

## [原著論文]

フェンタニル舌下錠の突出痛コントロール不良に至る  
リスク因子の探索加藤 博史<sup>\*1,\*2</sup> 成瀬 亮<sup>\*1,\*2</sup> 長谷川真由<sup>\*2</sup> 宮崎 雅之<sup>\*1,\*2</sup>  
千崎 康司<sup>\*1</sup> 野田 幸裕<sup>\*1,\*2</sup> 山田 清文<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup> 名古屋大学医学部附属病院薬剤部<sup>\*2</sup> 名城大学薬学部病態解析学 I

(2021年11月23日受理)

【要旨】 フェンタニルクエン酸塩舌下錠 (Fentanyl citrate Sublingual Tablets: FST) はがん患者の突出痛に使用されるが、至適投与量が定時投与オピオイドの投与量と相関しないなどの特徴があるため、導入後も突出痛のコントロールができず中止に至る症例も見受けられる。本研究では、FSTの突出痛コントロール不良に至るリスク因子を後方視的に調査した。名古屋大学医学部附属病院にてFSTを入院下で導入した患者を抽出し、患者背景を調査した。解析対象は65名であり、突出痛コントロール良好群31名、不良群は34名であった。両群間でロジスティック回帰分析を行ったところ、持続痛の存在がFST導入後に突出痛コントロール不良に至る有意な因子として見出された。定時投与オピオイド鎮痛薬使用下においても持続痛が残る患者に対して、FSTを導入しても突出痛のコントロールが十分にできないことが示唆された。

キーワード：フェンタニル、舌下錠、がん疼痛、突出痛、持続痛

## 緒 言

突出痛 (breakthrough pain) は、持続痛の有無および程度や鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増強と定義され<sup>1)</sup>、がん疼痛患者の30～90%に認められると報告されている<sup>2)</sup>。フェンタニルクエン酸塩舌下錠 (Fentanyl citrate Sublingual Tablets: FST) (商品名：アプストラル<sup>®</sup>舌下錠) は、強オピオイド鎮痛薬を定時使用中のがん患者の突出痛に対して使用されるレスキュー薬である。2013年に本邦において上市される以前は、モルヒネやオキシドンの速放性製剤が使用されてきた。しかし、作用発現まである程度の時間を要し突出痛発現のタイミングと必ずしも一致しない場合があった。時間経過による除痛効果を検討した報告では、FSTは投与後30分において既にプラセボと比較して疼痛強度変化量に差が認められている<sup>3,4)</sup>。また、モルヒネ速放性製剤と比較して鎮痛効果が早く現れるとの報告もあり<sup>5)</sup>、現在では血中濃度の立ち上がりよりも早く、作用発現が早いFSTなどの口腔粘膜吸収剤が、レスキュー薬の新たな選択肢となっている。European Association for Palliative Care (EAPC) のガイドラインでは、即効性の鎮痛効果が必要とされる突出痛へのフェンタニル口腔粘膜吸収剤投与が推奨されている<sup>6)</sup>。

一方、FSTは、至適投与量が定時オピオイド鎮痛薬の投与量と相関しないことが示されている<sup>4,7)</sup>。したがって、必ず最低用量 (1回100 $\mu$ g) からのタイトレーションが必要であること、1日の投与回数制限 (1日あたり4回以下の突出痛に対する投与にとどめること) があることなど、使用方法が他のオピオイド製剤と大きく異なり、その導入にはより慎重な判断を要する。そのため新規導入症例は限られ、導入後も突出痛のコントロールができず早期に中止に至る症例が見受けられる。本研究では、FST新規導入時の適切な患者選択の一助とするために、FSTの使用実態を調査し、突出痛のコントロール不良に至るリスク因子を後方視的に検討した。

## 方 法

## 1. 調査期間および対象患者

名古屋大学医学部附属病院 (以下、当院) において、2013年12月1日から2019年2月28日の間に、がん疼痛に対してFSTを処方された入院患者を対象とした。除外基準は以下の項目とした：

- ① 外来または他院でFSTを導入した患者
- ② FSTを一度も使用しなかった患者
- ③ FST中止の要因が突出痛コントロール不良ではないと判断される患者

## 2. 調査項目

診療録を用いて以下の項目について後方視的に調査した：

問合せ：加藤博史 〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65  
名古屋大学医学部附属病院薬剤部  
E-mail：hk-hiroshi@med.nagoya-u.ac.jp

