

日本緩和医療学会のガイドライン作成後、欧米を中心にがん疼痛治療に関するガイドラインが作成されてきた（表3）。

これらのガイドラインは、いずれも EBM の手順に従って作成され、多くは WHO の癌疼痛治療法を基本にしているが、米国の二つのガイドラインは必ずしも WHO の三段階疼痛治療法を基本にしていらないように思われる。

また、各国で利用できるオピオイドも異なるため、作成されたガイドラインが推奨する薬剤が異なることもある。例えば、米国では、モルヒネの効果が発揮しない場合やモルヒネの副作用のために継続投与が不可能な場合には、神経障害性疼痛にも有効である可能性が示されている methadone への変更を推奨している。

日本でも、トラマドール（経口薬は治験中）、オキシコドン徐放錠、フェンタニルパッチなどが利用可能となっているが、各国で共通であるのは、がん疼痛治療の第一選択薬は現在では、モルヒネであるということである。

これらのガイドラインで有効性が評価されているのは、先に示した、WHO の「癌疼痛治療法」、AHCPR の「Management of Cancer Pain」及び日本緩和医療学会が作成した「EBM に則ったがん疼痛治療ガイドライン」だけである。

表 3. 世界のがん疼痛治療ガイドライン作成状況

- 
1. 米国
    - ① American Pain Association(APS): Guideline for the management of cancer pain in adults and children, 2005
    - ② National Cancer Care Network(NCCN): 2005 ver2  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pain.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf)
  2. 欧州
    - ① European Association for Palliative Care (EAPC):Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer. 84:587-93. 2001
  3. スコットランド
    - ① Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN Publication No. 44 June 2000,  
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
  4. イタリア
    - ① SIAARTI (Italian Society for Anaesthesia, Analgesia and Critical Care) : SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. Minerva Anestesiologica, 69: 697-729, 2003  
<http://www.minervamedica.it/index2.t?show=R02Y9999N00A0012>
  5. シンガポール
    - ① Singapore Ministry of Health - National Government Agency [Non-U.S.]. 2003  
[http://www.moh.gov.sg/cmaweb/attachments/publication/281cda5e19bg/cpg\\_cancer\\_pain.pdf](http://www.moh.gov.sg/cmaweb/attachments/publication/281cda5e19bg/cpg_cancer_pain.pdf)
  6. カナダ
    - ① Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative(CCOPI)  
Radiotherapy Fractionation for The Palliation of Uncomplicated Painful Bone Metastases(March 14, 2003) (<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc13-2f.pdf>)  
現在は骨転移痛に対する放射線療法のガイドラインのみ（がん疼痛全体については作成中）
-

### 3) がん疼痛治療の臨床試験の問題点

米国 National Institute of Health(NIH)では 2002 年 7 月に、「Symptom Management in Cancer: Pain, Depression and Fatigue」の Consensus Development Program を開催し、その結果を報告している(米国 National Institute of Health Consensus Development Program(<http://consensus.nih.gov/2002/2002CancerPainDepressionFatigues022html.htm>))

その報告によると、がん疼痛の臨床試験の問題点としては、①症状頻度の推定に関する一貫性の欠如(一定期間に出現する率を表す頻度とある時点での症状を有する患者の割合を表す有病率を混同していること)、②症状(疼痛、抑うつ、易疲労感)の概念・測定方法が多様であること(定義される症状の状態・現象が不均質であり、妥当性及び信頼性が検証され、合意された測定方法が少ないこと)、③研究方法の脆弱性(研究対象が不明確、研究の場、研究デザインや研究方法が不明確、研究に対するバイアス、交絡因子、偶然の影響が不明、併発する病状や患者の性状に対する情報が少ない)ことを示し、質の高い臨床研究が必要であることを述べている。

同様に、Carr らは 1996 年から 2001 年 4 月までのがん疼痛治療に関するランダム化比較試験を MEDLINE, Cancer Lit 及び Cochrane Library から検索し、スクリーニングした 24882 報の中から特定のクエッションを取り扱う 213 報の論文を選択し、試験の特徴、患者や疾病の特性、治療の比較、効果指標、結果を記録し、各試験の方法の質、応用性及び治療効果の強さのランク付けを行った結果、がん疼痛のランダム化比較試験は、①症例数が少ない試験が多いこと、②方法の質が低いこと、③介入や効果指標に不均質性が見られるなどの問題点を明らかにした。また、患者の意向、投与経路の違い、鎮痛薬の副作用、がん疼痛治療の QOL への影響などが評価されていないことも指摘し、患者中心のケアの現在では、がん疼痛治療に関する試験の質を向上させることが最重要課題であることを主張した(文献 003, エビデンスレベル 5)。

これらの報告や前述した体系的レビューの結果を考え合わせると、今までのがん疼痛治療に関する臨床試験は問題が多く、例え、ランダム化比較試験であっても、症例・コントロール試験程度の価値しかないものもあると考えられる。例えば、がん疼痛を訴える患者は多彩な症状を合併しているため、症例が少ない研究では、それらの影響を無視することになる。また、オピオイド速放製剤と徐放製剤の比較やフェンタニルパッチとモルヒネ徐放製剤の比較には、ダブルダミーの二重盲検試験でなければ、医療専門職(研究者)のバイアスを排除できないことになり、信憑性が薄れることになる。

がん疼痛治療法を確立するためには、今後、行わなければならない課題が山積している状態であるが、がん疼痛で苦しむ患者のためには、現在利用可能な薬剤を可能な限り適切に使用しなければならない。そのためには利用可能なエビデンスを参考に、各専門職により peer review により合意し、より適切と考えられる方法を示す必要があると考えられる。

### 4) WHO 方式癌疼痛治療ラダーの遵守について

AHCPR や日本緩和医療学会のがん疼痛治療ガイドラインは、WHO の「癌の痛みからの解放」をベースにするものであり、「経口的に (by the mouth)」、「時刻を決めて規則正しく (by the clock)」、「三段階除痛ラダーにそって効力の順に (by the ladder)」、「患者ごとの個別的な量で (for the individual)」、「そのうえで細かい配慮を (with attention to detail)」の 5 原則を遵守することを原則にしており、米国の APS や NCCN を除き、多くのガイドラインも WHO 方式癌疼痛治療ラダーを遵守することを勧めている。

