

表8 副作用の内訳 (安全性解析対象集団)

副作用 (MedDRA SOC, PT)	全体 (n=65)			モルヒネ群 (n=29)			オキシコドン群 (n=36)		
	例数	件数	発現率	例数	件数	発現率	例数	件数	発現率
	39	82	60.0	15	36	51.7	24	46	66.7
心臓障害	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
動悸	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
胃腸障害	21	29	32.3	5	7	17.2	16	22	44.4
上腹部痛	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	2.8
便秘	5	5	7.7	2	2	6.9	3	3	8.3
下痢	7	7	10.8	1	1	3.4	6	6	16.7
胃炎	2	2	3.1	1	1	3.4	1	1	2.8
メレナ	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	2.8
悪心	4	4	6.2	2	2	6.9	2	2	5.6
胃不快感	2	2	3.1	0	0	0.0	2	2	5.6
嘔吐	6	6	9.2	1	1	3.4	5	5	13.9
心窩部不快感	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	2.8
全身障害および投与局所様態	10	11	15.4	2	2	6.9	8	9	22.2
適用部位紅斑	2	2	3.1	1	1	3.4	1	1	2.8
適用部位そう痒感	4	4	6.2	0	0	0.0	4	4	11.1
倦怠感	2	2	3.1	1	1	3.4	1	1	2.8
発熱	3	3	4.6	0	0	0.0	3	3	8.3
代謝および栄養障害	3	3	4.6	0	0	0.0	3	3	8.3
食欲不振	3	3	4.6	0	0	0.0	3	3	8.3
神経系障害	7	7	10.8	5	5	17.2	2	2	5.6
浮動性めまい	2	2	3.1	0	0	0.0	2	2	5.6
感覚鈍麻	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
傾眠	4	4	6.2	4	4	13.8	0	0	0.0
精神障害	6	6	9.2	3	3	10.3	3	3	8.3
初期不眠症	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	2.8
不眠症	5	5	7.7	3	3	10.3	2	2	5.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	3.1	2	2	6.9	0	0	0.0
呼吸困難	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
咽喉頭疼痛	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
湿疹	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
臨床検査	9	22	13.8	4	15	13.8	5	7	13.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	3.1	1	1	3.4	1	1	2.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	2	2	3.1	2	2	6.9	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
血中カリウム減少	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	2.8
血中カリウム増加	2	2	3.1	1	1	3.4	1	1	2.8
血中尿素増加	2	2	3.1	2	2	6.9	0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	4.6	1	1	3.4	2	2	5.6
血小板数減少	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
白血球数増加	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
好酸球百分率増加	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	2.8
単球百分率増加	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	1.5	1	1	3.4	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	3	4.6	2	2	6.9	1	1	2.8

MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, SOC = system organ class, PT = preferred term

発現率：%

秘、下痢、悪心、嘔吐、適用部位そう痒感、傾眠、不眠症であり、SOCの胃腸障害に分類される副作用が多かった。副作用の重症度はほとんどが軽度または中等度であり、高度の副作用はモルヒネ群1例に発現した2件（動悸、呼吸困難各1件）のみであった。

貼付部位の副作用は、軽度または中等度の適用部位そう痒感6.2%（4例）4件、適用部位紅斑3.1%（2例）2件であり、経皮吸収型製剤で一般的にみられる皮膚症状であった。

先行オピオイド鎮痛薬別の副作用発現率において、モルヒネ群で発現率の高かった副作用は傾眠であり、オキシコドン群で発現率の高かった副作用は下痢、嘔吐、適用部位そう痒感であった。

2) 重篤な有害事象

死亡例は後観察期に播種性血管内凝固症候群（疑）（医師記載名）による死亡がモルヒネ群で1例、肺がんの悪化（医師記載名）による死亡がオキシコドン群で1例認められた。HFT-290との因果関係はいずれもなしであった。

その他の重篤な有害事象は、6例8件であった。内訳は肺の悪性新生物、肺転移、嚥下障害、動悸、呼吸困難、関節炎、病的骨折、骨転移各1件であった。これらの有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できなかった事象は、動悸、呼吸困難各1件であり、いずれもモルヒネ群の同一患者で発現した。

III 考 察

フェンタニル経皮吸収型製剤は、オピオイドローテーションにおける経口モルヒネの代替として有用な薬剤である。海外では、経口モルヒネとの換算比は100:1または70:1という値が用いられている⁷⁾。

しかしながら、本邦で従来のフェンタニル経皮吸収型製剤で用いられている換算比は、モルヒネ:フェンタニル=150:1であり、医療現場においてモルヒネと同等の鎮痛効果が得られない可能性が示唆されている^{8)~9)}。

今回我々は、モルヒネ製剤またはオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠を使用し、がん疼痛がコントロールされている患者を対象に、新しい換算比（モルヒネ:フェンタニル=100:1）に基づいて設定された

HFT-290の切り替え用量の妥当性について、切り替え前後の疼痛VAS値変化量を主要評価項目として検討した。

その結果、症例登録時からHFT-290最終剥離時（中止時）の疼痛VAS値変化量の95%信頼区間は-3.4~4.6mmであり、95%信頼区間の上限および下限の絶対値が15mm以下であったことから、本試験で適用したHFT-290のオピオイド鎮痛薬からの用量換算は妥当であることが検証された。また、HFT-290最終剥離時から後観察期終了時の平均疼痛VAS値変化量は、3.4mmと著明な変化はみられず、用量換算の妥当性を支持する結果であった。平均レスキュードーズ回数は、モルヒネ群で切り替え直後にやや増加する傾向がみられたが、その後は安定した推移を示し、HFT-290最終剥離時まで1回/day未満であった。

先行オピオイド鎮痛薬別では、オキシコドン群よりもモルヒネ群の方がやや高い疼痛VAS値を示したが、切り替え前後の疼痛VAS値変化量、疼痛VAS値の推移、有効率は各群とも良好な結果であり、モルヒネ製剤、オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠いずれに対してもHFT-290の用量換算は妥当であると考えられた。

本試験の副作用発現率は60.0%と従来のフェンタニル経皮吸収型製剤と同程度であった⁸⁾。発現した副作用は、国内および海外で市販されているフェンタニル経皮吸収型製剤で発現した副作用とほぼ同様であった⁹⁾。また、主な副作用はオピオイド鎮痛薬で一般的にみられる症状であり、ほとんどが軽度または中等度の副作用であった。高度の副作用はモルヒネ群1例に2件（動悸、呼吸困難各1件）みられたが、HFT-290の貼付は試験終了まで継続された。重篤な副作用は前述の高度の副作用2件のみであった。フェンタニルで最も注意すべき副作用として呼吸抑制があるが、本試験では呼吸抑制の有害事象はみられなかった。また、経皮吸収型製剤特有の副作用である貼付部位の副作用は、軽度または中等度の適用部位そう痒感、適用部位紅斑であり、経皮吸収型製剤で一般的にみられる症状であった。これらの安全性に関する結果より、HFT-290はオピオイド鎮痛薬から切り替えた7日間貼付において、安全性に大きな問題はないものと考えられた。

IV ま と め

多施設共同研究により、モルヒネ製剤またはオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠を使用し、がん疼痛が十分にコントロールされている患者を対象に、新しい換算比（モルヒネ：フェンタニル=100：1）に基づいて設定されたHFT-290の切り替え用量の妥当性を切り替え前後の疼痛VAS値変化量を指標として検討し、以下の結果を得た。

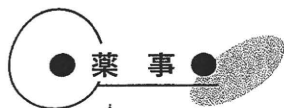
- 1) FASにおいて、切り替え前後の疼痛VAS値変化量の95%信頼区間の上限および下限の絶対値が15mm以下であったことから、本試験で適用したHFT-290のオピオイド鎮痛薬からの用量換算比（モルヒネ：フェンタニル=100：1）は妥当であることが検証された。
- 2) 先行オピオイド鎮痛薬別の解析においても上述と同様な結果が得られ、用量換算比の妥当性を確認した。
- 3) 主な副作用はオピオイド鎮痛薬で一般的にみられる症状であり、臨床上問題となる副作用は認められなかった。HFT-290はオピオイド鎮痛薬から切り替えた7日間貼付において、安全性に大きな問題はないものと考えられた。

以上より、HFT-290のモルヒネ製剤またはオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠からの切り替え換算比は妥当であり、切り替え後の疼痛も十分にコントロールできることが確認された。

文 献

- 1) 世界保健機関編（武田文和訳）：がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法—第2版，金原出版，1996.
- 2) Kokubun H, Matoba M, Hoka S, et al. : Relationship between serum fentanyl concentration and transdermal fentanyl dosage, and intra-individual variability in fentanyl concentration after application of fentanyl patches in patients with cancer pain. 医療薬学, 33:200-205, 2007.
- 3) 余宮きのみ, 松尾直樹 : フェンタニルパッチの適正使用. がん患者と対症療法, 14:47-53, 2003.
- 4) 小川淳司, 中村克徳, 飯塚恵子, 他 : オピオイド製剤からフェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションの適応とがん疼痛治療における換算比の検討. Yakugaku Zasshi, 129:335-340, 2009.
- 5) 真野徹 : 緩和ケアにおける「薬が効かない」仕組み. 医薬ジャーナル, 46:119-122, 2010.
- 6) 宮崎東洋, 並木昭義, 小川節郎, 他 : がん疼痛に対する1日1回貼付のフェンタニルケエン酸塩経皮吸収型製剤の第II相臨床試験—3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付—. 癌と化学療法, In press 2010.
- 7) Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. : Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl : a multicenter study in patients with cancer pain. Pain, 64:527-534, 1996.
- 8) 医薬品インタビューフォーム デュロテップ®MTパッチ 改訂第2版, ヤンセンファーマ, 33-42, 2010.

