

化し、今後も取り組みの変化が予測されていることが垣間見られたように思う。本アンケートの主たる回答者は、その病院の中の痛み治療の担当者であることも特徴的である。「がん対策基本法」が、ペインクリニシャンに与えた影響は大きいと考えられる。

3. がん疼痛治療における ペインクリニシャン、麻酔医の役割

ペインクリニシャンは、神経ブロック療法という最も強力な鎮痛法を持っており、疼痛伝達機序にも精通し、痛み治療においては専門性が最も高い³⁾。WHO方式がん疼痛治療が発表になる以前は、神経ブロックはがん性疼痛治療において放射線療法とともに疼痛治療の中心となっていた。しかし、神経ブロックが施行できる医師の数は少なく、それを補う意味においてもWHO方式の普及が始まり、現在では多くのペインクリニシャンが神経ブロック療法の指導に加え、場所を選ばずに施行できる治療法としてWHO方式を指導する役割も果たしている。また、ペインクリニシャンは、神経障害性疼痛治療を数多く行ってきた経験から、がん患者の神経障害性疼痛治療の指導に関しても中心的な役割を担っている。ペインクリニシャンは、疼痛治療においてあらゆる手段を知り、その時点での患者の疼痛治療において最も適した方法を選択、指導する上で最も適した職種である。

WHO方式がん疼痛治療によるオピオイドの使用が普及している現在でも、相変わらずオピオイドに対する偏見を持った医療者、患者もあり、副作用対策の不十分な症例、オピオイド・ローテーションに関する対応が不十分な症例も多い。これらに対する基本的な疼痛治療の指導においてもペインクリニシャンは中心となるべきであると考えられる。さらに、痛みの専門家がいる施設においては、場所を選ばずに施行できる治療法に加え、専門的な治療法を組み合わせることにより、患者のquality of life (QOL) を著しく向上させることが可能となる。また、がん患者の苦痛に対して早期から緩和ケアが行わ

れる場合、がんサバイバーとなる可能性が高い患者に対して、WHO方式は適応されない場合も多い。ペインクリニシャンは、慢性痛に対してオピオイド以外の薬物療法を行ってきており、WHO方式が適応されない患者に対しても、その経験が重要な役割を果たすものと思う。

がん対策基本法から示唆されるペインクリニシャンの関わるべき役割を以下に示す。

1) 早期からの適切な疼痛緩和の遂行

WHOは緩和ケアを(2002年)、「緩和ケアとは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、疾患の早期より痛み、身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな(霊的な・魂の)問題に関してきちんとした評価を行い、それが患者の障害とならないように予防したり対処したりすることで、QOL(生活の質、生命の質)を改善するためのアプローチである」と定義している。日本では、緩和ケアの普及が主として緩和ケア病棟の医師を中心として行われ、緩和ケアが末期医療を中心としたものと理解されてきた事実は否定できないが、WHOはかなり以前から早期からの緩和ケアを提唱している。つまり、がんの診断、治療の段階と緩和ケアは、並行して継続的に行われるべきものと理解する必要がある。病気の経過によって、患者のニーズは異なっている。早期の段階でもがんそのものによる痛みがある場合もあるが、現在の患者のニーズとしては、早期には治療に伴う痛みが多いように感じるし、またそれに対する対策、医療者の中での役割分担が明確となっていない場合が多い。

早期からの痛みには以下のようなものがあり、その対策を示す。治療に伴う痛みは、①手術に伴う痛み症候群、②化学療法に伴う痛み症候群、③放射線療法に伴う痛み症候群があり⁴⁾、その性質(急性痛、慢性痛、体性痛、内臓痛、神経障害性疼痛)と特徴について理解し対応すべきである。がんの治療法が進歩するに伴って、手術療法の拡大による神経障害性疼痛、化学療法や放射線療法によって惹起される口内炎などの体性痛、化学療法や放射線療法に

伴って起こるしびれを主体とした神経障害性疼痛がペインクリニックに紹介となる機会も増えている。WHOが1999年に発表した小児がん疼痛治療指針においては⁵⁾、がんそのものによって起こっている痛みよりも、むしろ治療手技に伴う痛み、治療に伴う痛みの方が中心であるとさえいわれている。治療に伴う痛みは、これまでの日本の医療の中では、“命が助かったのだから”という理由であまり取り上げられなかったともいわれている。ペインクリニック外来で、治療に伴う痛みをがまんさせられてきたと話す患者に出会う機会も多くなってきている。患者中心の医療へのシフトがなされている現在、痛みを専門に治療、ケアしていく立場として、この種の痛みに対する治療法の確立、基準化は今後ますます重要視されていくと考えられる。「がん対策基本法」で提唱されている科学的知見に基づく治療を行うためには、現状ではまだ不十分であり、臨床研究などを、今後、これまで以上に重点的に行っていく必要がある。痛みに関する臨床研究はペインクリニックや麻酔科医が担当すべきであると考えている。

①手術に伴う痛み症候群

手術に伴う痛みには、術直後の急性の炎症性の痛みとその後に続く慢性的な神経障害性の痛みがある。神経障害性疼痛の発生要因は、末梢神経、神経叢の傷害であり、発生のメカニズムは複雑ではあるが次第に解明されてきている。急性の手術直後の切開創の痛みに関しては、元々、麻酔科領域で多くの対策が行われており、硬膜外のモルヒネ注入法が施行されるようになり、術後痛はかなり改善してきている。しかし、神経障害性疼痛は、難治性であり、むしろこれらの疼痛は術後しばらくしてから起こることが多い。これらの疼痛に対しての臨床研究は少しずつ発展しているが、未だに不十分であり、神経障害性疼痛に対する治療法の確立が今後の課題である。難治性であることから、現在では、痛みが起こる前にこれらの疼痛を術中から予防する先駆け鎮痛 (pre-emptive analgesia) も推奨されているが、文献的には賛否両論である⁶⁾。

ペインクリニックへがんの治療に伴う疼痛管理を依頼される症例の中で多いものは、i) 乳房切断後疼痛、ii) 頸部郭清後疼痛、iii) 開胸後痛、iv) 幻肢痛・断端肢痛、v) 骨盤内郭清後疼痛、vi) その他、などである。i) に関してはこれまでに2つの大きな報告が行われており、乳房切断術後の患者の30~50%に痛みや感覚異常が認められたと述べている⁵⁾。特に放射線療法、化学療法の併用症例で出現しやすく、腋窩リンパ節の郭清症例にも多いといわれている。ii) に関しては、いくつかのタイプがあるが、頸部郭清の手術によって頸神経叢が傷害された後、通常、数週から数カ月にわたって神経障害性疼痛が発生し、典型例では‘締めつけられるような’、感覚が消失している領域に‘焼けるような’、‘刺すような’不快な感覚が起こるとされている。iii) の開胸後痛に関しても多くの報告がある。開胸後の痛みは、通常、2カ月以内に弱まっていくが、その後に痛みが再発する場合には、悪性のものによって起こっている可能性が高い。いずれにしても開胸後痛の場合には、痛みの評価を行いながら、CT、MRIなどの画像診断によって悪性のものを除外していく必要がある。また、開胸後痛の減少のために肋間神経の切断を避けることなど、外科医との連携も必要である。

②化学療法に伴う痛み症候群

化学療法に伴う痛みとして依頼されるものは、i) 重症な口内炎の痛み、ii) 末梢神経障害に伴う痛みやしびれ、iii) その他、である。i) に関しては、通常の治療に伴う口内炎の痛みの治療、骨髄移植に伴う重篤な口内炎がある。骨髄抑制がみられる患者に対しては、疼痛治療に使用する薬物が制限されることが多い。特に血液疾患を持つ患者では、NSAIDsは血小板の機能抑制があるため、使用できないことが多い。したがって、口内炎の痛みにおいてはモルヒネによる治療が中心となることが多い。患者が自分でモルヒネを投与できる patient-controlled analgesia (PCA) 法により、良好な疼痛コントロールを行うことが可能となる。ii) に関しては、化学療法に起因した用量依存性の末梢神

経障害性疼痛が一時的に起こることが多い。特に、ペインクリニックに疼痛治療が依頼されるのは、難治性の末梢神経障害性疼痛を起こした場合である。ピンカアルカロイド（ピンクリスチン、ピンプラスチンなど）、シスプラチン、最近ではパクリタキセル、オキサリプラチン⁷⁾、ボルテゾミブなどが難治性疼痛の主な原因となっている。これらの特徴は、四肢末端の“手袋-靴下型”の神経障害による四肢のしびれ・痛みが患者の主訴である点である。これらの症状は化学療法を継続することが困難となることもあり、症状を緩和する方法の確立は化学療法を継続させるという意味でも重要である。ペインクリニックが以前より経験的に使用している鎮痛補助薬は、現状でもその有効性に関するエビデンスが低い。臨床試験に基づくガイドライン作成が進められている⁸⁾。そして、重要なこととして、ペインクリニック自身もがん治療に精通する必要があると考える。

