

[短 報]

ブプレノルフィン貼付剤からトラマドール錠への 切り替えが良好に行えた1例

長谷 康史^{*1} 荒木 良介^{*1} 小島 正照^{*1} 加藤加奈恵^{*1}
 菱沼 隆一^{*1} 計良 貴之^{*2} 田中 恒明^{*2} 山田 英紀^{*1}

^{*1} 大和市立病院薬剤科

^{*2} 聖マリアンナ医科大学病院薬剤部

(2018年9月14日受理)

【要旨】 ブプレノルフィンからオピオイドスイッチする際の初回投与量やタイミングは未だに確立していない。今回、非がん性慢性疼痛に対し、モルヒネ注射薬との換算比に関する既知の情報を基に試算し、オピオイド受容体に対する相互作用を考慮して、ブプレノルフィン貼付剤 (20 mg/week) からトラマドール錠 200 mg/day へ2日間の休薬期間とロキソプロフェン錠によるレスキュー対応により安全に切り替えることができた。

キーワード：ブプレノルフィン、トラマドール、換算比

緒 言

非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用は、WHO方式がん疼痛治療法が準用され、疼痛の強さに応じた鎮痛薬を段階的に選択することが求められている。しかしながら、非がん性慢性疼痛におけるオピオイド治療が先行している米国では、オピオイド鎮痛薬の安易な使用による精神依存が社会問題となっている¹⁾。その教訓を活かし、日本ペインクリニック学会が提唱している非がん性慢性疼痛のオピオイド治療理念は、がん性疼痛に対する治療理念とは異なり、オピオイド鎮痛薬の乱用・依存から患者を守ることに重点が置かれている²⁾。

非がん性慢性疼痛に用いられるオピオイド鎮痛薬のうち、弱オピオイドに分類されるブプレノルフィン (Bu) とトラマドール錠 (TD) は、身体依存性が低く、また精神刺激症状も少ないなどの優れた特徴を有している。そのため、両薬剤は医療用麻薬の指定を受けておらず、非がん性慢性疼痛患者に導入しやすい薬剤となっている。Buは、 μ オピオイド受容体に対して部分作動薬として作用する一方で、 κ オピオイド受容体に対しては拮抗作用を示す半合成オピオイド鎮痛薬であることから、他のオピオイド鎮痛薬へ切り替える際のタイミングや切り替え薬の投与量を設定することが難しい。特に非がん性慢性疼痛に使用可能なブプレノルフィン貼付剤 (TBP) は、先述したオピオイド受容体に対する影響に加え、貼付間隔が7日間で半減期が 23.0 ± 6.0 時間と、血中濃度の低下に時間を要する

特殊な薬物動態を有している。また、モルヒネとの確立された換算比が示されていないため、他のオピオイド鎮痛薬へ切り替える際の投与量やタイミングは未だに確立していない。

今回、腰椎圧迫骨折と両下肢神経障害を有する非がん性慢性疼痛患者に対し、先行する TBP (20 mg/week) から TD への切り替えが良好に行えた症例を経験したため報告する。なお、本稿では個人が特定できないように内容の記述に倫理的配慮を行った。

症 例

1. 患者背景

患者：80歳代男性。

身長・体重・Body Mass Index (BMI) : 163.0 cm・54.0 kg・20.3 kg/m²。

現病歴：入院当日の朝から右手足に力が入りづらく、歩行困難となったため他院を受診し、当院脳神経外科へ紹介された。精査の結果、橋梗塞と診断され治療目的のため入院となった。

既往歴：腰椎圧迫骨折、両下肢神経障害。

アレルギー歴・副作用歴：なし。

腎機能：中等度低下 (creatinine clearance (Ccr) 42 mL/min)。

肝機能：低下なし (total bilirubin (T-Bil) 0.83 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 19 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 14 U/L, γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP) 14 U/L)。

2. 入院後の経過

入院時の初回面談で患者の持参薬を鑑別した際、橋梗塞

発症前に受傷していた腰椎圧迫骨折による腰痛に対して、当院で採用されていない TBP (20 mg/week) が他院より処方されていた。また、入院時に貼付していた薬剤のほかに残薬がないことを確認した。そのため、TBP の代替薬として、非がん性慢性疼痛に適応のある TD への切り替えを検討することとなり、投与量および切り替えスケジュールについて検討した。

