

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

推奨(recommendation)

重度のがん疼痛を訴える患者に関しては、モルヒネの静脈内投与で迅速に痛みを緩和するべきである（グレード B）。

解説

前述したように重度のがん疼痛を訴える患者に対して早急に適切量を定める方法に関しては幾つかのエビデンスがある。

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と比較して、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による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。

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」では、「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。

これらのことから、重度のがん疼痛を訴える患者に関しては、モルヒネの静脈内投与で迅速に痛みを緩和するべきである（グレード B）。

### 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は除痛効果に差はないのか？

#### 推奨(recommendation)

オピオイドの維持療法としては、速放製剤といずれの徐放製剤にも除痛効果には差がなく、患者の状況に合わせて選択するべきである（グレードA）。

また、維持療法としては、モルヒネ、オキシコドン徐放製剤、フェンタニルパッチとでは差がなく、患者の状況に合わせて選択するべきであるが（グレードA）、フェンタニルパッチはモルヒネなどの他のオピオイドで耐性になった患者に投与するべきであるとのFDAの警告がある（グレードB）。

#### 解説

オピオイドの維持療法として、各種オピオイドの速放製剤と徐放製剤の比較試験が行われている。

モルヒネ速放製剤と徐放製剤のランダム化比較試験(文献 020；エビデンスレベル 1b, 文献 021；エビデンスレベル 1b, 文献 022；エビデンスレベル 1b, 文献 023；エビデンスレベル 1b, 文献 024；エビデンスレベル 1b, 文献 025；エビデンスレベル 1b, 文献 026；エビデンスレベル 1b, 文献 027；エビデンスレベル 1b, 文献 028；エビデンスレベル 1b, 文献 029；エビデンスレベル 1b, 文献 30；エビデンスレベル 1b)では、除痛効果に両製剤間に有意差がないことが示され、Cochrane Database of Systematic Review でも、全体的に経口モルヒネに有効性はあり、タイトレーション後の鎮痛効果は速放製剤と徐放製剤と同等であることが示されている（Wiffen ら, 文献 031, エビデンスレベル 3a）。

オキシコドン速放製剤と徐放製剤のランダム化比較試験(文献 009, エビデンスレベル 1b, 文献 011；エビデンスレベル 1b, 文献 012；エビデンスレベル 1b, 文献 032；エビデンスレベル 1b)の結果が報告され、維持療法としては、速放製剤と徐放製剤とでは除痛効果は同等であることが示されている。

また、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤のランダム化比較試験も行われており、両薬剤の効果には有意差が認められていない(文献 014；エビデンスレベル 1b, 文献 033；エビデンスレベル 1b, 文献 034；エビデンスレベル 1b, 文献 035；エビデンスレベル 1b, 文献 036；エビデンスレベル 1b, 文献 037；エビデンスレベル 1b)。

フェンタニルパッチもモルヒネ徐放製剤とのランダム化比較試験が行われており、除痛効果には両薬剤に有意差を認めていない(文献 016；エビデンスレベル 1b, 文献 038；エビデンスレベル 1b, 文献 039, エビデンスレベル 1b)。また、フェンタニルパッチが便秘などの副作用が少ないことや患者の選好性が良好であることが非ランダム化比較試験や症例シリーズ試験で示されている(文献 040；エビデンスレベル 4d, 文献 041；エビデンスレベル 4d, 文献 042；エビデンスレベル 4c, 文献 043；エビデンスレベル 4d, 文献 044, エビデンスレベル 4b)が、患者の選好性は二重盲検試験でなければ評価できず、便秘の出現はモルヒネに比較して、少ないようであるが、日本人ではどうなのかという報告が少ない。

また、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は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。

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

これらを考えあわせると、オピオイドの維持療法としては、速放製剤といずれの徐放製剤にも除痛効果には差がなく、モルヒネ、オキシコドン徐放製剤、フェンタニルパッチには差がなく、患者の状況に合わせて選択すべきであると考えられるが（グレード A）、フェンタニルパッチに関しては、FDA の警告を踏まえ、慎重に投与すべきであると考え（グレード B）。

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か？

#### 推奨(recommendation)

患者が痛みの増強を訴えたときには、患者の状態を観察しつつ、オピオイドの増量を考慮すべきである（グレード C）。しかし、痛みの増強は、新たな原因の痛みの出現も考えられるため、痛みの性質をアセスメントして、鎮痛補助薬の投与なども考慮するべきである（グレード C）。