③ 放射線療法に伴う神経障害性疼痛

放射線療法に伴う神経障害性疼痛としては、i) 粘膜の炎症、潰瘍による痛み、ii) 放射線性神経叢障害、iii) 放射線性脊髄障害、がある。放射線療法に伴う痛みも急性の痛みと慢性的に起こる痛みとがある。急性の痛みはほとんどが炎症性、潰瘍性の疼痛である。

i) の例としては、頭頸部領域の照射後に口内炎、咽頭炎、食道炎が起きることによる痛み、骨盤照射後の膀胱炎、外陰部潰瘍などによって引き起こされる痛みがある。NSAIDsのみで調節できない痛みに対しては、WHOの3段階ラダー¹⁾に沿ってモルヒネを開始しているが、腫瘍自体の再発による痛みも考慮しておく必要がある。ii) およびiii) に関しては、急性の一時的な痛みと進行性の遅発性の痛みがある。遅発性のものは照射後6カ月から20年間の間に出現することもあり、腫瘍による神経障害性疼痛との鑑別が必要になる。放射線性の神経叢の障害によって起こる痛みは、腫瘍によって起こる痛みと比べて出現頻度は少なく、しびれといった神経障害の症状が強いとされている。

疼痛治療を行う場合に注意する点は、常に根

本的な痛みの治療が可能であるかどうかを念頭に置く必要があることである。腫瘍の再発による物理的な圧迫による神経障害の場合には、腫瘍を縮小させる治療ができるかどうかを検討すべきであり、不可能である場合には対症的な痛みの治療が中心となる。神経障害性疼痛に対してのモルヒネの効果は少なく、鎮痛補助薬を併用する方が鎮痛効果は高い。

以上述べたように、がん早期からの痛みは少なからず存在し、担当医はそれらの痛みへの対応をどこに依頼してよいかわからない場合も多い。鎮痛補助薬を中心に、先駆け鎮痛を含めた対応を考えるという点でも、がん疼痛治療は、われわれペインクリニックが少なくとも担当医と協力し合い、患者のQOL向上のために貢献できる領域と思われる。また、現在、外来においては緩和ケアチームが関わっている場合が少ない。緩和ケア診療加算においては、入院患者の退院後の外来診療は認めているが、外来化学療法患者に対して、術後痛の慢性化に関してはチーム担当医の関与はできないことになっている。外来化学療法患者が増加する中、患者のつらさの多くは治療に伴う痛みである場合が多く、それを痛みの機序として説明し、痛みの治療における鎮痛補助薬についても説明できる医師は、ペインクリニックが適していると考えられる。

2) 医療連携 (院内、院外)

① 在宅との連携体制

がん患者は、末期になると治療中心の病院の入院よりも、自宅で家族と過ごしながらか余生を送ることができるようにすべきであり、自宅での療養が困難で有る場合には緩和ケアを専門とする緩和ケア病棟への転棟、転院が好ましい。患者の居住する地域において、緩和ケア病棟、一般病棟、在宅医療が連携する緩和ケアの三角形(図1)を作ることが推奨されており、患者・家族がその中で患者の状態、希望にふさわしい場所を選ぶことができるようにすることが政策的にも望まれている。これは「がん対策基本法」の中にも含まれている。患者が見捨てら

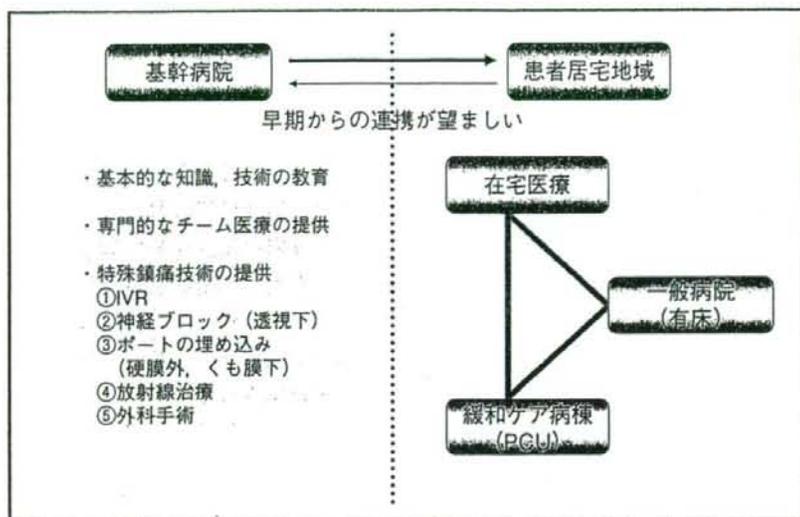


図1 基幹病院と緩和ケアの三角形の連携

れ感を持たないように、それぞれの施設が連携することはもちろんであるが、がん患者の移動に際して問題となるのが痛みの調節である場合が多い。これは「痛みさえ取れば退院できるのに」という、昔から言われている言葉に象徴されることである。医療機器に関しては当然、先進的な病院の方が整備されており、在宅においてはシンプルな痛みの治療法が望ましい。現在では在宅医療において保健医療が整備され、PCAポンプなどもリース可能となり、在宅医療が行われやすいようになってきているが、ペインクリニシャンが早期に関わり、専門的な対応をすることにより、痛みさえとれば退院でき、早く自宅で過ごせるようにすべきである。ペインクリニシャンが在宅医療に携わっている場合には、硬膜外カテーテルを挿入したまま在宅医療に移行できる場合が多く、難治性がん性疼痛がありspinal analgesia法で対応せざるを得ない場合には患者にとって福音となる。現在ではくも膜下カテーテルでも皮下のリザーバー埋め込みが可能となってきており、難治性疼痛患者への一般化が待たれている。最近、麻酔科をベースとした在宅医療医が少しずつ増えてきている。在宅医療医も出身科は多岐にわたっており、得意な分野を地域で役割分担し連携していることが多い。痛みに関して専門性を

持つ麻酔科医が地域の疼痛治療の中心となっている場合、基幹病院はその施設と双方向に連携していくことが有用である(図1)。より専門性の高い疼痛治療が必要な場合には、基幹病院に短期入院し治療を受けることができるようにすべきである。専門性の高い疼痛治療の例としては、骨転移痛に対する神経ブロック、骨セメント、難治性疼痛に対する持続くも膜下、硬膜外カテーテルの皮下ポート埋め込みなどが該当する。このように、在宅との連携においても、ペインクリニシャンは中心となっている。

② 院内多職種連携

一般病院、緩和ケア病棟、在宅医療のどの場所においてもシームレスな緩和ケアの連携が求められており、がんの全人的な苦痛の緩和に対しては緩和ケア医、精神腫瘍医、専門看護師などからなる専門家チームによるチーム医療が重要であると考えられている。

i) 緩和ケアチーム

2002年に緩和ケアチーム加算⁹⁾が施行され、緩和ケアが保険診療上評価されるようになったことにより、これまで緩和ケアチームを立ち上げていなかった病院でも、1人の医師を緩和ケア医に任命し、精神科医、専任看護師を集めチームを設立する傾向がみられるようになった。WHOの提言には、「緩和ケアはがん末期のケ

アだけでなく、がんという診断がついた時点で開始されるべき」と謳われている。緩和ケアチーム加算によって、多くの病院で早期からの緩和ケアを行う気運は結果的に高まったといえる。現在は、それを真の緩和ケアの改革につなげていくことができるかどうかの重要な時期であろう。また、緩和ケアチームを担っていくためには、早期からの苦痛の緩和としての治療に伴う痛みの治療にも精通している必要がある。がん患者は、それぞれが身体症状に限らず、精神的な苦痛、社会的な苦痛、スピリチュアルな苦痛を抱えており、それに対して積極的な全人的なケアが求められている。それらを患者の多様性も含めて考えていくと、単一職種での対応は困難である。そこに緩和ケアチームを形成する必然性があるといえる。多くの専門性を持った職種が患者のニーズに対応することで個々の患者に見合ったゴールの設定が可能となってくる¹⁰⁾。医師だけが中心となるのではなく、コメディカルも含めて、患者のニーズによってインシチュアブを誰がとるかが決まってくるのも新しい流れである。薬剤師、ソーシャルワーカーの役割は緩和ケアチームを運営して行くに当たっては非常に重要であることはいうまでもない。現在、がん診療連携拠点病院¹¹⁾での緩和ケアチームの要件が作られつつある。

