

[原著論文]

フェンタニルクエン酸塩舌下錠の適正使用の取り組みとその実態調査

藤岡 貴光^{*1} 斎藤 太寿^{*1} 小林 義和^{*1} 齋藤 雅俊^{*1}
 柴田 壮一^{*1} 中山 莊平^{*2} 松原 肇^{*1, *3}

^{*1} 北里大学北里研究所病院薬剤部

^{*2} 北里大学北里研究所病院呼吸器内科

^{*3} 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター

(2021年8月25日受理)

【要旨】 フェンタニルクエン酸塩舌下錠 (fentanyl citrate sublingual tablet; 以下, FST) は, 口腔粘膜より吸収される即効性オピオイドで, これまで内服薬で対応困難であった経口摂取や嚥下が困難な患者にも使用できる有用なレスキュー薬である. しかし, 用量調節の方法, 投与回数の制限や投与間隔等の使用方法は極めて複雑で, 当院ではそれらに関する医師の不適切な指示が散見された. 今回, 入院患者のうち FST を新規で投与された患者に対して, FST の protocol-based pharmacotherapy management (以下, PBPM) を導入した. その結果, 導入後の医師の不適切な指示は導入前より有意に減少し, プロトコルを適用した患者においては不適切な指示はゼロとなった. PBPM を活用した FST の適正使用の報告はなく, 我々の取り組みは他施設においても参考になると考えられる.

キーワード: フェンタニルクエン酸塩舌下錠, プロトコル, protocol-based pharmacotherapy management (PBPM), レスキュー薬, 適正使用

緒 言

フェンタニルクエン酸塩舌下錠 (fentanyl citrate sublingual tablet; 以下, FST) は口腔粘膜より吸収される即効性オピオイドで, 強オピオイド鎮痛薬を定時投与中のがん患者におけるレスキュー薬である. 舌下錠であることから, これまで内服薬で対応困難であった経口摂取や嚥下が困難な患者にも使用できる有用なレスキュー薬である. しかし, 添付文書において厳格に規定されている用量調節の方法, 投与回数の制限や投与間隔等の使用方法は極めて複雑である.

北里大学北里研究所病院 (以下, 当院) では, 2014年2月より FST を採用したが, その直後から使用方法に関する医師の不適切な指示が散見され, その都度薬剤師から疑義照会したが, その不適切な指示が収束することはなかった.

そこで, FST の投与に関して, プロトコルに基づく薬物治療管理 (protocol-based pharmacotherapy management: 以下, PBPM)¹⁾ が必要と考え, 当院の緩和ケアチームと看護部との協働でプロトコルの作成に着手し, 2016年5月よりアブストラルプロトコル (以下, プロトコル) を導入した. 今回, プロトコル導入とその適用状況や適正使用に関する実態調査を行ったので報告する.

方 法

1. プロトコルの作成

アブストラル[®]舌下錠の添付文書 (第6版)²⁾ の用法・用量, 使用上の注意および FST の国内第Ⅲ相臨床試験 (がん患者における突出痛に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験) の試験概要をもとに緩和ケアチームと看護部との協議のうえプロトコルを作成し, 院内の診療運営委員会で審議され, 承認を得た.

2. プロトコル導入前後における実態調査

2-1. 対 象

プロトコル導入前の2014年2月から2016年4月およびプロトコル導入後の2016年5月から2017年8月に, 当院に入院したがん患者のうち FST を新規で投与された患者を対象とし, レトロスペクティブに調査した.

2-2. 調査項目

患者背景として, 年齢, 性別, 診療科, プロトコルの適用について, 電子カルテより調査した. 医師の指示に関しては, 電子カルテのコメント指示に入力されている内容を調査した.

