

オピオイド製剤からフェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションの 適応とがん疼痛治療における換算比の検討

小川淳司,^a 中村克徳,^{a,b} 飯塚恵子,^a 関塚雅之,^a 山本康次郎,^{*,a,b} 堀内龍也,^{a,b}

Optimal Conversion Ratio of Oral Morphine to Transdermal Fentanyl Patches to the Cancer Pain

Junji OGAWA,^a Katsunori NAKAMURA,^{a,b} Keiko IIZUKA,^a Masayuki SEKIZUKA,^a
Koujiro YAMAMOTO,^{*,a,b} and Ryuya HORIUCHI^{a,b}

^aDepartment of Pharmacy, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma
371-8511, Japan, and ^bDepartment of Clinical Pharmacology, Gunma University Graduate
School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

(Received April 21, 2008; Accepted November 19, 2008)

In Japan, the initial dose of 2.5 mg/3 d is recommended in the package insert of the fentanyl patch preparation to substitute for oral morphine in the dose range of 45–135 mg/d (90 mg/d at the midpoint), while a higher dose is recommended in other countries. To validate the recommended dose of this drug in Japan, we investigated how long the initial recommended dose of the fentanyl patch could control the pain of cancer patients after the switch from other opioids. The dose of the fentanyl patch was increased on the 20th day after the switch from prior opioids at a lower dose than the midpoint of the indicated range, while it was increased on the 3rd day after the switch from the higher dose of prior opioids. Regression analysis showed that the efficacy ratio of the fentanyl patch : oral morphine = 80 : 1, suggesting that oral morphine of 25–75 mg/d should be substituted for by the fentanyl patch preparation at a dose of 2.5 mg/3 d.

Key words—fentanyl patch; pain control; conversion ratio; opioid rotation

緒 言

がんは死因の第1位を占め、平成16年にはがんによる死亡数32万人、人口10万人当たりの死亡者は510人、総死亡の31%を占めるに至っている。がん患者の約80%はがんの進行に伴う痛みを訴え、そのうちの約30%は、耐え難い痛みを持つとされており、その痛みを取ることは、患者のQOL向上に必須である。

WHO式除痛ラダーは、痛みの程度に合わせた鎮痛薬の使用法を定めたものである。1996年に一部改正された除痛ラダーによれば、第1段階の軽度の痛みには非オピオイド薬を用い、第2段階の中等度の強さの痛みには、リン酸コデインや少量オキシコドンなどの弱オピオイドを用いる。そして、第3段階の高度の痛みに対しては、モルヒネ、フェン

タニル及びオキシコドンを用いることを推奨している。しかし、モルヒネによる嘔気、嘔吐等の副作用が出現した場合には、強オピオイドを継続、増量して除痛することが困難である。また、患者の病態により経口投与が困難になった場合にはモルヒネの坐剤や注射剤を投与するが、坐剤は高用量を投与できず、注射剤は注射針挿入による痛みを伴うなど患者のQOLを低下させることが欠点である。

フェンタニルは、オピオイド μ_1 受容体への親和性が高く μ_2 受容体への親和性が低い強オピオイドであり、モルヒネ製剤に比べ便秘、嘔吐、眠気等の副作用発現頻度が低いとされている。また、フェンタニルは分子量が小さく、脂溶性も高いため経皮吸収剤として適している。^{1,2)}日本では、平成14年3月にフェンタニルを主成分とする経皮吸収型がん疼痛治療剤（フェンタニル貼付剤）が市販され使用量が増加している。経皮吸収型製剤であるので有効血中濃度に達するまでに12–24時間程度を要し、突出痛のレスキューには使用できないなどの制約がある

