

## [原著論文]

## 麻薬自己管理下における End-of-dose failure の実態調査

佐藤 淳也<sup>\*1,\*2</sup> 吉田 翔<sup>\*2</sup> 森 恵<sup>\*1</sup>  
木村 祐輔<sup>\*3</sup> 工藤 賢三<sup>\*1,\*2</sup><sup>\*1</sup> 岩手医科大学附属病院薬剤部<sup>\*2</sup> 岩手医科大学薬学部臨床薬剤学講座<sup>\*3</sup> 岩手医科大学医学部緩和医療学科

(2016年5月19日受理)

**【要旨】** End-of-dose failure (EDF) とは、定時麻薬の切れ目の痛みを示し、生理学的な突出痛とは区別される。しかし、がん患者における EDF の実態は明らかではない。そこで、麻薬自己管理下における使用状況から EDF の実態を後方視的に調査した。レスキュー麻薬の1日平均使用頻度(±標準偏差)および全使用回数における EDF の頻度は、経口オキシコドンあるいはモルヒネ徐放錠使用患者(25名)において2.2(±0.4)回、188/419(44.9%)、およびフェンタニル貼付剤使用患者(5名)において2.8(±1.1)回、29/166(17.5%)であった。いずれの製剤においても EDF と思われるレスキュー麻薬の使用頻度は高いと思われ、EDF に注目したベース麻薬の用量調節が重要であると考えられた。

キーワード: end-of-dose failure, 麻薬自己管理, レスキュー麻薬, 突出痛

## 緒 言

がん性疼痛の治療には、ベースとなる経口オキシコドン徐放錠やモルヒネ徐放錠あるいはフェンタニル貼付剤などの麻薬性鎮痛剤が定時使用され、それでもなお一時的に痛みが増強した場合に、レスキュー麻薬としてオキシコドン散やモルヒネ水、フェンタニル速放性製剤などが頓用されることが多い。これらのレスキュー麻薬は、定時に使用する麻薬の血中濃度が維持されていても生理的に生じる突出痛と、End-of-dose failure (以下、EDF)、すなわち定時麻薬の効果の切れ目に生じる疼痛に対して使用される。前者については、がん患者の約60%が経験する一過性の疼痛の増強である<sup>1)</sup>。その特徴は、15分以内に疼痛強度がピークに達し、何もしない場合約60分程度持続するとされる<sup>2)</sup>。突出痛に特定の誘因があり発生が予想できる場合、誘因となる行為を避けることと同時に、患者の予測に基づく予防的なレスキュー麻薬の使用が勧められる。一方、発生を予測できない場合、レスキュー麻薬を疼痛発生時早期に使用することが重要である。後者の EDF は、定時麻薬の血中濃度低下に起因する一時的な疼痛の増強であるため、出現時間が定時麻薬使用時間に近接していることが特徴である。したがって、EDF の頻度は、定時使用する麻薬の増量あるいは投与間隔の短縮を考慮すべきサインと考えられる<sup>3)</sup>。EDF は、レスキュー麻薬を使用しないかぎ

り沈静化しにくい点で突出痛と区別されるが、臨床現場ではレスキュー麻薬の使用理由として、これらが混在しているのが現状である。さらに、EDF は定時麻薬の何時間前の痛みを示すのかなどの定義が明確ではなく、突出痛に比べ、その実態は十分明らかではない。

レスキュー麻薬の使用頻度から EDF を鑑別するにはレスキュー麻薬の積極的使用が欠かせないが、実際は、依存形成や耐性化といった麻薬に対する患者の誤解や、入院中においては早朝や深夜の疼痛発現時、医療者管理下では医療者への遠慮から、レスキュー使用を控えがちになる傾向があり、鑑別は容易ではない。以前われわれは、麻薬自己管理プロトコルを作成し、薬剤師の指導下で麻薬を自己管理することにより、レスキュー麻薬の使用回数が早期に増加し、除痛率が向上することを報告した<sup>4)</sup>。麻薬自己管理下では、患者が医療者に配慮することなく、自らの疼痛に対して随時レスキュー麻薬が使用可能であることから、そこでの使用状況は EDF の実態を反映するものと考えられる。そこで、今回、麻薬自己管理患者におけるレスキュー使用時間から EDF の頻度を後方視的に調査した。