2-3. 評価項目

プロトコルの評価は, ①プロトコル導入前後の医師の指示を調査し, 不適切な指示の割合を比較すること, ②医師がプロトコルを適用した患者 (適用群) と適用していない患者 (非適用群) の不適切な指示の割合を比較することで行った. また, 医師がプロトコルを支持したか

否かをプロトコルの適用率で評価した。なお、不適切な指示とは、アブストラクト[®]舌下錠の添付文書²⁾ (以下、添付文書) で記載されていない方法で指示されたものとした。

2-4. 統計解析

連続変数は、データの正規性を Shapiro-Wilk test にて確認した後、正規分布に従う場合は Student's *t*-test もしくは Welch test, 正規分布に従わない場合は Mann-Whitney's *U*-test を用いた。カテゴリー変数には chi-square test または Fisher's exact test を用いた。本研究の統計解析は IBM SPSS Statistics Ver.22 (IBM Japan, Ltd., 東京) を用い、有意水準は 5% とした。

なお、本研究は、北里大学北里研究所病院研究倫理委員会の倫理審査において承認 (承認番号 18009) を取得し実施した。

結 果

1. プロトコルの作成

プロトコルの対象患者は、定時オピオイドが投与されている入院のがん患者かつ医師がプロトコルの使用を許可した患者とし、投与方法に関しては、至適用量を決定 (タイトレーション) する用量調節期と維持期に分けて医師と看護師の役割を明確化した (図 1)。用量調節期では、電子カルテ上で操作できるようにしたタイトレーションシート (図 2) を作成し、医師の指示を簡素化した。このタイトレーションシートの特徴として、

- ①追加投与はレスキュー薬投与の 30 分後に投与 (添付文書²⁾ では「30 分後以降に」と記載)
- ②レスキュー薬投与量が 100 ~ 300 μg の場合は追加投与量を 100 μg 、レスキュー薬投与量が 400 ~ 600 μg の場合は追加投与量を 200 μg (添付文書²⁾ ではレスキュー薬投与量の「同一用量まで」と記載)

の 2 点を固定した。その理由は、

①添付文書に追加投与は 30 分以降の投与でなければならないとあり、レスキュー薬投与で無効だった際にできるだけ早く追加投与をするため。

②追加投与する際は、医師の判断はなく看護師の判断となるため、安全性を重視し追加投与量を最低用量とした。

そのため、患者の状態によっては、追加投与は 30 分以降でも投与したい場合や追加投与量を増やしたい場合があると考え、患者へのプロトコルの適用は、FST を投与された患者全例を対象にはせず、医師の臨床判断に委ねた。

また、タイトレーションシートにある「追加投与の有無」のデフォルトを「無」に設定し、追加投与が必要な場合に「有」に変更した場合にのみレスキュー薬投与量から計算した追加投与量を自動に表示させるシステムを作成した。これにより不要な追加投与や誤った追加投与量を防ぐ

ことができ、業務上看護師の与薬の支援にもなる。さらに、1 日のレスキュー薬回数および追加投与回数から、用量調節期を終了し維持期に移行するか、用量調節期を継続するかを自動的に評価する医師の至適用量決定を支援するシステムも作成した。

2. プロトコル導入前後における実態調査

2-1. 患者背景

調査対象となった患者はプロトコル導入前 49 名、導入後 41 名の計 90 名で、患者背景を表 1 に示した。診療科は、外科が導入前 21 名 / 導入後 19 名で、次いで泌尿器科が導入前 7 名 / 導入後 10 名で半数以上を占めた。

2-2. プロトコル導入前後における医師の不適切な指示の比較

医師の指示が不適切だったのはプロトコル導入前 49 名中 30 名 (61.2%)、導入後は 41 名中 4 名 (9.8%) となり、プロトコル導入によりその割合は有意に減少した (図 3)。不適切な指示は「1 時間あけて、1 日何回でも」といった従来のレスキュー薬の投与方法での指示が最も多く、次いで「2 時間以上の投与間隔」や「1 日 4 回まで」の指示もれが多かった (表 2)。

2-3. プロトコル適用率とプロトコル適用群と非適用群における医師の不適切指示の比較

プロトコル導入後において患者 41 名のうち、プロトコルを適用していたのは 29 名 (70.7%) だった。プロトコル適用例では不適切な指示はなく、プロトコルを適用しなかった (非適用) 12 名のうち 4 名 (33.3%) に不適切な指示があり、プロトコル適用によりその割合は有意に減少した (図 4)。

