

3

治療法に関する臨床疑問

CQ 21

がん疼痛のある患者に対して、病態（原発臓器、痛みの部位・種類）により特定のオピオイドを投与することは推奨されるか？

推 奨

がん疼痛のある患者に対して、病態（原発臓器、痛みの部位・種類）により、特定のオピオイドを投与すること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5件ある。オピオイドが投与されていないがん患者に対して、2種類のオピオイドの効果を比較した研究（3件）、オピオイドが投与されていない、化学療法、放射線性粘膜炎のあるがん患者に対して、2種類のオピオイドの効果を比較した研究（2件）があった。

■ がん疼痛の緩和

原発部位により、オピオイドの効果に差があった（頭頸部、腹部、2件）、なかった（膀胱、1件）研究があった。粘膜炎の痛みでは、オピオイドの効果に差がなかった（頭頸部、2件）。

オピオイドの効果に差があった研究（メサドン＞フェンタニル貼付剤）でも、効果に差があった時期は限定されていた。

■ QOL, 有害作用

QOLを評価した研究（3件）では、頭頸部のがん患者に対して、メサドンとフェンタニル貼付剤でQOL（BPI：brief pain inventoryのpain interferenceの項目、GPE：global perceived effect）に差はなかった。腹部のがん患者に対して、ブプレノルフィン貼付剤は、モルヒネ徐放性製剤よりも、QOLの改善を認めた（POMS、SF-36：ブプレノルフィンとSF-36、POMSのいずれの項目も改善を認め、モルヒネはそれらのうち活動性の項目以外で改善を認めた。SF-36の痛み、精神的健康、活力、POMSの怒り、活動性、疲労感、気分障害でブプレノルフィンは有意に優れていた）。放射線性粘膜炎のがん患者に対して、メサドンはフェンタニル貼付剤よりも一定時期のみQOL（BPI、GPE）を改善した。

有害作用が評価された研究（5件）では、メサドンとフェンタニル貼付剤（口渇、不眠、めまい、悪心）、モルヒネ徐放性製剤とオキシコドン徐放性製剤（悪心、眠気、混乱）、ブプレノルフィン貼付剤とモルヒネ徐放性製剤（めまい、眠気、頭痛、便秘、悪心）に差がなかった。放射線性粘膜炎の研究では、メサドンとフェンタニル貼付剤（口渇、副作用による脱落）、モルヒネ静注とフェンタニル貼付剤（眠気、悪心・嘔吐、便秘）に差がなかった。

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）が行われていない（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：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（5件）、アウトカム不完全報告（脱落率 20%＞：3件）、その他のバイアス（単施設研究：4件、研究費、利益相反の記載なし：3件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、病態（原発臓器）により異なるオピオイドの鎮痛効果と有害作用は同程度であった。

委員会では、がん疼痛に対して、病態（原発臓器、痛みの部位・種類）により、特定のオピオイドを投与することについて、明確な推奨はできないと結論した。

【引用文献】

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Ergenoğlu P, Özbek H, Gündüz M, et al. Comparison of the analgesic efficacy of intravenous morphine infusion and transdermal fentanyl in oncology patients with mucositis. *Anatol J Clin Investig* 2010; 4: 133-40

CQ 22

がん疼痛のある、高度の腎機能障害患者に対して、特定のオピオイド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、高度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min 未満）患者に対して、初回投与のオピオイドとして、フェンタニル、ブプレノルフィンの注射剤を投与することを推奨する。

1C（強い推奨、弱い根拠に基づく）

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はなかった。そのため、臨床疑問に合致する検索式より、観察研究・コホート研究（7件）、症例集積研究（5件）を対象研究とした。

■ 腎機能障害に対するオピオイド

モルヒネの代謝産物を測定した研究（7件）では、腎機能と血中濃度に関連はあったが、代謝産物と鎮痛効果に関連はない（1件）、オピオイドの有害作用との関連はない（2件）、有害作用と関連がある（3件）、他のオピオイドに変更と関連がない（2件）研究があった。

