

経口オピオイドからオキシコドン注射剤への切り替え

A conversion technique from oral morphine and oxycodone
to oxycodone injection during cancer pain management

長崎市立市民病院緩和ケアチーム／麻酔科診療部長	富安 志郎	Shiro Tomiyasu
長崎市立市民病院緩和ケアチーム／看護部	内田 新	Arata Uchida
長崎市立市民病院緩和ケアチーム／薬剤部	尾関あゆみ	Ayumi Ozeki
長崎市立市民病院緩和ケアチーム／薬剤部	木下真理子	Mariko Kinoshita

Key Words

- がん疼痛 (cancer pain)
- 経口モルヒネ (oral morphine)
- 経口オキシコドン (oral oxycodone)
- オキシコドン注射剤 (oxycodone injection)
- 非経口投与 (parenteral administration)

Summary

がん疼痛を経口オピオイドでコントロールしている患者が内服困難になった際のオキシコドン注射剤への切り替え方法を、さまざまな文献や長崎市立市民病院での経験を踏まえて記述した。内服困難を理由に経口オキシコドンおよび経口モルヒネからオキシコドン注射剤に切り替える場合、換算比はそれぞれ1:0.75および1:0.5を用いて注射剤投与量を決定し、次回内服のタイミングを目安に投与を開始する。投与経路は、患者の利便性を考慮し皮下投与、静脈内投与を選択する。投与デバイスは、レスキュードーズ投与可能な携帯型ディスプレイ注入ポンプもしくは電動式の携帯型精密輸液ポンプを使用する。

Conversion technique to oxycodone injection in patients in whom cancer pain have been controlled with oral opioids and who begin to have difficulty in taking oral administration is described, based on experience at Nagasaki Municipal Hospital and the literature. When oral oxycodone and oral morphine are switched to oxycodone injection due to difficulty in oral administration, the dose of injection should be determined using the conversion ratios of 1:0.75 and 1:0.5, respectively, and the administration started in consideration of the timing of the subsequent oral administration. Regarding the route of administration, either subcutaneous or intravenous administration should be chosen, taking into account the convenience of the patients. As the delivery device, portable disposable infusion pump or electronic precise ambulatory infusion pump that enables rescue administration should be used.

はじめに

オキシコドン、モルヒネといった経口オピオイド内服中に注射剤が必要となる状況には、表1のようなものがある¹⁾。内服困難が理由の場合はフェンタニル貼付剤+モルヒネ坐剤への投与経路

変更も選択肢として考えられるが、同じ μ 受容体作動薬とはいえ、オピオイドの種類を変えても同様の除痛の質が担保されるとは限らない。

近年、レスキュードーズ投与機能のついた携帯型ディスプレイ注入ポンプや電動式携帯型精密輸液ポンプが安全かつ簡便に使用できるようになり、がん疼痛治療におけるオピオイド注射剤の

表1. 経口オピオイド内服中に注射剤が必要となる状況

<p>痛みに関するもの</p> <p>急激な痛みの増強</p> <p>発生からピークまでの時間の短い突出痛</p> <p>内服困難に伴うもの</p> <p>治療に伴う一過性の内服困難</p> <p>病態(通過障害, 呼吸困難など)</p> <p>精神症状(特にせん妄)</p> <p>終末期</p>

使用頻度は増加傾向にある。モルヒネ、フェンタニルは単味の注射剤が使用可能であったが、オキシコドンも単味の注射剤が発売された。本稿では、経口オキシコドン、経口モルヒネ内服患者が内服困難となった場合のオキシコドン注射剤の使用方法について、臨床試験の結果に基づいて解説する。

経口オキシコドンからの切り替え

経口剤から注射剤に切り替える場合、換算比と切り替えのタイミングを考慮する必要がある。オキシコドンの生体内利用率は、国内の複方オキシコドン注射液を用いたものも含めると0.87²⁾、0.70³⁾、0.71⁴⁾、0.75⁵⁾などの報告があることと、切り替え後の投与量設定の簡便さを考慮し、経口剤から注射剤への換算比は1:0.75を目安にする。つまり、オキシコドン徐放錠40mgを内服していた患者の場合は、30mgのオキシコドン注射剤を24時間持続投与することとなる。ただし、いずれの文献においても個体差は存在していることから、切り替え当初は効果と副作用をみながら用量を調節する必要がある。

経口剤から注射剤への切り替えのタイミングについて、除痛が安定していれば簡便さを考慮し、次回内服のタイミングを目安に投与を開始すればよい。突出痛への対処を考慮し、内服困難と判断