考 察

FST は、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン³⁾ において、がん疼痛の突出痛のある患者に対して強く推奨されている経口モルヒネやオキシコドンといった従来の速放性製剤とは使用方法が異なり、かつ、用量調節の方法、投与回数の制限や投与間隔等の使用方法が極めて複雑であることから、FST が上市された際、薬剤部では医師の不適切な指示が散見されることは当初より懸念されていた。実際、医師の指示の 61.2% が不適切であり、またオピオイド鎮痛薬の処方が多い診療科であっても、不適切な指示が散見された。

そこで今回、我々は、FST の適正使用推進と医療安全の向上に PBPM が必要と考え、用量調節の方法、投与回数の制限や投与間隔といった使用方法に関して、緩和ケアチームおよび看護部と協働でプロトコル作成に着手した。当院の不適切な指示は、用量調節期および追加投与の投与回数とその投与間隔に関する事例が多く、この部分をプロトコル化することで不適切な指示の問題は解決する

アブストラルプロトコール

2016年3月22日作成

目的

本プロトコールを遵守することで、アブストラル®舌下錠の適正使用を遂行し、がん患者において突出痛から解放することを目的とする

適応

- 1 がん患者で突出痛の鎮痛が必要な入院患者
- 2 定時オピオイドが投与されている患者
- 3 医師が許可した患者

投与方法

— 医師 —

【用量調節期を開始する場合】

- 1 『アブストラルプロトコール（用量調節期）』のコメント指示を入力する
- 2 アブストラル®舌下錠を処方（規格の異なる本剤を同時に処方しない）する
- 3 タイトレーションシートのレスキュー 1 回量を入力する
 - ・レスキュー初回投与の場合は 100 μg とする
 - ・既に使用中（再タイトレーション）の場合は、現在使用中の用量を開始用量とする
- 4 タイトレーションシートは開始時間に関わらず翌日の 10 時迄に終了し評価を行う
- 5 レスキューおよび追加投与の回数を評価シート*1で評価する

A：投与している投与量を維持量としてタイトレーションを終了し、『アブストラルプロトコール（維持期）』のコメント指示を入力する
ただし、至適用量に達していないと思われるときはタイトレーションを継続する

B：タイトレーションを継続する
 新たにタイトレーションシートを作成し、レスキュー 1 回量を一段階増量*2して入力する

*2 100、200、300、400、600、800 μg の順に増量する

*1 評価シート

評価シート レスキューと追加投与の回数から評価

		追加投与回数				
		0	1	2	3	4
レスキュー回数	1	A	B			
	2	A	B	B		
	3	A	A	B	B	
	4	A	A	B	B	B

評価

A	タイトレーション終了	⇒維持量決定 1日4回まで 2時間あけて
B	タイトレーション継続	⇒一段階増量 新規シートを作成

- 6 レスキュー 1 回量が 800 μg でも十分な鎮痛効果が得られない場合には他の治療法に変更する

【維持期で投与する場合】

- 1 『アブストラルプロトコール（維持期）』および『レスキュー 1 回量 ○○○ μg』のコメント指示を入力する
- 2 アブストラル®舌下錠を処方（規格の異なる本剤を同時に処方しない）する

— 看護師 —

【用量調節期の指示があった場合】

- 1 タイトレーションシートに基づき投与を行う
- 2 レスキューは 1 日 4 回まで、2 時間以上あけて投与する
- 3 追加投与はレスキュー投与 30 分後に疼痛を確認し、除痛できていない場合に投与する

【維持期の指示があった場合】

- 1 レスキューは 1 日 4 回まで、2 時間以上あけて投与する
- 2 追加投与は行わない
- 3 レスキューが 1 日 4 回を超える場合や追加投与が必要な場合は医師に報告する

図 1 アブストラルプロトコール

患者番号 ○○○-○○○ 医師記入欄 生年月日 ○○○○年○○月○○日 診療科 呼吸器内科 記載日 2019年10月10日
 患者氏名 北里 太郎 性別 男 記載者名 中山庄平

レスキュー1回量 100 μg 有効期限 2019年10月11日 10:00まで 有効期限を確認して投与

レスキュー	投与時疼痛NRS	投与間隔の確認	投与時間	実施者サイン	30分後	投与後疼痛NRS	追加投与の有無	追加投与量	追加投与時間	追加投与実施者サイン	30分後	投与後疼痛NRS
1回目	10	前回投与から2時間以上経過	12時00分	北里	30分後	9	有	100 μg	12時30分	北里	30分後	7
2回目	7	1回目投与から2時間以上経過	15時00分	北里	30分後	2	無				30分後	
3回目		2回目投与から2時間以上経過			30分後		無				30分後	
4回目		3回目投与から2時間以上経過			30分後		無				30分後	