【禁・無断転載，複製】



がん性疼痛治療を目的とした複方オキシコドン注射液の有効性と安全性

—多施設での処方調査—

吉本 鉄介^{*1} 久田 純生^{*1} 余宮きのみ^{*2} 富安 志郎^{*3} 長谷川 徹^{*1}
村上 敏史^{*4} 的場 元弘^{*4}

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(5):871-878, May, 2010]

Efficacy and Safety of Compound Oxycodone Injection for Cancer Pain Relief—a Multicenter Survey of Prescriptions: Tetsusuke Yoshimoto^{*1}, Atsuo Hisada^{*1}, Kinomi Yomiya^{*2}, Shiro Tomiyasu^{*3}, Toru Hasegawa^{*1}, Satoshi Murakami^{*4} and Motohiro Matoba^{*4} (^{*1}*Palliative Care Team, Social Insurance Chukyo Hospital*, ^{*2}*Dept. of Palliative Medicine, Saitama Cancer Center*, ^{*3}*Dept. of Anesthesiology, Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital*, ^{*4}*Dept. of Palliative Medicine, National Cancer Center*)

Summary

Oral oxycodone has been available since 2003 in Japan. Oxycodone consumption is increasing along with the decrease in morphine consumption. Although this drug currently has a central role in cancer pain treatment, at this time pure oxycodone injection has not yet been available in Japan. As an alternative, we can subcutaneously administer a compound oxycodone injection (PavinalTM) containing a small amount of hydrocotarnine. Since few clinical reports on efficacy and safety of the compound oxycodone injection have been published in Japan, we conducted a retrospective multicenter survey with structured sheets. Monthly survey data regarding the compound prescriptions for cancer pain control have been collected from 3 cancer hospitals. Finally, sixty adult patients were analyzed with the following results.

- (1) The adverse effects caused by the prior opioids improved in more than half of the patients, and worsened in none.
- (2) Dose escalation of the drug was achieved through subcutaneous administration (the mean was 1.6 times), and resulted in "pain relief with tolerable adverse effects" in more than 80% of patients.
- (3) Adverse effects occurred in 13% of patients, but more than 80% of the episodes were mild in severity. Conversely, we found no adverse effects becoming sequelae, failure and/or fatal in severity.
- (4) Subcutaneous administrations with the drug were available in long-term (mean 15.4 days, maximum 53 days), including home palliative care use (1.7%). No toxicities due to accumulation were observed.
- (5) The conversion ratio from oral oxycodone to compound oxycodone injection was 0.82 ± 0.20 , and the domestic and international reports are basically consistent with our result. So we speculate that the compound can be regarded as a pure oxycodone injection using subcutaneous administration.

While further studies are needed, our study indicated that compound oxycodone injection has efficacy and safety in cancer pain treatment. Especially in switching opioids and/or their routes of administration to enhance the analgesic potency along with reducing the adverse effect, we conclude that prescribing this drug can be a convenient alternative. **Key words:** Oxycodone, Cancer pain, Adverse effect (Received Jan 12, 2010/Accepted Feb. 19, 2010)

要旨 日本では2003年に経口オキシコドン製剤が発売され、減少するモルヒネ製剤と反対にその消費量は増加し、がん疼痛治療の中心的役割を果たしつつある。だが現時点では純粋なオキシコドン注射液が国内では発売されておらず、1920年代から発売されている少量のヒドロコタルニンが添加された複方オキシコドン注射液(パビナル[®]注)を皮下投与で代替使用できる。しかし、複方オキシコドン注射液のがん疼痛治療成績の有効性と安全性報告はまれであるため、われわれはその有効性と安全性について構造化調査票による後ろ向き多施設調査を施行した。3施設から成人のがん疼痛治療目的に処方された合計60例のデータを集計できた。解析結果は以下のようであった。①先行オピオイド副作用が本剤への切り替え後に過半

^{*1} 社会保険中京病院・緩和ケアチーム

^{*2} 埼玉県立がんセンター緩和医療科

^{*3} 長崎市立市民病院・麻酔科・緩和ケアチーム

^{*4} 国立がんセンター中央病院・緩和医療科

連絡先: 〒457-8510 名古屋市南区三條1-1-10 社会保険中京病院・緩和ケアチーム

吉本 鉄介

数の症例で改善し、悪化例は観察されなかった、②本剤は皮下投与による増量調節（平均1.6倍）が可能であり、鎮痛効果判定「効果良好で副作用忍容可」が80%を超える症例が達成できていた、③本剤の副作用は13.3%に観察されたが、その80%以上は軽度であり、後遺症、未回復、死亡例を認めなかった、④長期皮下投与（平均15.4日、最大53日）や在宅移行（1.7%）が可能であり蓄積毒性は観察されなかった、⑤経口オキシコドンからの切り替え比率は 0.82 ± 0.20 であり国内外の報告とはほぼ一致していた。よって皮下投与を用いれば、複方剤であるが純粋なオキシコドン注とみなせると推測される。

さらなる調査を要するが、複方オキシコドン注射液はがん疼痛治療において安全かつ有用な選択肢であることが本研究から推測できる。特に鎮痛効果を上げ、副作用を軽減する目的で、オピオイドの投与経路変更やオピオイド切り替えをする際には、本剤は利便性の高い選択肢の一つであると考えられる。

はじめに

2003年にオキシコドン徐放製剤、2004年に同じく速放製剤が発売され、その国内消費量は減少する経口モルヒネ製剤と対照的に急増している¹⁾。これら経口オキシコドン製剤に対応する純粋なオキシコドン注射液は、欧州でがん疼痛治療に積極的に使用されている²⁾が、日本では現時点で発売されていない。ただし代替薬として約90年前から国内固有薬として発売されている少量の塩酸ヒドロコタルニンが添加（2mg/mL）された複方オキシコドン注射液（パピナル[®]注：塩酸オキシコドン8mg/mL含有、1アンプル1mL）を皮下投与して用いることはできる。複方オキシコドン注射液は、急激なオピオイドのクリアランス低下を引き起こす病態において、リスクを伴う他オピオイドへのローテーションを回避できる、専門医の推奨・情報提供³⁾が存在する、などの理由で処方されていると思われる。

しかし複方オキシコドン注射液のがん疼痛治療成績の有効性と安全性報告は希少であり、インタビューフォームや市販後治験報告データも存在しない。また現時点で施設単位の処方調査としても、われわれによる単施設クリニック・オーディット⁴⁾報告があるのみである。よって今回われわれは複方オキシコドン注射液の有効性・安全性を多施設で確認するために、国内の協力可能ながん治療施設を選定・依頼し、統一調査フォーマットを用いた集計解析を行った。

I. 目的

複方オキシコドン注射液の皮下投与における有効性および安全性を、複数施設の使用実態に対する調査を通じて明らかにする。

II. 施設および対象症例

複方オキシコドン注射液が採用され消費量が多い全国20施設のうち、①同薬剤を緩和ケアで積極的に使用している、②専門知識をもった医師と薬剤師が専任または専従チームとして施設内の麻薬処方を指導している、

③緩和ケア領域の多施設処方調査の実績がある、の3条件を満たす5施設を選定し調査協力を依頼した。そして調査対象症例は、複方オキシコドン注射液を持続皮下または間欠皮下投与した症例のうち、①成人のがん疼痛治療を目的とする処方、②処方期間が2009年2月末まで、のいずれも満たすものに限定した。

III. 方法

1. 研究主体、研究計画の概要、倫理面の配慮

研究主体: 国立がんセンター緩和医療科、研究代表者は同医長、的場元弘とし、調査施設の実施責任者は研究代表者が同意を得て指名した。

研究計画の概要: ①研究代表者がレトロスペクティブな使用成績調査のプロトコルと調査票を2008年8月作成、選定された5施設の調査対象施設の管理者および研究施設責任者に郵送、調査票の受付期間（2008年9月より2009年2月）を通達、②本研究に同意した調査対象施設の研究施設責任者は診療録を用いて、がん性疼痛に対する複方オキシコドン注射液（パピナル[®]注射液）処方調査票に可能な限り記載し研究代表者宛にすべて郵送、③各施設の調査期間は施設責任者が月単位で選定し、その期間に処方されたすべての基準合致症例を調査（連続症例調査）、④研究代表者は収集された調査票の記載内容、整合性を確認した。各調査票に不明点があれば、該当施設の研究責任者に問い合わせ、研究責任者が診療録を再確認して修正・追記した。修正箇所は修正前の記載を二重線で消して行い、修正日の記載と捺印をして研究代表者に再送付した。

倫理面配慮: 文部科学省・厚生労働省から告示された「疫学研究に関する倫理指針（疫学指針第3の1(2)②)」⁵⁾に準拠した。すなわち既存の診療情報の一部を利用する純粋な観察研究であり、患者・処方者とも特定できないデザインである。よって研究対象者および処方医からの同意の取得は不要としたが、個人情報保護に関する措置として、集計データはすべて厳重に保管し解析終了後は裁断破棄した。なお倫理規定における集計情報の公開については論文発表により行うこととした。

2. 調査項目

1) 患者の背景因子

年齢(20~90歳代までのカテゴリー), 体重, 性別, 区分(入院・在宅), 原発巣部位, 転移巣の有無, 転移部位, performance status (The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による)の8項目。