オキシコドンの代謝産物を測定した研究では、クレアチニンクリアランスとモルヒネの代謝産物の血中濃度に関連はあったが、オキシコドンの代謝産物とは関連がなかった（1件）。

ヒドロモルフォンが投与された患者の研究では、腎機能障害の有無にかかわらずすべての患者で先行オピオイドの有害作用が改善した（1件）。腎機能障害のある患者に対して、ヒドロモルフォン（注射）で、神経毒性について検討した研究が（1件）あった。

ペチジン（1件）では、腎機能障害があると代謝産物の血中濃度が上がり、精神症状の出現と関連があった。ブプレノルフィン貼付剤（腎機能障害のある患者）とフェンタニル（腎機能障害のない患者）の比較（1件）では、両者で鎮痛効果の差はなかった。

オピオイド治療を受けているがん患者の症例集積研究（横断研究）（1件）では、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルが投与された患者のうち中等度から高度の腎機能低下は、それぞれ、15%、16%、22%であった*。腎機能障害がありモルヒネが投与された患者では、腎機能障害と有害作用（強度の便秘、食欲低下）に関連があった。オキシコドン、フェンタニルが投与された患者では、腎機能障害と有害作用に関連がなかった。モルヒネ、オキシコドンの代謝産物の血中濃度と有害作用に関連はあったが、フェンタニルの代謝産物とは関連がなかった。

■ バイアスリスク

観察研究・コホート研究、症例集積研究が対象であるため、選択バイアス（研究対象の偏り：どのオピオイドを投与するか、治療者が経験的にあらかじめ決定して

*：中等度から高度の腎機能低下：60 mL/min/1.73 m²未満，Cockcroft-Gault の式で eGFR を算出

表 腎機能障害のある患者に対するオピオイド

eGFR (mL/min)	推 奨	注意して投与	可能なら、投与は避ける**
eGFR 30 未満	フェンタニル、ブプレノルフィン*	トラマドール、ヒドロモルフォン、オキシコドン、メサドン	コデイン、モルヒネ
eGFR 30～89	どのオピオイドを使用してもよい		

*フェンタニル、ブプレノルフィンの注射剤を少量から投与する

**投与する場合は短期間で、少量から投与する

いる)、実行バイアス(介入、ケアの実行に系統的に差がある:腎機能障害のある患者には、オピオイドを慎重に投与する。有害作用を軽減するため投与量を控えめにする)、検出バイアス(アウトカム測定に系統的な差がある:治療者自身がアウトカムを測定している)はすべての研究で認めた。その他のバイアスとして、製薬会社の資金での研究(オキシコドン:1件)を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、モルヒネ、オキシコドンの代謝産物は腎機能障害により血中濃度が上昇する。その結果、オピオイドの有害作用と関連があると結論する研究が複数あった。一方で、フェンタニルは、代謝産物の血中濃度が上昇せず、フェンタニルとヒドロモルフォンは、有害作用が軽減した研究があった。

しかし、質の高い研究はなく、がん疼痛のある、高度の腎機能障害の患者に対して、特定のオピオイドを推奨する根拠は不十分である。

委員会では、過去のシステマティックレビュー(Sande 2017)、腎機能障害のある患者に対するオピオイドの投与に関するガイドライン(King 2011, Caraceni 2012)、本邦のガイドライン(薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会 2016)、各委員の臨床経験から表のように結論した。

初回投与のオピオイドとして、がん疼痛のある軽度から中等度(eGFR 30～89 mL/min)の腎機能障害の患者に対しては、投与量を減量すれば、どのオピオイドを使用してもよい。がん疼痛のある重度(eGFR 30 mL/min 未満)の腎機能障害の患者に対しては、フェンタニル、ブプレノルフィンの注射剤の投与を推奨し、ヒドロモルフォン、オキシコドン、メサドン、トラマドールは、注意して投与することを条件に推奨することとした。