医師の記入欄: タイトレーションを終了/継続の決定パターン

看護師記入欄: レスキュー回数 2, 追加投与回数 1, 評価 B (タイトレーション継続)

医師の評価ツール: レスキュー 100 μg (300), 200 μg (300,300), 300 μg (300,300,300), 400 μg (200,200), 600 μg (200,300,200), 800 μg (200,300,200,200)

評価シート: レスキューと追加投与の回数から評価

レスキュー回数	追加投与回数	評価
0	0	A
0	1	A
0	2	B
0	3	B
0	4	B
1	0	A
1	1	A
1	2	B
1	3	B
1	4	B
2	0	A
2	1	A
2	2	B
2	3	B
2	4	B

評価: A タイトレーション終了 (維持量決定 1日4回まで 2時間あけて コー段階増量 新規シートを作成), B タイトレーション継続 (一段階増量 新規シートを作成)

※レスキューは1日4回を超えないこと。5回以上になる場合は定時オピオイドの増量を医師に提案

※レスキューと追加投与する際の投与量

投与する際は規格とその錠数に注意

送り事項を記載

図2 タイトレーションシート

表1 患者背景

	導入前 n = 49	導入後 n = 41	p value
年齢 (歳)	67 ± 12	72 ± 11	0.039 ^{a)}
性別 (M/F)	33/16	25/16	0.529 ^{b)}
診療科			
外科	21	19	
泌尿器科	7	10	
胃腸センター	9	2	
総合内科	6	1	
呼吸器科	1	6	
婦人科	1	3	
耳鼻咽喉科	3	0	
肝センター	1	0	

a) Mann-Whitney U test, b) chi-square test.

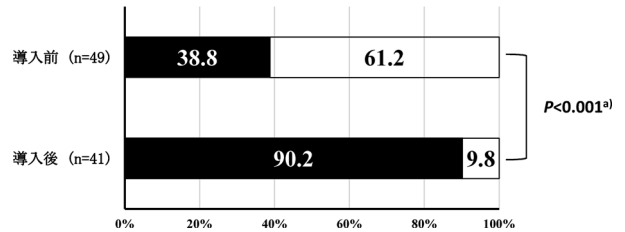


図3 プロトコル導入前後における不適切指示の割合. ■ 適切な指示, □ 不適切な指示, 統計解析: a) chi-square test.

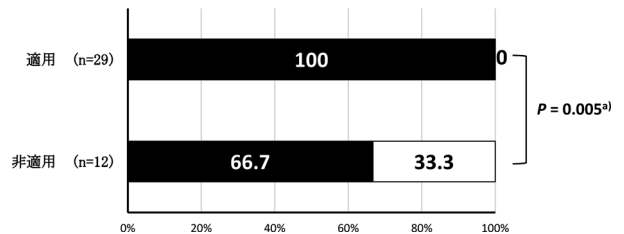


図4 プロトコル適用/非適用における不適切指示の割合. ■ 適切な指示, □ 不適切な指示, 統計解析: a) Fisher's exact test.

表2 不適切指示の内訳

内容	導入前 (件数*)	導入後 (件数)
①従来のレスキュー薬の投与方法で指示	23	0
②指示もれ		
A. 『2時間以上の投与間隔』	12	0
B. 『1日4回までの投与回数』	8	1
C. AとB両方	12	0
③その他		
・定時オピオイドがない患者にFSTを処方	4	1
・一段階増量で処方/指示すべきところ二段階で処方/指示	2	0
・投与に関する指示なし	0	2

*重複あり.