## 方 法

調査対象は、岩手医科大学附属病院において、2012年2月から2014年8月に、ベース麻薬としてオキシコドン塩酸塩徐放錠(オキシコンチン錠;以下、オキシコドン徐放錠)あるいは硫酸モルヒネ徐放錠(MSコンチン錠;以下、モルヒネ徐放錠)、1日用フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤(フェントステープ;以下、フェンタニル貼

付剤), レスキュー麻薬としてオキシコドン塩酸塩水和物散 (オキノーム散; 以下, オキシコドン散) あるいはモルヒネ塩酸塩内服液剤 (オプソ内服液; 以下, モルヒネ水) によって麻薬自己管理されたがん患者とした。

麻薬自己管理の対象は, がん性疼痛に対して麻薬を使用している入院患者のうち, 患者本人の希望があり文書による同意が得られる患者とした。さらに, ①視力・聴力に問題がないこと, ②医療者からの説明文書等を理解できること, ③非麻薬内服薬について自己管理ができること, ④薬剤師の服薬指導を受けていること, ⑤ベース麻薬とレスキュー麻薬の区別, ベース麻薬の用法用量, レスキュー麻薬の服用間隔, 麻薬の保管場所, 使用記録簿への記入方法を理解していること, の5項目を薬剤師および看護師の両者が評価し, すべての項目を満たした患者を麻薬自己管理の対象とした。対象患者には, 自記式レスキュー麻薬の服薬記録簿が配布され, 服用時間と服用量が患者により記録された。服薬記録は, 麻薬の残数とともに1日1回薬

剤師あるいは看護師によりチェックされた。ベース麻薬の定時使用時間±2時間以内のレスキュー麻薬使用をEDFによるものと定義し, 麻薬自己管理開始後14日間, あるいはベース麻薬が増量されるまでの間の全レスキュー回数ならびにEDFによるレスキュー回数を, 服薬記録から抽出した。オキシコドン徐放錠ならびにモルヒネ徐放錠 (以下, 経口徐放剤) およびフェンタニル貼付剤使用患者におけるレスキュー麻薬の平均使用回数およびEDFの頻度は, それぞれMann-Whitney's *U* test およびFisher's exact testにより比較した。麻薬自己管理の運用や試験成績の解析, 公表については, 岩手医科大学医学部倫理委員会の承認 (H23-115号) を得た。

### 結果および成績

調査対象患者30名の背景を表1に示した。使用麻薬の内訳は, ベース麻薬として経口徐放剤使用患者25名, フェンタニル貼付剤使用患者5名であった。フェンタニ

表1 患者背景

	全体	経口徐放剤	フェンタニル貼付剤
例数	30例	25例	5例
年齢	55.0歳	56.4歳 (32~79歳)	48.4歳 (35~67歳)
性別 (男:女)	16例:14例	13例:12例	3例:2例
麻薬開始~自己管理	49.6日	48.2日 (2~344日)	56.8日 (5~182日)
疾患			
泌尿器癌	16例	15例	1例
婦人科癌	10例	8例	2例
頭頸部癌	2例		2例
その他	2例	2例	
疼痛の種類			
骨転移痛	11例	11例	
内臓痛	8例	6例	2例
体性痛	5例	4例	1例
呼吸苦	4例	4例	
神経障害性疼痛	4例	4例	
その他	2例		2例
ベース麻薬			
オキシコドン錠	24例	24例	
MSコンチン錠	1例	1例	
フェントステープ	5例		5例
用量*	71.2mg	37.4mg (15~120mg)	240.0mg (30~660mg)
レスキュー麻薬			
オキノーム散	25例	23例	2例
オプソ内服液	5例	2例	3例
用量*	10.9mg	7.2mg (4~15mg)	29.5mg (5~100mg)
NSAIDsまたは鎮痛補助薬の使用			
アセトアミノフェン	5例	2例	3例
ナプロキセン	11例	10例	1例
セレコキシブ	2例	2例	
ジクロフェナク	2例	2例	
ロキプロフェン	2例	2例	
エトドラク	1例	1例	
NSAIDs使用なし	7例	6例	1例
プレガバリン	3例	3例	