2) 先行鎮痛オピオイドの投与状況およびそれに起因する副作用と転帰

先行(1週間以内)オピオイド鎮痛薬の有無: ありの症例は薬剤名, 投与経路を調査; 先行オピオイド鎮痛薬に起因する副作用が観察された場合は, 副作用名, 副作用重症度, 複方オキシコドン注射液への切替え後の症状転帰(改善, 不変, 悪化, 判定不能の4カテゴリー)の3項目。

3) オキシコドン注射液持続皮下投与の処方状況

開始時皮下投与速度(mg/時), 開始日の1日投与量(mg/日), 治療効果判断日(治療効果が安定したと調査者が判断)の1日投与量(mg/日), 投与開始から終了までの投与期間(日数)の4項目。

4) 複方オキシコドン注射液の処方による疼痛コントロール状況

治療効果判断日で鎮痛効果を副作用と組合せた4カテゴリー(効果良好で副作用忍容可, 効果良好で副作用忍容不可, 効果不良で副作用忍容可, 効果不良で副作用忍容不可)を用いて総合的な疼痛コントロール状況を評価。

5) 複方オキシコドン注射液の副作用

臨床検査値異常を含む副作用の有無を調査。副作用が観察された症例では以下の6項目を調査。副作用名, 発現までの時間(日), 複方オキシコドン注射液の処方対応(中止, 減量, 増量, 不変の4カテゴリー), 重症度(軽度, 中等度, 高度の3カテゴリー), 副作用の転帰(完全に回復, 軽快, 未回復, 後遺症を残した回復, 本剤による死亡の5カテゴリー), 副作用への対症療法薬がある場合は薬剤名を記載。

6) 複方オキシコドン注射液の処方転帰

転帰決定(投与終了・中止)までの日数, 転帰決定の理由, 転帰決定後のオピオイド鎮痛薬, の3項目。

7) 調査票作成時の患者状況

作成日付およびその時点での転帰(生存, 死亡, 転院または退院による転帰不明の3カテゴリー)。

IV. 結果

1. 参加施設と集積症例数

調査依頼文書には選定5施設のうち3施設(国立がんセンター中央病院, 埼玉県立がんセンター, 社会保険中京病院)より同意回答があり, 研究代表者が各施設に施

設責任者を指定し同意を得た。

調査期間終了までに国立がんセンター中央病院6例, 社会保険中京病院23例, 埼玉県立がんセンター31例, 合計60例の使用成績調査票が集積された。各施設が集計した期間は国立がんセンター中央病院で8か月間(2008年6月~2009年1月), 埼玉県立がんセンターが10か月間(2008年5月~2009年2月), 社会保険中京病院が6か月間(2008年7月~12月: 文献(4)と重複なし)であった。集積したデータが分散的集積(case series研究)でなく調査月の連続(全例)集積であることは研究代表者から各施設実施責任者に確認を行った。

2. 調査票から得られた調査結果

1) 患者の背景因子(表1)

年齢分布は60歳代, 50および40歳代の壮年期症例, 70歳以上高齢者が約1/3ずつを占めた。また高齢者の占める割合は中京病院症例の50.0%, 埼玉県立がんセンターの13.0%, 国立がんセンターの0.0%と施設間の差が大きかった。体重は50kg以下の症例が45%と多くを占めていた。転移巣を有する(4期進行がん)症例が80%以上みられ, その部位は骨転移が全体の30%であった。performance statusは3以下の症例が80%近くを占めていた。

2) 先行鎮痛オピオイドの投与状況およびそれに起因する副作用と転帰(表1, 2)

複方オキシコドンの投与時の投与状況(表1)では, 先行オピオイドの処方(非タイプ)症例が90%以上と大多数を占め, その約70%は経口オキシコドン製剤(投与経路切り替え)処方であった。複方オキシコドン注射液の処方理由は, 先行オピオイドの効果不十分または副作用発現が過半数であり, 経口投与困難により処方された症例も40%と多かった。先行オピオイドに起因する副作用(表2)は消化器系副作用(悪心・嘔吐, 便秘)が約70%を占めており, これらは複方オキシコドン注射液持続皮下投与への切り替えで, 半数以上の症例で改善し悪化例は観察されなかった。

3) 複方オキシコドン注射液持続皮下投与の処方状況(図1)

開始時皮下投与速度は 1.2 ± 1.3 (0.1~8.0) mg/時であり症例により大きな差がみられ, 希釈しての低用量投与も観察された。投与量は開始時と判定時で皮下投与タイプ(注射)増量(図1a, b)されており, 統計的に有意の差を認めた(χ^2 検定にて $p < 0.001$)。投与期間(図1c)の平均日数は15日を超え, 最大53日の長期間まで投与可能例が観察されていた。そして投与開始日の複方オキシコドン1日持続用量から推定された切り替え比, すなわちオキシコドン注射液用量(mg): 経口オキシコ

表 1 背景因子と先行鎮痛オピオイドの投与状況 (n=60)

項目	カテゴリー	n (% patients)	項目	カテゴリー	n (% patients)
性別	男性	37 (61.7%)	原発部位	頭・頸部	3 (5.0%)
	女性	23 (38.3%)		気管支・肺	16 (26.7%)
年齢	40歳代	5 (8.3%)		上部消化管	7 (11.7%)
	50歳代	16 (26.7%)		下部消化管	7 (11.7%)
	60歳代	24 (40.0%)		胆肝膵	17 (28.3%)
	70歳代	9 (15.0%)		乳腺	3 (5.0%)
	80歳以上	6 (10.0%)		泌尿器・生殖器	5 (8.3%)
体重	30 kg 未満	0 (0.0%)		血液・リンパ	1 (1.7%)
	30 kg 台	6 (10.0%)		皮膚・骨・結合組織	0 (0.0%)
	40 kg 台	21 (35.0%)		不明	1 (1.7%)
	50 kg 台	20 (33.3%)	処方時	持続投与	59 (98.3%)
	60 kg 台	4 (6.7%)	投与方法	間欠投与のみ [†]	1 (1.7%)
	70 kg 台	2 (3.3%)	先行オピオイド	なし	5 (8.3%)
	80 kg 以上	0 (0.0%)		あり	55 (91.7%)
	不明	7 (11.7%)	複方オキシコドン	経口投与困難	24 (40.0%)
入院・外来	入院	60 (100.0%)	注射薬の	鎮痛効果の改善	23 (38.3%)
	外来	0 (0.0%)	主な処方理由	副作用回避	10 (16.7%)
転移	なし	10 (16.6%)	(n=60)	その他 [‡]	3 (5.0%)
	あり	50 (83.4%)	先行	オキシコドン徐放錠	37 (67.3%)
Performance status*	0	0 (0.0%)	オピオイド	フェンタニル経皮	6 (10.9%)
	1	7 (11.7%)	(n=55) の	吸収剤	6 (10.9%)
	2	11 (18.3%)	薬剤と経路	フェンタニル注射液	6 (10.9%)
	3	19 (31.7%)		モルヒネ注射液	2 (3.6%)
	4	21 (35.0%)		モルヒネ坐剤	2 (3.6%)
	不明	2 (3.3%)		コデイン粉末剤	2 (3.6%)

*: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による

†: 経皮フェンタニル投与中に経口不能期間のレスキュー皮下投与として (6日間使用)

‡: 強度咳嗽の合併, 腎機能低下, フェンタニルのアンプルカット負担軽減, それぞれ1例

表 2 先行鎮痛オピオイドによる副作用と複方オキシコドン注射液切り替え処方により観察された症状転帰 (n=25, カッコ内は副作用全体における%患者数)

副作用	発生時投与されていた先行鎮痛オピオイド* (症例数, 投与量)					切り替え後の症状転帰				
	オキシコドン 徐放錠 (n=37)	フェンタニル 注射液 (n=6)	リン酸 コデイン (n=2)	モルヒネ 注射液 (n=2)	モルヒネ 坐剤 (n=2)	改善	不変	悪化	判定 [†] 不能	副作用 転帰の 合計
	32.9±25.2 mg/日	0.86±0.83 mg/日	60,100 mg/日	180,19.2 mg/日	10,10 mg/日					
せん妄					1 (4.0)		1 (4.0)			1 (4.0)
ミオクロー ヌス	1 (4.0)					1 (4.0)				1 (4.0)
意識レベル 低下				1 (4.0)		1 (4.0)				1 (4.0)
傾眠・眠気	1 (4.0)	2 (8.0)		1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (12.0)			5 (20.0)
便秘	8 (32.0)		1 (4.0)	1 (4.0)		2 (8.0)	6 (24.0)		2 (8.0)	10 (40.0)
悪心・嘔吐	7 (28.0)					7 (28.0)				7 (28.0)
合計	17 (68.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	13 (52.0)	10 (40.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	25 (100.0)