さらに、腎機能障害のある患者に対しては、モルヒネ、コデインは可能なら投与は避け、投与する場合は短期間で少量から投与することを推奨することとした。

以上より、がん疼痛(中等度から高度)のある高度の腎機能障害(eGFR 30 mL/min 未満)患者に対して、初回投与のオピオイドとして、フェンタニル、ブプレノルフィンの注射剤を投与することを推奨する。

【引用文献】

- 1) Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. Ann Neurol 1983; 13: 180-5
- 2) Somogyi AA, Nation RL, Olweny C, et al. Plasma concentrations and renal clearance of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in cancer patients receiving

- morphine. Clin Pharmacokinet 1993; 24: 413-20
- 3) Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, et al. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. Pain 1995; 61: 47-54
 - 4) Ashby M, Fleming B, Wood M, et al. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. J Pain Symptom Manage 1997; 14: 157-67
 - 5) Wood MM, Ashby MA, Somogyi AA, et al. Neuropsychological and pharmacokinetic assessment of hospice inpatients receiving morphine. J Pain Symptom Manage 1998; 16: 112-20
 - 6) Lee MA, Leng ME, Tiernan EJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. Palliat Med 2001; 15: 26-34
 - 7) Riley J, Ross JR, Rutter D, et al. A retrospective study of the association between haematological and biochemical parameters and morphine intolerance in patients with cancer pain. Palliat Med 2004; 18: 19-24
 - 8) Riley J, Ross JR, Rutter D, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. Support Care Cancer 2006; 14: 56-64
 - 9) Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 296-304
 - 10) Paramanandam G, Prommer E, Schwenke DC. Adverse effects in hospice patients with chronic kidney disease receiving hydromorphone. J Palliat Med 2011; 14: 1029-33
 - 11) Melilli G, Samolsky Dekel BG, Frenquelli C, et al. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. J Opioid Manag 2014; 10: 85-93
 - 12) Kurita GP, Lundström S, Sjögren P, et al. Renal function and symptoms/adverse effects in opioid-treated patients with cancer. Acta Anaesthesiol Scand 2015; 59: 1049-59

【参考文献】

- a) Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review. Support Care Cancer 2017; 25: 661-75
- b) King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 525-52
- c) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13: e58-68
- d) 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 2016; 58: 477-555.
<https://cdn.jsn.or.jp/academicinfo/report/CKD-guideline2016.pdf> (2019年9月18日閲覧)

CQ 23

がん疼痛のある患者に対して、初回投与のオピオイドは、強オピオイドと弱オピオイドのどちらが推奨されるか？

推 奨

がん疼痛（中等度から高度）のある患者に対して、強オピオイドの投与を推奨する。

1B（強い推奨、中等度の根拠に基づく）

がん疼痛（中等度）のある患者に対して、弱オピオ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 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3件ある。

すべて、オピオイドが投与されていない患者を対象としており（3件）、うち中等度の痛み（NRS 4～6）が対象（1件）、軽度から中等度の痛み（VAS 6以下）が対象（1件）、軽度の痛み（NRS 0～3）が対象（1件）の研究であった。

■ がん疼痛の緩和

すべての研究で、強オピオイドを投与した群は、弱オピオイド群と比較して、より鎮痛効果があった（3件）。

■ QOL、有害作用

QOLが評価された研究（2件）では、強オピオイド（モルヒネ）群が良かった（ESASのwell being）（1件）、差がなかった（評価尺度不明、1件）研究があった。

有害作用が評価された研究（3件）では、28日以内の有害作用は同等（1件）、食欲不振、便秘は強オピオイドで多い（1件）、悪心は強オピオイドに多いが、嘔吐、便秘、精神症状に差はない（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（2件）、参加者・医療者・アウトカム測定者の盲検化なし（オープンラベル試験：3件）、アウトカム不完全報告〔脱落率5.4%：1件、記載なし（ただし患者の死亡まで追跡されており試験期間が定められていない）：2件〕、早期試験中止（1件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、質の高いランダム化比較試験において、オピオイドが投与されていない中等度のがん疼痛のある患者に対して、強オピオイドを投与したほうが、弱オピオイドを投与するよりも鎮痛効果は強く、有害作用は同程度であった。