^a群馬大学医学部附属病院薬剤部、^b群馬大学大学院医学系研究科薬効動態制御学

*e-mail: koujiro@med.gunma-u.ac.jp

ものの、経口での服用が不可能な患者にも適応でき、長時間に渡って安定した効果が得られる製剤である。

モルヒネ製剤から切り替えて使用されるフェンタニル貼付剤の投与量は切り替え前に使用していたモルヒネ製剤の投与量に応じて決められる。現在市販されているフェンタニル貼付剤は、シート1枚中に2.5 mgのフェンタニルを含有しており、投与量は2.5 mgの倍数になる。添付文書では、切り替え前に使用していたモルヒネの投与量が45-134 mg/dの場合はパッチ製剤2.5 mg/3 d（フェンタニル放出量として0.6 mg/d）、同様に135-224 mg/dの場合は5.0 mg/3 d（フェンタニル放出量として1.2 mg/d）、225-314 mg/dの場合は7.5 mg/3 d（フェンタニル放出量として1.8 mg/d）を使用するとされている。切り替え前に使用されるモルヒネ投与量の中央値とフェンタニルの放出量の比は、モルヒネ：フェンタニル=150：1となるが、³⁾これは安全性を考慮した値であり、臨床においてモルヒネと同等の鎮痛効果が得られない可能性が示唆されている。ドイツでは100：1あるいは70：1という換算比が用いられている。⁴⁾

われわれは、群馬大学医学部附属病院に入院中の患者でモルヒネ製剤からフェンタニル貼付剤に切り替えになった処方において、切り替え後にフェンタニル貼付剤が増量されるまでの期間を調査し、経口モルヒネ製剤からフェンタニル貼付剤への切り替え時に必要な換算比の妥当性を評価するとともに、临床上注意すべき点について考察した。

方 法

平成15年4月から平成16年9月までに群馬大学病院で経皮吸収型フェンタニルが処方された患者75人（男性47人、女性28人）に対し、変更前のオピオイド製剤の投与量、フェンタニル貼付剤の初回投与量及び、最初の増量までに要した日数を調査した。なお、本研究はがん疼痛治療のオピオイドローテーションにおけるモルヒネ製剤からフェンタニル貼付剤への換算比を検討するため、がん患者の診療録、看護記録及び、臨床検査値を調査した。本研究は、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン（平成16年12月24日通達）の内容に留意し、通常の薬剤業務

の範囲内で行い、群馬大学医学部疫学研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った。

モルヒネ製剤の投与量換算は、経口剤：坐剤：注射剤=1：2：3の効力比⁵⁾を用いて行った。すなわち、坐薬の投与量はその2倍量、注射薬は3倍量の経口投与と同等と仮定した。モルヒネ製剤以外の医療用麻薬（塩酸オキシコドン錠）は、モルヒネ：オキシコドン=2：3の効力比⁶⁾を用いてモルヒネへの換算を行った。

フェンタニル貼付剤の添付文書に記載のある換算表に示すモルヒネ製剤投与量の範囲よりも高用量のモルヒネ製剤から切り替えた群（高用量群）と低用量のモルヒネ製剤から切り替えた群（低用量群）の2群間で初回貼付から最初にフェンタニルが増量された日までの日数をMann-WhitneyのU検定で比較し、危険率5%未満で差が認められる場合を有意差ありとした。また、同一用量のフェンタニル貼付剤を7日以上連続して貼付した場合の投与量を適切な鎮痛効果が得られる適正投与量と仮定し、これを変更前のモルヒネ製剤投与量に対してプロットした回帰直線の傾きから患者の疼痛を抑えるために適切と考えられる換算比を求めた。

処方調査を行った75症例について、添付文書に記載のある換算比を用いてフェンタニル貼付剤に切り替えた方法（従来法）と今回の検討から得られた換算比を用いてフェンタニル貼付剤に切り替えた方法（新基準法）による疼痛コントロール可能症例数を χ^2 乗検定（有意水準5%）で比較し、新基準法の有用性のシミュレーションを行った。

結 果

今回の調査対象患者の背景は、男性47名、女性は28名であり年齢はそれぞれ65.3±11.7歳、61.7±11.8歳であった。フェンタニル貼付剤への変更前における臨床検査値（総ビリルビン値、AST、ALT、血清クレアチニン値）はそれぞれ、1.7±4.3 (mg/dl)、50.2±70.2 (IU/l)、47.2±63.1 (IU/l)、0.6±0.2 (mg/dl)であった（Table 1）。

がん種別では肺がん17例、胃がん13例、大腸がん8例、乳がん7例、前立腺がん3例、子宮頸がん3例、食道がん3例、膵臓がん2例、肝臓がん2例、その他17例であった。一方、診療録に記載のあったがんの臨床進行期分類の内訳は、II a 期1

