

2 有害作用に関する臨床疑問

CQ 17

オピオイドが原因で、便秘のあるがん患者に対して、下剤、その他の便秘治療薬の投与は推奨されるか？

推奨

オピオイドが原因で、便秘のあるがん患者に対して、オピオイドの投与と同時に、または投与後に、下剤^{*1}を定期投与することを推奨する。

1C（強い推奨、弱い根拠に基づく）

オピオイドが原因で、便秘のあるがん患者に対して、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬^{*2}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 複数の下剤が投与されていても緩和されないとき。

オピオイドが原因で便秘のあるがん患者に対する、その他の便秘治療薬（ルビプロストンなど）の投与について、明確な推奨はできない。

*1：下剤
浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤
*2：末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬
ナルデメジン

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11件ある。オピオイド投与中の非がん患者を対象とした研究も、臨床疑問に対する非直接性は低いと判断し、対象研究として採用した。

二次解析の研究（ナルデメジン1件、ルビプロストン2件）は除外した。

すべて、痛みに対してオピオイドが投与され、便秘を伴う（オピオイド誘発性便秘，opioid-induced constipation：OIC）がん患者（2件）、がん患者以外（8件）、患者背景が記載されていない（1件）が対象の研究であった。ナルデメジンが投与された研究では、すでに下剤が投与されていて緩和できないOICが対象であった。

便秘の緩和

ナルデメジンが投与された研究（5件）では、すべて便秘症状が改善していた。ルビプロストンが投与された研究では（5件）プラセボと比較して、便秘症状が改善した（3件）、センナと比較して、効果の差がなかった（1件）研究があった。ルビプロストンはメサドンを投与中の患者には、便秘症状の改善がなかった（2件）。

QOL、有害作用

QOLを評価した研究（7件）では、ルビプロストン（4件）では、試験開始時のみ評価（1件）、試験開始時と介入後の差はなかった（3件）（PAC-SYM, PAC QOL,

EQ-5D)。ナルデメジン（4件）では、介入後のQOLの差はなかった。

有害作用が評価された研究（10件）では、ルビプロストンで、悪心、下痢、腹部症状がプラセボより多かった（3件）。ナルデメジン 0.2 mg ではプラセボと比較して、差がない（1件）、0.4 mg の投与量で下痢が多い研究があった（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（9件）、参加者と医療者の盲検化なし（6件）、アウトカム測定者の盲検化なし（6件）、ITT 解析非実施（4件）、アウトカム不完全報告（脱落率 5～20%：2件、20%＞：2件）を認めた。その他のバイアスとして、すでに行われた複数の試験の結果を二次解析した研究（ルビプロストン、2件）を認めた。ルビプロストン（4件）、ナルデメジン（5件）は、製薬会社の資金で研究が行われた。

＊ ＊

これまでの研究では、OIC に対して、ポリエチレングリコール、ナルデメジン、ルビプロストンは、便秘の緩和作用を認めた。有害作用は、ナルデメジン、ルビプロストンは、プラセボと比較して多かった。

OIC に対しては、臨床現場では、浸透圧性下剤（酸化マグネシウム、ラクツロース）、大腸刺激性下剤（センナ、ピコスルファート）が一般的に広く投与されている。また、OIC に関する、海外のガイドラインでは、ほとんどの患者に効果があり、安全性が高く、コストが安いことから、下剤が第一選択薬で、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬は、下剤を投与しても十分な効果が得られない難治性の OIC の患者に投与するとされている（Crockett 2019, Müller-Lissner 2017）。

委員会では、オピオイドの投与と同時に下剤を定期投与すること（いわゆる予防投与）は、実地臨床でよく行われており推奨すると結論した。

さらに、委員の臨床での実践、他のガイドラインの推奨、系統的レビューの結果より、OIC に対しては、まず下剤を投与し、下剤を投与しても緩和されないとき、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬を投与することとした（Candy 2018, Rossi 2019）。

その他の便秘治療薬（ルビプロストンなど）の投与は、すべての研究で対象患者が非がん患者であったこと、委員の臨床での実践でも使用経験が不十分で合意に至らなかったため、明確な推奨はできないと結論した。

オピオイドが原因で、便秘のあるがん患者に対して、オピオイドの投与後に下剤、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬を、またオピオイドの投与と同時に下剤を定期投与することを推奨する。

【引用文献】

- 1) Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R, et al. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 904-7
- 2) Cryer B, Katz S, Vallejo R, et al. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Med* 2014; 15: 1825-34
- 3) Marciniak CM, Toledo S, Lee J, et al. Lubiprostone vs Senna in postoperative orthopedic surgery patients with opioid-induced constipation: a double-blind, active-comparator trial. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16323-33
- 4) Jamal MM, Adams AB, Jansen JP, et al. A randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 725-32

