体に結合し、末梢から中枢への疼痛伝達の遮断や感受性の低下、下行性疼痛抑制系の賦活により鎮痛作用を発揮する<sup>2)</sup>。

- (2) 薬効 ◆鎮痛効果は、静注では数分、筋注と鼻スプレー製剤 (本邦では販売されていない) による鼻腔内投与では 15 分以内、硬膜外投与では約 22 分で発現し、静注、筋注、鼻腔内投与では 30~60 分で最大効果に達する。持続時間は投与経路や投与量、疼痛の程度によるが、ブトルファンール 2mg の筋注では約 3~4 時間、1~2mg の鼻腔内投与では 3~5 時間、4mg の硬膜外投与では 8 時間である。

ブトルファンール 1mg の静注は、モルヒネ 5mg、ペンタゾシン 15mg、ブプレノルフィン 0.1mg と、ブトルファンール 2mg の筋注は、モルヒネ 10mg、ペンタゾシン 30mg、ブプレノルフィン 0.2mg と、同等の鎮痛効果をもたらす。

- (3) 薬物動態 ◆ブトルファンール 0.06mg/kg を静注後、血中濃度は 2 分間で急速に減少し、その後は緩徐に減少する。消失半減期は平均 3 時間である<sup>1)</sup>。筋注後も急速に吸収され 20~40 分で最大血中濃度に達する。

肝臓で水酸化ブトルファンール、ノルブトルファンール、グルクロン酸抱合体に代謝される。代謝物の薬理活性はヒトではきわめて低く、70~80%が腎から尿中へ、約 15%が糞便中へ排泄される。腎機能に障害のある患者では血中半減期が 1.5~2 倍 (8.6~10.5 時間) に延長する<sup>3)</sup>。

胎盤通過性があり、1あるいは 2mg を母体に筋注した場合、分娩直後の胎児/母体血濃度比は 0.40~1.40 で、臍帯血濃度は 0.16~1.02ng/mL である。また分娩後に 2mg を母体に筋注した場合、母体血と母乳の濃度変化は 1 時間後 2.4, 1.5ng/mL、3 時間後 1.1, 0.7ng/mL、6 時間後 0.5, 0.3ng/mL であり、新生児の神経学的行動は抑制されない<sup>4)</sup>。

**2) 適応**

- (1) 術後鎮痛, 癌性疼痛に対する鎮痛
- (2) 麻酔中の鎮痛補助  
以下, 保険適応外であるが,
- (3) 麻酔前投薬
- (4) モルヒネ投与による痒みと嘔気の抑制
- (5) 成人の片頭痛および小児の急性期鎮痛の治療 ◆鼻スプレー製剤での適応 (鼻スプレー製剤は本邦では販売されていない)
- (6) 分娩時の鎮痛
- (7) 術後シバリングの抑制
- (8) 集中治療における鎮静と鎮痛の補助
- (9) オピオイド依存の治療

**3) 用法**

- (1) 術後疼痛や癌性疼痛などの鎮痛を目的とする場合

①筋注, 静注 ◆疼痛の程度の応じて 1 回 1~4mg を筋注, あるいは 0.5~2mg を静注する。必要に応じて投与量を増減し 3~4 時間ごとに反復投与する。

②硬膜外投与 ◆全身麻酔導入後落ち着いたときに単独あるいは局所麻酔薬 (1%メピバカイン, 0.25%プリバカイン) 5~7mL とともにブトルファンール 0.5mg を注入する。続いて, 微量持続注入器より局所麻酔薬とともに 1 日あたりブトルファンール 3~6mg を注入する<sup>5)</sup>。痒みの発生はモルヒネに比べて少ない<sup>6)</sup>。

- (2) 麻酔の補助を目的とする場合

①麻酔前投薬 ◆0.5~2mg を手術の 60~90 分前に皮下注する<sup>11,12)</sup>。

- ② バランス麻酔の鎮痛補助
- a) 麻酔導入時 0.04 mg/kg を静注する。必要に応じて 0.02 mg/kg を反復静注する。小児では麻酔導入時 0.03 mg/kg を静注し、必要に応じて反復静注する<sup>13)</sup>。
  - b) 麻酔導入時に 0.5 mg を静注し、続いて局所麻酔薬とともに 0.5 mg を硬膜外腔へ投与する。手術時間が 3~4 時間になれば同量を硬膜外腔へ追加投与する<sup>14)</sup>。
  - c) プロポフォールを用いたバランス麻酔の鎮痛補助として初回 0.03~0.04 mg/kg を静注し、必要に応じて 0.015~0.02 mg/kg を反復静注する<sup>15)</sup>。
- ③ 脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔中の鎮痛補助として◆ 20~40 歳 1.5 mg, 41~60 歳 1.0 mg, 61~75 歳 0.5 mg, 71 歳以上 0.25 mg を静注する。不安や疼痛の初期に対して、よい適応であり、適度な鎮静と鎮痛が得られ呼吸抑制も少ない<sup>16)</sup>。
- (3) モルヒネ投与による痒みと嘔気に対して◆ 小児では、0.03~0.05 mg/kg を静注または鼻腔内に投与する。必要に応じて 4~6 時間ごとに反復する<sup>7)</sup>。モルヒネとともに硬膜外腔へ投与する<sup>8)</sup>。成人では鼻腔内や硬膜外腔に投与した報告がある<sup>9,10)</sup>。
- (4) 鼻腔内投与◆ 1 回 1 mg を必要に応じて 60~90 分ごとに反復投与する。強い疼痛患者では初回から 2 mg を投与する<sup>17)</sup>。2 mg の投与では 2~3 時間にわたり認知や精神運動機能が抑制される場合があるので注意する<sup>18)</sup>。鼓膜切開術などの小児手術では麻酔導入後 0.025 mg/kg を投与してもよい<sup>19)</sup>。
- (5) 分娩時の鎮痛◆ 1~2 mg を筋注または静注する。必要に応じて投与量を増減し 4 時間ごとに反復投与する<sup>20,21)</sup>。
- (6) 術後シバリングの抑制◆ 1 mg を筋注あるいは硬膜外腔へ投与する<sup>22,23)</sup>。
- (7) 集中治療における鎮静と鎮痛の補助◆ プロポフォールやミダゾラムで鎮静されている患者で、鎮痛が必要ときに用いる。0.5~4 mg を静注し、必要に応じて投与量を増減し追加する。またはミダゾラム 50 mg とプトルファンール 10 mg に生理食塩水を加えて 50 mL にし、1~2 mL/hr で持続静注し、必要に応じて増減する。呼吸抑制をきたすため十分な呼吸管理のもとに使用する<sup>11)</sup>。
- (8) オピオイド依存からの離脱◆ 40~50% 以下に希釈した経鼻プトルファンールスプレーを投与する。経過をみて濃度を希釈する<sup>24)</sup>。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

- ① 配合注意◆ ジアゼパム、チオペンタール、フロセミドと配合すると混濁する。
- ② 併用注意◆ アルコール、バルビツール酸系薬物、トランキライザー、抗ヒスタミン薬との併用で中枢神経系の抑制効果が増強される。

##### (2) 禁忌◆ プトルファンールに過敏性のある患者

##### (3) 副作用

- ① 便秘や尿閉はほとんどみられない。
  - ② 傾眠、鎮静、身体違和感、幻覚、眩暈、脱力感、発汗、嘔気・嘔吐がみられることがある<sup>1)</sup>。
  - ③ 外来患者に投与した場合には十分安静にした後、安全を確認して帰宅させる。本薬を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注意する。
  - ④ 連用による依存性◆ モルヒネやフェンタニルに比べて精神神経症状の発現や依存性は低いが、大量連用により依存性を生じる。長期間プトルファンールを投与されていた患者では、投与を中止する場合は不安感、眩暈、脱力感、下痢などの退薬症状が強くなるので、投与量を漸減しながら行う。プトルファンール依存症のある患者に高用量のナロキソンを投与すると、頻呼吸、頻脈、心室性不整脈、高血圧といった "overshoot" 現象があらわれる<sup>1)</sup>。薬物依存の既往歴のある患者では薬物乱用に陥ることがあるため、十分に時間をあけて慎重に投与する。オピオイド依存患者ではオピオイド拮抗作用があるため、退薬症状を誘発することがあるので慎重に投与する。
  - ⑤ 呼吸抑制◆ 深い呼吸と呼吸数の減少が認められる。プトルファンール 2~3 mg はモルヒネ 10 mg と同程度の鎮痛と呼吸抑制をもたらす<sup>1)</sup>。モルヒネでは用量依存性に呼吸抑制が増悪するのに対し、プトルファンールによる呼吸抑制は 2 mg で天井効果が発現し、ナロキソンで拮抗される<sup>23)</sup>。呼吸抑制の持続時間は投与量に応じて延長する。プトルファンールはフェンタニルによる呼吸抑制を緩和する<sup>25)</sup>。
  - ⑥ 循環動態への影響◆ 血圧は軽度低下することが多いが、高血圧症の患者では収縮期圧が軽度上昇することがあるので慎重に投与する。心係数、左室拡張終期圧、肺動脈圧の上昇など、心臓の仕事量は増加する<sup>26)</sup>。心室機能障害、冠動脈不全のある急性心筋梗塞や心臓病患者への本薬の使用は、患者がモルヒネやペチジンに過敏症を示す場合に限定し、慎重に投与する。
  - ⑦ 肝・腎機能への影響◆ 胆道を攣縮させ胆道内圧が上昇する。上昇の程度は等量のモルヒネやフェンタニルに比べて小さいが、胆道疾患のある患者には慎重に投与する<sup>27)</sup>。肝機能の低下している患者には効果が遷延したり、副作用が強くなることがある。肝・腎機能に障害のある患者では、初回投与量は成人の 1/2 量(静注量 0.5 mg, 筋注量 1.0 mg)を投与する。反復投与する場合も十分間隔をおく。
  - ⑧ 長期間にわたる鼻スプレー剤の連用により鼻粘膜の過敏や充血、鼻出血、鼻炎が認められる<sup>3)</sup>。
- (4) 高齢者◆ 高齢者では血中半減期が延長する(5.5~6.6 時間)<sup>3,28)</sup>。初回投与量は成人の 1/2 量(静注量 0.5 mg, 筋注量 1.0 mg)を投与する。追加投与は十分に時間をおいて行う。眩暈、嘔気・嘔吐、便秘などの副作用の発生頻度がより高くなる。特に鎮静、傾

眠傾向,呼吸抑制,血圧低下に注意する.

- (5) 妊産婦◆胎盤通過性があるため,胎児に心拍異常 (sinusoidal FHR patterns)を引き起こすことがある.分娩前の連用により,妊産婦に眩暈,傾眠,鎮静,新生児に神経学的行動の抑制を引き起こす可能性がある<sup>29)</sup>.
- (6) 小児(15歳以下)◆小児への投与には,過度な鎮静と呼吸抑制に注意し,慎重に投与する.

## 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて,文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験,II-a:非ランダム化比較試験,II-b:コホート研究または症例対照研究,II-c:時系列研究または非対照実験研究,III:権威者の意見,記述疫学)
- Gutstein HB, Akil H : Opioid analgesics. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (eds) ; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, The McGraw-Hill companies, 2006, pp 547-590 (III)
  - Kazuhiko Fukuda : Intravenous opioid anesthetics. Miller RD (ed) ; Anesthesia, 6th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 379-437 (III)
  - Gillis JC, Benfield P, Goa KL : Transnasal Butorphanol : A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute pain management. Drugs 1995 ; 50 : 157-175 (III)
  - Pittman KA, Smyth RD, Losada M, et al : Human perinatal distribution of butorphanol. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 138 : 797-800 (II-b)
  - 山田達也, 横井雅一, 金田 徹, 他 : 術後鎮痛における硬膜外ブトルファノール持続投与の有用性. 臨床麻酔 1995 ; 19 : 178-182 (II-b)
  - Palacios QT, Jones MM, Hawkins JL, et al : Post-caesarean section analgesia : a comparison of epidural butorphanol and morphine. Can J Anaesth 1991 ; 38 : 24-30 (I)
  - Galloway KS, Yaster M : Pain and symptom control in terminally ill children. Pediatr Clin North Am 2000 ; 47 : 711-746 (III)
  - Gunter JB, McAuliffe J, Gregg T, et al : Continuous epidural butorphanol relieves pruritus associated with epidural morphine infusion in children. Paediatr Anaesth 2000 ; 10 : 167-172 (I)
  - Lawhorn CD, McNitt JD, Fibuch EE, et al : Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. Anesth Analg 1991 ; 72 : 53-57 (I)
  - Dunteman E, Karanikolas M, Filos KS : Clinical Note Transnasal butorphanol for the treatment of opioid-induced pruritus unresponsive to antihistamines. J Pain Symptom Manage 1996 ; 12 : 255-260 (II-b)
  - Dershwitz M, Rosow C, DiBiase PM, et al : Comparison of the sedative effects butorphanol and midazolam. Anesthesiology 1991 ; 74 : 717-724 (I)
  - Rosow C, Dershwitz M : Pharmacology of opioid analgesic agents. Longnecker DE, Tinker JH, Morgan GE (eds) ; Principal and Practice of Anesthesiology, 2nd ed., St. Louis, Mosby-Year Book, 1998, pp 1233-1259 (III)
  - Splinter WM, O'Brien HV, Komocar L : Butorphanol : an opioid for day-care paediatric surgery. Can J Anaesth 1995 ; 42 : 483-486 (I)
  - 有田英子, 花岡一雄 : 第2章 鎮静薬, 鎮痛薬. 釘宮豊城 他編 ; 図説最新麻酔科学シリーズ1 麻酔の薬理と手技の実際. メジカルビュー社, 1996, pp 49-61 (III)
  - 奥田平治, 松本英夫, 新宮 興 : プロポフォールを用いたバランス麻酔. 花岡一雄 編 ; バランス麻酔の実際. 診断と治療社 1998, pp 121-130 (III)
  - 野村岳志, 小坂義弘, 前田真由美, 他 : 局所麻酔補助薬としてのブトルファノール (スタドール) の至適投与量の検討. 麻酔 1989 ; 38 : 498-504 (II-a)
  - Dale O, Hjortkjer R, Kharasch D : Review Article : Nasal administration of opioids for pain management in adults. Acta Anaesthesiol Scand 2002, 46 : 759-770 (III)
  - Zacny JP, Lichtor JL, Klufta JM, et al : The effects of transnasal butorphanol on mood and psychomotor functioning in healthy volunteers. Anesth Analg 1996 ; 82 : 931-935 (I)
  - Bennie RE, Boehringer LA, Dierdorf SF, et al : Transnasal butorphanol is effective for postoperative pain relief in children undergoing myringotomy. Anesthesiology 1998 ; 89 : 358-390 (I)
  - Atkinson BD, Truitt LJ, Rayburn WF, et al : Double-blind comparison of intravenous butorphanol (Stadol) and fentanyl (Sublimaze) for analgesia during labor. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 993-998 (I)
  - Nelason KE, Eisenach JC : Intravenous butorphanol, meperidine, and their combination relieve pain and distress in women in labor. Anesthesiology 2005 ; 102 : 1008-1013 (I)
  - Vogelsang J, Hayes SR : Butorphanol tartrate (Stadol) relieves postanesthesia shivering more effectively than meperidine (Demerol) or morphine. J Post Anesth Nur 1992 ; 7 : 94-100 (II-a)
  - Juneja M, Ackerman WE, Heine MF, et al : Butorphanol for the relief of shivering associated with extradural anesthesia in parturients. J Clin Anesth 1992 ; 4 : 390-393 (I)
  - Glatt W : A new method for detoxifying opioid-dependent patients. J Subst Abuse Treat 1999 ; 17 : 193-197 (症例報告)
  - Bowdle TA, Greichen SL, Bjursrom R, et al : Butorphanol improves CO<sub>2</sub> response and ventilation after fentanyl anesthesia. Anesth Analg 1987 ; 66 : 517-522 (II-b)
  - Popio KA, Jakson DH, Ross AM, et al : Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. Clin Pharmacol Ther 1978 ; 23 : 281-287 (II-a)
  - Randnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al : Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol, and naloxone. Anesth Analg 1984 ; 63 : 441-444 (I)
  - Ramsey R, Higbee M, Maesner J, et al : Influence of age on the pharmacokinetics of butorphanol. Acute Care 1988, 12 : 8-16 (II-a)
  - Birnback DJ, Browne IM : Anesthesia for obstetrics. Miller RD (ed) ; Anesthesia, 6th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 2307-2344 (III)