例, II b 期 2 例, III a 期 4 例, III b 期 8 例, IV a 期 7 例, IV b 期 6 例であった。フェンタニル貼付剤へ切り替える直前に使用していたモルヒネ製剤は, 硫酸モルヒネ徐放錠 36 例, 塩酸モルヒネ製剤 (錠剤, 散剤, 液剤, 坐剤) 7 例, 塩酸モルヒネ注射剤 9 例, 塩酸オキシコドン錠が 7 例, オピオイドを投与されていないものが 16 例であった。添付文書に記載された範囲内の投与量で切り替えていたのは 75 例中 19 例であり, 大部分が低用量のモルヒネからの切り替えであった (Table 2)。

併用薬として非ステロイド性鎮痛薬は, 75 例中 37 例 (49.3%) で使用されておりロキソプロフェンナトリウムが最も多く 17 例であり以下, ジクロフェナクナトリウム 14 例, ナプロキセン 6 例であった。また, 鎮痛補助薬は 75 例中 12 例 (13.3%) で使用されておりアミトリプチリン 6 例, フェントイン 3 例, カルバマゼピン, メキシレチン, ベタメタゾン各 1 例であった (Table 3)。

フェンタニル貼付剤への切り替えとその後の経緯は, 初回に 2.5 mg 製剤に切り替えを行った 58 例の検討では, 添付文書に記載されたモルヒネ製剤投与量の範囲内 (45–134 mg/d) からの切り替えは 14

例 (24.1%) であり, 14 例中 7 例が 7 日以内に 5.0 mg 製剤へ増量されていた。58 例中 42 例 (72.4%) は, モルヒネ製剤投与量が 44 mg 以下からの切り替えであり, そのうち 34 例 (58.6%) が増量することなく, 同量を継続貼付されていたことから 2.5 mg 製剤で疼痛コントロールできていると考えられた [Fig. 1(A)]。

次に, 初回に 5.0 mg 製剤のフェンタニル貼付剤に切り替えた 13 例の検討では, 添付文書の記載 (135–224 mg/d) よりも低用量から切り替えた 8 例中 6 例 (75%) は増量することなく, 同量を継続貼付されていたことから, 疼痛コントロールできていると考えられた。これに対し, 記載範囲に合わせて切り替えた 5 例のうち 3 例 (60.0%) では 7 日以内に増量されていた。また, 2.5 mg 製剤のフェンタニル貼付剤から 7 日以内に 5.0 mg 製剤のフェンタニル貼付剤に切り替わった 7 例 [Fig. 1(A) の添付文書に記載されたモルヒネ製剤投与量の範囲内 (45–134 mg/d) から切り替えた 14 例のうち 7 例] は, その後も 5.0 mg 製剤が継続貼付されていたことから, すべて疼痛コントロールできていると考えられた [Fig. 1(B)]。

Table 1. Patient Demographic and Clinical Profile

Parameter	No. of patients	
Subject	75	
Gender (male/female)	47/28	
	Mean ± S.D.	Renge
Age (y)		
Male	65.3 ± 11.7	29–90
Female	61.7 ± 11.8	39–83
Total bilirubin (mg/dl)	1.7 ± 4.3	0.2–29.7
AST (IU/l)	50.2 ± 70.2	14–513
ALT (IU/l)	47.2 ± 63.1	9–336
Serum creatinine (mg/dl)	0.6 ± 0.2	0.2–1.3

Table 3. Usage Condition of NSAIDs and Supplementary Analgesics

Drugs	Dose (mg/d)
NSAIDs	
Loxoprofen sodium hydrate	60–180
Diclofenac sodium	12.5–50
Naproxen	300
Supplementary analgesics	
Amitriptyline hydrochloride	25–50
Phenytoin	200
Carbamazepine	200–400
Betamethason acetate	2.0
Mexiletine hydrochloride	300

Table 2. Oral Morphine Equivalent for Opioid Analgesics before Switch to Fentanyl Patch

Dose of transdermal fentanyl patch (release)	Oral morphine equivalent of opioid analgesics (mg/d)						
	0	–44	45–89	90–134	135–179	180–224	225–
2.5 mg/3 d (0.6 mg/d)	14	28	12	2	1		1
5.0 mg/3 d (1.2 mg/d)	2		2	4	1	4	
7.5 mg/3 d (1.8 mg/d)		2					1
10.0 mg/3 d (2.4 mg/d)						1	