APS や NCCN は、痛みの強度を NRS(Numeric Rating Scale)1~4 までを軽度(mild)、5~6 までを中等度(moderate)、7~10 までを重度(severe)と分類し、痛みの程度によって開始する薬剤や投与量を選択することになっている。すなわち、重度の痛みなら、モルヒネ投与の経験がなくても、モルヒネなどの強オピオイドから開始してもよいことになっている。

WHO 方式癌疼痛治療ラダーの見直しが必要という意見は、①使用する薬剤は効力の順ではなくて痛みの強さであるべきというものと、②オキシコドンのように小量であれば、第二段階から使用できる薬剤が使用可能になったことに起因すると考えられる。しかし、これらの理由では WHO 方式癌疼痛治療ラダーの見直しが必要とは思われない。その理由は、第一に、WHO 方式癌疼痛治療ラダーは「使用する薬剤は効力の順で」が原則であるが、重度の痛みであれば、強オピオイドの使用を制限しているわけではない。また、第二に弱オピオイドは、オピオイドとしての力価が比較的小さいものを意味し、オピオイドの副作用を回避するために、小さい力価の薬剤（強オピオイドの小量と同義）を最初に投与することを制限しているだけである。

Maltoni らは、WHO 方式癌疼痛治療ラダーについて、軽度~中等度のがん疼痛において第 1 段階から直接第 3 段階へと移行する方法が第 2 段階を経るより有効であることをランダム化比較試験で示した（文献 No004, エビデンスレベル 1b）。しかし、この試験は、症例数が少なく、また比較する群の患者背景因子が明確ではないという問題があり、また、効果に関しても、NRS5 以上を記録した日数を積算して解析しているため、結果を増幅させた解析と考えられ、信憑性が乏しい。

また、WHO 方式癌疼痛治療ラダー、AHCPR のガイドライン（Du Pen ら、文献 005, エビデンスレベル 1b）や日本緩和医療学会のガイドラインは、その有効性が示されており、WHO 方式癌疼痛治療ラダーを見直すべきであるという根拠は見あたらない。

これらのことを総合して、現時点では、痛みの強さを NRS で決めることはあっても、WHO 方式癌疼痛治療ラダーを基本とすべきであると考ええる。

## 2. がん疼痛治療ガイドライン改定の必要性

日本緩和医療学会の「がん疼痛治療ガイドライン」作成から6年経過したが、その間、オキシコドン徐放錠、フェンタニルパッチなど日本で利用可能なオピオイド製剤が増え、フェンタニル注射薬も麻酔だけではなく疼痛緩和にも使用できるようになり、モルヒネ徐放製剤に関しても、細粒などの剤型も利用可能になった。

また、選択的シクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害作用を有するNSAIDsも、胃腸障害の副作用が少ないNSAIDsとして注目され、胃潰瘍の既往がある患者など胃腸障害などの問題点がある患者に好んで使用されるようになった。一方、COX-2ががんの発生に関係するという基礎実験から、米国などでは大腸がんの発生予防の薬剤と期待され、大規模な臨床試験が行われたが、選択的COX-2阻害作用を有するNSAIDs投与例に心臓血管障害が有意に多く出現したことから、これらのNSAIDsは発売中止され、他の選択的COX-2阻害作用を有するNSAIDsも心臓血管障害の副作用を添付文書に明記することが義務づけられるようになった。

さらに、パミドロネート(ビスフォスフォネート製剤)が厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」の検討を受けて、平成16年11月に海外の臨床データをもとに、「乳がんの溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること)」の効能で承認を取得した。パミドロネートなどのビスフォスフォネート製剤は、骨転移による種々の影響を改善することが知られており、米国臨床腫瘍学会(ASCO)では、乳がんの骨転移に対する使用を推奨している(ASCO guideline: 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer, <http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.c543a013502b2a89de912310320041a0/?vgnnextoid=dc938c393c458010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&cpsextcurrchannel=1>, Hillner BE, Ingle JN, Rowan T et al, J Clin Oncol, 21: 4042-4057, 2003)。

新たなビスフォスフォネート製剤も開発され、これまで2時間の注入時間が必要であったが、15分間の注入で済むゾロドロネートが臨床応用可能となった。

このように、オピオイド製剤の選択肢の拡大、新たなNSAIDsやビスフォスフォネート製剤の登場があり、これらの薬剤に関する使用経験などが日本緩和医療学会を初めとする学会や専門雑誌で発表され、各種セミナーなどで解説されてきているが、これらが適正に使用されているかどうかについては疑問が多い。

例えば、フェンタニルパッチは優れた製剤であるが、経皮吸収剤であるが故に、薬物の吸収が皮膚の状態や体温に影響されること、フェンタニルは薬物代謝酵素チトクロムP-450(CYP)3A4により代謝されるため、ケトコナゾールなどのCYP3A4阻害薬との併用により、血中のフェンタニルが高濃度に維持されることが知られている。米国FDAでは、2005年7月、このような理由による過剰投与のために呼吸抑制のための死亡例があったことから、過剰投与を防止するために、①フェンタニルパッチは過剰投与による死を引き起こす可能性のある強力なオピオイド鎮痛薬であること、②フェンタニルパッチは、常に、疼痛緩和に必要な最小限の投与量で処方されるべきであること、③フェンタニルパッチは、短期間の疼痛、一定でない疼痛や術後疼痛には使用されるべきではないこと、④フェンタニルパッチは、既に他の麻薬性鎮痛薬を服用し、オピオイド耐性となった患者や、速放製剤の鎮痛薬で良好なコントロールが得られない慢性痛にのみ使用すべきであること、

⑤CYP3A4 阻害剤との併用で有害反応が増強する可能性があること，⑥患者や介護者は、このパッチの安全使用に関する説明を十分に受けなければならないことを警告した。しかし、残念ながら、日本では、このようなことが知らされていない。

