

## [原著論文]

Best Supportive Care 患者におけるフェンタニル貼付剤への  
早期 Opioid Switching に影響する要因解析

島本 一志<sup>\*1,\*2</sup> 須永登美子<sup>\*1,\*3</sup> 杉山恵理花<sup>\*2</sup> 田島 正教<sup>\*2</sup>  
向後 麻里<sup>\*4</sup> 佐々木忠徳<sup>\*3</sup> 佐藤 均<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 昭和大学藤が丘病院薬局

<sup>\*2</sup> 昭和大学薬学部薬剤情報学講座薬物動態学部門

<sup>\*3</sup> 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

<sup>\*4</sup> 昭和大学薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門

(2018年1月25日受理)

**【要旨】** 経口オピオイド導入後、早期にフェンタニル貼付剤へ Opioid Switching (OpSw) することがある。このような OpSw は、疼痛コントロールを得るまでの時間に影響を与える可能性がある。しかしながら、早期 OpSw につながる因子は明らかとなっていない。そこで、早期 OpSw に影響する因子を後方視的に調査した。2013年1月から2016年12月までにオキシコドン徐放錠でオピオイドを導入し、フェンタニル貼付剤に OpSw した Best Supportive Care (BSC) 患者を対象とした。OpSw までの期間が14日未満または以降の2群とし、基本情報、臨床データ、投薬状況を比較した。96名が対象患者となり、多変量解析の結果、「CRP 1.0 mg/dL 以上」が早期 OpSw に影響することが明らかとなり ( $p = 0.009$ )、「Palliative Prognosis Index 6.5 点以上」も影響する傾向が示された ( $p = 0.05$ )。本研究で得られた早期 OpSw に影響する因子は、短期予後因子としても報告されている。これらより、BSC 患者へのオピオイド導入後、早期に疼痛コントロールを得るためには、短期予後の評価が重要であることが示唆された。

キーワード：Opioid Switching, フェンタニル貼付剤, 多変量解析, C 反応性蛋白 (CRP), Palliative Prognosis Index (PPI)

## 緒 言

がん性疼痛は、World Health Organization (WHO) 方式三段階除痛ラダーを用いることにより、約 80～90% の患者で制御することが可能といわれている<sup>1)</sup>。しかしながら、患者によっては、種々の要因で疼痛コントロールに難渋することがある。このような場合、Opioid Switching (OpSw) が疼痛コントロール改善または副作用軽減において有用であることが、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」にも示されている<sup>2)</sup>。前田らは、終末期がん患者におけるオピオイド製剤の使用状況の中で、フェンタニル貼付剤が最終投与となった割合が高かったことを報告している<sup>3)</sup>。また片山らは、1日型フェンタニル貼付剤へ OpSw した患者を対象にした調査において、オキシコドン徐放錠からの OpSw の割合が最も高かったことを報告している<sup>4)</sup>。

オピオイド導入から OpSw までの時期は患者によりさまざまであるが、その中でオピオイド導入後、早期にフェンタニル貼付剤に OpSw となる患者では、至適用量決定

前の用量調節中に OpSw となる場合も考えられるため、疼痛コントロールを得るまでの時間に影響を受ける可能性がある。積極的な抗がん治療を行わず、症状緩和のみの治療となった Best Supportive Care (BSC) の患者においては、その予後は数カ月以内のことが多いため<sup>5-7)</sup>、限られた時間を苦痛なく過ごすためにも、できるかぎり早く疼痛コントロールを得ることが重要である。したがって、BSC の患者において、早期に OpSw となる患者に対しては、できるかぎり早期の疼痛コントロールを実施することが望ましい。

実臨床でも、オキシコドン徐放錠でオピオイド導入後にフェンタニル貼付剤への OpSw を実施する中で、オキシコドン徐放錠で導入したが早期にフェンタニル貼付剤に OpSw となる症例をしばしば経験する。しかしこれまで、早期にフェンタニル貼付剤へ OpSw となる患者の要因は明らかとなっていない。そこで本研究では、新規にオキシコドン徐放錠を導入し、フェンタニル貼付剤へ OpSw を行った BSC の患者を対象に後方視的カルテ調査を行い、早期 OpSw に影響を及ぼす因子の解析を行った。

