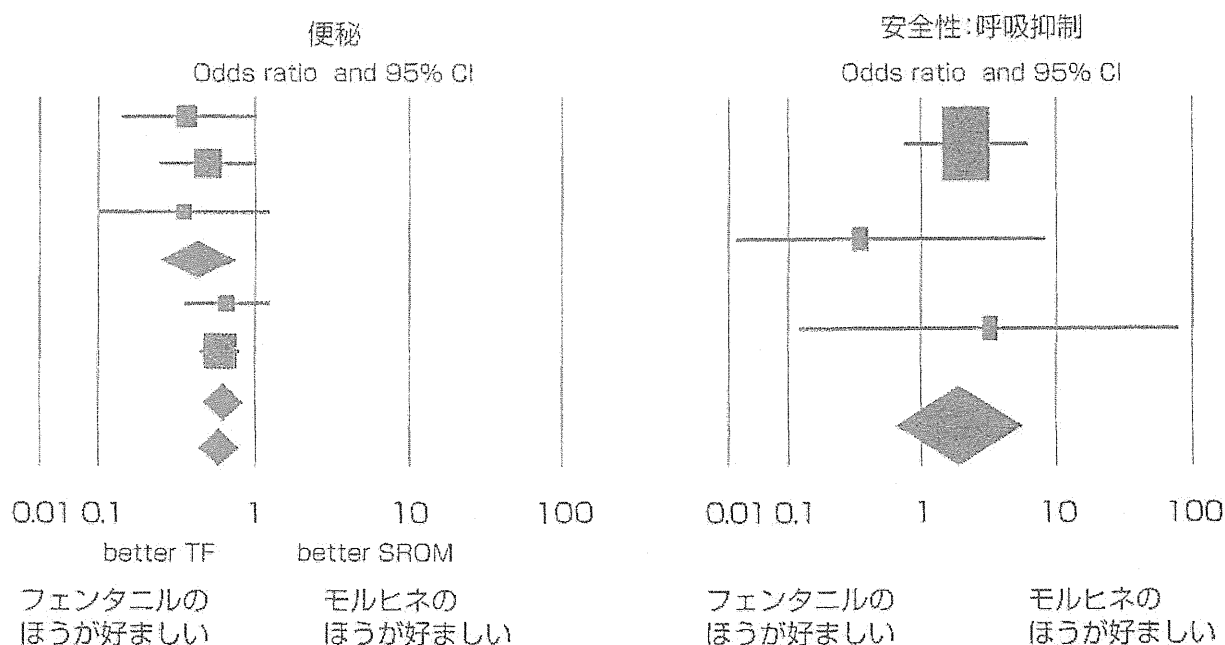


新しく貼付または増量してから血中濃度が安定してくるのは24～48時間以降である。これは、痛みが強く時間の単位でオピオイドの増量・調整をしないとイケない患者さんには使用するべきではないことを意味している。そうはいつでも、鎮痛そのものよりも、家にいることが患者さんにとって優先事項が高い場合には、フェンタニル貼付剤でゆるゆるとベースアップしながら、その間の疼痛をアンペック座薬など速放剤で補う作戦を立てることは許されるだろう。増量の間隔は72時間か、比較的急ぐ場合には48時間なら許容範囲である。24時間ごとの増量はしてはイケないことが製薬メーカーのみならず実証研究からも勧告されている。

コントラバシーとして、フェンタニル貼付剤を初回投与していいか、という問題がある。保険適用はモルヒネなどのオピオイドからの切り替えであるので、オピオイドの初回投与としては使用しないこととなっている。エビデンス的には、オピオイドの初回投与を受ける患者さんにフェンタニル貼付剤を初回投与して安全だったとするものが多い(図2)³⁾。問題なのはフェンタニル製剤の臨床研究のほとんどがメーカーのグラントによるものであり、publication

図2 フェンタニル貼付剤と経口モルヒネ徐放剤のオピオイド開始時のメタ分析



bias が指摘されている。フェンタニル貼付剤の最小規格はフェントス 1mg (モルヒネ 30mg) であるので、初回投与しても問題のない量ではある。しかし、経口オピオイド製剤と異なることは、仮に過量投与になった場合、経口製剤であれば患者さんが内服できなくなるので自然と中止になるが、経皮吸収薬では患者さんが眠気が強くても、意識がなくなっても、薬剤自体は皮膚から体に入り続ける危険がある。

モルヒネ

古典的ながん疼痛の標準治療薬とされてきた。最近では、(比較試験によってエビデンスが確立しているわけではないという点から)「標準治療薬」とは呼ばれなくなったが、かわらず、「reference drug」と考えられている。