(<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/fentanyl/default.htm>)。

また、オキシコドン徐放錠は速放部分を有するため、従来の徐放製剤に比較して効果発現までの時間が短く約 1 時間で効果が発現し始めるという優れた特徴がある。更に、5mg 錠を使用可能なことから、これまでモルヒネなどのオピオイドの投与経験のない中程度の痛みから開始できるオピオイドであることも知られている。オキシコドンは、CYP2D6 と CYP3A4 により代謝されることが知られているが、CYP2D6 による代謝は数%にしかなく、問題はないと報告されている。しかし主な代謝酵素である CYP3A4 による影響に関する報告はない。

このように、日本でも臨床応用可能なオピオイド製剤が増えたことにより新たな懸念も生じることになり、これらのオピオイド製剤を適正に使用するためには、がん疼痛治療ガイドラインの改定が必要であると考えた。

さらに、厚生労働科学研究補助金の医薬品・医療器具等レギュラトリーサイエンス総合研究事業での「がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究」班で施行したアンケート調査結果からも、各種オピオイド製剤を含めた新しいガイドラインが必要なことが判明した。

がん疼痛治療ガイドラインの全体の改定は、日本緩和医療学会で行うことになっているが、本報告では、薬物療法、とくにオピオイド製剤に限定して、改定の方向性を示すことにする。

### 3. がん疼痛治療ガイドライン改定の手順

日本緩和医療学会では、2002年、がん疼痛に加えて、抑うつ、せん妄、不安、呼吸困難、全身倦怠感、消化器症状、鎮静、泌尿器症状、コミュニケーション、補完代替療法、輸液に関するガイドラインを作成することを決めた。

日本緩和医療学会の理事会で、各ガイドライン作成の責任者を決め、作成担当の委員は、ニューズレターで会員から公募（自薦、他薦）または各項目のガイドライン作成責任者（委員長）の推薦により決めた（日本緩和医療学会理事会の承認）。

各項目担当の委員長がガイドライン作成手順などの講義（2003年に京都大学小山講師）を受け、討論を行った。さらに2004年、2005年にも各項目担当委員長の全体討議が行なわれ、ガイドライン作成に関して項目毎の整合性を確認し、作成作業に入った。

日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会（委員長は2004年6月に平賀一陽から安達勇に変更）では、全体討議の結果を踏まえてガイドラインの作成手順について、表4に示すように策定している。

がん疼痛治療ガイドラインは、前回のガイドラインの改定が主な目的であるため、前回のガイドライン作成委員の留任を基本的に考えていたが、異動などの各委員の立場などの変化もあり、留任がかなわない状況となったため、他のガイドライン作成委員会と同様、公募及び推薦で委員を決め、理事会で承認し、理事長名で委嘱を受けた（前回からの留任は、平賀、向山、渡辺、篠、瀬戸山の五名）。

前回同様、内科医、外科医、麻酔科医、放射線科医、看護師、薬剤師などの各専門職から構成される委員会となったが、今回は薬物療法の改定が中心となるため、薬剤師の委員が増えたことが特徴的である。（表5）

この手順は、現在、日本で一般的に行われている手順であるが、前回の「がん疼痛治療ガイドライン」の手順とは若干異なる。そのため、2005年7月および10月に開催された「がん疼痛治療ガイドライン作成委員会」ではこの手順について、各委員に説明を行った上で、下記のような作業を行った。

#### 1) 臨床的な問題点を Guideline Question (Clinical Question)として示す

クリニカル・クエッションは、各委員から提案があったものに加え、平賀班の調査研究の医師アンケートの内容を加味し、日本緩和医療学会ガイドライン作成手順に従って作成した。すなわち、PECO (P: patient どのような患者が、E: exposure どのような治療介入を行った場合、C: comparison 他の治療介入を行った場合と比較して、O: outcome どのような結果になるか)の方式に従って定型化し、定型化された臨床疑問を解決できる臨床研究がない領域では、より抽象的なクリニカル・クエッションを [related question] とした。（表6）

#### 2) 文献検索及び文献の選択

クリニカル・クエッションに対する答えを導き出すために、PubMedを用い、文献検索した (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)。2005年12月6日現在で検索した key word とヒット数を表7に示した。今回は、オピオイドに限定した改定であるので、不要と思われる文献と前回のガイドライン作成に使用したと思われる発表年が古いものを削除した。

表 4. 日本緩和医療学会ガイドライン作成手順

緩和医療学の領域はエビデンスが少ない、学際的な側面を有しているもので、実地臨床に携わる医療者にとっては多くの疑問点が存在する。これらを (research questions; RQ または clinical questions; CQ) として整理し、可能なかぎり evidence-based medicine (EBM) の手法に基づき、現時点でのコンセンサスを作成して、特定の臨床状況下で医療者が適切な判断を下せるよう支援する目的で作成したものを緩和医療学会のガイドラインと定義する (参考 Field MJ ら)。

作成においては以下の点に留意する。

1. 目的, 対象患者, また使用対象者を明記する,
2. ガイドラインで使用する用語を定義する。
3. 作成手順は各作業グループの責任者が判断するものであるが, 以下のようなステップを基本とする。

1) 概念の枠組みは以下の点に留意する

- ・ 患者, 家族の価値観が尊重されていること,
- ・ 個々の患者の病態や状況に応じたものであること,
- ・ 包括的評価に基づくものであること,
- ・ 治療介入に関しては繰り返し評価し, 修正を検討することを可能とすること,

2) 作成の過程: ガイドライン作成目的を明確にした後, 次の手順を参考に作成する。

(1) クリニカル・クエッションの設定: PECO (P: patient どのような患者が, E: exposure どのような治療介入を行った場合, C: comparison 他の治療介入を行った場合と比較して, O: outcome どのような結果になるか, の方式に従って定型化する。また, 定型化された臨床疑問を解決できる臨床研究がない領域では, より抽象的なクリニカル・クエッションを [related question] とする。

(2) 文献検索: RQ に含まれる用語, 関連用語を検索用語として, Pubmed, Medline や関連領域の雑誌などから必要な日本語, または英語の論文が検索できるようにする。

(3) 文献の吟味: 項目委員に RQ を割当て, 文献をアブストラクトフォームに従って徹底的に吟味する。

(4) 文献の根拠の水準: 文献はオックスフォード大学の EBM センターのエビデンスレベルに準じたものを参考とする (<http://www.cebm.net/>)。