\*経口モルヒネ換算平均値 (最小~最大)。

表2 経口徐放剤とフェンタニル貼付剤使用患者における EDF の頻度

使用製剤	経口徐放剤			フェンタニル貼付剤		
	1～14日間	内 訳		1～14日間	内 訳	
		1～7日目	8～14日目		1～7日目	8～14日目
自己管理開始						
累積患者数*	185	139	46	54	35	19
平均使用回数**	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4	2.8 ± 1.1	3.5 ± 0.9*	2.1 ± 1.0
使用回数中央値	2	2	2	3	4	2
累積使用回数	419	317	102	166	121	45
EDF (%)	188 (44.9%)	130 (41.0%)	58** (56.9%)	29*** (17.5%)	17*** (14.0%)	12*** (26.7%)

\*患者人数×日数, \*\*平均±標準偏差, \* $p < 0.05$  vs 経口徐放剤 (Mann-Whitney's  $U$  test).

†† $p < 0.01$ , ††† $p < 0.001$  vs 経口徐放剤, †† $p < 0.01$  vs 1～7日目 (Fisher's exact test).

ル貼付剤は、全例が1日製剤であった。レスキュー麻薬については、オキシコドン散使用患者25名(83%)およびモルヒネ水使用患者5名(17%)であった。また、NSAIDsあるいはアセトアミノフェンを中心とした鎮痛補助薬は、23名(77%)において併用されていた。

経口徐放剤およびフェンタニル貼付剤を使用した25名および5名におけるレスキュー麻薬の使用頻度とその内のEDFの比率を表2に示した。経口徐放剤使用患者においては、自己管理開始14日間に患者1名あたり、 $2.2 \pm 0.4$ 回/日(平均±標準偏差)(中央値2回/日)、累積419回のレスキュー麻薬が使用され、このうち188回(44.9%)がEDFに該当した。また、自己管理7日目までと8日目以降のEDFの頻度を比較すると、8日目以降の頻度は有意に高かった( $p < 0.01$ )。一方、フェンタニル貼付剤使用患者においては、 $2.8 \pm 1.1$ 回/日(中央値3回/日)、累積166回レスキュー麻薬が使用され、うち29回(17.5%)がEDFに該当した。また、自己管理7日目までと8日目以降のEDFの頻度は、8日目以降が高い傾向にあったが、統計的有意差は認められなかった( $p = 0.06$ )。フェンタニル貼付剤におけるEDFの頻度は、経口徐放剤に比べ有意に少なかった( $p < 0.001$ )。

## 考 察

今回、全レスキュー麻薬使用回数の中でEDFに起因すると思われる使用比率は、経口徐放剤使用患者において44.9%、フェンタニル貼付剤使用患者において17.5%を占めた。また、EDFの頻度を麻薬自己管理開始7日目までと8日目以降に分けて比較した結果、8日目以降の頻度が高く、特にその傾向は経口徐放剤で強かった。この理由としては、麻薬自己管理の評価期間を最長2週間とし、かつ途中にベース麻薬の増量を行った場合に評価を終了するプロトコルの中で、自己管理開始初期は、患者判断でのレスキュー麻薬使用に躊躇する患者が多いものの、しだいに疼痛に対して積極的にレスキュー麻薬を使用できるようになったためと考えられる。同様の患者群において麻薬自己管理の有用性を報告したわれわれの既報<sup>4)</sup>において、麻

薬自己管理開始前後の最小(安静時)および最大(突出時)NRS(平均±標準偏差)は、 $4.9 \pm 2.1 \rightarrow 3.1 \pm 2.0$ ( $p < 0.001$ )および $2.9 \pm 2.0 \rightarrow 1.6 \pm 1.5$ ( $p < 0.001$ )といずれも有意に低下していた。今回の結果と合わせて考えると、レスキュー麻薬の自己管理がもたらした全体的な疼痛改善により、EDFによる使用が目立つようになっていったことが伺える。

今回、経口徐放剤におけるEDFの頻度がフェンタニル貼付剤より高かった理由には、血中濃度の違いが挙げられる。1日用フェンタニル貼付剤の半減期が約20時間で貼付後血中濃度は緩徐に上昇し、剥離後の半減期が26～31時間であるのに対し、オキシコドン徐放錠、モルヒネ徐放錠の半減期は各5.7時間、2.6時間と短い<sup>5-8)</sup>。これらの経口徐放錠を12時間ごとに反復投与したがん患者66名の報告では、定常状態における平均 $C_{max}/C_{min}$ 比は1.99～2.95と血中濃度の変動幅が大きい<sup>9)</sup>。