**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)

●IX 産科麻酔薬の「ブプレノルフィン塩酸塩」の頁へ

●XI ペインの「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倍である。μ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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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、ナロキソンとはほぼ同等である<sup>4)</sup>。

(3) 薬物動態 ◆術後患者に0.3mgを静注および筋注すると、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<sup>5)</sup>。

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、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<sup>5)</sup> ◆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) 使用法**

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、開発が中止されている。

(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、術直後の激しい疼痛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<sup>6)</sup> ◆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<sup>7)</sup>。モルヒネ同様、プピバカインやロピバ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<sup>8)</sup> ◆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。

**4) 注意点****(1) 禁 忌<sup>9)</sup>**

①既往に本剤に対する過敏症のある患者<sup>10)</sup>。

②重篤な呼吸抑制状態および肺機能障害のある患者。

③重篤な肝機能障害のある患者。

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。

⑤頭蓋内圧上昇の患者。

(2) 副作用<sup>9)</sup>

- ①薬物依存を生じることがある。
- 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。
- ③呼吸系副作用◆呼吸抑制、呼吸困難を生じさせる可能性がある。
- ④循環系副作用◆血圧低下を生じさせる可能性がある。
- ⑤中枢神経系副作用
  - a) 錯乱、譫妄を生じることがある。
  - b) 頭蓋内圧を上昇させる可能性がある。
  - 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。
- ⑥その他副作用
  - a) 嘔気・嘔吐を生じさせる。
  - b) 肝・腎障害により、本薬の効果が遷延する可能性がある。
- ⑦他剤との併用注意
  - a) 拮抗性鎮痛薬により本薬の作用が増強する可能性がある。
  - b) 鎮静剤により本薬の作用が増強する可能性がある。
  - c) モルヒネにより本薬の作用が増強する可能性がある。
  - d) MAO 阻害薬◆機序は不明であるが、MAO 阻害薬併用により、本薬の作用が増強する可能性がある。

(3) 小児等◆新生児、乳児、小児等に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)

- 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 (Ⅲ)
- 2) 花岡一雄：硬膜外麻酔の鎮痛機序. 臨床麻酔 1984 ; 8 : 548-554 (Ⅲ)
- 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 (Ⅰ)
- 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 (Ⅰ)
- 5) Johnson RE, Fudala PJ, Payne R : Buprenorphine : considerations for pain management. J Pain Symptom Manage 2005 ; 29 : 297-326 (Ⅲ)
- 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 (Ⅱ-c)
- 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 (Ⅱ-b)
- 8) Wolff RE, Aune D, Truysers 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 (Ⅰ)
- 9) Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A, et al : Buprenorphine kinetics. Clin Pharmacol Ther 1980 ; 28 : 667-672 (Ⅲ)
- 10) Thammakumpee G, Sumpatanukule P : Noncardiogenic pulmonary edema induced by sublingual buprenorphine. Chest 1994 ; 106 : 306-308 (Ⅲ)

## フルルビプロフェン アキシセチル flurbiprofen axetil

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆経口薬として用いられているプロピオン酸誘導体フルルビプロフェンのプロドラッグで、フルルビプロフェンをエステル化して脂肪乳剤に封入することで、静注を可能にした薬剤である。したがって薬理活性はフルルビプロフェンアキシセチルがカルボキシエステラーゼにより加水分解されて生じるフルルビプロフェンによる。作用機序は他のプロピオン酸誘導体とはっきりした差はなく、シクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン合成抑制により消炎鎮痛作用を示す<sup>1)</sup>。
- (2) 薬物動態 ◆健康成人に 50mg を単回静注すると、フルルビプロフェンアキシセチルは速やかに加水分解され、5 分後には未変化体は認められず、フルルビプロフェンのみが認められる。フルルビプロフェンの血漿中濃度は 6.7 分後に最高となり(8.9 μg/mL)、以後約 5.8 時間の消失半減期で減少する<sup>2)</sup>。単回および連続静注(12 時間おきに 5 回)した場合、尿中の代謝産物のおもになものはフルルビプロフェンの水酸化体、次いでフルルビプロフェンであり、その大部分が抱合体である<sup>2)</sup>。単回静注すると、遊離型および抱合型が 48 時間までに尿中に約 85% 排泄される。さらに 12 時間おきに 5 回連続投与すると最終投与後 48 時間までに累積投与量に対する尿中累積排泄量は約 100% であり、蓄積性は認められない<sup>2)</sup>。ヒトでは十分にコントロールされた研究報告はないが、経口投与された類似化合物(フルルビプロフェン)は胎盤を通過することが示されている<sup>3)</sup>。静注されたフルルビプロフェンアキシセチルが、母乳中に分泌されるかは不明であるが、類似化合物(フルルビプロフェン)を 3 日間に 50mg を 9 回経口投与すると、12 人中 10 人の授乳婦の母乳中濃度は 0.05 μg/mL 以下であった。残る 2 人の母乳中濃度も 0.06~0.07 μg/mL であった<sup>4)</sup>。

## 2) 適 応

- (1) 術後疼痛<sup>5)</sup>  
(2) 癌性疼痛<sup>6)</sup>

## 3) 使用法

## (1) 用法・用量

- ① ボーラス静注<sup>5-7)</sup> ◆成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして 1 回 50mg をできるだけゆっくり静注する。必要に応じて 12 時間ごとに追加する。小児には通常 1 mg/kg とし、成人量を超さない。
- ② 点滴静注<sup>8)</sup> ◆成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして 1 回 50mg を生理食塩液 100mL に溶解し約 30 分で滴下する。
- ③ 持続静注<sup>9)</sup> ◆成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして 1 回 50mg をボーラス静注後、100~200mg を 24 時間かけて投与する。
- ④ 手術後の疼痛管理に使用するとき、執刀前に投与する方が有効である<sup>10)</sup>。
- ⑤ 麻酔導入時に使用されるプロポフォールによる血管痛の緩和 ◆プロポフォールを静注する前に、成人にはフルルビプロフェンアキシセチルとして 1 回 50mg を当該静脈内に投与し、血管を閉塞することで 2 分程度血管内に滞留させる。その後プロポフォールを投与することでプロポフォールによる血管痛を緩和できる<sup>11)</sup>。

## (2) 注 意

- ① 痙攣があらわれることがあるので、ニューキノロン系抗菌薬との併用は避けることが望ましい。エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンとの併用は、禁忌である。ニューキノロン系抗菌薬の GABA 阻害作用が併用により増強されるためと考えられる<sup>12)</sup>。
- ② 感染症を不顕性化することがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌薬を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- ③ 高齢者には副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
- ④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与は、胎盤通過性があること<sup>3)</sup>、母乳中に移行することがあること<sup>4)</sup>に留意すること。
- ⑤ 小児等に対する安全性は確立していないが、安全に使用できたとする報告も多数ある<sup>7)</sup>。新生児、乳児では使用経験がきわめて少なく安全性は確立していない。

## 4) 注意点

- (1) 禁 忌 ◆消化性潰瘍のある患者、重篤な血液の異常のある患者、重篤な肝障害のある患者、重篤な腎障害のある患者、重篤な心機能不全のある患者、重篤な高血圧症のある患者、本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛薬等による喘息発作の誘発)またはその既往歴のある患者、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンを投与中の患者である。
- (2) 副作用 ◆重大なものは、ショック(胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢痺れ感、血圧低下等)、急性腎不全(乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症等)、ネフローゼ症候群(低アルブミン血症等)、胃腸出血、意識障害、意識喪失等を伴う

痙攣が挙げられる。類似化合物（フルルビプロフェン）において、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、剥脱性皮膚炎が報告されている。

5) 参考文献

（本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学）

- 1) Crook D, Collins AJ, Rose AJ: A comparison of the effect of flurbiprofen on prostaglandin synthetase from human rheumatoid synovium and enzymatically active animal tissues. J Pharm Pharmacol 1976; 28: 535 (Ⅰ)
- 2) 東野正男, 小西与志昭, 小嶋 博, 他: LFP83 単回および連続静脈内投与時のヒト血中濃度推移および代謝. 基礎と臨床 1992; 26: 3907-3921 (Ⅰ)
- 3) ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, NONSTEROIDAL Systemic: USP DI<sup>®</sup> Drug Reference Guides. MICROMEDEX, 2002, pp 413-458 (Ⅲ)
- 4) Smith IJ, Hinson JL, Johnson VA, et al: Flurbiprofen in post-partum women: plasma and breast milk disposition. J Clin Pharmacol 1989; 29: 174-184 (Ⅱ-c)
- 5) 百瀬 隆: 術後疼痛に対する静注用消炎・鎮痛薬 LFP83 の臨床的効果—アスピリン DL-リジン製剤を対照薬とした臨床比較試験—. 基礎と臨床 1989; 23: 2141-2146 (Ⅰ)
- 6) 古江 尚, 仁井谷久暢, 栗原 稔, 他: LFP83 の癌性疼痛に対する有用性の検討—ペンタゾシンとの封筒法による比較試験—. 臨床と研究 1989; 66: 2303-2311 (Ⅰ)
- 7) 佐々木浩文, 井口まり, 森本文子, 他: フルルビプロフェンアキセチルの小児術後鎮痛への応用. 臨床麻酔学会誌 1996; 16: 266-269 (Ⅱ-b)
- 8) 大島正行, 紙谷裕昭, 横山健至, 他: 帝王切開後におけるフルルビプロフェンアキセチルの鎮痛効果. ペインクリニック 1998; 19: 551-553 (Ⅱ-a)
- 9) 吉田幸弘, 見崎 徹, 高田耕司, 他: フルルビプロフェンアキセチルの持続静脈内投与における術後鎮痛. 日本麻酔・薬理学会誌 1996; 9: 19-22 (Ⅱ-b)
- 10) 佐藤欣也, 岡田 弘, 中山裕人, 他: フルルビプロフェンアキセチルと Preemptive analgesia について. ペインクリニック 1999; 20: 877-880 (Ⅱ-b)
- 11) Fujii Y, Itakura M: Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients: A prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Clin Ther 2008; 30: 280-286 (Ⅰ)
- 12) 水野 樹, 杉本清治, 金子 昭, 他: 術前エノキサシン単回経口投与および術後フルルビプロフェンアキセチル単回静脈内投与により発症した痙攣の 1 症例. 麻酔 2001; 50: 425-428 (症例報告)

## ペチジン塩酸塩 pethidine hydrochloride (別名: 塩酸ペチジン)

●XI ペインの「ペチジン塩酸塩」の頁へ

### 1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆  $\mu$  および  $\kappa$  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<sup>1,2)</sup>。また、構造的にアトロピンに似ており、アトロピン様作用も有する<sup>1,2)</sup>。

#### (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<sup>1,2)</sup>。また、術後のシバリング抑制は  $\kappa$  オピオイド受容体活性化によるとされている<sup>2)</sup>。ただし、長期に投与すると代謝産物ノルペチジンが蓄積する結果、中枢での興奮性が高まり、振顫、不安、ミオクローヌス、痙攣が生じることがある<sup>1-3)</sup>。

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 ~ 1/10<sup>1,2)</sup>。モルヒネと比較して、本薬の尿閉・便秘発現作用等は弱く、呼吸抑制、禁断症状は軽度である<sup>1,4)</sup>。

③ 局所麻酔作用 ◆ 本薬は局所麻酔作用を有し、脊髄も膜下麻酔での臨床使用報告 (35 ~ 100 mg) が多数ある<sup>3,5-11)</sup>。このため、下肢や下腹部などの手術に対して本薬は高比重局所麻酔薬として単独での脊髄も膜下麻酔も可能であるが、循環抑制などの脊髄も膜下麻酔の一般的な副作用<sup>5,6,11)</sup>のほか、嘔気・嘔吐、呼吸抑制などオピオイド特有の副作用も生じる<sup>3,5,9,10)</sup>。

(3) 薬物動態 ◆ 健康成人に 50 mg 経口投与すると、血清濃度は投与 2 時間後に最高値 (約 0.15  $\mu$ g/mL) となり、筋注では投与 1 時間後に最高値 (約 0.2  $\mu$ g/mL) に達する<sup>1)</sup>。また、静注した場合の  $\alpha$  相および  $\beta$  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、脊髄も膜下投与で 5 ~ 15 分、硬膜外投与で 15 ~ 20 分で、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、脊髄も膜下で 10 ~ 30 分、硬膜外で 20 ~ 40 分とされている<sup>1,3-5,12-14)</sup>。

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<sup>1)</sup>。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% 程度である。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<sup>1,2)</sup>。代謝産物の 1 つノルペチジンはペチジンの 50% 程度の鎮痛作用を持ち、半減期は 15 ~ 40 時間と長い<sup>1,2)</sup>。また、中枢興奮作用 (筋クローヌス、振戦、痙攣など) を有する<sup>1-3)</sup>。

