

## CKD 患者に対するオピオイド鎮痛薬の投与量について

オピオイド鎮痛薬は体内で主に肝臓で代謝された後、腎臓から排泄されますが、代謝物が活性体の場合、腎機能が低下している患者では体内に蓄積されて副作用を発現するおそれがあります。今回、腎機能低下時のオピオイド鎮痛薬の投与量について、まとめてみました。

### 【オピオイド鎮痛薬一覧】

成分名	商品名	主な代謝経路	活性代謝物	尿中未変化体排泄率	蛋白結合率	分布容積 (L/kg)	備考
モルヒネ	モルヒネ塩酸塩注 MSコンチン錠10mg アンベック坐薬10mg オプソ内用液	グルクロン酸抱合	M6G (モルヒネと同等)	10%	35%	3	重篤な肝障害のある患者⇒投与禁忌 腎機能・肝機能障害のある患者⇒慎重投与
オキシコドン	オキシコンチン錠5mg オキノーム散*	CYP3A4 CYP2D6	オキシモルフォン(弱)	5%	45%	10	腎機能・肝機能障害のある患者⇒慎重投与
フェンタニル	フェンタニル注 デュロテップMTパッチ 4.2mg/16.8mg	CYP3A4	無	6%	80%	4	
タベンタドール	当院では未採用薬品	グルクロン酸抱合	無	3%	20%	7	
メサドン	当院では未採用薬品	CYP3A4 CYP2B6	無	24~79% (代謝物含む)	90%	4	
コデイン	当院では1%散のみ採用	CYP2D6	モルヒネ	10%	7%	4	重篤な肝障害のある患者⇒投与禁忌
ブプレノルフィン	レベタン注 レベタン坐薬0.2mg	CYP3A4	ノルブプレノルフィン(弱)	15%	95%	2	腎機能・肝機能障害のある患者⇒慎重投与
トラマドール	トラマールOD錠25mg	CYP3A4 CYP2D6	O-デスマチル体 (トラマドールよりも強い)	15%	20%	3	腎機能・肝機能障害のある患者⇒慎重投与

表中のパラメータは概算値、 \*オキノーム散は患者限定薬として採用、

### 【薬剤の特徴】

**モルヒネ**: 肝臓で主にグルクロン酸抱合を受けて M3G と M6G に変換され、そのほとんどが腎臓から排泄される。

M6G は鎮痛および鎮静作用を示すことが知られている。したがって腎機能障害患者にモルヒネを使用すると、M3G と M6G が体内に蓄積して鎮静などの副作用への対処が困難になる。そのため、腎機能障害患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。特に高度な腎機能障害を有する患者ではモルヒネを使用すべきでない。モルヒネおよびその代謝物である M3G と M6G は、血液透析時に血液中から一部除去されるが、血液透析後に中枢神経系と血漿との間で再び平衡状態となる。そのため非透析時には M3G と M6G が蓄積する。また血液透析による一時的な血中濃度低下により、透析中あるいは透析後にオピオイドの追加投与が必要になる可能性がある。したがって、透析患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。

**コデイン**: 肝臓で 10%程度がモルヒネに変換され、さらに M3G および M6G に変換されるため、腎機能障害患者に

使用しないことが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。

**オキシコドン**： 肝臓で代謝され主にノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに変換される。

オキシモルフォンは鎮痛活性を有するがごく少量しか生成されない。活性代謝物の蓄積も考慮しながら慎重な観察が必要である。使用する場合は減量あるいは投与間隔を延長する必要がある。分布容積が非常に大きいため透析ではほとんど除去されないと考えられる。

**フェンタニル**： 肝臓で主に非活性代謝物であるノルフェンタニルに変換される。

比較的安全に投与量の調節なしに腎機能障害患者に使用できるとされるが、血中濃度が上昇するおそれもあるため、注意して使用する。高度な腎機能障害を有する患者では第一選択を考慮する。なおフェンタニル貼付剤の使用にあたっては、添付文書上、「他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする場合に限り」との注意記載がある。

**タペンタドール**： 肝臓で主にグルクロン酸抱合により代謝され、活性のないタペンタドール- $\beta$ -グルクロニドとなる。

肝臓で代謝された後、ほとんどが尿中に排泄され、そのうち約 3%が未変化体である。保存期 CKD 患者では排泄が遅延するおそれがあり慎重投与となっている。代謝における CYP の寄与は小さいと考えられる。

**メサドン**： 肝臓で主に非活性代謝物である EDDP に変換される。腎排泄が約 20%あり血中濃度が上昇するため減量して使用する。分布容積が大きく、蛋白結合率が高いため、透析で除去されにくいと考えられる。添付文書上、「本剤は他の強オピオイドから切り替えて使用する」との注意記載がある。用量依存的に過鎮静、呼吸抑制、不整脈といった重篤な副作用に発展するおそれがあり、使用する際は十分に注意して慎重な観察が必要である。

**ブプレノルフィン**： 肝臓で代謝され主にノルブプレノルフィン（鎮痛活性は弱い）に変換される。

ブプレノルフィン は CKD 患者でも血中濃度が過度に上昇しないことが示されており、投与量は腎機能正常者と同じでよいとされる。しかし、弱オピオイドであり、投与量を増やしても鎮痛効果が頭打ちとなる天井効果がみられる。

**トラマドール**： 肝臓で代謝され活性代謝物の  $O$ -デスメチルトラマドールに変換される。

CKD 患者ではトラマドールと活性代謝物のクリアランスが減少するため、Ccr が 50mL/min 以下の場合は投与量を 50%減量する。

**【腎機能低下時の薬剤投与量の目安】**（CKD 診療ガイド 2012 より）

薬剤名（成分名）	Ccr (mL/分)				
	>50	10~50	<10	HD（透析）	
モルヒネ	常用量 (添付文書参照)	75%に減量	50%に減量し適宜調整		
コデイン		75%に減量	50%に減量		
オキシコドン		腎機能正常者と同量を慎重投与			
フェンタニル		腎機能正常者と同量を慎重投与			
タペンタドール		腎機能正常者と同じ			
メサドン		腎機能正常者と同じ	50~75%に減量		
ブプレノルフィン		腎機能正常者と同じ			
トラマドール		腎機能正常者の 50%に減量		腎機能正常者の最大量の 25%まで	

<参考文献> 1) 日本緩和医療学会編：「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版」

2) 三星 知 他：「CKD 患者の痛みをコントロールせよ！」. 薬局, 2017, Vol.68, No7:132-139

3) 日本腎臓病薬物療法学会編：「腎機能別薬剤投与量」. 平成 28 年第 3 版

内容についてのご質問・お問合せは当院 薬剤科医薬品情報管理室までお寄せください