## 方 法

### 1. 調査期間および対象患者

昭和大学藤が丘病院において2013年1月から2016年12月の間に、がん性疼痛に対してオキシコドン徐放錠を新規導入し、フェンタニル貼付剤へとOpSwを実施したがん患者の中でBSCの患者を対象とした。ただし、オキシコドン徐放錠使用以前に強オピオイド製剤を使用していた患者、オキシコドン徐放錠からフェンタニル貼付剤へのOpSw前に他のオピオイドを使用していた患者、オキシコドン徐放錠開始当日または翌日にOpSwを実施した患者は除外した。

### 2. 調査・評価項目

調査項目は、OpSwまでの日数、オキシコドン導入時の年齢、性別、ボディマス指数 (BMI)、がん種、NSAIDsもしくはアセトアミノフェン (AA) 使用の有無、弱オピオイド使用の有無、Performance Status (PS)、経口食事摂取量、安静時呼吸困難の有無、せん妄の有無、OpSw時のオキシコドン投与量、OpSwの理由、OpSw前後の疼痛強度、オキシコドン導入から死亡までの日数とし、診療録を用いて後方視的に調査した。

また、血液データは、白血球数 (WBC)、リンパ球の割合 (Lym)、C反応性蛋白 (CRP)、アルブミン (Alb)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、血清クレアチニン値 (SCr)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリフォスファターゼ (ALP) について、オキシコドン徐放錠導入前後1週間以内のデータを調査した。

調査項目のうちPS、生活活動度、経口食事摂取量、意識レベルを判定し、Palliative Performance Scale (PPS) を算出した。PPSは、終末期患者のPSをスコア化したものである<sup>8)</sup>。さらに、PPSに加え安静時呼吸困難、せん妄の有無をカルテの記載から判断し、Palliative Prognostic Index (PPI) を算出した<sup>9)</sup>。PPIは患者の状態をスコア化する予後指標であり、6.5点以上で3週間以内に死亡する確率は、感度80%とされている。

また、AlbおよびCRPよりGlasgow Prognostic Score (GPS) を算出した<sup>10)</sup>。GPSは肺がん患者の予後因子として報告されており、Alb 3.5g/dL以上かつCRP 1.0mg/dL未満を0点、Alb 3.5g/dL未満かつCRP 1.0mg/dL以上を2点、それ以外を1点とし、点数が高くなるにつれて予後が悪い (Hazard ratio 2.00) とされている。また、腎機能の評価として、Cockcroft-Gaultの式よりクレアチニンクリアランス (CCr) を求めた。

### 3. 要因解析

#### 3-1. 単変量解析

解析対象者を、オピオイド導入後OpSwまでの期間で2

群に分類した。年齢、性別、BMI、PS、経口食事摂取量、WBC、Lym、Alb、CRP、PPI、GPSは表2に示すように分類した。疼痛強度はNumeric Rating Scale (NRS)、レスキュー薬使用の有無および診療録の記録より総合的に判定し、軽度、中等度、強度として分類した。せん妄、安静時呼吸困難感、転移、鎮痛薬の有無で2群に分けた。CCr、AST、ALT、LDH、ALPは正常および異常値で2群に分類し、それぞれの項目と早期群および継続群について単変量解析を行った。

#### 3-2. 多変量解析

次に、早期OpSwとなる患者の予測因子を検討するため、多変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析で $p$ 値が0.2以下の要因をステップワイズ法にて変数を抽出し、分析に用いた。なお、Alb値、CRP値とGPSや経口食事摂取量、PSとPPIは共線性を示すため、より小さい $p$ 値を示した項目を分析に用いた。

### 4. 統計解析

統計解析はJMP<sup>®</sup> 13 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。危険率5%未満を、統計学的有意差ありとした。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、昭和大学藤が丘病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (承認番号2015021)。