チームにおける緩和ケア医は、患者の担当医を支える緩和ケアチームのリーダーとしての役割が求められる。また、その医師の専門性によって臨床的に何ができるかは異なっていることもある。疼痛緩和のみに手一杯であった時代には、緩和ケア医は麻酔科（ペインクリニック）、放射線科出身者が多かったが、WHO方式の普及に伴ってがんの痛みが専門を問わずに行うことができるようになり、内科、外科出身者も多くなってきている。麻酔科医は、内科医、外科医と違い、痛みを取る上では特化しているが、一般的な緩和ケア医として緩和ケアチームを実践していく上では治療者側からの視点を持つことも重要であり、今後、この点で麻酔科医に対する臨床腫瘍学に関する教育を受けるシステムも設立していく必要があると思われる。

ii) 緩和ケア病棟

コンサルテーションが主体の緩和ケアチームと異なり、緩和ケア医は受け持ち医として働くことが要求される。しかし、全体的な緩和ケア医に関する明確な基準はなく、緩和ケアチーム加算のみに3年間の緩和ケアへの関与の義務が記載されている。今後、研修義務もある程度明確に記される予定である。緩和ケア病棟、在宅ホスピスにおける緩和ケア医においては具体的な条件が全くない。しかし、ホスピス・緩和ケア病棟（以下、病棟）、在宅ホスピス（以下、在宅）においてはすべての苦痛に対してある程度オールマイティーであることが必要とされている。このため現状で病棟、在宅での緩和ケア医の技量、その病棟中で適正に緩和ケアが行われているかは明確に評価されていない点は問題点である。今後、それを評価していく手段も必要となる可能性がある。外来中心に勤務しているペインクリニックは病棟管理が不得手であることが多い。今後、緩和ケア病棟などでの研修の機会が与えられることが望ましい。

3) 緩和ケアの教育

これまでの20年間は、WHO方式がん疼痛治療の普及に重点が置かれてきているが、現状ではまだ不十分なところが多い。この理由は、緩和ケアの教育に当たって、全国に均質化するためのシステムがなかったからともいえる。これまでも、日本緩和医療学会による学会活動を通しての知識の普及が行われているが、臨床研修を含めた緩和ケア教育システムの確立にはまだ時間がかかるとされる。また、それを作るに当たって重要な緩和ケア認定医制度の設立も現状でははっきりとしたアクションはみられない。多職種による学会のために医師のための認定医の設立には現状の形態では問題があるからである。

本来、緩和ケアは医師として基本的に持っている知識である。その点から考えると、卒然教育、卒後教育の中での取り組みが不十分であるともいえる。文部科学省の中での緩和ケア医の育成に関する取り組みも予定さ

れているが、これはがん診療連携拠点病院との連携も視野に入れたものである。

厚生労働省の方では、「国立がんセンターがん対策情報センター」を中心として、全国のがん診療連携拠点病院を介した教育システムの構築にすでに入っている。緩和医療学会、厚生労働省、文部科学省などが連携して、実効性のある教育システムの構築を行うことが望ましい。

ペインクリニシャンががん医療に携わる点で不十分な点はがん治療自体をあまり知らないことである。幸いなことに、日本がん治療認定医機構 認定医制度規則施行細則第11条の「基本領域の学会」に日本麻酔科学会の追加が承認された¹²⁾。「基本領域の学会」の認定医または専門医の資格を有することは、がん治療認定医申請の要件の一つとなっている。治療に伴う痛み、しびれの治療を行う上で、がんの発生機序、そのに基づく化学療法、麻酔科医としては身近な手術療法に関する知識を持つことは重要である。また、多職種とチームを形成する上において、お互いの専門性を理解し合う意味でも重要である。

まとめ

がん対策基本法の骨格となっている早期からの痛みの治療、医療連携、緩和ケアの教育について、ペインクリニシャンが関わる点を説明した。

本稿を終えるにあたり、がん疼痛マネジメントセミナーに参加していただき、アンケート調

査にご協力いただいた東京都近郊の大学病院、基幹病院（18施設）の世話人の方々にお礼申し上げます。

文献

- 1) 武田文和 訳：WHO方式がん疼痛治療法（がんの痛みからの解放）。東京、金原出版、1987、45
- 2) がん対策基本法：<http://law.e-gov.go.jp/announce/H18HO098.html>
- 3) 下山直人、村上敏史、高橋秀徳：緩和ケアにおける麻酔科の役割。日医雑誌 135：806-808、2006
- 4) 下山直人、下山恵美：がん性疼痛の治療。（花岡一雄・編：臨床麻酔学全書）東京、真興交易医書出版、2002、652-663
- 5) WHO:Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva, WHO, 1998, 10,
- 6) Dahl JB, Moiniche S:Pre-emptive analgesia (review). Br Med Bull 71：13-27, 2004
- 7) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, et al:Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. Acta Oncologica 46：1131-1138, 2007
- 8) 平成19年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）研究（主任研究者：下山直人）：緩和ケアのガイドライン作成に関するシステム構築に関する研究
- 9) 緩和ケア診療加算：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/02/tp0222-1a.html>
- 10) 高橋秀徳、戸谷美紀、下山直人：緩和ケアチームにおける緩和ケア医の役割、がん患者と対症療法 15（2）：12-17, 2004
- 11) がん診療連携拠点病院：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan04/index.html>
- 12) 日本がん治療認定医機構ホームページ http://www.jbctjp/sys_auth_app.html

※ ※ ※

がんと統合医療—緩和医療

下山 恵美*
しもやま めぐみ

鈴木 春子**
すずき はるこ

関 恵子**
せき けいこ

横川 陽子**
よこかわ のぶこ

下山 直人**
しもやま なおひと

- 緩和医療における鍼灸治療の役割を呈示した。
- 緩和医療における症状緩和法はまだ科学的根拠に乏しいものが多い。
- 鍼灸はがん性疼痛に対する有効性がRCTで示されるようになってきている。
- 西洋医学と東洋医学の併用により症状緩和の有効性を高め、副作用の減少を目論むような臨床治験の推進が求められている。

Key Words

緩和医療, 鍼灸, 神経障害性疼痛(しびれなど), WHOがん疼痛治療指針, 全人的な苦痛緩和

がん患者の痛みに対しては、WHOがん疼痛治療指針¹⁾に基づいてモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどの強オピオイドを中心とした治療法が普及するようになり、多くのがん患者が痛みから解放されるようになってきている。しかし、モルヒネの効きにくい痛みや、調節の困難な副作用、バクリタキセルなど化学療法薬が引き起こす末梢のしびれなど、治療にともなう副作用対策は現在でもまだ十分ではなく、それらの改善にむけての研究が行われている。またがん患者の苦痛は末期になると痛み以外のさまざまな症状を呈し、非薬物療法、精神的なサポートを含めた全人的な苦痛の緩和が必要である²⁾。それにあたっては、鍼灸を含めた東洋医学的な非薬物療法は西洋医学だけでは不十分な点を補うだけでなく、それが中心となる可能性もある。特に鍼灸は、がん患者の症状緩和、副作用対策を補う非薬物療法として科学的な根拠が示されるようになってきている³⁾。西洋医学と東洋医学の統合による包括的な苦痛の緩和は今後の緩和医療の発展に寄与する部分が多い。そして、その作用は痛みに対してのみでなく、しびれ、便秘などを含んだあらゆる身体症状に対して何らかの効果があるといわれている。本稿では鍼灸法を中心としてがん患者の苦痛に対する役割を述べる。

□ 臨床研究の開始

すでに海外では鍼灸のがん性疼痛に対する有効性がRCTで示されているが、日本の緩和医療においてそれに関する研究は現在のところほとんど行われていない。

① その現状を改善するために、当院では臨床治験を計画しプロトコルもすでに国立がんセンターにおける倫理委員会で2008年7月に承認されている。課題名は、バクリタキセルによる末梢神経に基づく神経障害性疼痛治療における鍼灸の役割である。乳がんなどの治療に使われるバクリタキセルによって末梢神経障害が起こり、四肢の末梢にしびれ、痛みなどの治療抵抗性の神経障害性疼痛を起こし当科に紹介されることが多くなっている。研究の目的は、抗けいれん薬、抗うつ薬などの当科で通常行われる治療に加え、鍼灸治療を行うことによってしびれ、痛みが軽減するかを前後比較試験によって有効性を見いだすことである。この研究の結果によって、将来の質の高い研究をめざす予定である⁴⁾。

② 鎮痛補助薬による上記の症状を含めた治療法は西洋医学の領域では十分ではない。もっともエビデンスレベルの高い研究は、ガバペンチン(ガバペン[®])に関するものであり、これまでの抗うつ薬、抗けいれん薬で行われてきた治療法に勝る研究の結果が報告されている⁵⁾。したがって、これに鍼灸を併用することにより、患者のQOL

*帝京大学ちば総合医療センター 麻酔科

**国立がんセンター中央病院 手術・緩和医療部

を少しでも改善していくことが目的である。研究が開始される以前から当院では統合医療の実践が行われている。

□ がん性疼痛の分類と鍼の適応

がん患者にみられる痛みには、発生原因別に分けると以下の種類がある。①がん自体が原因となっている痛み、②化学療法、放射線療法、手術療法など治療によって起こる痛み、③その他の痛みである。