モルヒネのメリットとしてまず上がるのは、剤型が豊富な点である。徐放剤、速放剤、注射薬と、高濃度の注射薬、(日本人の好きな)座薬がラインアップされている。既存の製剤で対応できない大量を使用する患者さんに対して、モルヒネ原末を使用することで、モルヒネ 2,000mg/120ml 分6といった製剤をつくることができる(モルヒネの水溶性は非常に大きい)。注射薬では、通常の 10mg/1 ml のモルヒネ注射薬で持続皮下注を行おうとすると、2ml/時間で投与したとしても 480mg/日までしか投与できないが、アンペック[®]注(1ml でモルヒネ 40mg を投与できる)を使用することで1本の持続皮下ルートから投与できる。

「呼吸困難に対して効果のあることが示されている唯一のオピオイド」というのも今のところのメリットである。COPD の患者さんを多く含む慢性の呼吸困難をもつ患者さんを対象としたメタ分析や、がん患者さんを対象とした比較試験によって、モルヒネは今のところ呼吸困難に対して効果のあることが示されている唯一のオピオイドである。しかし、フェンタニルやオキシコドンでも同様の効果がありそうなことも示唆されつつあるのでこの点については今後

メリットではなくなるかもしれない。同様の観点から、鎮咳作用も強い（コデインがモルヒネの前駆体である）ことから、肺がんなど咳の強い患者さんに対してオピオイドの導入に鎮咳も兼ねてコデインをまず用いて、次にモルヒネに切り替えていくパターンもある。

モルヒネについては、（エビデンスではないが）「他剤ではみられない総合的な効果」を実感しているという臨床医は多い。合成麻薬であるオキシコドンやフェンタニルで痛みがとりきれない時に少量のモルヒネを使用する（切り替えるか併用する）ことで痛みの取れ方がずっとよくなることがある。特に、フェンタニル貼付剤の効果が不十分な時など他のオピオイドで効果がない時に、モルヒネに切り替えることはかなり有効である。エビデンス的には、オピオイドローテーション（オピオイドスイッチング）という方法である程度の実証レベルがある。

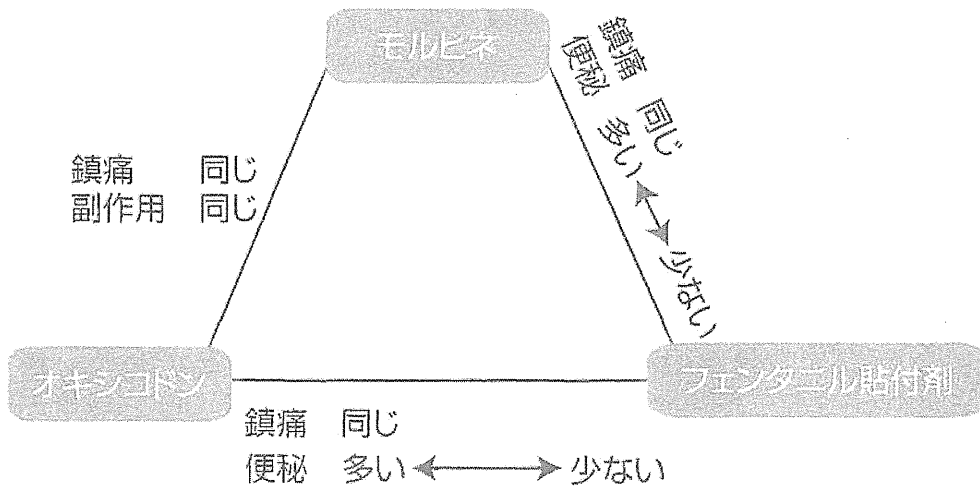
一方、デメリットとしては、腎不全での使用があるだろう。モルヒネは肝臓で代謝されて Morphine-3-Gluclonide (M3G) と Morphine-3-Gluclonide (M6G) という代謝産物を生じる。このうち、前者はオピオイド活性がなく（オピオイドとしての鎮痛効果がなく）、神経毒性がある（ミオクローヌスやせん妄の原因となる）。後者にはモルヒネを上回るオピオイド活性があり、モルヒネと同様の作用・副作用を生じる。モルヒネは国内では腎不全では「使用しないこと」として紹介されることが多いが、海外では特に短期間であれば減量して使用とされることも多い。

デギュスタシオン

エビデンス面から効果と副作用だけを考えると、3剤の比較は図3ようになる。実際の選択では、効果と副作用に加えて、実際に可能な投与経路と、併存している症状が選択の基準になる。筆者がそこそこ妥当ではないかと考える選択を図4に示す。