3. TD の投与量と切り替えスケジュールの検討

TD と TBP との間には直接的な換算比に関する報告がないため、表 1 に示すように、両薬剤のモルヒネ注射薬との換算比を介して、Bu 注：TD = 1 : 375 ~ 750 と試算した³⁾。試算した TD の換算比と TBP (20 mg/week) の放出速度 (0.48 mg/day)⁴⁾ の情報から換算した TD の投与量は、1 日 180 ~ 360 mg となった。TD は肝代謝型の薬物であるが、腎機能低下症例 (Ccr ≤ 80 mL/min) では、血中薬物動態の $t_{1/2\beta}$ および AUC_{0-∞} が腎機能正常者と比較して、それぞれ最大で 1.5 倍および 2 倍になると報告されている⁵⁾。本症例は、Ccr が 42 mL/min と腎機能が中等度低下していた。日本腎臓病薬物療法学会より、TD の最大投与量は腎機能正常者の 50% に減量することが推奨されているため⁶⁾、1 日 90 ~ 180 mg となった。また、安島ら⁷⁾

は、TBP 5 mg/week から TD 徐放製剤 100 mg/day へ切り替えた際の疼痛コントロールを調査し、9 例中 5 例で切り替えが有効であったと報告している。安島ら⁷⁾ の報告を参考に、本症例での換算量を考えると、TBP 20 mg/week に対して TD 徐放製剤 400 mg/day の換算となる。よって、TD の投与量は、鎮痛効果の維持と TD の規格が 25 mg/錠であること、および腎機能を考慮して、200 mg/day に設定した。

切り替えスケジュールは、TBP と TD のオピオイド受容体に対する相互作用による切り替え時の過量投与を防ぐため、TBP の添付文書⁴⁾ を参考に、剥離後 24 時間以上経過してから TD の内服を開始することとした。また、TBP 剥離後から TD 開始までの間は、ブプレノルフィン の血中濃度低下により疼痛の増強が考えられるため、TD 開始までのレスキューとして、 μ オピオイド受容体との相互作用がない薬剤を検討する必要がある。そこで本症例では、TBP 剥離後、疼痛時に μ オピオイド受容体への作用がないロキソプロフェン錠 60 mg をレスキューとして服用してもらい、患者の Numerical Rating Scale (NRS) とレスキュー使用状況を確認して TD の服用開始日を決定することとした。また、ロキソプロフェン錠 60 mg を 1 日 3 回使用した以降のレスキューは、アセトアミノフェン錠 500 mg とした。方針の決定後、医師と薬剤師により患者へ鎮痛薬の変更についての説明を行い、同意を得た。

4. 切り替え後の経過

TBP 剥離前日を 0 日目として、TD へ切り替え後 7 日目までの NRS を図 1 に示した。本症例は、腰椎圧迫骨折と両下肢神経障害に対して TBP (20 mg/week) とプレガバリンカプセル (150 mg/day) を使用していた。0 日目の

表 1 オピオイド鎮痛薬の投与量の換算比

| オピオイド | | 換算比 |
|-------|-----------|-----------|
| ※ 2 | ブプレノルフィン注 | 1 |
| ※ 1 | モルヒネ注 | 25 ~ 50 |
| ※ 1 | 経口モルヒネ | 75 ~ 150 |
| ※ 1 | 経口トラマドール | 375 ~ 750 |

