

## 〔 BQ78 資料〕 鎮痛薬別の注意点

### ●非麻薬性鎮痛薬

アセトアミノフェン(パラセタモール)は効果発現時間も早く非経口投与可能で有効である。

麻薬性鎮痛薬と非麻薬性鎮痛薬の組み合わせは鎮痛の質を向上させ、麻薬投与量を減少させることができ、麻薬関連の副作用を軽減できる。

非麻薬性鎮痛薬、とりわけNSAIDsとアセトアミノフェンの組み合わせには議論の余地がある。

#### アセトアミノフェンの使用に際しての注意点

アセトアミノフェンは本邦ではアスピリン喘息では注意を要し、モルヒネ、フェンタニルのようなオピオイド(ペンタゾシン、プレンルフィンのような拮抗性鎮痛薬)の使用も考慮するように推奨する。

アスピリン感受性喘息患者では高用量のアセトアミノフェン(1,000 mg 以上)は避けることを推奨するとの報告もあり、アスピリンに感受性のあるアスピリン喘息患者は国内の報告で喘息患者の5~10%を占めていることを考慮すると、喘息がある患者にはアセトアミノフェン投与に関し注意を要し、アセトアミノフェン以外を考慮することが望まれる(OS)<sup>1,2)</sup>。

令和5年7月25日発行の医療薬品安全対策部会安全対策調査会の報告では、『アセトアミノフェン(以下「本剤」という)は、禁忌として、「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」、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」および「アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)またはその既往歴のある患者」が設定されていたが、国内副作用症例等報告の状況および以下の点から本剤について、「重篤な心機能不全のある患者」、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」の3つの集団の患者を「禁忌」の項から削除し、使用に際して必要な注意喚起を設定することが適切と判断した。』とあり『「アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者」については以下の通りとする。単剤及びジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤は、「禁忌」の項から削除し、単剤の「用法及び用量に関連する注意」(新記載要領の場合。旧記載要領では「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項)の項目において、本剤1回300 mg 以下とする旨の注意喚起を行う。』とされている(EO)<sup>3)</sup>。

### ●麻薬性鎮痛薬

piritramide は強力な静脈投与型の麻薬性鎮痛薬であり作用時間も長い。臨床的な最大投与量もなく、術後の鎮痛薬としても優れた結果を示しているが本邦では販売されていない。トラマドールと tilidine のような弱い麻薬性鎮痛薬は第1選択薬には向かない。ペチジン、mepiperidine のような弱い麻薬性鎮痛薬も胆道系には有効と以前は報告されていたが、作用時間の短さや代謝物の神経毒性の蓄積などのリスクがあるため、もはや推奨されない。

#### 吸入フェンタニルの有効性と安全性

ネブライザーを介して2 $\mu$ g/kg のフェンタニルは、急性腹痛の治療において、モルヒネの静脈内投与(0.1 mg/kg)の代替手段として実現可能で安全な選択肢となりうる(RCT)<sup>4)</sup>。ただし、国内では適応外であり現実的な使用は困難である。

### ●鎮痙薬

鎮痙薬は胆道系などの痙性の痛みに効果があるものの急性腹痛に対し第1選択薬とはならない。ブチルスコポラミンは急性腹痛の第1選択薬とはならず、むしろ最初の鎮痛薬投与後の痙痛に対する補助薬として使われるべきである。

## 疾患別の鎮痛薬使用

急性膵炎の疼痛に対するオピオイド類の効果と安全性に関する5つのRCT研究227症例のシステマティックレビューによれば、ブプレノルフィンの静注・筋注、ベチジン筋注、ペンタゾシン筋注、フェンタニルの経皮的投与とモルヒネの皮下注は疼痛管理に適切な鎮痛薬であり、また他の鎮痛薬投与量を軽減できる。急性膵炎の合併症や重大な副作用に関しても、オピオイド類(オピオイド+拮抗性鎮痛薬)とその他の鎮痛薬の間で有意な差はなかった(SR)<sup>5)</sup>。

急性膵炎の疼痛に対する非経口投与薬に関するシステマティックレビュー(8つのRCT研究1,691例)ではプロカインの有効性は乏しい。ベチジンとフェンタニルは有効だが副作用を避けるための特別な配慮が必要である。ブプレノルフィン、ペンタゾシン、NSAIDsは比較的効果的で安全に使用できるが、確固たるエビデンスにするためにはさらなる研究が必要である(SR)<sup>6)</sup>。

胆道痙攣に対するNSAIDsとプラセボ、治療なし、他の薬剤とを比較した、11のRCT(n=1,076)のシステマティックレビューでは、NSAIDsは胆道疾患の痙攣に対しオピオイド類(オピオイド+拮抗性鎮痛薬)と同等の効果があり第1選択薬となりうる。また胆嚢炎関連の合併症を減らす作用がある(SR)<sup>7)</sup>。