委員会では、初回投与のオピオイドとして、中等度から高度のがん疼痛のある患者には強オピオイドをまず投与し、弱オピオイドは、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、中等度のがん疼痛のある患者に投与すると結論した。

【引用文献】

- 1) Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004; 27: 409-16
- 2) Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer 2005; 13: 888-94
- 3) 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

CQ 24

がん疼痛のある患者に対して、より早く鎮痛するために、オピオイドを持続静注または持続皮下注で投与することは推奨されるか？

推 奨

がん疼痛（高度）のある患者に対して、より早く鎮痛する目的で、オピオイドを持続静注または持続皮下注を開始することを推奨する。

1C（強い推奨、弱い根拠に基づく）

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2件ある。オピオイドが投与されていない（1件）、強オピオイド（1件）が投与されている患者が対象であった。

■ がん疼痛の緩和

オピオイドが投与されている患者に対しては、モルヒネ静注と経口を比較すると、静注したほうが早く鎮痛できた（1件）。モルヒネ注射剤の投与方法（皮下、静注）の違いで鎮痛効果の差はなかった（1件）。

■ QOL、有害作用

QOL を評価した研究はなかった。

有害作用が評価された研究（2件）では、用量調整の方法で有害作用（便秘、眠気、嘔吐）の差はなかった（2件）。

■ バイアスリスク

ランダム化の方法の記載なし（2件）、両群のベースラインの不均衡あり（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（2件）、参加者・医療者・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）、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）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、オピオイドの用量調整の方法は、経口投与よりも非経口投与（静注）したほうが、早く鎮痛が得られた。また、有害作用の差は用量調整の方法で差はなかった。

しかし、どちらの研究もモルヒネを間欠的に投与しており、持続投与を行っていないため、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。

臨床疑問に対する、推奨を結論する根拠が不十分だが、委員会では、他のガイドラインの推奨と（Fallon 2018, NCCN 2019）、各委員の臨床経験から、がん疼痛（高度）のある患者に対して、より早く鎮痛するために、オピオイドを持続静注または持続皮下注で少量から投与し、鎮痛が得られるまで徐々に増量する方法を推奨すると結論した。

【引用文献】

- 1) Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe

cancer pain. Palliat Med 2003; 17: 248-56

- 2) Elsner F, Radbruch L, Loick G, et al. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. J Palliat Med 2005; 8: 743-50

【参考文献】

- a) Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv166-91
- b) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Adult Cancer Pain Version 2.2019 – March 15, 2019
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf (2019年11月11日閲覧)

CQ 25

がん疼痛の突出痛のある患者に対して、どの強オピオイドの投与が推奨されるか？

推 奨

がん疼痛の突出痛のある患者に対して、レスキュー薬^{*1}の投与を推奨する。

1B（強い推奨、中等度の根拠に基づく）

がん疼痛の突出痛のある患者に対して、経粘膜性フェンタニル^{*2}の投与を条件付きで推奨する。

2A（弱い推奨、強い根拠に基づく）

条 件 オピオイドが定時投与されており、経口投与のレスキュー薬を投与しても、鎮痛効果が得られるまで時間を要し、患者が満足できる鎮痛ができないとき。

*1：経口モルヒネ・ヒドロモルフォン・オキシコドン速放性製剤、オピオイド注射剤のボーラス投与、オピオイド坐剤のいずれか

*2：フェンタニル舌下錠またはバツカル錠

*3：本邦で使用できない製剤も、薬理学的に使用できる製剤と同等と判断した。

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23件ある。オピオイドが投与されている患者に対して、経粘膜性フェンタニル（9件）、フェンタニルバツカル錠（6件）、フェンタニル経鼻スプレー（6件）、フェンタニルバツカル溶解シート（1件）、フェンタニル舌下スプレー（1件）の研究があった^{*3}。