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<sup>2,12)</sup>、出生時点で母体血中濃度より高値を示す可能性がある<sup>2,3)</sup>。また、新生児は出生後 24 時間以内にオピオイド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<sup>1)</sup>。

### 2) 適応

(1) 激しい疼痛時における鎮痛 (術後鎮痛を含む) ・鎮静・鎮痙<sup>1,2,5,12,14-18)</sup>

(2) 麻酔前投薬<sup>1,4,15)</sup>

(3) 麻酔の補助<sup>1)</sup>

(4) 無痛分娩<sup>2,5,12,13)</sup>

(5) 術後のシバリング抑制<sup>2,19)</sup> (保険適応外)

### 3) 用法

(1) 内服<sup>1,4,15)</sup> ◆ 1 回に 50 ~ 150 mg (小児では 1 ~ 3 mg/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 疼痛時における鎮痛 (術後鎮痛を含む) ・鎮静・鎮痙

a) 全身投与<sup>1,2,16-18)</sup> ◆ 1 回に 50 ~ 150 mg または 1 mg/kg (小児は 0.5 ~ 1.5 mg/kg) を皮下または筋注する (症状により適宜増減する)。必要に応じて 3 ~ 5 時間ごとに追加する。高齢者においては 1 回 20 ~ 50 mg 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 10 mg/mL 程度に希釈し、最初に 50 ~ 150 mg または 1.0 mg/kg 程度投与し、その後は間欠的または持続静注 (0.4 mg/min, 25 mg/hr 程度) し、鎮痛レベルを維持する (症状により適宜増減する)。患者自己調節鎮痛 (PCA) 法では、1 回ボーラス投与量 5 ~ 25 mg, ロックアウト時間 5 ~ 10 分, 1 時間最大 100 mg 程度が目安である (症状により適宜増減する)。

b) 硬膜外投与<sup>12,14,20-25)</sup> ◆ 生理食塩液などで 5 mg/mL 程度に希釈し、12.5 ~ 50 mg を硬膜外に投与する (症状により適宜増減する)。持続投与の場合は 10 ~ 60 mg/hr で投与する。硬膜外 PCA 法では 1 回ボーラス投与量 5 ~ 25 mg, ロックアウト時間 6 ~ 20 分, 最初の 1 時間は最大 100 mg 程度が目安である (症状により適宜増減する)。また、モルヒネ同様、プビバカインなど局所麻酔薬との併用も可能である。

- c) 脊髄くも膜下投与<sup>3,5-11,14</sup> ◆ 脊髄くも膜下麻酔を行う場合は、0.5~1.0 mg/kg 程度投与する（症状により適宜増減する）。知覚神経遮断効果は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。局所麻酔薬との併用も可能であるが、低血圧、徐脈など循環抑制が強まるので注意が必要である。術後鎮痛のみを期待する場合は、10~30mg 程度で十分である。
- ②麻酔前投薬<sup>1,4</sup> ◆ 麻酔の0.5~1.5時間前に、50~150mg または1.0 mg/kg（小児は1~1.5 mg/kg）を皮下または筋注する（症状により適宜増減する）。ただし、他の鎮静・鎮痛薬と併用する場合は適宜減量する。
- ③麻酔の補助<sup>1,18</sup> ◆ 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1.0 mg/kg 程度投与し、その後は間欠的または持続静注し（0.4 mg/min, 25 mg/hr 程度）、鎮痛レベルを維持する（症状により適宜増減する）。
- ④無痛分娩
- a) 全身投与<sup>13</sup> ◆ 皮下または筋注では50~100mg、静注では25~50mg 投与する（症状により適宜増減する）。必要に応じて3~4時間ごとに追加する。
- b) 硬膜外投与<sup>12</sup> ◆ 1回に25~100mg 程度投与する。ブピバカインなどの局所麻酔薬との併用も可能である。
- c) 脊髄くも膜下投与<sup>5</sup> ◆ 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（症状により適宜増減する）。鎮痛効果の持続時間は10mg で80分程度である。しかし、他のオピオイドに比べ、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。
- ⑤術後のシバリング抑制<sup>19</sup> ◆ 1回に25mg（0.4~0.5mg/kg）程度を静注する（症状により適宜増減する）。

#### 4) 注意点

##### (1) 基本的注意点

- 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<sup>18</sup>。
- ②眠気、眩暈が起こることがあるので<sup>1</sup>、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。
- 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。

##### (2) 禁忌

- ①本薬に対する過敏症の既往がある患者。
- ②モノアミンオキシダーゼ(MAO) 阻害薬を投与中の患者

##### (3) 副作用

- ①連用により薬物依存が生じる<sup>18</sup>。
- 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<sup>2,18</sup>。
- ③呼吸系副作用
- a) 呼吸抑制を生じさせる可能性がある<sup>1,2,17</sup>。
- 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<sup>1,2</sup>、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<sup>1,18</sup>。
- ④循環系副作用
- a) 起立性低血圧をきたす可能性がある<sup>2</sup>。
- b) 静注すると頻脈となることがある<sup>1,18</sup>。
- c) 高用量では、心筋収縮力を減少させる<sup>2</sup>。
- 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<sup>6</sup>。
- ⑤神経系副作用
- a) 連用に伴い、錯乱、譫妄、痙攣などの中枢興奮症状を誘発することがある<sup>1,18,26</sup>。
- b) 眠気、眩暈、ふらつきを生じさせる可能性が高い<sup>1</sup>。
- 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<sup>11</sup>。
- ⑥その他副作用
- 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<sup>1,2,13</sup>。
- b) 嘔気・嘔吐を生じさせる<sup>2,9,10,17</sup>。
- c) 肝・腎障害により、本薬の効果が遷延する可能性がある<sup>3,18</sup>。

- (4) 高齢者 ◆ 高齢者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。一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。

##### (5) 妊婦、産婦、授乳婦等

- ①胎盤通過性があることを留意して用いる。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<sup>1,13)</sup>.

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において, 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<sup>12)</sup>.

(6) 小児<sup>4)</sup>◆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.

#### (7) 薬物相互作用

①フェノチアジン系向精神薬 (特にクロルプロマジン) や三環系抗鬱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<sup>1,18)</sup>.

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<sup>1,18)</sup>.

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<sup>1,18,26)</sup>.

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<sup>1,18)</sup>.

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<sup>1,18)</sup>.

#### 5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)

- 1) Collins VJ : Opiate and narcotic drugs. In Collins VJ (ed); *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp544-581 (III)
- 2) Stoelting RK : *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp77-112 (III)
- 3) De Castro JM, Meynadier J, Zenz M : *Regional Opioid Analgesia*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1991, pp139-144 (III)
- 4) Steward DJ : Preoperative evaluation and preparation for surgery. In Gregory GA (ed) ; *Pediatric Anesthesia*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp179-196 (III)
- 5) Ngan Kee WD : Intrathecal pethidine : pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care* 1998 ; 26 : 137-146 ( I )
- 6) Critchley LA, Chan S, Tam YH : Spectral analysis of sudden bradycardia during intrathecal meperidine anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998 ; 23 : 506-510 ( II-c )
- 7) Murto K, Lui AC, Cicutti N : Adding low dose meperidine to spinal lidocaine prolongs postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1999 ; 46 : 327-334 ( I )
- 8) Hansen D, Hansen S : The effects of three graded doses of meperidine for spinal anesthesia in African men. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 827-830 ( I )
- 9) Booth JV, Lindsay DR, Olufolabi AJ, et al : Subarachnoid meperidine (Pethidine) causes significant nausea and vomiting during labor. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 418-421 ( I )
- 10) 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 ( I )
- 11) Lewis WR, Perrino AC Jr : Transient neurological symptoms after subarachnoid meperidine. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 213-214 (III)
- 12) Ngan Kee WD : Epidural pethidine : pharmacology and clinical experience. *Anaesth Intensive Care* 1998 ; 26 : 247-255 ( I )
- 13) 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 (III)
- 14) 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 (III)
- 15) Nicolson SC, Betts EK, Jobes DR, et al : Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery. *Anesthesiology* 1989 ; 71 : 8-10 ( I )
- 16) Smith LA, Carroll D, Edwards JE, et al : Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain : systematic review with meta-analysis. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 48-58 ( I )
- 17) Hannallah RS, Epstein BS : Outpatient anesthesia. In Gregory GA (ed) ; *Pediatric Anesthesia*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1994, pp773-796 (III)
- 18) Reisine T, Pasternak G : Opioid Analgesics and antagonists. In Hardman JG, Limbird LE (eds) ; *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp521-556 (III)
- 19) Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, et al : Pharmacological treatment of postoperative shivering : a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 453-460 ( I )
- 20) 安藤正彦, 増田純一, 田代 護, 他 : プピバカインにペチジンを加えた持続硬麻 PCA 法の検討. *臨床麻酔* 1992 ; 16 : 889-900 (II-c)
- 21) 光畑裕正, 平林由広, 斉藤和彦, 他 : 硬膜外患者管理無痛法プピバカインとペチジンおよびブプレノルフィン混合液の効果. *麻酔* 1993 ; 42 : 1623-1627 (II-a)
- 22) Blake DW, Stainsby GV, Bjorksten AR, et al : Patient-controlled epidural versus intravenous pethidine to supplement epidural bupivacaine after abdominal aortic surgery. *Anaesth Intensive Care* 1998 ; 26 : 630-635 ( I )
- 23) Fanshawe MP : A comparison of patient controlled epidural pethidine versus single dose epidural morphine for analgesia after caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1999 ; 27 : 610-614 ( I )

24) Khaw KS, Kee WD, Critchley LA : Epidural meperidine does not cause hemodynamic changes in the term parturient. Can J Anaesth 2000 ; 47 : 155-159 (Ⅱ-c)	1
	2
25) Chen PP, Cheam EW, Ma M, et al : Patient-controlled pethidine after major upper abdominal surgery : comparison of the epidural and intravenous routes. Anaesthesia 2001 ; 56 : 1106-1112 (Ⅰ)	3
	4
26) Dougherty JA : Serotonin syndrome induced amitriptyline, meperidine, and venlafaxine. Ann Pharmacother 2002 ; 36 : 1647-1648 (Ⅲ)	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

**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)**

●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

●XI ペインの「ペンタゾシン, ペンタゾシン塩酸塩」の頁へ

**1) 薬理作用<sup>1)</sup>**(1) 作用機序 ◆ $\mu$ オピオイド受容体の拮抗薬であり,  $\kappa$ 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>, おもに1体による<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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。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回仕事係数を増加させる<sup>2)</sup>。(3) 薬物動態 ◆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<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>, 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<sup>1)</sup>。**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。疼痛の程度や個人差に応じて, 1回投与量は最高100mgまでの範囲で調節する。1日の合計投与量は600mgを超えないようにする<sup>1)</sup>。6~12歳の小児では1回25mgまでとする<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。1~12歳の小児では, 皮下あるいは筋注で1回1mg/kg, 静注で1回0.5mg/kgを投与する<sup>1)</sup>。小児における薬物動態はほぼ成人と同じであるので<sup>4)</sup>, 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<sup>1)</sup>。(3) 麻酔補助 ◆通常, 成人には30~60mgを筋注, 皮下注または静注する。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<sup>1)</sup>。プロポフォー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<sup>5)</sup>。(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<sup>1)</sup>。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, ボタン押しによる1回ボース投与量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<sup>6)</sup>。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<sup>1)</sup>。**4) 注意点**(1) 基本的注意点 ◆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<sup>2)</sup>。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。

①慎重投与

a) 薬物依存の傾向のある患者 ◆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<sup>1)</sup>。

- b) 呼吸機能障害のある患者◆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<sup>1)</sup>。
- c) 肝機能あるいは腎機能障害患者◆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りやすい<sup>1)</sup>。
- d) 心筋梗塞の患者◆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<sup>1)</sup>。

②薬物相互作用

- a) 中枢神経系抑制薬◆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<sup>1)</sup>。
- b) オピオイド◆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<sup>1)</sup>。

(2) 禁忌◆ペンタゾシンに対し過敏症の既往歴のある患者<sup>1)</sup>。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。

(3) 副作用

- ①消化管症状◆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りやすい<sup>1)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。
- ②中枢神経症状◆鎮静作用、多幸感、気分の変化(不安、抑鬱)、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<sup>1)</sup>。
- ③呼吸器系症状◆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<sup>1)</sup>。
- ④自律神経系症状◆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<sup>1)</sup>。
- ⑤眼症状◆視力低下、眼振、複視、縮瞳がまれに起こる<sup>1)</sup>。
- ⑥皮膚症状◆注入部の痛み、発赤、皮膚炎、痒みがしばしば起こる<sup>1)</sup>。

(4) 高齢者◆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。

(5) 小児◆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。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)

- 1) Brogden, RN, Speight TM, Avery GS : Pentazocine : A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. *Drugs* 1973 ; 5 : 6-91 (Ⅲ)
- 2) Fukuda K : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (ed) ; *Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 379-437 (Ⅲ)
- 3) Berkowitz BA : The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity : morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet*, 1976 ; 1 : 219-230 (Ⅲ)
- 4) Hamunen K, Olkkola KT, Seppala T, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentazocine in children. *Pharmacol Toxicol* 1993 ; 73 : 120-123 (Ⅱ -b)
- 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 (Ⅱ-b)
- 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 (Ⅱ-b)
- 7) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : *Drugs in pregnancy and lactation*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp1262-1264 (Ⅲ)
- 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 (Ⅰ)

**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)

●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

●XI ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬の「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間接的な抑制作用が主体である。一方、硬膜外腔あるいは脊髄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直接作用と考えられる。

## (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・咳嗽中枢を抑制し、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、膵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35%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<sup>1,2)</sup>、後者は $\mu$ 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<sup>3)</sup>。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 ◆ 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) 麻酔前投薬として筋注 ◆ 通常、手術室搬入 30 分前に 0.1~0.2mg/kg を筋注する。

(2) 麻酔薬として静注 ◆ 麻酔導入および維持における循環変動を最小限にとどめる。吸入麻酔薬の使用量を減らし、術後の呼吸管理や鎮痛を目的とする。通常 0.1~0.4mg/kg を静注する。

(3) 大量のオピオイドを主麻酔薬として使用する麻酔 ◆ 導入時より安定した血行動態が得られることから、冠動脈バイパス手術などの心臓手術に広く使用されていた。単独の麻酔薬として心臓手術などで用いる場合は合計 1~3mg/kg を静注する<sup>4)</sup>。以前はこのような大量モルヒネ麻酔が一般的に行われていたが、低血圧がほぼ必発である反面、手術中の種々の刺激により約 1/3 の症例で高血圧の発現を認める。こうした循環動態の変動が大きく、臨床使用頻度は激減した。近年では、フェンタニルやレミフェンタニルを用いた麻酔が一般的である。