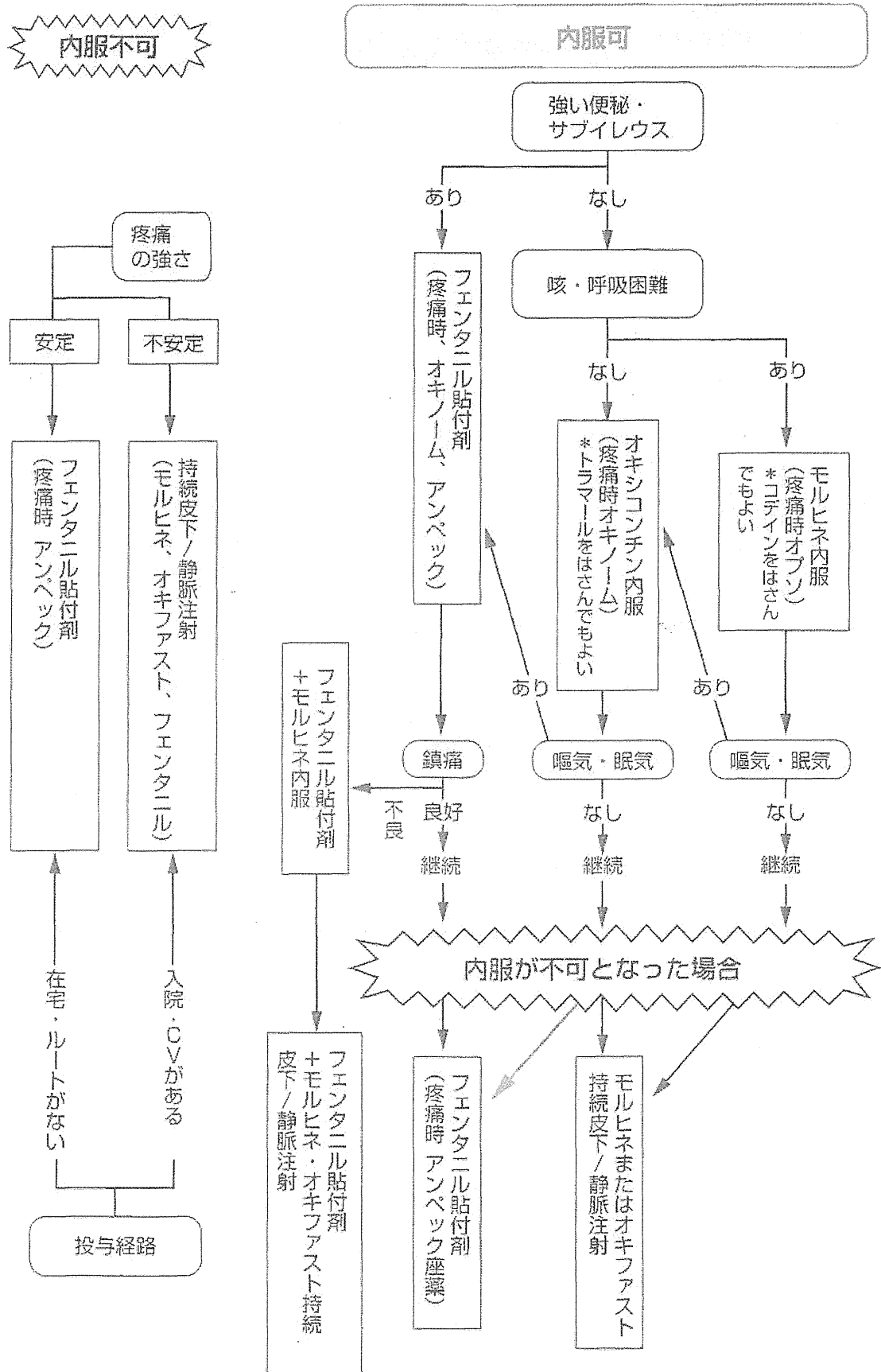
ベースライン鎮痛薬としてのオキシコドン vs フェンタニル貼付剤 vs モルヒネ



まず、経口が可能な場合。可能とはいっても、便秘が非常に強いとか早晩消化管閉塞になって経口摂取ができなくなりそうな時には、まず、フェンタニル貼付剤で始めるのは、「あり」だろう（より慎重には、フェンタニルの注射薬で開始して、投与量を決めてから切り替えるが、ルートが増えることが非常にQOLを損ねる場合はある）。残る患者さんのうち、咳や呼吸困難といった呼吸器症状が中心にある患者さんではモルヒネで始めるのが古典的な知見からは勧められる。あるいは、モルヒネの前駆物質であるコデインを間にはさんでからモルヒネに変更すればほとんど同じ薬剤の変更だからスムーズである。それ以外の患者さんでは、今のオピオイドのラインアップだとオキシコドンがやはり使いやすい。ワンクッション置きたい場合には、トラマドールをはさむ場合もあるだろう。

導入した後、モルヒネで吐き気や眠気といった副作用が生じた場合にはオキシコドンに、オキシコドンで副作用が生じた場合はフェンタニルに変更する。フェンタニルでは副作用で困るということあまりないが、鎮痛が不十分になる場合にはその段階で他のオピオイドを併用（変更）にする。追加（変更）するオピオイドとしては、オキシコドンや現在ではメサドンという選択があるが、

図4 オピオイドの特性にしたがった選択パターン



まず考えるのは使用経験が長く慣れているモルヒネである。

最終的に内服が困難になった場合には、モルヒネを使っている場合はそのままモルヒネの持続注射に、オキシコドンを使っている場合はオキファストかモルヒネの持続注射に変更する。注射薬の使用しにくい環境であれば、フェンタニル貼付剤に変更することも「あり」だろう。

