

メサドンの鎮痛作用持続時間

メサドンは強オピオイドに分類されるがん性疼痛緩和薬の一つで、日本では経口薬しかありません。ある薬局さんでの話題ですがそのメサドン錠を内服できなくなりそうな在宅患者さんがいてヒドロモルフォン注射薬にオピオイドスイッチングするという主治医からの連絡がありました。主治医からはあるスイッチング計画が示されたのですが、その内容が妥当なのかを検討しようというものでした。

メサドンは添付文書に経口モルヒネからの等価換算がでていますが、交叉耐性が不完全すぎるため他のオピオイドとの等価換算ができないのが現状です。したがって今回のようにメサドン内服からヒドロモルフォン注射に変更しようと思っても等価変換表がないのでどのような用量設定をすればよいのかが不明確になるわけです。メサドン内服からモルヒネ内服への等価換算に関する報告がいくつか出されているので、それに基づいて一旦内服モルヒネ換算して、さらに内服モルヒネと注射ヒドロモルフォンへの等価換算をする荒技(?)があり、それを基準にしてレスキュー薬などを駆使して微調整しながらスイッチングが行われているようです。スイッチングするにしてもメサドンの内服ができなくなってから何時間後にヒドロモルフォンの注射を開始すればよいのか・・・これもまた難しいところですが、今回の事例では服用できなくなった翌日から注射を開始することになったようです。今回はオピオイドスイッチングの話題からメサドンを改めて見直してみても感じた私の疑問提起になります。

1) メサドン(メサペイン[®]錠)について

①作用機序

μ 受容体刺激作用による鎮痛効果の他に興奮性神経伝達物質グルタミン酸のNMDA受容体拮抗作用や中枢系セロトニン受容体(おそらくノルアドレナリン受容体も)への拮抗作用などにより鎮痛効果を増強させる。また中枢系Kチャンネル拮抗作用もあり様々な副作用をひき起こし、メサドンの薬理作用は個人差が大きいと考えられている。

②薬物動態

バイオアベラビリティは約85%で、最高血中濃度到達時間(Tmax)は3.3~4.9時間、半減期(実際には α 相と β 相有り)は報告によりバラツキが見られるが添付文書では37.2~38.3時間と長く、定常状態に達する時間は約1週間を要するとある(計算上も37.8時間 \times 4.5半減期=170時間=7.1日と一致する)。代謝は肝臓のCYP3A4と2B6により活性の無い代謝物になるものの約21%が未変化体として尿中から排泄される(腎排泄寄与率=21% \div 85%=0.25 ほぼ肝消失型薬)。またCYP3A4と2B6の酵素誘導をするため代謝が促進される可能性もあり血中濃度推移に個人差が大きい原因となる。

③用法用量

1回5~15mgを1日3回経口投与する(添付文書)となっているので半減期($t_{1/2}$)を38時間、投与間隔(τ)を8時間とすると投与間隔の中に半減期が0.2個しか存在せず次回投与には体内にまだメサドンがかなり残っていることになる。これは定常状態が存在することを示しており($\tau/t_{1/2} \leq 3$)、定常状態の最高血中濃度は初回投与最高血中濃度(Cmax)の7.7倍にもなる(拙書「知って納得!薬のおはなし」の30ページ参照)。 α 相の半減期は短時間なので実際にはより低い定常状態の