- ① 患者背景：年齢，性別，ECOG の Performance Status (PS)，がんの種類，化学療法併用の有無（前後2週間以内），定時投与オピオイド鎮痛薬の種類，非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）や鎮痛補助薬の併用の有無，経口内服の可否，持続痛の有無
- ② 定時投与オピオイド鎮痛薬の投与量（経口モルヒネ量に換算）
- ③ 検査値：推定クレアチニンクリアランス（Ccr, Cockcroft-Gault 式算出），AST, ALT

### 3. 疼痛評価

持続痛と突出痛の定義は，日本緩和医療学会の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」<sup>1)</sup>に基づいた。すなわち，持続痛は24時間のうち12時間以上経験される平均的な痛み，突出痛は持続痛の有無や程度，鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増強とした。持続痛の有無は，FST 導入の前後各2日間において医療者による経時記録を参照し，患者の訴えもしくは医療者側の評価から先の定義に当てはまるか否かを判断した。突出痛コントロール不良の判断は，FST の中止あるいは他のレスキュー薬の追加などの理由により，FST 単剤で突出痛のコントロールができないものとした。

### 4. 統計処理

統計解析には，IBM SPSS Statistics ver.25 を用いた。患者背景の比較において，名義尺度データには Fisher の正確確率検定を，連続尺度データには Mann-Whitney の *U* 検定を用いた。突出痛コントロール不良に影響を与える因子の解析にはロジスティック回帰分析を用いた。説明変数

には，患者背景の比較により *p* 値が 0.2 未満の因子を選定した。また，フェンタニルの体内動態は加齢による影響がある<sup>8)</sup>ことを考慮し，年齢についても説明変数に加えた。危険率 5% 未満を有意差ありとした。

### 5. 倫理的配慮

本研究は，疫学研究に関する倫理指針に基づき，当院の生命倫理審査委員会での承認を得て実施した（承認番号：2019-0036）。

## 結 果

### 1. 対象患者

対象患者 104 名のうち，下記の患者を除外した 65 名を解析対象とした（図 1）：

- ① 外来または他院で FST を導入した患者 8 名
- ② FST を一度も使用しなかった患者 24 名
- ③ 突出痛コントロール以外の要因で FST を中止した患者 7 名

解析対象患者 65 名の背景を表 1 に示した。定時投与オピオイド鎮痛薬は全例で使用しており，その内訳はフェンタニル貼付剤 58 名（89%），経口モルヒネ製剤 3 名（5%），経口オキシコドン製剤 3 名（5%），タペンタドールとフェンタニル貼付剤の併用が 1 名（1%）であった。

### 2. 対象患者の突出痛コントロール評価と患者背景の比較

解析対象患者 65 名について，突出痛コントロールの評価に基づき 2 群に分類した。FST を中止しなかった患者（以下，突出痛コントロール良好群）は 31 名（47.7%），FST を中止もしくは他のレスキュー薬を併用した患者（以下，突出痛コントロール不良群）は 34 名（52.3%）であっ