#### 解説

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」には、「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」ことが推奨されている。

患者が痛みの増強を訴えたときには、患者の状態を観察しつつ、オピオイドの増量を考慮するべきである。しかし、痛みの増強は、新たな原因の痛みの出現も考えられるため、痛みの性質をアセスメントして、鎮痛補助薬の投与なども考慮するべきである（グレード C）。

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薬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？

#### 推奨(recommendation)

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」では、モルヒネ増量による副作用を懸念して、痛みの状況の見直しの時点として、120mg/日を設定したが、これを裏付けるエビデンスはなく、委員の合意である。

しかし、痛みの増強は、新たな原因の痛みの出現も考えられるため、常に、痛みの性質をアセスメントして、鎮痛補助薬の投与なども考慮すべきである（グレードC）。

#### 解説

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」では、モルヒネ増量による副作用を懸念して、痛みの状況の見直しの時点として、120mg/日を設定したが、これを裏付けるエビデンスはなく、委員の合意である。

モルヒネは投与量を増やしても、その効果に上限はない（ceiling effectがない）と言われているが、強い痛みに対してモルヒネの増量を続けることに不安を感じる医療専門職が多いこと、がん疼痛では、85%の患者では経口投与によるモルヒネ必要投与量は30～180mg/日であることなどを考慮して、委員の合意のもとで、モルヒネ投与の見直しの時点として、120mg/日を設定した。

モルヒネの投与量には上限はないが、新たな原因の痛みの出現も考えられるため、常に、痛みの性質をアセスメントして、鎮痛補助薬の投与なども考慮して見直すことが必要と思われる（グレードC）。

#### 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？

##### 推奨(recommendation)

NSAIDs とオピオイドとの併用に関しては、併用によってやや効果が増強するというエビデンスがある。特に、炎症による疼痛を併発している場合には NSAIDs とオピオイドの併用は効果的と考えられ、投与を継続することが勧められる（グレード B）。しかし、NSAIDs による腎機能異常が出現することがあるので、腎機能検査を定期的に行う必要がある（グレード B）。

##### 解説

WHO 方式癌疼痛治療ラダーの第一段階では、アセトアミノフェンや NSAIDs から投与を初め、増強する痛みなど、特に炎症を伴う場合には、オピオイドとアセトアミノフェンや NSAIDs の併用を勧めており、他のガイドラインでも同様に NSAIDs の併用を勧めている。

Mercadante ら(文献 045 ; エビデンスレベル 1b)は、オピオイドを必要とする中等度から重度の疼痛を有するがん患者を対象に、オピオイド単独投与群とオピオイド+NSAIDs (ケトロック) 併用群で痛みの程度、オピオイドの増量の程度をランダム化比較試験で比較した結果、投与開始 3 週後の痛みの軽減は併用群の方が有意に優れ、オピオイドの最大投与量や増加率は併用群の方が有意に少ないことが明らかにされた。

NSAIDs とオピオイドの併用に関しての系統的レビューがある (文献 046 ; エビデンスレベル 3a)。その系統的レビューによれば、オピオイド単独使用に比較して NSAIDs とオピオイド併用の方に統計学的な有意差を認めるものは 14 試験中 9 試験であり、NSAIDs 併用群の方が良好であるが、その差はわずかであるとのことであった。しかし、NSAIDs とオピオイド併用に関する試験の多くは、オピオイド単独使用と効果に差がないことを検証するものが多く、また、オピオイドは投与量を固定するなど実際のがん疼痛治療とは異なる用法・用量で行っているなどの研究デザインに問題があるものが多い。このなかで、NSAIDs 併用群の方がわずかではあるが有意に良好であるという点は考慮すべきことであると思われる。

また、Stockler ら(文献 047 ; エビデンスレベル 1b)は、モルヒネ投与にもかかわらず痛みを訴える進行がん患者を対象にアセトアミノフェン併用による鎮痛効果を二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験で比較した結果、併用群では痛みや well-being が有意に改善したことを報告した。アセトアミノフェンの投与量は 2 日間のみであるが 1 日 5g と多く、また、モルヒネ投与という第三段階でアセトアミノフェンの併用が良好な結果をもたらすという報告ではあるが、オピオイド製剤にアセトアミノフェンを併用することの意義を強く示唆するものである。

従って、NSAIDs やアセトアミノフェンとオピオイドの併用は効果的であると考えられ、投与を継続することが勧められる（グレード B）。しかし、NSAIDs による腎機能異常が出現することがあるので、腎機能検査を定期的に行う必要がある（グレード B）。