(4) 硬膜外投与 ◆ 硬膜外モルヒネ投与は、1979年 Behar ら<sup>5)</sup>の報告以来、術後痛や癌性疼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 $\mu$ 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することができ、副作用も少ないことから術後痛に対して優れた方法であると高く評価されている<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

- (5) 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)を脊髄くも膜下投与する。追加投与や持続投与は通常行わない。

※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛においてよく用いられる投与方法である。詳細は、「XI ペイン 3. オピオイド・オピオイド拮抗薬」のモルヒネ塩酸塩水和物、硫酸塩水和物の頁を参照のこと。

- (6) 経口投与  
(7) 直腸内投与  
(8) 持続皮下投与

#### 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(遅発性呼吸抑制)。これは、脳脊髄液中の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<sup>8)</sup>。
- 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<sup>9)</sup>。
- 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。

##### (3) 副作用

- ①呼吸抑制◆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的である。モルヒネによる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。

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疼痛が再発し、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。とりあえず、モルヒネの投与を中止して人工呼吸しながら、呼吸・疼痛をみながらモルヒネの投与を再開するのがよい。

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。

- ②血圧低下◆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)の静注はもちろん、少量静注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推定されている。
- ③神経・筋に対する作用◆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可能性がある。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生頻度が高く、その程度も強い。
- ④消化器系に対する作用◆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<sup>10)</sup>。
- ⑤ヒスタミン遊離◆モルヒネは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を認めることがある。
- ※以下は、癌性疼痛や非癌性疼痛の除痛における長期投与でよくあらわれる副作用である。
- ⑥便秘◆長期投与におけるモルヒネの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、緩下剤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。

- ⑦嘔気・嘔吐◆モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。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が高いため、副作用をコントロールしながら「鎮痛量」のモルヒネを投与することが必要である。
- ⑧眠気◆モルヒネの投与開始時や増量時に出現することがある。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で、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。
- ⑨口渇◆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。
- ⑩掻痒感◆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。抗ヒスタミン薬により対処する。
- ⑪排尿障害◆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ベタネコール、 $\alpha$ 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。
- ⑫幻覚・錯乱◆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出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出現しやすい。末期癌患者の約1/3に幻覚・錯乱が出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。
- (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

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験、II-a：非ランダム化比較試験、II-b：コホート研究または症例対照研究、II-c：時系列研究または非対照実験研究、III：権威者の意見、記述疫学)
- 1) Yeh SY : Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. J Pharmacol Exp Ther 1975 ; 192 : 201-210 (II-a)
  - 2) Boerner U, Abbott S, Roe RL : The metabolism of morphine and heroin in man. Drug Metab Rev 1975 ; 4 : 39-73 (III)
  - 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) Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, et al : Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. N Engl J Med 1969 ; 281 : 1389-1393 (II-a)
  - 5) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al : Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1979 ; 1 : 527-529 (II-a)
  - 6) Cousins MJ, Mather LE : Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 1984 ; 61 : 276-310 (III)
  - 7) Plummer JL, Owen H, Ilesley AH, et al : Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. Anesth Analg 1997 ; 84 : 794-799 (II-a)
  - 8) Rawal N, Wattwil M : Respiratory depression after epidural morphine - an experimental and clinical study. Anesth Analg 1984 ; 63 : 8-14 (II-a)
  - 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 (II-a)
  - 10) Radnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al : Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol and naloxone. Anesth Analg 1984 ; 63 : 441-444 (I)

## レミフェンタニル塩酸塩 remifentanil hydrochloride (別名: 塩酸レミフェンタニル)

●IX 産科麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「レミフェンタニル塩酸塩」の頁へ

## 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ $\mu$ オピオイド受容体に対するアゴニストである。ナロキソンにより作用は拮抗される。
- (2) 薬効 ◆イソフルランのMACを50%低下させるのに必要な血漿濃度と比較すると、フェンタニルとほぼ同等（フェンタニルを1とした相対効力は1.2）である<sup>1)</sup>。
- (3) 薬物動態
- ①高脂溶性(pH7.3での1-オクタノール/緩衝液の分配係数17.9)のために血液脳関門を速やかに通過する。このため、効果部位である脳内濃度と血中濃度が1.5~10分で平衡状態に達する。したがって、作用発現が速やかである。
  - ②代謝は血液中・組織内の非特異的エステラーゼにより速やかに行われ、代謝物であるレミフェンタニル酸の効力は低いため、血中消失速度は速く、除去半減期は8~20分と短時間であり、肝・腎の臓器機能障害による薬物動態への影響がない。
  - ③分布容積が小さく、再分布が早く、排泄半減期が短いので、持続投与時間にかかわらず、context-sensitive half-timeは3~5分と一定している。

## 2) 適応

全身麻酔の導入および維持における鎮痛

## 3) 使用法

- (1) 単回静注 ◆副作用である筋硬直や血圧低下、徐脈の可能性のため、注意が必要である。単回静注は0.5~1.0 $\mu$ g/kgを60~90秒かけてゆっくり行う。
- (2) 持続静注 ◆持続静注は0.25~0.5 $\mu$ g/kg/minの速度で開始する。循環変動に合わせて投与量を調節する。レミフェンタニルは投与中止に伴い、速やかに血中濃度が低下するため、手術終了時まで持続投与を続ける。

## 4) 注意点

## (1) 基本的注意点

- ①呼吸抑制ならびに循環抑制が予測されるため、気道確保や呼吸監視などが施行可能な状況で使用し、心電図、血圧の測定などが必要となる。
- ②作用消失が速やかであるため、レミフェンタニル投与中止前または直後に鎮痛薬を投与し、適切な術後疼痛管理を施行する<sup>2)</sup>。
- ③鎮静作用が軽度であるため、全身麻酔管理はレミフェンタニルに全身麻酔薬を併用しなければならない。
- ④BMI 25以上の肥満患者では、実体重からの投与量決定は避けるべきであり<sup>3)</sup>、標準体重を基準にして投与量を決定することが望ましい。

## (2) 禁忌

- ①レミフェンタニルの成分またはフェンタニル系化合物に対して過敏症の既往がある患者
- ②添加物としてグリシンを含むため、硬膜外および脊髄くも膜下腔への投与は行ってはならない。

(3) 副作用<sup>4)</sup>

- ①筋硬直 ◆筋硬直により換気困難に陥る可能性がある。これはレミフェンタニルの投与速度を緩徐にした場合、発生頻度を低下させることが可能とされ、単回静注を避けた場合には発生頻度は0.3%となる<sup>5)</sup>。
  - ②呼吸抑制 ◆呼吸数の低下を主体とした呼吸抑制がみられる。レミフェンタニル使用中には、SpO<sub>2</sub>などの呼吸監視が必要となる。レミフェンタニルの力価はフェンタニルとほぼ同等と考えられるため、レミフェンタニルの呼吸抑制もフェンタニル同様に効果部位濃度2~3ng/mL以上で起こると考えられる。レミフェンタニル0.1 $\mu$ g/kg/minであっても呼吸抑制は発生し<sup>6)</sup>、英国における添付文書ではこの投与量により血中濃度は2.6ng/mLに上昇するとされている。したがって、局所麻酔施行時などの鎮痛手段としてレミフェンタニルを用いる場合(保険適応外)、0.03~0.05 $\mu$ g/kg/minの投与量にとどめ、SpO<sub>2</sub>による呼吸監視を行うべきである。
  - ③血圧低下・徐脈 ◆他のオピオイドと同様に、中枢神経系を介して血圧低下と徐脈がみられる。しかし薬物代謝が速やかであるため、投与速度の減速と投与量の減量に加えて輸液、昇圧薬ならびにアトロピンに反応する。
  - ④嘔気・嘔吐
  - ⑤シバリング ◆報告による発生頻度に大きな差があり、6~7%<sup>7)</sup>から22.6~25.6%<sup>8)</sup>とされている。薬物治療としてはベチジン、デクスメトミジンが有効であり<sup>9)</sup>、シバリング発生時の対処としては作用発現の速やかな点からケタミンが有効である<sup>10)</sup>。
- (4) 高齢者 ◆血圧低下などの副作用があらわれやすいため、開始用量の半減など、患者の全身状態を観察しながら投与量を決定し、慎重投与を行う<sup>11)</sup>。

## 5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：I：ランダム化比較試験，II-a：非ランダム化比較試験，II-b：コホート研究または症例対照研究，II-c：時系列研究または非対照実験研究，III：権威者の意見，記述疫学)
- 1) Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al : Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 721-728 (II-a)
  - 2) Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J : Postoperative pain management after intraoperative remifentanyl. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : S40-S45 (III)
  - 3) Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al : Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 562-573 (II-a)
  - 4) Fukuda K : Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (eds) : *Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp379-437 (III)
  - 5) Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, et al : A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth* 2002 ; 14 : 494-499 (I)
  - 6) Lauwers M, Camu F, Breivik H, et al : The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 134-140 (I)
  - 7) Chung F, Mulier JP, Scholz J, et al : A comparison of anaesthesia using remifentanyl combined with either Isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000 ; 44 : 790-798 (I)
  - 8) Wilhelm W, Grundmann U, Van Aken H, et al : A multicenter comparison of isoflurane and propofol as adjuncts to remifentanyl-based anesthesia. *J Clin Anesth* 2000 ; 12 : 129-135 (I)
  - 9) Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, et al : Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke* 2003 ; 34 : 1218-1223 (II-a)
  - 10) Kose EA, Dal D, Kinci SB, et al : The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 120-122 (I)
  - 11) Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al : Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I., Model development. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 10-23 (II-c)
  - 12) Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, et al : Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 14-20 (I)

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

## ロキソプロフェンナトリウム水和物 loxoprofen sodium hydrate

●XI ペインの「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) 作用機序・薬効◆非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)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<sup>1,2)</sup>。
- (2) 薬物動態◆生体内に吸収されてから薬理活性のある物質に変化し、効力を発揮するプロドラッグ型のNSAIDsである。経口投与した場合、胃腸管の中では不活性であり、腸管から吸収されておもに肝臓で代謝されて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<sup>3)</sup>。そのためNSAIDsの最も一般的な副作用である胃腸障害が少ない。投与後約50分で *trans*-OH 体の血中濃度は最高に達し、半減期は約75分である。未変化体、*trans*-OH 体は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。

## 2) 適 応

〈錠剤・散剤〉

- (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
- (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

〈貼付剤〉

- (1) 変形性関節炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

## 3) 使用法

## (1) 内 服

- 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。
- 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。
- 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。
- ④内服薬として、1g中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)を含有する液剤もある。

- (2) 貼付剤◆ロキソプロフェンナトリウムを主成分とする経皮吸収型の貼付剤(テープ、パップ)が販売されており、1日1回、患部に貼付する。傷口や粘膜、湿疹や発疹の部位には貼らない。体内(血液中)にはほとんど吸収されないため、全身性の副作用は少ない。

## 4) 注意点

- (1) 禁忌・副作用◆消化管に対する副作用が少ないとはいえ、基本的には他のNSAIDsと同様の禁忌・副作用がある。

## ①禁 忌

- a) 内 服◆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
- b) 貼付剤◆本薬の成分に対して過敏症歴、アスピリン喘息またはその既往歴がある患者

## ②重篤な副作用

- a) 内 服◆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(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、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、呼吸困難)、消化管出血・消化管穿孔(小腸、大腸からの吐血、下血、血便やそれに伴うショック)、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
- b) 貼付剤◆全身的な副作用はほとんどないが、貼付部位の掻痒、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・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。

- ③その他の副作用◆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

(2) 併用注意

- ①本薬との併用で作用が弱まる薬物◆チアジド系利尿降圧薬
- ②本薬との併用で作用が強まる薬物◆スルホニルウレア系糖尿病用薬〔糖尿病用薬(スルホニルウレア系)], クマリン系抗凝血薬, 炭酸リチウム製剤, メトトレキサート
- ③類似薬で, ニューキノロン系抗菌薬(ニューキノロン剤)と併用して痙攣を起こしたことが報告されている

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)

- 1) 三坂英一, 山口 武, 飯塚義夫, 他: 抗炎症剤 sodium 2-[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)
- 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)
- 3) 松田啓一, 大西濟方, 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)

# 麻酔薬および麻酔関連薬 使用ガイドライン 第3版

公益社団法人日本麻酔科学会  
2019年5月28日(第3版 第4訂)

## 章 目 次

第3版第4訂にあたって .....	2
第3版第4訂責任者小委員会委員一覧 .....	2
提供形態・入手法・更新・パブリックコメント .....	3
PDF ファイルの「しおり」機能の使用法 .....	4
薬物名表記と索引での扱い方 .....	4
I. 催眠鎮静薬 .....	5
第3版 第4訂(2019.1.31) : 16項目	
II. 鎮痛薬・拮抗薬 .....	41
第3版 第4訂(2018.4.27) : 17項目	
III. 静脈関連薬 .....	86
第3版 第4訂(2015.3.13) : 4項目	
IV. 吸入麻酔薬 .....	99
第3版 第4訂(2015.3.13) : 9項目	
V. 局所麻酔薬 .....	123
第3版 第4訂(2015.3.13) : 8項目	
VI. 筋弛緩薬・拮抗薬 .....	141
第3版 第4訂(2016.8.19) : 7項目	
VII. 輸液・電解質液 .....	159
第3版 第4訂(2015.3.13) : 13項目	
VIII. 循環作動薬 .....	183
第3版 第4訂(2015.3.13) : 40項目	
IX. 産科麻酔薬 .....	279
第3版 第4訂(2019.1.31) : 38項目	
X. 小児麻酔薬 .....	394
第3版 第4訂(2019.5.28) : 23項目	
XI. ペイン .....	458
第3版 第4訂(2018.4.27) : 64項目	
XII. その他 .....	620
第3版 第4訂(2015.3.13) : 34項目	
更新履歴 .....	709
執筆者一覧 .....	724

- 各章の扉に項目目次が掲載されているので参照されたい。
- 章目次には各章の最終作成(改訂)日を示してある。詳細は巻末の更新履歴を参照されたい。
- 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。

## 第3版 第4訂にあたって

このガイドラインは、2003年初版が厚生労働省の支援で与五沢利夫先生を中心にして刊行され、第2版が2005年に、第3版が2009年に改訂された。前回責任者の白石義人先生は、「適応外使用に関して根拠を与えるという意味でガイドラインの位置づけは重要性を増した。」と書かれている。