経口投与ができない場合は、原則は、注射ではある。特に、痛みが不安定で、毎日、毎時間の単位の調整が必要な患者さんでは注射がよい。ある程度痛みが安定していて、数日単位の調整でも大丈夫、効きすぎた時にもちゃんと誰かが様子を見ているので対応できる、ということであれば、フェンタニル貼付剤も現実的には選択可能である。

[参考文献]

- 1) King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011; 25 (5) : 454-470.
- 2) Mercadante. *Clin J Pain* 2010; 26: 794-797.
- 3) Tassinari D. *J Palliat Care* 2009; 25: 172-180.

[編者略歴]

* 岩田健太郎 Kentaro Iwata

神戸大学都市安全研究センター感染症リスクコミュニケーション分野

神戸大学医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野

神戸大学医学部附属病院感染症内科

神戸大学医学部附属病院国際診療部

鳥根県生まれ。鳥根医科大学(現・鳥根大学)卒業。沖縄県立中部病院、ニューヨーク市セントルークス・ルーズベルト病院内科、同市バスイスラエル・メディカルセンター感染症科、北京インターナショナルSOSクリニック、亀田総合病院を経て現職。

薬のデギュスタシオン — 製薬メーカーに頼らずに薬を勉強するために

2015年11月20日 第1版第1刷 ©

編集 岩田健太郎

発行者 宇山閑文

発行所 株式会社 金芳堂

〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町 34 番地

振替 01030-1-15605

電話 075-751-1111 (代)

<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>

組版 株式会社 データボックス

印刷 株式会社 サンエムカラー

製本 株式会社 兼文堂

落丁・乱丁本は直接弊社へお送りください。お取替えいたします。

Printed in Japan

ISBN978-4-7653-1656-9

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。

薬

製薬メーカーに
頼らずに薬を
勉強するために

岩田健太郎 編集
Kentaro Iwata

のデギュスタシオン

É G U S T A T I O N O F M E D I C I N E



 Kinpodo

Dégustation

45

がん疼痛のレスキュー薬として使用するオピオイドの比較：オキシコドンとモルヒネとフェンタニル口腔粘膜吸収薬

森田達也

ポイント

- ベースライン鎮痛に対しては、従来の速放性オピオイド（オキノーム、オプソ）を使用する。
- ベースライン鎮痛のできている突出痛に対しては、まず、従来の速放性オピオイドを使用し、効果が遅いか持ち越しがある場合に口腔粘膜吸収性フェンタニルを使用する。
- 突出痛に対して、口腔粘膜吸収性フェンタニルは、従来の速放性オピオイドより効果出現が早い。
- 口腔粘膜吸収性フェンタニル間での臨床的な効果の差はないだろう。

イントロダクション

レスキュー薬、というのは、疼痛時に使用する薬剤ということである。レスキュー薬のオピオイドが注目され始めたのは、この数年、「ベースラインの鎮痛はある程度できるが、1日に数回痛い」状態（骨転移による体動時痛が代表的）をもっと効率よく鎮痛する方法がないか、が言われ始めてからである。こ

これは逆に、定期的にオピオイドを使用する患者さんの70%に一時的な痛みの増悪がある、逆に言えば、定期的なオピオイドの増量をしていても疼痛がすべてなくなるわけではないとの知見が増えてきたことを反映している。

臨床的には、ベースライン鎮痛ができていたが1日に数回だけ増悪する痛みのある患者さんに、「まだレスキュー使っている」からといって、ベースアップを行うと眠気が生じやすい。意識障害やせん妄の原因にもなる。その時に、ベースアップはしないで、レスキュー薬を上手に使うということが求められるようになった。

言葉の定義であるが、一次的に増悪する痛みに対して、突出痛(breakthrough pain)があげられる。突出痛は、ベースラインの疼痛を含む時と含まない時があるが、近年は、ベースラインの痛みが緩和されている患者さんで生じる一時的な痛みの増悪(ベースラインの痛みの増悪ではなく、骨転移による体動時の痛みなど別に起きる痛み)のみを指す場合が多くなってきた。本章では、突出痛と言え、ベースラインの痛みの増悪ではない、痛みの増悪を指すこととする(イメージとしては、骨転移のある患者さんが安静時には何ともなくて、動いた時だけ痛くなる状態が適切である)。

■ オキノーム® —— オキシコドン 塩野義

オキシコドン製剤でレスキュー薬として使用されるのは、オキノームであり、2.5mg, 5mg, 10mg, 20mgとラインアップが多い。スティック状で無味であり、飲みやすくも作られている。