## 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  
どうやって決めるのか？

### 推奨(recommendation)

中等度から重度の痛みを訴える患者には突出痛が出現する可能性があるため、突出痛に対して臨時追加投与（レスキュー）が必要となる。オピオイドの経口投与を行っている患者では、レスキューとしては、オピオイドの速放製剤を投与し、その投与量は、経験的に1日投与量の1/6とすることが勧められている（グレードC）。

オキシコドン徐放製剤投与時、フェンタニルパッチ投与時は、オキシコドンやフェンタニルの速放製剤が日本で利用可能となるまでは、モルヒネ1日投与量に換算し、その1/6を投与することが多い（グレードC）。

### 解説

中等度から重度の痛みを訴える患者には突出痛が出現する可能性があるため、突出痛に対して臨時追加投与（レスキュー）が必要となる。オピオイドの経口投与を行っている患者では、レスキューとしては、オピオイドの速放製剤を投与し、その投与量に関しては、エビデンスは少ないが、日本緩和医療学会がん疼痛ガイドラインやシンガポールのガイドラインでは、1日投与量の1/6とすることが勧められている。

APSのガイドラインでは1日投与量の10～20%の速放製剤をレスキュードーズとして推奨している。

オキシコドン徐放製剤投与時、フェンタニルパッチ投与時は、オキシコドンやフェンタニルの速放製剤がまだ日本では利用できないため、モルヒネ1日投与量に換算し、その1/6を投与することが勧められている（グレードC）。

最近、フェンタニルの口腔粘膜吸収剤（OTFC）が突出痛に対してモルヒネ速放製剤より有効であるとの報告があるが、日本ではまだ臨床利用できない。（文献048；エビデンスレベル1b，文献049；エビデンスレベル1b）。

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？

**推奨(recommendation)**

臨時追加投与（レスキュー）を繰り返しても効果が不十分な場合には、モルヒネ静脈内投与でのタイトレーションでの対応を考慮する（グレードD）。

**解説**

Elsner ら(No027;エビデンスレベル 1b)はレスキューで十分緩和されない増悪するがん疼痛が 24 時間以上持続している 18 歳以上の患者を対象にランダム化比較試験で、モルヒネの静脈内投与と皮下投与を比較した結果、有意差が認められなかったが、モルヒネ静脈内投与で平均 53 分、皮下投与で平均 77 分と静脈内投与での効果の方が良好であることを示している(p=0.051)。

痛みの程度が急変した場合で、レスキュー（増量）でも効果が不十分な時には、重度のがん疼痛を訴える患者では早急に適切な量を決める方法を応用することが望ましい。すなわち、重度のがん疼痛を訴える患者に関しては、モルヒネの静脈内投与で迅速に痛みを緩和するべきであり、モルヒネ静脈内投与でのタイトレーションでの対応を考慮すること（グレードD）。

## 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？

### 推奨(recommendation)

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に関する十分なエビデンスはなく，各薬剤の代謝過程，代謝物の作用，副作用プロファイル，患者が経口摂取可能かなどを考慮して選択する必要がある（グレードD）。

### 解説

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に関する十分なエビデンスはなく，各薬剤の特性で判断することになる。

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，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と報告している。

腎機能異常例ではモルヒネより，オキシコドンやフェンタニルの方が安全に投与できる可能性がある。腎機能障害があり，モルヒネによる精神機能異常があれば，オキシコドン徐放製剤への変更も考えられるが，それを推奨するだけのエビデンスは今のところない。

Morita ら（文献 050；エビデンスレベル 4d）は，モルヒネによりせん妄を来している患者での疼痛緩和にモルヒネからフェンタニルへのローテーションを行い，せん妄の改善と痛みの軽減に有効であったことを報告している。

しかし，モルヒネによるせん妄がある患者に対しては，モルヒネの減量，投与間隔の延長，オキシコドン徐放錠の投与という選択肢もあり，現時点では，これらのうちどれが適切かは結論を出すことはできない。

従って，各薬剤の代謝過程，代謝物の作用，副作用プロファイル，患者が経口摂取可能かなどを考慮して薬剤を選択する必要がある（グレードD）。



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？

推奨(recommendation)

モルヒネ投与例で、耐性の出現や副作用のため、痛みのコントロールが出来ない患者に対して、フェンタニルパッチに変更することで良好な除痛効果が得られるとの報告があり、そのような場合にはフェンタニルパッチへの移行（ローテーション）が勧められる（グレードB）。しかし、フェンタニルパッチの効果発現時間は約12時間であるため、その間はモルヒネの投与を継続する必要がある（グレードD）。

