

[原著論文]

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

鍛冶園 誠^{*1} 岡田阿佑美^{*2} 佐田 光^{*1} 片山 英樹^{*3}
 松岡 順治^{*3} 北村 佳久^{*1,*2} 千堂 年昭^{*1}

^{*1} 岡山大学病院薬剤部

^{*2} 岡山大学薬学部臨床薬剤学

^{*3} 岡山大学病院緩和支援医療科

(2017年10月20日受理)

【要旨】 フェンタニル舌下錠は、がん疼痛の中で突出痛に用いられるレスキュー薬である。しかし、従来の速放性製剤と異なり、1日の使用回数や開始時の適正用量の検索など煩雑さを感じる薬剤である。そのため、多くの施設での積極的な使用には至っていない。岡山大学病院でフェンタニル舌下錠が処方された入院患者31名を対象に、患者の背景、至適投与量、至適投与量までに要した使用回数および日数、定期オピオイド鎮痛薬の1日投与量を後方視的に調査した。至適投与量は61%が100 μ gであり、至適投与量決定までに要した平均投与回数は3.8回、平均投与日数は2.3日であった。定期オピオイド鎮痛薬とフェンタニル舌下錠の至適量に相関はみられなかったが、6割の患者は最低用量で疼痛のコントロールが可能であり、外来での導入も可能であることが示唆された。そこで、患者記録シートを作成し、外来で安全に導入することを目的に取り組みを行った。

キーワード：フェンタニル舌下錠、至適投与量、相関性、適正使用

緒 言

2007年に施行されたがん対策基本法により、がんと診断されてからの緩和医療の重要性が明確化された。緩和医療の大きな部分を占める疼痛緩和においては、その主薬はモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどの強オピオイド薬であり、中でもフェンタニルはモルヒネやオキシコドンと比較して便秘や嘔気の副作用が少なく^{1,2)}、がん疼痛に対し広く使用されている。がん患者における痛みの発生頻度は約70～80%であり、その半数では治療しなければ耐え難い疼痛に悩まされている³⁾。このがん疼痛は、1日の大半を占める持続痛と、突出痛とよばれる一過性の痛みの増強の組み合わせで構成される⁴⁾。フェンタニル製剤は近年まで、非経静脈投与としては貼付剤のみであり、突出痛に使用可能なレスキュー薬としてはモルヒネやオキシコドンの速放性製剤のみであったが、2013年に本邦においてもフェンタニルの口腔粘膜吸収剤が上市された。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」と定義され、その特徴は痛みの発生からピークに達するまで3分程度と短く、平均持続時間は15～30分で、90%は1時間以内に終息するとされている⁴⁾。フェンタニル口腔粘膜吸収剤は鎮痛効果発現の速さと作用持続時間の短さが特徴で rapid onset

opioids (ROO) と分類され、従来の短時間作用型オピオイド (short-acting opioids: SAO) と称されるモルヒネやオキシコドンの速放性製剤と比して、この突出痛のパターンにより合致した血中濃度の推移を示す。また、フェンタニル口腔粘膜吸収剤は、経口のモルヒネ速放性製剤よりも鎮痛効果が早く現れ、疼痛強度の低下が大きいとの報告がある^{5,6)}。しかし、1日の使用回数に制限があること、投与間隔がフェンタニル口腔粘膜吸収剤間で異なり、舌下錠であれば2時間、パッカル錠であれば4時間空けなければならないこと、開始用量は定期投与のオピオイド量によらず、最低用量から開始して至適用量を決定する、いわゆるタイトレーションを実施しなければならないことなど、従来の速放性製剤と異なり煩雑な面が多く、積極的な使用につながっていない。そこで本研究では、岡山大学病院で処方量が多いフェンタニル舌下錠に着目し、実臨床におけるフェンタニル舌下錠の至適投与量決定の実態について調査するとともに、定期オピオイド鎮痛薬とフェンタニル舌下錠至適投与量の相関性の有無について検討を行った。

方 法

1. 対象患者

2014年1月から2014年12月までの1年間に、岡山大学病院にてフェンタニル舌下錠を継続して処方された入院中のがん患者31名を対象とした。なお、本研究は、岡山大学研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した(承認番号：研1611-501)。得られた患者情報は、個人が特定できないように匿名化を施し、患者のプライバシー保護に配慮

