

8. その他

CQ59：オピオイド鎮痛薬と鎮痛補助薬の併用は有効か？

オピオイド鎮痛薬と抗うつ薬・抗てんかん薬などの鎮痛補助薬との併用は、鎮痛効果を増加させる可能性があるが、組み合わせによっては副作用が増加する可能性もあり、臨床症状に注意しながら投与すべきである。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

オピオイドと鎮痛補助薬との併用は、鎮痛効果を増加させる可能性がある。神経障害性疼痛患者（有痛性糖尿病性神経障害・帯状疱疹後神経痛）57症例にモルヒネ単独投与とガバペンチン単独投与、両者併用のクロスオーバー RCT¹⁾を行ったところ、鎮痛効果については併用群が各薬物の単独投与群に比べ、有意に高かった。しかし、便秘の出現率はガバペンチン単独投与群に比べ、併用群の方が有意に多かった。また、口渴に関してはモルヒネ単独投与群に比べ、併用群が有意に多かった。オキシコドンとガバペンチン併用の有痛性糖尿病性神経障害患者に対する RCT²⁾では、併用により鎮痛効果が有意に増加した。オキシコドンとプレガバリン併用の神経障害性疼痛患者の RCT は2つあるが、1つは併用によって有意に改善がみられた³⁾が、もう1つは、併用によってもあまり差がみられなかったという報告⁴⁾である。オキシコドンとプレガバリンを1年間併用した観察研究⁵⁾（非がん性慢性疼痛患者1,015症例）では、治療開始時に比べて、どの時点でも有意に高い鎮痛が得られていた。悪心、便秘、傾眠、浮腫の副作用発現率も徐々に低下してきた。また、ブプレノルフィン貼付薬とプレガバリンの併用群では、ブプレノルフィン貼付剤単独群に比べ、有意に高い鎮痛効果がみられ⁶⁾、オピオイド鎮痛薬とプレガバリンやガバペンチンの併用により、鎮痛効果の増強がみられる可能性が高い。

トラマドールと抗うつ薬（SSRI, SNRI）の併用により、セロトニン症候群を引き起こす可能性が示唆⁷⁾されている。しかし、非がん性慢性疼痛患者を対象とした研究では、オピオイド単独群（143症例：副作用発現率18%）、オピオイド+ベンゾジアゼピン併用群（159症例：副作用発現率8%）、オピオイド+抗うつ薬併用群（113症例：副作用発現率17%）、オピオイド+ベンゾジアゼピン+抗うつ薬併用群（118症例：副作用発現率14%）では、各群での副作用の発現率には有意差はみられなかったという報告⁸⁾もあり、併用により副作用が多くなるかどうかは不明である。

参考文献

- 1) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005; 352: 1324-1334

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled
trial

選択的セロトニン再取り込み
阻害薬：
SSRI：selective serotonin
reuptake inhibitor
セロトニン・ノルアドレナリン
再取り込み阻害薬：
SNRI：serotonin-noradrena-
line reuptake inhibitor

II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

- 2) Hanna M, O'Brien C, Wilson MC: Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12: 804-813
- 3) Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, et al: Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: Results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-37
- 4) Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, et al: A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010; 11: 462-471
- 5) Gatti A, Longo G, Sabato E, et al: Long-term controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of non-cancer pain: An observational study. *Eur Neurol* 2011; 65: 317-322
- 6) Pota V, Maisto M, Pace MC, et al: Association of buprenorphine TDS and pregabalin in the treatment of low back pain. *Eur J Pain* 2007; 11 (S1): S83
- 7) Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL: Serotonin syndrome: Is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract* 2014; 27: 71-78
- 8) Manchikanti L, Manchikanti KN, Pampati V, et al: Prevalence of side effects of prolonged low or moderate dose opioid therapy with concomitant benzodiazepine and/or antidepressant therapy in chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2009; 12: 259-267

CQ60: オピオイド鎮痛薬による治療中の自動車運転は？

オピオイド鎮痛薬使用中の患者の自動車運転は、原則的に禁忌である。しかし、生活環境など個別の要件も考慮して患者の QOL 向上に考慮しなければならない。オピオイド鎮痛薬による治療開始時や増量時には、自動車運転等の高度な機械操作は避けるように患者に指示しなければならない。維持期においても、眠気やふらつき、混乱などがある時は、継続して自動車運転等を禁止する。

推奨度, エビデンス総体の総括: 1B

解 説:

医薬品使用中の自動車運転等の制限については、「眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤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」（運転等禁止）と、「めまい・立ちくらみ等が現れることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること」（運転等注意）の2種類の注意喚起メッセージがある。厚生労働省は、平成25年3月の総務省からの勧告に従い、意識障害等の副作用報告のある医薬品の添付文書に記載された「使用上の注意」で、自動車運転等の禁止等の記載を改訂し、これらの薬物を処方または調剤する場合は、医師または薬剤師から患者に対する注意喚起の説明を徹底するように周知した¹⁾。これによると、トラマドール、コデインを含めて、すべてのオピオイド鎮

痛薬は自動車運転等では禁忌とされている。平成25年5月発布の「自動車運転により人を死傷させる行為等の処罰に関する法律」（通称：自動車運転死傷行為処罰法）では、「酒や薬物、特定の症状を伴う病気の影響で、正常な運転に支障が生じるおそれのある状態で事故を起こした場合」は、より罪の重い危険運転致死傷罪に適応となることになった。

しかし、このような注意喚起を必要とする薬物は、実臨床では多くの患者に処方されている。25歳以上の外来患者56万人余りの処方において、自動車の運転に関して禁止もしくは注意喚起の薬物が処方されていた患者は73%であり、自動車運転禁止の薬物は全体の43%で処方されていたとの報告²⁾もあり、実態にはそぐわない。さらに、慢性疼痛の場合は、オピオイド鎮痛薬だけではなく、抗てんかん薬や抗うつ薬も併用されることがあり、注意が必要である。

オピオイド鎮痛薬使用中の運転能力についての報告が2つある。1つは、6か月以上オピオイドを服用している非がん性慢性疼痛患者16名と脳機能障害患者で運転が可能と判断された群および不能とされた群との運転能力の比較の研究である。これによると、オピオイド鎮痛薬投与群は、鋭敏性や周囲視野の確認、反応時間などに問題はないが、道順の間違いや衝動性に関しては、脳機能障害患者で運転不能とされた群と同等の結果である³⁾としている。もう1つは、スウェーデンからの報告で、中高年（50～80歳）の単独自動車事故は、オピオイドの新規処方（事故前30日以内）および頻回処方（180日以内に3回以上処方）では、非オピオイド投与群に比べ有意に高くなるというもので⁴⁾、治療開始時および高用量投与の場合は、運転を控えるように指導すべきである。

薬物による運転能力への影響については、運転シミュレータでの反応時間および反応失敗回数で評価すると、コデイン塩酸塩（120～270 mg：平均180 mg）服用患者はコデイン非服用患者と同じ運転技能を有していた⁵⁾。ただし、慢性疼痛患者群は、健常対照群に比べて有意に低下していた。また、ブプレノルフィン貼付剤の長期使用患者では、対照群と比較して運転能力には有意な影響を及ぼさないが、個人間ではばらつきが見られることから、個々の評価が大切である⁶⁾としている。モルヒネ製剤投与の運転技術への影響を、がん患者49症例を対象として調べた研究において、モルヒネ服用群（60～1,100 mg/日：平均209 mg/日）は、警戒心を維持する能力や集中能力などは非投与群に比べて有意差はなく、聴力・視力の軽度機能低下と閉眼時のバランス機能低下がみられた⁷⁾だけで、身体状態が良好で眠気がなく、除痛が十分なされている症例では、モルヒネの運転機能に対する影響は最小限であると報告している。フェンタニル貼付剤使用群の慢性疼痛患者の研究では、対照群に対して、運転能力5項目は特に劣っていることはない⁸⁾と報告している。

参考文献

- 1) 薬食総発0529第2号。平成25年5月29日。厚生労働省医薬食品局総務課長。医薬品服用中の自動車運転等の禁止等に関する患者への説明について。www.jshp.or.jp/cont/13/0606-1.pdf

II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

- 2) 飯原なおみ, 吉田知司, 岡田岳人, 他:わが国のナショナルレセプトデータベースが示した運転等禁止・注意医薬品の使用実態. 医療薬学 2014; 40: 67-77
- 3) Galski T, Williams JB, Ehle HT; Effects of opioids on driving ability. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 200-208
- 4) Monárrez-Espino J, Laflamme L, Rausch C: New opioid analgesic use and the risk of injurious single-vehicle crashes in drivers aged 50-80 years: A population-based matched case-control study. Age and Ageing 2012; 45: 628-634
- 5) Nilsen HK, Landrø NI, Kaasa S, et al: Driving functions in a video simulator in chronic non-malignant pain patients using and not using codeine. Eur J Pain 2011; 15: 409-415
- 6) Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W, et al: Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. Anesth Analg. 2007; 105: 1442-1448
- 7) Vainio A, Ollila J, Matikainen E, et al: Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. Lancet 1995; 346: 667-670
- 8) Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, et al: Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 38-47

CQ61: オピオイド鎮痛薬による治療中の海外渡航は?