①としては、軟部組織浸潤、骨浸潤、骨転移の痛みがある。強い痛みに対しては、非ステロイド性消炎鎮痛薬にモルヒネ、フェンタニル、オキシコドンなどの強いオピオイドを組み合わせで対応する。骨の痛みに関しては、初期の頃の骨膜の刺激の痛み（体性痛）に対しては同様に、転移が増大し神経を圧迫することによって起こるしびれ、痛み（神経障害性疼痛）に対しては適宜、鎮痛補助薬（抗うつ薬、抗けいれん薬、など）を併用して対応する。四肢の骨の病的な骨折による急激な激しい痛み（急性痛、体性痛）などに対しては上記に加え、可能な限り外科的な対応が必要となる。内因性の疼痛機序をもつと考えられる鍼治療の適応は、急性の激痛よりも、神経圧迫などによるしびれやだるさといった症状に対して行われることが多い。腫瘍の神経圧迫によって生じた神経障害には、感覚神経のみでなく運動神経、自律神経も同時に障害されることがある。特に、上肢、下肢の痛みとしびれに運動神経麻痺がともなった場合には薬物療法の効果は低く、患者のQOLが著しく障害されるため、非薬物療法である鍼灸との併用は疼痛治療の質を高めるものと考えられる。

②の治療にともなう痛みの例としては、腫瘍切除にともなう上肢、下肢切断後の幻肢痛、断端肢痛、肺の手術後の開胸後痛などであり、いずれも神経障害性疼痛であり難治性である。治療によって生じる痛みは純粋な神経障害性疼痛であることがほとんどである。また、化学療法によって引き起こされる神経障害は、しびれ、痛みを起こすことが知られている。ビンクリスチン、シスプラチン、パクリタキセル、オキザリプラチンなどによる末梢神経障害による神経障害性疼痛が典型

的である。通常、これらの痛み、しびれは治療の終了とともに減退していくが、難治性のしびれ、疼痛を長期間残すこともある。いずれにしても内因性疼痛機序を持つ鍼灸の有効性が発揮できる可能性があり、現在臨床試験を計画中である。

③のその他の痛みとしては、褥瘡の痛み、筋肉痛など、疾患とは直接関係のない痛みがある。そのなかで特に筋肉痛は、モルヒネによる薬物療法があまり有効でなく、むしろ非薬物療法である鍼灸のほうが有効であることが多い。

このようにがんの痛みに対しては、①原因の治療法（手術療法、化学療法、放射線療法）、②対症療法としての薬物療法、③非薬物療法（神経ブロック療法、鍼灸、認知療法など）などを組み合わせ包括的な治療を行うべきである。そのなかでがん性疼痛、苦痛に対する鍼灸の役割は即効性の強い効果というよりも患者のQOL向上において、支持療法としての役割が大きいと考えられる。

□ 当院での現状

当病院で1985年にがん患者に鍼灸治療を開始してから、今年で21年目を迎え、鍼灸治療を行った患者の総数は1200人を超えている。現在では緩和医療の一部、代表的な非薬物療法としての位置づけを担っている。

対象

① 長期臥床にともなう痛み

病期が進むと、1日中臥床の状態で過ごすことを余儀なくされる患者が多い。たとえば、長期臥床による腰痛や背部痛などは耐えがたいつらさになり不眠を生ずるほど悩まされる患者が少なくない。その苦痛は医療者の想像以上に達していることも多く、鎮痛薬を投与しても副作用のほうが前面に出てしまい、かえって苦痛を増す症例もある。次に紹介する症例のように特に、マッサージによって鎮痛効果が得られるような痛みに対しては鍼灸治療の効果が期待できると考えている。

② がんの治療に関係する痛み

手術療法をはじめとして、化学療法、放射線治療などががん治療に関与して多様な痛みが生ずる。術後疼痛に対しては硬膜外モルヒネ注入法はそれ

以前の治療法と比べて格段の鎮痛効果をもたらすようになった。しかし、頭頸部領域の手術後には創部痛自体より、後頭部から後頭部・肩にかけての疼痛に悩む患者が少なくない。術直後から術後長期にわたってひきつれ、突っ張るような疼痛が継続する。このような症例に対しては鍼灸治療によって鎮痛効果が得られる症例が多い。

③ 浮腫にともなう痛み

一般に、浮腫にはしびれや痛みをともなうことが多いが、現在、浮腫に対する治療法は確立されていない。清潔操作のもとに行う必要があるが、鍼灸治療によって浮腫が期待した以上に改善されることが多く、科学的に検証されるべきと感じている。浮腫そのものには効果がなかった患者でも、浮腫による不快感、しびれ、痛み、はった感じが軽快することが多く、継続を望む患者が多い。

④ しびれ

しびれの原因はがん患者においては多彩であり、がん患者のしびれを改善させる方法はいまだ確立されていない。しびれに対しては鎮痛補助薬が投与されることが多いが、いずれも不十分であることが多く、薬物療法に加え、鍼灸治療の効果が期待されている。長期的な効果の持続はみられないものの、施術当日は気持ちがリラックスし、つらさが和らぐ患者が多い。

⑤ 腹部膨満感、便秘

がんの病期が進むと腸管の動きが悪くなり、下剤を投与されなければ、通常の排便が得られない患者が多い。鍼灸治療では必ず腹部、背部に治療を行い、腹部臓器の調整を行うことを基本としている。鍼灸治療のみで頑固な便秘を解消することは不可能だが、便通を整えやすい状態にすると言われている。

⑥ 呼吸困難

呼吸困難は痛みよりつらい症状である。呼吸困難感を和らげるために、鎮痛目的で必要とされる

よりもモルヒネを増量する必要であることが多い。鍼灸治療のみでは呼吸困難感を消失させることはできないが、治療中は呼吸が楽になる患者が少なくない。

まとめ

緩和医療は、がん患者の身体的、精神的、社会的、スピリチュアル苦痛の緩和をめざし、がんという診断と同時に開始されるものと示されている。しかし、症状緩和の手段は経験的なものが多く、現在でも科学的な根拠に乏しいものが中心となっている。そして、薬物療法は決して完全なものではなく、オピオイド不応性の神経障害性疼痛などでがん患者の一部は苦しんでいるのが現状である。前述のように鍼灸は、がん患者の症状緩和、副作用対策を補う非薬物療法として科学的な根拠が示されるようになってきている。西洋医学と東洋医学の良い点を組み合わせ、悪い点を少なくしていくことができるように、臨床試験による裏付けをもったガイドラインの作成が必要である。

文献

- 1) 武田文和 (訳) : WHO 方式がん疼痛治療法 (がんの痛みからの解放), p. 45, 金原出版, 東京, 1987
- 2) Jacox A, Carr DB, Payne R, et al : Management of Cancer Pain. Clinical Practice Guideline No9, pp. 44-45, AHCPR Publication, Rockville, USA, 1994
- 3) Alimi D, Rubino D, Pichard-Léandri E, et al : Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain : a randomized, blinded, controlled trial. JCO 21 (22) : 4120-4126, 2003
- 4) 平成 19 年度厚生省科学研究費補助金 (医療安全・医療技術評価総合研究事業), がん治療による副作用の緩和に関する統合医療の研究 (研究代表者: 下山直人)
- 5) Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al : Gabapentin for neuropathic cancer pain : A randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 22 : 2909-2917, 2004

Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of a Novel Fentanyl-Containing Matrix Transdermal Patch System in Japanese Patients with Cancer Pain

Toyo Miyazaki,¹ Kazuo Hanaoka,² Akiyoshi Namiki,³ Setsuro Ogawa,⁴ Toshimitsu Kitajima,⁵ Toyoshi Hosokawa,⁶ Tomozo Ishida,⁷ Shoji Nogami⁷ and Shigeto Mashimo⁷

1 The Tokyo Clinic, Tokyo, Japan

2 JR Tokyo General Hospital, Tokyo, Japan

3 Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido, Japan

4 Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

5 Department of Anesthesiology, Dokkyo University School of Medicine, Dokkyo, Tochigi, Japan

6 Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

7 Janssen Pharmaceutical K.K., Tokyo, Japan

Abstract

Background and objectives: A novel transdermal matrix patch delivery system for fentanyl has been developed to deliver improved management of cancer pain compared with that obtained using current fentanyl reservoir patches. This study was carried out to assess the efficacy, safety and pharmacokinetic profiles of a 12.5 µg/h transdermal matrix fentanyl patch administered with the objective of replacing morphine, oral oxycodone or fentanyl injection formulations. The study also evaluated how the pharmacokinetic profiles of higher dose fentanyl patches (25, 37.5 and 50 µg/h) changed following dose adjustments to optimize management of cancer pain.

