

# 1 薬剤に関する臨床疑問

## CQ 1

**がん疼痛のある患者に対して、アセトアミノフェンの投与は推奨されるか？**

### 推奨

がん疼痛（軽度）のある患者に対して、アセトアミノフェンの投与（初回投与）を推奨する。

**1C**（強い推奨、弱い根拠に基づく）

オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られていない、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドとアセトアミノフェンの併用を条件付きで推奨する。

**2C**（弱い推奨、弱い根拠に基づく）

**条件** オピオイドが投与されているにもかかわらず、十分な鎮痛効果が得られない、または有害作用のため、オピオイドを増量できないとき。

### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が5件ある。すべての研究で、強オピオイドが併用されており、アセトアミノフェンのみを投与した研究はなかった。1件の研究ではモルヒネからメサドンへオピオイドの変更も同時に行われており、アセトアミノフェンだけの効果は検証できていなかった。

#### ■ がん疼痛の緩和

すべての研究で、アセトアミノフェン（高用量：投与量 3,000～5,000 mg/日）を強オピオイドに追加投与しても、さらに痛みが緩和されることはないか、鎮痛効果はわずかであった。

#### ■ QOL, 有害作用

QOLは3件で評価されており（QLQ-C30, AQEL, VAS well-being）、両群間の差は認められなかった。

有害作用は、4件で評価されており、一般的な有害作用の発生頻度は、両群間に差はなかった。眠気のみアセトアミノフェン併用群で多く、悪心、認知機能障害、便秘には差がなかった。

#### ■ バイアスリスク

割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（2件）、医療者の盲検化なし（2件）、アウトカム測定者の盲検化の記載なし（1件）、ITT解析非実施（1件）、アウトカム不完全報告（脱落率 5～20%：2件、20%>：3件）を認めた。そ

他のバイアス（利益相反の記載なし：3件，単施設研究：3件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では，オピオイドと高用量のアセトアミノフェンが併用された群とオピオイドのみが投与された群を比較して，鎮痛効果の差はなかった。有害作用は同程度であった。

複数の研究で，アセトアミノフェンを強オピオイドに併用しても，鎮痛効果がさらに高まることはないことから，委員会の合意で，オピオイドとアセトアミノフェンの併用は，オピオイドが投与されているにもかかわらず，適切な鎮痛効果が得られないときの条件付き推奨とすると結論した。

アセトアミノフェンは，がん疼痛の患者に対して，すでに鎮痛薬として臨床現場では広く投与されているため（Wiffen 2017, Leopoldino 2019），本ガイドラインでは，委員会の合意として，軽度のがん疼痛に対して，初回投与薬としてアセトアミノフェンの投与を推奨すると結論した。

対象となった研究の観察期間は，5～7日間で，アセトアミノフェンが長期投与されたときの有害作用（肝機能障害，肝不全）については評価できていない可能性がある（Leopoldino 2019）。

以上より，軽度のがん疼痛のある患者に対して，アセトアミノフェンの投与（初回投与）を推奨する。また，オピオイドが投与されているにもかかわらず，十分な鎮痛効果が得られない，または有害作用のためオピオイドを増量できないとき，オピオイドとアセトアミノフェンの併用を条件付きで推奨する。

ただし，アセトアミノフェンを投与しても1週間程度で鎮痛できない場合は，他の鎮痛薬〔非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やオピオイド〕に変更する。一定期間，NSAIDsやオピオイドとアセトアミノフェンを併用してもよい。また，オピオイドが投与されているがん疼痛のある患者に対して，十分量のアセトアミノフェンを投与しても1週間程度で鎮痛効果が確認できなければ，投与を中止する。

### 【引用文献】

- 1) Israel FJ, Parker G, Charles M, et al. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 548-54
- 2) Cubero DI, del Giglio A. Early switching from morphine to methadone is not improved by acetaminophen in the analgesia of oncologic patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 235-42
- 3) Axelsson B, Borup S. Is there an additive analgesic effect of paracetamol at step 3? A double-blind randomized controlled study. *Palliat Med* 2003; 17: 724-5
- 4) Nikles J, Mitchell GK, Hardy J, et al. Single-patient multiple crossover studies to determine the effectiveness of paracetamol in relieving pain suffered by patients with advanced cancer taking regular opioids: A pilot study. *Palliat Med* 2016; 30: 800-2
- 5) Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3389-94

### 【参考文献】

- a) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD012637
- b) Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD013273

CQ 2

がん疼痛のある患者に対して、NSAIDsの投与は推奨されるか？

推奨

がん疼痛（軽度）のある患者に対して、NSAIDsの投与（初回投与）を推奨する。

**1B**（強い推奨，中等度の根拠に基づく）

オピオイドが投与されているにもかかわらず，適切な鎮痛効果が得られていない，がん疼痛のある患者に対して，オピオイドとNSAIDsの併用を条件付きで推奨する。

**2C**（弱い推奨，弱い根拠に基づく）

**条件** オピオイドが投与されているにもかかわらず，十分な鎮痛効果が得られない，または有害作用のため，オピオイドを増量できないとき。

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，ランダム化比較試験が40件ある。NSAIDsとプラセボを比較した研究（3件），NSAIDsと他のNSAIDsを比較した研究（16件），NSAIDsとオピオイドを比較した研究（9件），オピオイドと，オピオイドとNSAIDsの併用を比較した研究（9件），NSAIDs，オピオイド，プラセボ，抗うつ薬のいずれかを組み合わせて比較した研究（3件）があった。

■ がん疼痛の緩和

【NSAIDsとプラセボを比較した研究】

NSAIDsとプラセボを比較した研究（3件）では，うつ症状のある患者，高度の痛みのある患者では治療効果がなく（2件），鎮痛薬を使用していない痛みのある患者では治療効果があった（1件）。

【NSAIDsと他のNSAIDsを比較した研究】

NSAIDsと他のNSAIDsを比較した研究（16件）では，異なるNSAIDsでは鎮痛効果の差がない（11件），差がある研究（4件）があった。同じNSAIDsで投与量を変えた研究では，投与量が多いと鎮痛効果が良好（フルルビプロフェン：1件，ナプロキセン：1件）であった。

【NSAIDsとオピオイドを比較した研究】

NSAIDsとオピオイドを比較した研究（9件）では，単回投与の比較（ペンタゾシン2件，フェンタニル舌下錠1件），反復投与の比較（モルヒネ2件，コデインを含む2件）で鎮痛効果の差を認めなかった。NSAIDsのほうが鎮痛効果は良い研究〔2件：ペンタゾシン1件（投与期間8日間），モルヒネ1件（単回投与）〕があった。

【オピオイドの単独投与と，オピオイドとNSAIDsまたはアセトアミノフェンの併用を比較した研究】

オピオイドの単独投与と，オピオイドとNSAIDsの併用を比較した研究（7件）

では、NSAIDsの併用のほうが鎮痛効果が良好な研究（5件）、差がない研究（2件）があった。NSAIDsの併用のほうがプラセボより、オピオイドの使用量（経時的に増量した投与量）が少なく（1件）、NSAIDsを2剤併用したほうが、NSAIDsを1剤併用するより鎮痛効果が良好（2件）であった。

#### [NSAIDs, オピオイド, プラセボ, 抗うつ薬のいずれかを組み合わせて比較した研究]

さまざまな薬剤を3群比較した研究（3件）では、NSAIDsとオピオイドとNSAIDs+オピオイド併用を比較した研究では鎮痛効果の差がなく（1件）、NSAIDsとプラセボとオピオイドを比較した研究では、NSAIDsが最も鎮痛効果があり（1件）、NSAIDsとNSAIDs+抗うつ薬とNSAIDs+オピオイドを比較した研究では、鎮痛効果の差はなかった（1件）。

#### ■ QOL, 有害作用

QOLを評価した研究（NSAIDsと他のNSAIDsの比較）の2件では、ketorolacとdexketoprofen, ketorolacとジクロフェナクを比較し差がなかった（Karnovsky performance, Spitzer test）。

有害作用については、プラセボとの比較では、プラセボと同等の研究（1件）、内訳（悪心、発熱、顔面浮腫、眠気、消化不良、頭痛、めまい）と頻度のみ記載されており、群間比較されていない研究があった（2件）。

他のNSAIDsとの比較では、内訳（悪心・嘔吐、消化不良、下痢、便秘、腹痛、肝機能異常、消化管出血、食欲不振、口渇、眠気、熱感、動悸、火照り）と頻度のみ記載されており、比較されていない研究（14件）、nimesulideのほうがジクロフェナクより有害作用が少なかった研究があった（1件）。

オピオイドとの比較では、評価していない研究（1件）、内訳（眠気、食欲不振、消化不良、口内乾燥、心窩部痛）と頻度のみ記載されており、群間比較されていない研究（6件）、モルヒネのほうが全有害事象が多い研究（1件）、ペンタゾシンのほうが眠気、悪心・嘔吐が多かった研究があった（1件）。

オピオイドと、オピオイドとNSAIDsの併用との比較では、オピオイドとNSAIDsを併用したほうが、胃部不快感が多い（1件）、差なし（1件）、比較されていないが併用したほうが消化器症状、血尿を認めた研究があった（1件）。NSAIDs 2剤+オピオイドとNSAIDs 1剤+オピオイドを比較した研究では、便秘、眠気、めまいがみられた（1件）。

NSAIDs, オピオイド, プラセボ, 抗うつ薬のいずれかを組み合わせて比較した研究では、NSAIDsと、オピオイドと、NSAIDsとオピオイドの併用で、悪心・嘔吐、錯乱を認めたが、群間差はなかった（1件）。NSAIDsとNSAIDs+抗うつ薬とNSAIDs+オピオイドで、胃部不快感、口渇、中枢神経障害を認めた頻度のみ記載されており、群間比較はされていない研究（1件）。

#### ■ バイアスリスク

NSAIDsとプラセボを比較した研究では、ランダム化の方法の記載なし（3件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（3件）、参加者と医療者の盲検化の記載なし（1件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（1件）、アウトカム不完全報告（脱落率5~20%:2件）、その他のバイアス（単施設研究:2件、研究資金の記載なし:2件）を認めた。

他のNSAIDsと比較した研究では、ランダム化の方法の記載なし（12件）、割り

付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（15件）、参加者と医療者の盲検化なし（オープンラベル試験：5件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（2件）、ITT解析非実施（5件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：5件、20%＞：6件）、その他のバイアス（単施設研究：7件、研究資金の記載なし：13件、責任著者の所属が製薬会社：1件）を認めた。

NSAIDsとオピオイドを比較した研究では、ランダム化の方法の記載なし（6件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（8件）、参加者と医療者の盲検化なしまたは記載内容から判断できない（3件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（3件）、ITT解析非実施（3件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：4件、20%＞：4件）、その他のバイアス（単施設研究：4件、研究資金の記載なし：7件）を認めた。

オピオイドと、オピオイドとNSAIDsの併用を比較した研究では、ランダム化の方法の記載なし（6件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（9件）、参加者と医療者の盲検化なしまたは記載内容から判断できない（オープンラベル試験：2件、記載なし：2件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（3件）、ITT解析非実施（3件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：3件、20%＞：2件）、その他のバイアス（単施設研究：8件、製薬会社の資金：3件、研究資金の記載なし：2件）を認めた。