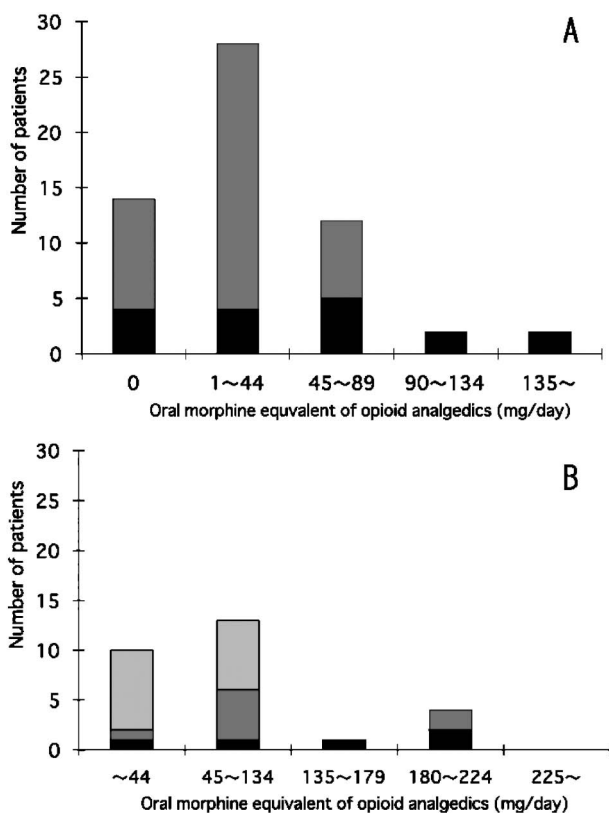


Fig. 1 Dose of Opioid Analgesics before Switch to Fentanyl Patch as a First Use

- A. Number of the patients who treated with 2.5 mg of fentanyl patch.
 ■ : controlled by 2.5 mg of fentanyl patch,
 ■ : increased to 5.0 mg of fentanyl patch within 7 days from the first treatment.
- B. Number of the patients who treated with 5.0 mg of fentanyl patch.
 ■ : controlled by switching from 2.5 mg to 5.0 mg of fentanyl patch,
 ■ : controlled by 5.0 mg of fentanyl patch,
 ■ : increased to more than 7.5 mg of fentanyl patch within 7 days from the first treatment.

モルヒネ低用量群から 2.5 mg 製剤へ切り替えた 43 例 [Fig. 1 (A) の 37 例と Fig. 1 (B) の 6 例] の初回フェンタニル貼付剤開始から増量までの日数は、約 20 日であった。また、モルヒネ高用量群において、2.5 mg 製剤及び、5.0 mg 製剤へ切り替えた 6 症例の初回フェンタニル貼付剤開始から増量までの日数は、3 日であり、低用量群の方が高用量群よりも有意に長かった ($p < 0.05$)。高用量群では、全症例が次の貼り替え時 (3 日後) に増量されていた (Fig. 2)。

フェンタニル貼付剤を初回から同一用量を 7 日以上、又は増量後に 7 日以上貼付していた場合に適切な鎮痛効果が得られていたものとして、フェンタニル投与量と変更前のモルヒネ製剤の適正換算比を回帰分析により算出したところ、モルヒネ：フェンタ