オキノームに限らず、経口のオピオイド速放製剤は、内服後15～30分で効果があり、30～1時間で血中濃度が最高になる。持続は4～6時間程度である。

■ オプソ® —— モルヒネ 大日本住友

モルヒネ製剤でレスキュー薬として使用されるのは、オプソとモルヒネ錠である。剤型は、5mg, 10mgである。より高用量が必要な場合には、モルヒネ

末が使用可能であり、水に溶いて処方する。たとえば、モルヒネ 80mg/回がレスキュー薬として必要な場合は、「オプソ 8 包 (モルヒネ錠 8 錠)」では飲むのも大変なので、モルヒネ 80mg/水 20ml といった処方が可能である。モルヒネは非常に苦いので、単シロップなど薬剤部で取り決めたものを味覚の調整のために追加する。モルヒネが製剤化される前の時代は、ブロンプトンカクテルといって、モルヒネにワインやオレンジジュースをまぜて甘くしたものが処方されていた。オーソドックスなレシピは、「塩酸モルヒネ 20mg, 単シロップまたはブドウ酒を 10ml, 精製水適量」のようなものである (これに制吐剤としてコントミンが入っていたりしたのを見ると、歴史を感じる—コントミンは最初に作られた抗精神病薬)。オプソでは、モルヒネの苦みを何とかするために味付けがされているが、これを嫌がる患者さんも多い。我々が手軽に苦みを味わうにはリン酸コデイン散の苦みを想像するとよい。

モルヒネの速放製剤も、他の経口のオピオイド速放製剤と同じように、内服後 15～30 分で効果があり、30～1 時間で血中濃度が最高になる。持続は 4～6 時間程度である。水溶液のほうが多少効果が早いとされている。

■ 口腔粘膜吸収性フェンタニル

この数年で最も開発ラッシュを迎えている鎮痛薬である。口腔粘膜からフェンタニルが吸収されると短い時間に作用を発現し、効果の持続も短い。適正使用量が 1 日の総オピオイド量から決まらないために、患者さんごとに titration をする必要がある (のが、なんといっても面倒である)。つまり、どの患者さんに対しても、その製剤の最小量から使ってみて、効果がある量を決めていくというプロセスが必要である (必要ない・短縮できるという議論もあるがここでは触れない)。

従来の速放性オピオイドと口腔粘膜吸収性フェンタニルとの比較を表 1 にまとめた。非常に簡単に言えば、口腔粘膜吸収性フェンタニルは、すぐ効き、効き目が短い、高価で使用方法が煩雑、ということである (高価で使用方法が

煩雑だが、すぐ効き、作用時間が短い、といってもよい)。これは、比較試験のメタ分析でも、モルヒネ速放製剤に比較して、口腔粘膜吸収性フェンタニルの効果発現が特に最初の15分、30分で早いことで確かめられている(図1)¹⁾。オキシコドンとの比較では、オキシコドン速放剤とイーフェン[®]とのhead-to-headでの比較試験が行われており、イーフェンに軍配が上がっている²⁾。

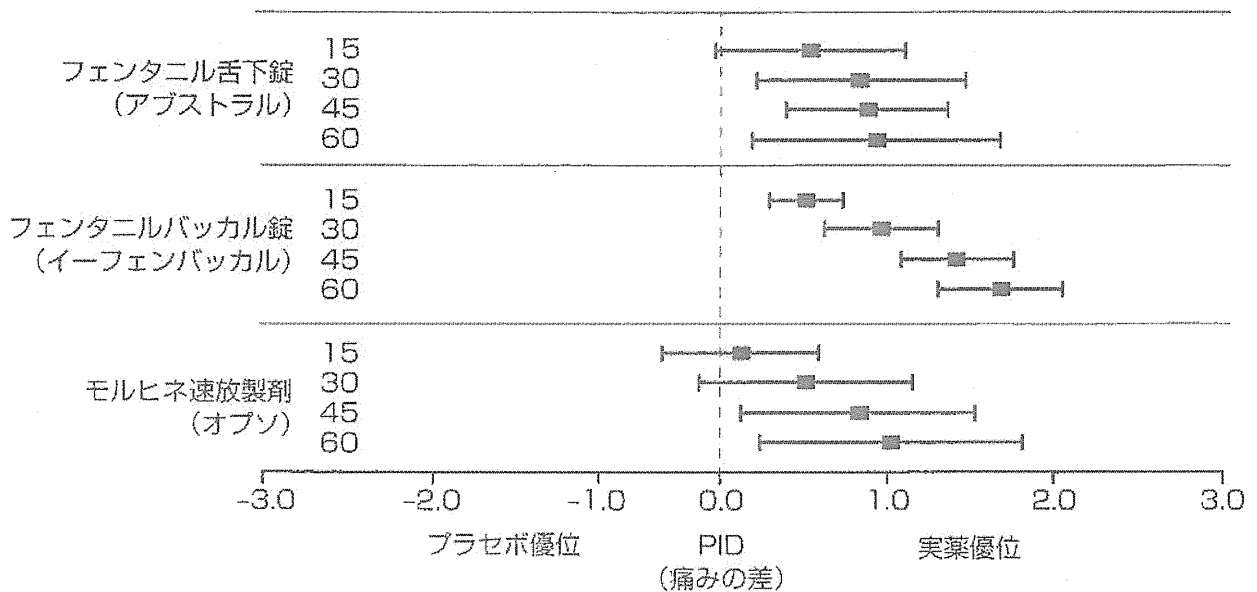
突出痛の多くが5分以内にピークに達して持続が60分以内であることと、従来の速放性オピオイドは30分以降に効き始めてピークが60分、持続時間が4時間であることから考えて、効果の出現に間に合わない、効果が持ち越しすぎる患者さんに最も恩恵がある。一方、高価で使用方法が煩雑なことは、すべての治療が口腔粘膜吸収性フェンタニルに置き変わるものでもないことを意味する。ヨーロッパや米国など複数の国で、口腔粘膜吸収性フェンタニルの使用は従来の速放性オピオイドで効果が不十分な場合に限るべきとされている。