NSAIDs、オピオイド、プラセボ、抗うつ薬のいずれかを組み合わせて比較した研究では、ランダム化の方法の記載なし（2件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（3件）、参加者と医療者の盲検化なしまたは記載内容から判断できない（1件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（1件）、ITT解析非実施（1件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：1件、20%＞：1件）、その他のバイアス（単施設研究：2件、製薬会社の資金：1件、研究資金の記載なし：2件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、NSAIDsの単独投与は、高度の痛みを除いて、プラセボと比較して鎮痛効果は強かった。異なるNSAIDs同士の比較では、鎮痛効果は同程度であった。NSAIDsとオピオイドとの比較では、短期間であればオピオイドと鎮痛効果は同程度であった。NSAIDsとオピオイドを併用すると、オピオイドを単独投与するよりも、より鎮痛効果は強く、オピオイドの使用量（経時的に増量した投与量）が少なくなった。

観察期間中のNSAIDsの有害作用は、オピオイドと比較すると少なく、オピオイドと併用すると多かった。しかし、観察期間が短いことから、十分に有害作用（胃、十二指腸潰瘍を含む胃腸障害、腸管出血をはじめとする消化器症状）が評価されていない可能性がある。

一方で、観察期間が数時間から1週間未満の研究は、本ガイドラインでは採用したが、鎮痛効果や治療効果は臨床疑問に直接対応しているとはいえない。

以上より、軽度のがん疼痛のある患者に対して、NSAIDsの投与（初回投与）を推奨する。また、オピオイドが投与されているにもかかわらず十分な鎮痛効果が得られない、または有害作用のためオピオイドを増量できないとき、オピオイドとNSAIDsの併用を条件付きで推奨する。

ただし、NSAIDsの鎮痛効果については1週間程度で評価し、効果がなければ他のNSAIDsに変更せず、オピオイドに変更する。一定期間、オピオイドとNSAIDsを併用してもよい。

### 【引用文献】

- 1) Alamdarsaravi M, Ghajar A, Noorbala AA, et al. Efficacy and safety of celecoxib monotherapy for mild to moderate depression in patients with colorectal cancer: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Psychiatry Res* 2017; 255: 59-65
- 2) 内田正興, 野口明彦, 小川一誠. 癌性疼痛に対するKetoprofen坐剤の二重盲検比較試験による検討 Indomethacin, placebo との比較. *診療と新薬* 1982; 19: 795-805
- 3) Stambaugh J, Drew J. A double-blind parallel evaluation of the efficacy and safety of a single dose of ketoprofen in cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988; 28 (Suppl 1): S34-9
- 4) Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M, et al. Celecoxib versus diclofenac in mild to moderate depression management among breast cancer patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 953-61
- 5) Rodriguez MJ, Contreras D, Gálvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003; 104: 103-10
- 6) Pannuti F, Robustelli della Cuna G, Ventaffrida V, et al. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori* 1999; 85: 96-100
- 7) Yalçın S, GüllüH, Tekuzman G, et al. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 185-8
- 8) Toscani F, Piva L, Corli O, et al. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 550-4
- 9) Gallucci M, Toscani F, Mapelli A, et al. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 1028-30
- 10) Ventafriidda V, Toscani F, Tamburini M, et al. Sodium naproxen versus sodium diclofenac in cancer pain control. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 1132-4
- 11) 古江尚, 仁井谷久暢, 栗原稔, 他. LFP83の癌性疼痛に対する有用性の検討 注射用ケトプロフェンとの二重盲検比較試験. *臨と研* 1989; 66: 2014-24
- 12) Levick S, Jacobs C, Loukas DF, et al. Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain* 1988; 35: 253-8
- 13) Turnbull R, Hills LJ. Naproxen versus aspirin as analgesics in advanced malignant disease. *J Palliat Care* 1986; 1: 25-8
- 14) Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi I. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Comparison between oral and rectal administration. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 152-5
- 15) Ventafriidda V, De Conno F, Panerai AE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res* 1990; 18: 21-9
- 16) Wool C, Prandoni P, Polistena P, et al. Ketorolac suppositories in the treatment of neoplastic pain: a randomized clinical trial versus diclofenac. *Curr Ther Res* 1991; 49: 854-61
- 17) Martino G, Ventafriidda V, Parini J, et al. A controlled study on the analgesic activity of indoprofen inpatients with cancer pain. Bonica JJ, Albe-Fessard D, eds. *Pharmacological Agents in Chronic Pain, Advances in Pain Research and Therapy. Vol. 1.* New York, Raven Press, 1976: pp573-8
- 18) Sacchetti G, Camera P, Rossi AP, et al. Injectable ketoprofen vs. acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double-blind, crossover trial. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 403-6
- 19) Saxena A, Andley M, Gnanasekaran N. Comparison of piroxicam and acetylsalicylic acid for pain in head and neck cancers: a double-blind study. *Palliat Med* 1994; 8: 223-9
- 20) Yousef AA, Alzefrawy AE. The efficacy of oral piroxicam fast-dissolving tablets versus sublingual fentanyl in incident breakthrough pain due to bone metastases: a double-blinded randomized study. *Support Care Cancer* 2019; 27: 2171-7
- 21) Rodriguez M, Barutell C, Rull M, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral

- morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 584-7
- 22) Dellemijn PL, Verbiest HB, van Vliet JJ, et al. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomised double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1244-50
  - 23) Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 211-6
  - 24) Minotti V, Patoia L, Roila F, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain* 1989; 36: 177-83
  - 25) LFP83「癌性疼痛」研究会. LFP83の癌性疼痛に対する有用性の検討 ベンタゾシンとの封筒法による比較試験. *臨と研* 1989; 66: 2303-11
  - 26) 田口鉄男, 太田潤, 吉野肇一, 他. 癌性疼痛に対する LM-001 の二重盲検比較試験による臨床的有用性の検討 ベンタゾシンとの比較. *Ther Res* 1988; 9: 1033-46
  - 27) Tonachella R, Curcio C, Grossi E. Diclofenac sodium in cancer pain: A double-blind within-patients comparison with pentazocine. *Curr Ther Res* 1985; 37 (6): 1130-3
  - 28) Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988; 28 (Suppl 1): S47-54
  - 29) Duarte Souza JF, Lajolo PP, Pinczowski H, et al. Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1319-23
  - 30) Björkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 1-5
  - 31) Stambaugh JE Jr, Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 665-9
  - 32) Lomen PL, Samal BA, Lamborn KR, et al. Flurbiprofen for the treatment of bone pain in patients with metastatic breast cancer. *Am J Med* 1986; 80 (3A): 83-7
  - 33) Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1358-63
  - 34) Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med* 1984; 77: 78-83
  - 35) Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm* 1985; 4: 53-8.
  - 36) Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 1974; 229: 55-9
  - 37) Liu Z, Xu Y, Liu ZL, et al. Combined application of diclofenac and celecoxib with an opioid yields superior efficacy in metastatic bone cancer pain: a randomized controlled trial. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 980-5
  - 38) Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. *Current Therapeutic Research* 1993; 53: 435-40
  - 39) Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al. Aspirin and pancreatic cancer pain. *Gastroenterology* 1971; 60: 552-3
  - 40) Minotti V, De Angelis V, Righetti E, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 1998; 74: 133-7

## CQ 3

## がん疼痛のある患者に対して、モルヒネの投与は推奨されるか？

## 推奨

がん疼痛(中等度から高度)のある患者に対して、モルヒネの投与を推奨する。

1A (強い推奨, 強い根拠に基づく)

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が77件ある。

モルヒネとプラセボを比較した研究はなかった。

異なるモルヒネ製剤の比較研究が40件あった。オピオイドが投与されていない患者(3件)、オピオイドが投与されている患者(32件)を対象とした研究、オピオイドが投与されている患者と投与されていない患者が混在した研究(4件)、オピオイドの投与が明記されていない(1件)研究があった。

モルヒネの作用時間の異なる製剤を比較(速放性製剤と徐放性製剤:15件)、モルヒネ速放性製剤の投与方法を比較(2件)、徐放性製剤を初回投与したときに速放性製剤とプラセボの併用を比較(1件)、モルヒネ徐放性製剤と他のモルヒネ徐放性製剤の比較(8件)、投与時間を比較(1件)、投与回数を比較(8件)、投与経路を比較(4件)、コカインとアルコールの併用を比較した研究(1件)があった。

モルヒネと他のオピオイドの比較研究が39件(うち3件は複数の強オピオイドを比較)あった。

NSAIDsと比較(2件)、弱オピオイドと比較(コデインまたはトラマドール1件)、トラマドールと比較(5件)、他の強オピオイドと比較(オキシコドン14件、フェンタニル貼付剤6件、ブプレノルフィン貼付剤7件、ヒドロモルフォン3件、タベンタドール1件)、メサドンと比較(5件)した研究があった(重複を含む)。

## ■ がん疼痛の緩和

モルヒネ速放性製剤と徐放性製剤との比較では、鎮痛効果の差がない(11件)、徐放性製剤が優れた効果(1件)、速放性製剤の投与方法によっても差がない(1件)、不明(4件:総モルヒネ投与量1件、満足度のみ1件、突出痛の出現回数のみ1件、不明1件)の研究があった。

モルヒネ徐放性製剤と他のモルヒネ徐放性製剤の比較では、鎮痛効果の差がない(20件)、モルヒネ徐放性製剤の経直腸投与のほうが優れた効果(1件)を示した研究があった。

モルヒネ以外の薬剤との鎮痛効果の比較では、NSAIDsと鎮痛効果の差がない(2件)、弱オピオイド(コデインまたはトラマドール)よりモルヒネのほうが良好(1件)、トラマドールと差がない(2件)、モルヒネのほうが良好(2件)な研究があった。

オキシコドンとは鎮痛効果の差がない(13件)、フェンタニル貼付剤と差がない(6件)、ヒドロモルフォンのほうが良好(1件)、差がない(2件)、タベンタドールと差がない(1件)、メサドンと差がない(4件)、投与量の増量率がメサドンのほう

が良好（1件）な研究があった。

#### ■ QOL

QOLを評価した研究（異なるモルヒネ製剤：10件）では、活動度、気分、睡眠の質、FACT-G、HRQOL-QLQ-C30で差がない（8件）、モルヒネ徐放性製剤と他のモルヒネ徐放性製剤を比較し、新薬のほうが睡眠の質・身体的/精神的障害の改善率、well-beingが高かった（1件）、モルヒネ徐放性製剤のほうが速放性製剤よりも、QOLスコアが高かった（1件）研究があった。

他剤との比較（4件）では、弱オピオイドよりモルヒネ群が良かった（ESASのwell being）（1件）、フェンタニル貼付剤と比較して、歩行、通常の仕事の影響はモルヒネが（1件）、日常動作の制限と夜間の睡眠はフェンタニルがモルヒネより（1件）良好、GPE（global perceived effect）がモルヒネと（1件）同等、ブプレノルフィン貼付剤のほうが、モルヒネ徐放性製剤よりも改善した（SF36：1件）研究があった。