Methods: This open-label, multicentre study involved 87 patients of both sexes (≥20 years) with a confirmed diagnosis of cancer. Patients were receiving any one of the following at the time of enrolment for the management of their cancer pain: (a) morphine <45 mg/day orally, <30 mg/day as suppositories, or <15 mg/day by injection; (b) oral oxycodone <30 mg/day; or (c) fentanyl injectable preparations <0.3 mg/day. The patients were administered a 3-day course of fentanyl transdermal matrix patch application three times. The initial dose was 12.5 µg/h, which could be increased when a new patch was applied if the physician deemed this to be appropriate based on pain intensity ratings and use of rescue medications. Efficacy outcomes included patients' global assessment scores (primary efficacy

endpoint) measured on a five-step scale and dichotomous scores for physicians' global assessment. The occurrence of adverse events and changes in laboratory tests were evaluated as safety variables. Serum fentanyl levels were measured immediately after removal of the old patch on days 4, 7 and 10 to obtain data on trough serum concentrations.

Results: The percentage of patients in category 3 or higher (very satisfied, satisfied, or neither satisfied nor dissatisfied) for the patient's global assessment score was 89.4% (76/85), indicating high patient satisfaction and attainment of sufficient pain control after patients switched from their previously used opioid analgesics. Similar findings were obtained on physicians' global assessment scores. A total of 316 adverse events occurred in 78 (90.7%) of 86 patients who were administered at least one patch. These included nausea (31 [36.0%]), somnolence (26 [30.2%]), vomiting (22 [25.6%]), diarrhoea (17 [19.8%]), constipation (14 [16.3%]), pyrexia (11 [12.8%]) and insomnia (9 [10.5%]). The mean (\pm SD) serum fentanyl concentration determined on day 4 was 169.9 ± 103.4 pg/mL ($n = 83$). Serum fentanyl measurement results indicated that the same fentanyl patch dose resulted in similar serum fentanyl levels, while increased doses produced higher serum fentanyl concentrations.

Conclusion: The fentanyl matrix transdermal patch formulation employed in this study demonstrated sufficient cancer pain control for patients switching from morphine or oral oxycodone preparations. The patch tested was well tolerated and its use did not result in any increased incidence of adverse drug reactions over those commonly found with opioid analgesics.

Introduction

Fentanyl, a potent μ -selective opioid receptor agonist, is effective for the management of chronic cancer pain. Its low molecular weight and high lipid solubility make it suitable for transdermal delivery.^[1,2] The established reservoir transdermal therapeutic system for delivery of fentanyl consists of a backing layer to protect the patch, a liquid drug reservoir, a membrane that determines the rate of drug transfer to the skin, and a silicone-based adhesive layer to attach the patch to the dermal surface.^[3]

Transdermal reservoir (TR) patches of fentanyl have been licensed in Japan under the brand name of Durotep® Patch (Janssen Pharmaceutical K.K., Tokyo, Japan)¹ since 2001. Durotep® is indicated for

patients with persistent moderate to severe cancer pain that requires around-the-clock opioid administration for an extended period. The approved fentanyl dosage strengths of the reservoir system are 25, 50, 75 and 100 μ g/h. TR patches have a duration of action of approximately 72 hours, which means that the patients are directed to change their patch every 3 days. Use of these patches has been proven to be a simple and effective way of relieving pain.

Nevertheless, several clinical issues and concerns have been raised regarding use of TR fentanyl patches in Japan. First, the TR patch has a structural disadvantage in that fentanyl gel may leak or be retrieved from the product.^[4] Therefore, special precautions against drug abuse and misuse of the TR patches need to be considered. A considerable

1 The use of trade names is for product identification purposes only and does not imply endorsement.

amount of fentanyl will remain in the patch after 3 days of use and a risk remains for misuse and abuse of used TR patches.¹⁵⁻⁷¹ Second, TR patches have not been approved as replacements for non-morphine opioid analgesics in Japan. Expanding the alternative approved medications to include fentanyl would increase the potential for opioid rotation, which is increasingly being seen as an option to relieve or reduce symptoms of opioid toxicity and improve opioid responsiveness.¹⁸¹ Third, the minimum dosage of TR patches in Japan is 25 µg/h, which means that patients who are treated with low-dose morphine are not able to switch medication to TR patches. The indication for use of TR patches in Japan is limited to replacing morphine therapy at doses of ≥45 mg/day. Enlarging the applicable morphine dose range would help provide adequate pain-care options, particularly when patients receiving low-dose morphine formulations require opioid rotation.

For these reasons, a novel transdermal matrix (TM) patch of fentanyl has been developed. Major improvements to this formulation include dissolution of the drug component in a semi-solid matrix formulation to render the system less susceptible to abuse and misuse. The TM patch consists of an outer backing film, an adhesive matrix, and a protective two-part, S-cut release liner that enables easy patch application. The adhesive matrix, made of an acrylate-vinylacetate, non-curing, pressure-sensitive adhesive, provides a drug-in-adhesive layer. The adhesive layer containing fentanyl is applied directly to the skin without a permeation enhancer or rate-limiting membrane and controls the percutaneous permeation of the drug in association with the stratum corneum.¹⁹¹ Furthermore, the TM patch has been developed in Japan to replace non-morphine opioids, such as oxycodone slow-release formulations and fentanyl injections. Expanding the range of available replacement opioids could give patients more options for opioid rotation. In addition, a new lower dose formulation (12.5 µg/h TM fentanyl

patch) has been developed for patients who are taking low-dose opioid analgesic therapies.

Based on the results of preclinical and phase I studies, a phase II clinical trial was launched to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of the TM fentanyl patch. This report describes the results of this open-label, multicentre clinical trial, which was carried out from December 2004 to September 2005. The primary objective of this study was to assess the efficacy, safety and pharmacokinetic profiles of the 12.5 µg/h TM fentanyl patch in patients with persistent cancer pain switching from low-dose morphine (oral, suppository or injection formulations), oral oxycodone or fentanyl injection. Other objectives included evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profiles of the higher dose TM patches (25, 37.5 and 50 µg/h) administered to optimize management of cancer pain. The primary endpoint was the patient's global assessment of pain upon completion or premature discontinuation of the study. Secondary endpoints included physicians' global assessment, pain intensity ratings, total pain duration per day, use of rescue morphine medication, adverse events, laboratory tests and pharmacokinetic parameters.

Methods

Patients

Patients who had a confirmed diagnosis of cancer and who were ≥20 years of age were enrolled in the study. The protocol was approved by the Institutional Review Board of each participating institution before commencement of the study. All patients provided written informed consent prior to enrolment into the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and relevant regulations and guidelines.¹¹⁰¹

Patients treated with any one of the following therapies for chronic cancer pain at the time of enrolment were included in the study: morphine

<45 mg/day orally, <30 mg/day as suppositories, or <15 mg/day by injection; oral oxycodone <30 mg/day; or fentanyl injections <0.3 mg/day. Inclusion criteria stipulated that patients should have been receiving stable daily doses of analgesics, other than rescue doses, for ≥ 3 days before study enrolment. Moreover, their pain intensity score on a visual analogue scale (VAS) should be ≤ 34 mm. Exclusion criteria included respiratory disorders (e.g. chronic lung disease), asthma, bradyarrhythmia and hepatic/renal disorders. Patients with current or previous drug dependence or drug abuse, or a history of sensitivity to fentanyl or other opioid analgesics were excluded.

Treatment

On day 1 of administration the TM patch was applied to the patient's chest or upper arm. The matrix patch was then replaced every 3 days (approximately 72 hours) for a period of 10 days. All patients received the 12.5 $\mu\text{g/h}$ dose for the first patch. At the time of application of a new patch on days 4 and 7, the fentanyl dose could be increased depending on evaluation of the pain intensity ratings and the amount of rescue medications used. If necessary, and depending on pain intensity, the dose could be increased in the following manner: from 12.5 $\mu\text{g/h}$ to 25 $\mu\text{g/h}$, from 25 $\mu\text{g/h}$ to 37.5 $\mu\text{g/h}$, or from 25 $\mu\text{g/h}$ to 50 $\mu\text{g/h}$.

Concomitant use of opioid receptor antagonist analgesics, opioid receptor antagonists and other opioid medications was prohibited since these could affect the evaluation of efficacy, safety or pharmacokinetic profiles of the TM patches. Use of newly prescribed non-opioid analgesics or NSAIDs for pain relief was also contraindicated, whereas a stable dose of these drugs prescribed before starting the study was allowed to continue through the study. Patients were administered fast-acting morphine as a rescue medication when they experienced breakthrough pain or severe uncontrolled baseline pain.

The oral equivalent dose of morphine for rescue medication was 5 mg for patients who were receiving a 12.5 $\mu\text{g/h}$ TM patch.