製剤としては、アブストラル[®](舌下錠)とイーフェン[®](菌茎にはさむ、メーカーは勧めないが舌下でも同様の効果になる)がある。キャンディーのようになっているアクレフ[®]は、治験まで終了したが、なめ残したフェンタニルをどう処理するかで当局との折り合いがつかず国内での販売は見送られた。海外では、さらに、ぜんそくの吸入薬のように鼻腔内にしゅっと吹き入れるスプ

表1 従来の速放性オピオイドと口腔粘膜吸収性フェンタニルの比較

特徴	従来の速放性オピオイド (オプソ [®] 、オキノーム [®])	口腔粘膜吸収性フェンタニル (アブストラル [®] 、イーフェン [®])
薬物動態	立ち上がりゆっくり (1時間) 半減期長い (4時間)	立ち上がり速い (15分) 半減期短い (1時間)
使用方法	簡便	複雑
費用	安価	高価
突出痛に対する効果	劣る?	より有効?

図1 従来の速放性オピオイドより口腔粘膜吸収性フェンタニルのほうが効果があるか？



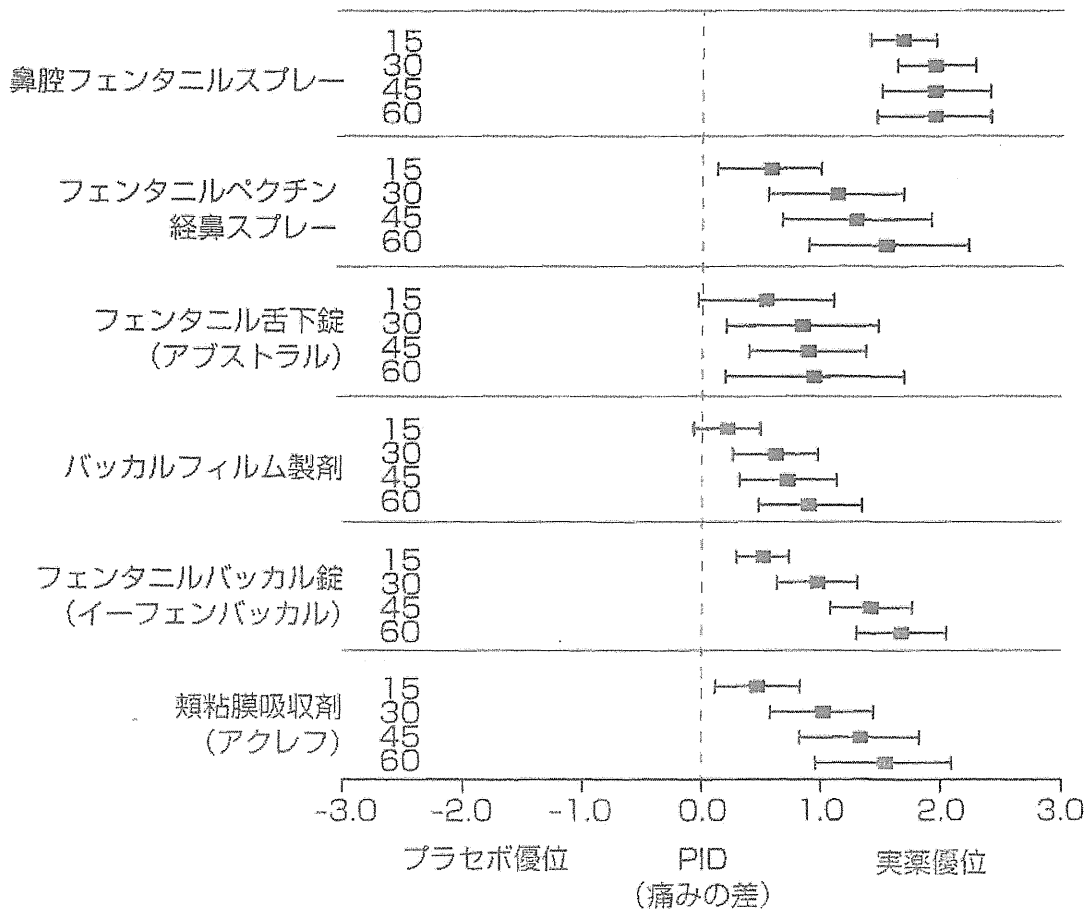
レーが発売されている。

今のところ国内で販売されている口腔粘膜性フェンタニルについて、各メーカーはそれぞれの製剤の利点を例によっていうが、大局的には大きな差はない(図2)。アブストラルの強みは、製剤バリエーションが少なく少数の規格で対応が可能なこと、舌下投与で使用しやすいこと、味がいいことであろうか。イーフェンの強みは、アブストラルと比較して早期の鎮痛がよさそうな点である。

デギュスタシオン

レスキュー薬として使用されるオピオイドの突出痛での効果を図3にまとめた。口腔粘膜吸収性フェンタニルは、確かに、突出痛に対して、実験環境下で従来のオピオイドよりも鎮痛効果が早い。では、すべてのレスキュー薬を口腔粘膜吸収性フェンタニルに変更するべきなのだろうか。

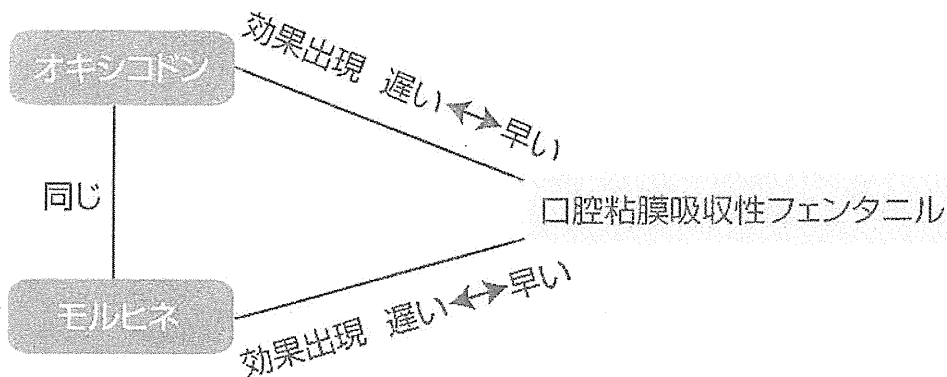
図2 口腔粘膜吸収性フェンタニルの中では何がよいか？



まず前提として、ベースライン疼痛の緩和されていない場合は、この検討外であることが重要である。ベースライン鎮痛ができていない患者さんでは、ベースライン鎮痛に使用している薬剤（徐放性オピオイド、経皮吸収性オピオイド）を増量するのが最優先である。各国のガイドラインにおいて常に強調されているのは、粘膜吸収性フェンタニルの適応となるのは、ベースライン鎮痛のできている患者さんの突出痛であって、ベースラインの鎮痛ができていない時のレスキュー薬として漫然と使用してはならないことである。ベースラインの鎮痛ができていない時は、従来通りのレスキュー薬を使用して、定時オピオイドを増量することになる。