した時点でオキシコドン注射剤を充填したポンプを接続し、持続投与は行わずにレスキュードーズだけは可能な設定にしておくことで患者・家族、医療スタッフ双方にとって安心である。すでに除痛が不安定になって痛みが出現している場合は、前回の内服のタイミングに関わらず投与を開始する。オキシコドンの血中濃度が低下して痛みが出現しているのか病状進行に伴って痛み自体が増強しているのかはその時点では判断できないので、除痛が安定しているときの経口オキシコドンの用量から換算比に従って注射剤投与量を決定する。

注射剤使用時のレスキュードーズ1回量と投与間隔については定まったものはないが、持続投与の1時間量をレスキュードーズ1回量、15~30分のロックアウト時間を基本設定としておく。突出痛治療に必要なレスキュードーズ1回量と持続投与のオピオイド量との間には相関関係がない⁶⁾ので、持続痛が緩和されているが突出痛への効果が不十分な場合はレスキュードーズ1回量を増量すればよい。

また、継続的に鎮痛効果と眠気を中心としたADLを低下させる副作用を評価する。持続痛が残存している場合は、持続投与量を20~50%の範囲で増量する。

オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射液への切り替え症例の検討

長崎市立市民病院で複方オキシコドン注射液(以下、パビナール[®]注)が使用可能となった2008年4月~2011年12月までの間にオキシコドン徐放錠からパビナール[®]注に切り替えられた症例14例のうちレトロスペクティブに調査可能であった10例を調査した。表2に、症例一覧を示す。注射剤への切り替えの理由は、嘔気・嘔吐、呼吸困難、せん妄、全身麻酔下の手術のための一時的な切り替え、などであった。オキシコドン徐放錠の平

表2. オキシコドン徐放錠からパピナール®注への切り替え症例

年齢 (歳)	性別	原発	痛みの種類	オキシコドン 徐放錠 (mg/日)	オキシコドン 速放散 (mg/回)	内服困難の 理由	オキシコドン量* (mg/日)	レスキュー ドーズ1回量 (mg/回)	切り替え前後の NRS max
79	男	皮膚	体性痛	80	10	せん妄	56	2.4	3→0
82	男	肺	内臓+体性	30	5	呼吸困難	24	1.0	10→3
60	女	乳	体性痛	120	5	敗血症性 ショック	80	3.2	5→0
54	男	肺	内臓+体性	40	10	呼吸困難	24	1.0	3→0
82	男	前立腺	体性痛	40	5	肺炎, せん妄	16	0.5	4→2
57	女	卵巣	体性痛	10	2.5	嘔気・嘔吐	8	0.32	9→8
63	男	前立腺	内臓+神経	80	15	手術	64	2.7	8→6
53	男	肺	内臓+体性	160	20	全身状態悪化	115	4.8	6→0
55	女	乳	内臓	80	10	嘔気・嘔吐	64	2.7	5→2
45	男	膵	内臓	60	10	嘔気・嘔吐	57.6	2.4	5→1

*: パピナール®注のオキシコドン含有量

均投与量は70.0±44.7mg/日、パピナール®注のオキシコドン含有量は平均49.8±33.8mg/日で、換算比は0.71であった。痛みが増強したケースはなく、すでに除痛が不安定になっていた症例や病態により消化管からの吸収低下が考えられたケースにおいて最大のNRSは改善傾向にあった。10例中7例は注射剤併用のまま永眠、2例は原因の改善に伴いオキシコドン徐放錠に切り替え、1例はPCAポンプ併用下に転院した。

経口モルヒネからの切り替え

経口モルヒネ内服中の患者が内服できなくなった場合、除痛が安定していれば通常はモルヒネ注射剤が選択される。しかし、経口モルヒネによる耐えがたい副作用があり、かつ内服が困難となった場合は他のオピオイドへの変更が必要となる。特に病状進行に伴って腎機能障害が増強してきた場合は、投与経路に加えてオピオイドの種類を変更することが望ましい。

経口モルヒネからオキシコドン注射剤への換算比の考え方には2つある。経口モルヒネからモルヒネ注射剤への換算比(0.33~0.5)とモルヒネ注射

剤からオキシコドン注射剤への換算比(1.2~1.5)から計算すると、 $1 : (0.33 \times 1.2 \sim 0.5 \times 1.5)$ 、すなわち $1 : 0.4 \sim 0.75$ となる。一方、経口モルヒネから経口オキシコドンの対応量を計算し、これを注射剤に変換すると、 $1 : \frac{2}{3} \times 0.75 = 1 : 0.5$ となる。これらの結果と切り替え後の投与量設定の簡便さを考慮し、経口モルヒネからオキシコドン注射剤への換算比は $1 : 0.5$ を用いるとよい。つまり、経口モルヒネ60mgを内服していた患者においては30mgのオキシコドン注射剤の持続投与を開始すればよい。