#### ■ 有害作用

有害作用を評価した研究（異なるモルヒネ製剤：38件）では、便秘、悪心・嘔吐、口渇、尿閉、日中の眠気、めまいなどに差がない（34件）、モルヒネ徐放性製剤の直腸投与のほうが、経口投与に比べて、悪心が少ない（1件）、硬膜外モルヒネ投与のほうが、経口投与に比べて、悪心・嘔吐が少ない（1件）、速放性製剤のほうが、徐放性製剤に比べて、眠気が軽度（1件）、徐放性製剤の違いにより、有害作用に差がある（1件）研究があった。

他剤と比較した研究では、弱オピオイドと差がない（1件）、NSAIDsと比較して悪心・嘔吐が多い（1件）、すべての副作用が多い（1件）、トラマドールと比較して差がない（2件）、悪心が多い（1件）、オキシコドンと比較して差がない（7件）、フェンタニル貼付剤と比較して悪心（1件）、便秘（2件）が多い、ブプレノルフィン貼付剤と比較してめまい、便秘、悪心が多い（1件）、ブプレノルフィン注射と比較して眠気、悪心・嘔吐が少ない（1件）、ヒドロモルフォンと比較して便秘、悪心・嘔吐が多い（1件）、タペンタドールと比較してすべての副作用が多い（1件）、便秘、嘔吐が多い（1件）、メサドンと比較して差がない（単回投与：1件）、口渇が多い（2件）研究があった。

#### ■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（28件）、両群のベースラインの不均衡あり（2件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（36件）、参加者と医療者の盲検化なし（オープンラベル試験：16件）、アウトカム測定者の盲検化なし（13件）、ITT解析非実施（25件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：21件、20%>：12件）、その他のバイアス（単施設研究：15件、製薬会社の資金：18件、研究資金の記載なし：9件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、異なるモルヒネ製剤（経口投与）の比較では、鎮痛効果は同程度であった。また弱オピオイド、トラマドールより鎮痛効果は強かった。他の強オピオイドと比較すると、適切な換算比で変更すれば、鎮痛効果は同程度であった。有害作用は、異なるモルヒネ製剤（経口投与）の比較では、同程度であった。

また、モルヒネの投与後は、軽度の痛み（VAS 30/100 mm 以下）に緩和された

患者がほとんど（90%＞）で、十分な鎮痛効果が得られていた（Wiffen 2016）。

有害作用は、システマティックレビューの集計では、便秘、眠気、悪心、口渇、嘔吐があり（Wiffen 2014）、1～2割の患者が有害作用のため治療の変更が必要となる可能性があった（Wiffen 2017）。モルヒネを投与中は、同時に有害作用の治療を行う必要がある。

したがって、がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、モルヒネの投与を推奨する。

### 【引用文献】

- 1) Flöter T, Koch EMW, Kap-Cas study group. Comparison of two oral morphine formulations for chronic severe pain of malignant and nonmalignant origin. *Clinical Drug Investigation* 1997; 14: 183-91
- 2) Melzack R, Mount BM, Gordon JM. The Brompton mixture versus morphine solution given orally: effects on pain. *Can Med Assoc J* 1979; 120: 435-8
- 3) O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ, et al. A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Continus tablets in cancer patients with severe pain. *Palliat Med* 1997; 11: 475-82
- 4) Vielvoye-Kerkmeier A, Van Tinteren H, Mattern C, et al. Sustained release morphine in cancer pain. *Eur J Palliat Care* 2002; 9: 137-40
- 5) Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ, et al. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 251-4
- 6) Todd J, Rees E, Gwilliam B, et al. An assessment of the efficacy and tolerability of a 'double dose' of normal-release morphine sulphate at bedtime. *Palliat Med* 2002; 16: 507-12
- 7) 武田文和, 小川秀道, 平賀一陽, 他. 癌患者の疼痛治療における PF-402 (硫酸モルヒネ持続性経口製剤) の臨床評価—硫酸モルヒネ徐放錠との比較. *臨医薬* 1998; 14: 853-69
- 8) Babul N, Provencher L, Laberge F, et al. Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 74-81
- 9) Broomhead A, Kerr R, Tester W, et al. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 63-73
- 10) Ridgway D, Sopata M, Burneckis A, et al. Clinical efficacy and safety of once-daily dosing of a novel, prolonged-release oral morphine tablet compared with twice-daily dosing of a standard controlled-release morphine tablet in patients with cancer pain: a randomized, double-blind, exploratory crossover study. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 712-20
- 11) Portenoy RK, Maldonado M, Fitzmartin R, et al. Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100-mg tablet in cancer pain patients. *Cancer* 1989; 63 (Suppl 11): 2284-8
- 12) Mignault GG, Latreille J, VigiéF, et al. Control of cancer-related pain with MS Contin: a comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 416-22
- 13) Smith KJ, Miller AJ, McKellar J, et al. Morphine at gramme doses: kinetics, dynamics and clinical need. *Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl 2): S55-9
- 14) Boureau F, Saudubray F, d'Arnoux C, et al. A comparative study of controlled-release morphine (CRM) suspension and CRM tablets in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 393-9
- 15) Hanks GW, Hanna M, Finlay I, et al. Efficacy and pharmacokinetics of a new controlled-release morphine sulfate 200-mg tablet. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 6-12
- 16) Currow DC, Plummer JL, Cooney NJ, et al. A randomized, double-blind, multi-site, crossover, placebo-controlled equivalence study of morning versus evening once-daily sustained-release morphine sulfate in people with pain from advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 17-23
- 17) 水口公信, 武田文和, 平賀一陽, 他. 癌患者の痛みに対する塩酸モルヒネ坐剤 AN-631 の有用性の検討—硫酸モルヒネ徐放錠との比較. *臨医薬* 1990; 6: 2357-76
- 18) Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of

- severe cancer pain. *Pain* 1997; 69: 295-302
- 19) Hagen NA, Thirlwell M, Eisenhoffer J, et al. Efficacy, safety, and steady-state pharmacokinetics of once-a-day controlled-release morphine (MS Contin XL) in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 80-90
  - 20) Homsí J, Walsh D, Lasheen W, et al. A comparative study of 2 sustained-release morphine preparations for pain in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 99-105
  - 21) Kerr RO, Tester WJ. A patient preference study comparing two extended-release morphine sulfate formulations (once-daily Kadian<sup>®</sup> versus twice-daily MS Contin<sup>®</sup>) for cancer pain. *Clinical Drug Investigation* 2000; 19: 25-32
  - 22) Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, et al. Effects of controlled-released morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nurs Forum* 1989; 16: 521-6
  - 23) Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled-release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia* 1989; 44: 897-901
  - 24) Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, et al. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 967-72
  - 25) Arkinstall WW, Goughnour BR, White JA, et al. Control of severe pain with sustained-release morphine tablets versus oral morphine solution. *CMAJ* 1989; 140: 653-7
  - 26) Gillette JF, Ferme C, Moisy N, et al. Double-blind crossover clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained release morphine sulfate capsules in patients with cancer-related pain. *Clinical Drug Investigation* 1997; 14 (Suppl 1): 22-7
  - 27) Hanks GW, Twycross RG, Bliss JM. Controlled release morphine tablets: a double-blind trial in patients with advanced cancer. *Anaesthesia* 1987; 42: 840-4
  - 28) Ventafridda V, Saita L, Barletta L, et al. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4: 124-9
  - 29) Walsh TD. Clinical evaluation of slow release morphine tablets. *Adv Pain Res Ther* 1985; 9: 727-31
  - 30) Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, et al. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 268-72
  - 31) Deschamps M, Band PR, Hislop TG, et al. The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 384-92
  - 32) Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer* 1989; 63 (Suppl 11): 2275-83
  - 33) Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; 101: 193-8
  - 34) Xu GZ, Cai ZJ, Deng YP, et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of sustained release morphine sulfate microgranules in patients with terminal cancer. *Clinical Drug Investigation* 1997; 14 (Suppl 1): 34-42
  - 35) Dale O, Piribauer M, Kaasa S, et al. A double-blind, randomized, crossover comparison between single-dose and double-dose immediate-release oral morphine at bedtime in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 68-76
  - 36) Cundiff D, McCarthy K, Savarese JJ, et al. Evaluation of a cancer pain model for the testing of long-acting analgesics. The effect of MS Contin in a double-blind, randomized crossover design. *Cancer* 1989; 63 (Suppl 11): 2355-9
  - 37) Panich A, Charnvej L. Comparison of morphine slow release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 672-6
  - 38) De Conno F, Ripamonti C, Saita L, et al. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1004-8
  - 39) Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003; 17: 248-56
  - 40) Vainio A, Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs. epidural techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 179-85
  - 41) Dellemijn PL, Verbiest HB, van Vliet JJ, et al. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomised double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1244-50

- 42) Rodríguez M, Barutell C, Rull M, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 584-7
- 43) Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016; 34: 436-42
- 44) Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17: 329-43
- 45) Leppert W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory* 2001; 51: 257-66
- 46) Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, et al. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol* 1994; 5: 141-6
- 47) 平賀一陽, 大熊誠太郎, 浅野弘明, 他. 【トラマドール塩酸塩 (トラマール) の臨床的研究】 癌性疼痛を対象とした弱オピオイド鎮痛薬 NS-315 (トラマドール塩酸塩) の第Ⅲ相臨床試験—モルヒネを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験. *臨医薬* 2010a; 26: 569-84
- 48) 平賀一陽, 大熊誠太郎, 浅野弘明, 他. 【トラマドール塩酸塩 (トラマール) の臨床的研究】 癌性疼痛を対象とした弱オピオイド鎮痛薬 NS-315 (トラマドール塩酸塩) の第Ⅲ相臨床試験—モルヒネを対照としたランダム化二重盲検クロスオーバー試験. *臨医薬* 2010b; 26: 555-68
- 49) Lee KH, Kang JH, Oh HS, et al. Intravenous oxycodone versus intravenous morphine in cancer pain: a randomized, open-label, parallel-group, active-control study. *Pain Res Manag* 2017; 2017: 9741729
- 50) Nosek K, Leppert W, Nosek H, et al. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2409-19
- 51) Zhang WZ, Yu WJ, Zhao XL, et al. Pharmacoeconomics evaluation of morphine, MS contin and oxycodone in the treatment of cancer pain. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8797-800
- 52) Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3222-9
- 53) Corli O, Floriani I, Roberto A, et al.; CERP study of pain group. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016; 27: 1107-15
- 54) Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45
- 55) Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-46
- 56) Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-30
- 57) Mercadante S, Tirelli W, David F, et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain* 2010; 26: 794-7
- 58) Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-49
- 59) Riley J, Branford R, Droney J, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 161-72
- 60) Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, et al. Comparison of the tolerability profile of controlled-release oral morphine and oxycodone for cancer pain treatment. An open-label randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 783-94
- 61) 武田文和, 館野政也, 小山靖夫, 他. 癌患者の疼痛治療における S-8117 (塩酸オキシコドン徐放錠) と硫酸モルヒネ徐放錠との比較試験—第Ⅲ相臨床試験. *臨医薬* 2005; 21: 295-313
- 62) Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 101-8
- 63) Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-61
- 64) Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008; 12: 1040-6
- 65) van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate

- pain. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 457-69
- 66) Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, et al. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997; 35: 25-32
  - 67) Kjaer M, Henriksen H, Knudsen J. A comparative study of intramuscular buprenorphine and morphine in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 487-92
  - 68) Pasqualucci V, Tantucci C, Paoletti F, et al. Buprenorphine vs. morphine via the epidural route: a controlled comparative clinical study of respiratory effects and analgesic activity. *Pain* 1987; 29: 273-86
  - 69) Pace MC, Passavanti MB, Grella E. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291-9
  - 70) Wang J, Cai B, Huang DX, et al. Decreased analgesic effect of morphine, but not buprenorphine, in patients with advanced P-glycoprotein (+) cancers. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 870-7
  - 71) Choudhury K, Dasgupta P, Paul N, et al. A comparative study of transdermal buprenorphine and oral morphine in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Indian J Palliat Care* 2018; 24: 500-4
  - 72) Hanna M, Thippawong J; 118 Study Group. A randomized, double-blind comparison of OROS<sup>®</sup> hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care* 2008; 7: 17
  - 73) Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. *Support Care Cancer* 2008; 16: 999-1009
  - 74) Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Res* 1999; 2: 1-8
  - 75) Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, et al. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 415-26
  - 76) Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 185-92
  - 77) Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, et al. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1986; 1: 203-7

**【参考文献】**

- a) Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003868
- b) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD011056
- c) Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD012592

## CQ 4

**がん疼痛のある患者に対して、ヒドロモルフォンの投与は推奨されるか？****推奨**

がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、ヒドロモルフォンの投与を推奨する。

**1B**（強い推奨，中等度の根拠に基づく）

**解説**

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が8件ある。ヒドロモルフォンとプラセボを比較した研究はなかった。対象患者にオピオイドが投与されていない（2件）、オピオイドを投与中（3件）、オピオイドを投与しているか記載がない研究（1件）で、すべて他のオピオイドと鎮痛効果を比較した研究であった。痛みの程度を限定しない研究（2件）、中等度から高度の痛みに限定した研究（2件）があった。また、有害作用を主調査項目として評価した研究（2件）があった。

**がん疼痛の緩和**

すべての研究で、異なるオピオイドとの鎮痛効果の差は認められなかった。

**QOL, 有害作用**

QOLを評価した研究はなかった。

有害作用が評価された研究（7件）では、有害作用の内訳のみ記載されており、比較できない（4件）、オキシコドンと比較し、眠気、悪心が同等であった（1件）、フェンタニル貼付剤、ブプレノルフィン貼付剤と比較し、悪心・嘔吐の程度は変わらず、便秘が少ない（1件）、モルヒネと比較し、便秘、悪心・嘔吐が少ない（1件）研究があった。

**バイアスリスク**

ランダム化の方法の記載なし（2件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（4件）、参加者と医療者の盲検化なし（オープンラベル試験：2件）、アウトカム測定者の盲検化なし（オープンラベル試験：2件）、ITT解析非実施（3件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：3件，20%>：5件）、その他のバイアス（製薬会社の資金：6件，単施設研究：2件）を認めた。

\*\*\*

これまでの研究では、オピオイド間の換算比を適切に設定すれば、ヒドロモルフォンと他の強オピオイドの鎮痛効果と有害作用は同程度であった。

以上より、がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、ヒドロモルフォンの投与を推奨する。

**【引用文献】**

- 1) Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority study of hydro-morphone hydrochloride immediate-release tablets versus oxycodone hydrochloride immediate-release powder for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. Jpn J

- Clin Oncol 2018; 48: 542-7
- 2) Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al. A randomized, double-blind study of hydromorphone hydrochloride extended-release tablets versus oxycodone hydrochloride extended-release tablets for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients (EXHEAL: a Phase III study of EXtended-release HydromorphonE for cAncer pain reLief). *J Pain Res* 2017; 10: 1953-62
  - 3) Yu S, Shen W, Yu L, et al. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. *J Pain* 2014; 15: 835-44
  - 4) Hanna M, Thippawong J; 118 Study Group. A randomized, double-blind comparison of OROS (R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care* 2008; 7: 17
  - 5) Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79: 1428-37
  - 6) Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Res* 1999; 2: 1-8
  - 7) Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. *Support Care Cancer* 2008; 16: 999-1009
  - 8) Wirz S, Wittmann M, Schenk M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 737-43

## CQ 5

## がん疼痛のある患者に対して、オキシコドンの投与は推奨されるか？

## 推奨

がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、オキシコドンの投与を推奨する。

**1B**（強い推奨，中等度の根拠に基づく）

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が26件ある。オキシコドンとプラセボを比較した研究はなかった。強オピオイドが投与されていない(3件)、投与されている患者が対象の研究(23件)であった。

オキシコドンと、別のオピオイド〔モルヒネ(14件)、フェンタニル(3件)、ブプレノルフィン(2件)、タベンタドール(1件)、ヒドロモルフォン(2件)、コデイン(1件)、oxymorphone(1件)、重複あり〕または作用時間の異なるオキシコドンと鎮痛効果を比較した研究(7件)であった。

## ■ がん疼痛の緩和

すべての研究でオキシコドン徐放性製剤とその他のオピオイド、作用時間の異なるオキシコドンとの鎮痛効果に差はなかった。

## ■ QOL, 有害作用

QOLを評価した研究はなかった。

有害作用（便秘，眠気，悪心・嘔吐など）が評価された研究(13件)では，頻度は集計されているが，検定されておらず，有害作用（便秘，眠気，悪心・嘔吐）の程度，頻度を対照薬と比較できない(3件)，モルヒネと差がない(7件)研究があった。オキシコドンのほうが，重度の筋痙攣性ミオクローヌスが少ない(1件)，便秘が有意に多く，嘔吐が有意に少ない(1件)，オキシコドン徐放性製剤のほうが，速放性製剤よりも頭痛が少ない(1件)研究があった。

## ■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし(18件)，割り付けの隠蔽(コンシールメント)の方法の記載なし(19件)，参加者と医療者の盲検化なし(11件：オープンラベル試験8件)，アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない(12件)，アウトカム不完全報告(脱落率5～20%：10件，20%>：10件)，選択的アウトカム報告(有害作用の記載が十分ではない：4件)，その他のバイアス(単施設研究：11件，製薬会社の資金：10件)を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では，オピオイド間の換算比を適切に設定すれば，オキシコドンと他の強オピオイドを比較した場合，作用時間の異なるオキシコドン同士を比較した場合に鎮痛効果は同程度であった。有害作用は（便秘，眠気，悪心・嘔吐）他の強オピオイドと同程度であった。

以上より，がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して，オキシコドンの投

与を推奨する。

**【引用文献】**

- 1) Nosek K, Leppert W, Nosek H, et al. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2409-19
- 2) Lee KH, Kang JH, Oh HS, et al. Intravenous oxycodone versus intravenous morphine in cancer pain: a randomized, open-label, parallel-group, active-control study. *Pain Res Manag* 2017; 2017: 9741729
- 3) Corli O, Floriani I, Roberto A, et al.; CERP STUDY OF PAIN GROUP. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016; 27: 1107-15
- 4) Imanaka K, Tominaga Y, Etropolis M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1399-409
- 5) Lux EA, Janecki M, Maritz MA. Clinical evaluation of the first oxycodone once daily prolonged release tablet in moderate to severe chronic pain: a randomized, double-blind, multicenter, cross-over, non-inferiority study to investigate efficacy and safety in comparison with an established oxycodone twice daily prolonged release tablet. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2365-75
- 6) Mercadante S, Tirelli W, David F, et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain* 2010; 26: 794-7
- 7) Riley J, Branford R, Droney J, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 161-72
- 8) Su J, Zhu Y, Wu W, et al. Observation of curative effects and adverse effects of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets and fentanyl transdermal patches on the treatment of moderate or severe cancer pain. *Anti-Tumor Pharmacy* 2015; 5 (6): 444-8
- 9) Yu S, Shen W, Yu L, et al. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. *J Pain* 2014; 15: 835-44
- 10) Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, et al. Comparison of the tolerability profile of controlled-release oral morphine and oxycodone for cancer pain treatment. An open-label randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 783-94.
- 11) Zhang W-Z, Yu W-J, Zhao X-L, et al. Pharmacoeconomics evaluation of morphine, MS Contin and oxycodone in the treatment of cancer pain. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8797-800
- 12) Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 92-100
- 13) Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 101-8
- 14) Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3222-9
- 15) Gabrail NY, Dvergsten C, Ahdieh H. Establishing the dosage equivalency of oxymorphone extended release and oxycodone controlled release in patients with cancer pain: a randomized controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 911-8
- 16) Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79: 1428-37
- 17) Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45
- 18) Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-46
- 19) Kaplan R, Parris WC, Citron ML, et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3230-7
- 20) Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-30

- 21) Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 296-302
- 22) Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-49
- 23) Parris WC, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 205-11
- 24) Salzman RT, Roberts MS, Wild J, et al. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 271-9
- 25) Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD, et al. Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 500-6
- 26) 武田文和, 館野政也, 小山靖夫, 他. 癌患者の疼痛治療における S-8117 (塩酸オキシコドン徐放錠) と硫酸モルヒネ徐放錠との比較試験—第Ⅲ相臨床試験. *臨医薬* 2005; 21: 295-313

CQ 6

がん疼痛のある患者に対して、フェンタニルの投与は推奨されるか？

推奨

がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、フェンタニルの投与を推奨する。

**1B**（強い推奨，中等度の根拠に基づく）

がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して，初回投与薬として，フェンタニル貼付剤の投与を条件付きで推奨する。

**2C**（弱い推奨，弱い根拠に基づく）

**条件** 投与後に，傾眠，呼吸抑制の重篤な有害作用の有無を継続して観察できるとき。

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，ランダム化比較試験が14件ある。強オピオイドが投与されていない患者（7件），強オピオイドが投与されている患者（7件）が対象であった。

すべての研究で，フェンタニル貼付剤が投与されていた。フェンタニル注射剤の研究はなかった。

フェンタニルと，プラセボ（1件），コデイン（2件），別のフェンタニル製剤（1件），モルヒネ（6件），オキシコドン（2件），メサドン（3件），ヒドロモルフォン（1件），ブプレノルフィン（3件），プレガバリン（1件）（重複あり）の鎮痛効果を比較した研究であった。

■ がん疼痛の緩和

すべての研究で，フェンタニルと，他の強オピオイドとの鎮痛効果の差はなかった（10件）。アセトアミノフェンとコデインの併用よりも，鎮痛効果は強く（2件），フェンタニル貼付剤の違いにより鎮痛効果の差はなかった（1件）。神経障害性疼痛に対しては，プレガバリンよりも鎮痛効果は劣っていた（1件）。

■ QOL，有害作用

QOLを評価した研究（8件）では，日常生活動作，睡眠の質，QOL尺度〔GPE（global perceived effect），EuroQol5D，WHO scale EORTC，ECOG，G-BPI〕で測定された。歩行，通常の仕事への影響はモルヒネがフェンタニルより良好（1件），日常動作の制限と夜間の睡眠は，フェンタニルがモルヒネより良好（1件），GPEがモルヒネと同等（1件），メサドンが良好（1件），G-BPIはフェンタニルがアセトアミノフェン，コデイン，放射線治療より良好（1件），差がなかった（4件）研究があった。