*: 経皮フェンタニル製剤 (n=6, 1.2±0.78 mg/日) では副作用観察されず

†: 原疾患および関連疾患による全身状態不良, 意識レベル低下のため

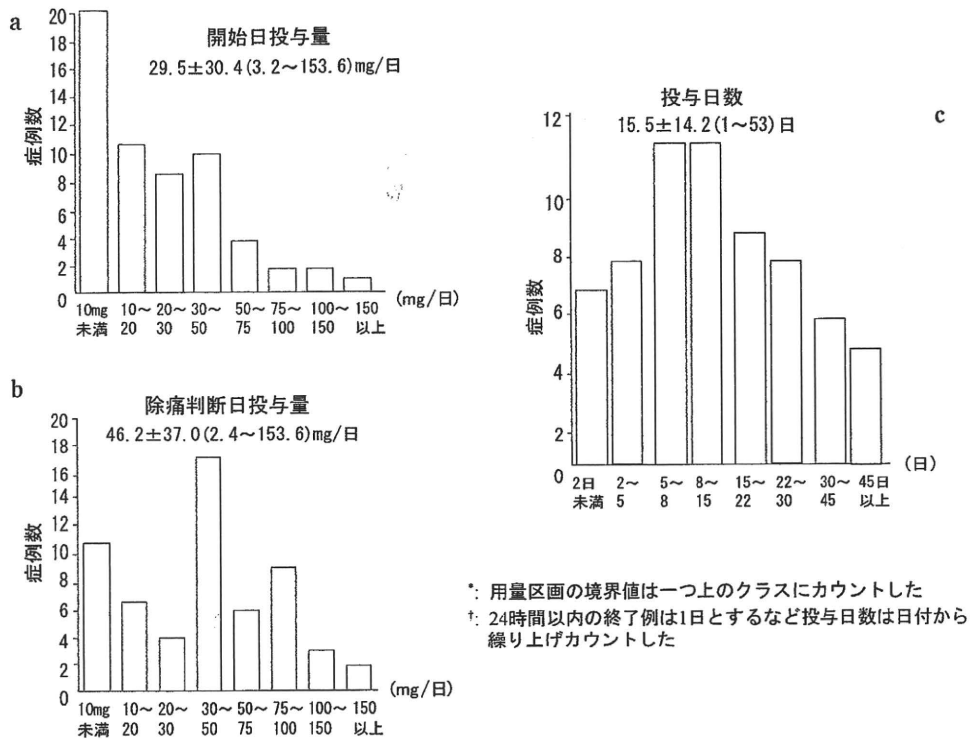


図1 複方オキシコドン注射液の持続皮下投与量および投与日数 (n=59)

- a: 処方開始時の複方オキシコドン注射液投与量*
- b: 除痛判断日の複方オキシコドン注射液投与量*
- c: 処方開始から終了に至る投与日数†

表3 複方オキシコドン注射液による副作用のイベントシリーズ (8例, 11エピソード)

副作用名	発現日	複方オキシコドン注射液の処方処置	重症度	転帰	処置薬の有無	投与された対症療法薬剤
悪心・嘔吐	2日目	投与量変更せず	軽度	軽快	あり	オランザピン ロヒプノール
悪心*	3日目	投与量変更せず	軽度	完全回復	あり	クロルペラジン
せん妄	3日目	投与量変更せず	軽度	軽快	あり	リスベリドン
傾眠†	3日目	一時中止, 再開	軽度	軽快	なし	—
せん妄	4日目	減量	軽度	軽快	あり	ハロペリドール
せん妄†	4日目	一時中止, 再開	軽度	軽快	なし	—
便秘*	7日目	一時中止, 再開§	高度	軽快	あり	塩類下剤増量
眠気	8日目	投与量変更せず	軽度	完全回復	なし	—
せん妄‡	12日目	減量	中等度	軽快	あり	ロヒプノール クロルプロマジン
ミオクローヌス‡	13日目	投与量変更せず	軽度	軽快	なし	—
無呼吸	16日目	一時中止, 再開	高度	完全回復	あり	ナロキソン

*、†、‡: それぞれ同じ症例での副作用イベント
 §: 痔疾により再開後経皮フェンタニルにローテーション

ドン用量 (mg) (経口製剤の生体利用率に相当) は 0.82 ± 0.20 (n=38の集計からスミルノフ棄却検定で先行投与量のはずれ値3例を除外) であった。この統計的はずれ値は処方医判断によるオーバードーズ調整 (切り替え比 0.19, 0.17), およびアンダードーズ調整 (切り替え比 1.54) 1例によるものと推定された。

4) 複方オキシコドン注射液の処方による疼痛コントロール状況の変化

開始または他オピオイドからの切り替えによる効果判定は、「効果良好で副作用忍容可」が50例 (83.3%) と最も多く、「不良だが副作用忍容可」は4例 (6.7%), 「良好だが副作用忍容不可」は3例 (5.0%), 「効果不良で副作用忍容不可」1例 (1.7%), かつ意識や全身状態により正確なカテゴリー判定が不能な症例が2例 (3.3%) で

表 4 複方オキシコドン注射液によるがん疼痛治療の処方転帰 (n=60)

処方転帰決定の理由	n (% patients)	投与期間 (日)	処方終了後のオピオイド n (% patients)
がんおよび がん関連死	38 (63.3%)	15.5±16.1 (1~53)	—
他オピオイドへ 切り替え (opioid rotation)	14 (23.3%)	15.6±11.6 (2~36)	モルヒネ注 [†] 7 (11.7%) モルヒネ坐剤 1 (1.7%) 経皮フェンタニル [‡] 6 (10.0%)
オピオイド投与 経路切り替え (route switch)	5 (8.3%)	11.0±6.4 (5~27)	オキシコドン 徐放錠, 速放剤 5 (8.3%)
疼痛の改善による 投与終了	2 (3.3%)	23.5 (20, 27)	—
在宅持続皮下 投与へ移行	1 (1.7%)	49	複方オキシコドン注 1 (1.7%)

[†]: 主たる目的は皮下投与の限度 (1 mL/時) による鎮痛力価増強 4 例 (6.7%), 併発した呼吸困難症状の改善 2 例 (6.6%), 在宅緩和ケアへ移行 1 例 (3.3%)

[‡]: 主たる目的は在宅緩和ケアへ移行 5 例 (8.3%), 眠気・せん妄の改善 1 例 (3.3%)

あった。

5) 複方オキシコドン注射薬の副作用 (表 3)

本剤によると思われる臨床検査異常値は報告されなかった。副作用として記載があったのは 8 例 (13.3%) 11 エピソードであり、対症療法と転帰をタイムシリーズ集計した。全エピソードが投与から 16 日以内に発生し、8 エピソード (72.7%) は軽度で、転帰では後遺症を残した回復、本剤による死亡の 2 カテゴリーは観察されなかった。複方オキシコドンの処方対応では、中止が 4 エピソードみられたが 3 エピソードは一時中止として再開でき、高度便秘の 1 例 (9.0%) のみがフェンタニル注へのローテーションを要していた。なお減量は 2 エピソード、増量症例はなし、不変 5 エピソードであった。転帰は 9 エピソード (81.9%) が完全回復または軽快のカテゴリーであったが、8 エピソード (72.7%) で投薬を要し、高度の 2 エピソード (2 例) は以下のものであった。① 60 歳代、肺がんで肝臓転移以外の消化管病変はなかったが排便困難となり塩類下剤の極量を投与して改善。複方オキシコドン注射液を再開できたが痔疾のため経皮フェンタニル製剤へローテーションで症状改善、② 80 歳代、男性で死亡 4 日前に原因不明の一過性呼吸抑制が発現し、中止して塩酸ナロキソン投与で改善した後は、複方オキシコドン注射薬を減量することなく再開できていた。

6) 複方オキシコドン注射薬の処方転帰 (表 4)

処方終了はがんおよびがん関連疾患死亡が 63% 以上と最多であった。ただし施設ごとの死亡転帰は中京病院

での 51.7%、国立がんセンター 42.9% に対し、埼玉がんセンター 73.9% と差を認めた。オキシコドン以外の他オピオイドへのローテーション転帰が約 1/4 あり、モルヒネとフェンタニルはほぼ半数ずつであった。

7) 調査票作成時の患者状況

死亡例は 48 例 (80.0%)、入院継続 3 例 (5.0%)、不明 (生存退院または転院による追跡不能) 9 例 (15.0%) であった。

V. 考 察

本研究は計画的調査により、がん疼痛治療における複方オキシコドン注射薬の有効性と安全性を多施設で明らかにした初めての報告であり、これはわれわれの調査において以下のような情報が得られたことによる。すなわち、① 先行オピオイド副作用が本剤への切り替え後に過半数症例で改善し悪化例は観察されなかった、② 本剤は皮下投与による増量調節が可能であり、鎮痛効果判定「効果良好で副作用忍容可」が 80% を超える症例で達成できていた、③ 本剤副作用のうち約 70% が軽度であり対症療法や投与調節で対応可能であり、後遺症、未回復、死亡例を認めなかった。④ 長期皮下投与 (平均 15 日超過、最大 53 日、在宅への移行含む) が可能であり、副作用発生は全例 16 日以内であり、本剤長期投与による蓄積毒性が観察されなかった、の 4 点である。

本研究は計画的な施設選択を経ているため、症例背景と先行オピオイド副作用プロファイルにより複方オキシコドン注射液の開始基準をある程度推定できる。すなわ

ち、ナীব例への投与も有効だが基本的に先行オピオイドの副作用と鎮痛効果の改善、または経口困難時の経路変更の2つを主目的としていた。副作用改善または回避を要した具体的な対象病態・副作用として、① 超高齢、PSが悪い症例、るい瘦や脱水状態などによるせん妄・傾眠ハイリスク症例、および② 上部下部の消化管機能低下（悪心・嘔吐、便秘）があげられる。これは、90%以上を占めた先行オピオイド投与症例における副作用調査での、消化器系（悪心・嘔吐、便秘）、中枢神経系副作用（傾眠、意識レベル低下）が多かった、複方オキシコドン注射薬皮下投与を用いた用量増加は大多数の症例の除痛につながった、の2点から裏付けられる。