これまでの、がん患者におけるEDFの実態に関する報告は限られている。Koikeらは、3日用フェンタニル貼付剤使用患者の10.1%がEDFを経験し、これを1日用製剤に切り替えることによるEDFの改善を報告している<sup>10)</sup>。また、Kimらは、1日2回服薬する経口徐放剤あるいは3日用フェンタニル貼付剤使用患者1,097名の48.3%が次回服薬前に疼痛の増強を感じ、36.8%が決められた時間前に次回の経口徐放剤あるいは貼付剤を使用していたと報告している<sup>11)</sup>。この報告では、通常の使用間隔では効果持続時間が短いと感じる患者の比率は、経口徐放剤およびフェンタニル貼付剤において、それぞれ26.2%および11.2%であり、経口徐放剤使用患者でEDFの頻度が高い点は、今回の結果に一致していた。また、江草らは、日本人においてオキシコドン徐放錠使用患者150名におけるEDFの頻度は21.3%であり、特に骨転移を有する患者で高いことを報告している<sup>12)</sup>。今回の結果からも経口徐放剤使用患者においてEDFの頻度が高かった理由として、骨転移患者が多いことが考えられた。

今回の経口徐放剤とフェンタニル貼付剤におけるEDFの頻度解釈では、①両剤におけるEDFの定義の妥当性、

②患者数と患者背景の違い, ③疼痛評価をしていない, という3つの点について注意しなくてはならない. ①については, 今回, 10時間で主成分の約90%が溶出し, 経口投与時の $T_{max}$ が2.5~2.7時間であるオキシコドン徐放錠の薬物動態より, 経口徐放剤内服あるいは貼付±2時間以内とした. しかし, 薬物動態プロファイルの異なるフェンタニル貼付剤に関するEDFがこれに当てはまるかは不明である. また, 経口徐放剤は, 12時間ごとの反復投与に対して, フェンタニル貼付剤は, 24時間ごとである点で, EDFと定義した時間範囲が異なる. ②については, まず患者数にして5倍の開きが, ついでベース麻薬量の違いが挙げられる. 経口徐放剤使用患者では経口モルヒネ換算37.4mgのベース麻薬使用に対し, フェンタニル貼付剤使用患者では平均240mgを使用していたことから, 経口徐放剤に比べ疼痛強度が高い患者が多かったことが推測される. フェンタニル貼付剤において, レスキュー麻薬の使用頻度が, 自己管理開始1~7日目に有意に高かった理由は, このためかもしれない. さらに, 疼痛の性質についても, 経口徐放剤使用患者において骨転移痛や神経障害性疼痛, 呼吸苦しをレスキュー麻薬の主たる使用理由とする患者が含まれたのに対し, フェンタニル貼付剤使用患者においては, 該当患者が含まれなかった. これらの差異が, レスキュー麻薬使用およびEDFの頻度に影響した可能性がある. ③については, 今回の調査ではレスキュー麻薬使用時のNRSを評価しておらず, 患者が疼痛に対する不安から予防的に使用していたケースを否定できないことも挙げられる.

現在レスキュー麻薬として, フェンタニル舌下錠やバツカル錠などの即効性オピオイドも使用可能である. しかし, これらの製剤は, ベース麻薬の用量に関連なく低用量からの至適用量決定を必要とするほか, 30分後の追加投与を許容するなど, 既存のオキシコドン散やモルヒネ水と同時に解析できない点があったため, 今回はこれらの使用患者を対象に含めなかった. フェンタニルを成分とする即効性オピオイドの使用理由にもEDFの要素があるものと思われ, これらを踏まえたベース麻薬の投与量適正化は, 同様に重要であると考えられる.

一般にEDFは, 定時麻薬の使用前後における血中濃度の低下を予測し, 定時麻薬の用量不足の指標となる. 麻薬自己管理下においては, 医療者管理に比べレスキュー麻薬の使用回数が増加し, 早期にベース麻薬が増量されるものと考えていたが, 今回のレスキュー麻薬使用時間を考慮すると, EDFの頻度は予想以上に多く, 定時鎮痛薬の増量または投与間隔の短縮などに対応する必要があった症例が少なくなかったものと思われた.