## 結 果

### 1. 患者背景

調査期間中にオキシコドン徐放錠からフェンタニル貼付剤へOpSwとなったBSCの患者は166名であった。そのうち、除外基準に該当した患者を除き、対象となった患者は96名であり、全体のOpSwまでの期間の中央値14 (2~315) 日であった。これにより、14日未満 (早期群) と14日以降 (継続群) の2群に分類して比較した。表1に、各群の対象患者の患者背景を示す。対象患者のがん種は、両群で消化器系のがん種が最も多く、それぞれ継続群で36名 (59.6%)、早期群で29名 (72.7%) であった (表2)。OpSwの理由としては「経口摂取不可」が最も多く、継続群で36名 (69.2%)、早期群で29名 (65.9%) であった (表2)。OpSw時の疼痛強度に有意差はなかったものの、早期群で強度の疼痛を有する患者の割合が継続群に比較して高い傾向であった (表3)。また、OpSw時のオキシコドン徐放錠は、早期群で15.6 ± 3.2mg、継続群で31.1 ± 3.0mgであり、有意に早期群で低用量であった (表1) ( $p < 0.001$ )。

#### 2-1. 単変量解析

OpSwまでの期間が14日未満 (早期群) は44名、14日以上 (継続群) は52名であった。表3に、各種患者背景因子に関する単変量解析の結果を示す。早期群と継続群

表 1 患者背景

	(n)	継続群	(n)	早期群	p 値
OpSw までの期間 <sup>a)</sup> (日)	52	29.5 (14-305)	44	7 (2-13)	< 0.001 <sup>c)</sup>
Opioid 導入から死亡までの期間 <sup>a)</sup> (日)	37	56 (15-328)	35	20 (5-112)	< 0.001 <sup>c)</sup>
OpSw から死亡までの期間 <sup>a)</sup> (日)	37	19 (0-206)	35	12 (2-107)	0.223 <sup>d)</sup>
年齢 <sup>b)</sup> (歳)	52	72.3 ± 8	44	72.3 ± 10.4	0.998 <sup>d)</sup>
BMI <sup>b)</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	50	21.2 ± 0.58	43	20.3 ± 0.62	0.308 <sup>d)</sup>
WBC <sup>b)</sup> (/μL)	46	9382 ± 975	43	10858 ± 1009	0.296 <sup>d)</sup>
Alb <sup>b)</sup> (g/dL)	43	3.1 ± 0.1	43	2.9 ± 0.1	0.100 <sup>d)</sup>
CRP <sup>b)</sup> (mg/dL)	41	5.59 ± 1.1	43	8.19 ± 1.08	0.094 <sup>d)</sup>
AST <sup>b)</sup> (IU/L)	46	51.1 ± 17.1	43	98.4 ± 17.7	0.058 <sup>d)</sup>
ALT <sup>b)</sup> (IU/L)	46	38.2 ± 10.5	43	60.6 ± 10.8	0.140 <sup>d)</sup>
OpSw 前のオキシコドン量 <sup>b)</sup> (mg/日)	52	31.1 ± 3.0	44	15.6 ± 3.2	< 0.001 <sup>d)</sup>

a) median (min-max), b) mean ± SD, c) Welch-test, d) t-test.

表 2 がん種および OpSw の理由

	継続群	早期群	p 値 <sup>a)</sup>
がん部位別			
消化器	31 (59.6%)	32 (72.7%)	0.201
肺	8 (15.4%)	7 (15.9%)	1.000
泌尿器	4 (7.7%)	1 (2.3%)	0.371
その他	3 (5.8%)	2 (4.5%)	1.000
婦人科	3 (5.8%)	1 (2.3%)	0.622
乳	2 (3.8%)	1 (2.3%)	1.000
頭頸部	1 (1.9%)	0 (0%)	1.000
OpSw の理由			
経口摂取困難	36 (69.2%)	29 (65.9%)	0.828
意識障害	5 (9.6%)	8 (18.2%)	0.247
疼痛コントロール不良	6 (11.5%)	3 (6.8%)	0.501
副作用	0 (0%)	1 (2.3%)	0.458
本人希望	2 (3.8%)	2 (4.5%)	0.752
その他	3 (5.8%)	1 (2.3%)	0.622

a) Fisher's exact test.