切り替えのタイミングは経口オキシコドンの場合と同様に次回内服のタイミングを目安とするが、除痛が不安定ですでに痛みが出現している場合は切り替えを決めた時点で持続投与を開始する。レスキュードーズの設定と考え方も経口オキシコドンから切り替えた場合と同様に考える。

経口モルヒネから オキシコドン注射剤への 切り替え症例の検討

第Ⅲ相臨床試験において、経口モルヒネからオキシコドン注射剤への切り替えは静脈内投与5例、皮下投与3例が検討されていた。換算比は1:0.5が用いられ、経口モルヒネ12時間製剤、24時間製剤に関わらず切り替えのタイミングは次回内服予定時刻とされた。痛みを4段階の疼痛強度(「ない」「軽度」「中等度」「高度」)で評価し、オキシコドン注射剤への切り替え後に「ない」または「軽度」にコントロールされ、レスキュードーズ使用回数2回以下を疼痛コントロール達成と定義し、疼痛コントロール達成率を評価した。

静脈内投与が行われた5例の経口モルヒネ平均投与量は44mg/日、皮下投与3例の経口モルヒネ平均投与量は66.7mg/日であった。それぞれの疼痛コントロール達成率は、静脈内投与で100%、皮下投与で66.7%と良好であった。

投与経路：皮下投与vs静脈内投与

欧州緩和医療協会(EAPC)は、持続的な非経口的投与が必要となった場合、第一選択の投与経路として皮下投与を推奨している⁷⁾。これは、鎮痛薬投与のためだけに24時間持続の点滴ルートを確保する必要がなく、手技が容易であることなどが

表3. 静脈内投与が皮下投与よりも優先される状況

1. すでに静脈ルート(特にCVポート)が確保されている
2. 全身性の浮腫がある
3. 皮下投与に伴って皮膚の炎症、びらん、無菌性膿瘍が発生する
4. 凝固異常がある
5. 末梢循環が不良

理由である。

静脈内投与が皮下投与よりも優先される状況を表3に示す。中心静脈ポート(CVポート)などすでに点滴ラインが確保されている場合に、その側管から投与を行うのが一般的である。従来点滴投与は24時間持続で行われていたが、患者のQOLを考慮して一定時間に1日量の輸液を行って投与時以外は点滴ラインを外すケースが増えている。栄養・水分補給以外の理由で24時間持続投与が必要ない場合は、皮下投与による鎮痛が選択されるケースが増えてくるものと思われる。

皮下投与の穿刺針には27Gの翼状針を用いることが多かったが、医療安全のためやMRI撮影時には除去する必要があるなどの理由から24G程度の細いプラスチック留置針を使用することが増えている。図1に示すように、患者が体動する場合に針の違和感が少ない刺入方向を選択する⁸⁾。刺入部をアルコール消毒した後、皮膚をつまみ上げて筋層に到達しない深さに刺入し、刺入部がみえるようなフィルムドレッシングで被覆する。刺入部

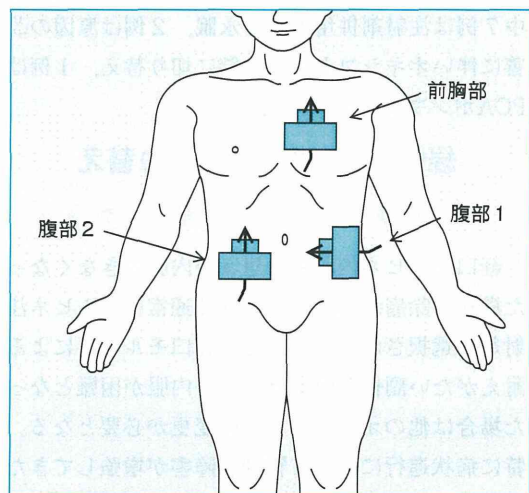


図1. 皮下投与時の針の刺入方向

胸部の場合は頭側に向けて、腹部の場合、起き上がりが可能な場合は横向き(腹部1)、寝たきりで体位変換を行う程度の場合は頭側に向けて(腹部2)刺入する。

(文献1)より引用・改変)

を定期的に観察し、発赤や硬結がみられる場合は吸収が低下する可能性があるため、ただちに別の部位に再刺入する。皮膚トラブルがみられない場合も、1週間を目安に刺入部位を変える。皮下投与の場合、1時間あたりの最大投与量は1～2mLと記載されているが、レスキュードーズを短時間間隔で行うことなどを考慮して持続投与開始時は0.5mL/時以下で1日予定量が投与できるように薬液の濃度調整を行うほうがよい。