有害作用が評価された研究（14件）では，他のオピオイドと比較して，フェンタニルのほうが幻覚，錯乱（1件），モルヒネと比べて悪心（1件），便秘（2件）が軽

度であった。コデインと比べて悪心が軽度（1件）、メサドンと比べて眠気、便秘、口渇が同等（2件）であった。ヒドロモルフォン（経口）と比べて、嘔吐が軽度（1件）であった。プレガバリンと比較して、フェンタニルのほうが悪心、傾眠、めまいが重度（1件）であった。ヒドロモルフォン、ブプレノルフィン貼付剤と比較して、便秘、悪心が同程度（1件）であった。

#### ■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（7件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（8件）、参加者と医療者の盲検化なしまたは記載なし（オープンラベル試験：14件）、アウトカム測定者の盲検化なしまたは記載なし（オープンラベル試験：14件）、ITT解析非実施（10件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：11件）、その他のバイアス（製薬会社の資金：5件、研究資金の記載なし：3件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、オピオイド間の換算比を適切に設定すれば、フェンタニル貼付剤は、他の強オピオイドと鎮痛効果は同程度であった。有害作用は便秘がモルヒネよりも少なかった。

他の系統的レビューでは、フェンタニルと他の強オピオイドを比較して、便秘以外の有害作用（悪心、腹痛、消化管出血、混乱）は、メタアナリシスができなかったと結論している（Hadley 2016）。

以上より、がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、フェンタニル貼付剤の投与を推奨する。また、委員会でフェンタニル注射剤は、初回投与のオピオイドとして投与を推奨すると結論した。

次に、委員会では、強オピオイドが投与されていない患者に対する、フェンタニル貼付剤の初回投与について議論した。

これまでの研究では、強オピオイドが投与されていない患者に対する観察研究（7件）では、12～25  $\mu\text{g}/\text{hr}$ \*のフェンタニル貼付剤が初回投与のオピオイドとして投与されていた。また、有害作用のうち62%は軽度であったが、患者の8～11%が有害作用のため治療を中止した（Kang 2015, Mercadante 2010）。

委員会では、フェンタニル貼付剤の初回投与は、投与が簡便であること、他の強オピオイドより有害作用（便秘）が軽いこと、非経口投与であることの利点があることから、最小投与量（6.25  $\mu\text{g}/\text{hr}$ \*）、医療環境（投与後は頻回に観察できる）、患者の臨床的な状況（認知症、せん妄、在宅療養中で注射剤の使用が不向き、衰弱、消化管閉塞などで経口投与ができない）を加味して慎重に初回投与してよいと結論した。

以上より、投与後に、傾眠、呼吸抑制の重篤な有害作用の有無を継続して観察できるとき、初回投与薬として、フェンタニル貼付剤の投与を条件付きで推奨する。

\*：本ガイドライン作成時の、本邦でのフェンタニル貼付剤の最小投与量は6.25  $\mu\text{g}/\text{hr}$ である（2019年11月9日現在）

#### 【引用文献】

- 1) Nosek K, Leppert W, Nosek H, et al. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2409-19
- 2) Corli O, Floriani I, Roberto A, et al; CERP STUDY OF PAIN GROUP. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized

- phaseIV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016; 27: 1107-15
- 3) Haumann J, van Kuijk SMJ, Geurts JW, et al. Methadone versus fentanyl in patients with radiation-induced nociceptive pain with head and neck cancer: a randomized controlled non-inferiority trial. *Pain Pract* 2018; 18: 331-40
  - 4) Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SM, et al. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer* 2016; 65: 121-9
  - 5) Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 2014; 14: 32-42
  - 6) Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 737-43
  - 7) Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-61
  - 8) Kongsgaard UE, Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur J Pain* 1998; 2: 53-62
  - 9) Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH, et al. A randomized, open, parallel group, multi-center trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: 268-79
  - 10) Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008; 12: 1040-6
  - 11) Mystakidou K, Katsouda E, Kouloulis V, et al. Comparison of transdermal fentanyl with codeine/paracetamol, in combination with radiotherapy, for the management of metastatic bone pain. *J Opioid Manag* 2005; 1: 204-10
  - 12) Pistevou-Gompaki K, Kouloulis VE, Varveris C, et al. Radiotherapy plus either transdermal fentanyl or paracetamol and codeine for painful bone metastases: a randomised study of pain relief and quality of life. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 159-63
  - 13) van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 457-69
  - 14) Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, et al. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997; 35: 25-32

**【参考文献】**

- a) Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD010270
- b) Kang JH, Oh SY, Song SY, et al. The efficacy of low-dose transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer patients with moderate-to-severe pain. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 88-95
- c) Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low doses of transdermal fentanyl in opioid-naïve patients with cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2765-8

## CQ 7

**がん疼痛のある患者に対して、タペンタドールの投与は推奨されるか？**

## 推奨

がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、タペンタドールの投与を推奨する。

**1B**（強い推奨，中等度の根拠に基づく）

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が3件ある。オピオイドが投与されていない患者（1件）、オピオイドが投与されている患者を含む（2件）研究があった。

## ■ がん疼痛の緩和

すべての研究で、異なるオピオイドとの鎮痛効果の差は認められなかった。プラセボと比較した研究（1件：タペンタドールとモルヒネを比較し、さらにタペンタドールとプラセボを比較）でも、鎮痛効果の差は認められなかった（非劣性試験）。

## ■ QOL, 有害作用

QOL を評価した研究はなかった。

有害作用が評価された研究は3件あった。タペンタドールと他のオピオイドが同程度（2件）、タペンタドールがモルヒネより少ない（1件）研究があった。便秘、悪心はタペンタドールがオキシコドンに比べて少なく、嘔吐は同等であった。便秘、嘔吐はタペンタドールがモルヒネに比べて少なかった。胃腸症状、神経系症状はタペンタドールがモルヒネに比べて少なかった。

## ■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（1件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（1件）、参加者と医療者の盲検化なし（1件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（1件）、アウトカム不完全報告〔2件：脱落率32%（試験期間4週間）、43%（試験期間8週間）〕を認めた。すべての研究は製薬会社の資金で行われ、資金提供した製薬会社の社員が著者であった（3件：筆頭著者以外全員1件、全員2件）。

＊ ＊

これまでの研究では、オピオイド間の換算比を適切に設定すれば、タペンタドールは他の強オピオイドと比較して、鎮痛効果と有害作用は同程度であった。

以上より、がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、タペンタドールの投与を推奨する。

## 【引用文献】

- 1) Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1399-409

- 2) Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, et al. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 501-11
- 3) Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17: 329-43

## CQ 8

## がん疼痛のある患者に対して、コデインの投与は推奨されるか？

## 推奨

がん疼痛（中等度）のある患者に対して、コデインの投与を条件付きで推奨する。

**2C**（弱い推奨、弱い根拠に基づく）

**条件** 患者の選好、医療者の判断、医療現場の状況で、強オピオイドが投与できないとき。

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が12件ある。

対象患者は、オピオイドが投与されていない患者（7件）、オピオイドが投与されている患者（2件）、記載なし（3件）であった。

コデインと、プラセボ（8件）、NSAIDs（1件）、他のオピオイド（2件）、投与方法の異なるコデイン（1件）を比較した研究があった。

単回投与かつ観察期間が1日未満（10件）、反復投与（2件）の研究があった。

## がん疼痛の緩和

プラセボと比較して、鎮痛効果の差がない（1件）、鎮痛効果が大きい（7件）、オピオイドと比較して、鎮痛効果が小さい（モルヒネ、オキシコドン：1件）、差がない（トラマドール、hydrocodone：1件）、NSAIDsと比較して差がない（1件）という結果であった。

## QOL, 有害作用

QOLを評価した研究はなかった。

有害作用が評価された研究（7件）では、有害作用の内訳（悪心・嘔吐、便秘、頭痛、口内乾燥、眠気）の頻度のみ記載されており、対照群と比較できなかった。

## バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（10件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（12件）、参加者と医療者の盲検化の記載なし（3件）、アウトカム測定者の盲検化の記載なしまたは内容から判断できない（3件）、ITT解析非実施（6件）、アウトカム不完全報告（脱落症例のアウトカムが不明確または記載されていない：3件、脱落率5～20%：6件）、その他のバイアス（単施設研究：7件、製薬会社の資金：2件、製薬会社からの薬剤の提供：4件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、コデインは単回投与されており、鎮痛効果と有害作用は十分に評価できない。また、単回投与の研究を本ガイドラインでは採用せざるを得なかったため、鎮痛効果や治療効果は臨床疑問に直接対応しているとはいえない。

しかし、コデインは、がん疼痛に以前から広く使用されており安価であること（Straube 2018）、本邦でも日常の診療でがん疼痛のある患者に対して、鎮痛薬として投与していることから、委員会では、がん疼痛のある患者に対して、中等度の痛

みで、患者の選好、医療者の判断、医療現場の状況で、強オピオイドが投与できないとき、コデインの投与を条件付きで推奨すると結論した。

**【引用文献】**

- 1) Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, et al. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 223-7
- 2) Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 92-100
- 3) Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 101-8
- 4) Carlson RW, Borrisson RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 211-6
- 5) Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 612-23
- 6) Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al. Aspirin and pancreatic cancer pain. *Gastroenterology* 1971; 60: 552-3
- 7) Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 84-9
- 8) Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007; 10: 56-60
- 9) Stambaugh JE Jr, McAdams J. Comparison of the analgesic efficacy and safety oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 162-6
- 10) Staquet M, Luyckx A, Van Cauwenberge H. A double-blind comparison of alclofenac, pentazocine, and codeine with placebo control in pathologic pain. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1971; 11: 450-5
- 11) Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 397-401
- 12) Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. *Curr Ther Res* 1993; 53: 435-40

**【参考文献】**

- a) Straube C, Derry S, Jackson KC, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD006601

## CQ 9

## がん疼痛のある患者に対して、トラマドールの投与は推奨されるか？

## 推奨

がん疼痛（中等度）のある患者に対して、トラマドールの投与を条件付きで推奨する。

**2B**（弱い推奨，中等度の根拠に基づく）

**条件** 患者の選好，医療者の判断，医療現場の状況で，強オピオイドが投与できないとき。

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，ランダム化比較試験が10件ある。オピオイドが投与されていない患者（7件），オピオイドを含む鎮痛薬が投与されている患者（3件）が対象となった研究があった。

トラマドールと，コデインまたはhydrocodone（1件），ジヒドロコデイン（1件），モルヒネ（4件），オキシコドン（1件），ブプレノルフィン（1件），プラセボ（1件）を比較した研究があった。トラマドールの製剤同士を（徐放性製剤と坐剤）を比較した研究（1件）があった。

## ■ がん疼痛の緩和

トラマドールは，他の鎮痛薬と鎮痛効果の差がない（8件），トラマドールのほうが鎮痛効果が劣る（1件：ジヒドロコデインと比較）研究があった。単回投与でプラセボと比較して，鎮痛効果が優る研究（1件）があった。

## ■ QOL, 有害作用

QOLを評価した研究（2件）では，認知機能が対照薬（ジヒドロコデイン）より良かった研究（EORTC QLQ-C30），対照薬（モルヒネ）と差がない研究があった（EORTC QLQ-C30）。