を比較したところ、「PS 3,4」, 「CRP 1.0mg/dL」 および 「PPI 6.5 点以上」の患者が有意に早期群で多かった ( $p = 0.040, 0.002, 0.018$ )。また、「経口食事摂取量著明減少」も早期群で多い傾向がみられた ( $p = 0.072$ )。

### 2-2. 多変量解析

単変量解析 (表 3) で、 $p$  値が 0.2 未満であり関連が強いものを除いた因子 (Alb, CCR, CRP, PPI) を用いてステップワイズ法にて変数を選択し、早期 OpSw について多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、「CRP 1.0mg/dL 以上」が、オキシコドン徐放錠からフェンタニル貼付剤への早期 OpSw につながる影響因子として得られた ( $p = 0.009$ )。また、「PPI 6.5 点以上」が、早期 OpSw につながる影響因子としての傾向があることがわかった ( $p = 0.05$ ) (表 4)。これらの因子を用いた早期 OpSw となる患者の感度は 89.7%、特異度は 40.5% であった。

## 考 察

フェンタニル貼付剤は、用量調節性が乏しく、至適用量となるまでに時間を要する。具体的には、フェンタニル

濃度が定常状態に達するまでに、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチで 6 ~ 9 日、フェントス<sup>®</sup>テープで 3 ~ 7 日と時間を要し、剥離後も血中濃度が 50% に減少するまでに 17 時間以上かかる<sup>11,12)</sup>。また、他のオピオイド製剤からフェンタニル貼付剤への OpSw の換算比には幅があり、OpSw 時にフェンタニルの投与量を過少評価しやすいことが報告されている<sup>13)</sup>。副作用の面においても、オピオイド  $\mu 2$  受容体への親和性の違いが原因で生じる下痢が問題となることがあり<sup>14,15)</sup>、他のオピオイド製剤からフェンタニル貼付剤への OpSw は、治療上のいくつかの問題を伴うことがある。BSC 患者は予後が短いため、限られた予後の中で苦痛のない時間をできるかぎり多くすることが重要である。そのためにも、OpSw で生じる問題はできるかぎり避ける必要がある。

本研究により、BSC 患者に対するオキシコドン徐放錠導入時において、「CRP 1.0mg/dL 以上」がフェンタニル貼付剤への早期 OpSw につながる影響因子であること、また「PPI 6.5 点以上」が、フェンタニル貼付剤への早期 OpSw につながりやすい傾向であることが明らかとなった。CRP の値は単独で予後に影響するという報告がある。Inoue らは、膵がん患者において CRP 0.45mg/dL 以上であることが、短期の予後因子であると報告している<sup>16)</sup>。さらに Sang らは、CRP が高値であるほうが、予後が短いことを明らかにしている<sup>17)</sup>。

PPI は短期的 (週単位) な予後因子を予測するツールとして、緩和医療の領域で用いられている。PPI 6.5 点以上は、予後が 3 週間以内である感度が 80% といわれている。PPI の算出項目には PPS、経口摂取量、浮腫の有無、安静時呼吸困難の有無、せん妄の有無などがあり、複数の因子より求められる。PPS を求める項目には PS が含まれており、本研究では単変量解析のみではあるが、PS 不良および経口摂取減少は有意に早期 OpSw となる結果が得られた。Tas らは、膵がん患者において PS 不良が予後不良の因子となるとする報告をしている<sup>18)</sup>。一方で、GPS も予後予測ツールとして知られているが、本研究で

表3 早期オピオイドスイッチング 要因解析結果 (単変量解析)