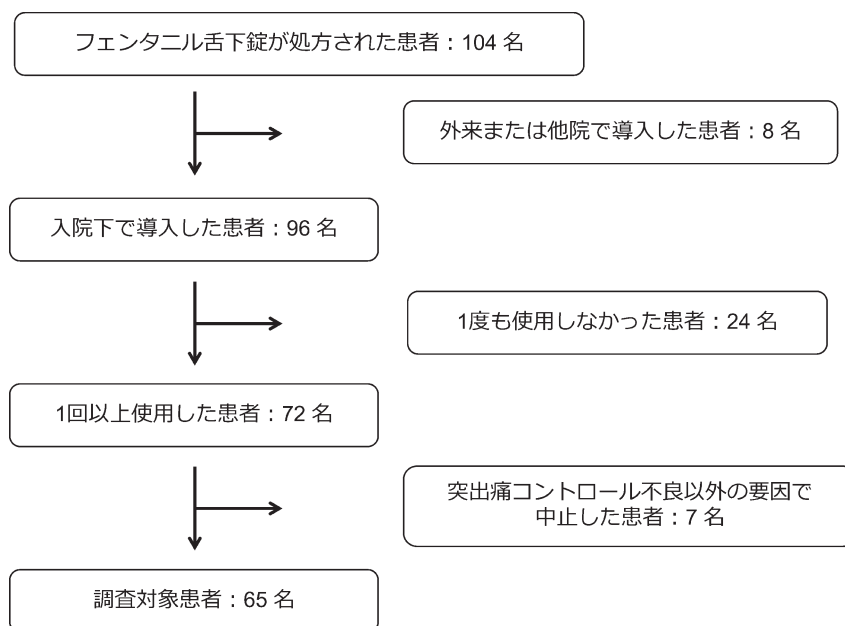


図 1 解析対象患者の抽出

た。

両群の患者背景を比較した結果を表2に示した。持続痛ありの患者が突出痛コントロール良好群で3/31名(10%)であったのに対し、突出痛コントロール不良群では15/34名(41%)であり、有意に多かった( $p < 0.05$ )。1日の定時投与オピオイド鎮痛薬の投与量が経口モルヒネ換算量として60mg以上である患者は、突出痛コントロール良好群で20/31名(65%)であったのに対し、突出痛コントロール不良群では29/34名(85%)と、多い傾向にあった( $p = 0.083$ )。

3. 突出痛コントロール不良に影響を与える因子の解析

両群の患者背景の比較から、1日の定時投与オピオイド鎮痛薬の経口モルヒネ換算量と持続痛の有無、および年齢の3因子を用いてロジスティック回帰分析を行った。その結果、持続痛の存在が突出痛コントロール不良に至る有意な因子として見出された(オッズ比:5.610, 95%信頼区間:1.370-22.741,  $p < 0.05$ ) (表3)。

考 察

FSTは、その薬物動態学的な特徴から、がん疼痛における突出痛に対する効果が期待されている。しかし、その使用方法の特殊さのために新規導入に慎重にならざるをえず、導入しても突出痛コントロールができないまま早期に中止に至る場合があり、FST導入時の適切な患者選択の一助となる根拠が必要とされる。本研究では、定時投与オピオイド鎮痛薬使用下においても持続痛が残る患者にFSTを導入しても、突出痛のコントロールが十分にできないことが示唆された。添付文書上の記載には、本剤は他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつ強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されているがん患者における突出痛に対してのみ使用すること、とされている。しかし、持続痛の除痛管理が不十分であっても経口摂取困難であること、定時投与オピオイド鎮痛薬がフェンタニル製剤であることなどから、FSTを選択されている症例が一定数いるという報告もあり<sup>7,9,10</sup>、当院においても同様の傾向が認められた。FST導入時には定時投与オピオイド鎮痛薬における除痛効果の評価を適切に行い、持続痛が適切に管理されているかどうかを確認することが重要であると考えられる。またFSTは、定時投与オピオイド鎮痛薬の種類によらず、がん患者における突出痛に対して除痛効果を示した<sup>11</sup>と報告されている。フェンタニル貼付剤を使用しているからといって、必ずしもレスキュー薬としてFSTを選択しなければならないという訳ではなく、患者の状態

表1 患者背景

調査項目	(n = 65)
年齢 (中央値, 範囲)	62 (20-85)
性別 (男性/女性)	30/35
PS (0/1/2/3)	16/29/15/5
化学療法併用 (有/無)	17/48
がん種	
婦人科	12 (19%)
泌尿器	9 (14%)
上部消化管	8 (12%)
呼吸器	8 (12%)
肝・膵・胆	7 (11%)
下部消化管	6 (9%)
頭頸部	5 (8%)
その他	10 (15%)
定時投与オピオイド鎮痛薬の種類	
フェンタニル貼付剤	58 (89%)
経口モルヒネ製剤	3 (5%)
経口オキシコドン製剤	3 (5%)
タペンタドール+フェンタニル貼付剤	1 (1%)

表3 突出痛コントロール不良に影響を与える因子の解析

	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
年齢 ≥ 65 歳	1.638	0.563- 4.763	0.365
経口モルヒネ換算 ≥ 60 mg	2.803	0.617- 7.870	0.224
持続痛あり	5.610	1.370-22.741	0.017