有害作用が評価された研究（10件）のうち，コデインまたはhydrocodone＋アセトアミノフェンと比較して，嘔吐，食欲不振，脱力感，めまいがトラマドールで多かった。プラセボと比較して，易疲労性がトラマドールで多かった。モルヒネと比較して差がない（2件），モルヒネと比較してトラマドールのほうが，排尿困難，発汗，めまいが少ない研究があった（1件）。悪心と便秘はモルヒネと比較してトラマドールのほうが少なかった（1件）。オキシコドンと比較して，副作用（眠気，悪心・嘔吐，発疹）の発現率がトラマドールで少なかった（1件）。

## ■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（3件），割り付けの隠蔽（コンシールメント）なし（5件），参加者と医療者の盲検化ができない（薬剤の違いで割り当てがわかるまたはオープンラベル試験：4件），アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（5件），ITT解析非実施（6件），アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：5件，20%>：3件），選択的アウトカム報告（1件），その他のバイアス（単施設研究：4件，研究資金の記載なし：4件，製薬会社の資金：4件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、トラマドールは他の弱オピオイド、強オピオイド（低用量）と比較して鎮痛効果と有害作用は同程度であった。

委員会では、がん疼痛（中等度）のある患者に対して、患者の選好、医療者の判断、医療現場の状況で、強オピオイドが投与できないとき、トラマドールの投与を条件付きで推奨すると結論した。

#### 【引用文献】

- 1) Leppert W, Majkovicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1681-7
- 2) Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007; 10: 56-60
- 3) Xu JM, Song ST, Feng FY, et al. Cobrotoxin-containing analgesic compound to treat chronic moderate to severe cancer pain: results from a randomized, double-blind, cross-over study and from an open-label study. *Oncol Rep* 2006; 16: 1077-84
- 4) Mercadante S, Arcuri E, Fusco F, et al. Randomized double-blind, double-dummy crossover clinical trial of oral tramadol versus rectal tramadol administration in opioid-naive cancer patients with pain. *Support Care Cancer* 2005; 13: 702-7
- 5) Brema F, Pastorino G, Martini MC, et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16: 109-16
- 6) Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, et al. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol* 1994; 5: 141-6
- 7) Leppert W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory* 2001; 51: 257-66
- 8) 倉橋基尚, 梶山 徹, 塚本泰彦, 他. 中等度がん疼痛に対する経口トラマドールと少量オキシコドンの比較試験. *医療薬* 2014; 40: 625-31
- 9) 平賀一陽, 大熊誠太郎, 浅野弘明, 他. 【トラマドール塩酸塩（トラマール）の臨床的研究】 癌性疼痛を対象とした弱オピオイド鎮痛薬 NS-315（トラマドール塩酸塩）の第Ⅲ相臨床試験 モルヒネを対照としたランダム化二重盲検クロスオーバー試験. *臨医薬* 2010a; 26: 555-68
- 10) 平賀一陽, 大熊誠太郎, 浅野弘明, 他. 【トラマドール塩酸塩（トラマール）の臨床的研究】 癌性疼痛を対象とした弱オピオイド鎮痛薬 NS-315（トラマドール塩酸塩）の第Ⅲ相臨床試験 モルヒネを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験. *臨医薬* 2010b; 26: 569-84

## CQ 10

## 中等度から高度のがん疼痛のあるがん患者に対して、メサドンの投与は推奨されるか？

## 推奨

強オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られない\*、中等度から高度のがん疼痛のある患者に対して、メサドンの投与を推奨する。

**1B** (強い推奨, 中等度の根拠に基づく)

\* : オピオイドが投与されているにもかかわらず、十分な鎮痛効果が得られない、または有害作用のため、オピオイドを増量できないとき。

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が8件ある。対象患者は、強オピオイドが投与されていない患者(7件)、投与されている患者(1件)であった。すべての研究は、強オピオイドを投与中の患者に対して、メサドンと他のオピオイド〔モルヒネ(4件)、フェンタニル貼付剤(2件)、モルヒネまたはフェンタニル貼付剤(1件)]と、メサドンの変更の方法(1件)で鎮痛効果を比較した研究であった。

## ■ がん疼痛の緩和

メサドンは、モルヒネと比較して、鎮痛効果の差はなかった(ただし、非劣性試験も含む)(6件)。フェンタニル貼付剤と比較して鎮痛効果が良かった(1件)。オピオイドの増量が必要な患者が、フェンタニル貼付剤、モルヒネよりも少なかった(4件)。

## ■ QOL, 有害作用

QOLを評価した研究(4件)では、試験開始時に介入群、対照群の差がないことを評価しているが、介入後の解析はされていなかった(HADS, Euro QOL 4D, Spitzer QOL Index)(4件)。そのうち1件では、睡眠時間、KPS(Karnofsky performance status)、立位保持時間が両群で改善していた。

有害作用が評価された研究(8件)では、口渇、悪心・嘔吐、便秘、傾眠、眠気が介入群、対照群の差がない(4件)、内訳のみ記載されており、比較できない(3件)、有害作用による試験脱落が、モルヒネ投与群よりも多い研究があった(1件)。

## ■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし(3件)、割り付けの隠蔽(コンシールメント)の方法の記載なし(7件)、参加者と医療者の盲検化ができない(薬剤の違いで割り当てがわかる:6件)、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない(6件)、ITT解析非実施(2件)、アウトカム不完全報告(脱落率5~20%:2件, 20%>:6件)、その他のバイアス(単施設研究:5件、製薬会社の資金:2件)を認めた。

\*\*

これまでの研究では、オピオイド間の換算比を適切に設定すれば、メサドンと他のオピオイドと鎮痛効果は同程度で、投与量の増量の必要な患者が少なかった。他のオピオイドと比較して、有害作用(口渇、悪心・嘔吐、便秘、傾眠、眠気)は同

程度であった。

これまでの研究では、有害作用（心電図のQTc時間の延長と、それに伴う torsades de pointes の発症）と薬物相互作用が、長期間フォローアップした研究が少ないため、十分に評価されていない可能性がある（Weschules 2008, van den Beuken-van Everdingen 2013）。

また、これまでの研究の多くは、強オピオイドが投与されていない患者に対して、メサドンを初回投与されていた。委員会で、メサドンの初回投与について議論したが、実地臨床で利益と害の想定がまだ明確ではないこと、本邦における初回投与の経験が不足していることから、現時点では、メサドンの初回投与は推奨しないと結論した。

以上より、強オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られない、中等度から高度のがん疼痛のあるがん患者に対して、メサドンの投与を推奨する。

#### 【引用文献】

- 1) Haumann J, van Kuijk SMJ, Geurts JW, et al. Methadone versus fentanyl in patients with radiation-induced nociceptive pain with head and neck cancer: a randomized controlled non-inferiority trial. *Pain Pract* 2018; 18: 331-40
- 2) Haumann J, van Kuijk SMJ, Joosten EA, et al. The association between patient characteristics and opioid treatment response in neuropathic and nociceptive pain due to cancer. *J Palliat Med* 2019; 22: 157-63
- 3) Poulain P, Berleur MP, Lefki S, et al. Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUI METH2 trial (methadone for cancer-related pain). *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 626-36
- 4) Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008; 12: 1040-6
- 5) Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 185-92
- 6) Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, et al. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3656-61
- 7) Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, et al. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1986; 1: 203-7
- 8) Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, et al. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 415-26

#### 【参考文献】

- a) Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med* 2008; 9: 315-44
- b) van den Beuken-van Everdingen MH, Geurts JW, Patijn J, et al. Prolonged QT interval by methadone: relevance for daily practice? A prospective study in patients with cancer and noncancer pain. *J Opioid Manag* 2013; 9: 263-7

## CQ 11

**がん疼痛のある患者に対して、ブプレノルフィンの投与は推奨されるか？****推奨**

安定したがん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、ブプレノルフィンの投与を条件付きで推奨する。

**2B**（弱い推奨、中等度の根拠に基づく）

**条件** 高度の腎機能障害があるとき。他の強オピオイドが投与できないとき\*。

\*：患者の選好、医療者の判断、医療現場の状況で、強オピオイドがすぐに投与できないとき。

**解説**

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が16件ある。ブプレノルフィン貼付剤（9件：鎮痛作用8件、有害作用1件）、ブプレノルフィンの経口投与（1件）、舌下投与（2件）、注射（2件）、硬膜外投与（1件）、坐剤（1件）の投与方法の比較研究であった。

対照薬は、プラセボ（4件）、トラマドール（1件）、tilidine（1件）、モルヒネ（7件：経口4件、注射2件、硬膜外1件）、オキシコドン（2件）、フェンタニル貼付剤（3件）、ヒドロモルフォン（1件）、ブプレノルフィン同士（1件）、フェニトインの併用（1件）であった（重複あり）。

**がん疼痛の緩和**

ブプレノルフィン貼付剤は、プラセボより鎮痛効果があり（3件）、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル貼付剤と鎮痛効果は同等（1件）、モルヒネ徐放性製剤より鎮痛効果があった（1件）。ブプレノルフィンの経口投与は弱オピオイド（tilidine）より（1件）、舌下投与よりトラマドールのほうが鎮痛効果があった（1件）。ブプレノルフィンの坐剤は同量の筋注と（1件）、硬膜外投与はモルヒネと鎮痛効果が同等であった（1件）。

**QOL, 有害作用**

QOLを評価した研究（2件）では、ブプレノルフィン（舌下投与）のほうが、トラマドールよりも改善（Spitzer's scheme：1件）、ブプレノルフィン貼付剤のほうが、モルヒネ徐放性製剤よりも改善（SF36：1件）した研究があった。

有害作用が評価された研究（13件）では、ブプレノルフィン貼付剤のほうが、経口オキシコドン、フェンタニル貼付剤と比較して息切れが多く、モルヒネ徐放性製剤と比較してめまい、便秘、悪心が少なく、フェンタニル貼付剤、経口ヒドロモルフォンと比較して便秘、悪心が同程度であった。ブプレノルフィン（0.3 mg 筋注）のほうがモルヒネ（10 mg 筋注）よりも、めまい、悪心・嘔吐が多く、ブプレノルフィン（0.2 mg 筋注）のほうが、ブプレノルフィン坐剤（0.2 mg）よりも眠気、悪心・嘔吐が多かった。有害作用の内訳（便秘、眠気、口渇、悪心・嘔吐、かゆみ、錯乱、めまい、紅斑、脱力）が記載されており、比較されていない研究（8件）があった。

### バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（13件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（14件）、参加者と医療者の盲検化なし（7件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（7件）、ITT解析非実施（4件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：5件）、その他のバイアス（単施設研究：10件、利益相反の記載なし：8件、製薬会社の資金：2件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、ブプレノルフィン<sup>1</sup>は、プラセボよりも鎮痛効果があり、他の強オピオイドと鎮痛効果は同程度であった。また有害作用も、他の強オピオイドと同程度か少なかった。

しかし、本ガイドラインで採用した研究は、貼付剤、舌下投与、経口投与、硬膜外投与で、本邦で使用されている状況と臨床疑問に直接対応しているとはいえない。

委員会では、がん疼痛のある患者に対する、ブプレノルフィン貼付剤の投与について議論した<sup>\*1</sup>。これまでの研究では、投与量は、貼付剤では、20～70 μg/時で評価されており、本邦で投与できる貼付剤（5～20 μg/時に相当）より多い。また、現時点で投与量と鎮痛作用の関係について十分に検証されていないため、投与量の調整の方法が明らかになっていない。また、他の強オピオイドとの換算比も確立していない。最小量より徐々に増量し鎮痛作用を評価するほかに、早く、確実に鎮痛するには不向きである（Schmidt-Hansen 2015）。