	継続群 % (n)	早期群 % (n)	p 値 <sup>a)</sup>		継続群 % (n)	早期群 % (n)	p 値 <sup>a)</sup>
年齢				Alb			
75歳未満	57.7 (30)	63.6 (28)	0.676	3.0 g/dL 以上	61.0 (25)	43.9 (18)	0.184
75歳以上	42.3 (22)	36.4 (16)		3.0 g/dL 未満	39.0 (16)	56.1 (23)	
性別				CCr			
女	38.5 (20)	31.8 (14)	0.528	50 mL/min 未満	70.6 (35)	53.5 (23)	0.134
男	61.5 (32)	68.2 (30)		50 mL/min 以上	30.0 (15)	46.5 (20)	
BMI				AST			
18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上	70.0 (35)	65.1 (28)	0.661	基準値未満	54.8 (23)	41.5 (17)	0.275
18.5 kg/m <sup>2</sup> 未満	30.0 (15)	34.9 (15)		基準値以上	45.2 (19)	58.5 (24)	
PS				ALT			
0, 1, 2	65.4 (34)	43.2 (19)	0.040	基準値未満	73.8 (31)	61.0 (25)	0.247
3, 4	34.6 (18)	56.8 (25)		基準値以上	26.2 (11)	39.0 (16)	
経口食事摂取量				LDH			
正常・軽度低下	87.2 (41)	71.4 (30)	0.072	基準値未満	22.0 (9)	12.2 (5)	0.379
著明減少	12.8 (6)	28.6 (12)		基準値以上	78.0 (32)	87.8 (36)	
せん妄				ALP			
なし	98.1 (51)	97.7 (43)	1.000	基準値未満	48.6 (17)	34.2 (13)	0.241
あり	1.9 (1)	2.3 (1)		基準値以上	51.4 (18)	65.8 (25)	
安静時呼吸困難感				CRP			
なし	86.5 (45)	81.8 (36)	0.581	1.0 mg/dL 未満	41.0 (16)	9.8 (4)	0.002
あり	13.5 (7)	18.2 (8)		1.0 mg/dL 以上	59.0 (34)	90.2 (37)	
骨転移				WBC			
なし	73.1 (38)	77.3 (34)	0.813	8500/μL 以下	57.1 (24)	43.9 (18)	0.275
あり	26.9 (14)	22.7 (10)		8501/μL 以上	42.9 (18)	56.1 (23)	
肝転移				Lym			
なし	65.4 (34)	56.8 (25)	0.409	20% 未満	32.1 (9)	11.5 (3)	0.103
あり	34.6 (18)	43.2 (19)		20% 以上	67.9 (19)	88.5 (23)	
ステロイド併用				PPI			
なし	88.5 (46)	86.4 (38)	0.767	6.0 点以下	83.0 (39)	59.5 (25)	0.018
あり	11.5 (6)	13.6 (6)		6.5 点以上	17.0 (8)	40.5 (17)	
NSAIDs, AA 使用				GPS			
なし	46.2 (24)	50.0 (22)	0.838	0 点	20.0 (8)	7.3 (3)	0.115
あり	53.8 (28)	50.0 (22)		1 点	27.5 (11)	19.5 (8)	
弱オピオイド使用				2 点	52.5 (21)	73.2 (30)	
なし	84.6 (44)	75.0 (33)	0.306	OpSw 時 疼痛強度			
あり	15.4 (8)	25.0 (11)		軽度	28.6 (6)	32.1 (9)	0.474
				中等度	38.1 (8)	21.4 (6)	
				強度	33.3 (7)	46.4 (13)	

BMI: body mass index, PS: performance status, AA: アセトアミノフェン, PPI: palliative prognosis index, GPS: modified Glasgow prognostic score. a) Fisher's exact test.

表4 早期オピオイドスイッチングの odds 比

影響因子	odds 比	95% 信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>
CRP 1.0 mg/dL 以上	5.33	1.52 - 18.67	0.009
PPI 6.5 点以上	3.11	1.00 - 9.69	0.050

CRP: C-reacting protein, PPI: palliative prognosis index, a) multiple logistic regression analysis.

は PPI のみが早期 OpSw につながる因子としてあげられた。その理由としては、PPI は週単位での予後予測ツールとして用いられるが、GPS は比較的長期間の予後予測に使用されることがあげられる。つまり、PPI と GPS は予測する予後の期間に違いがある。本研究の対象者は BSC の患者で、表 1 に示すとおり、各群の予後は継続群で 56 日 (15 ~ 328) および早期群で 20 日 (5 ~ 112) であり、有意に早期群で短いものであった。したがって、本研究で

対象とした患者ではもともと予後が短かったため、GPS では有意な差がみられなかったと考えられる。これらのことから、本研究であげられた因子は早期予後不良の因子でもあり、予後が短いと予測される患者において早期にフェンタニル貼付剤へのスイッチングにつながると考えられる。予後がより短い患者にとって、疼痛コントロールが不良の期間が長いと、苦痛を感じる期間が相対的に長くなってしまふ。したがって、このような患者では、可能なかぎり早期の疼痛コントロールが重要となってくる。

本研究で OpSw の理由として一番多かったものは、経口投与不可であった。Mercadante らの報告では、緩和ケア病棟での OpSw の理由として、「疼痛および副作用」が 50.8% を占めており、4.2% が投与経路等の利便性によってスイッチングしたとされている<sup>19)</sup>。スイッチングの理由