医療用麻薬を治療目的で使用している患者が海外へ渡航する場合は、事前に地方厚生局長の許可を受けることで、当該医療用麻薬を携帯して出入国することができる。

解 説:

医療用麻薬を使用している患者が海外渡航する場合は、当該国への麻薬の携帯輸入および当該国からの日本への携帯輸出となる。当該国への持ち込みで不明な点がある場合は、各国の在日大使館などに問い合わせるのが望ましい。

海外への麻薬の携帯持ち出し（輸出）の許可を受けるためには、「麻薬携帯輸入（輸出）許可申請書」（[参考資料 1-1](#)）の輸入の文字を二重線で消して、海外に麻薬を携帯持ち出し（輸出）の記入例は[参考資料 1-2](#)のように記載する。再度、日本へ持ち込む（輸入）の場合は、輸出の文字を二重線で消して作成（[参考資料 1-3](#)）する。「麻薬携帯輸入（輸出）許可申請書」に医師の診断書（[参考資料 2](#)）を添えて、地方厚生（支）局麻薬取締部（[参考資料 3](#)）に、出国日または入国日の少なくとも2週間前までに提出する。海外旅行などで短期的に海外渡航する場合は同時に提出することができる。申請書様式は地方厚生（支）局で入手できる。また、郵送でも申し込みができるが、その際は申請書類に不備がないことおよび返信用封筒を同封して申し込むことが必要である。なお、申請書の作成などの手続きについて、各地区の地方厚生（支）局麻薬取締部で相談を受け付けている。出国まで時間的余裕がない時や、海外に居住しているオピオイド鎮痛薬

使用者が日本に入国する場合などは、出入国（港）する地区の地方厚生（支）局麻薬取締部に電話などで相談するのがよい。

1) 医師の診断書の記載時の留意点

- ・患者と申請者が同一であること
- ・住所・氏名の記入
- ・医療用麻薬を必要とする理由
- ・1日当たりの医療用麻薬処方量
- ・1日当たりの医療用麻薬服用量
- ・携帯する医療用麻薬の総量

など

2) 許可証明書の交付

- ・申請書類の不備がなく、許可が行われた場合には、「麻薬携帯輸出許可書」または「麻薬携帯輸入許可書」（ともに日本語で記載）および「麻薬携帯輸出許可証明書」または「麻薬携帯輸入許可証明書」（ともに英語で記載）が各1通ずつ交付される。
- ・出国あるいは入国時に、税関でこれらの書類を提示する。

3) 渡航先での注意点

- ・渡航先によっては、主治医の診断書（英語）および本邦の地方厚生（支）局麻薬取締部で発行された「麻薬携帯輸出（輸入）許可証明書」（英語）以外にも書類や事前の許可手続きが必要な場合がある。
- ・どのような手続きが必要か、事前に渡航先の国の在日大使館等で情報を得て準備しておく必要がある。

Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

参考資料 1-1 「麻薬携帯輸入・輸出許可申請書」

麻薬携帯 輸入・輸出 許可申請書

| | 品 名 | 数 量 |
|---|-----|-----|
| 携帯して輸入・輸出しようとする麻薬 | | |
| 入国・出国する理由 | | |
| 麻薬の施用を必要とする理由 | | |
| 入国・出国の期間 | | |
| 入国・出国港名 | | |
| <p>上記のとおり、麻薬を携帯して輸入・輸出したいので申請します。</p> <p style="text-align: center;">年 月 日</p> <p style="text-align: center;">住所</p> <p style="text-align: center;">氏名</p> <p>地方厚生（支）局長 殿</p> | | |

(注意) 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

参考資料 1-2 国外に医療用麻薬を持ち出す場合の記入例

麻薬携帯 輸入⇄輸出 許可申請書

| | 品 名 | 数 量 |
|---|-----------------|------|
| 携帯して輸入⇄輸出 しようとする麻薬 | オキシコンチン錠 20 mg | 20 錠 |
| 入国⇄出国する理由 | 観光のため | |
| 麻薬の施用を必要とする理由 | 疾病による疼痛緩和のため | |
| 入国⇄出国の期間 | 平成 29 年 7 月 7 日 | |
| 入国⇄出国港名 | 新東京国際空港 | |
| <p>上記のとおり、麻薬を携帯して輸入⇄輸出したいので申請します。</p> <p>平成 29 年 6 月 8 日</p> <p>住所 東京都千代田区千代田 1-1</p> <p>氏名 日本 太郎 印 </p> <p>関東信越厚生局長 殿</p> | | |