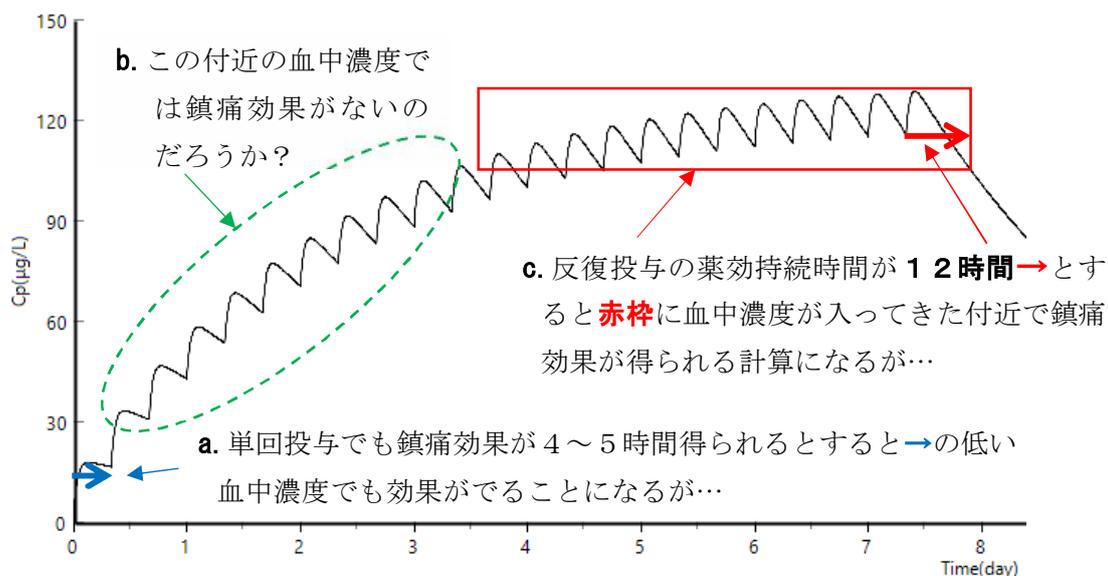
最高血中濃度になると思われ、添付文書の数値からは5.1倍と計算できた。

2) メサドンの鎮痛作用持続時間について (ここから私の疑問点)

“がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版”によれば「**薬効発現時間は約30分と比較的早い**」、「**作用持続時間は単回投与で4~5時間、反復投与で8~12時間**」と記されていますが何となく違和感がありませんか？一般に定常状態がある薬は定常状態付近で安定した薬理効果を発揮しますが、ここでは1回目投与でも効果があると言っているわけで矛盾しています。3種類の薬理学の本からメサドンの記事を抜き出すと“グッドマンギルマン薬理学第11版”は「経口投与では30~60分後に鎮痛効果が得られる」とありガイドラインと矛盾していません。一方“ラング・デール薬理学8版”では「作用発現は遅い」の記載があります。さらに“カッツング薬理学9版”では「鎮痛薬として使用される場合は最短8時間の投与間隔が必要」とあり血中濃度を一気に上げていかないと効果が出ない印象を与えます。薬理学の本でも微妙に鎮痛効果発現の表現が違っている感じがします。

3) メサドンの血中濃度シミュレーション

そこでQflexの血中濃度シミュレーションを利用してみます。メサドンは α 相と β 相が存在する血中濃度パターンを示しますが、ここでは単純に消失速度が一次式に従うと考えるシミュレーションしてみます。10mg内服時のAUCが1027ng・hr/mL、Tmaxが3.3h、 $t_{1/2}$ が38h、バイオアベラビリティが85%として、1日3回8時間毎に内服した時のシミュレーションは下図の様になりました。



半減期が長い上に1日3回も服用するので定常状態では単回最高血中濃度よりかなり高い濃度で上下動を繰り返すパターンになっています。「**作用持続時間は反復投与で12時間**」の記載は定常状態でも薬を追加しないと12時間で鎮痛効果が消えると解釈できますから、血中濃度が図の赤枠で囲んだ定常状態付近にある時に鎮痛効果があると考えerべきでしょう。この図では4日目後半から鎮痛効果が得られそうです。2)で示した「**薬効発現時間30分**」や「**単回投与時で4~5時間の作用持続時間**」は左下の→の部分になり、とても鎮痛効果が出るような血中濃度とは思えません。それでも単回投与で鎮痛効果があるのですから、その後は定常状態になるまで鎮痛効果が出てこないという何とも不思議な結論になってしまいます。私の解釈のどこが違っているのでしょうか？

ここでメサドンは低濃度では μ 受容体刺激以外の弱い鎮痛機序(NMDA受容体拮抗作用等)が働き(図a)、その後いくら増量してもその鎮痛効果の増強がない飽和状態や天井効果状態(したがって一見効果が無いように感じられる状態)が続く(図b)が、定常状態付近から μ 受容体刺激による強い鎮痛効果が現れる(図c)と考えると何となく説明できそうですが、果たして真相は?? (終わり)