プラセボ（14件）、モルヒネ（6件）、異なる経粘膜性フェンタニルの比較（1件）、フェンタニルバツカル錠の投与量（定時投与量から換算と最小用量から投与）を比較した研究（1件）、経粘膜性フェンタニルの投与量を比較し鎮痛効果を評価した研究（1件）があった。

対照薬としてモルヒネが投与された研究はあるが、モルヒネとプラセボを比較した研究はなかった。ヒドロモルフォン、オキシコドンの速放性製剤が投与された研究はなかった。

■ 突出痛の緩和

経粘膜性フェンタニルは、プラセボより効果がある（14件）、モルヒネ静注と比較し、15分では鎮痛効果の差があるが（モルヒネ静注＞フェンタニル）30分では差なし（1件）、モルヒネ皮下注と同等（非劣性なし）（1件）、経口モルヒネ速放性製剤と比較し、30分以内では差があるが（フェンタニル＞経口モルヒネ）それ以降では差なし（1件）、経口モルヒネより鎮痛効果が良い（15～60分後）（3件）とする研究があった。

対照薬として経口モルヒネ速放性製剤が投与された研究はあるが、経口ヒドロモルフォン、経口オキシコドンの速放性製剤とプラセボを比較した研究はなかった。

■ QOL、有害作用

QOLを評価した研究はなかった。

有害作用が評価された研究（12件）では、内訳（めまい、悪心、眠気、便秘）と

発生頻度〔平均 54%（範囲：6.1～82.5%）〕のみ記載されていた。対照薬と有害作用を比較検定した研究はなかった。

■ 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（8 件）、参加者と医療者の盲検化なし（オープンラベル試験：6 件）、アウトカム測定者の盲検化をしていない（オープンラベル試験：6 件）、アウトカム不完全報告（脱落率 5～20%：17 件，20%＞：2 件）、その他のバイアス（単施設研究：2 件，製薬会社の資金：15 件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、経粘膜性フェンタニルは、プラセボと比較すると、突出痛に対する鎮痛効果が強かった。経口モルヒネ速放性製剤と比較すると、30 分以内の鎮痛効果は、経粘膜性フェンタニルのほうが強かったが、30 分を超えると鎮痛効果は同程度であった。

モルヒネの注射（静注，皮下注）との比較では、30 分以内の鎮痛効果は、モルヒネのほうが強かった研究もあったが、30 分の時点では同程度であった。

有害作用は、経粘膜性フェンタニルは、プラセボと比較して多かった。

委員会では、効果発現までの時間、投与のしやすさ、コスト（経粘膜性フェンタニルはレスキュー薬より高価）を総合的に判断して、突出痛に対してはまずレスキュー薬を投与し、鎮痛効果の発現まで時間を要し、患者が満足できる鎮痛ができないとき、さらにオピオイドが定時投与されており、早く突出痛の緩和が必要な患者に対してのみ、経粘膜性フェンタニルを使用することと結論した。

【引用文献】

- 1) Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 611-6
- 2) Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. Pain 1999; 79: 303-12
- 3) Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001; 91: 123-30
- 4) Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin J Pain 2006; 22: 805-11
- 5) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. Br J Cancer 2007; 96: 1828-33
- 6) Slatkin NE, Xie F, Messina J, et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. J Support Oncol 2007; 5: 327-34
- 7) Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. Clin Ther 2009; 31: 1177-91
- 8) Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2805-15.
- 9) Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. Curr Med Res