使用する文献根拠のエビデンスレベル

1a: 均質なランダム化比較試験の系統的レビュー (メタ分析など)
1b: 個々のランダム化比較試験
1c: 全て無かのケースシリーズ
2a: 均質なコホート試験の系統的レビュー
2b: 質の高いコホート試験
2c: アウトカム研究, エコロジー研究
3a: 均質なケースコントロール試験の系統的レビュー
3b: 個々のケースコントロール試験
4a: RCT 以外の介入研究
4b: 質の低いコホート試験
4c: Cross-sectional study
4d: 質の低いケースコントロール試験, あるいはケースシリーズ
4e: 症例報告
4f: 質的研究

(5) ガイドラインの推奨レベルはエビデンスの根拠の強さとともに, デルファイ法に基づいた臨床的合意などから下表に示すような A, B, C, D の 4 段階を設定する。

推奨グレード

- A: 有効性 (無効性, 有害性) を示す十分な根拠があり, 十分臨床的合意がある
- B: 有効性 (無効性, 有害性) を示すある程度の根拠があり, 十分な臨床的合意がある
- C: 有効性 (無効性, 有害性) を示す根拠はないが, ある程度の臨床的合意がある
- D: 有効性を示す根拠がなく, 臨床的合意も不十分である。

表 5. がん疼痛治療ガイドライン作成委員

---

委員長：	平賀一陽	(国立がんセンター中央病院特殊病棟部)
副委員長：	下山直人	(国立がんセンター中央病院麻酔・緩和ケアチーム)
委員：		
内科医：	向山 雄人	(癌研有明病院緩和ケア科)
外科医：	堀 泰祐	(滋賀成人病センター緩和ケア科)
麻酔科医：	樋口比登実	(昭和大学麻酔科緩和ケアセンター)
	富安 志郎	(長崎大学麻酔科, 緩和ケアチーム)
	南 公一郎	(産業医科大学麻酔科)
	余宮 きのみ	(埼玉県立がんセンター 緩和ケア科)
	渡辺 昭彦	(東札幌病院麻酔科)
放射線科医：	清水 わか子	(君津中央病院放射線科)
看護師：	戸谷 美紀	(国立がんセンター中央病院看護部)
薬剤師：	加賀谷 肇	(済生会横浜市南部病院薬剤部)
	片山 志郎	(日本医科大学薬剤部)
	巒 基治	(名取市・くつわ薬局)
	塩川 満	(聖路加国際病院薬剤部)
	篠 道弘	(静岡県がんセンター薬剤部)
	鈴木 勉	(星薬科大学)
	瀬戸山 修	(爽秋会クリニカルサイエンス研究所)
協力者	片山博文, 木俣有美子, 小山寛介, 首藤真理子, 高橋秀徳, 中山理加, 村上敏史 (国立がんセンター中央病院麻酔・緩和ケアチーム)	

---

表 6-1 オピオイド治療に関するクリニカル・クエッション 1

1) 中等度以上のがん疼痛に対する開始オピオイド製剤の選択

CQ1. 中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されることがなく、経口投与可能な患者にオピオイドを投与する場合、オピオイドの速放製剤または徐放製剤を投与開始して、除痛効果発現までの期間に差はないのか？

CQ2. 中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されることがなく、経口投与可能な患者にオピオイドを投与する場合、コデインとオキシコドンのどちらが臨床的に有用なのか（除痛効果，副作用）？

CQ3. 中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されることがなく、経口投与可能であるが、腎機能異常がある患者にオピオイドを投与する場合、モルヒネ製剤とオキシコドンのいずれが有用なのか？

CQ4. 中等度以上のがん疼痛を示し、肝機能異常が認められる患者にはモルヒネ製剤とオキシコドンのいずれが有用なのか？

CQ5. 中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されることがなく、経口投与可能な患者でも、フェンタニルパッチから開始して良いのか？



表 6-2 オピオイド治療に関する臨床的・クエッション (続き)

2) オピオイド製剤のタイトレーション

CQ6.オピオイド製剤の投与開始量はどのくらいに設定すれば良いのか？

CQ7.オピオイド製剤の投与量は、成人、小児、高齢者とも同じと考えて良いのか？

CQ8.オピオイド製剤の投与を開始して、患者に適切な投与量を選択するためには、どのようにすれば良いのか (オピオイドの至適投与量の選択、タイトレーション) ？

CQ9.重度のがん疼痛を訴える患者で早急に適切量を決めるための方法はあるのか？

3) 維持療法としてのオピオイド製剤の選択

CQ10.オピオイドの維持療法として、速放製剤と徐放製剤とで除痛効果に差はないのか？

CQ11.患者が痛みの増強を訴えたときには、オピオイドの増量を続けるべきなのか？

CQ12. モルヒネを 120mg/日まで増量しても、効果がない時には鎮痛補助剤の使用を考慮するとなっているが、120mg/日という数値に (どの程度) 根拠があるのか？

4) オピオイド投与開始からの NSAIDs 投与の是非

CQ13. NSAIDs 製剤ではコントロールできなかった痛みにおピオイド製剤の使用を開始した場合、NSAIDs 製剤は中止するべきか、投与を続けるのが良いのか？

5) 臨時追加投与 (レスキュー) の投与量の設定

CQ14.レスキューとしてはどの製剤が除痛に適しているのか？レスキュードーズの適切量はどのように決めるのか？

CQ15.痛みの程度が急変した場合、レスキュー (増量) でも効果が不十分な時の対応法は？

6) 他のオピオイドへの変更 (オピオイド・ローテーション)