では、ベースラインの鎮痛はできている、「ほんまもんの突出痛」に対して

図3 がん疼痛のレスキュー薬としてのオピオイド



はどうだろうか。薬学的には確かに口腔粘膜吸収性フェンタニルがまさっており、臨床研究の知見もそれを後押ししている。しかし、口腔粘膜吸収性フェンタニルを使用するには、titrationを行って適正用量を決める必要があり、適正用量の決められない患者さんが10～30%存在する（intention-to-treatの観点からはfailureである）。しかも、従来の速放性オピオイドでも特に問題ない患者さんがいる、高価であることから考えると、現状では、突出痛に対してもまずは従来の速放性オピオイドを使用し、効果の出現に間に合わない、効果が持ち越しすぎる、従来薬で副作用のある患者さんを適応とするべきだろう。

もう一つ重要な点を指摘したい。患者さんが痛みを感じてから鎮痛されるまでの時間は、「薬を内服してから鎮痛するまでの時間（いわゆる薬の試験で比較される効果発現までの時間）」とイコールではないことである。多くの患者さんで、「痛みを感じてから飲もうと思うまでの時間」「薬を飲もうと思ってから、実際に薬が手元にあるまでの時間」がある。薬剤の差で短縮されるのは、「薬を内服してから鎮痛するまでの時間」だけに他ならない。突出痛の患者さんで、鎮痛薬を経口オピオイドからフェンタニル製剤に変更したとして、しかし、入院患者さんで麻薬の管理を看護室でしているために、「ナースコールを押してから麻薬を持っていく」ようでは本末転倒である。「薬を飲もうと思ってから、実際に薬が手元にあるまでの時間」に相当な時間がかかってしまう。

麻薬の自己管理は法律上可能であり、推進されている。薬剤の作用時間は短くなったけど、肝心のその薬が手元に来るまでに時間がかかる…のようなことのないようにしたい。

[参考文献]

- 1) Zeppetella G. J Pain Symptom Manage 2014; 47: 772-785.
- 2) Ashburn MA. Anesth Analg 2011; 112 : 693-702.

