

口調査報告口

デュロテップ[®]MT パッチ 2.1mg の処方状況調査田嶋 博樹⁽¹⁾⁽²⁾ 上島 健太郎⁽¹⁾ 佐藤 大輔⁽¹⁾細山 寛代⁽¹⁾ 中島 輝一⁽¹⁾ 井上 忠夫⁽¹⁾⁽³⁾

抄 録

フェンタニルパッチの既存製剤はモルヒネからの切り替えしかできないことと最小規格でもフェンタニル含有量が多く低用量モルヒネからの切り替えが難しいなどの課題があった。これらを解決した新製剤（デュロテップ[®]MT パッチ）が発売され、その最小規格（既存製剤の半量）の処方動向を三田病院で調査した。1年間で122件の処方があり、先行オピオイドはモルヒネ8件、オキシコドン42件、フェンタニル9件であった。63件で先行オピオイドがなく、経口困難などの患者によってはQOL向上に不可欠であった場合も考えられた。疼痛緩和における薬の適正使用は薬剤師の使命であり、今後の使用動向や適正使用に向けた情報提供を積極的に行っていく必要がある。

Keywords: フェンタニル, デュロテップ[®], オピオイド

I. はじめに

本邦では、フェンタニルパッチ製剤（以下、FP）はリザーバー製剤であるデュロテップ[®]パッチ（以下、リザーバー製剤）が疼痛緩和医療において使用されてきた。2008年7月にFPのマトリックス製剤であるデュロテップ[®]MTパッチ（以下、マトリックス製剤）が発売され、今後の疼痛緩和医療において、本製剤は強オピオイド製剤の一つとして重要な位置に置かれている。

リザーバー製剤は、薬物貯蔵層中にフェンタニルを含むゲル（薬液）を封入したリザーバーシステムの経皮吸収型製剤であり、持続性癌性疼痛治療剤として2001年10月に承認、2002年3月から販売されている。リザーバー製剤では、モルヒネ製剤以外からの切り替え使用が出来ないこと、最小規格が2.5mg（25 μ g/hr）であることから用量調整が制限されること、誤って製剤を切断した場合に薬物貯蔵層から薬液が流出して皮膚に直接接触する可能性があることなどの課題があった。

マトリックス製剤は、リザーバー製剤の課題であったモルヒネ製剤のみの切り替えがオキシコドン製剤からも可能とし、また最小規格として2.1mg（12.5 μ g/hr）の新規格製剤により低用量のモルヒネ製剤やオキシコドン製剤からの切り替えが可能になった。さらに、フェンタニルを粘着層に溶解させたマトリックスシステムの経皮吸収型製剤とし薬液流出の可能性をなくした。このように、マトリックス製剤はFPの使用性の向上を果たしたといえる。また、有効性と安全性についても日本人を対象としたマトリックス製剤とリザーバー製剤の生物学的同等性試験などから同等性を示している（ヤンセンファーマ株式会社2008）。

このようにマトリックス製剤は、既存製剤であるリザーバー製剤のいくつかの課題を解決した製剤である。マトリックス製剤の最小規格である2.1mgは薬液であるフェンタニルの放出用量が12.5 μ g/hrであり、リザーバー製剤の最小規格である25 μ g/hrと比較すると半量

受付日：2009年8月31日 受理日：2009年12月15日

⁽¹⁾国際医療福祉大学三田病院 薬剤部

Department of Pharmacy, International University of Health and Welfare Mita Hospital

E-mail : hakujyu@iuhw.ac.jp

⁽²⁾国際医療福祉大学 薬学部

School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare

⁽³⁾国際医療福祉大学大学院 薬科学研究科

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare

となっている。リザーバー製剤では増量や減量時に 25 μ g/hr 単位でしか用量調節ができなかったが、マトリックス製剤 2.1mg の登場によってよりきめ細やかな疼痛管理が行えることが期待される。

質の高い疼痛緩和医療を実践していくことにおいて、薬剤師がオピオイド製剤の製剤的特性や使用方法を把握し、さまざまな問題を抱えるがん性疼痛患者へきめ細かい薬物治療をチーム医療の一員として行うことが重要である。そこで今回、新たに追加された FP のマトリックス製剤で最小規格 2.1mg の処方動向に焦点を絞り、臨床現場でのオピオイド製剤の使用実態を知ることが目的として、国際医療福祉大学三田病院（以下、本院）において調査・研究を行ったので報告する。