副作用改善はオキシコドンの活性代謝産物が蓄積しにくい³⁾薬理特性の相加効果として、皮下投与の利点も重要である。つまり皮下投与によって初回肝臓代謝をパスできるため代謝産物の産生量減少と消化管内レセプター結合減少により消化器系、中枢神経系副作用がともに軽減し、それによる脱水や栄養状態改善を通じて副作用を軽減させた可能性がある。加えて調査でも観察された薬液希釈を含めた患者病態に合わせた微量調節タイトレーションも副作用回避と除痛達成に有用であったと思われる。この薬理特性と皮下投与利点の双方で、副作用が制限因子となった疼痛コントロール不良（いわゆる Pseudo-Ceiling 効果）症例において、切り替えて良好な除痛を達成できたと推測できる。また、在宅への移行も含む長期投与も同様に代謝産物蓄積を少なくすることで実施可能とせしめている理由でもある。そして副成分の塩酸ヒドロコタルニンは、われわれは皮下投与可能な用量範囲では薬理活性や蓄積性を無視できると推測している^{3,4)}。本研究では、塩酸オキシコドン用量が開始日（最頻値は10 mg 未満）より鎮痛効果が安定した時点で、約1.6倍増量（最頻値は30~50 mg/日）が達成でき、長期投与も可能であった。これは、① 副作用などでオピオイド量アンダードーズ状態からの処方開始であった、② 処方開始を要した病態による疼痛の悪化傾向、のいずれか、または双方の機序が想定され、複方オキシコドン注射液は薬理特性と皮下投与の利点で患者QOLを改善したと考えている。

さらにわれわれは、多施設での複方オキシコドン注射液の副作用イベントシリーズ（全例の13.3%）を作成することができた。これはわれわれの単施設クリニカル・オーディット⁴⁾報告での副作用報告（7.2%）と比較すると、発生は16日以内で消化器系と中枢神経系が大部分であることは同じであったが、中止後オピオイドローテーション必要例は1例のみ（1.7%）、減量2例（3.4%）と比較的続行可能な症例が多かった。この機序は、① 消

化器系や中枢神経系に副作用がしやすい70歳以上の高齢者割合が中京病院で他の施設より多い、② 高齢者割合13%の埼玉県立がんセンターには排便や精神状態へのナーシングケアが一般病棟より優れている緩和ケア病棟が稼働している、の2点が推測される。よって緩和ケア病棟のない地域レベルのがん治療施設での複方オキシコドン皮下投与調査では、今回よりやや重症度の高いイベントシリーズが形成される可能性に留意せねばならない。

臨床的に最も頻度が高い複方オキシコドン注射液への経口オキシコドン製剤からの切り替え比率（経口製剤の推定生体利用率）については、本研究では平均値0.82が得られている。これは欧米での平均値0.6~0.85^{6,7)}とほぼ一致していた。ただし国内報告の比率0.68~0.73^{8,9)}よりやや高いが、これは約40%で疼痛効果不十分という投与時状況と、処方医師や指導医が複方オキシコドン注射液に習熟し投与時から増量調整を行った為の可能性はある。

処方転帰の集計においては、63.3%でがんおよび関連死まで継続投与ができており死戦期の有用性が示唆されたが、われわれの単施設クリニカル・オーディット⁴⁾報告の死亡転帰例46.4%より約20%多く、経口オキシコドンに経路変更した症例は単施設クリニカル・オーディットの36.1%に比して8.3%と少なかった。これは、① 埼玉県立がんセンターの緩和ケア病棟による院内死亡転帰が必然的に高い、② 消化管機能不全が回復しなかった症例の割合が高い、為と推測される。なお在宅や緩和ケア病棟へ移行して長期投与が単施設クリニカル・オーディット⁴⁾と合わせて計4例（3.2% patients）観察され、さらなる症例報告の集計が求められる。

今回、複方オキシコドン注射薬の限界が、処方終了や減量、中止してオピオイドローテーションを要した症例集積で明らかになった。すなわち、① 除痛必要用量が皮下投与の限界を超える場合（約200 mg/日）、② 重症呼吸困難でオキシコドンでの管理が難しい場合は、いずれも塩酸モルヒネ製剤へのローテーション、または複数皮下投与を要する。③ 保険適応はあるものの在宅緩和ケア処方医要請に応じて塩酸モルヒネ製剤皮下投与や経皮フェンタニル製剤へのローテーションの必要がある。④ 単施設クリニカル・オーディット⁴⁾と同じく複方オキシコドン注射液皮下投与にも耐えられない消化管機能低下やせん妄状態の症例が観察され、減量やフェンタニル製剤へのローテーションを要すること、などに十分留意せねばならない。

経口オキシコドン製剤で除痛を得た患者が服薬困難になった場合には、塩酸モルヒネ製剤（注射剤、坐剤）や

フェンタニル製剤（経皮吸収剤、注射剤）にオピオイドローテーションするか、複方オキシコドン注射液を純粋なオキシコドン注射剤の代替薬とするかの選択をせざるを得ない。だが前者の選択肢では、服薬困難な原因病態で血管内脱水や臓器不全などでオピオイドのクリアランスが低下している場合には副作用発現や疼痛悪化のリスクが避けられないと思われる。また、せん妄などで服薬困難である場合もオキシコドン注射剤がモルヒネ製剤より有利であることは国内試験で示された¹⁰⁾。一方、後者の選択肢では経口オキシコドン製剤の生体利用率が約70%と高いこともあって、経路変更リスクは最小限にでき得る。そして添加された塩酸ヒドロコタルニンの作用および病態による血中濃度上昇の可能性¹¹⁾の指摘の報告もあるが、経験的に持続皮下投与限界（約1 mL/時）以下では無視できる^{3,4)}と考えた上で、複方オキシコドン注射液を使用している実態が示された。

本研究には調査者による診療録からの後ろ向き情報収集集計という限界がある。だが本研究の多施設調査結果は、がん疼痛治療に当たる緩和ケアチームや臨床医に対して貴重な情報として提供できていると考える。その理由としては、①消費量、指導的緩和ケア専門チームによる指導体制、調査研究の実績の三つから調査施設を限定、②研究主体や調査方法を明確にした計画的な研究、③ case series ではなく長期間での施設内連続症例を調査、の3点からである。なお今後はより詳細な処方情報を得るために施設数と症例数を増やす、臨床試験を行うなどの方策が必要と思われる。

文 献

- 1) International Narcotic Control Board: Statistical information on narcotic drugs, pp214-268 http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2007/part_four_2007.pdf
- 2) Kalso E: Oxycodone. *J Pain Symptom Management* 29(58): S47-56, 2005.
- 3) 的場元弘: がん疼痛治療のレシピ 2007年版. 春秋社, 東京, pp90, 93, 94.
- 4) 吉本鉄介, 久田純生, 長谷川徹: がん性疼痛における複方オキシコドン注持続皮下注の有効性と安全性—過去4年間の処方調査—. *癌と化学療法* 36(10): 1683-1689, 2009.
- 5) 文部科学省・厚生労働省, 疫学研究に関する倫理指針(疫学指針 第3の1(2)②) http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/rinrishishin_071101.htm
- 6) Kalso E and Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47(5): 639-646, 1990.
- 7) Pöyhkä R, Olkkola KT, Seppälä T, et al: The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 32: 516-518, 1991.
- 8) 丸山美由紀, 的場元弘, 伊藤伸大・他: がん疼痛治療におけるオキシコドン徐放錠から塩酸オキシコドン・塩酸ヒドロコタルニン複方注射液への変換の有用性. *緩和医療学* 17(1): 65-69, 2005.
- 9) 国分秀也, 中村和代, 府川美沙子・他: がん性疼痛患者における複方オキシコドン注射薬とオキシコドン徐放錠の変換比に関する検討. *癌と化学療法* 34(13): 2255-2258, 2007.
- 10) 瀧川千鶴子, 小村好弘, 上田敬子・他: 終末期のモルヒネによるせん妄に対する複方オキシコドンへの一部オピオイドローテーションの有用性. *日ペインクリニック会誌* 16(2): 153-157, 2009.
- 11) Kokubun H, Fukawa M, Matoba M, et al: Pharmacokinetics and variation in the clearance of oxycodone and hydrocotarnine in patients with cancer pain. *Biol Pharm Bull* 30(11): 2173-2177, 2007.