の違いとしても、対象患者の予後の違いが背景にあると考えられ、疼痛コントロール不良等の理由が生じる前に経口投与不可となることが生じたものと考えられる。BSC 患者を対象とした本研究において、経口投与以外の理由での OpSw の患者も、両群ともに 3 割程度いたものの、経口投与不可による OpSw が多かったことから、予後不良は、早期に経口投与不可となり、フェンタニル貼付剤への OpSw となる因子であると考えられる。

OpSw 前後での疼痛強度は、OpSw 前 49 例（継続群 21 例、早期群 28 例）、OpSw 後 55 例（継続群 27 例、早期群 28 例）で確認できた。継続群では、再入院時に OpSw となっている症例であるため、OpSw 前の疼痛強度を確認することができなかった。OpSw 時の疼痛強度は、有意差はなかったものの、早期群で強度の疼痛を有する患者の割合が多かった（表 3）。また、OpSw 前後で疼痛強度を評価できた 49 例のうち、OpSw 後翌日までの疼痛強度が改善した患者の割合は継続群で 8 例（38.1%）、早期群で 4 例（14.2%）と早期群で少なかった。さらに、OpSw 時のオキシコドン徐放錠の用量は早期群で有意に少なく（表 1）、早期群では OpSw 時までには十分量のオキシコドン徐放錠が投与できていなかった可能性が示唆された。これらのことから、早期群では疼痛コントロールが達成されていない状態で OpSw となり、OpSw 後の疼痛コントロールも得られにくかったと考えられた。疼痛強度の評価が少なかった理由としては、継続群では外来での OpSw となっていた症例がいたこと、早期群では患者の状態が悪く OpSw の時点で NRS での評価が困難な状況であったことが考えられる。

OpSw 後、安定した疼痛コントロールが得られるまでに平均 3.2 日間を要したという報告がある<sup>19)</sup>。この報告は、緩和ケア病棟に入院中の患者を対象に行った prospective 研究である。疼痛コントロールの評価には統一した基準が必要である。本研究では、後方視的調査であるため NRS で評価されていた例数も少なく、記載があっても安静時もしくは突出痛時の疼痛強度かどうかが不明である点などから、対象患者の疼痛コントロールを正確に評価できていない可能性がある。そのため本研究では、OpSw 後の疼痛コントロールまでに要する期間については評価できなかった。早期 OpSw 群における疼痛コントロールに要する期間の評価を行うためには、前向き臨床研究による、さらなる検討が必要と考える。

OpSw までの期間に関して Ericson らは、非がん患者において年齢、変形性関節症、鎮痛薬の数が 1 年以内のスイッチングと相関していると報告している<sup>20)</sup>。本研究では、変形性関節症の有無および鎮痛薬の数は検討しておらず、また年齢についても、早期 OpSw の因子としては得られなかった。これは、OpSw までの期間の設定や、対象

患者が大きく異なるためと考えられた。

以上のことから、本研究で得られた BSC 患者におけるフェンタニル貼付剤への早期 OpSw に関与する因子は、週単位の予後にも影響する因子であり、短期予後が予測される患者において、オピオイド導入後フェンタニル貼付剤に早期 OpSw となることが明らかとなった。BSC 患者の予後は数カ月以内のことが多いため、できるかぎり早く疼痛コントロールを達成し、安定したオピオイド投与を継続することが重要である。

貼付剤は注射剤と比較して非侵襲的に投与が可能であり、特別な手技や機械を必要としないといったメリットがあるため、至適用量が見つかった場合は、貼付剤の使用が患者本人や周囲の者にとって負担の少ない投与方法であるといえる。しかしながら、フェンタニル貼付剤の欠点として、血中濃度が定常に達するまでに時間を要することや、投与量の調節性が乏しいことが挙げられる。また、フェンタニル貼付剤へのオピオイド換算比は、添付文書とがん疼痛の薬物療法に関するガイドラインでは用量設定が異なり、OpSw の際にオピオイドの過不足が生じることがあるため、フェンタニル貼付剤への OpSw 時には過少投与となりやすいといわれている<sup>13)</sup>。この問題に対しては、異なるオピオイドでの導入を避け、同一オピオイドで導入することが対策の一つとなりうる。