※ 1 既存の投与量換算比あり。³⁾
 ※ 2 既存の投与量換算比なし。

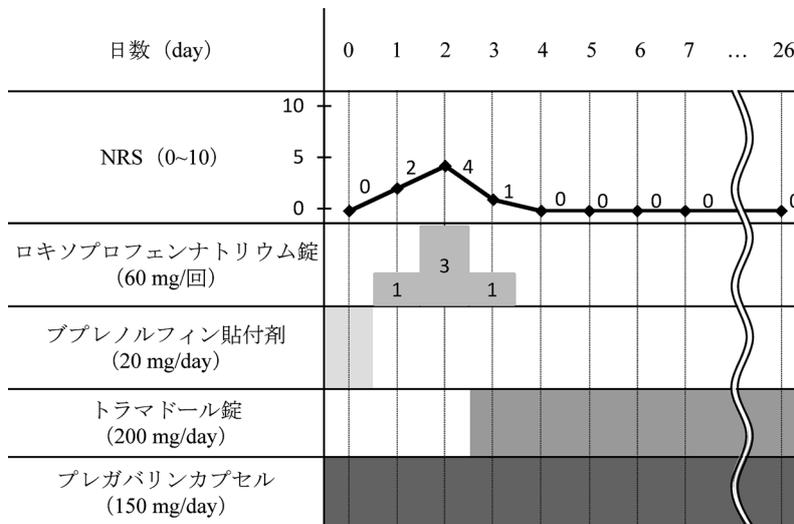


図 1 鎮痛薬の使用経過および NRS の推移。ブプレノルフィン貼付剤剥離前日を day 0 とし、day 26 の退院までの経過を示した。

TBP 使用時は NRS 0/10 であったが、TBP 剥離後1日目には、ロキソプロフェン錠 60 mg を1回使用し、疼痛は NRS 2/10 であった。2日目はロキソプロフェン錠 60 mg を3回使用し、アセトアミノフェン錠 500 mg の使用はなかったが、NRS 4/10 とスケールが上がったため、3日目から TD (200 mg/day) の服用を開始した。3日目の NRS は、1/10 と除痛効果が認められ、ロキソプロフェン錠 60 mg の使用は1回のみであった。4日目には NRS 0/10 へとさらに低下が認められ、それ以降にロキソプロフェン錠 60 mg の使用はなく、疼痛の増強を認めず、TD を増量することはなかった。また、TD 服用開始による悪心・嘔吐、眠気などの副作用も認めず、26日目に退院となった。

考 察

TBP の代替薬の選定については、WHO 方式ががん性疼痛治療法で用いるオピオイド鎮痛薬の中で、非がん性の疼痛に保険適応を有するモルヒネ塩酸塩錠、フェンタニル貼付剤、および TD の3剤が候補に挙げられる。本症例では、これら候補薬の薬物動態から代替薬を選定した結果、TD が最適であると考えた。

モルヒネ塩酸塩錠は、半減期が 2.1 ± 0.3 時間⁸⁾ と候補薬の中で最も短く、定時で投与する場合には4時間ごとの服用が推奨されていることから、服用回数が多く患者への負担が大きい。また、本症例の腎機能は $C_{cr} 42 \text{ mL/min}$ と中等度の低下をしていることから、正常腎機能症例と比較してモルヒネの代謝産物であるモルヒネ-3-グルクロニドとモルヒネ-6-グルクロニドが蓄積しやすく、鎮静や悪心・嘔吐などの副作用の発現リスクが高まる可能性があるため、モルヒネ塩酸塩錠は、本症例での使用に安全性が低いと判断した。フェンタニル貼付剤(1日用)の半減期と T_{max} は、それぞれ 27.1 ± 14.1 時間、 20.1 ± 6.1 時間⁹⁾ である。半減期は候補薬の中で最も長く、1日1回の貼付であることから患者への負担が少ない。しかしながら、 T_{max} が遅いため血中濃度が安定するまでに時間がかかり、TBP から切り替えるスケジュールの検討が難しいと思われた。一方、TD の半減期と T_{max} は、それぞれ 5.2 ± 0.8 時間、 1.3 ± 0.7 時間⁵⁾ である。半減期はモルヒネ塩酸塩錠と比較して長いから、定時での服用で疼痛のコントロールが可能となる。また、 T_{max} はフェンタニル貼付剤よりも早いことから、TBP から切り替えるスケジュールを検討しやすい。以上の理由より、TD が代替薬として最適であると考え選定した。

今回、TD の投与量については、患者の腎機能を考慮し 200 mg/day とした。TD と TBP の直接的な換算比はないが、既知の換算比を基に TBP とフェンタニル貼付剤の換算比を試算し、切り替えに成功したという報告がある¹⁰⁾。そのため、三枝ら¹⁰⁾ の換算比の算出方法を参考に、本症

例においても既知の換算比である Bu 注：モルヒネ注 = 1：25 ~ 50³⁾、モルヒネ注：モルヒネ錠 = 1：3³⁾、モルヒネ錠：TD = 1：5³⁾ を基に、Bu 注：TD = 1：375 ~ 750 と試算した。本症例で使用していた TBP 20 mg/week は、放出速度が 0.48 mg/day のため、TD の換算量は 180 ~ 360 mg/day とした。実際の投与量は換算量の中で 200 mg/day に設定したが、NRS 0/10 と十分な鎮痛効果が得られた。過去の調査の中に TBP 5 mg/week (放出速度 0.12 mg/day) から TD 徐放製剤 100 mg/day へ切り替えた際の疼痛コントロールを調査した報告⁷⁾があり、試算した換算比は TBP：TD = 1：833 となる。一方、本症例では、TBP：TD = 1：416 と過去の報告より低い換算比であった。これは、本症例の腎機能が中等度低下しており、正常腎機能患者と比較して $AUC_{0-\infty}$ が増大していたことにより低用量でスイッチできたためと考えられる。また TD は、 μ オピオイド受容体に対する部分作動薬としての作用とともに、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有しているため、末梢神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を有することが知られている。本症例には両下肢神経障害の既往歴があり、入院前からプレガバリンカプセルを服用していたことから、TD が末梢神経障害性疼痛に対しても鎮痛効果を示していた可能性が考えられる。