- Opin 2009; 25: 2877-85
- 10) Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med* 2010; 24: 286-93
 - 11) Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151: 617-24
 - 12) Rauck R, North J, Gever LN, et al. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1308-14
 - 13) Fallon M, Reale C, Davies A, et al.; Fentanyl Nasal Spray Study 044 Investigators Group. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol* 2011; 9: 224-31
 - 14) Rauck R, Reynolds L, Geach J, et al. Efficacy and safety of fentanyl sublingual spray for the treatment of breakthrough cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 859-70
 - 15) Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 990-1000
 - 16) Novotna S, Valentova K, Fricova J, et al. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin Ther* 2014; 36: 357-67
 - 17) 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
 - 18) Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 198-206
 - 19) Thronæs M, Popper L, Eeg M, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray in cancer patients with breakthrough pain. *Clin Ther* 2015; 37: 585-96
 - 20) Mercadante S, Adile C, Cuomo A, et al. Fentanyl buccal tablet vs. oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a randomized, crossover, comparison study. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 579-86
 - 21) Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Fentanyl pectin nasal spray versus oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a comparative study. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 27-34
 - 22) Zecca E, Brunelli C, Centurioni F, et al. Fentanyl sublingual tablets versus subcutaneous morphine for the management of severe cancer pain episodes in patients receiving opioid treatment: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 759-65
 - 23) Mercadante S, Gatti A, Porzio G. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 963-8

CQ 26

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、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更は推奨されるか？

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ない、がん疼痛のある患者に対して、オピオイド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 投与されているオピオイドを増量しても、予測される鎮痛効果が得られないとき。

CQ 27

オピオイドによる許容できない有害作用のある、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更は推奨されるか？

推奨

オピオイドによる許容できない有害作用のある、がん疼痛のある患者に対して、オピオイド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 対処しうる有害作用の治療を行っても、十分な治療効果が得られないとき。

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。オピオイドが投与されているにもかかわらず、疼痛コントロールが不良な患者を対象とした研究（4件）、初回投与のオピオイドで、疼痛コントロールが不良の患者を対象とした研究（1件）があった。

変更前のオピオイドはモルヒネまたはオキシコドン（2件）、弱オピオイド、詳細な記載なし（3件）であった。

変更後のオピオイドは、モルヒネとオキシコドンの変更（2件）、モルヒネまたはオキシコドンからメサドン（1件）、あらゆるオピオイドからブプレノルフィン貼付剤（1件）、フェンタニル貼付剤もしくはフェンタニル貼付剤とオキシコドンの変更（1件）であった。

■がん疼痛の緩和

すべて（5件）の研究において、オピオイドの変更により痛みが緩和した。

■QOL, 有害作用

QOLを評価した研究（1件）では、フェンタニル貼付剤に変更した群と、経口オキシコドンとフェンタニル貼付剤を併用した群でQOLに関するスコア（BPIの一

部)は同程度だった。

有害作用が評価された研究(4件)では、有害作用の内訳のみ記載されているが、オピオイドの変更の前後で評価されていなかった(3件)。メサドンに変更する前後では、眠気、悪心、食欲不振、口渇が軽減した(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(4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)、アウトカム測定者の盲検化が内容から判断できない(オープンラベル試験:3件)、その他のバイアス(単施設研究:3件、製薬会社の資金:1件)を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、適切な鎮痛効果が得られない患者に対して、オピオイドを変更または併用しているが、オピオイドの変更を行う群と行わない群を比較しておらず、臨床疑問に直接対応しているとはいえない。また、どのオピオイドから、他のどのオピオイドに変更するとより痛みが緩和するかを評価した研究もない。

他のガイドラインでは、オピオイドの変更は、オピオイドを増量しても予測される鎮痛効果が得られないときや、対処しうる有害作用の治療を行っても十分な治療効果が得られないときに行うことが推奨されている(Caraceni 2012, Fallon 2018)。

またオピオイドの変更について、明確な推奨ができないと結論するガイドラインでは、個々の患者の臨床状況に応じて、オピオイドの変更を行うこととされている(WHO 2018)。

委員会では、他のガイドラインの推奨と(Caraceni 2012, Fallon 2018)、各委員の臨床経験を総合的に判断し、オピオイドの変更について以下のように結論した。