注射製剤を適切に用いてタイトレーションを行うことで、速やかに至適用量を決定することが可能であり<sup>21)</sup>、フェンタニル注射剤でタイトレーション後、フェンタニル貼付剤に OpSw することで速やかな OpSw となることも報告されている<sup>22, 23)</sup>。フェンタニル貼付剤に早期 OpSw することが予測される患者に対しては、フェンタニル注射剤で導入、タイトレーションを行い、至適用量を設定した後にフェンタニル貼付剤へ OpSw することが、安定した疼痛コントロールにつながると考えられる。しかし、実際の適用時においては、煩雑性や外来患者への適用性などの問題も考慮する必要がある。

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン<sup>2)</sup>では、鎮痛薬 5 原則に則り、オピオイド導入時に経口剤での導入が推奨されている。しかし、同ガイドラインで、患者の状態によって注射剤での導入も検討すべきとする見解もある。患者によっては、OpSw に伴う問題を回避するために、注射剤での導入が適切な疼痛コントロールにつながることもあり、オピオイド導入時には患者の状態を十分評価したうえで、導入するオピオイドの選択を行うべきである。一方で、フェンタニル注射剤から貼付剤への OpSw は、貼付方法や貼付部位でフェンタニル貼付剤へのフェンタニル残存率が異なるとの報告<sup>24)</sup>や、血清 Alb 値が 3.0 g/dL 未満では疼痛コントロールが不良となるという報告もあり<sup>25)</sup>、より安定した疼痛コントロール実施のために更なる検討が

必要である。

本研究は単施設での調査であること、後方視的調査であることから、食事摂取量やPSの評価が一部カルテからの記載を参考にしているため実際の患者状態を正確に評価できていない可能性があること、予後が比較的短いBSC患者という限定的な患者群であることから、患者背景の違いで異なった予測因子が得られる可能性を留意しておく必要がある。

本研究により、がん性疼痛に対しオキシコドン徐放錠を導入したBSC患者において、オピオイド導入時に「CRP 1.0mg/dL以上」は早期OpSwにつながる影響因子であることが明らかとなり、また「PPI 6.5点以上」は早期OpSwとなる傾向が示された。これまで、予後不良である患者は早期にOpSwとなることが理論的に推測されたが、本研究ではじめて定量的なこと明らかとなった。これらの因子を有する患者に対しては、苦痛を感じる期間の短縮が重要である。本研究は、早期の疼痛コントロールを実施するための導入オピオイドの適切な選択において、有用な情報源になったと考えられる。