[編者略歴]

* 岩田健太郎 Kentaro Iwata

神戸大学都市安全研究センター感染症リスクコミュニケーション分野

神戸大学医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野

神戸大学医学部附属病院感染症内科

神戸大学医学部附属病院国際診療部

島根県生まれ。島根医科大学(現・島根大学)卒業。沖縄県立中部病院、ニューヨーク市セントルークス・ルーズベルト病院内科、同市ベスイスラエル・メディカルセンター感染症科、北京インターナショナルSOSクリニック、亀田総合病院を経て現職。

薬のデギュスタシオン — 製薬メーカーに頼らずに薬を勉強するために

2015年11月20日 第1版第1刷 ©

編集 岩田健太郎

発行者 宇山閑文

発行所 株式会社 金芳堂

〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地

振替 01030-1-15605

電話 075-751-1111 (代)

<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>

組版 株式会社 データボックス

印刷 株式会社 サンエムカラー

製本 株式会社 兼文堂

落丁・乱丁本は直接弊社へお送りください。お取替えいたします。

Printed in Japan

ISBN978-4-7653-1656-9

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

◎本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。

薬

製薬メーカーに
頼らずに薬を
勉強するために

岩田健太郎 編集
Kentaro Iwata

のデギュスタシオン

E G U S T A T I O N O F M E D I C I N E



Dégustation

46

がん疼痛に対する経口の鎮痛補助薬の比較：リリカとトリプタノールとサインバルタとテグレトールとメキシチールと経口ケタミン

森田達也

ポイント

- 鎮痛補助薬の個々の優劣は定まっていない。
- プラセボ比較試験で効果があったものも少数で、効果があったとしてもその幅は限られている。
- ガバペンチン誘導体、三環系抗うつ薬を第一選択とする専門家が多い。
- NNTは必ずしも小さくないので、患者さんにとって効果があるかどうかをしっかりと判断する必要がある。少なくとも、鎮痛補助薬によって「よけいに苦しい症状が増えた」ということがないように。

イントロダクション

教科書的には、鎮痛補助薬は、「主たる薬理作用には鎮痛効果を有しないが、鎮痛薬と併用することにより鎮痛効果を示す薬物」をいう。鎮痛薬と鎮痛補助薬の境目も最近は曖昧なものであるが、NSAIDs、アセトアミノフェン、オピオイド以外の薬剤を指すことで納得している人が多い。

鎮痛補助薬の主な出番は神経障害性疼痛であり、腕神経叢、腰・仙骨神経

叢、脊柱管など神経を巻き込んで腫瘍が進行した時に生じる難治性疼痛に対して、オピオイドとともに使用される。

鎮痛補助薬はガバペンチン誘導体（ガバペン[®]、リリカ[®]）の登場前と登場後で分けて考えることができる。登場前（pre gabapentin era）の主たる鎮痛補助薬は、トリプタノール[®]に代表される抗うつ薬と、テグレトール[®]に代表される抗けいれん薬であった。いずれも鎮痛効果がそこそこあることは確かめられているが、副作用の点から緩和ケアでは使用しにくい薬剤だった。その後、ガバペン・リリカが登場し、鎮痛補助薬の第一選択は国際的にガバペンチン誘導体になっている（gabapentin era）。ここでは、がん疼痛に使用される代表性薬剤として、リリカ、トリプタノール、サインバルタと、ついでに、テグレトール、メキシチール[®]、経口ケタミンについてまとめる。

■ リリカ[®] —— プレガバリン ファイザー

リリカは、現在わが国で、がんの神経障害性疼痛に保険適用のある唯一の鎮痛補助薬である。国際的には、（より安価な）ガバペンのほうが使用されるが、わが国ではリリカが保険適用を取得したためにリリカがもっぱら使われる。武田鉄也の効果もなかなか強力であった。

ガバペンチン誘導体はもともと GABA 作動薬として開発されてきたが、開発されてみると効果があるのはカルシウムチャネルであることがわかったため、カルシウムチャネルブロッカーとして分類される。シナプス前のカルシウムチャネルに結合し、神経伝達物質が遊離する引き金となるカルシウムの流入を減らし、グルタミン酸などの神経伝達物質をおさえて神経興奮を緩和する。

ガバペンチン誘導体は最も豊富な実証研究のある鎮痛補助薬の一つで、がん領域では数少ない比較試験がある。イタリアで行われた無作為化比較試験では、オピオイドで鎮痛不十分ながんによる神経障害性疼痛の患者さん 121 名を対象とした¹⁾。どうでもいいかもしれないが、この研究の PI の Caraceni は、WHO ラダーを作った Ventafridda の後継者で、ヨーロッパ緩和医療学会の疼