

そ こ が 知 り た い

# 医 薬 ? 情 報

## 医療用麻薬の乱用防止対策の重要性について

現在、医療用麻薬は従来から使用されているがん性疼痛のみならず、非がん性疼痛に対しても適応が拡大されて疼痛に苦しむ患者のQOL向上に寄与している。そして、高齢化社会に向けた対策として地域包括ケアシステムの構築を基本とした在宅医療の推進などの社会的背景に伴い、将来的に医療用麻薬の利用拡大が見込まれている。このような現状と、海外、特に米国における医療用麻薬の乱用問題を踏まえ、厚生労働省は2018年3月29日、二課長通知（薬生薬審発0329第23号、薬生監麻発0329第2号）「医療用麻薬の乱用防止製剤について」の通達がなされた。その内容は、医療用麻薬の乱用を本邦において未然に防ぐ対策として、乱用防止対策の重要性、乱用を防止するための特性を有する製剤の意義を唱え、医療機関・薬局においてはその使用に向けた検討を行うこと、医薬品製造販売業者においては乱用防止

製剤への開発・改良の検討を行うことへの周知文となっている。

2017年12月に発売したオキシコンチン TR<sup>®</sup>錠は容易に砕けない硬度と、水を含むとゲル化する特性を持つことにより、乱用目的での粉碎、水溶化による薬物の抽出を困難にさせ、注射による静脈内投与を防止している。米国における乱用防止製剤の特性としても前述同様に物理的抵抗性（かみ砕き、押し潰し、切断、粉碎の防止）、化学的抵抗性（ゲル化等により水等の溶媒による麻薬成分の抽出防止）、または有効成分に対する拮抗成分の配合（多幸感など乱用の目的となる効果を妨げ、減少し、打ち消すもの）による製剤が承認されている。このような製剤が開発された背景には、アメリカ薬物乱用精神衛生局（Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 以下SAMHSA）のレポートによると、1990年代後半から容易に破砕可能であったオキシコドン徐放錠や、水に溶かして成分の抽出が可能なフェンタニルパッチなどの上市と重な

表1 患者・家族への麻薬管理についての指導事項

- (1)医療用麻薬を家族、友人等へ譲り渡すことは、医学的に危険であるばかりではなく、譲り渡した患者自身と譲り受けた友人等が「麻薬及び向精神薬取締法」に違反することになるので、絶対にしないように十分に指導する。
- (2)服用記録を記載している患者については、医療用麻薬を紛失したと気づいた場合には、紛失に気づいた日時、個数、状況などを服用記録に記載するように指導する。
- (3)患者の病状変化（軽快、再入院、死亡）などにより、一度交付した医療用麻薬が不要となった場合、当該麻薬の交付を受けた医療機関や薬局に持参するよう指導する。受け取った医療機関や薬局が遠方である場合、医療用麻薬を取り扱う最寄りの医療機関や薬局に持ち込む。  
患者から不要となった医療用麻薬を受けとった医療機関や薬局は、適切に廃棄した後、30日以内に調剤済麻薬廃棄届を提出する。
- (4)不要となった医療用麻薬を、処方された患者以外（家族、ホームヘルパー等）の者が絶対に使用しないよう指導する。

り医療目的外の鎮痛薬の使用が急増したことが要因の1つとして挙げられる。

乱用防止対策として使用する患者・家族への麻薬管理についての指導も重要になる。SAMHSAによる2012年の調査ではオピオイド鎮痛薬の入手経路は、売人やインターネットの購入よりも、家族や友人から無償または有償で入手するケースが7割を占めていたことが分かった。厚生労働省が2017年4月に改訂した「医療用麻薬適正使用ガイダンス」においても患者・家族への指導内容(表1)を記しており、薬剤師として服薬指導の際には、これらの内容にも留意されたい。そして、本稿中で米国における医療用麻薬を取り巻く現状をいくつか記したが、米国と本邦では医療用麻薬の管理体制の違いや、処方消費量が世界的に多い米国と、その逆である本邦の違いがある。医療用麻薬の乱用防止を過度に心配するあまり、必要とされる患者に行き届かないようなことがないように、医療側の配慮が重要である。

#### 参考資料

- ・厚生労働省ホームページ：医療用麻薬適正使用ガイダンス 平成29年4月版  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryotekisei\\_guide.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryotekisei_guide.html)
- ・厚生労働省, 薬生薬審発0329第23号, 薬生監麻発0329第2号：医療用麻薬の乱用防止製剤について
- ・Substance Abuse and Mental Health Services Administration : Result from the 2012. National Survey on Drug Use and Health, p29-30.

(順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科

高野 賢児)

## より安全な抗凝固療法を行うために ～抗凝固作用に対する拮抗薬について～

50年以上唯一の経口抗凝固薬として用いられてきたワルファリンに加え、2011年以降、トロンビン阻害薬のダビガトラン, Xa阻害薬のリバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバンといった直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulants : DOAC)が臨床使用可能となり、主に非弁膜症性心房細動における抗凝固療法の導入患者は増加した<sup>1)</sup>。しかし、抗凝固療法施行中には重篤な出血(頭蓋内出血や消化管出血など)の発生時や緊急を要する手術を行う際に、出血傾向を早急に抑えることが必要となる。近年、ワルファリンおよびダビガトランの抗凝固作用に対

し拮抗作用を有する薬剤(表2)が本邦においても臨床使用可能となったため、それぞれの薬剤について作用機序を中心に紹介する。

まず、クマリン系抗凝固薬であるワルファリンは、ビタミンKを拮抗阻害することにより、肝臓における4つのビタミンK依存性血液凝固因子(第II, 第VII, 第IXおよび第X因子)の生合成を阻害し、血栓の形成を抑制するとともに、ビタミンK依存性凝固阻止因子であるプロテインC, プロテインSの産生を抑えて生理的凝固阻止機能を低下させる。従来、ワルファリン服用中の出血性合併症の対応としては、ワルファリンの休薬やビタミンKの投与が行われてきたが、即効性に乏しく、血液の凝固能が正常化するまでに半日以上を要するという問題点があった。また、早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合は、新鮮凍結血漿(FFP)または乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤の投与が行われてきたが、FFPの投与は効果が限定的であるため新鮮凍結血漿(FFP)の使用ガイドライン上では推奨されておらず、また、第IX因子複合体製剤は保険適応外であった。

このような課題をクリアし、2017年9月に上市された4因子含有プロトロンビン複合体(4-Factor PCC)である「ケイセントラ静注用」は、高濃度の血液凝固因子およびプロテインCとプロテインSを含有する製剤であり、不足している凝固因子を直接補充することで迅速に抗凝固状態を是正し、同時にプロテインCを介した生理的凝固阻止機能を回復させることが可能である。海外第Ⅲ相臨床試験(3002試験)において、ビタミンK拮抗薬投与中の患者における速やかなPT-INRの是正(投与終了後30分時点でPT-INR ≤ 1.3)効果は、ケイセントラ群(N=98)で62.2%であり、対照である血漿群(N=104)の9.6%よりも有意に高かった<sup>2)</sup>。

次に、DOACの1つであるダビガトランは、血液凝固カスケードの重要な酵素であるトロンビンの活性部位に競合的かつ可逆的に結合し、フィブリノゲンからフィブリンに変換するトロンビンの触媒反応を阻害することで抗凝固作用を発揮する。従来、ダビガトラン服用中の出血性合併症の対応としては、ダビガトランを休薬する以外の方法は無かったが、2016年11月にダビガトランの特異的中和剤であるイダルシズマブ製剤「プリズバインド静注液」が上市