別刷

癌と化学療法

VOL.37(2010)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

● 原 著 ●

がん疼痛に対する1日1回貼付のフェンタニルクエン酸塩
経皮吸収型製剤の第Ⅱ相臨床試験

—3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付—

宮崎 東洋^{*1} 並木 昭義^{*2} 小川 節郎^{*3} 北島 敏光^{*4} 増田 豊^{*5}
巖 康秀^{*6} 内田 英二^{*7} 井関 雅子^{*8} 的場 元弘^{*9} 橋爪 隆弘^{*10}[*Jpn J Cancer Chemother* 37(9):1747-1752, September, 2010]

A Phase II Clinical Study of Once-A-Day Fentanyl Citrate Patch in Patients with Cancer Pain—Switching from Once-Every-Three-Days Fentanyl Patch to Once-A-Day Fentanyl Citrate Patch: Toyo Miyazaki^{*1}, Akiyoshi Namiki^{*2}, Setsuro Ogawa^{*3}, Toshimitsu Kitajima^{*4}, Yutaka Masuda^{*5}, Yasuhide Iwao^{*6}, Eiji Uchida^{*7}, Masako Iseki^{*8}, Motohiro Matoba^{*9} and Takahiro Hashizume^{*10} (*¹The Tokyo Clinic, *²Otaru City Hospital Bureau, *³Dept. of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine, *⁴Dept. of Anesthesiology, Dokkyo Medical University School of Medicine, *⁵Dept. of Research and Development for Innovative Medical Needs, Showa University School of Pharmacy, *⁶Dept. of Anesthesiology, Kyorin University School of Medicine, *⁷Second Dept. of Pharmacology, Showa University School of Medicine, *⁸Dept. of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo University School of Medicine, *⁹Dept. of Palliative Medicine and Psycho-Oncology, National Cancer Center Hospital, *¹⁰Dept. of Surgery, Akita City Hospital)

Summary

We examined the efficacy and safety of a new transdermal fentanyl citrate patch (HFT-290), which was applied once daily in patients with cancer pain who were receiving a stable dose of once-every-three-day application transdermal fentanyl patch [TDF (72 hr)]. After TDF (72 hr) was applied for three days at the same dose used before starting the study, treatment was switched to HFT-290 (once daily) for 9 days. The analgesic effect was judged with a 5-point scale based on each patient's assessment of pain on a 100-mm visual analog scale (VAS). Seventy-eight patients were enrolled. The efficacy rate (95% confidence interval) of the analgesic effect at the time of final removal of HFT-290 (the primary efficacy end-point) was high at 83.9% (71.7–92.4%; 47/56 patients). Furthermore, based on the shift of the VAS, good pain control was achieved after switching. All adverse drug reactions were either mild or moderate, and the main reactions were those commonly observed with opioid analgesics. No respiratory depression was observed. HFT-290 demonstrated good tolerability after switching from TDF (72 hr) and provided stable pain control. **Key words:** HFT-290, Fentanyl citrate, Cancer pain (Received May 27, 2010/ Accepted Jun. 16, 2010)

要旨 市販されている3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤〔72-hour application transdermal fentanyl patch: TDF (72 hr)〕を使用中のがん疼痛患者を対象に、新しく開発された1日1回貼付のフェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤 HFT-290 に切り替えた際の有効性および安全性などを検討した。試験開始前と同一用量の TDF (72 hr) を3日間貼付後、HFT-290 の1日1回9日間貼付に切り替えた。100 mm visual analog scale (VAS) を用いた患者の疼痛評価 (疼痛 VAS) より鎮痛効果を5段階評価した。登録した患者は78例であった。有効性の主要評価項目である HFT-290 最終剥離時の鎮痛効果の有効率 (95%信頼区間) は、83.9 (71.7~92.4) % (47/56例) と良好であった。また、疼痛 VAS の推移より、切り替え後も良好な疼痛コントロールが実現した。副作用はすべて軽度または中等度であり、主な副作用はオピオイド鎮痛薬で一般的にみられる症状であった。呼吸抑制の有害事象はみられなかった。HFT-290 は TDF (72 hr) からの切り替え貼付で良好な忍容性を示し、安定した疼痛管理が可能であると考えられた。

^{*1} 東京クリニック^{*2} 小樽市病院事業管理者^{*3} 日本大学医学部・麻酔科学^{*4} 獨協医科大学・麻酔科学^{*5} 昭和大学薬学部・治療ニーズ探索学^{*6} 杏林大学医学部・麻酔科学^{*7} 昭和大学医学部・第二薬理学^{*8} 順天堂大学医学部・麻酔科学・ペインクリニック^{*9} 独立行政法人国立がん研究センター中央病院・緩和医療科・精神腫瘍科^{*10} 市立秋田総合病院・外科

はじめに

フェンタニル経皮吸収型製剤は、経口モルヒネの代替として有用な薬剤である。しかしながら、従来の3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤は、患者によっては貼付後1~3日にかけて血中フェンタニル濃度が低下し、鎮痛効果が3日間維持されない可能性が示唆されている¹⁾。

HFT-290 (商品名フェントス[®]テープ) は、1枚当たりフェンタニルクエン酸塩として1, 2, 4, 6および8 mgを含有する製剤 (それぞれ5, 10, 20, 30および40 cm²) 5規格を有する初めての1日1回貼付のがん疼痛治療剤である。HFT-290は1日1回貼付であることから、血中濃度の低下による鎮痛効果減弱の可能性が低く、24時間ごとに痛みの評価と副作用の有無を確認し、時刻を決めて規則正しく投与するというオピオイド鎮痛薬服用の基本原則 (by the clock) を守りやすいといった臨床上のメリットを有すると考えられる。

そこで、市販されている3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤 [72-hour application transdermal fentanyl patch: TDF (72 hr)] を使用中のがん疼痛患者を対象に、HFT-290に切り替えた時の有効性、安全性などについて検討した。本試験に使用したHFT-290は久光製薬株式会社より提供された。

本試験は、38施設の多施設共同研究として2003年11月~2004年9月まで実施された。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」, その他の関連通知を遵守し、各医療機関の治験審査委員会の承認を得た後に実施した。また、本試験への参加について、患者本人の自由意思による同意を文書により得た。

I. 対象および方法

1. 対 象

がん疼痛を有する20歳以上の患者で、試験開始前6日間のTDF (72 hr) の用量が2.5, 5.0, 7.5または10 mg/3日で一定であり、試験終了まで入院可能な患者を対象とした。なお、以下の除外基準に該当する患者は対象から除外した。① バイタルサインおよび臨床検査の結果が以下に該当する (体温: 35℃以下, 40℃以上, AST, ALT: 基準値上限の5倍を超える, 血清クレアチニン: 基準値上限の3倍を超える), ② 貼付部位に皮膚疾患, 創傷などがある, ③ 重篤な肝・腎機能障害がある, ④ 喘息, 呼吸機能障害がある, ⑤ 徐脈性不整脈がある, ⑥ 脳に器質的障害があり, 頭蓋内圧の亢進, 意識障害・昏睡, 呼吸障害のうち、一つ以上の所見・症状がある, ⑦ 薬物依存の既往, ⑧ 試験開始前13日間に以下の治療の経験が

ある (麻薬拮抗性鎮痛薬, 麻薬拮抗薬, フェンタニルクエン酸塩含有注射剤の投与, 疼痛評価に影響を及ぼす手術, 放射線療法, 神経ブロックなど), ⑨ ノービア[®], カレトラ[®]の投与, ⑩ 妊婦, 産婦, 授乳婦, 妊娠している可能性がある, ⑪ HFT-290貼付開始前16週間に他の治験薬を投与している, ⑫ その他, 担当医が不相当と判断した。

2. 投与方法

1) 投与スケジュール

試験開始前と同一用量のTDF (72 hr) を3日間貼付後、HFT-290の1日1回9日間貼付に切り替えた。切り替え換算は、TDF (72 hr): 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 mg 1枚/3日からそれぞれHFT-290: 2, 4, 6, 8 mg 1枚/日に切り替えることとした。最終剥離後、再びTDF (72 hr) の3日間貼付に切り替えた。貼付部位を原則胸部とし、連続して同一箇所には貼付しないこととした。なお、患者を入院下で管理した。試験開始前から継続使用している鎮痛薬, 鎮痛補助薬, 原疾患および合併症の治療 (除外基準⑨, ⑩で定める治療を除く) については、用法用量を変更せずに継続することを可とした。

2) 増量規定, 減量規定, レスキュードーズ

貼り替え前24時間のレスキュードーズが3回以上または担当医が鎮痛効果不十分で増量を必要と判断した場合、貼り替え時に1~2 mgずつ増量した。有害事象の発現により減量する場合には、貼り替え時に1 mgずつ減量した。1 mgで減量が必要となった場合には、試験を中止した。減量後に増量する場合には、減量前の用量に達するまで1 mgずつ増量した。レスキュードーズには、速効性のモルヒネ塩酸塩などを使用した。

3. 鎮痛効果

疼痛の100 mm visual analogue scale (疼痛VAS, 0 mm=まったく痛みはない~100 mm=これ以上の痛みは考えられない, またはあなたが想像できる最高の痛み) を用いて、毎日、薬剤剥離直前24時間を振り返った時の安静時の平均的な痛みの強さを患者が評価した。

HFT-290切り替え前のTDF (72 hr) 貼付3日間の疼痛VAS平均値と上述により評価した疼痛VASより、表1に従って鎮痛効果を5段階で評価した。HFT-290最終剥離時の鎮痛効果を有効性の主要評価項目とした。HFT-290切り替え前のTDF (72 hr) 貼付3日間の疼痛VAS平均値が35 mm未満の患者をa群, 35 mm以上の患者をb群とした。a群では切り替え改善度を判定し、「コントロール良好」以上を有効とした。b群では鎮痛改善度を判定し、「不変」以上を有効とした。

4. 有害事象および副作用

HFT-290貼付期間を通じて有害事象を調査した。

表 1 鎮痛効果の判定基準*

		貼り替え時(剝離時)の疼痛VAS (mm)										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
TDF (72 hr) 貼付3日間の 疼痛VAS 平均値 (mm)	0~4	b	b	b	c	c	d	e	e	e	e	e
	5~14	a	b	b	b	c	d	e	e	e	e	e
	15~24	a	a	b	b	c	d	e	e	e	e	e
	25~34	a	a	a	b	c	d	e	e	e	e	e
	35~44	1	1	2	2	4	4	5	5	5	5	5
	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	55~64	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5
	65~74	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5	5
	75~84	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5
	85~94	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4
95~100	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4	

*: 切り替え改善度 (a: コントロール改善, b: コントロール良好, c: コントロールやや良好, d: コントロール低下, e: コントロール不良), 鎮痛改善度 (1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 悪化)
VAS: visual analogue scale