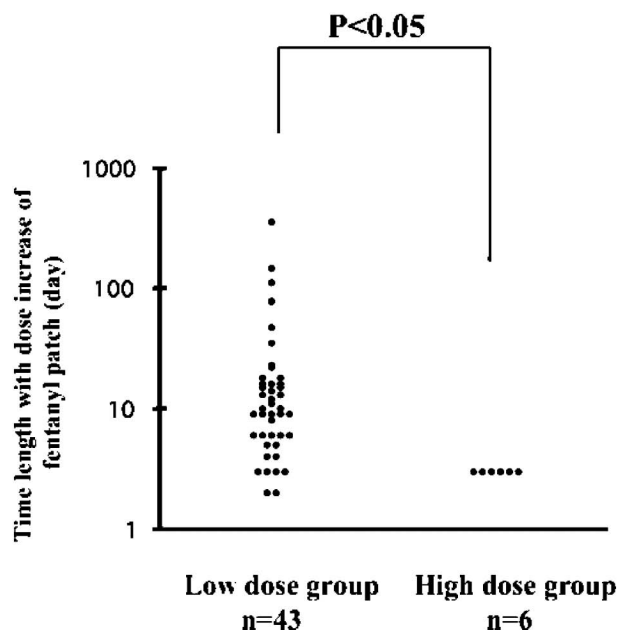


Fig. 2. Comparison of Morphine Dose Until Dosage Increase of Fentanyl Patch

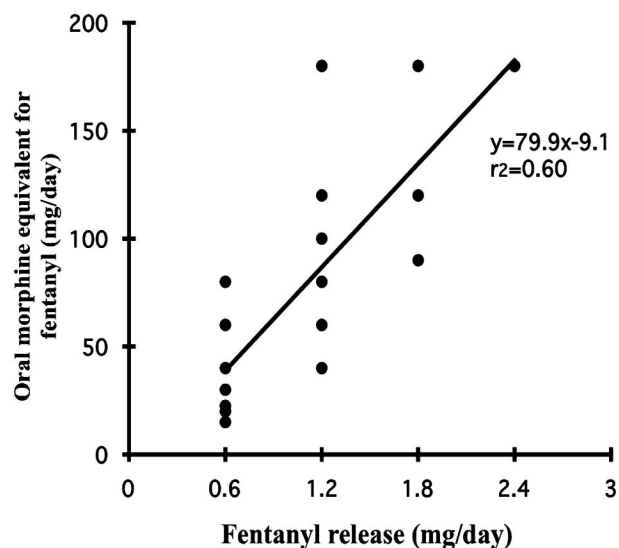


Fig. 3. Relationship between Fentanyl Release and Well Controlled Switching Dose of Opioid Analgesics

ニル=80 : 1 となった (Fig. 3)。

回帰分析により算出された換算比を用いたフェンタニル貼付剤への切り替えは、モルヒネ製剤の換算中央値でおよそ 50 mg (フェンタニル貼付剤 2.5 mg 1 枚の放出量 $0.6 \text{ mg/d} \times 80 = 48 \approx 50 \text{ mg}$) となり、切り替え前に使用していたモルヒネ製剤の投与量の 25-75 mg がフェンタニル貼付剤 2.5 mg 1 枚に対応する。

次に、添付文書に記載のある換算比でフェンタニル貼付剤に切り替えた方法（従来法）と今回の検討で得られた換算比で切り替えた方法（新基準法）を用いた場合の疼痛コントロール可能症例数を比較した。なお、フェンタニル貼付剤を初回から同一用量を貼付、又は増量後に7日以上貼付できなかった症例は除外した。その結果、従来法では19例中10例が増量の必要があり9例が増量不要であった。新基準法では、44例中13例が増量の必要があり31例が増量不要であった。従来法及び新基準法について増量の必要性を比較したところ（ χ 二乗検定： $p=0.0807$ ，オッズ比2.650（0.873–8.036）），従来法で換算を行った場合には増量の必要性が新基準法で換算を行った場合の2.65倍に高まる傾向にあった。

考 察

モルヒネ製剤からフェンタニル貼付剤に切り替えた処方と増量までの期間を調査し、添付文書通りの切り替えを行った症例は、フェンタニル貼付剤の2.5 mg 製剤では24.1%，同5.0 mg 製剤では38.5%に過ぎなかった。また、初回の切り替えで疼痛コントロールできていた症例の60–70%は添付文書の記載よりも低用量のモルヒネ製剤から切り替えた症例であり、添付文書通りに変更された患者の52.6%が1週間以内に増量となっていることから、添付文書通りの換算比では十分な疼痛コントロールが得られていない可能性が示された（Fig. 1）。

添付文書通りの換算中央値よりも低用量のモルヒネ製剤から切り替えた群は、高用量のモルヒネ製剤使用群に比べ、増量までの日数が有意に長かったことから、添付文書に記載された投与量が鎮痛効果を得るには十分ではないことを示している（Fig. 2）。本研究の結果から得られた、フェンタニル貼付剤の増量後7日以上安定した鎮痛効果が得られた症例に基づいて推定された適正な換算比は、モルヒネ：フェンタニル=80：1となった。Donnerらの70：1という報告⁴⁾や、日本国内における加藤ら⁷⁾の78：1という報告と近似していたことからフェンタニルへ換算する際の目安として妥当な数値と考えられるが（Fig. 3），これらの報告はフェンタニル貼付剤を貼付してから十分な疼痛緩和がはかられた時点における換算比を求めたものであり、患者のがんによる痛みや苦しみからの解放という点において