(注意) 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

参考資料 1-3 国外から医療用麻薬を持ち込む場合の記入例

麻薬携帯 輸入⇄輸出 許可申請書

| | 品 名 | 数 量 |
|---|------------------|------|
| 携帯して輸入⇄輸出 しようとする麻薬 | オキシコンチン錠 20 mg | 20 錠 |
| 入国⇄出国する理由 | 観光のため | |
| 麻薬の施用を必要とする理由 | 米国観光旅行からの帰国のため | |
| 入国⇄出国の期間 | 平成 29 年 7 月 14 日 | |
| 入国⇄出国港名 | 新東京国際空港 | |
| <p>上記のとおり、麻薬を携帯して輸入⇄輸出したいので申請します。</p> <p>平成 29 年 6 月 8 日</p> <p>住所 東京都千代田区千代田 1-1</p> <p>氏名 日本 太郎 印 </p> <p>関東信越厚生局長 殿</p> | | |

(注意) 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

参考資料2 日本から医療用麻薬を持ち出す（持ち込む）場合の英語診断書

医師（主治医）の診断書（英語）の文例

Hospital name and address

Example.)

〇〇〇〇 Medical Center

Address : 〇-〇-〇, 〇〇〇, Chiyoda-ku, Tokyo, JAPAN

Tel : 03-〇〇〇〇-〇〇〇〇 Fax : 03-〇〇〇〇-〇〇〇〇

PATIENT MEDICATION SUMMARY

Date :

Patient Name and Address :

Medications :

Example.)

This letter is to certify that 〇〇〇〇 (Patient's Name) has 〇〇〇 Cancer. I recommended Morphine Sulfate Hydrate (trade name ◇◇◇), one tablet once a day for pain relief of this condition. Therefore she (or he) will require to carry 10 tablets for the duration of her (or his) holiday in Japan from April 〇 th, 2012 to May 〇 th, 2012.

・ Morphine Sulfate Hydrate : ◇◇◇ 〇 mg

Signature

Dr. 〇〇〇〇 〇 . 〇〇〇〇

Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

参考資料3 地方厚生（支）局名，管轄地域，麻薬取締部の連絡先

| 名称 | 管轄地区 | 〒 | 住所 | Tel | Fax |
|---------|---|----------|-----------------------|------------------|------------------|
| 北海道厚生局 | 北海道 | 060-0808 | 札幌市北区北八条西 2-1-1 | 011-726- 3131 | 011-709- 8063 |
| 東北厚生局 | 青森県，岩手県，宮城県 秋田県，山形県，福島県 | 980-0014 | 仙台市青葉区本町 3-2-23 | 022-221- 3701 | 022-221- 3713 |
| 関東信越厚生局 | 茨城県，栃木県，群馬県 埼玉県，千葉県，東京都 神奈川県，山梨県，長野県 新潟県 | 102-8309 | 東京都千代田区九段 南 1-2-1 | 03-3512- 8691 | 03-3512- 8689 |
| 東海北陸厚生局 | 静岡県，愛知県，三重県 岐阜県，富山県，石川県 | 460-0001 | 名古屋市中区三の丸 2-5-1 | 052-951- 0688 | 052-951- 6876 |
| 近畿厚生局 | 福井県，滋賀県，京都府 大阪府，兵庫県，奈良県 和歌山県 | 540-0008 | 大阪市中央区大手前 4-1-76 | 06-6949- 6336 | 06-6949- 6339 |
| 中国四国厚生局 | 鳥取県，島根県，岡山県 広島県，山口県 | 730-0012 | 広島市中区上八丁堀 6-30 | 082-227- 9011 | 082-227- 9174 |
| 四国厚生支局 | 徳島県，香川県，愛媛県 高知県 | 760-0019 | 高松市サンポート 3-33 | 087-811- 8910 | 087-823- 8810 |
| 九州厚生局 | 福岡県，佐賀県，長崎県 熊本県，大分県，宮崎県 鹿児島県，沖縄県 | 812-0013 | 福岡市博多区博多駅 東 2-10-7 | 092-472- 2331 | 092-451- 4539 |