HFT-290 との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

5. HFT-290 の印象, コンプライアンス

HFT-290 最終剝離時に患者の印象, 医師の印象および服薬コンプライアンスを調査した。

6. 薬物濃度

HFT-290 切り替え前々日, 前日, 切り替え時の TDF (72 hr) 剝離直前, 切り替え後 1~3 日の HFT-290 剝離直前に採血し, 血清中フェンタニル濃度を測定した。

II. 結 果

1. 患者の内訳, 解析対象, HFT-290 の用量推移

登録した 78 例のうち, HFT-290 を貼付した患者は 76 例であった。7 例が中止し, 中止理由は重複集計で有害事象 5 例, 患者の希望 2 例, 担当医の判断 1 例であった。プロトコルに適合した対象集団 (per protocol set: PPS) 59 例 (a 群 46 例, b 群 13 例) を有効性の主解析とした。最大の解析対象集団 (full analysis set) は 75 例 (a 群 58 例, b 群 17 例) であった。

PPS において, 平均年齢は 64.4 歳, 性別は男性 59.3% (35 例), 女性 40.7% (24 例) であった。原疾患は消化器がんが最も多く 55.9% (33 例) であり, 主な疼痛部位は腹部 45.8% (27 例), 背部 23.7% (14 例), 胸部 18.6% (11 例), 腰部 15.3% (9 例) であった。a 群, b 群別の患者背景もほぼ同様な結果であった。HFT-290 を貼付した 76 例の用量推移に著明な変化はみられなかった (図 1)。

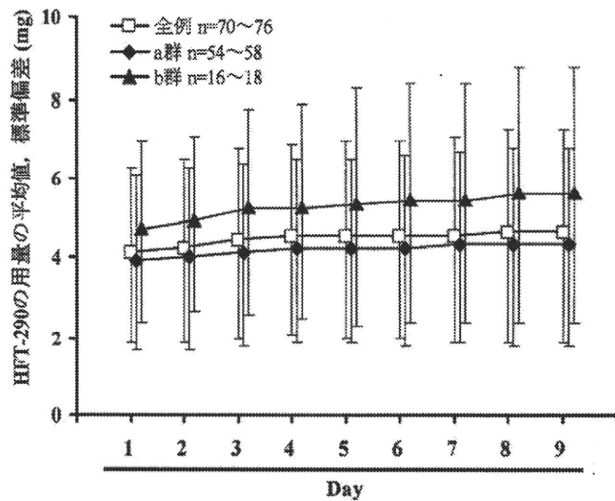


図 1 HFT-290 の用量推移

2. 有効性

1) 鎮痛効果 (主要評価項目)

PPS において, HFT-290 最終剝離時の評価が得られた 56 例の有効率 (95% 信頼区間は 83.9 (71.7~92.4)% (47/56 例), a 群 86.0 (72.1~94.7)% (37/43 例), b 群 76.9 (46.2~95.0)% (10/13 例) であった。

2) 疼痛 VAS, レスキュードーズ回数

疼痛 VAS およびレスキュードーズ回数の推移は図 2, 3 のとおりであった。PPS 全例について, HFT-290 切り替え前の TDF (72 hr) 貼付 3 日間と切り替え後 3 日間のレスキュードーズ回数変化量を比較した。レスキュードーズ回数変化量の平均値±標準偏差 (最小~最大) は, 切り替え前 0.3±0.8 (-1~3) 回/day, 切り替え後 0.0±0.5 (-2~1) 回/day であり, HFT-290 切り

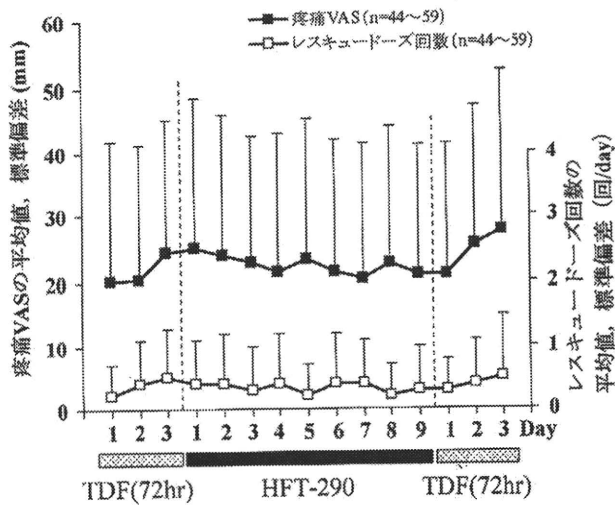


図2 疼痛VASおよびレスキュードーズ回数の推移 (PPS)

VAS: visual analogue scale

替え後に有意に小さかった ($p=0.007$, 対応のある t 検定)。疼痛VAS変化量について同様に解析したところ、切り替え前のみ疼痛VASが増加する傾向が認められたが、有意差はみられなかった。

3. 安全性

HFT-290を貼付した76例で発現した副作用はすべて軽度または中等度であり、主な副作用(発現率5%以上)は、悪心、嘔吐および傾眠であった(表2)。貼付部位の皮膚症状は、紅斑2件、異常感覚1件であり、いずれも軽度であった。呼吸抑制の有害事象はみられなかった。3例の死亡を含む7例14件の重篤な有害事象がみられたが、HFT-290との因果関係はいずれもなしであった。

4. HFT-290の印象、コンプライアンス

各項目ともHFT-290に対する評価は良好であった(図4)。

5. 薬物濃度

薬物濃度データが1時点以上存在し、HFT-290切り替え後3日まで用量が一定であった患者を対象に薬物濃度をTDF(72hr)2.5mg/3日、HFT-2902mg/日当りに換算した。血清中フェンタニル濃度はTDF(72hr)貼付3日間に減少し、HFT-290切り替え後に増加する傾向であった(図5)。

III. 考察

HFT-290切り替え後の有効率は83.9%と良好であり、HFT-290の有効性は確認された。

TDF(72hr)は患者によっては貼付後1~3日にかけて血中濃度が低下し、鎮痛効果が3日間維持されない可能性が示唆され、2日に1回貼付が推奨されるケースもある¹⁾。本試験でもTDF(72hr)貼付後1~3日にかけて血清中フェンタニル濃度が低下し、a群で疼痛VAS

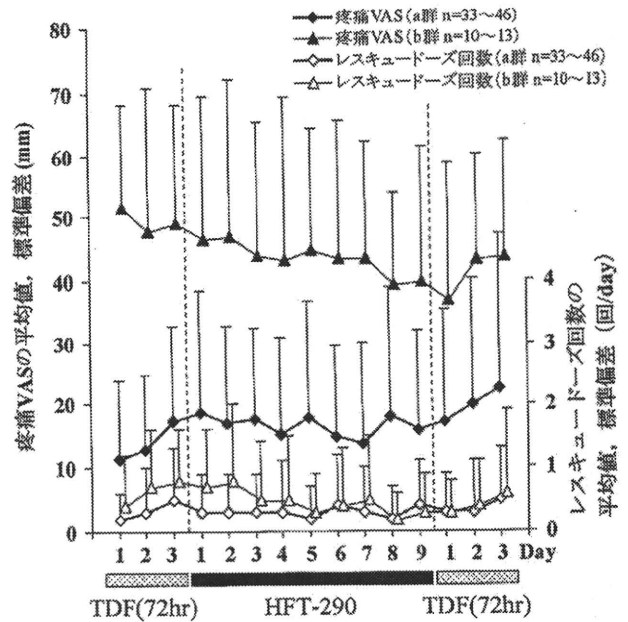


図3 a群、b群別の疼痛VASおよびレスキュードーズ回数の推移 (PPS)

VAS: visual analogue scale

およびレスキュードーズ回数、b群でレスキュードーズ回数が増加する傾向がみられた。このような疼痛VAS、レスキュードーズ回数の変化はHFT-290貼付終了後のTDF(72hr)貼付3日間にもみられた。

一方、HFT-290切り替え後1~3日にかけて血清中フェンタニル濃度は増加した。a群では切り替え後、HFT-290の用量はほぼ一定に推移し、疼痛VAS、レスキュードーズ回数ともコントロールされており、疼痛の管理は良好であったと考えられた。b群では切り替え後、HFT-290の最終用量は初回よりも平均で約1mg増量し、疼痛VAS、レスキュードーズ回数とも減少する傾向であった。TDF(72hr)で疼痛コントロール不良であったb群ではHFT-290を増量することで、疼痛がコントロールされる傾向がみられた。さらに、PPS全例について、HFT-290切り替え前のTDF(72hr)貼付3日間と切り替え後3日間のレスキュードーズ回数変化量を比較したところ、HFT-290切り替え後に有意に小さかった。疼痛VAS変化量では有意差はみられなかった。これらのHFT-290の用量、疼痛VAS、レスキュードーズの推移からもHFT-290の有効性が裏付けられた。また、これらの結果は、TDF(72hr)貼付後1~3日にかけてみられる血中フェンタニル濃度の低下とともに鎮痛効果が減弱することを示すデータであると考えられた。

発現した副作用はすべて軽度または中等度であり、主な副作用はオピオイド鎮痛薬で一般的にみられる症状であった。副作用発現率は従来のフェンタニル経皮吸収型製剤の報告²⁾よりも低く、フェンタニル使用患者を対象としたためと考えられた。有害事象により中止した5例