オピオイドを用いたがん性疼痛の薬物療法には, レスキュー麻薬の使用回数が1日4回程度あるいはNRS4以上の疼痛が持続したらベース麻薬の増量を考慮することが推奨されている<sup>13,14</sup>. しかし, レスキュー麻薬の使用時間, すなわちEDFにも注目し, ベース麻薬投与量の適正化を図ることも重要であると思われた.

利益相反: 本研究は, 岩手医科大学の施設および著者らの研究費を用いて行われ, 報告すべき利益相反はない.

## 文 献

- 1) Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature. *J. Pain Symptom. Manage.* 2014; 47: 57-76.
- 2) Davies A, Zeppetella G, Andersen S, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur. J. Pain* 2011; 15: 756-763.
- 3) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会 (編). がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版, 金原出版, 東京, 2014, p.169-176.
- 4) 佐藤淳也, 木村祐輔, 長澤昌子, 他. 入院がん患者を対象とした麻薬性鎮痛薬自己管理プロトコルの構築と有用性. *日緩和医療誌* 2013; 6: 1-9.
- 5) HFT290 単回投与試験一体内動態の検討. 久光製薬 社内資料.
- 6) HFT290 連続投与試験一体内動態の検討. 久光製薬 社内資料.
- 7) オキシコドン徐放錠と硫酸モルヒネ徐放錠の単回投与試験 [200200864]. 塩野義製薬 社内資料.
- 8) 平賀一陽, 横川陽子, 尾熊隆嘉, 他. モルヒネ徐放錠および水溶液投与後の癌患者におけるモルヒネの体内動態. *臨床薬理* 1989; 20: 639-647.
- 9) 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: 239-249.
- 10) Koike K, Terui T, Nagasako T, et al. A new once-a-day fentanyl citrate patch (Fentos<sup>®</sup> Tape) could be a new treatment option in patients with end-of-dose failure using a 72-h transdermal fentanyl matrix patch. *Support. Care Cancer* 2015 Aug 7. [Epub ahead of print]
- 11) Kim DY, Song HS, Ahn JS, et al. The dosing frequency of sustained-release opioids and the prevalence of end-of-dose failure in cancer pain control: A Korean multicenter study. *Support. Care Cancer* 2010; 19: 297-301.
- 12) 江草徳幸, 平井俊明, 安原昌子, 他. オキシコドン徐放錠におけるend-of-dose failureの発現因子に関する検討. *医療薬学* 2014; 40: 222-229.
- 13) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 139-154.
- 14) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), clinical practice guideline in oncology, Adult cancer pain, version 1. 2014.

## Field Survey of End-of-dose Failure and Self-administration of Narcotic Analgesic

Junya SATO<sup>\*1, \*2</sup>, Sho YOSHIDA<sup>\*2</sup>, Megumi MORI<sup>\*1</sup>,  
Yusuke KIMURA<sup>\*3</sup>, and Kenzo KUDO<sup>\*1, \*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Iwate Medical University Hospital,  
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmacy, Iwate Medical University,  
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Palliative Care Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University,  
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

**Abstract:** End-of-dose failure (EDF) is the onset of pain at the break of the punctual narcotic analgesic and is different from physiologic breakthrough pain. However, EDF in patients with cancer is not clearly differentiated from breakthrough pain. In this retrospective study, we investigated EDF in patients allowed to self-administer a narcotic analgesic, which could be used as a rescue analgesic based on the judgment of the patient at any time. The mean frequencies of rescue analgesic use ( $\pm$  standard deviation) in patients using controlled-release oxycodone or morphine tablet ( $n = 25$ ) and transdermal fentanyl patch ( $n = 5$ ) were 2.8 ( $\pm 1.1$ ) and 2.2 ( $\pm 0.4$ ) times/day, respectively. The frequency of EDF with rescue analgesic use in patients using controlled-release tablet and transdermal fentanyl patch was 188/419 (44.9%) and 29/166 (17.5%), respectively. From these results, we see that EDF accounted for a relatively high number of instances of rescue analgesic use. We should pay attention to the time that self-administration of the rescue analgesic occurs. EDF might be an important index for dose adjustment of the basal analgesic.

**Key words:** end-of-dose failure, self-administration, rescue narcotic analgesic, breakthrough pain