2014年、東京地区の大学病院で起こったプロポフォールの医療事故に関する報道から、いわゆる禁忌薬の使用については社会の注目の的となった。

薬理作用に基づいて処方した適応外使用が、医師の裁量権の範囲であることは、昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知「保険診療における医薬品の取扱いについて」で認められている。一方で、禁忌とされる薬剤の使用をガイドライン上でどれだけ容認するかは、大きな問題である。今回の改訂においてもいくつかの薬剤において問題となったが、実際の医療現場において禁忌薬を使用する場合には、同意書などインフォームドコンセントを取って使用するのが現時点での最善策といえるかも

しれない。こうした時代であるがゆえに、ガイドラインの持つ意味は今後もより大きくなっていくと考えられる。

第3版以降は麻酔科学会ホームページ上で閲覧可能とし、製本の印刷配布は行わないこととなった。当ガイドラインは意見情報を随時収集し対応していくものであり、常時パブリックコメントを受け付けている。今後も修正を行って、多くの日本麻酔科学会員の日常診療、ひいては医学の発展に役立つことを期待したい。

最後になりましたが、このガイドラインの作成に尽力してくださった多くの執筆者や監修の先生、関係者の方々に感謝いたします。

2015年3月吉日

日本麻酔科学会 安全委員会  
医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ  
ワーキンググループ長 竹内 護

## 医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ

ワーキンググループ長 竹内 護

山蔭 道明	奥田 泰久	中尾 正和	加藤 孝澄
齋藤 洋司	中塚 秀輝	森松 博史	稲田 英一
奥富 俊之	長櫓 巧	讃井 将満	

## 医薬品適正評価対策専門部会

部会長 白石 義人	
中馬 理一郎	奥田 泰久
北村 晶	岩崎 達雄

## 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の提供形態と入手法

### 《提供形態》

本ガイドラインの初版ならびに第2版は、印刷した製本冊子の形態をとっていたが、今回改訂の第3版より、迅速なアップデートを図るために、印刷配布を行わずに、PDF データを作成して提供することに変更し、日本麻酔科学会ホームページで閲覧ならびにダウンロード可能とすることにした。

### 《PDF の公開 URL》

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>  
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

## 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の更新とパブリックコメント

### 《更新スケジュールと更新方法》

- 本ガイドラインの更新は、特にスケジュールを定めず適宜行う予定である。更新状況は、上記 URL にて確認されたい。
- 通常の更新は、サプリメント(補遺) PDF の作成・追記の形で行う。サプリメント PDF は、上記 URL から入手されたい。
- 1年に1回、本編 PDF にサプリメントの内容を反映させて、本編 PDF を改訂する予定である。
- 更新履歴は、後付けの更新履歴ページを参照されたい。

### 《パブリックコメント》

本ガイドラインの初版ならびに第2版では、製本冊子の発行時にパブリックコメントを募集し、適宜反映したが、今回改訂の第3版では、パブリックコメントを日本麻酔科学会ホームページにて常時受け付け、適宜反映させる方針に変更した。

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>  
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

## 《参考》添付文書情報の入手方法

薬剤の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のウェブページより入手可能である。

下記サイトの医薬品関連情報ページの左端メニューから「添付文書情報(医療用医薬品)」を選び、「医療用医薬品の添付文書情報(検索ページ)」に進むと、添付文書の検索・閲覧・データのダウンロードが可能である。

- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 / 医薬品関連情報 URL <http://www.info.pmda.go.jp/iyaku.html>  
(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)



## 更新履歴

- 2009.12.25 第3版 成人領域(I章～VIII章) 公開
- 2010.7.30 2010年 第1補遺(第3版 初訂) 公開  
(新規追加1項目, 改訂3項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬: スガマデクス ナトリウム  
本邦における承認取得, 販売開始にあたり, 新たに項目を追加した。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: 膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤  
p.167 (輸-11) 「2) 適応」に「(5) その他, 重症患者管理における相対的な循環血液量低下」を追加した。  
「3) 用法 (1) 成人②」にある高分子量製剤, 中分子量製剤, 低分子量製剤の平均分布量を変更した。  
「同④」の最終部にある腎機能障害に関する部分を変更し, 対応する文献 4, 5 を新文献に変更した。「同⑦」の「分子量 450,000Da の製剤」を「高分子量ヒドロキシエチルデンプン製剤」に変更し, 「分子量が約 1/7 であり,」を削除した。「3) 用法 (2) 小児」の「通常体重 kg あたり, 10mL 以内を用いる。」を削除した。  
p.168 (輸-12) 旧文献 4, 5 を削除し, 新文献を 4 として挿入し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) VII. 輸液・電解質液: D-マンニトール  
p.178 (輸-22) 文献 2, 5, 7, 10 のエビデンス評価表記を追加または変更するとともに, 文献 9 を変更した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: エフェドリン塩酸塩  
p.209 (循-29) 4) 注意点の「(2) 禁忌」を「(2) 慎重投与」に変更し, 「③慎重投与」を削除し, 「(2) の③ a)～f)」をそれぞれ「(2) の③～⑧」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.3.30 第3版 第2訂 産科・小児領域(IX章, X章) 公開  
産科・小児領域の公開に伴い, 一部改訂  
(新規 61 項目, 改訂 5 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) IX. 産科麻酔薬(37 項目), X. 小児麻酔薬(24 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩  
p.59 (痛-22) 「1) 薬理作用 (2) 薬効」の 3 段落目の「一般に積極的な気道管理が可能な手術室や回復室, そして ICU での術後鎮痛の使用に限定される。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<sup>3)</sup>。」を「一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔科医が使用することが望ましい。」に変更し, 文献 3 を削除し, 以降, 文献番号をずらした。
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: プレノルフィン塩酸塩  
p.65 (痛-28) 「4) 注意点 (1) 禁忌」の「⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人」を削除した。  
p.66 (痛-29) 「(3) 妊産婦, 授乳婦等」を削除し, 以降, 番号をずらした。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: リドカイン塩酸塩  
p.132 (局-11) 「3) 用法」の冒頭に, 使用状況と局所麻酔薬中毒の回避法と対処法を追加した。「4) 注意点 (1) 基本的注意点」の「②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊髄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。」「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起こすことがある。」「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。」を削除した。
- 改訂) V. 局所麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩水和物  
p.137 (局-16) 「4) 注意点」に「(2) 血管内誤注入」を追加した。
- 改訂) VIII. 循環作動薬: アドレナリン  
p.188 (旧 p.186) (循-6) 「3) 用法 (7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断」の調製法を「10mL に対して 0.2mL」を「20mL に対して 0.1mL」に変更した。
- 更新) 執筆者一覧(第3版)
- 2012.10.31 第3版 第3訂 ペイン・その他領域(XI章, XII章) 公開  
ペイン・その他領域の公開に伴い, 一部改訂  
(新規 107 項目, 改訂 3 項目, 執筆者一覧更新)
- 新規) XI. ペイン(75 項目), XII. その他(32 項目)
- 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩  
p.60 (痛-23) 「3) 用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛, 癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては, 25～100 $\mu$ g を単回投与し, 25～100 $\mu$ g/hr で持続投与を行う<sup>6)</sup>。」を「a) 術後痛 ◆添付文書では, 25～100 $\mu$ g を単回投与し, 25～100 $\mu$ 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。」に変更した。

## 改訂)IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.336 (産-56) 「3) 使用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う<sup>4)</sup>。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/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。」に変更した。

## 改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.422 (児-34) 「3) 使用法(フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/hr で持続投与を行う<sup>7)</sup>。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25~100 µg を単回投与し、25~100 µg/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。」に変更した。

## 更新)執筆者一覧(第3版)

2015.3.13 第3版第4訂

一部改訂(新規6項目, 削除21項目, 改訂)

新規)IV. 吸入麻酔薬(1項目: デスフルラン), IX. 産科麻酔薬(1項目: スガマデクスナトリウム), X. 小児麻酔薬(1項目: デスフルラン), XI. ペイン(1項目: トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤), XII. その他(2項目: アルガトロバン, トラネキサム酸)

削除)III. 静脈麻酔薬(1項目: デクスメトミジン), IV. 吸入麻酔薬(1項目: ハロタン), VI. 筋弛緩薬・拮抗薬(1項目: バンクロニウム臭化物), VIII. 循環作動薬(1項目: トラゾリン塩酸塩), X. 小児麻酔薬(2項目: イソフルラン, スキサメニウム塩化物水和物), XI. ペイン[12項目: エスタゾラム, オキサゾラム, ジアゼパム, ゴピクロン, トリアゾラム, ニトラゼパム, ヒドロキシジンパモ酸塩(塩酸塩), フルニトラゼパム, フルラゼパム塩酸塩, プロチゾラム, 桂枝加朮附湯エキス, ブシ(附子)末]

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム

p.8 (眠-4) 3) 使用法の(2)麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。」を追加した。

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム

p.10 (眠-6) 1) 薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加し、(3)薬物動態に解説文を追加した。2) 適応に、「(3)心身症(消化器疾患, 循環器疾患, 自律神経失調症, 更年期障害, 腰痛症, 頸肩腕症候群)」「(9)その他: ①痛みに伴う不安, 不眠, ②緊張性頭痛, 顎関節症, 腰痛症などの筋緊張を伴う痛み, ③急性痛, 神経障害性痛, 癌性痛に伴う不安, 不眠」を新たに追加し、(4)次の状態における痙攣の抑制: 癲癇様重積状態, 有機リン中毒, カーバメート中毒に、使用法を追加した。

p.11 (眠-7) 4) 注意点(1)基本的注意点の②その他に、「g) 過剰投与の場合は、対症処置とともにフルマゼニル(0.2~1mg)を投与する。」を追加した。

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.17 (眠-13) 添付文書の改訂に伴い、2)適応と3)使用法を大幅に改訂した。

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム

p.21 (眠-17) 2) 適応の「(1)不眠症」を「(1)不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更した。4) 注意点の(1)基本的注意点の解説中、「転倒・転落<sup>2)</sup>や」を加えて「眠気, 注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落<sup>2)</sup>や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注意する。」のように変更した。(4)副作用に、「眩暈, 頭痛, 脱力が生じる」を追加した。

## 改訂)I. 催眠鎮静薬：ヒドロキシジンパモ酸塩, ヒドロキシジン塩酸塩

p.22 (眠-18) 1) 薬理作用(1)作用機序に「②第1世代抗ヒスタミン薬はH<sub>1</sub>受容体拮抗作用以外にも、中枢神経作用, 抗嘔吐作用, 抗コリン作用などを持つ。このため現在では抗アレルギー性疾患以外に使用されることが多く、ヒドロキシジンは鎮静薬, 制吐薬としても使われている。」を追加した。2) 適応の解説中、「近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており<sup>5)</sup>、ペインクリニック領域で有効な可能性がある。」を追加した。3) 使用法に、新たに「(1)基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、元の(1)以降の番号にずらした。

p.23 (眠-19) (4)副作用の③に、「QT延長の原因がhERGチャネルの阻害であることが近年示唆されている<sup>11)</sup>」を追加し、④として新たに「④稀ではあるが重篤な皮膚症状を伴う副作用として、急性汎発性発

疹性膿疱症<sup>12)</sup>、ヒビ症候群<sup>13)</sup>が報告されている。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

p.25 (眠-21) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「ジアゼパムの約 10 倍<sup>1)</sup>、ニトラゼパムの約 0.9 倍の力価を有し、副作用発現率はニトラゼパムの約 0.6 倍<sup>2)</sup>とされる。」に変更した。2) 適応 (1) 中の「不眠症」を「不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更し、(2)に「緩和ケアにおける鎮静<sup>4)</sup>」を追加した。3) 使用法 (2) 注射時に「緩和ケアにおける鎮静時」を追加した。4) 注意点の (1) 基本的注意点の解説中、「転倒・転落<sup>6)</sup>や」を加えて「眠気、注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落<sup>6)</sup>や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注意する。」のように変更した。(3) 副作用の①に「眩暈、脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルマゼニル

p.27 (眠-23) 2) 適応 (2) 中の「～逆説反応の消失<sup>3)</sup>」を「～逆説反応の治療<sup>3,6)</sup>」に変更し、新たに「(3) 意識障害の鑑別とベンゾジアゼピン中毒患者の診断と治療<sup>7)</sup>」を追加し、元の (3) 以降の番号をずらした。

p.28 (眠-24) 4) 注意点 (1) 基本的注意点②の a) 中の「手術または検査時に」を「手術または検査時、あるいは前投薬として」に変更した。(3) 副作用に、新たに「②冠動脈疾患患者で左室拡張終末期圧が上昇している場合には、さらに上昇する場合があります、少量から開始し、必要量を投与する<sup>19)</sup>。」を挿入し、元の②以降の番号をずらし、旧②中の「ICU 領域における高血圧症患者では～」を新③「高血圧症患者では～」に変更した。旧③中の「～興奮などがみられる～」を新④「～興奮や痙攣などがみられる～」に変更した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：プロチゾラム

p.32 (眠-28) 4) 注意点 (1) 基本的注意点にあった「③併用注意」を移動して、「(9) 併用注意」とした。

p.33 (眠-29) 4) 注意点に、新たに「(6) 小児」を挿入し、元の (6) 以降の番号をずらした。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

p.38 (眠-34) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3) 薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。2) 適応に新たに「(5) 痙攣の治療」を追加した。3) 使用法は、元の (1)～(4) の内容を、「(1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持<sup>2)</sup>」、「(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静<sup>7)</sup>」、「(3) 局所麻酔時の鎮静<sup>2)</sup>」に整理するとともに解説を追加した。

p.39 (眠-35) 3) 使用法に、新たに「(4) 痙攣の治療」を追加した。元の 4) 注意点の (1)～(4) の内容を、(1)～(8) に整理するとともに内容を次のように変更した：「(1) 用量調節」を新たに追加して元の「(4) 高齢者」を吸収し、元の「(2) 禁忌」を (8) に移し、元の「②急性狭隅角緑内障のある患者」、「③重症筋無力症のある患者」、「⑤ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：インドメタシン

p.42 (痛-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。4) 注意点の内容を整理して並び替え、「(6) 小児」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ケトプロフェン

p.52 (痛-12) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態では、カプセル剤に関する内容を削除し、注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と 3) 使用法では、カプセル剤に関する内容を削除した。

p.53 (痛-13) 4) 注意点 (基本的注意点) の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩

p.63 (痛-23) バッカル錠・舌下錠に関する内容を追加した。3) 使用法の末尾に、(4) 貼付剤による鎮痛、(5) バッカル錠、舌下錠による鎮痛、を追加し、この (4) と (5) の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩

p.69 (痛-29) 貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応で、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(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」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法に「(4) 貼付剤」を追加した。

改訂)III. 静脈関連薬：ケタミン塩酸塩

p.87 (静-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する<sup>3)</sup>。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。」に変更した。④その他の作用の d) に「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<sup>4)</sup>」を追加した。(3) 薬物動態を変更した。2) 適応の冒頭の解説を「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。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3) 使用法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルとの併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