表2 副作用

	n=76		
	例数	発現率 (%)	件数
有害事象全体	64	84.2	240
副作用全体	30	39.5	63
貼付部位の皮膚症状の副作用	3	3.9	3
副作用* (MedDRA SOC, PT [†])			
胃腸障害	17	22.4	21
悪心	7	9.2	7
嘔吐	4	5.3	5
便秘	2	2.6	2
下痢	2	2.6	2
腹痛	2	2.6	2
神経系障害	11	14.5	11
傾眠	6	7.9	6
浮動性めまい	3	3.9	3
頭痛	2	2.6	2
皮膚および皮下組織障害	5	6.6	5
多汗症	2	2.6	2
精神障害	4	5.3	4
譫妄	3	3.9	3
全身障害および投与局所様態	4	5.3	4
肝胆道系障害	1	1.3	1
臨床検査	7	9.2	17
単球数増加	3	3.9	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.6	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.6	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2.6	2
血中ビリルビン増加	2	2.6	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2.6	2

*: 医師記載名を MedDRA/J version 7.0 に従って読み替えた。

[†]: 2例以上の副作用 (PT) を記載した。

MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, SOC: system organ class, PT: preferred term

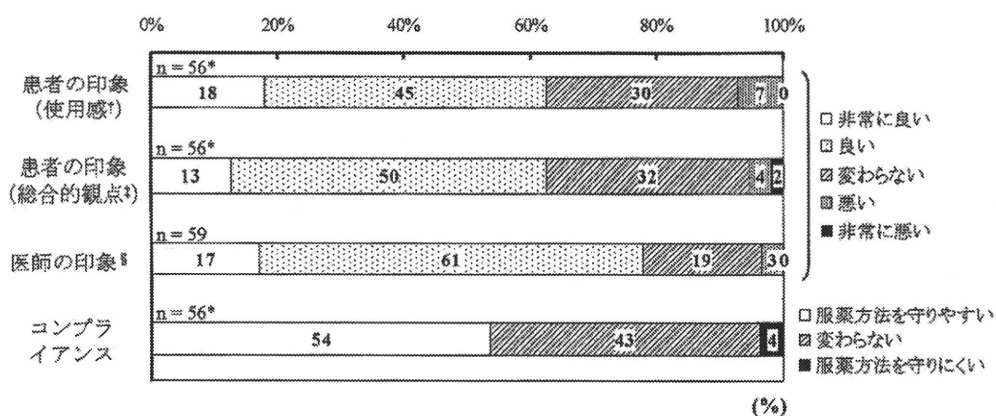


図4 HFT-290の印象およびコンプライアンス (PPS)

*: 59例中、3例で評価が得られなかったため、[†]: 貼りやすさ、貼付感などの使用感、[‡]: 痛みの程度、用法、副作用などの総合的観点、[§]: 痛みの程度、用法、貼りやすさ、副作用などの総合的観点

で発現した有害事象は腸閉塞症、敗血症などであり、HFT-290との因果関係はなしであった。フェンタニルで最も注意すべき副作用として呼吸抑制があるが、本試験では呼吸抑制の有害事象はみられなかった。また、貼付剤特有の副作用である貼付部位の皮膚症状は、従来の

フェンタニル経皮吸収型製剤の報告²⁾よりも低い発現率であり、すべて軽度であった。これらの安全性に関する結果より、TDF (72 hr) からの切り替えではHFT-290の安全性に問題はないと考えられた。

TDF (72 hr) は一般に服薬コンプライアンスは高いと

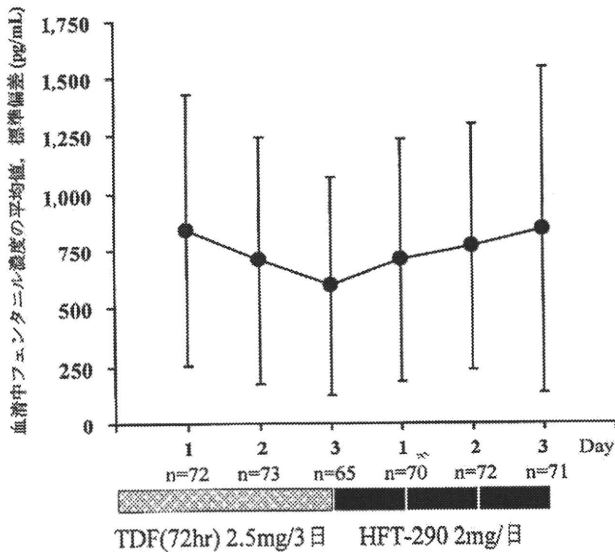


図 5 TDF (72 hr) 2.5 mg/3 日, HFT-290 2 mg/日 当りに換算した時の切り替え前後の血清中フェンタニル濃度推移

薬物濃度データが 1 時点以上存在し, HFT-290 切り替え後 3 日まで用量が一定であった患者を解析対象とした。

されているが, 今回の TDF (72 hr) を対照とした患者評価では, 54% が TDF (72 hr) よりも「服薬方法を守りやすい」, 43% が TDF (72 hr) と「変わらない」と評価し, 3 日に 1 回貼付よりも 24 時間ごとのリズムに合った 1 日 1 回貼付のほうが服薬コンプライアンスの面で優れていると考えられた。

以上より, 新しく開発された 1 日 1 回貼付のフェンタニルクエン酸塩貼付剤 HFT-290 は, TDF (72 hr) からの切り替え貼付で良好な忍容性を示し, 安定した疼痛管理が可能であると考えられた。

文 献

- 1) Kokubun H, Matoba M, Hoka S, *et al*: Relationship between serum fentanyl concentration and transdermal fentanyl dosage, and intra-individual variability in fentanyl concentration after application of fentanyl patches in patients with cancer pain. 医療薬学 33(3): 200-205, 2007.
- 2) ヤンセンファーマ株式会社: デュロテップ MT パッチ 医薬品インタビューフォーム, 改訂第 2 版, 東京, 2010, pp36-42.

わが国のがん疼痛治療薬における問題点とその解決方法

国分秀也,^{*,a} 的場元弘,^b 山田安彦,^c 矢後和夫^a

Solutions for the Clinical Problems of Analgesics for Cancer Pain Treatment in Japan

Hideya KOKUBUN,^{*,a} Motohiro MATOBA,^b Yasuhiko YAMADA,^c and Kazuo YAGO^a^aDepartment of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0375, Japan, ^bDepartment of Palliative Medicine and Psycho-Oncology, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan, and ^cDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

(Received April 5, 2010; Accepted October 15, 2010; Published online October 26, 2010)

The pain experienced by cancer patients can be managed in 70–90% of cases by the World Health Organisation protocol for cancer pain. However, cancer pain treatment in Japan is not sufficiently effective. To use medicine safely and effectively, various problems must be solved. Therefore, in this study, appropriate usage of cancer pain treatment was examined. We were able to use acetaminophen suppositories (800 mg each) in cancer pain patients. It was suggested that high serum concentrations of oxycodone and hydrocotarnine might be observed in geriatric patients or in the state of decreased hepatic blood flow, making dose adjustment is necessary for such patients. We also clarified that the conversion ratio from oral oxycodone to intravenous oxycodone/hydrocotarnine was 0.71 ± 0.12 . In addition, we clarified the pharmacokinetics of controlled-release oxycodone in patients with cancer pain. Moreover, the findings of our study indicate that in the steady state, the serum concentrations of fentanyl are not maintained at a constant level for 3 days following the use of transdermal fentanyl. We established a method of appropriately passing a nasal duct for sustained release of fine granules of morphine sulfate. Resolution of the clinical problems associated with cancer pain treatments is anticipated to allow the proper use of cancer pain treatments in Japan.

Key words—cancer pain; appropriate usage; fentanyl; morphine; oxycodone; acetaminophen

1. はじめに

末期がん患者は、疼痛を始め、様々な身体症状や精神的苦痛に悩まされながら死を迎える場合が多く、緩和ケアではこれらの症状をコントロールし、患者あるいはその家族に対して実現し得る最高のQOL (Quality of life) を提供することを目標としている。がん患者における疼痛の出現頻度は、がんの原発部位や病期、病態、転移などにより異なるが、がんの進行に伴って高くなる。¹⁾ 末期がん患者においては、75%の患者で疼痛の訴えがあり、²⁻⁵⁾ がん疼痛はがん患者にとって、非常に重要な問題となっている。世界保健機関 (WHO; World Health

Organization) では、すべてのがん患者を疼痛から解放することを目的に1982年よりWHOがん疼痛救済プログラムを開始し、1986年にはWHO方式がん疼痛治療法を示した「Cancer Pain Relief」⁶⁾ を発刊した。この治療法により70–90%の除痛率が得られることが示され、⁶⁾ その妥当性や有効性を評価する報告がなされている。⁷⁻⁹⁾

WHO方式がん疼痛治療法で推奨されている鎮痛薬のうち、わが国でがん疼痛患者に使用可能な薬剤の種類は近年まで限られており、2001年までには強オピオイド鎮痛薬として、モルヒネ (徐放錠、坐剤、注射剤)、オキシコドン (複方注射剤) 及びブプレノルフィン (坐剤、注射剤) が上市されているに過ぎなかった。さらに、オキシコドン注射剤は単独成分の製剤はなく、ヒドロコタルニンとの合剤のみであること、ブプレノルフィンは天井効果 (有効限界) があり^{6,10,11)} 投与量に限界があること等、臨床では使用し難い薬剤であったため、わが国では

^a北里大学病院薬剤部 (〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里1-15-1), ^b独立行政法人国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科 (〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1), ^c東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室 (〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1)

*e-mail: kokubun@kitasato-u.ac.jp