- 5) Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 555-64
- 6) Katakami N, Oda K, Tauchi K, et al. Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled study of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1921-8
- 7) Webster LR, Yamada T, Arjona Ferreira JC. A phase 2b, randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Med* 2017; 18: 2350-60
- 8) Webster LR, Brewer RP, Lichtlen P, et al. Efficacy of lubiprostone for the treatment of opioid-induced constipation, analyzed by opioid class. *Pain Med* 2018; 19: 1195-205
- 9) Spierings ELH, Drossman DA, Cryer B, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with opioid-induced constipation: phase 3 study results and pooled analysis of the effect of concomitant methadone use on clinical outcomes. *Pain Med* 2018; 19: 1184-94
- 10) Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain* 2018; 159: 987-94
- 11) Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3859-66.

【参考文献】

- a) Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* 2019; 156: 218-26
- b) Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. *Pain Med* 2017; 18: 1837-63
- c) Candy B, Jones L, Vickerstaff V, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD006332
- d) Rossi M, Casale G, Badiali D, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: suggestions from a multidisciplinary expert Board. *Support Care Cancer* 2019; 27: 4083-90

CQ 18

オピオイドが原因で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、制吐薬の投与は推奨されるか？

推奨

オピオイドが原因*で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、制吐薬の投与を推奨する。

1C（強い推奨、弱い根拠に基づく）

*：オピオイドの初回投与の直後や、増量の直後に悪心・嘔吐があったとき。

CQ 19

オピオイドが原因で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、他のオピオイドへの変更、投与経路の変更は推奨されるか？

推奨

オピオイドが原因*で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、オピオイドの変更、投与経路の変更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 制吐薬を投与しても、悪心・嘔吐が緩和しないとき。

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18件ある。制吐薬とプラセボを比較（2件）、投与しているオピオイドの変更（4件）、オピオイドの比較（8件）、投与経路の比較（3件）、オピオイドの換算比の比較（1件）研究であった。

■ 悪心・嘔吐の緩和

制吐薬（プロクロロールペラジン、オンダンセトロン、メトクロプラミド）とプラセボを比較した研究では、制吐薬の治療効果を認めないか、治療効果の差が検出されなかった。

投与しているオピオイドの変更では、すべての研究は鎮痛効果が主調査項目で、有害作用を副次調査項目として調査していた。モルヒネとフェンタニルの持続皮下投与では悪心の差はなく、ブプレノルフィン（プラセボよりも悪心の人数が少なかった（しかしプラセボ群でもレスキュー薬としてブプレノルフィン舌下錠を使用でき、かつプラセボ群のほうがレスキュー薬の使用が多かった））。フェンタニルはプラセボと同程度、モルヒネまたはオキシコドンはメサドンと同程度であった。

投与しているオピオイドの比較では、すべての研究は異なるオピオイドのランダム化比較試験であり、鎮痛効果が主調査項目で、有害作用を副次調査項目として調査していた。悪心・嘔吐の頻度を検定した研究（5件）、頻度を比較した研究（3件）であった。トラマドールが投与された群〔フェンタニル貼付剤と併用（1件）、単独

投与（1件）〕で、悪心・嘔吐が多かった。モルヒネは、オキシコドン（1件）、ブプレノルフィン（ただし、両群ともトラマドールを併用：1件）よりも悪心・嘔吐が多かった。

投与経路の比較では、すべての研究は、モルヒネの異なる投与経路のランダム化比較試験であり、鎮痛効果が主調査項目で、有害作用を副次調査項目として調査していた。坐剤は徐放性製剤に比べて悪心が少ない（1件）、差がない（1件）研究があり、徐放性製剤と皮下注射は差がない（1件）研究があった。

換算比の比較は、モルヒネとヒドロモルフォンの換算比を比較したランダム化比較試験で、鎮痛効果が主調査項目で、有害作用を副次調査項目として調査していた。悪心・嘔吐の頻度は報告されているが、検定はされていなかった。モルヒネ比1:8換算のヒドロモルフォンのほうが、モルヒネ比1:5と比較して悪心・嘔吐が高率であった。

■ QOL, 有害作用

QOLを評価した研究（3件）があった。制吐薬によるQOLについて評価された研究（1件）は、プロクロルペラジンとプラセボとの比較でQOL（EORTC-C15-PAL）に差がなかった。

制吐薬の有害作用が評価された研究（2件）では、プロクロルペラジンで、便秘、傾眠、食欲不振が報告されているが、有害作用の差は検定されていない。メトクロプラミド、オンダンセトロンで、人数のみ記載があるが、有害作用の差は検定されていないため、評価できなかった。