- p.88 (静-3) 4) 注意点(1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「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<sup>3)</sup>。」に変更した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③痙攣および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「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。」のように変更した。c) 痙攣に元あつた「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫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<sup>12)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。」のように変更した。②その他の副作用の d) その他を変更した。(6)高齢者では、「特に外来患者に対して、難治性疼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。」を削除した。

#### 改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：ドロペリドール

- p.90 (静-5) 1) 薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い<sup>5)</sup>。」を追加した。2) 適応(1)制吐作用を、「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する<sup>6)</sup>。」に変更した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した<sup>7-10)</sup>。」のように変更した。3) 使用法(1)制吐薬の解説に、「小児(>2歳)では10μg/kgを静注する<sup>11)</sup>。」を追加し、3文目にあつた術後嘔気・嘔吐予防での使用法を「術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0~1.25mgを麻薬投与前に静注する<sup>5,6,12)</sup>。」のように変更した。

- p.91 (静-6) 4) 注意点(1) 基本的注意点の冒頭の解説に、「ドロペリドールは、用量依存性に傾眠傾向となる。」と「錐体外路症状や情動不穏などの副作用には用量依存性が認められない<sup>12)</sup>。」を追加した。(2)QT延長とTdPの3段落目の後半、6行目以降を「その後、術後嘔気・嘔吐を研究する有識者から、術後嘔気・嘔吐に低用量(2.5mg未満)のドロペリドールが長く安全に使用されてきたこと、Black Box Warningの結論を導き出した統計解析に交絡因子が多いことなどの反論があつた。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした<sup>19)</sup>。」に変更し、末尾に「嘔気・嘔吐予防目的でドロペリドール2.5mgを静注後に、プロポフォルで麻酔導入すると、QTcが延長するので注意する<sup>20)</sup>」を追加した。

#### 改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：バルビツール酸

- p.93 (静-8) 3) 使用法(3)電気痙攣療法の際の麻酔では、参考文献を変更して内容を改訂した。後半の《Cuff method》の末尾に「痙攣脳波の持続時間は運動発作の持続時間より有意に長く、今日では脳波モニタリングは必須であると考えられているため<sup>12,13)</sup>、cuff methodは必須のモニタリング法ではなくなりつつある。」を追加した。(4)痙攣重積症に対する治療では、中ほどにある使用法を「チオペンタールの場合、3~5mg/kgをボラス投与し、burst suppressionが得られるまで1~2mg/kgのボラス投与を2~3分の間隔で繰り返す。その後3~7mg/kg/hrの持続注入を24時間以上継続する。」のように変更した。

- p.93 (静-8) 3) 使用法(5)脳保護では、参考文献を変更して内容を改訂した。

#### 改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：プロポフォル

- p.96 (静-11) 3) 使用法の(1)~(3)を箇条書きにして整理するとともに、(1)全身麻酔の導入および維持に「④プロポフォルには鎮痛作用、筋弛緩作用がないので、症例に応じてオピオイド(レミフェンタニル、フェンタニル)の全身投与、区域麻酔による鎮痛と、筋弛緩薬の投与を行う。」を追加した。

- p.97 (静-12) 4) 注意点(1) 基本的注意点に「⑩プロポフォル投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2)禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、

再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4)副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある<sup>10)</sup>。」を追加した。

#### 改訂)IV. 吸入麻酔薬：セボフルラン

p.100 (吸-2) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない<sup>6)</sup>。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない<sup>8)</sup>。」に変更した。

#### 改訂)IV. 吸入麻酔薬：エンフルラン

p.103 (吸-5) 1)薬理作用(2)薬効②中枢神経作用のb)脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の1文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

#### 改訂)V. 局所麻酔薬：レボプロピバカイン塩酸塩

p.135 (局-13) 1)薬理作用(2)薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2)適応(3)末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。3)使用法(3)末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボプロピバカイン(30mLまで)を投与する<sup>4)</sup>。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125~0.25%レボプロピバカイン4~6mL/hr(PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

#### 改訂)V. 局所麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.138 (局-16) 1)薬理作用(1)作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプロピバカインやレボプロピバカインに比較して1.3~1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプロピバカインおよびレボプロピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。

p.139 (局-17) 2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。3)使用法に「(3)浸潤麻酔」を追加した。4)注意点(2)血管内誤注入の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用で中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

#### 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

p.144 (筋-4) 1)薬理作用(3)薬物動態を箇条書きにした。

p.145 (筋-5) 4)注意点に「(1)基本的注意点」を追加し、以降番号をずらした。(2)禁忌の解説を「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に変更した。(5)高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「②PTCが1~2と深部遮断時にスガマデクス4mg/kgを投与した場合、TOF比0.9への回復は20~50歳では1.3分、70歳以上で3.6分であった<sup>10)</sup>。」を追加した。(6)妊娠婦、授乳婦では、元の①の代わりに「①胎児への移行」として内容を変更し、元の②の代わりに「②母乳への移行」として内容を変更し、新たに「③催奇形性」を追加した。(8)相互作用に、「①ステロイド環を有するステロイドホルモンとは複合体を形成しない<sup>13)</sup>。プロポフォール、チオペンタール、フェンタニル及びレミフェンタニルにはほとんど結合しない。」を追加した。元あった注釈「《注》本薬剤が2010年4月より市場販売され、～」を削除した。

#### 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ネオスチグミン酸メチル硫酸塩、ネオスチグミン臭化物

p.151 (筋-11) 3)使用法(1)非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗で、元の1段落目を②と③に分け、③の筋弛緩効果の回復判定は内容を変更した。新たに「①本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に行う。筋弛緩モニターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応でのTOFカウント:4以上を確認後に本剤を投与する<sup>5)</sup>。」を追加した。元の2段落目は④とした。

#### 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

p.153 (筋-13) 1)薬理作用(1)作用機序の1段落目の末尾の2文を「筋収縮の阻害には、受容体の75%がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムはアセチルコリンと競合し、正常の収縮を阻害する。」に変更した。(2)薬効ならびに(3)薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

#### 改訂)VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤

p.162 (輸-4) 3)使用法の3段落目の中ほど、元あった「SAFE studyでは～見つけることが大切であると<sup>5)</sup>。」を削除した。

#### 改訂)VII. 輸液・電解質液：輸液類(晶質液、開始液(乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液)、維持液)

p.182 (輸-24) ●維持液の薬理作用の冒頭を「いわゆる3号液。」から「絶食などに伴う水分の不足を補うための輸液。」に変更した。

#### 改訂)VIII. 循環作動薬：アドレナリン

p.188 (循-6) 4)注意点(3)慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔

薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている<sup>8)</sup>。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている<sup>8)</sup>。」に変更した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.200 (循-18) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった<sup>4,5)</sup>。」を削除した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩

p.210 (循-28) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩

p.235 (循-53) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の 2 文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン<sup>30,31)</sup>を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：硫酸マグネシウム水和物

p.277 (循-95) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応の冒頭の解説を「同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント<sup>®</sup>注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール<sup>®</sup>またはマグセント<sup>®</sup>注を用いる。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：アドレナリン

p.283 (産-5) 4) 注意点 (4) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている<sup>23)</sup>。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている<sup>23)</sup>。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.287 (産-9) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%、出血減少の有効率は 70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった<sup>4,5)</sup>。」を削除した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：イソフルラン

p.290 (産-12) 1) 薬理作用 (2) 薬効②中枢神経作用の b) 脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の 1 文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

p.291 (産-13) 3) 用法の冒頭の解説を「産科領域では、前回帝王切開既往や胎児機能不全などの帝王切開時に使用されることもある。ただし様々な要素が胎児に影響を与える。」に変更した。4) 注意点 (4) 併用禁止薬物①アドレナリンの冒頭部より「ハロタンよりも心室性不整脈を惹起しにくい」を削除した。(5) 妊婦の最終段落を「2003 年に生後 7 日目のラットにイソフルラン 6 時間の麻酔が神経変性を増加させ、その後の脳の高次機能に影響を与えたという論文<sup>17)</sup>以降、ヒトに対する周産期・小児期の麻酔の安全性について議論が続いている。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：エフェドリン塩酸塩

p.293 (産-15) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：オキシトシン

p.296 (産-18) 3) 用法 (2) 帝王切開術ほかの①点滴静注法に、「一般的には、最初子宮が収縮し出血がコントロールできるまでは 200mU/min で開始した後、安定すれば回復室までは 5 分の 1～10 分の 1 に減量、その後中止する。帝王切開術に単回緩徐投与して有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量 (ED<sub>90</sub>) は陣痛が発来していない妊婦では、0.35 単位<sup>2)</sup>、オキシトシンを用いた分娩誘発をしている妊婦では 2.99 単位であった<sup>3)</sup>。持続投与する場合の ED<sub>90</sub> は 0.29U/min であった<sup>4)</sup>。」を追加した。

p.297 (産-19) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に、「⑨循環器以外の副作用には、嘔気嘔吐、頭痛、フラッシングがある。」と「⑩新生児に対する副作用には痙攣、昏睡、高ビリルビン血症、網膜出血の報告もある」を追加した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ケタミン塩酸塩

p.298 (産-20) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻

酔作用より少ない投与量で発現する<sup>3)</sup>。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。」に変更した。④その他の作用のd)に「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<sup>4)</sup>」を追加した。(3)薬物動態を変更した。2)適応の冒頭の解説を「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。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3)使用方法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルと併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

p.299 (産-21) 4) 注意点(1)基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「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<sup>3)</sup>。」に変更した。元あった「(2)産科領域における注意点」は(7)に移動した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあつた慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用a)急性心不全を「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。」のように変更した。c)痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d)覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。「(6)高齢者」を新たに追加した。

p.300 (産-22) 4) 注意点(7)産科領域における注意点〔以前は(2)〕の②無痛分娩の末尾の1文を「したがって、有益性を吟味して、投与する際でも最低量を用いるべきである。」に変更した。

#### 改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ジアゼパム

p.301 (産-23) 1)薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加した。(3)薬物動態の解説の末尾の1文を「鎮静薬として麻酔の導入や維持に用いられたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。」に変更した。2)適応に、「(4)その他：①痛みに伴う不安、不眠、②緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み、③急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠」を新たに追加した。

p.302 (産-24) 4) 注意点に「(5)相互作用」を追加した。

#### 改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：スキサメトニウム塩化物水和物

p.310 (産-32) (5)産科領域における注意点①胎盤通過性の冒頭の1文を「臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない<sup>7)</sup>」に変更した。

#### 改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：セボフルラン

p.311 (産-33) 1)薬理作用(2)薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない<sup>10)</sup>。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない<sup>12)</sup>。」に変更した。

#### 改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：デスフルラン

p.315 (産-37) 1)薬理作用の(1)～(3)を大幅に変更した。「(4)胎盤透過性」は、4)注意点(4)妊産婦、授乳患者への使用と重複していたため削除した。2)適応を「全身麻酔の維持◆気道刺激性が強いため、基本的に全身麻酔のマスク導入(小児では緩徐導入を含む)には適さない。」に変更した。3)使用方法を大幅に変更した。

p.316 (産-38) 4) 注意点(1)基本的注意点に「⑩大気圧下のデスフルランの沸点は22.8℃と低いため、投与の際には加熱装置を有するデスフルラン専用の気化器を使用する。」と「⑪乾燥した二酸化炭素吸着薬との相互反応により、麻酔回路内に一酸化炭素を発生しうするため、炭素吸収装置の交換をソーダライムの色の変化に関わらず、製品ガイドラインに従い交換する必要がある。」を追加した。(3)副作用を大幅に変更した。(4)妊産婦、授乳患者への使用①で、元あった「他の揮発性麻酔薬(ハロタン、イソフルラン、エンフルラン、セボフルラン)と同様に～」より、ハロタンとエンフルランを削除した。

#### 改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ドロペリドール

p.322 (産-44) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い<sup>5)</sup>。」を追加した。2)適応(3)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・

嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局 (FDA) は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を发出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した<sup>7~10)</sup>。」のように変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ニカルジピン塩酸塩

p.325 (産-47) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の2文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。

p.326 (産-48) 4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン<sup>30,31)</sup>を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：バルビツール酸

p.333 (産-55) 4) 注意点 (3) 妊婦の①の末尾の「昇圧薬としては $\alpha\beta$ 作用のバランスのとれたエフェドリンが今のところ推奨されている<sup>12)</sup>。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.339 (産-61) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペイン の「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)」の頁を参照のこと。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プピバカイン塩酸塩

p.344 (産-66) 3) 使用法 (2) 無痛分娩①硬膜外麻酔の投与例で元あった「0.1 ~ 0.125% プピバカイン～」を「0.0625 ~ 0.125% プピバカイン～」に変更した。②脊髄も膜下麻酔+硬膜外麻酔の投与例で元あった「持続硬膜外注入として0.1% プピバカイン～」を「持続硬膜外注入として0.0625% プピバカイン～」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ププレノルフィン塩酸塩

p.346 (産-68) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態②に「なお、この投与量では母体および胎児に対する副作用を認めず、新生児のアプガースコアや神経行動学的検査およびその後の哺乳力にも異常を認めていない<sup>6)</sup>。」を追加した。2) 適応を「(1) 帝王切開術の麻酔およびその補助鎮痛、(2) 術後鎮痛、(3) 分娩時鎮痛」に変更した。

p.347 (産-69) 4) 注意点 (4) 妊産婦、授乳婦等に「⑥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、有益性を吟味して慎重に投与する。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プロポフォール

p.349 (産-71) 1) 薬理作用 (2) 薬効の冒頭に解説として「催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。」を追加した。

p.350 (産-72) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に「⑩プロポフォール投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある<sup>11)</sup>。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ベクロニウム臭化物

p.352 (産-74) 1) 薬理作用 (2) 薬効ならびに (3) 薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

p.353 (産-75) 4) 注意点 (2) 産科領域における注意点の①の2文目にあった「現実にはほとんどの施設でベクロニウムが使用されており、」を削除した。②にあったパンクロニウムに関する内容を削除した。(3) 相互作用①筋弛緩薬間の相互作用のb)を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩

p.355 (産-77) 2) 適応の4)を「(4) 無痛分娩」に変更した。3) 使用法の(2)を「(2) 無痛分娩」に変更し、解説の2文目に「分娩直後の」を挿入して、「分娩時のペンタゾシン投与による分娩直後の新生児の呼吸抑制に備えて、」に変更した。

p.356 (産-78) 4) 注意点 (3) 分娩時の投与の冒頭の説明を「出生直後に新生児に呼吸抑制があらわれることがあるので、新生児の蘇生ができる体制が必要である。」に変更した。①と②にあった「分娩時の鎮痛」を「無痛分娩」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム

p.358 (産-80) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳

辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3)薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。3) 使用法は、I. 催眠鎮静薬の項と同じ内容とした。

p.359 (産-81) 元の4) 注意点の(1)～(2)の内容を、(2)～(7)に整理するとともに、「(1)用量調節」を追加した。

p.360 (産-82) 4) 注意点に「(8)禁忌」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.368 (産-90) 3) 使用法(5)無痛分娩における使用①静注・筋注で、元の「局所麻酔」を「区域麻酔」に変更した。②硬膜外投与・脊髄くも膜下投与で、元の「～現在ではほとんど用いられない。」を「～現在ではあまり用いられない。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：硫酸マグネシウム水和物

p.375 (産-97) 1)薬理作用(2)薬効に「③産科領域においても、NMDA 受容体遮断効果ゆえ鎮痛効果を発揮する<sup>1～5)</sup>」を追加した。2)適応に「(6)無痛分娩および帝王切開術時の鎮痛補助」を追加した。

p.376 (産-98) 3) 使用法に、「(3)持続静注」、「(4)脊髄くも膜下腔への投与」と「(5)硬膜外腔への投与」を追加した。4) 注意点(1)基本的注意点と副作用①で、マグセント注の効能追加について、「～、2013年3月の添付文書改訂で、マグセント<sup>®</sup>注の効能・効果に、重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制および治療が追加された。」と追加した。副作用について、⑪(イレウス)、⑫(横紋筋融解症)、⑬(低マグネシウム血症の解説)、⑭(高マグネシウム血症の対策)を追加した。(3)相互作用に「⑥バルビツレート、催眠薬、麻酔薬◆併用により呼吸抑制を起こすことがある。」を追加した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：レボプピバカイン塩酸塩

p.378 (産-100) 1)薬理作用(2)薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2)適応(3)末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。「(4)産科領域に関する適応」を削除した。3) 使用法(1)硬膜外麻酔の中に、元あった「(4)産科領域に関する適応」を移動した。

p.379 (産-101) 3) 使用法(3)末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボプピバカイン(30mLまで)を投与する<sup>4)</sup>。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125～0.25%レボプピバカイン4～6mL/hr (PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：レミフェンタニル

p.383 (産-105) 3) 使用法(2)経膈分娩時の鎮痛②の中で、元あった「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、母児への副作用の出現が少なく、局所麻酔への転向も5%と少なかったと報告されている<sup>23)</sup>。」を「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、ボーラス量を1μg/kg/minまで漸増させる方法より母児への副作用の出現が少なかったと報告されている<sup>23)</sup>。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.390 (産-112) 1)薬理作用(1)作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプピバカインやレボプピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はプピバカインおよびレボプピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2)適応に「(3)術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4)浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。

p.391 (産-113) 3) 使用法に「(3)浸潤麻酔」を追加した。4) 注意点(2)副作用e)の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用中に中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.414 (児-21) 添付文書の改訂に伴い、1)薬理作用(2)薬効、2)適応と3)使用法を大幅に改訂した。

p.415 (児-22) 4) 注意点に「(4)高齢者」、「(5)妊婦」を追加した。(6)小児領域に関する注意点では、②以降を追加した。

改訂)X. 小児麻酔薬：ドロペリドール

p.417 (児-24) 1)薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い<sup>5)</sup>。」を追加した。2)適応(1)制吐作用の解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する<sup>6)</sup>。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した<sup>7～10)</sup>。」のように変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸

p.424 (児-31) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)については、XI.ペインの「フェ

「フェンタニル塩酸塩(貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニル塩酸塩の貼付剤(パッチ剤)や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペインの「フェンタニル塩酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。」に変更した。2) 適応の「●フェンタニル貼付剤に関して」を改訂し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.425 (児-32) 3) 使用法の末尾に、「(5) 貼付剤による鎮痛」, 「(6) バツカル錠、舌下錠による鎮痛」を追加し、この(5)と(6)の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

p.431 (児-38) 4) 注意点(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。

p.432 (児-39) 4) 注意点(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある<sup>14)</sup>。」を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ベクロニウム臭化物

p.435 (児-42) 1) 薬理作用(2) 薬効では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ミダゾラム

p.441 (児-48) 1) 薬理作用(2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。

改訂) X. 小児麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩

p.455 (児-62) 1) 薬理作用(1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはプビバカインやレボプビバカインに比較して1.3~1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中樞神経毒性や心毒性はプビバカインおよびレボプビバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。

改訂) XI. ペイン: アセトアミノフェン

p.459 (ペ-3) 冒頭にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(3) 薬物動態①吸収の1文目を「吸収は良好で、生物学的利用率は非常に高い(60~98%)。」に変更した。2) 適応(1)に「変形性関節症」を追加した。(3)小児科領域の解熱・鎮痛の表中の長所9)を「9)ライ症候群発症の危険率が低い。」に変更した。

p.460 (ペ-4) 4) 注意点(1) 基本的な注意点③の1文目の末尾を「~最も多い薬物であることは忘れてはならない。」から「~最も多い薬物である。」に変更した。(5) 妊婦②の末尾を「~記載されていることも忘れてはならない。」から「~記載されている。」に変更した。

改訂) XI. ペイン: インドメタシン

p.461 (ペ-5) 1) 薬理作用(2) 薬効で、「抗炎症・鎮痛作用とともに、~」を「抗炎症・鎮痛・解熱作用とともに、~」に変更した。2) 適応(1)カプセル、坐剤の①で「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

改訂) XI. ペイン: ケトプロフェン

p.466 (ペ-10) 1) 薬理作用(3) 薬物動態では、カプセル剤に関する内容を削除し、注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と3) 使用法では、カプセル剤に関する内容を削除した。

p.467 (ペ-11) 4) 注意点(基本的注意点)の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。元あった「⑤術後痛に対して使用した場合、~」を削除した。

改訂) XI. ペイン: セレコキシブ

p.472 (ペ-16) 2) 適応で、元あった(2)と(3)を合わせて(2)とし、「(3)手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。3) 使用法に、「(3)手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。

改訂) XI. ペイン: トラマドール塩酸塩

p.481 (ペ-25) 冒頭にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(1) 作用機序と(2) 薬効を大幅に改訂した。(3) 薬物動態は、①吸収と②代謝・排泄とに整理しなおした。2) 適応の「(2) 術後痛」を「(2) 術後痛(注射剤のみ)」に変更した。(3)を「(3) 慢性痛<sup>78)</sup>(経口剤のみ)」に変更し、解説も変更した。3) 使用法では、元あった(1)筋注、(2)皮下注、(3)硬膜外投与を「(1)注射剤」にまとめ、新たに「(2)経口剤」を追加した。

p.482 (ペ-26) 4) 注意点(1) 基本的注意点では、元あった①と②を、①のa)とb)に整理し、新たに「②退薬症候<sup>13)</sup>」、「③乱用・依存<sup>14)</sup>」、「④セロトニン症候群」、「⑤CYP2D6の遺伝子多型」を追加した。2) 禁忌に、「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(中樞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」を追加した。元あった「(3) 慎重投与」は削除した。(3) 副作用では、①に「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。」を追加した。(4) 高齢者では、「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ので、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、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量が 30 ~ 50%増加し、 $t_{1/2}$ 、 $\beta$ 及び MRT が約 1 時間遷延していたとされている。」を追加した。「(5) 妊婦」を追加した。(6) 小児では、元あった①を、「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。」と「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。」に変更した。

改訂) XI. ペイン：フェンタニルケエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)

p.491 (ペ-35) 1) 薬理作用(2) 薬効の④を「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<sup>3)</sup>。」に変更した。(3) 薬物動態の④として、貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応では、「●フェンタニル貼付剤に関して」を変更し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.492 (ペ-36) 3) 使用法の「●フェンタニル貼付剤の使用法」では、1 日用製剤に関する内容を追加した。新たに「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠の使用法」を追加した。

改訂) XI. ペイン：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.499 (ペ-43) 2) 適応を、箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：ブプレノルフィン塩酸塩

p.507 (ペ-51) 2) 適応の冒頭に「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。」を追加し、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(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」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法の冒頭の解説に、「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、開発が中止されている。」を追加した。「(4) 貼付剤」を追加した。4) 注意点(2) 副作用に元あった「⑦他剤との併用注意」を「(3) 併用注意」に移動した。元あった「⑧その他副作用を認めた場合は、中止など適切な処置を行う。」を削除した。

改訂) XI. ペイン：アミトリプチリン塩酸塩

p.511 (ペ-55) 1) 薬理作用を全体的に大幅に改訂した。2) 適応の(3)を「(3) 神経障害性痛<sup>7)</sup>、線維筋痛症<sup>7)</sup>◆本邦では保険適応外である。」に変更した。3) 使用法(3) 神経障害性痛の解説に「本薬はさまざまな神経障害性痛に対して鎮痛効果が報告されているが<sup>7)</sup>、本邦では保険適応外使用である。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。」を追加した。4) 注意点の(1) 基本的注意点を箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

p.518 (ペ-62) 2) 適応の、元あった(2)と(3)の順番を入れ替え、(3) 線維筋痛症と(4) 腹圧性尿失禁の解説としてそれぞれ「本邦では保険適応外である。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ノルトリプチリン塩酸塩

p.521 (ペ-65) 1) 薬理作用(1) 作用機序に「②鎮痛作用」を追加した。(2) 薬効に「鎮痛作用」を追加した。2) 適応に「(2) 神経障害痛(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)<sup>5)</sup>」を追加した。3) 使用法を大幅に改訂した。4) 注意点(1) 基本的注意点に、④~⑩を追加した。

改訂) XI. ペイン：フルボキサミンマレイン酸塩

p.527 (ペ-71) 4) 注意点(1) 基本的注意点「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。」を追加した。(7) 小児に「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱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 歳未満の大鬱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。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

p.530 (ペ-74) 4) 注意点(6) 小児に「②海外で実施された大鬱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鬱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鬱薬投与群でプラセボ群と比較して高かった。」と「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱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 歳未満の大鬱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。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：トピラマート

p.541 (ペ-85) 2) 適応に「(2)片頭痛<sup>3)</sup>◆本邦では保険適応外である。」と「(3)神経障害性痛◆特に有痛性糖尿病性ニューロパチー<sup>4)</sup>, 三叉神経痛<sup>5)</sup>に対する有効性が報告されている。しかし, 神経障害性痛に対しての有効性は低いとするメタアナリシス<sup>6,7)</sup>もあり, 現在のところ神経障害性痛に対する推奨度は高くない。本邦では保険適応外である。」を追加した。3) 使用法の(1)癲癇に「②2歳以上の小児」を追加し, 「(3)神経障害性痛(特に有痛性糖尿病性ニューロパチー, 三叉神経痛)に対する鎮痛」を追加した。4) 注意点(3)高齢者に「トピラマートは主として腎排泄であり, 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので留意する必要がある。」を追加した。

p.542 (ペ-86) 4) 注意点(5)小児で, 元あった「～幼児または小児～」を「～幼児, 小児(2歳未満)～」に変更した。

#### 改訂) XI. ペイン：プレガバリン, ガバベンチン

p.548 (ペ-92) 頁のタイトルを「ガバベンチン, プレガバリン」から「プレガバリン, ガバベンチン」に変更し, 掲載順をXI. ペイン 6. 抗痙攣薬の1番目から7番目に移動した。1) 薬理作用(1)作用機序の中で, 元あった「～抗痙攣作用を発現すること～」を「～抗痙攣作用および鎮痛作用を発現すること～」に変更した。(2) 薬効に「①プレガバリン」を追加した。(3) 薬物動態では, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加した。2) 適応と3) 使用法は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。

p.549 (ペ-93) 4) 注意点は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。元あった「(5)プレガバリン」は削除した。

#### 改訂) XI. ペイン：ケタミン塩酸塩

p.558 (ペ-102) 1) 薬理作用(1)作用機序を, 他の領域と同じとなるように変更した。(2) 薬効①麻酔・鎮痛作用の解説の冒頭に「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する<sup>3)</sup>。」を追加した。④そのたの作用のd)に「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<sup>4)</sup>。」を追加した。(3) 薬物動態を, 他の領域と同じとなるように変更した。4) 注意点(1)基本的注意点の④を「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<sup>3)</sup>。」に変更した。

p.559 (ペ-103) (2) 薬物相互作用で, 元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3) 禁忌の中にあった慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し, 以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。

p.560 (ペ-104) (5) 副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「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。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので, 咽喉頭に機械的刺激を与えると, 喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚, 鮮明な夢(悪夢など), 幻覚, 譫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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。」のように変更した。②その他の副作用のd)その他を変更した。

#### 改訂) XI. ペイン：バクロフェン

p.580 (ペ-124) 2) 適応(1)脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺の改善②持続髄腔内投与に「c) 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。」を追加した。

#### 改訂) XI. ペイン：アルプロスタジール, アルプロスタジールアルファデクス

p.583 (ペ-127) 1) 薬理作用(2)薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は80%, 出血減少の有効率は70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は83%であった<sup>4,5)</sup>。」を削除した。

#### 改訂) XI. ペイン：デクスメトミジン塩酸塩

p.593 (ペ-137) 添付文書の改訂に伴い, 2) 適応と3) 使用法を大幅に改訂した。

#### 改訂) XI. ペイン：A型ボツリヌス毒素

p.604 (ペ-148) 2) 適応の末尾の1段落を「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, 抗痛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<sup>3)</sup>。」に変更した。

#### 改訂) XI. ペイン：ビスホスホネート系製剤(エチドロン酸ナトリウム, アレンドロン酸ナトリウム水和物, リセドロン酸ナトリウム水和物)

ン酸ナトリウム水和物, パミドロン酸二ナトリウム, インカドロン酸二ナトリウム, ゴレドロン酸水和物)

p.604 (ペ-148) 頁タイトルに「ゴレドロン酸水和物」を追加した。

p.605 (ペ-149) 4) 注意点(3) 副作用に「①上部消化管障害(十二指腸潰瘍, 胃潰瘍)」, 「③低カルシウム血症」, 「④肝機能障害, 黄疸」を追加し, 順番を変更した。「(7)その他」を追加した。