また、先行薬剤の投与中止時期に関しては、殆ど臨床研究がなく、その時期を推奨できない（グレードD）。

解説

Moritaら(文献050;エビデンスレベル4d)では、モルヒネによりせん妄を来している患者の疼痛緩和にモルヒネからフェンタニルへのローテーションを行い、せん妄の改善と痛みの軽減に有効であったことを報告している。このようにモルヒネの耐性出現や副作用のため、痛みのコントロールが出来ない患者にはフェンタニルパッチへの移行も一つの選択肢である。しかし、フェンタニルパッチの効果発現時間は約12時間であるため、その間はモルヒネの投与を継続する必要がある（グレードD）。

また、先行薬剤の投与中止時期に関しては、殆ど臨床研究がなく、その時期を推奨できない（グレードD）。

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？

推奨(recommendation)

製薬企業が推奨する換算表を用いることになるが、その換算量には幅があるため、移行する際には、フェンタニルは比較的長期間体内に残存するため、換算量の範囲内の少量のオピオイド量で移行し、痛みと副作用の状況を観察しつつ増量することが望ましい（グレードD）。

解説

フェンタニルパッチ製剤とモルヒネの換算量は製薬企業が推奨する方法を用いることが勧められるが、モルヒネへの換算量には幅が大きく、またフェンタニルは比較的長期間体内に残存するため、換算量の範囲内の少量のオピオイド量で移行し、痛みと副作用の状況を観察しつつ増量することが望ましい（グレードD）。

## 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？

### 推奨(recommendation)

日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」に示しているように、モルヒネの生体利用率からモルヒネ投与量の約 1/3 量を静脈内投与量とすることを勧めている（グレード C）。

### 解説

モルヒネ経口投与の生体利用率（約 30%）を参考に、日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」では、モルヒネ投与量の約 1/3 量を静脈内投与量とすることを勧めている（グレード C）。

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？

### 推奨(recommendation)

モルヒネは経口投与されると肝臓により初回通過効果(first-pass effect)が見られ、他の投与経路より、活性代謝物 M3G 及び M6G の産生が多く、また、投与経路により Cmax や Tmax などの薬物動態プロフィールは異なることから、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と考えられる（グレード C）。

### 解説

モルヒネは経口投与されると肝臓により初回通過効果(first-pass effect)が見られ、他の投与経路より、活性代謝物 M3G 及び M6G の産生が多くなることが示されている(文献 013, エビデンスレベル 5)。

また、投与経路により Cmax や Tmax などの薬物動態プロフィールは異なる。

Elsner ら(文献 019 ; エビデンスレベル 1b)はレスキューで十分緩和されていない、増悪するがん疼痛が 24 時間以上持続している 18 歳以上の患者を対象にランダム化比較試験で、モルヒネの静脈内投与と皮下投与を比較した結果、有意差が認められなかったが、モルヒネ静脈内投与で平均 53 分、皮下投与で平均 77 分と、静脈内投与での効果の方が良好であることを示している(p=0.051)。すなわち、静脈内投与と皮下投与で効果発現に違いがあると考えられる。

また、モルヒネの副作用は Cmax に関連することから、投与経路により鎮痛効果の発現時間、強さ、副作用に違いがあると考えられる（グレード C）。

## 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？

### 推奨(recommendation)

多くの剤型のモルヒネ徐放製剤が利用可能であるが、これらの除痛効果や副作用は同等である（グレード A）。違いは、患者の状況に応じた、投与のしやすさなどである（グレード D）。

### 解説

多くの剤型のモルヒネ徐放製剤が利用可能であるが、これらの製剤についての除痛効果や副作用は同等であることが多くの比較試験で示されている（グレード A；CQ10 を参照）。

これらの製剤は、経口投与が出来ない場合に胃瘻から投与可能なような剤型にしたものや速放部分を有する剤型などの違いであり、患者の状況に応じた、投与のしやすさなどで利用を考慮することになる（グレード D）。