したがって、①実地臨床で利益と害の想定がまだ明確ではないこと、②本邦における投与の経験が不足していること、③ブプレノルフィンのレスキュー薬はないため、他のオピオイドで代用する必要があることから、現時点では、一部の患者、すなわち安定したがん疼痛（中等度）のある患者に対して、高度の腎機能障害があるとき、および他の強オピオイドが投与できないとき<sup>\*2</sup>、ブプレノルフィンの投与を条件付きで推奨すると結論した。

### 【引用文献】

- 1) Nosek K, Leppert W, Nosek H, et al. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2409-19
- 2) Corli O, Floriani I, Roberto A, et al.; CERP STUDY OF PAIN GROUP. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016; 27: 1107-15
- 3) Choudhury K, Dasgupta P, Paul N, et al. A comparative study of transdermal buprenorphine and oral morphine in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Indian J Palliat Care* 2018; 24: 500-4
- 4) Bauer M, Schmid H, Schulz-Wentland R. Gynecologic carcinoma patients with chronic pain. Comparison of sublingual buprenorphine with tilidine plus naloxone. *Therapiewoche* 1985; 35: 3943-7
- 5) Kjaer M, Henriksen H, Knudsen J. A comparative study of intramuscular buprenorphine and morphine in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 487-92
- 6) Pasqualucci V, Tantucci C, Paoletti F, et al. Buprenorphine vs. morphine via the epidural route: a controlled comparative clinical study of respiratory effects and analgesic activity. *Pain* 1987; 29: 273-86
- 7) 檀健二郎, 吉武潤一, 田代英雄, 他. 軽度より中等度の癌性疼痛に対する塩酸ブプレノルフィン坐剤 0.2 mg と同注射剤 0.2 mg の二重盲検比較. *医のあゆみ* 1989; 148: 435-46
- 8) Yajnik S, Singh GP, Singh G, et al. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom*

\*1：本ガイドライン作成時では、本邦でのブプレノルフィン貼付剤の保険適用は、非オピオイド鎮痛薬で治療困難な変形性関節症、腰痛症に伴う慢性における鎮痛で、がん疼痛に対する保険適用はない（2019年11月9日現在）。

\*2：患者の選好、医療者の判断、医療現場の状況で、ブプレノルフィン以外の強オピオイドが直ぐに投与できないとき。

- Manage 1992; 7: 209-13
- 9) Brema F, Pastorino G, Martini MC, et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16: 109-16
  - 10) Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo controlled study. *The Pain Clinic* 2003; 15: 193-202
  - 11) Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 150-68
  - 12) Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-20
  - 13) Pace MC, Passavanti MB, Grella E, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291-9
  - 14) Poulain P, Denier W, Douma J, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: 117-25
  - 15) Wang J, Cai B, Huang DX, et al. Decreased analgesic effect of morphine, but not buprenorphine, in patients with advanced P-glycoprotein (+) cancers. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 870-7
  - 16) Wirz S, Wittmann M, Schenk M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 737-43

#### 【参考文献】

- a) Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, et al. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD009596

**CQ 12**

**がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗うつ薬の投与は推奨されるか？**

**推 奨**

オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られていない、がん疼痛（神経障害性疼痛、骨転移による痛み）のある患者に対して、鎮痛補助薬として抗うつ薬の併用を条件付きで推奨する。

**2C**（弱い推奨、弱い根拠に基づく）

**条件** オピオイドを増量しても、十分な鎮痛効果が得られない、または有害作用のため、オピオイドを増量できないとき。

**解 説**

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が9件ある。

**がん疼痛の緩和**

オピオイドが投与されているがん患者の神経障害性疼痛（5件）、骨転移（1件）が対象であった。

デュロキセチン（1件）、アミトリプチリン（5件）、イミプラミン（2件）、フルボキサミン（1件）が投与されていた（重複あり）。

デュロキセチン（オピオイド、プレガバリンを併用）は、プラセボと差がなかった（1件）。アミトリプチリンはプラセボより鎮痛効果がある（3件）、なし（1件）、ガバペンチンと差がない（1件）とする研究があった。イミプラミンは、プラセボやコデインより鎮痛効果がなく（1件）、プレガバリンとの併用でより鎮痛効果があった（1件）。フルボキサミンはオピオイドの併用でより鎮痛効果があった（1件）。

**QOL, 有害作用**

QOLを評価した研究（3件）では、介入群とコントロール群に差がなかった（Spitzer's quality of life, mood and sleepを評価：1件、General Condition, Daily activity, Emotion, Sleepingを評価：2件、EORTC QLQ-C15-PALを評価：1件）。

有害作用が評価された研究（9件）では、デュロキセチンで眠気、めまい、悪心を、アミトリプチリンで倦怠感、口渇、便秘、眠気、混乱を、フルボキサミンで便秘を多く認めた。

**バイアスリスク**

ランダム化の方法の記載なし（5件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（8件）、参加者と医療者の盲検化なし（オープンラベル試験：3件）、医療者の盲検化なし（1件）、アウトカム測定者の盲検化なし（試験薬がわかるなど：6件）、ITT解析非実施（5件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：2件、20%>：2件、不明：1件）、その他のバイアス（単施設研究：7件）を認めた。

\*\*\*

これまでの研究では、がん疼痛（神経障害性疼痛、骨転移による痛み）に対して、オピオイドに加えて、抗うつ薬を投与すると鎮痛効果が強まった。有害作用はプラ

セボと比較して多かった。

以上より、オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られていない、がん疼痛（神経障害性疼痛、骨転移による痛み）のある患者に対して、鎮痛補助薬として抗うつ薬の併用を条件付きで推奨する。

#### 【引用文献】

- 1) Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996; 64: 293-302
- 2) Minotti V, De Angelis V, Righetti E, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 1998; 74: 133-7
- 3) Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002; 88: 239-42
- 4) Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29: 177-82
- 5) Nishihara M, Arai Y-CP, Yamamoto Y, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Physician* 2013; 16: E547-52
- 6) Banerjee M, Pal S, Bhattacharya B, et al. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. *Indian J Pharmacol* 2013; 45: 334-8
- 7) Xiao Y, Liu J, Huang XE, et al. Clinical study on fluvoxamine combined with oxycodone prolonged-release tablets in treating patients with moderate to severe cancer pain. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10445-9
- 8) Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive duloxetine for cancer-related neuropathic pain nonresponsive or intolerant to opioid-pregabalin therapy: a randomized controlled trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage* 2019; 58: 645-53
- 9) Di C, Xu D. Effect of concomitant administration of oxycontin and amitriptyline on patients with severe cancer pain and depression. *Trop J Pharm Res* 2019; 18: 129-34

**CQ 13**

**がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗痙攣薬、ガバペンチノイドの投与は推奨されるか？**

**推奨**

オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られていない、がん疼痛（神経障害性疼痛、骨転移による痛み）のある患者に対して、鎮痛補助薬として抗痙攣薬、ガバペンチノイドの併用を条件付きで推奨する。

**2C**（弱い推奨、弱い根拠に基づく）

**条件** オピオイドを増量しても、十分な鎮痛効果が得られない、または有害作用のため、オピオイドを増量できないとき。

**解説**

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が8件ある。すべての研究で、強オピオイド（モルヒネ、オキシコドン）がすでに投与されている患者（6件）、オピオイドが未投与の患者（1件）、記載なし（1件）を対象に、抗痙攣薬の鎮痛効果を比較した研究であった。

**がん疼痛の緩和**

ガバペンチノイドを投与したほうが、鎮痛効果が良く（4件）、オピオイドの投与量が少なかった（2件）。プレガバリンの治療効果がなかった研究（1件）もあった。フェニトインとブプレノルフィンの舌下投与を併用した研究（1件）では、鎮痛効果は良かったが、フェニトインのみの治療効果は判定できなかった。

**QOL、有害作用**

QOLを評価した研究（2件）では、3カ月後のQOLが改善した（1件）、変わらなかった（1件）研究があった。

有害作用が評価された研究（8件）では、プレガバリン、ガバペンチン群で口渇、眠気、めまいを認めた（検定なし）（4件）、オピオイド単独投与群と比較して差がなかった（1件）、少なかった（3件）研究があった。

**バイアスリスク**

ランダム化の方法の記載なし（5件）、両群の背景因子に差がある（1件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（6件）、参加者と医療者の盲検化なし（5件）、アウトカム測定者（患者）の盲検化が内容から判断できない（5件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：3件、20%>：3件）、選択的アウトカム報告（結果が記載されていないアウトカムがある：1件）、その他のバイアス（単施設研究：3件、製薬会社の資金：2件、研究資金が不明：1件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、強オピオイドが投与されているがん疼痛（神経障害性疼痛、骨転移による痛み）に対して、プレガバリン、ガバペンチンの鎮痛効果を認めた。有害作用（口渇、眠気、めまい）は、プラセボと比較して多かった。

以上より、オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得ら

れていない、がん疼痛（神経障害性疼痛，骨転移による痛み）のある患者に対して、鎮痛補助薬として抗痙攣薬，ガバペンチノイドの併用を条件付きで推奨する。

#### 【引用文献】

- 1) Dou Z, Jiang, Zhong J. Efficacy and safety of pregabalin in patients with neuropathic cancer pain undergoing morphine therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13: e57-64
- 2) Chen DL, Li YH, Wang ZJ, et al. The research on long-term clinical effects and patients'satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5144
- 3) Garassino MC, Piva S, Verde NL, et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One* 2013; 8: e59981
- 4) Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. The effects of low doses of pregabalin on morphine analgesia in advanced cancer patients. *Clin J Pain* 2013; 29: 15-9
- 5) Sjölund KF, Yang R, Lee KH, et al. Randomized study of pregabalin in patients with cancer-induced bone pain. *Pain Ther* 2013; 2: 37-48
- 6) Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 183-9
- 7) 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* 2004; 22: 2909-17
- 8) Yajnik S, Singh GP, Singh G, et al. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 209-13

## CQ 14

**がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗不整脈薬の投与は推奨されるか？**

### 推奨

オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られていない、がん疼痛（神経障害性疼痛）のある患者に対して、オピオイドに加えて、鎮痛補助薬として抗不整脈薬の併用を条件付きで推奨する。

**2C**（弱い推奨，弱い根拠に基づく）

**条件** オピオイドを増量しても、十分な鎮痛効果が得られない，または有害作用のため，オピオイドを増量できないとき。

### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，ランダム化比較試験が4件ある。

#### がん疼痛の緩和

オピオイドが投与されていないがん患者の神経障害性疼痛（1件），オピオイドが投与されているがん患者を含む神経障害性疼痛（2件），オピオイド難治性疼痛（1件）が対象であった。