CQ16.モルヒネ、オキシコドン徐放製剤、フェンタニルパッチの使い分けをどのように考えれば良いのか？

CQ17. モルヒネの全量をいきなりフェンタニル等へローテーションすることは良いのか？

CQ18. フェンタニルパッチ製剤から他のオピオイド製剤への移行をどうするのか？

7) 投与経路

CQ19.モルヒネ経口投与から静注への移行時の量の設定をどうするのか？

CQ20.モルヒネは投与経路によって鎮痛効果の発現時間、強さ、副作用に違いがあるのか？

8) 製剤的特徴

CQ21.モルヒネ徐放製剤の剤型による違いはあるのか？

CQ22.血中濃度の変動が少ない 1 回/日製剤の方が 2 回/日製剤より鎮痛に優れているのか？

CQ23.オピオイド持続 (徐放) 製剤は定められた投与間隔で除痛効果を示すのか？

CQ24. フェンタニルには天井効果があるのか？

CQ25.オキシコドン徐放製剤を神経障害性疼痛に推奨して良いのか？また、その根拠は？

CQ26.モルヒネ投与量が多くなった場合の対処方法はあるのか？

---

CQ6～CQ26 は related question

表 7. 文献検索に使用した key word とヒット数の履歴

	Key words	ヒット数
#1	Search "randomized controlled trial*"	213865
#2	Search "clinical trial*"	438941
#3	Search "comparative study*"	1251128
#4	Search "cancer pain"	2845
#5	Search "cancerous pain"	10
#6	Search "cancer-related pain"	229
#7	Search "cancer-induced pain"	8
#8	Search "opioid"	94742
#9	Search "immediate-release"	1077
#10	Search "short-acting"	3367
#11	Search "sustained-release"	5920
#12	Search "controlled-release"	3986
#13	Search #1 OR #2 OR #3	1564639
#14	Search #4 OR #5 OR #6 OR #7	2991
#15	Search titration	55659
#16	Search "starting dose"	1817
#17	Search #15 OR #16	57395
#18	Search "opioid-naive"	65
#19	Search #13 AND #14 AND #8	347
#20	Search #13 AND #14 AND #8 AND #17	45
#21	Search #14 AND #15 AND #8 AND #18	7

更に、前述した Cochrane review に使用されたオピオイドに関する引用論文をハンドサーチにより獲得し、PubMed で獲得した文献と合わせ、重複するものを削除した。

本来であれば、クリニカル・クエッション毎の検索が必要になるが、前述したようにがん疼痛に関する臨床研究は少なく、また、質の高い臨床研究が少ないため、見落としを回避するため、オピオイドに関する文献を一括して、幅広い key word で検索した。

これらの中から、二人の Reviewer により適切な論文を選択した結果、75 報となった。

### 3) 構造化抄録の作成

予め構造化抄録のフォーマットを作成し、各委員に配布した。また、各委員には 3~4 報を割り付け、構造化抄録の作成を依頼した。作成された構造化抄録は、書誌事項に加えて、研究デザイン、研究施設、対象患者、介入方法、効果指標、解析方法、結果、著者の結論、委員によるコメント及びエビデンスレベルからなり、批判的吟味が可能なように配慮した。

作成された構造化抄録は、二人の reviewer が研究デザインとエビデンスレベルを中心にチェックした。

### 4) 推奨の作成

クリニカル・クエッションを表 6 のように分類し、対応する文献のエビデンスレベルを参考に、推奨(recommendation)案を作成した。

#### 4. 推奨(recommendation)案の作成

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」でオピオイドに関係する部分で改定が必要と思われる部分のみ、クリニカル・クエッションに対する答え、すなわち推奨(recommendation)案を作成した。従って、患者アセスメント、鎮痛補助薬や患者指導などについては、今回は検討しておらず、改定を必要としない部分に関しては、推奨を作成していない。

##### 1) 中等度以上のがん疼痛に対しての開始オピオイド製剤の選択

CQ1. 中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されたことがなく、経口投与可能な患者にオピオイドを投与する場合、オピオイドの速放製剤または徐放製剤を投与開始して、除痛効果発現までの期間に差はないのか？

##### 推奨(recommendation)

これまでオピオイドが投与されたことがなく(opioid-naïve), 経口投与可能な患者に対して、オピオイド徐放製剤の効果発現時間は速放製剤と同等であるとの報告はあるが、未だ、十分に確立されているとは言えない。従って、opioid-naïve で経口投与可能な患者では、速放製剤で投与を開始し患者の疼痛を観察しつつ、至適量を決めた後、徐放製剤に移行することが望ましい(グレードB)

##### 解説

中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されたことがない患者に対しては、WHO 方式癌疼痛治療ラダーで言えば、第二段階ではコデインやトラマドールなどの弱オピオイドが適応となる。しかし、より早期に患者の痛みの緩和を図る目的で、モルヒネなどの強オピオイドを使用する研究が行われている。

Marinangeli ら(文献007, エビデンスレベル 1b)は、VAS(0-10cm)が6cm以下の痛みを有するがん患者を対象にランダム化比較試験で、WHO 癌疼痛治療ラダーの第二段階から開始する群と第三段階から開始する、すなわち強オピオイドから開始する群とで効果を比較した結果を報告している。その報告では、QOLや全身状態の変化は、両群に有意差はないが、疼痛緩和は強オピオイドから開始した群の方が有意に良好であること(P=0.041)を示している。しかし、吐き気の出現率は、強オピオイドから開始した群の方に有意に多いことも示されている。この研究は、ランダム化比較試験であるが、オープンラベル試験であり、第二段階で使用する薬剤や第三段階で使用する薬剤を決めておらず、併用薬も規定していない。

同様に、Maltoni ら(文献 No004, エビデンスレベル 1b)も、NSAIDsが無効な軽度～中等度のがん疼痛を有するオピオイド未治療の患者を対象に第二段階のオピオイドから治療を行う群と第三段階のオピオイドから治療を行う群をランダム化比較試験で比較しているが、疼痛緩和は第三段階から開始した群の方が有意に良好で鎮痛効果に対する満足度も有意差はない。第三段階から開始した群の方が良好の傾向を示したが、副作用は第三段階から開始した群の方が多いことが示されている。

この試験もオープンラベルで薬剤を決めていない。患者の満足度を評価するためには、オープンラベル試験ではなくて二重盲検試験が必要となる。また、この試験は、NRS 5以上を記録した日数を積算して解析し、有意差を出しているという解析上の問題もある。

これらの二つのランダム化比較試験に共通する点は、痛みは第三段階のオピオイドから開始することにより緩和されやすいが、副作用は多いという点であり、研究デザインや解析法に問題がある試験であるということである。

第二段階は副作用も回避するという目的もある。この点からすると、この報告で中等度の痛みを有する患者には強オピオイドから開始すべきであるとの結論にはならないと思われる。