Assessment Criteria

The primary endpoint was the patient's global assessment of pain measured on a five-step categorical scale (5 = very satisfied, 4 = satisfied, 3 = neither satisfied nor dissatisfied, 2 = dissatisfied, 1 = very dissatisfied) on day 10 or at the time of withdrawal from the study. Category 3 (neither satisfied nor dissatisfied) or higher (satisfied or very satisfied) was defined as effective. Secondary endpoints were the physician's global assessment on a dichotomous scale (1 = effective, 2 = ineffective) on day 10 or on the day of discontinuation of the study, patient's global assessment on days 1, 4 and 7 on the five-step categorical scale, pain intensity on the VAS, total pain duration per day, and use of rescue medications.

The incidence of adverse events and changes in laboratory values was evaluated to assess safety. To obtain data on the lowest (trough) fentanyl concentrations, serum fentanyl levels were measured on days 4, 7 and 10, immediately after removal of the first, second and third patches, respectively.

Statistics

Statistical analysis was performed using SAS NC, version 8 software (SAS Institute Japan Ltd, Tokyo, Japan). *p*-Values below 0.05 and 0.025 were considered significant for two-tailed and one-tailed tests, respectively, unless otherwise noted. A 95% confidence coefficient was employed for two-tailed CI estimation. Analysis of efficacy was performed on both the full-analysis set (FAS) and the per-protocol set (PPS), but the former was used as the main population for analysis. All safety results were presented and analysed for the safety population, which included all patients who received at least one patch application.

Results

Demographic Data of Patients

Of the 87 patients enrolled initially, two were excluded: one patient did not use a TM patch and the other patient did not allow any efficacy assessment. The FAS, therefore, consisted of 85 patients. The FAS was composed of both males and females (45 : 40) with a mean (\pm SD) age of 66.5 ± 9.9 years and a mean (\pm SD) duration of pain of 5.7 ± 9.9 months at the time of enrolment. The distribution of Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) scores at entry was 13 patients (15.3%) at PS-0, 33 (38.8%) at PS-1, 24 (28.2%) at PS-2, 14 (16.5%) at PS-3, and 1 (1.2%) at PS-4. The documented primary cancers were gastrointestinal in 34 patients (40.0%), respiratory in 29 (34.1%), gynaecological in 9 (10.6%), hepatobiliary in 5 (5.9%), urinary in 5 (5.9%), haematopoietic in 1 (1.2%), and 'others' in 2 (2.4%). Prior to enrolment, 69.4% of patients were taking oxycodone (59/85), 29.4% morphine (25/85) and 1.2% fentanyl injection (1/85) in the FAS. The baseline demographic and background characteristics of the patients are summarized in table I according to the type of preceding opioids. Fifty-seven patients were administered 12.5 μ g/h TM patches throughout the study. Figure 1 illustrates the disposition of the enrolled patients.

Four patients who failed to comply with the protocol were excluded from the FAS to provide the PPS, which was employed for analysis of secondary endpoints: two received opioid analgesics not intended as rescue medication and the other two took a new non-opioid analgesic for pain relief. A total of 86 patients were included in the safety population.

Four patients who failed to comply with the protocol were excluded from the FAS to provide the PPS, which was employed for analysis of secondary endpoints: two received opioid analgesics not intended as rescue medication and the other two took a new non-opioid analgesic for pain relief. A total of 86 patients were included in the safety population.

Table I. Baseline demographic and background characteristics of patients according to prior opioid treatment

| Demographic | No. of patients switched from | | | Total (n = 85) |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------|
| | morphine (n = 25) | oxycodone (n = 59) | fentanyl injection (n = 1) | |
| Sex | | | | |
| Male | 17 | 28 | 0 | 45 |
| Female | 8 | 31 | 1 | 40 |
| Age (y) | | | | |
| 40-49 | 1 | 3 | 0 | 4 |
| 50-59 | 5 | 10 | 1 | 16 |
| 60-69 | 12 | 20 | 0 | 32 |
| ≥ 70 | 7 | 26 | 0 | 33 |
| Bodyweight (kg) | | | | |
| 30-39 | 2 | 6 | 0 | 8 |
| 40-49 | 10 | 28 | 1 | 39 |
| 50-59 | 7 | 21 | 0 | 28 |
| 60-69 | 5 | 2 | 0 | 7 |
| 70-79 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| Primary cancer type | | | | |
| Gastrointestinal | 11 | 22 | 1 | 34 |
| Respiratory | 7 | 22 | 0 | 29 |
| Gynaecological | 3 | 6 | 0 | 9 |
| Hepatobiliary | 0 | 5 | 0 | 5 |
| Urinary | 2 | 3 | 0 | 5 |
| Haematopoietic | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Other | 1 | 1 | 0 | 2 |

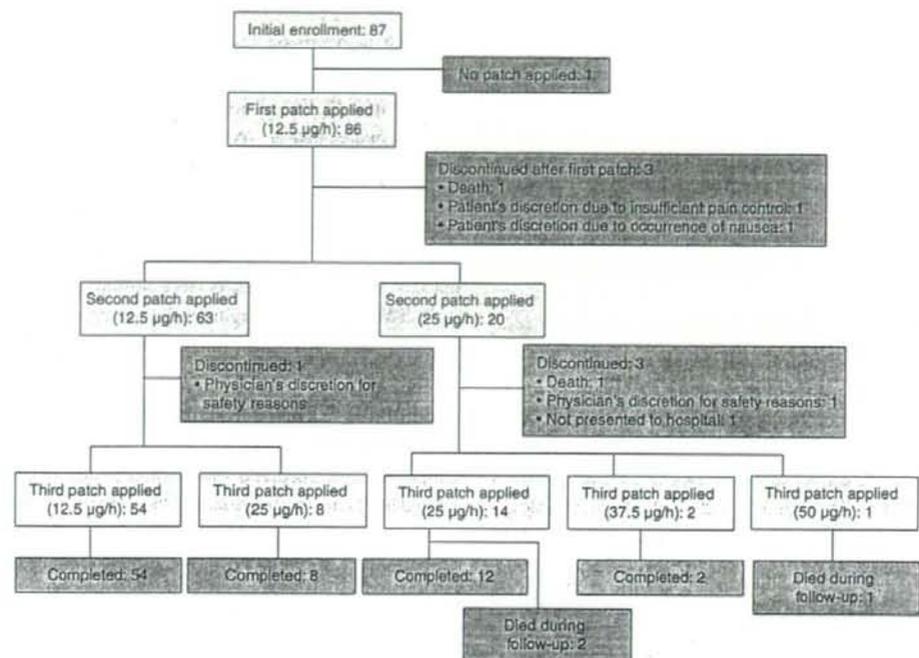


Fig. 1. Disposition of patients enrolled in the study. Fentanyl levels were titrated from the initial dose of 12.5 µg/h until the physician considered a sufficient level of pain control had been achieved. Numbers refer to the numbers of patients.

Efficacy

Primary Endpoint

The overall efficacy rate according to patients' global assessment was 89.4% (76/85). This suggested that patients' satisfaction was high and pain control was sufficient. When classified according to

prior opioid medications, patients who had taken morphine or oxycodone had efficacy rates of 92.0% (23/25) and 89.8% (53/59), respectively (table II). Again, these findings suggest that patients in these subgroups were sufficiently satisfied with pain control when they changed from morphine or oxycodone to fentanyl TM. Because of the small sample

Table II. Results of the patients' global assessment measured on completion or premature discontinuation of the study

| Switched from | No. (%) of patients reporting | | | | | Total | Efficacy rate [%] ^a (95% CI) |
|--------------------|-------------------------------|-----------|-----------|---------|---------|----------|--|
| | VS | S | NSND | D | VD | | |
| Morphine | 2 (8.0) | 14 (56.0) | 7 (28.0) | 2 (8.0) | 0 (0) | 25 (100) | 92.0 (74.0, 99.0) |
| Oxycodone | 9 (15.3) | 34 (57.6) | 10 (16.9) | 4 (6.8) | 2 (3.4) | 59 (100) | 89.8 (79.2, 96.2) |
| Fentanyl injection | 0 | 0 | 0 | 1 (100) | 0 | 1 (100) | 0 (0.0, 97.5) |

a Efficacy rate designates the percentage of patients who reported 'very satisfied', 'satisfied' or 'neither satisfied nor dissatisfied'.

D = dissatisfied; NSND = neither satisfied nor dissatisfied; S = satisfied; VD = very dissatisfied; VS = very satisfied.

Table III. Results of the physicians' global assessment measured on completion or premature discontinuation of the study

| Switched from | No. (%) of patients assessed as | | Total |
|--------------------|---------------------------------|-------------|-------|
| | effective | ineffective | |
| Morphine | 23 (92.0) | 2 (8.0) | 25 |
| Oxycodone | 57 (96.6) | 2 (3.4) | 59 |
| Fentanyl injection | 0 (0) | 1 (100) | 1 |

size ($n = 1$), no reliable analysis was possible with respect to switching from fentanyl injection.