リドカイン静注（3件），リドカイン軟膏（1件）が投与されていた。すべての研究で（4件），リドカインは単回投与で鎮痛効果を評価していた。

リドカイン静注はプラセボより鎮痛効果がある（1件），ない（2件）研究があった。リドカイン軟膏はプラセボより鎮痛効果があった（1件）。

#### QOL，有害作用

QOLを評価した研究はなかった。

有害作用が評価された研究では，眠気，口唇のしびれ，ふらつき，耳鳴り，頭痛，アロディニアの一過性の悪化が認められた（3件）。対照薬（プラセボ）と比較した研究では差はなかった（1件）。

#### バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（1件），割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（1件），参加者と医療者の盲検化の記載なし（2件），アウトカム測定者の盲検化の記載なし（2件），アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：2件），選択的アウトカム報告（結果が記載されていないアウトカムがある：1件），その他のバイアス（単施設研究：4件）を認めた。

\*\*\*

これまでの研究では，オピオイドが投与されているがん疼痛（神経障害性疼痛）に対して，抗不整脈薬（リドカイン）はプラセボと比較して，鎮痛効果と有害作用の結果は不一致であった。

単回投与の研究を本ガイドラインでは採用せざるを得なかったため，鎮痛効果や治療効果は臨床疑問に直接対応しているとはいえない。

しかし，抗不整脈薬（リドカイン）の鎮痛効果が得られる，一部のがん疼痛のあ

る患者が存在しているため、委員会では、オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られていない、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、鎮痛補助薬として抗不整脈薬の併用を条件付きで推奨すると結論した。

#### 【引用文献】

- 1) Hasuo H, Sakuma H, Uchitani K, et al. Short-Term Effects of 10% Lidocaine Ointment on Allodynia in Cancer Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *J Palliat Med* 2019; 22: 1364-9
- 2) Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, et al. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 85-93
- 3) Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 138-40
- 4) Ellemann K, Sjögren P, Banning AM, et al. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989; 5: 291-4

**CQ 15**

**がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、ケタミンの投与は推奨されるか？**

**推 奨**

強オピオイドや鎮痛補助薬が投与されても、適切な鎮痛効果が得られていない、難治性のがん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、ケタミンの併用を条件付きで推奨する。

**2C** (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)

**条件** 強オピオイドや鎮痛補助薬を増量しても、十分な鎮痛効果が得られない、または有害作用のため、強オピオイドや鎮痛補助薬を増量できないとき。

**解 説**

本臨床疑問に関する臨床研究としては、ランダム化比較試験が3件ある。

強オピオイドが投与されているがん疼痛のある患者(1件)、モルヒネによって痛みが緩和されていない患者(2件、そのうち1件は神経障害性疼痛の患者のみ)を対象とした研究であった。

ケタミンの全身投与(2件)、髄腔内投与(1件)を、プラセボ(2件)、モルヒネと併用(1件)と比較した研究であった。

**がん疼痛の緩和**

ケタミンの皮下注、静注による全身投与では、プラセボと比較して鎮痛効果の差は認められない(1件)、認めた(1件)研究があった。髄腔内投与では、投与前と鎮痛効果の差を比較しているが、ケタミンの併用で、必要となるモルヒネの投与量を減らせたが、鎮痛効果の増強効果は測定されていなかった。

**QOL, 有害作用**

QOLを評価した研究(1件)では、ケタミンの髄腔内投与は、生活の制限、睡眠障害を改善した。

有害作用が評価された研究(3件)では、注射部位の刺激(ケタミンに多い)、眠気、認知機能障害、めまい、悪心、幻覚、火照り、耳鳴り、排尿困難、嘔吐、便秘、かゆみが報告されていた。ケタミンが投与されている患者のほうが、有害作用の重症度が高かった(1件)。ケタミンの投与量が多いほうが眠気が強かった(1件)。

**バイアスリスク**

ランダム化の方法の記載なし(2件)、割り付けの隠蔽(コンシールメント)の方法の記載なし(2件)、参加者と医療者の盲検化なし(2件)、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない(2件)、ITT解析非実施(2件)、アウトカム不完全報告〔脱落率20%>:1件(60%)〕、その他のバイアス(単施設研究:1件)を認めた。

\*\*\*

これまでの研究で、ケタミンは、質の高いランダム化比較試験において、強オピオイドと鎮痛補助薬が投与されても痛みが緩和されていないがん疼痛に対する鎮痛

効果は、プラセボと比較して同程度であった。また有害作用はケタミンのほうがプラセボに比較して多かった。

したがって、強オピオイドと鎮痛補助薬で鎮痛効果が得られないとき、すべての患者にケタミンを投与することは推奨できない。

一方、ケタミンが有効な患者群は中枢性感作が関与した神経障害性疼痛と想定されているが、これらの患者群だけで行われた臨床試験はない (Fallon 2018a)。したがって、難治性疼痛の何らかのサブグループにおいてケタミンの効果がないとは断定できない。

海外のガイドラインでは、神経障害性疼痛のあるがん患者に対して、ケタミンをルーチンに投与することについての推奨はできないとしている (Fallon 2018b)。本ガイドラインと同じ研究を対象にした系統的レビューでは、難治性のがん疼痛に対するオピオイドとケタミンの併用に関して、益と害を評価するためのエビデンスが十分ではないと結論している (Bell 2017)。

以上より、委員会では、強オピオイドと他の鎮痛補助薬の投与を行っても痛みが緩和されていない、難治性のがん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、ケタミンを投与してもよいと結論した。ただし、投与後は短期間で鎮痛効果と有害作用を注意深く確認し、投与の継続を検討することと結論した。

#### 【引用文献】

- 1) Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3611-7
- 2) Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 246-52
- 3) Yang CY, Wong CS, Chang JY, et al. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43: 379-83

#### 【参考文献】

- a) Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, et al. Oral ketamine vs placebo in patients with cancer-related neuropathic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018a; 4: 870-2
- b) Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018b; 29 (Suppl 4): iv166-91
- c) Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD003351

**CQ 16**

**がん疼痛のある患者に対して、ステロイドの投与は推奨されるか？**

**推奨**

がん疼痛のある患者に対して、鎮痛補助薬としてステロイドの投与を条件付きで推奨する。

**2C** (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)

**条件** 脊髄圧迫症候群を含む, 神経圧迫に伴う痛み, 放射線治療による一過性の痛みの悪化, 脳転移やがん性髄膜炎による頭蓋内圧亢進症状に伴う頭痛があるとき。

**解説**

本臨床疑問に関する臨床研究としては, ランダム化比較試験が17件ある。研究のうち, 主調査項目が痛み(9件), QOLで, 系統的評価(LASA, EORTC-C-30, ESAS)に痛みを含んだ研究(8件)があった。

多発性骨髄腫(1件), 脊椎の転移, 骨腫瘍(3件), 脊髄圧迫症候群がある進行がん患者を対照とした研究(2件)があった。

**がん疼痛の緩和**

プラセボと比較して, 鎮痛効果がある(5件), ない(4件), オピオイドの併用が記載されていない(9件)研究があった。オピオイドが投与されている患者に, ステロイドを併用(1件), 神経ブロックや骨セメント, 放射線治療にステロイドを併用(3件)した研究ではすべて鎮痛効果があった。

**QOL, 有害作用**

QOLを評価した研究(6件)では, ステロイドの投与により改善された(5件), 変わらない(1件)研究があった。

有害作用が評価された研究(9件)では, ステロイドの投与で新たな有害作用がなかった(4件), 有害作用の内訳〔口腔症状, 精神症状(うつ, 不穏, 不安, 不眠, 気分障害), 浮腫, 筋力低下, 食欲不振, 痛み, 嚥下障害, 悪心・嘔吐, 目のかすみ〕のみ記載されており, 比較できない(5件)研究があった。オピオイドとステロイドの併用と, オピオイドの単独投与の有害作用を比較した研究では, 有害作用の差はなかった(1件)。

**バイアスリスク**

ランダム化の方法の記載なし(10件), 割り付けの隠蔽(コンシールメント)の方法の記載なし(9件), 参加者と医療者の盲検化なし(5件), アウトカム測定者の盲検化なし(8件), ITT解析非実施(7件), アウトカム不完全報告(脱落率5~20%:9件, 20%>:4件), 選択的アウトカム報告(5件), 早期試験中止(1件), その他のバイアス(製薬会社の資金:1件, 単施設研究:9件)を認めた。

\*\*\*

これまでの研究では, ステロイドの単独投与は, プラセボと比較して鎮痛効果は不一致(あり5件, なし4件)だが, オピオイド, 神経ブロック, 骨セメント, 放

射線治療とステロイドを併用すると鎮痛効果が強かった。有害作用はプラセボと比較して同程度であった。

ほとんどの研究で試験期間が1カ月未満であるため、ステロイドの長期投与による有害作用〔ステロイドミオパチー、口腔カンジダ症、高血糖、精神症状（うつ、不眠、せん妄）、消化器症状、易感染性、骨粗鬆症〕は十分に評価されていない可能性がある（Vyvey 2010, Haywood 2015）。

これまでの研究と委員会での議論より、①脊髄圧迫症候群を含む神経圧迫に伴う痛み、②放射線治療による一過性の痛みの悪化、③脳転移やがん性髄膜炎による頭蓋内圧亢進症状に伴う頭痛に対して、ステロイドを投与することとした（Chow 2015, Chang 2019）。

以上より、がん疼痛のある患者に対して、鎮痛補助薬としてステロイドの投与を条件付きで推奨する。

### 【引用文献】

- 1) Yennurajalingam S, Williams JL, Chisholm G, et al. Effects of dexamethasone and placebo on symptom clusters in advanced cancer patients: a preliminary report. *Oncologist* 2016; 21: 384-90
- 2) Yousef AA, El-Mashad NM. Pre-emptive value of methylprednisolone intravenous infusion in patients with vertebral metastases. A double-blind randomized study. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 762-9
- 3) Twycross RG, Guppy D. Prednisolone in terminal breast and bronchogenic cancer. *Practitioner* 1985; 229: 57-9
- 4) Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 751-4
- 5) Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1817-21
- 6) Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1823-9
- 7) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39: 1255-7
- 8) Teshima T, Inoue T, Inoue T, et al. Symptomatic relief for patients with osseous metastasis treated with radiation and methylprednisolone: a prospective randomized study. *Radiat Med* 1996; 14: 185-8
- 9) Fossá SD, Slee PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62-71
- 10) Bruera E, Moyano JR, Sala R, et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 381-8
- 11) Graham PH, Capp A, Delaney G, et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 70-6
- 12) Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007; 24: 13-9
- 13) Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol* 2008; 143: 511-9
- 14) Basile A, Masala S, Banna G, et al. Intrathecal injection of corticosteroid followed by vertebroplasty increases early pain relief rather than vertebroplasty alone in vertebral bone

- neoplasms: preliminary experience. *Skeletal Radiol* 2012; 41: 459-64
- 15) Lauretti GR, Rizzo CC, Mattos AL, et al. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. *Br J Cancer* 2013; 108: 259-64
  - 16) Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3076-82
  - 17) Paulsen Ø, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3221-8

**【参考文献】**

- a) Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. *Can Fam Physician* 2010; 56: 1295-7
- b) Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD010756
- c) Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1463-72
- d) Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: ASCO and SNO Endorsement of the Congress of Neurological Surgeons Guidelines. *Clin Oncol* 2019; 37: 1130-5