また、これまでオピオイドが投与されたことがない opioid-naïve の患者を対象とした研究ではないが、オピオイドの速放製剤か徐放製剤かという問題に関しては、Klepstad ら(文献 008, エビデンスレベル 1b)がモルヒネの速放製剤と徐放製剤を用いて、ダブルダミーの二重盲検試験で titration の有効性を比較した。その結果によると除痛までの期間は両薬剤に有意差はなく徐放製剤でも titration に速放製剤と同程度に有効であると述べている。しかし、この試験では、モルヒネの増量は両製剤とも 1 日ごとに行っているが、titration に速放製剤を使用する意味は、痛みが緩和されなければ、4 時間毎に増量することにより可及的速やかに患者を痛みから解放することにある。また、患者背景に関しても、速放製剤群にやや不利な状況があり、徐放製剤でも titration に速放製剤と同程度に有効であるとの結論にはならないと思われる。

従って、opioid-naïve で経口投与可能な患者には、速放製剤の投与で患者の疼痛を観察しつつ、至適量を決めた後、徐放製剤に移行することが望ましい (グレード B)。

CQ2. 中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されたことがなく、経口投与可能な患者にオピオイドを投与する場合、コデインとオキシコドンのどちらが臨床的に有用なのか（除痛効果，副作用）？

#### 推奨(recommendation)

これまでオピオイドが投与されたことがなく (opioid-naïve), 経口投与可能な患者に対して、オキシコドン徐放製剤投与の可能性が示されているが、十分に確立されているとは言えない。また、コデインとオキシコドンの比較試験もないことから、どちらが臨床的に有用かの結論は出せない。従って、コデインまたはオキシコドンを投与するにしても、小量から、患者の疼痛状態を観察しつつ、至適量を決めた後、徐放製剤に移行することが望ましい。(グレード C)

#### 解説

WHO 癌疼痛治療ラダーの第二段階の弱オピオイドに関しては、コデイン、オキシコドン、トラマドールなどが知られているが、オピオイドが投与されたことがなく (opioid-naïve), 経口投与可能な患者に対して、これらの薬剤のいずれが優れているかという比較試験はない。

オキシコドン徐放錠は速放部分を有しているため、投与約 1 時間後に十分な血中濃度に達することが知られている (Stambaugh ら, 文献 009, エビデンスレベル 1b)。そのため、オキシコドン徐放錠を用いてのタイトレーションが可能であるとの報告がある。

Koizumi ら (文献 010, エビデンスレベル 4d) は、オピオイドの使用経験がない、またはこの 2 週間オピオイドを投与されたことがないが疼痛を訴えるがん患者 22 例を対象にオキシコドン徐放錠 5mg の 12 時間毎の投与で、安定していて十分な疼痛コントロールを得るために必要な時間についての症例シリーズ試験結果を報告している。結果は、オキシコドン徐放錠 12 時間毎の増量で半数以上が 1 日以内に適切量が明らかとなるとの報告であるが、対象例の重症度別の疼痛コントロールの効果が得られるまでの時間が不明であること、速放製剤によるタイトレーションの比較が行われていないことを考慮すると、可能性は否定できないが、タイトレーションが可能と言う結論は時期尚早と言える。

opioid-naïve ではないが、Stambaugh ら (文献 009, エビデンスレベル 1b) は、オキシコドン速放製剤でタイトレーションを行った後に、オキシコドンの速放製剤と徐放製剤のランダム化比較試験結果を報告し、除痛効果には両製剤に有意差がないことを示している。また、Kaplan ら (文献 011, エビデンスレベル 1b), Parris ら (文献 012, エビデンスレベル 1b) もオキシコドンの速放製剤と徐放製剤の比較を行っており、両薬剤に有意差を認めず、徐放製剤からも開始できると著者らは述べているが、これらの研究は、タイトレーションやレスキューを明確にしていなかったため脱落が多いという問題がある。すなわち、タイトレーション後は、オキシコドンの速放製剤と徐放製剤には差がないことは考えられるが、タイトレーションにオキシコドン徐放錠が応用できるかという点に関しては、問題が残る。

CQ3. 中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されたことがなく、経口投与可能であるが、腎機能異常がある患者にオピオイドを投与する場合、モルヒネ製剤とオキシコドンのいずれが有用なのか？

#### 推奨(recommendation)

腎機能異常がある患者での、モルヒネとオキシコドンの比較試験はないが、腎機能障害があればモルヒネの活性代謝物である morphine-3-glucronide(M3G)や M6G の排泄が遅延するために、精神症状などの副作用が発現する可能性が高い。オキシコドンは腎機能障害があっても活性代謝物が少ないために、モルヒネに比較して、腎機能障害への影響は少ないと考えられる。しかし、オキシコドンを投与する場合でも、腎機能障害があれば、患者の状態を観察しつつ、慎重に投与するのが望ましい(グレード D)。

#### 解説

腎機能異常がある患者でのモルヒネとオキシコドンの比較試験は、倫理的に問題があり、実施は困難であるために、これまで直接比較した報告はない。

モルヒネの活性代謝物である morphine-3-glucronide(M3G)や M6G は腎排泄であるために、腎機能異常例では、これらの排泄が遅延するために、精神症状などの副作用が発現する可能性が高い(Davisら、文献 013、エビデンスレベル 5)。

一方、オキシコドンは肝臓のチトクロム P-450(CYP2D6, CYP3A4)で代謝され、多くは腎排泄される。しかし、オキシコドンの代謝物の多くは、不活性であるために腎機能異常となっている患者でも有害な副作用を引き起こさないことが知られている。

これらのことなどから、オキシコドンは腎機能障害があっても活性代謝物が少ないために、モルヒネに比較して、腎機能障害への影響は少ないと考えられる。

Heiskanenら(文献 014、エビデンスレベル 1b)は、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放製剤とのランダム化比較試験のなかで、肝機能、腎機能と薬物動態を検討し、肝機能障害の著しい例ではオキシコドン、モルヒネとも他の患者と全く異なる薬物動態を示し、原発不明の肝転移のため、肝機能障害が著しく、また腎機能が正常な例では、ノルオキシコドンとモルヒネと M6G の血中濃度が高く、オキシコドンよりもモルヒネで良好な除痛効果を示している。