切り替えスケジュールを基に、TBP 剥離後3日目から TD の内服を開始した(図1)。TBP の半減期は 23.0 ± 6.0 時間であり、剥離後2日目と3日目には、血中濃度がそれぞれ約 50%、25% 程度まで減少していることが推測された。今回、Bu の血中濃度を測定していないために詳細は不明であるが、レスキューのロキソプロフェン錠の服用回数と患者の NRS は、TBP の剥離後1日目と2日目にそれぞれ1回(NRS 2/10)、3回(NRS 4/10)と経時的なレスキュー回数の増加と疼痛の増強が認められた。このことから、Bu の血中濃度は経時的に低下し、それに伴い鎮痛効果も低下していたと考えられる。また、TD へ切り替えた翌日(4日目)から退院日までの23日間は、TD の投与量変更もなく、レスキューのロキソプロフェン錠を服用せずに NRS 0/10 のままであり、副作用症状や退薬症候も認めず経過していた。過去には、TBP から他のオピオイドへ段階的に切り替えることで十分な鎮痛効果が得られ、過量投与とならなかったとする報告がある¹⁰⁾。ただ、本症例のように TBP が段階的に切り替えられない場合でも、適切な TBP の休薬期間の設定とレスキュー薬の使用によって、 μ オピオイド受容体に対する相互作用を回避でき、安全に切り替えられるものと考えられる。

本症例の場合、モルヒネ注射薬の換算比を介して試算した TD の投与量の設定と、オピオイド受容体に対する相互作用を考慮した切り替えスケジュールにより、非がん性慢性疼痛に対する鎮痛薬を安全に切り替えることができた。

ただし、本症例ではTDが200mg/dayで除痛できたものの、他の症例ではその投与量に注意する必要がある。TDの1日の最大投与量は添付文書上400mgであるため、最大量で除痛できない場合、モルヒネ塩酸塩錠やフェンタニル貼付剤といった他のオピオイド鎮痛薬への切り替えが必要である。

以上の課題はあるものの、本報告は、TBPからTDへの安全かつ有効な切り替えを行ううえで有益な情報となるものと考えられる。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) Greberman SB and Wada K. Social and leagal factors related to drug abuse in the United States and Japan. Public Health Rep. 1994; 109: 731-737.
- 2) 日本ペインクリニック学会編. 非がん性慢性 [疼] 痛に対

- するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン. 第1版. 2012. 真興交易株式会社医書出版部. 東京.
- 3) 日本緩和医療薬学会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 第2版. 2014. 金原出版. 東京.
- 4) ムンディーファーマ. ノルスパン[®]テープ5mg ノルスパン[®]テープ10mg ノルスパン[®]テープ20mg 添付文書 (2016年1月改定 第4版).
- 5) 日本新薬. ترامール[®]OD錠25mg ترامール[®]OD錠50mg 添付文書 (2015年7月改定 第2版).
- 6) 日本腎臓病薬物療法学会. 腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧. 第31版. 2018.
- 7) 安島崇晃, 濱口真輔, 山下雄介, 他. 慢性疼痛に対する ترامドール徐放剤処方の方後方的調査. 慢性疼痛 2016; 35: 7-12.
- 8) 大日本住友製薬. モルヒネ塩酸塩錠10mg [DSP] 添付文書 (2015年4月改訂 第9版).
- 9) 久光製薬. フェントス[®]テープ1mg フェントス[®]テープ2mg フェントス[®]テープ4mg フェントス[®]テープ6mg フェントス[®]テープ8mg 添付文書 (2016年5月改定 第5版).
- 10) 三枝 勉, 井出康雄, 長坂 浩. ブプレノルフィン貼付剤からフェンタニル貼付剤へのオピオイドスイッチに成功した症例. 慢性疼痛 2017; 36: 110-113.

A Case of Successful Opioid Switching from Transdermal Buprenorphine Patch to Tramadol Tablets

Yasushi HASE,^{*1} Ryosuke ARAKI,^{*1} Masateru KOJIMA,^{*1} Kanae KATO,^{*1}
Ryuichi HISHINUMA,^{*1} Takayuki KEIRA,^{*2} Tsuneaki TANAKA,^{*2}
and Hideki YAMADA^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Yamato Municipal Hospital,
8-3-6, Fukaminishi, Yamato 242-8602, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, St. Marianna University School of Medicine Hospital,
2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan

Abstract: Although buprenorphine is often used for non-cancerous chronic pain, there is little information about the conversion ratio with other opioids. We conducted a successful case of opioid switching from transdermal buprenorphine patch to tramadol tablets. In this case, we indirectly calculated the initial dosage of tramadol tablets via the conversion ratio of morphine to both drugs. In addition, we set the timing of the switch to tramadol tablets in consideration of the interaction between buprenorphine and tramadol against opioid receptors. The dosage regimen considered in this case will be useful information for switching from transdermal buprenorphine patch to tramadol tablets.

Key words: buprenorphine, tramadol, conversion ratio