

第85回緩和ケアチーム抄読会

2011年6月1日

担当: 福田 陽子

Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR).

Coluzzi PH, et al.

Pain.2001 mar;91(1-2):123-130.

1. 緒言

少なくとも癌患者の 2/3 に突出痛を有する(WHO 1996)。 突出痛は一般的にオンセットが早く、中等度から高度の強さで、持続時間は比較的短い。突出痛の存在は精神的、機能的転帰の悪化に關与し、またオピオイド治療への反応性を低下させる。歴史的に経口モルヒネ徐放錠が強い持続的な痛みに使用され、モルヒネ速放錠が突出痛に使用されてきたが、モルヒネの突出痛および効果時間に関する controlled study はこれまでなく、また効果発現に 20-30 分、最大効果までに 40-60 分を要するというモルヒネの性質上、突出痛のある多くの患者にとってモルヒネは最適でなかった可能性がある。

経口腔粘膜フェンタニル (以下 OTFC ; 商品名 Actiq) は突出痛に特化して開発された初めての薬剤で、その成分であるフェンタニルは脂溶性オピオイドで口腔粘膜から迅速に吸収される。口腔粘膜を介しての吸収は初回通過代謝をうけず、経口投与よりもバイオアベイラビリティが高い、そして通常の 15 分間の薬剤投与開始からおよそ 22 分後に最大血漿濃度に達する。一旦、体循環に吸収されるとフェンタニルはすみやかに血液脳関門を通過する。術後急性痛に対しては OTFC の作用発現時間は静脈モルヒネと同等で効果発現の中央値は 5 分であった。

OTFCのガイドラインが参考にした3つのコントロールドスタディがあるが、そのうち二つの研究では適切なOTFC量を知るにはタイトレーションの必要があり、一日の定時使用量からは予測できないと示唆されている。 またOTFCタイトレーションに関しては他の短時間作用性オピオイドよりもOTFCの効果が優れていることが示されている。

本研究では突出痛の管理において、患者にとって有用なOTFC投与量に関し、モルヒネとのランダム化比較を行う。

2. 方法

double-blind, double-dummy, multiple cross-over studyとした。

OTFCとモルヒネ速放カプセル(MSIR)を使用しアメリカ合衆国中で19カ所の分散した場所で

行われた

2.1.対象

癌性疼痛を有する成人がん患者で、突出痛が一日に1回から4回ある者。モルヒネ60-1000mg /日もしくは経皮フェンタニル製剤50-300 μ g/h相当を定時使用中の者。もし何箇所かに突出痛がある場合はターゲットの突出痛を決めそのみに薬剤を使用することとする。

まずスタディーに参加するには、患者は有用な15,30,45,60mgいずれかのMSIRを使用している状態であればならない。有用なMSIR量の定義は(1)スタディーに参加する前3日間、突出痛の少なくとも3/4にその量を使用していて他の薬剤の追加なく効果があり、かつ (2)その投与量で患者が5段階評価で”良い”以上の格付けをした場合である。

除外：疼痛コントロール不良、疼痛増強、感覚過敏、薬剤に対するアレルギーもしくは禁忌(薬物依存、心肺疾患)、神経、精神疾患、60日以内のストロンチウム89治療、疼痛に関する他の治療を受けた者、中〜高度粘膜炎症

2.2 手技

研究中、患者はそれぞれの決められた定時内服を行い、ターゲットでない突出痛に対しては通常量のMSIRを使用した。

第一相 open-label OTFCの投与量タイトレーション

各患者にとって有用なOTFC使用量を200,400,600,800,1200,1600 μ g から選ぶことが目的。

15分近くかけて全OTFCを自己投与した後、さらに15分たてば次のOTFCを使用できる。200 μ g OTFCからはじめ、同じ量を続けて2回以上使用しても効果がない場合は次の用量に増量する。投与量が決定した患者はdouble-blind, crossover phaseに入る。必要量が1600 μ gを超えたり、2週間以上用量決定にかかる患者は除外となった。

double-blind phase

患者はOTFCとカプセルの入ったセットを10個与えられた。各々のセットにはOTFC1単位とMSIR数カプセルが入っており、5セットは有用量のOTFCとMSIRのプラセボカプセル、残りの5セットはプラセボOTFCと有用量のMSIRが入っている。

どちらのセットを使用するかはコンピューターで無作為に決定された。

自宅ではターゲットの突出痛に対してはセット内容すべてを使用し、以後1時間は他の薬剤を追加することを禁止し、2時間たてば再びセット薬を使用することを可能とした。

患者は10セットの薬剤を使い切るまで、もしくは14日間経過するまでdouble-blind phaseにとどまった。

2.3. 結果測定

セット薬を使用する寸前と使用后15,30,45,60分後に痛みの強さ(pain intensity;PI)を0-10で、

15,30,45,60分の時点では疼痛緩和(pain relief: PR) の程度を記録した。

PR (0 none, 1 □ slight, 2 □ moderate, 3 lots, 4 □ complete)

また60分の時点で global medication scores (GP scores) (0 poor, 1 fair, 2 □ good, 3 □ very good, 4 □ excellent) を記録した。

2.4 データ解析

Pain intensity differences(PID)を計算し15分値を主要有用性変数とした。また副作用を記録した。

3. 結果

69パーセント(93/134)の患者でOTFCの有用な投与量が見つかった。有用なOTFC量とMSIR量の間に関連関係は認めなかった。また突出痛に対する薬剤量と定時内服オピオイド量の間でも関連関係は認めなかった(Fig3)。OTFCはMSIRに比較して全ての時点でPI,PID,PRともに有意に良い結果を示した。GPもまたOTFCを支持し、より多くの患者が研究の後もOTFCを続けることを望んだ。眠気(15%)、嘔気(13%)、便秘(10%)、めまい(7%)は最もよく見られる副作用であった。

4. 考察

OTFCはMSIRと比較して突出痛の治療により有効であった。