と考えた。

FST 処方患者に対するプロトコルの適用は、医師の臨床判断に委ねているものの約70%と高い支持を受け、さらに不適切な指示が減少したことは、病院として「プロトコル導入」の意義が確認でき、また、プロトコル化による指示の簡素化が支持されたためと考えられた。一方で、約30%がプロトコルを導入しなかったのは、医師がプロトコルを知らなかった可能性があり、診療科単位あるいは病棟単位において定期的なカンファレンス等でのプロトコルの周知が必要と考えられた。

プロトコルを適用したことにより、不適切な指示や処方は無くなり、FSTの適正使用に繋がったと考えられ、プロトコルの有用性が示唆された。プロトコル非適用患者で不適切な指示がみられた4名は、積極的に本プロトコルの適用を推進すべきと考える。

一方で、本研究の限界として、レトロスペクティブなカルテ調査のため、プロトコルを適用/非適用での疼痛の改善や副作用の発現状況については評価できていない。今後は、レスキュー薬および追加投与前後の疼痛や副作用の発現状況の調査を行い、さらなるプロトコルの評価を行う必要がある。

2016年3月31日に日本病院薬剤師会が発出した「プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) の円滑な進め方と具体的実践事例 (ver.1.0)⁴⁾」では、具体的実践事例で口腔粘膜吸収速放型オピオイドレスキュー製剤導入プロトコルが示されているが、その取り組みや評価を行った報告は調査した範囲内ではみられなかった。今回作成したプロトコルの特徴は、用量調節期において、医師は『アブ

ストラルプロトコル (用量調節期)』の指示のみ行えば、看護師はタイトレーションシートに沿ってFSTを投与することとなり、結果としてレスキュー薬および追加投与の投与回数を超過せず、かつ投与間隔も遵守できることである。その結果、適正使用の向上、さらには医師の指示を簡素化したことや看護師の与薬を支援するシステムを構築したことで、医師の業務負担軽減に繋がり、また本プロトコルが疑義照会を不要にし、薬剤師の業務負担軽減にも寄与することが期待できる。本プロトコルは他施設でも導入可能なプロトコルであり、今回の我々の取り組みは他施設においても参考になると考える。

今後は、レスキュー薬および追加投与前後の疼痛評価や副作用出現等を加味した調査を行い、さらなるプロトコルの有用性評価を行う必要があると考えている。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省. 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について. 医政発 0430 第1号, 平成22年4月30日. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0512-6h.pdf> (2016年2月23日アクセス).
- 2) 協和キリン株式会社. アブストラル[®]舌下錠医薬品添付文書, 2013.
- 3) 特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版. 東京. 2020; 160-161.
- 4) 一般社団法人日本病院薬剤師会. プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) の円滑な進め方と具体的実践事例 (ver.1.0). <http://www.jshp.or.jp/cont/16/0331-1.pdf> (2019年7月17日アクセス).

Approach for Proper Use of Fentanyl Citrate Sublingual Tablet and Survey of Use Situation

Takamitsu FUJIOKA,^{*1} Takatoshi SAITOH,^{*1} Yoshikazu KOBAYASHI,^{*1}
Masatoshi SAITOH,^{*1} Soichi SHIBATA,^{*1} Sohei NAKAYAMA,^{*2} and
Hajime MATSUBARA^{*1,*3}

^{*1}Department of Pharmacy, Kitasato Institute Hospital Kitasato University,
5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan

^{*2}Department of Respiratory Medicine, Kitasato Institute Hospital Kitasato University,
5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan

^{*3}Clinical Division of Clinical Pharmacy Research and Education Center,
5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

Abstract: Fentanyl citrate sublingual tablet (FST) is a rapid-onset opioid that is absorbed through the oral mucosa, and is a useful rescue drug that can be used also by patients with difficulties in oral intake or swallowing. However, the method of administration of this drug is extremely complicated. In our hospital, we encountered some inappropriate instructions from doctors regarding the method of FST administration, such as the method of dose titration, limit on the number of administrations, and administration interval. In this study, we initiated the protocol-based pharmacotherapy management (PBPM) of FST for inpatients who were newly administered FST. After initiation of PBPM, the number of inappropriate instructions by doctors was reduced significantly compared to before initiation, and the number of inappropriate instructions was zero in the patients who were treated by PBPM. In Japan, proper use of FST utilizing PBPM has not been reported. We consider that our approach can also be useful in other facilities.

Key words: fentanyl citrate sublingual tablet, protocol, protocol-based pharmacotherapy management (PBPM), rescue medication, proper use