鍛冶園誠と岡田阿佑美は筆頭著者として同等に貢献した。
 問合せ先：北村佳久 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
 岡山大学病院薬剤部
 E-mail : kitamu-y@cc.okayama-u.ac.jp

した。

2. 調査項目

電子診療録を用いて、後方視的に調査を行った。

- ① 患者背景：年齢、性別、原発巣、病期分類、治療内容、定期オピオイド鎮痛薬の種類、非オピオイド鎮痛薬・鎮痛補助薬の併用の有無、肝・腎機能障害の有無
- ② フェンタニル舌下錠の決定した至適用量、決定までの使用回数・日数
- ③ フェンタニル舌下錠至適用量決定時の定期オピオイド鎮痛薬の1日投与量（経口モルヒネ量に換算）

肝機能障害はALT 121 IU/l以上（施設基準の3倍以上）、腎機能障害は、eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満と定義した。

3. フェンタニル舌下錠の至適投与量決定方法

国内第3相臨床試験の至適投与量決定の方法を基に決定した⁷⁾ (表1)。100, 200, 300 µgを使用した際は、2回続けて有効であった場合を至適投与量とし、1回でも無効であった場合は1段階増量とした。400, 600, 800 µgを使用した際は、3回使用した中で2回有効であれば至適投与量とした。2回無効な場合があれば1段階増量とした。投与後2時間未満に追加投与されなかった場合を有効とし、至適用量と判定した。

4. 統計学的処理

タイトレーション終了時のフェンタニル舌下錠の1回量と経口モルヒネに換算した定期オピオイド鎮痛薬の投与量の関係を散布図で示し、両者の相関を検討するためSpearman順位相関係数を算出した。統計学的検討には統計処理ソフトStatistical Package for Social Science (SPSS for Windows, version 21; SPSS Inc., Chicago, IL)を用いて検定を行った。 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

1. 対象患者

対象期間である2014年1月から2014年12月までの1年間に、岡山大学病院にてフェンタニル舌下錠を継続して処方された入院中のがん患者31名を対象とした。全解析対象患者の背景を表2に示す。対象患者のがんのステージは、ステージIVが71%であった。定期のオピオイド鎮痛薬ではフェンタニル貼付剤が最も用いられており、全体の77%であった。

2. フェンタニル舌下錠の至適用量決定までの使用回数および使用日数

フェンタニル舌下錠の至適投与量は、開始用量である最小投与量の100 µgで決定した症例が全体の61%であった(図1)。400 µgまでに全症例が至適投与量に達し、600 µgや800 µgといった高用量が必要な症例は存在しなかった。

表1 至適用量の決定方法

フェンタニル舌下錠投与量(µg)	有効判定回数		
	1回目	2回目	3回目
100, 200, 300	有効	有効	—
400, 600, 800	有効	有効	—
	有効	無効	有効
	無効	有効	有効

国内第3相臨床試験を基に、投与後2時間未満に追加投与されなかった場合を有効とし、100, 200, 300 µgを使用した場合と、400, 600, 800 µgを使用した場合に分類して、本表の内容を満たした際の投与量を至適用量と判定した。

表2 患者背景

		n (%)
年齢 (平均 ± 標準偏差)		53.0 ± 17.0
男性:女性		15:16 (48%:52%)
原発巣	大腸がん	4 (13%)
	子宮頸がん・体部がん	6 (19%)
	乳がん	2 (6%)
	卵巣がん	2 (6%)
	骨腫瘍	2 (6%)
	睪がん	2 (6%)
	その他	13 (42%)
	病期分類	Stage I
Stage II		0 (0%)
Stage III		7 (23%)
Stage IV		22 (71%)
その他		2 (6%)
治療内容	化学療法	9 (29%)
	放射線療法	7 (23%)
	化学放射線療法	1 (3%)
	ベストサポータティブケア	14 (45%)
定期オピオイド鎮痛薬	経口モルヒネ徐放錠	0 (0%)
	経口オキシコドン徐放錠	2 (6%)
	フェンタニル貼付剤	24 (77%)
	その他	5 (16%)
非オピオイド性鎮痛薬併用		26 (79%)
鎮痛補助薬併用		14 (45%)
内服困難		10 (32%)
腎機能障害あり (eGFR 60未満)		3 (10%)
肝機能障害あり (ALT: 121 IU/l以上)		2 (6%)