Secondary Endpoints

The results of the physicians' global assessment, classified according to patients' prior opioid analgesic use, are shown in table III. These results indicate that the TM patches were highly effective for patients who switched from morphine or oxycodone. The results of the patients' global assessment were similar to the physicians' results: >90% of the physicians rated the TM patches as effective, while approximately $\geq 90\%$ of patients responded that the TM patches were at least as effective as the prior opioid analgesics. The time-course of changes in patients' global assessments indicated that the assessments of 'very satisfied' and 'satisfied' increased (figure 2). There was no major difference in

duration of pain per day before and after application of TM patches.

Rescue Medications

The average daily amount of rescue medications used remained relatively constant while the patch doses gradually increased as new patches were applied (figure 3). Four patients excluded from the FAS received large doses of rescue medications (up to a maximum of 210 mg/day). In contrast, the highest daily dose of rescue medication in the PPS group ranged from 15 to 40 mg/day, and the number of PPS patients who took rescue medicines ranged from 17 to 26. These results seemed to suggest that the fentanyl dose was appropriately titrated.

Safety

Adverse Events

A total of 316 adverse events occurred in 78 of the 86 patients in the safety population (90.7%). Frequent adverse events occurring in the study were nausea in 31 (36.0%) patients, somnolence in 26 (30.2%), vomiting in 22 (25.6%), diarrhoea in 17 (19.8%), constipation in 14 (16.3%), pyrexia in 11 (12.8%) and insomnia in 9 (10.5%). Severe adverse events, other than death, occurred in three patients. Additionally, seven cases of irritation (8.1%) and five of erythema (5.8%) were observed at the sites of patch application. Dyspnoea and respiratory failure occurred in three patients. Adverse events classified according to prior opioid analgesic use are shown in table IV. The incidence of specific adverse events after switching to the TM patch treatment was similar to that at baseline (table V).

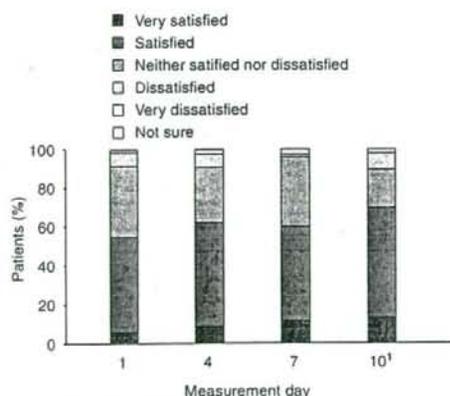


Fig. 2. Changes over time in the distribution of patients' global assessment scores. Measurements on days 4, 7 and 10 were performed approximately 72 hours after application of the first, second and third patches, respectively. † Day 10 results also include patients who discontinued prematurely.

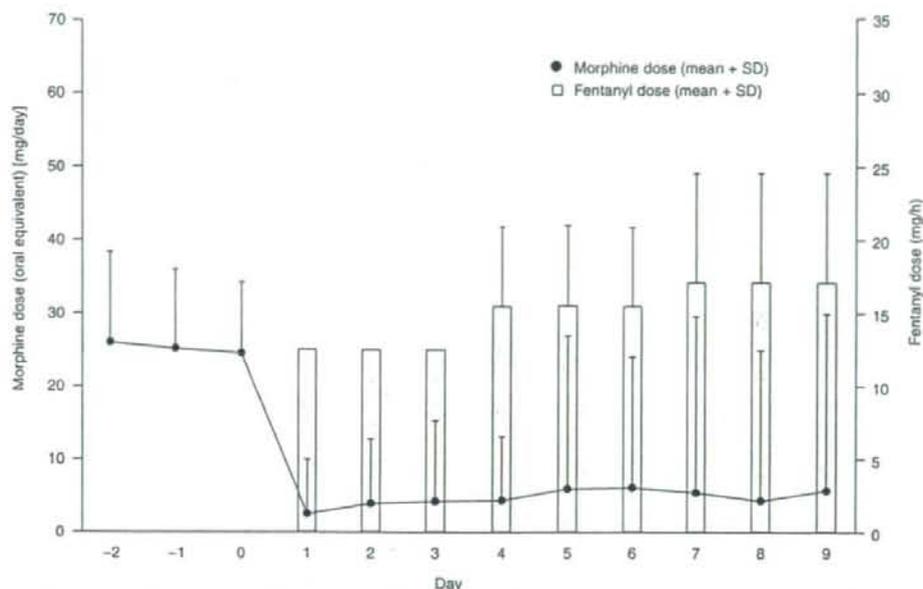


Fig. 3. Changes over time in the amount of opioids administered. Days 4 and 7 correspond to the first day of second and third patch application, respectively. The bars (fentanyl dose) relate to the scale on the right and the line graph (morphine dose) to the scale on the left side. The line graph represents morphine doses before patch application on days 0, -1 and -2, then morphine doses given as rescue medication on days 1 through 9.

Laboratory Results

Abnormal changes in laboratory tests were observed for γ -GTP (10/83 [12.0%]), white blood cell count (10/84 [11.9%]), alkaline phosphatase (9/84 [10.7%]), platelet count (7/84 [8.3%]), AST (7/84 [8.3%]), ALT (7/84 [8.3%]), total bilirubin (7/84 [8.3%]) and blood urea nitrogen (7/84 [8.3%]). There were only two clinically significant abnormal findings: one case of abnormal hepatic function and one patient whose white blood cell and platelet counts decreased.

Pharmacokinetics

Serum fentanyl levels were determined in 83 patients. Blood samples were collected immediately after removal of the first patch (12.5 μ g/h) on day 4 for pharmacokinetic analysis. The mean (\pm SD) serum fentanyl concentration was 169.9 ± 103.4 pg/

mL. The mean serum fentanyl concentrations measured on days 4, 7 and 10, according to dose, are shown in table VI. These results suggest that serum fentanyl levels of TM patches depend on dose. The positive correlation between the serum fentanyl concentrations and the TM patch dose was confirmed by linear regression analysis ($p < 0.0001$, $r^2 = 0.2991$).

Discussion

Previous research has indicated that the fentanyl TM patches used in this study are biologically equivalent to the conventional TR (Durotep®) patches of the same dose in mainly White healthy male volunteers.¹¹⁻¹³ In this study, the fentanyl TM formulations were found to be effective for Japanese patients switching from low-dose morphine and oxy-

Table IV. Adverse events in cancer patients administered a fentanyl transdermal matrix patch as a replacement for opioid analgesics according to MedDRA/J System Organ Class/Preferred Term^a (version 8.1)

| Adverse event | No. (%) of patients switched from | | | Total (n = 86) |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------|
| | morphine (n = 25) | oxycodone (n = 60) | fentanyl injection (n = 1) | |
| Infections and infestations | 3 (12.0) | 5 (8.3) | 1 (100) | 9 (10.5) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) | 2 (8.0) | 6 (10.0) | 0 | 8 (9.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.2) |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (4.0) | 4 (6.7) | 0 | 5 (5.8) |
| Psychiatric disorders | 8 (32.0) | 6 (10.0) | 0 | 14 (16.3) |
| Insomnia | 7 (28.0) | 2 (3.3) | 0 | 9 (10.5) |
| Nervous system disorders | 10 (40.0) | 19 (31.7) | 0 | 29 (33.7) |
| Somnolence | 9 (36.0) | 17 (28.3) | 0 | 26 (30.2) |
| Cardiac disorders | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.2) |
| Vascular disorders | 0 | 3 (5.0) | 0 | 3 (3.5) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 (12.0) | 6 (10.0) | 1 (100) | 10 (11.6) |
| Gastrointestinal disorders | 18 (72.0) | 39 (65.0) | 1 (100) | 58 (67.4) |
| Constipation | 4 (16.0) | 10 (16.7) | 0 | 14 (16.3) |
| Diarrhoea | 10 (40.0) | 7 (11.7) | 0 | 17 (19.8) |
| Nausea | 11 (44.0) | 20 (33.3) | 0 | 31 (36.0) |
| Vomiting | 5 (20.0) | 17 (28.3) | 0 | 22 (25.6) |
| Hepatobiliary disorders | 1 (4.0) | 4 (6.7) | 0 | 5 (5.8) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 5 (20.0) | 5 (8.3) | 0 | 10 (11.6) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 (4.0) | 5 (8.3) | 0 | 6 (7.0) |
| Renal and urinary disorders | 1 (4.0) | 2 (3.3) | 0 | 3 (3.5) |
| General disorders and administration site conditions | 11 (44.0) | 13 (21.7) | 0 | 24 (27.9) |
| Pyrexia | 4 (16.0) | 7 (11.7) | 0 | 11 (12.8) |
| Investigations | 7 (28.0) | 8 (13.3) | 0 | 15 (17.4) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 4 (16.0) | 1 (1.7) | 0 | 5 (5.8) |

a Adverse events (MedDRA preferred terms) that occurred at a total incidence rate of 10% or higher are specified.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

codone. Thus, the efficacy and safety profiles of the TM patches observed in this trial, together with the bioequivalence between the TM and TR patches demonstrated in other studies,^[11-13] show that the new fentanyl transdermal therapeutic system is a reasonable choice for control of persistent cancer pain.