■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（11件）、割り付けの隠蔽（コンシールメント）の方法の記載なし（13件）、参加者と医療者の盲検化なし（9件）、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない（9件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：9件、20%＞：4件）、早期試験中止（患者のリクルートが困難：1件）、その他のバイアス〔製薬会社の資金：8件、製薬会社からの薬剤の提供：5件（資金提供と重複が3件）、単施設研究：4件〕を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、オピオイド投与と同時に制吐薬を定期投与しても、プラセボと比較して悪心・嘔吐は同程度であった。また、オピオイドによる悪心・嘔吐がある患者に対して制吐薬を投与した試験では、途中で試験が中断されたため、臨床的に意味のある効果の差は検出力が十分ではなかった。

オピオイドの変更では悪心・嘔吐は同程度であった。またトラマドール、モルヒネは他のオピオイドと比較して、悪心・嘔吐が多かった。オピオイドの投与経路の違いでは、悪心・嘔吐は同程度であった。

これまでの研究では、制吐薬の治療効果を評価した、質の高い研究は不足しており、臨床疑問について明確な推奨ができないため、委員会での議論の結果を重視した。

委員会では、オピオイドが原因で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対する制吐薬の投与は臨床現場では一般的で、推奨すると結論した。しかし、どの制吐薬の投与を推奨するかについては、合意に至らなかった。さらに、オピオイド投与中のがん患者の悪心・嘔吐に対して、制吐薬を投与しても悪心・嘔吐が緩和しないとき、オピ

オイドの変更，投与経路の変更を条件付きで推奨すると結論した。

【引用文献】

- 1) Tsukuura H, Miyazaki M, Morita T, et al. Efficacy of Prophylactic Treatment for Oxycodone-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Cancer Pain (POINT): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Oncologist* 2018; 23: 367-74
- 2) Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority study of hydromorphone 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
- 3) Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al. A double-blind, randomized comparative study to investigate the morphine to hydromorphone conversion ratio in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 442-9
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 189-96
- 7) Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002; 10: 231-6
- 8) Hunt R, Fazekas B, Thorne D, et al. A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 111-9
- 9) 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
- 10) Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, et al. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1520-7
- 11) 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
- 12) Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-46
- 13) Kongsgaard UE, Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur J Pain* 1998; 2: 53-62
- 14) 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
- 15) Marinangeli F, Ciccozzi A, Aloisio L, et al. Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-TTS and tramadol. *Pain Pract* 2007; 7: 307-12
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Moksnes K, Dale O, Rosland JH, et al. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2463-70

CQ 20

オピオイドが原因で、眠気のあるがん患者に対して、精神刺激薬の投与は推奨されるか？**推奨**

オピオイドが原因で眠気のあるがん患者に対する、精神刺激薬（メチルフェニデート、カフェイン、ペモリン）の投与について、明確な推奨はできない。

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。精神刺激薬（カフェイン1件、メチルフェニデート3件）をオピオイド投与中のがん患者の眠気に対して投与された研究があった。

■ 眠気の緩和

オピオイドが投与されているがん患者に対して、メチルフェニデートは、すべての研究で（3件）、眠気、認知機能、運動機能、精神活動の改善を認めた。

■ 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（4件）では、プラセボと比較して有害作用の差は認められなかった（観察期間：メチルフェニデート 3～10日間、カフェイン 4～6日間）。

■ 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（4件）、ITT 解析非実施（4件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：2件、20%＞：1件）、その他のバイアス（単施設研究：3件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、メチルフェニデートはオピオイドが投与されているがん患者の眠気を改善した。また有害作用はプラセボと同程度だった。しかし、これまでの研究では、メチルフェニデート、カフェインを10日間を超えて投与したときの有害作用は評価されていない。

メチルフェニデートは日本では、2007年に難治性・遷延性うつ病への適応が削除された。適正使用の観点から、処方できる医師、調剤できる薬局は限定され、ナルコレプシー、注意欠陥、多動性障害の患者に投与が限定されている。

臨床現場では一般的に、オピオイドの眠気に対しては、オピオイドの減量、変更が行われている。

委員会では、メチルフェニデートの代替薬として、カフェイン、ペモリンの投与を議論したが、ペモリンを投与することはまれで、認知機能の改善が得られるかは不確かであった。最終的に、すべての精神刺激薬の投与について明確な推奨はできないと結論した。

以上より、オピオイドが原因で、眠気のあるがん患者に対する、精神刺激薬（メチルフェニデート、カフェイン、ペモリン）の投与について、明確な推奨はできない。

【引用文献】

- 1) Mercadante S, Serretta R, Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Pain Symptom Manage 2001; 21: 369-72
- 2) Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, et al. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. Pain 1992; 48: 163-6
- 3) Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. Support Care Cancer 1995; 3: 135-8
- 4) Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. Cancer Treat Rep 1987; 71: 67-70