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？

### 推奨(recommendation)

1 回／日製剤と 2 回／日製剤は同等であるとのエビデンスはあるが、1 回／日製剤の方が優れているという十分なエビデンスはない（グレード A）。

### 解説

多くの剤型のモルヒネ徐放製剤が利用可能であるが、これらの製剤の除痛効果や副作用は同等であることが多くの比較試験で示されている（グレード A；CQ10 を参照）。

これらの製剤は、経口投与が出来ない場合に胃瘻から投与可能なような剤型にしたものや速放部分を有する剤型などの違いであり、患者の状況に応じた、投与のしやすさなどで利用を考慮することになる（グレード D）。

また、1 回／日製剤は、薬物血中濃度の値が 1 日 1 回であるため、値が 2 回になる 2 回／日製剤より、レスキューが少なくなるとの意見があるが、それに関しても十分なエビデンスはない（グレード A）。

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？

推奨(recommendation)

オピオイド持続（徐放）製剤は，血中濃度持続期間や除痛効果を総合して投与間隔が定められているが，代謝能や排泄能が患者により異なり，定められた投与間隔前に有効血中濃度を下回る患者もあることが予想される。そのため，オピオイド持続（徐放）製剤使用時でも，速放製剤による臨時追加投与（レスキュー）を準備し，痛みがでたときには追加投与するように患者に説明することが望ましい（グレードD）。

解説

オピオイド持続（徐放）製剤は，血中濃度持続期間や除痛効果を総合して投与間隔を定めているが，代謝能や排泄能が患者により異なり，定められた投与間隔前に有効血中濃度を下回る患者もあることが予想される。そのため，オピオイド持続（徐放）製剤使用時でも，速放製剤による臨時追加投与（レスキュー）を準備し，痛みがでたときには追加投与するように患者に説明することが望ましい（グレードD）。

CQ24. フェンタニルには天井効果があるのか？

推奨(recommendation)

フェンタニルには天井効果がないと考えられているが，それに関する十分なエビデンスはない（グレードD）。

解説

フェンタニルは $\mu$ オピオイド受容体の full agonist であるため，天井効果がないと考えられている(NCI - PDQ)。

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/pain/HealthProfessional/page3>

実際，ヒトやラットでの呼吸抑制に関して，ブプレノルフィンとフェンタニルを比較した結果，呼吸抑制に関してはブプレノルフィンが天井効果を示すが，フェンタニルは天井効果を示していない（Dahan ら，文献 051；エビデンスレベル 4d）。

しかし，製薬企業の添付文書には，「1回の貼付用量が 30mg を超える場合は，他のオピオイド鎮痛薬の追加投与又は他の方法を考慮すること。」と記載されていることから，多量のフェンタニルを使用する場合には，患者の状態を十分に観察しながら，他のオピオイドの追加投与又は他の方法を考慮することが望ましい。

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？

推奨(recommendation)

糖尿病性神経障害性疼痛にオキシコドン徐放製剤が有効であるという報告があるが、十分なエビデンスとは言えず、現時点では推奨できない（グレードC）。

解説

がん疼痛における神経障害性疼痛と糖尿病性神経障害性疼痛が同じ機序で起こるという事は証明されておらず、がん患者の神経障害性疼痛に対して有効であるという十分なエビデンスはない。糖尿病性神経障害性疼痛にオキシコドン徐放製剤が有効であるという報告も症例数が少なく、確定されているとは言えない。従って、現時点では、オキシコドン徐放製剤を神経障害性疼痛に対しては推奨できない（グレードC）。

CQ26.モルヒネ投与量が多くなった場合の対処方法はあるか？

推奨(recommendation)

患者の状態を観察しつつ、経口投与例であれば、静脈内、皮下注の持続投与を考慮し、神経障害性疼痛があれば、鎮痛補助薬を併用することが望ましい（グレードD）

解説

モルヒネなどのオピオイドは、天井効果がないことが知られ、痛みが増強されれば、モルヒネなどを増量することになり、投与量が多くなる可能性がある。これらに対する対処法については、エビデンスはないが、経口投与例であれば、静脈内、皮下注の持続投与を考慮し、神経障害性疼痛があれば、鎮痛補助薬を併用することが望ましい（グレードD；APS, NCCN, 日本緩和医療学会ガイドライン他）

## 5. 終わりに

日本緩和医療学会の「がん疼痛治療ガイドライン」作成後、6年経過し、日本でも臨床応用可能なオピオイド製剤が増え、その適正使用のためには、がん疼痛治療ガイドラインの改定が必要であると考え、改訂作業を進めている。