フェンタニル舌下錠の至適投与量決定までの使用回数（平均値±標準偏差）は3.8 ± 3.3回、使用日数（平均値±標準偏差）は2.3 ± 1.5日であった(表3)。

3. 定期オピオイド鎮痛薬とフェンタニル舌下錠1回量の相関

タイトレーション終了後の1回量と定期オピオイド鎮痛薬投与量との相関性について解析を行った。定期オピオイド鎮痛薬の投与量とフェンタニル舌下錠の1回量の相関は中等度 (Spearmanの順位相関係数:0.411, $p < 0.05$)であった(図2)。

4. 外来患者記録シートの作成

外来で、フェンタニル舌下錠を安全かつ速やかに導入す

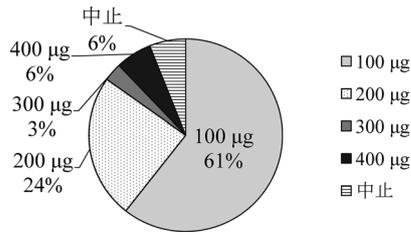


図1 フェンタニル舌下錠の至適投与量割合

表3 至適用量決定までの使用回数と使用日数

	平均 ± 標準偏差
使用回数 (回)	3.8 ± 3.3
使用日数 (日)	2.3 ± 1.5

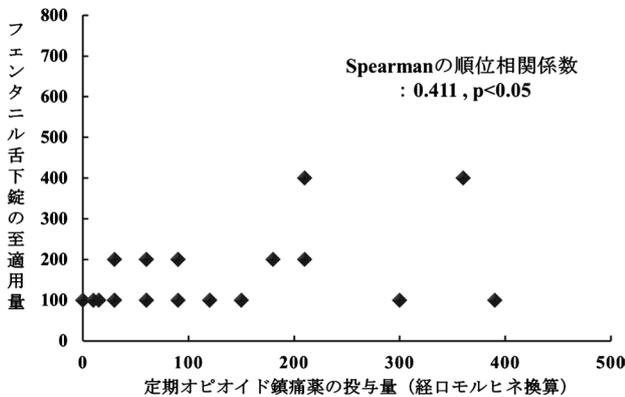


図2 フェンタニル舌下錠の至適用量と定期オピオイド鎮痛薬の1日投与量との相関性

ることを目的とした患者記録シートを作成した(図3)。シートは導入期用と維持期用に分け、導入の際の説明で両方を患者に配布し、患者の同意を得て処方3日後に電話連絡を行った。

考 察

調査対象期間中にフェンタニル舌下錠が処方され、電子診療録より情報収集が可能であった31例について調査を行った。病期としてはStage IVの患者が71%と最も多く、約半数がベストサポータブケアの患者であった。レスキュー薬の選択は本来、定期オピオイド鎮痛薬の種類によらず突出痛の種類や状況に応じて決定されるべきである。今回の研究では、フェンタニル舌下錠が頭頸部のがんや放射線療法中または消化管閉塞などの理由で、経口摂取が困難な症例に対しての処方が3割程度みられた。しかし、定期オピオイド鎮痛薬としてフェンタニルの貼付剤を使用しているために、同種薬であるという理由でフェンタニル舌下錠をレスキュー薬として選択している症例もみられ、

適正使用に向けた院内ルールの徹底化が必要と思われる。全例が最小投与量である100µgより開始されタイトレーションを実施されており、重篤な有害事象はみられなかった。至適投与量としては、開始用量である100µgであった症例が全体の61%で、ほぼ90%の患者が200µgまでで決定されていた。1回量が600µgや800µgという高用量必要となる症例は存在しなかった。国内第3相臨床試験⁷⁾の結果に比べ低用量で至適用量に達していた。本研究は、電子診療録による後方視的研究であり、効果判定の基準として患者自身の「痛みの改善・軽減」が認められれば効果ありと判定しており、より厳しい基準での判定を採用している臨床試験よりも早い段階での至適投与量決定に至ったものと考えられる。さらに、われわれは、至適投与量が決定されるまでに使用したフェンタニル舌下錠の回数や要した日数についても検討した。その結果、3.8回(平均値)の使用で投与量が決定されており、日数としては2.3日(平均値)と、国内第3相臨床試験の結果(中央値3日)とほぼ同程度の日数で至適用量の決定に至った⁷⁾。短期間に至適投与量の決定に至った背景として、今回は入院中にフェンタニル舌下錠が導入された患者を対象として調査を行ったため、薬剤師や看護師の指導のもと、適切なタイトレーションの実施が可能であったためと考えられる。