これらのことから、腎機能異常があれば、モルヒネの投与量の減量や投与間隔の延長とオキシコドンの投与への変更などが考えられるが、オキシコドンを投与する場合でも、腎機能障害があれば、患者の状態を観察しつつ、慎重に投与することが望ましい(グレード D)。

CQ4. 中等度以上のがん疼痛を示し、肝機能異常が認められる患者にはモルヒネ製剤とオキシコドンのいずれが有用なのか？

推奨(recommendation)

肝機能異常がある患者での、モルヒネとオキシコドンの比較試験はないが、両薬剤とも肝臓で代謝されるが、重篤な肝障害がなければ代謝には影響しないことが知られている。しかし、肝機能異常がある患者に投与する場合には、患者の状態を観察しつつ、慎重に投与することが基本である（グレードD）。

解説

肝機能異常がある患者でのモルヒネとオキシコドンの比較試験は、倫理的に問題があり、実施は困難であるために、これまで直接比較した報告はない。

Heiskanen ら（文献 014, エビデンスレベル 1b）は、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠とのランダム化比較試験のなかで、肝機能、腎機能と薬物動態を検討し、肝機能障害の著しい例ではオキシコドン、モルヒネとも他の患者と全く異なる薬物動態を示し、原発不明の肝転移のため、肝機能障害が著しく、腎機能は正常な例では、ノルオキシコドンとモルヒネと M6G の血中濃度が高く、オキシコドンよりもモルヒネで良好な除痛効果を示している。

しかし、肝機能異常がある患者に投与する場合には、患者の状態を観察しつつ、慎重に投与することが基本である（グレードD）。

CQ5.中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されたことがなく、経口投与可能な患者でも、フェンタニルパッチから開始して良いのか？

#### 推奨(recommendation)

フェンタニルパッチを opioid-naïve の患者に投与した研究報告があるが、未だ確立しているとは言えない。FDA よりフェンタニルの過剰投与による呼吸抑制を回避するために、「フェンタニルパッチは、既に他の麻薬性鎮痛薬を服用しオピオイド耐性となった患者や速放製剤の鎮痛薬で良好なコントロールが得られていない慢性痛にのみ使用すべきである」と警告されていることから、安全性の面から、フェンタニルパッチを opioid-naïve の患者に投与することは推奨できない（グレード B）。

#### 解説

Mystakidou ら(文献 015, エビデンスレベル 4d)は強オピオイド未使用の患者でのフェンタニルパッチの使用経験をまとめ、鎮痛効果は良好で、患者の精神状態にも影響しないことを報告している。

また、van Seventer ら(文献 016, エビデンスレベル 1b)は、オピオイド投与の経験がない(opioid-naïve)及びこれまでにオピオイド投与してきた中等度から重度のがん疼痛を訴える患者でフェンタニルパッチと経口モルヒネ持続（徐放）製剤との有効性、利便性、忍容性、安全性を比較するランダム化比較試験で、両製剤は同様の有効性を示し、疼痛コントロール、睡眠の質は両群とも改善し、opioid-naïve の患者でも同様な傾向を示したと報告している。しかし、この研究は、オープンラベル比較試験でありながら、患者や医療専門職（研究者）の総合判定で評価しており、治療前の背景因子について、詳細に示されていないなどの問題がある。

一方、米国 FDA では、2005 年 7 月、過剰投与のために呼吸抑制のための死亡例があったことから、過剰投与を防止するために、①フェンタニルパッチは過剰投与による死を引き起こす可能性のある強力なオピオイド鎮痛薬であること、②フェンタニルパッチは、常に、疼痛緩和に必要な最小限の投与量で処方されるべきであること、③フェンタニルパッチは、短期間の疼痛、一定でない疼痛や術後疼痛には使用されるべきではないこと、④フェンタニルパッチは、既に他の麻薬性鎮痛薬を服用しオピオイド耐性となった患者や速放製剤の鎮痛薬で良好なコントロールが得られない慢性痛にのみ使用すべきであること、⑤ CYP3A4 阻害剤との併用で有害反応が増強する可能性があること、⑥患者や介護者は、このパッチの安全使用に関する説明を十分に受けなければならないことを警告した。

(<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/fentanyl/default.htm>)。

これらを考えあわせると、中等度以上のがん疼痛を示し、これまでオピオイドが投与されたことがなく、opioid-naïve で経口投与可能な患者には、安全性の面から、フェンタニルパッチを投与することは推奨できない（グレード B）



## 2)オピオイド製剤のタイトレーション

CQ6.オピオイド製剤の投与開始量はどのくらいに設定すれば良いのか？

### 推奨(recommendation)

基本的には日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」を遵守することが望ましい。  
すなわち、中程度の痛みには、リン酸コデイン 1回 20mg を 1日 6回（モルヒネ換算量 約 20mg）から投与を開始し、痛みが重度の場合には、痛みの状況に応じて、コデイン服用中の患者に対しては、コデイン投与量の 1/6 量のモルヒネ製剤、コデインを服用していない患者で、高齢者、全身状態低下例に対しては、1日モルヒネ量 10～20mg、それ以外の患者に対しては 1日 30mg の内服から投与を開始する。

中等度の痛みに対して、オキシコドン徐放製剤を使用する場合には、1回 5mg を 1日 2回（モルヒネ換算 15mg）から投与を開始することが望ましい（グレード B）。

### 解説

APS では、これまでオピオイド未使用の患者では、静脈内投与の場合、成人では 2～5mg の、小児では、生後 6 カ月以上では 0.1mg/kg、生後 6 カ月未満では 0.05mg/kg、経口投与では、成人では 5～10mg、生後 6 カ月以上では 0.3mg/kg、生後 6 カ月未満では 0.15mg/kg から開始することを推奨している。しかし、この推奨を日本人にそのまま当てはめることには問題があると思われる。

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」では、コデインを使用していない患者で、高齢者、全身状態低下例に対しては、1日モルヒネ量 10～20mg、それ以外の患者に対しては 1日 30mg の内服から投与を開始することを勧めている。

中等度の痛みに対して、オキシコドン徐放製剤を使用する場合には、1回 5mg を 1日 2回（モルヒネ換算 15mg）から投与を開始することが望ましい（グレード B）。