オピオイドが投与されているにもかかわらず緩和されない、がん疼痛のある患者に対して、投与されているオピオイドを増量しても予測される鎮痛効果が得られないとき、オピオイドの変更を条件付きで推奨する。

また、オピオイドが投与され、患者が許容できない有害作用のあるがん疼痛のある患者に対して、対処しうる有害作用の治療を行っても十分な治療効果が得られないとき、オピオイドの変更を条件付きで推奨する。

【引用文献】

- 1) Kim HJ, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. BMC Palliat Care 2015; 14: 41
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 639-46

【参考文献】

- a) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the

treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68

- 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* 2018; 29 (Suppl 4): iv166-91
- c) WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
<https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/> (2019年11月10日閲覧)

*：オピオイドのボーラス投与は、「フラッシュ」「早送り」と同義。

CQ 28

がん疼痛の突出痛のある患者に対して、医師や看護師がオピオイド注射剤をボーラス投与*することや、患者自身がボーラス投与（PCA：自己調節鎮痛法）することは推奨されるか？

推奨

がん疼痛のある患者に対して、通常は医師や看護師がオピオイド注射剤をボーラス投与することを推奨する。一部の患者には、PCAによるオピオイドの持続皮下投与または持続静脈内投与を条件付きで推奨する。

2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）

条件 病院では、迅速な突出痛の対処が必要で、患者が装置の使用方法を十分に理解しているとき。また、病院以外（施設、居宅）では、患者や家族の求めに応じて、医師や看護師がすぐボーラス投与を行うことができないとき。

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6件ある。異なるオピオイドを比較した研究（4件）、同じオピオイドで投与方法を変えた研究（2件）があった。すべての研究で、オピオイドは非経口投与され、PCA（patient controlled analgesia）装置付きシリンジポンプが使用された。

がん疼痛の緩和

すべての研究で、オピオイドの種類、投与方法により鎮痛効果の差は認めなかった。オピオイドが投与されている患者にジクロフェナクでPCA投与した研究では、オピオイドの使用量が減少した。

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（2件）では、傾眠、口渇が報告されたが、発生頻度の検定はされていなかった。

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（4件）、ITT解析非実施（試験中止例を除外して解析：2件）、アウトカム不完全報告（脱落率5～20%：2件、20%＞：2件、脱落症例のアウトカムが記載されていない：2件）、その他のバイアス（単施設研究：4件、製薬会社の資金：1件）を認めた。

＊ ＊

これまでの研究では、介入群、対照群の両群でそれぞれPCAを使用しており、PCAを使用した群とPCAを使わない群を比較しておらず、臨床疑問に直接対応しているとはいえない。

委員会では、PCAは臨床現場では一般的な治療であり（McNicol 2015）、適切な使用法を医療者が指導したうえで、患者や家族・介護者が十分に理解していれば、PCAを条件付きで推奨すると結論した。また、病院以外（施設、居宅）では、家

族・介護者が患者に代わって PCA を行ってもよいと結論した（中医協 2005）。

【引用文献】

- 1) Grochow L, Sheidler V, Grossman S, et al. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain* 1989; 38: 151-7
- 2) Kalso E, Vainio A, Mattila MJ, et al. Morphine and oxycodone in the management of cancer pain: plasma levels determined by chemical and radioreceptor assays. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 322-8
- 3) Björkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 1-5
- 4) Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D, et al. Comparison of hydromorphone continuous subcutaneous infusion and basal rate subcutaneous infusion plus PCA in cancer pain: a pilot study. *Pain* 1993; 53: 27-32
- 5) Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996; 67: 443-9
- 6) Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, et al. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J Palliat Med* 2008; 11: 570-4

【参考文献】

- a) McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD003348
- b) 中央社会保険医療協議会(中医協). 医事法制における自己注射に係る取り扱いについて. 2005 年
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0330-7b.pdf> (2019 年 10 月 17 日閲覧)