フェンタニル舌下錠は使用上の注意として、他のオピオイド鎮痛薬が一定期間投与され、認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使用することとなっている。さらには、モルヒネ経口剤換算として60mg未満しか定時オピオイド鎮痛薬が投与されていない場合は、フェンタニル舌下錠の必要性を慎重に検討したうえで使用することとなっている。しかしながら、今回の調査研究の中には、定期のオピオイド鎮痛薬が使用されていないにもかかわらずフェンタニル舌下錠をレスキュー薬として選択するなど、一部不適切と考えられる使用症例もみられた。当院において、患者選択のための基準などは設けていないが、定期的に適正使用のための院内講習会を開催している。これまで、フェンタニル舌下錠の適正使用の推進のため、年2回の講習会を実施していたが、今後さらなる周知を目指して4回程度に増加する予定としている。さらに、本講習会のスライドはいつでも確認できるよう、院内のネットワークを使用し、いつでも視聴・確認できるシステムも構築している。また、病棟担当薬剤師とも連携し、フェンタニル舌下錠導入の際には、緩和ケアチーム担当薬剤師や看護師に相談、紹介できるよう、普段から情報交換を実施している。また、定期オピオイド鎮痛薬の投与量とフェンタニル舌下錠1回量は、完全には相関しなかった。これは、先行研究の結果とも一致している^{8,9)}。このことは、フェンタニル舌下錠の使用に際して

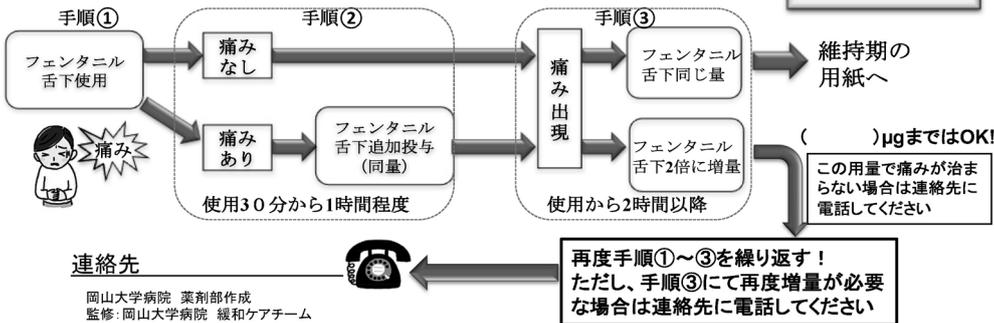
フェンタニル舌下錠 使用方法 使用記録 月 日 様

(用量調節期)

	フェンタニル 舌下使用	服用量	フェンタニル 舌下追加使用	服用量	オキシコドン散 モルヒネ内用液	服用量
1回目	時 分	μg	時 分	μg	時 分	mg
2回目	時 分	μg	時 分	μg	時 分	mg
3回目	時 分	μg	時 分	μg	時 分	mg
4回目	時 分	μg	時 分	μg	時 分	mg

オキシコドン散、モルヒネ内用液を使用する場合

1. フェンタニル舌下使用から2時間以内に痛みがある場合
2. 1日に突出痛が5回以上起こる場合



フェンタニル舌下錠 使用方法 使用記録 月 日 様

(維持期)

	フェンタニル 舌下使用	服用量	オキシコドン散 モルヒネ内用液	服用量
1回目	時 分	μg	時 分	mg
2回目	時 分	μg	時 分	mg
3回目	時 分	μg	時 分	mg
4回目	時 分	μg	時 分	mg