ロジスティック回帰分析。

表2 フェンタニル舌下錠による突出痛コントロール良好群と不良群の患者背景の比較

	突出痛コントロール良好群 (n = 31)	突出痛コントロール不良群 (n = 34)	p 値
年齢 ≥ 65 歳	13 (42%)	18 (53%)	0.459 <sup>s</sup>
男性	13 (42%)	17 (50%)	0.620 <sup>s</sup>
PS 2 or 3	10 (32%)	10 (29%)	1.000 <sup>s</sup>
化学療法併用	9 (29%)	8 (24%)	0.778 <sup>s</sup>
経口内服困難	5 (16%)	6 (18%)	1.000 <sup>s</sup>
NSAIDs 併用	23 (74%)	25 (74%)	1.000 <sup>s</sup>
鎮痛補助薬併用	9 (29%)	8 (24%)	0.778 <sup>s</sup>
経口モルヒネ換算 ≥ 60 mg	20 (65%)	29 (85%)	0.083 <sup>s</sup>
持続痛あり	3 (10%)	15 (41%)	0.005 <sup>s</sup>
推定 Ccr (mL/min)	62 (19-157)*	60 (21-190)*	0.655 <sup>#</sup>
AST (U/L)	27 (9-110)*	23 (9-82)*	0.599 <sup>#</sup>
ALT (U/L)	14 (4-83)*	14 (2-58)*	0.446 <sup>#</sup>

<sup>s</sup>: Fisher の正確確率検定, <sup>#</sup>: Mann-Whitney の U 検定, \* : 中央値。

(痛みの性質や頻度、投与可能な経路など)に応じた適切な薬剤を選択するべきである。

日本緩和医療学会の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」<sup>1)</sup>では、突出痛の定義を持続痛の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増強としている。しかし、本研究において、持続痛のある患者においては定時投与オピオイド鎮痛薬の用量調節期など持続痛の悪化に伴う痛みの増強に対してもFSTを使用する事例が見受けられた。オピオイド導入初期や、がん病態の悪化などに伴う持続痛の増悪に対しては、従来の短時間作用型オピオイド鎮痛薬(short-acting opioid: SAO)によるレスキュー回数などを勘案し、定時投与オピオイド鎮痛薬の増量を検討するのが一般的である。しかしながら、FSTは血中濃度の立ち上がり早い反面、効果持続時間が短く、突出痛に対する一時的なレスキューに対しては効果を示す一方で、持続痛が残存する患者では除痛の効果を実感しにくいということが考えられる。そのような症例では、SAOのほうがより適正であり、FSTが効果不良と判断されてしまう要因の一つと考えられる。しかし、経口摂取が困難かつ何らかの理由でオピオイド鎮痛薬の注射剤または経管での投与方法が選択できない症例においては、フェンタニル貼付剤(非経口の定時投与オピオイド鎮痛薬)に併せてレスキュー薬としてFST(口腔内吸収剤)を選択するしかない場合もあり、オピオイド鎮痛薬の投与経路による選択肢の狭さも臨床上の問題点として挙げられる。実際に、FSTの導入基準をイレウスや放射線治療などで経口摂取が難しくなってきた患者を原則としている施設の報告もある<sup>12)</sup>。

当院では、がん疼痛に使用される鎮痛薬の標準的治療法を手軽に参照できるように院内の医師・看護師・薬剤師に「がん緩和ケア薬物療法のためのポケットプロトコル」を配布し、薬物療法標準化の有用性について報告してきた<sup>13)</sup>。当冊子は改訂を重ね、FSTの標準的使用方法(導入時の処方指示の仕方など)についても掲載しており、処方の際の参考としている。今回の調査では全例で最低規格量の100 $\mu$ gが開始用量として設定されており、突出痛コントロールにおけるFSTの開始用量の差による影響は無かったと考えられる。

本研究では、定時投与オピオイド鎮痛薬使用下においても持続痛が残っている患者に対してFSTを導入しても、突出痛のコントロールが十分にできないことが示唆された。突出痛コントロールに対する定時投与オピオイド鎮痛薬の投与量には有意差が認められず、持続痛の有無が有意な因子として挙げられた。したがって、FSTの導入時における定時投与オピオイド鎮痛薬の投与量にかかわらず、それによって持続痛を適切にコントロールできれば良好な突出痛コントロールが可能となることが示唆された。