CQ7.オピオイド製剤の投与量は、成人、小児、高齢者とも同じと考えて良いのか？

推奨(recommendation)

成人、小児や高齢者は、基本的に薬物代謝能や排泄能が異なるため、オピオイド製剤の投与量は異なると考えられる。小児や高齢者に関しては、可能な限りの小量から投与を始め、効果と副作用の出現状況を観察しながら、適切な投与量まで増量することが望ましい（グレードD）。

解説

成人、小児や高齢者は、基本的に薬物代謝能や排泄能が異なるため、オピオイド製剤の投与量は異なると考えられるが、これらに関する検討は少ない。

APS では、これまでオピオイド未使用の患者では、静脈内投与の場合、成人では2～5mgの、小児では、生後6カ月以上では0.1mg/kg、生後6カ月未満では0.05mg/kg、経口投与では、成人では5～10mg、生後6カ月以上では0.3mg/kg、生後6カ月未満では0.15mg/kgから開始することを推奨している。しかし、この推奨を日本人にそのまま当てはめることには問題があると思われる。

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」では、コデインを使用していない患者で、高齢者、全身状態低下例に対しては、1日モルヒネ量10～20mg、それ以外の患者に対しては1日30mgの内服から投与を開始することを勧めている。

従って、小児や高齢者に関しては、可能な限りの小量から投与を初め、効果と副作用の出現状況を観察しながら、適切な投与量まで増量することが望ましい（グレードD）。

CQ8.オピオイド製剤の投与を開始して、患者に適切な投与量を選択するためには、どのようにすれば良いのか（オピオイドの至適投与量の選択，タイトレーション）？

#### 推奨(recommendation)

除痛効果が見られ、問題となる副作用を回避するオピオイドの適切な投与量を選択するタイトレーションは極めて重要である（グレード B）。

経口投与可能な例に関しては、オピオイドの速放製剤を使用して、痛みや副作用の状況を観察しつつ、増量を繰り返す、患者に適切な投与量を決めることが基本となる（グレード C）。

増量方法については、種々の方法があるが、それらの方法の有効性を比較した報告はなく、確立された方法はないが、いずれの方法を用いても、痛みや副作用の状況を観察しつつ、増量を繰り返す、患者に適切な投与量を決めることが基本となる（グレード C）。

#### 解説

除痛効果が見られ、問題となる副作用を回避するオピオイドの適切な投与量を選択するタイトレーションは極めて重要であることは、AHCPR, APS, NCCN, EAPC など多くのガイドラインで謳われている（グレード B）。

Davis ら(文献 017, エビデンスレベル 3a)は、オピオイドのタイトレーションに関する臨床研究の系統的レビューを報告しているが、全ての試験で方法論の問題があり、患者集団や疼痛強度、アセスメントに均一性が見られないため、経口製剤に関しては、この系統的レビューで専門家の意見(expert opinion)を上回る推奨を得ることは出来なかったと報告している。しかし、鎮痛効果の発現は静脈内投与が最も早いことを示している。

Klepstad ら(文献 008, エビデンスレベル 1b)がモルヒネの速放製剤と徐放製剤を用いて、ダブルダミーの二重盲検試験で titration の有効性を比較した。その結果によると除痛までの期間は両薬剤に有意差はなく、徐放製剤でも titration に速放製剤と同程度に有効であると述べているが、この試験では、モルヒネの増量は両薬剤とも 1 日ごとに行っており、速放製剤の利点を活かしておらず、患者背景に関しても、速放製剤群にやや不利な状況があり、徐放製剤でも titration に速放製剤と同程度に有効であるとの結論にはならないと思われる。

Harris ら(文献 018, エビデンスレベル 1b)は、NRS5 以上のがん疼痛を有する患者を対象にモルヒネの静脈内投与と経口投与の効果発現時間を比較し、静脈内投与が経口投与に比較して、有意に効果発現時間が短いことを示した。また、Elsner ら(文献 019, エビデンスレベル 1b)も、モルヒネのタイトレーション時の静脈内投与と皮下投与を比較した結果、有意差はないが( $p=0.051$ )、静脈内投与が皮下投与より早急に効果発現を示すことを報告している。

これらのことから、APS や NCCN では、疼痛の強さでタイトレーションの方法を選択することを推奨している。

重度の疼痛(NRS 7 以上)では、速放製剤または静脈内投与での迅速なタイトレーションが勧められている。オピオイド未使用の成人患者では、静脈内投与の場合、1~5mg から、

オピオイド投与例では 1 日量としては静脈内投与量の 10～20%から投与を開始し、15 分後に評価し、痛みが改善されなければ倍量投与することを繰り返し、経口投与では、オピオイド未使用の成人患者では、5～15mg から開始し、オピオイド投与例では 1 日投与量を 50～100%増加して投与を開始し（レスキュー投与量：10～20%）、1 時間後に評価し、痛みが改善されなければ倍量投与することを繰り返すことを推奨している。

中等度の痛みの場合には、経口投与では、オピオイド未使用の成人患者では、5～15mg から開始し、オピオイド投与例では 1 日投与量を 25～50%増量して投与を開始し、1 時間後に評価し、痛みが改善されなければ倍量投与することを繰り返すことを推奨している。

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」では、具体的なタイトレーションの方法を推奨していないが、「モルヒネの投与は原則として定時的投与とし、塩酸モルヒネならば 4 時間ごととする」、「定時的投与によっても十分な鎮痛を得ることができないならば、一日投与量を前日の 30～50%増加させる」、「定時的投与によっても十分な鎮痛を得ることができないならば、臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）を行う。臨時追加投与は一日投与量の 5～15%、または皮下注や静注の場合には 1 時間量とし、回数に制限はない。必要とした臨時追加投与の総量を追加して翌日の定時的投与の量とする」、「ただちに鎮痛が必要な患者では静脈内へモルヒネ 1mg を投与し、その鎮痛効果や鎮痛持続時間から一日必要量を換算する」ことを推奨している（グレード C、D）。

これらを総合すると、現時点では、オピオイドの開始時には、速放製剤または静脈内投与を用いて、痛みや副作用の状況を観察しつつ、増量を繰り返し、患者に適切な投与量を決めることが基本となると思われる（グレード C）。