改定するために、全ての内容について検討中であるが、本報告書では、薬物療法、特にオピオイドに焦点を絞り、改定案を作成した。

この改定案は、前述の研究班のアンケート結果から早急に必要とされたオピオイドの使用法に限定しているため、今回は改定を検討していない部分を含めた全体的な診療ガイドラインの改定作業が必要になる。さらには、これらの改定案に関して、日本緩和医療学会ガイドライン作成委員会などの合意や理事会の承認が必要であることはいうまでもない。また、がん疼痛治療ガイドラインを良く理解し、医療現場で利用して頂くためには、フローチャート（アルゴリズム）化も必要になると思われる。

今回は検討しなかったが、がん疼痛治療に関して患者指導を適切に行うことにより、除痛率が改善したというエビデンス（文献 052；エビデンスレベル 1b，文献 053，エビデンスレベル 5，文献 054；エビデンスレベル 4a）も蓄積しつつあり、高齢患者、外来患者、一般市民などの方たちにも、がん疼痛やモルヒネなどのオピオイドへの誤解、不安や偏見を解消して頂き、適切なオピオイドの投与や副作用対策を受け入れて頂くことで、がん疼痛治療の質も改善すると思われる。

Lai YHS は毎日 15 分間、5 日間にわたり患者教育を実施した群は、対照群に比して除痛効果が有意に優れていたことを報告している（文献 055；エビデンスレベル 1b）。また、APS のガイドラインでも、①痛みの原因、②鎮痛薬のタイプとその使用の理由、③服薬と適切な設定の方法、④副作用とその対策、⑤薬剤の保存方法、⑥痛みが緩和しない、または増強した場合や副作用が起きた場合の連絡先、⑦薬物療法以外の緩和方法についてなどの情報を書面に記載した疼痛マネジメント計画を全ての患者に渡すことを推奨している。

このように、がん疼痛治療の質を向上させるためには、適切な薬物の選択や用法・用量に加えて、患者教育が極めて重要であることを強調したい。

## 6.参考文献

- 文献 001 (B001) Fukui T, Takahashi O, Rahmann M et al. Clinical effectiveness of evidence-based guideline for pain management of terminal cancer patients in Japan, *JMAJ*, 48:216-223, 2005 (2c)
- 文献 002 Hiraga K, Nozaki-Taguchi N:Usefulness of the evidence-based medicine-supported cancer pain management guideline. *European J Pain* 5 :103-108.2001 (2c)
- 文献 003 Carr DB, Goudas LC, Balk EM,, et al, Evidence Report on the Treatment of Pain in Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):23-31 (5)
- 文献 004 (No123) Marco M, Emanuela S, Catorina M, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy.*Support Care Cancer*. 2005 Nov;13(11):888-94. (1b)
- 文献 005(No024) Du Pen SL, Du Pen AR, Polissar N, et al. Implementing guidelines for cancer pain management: results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):361-70. (1b)
- 文献 006 Hillner BE, Ingle JN, Rowan T et al, 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 21: 4042-4057, 2003 (5)
- 文献 007 (No066) Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage*. 2004 May;27(5):409-16. (1b)
- 文献 008(No059) Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain*. 2003 Jan;101(1-2):193-8. (1b)
- 文献 009(No106) Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD, et al. Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *J Clin Pharmacol*. 2001 May;41(5):500-6. (1b)
- 文献 010(No061) Koizumi W, Toma H, Watanabe K, et al. Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naive cancer pain patients, starting with 5 mg tablets. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Oct;34(10):608-14. (4d)
- 文献 011(No056) Kaplan R, Parris WC, Citron ML, et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3230-7. (1b)
- 文献 012(No087) Parris WC, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Oct;16(4):205-11. (1b)
- 文献 013 Davis M et al. *Opioids in cancer pain*, Oxford University Press, 2005 (5)
- 文献 014 (No051) Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, et al. Morphine or

- oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol.* 2000;39(8):941-7. (1b)
- 文献 015 (No081) Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al. Investigating the effects of TTS-fentanyl for cancer pain on the psychological status of patients naive to strong opioids: an open label study. *Cancer Nurs.* 2004 Mar-Apr;27(2):127-33. (4d)
- 文献 016 (No111) van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(6):457-69. (1b)
- 文献 017 (No122) Davis MP, Weissman DE, Arnold RM. Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic evidence-based review. *J Palliat Med.* 2004 Jun;7(3):462-8. (3a)
- 文献 018 (No046) Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med.* 2003 Apr;17(3):248-56. (1b)
- 文献 019 (No027) Elsner F, Radbruch L, Loick G, et al. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med.* 2005 Aug;8(4):743-50. (1b)
- 文献 020 (No091) Portenoy R, Maldonado M, Fitzmartin R, Kaiko R, Kanner R. Oral controlled release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100 mg tablet in cancer pain patients. *Cancer* 1989;63(11 Suppl):2284-8. (1b)
- 文献 021 (No003) Babul N, Provencher L, Laberge F, et al. Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. *J Clin Pharmacol.* 1998 Jan;38(1):74-81. (1b)
- 文献 022 (No018) Cundiff D, McCarthy K, Savarese JJ, et al. Evaluation of a cancer pain model for the testing of long-acting analgesics. The effect of MS Contin in a double-blind, randomized crossover design. *Cancer* 1989;63(11 Suppl):2355-9. (1b)
- 文献 023 (No031) Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled released morphine on quality of life for cancer pain. *Oncology Nursing Forum* 1989;16(4):521-6. (1b)
- 文献 024 (No032) Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, et al., Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(5):967-72. (1b)
- 文献 025 (No033) Flöter T, Koch EMW, Bartel W, et al. Comparison of two oral morphine formulations for chronic severe pain of malignant and non malignant origin Kapanol (R) vs MST (R). *Clinical Drug Investigation* 1997;14(3):183-91. (1b)
- 文献 026 (No036) Gillette JF, Ferme C, Moisy N, et al. Double-blind crossover clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained release morphine sulfate capsules in patients with cancer-related pain. *Clinical Drug Investigation* 1997;14(Suppl 1):22-7. (1b)
- 文献 027 (No037) Goughnour BR, Arkinstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled release morphine tablets and morphine oral



- solution in cancer patients. *Cancer* 1989;63(11 Suppl):2294-7. (1b)
- 文献 028 (No041) Hagen NA, Thirlwell M, Eisenhoffer J, et al. Efficacy, safety, and steady-state pharmacokinetics of once-a-day controlled-release morphine (MS Contin XL) in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Jan;29(1):80-90. (1b)
- 文献 029 (No086) Panich A, Charnvej L. Comparison of morphine slow release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *Journal of Medical Association of Thailand* 1993;76(12):672-6. (1b)
- 文献 030 (No108) Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer* 1989;63(11 Suppl):2275-83. (1b)
- 文献 031 (B004) Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJM. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. No.: CD003868. (3a)
- 文献 032 (No097) Salzman RT, Roberts MS, Wild J, et al. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage.* 1999 Oct;18(4):271-9. (1b)
- 文献 033 (No009) Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol.* 1998 Oct;16(10):3222-9. (1b)
- 文献 034 (No048) Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997 Oct;73(1):37-45. (1b)
- 文献 035 (No055) Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47(5):639-46. (1b)
- 文献 036 (No064) Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer.* 2003 Dec 1;89(11):2027-30. (1b)
- 文献 037 (No076) Mucci LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: A randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain* 1998;2:239-49. (1b)
- 文献 038 (No001) Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage.* 1997 May;13(5):254-61. (1b)
- 文献 039 (No084) O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ. A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Continus tablets in cancer patients with severe pain. *Palliat Med.* 1997 Nov;11(6):475-82. (1b)

- 文献 040 (No077) Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res.* 2001 May-Jun;21(3C):2225-30 (4d)
- 文献 041 (No079) Mystakidou K, Befon S, Tsilika E, et al. Use of TTS fentanyl as a single opioid for cancer pain relief: a safety and efficacy clinical trial in patients naive to mild or strong opioids. *Oncology.* 2002;62(1):9-16. (4d)
- 文献 042 (No089) Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1588-93. (4c)
- 文献 043 (No094) Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et al. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med.* 2000 Mar;14(2):111-9. (4d)
- 文献 044 (No107) Tawfik MO, Bryuzgin V, Kourteva G. Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2004 Mar;20(3):259-67. (4b)
- 文献 045 (No069) Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer.* 2002 Jul;38(10):1358-63. (1b)
- 文献 046 (B006) McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. CD005180. (3a)
- 文献 047 (B003) Stockler M, Vardy, Pillai A, Warr D, Acetaminophen (Paracetamol) Improves Pain and Well-Being in People With Advanced Cancer Already Receiving a Strong Opioid Regimen: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Trial, *J Clin Oncol*, 22 : 3389-3394, 2004 (1b)
- 文献 048 (No017) Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001 Mar;91(1-2):123-30. (1b)
- 文献 049 (No029) Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Apr 15;90(8):611-6. (1b)
- 文献 050 (B002) Morita T, Takigawa C, Onishi H et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: An open-label trial, *J Pain Symptom Management* 30: 96-103, 2005 (4d)
- 文献 051 Dahan A, Yassen A, Bijl H, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):825-34 (4d)
- 文献 052 Miakoeski C et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a

self-care intervention to improve cancer pain management, *J Clin Oncol.* 11; 1713-1720, 2004 (1b)