本研究は電子カルテを用いた単施設の後方視的調査であ

るため、ガイドラインで定義される持続痛の有無を確実に評価するには限界があり、精度が十分ではない可能性がある。フェンタニルの口腔内吸収剤としては他にも、フェンタニルクエン酸塩バツカル錠(商品名:イーフェン<sup>®</sup>バツカル錠)が存在する。しかし、当院においては採用薬ではないため、入院患者に対する処方歴がなく調査対象薬に含めることができなかった。そのため、多施設において両剤を調査対象薬とした研究を実施することで、フェンタニル口腔内吸収剤全体の適正使用に繋がるデータが得られる可能性あると考えられる。

以上の本研究の結果から、突出痛を伴うがん疼痛患者においてFST導入時には定時投与オピオイド鎮痛薬の除痛効果を評価し、持続痛が適切に管理されているかどうかを確認することが重要であると示唆された。

利益相反: 報告すべき利益相反はない。

## 謝 辞

本研究の一部は平成30年度科学研究費補助金(JSPS KAKENHI Grant Number JP 18H00421)の支援を受けて行ったものであり、ここに厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会. 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.
- 2) 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.
- 3) 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: 2877-2885.
- 4) 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.
- 5) Jandhyala R, Fullarton JR, and Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: A meta-analysis of comparative trials. *J. Pain Symptom Manage.* 2013; 46: 573-580.
- 6) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58-68.
- 7) 鍛冶園誠, 岡田阿佑美, 佐田 光, 他: がん患者の突出痛に対するフェンタニル舌下錠適正使用に関する検討. *日緩和医療誌* 2018; 11: 1-5.
- 8) Bentley JB, Borel JD, Nenad Jr RD, et al. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth. Analg.* 1982; 61: 968-971.
- 9) 原 伸輔, 前田一石, 松田陽一, 他: フェンタニル口腔粘膜吸収剤の使用実態調査. *Palliat. Care Res.* 2015; 10:



- 107-112.
- 10) 渡邊法男, 細川佐智子, 山田卓也, 他: フェンタニル舌下錠の適正使用に向けた現状調査と問題点の検討. 日プライマリケア連会誌 2017; 40: 27-32.
- 11) Guitart J, Vargas I, De Sanctis V, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablets in patients with breakthrough pain: Multicentre prospective study. Clin. Drug Invest. 2013; 33: 675-683.
- 12) 岸本寛史, 小島一晃, 原武麻里, 他: フェンタニル舌下錠使用時の留意点と院内スタッフへの周知—ライセンス制と網羅的勉強会の導入—. Palliat. Care Res. 2014; 9: 911-915.
- 13) 宮崎雅之, 野田幸裕, 田中純代, 他: がん疼痛コントロールのための標準プロトコル作成とその臨床評価. 癌と化療 2010; 37: 285-290.

## A Retrospective Study for the Identification of Risk Factors Leading to Uncontrolled Breakthrough Pain in Patients Treated with Fentanyl Sublingual Tablets

Hiroshi KATO,<sup>\*1,\*2</sup> Ryo NARUSE,<sup>\*1,\*2</sup> Mayu HASEGAWA,<sup>\*2</sup>  
Masayuki MIYAZAKI,<sup>\*1,\*2</sup> Koji SENZAKI,<sup>\*1</sup> Yukihiro NODA,<sup>\*1,\*2</sup>  
and Kiyofumi YAMADA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Pharmacy, Nagoya University Hospital,  
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

<sup>\*2</sup>Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Meijo University  
Faculty of Pharmacy,  
150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

**Abstract:** Fentanyl sublingual tablets (FST) are rescue opioids used for breakthrough pain in patients with cancer. The optimal dosage of FST has not been determined by the regular opioid dosage; therefore, breakthrough pain cannot be effectively controlled and some patients discontinue treatment. In this study, we retrospectively investigated the risk factors leading to poor control of breakthrough pain in patients treated with FST. We selected patients who received treatment with FST under hospitalization at Nagoya University Hospital and investigated their background. The analysis included 65 patients (31 and 34 in the good and poor breakthrough pain control groups, respectively). Logistic regression analysis between the two groups revealed that the presence of persistent pain was a significant factor leading to poor control of breakthrough pain after treatment with FST. These findings suggest that the introduction of FST in patients with persistent pain even under the use of regular opioid analgesics may not adequately control breakthrough pain.

**Key words:** fentanyl, sublingual tablet, cancer pain, breakthrough pain, persistent pain