表に採択された11の論文、症例(数、男性/女性、年齢)、治療(薬剤、投与量、投与経路)を示す。

注：日本国内においてジクロフェナク、tenoxicamの注射液はない。フルルビプロフェンの注射液はプロドラッグと

表 11 の研究報告における症例数、薬剤、投与経路、投与量

論文	症例数	男性/女性	年齢(平均値)	治療
Akriviadis Gastroenterology 1997	53	8/19 7/19	58 59	ジクロフェナク 75 mg 筋注 プラセボ：生理食塩水
Al Waili Eur J Med Res 1998	32	6/26*	47*	Tenoxicam 20 mg 静注 Hyoscine 20 mg 静注
Broggini BMJ 1984	30	14/16*	46*	ジクロフェナク 75 mg 筋注 プラセボ：生理食塩水
Camp Med Clin (Barc) 1992	84	9/21 6/19 11/18	51.6 51.4 53.7	フルルビプロフェン 150 mg 筋注 Hyoscine 20 mg 静注 ペンタゾシン 30 mg 筋注
Dula J Emerg Med 2001	30 <sup>注</sup>	3/13 3/11	42.5 40.6	Ketorolac 60 mg 筋注 Meperidine 1.5 mg/kg 筋注
Goldman Dig Dis Sci 1989	60	NR NR NR	NR NR NR	ジクロフェナク 75 mg 筋注 パパペリン 80 mg 筋注 プラセボ：生理食塩水
Grossi Curr Ther Res 1986	45	5/11 9/6 9/5	43.2 56.1 53.2	ジクロフェナク 75 mg 筋注 スコポラミン 20 mg 筋注 グルカゴン 1 mg 筋注
Henderson J Emerg Med 2002	534	29/226 51/228	36 34	Ketorolac 30 mg 静注 Meperidine 50 mg 静注
Lundstam Curr Ther Res 1985	46 <sup>注</sup>	11/14 7/15	52 48	ジクロフェナク 50 mg 筋注 プラセボ：生理食塩水
Magrini Curr Med Res Opin 1985	60	8/12 8/12 7/13	56 46 47.5	ケトプロフェン 200 mg 静注 アセチルサリチル酸 1.8 g 静注 プラセボ
Kumar ANZ J Surg 2004	27	NR NR	41.9 40.7	ジクロフェナク 75 mg 筋注 Hyoscine 20 mg 筋注

NR : not reported, \* Overall group

注：文献のオリジナルの表には症例数60と記載されていたが、引用文献であるDula et al, J Emerg Med 2001では30例となっている。またLundstam et al, Curr Ther Res 1985の症例数についても症例数46と男性女性合計47例の不一致が今回指摘されたが引用文献のオリジナルを記載した。

(Colli A, Conte D, Valle SD, et al. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35 : 1370-8)

して国内では静注用非ステロイド性鎮痛剤ロピオン<sup>®</sup>(一般名フルルビプロフェン アキセチル)として販売されている。ketorolac は国内販売なし。

尿管結石に対する痙痛に対する NSAIDs やオピオイド類を使用した 20 の RCT (n=1,613) に関するシステマティックレビューのメタアナリシスでは、NSAIDs とオピオイド類(オピオイド+拮抗性鎮痛薬)は尿管結石の痙痛に対し効果があるが、NSAIDs の方が疼痛管理の面で勝る〔追加投与を有意に減量できる (RR 0.75, 95% CI 0.61-0.93, p=0.007)〕。また副作用に関してもオピオイド類に比べ NSAIDs の方が有意に嘔吐などの副作用が少なかった (RR 0.35, 95% CI 0.23-0.53, p<0.00001)。同時に消化管出血の副作用報告も認めていない (SR)<sup>8,9)</sup>。

### (参考)急性ポルフィリアに関する薬剤有害事項

ペントゾシンが症状を増悪させるので使用は望ましくない (EO)<sup>10)</sup>。

#### □ 引用文献 □

- 1) Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, et al : Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol 1995 ; 96 : 480-485. PMID : 7560658 (OS)
- 2) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 他 : 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. アレルギー 2010 ; 59 : 37-46 (OS)
- 3) 厚生労働省 : 令和 5 年 7 月 25 日令和 5 年度第 4 回 医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 1-1 アセトアミノフェンを含む製剤(医療用)の「使用上の注意」の改訂について. (EO)
- 4) Deaton T, Auten JD, Darracq MA : Nebulized fentanyl vs intravenous morphine for ED patients with acute abdominal pain : a randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Am J Emerg Med 2015 ; 33 : 791-795. PMID : 25840767 (RCT)
- 5) Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G : Opioids for acute pancreatitis pain. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jul 26 ; 7 : CD009179. PMID : 23888429 (SR)
- 6) Meng W, Yuan J, Zhang C, et al : Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis : a systematic review. Pancreatology 2013 ; 13 : 201-206. PMID : 23719588 (SR)
- 7) Colli A, Conte D, Valle SD, et al : Meta-analysis : nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. Aliment Pharmacol Ther 2012 ; 35 : 1370-1378. PMID : 22540869 (SR)
- 8) Holdgate A, Pollock T : Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. BMJ 2004 ; 328 : 1401. PMID : 15178585 (SR)
- 9) Holdgate A, Pollock T : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev 2005 Apr 18 ; 2004 (2) : CD004137. PMID : 15846699 (SR)
- 10) Puy H, Gouya L, Deybach JC : Porphyrias. Lancet 2010 ; 375 : 924-937. PMID : 20226990 (EO)