文献 053 篠, 服薬指導・患者教育の有効性: 薬剤師の立場から, *EBNursing*, 5; 81-87, 2005 (5)

文献 054 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 平成 16 年度研究報告書: がん疼痛におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究 (主任研究者: 平賀一陽) 2005 (4a)

文献 055 (S28) Lai YH, Guo SL, Keefe FJ, et al. Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. *Support Care Cancer.* 2004 Sep;12(9):645-52 (1b)

No005 Besova N, Gorbounova V, Saltanov A, et al. Results of the clinical trial of transdermal therapeutic system-fentanyl in strong opioid pre-treated adult patients with cancer-related pain. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2000 May;27 Suppl 2:378-84. Review. No abstract available. 塩川 (4d)

No007 Broomhead A, Kerr R, Tester W, et al. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1997 Aug;14(2):63-73. (平賀) 1b

No008 Bruera E, Belzile M, Neumann CM, et al. Twice-daily versus once-daily morphine sulphate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. A randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 1999 Jul;7(4):280-3. (片山) 1b

No012 Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med.* 2004 Sep;5(3):239-47. (樋口) 4d

No013 Cairns R. The use of oxycodone in cancer-related pain: a literature review. *Int J Palliat Nurs.* 2001 Nov;7(11):522-7. Review. (下山) 3a

No015 Citron ML, Kaplan R, Parris WC, et al. Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cancer Invest.* 1998;16(8):562-71. (瀬戸山) 4d

No016 Collins JJ, Dunkel IJ, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr.* 1999 Mar;134(3):319-23. (塩川) 4d

No020 De Conno F, Ripamonti C, Saita L, et al. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13(4):1004-8. (片山) 1b

S73 de Wit R, van Dam F, Loonstra S, et al. The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Pain.* 2001 Apr;91(3):339-49

No023 Donner B, Zenz M, Strumpf M, et al. Long-term treatment of cancer pain with

- transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Mar;15(3):168-75. (塩川) 4d
- S66 Du Pen AR, Du Pen S, Hansberry J et al. An educational implementation of a cancer pain algorithm for ambulatory care. *Pain Manag Nurs.* 2000 Dec;1(4):116-28. 平賀
- No025 Du X, Skopp G, Aderjan R. The influence of the route of administration: a comparative study at steady state of oral sustained release morphine and morphine sulfate suppositories. *Ther Drug Monit.* 1999 Apr;21(2):208-14. (瀬戸山) 4d
- No026 Egan TD, Sharma A, Ashburn MA, et al. Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2000 Mar;92(3):665-73. (鈴木) 1b
- S6 Enting RH, Mucchiano C, Oldenmenger WH, et al. The "pain pen" for breakthrough cancer pain: a promising treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Feb;29(2):213-7. 下山 4d
- S82 Georgiou L, Louizos A, Sklavou C, et al. Cervical versus thoracic epidural morphine for the treatment of head and neck cancer pain. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000 Jul;109(7):676-8. 1b
- No038 Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 1997;69(3):295-302. (富安) 1b
- No040 Guo-Zhu Xu, Zhi-Ji Cai, Yan-Ping Deng, et al. Clinical Evaluation of the analgesic effect of sustained release morphine sulfate microgranules in patients with terminal cancer. *Clinical Drug Investigation* 1997;14 Suppl(1):34-42. (瀬戸山) 1b
- No043 Hanks GW, Nugent M, Higgs CM, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med.* 2004 Dec;18(8):698-704. (向山) 4d
- No057 Kharasch ED, Whittington D, Hoffer C. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology.* 2004 Sep;101(3):729-37. (鈴木) 1b
- No058 Klepstad P, Dale O, Kaasa S, et al. Influences on serum concentrations of morphine, M6G and M3G during routine clinical drug monitoring: a prospective survey in 300 adult cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Jul;47(6):725-31. (瀬戸山) 4c
- No062 Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, et al. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer.* 2001 Dec 15;92(12):3056-61. (加賀谷) 4d
- No063 Korte W, de Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Mar;11(3):139-46. (下山) 4d
- No071 Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al. Lack of adherence with the analgesic