静脈内投与は、末梢静脈確保が可能な場合は22～24Gの細いプラスチック留置針を刺入するが、頻回になると次第に確保が困難となる。特に化学療法を施行されている患者での確保が困難であるため、CVポートを留置するケースも増えている。静脈内投与の薬液は、投与ボリュームをあまり気にする必要はない。また、計算のしやすさや充填までの間隔を考慮して濃度調整を行う。

投与デバイス

非電動式の携帯型ディスプレイ注入ポンプと電動式の携帯型精密輸液ポンプがある。持続投与機能に加えて疼痛時にレスキュードーズの投与ができる、つまり自己調節鎮痛(PCA)機能が付いているものを疼痛管理には用いる。

携帯型ディスプレイ注入ポンプは、バルーンインフューザーポンプに代表されるように薬液リザーバー内外の圧力差によって薬液が一定の速度で投与される仕組みになっている。また、回路内にPCAリザーバーを組み込むことによりレスキュードーズの投与が可能である。ポンプの種類も豊富になり、患者のニーズにあわせて持続投与量(0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 5.0mL/時)、レスキュードーズ投与量(0.5, 1.0, 2.0mL/回)、ロックアウト時間(1度レスキュードーズ投与を行った後に再び投与が可能になるまでの時間。10, 15, 20, 30, 60分)、リザーバー容量(50, 100, 250mL)を決めることができる。電動式に比べて簡便であ

り、除痛の安定している内服困難な患者の疼痛管理に有効である。その一方で、除痛が安定しておらず持続投与量やレスキュードーズ投与量のタイトレーションが必要な患者においてはタイムリーな変更が困難な場合もある。また、薬液組成や気温、リザーバーの高さが投与速度に影響を及ぼすため、投与誤差が約10%みられる。

携帯型精密輸液ポンプはAC電源および携帯時乾電池や内蔵バッテリーで駆動するので、環境の影響を受けないことから携帯型ディスプレイ注入ポンプより投与誤差は少なく、5%前後と精度が高い⁹⁾。疼痛状況に応じて投与速度、レスキュードーズ1回量、ボラス投与の回数制限(1時間あたり何回まで投与可能か)、ロックアウト時間などを適宜変更可能である。投与履歴が本体に記憶されているので、患者がどのようなタイミングでレスキュードーズを投与しているか、痛みを我慢できずにロックアウト時間に関係なくPCAボタンを押していないか、などの確認が可能で、がん疼痛治療のいずれの状況にも対応可能である。気泡検知や閉塞などの投与異常アラームがあり、患者・家族などが動作を変更できないキーロックなどの安全装置が標準装備されている。さらに、薬液を取り出せないようなセキュリティ機能も備えているので、在宅などの病院外での使用も可能である¹⁰⁾。設定の複雑さのためにスタッフや患者・家族のストレスが増す場合もあるので、スタッフ向けに定期的な講習会を行うことや、患者・家族にくり返し説明を行うことが重要である。

おわりに

経口オピオイドからオキシコドン注射剤への切り替えについて、実際の切り替え方法を述べた。われわれの緩和ケアチーム紹介患者の約30%がその経過中に注射剤の併用を行っており、包括的がん医療のなかでオピオイド注射剤への切り替えは

必要不可欠な手技と考えられる。また、注射剤への切り替えが必要な時期は、病状の進行を伴い苦痛症状がめまぐるしく変化する時期でもある。状態変化が注射剤によるものか病状によるものかの評価をこまめに行うと同時に、患者・家族には切り替えの必要性、病状進行などを十分に説明し、理解を求めることも重要である。

文献

- 1) 冨安志郎：持続皮下・静注法。ペインクリニック **31**：S145-S155, 2010
- 2) Leow KP, Smith MT, Williams B, et al : Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* **52** : 487-495, 1992
- 3) Kalso E, Vainio A : Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* **47** : 639-646, 1990
- 4) 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。癌と化療 **34** : 2255-2258, 2007
- 5) 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 **7** : 65-69, 2005
- 6) 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* **91** : 123-130, 2001
- 7) Ripamonti C, Bianchi M : Alternative routes for systemic opioid delivery. *in* Textbook of Palliative Medicine, ed by Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C et al. London, W.B. Hodder Arnold 415-430, 2006
- 8) 垣添忠生, 鈴木憲一, 江口研二, 他 : 持続皮下注射。日本医師会 編, がん緩和ケアガイドブック2008年版。東京, 青海社, 84, 2008
- 9) 石村博史 : 硬膜外インフューザーポンプ—疼痛治療に用いられる話題の診断機器と治療機器一。麻酔 **58** : 1373-1383, 2009
- 10) 服部政治, 他 : PCA実践ハンドブック がん性疼痛管理IV/SC 編。実践PCA普及・推進検討会。東京, スミスメディカル・ジャパン株式会社, 2008