は、1日でも早く疼痛緩和を行うことが必要と考える。この点において、モルヒネ：フェンタニル=80：1の換算比を用いて経口モルヒネ製剤に換算した投与量25–75 mg/d 毎にフェンタニル貼付剤2.5 mg/3 d 1枚を増量する切り替え法のシミュレーションでは、低用量のモルヒネ製剤を使用していた症例のうち、新しい換算比を用いることにより約70%の症例で早期に7日以上安定した鎮痛効果を得ることが期待できる。以上のことから、フェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションを行う際には、切り替える直前のモルヒネ製剤の投与量が低用量であり、かつ新しい換算比を用いることにより早期に疼痛緩和をはかれる可能性が高くなるものと考ええる。

しかし、フェンタニル貼付剤の欠点として、投与量の微妙な調節ができないことや突出痛にはモルヒネ製剤を使用しなければならないなどの問題点が挙げられる。適応拡大によりフェンタニル注射剤ががん性疼痛に対して使用できるようになり、突出痛の管理に使用されているが注射剤という性質上、在宅では使い難く簡便な方法とは言い難い。また、現在の経皮吸収型フェンタニルは分割投与ができないため低用量のモルヒネ製剤から切り替える際の投与量調節として臨床現場では半面貼付が行われているが⁸⁾皮膚との接着不足により期待する薬物放出が得られないことが懸念される。

平成20年7月に、新剤形のフェンタニルパッチ製剤が上市された。最小規格として2.1 mg（12.5 μ g/h）製剤が加わり、さらにはモルヒネ製剤以外のオピオイド製剤からの切り替えも可能になり、フェンタニル用量調整が容易になると思われる。この製剤を適切に使用することで低用量のオピオイド製剤からの切り替えが可能になり、今後のデータ集積により、本研究より求めた回帰直線についても信頼性の高い直線性が得られ、より適切な換算比を導くことができると考える。

さらに、がん性疼痛治療はオピオイド製剤のみで行われることはなく、非ステロイド性鎮痛薬や鎮痛補助薬を併用することで除痛効果が期待できる。今回の処方調査から、非ステロイド性鎮痛薬を併用していたのは75症例中37例（49.3%）であり、三環性抗うつ薬や不整脈治療剤等の鎮痛補助薬との併用は、75症例中わずか12例（13.3%）に過ぎなかつ

た。臨床現場においては、フェンタニル貼付剤へオピオイドローテーションを行う際の適正な換算比の導入は基より、疼痛緩和には非ステロイド性鎮痛薬や鎮痛補助薬を上手に使用することが必要であると考える。

REFERENCES

- 1) Suzuki T., Satoshi I., Minoru N., "Pharmacological Profile of Fentanyl," Pain-relieving drug and Opioidopeptid society, Mikusu, Tokyo, 2002, pp. 129-139.
- 2) Narita M., Imai S., Ozaki S., Suzuki M., Narita M., Suzuki T., *Eur. J. Neurosci.*, **18**, 3193-3198 (2003).
- 3) Package Insert 「DUROTEP® Patch」.
- 4) Donner B., Zenz M., Tryba M., Strumpf M., *Pain*, **64**, 527-534 (1996).
- 5) "Chapter of Japanese Palliative for Medicine Cancer Pain Treatment Guideline Making Committee," Shin-koh Koueki, Tokyo, 2000, pp. 54-67.
- 6) Curtis G. B., Johnson G. H., Clark P., Taylor R., Brown J., O'Callaghan R., Shi M., Lacouture P. G., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **55**, 425-429 (1999).
- 7) Kato K., Mizaki T., Yamazaki S., Nitta M., Hasegawa M., Kamiya Y., Hosoda R., *Yakugaku Zasshi*, **124**, 287-291 (2004).
- 8) Matoba M., "The Recipe of Cancer Pain Manegement," Shunjusha, Tokyo, 2004, pp. 96-101.