オキシコドン散、モルヒネ内用液を使用する場合

1. アブストラル使用から2時間以内に痛みがある場合
2. 1日に突出痛が5回以上起こる場合

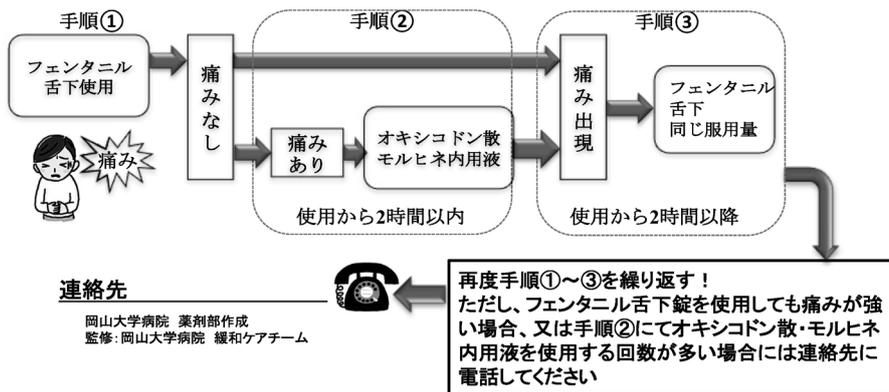


図3 外来導入用患者記録シート

は、一律の換算比を使用して用量の設定を行うことが不可能であることを示しており、患者の生活の質向上のためには、患者ごとの至適投与量を決定していく必要がある。

がん対策基本法の大きな柱の一つとして、早期からの緩和

ケアの実践が謳われており、がん治療を行いながら緩和医療を実践することが一般的となっている。外来でのがん治療が一般的となっている昨今、オピオイド鎮痛薬の導入も外来で実施することが必須となっており、安全で効果的

な鎮痛治療を実践するためにはフェンタニル口腔粘膜吸収剤の外来導入も求められている。今回、導入開始後約3日間未満にタイトレーションが完了していた結果を踏まえ、安全に導入しタイトレーションを完了させるためには、少なくとも導入後1週間のきめ細やかなフォローアップが必要であると考え。そこで、今回の結果を踏まえ、フェンタニル舌下錠の外来での安全かつ速やかな導入を目的とした患者記録シートを作成し、電話対応窓口を設置することで、自宅での患者自身による記入・確認が可能となった。つまり、適切な患者を選択し、患者指導を徹底したうえで導入するのであれば、外来での導入も十分可能であることが示唆された。

今後は、本患者記録シートを使用し、外来でフェンタニル舌下錠を導入した症例を集積して改訂を重ね、本シートの有効性の評価を行っていく。

利益相反： 該当なし。

文 献

1) 平山武司, 黒山政一. オピオイド製剤の特徴と効果的な使用方法. 薬事 2008; 47: 209-217.

2) Ahmedzai S, Allan E, Fallon M, et al. Transdermal fentanyl in cancer pain. *J. Drug Dev.* 1994; 6: 93-97.
 3) 小川節郎. がん疼痛管理における薬剤選択. 薬局 2012; 63: 21-27.
 4) 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, 2014.
 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) Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J. Pain Symptom. Manage.* 2014; 47: 772-785.
 7) 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.
 8) Payne R, Coluzzi P, Hart L, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2001; 22: 575-583.
 9) Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC[®]) and morphine sulfate immediate release (MSIR[®]). *Pain* 2001; 91: 123-130.

Study on Proper Use of Sublingual Fentanyl Tablets for Breakthrough Pain in Cancer Patients

Makoto KAJIZONO^{*1}, Ayumi OKADA^{*2}, Hikaru SADA^{*1}, Hideki KATAYAMA^{*3}, Junji MATSUOKA^{*3}, Yoshihisa KITAMURA^{*1,*2}, and Toshiaki SENDO^{*1}

^{*1}Department of Pharmacy, Okayama University Hospital, 2-5-1, Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

^{*2}Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Okayama University, 2-5-1, Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

^{*3}Department of Palliative and Supportive Care, Okayama University Hospital, 2-5-1, Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

Abstract: Sublingual fentanyl tablets are an effective treatment for breakthrough pain in cancer. However, there are many precautions associated with the use of sublingual fentanyl tablets. For example, the starting dose and the number of tablets that should be administered per day have not been clearly defined. Therefore, such tablets are not actively used at many facilities. We studied the cases of 31 patients who were prescribed sublingual fentanyl tablets at Okayama University Hospital. In this study, we performed a retrospective analysis to identify the patients' background information, the optimal dose, the number of doses and the period required to determine the optimal dose, and the baseline opioid dose per day. As a result, it was found that the optimal dose was 100 µg for 61% of the target patients, the mean number of doses required to determine the optimum dose was 3.8, and the mean required administration period was 2.3 days. Although there is no correlation between the daily maintenance dose of opioid analgesics and the dose of sublingual fentanyl tablets, 60% of cancer patients can control their pain at the lowest fentanyl dose. It was suggested that the introduction of sublingual fentanyl tablets into the outpatient setting is possible. Therefore, we created a patient record sheet to safely introduce sublingual fentanyl tablets in an outpatient setting.

Key words: sublingual fentanyl tablets, optimal dose, correlation, proper use