改訂) XII. その他: ドロペリドール

p.640 (他-22) 1) 薬理作用(2) 薬効③を「③ドロペリドールは制吐作用を持つが, 鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で, 嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている<sup>3,4)</sup>。ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが, その作用時間は短い<sup>5)</sup>。」に変更した。2) 適応に元あった「(1)嘔気・嘔吐」を「(1)制吐作用」に変更し, 解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する<sup>6)</sup>。」を追加した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に, 2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を發出し, ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した<sup>7-10)</sup>。」のように変更した。3) 使用法に元あった「(1)嘔気・嘔吐」を「(1)制吐薬」に変更した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.648 (他-30) 2) 適応(11)外科手術関連②にあった「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.649 (他-31) 3) 使用法(4)を「(4)細菌性ショック」から「(4)敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.652 (他-34) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。2) 適応(1)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(1)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.653 (他-35) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: アドレナリン

p.675 (他-57) 4) 注意点(2) 禁忌の①からハロタンが関連する内容を削除した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.685 (他-67) 2) 適応(11)外科手術関連②にあつた「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.686 (他-68) 3) 使用法(4)を「(4)細菌性ショック」から「(4)敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾン, メチルプレドニゾン酢酸エステル, メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.693 (他-75) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の2文目を「ヒドロコルチゾン20mgは, プレドニゾン5mg, メチルプレドニゾン4mg, デキサメタゾン0.75mgと同等である。」に変更した。

p.694 (他-76) 2) 適応(2)急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(2)急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.695 (他-77) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: インスリン

p.698 (他-80) 2) 適応(2)重症患者の血統調節の末尾にあつた「～最近のガイドラインでは, 目標値を150mg/dL未満に抑えることが推奨されている。」を「～最近のガイドラインでは, 目標値を180mg/dL未満に抑えることが推奨されている。」に変更した。

2016.3.25 改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

P430 (児-37) (4) 小児領域における薬物動態に「③3～26ヵ月の乳幼児41人に対してセボフルラン吸入による導入後, セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル0.26 $\mu$ g/kg/min投与下に, プロポフォールを2.5mg/kgボーラス投与に引き続き8mg/kg/hrの一定速度で平均99分間持続静注した研究で, ボーラス投与5分後から投与終了までの動脈血漿濃度は2～4 $\mu$ g/mLの範囲に収まった。」を追記, 文献8)を追記した。次の文書に④を追記し「このような」を削除, 文末の「クリアランスが早い蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half timeは成人より長く, 投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。

P430 (児-37) 2) 適応の「(1)全身麻酔の導入および維持」を「(1)小児の全身麻酔の導入および維持(周

術期管理の一環として手術室から継続する数時間程度の集中治療室における全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静、および集中治療室で小児に対する検査および処置時の全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静を含む」と追記した。

P431 (児-38) 3 使用法(1)全身麻酔の導入 ①の文献8)を文献9)に変更した。3 使用法(1)全身麻酔の導入 ②の文献9)を文献10)に変更した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の文献10)を文献11)に変更し、文末に「ここに示す投与方法は2時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持の②の文献11)を文献12)に変更し、「ただし、この結果は数時間程度のプロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された4時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。」を追記した。3 使用法(2)全身麻酔の維持③の文献12)を文献13)に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑦の2行目「1 アンブルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始12時間後で廃棄する。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する」に変更した。4 注意点(1)基本的注意点⑨の3行目「リドカイン(20mg)」を「リドカイン(0.5～1mg/kg)」に変更し、文献13)を文献14)に変更した。4 注意点(4)副作用②の文献14)を文献15)に変更した。4 注意点(4)副作用③の文献15)を文献16)に変更した。4 注意点(4)副作用④を「④プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮(心静止)に至る症例の報告がみられており、プロポフォール注入症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)と名付けられた<sup>17)</sup>。詳細な発生機序は不明だがミトコンドリアにおける脂質代謝障害に基づく機序が示唆されている<sup>18,19)</sup>。この症候群が提唱された端緒は小児へのプロポフォールの長期使用であり、このため添付文書には小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静に本薬を使用しないこととされている。医学的には、投与対象(小児)と投与目的(集中治療における人工呼吸中の鎮静)で一律に禁忌とするよりも、PRIS発症のリスクとして考えられている要因、すなわち高用量・長時間の投与、小児、頭部外傷、けいれん重積、上気道感染、カテコラミン投与、ステロイド投与、糖摂取不足など<sup>17,18)</sup>を、慎重投与の対象とするのが妥当かもしれない。換言すれば、本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。」に変更し、「⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は、通常モニタリングに加えて、V1-3の前胸部誘導モニタリング(PRIS発症時に高率に認められるBrugada型ST上昇<sup>20)</sup>を検出するため)あるいは12誘導心電図モニタリング、動脈血液ガス分析(電解質を含む)、血中乳酸値、中性脂肪値、血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)値<sup>21)</sup>、腎および肝機能値、血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定・評価し、PRISの早期徴候を見逃さない対策が必須である。本剤の長時間投与では本剤の投与速度を4mg/kg/hr以下に制限し、適切な糖負荷(6-8mg/kg/min)<sup>22)</sup>をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも48時間を超えるべきでない。」と「⑥PRISの徴候を認めた場合は本剤の投与を直ちに中止して呼吸・循環の安定化に努め、アシドーシスの是正、電解質補正などの対症療法を行う。機械的循環補助(ECMO)や血液濾過、血漿交換による救命例が報告されている<sup>23,24)</sup>。」を追記した。

#### 2016.8.19 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

P145 (筋-5) MSD株式会社からの『アナフィラキシーと報告された副作用の発現状況(2016年1月31日現在)』を受けて、4 注意点(4)副作用の1行目「(頻度不明、しかし2013年1月31日現在のMSD株式会社社内調査結果によると、発現頻度は約2.9例/10万人と推定されている)」を、「(正確な頻度は不明である。なおMSD株式会社社内調査結果による最新の発現頻度は、会員専門ページ<https://member.anesth.or.jp/App/login.aspx>に記載。)」に変更した。添付文書の変更に伴い、「心停止、高度徐脈(頻度不明)が挙げられている。」を「心停止、高度徐脈、心室細動、心室頻拍、冠動脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。」に変更した。

#### 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

P154 (筋-14) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点②「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4 注意点(2)相互作用①筋弛緩薬間の相互作用c)の文面を全面削除した。

P155 (筋-15) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(8)に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

#### 改訂)VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ロクロニウム臭化物

P157 (筋-17) 添付文書の変更に伴い、4 注意点(1)基本的注意点③「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガ

マデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4) 注意点(5)薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患④神経筋疾患に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う<sup>12)</sup>。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

P158 (筋 -18) 5) 参考文献に、12) de Boer HD, Shields MO, Booij LH : Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. Eur J Anaesthesiol 2014 ; 31 : 715-721 (II -c)を追記した。

改訂) X. 小児麻酔薬：抱水クロラル

P440 (児 -47) 4) 注意点(1) 基本的注意点を次のとおり、加筆訂正、順番の入れ替えをした。

①を③に移動し、「留意する」を加筆。②を④に移動。③の最後を②に移動、前半は⑤に移動。④は⑦に移動し、後半を訂正。⑤の前半の心電図を削除し⑧に移動し、American 以下は①に移動。⑥は変更なし。⑦は⑩に移動。帰宅条件を⑨に加筆した。また、加筆訂正、順番の入れ替えに伴い参考文献のリストを変更した。

2016.11.25 改訂) I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

P25 (眠 -21) 4) 注意点(3) 副作用の①「呼吸抑制、依存性、過鎮静、興奮、眩暈、脱力が生じる。頻度は不明。」を「無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下 (0.1 ~ 5%未満) : 気道を確保し換気をはかる準備をしておくこと。投与中はパルスオキシメーターや血圧計を用いて、呼吸および循環動態の観察を行うこと。」とし、「②錯乱(0.1%未満)」を追記した。4) 注意点(6) 小児の末尾に「低出生体重児、新生児に使用する場合には添加剤として含有しているベンジルアルコールの投与による中毒症状 (あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等) の報告がある。」を追記した。

P26 (眠 -22) 頁の末尾に「(2016年3月にフルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い - 呼吸抑制 - が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により製造販売元から改訂された。)」を追記した。

2017.2.27 改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

P520 (ペ -63) 4) 注意点(1) 基本的事項に②として「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。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

P530 (ペ -72) 4) 注意点(1) 基本的注意点③「眠気、眩暈等が起こることがあるので、本薬投与中の患者には、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないこと。」を、「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。」に変更した。

2018.4.27 改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬：エプタゾシン臭化水素酸塩

P47 (痛 -7) 3) 使用法(5) 持続硬膜外投与を「エプタゾシンには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も膜下腔への投与は禁忌とされている。」と変更した。

改訂) XI. ペイン：エプタゾシン臭化水素酸塩

P503 (ペ -46) 3) 使用法(5) 持続硬膜外投与を「エプタゾシンには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も膜下腔への投与は禁忌とされている。」と変更した。

2019.1.31 改訂) I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

P39 (眠 -35) 3) 使用法(3) 局所麻酔時の鎮静の①「通常、成人にはミダゾラム 0.15 ~ 0.30mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。」を「通常、成人にはあらかじめ点滴ラインを確保し、ミダゾラム 0.02 ~ 0.03mg/kg をできるだけ緩徐に注入する。」とし、②「なるべく太い静脈を選んで点滴ラインを確保し、できるだけ緩徐に(1分以上かけて)投与する。」を「必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。」とし、⑤「フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)の準備が望ましい。」を「必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)で拮抗する。」と変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム

P359 (産 -81) 3) 使用法(3) 局所麻酔時の鎮静の①「通常、成人にはミダゾラム 0.15 ~ 0.30mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。」を「通常、成人にはあらかじめ点滴ラインを確保し、ミダゾラム 0.02 ~ 0.03mg/kg をできるだけ緩徐に注入する。」とし、②「なるべく太い静脈を選んで点滴ラインを確保し、できるだけ緩徐に(1分以上かけて)投与する。」を「必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。」とし、⑤「フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)の準備が望ましい。」を「必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)で拮抗する。」と変更した。

2019.5.28 改訂) X. 小児麻酔薬：ミダゾラム

P443 (児 -50) 3) 使用法(4) の末尾に「高用量での使用は集中治療室で呼吸、循環、脳波モニタリング管理下に行うことが前提となる。」を追記した。

以上

## 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

### 執筆者一覧 (I章~XII章、五十音順)

四十物 摩呼  
 赤田 隆  
 浅賀 健彦  
 東 俊晴  
 足立 健彦  
 足立 裕史  
 安部 和夫  
 天笠 澄夫  
 有田 英子  
 石川 源  
 石原 弘規  
 井関 雅子  
 伊波 寛  
 入駒 慎吾  
 岩坂 日出男  
 岩崎 達雄  
 岩出 宗代  
 岩永 康之  
 植木 正明  
 上園 晶一  
 上野 博司  
 上原 博和  
 上山 博史  
 魚川 礼子  
 牛島 一男  
 内野 博之  
 宇野 武司  
 近江 禎子  
 大瀧 千代  
 大西 幸  
 大橋 弥生  
 近江 明文  
 岡田 尚子  
 岡本 浩嗣  
 奥 格  
 奥田 泰久  
 奥谷 龍  
 奥富 俊之  
 小田 利通  
 小田 裕  
 小野 和身  
 小野 健二

表 圭一  
 貝沼 関志  
 香川 哲郎  
 垣花 泰之  
 角山 正博  
 片桐 美和子  
 片山 浩  
 加藤 孝澄  
 加藤 正人  
 加藤 里絵  
 香取 信之  
 金谷 憲明  
 上農 喜朗  
 狩谷 伸享  
 川井 康嗣  
 川口 昌彦  
 川崎 孝一  
 川名 信  
 川人 伸次  
 川股 知之  
 川真田 樹人  
 河村 真  
 河本 昌志  
 菊地 博達  
 北口 勝康  
 北島 治  
 北島 敏光  
 北畑 洋  
 北原 雅樹  
 木内 恵子  
 行田 泰明  
 金 信秀  
 具志堅 隆  
 蔵谷 紀文  
 栗田 昭英  
 小出 康弘  
 合谷木 徹  
 小坂 誠  
 小谷 透  
 五藤 恵次  
 小林 康夫  
 小林 佳郎

佐倉 伸一  
 佐多 竹良  
 佐竹 佳菜子  
 佐藤 薫  
 佐藤 二郎  
 佐藤 哲文  
 讚井 將満  
 讚岐 美智義  
 三部 徳恵  
 重見 研司  
 信太 賢治  
 柴田 康之  
 島本 博子  
 謝 慶一  
 生野 慎二郎  
 秦 恒彦  
 須加原 一博  
 鈴木 昭広  
 鈴木 尚志  
 鈴木 孝浩  
 鈴木 康之  
 角倉 弘行  
 住谷 昌彦  
 瀬尾 勝弘  
 祖父江 和哉  
 多賀 直行  
 高倉 康  
 高田 研  
 高橋 徹  
 高畑 治  
 田上 恵  
 瀧浪 將典  
 竹内 護  
 竹田 清  
 武田 吉正  
 多田 恵一  
 多田 羅 恒雄  
 田中 聡  
 田中 基  
 谷口 美づき  
 谷口 由枝  
 谷西 秀紀

田村 和美  
 中條 浩介  
 中馬 理一郎  
 津崎 晃一  
 土田 英昭  
 坪田 信三  
 土井 松幸  
 戸田 雄一郎  
 富山 芳信  
 中川 智永子  
 長崎 剛  
 仲宗根 正人  
 永田 悦朗  
 中塚 秀輝  
 中畑 克俊  
 中村 清哉  
 長樽 巧  
 成瀬 智  
 南波 まき  
 西江 宏行  
 西川 幸喜  
 西川 俊昭  
 仁科 かほる  
 西部 伸一  
 西村 欣也  
 西村 涉  
 西脇 公俊  
 野萱 純子  
 野口 いづみ  
 野口 純一  
 野村 実  
 橋口 さおり  
 花崎 元彦  
 馬場 洋  
 林 英明  
 林 行雄  
 林 玲子  
 林田 眞和  
 原 哲也  
 樋口 秀行  
 広木 公一  
 廣田 和美

福光 一夫  
 富士原 秀善  
 古瀬 晋吾  
 古屋 敦司  
 堀本 洋  
 前川 信博  
 増田 純一  
 増田 豊  
 松三 昌樹  
 松本 美志也  
 水嶋 章郎  
 水野 圭一郎  
 溝上 真樹  
 溝渕 知司  
 光畑 裕正  
 宮坂 勝之  
 武藤 理香  
 室園 美智博  
 森 芳映  
 森松 博史  
 森本 康裕  
 矢数 芳英  
 安田 善一  
 山蔭 道明  
 山口 修  
 山口 重樹  
 山崎 光章  
 山崎 裕  
 山田 達也  
 山田 芳嗣  
 山本 健  
 山本 達郎  
 結城 公一  
 横尾 倫子  
 横山 正尚  
 萬 知子  
 渡邊 美貴