In this study, the novel fentanyl TM patches showed a high analgesic efficacy in patients whose treatment was switched from morphine at an oral morphine dose equivalent to <45 mg/day or oral oxycodone at a dose of <30 mg/day. No satisfactory efficacy analysis was possible with respect to replacement of fentanyl injection with the TM patches

because only one patient had been taking this treatment regimen. The high efficacy rate according to patients' global assessment demonstrated that TM patches were at least as effective as the preceding opioid analgesics in most patients. The rates of 'very satisfied' and 'satisfied' increased during the study, indicating that the patients received appropriate pain control with the TM patches. Freynhagen et al.^[9] conducted a study that assessed patients' general satisfaction with the TM patch after direct switching from the TR patch for the control of chronic pain. They reported that, in general, patients' satisfaction score was higher with TM than with TR and most patients rated TM as being better than TR for contin-

Table V. Incidence [no. (%)] of specific adverse events at baseline and throughout the study

| Events | Prior opioid analgesic treatment | | | Total |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | morphine | oxycodone | lentanyl injection | |
| Baseline | n = 25 | n = 60 | n = 1 | n = 86 |
| Somnolence | 4 (16.0) | 10 (16.7) | 0 | 14 (16.3) |
| Constipation | 2 (8.0) | 5 (8.3) | 0 | 7 (8.1) |
| Nausea | 3 (12.0) | 7 (11.7) | 0 | 10 (11.6) |
| Vomiting | 3 (12.0) | 3 (5.0) | 0 | 6 (7.0) |
| First patch application | n = 25 | n = 60 | n = 1 | n = 86 |
| Somnolence | 5 (20.0) | 11 (18.3) | 0 | 16 (18.6) |
| Constipation | 3 (12.0) | 7 (11.7) | 0 | 10 (11.6) |
| Nausea | 4 (16.0) | 10 (16.7) | 0 | 14 (16.3) |
| Vomiting | 2 (8.0) | 9 (15.0) | 0 | 11 (12.8) |
| Second patch application | n = 24 | n = 58 | n = 1 | n = 83 |
| Somnolence | 2 (8.3) | 3 (5.2) | 0 | 5 (6.0) |
| Constipation | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.2) |
| Nausea | 4 (16.7) | 1 (1.7) | 0 | 5 (6.0) |
| Vomiting | 4 (16.7) | 6 (10.3) | 0 | 10 (12.0) |
| Third patch application | n = 23 | n = 56 | n = 0 | n = 79 |
| Somnolence | 2 (8.7) | 6 (10.7) | 0 | 8 (10.1) |
| Constipation | 1 (4.3) | 2 (3.6) | 0 | 3 (3.8) |
| Nausea | 2 (8.7) | 7 (12.5) | 0 | 9 (11.4) |
| Vomiting | 1 (4.3) | 7 (12.5) | 0 | 8 (10.1) |

uous use. The high satisfaction of patients in these studies suggests that the TM patch would have a use in switching from oral opioid analgesics and conventional fentanyl reservoir-type patches.

The physicians' global assessment data were consistent with those obtained from the patient's global assessment. Of 80 patients for whom their physicians evaluated the TM patches as being effective, 76 patients (95.0%) assessed the patch as category 3 or above. Five patients for whom TM patches

were evaluated as ineffective by their physicians chose the 'dissatisfied' or 'very dissatisfied' rating. Only four patients (5.0%) chose 'dissatisfied' though their physicians assessed the TM patches as being effective for them. The reasons for being dissatisfied in three of the four patients were revealed in the follow-up investigation: pain was not completely relieved; effective pain relief enhanced daily-life activity, which in turn led to bone lesion-

Table VI. Mean and standard deviation (SD) time changes of serum fentanyl concentration in patients administered fentanyl matrix patches three times for a duration of 3 days

| Variable | Patch doses ($\mu\text{g/h}$) | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|------|-----|-----------------|
| | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 25 | 12.5 | 25 | 25 | 12.5 | 25 | 37.5 ^a | 12.5 | 25 | 50 ^b |
| Day | 4 | 7 | 10 | 4 | 7 | 10 | 4 | 7 | 10 | 4 | 7 | 10 | 4 | 7 | 10 |
| No. of patients | 53 | 42 | 53 | 8 | 8 | 8 | 14 | 12 | 14 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Mean dose ^c | 161.7 | 155.6 | 189.9 | 187.2 | 210.6 | 450.0 | 189.3 | 364.3 | 480.1 | 201.0 | 447.0 | 964.5 | 71.6 | 183 | 450 |
| SD | 103.3 | 79.79 | 148.1 | 75.83 | 123.2 | 132.4 | 121.9 | 263.3 | 376.3 | | | | | | |

a. SD values were not calculated because of the small sample ($n = 2$).

b. SD values were not calculated and no mean values were derived ($n = 1$).

c. Dose is in $\mu\text{g/mL}$.

induced pain; and abdominal distension due to ascites was not resolved.

The results of this study indicate the appropriateness of the assumed conversion ratio to fentanyl 12.5 µg/h TM patches from other opioid analgesics equivalent to an oral morphine dose of <45 mg/day or an oral oxycodone dose of <30 mg/day. A total of 57 patients (67.1%) were administered 12.5 µg/h TM patches throughout the treatment period, and the 12.5 µg/h patch was associated with an efficacy rate of 96.5% (95% CI 87.9, 99.6) on completion of or upon withdrawal from the study.

The study results also showed that proper pain control could be achieved by appropriate fentanyl dose adjustments based on evaluation of the patient's pain intensity ratings and use of rescue medication when the patients switched from other low-dose opioid analgesics. Pain intensity VAS rates were obtained during the study period (figure 4). Mean scores were <30 mm, which was indicative of appropriate pain control.^{11,14,15} The fact that rescue medication doses remained relatively constant throughout the study in patients who complied with the protocol provided additional evidence of appro-

priate pain management with the TM patches. The efficacy rate in patients who had a final patch dose of 25 µg/h derived from the patients' global assessment scores was 76.0% (19/25) [95% CI 54.9, 90.6]. This value, although somewhat lower than that for patients who were administered three courses of the 12.5 µg/h patch (96.5% [55/57]), suggested that a majority of the patients with a final dose of 25 µg/h assessed the TM patches as being at least as effective as their previous opioid analgesics. Analysis of patients with higher final patch doses was not performed in the study because of the small sample size; only two patients had a final fentanyl dose of 37.5 µg/h and one patient was given a 50 µg/h dose for the last patch.

Stratification of data by patient age, sex and primary cancer type resulted in similar patient global assessment efficacy rates measured on completion of or upon withdrawal from the study. The efficacy rate was 94.1% (32/34) in the subgroup of patients <65 years of age and 86.3% (44/51) in patients ≥65 years of age. The efficacy rate was 88.9% (40/45) in males and 90.0% (36/40) in females. Moreover, the efficacy rates in patients with primary respiratory, gastrointestinal, gynaecological or other cancers were 93.1% (27/29), 91.2% (31/34), 88.9% (8/9) and 76.9% (10/13), respectively.

Although frequent adverse events were reported in the study, these were also generally observed during previous treatment with other opioid analgesics. No specific adverse events were more frequent with the TM patch. The incidence and type of adverse events and adverse drug reactions that occurred in the study were similar to those reported with use of a commercially available fentanyl reservoir formulation in Japan.^{16,17} However, a previous study that included a large number of patients with chronic cancer pain reported that the incidence of adverse drug reactions with the TR patch was 26%, which was lower than the incidence in the current study.¹⁸ Differences in the population size and de-

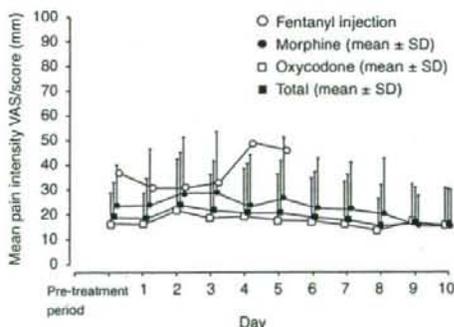


Fig. 4. Changes over time in visual analogue scale (VAS) pain intensity ratings in patients administered the fentanyl transdermal matrix patch. The pre-treatment period consisted of the 2-day interval before the start of patch application. Line graphs show mean \pm SD VAS values for all patients and for subgroups according to type of preceding opioids. Only one patient switched from fentanyl injection; this patient died on day 6.