利益相反：本研究において、報告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 武田文和. がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法, 第2版, 金原出版, 東京, 1996.
- 2) 日本緩和医療学会. がん疼痛薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版, 東京, 2014.
- 3) 前田剛司, 鈴木大吾, 早川 達. 終末期がん疼痛患者における強オピオイド製剤の使用状況. 日病薬誌 2015; 51: 439-442.
- 4) 角山政之, 木村康浩, 水平健治. 疼痛薬物治療の適正化を目的とした先行オピオイドから貼付型フェンタニル1日に製剤(フェントス®テープ)への切り替え状況の調査. 日病薬誌 2014; 50: 467-471.
- 5) 佐藤奈穂子, 竹田雄一郎, 正木晴奈, 他. 非小細胞肺癌の診断後, 抗癌療法が実施できず緩和療法を行った患者の検討. 日呼吸誌 2015; 4: 59-65.
- 6) Robert JM, Eric Van C, Alfredo Falcone, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1909-1919.
- 7) Autl S, Amit DD, Bidhu K, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: A randomized controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4581-4586.
- 8) Campos S, Zhang L, Sinclair E, et al. The palliative performance scale: Examining its inter-rater reliability in an outpatient palliative radiation oncology clinic. *Support. Care Cancer* 2009; 17: 685-690.
- 9) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. The palliative prognostic index: A scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support. Care Cancer* 1999; 7: 128-133.
- 10) Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 2003; 15: 1028-1030.
- 11) ヤンセンファーマ株式会社. フェンタニル®パッチ. 医薬品インタビューフォーム, 2016.
- 12) 久光製薬株式会社. フェントス®テープ. 医薬品インタビューフォーム, 2016.
- 13) Bradley AM, Calgus JM, and Bernard S. Converting to transdermal fentanyl: Avoidance of underdosing. *J. Palliat. Med.* 2013; 16: 409-411.
- 14) 吉沼裕美, 蓮見謙司, 村山隆紀. 持続硬膜外モルヒネ鎮痛法からフェンタニルパッチ(デュロテップパッチ®)による鎮痛法への移行時に激しい下痢をきたした1症例. 日ペインクリニック会誌 2003; 10: 55-58.
- 15) Akiyama Y, Iseki M, Izawa R, et al. Usefulness of fentanyl patch (Durotep) in cancer patients when rotated from morphine preparations. *Masui* 2007; 3: 317-323.
- 16) Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: A retrospective study in a single institute in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2015; 45: 61-66.
- 17) Suh SY and Ahn HY. A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients. *Support. Care Cancer* 2007; 15: 613-620.
- 18) Tas F, Sen F, Odabas H, et al. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2013; 18: 839-846.
- 19) Mercadante S, Ferrera P, Villari P, et al. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in acute palliative care unit. *J. Pain Symptom. Manage.* 2009; 37: 632-641.
- 20) Ericson L, Ambring A, Björholt I, et al. Opioid rotation in patients initiate on oxycodone or morphine: A register study. *J. Pain Res.* 2013; 20: 379-386.
- 21) 中村和行, 万塩裕之, 米山英二, 他. オピオイド注射プロトコルのシステム導入がオピオイドタイトレーションに与える影響. 日緩和医療誌 2014; 7: 7-12.
- 22) 山口佳之, 弘中克治, 岡脇 誠, 他. 消化器がん性疼痛に対するフェンタニルによるオピオイド鎮痛剤導入の有効性. 日消外会誌 2011; 44: 1513-1519.
- 23) 久田達也, 家田秀明, 遠山幸男, 他. がん性疼痛治療におけるフェンタニルのタイトレーション法の検討—注射剤から貼付剤への変換—. 日病薬誌 2005; 41: 1427-1431.
- 24) 寺岡麗子, 中山みずえ, 堅ゆりか, 他. 1日1回貼り替え型フェンタニルクエン酸塩貼付剤(フェントス®テープ)の薬物残存量に影響を与える要因. 日緩和医療誌 2016; 9: 25-32.
- 25) Takahiro H, Ikehata S, Haruna M, et al. Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37: 1860-1865.

## Evaluation of Factors Affecting Early Opioid Switching from Controlled-release Oxycodone to Transdermal Fentanyl in Best Supportive Care Patients

Kazushi SHIMAMOTO<sup>\*1, \*2</sup>, Tomiko SUNAGA<sup>\*1, \*3</sup>, Erika SUGIYAMA<sup>\*2</sup>,  
Masataka TAJIMA<sup>\*2</sup>, Mari KOGO<sup>\*4</sup>, Tadanori SASAKI<sup>\*3</sup>, and Hitoshi SATO<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital,  
1-30, Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan

<sup>\*2</sup> Division of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Department of Drug Information,  
School of Pharmacy, Showa University,  
1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University,  
1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

<sup>\*4</sup> Division of Pharmacotherapeutics, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy,  
Showa University,  
1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

**Abstract:** Opioid switching (OpSw) to transdermal fentanyl may be performed soon after the introduction of an oral opioid. However, after early OpSw to transdermal fentanyl, it may require time to achieve appropriate pain control. Factors affecting early OpSw have not yet been clarified. Therefore, to predict patients with potency of early OpSw and to achieve appropriate pain control at an early stage, a retrospective survey of medical records was performed to determine the clinical factors affecting early OpSw. Best supportive care (BSC) patients who received controlled-release oxycodone and were switched to transdermal fentanyl between Jan. 2013 and Dec. 2016 were enrolled in this study. The patients were divided into two groups according to the interval between introduction and OpSw (less than 14 days and more), and their clinical data, medication status, and condition index were compared. A total of 96 eligible patients were enrolled in this study. A multivariate analysis indicated that a CRP  $\geq$  1.0 mg/dL significantly affected early OpSw to transdermal fentanyl ( $p = 0.009$ ), and that a palliative prognosis index (PPI)  $\geq$  6.5 points tended to induce early OpSw ( $p = 0.05$ ). The PPI and CRP revealed in this study were used as the prognosis factors of early OpSw. Therefore, it is suggested that when opioid therapy is introduced to BSC patients, the evaluation of the prognosis may provide stable pain control.

**Key words:** opioid switching, transdermal fentanyl, a multivariate analysis, C-reacting protein (CRP), palliative prognosis index (PPI)