II. 方法

1. 調査対象期間

マトリックス製剤は 2008 年 7 月に発売されたが、本院で新規採用薬剤として導入し、実際に処方が可能となった 2008 年 8 月より 2009 年 7 月までの 1 年間を対象期間とした。

2. 調査対象項目

対象期間内に新規処方されたマトリックス製剤 2.1mg を対象とし、処方診療科と先行オピオイドについてレトロスペクティブに調査した。

1) 処方診療科

マトリックス製剤 2.1mg の処方を行った診療科を分類し、診療科ごとの処方件数や先行オピオイドについて検討を行った。

2) 先行オピオイド

先行オピオイドとは、マトリックス製剤の初回使用には他のオピオイドからの切り替えが必要であり、モルヒネ製剤もしくはオキシコドン製剤を先行オピオイドとした。モルヒネ製剤は本院で採用されている MS コンチン[®]錠、モルペス[®]細粒、オプソ[®]内服液、アンペック[®]坐剤および注射薬のモルヒネ塩酸塩注射液の計 5 剤とし、定時処方のみを先行オピオイドと判断し、頓用指示処方や手術時麻酔処方は除外した。同様に、

オキシコドン製剤はオキシコンチン[®]錠とした。また、フェンタニル製剤が先に処方されている場合もそれを先行オピオイドとし、手術時麻酔処方を除くフェンタニル注射液とリザーバー製剤からの採用変更に伴う切り替え、さらには 2.1mg 以外の規格のマトリックス製剤がすでに処方されている患者については 2.1mg 以外の規格を先行オピオイドとした。マトリックス製剤とリザーバー製剤の規格対応について表 1 に示す。

表 1 デュロテップ[®]製剤の対応表

薬品名	表示規格とフェンタニル放出速度				
デュロテップ [®] MT パッチ (マトリックス製剤)	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg	16.8mg
デュロテップ [®] パッチ (リザーバー製剤)	—	2.5mg	5mg	7.5mg	10mg
フェンタニル 放出速度	12.5 μ g/hr	25 μ g/hr	50 μ g/hr	75 μ g/hr	100 μ g/hr

新剤形デュロテップ[®]MT パッチと旧剤形デュロテップ[®]パッチの表示規格が異なるため、フェンタニルの放出速度を含め新旧剤形の対応を示した。

また、麻薬処方 は 30 日が上限のため、マトリックス製剤 2.1mg の処方日から 2 ヶ月さかのぼり先行オピオイドの処方がない場合は、マトリックス製剤 2.1mg が先行オピオイドなしに導入オピオイドとして処方されているとみなした。

3) 処方動向

調査対象期間内において、マトリックス製剤 2.1mg の処方件数がどのように推移しているかを見るため、各月ごとの処方件数について検討した。

3. 倫理的配慮

本研究は本院倫理委員会において承認を得ている（承認番号：H21-018）。

III. 結果

1. 調査対象期間

対象期間とした 1 年間にマトリックス製剤 2.1mg の新規処方 は 122 件あった。

2. 調査結果

1) 処方診療科

マトリックス製剤 2.1mg は 6 診療科より処方され、内訳は外科・消化器センター16 件、呼吸器センター6 件、女性腫瘍センター・婦人科 13 件、泌尿器科 4 件、乳腺センター19 件、頭頸部腫瘍センター64 件であり、半数以上の処方が頭頸部腫瘍センターからの処方であった(図1)。

2) 先行オピオイド

対象となった 122 件の処方における先行オピオイドは、モルヒネ製剤が 8 件(内訳、MS コンチン®錠: 3 件、オブソ®内服液: 1 件、モルヒネ塩酸塩注射液: 4 件)であり、オキシコドン製剤が 42 件(すべてオキシコンチン®錠)、リザーバー製剤が 2 件、2.1mg 以外の規格のマトリックス製剤がすでに処方されていたものが 7 件あった。また、半数以上の 63 件で先行オピオイドがなくマトリックス製剤 2.1mg が処方されていた(図2)。診療科別に見ても、どの診療科においてもマトリックス製剤 2.1mg の処方数のうち、約半数が本製剤を導入オピオイドとした処方であった(図3)。

3) 処方動向

また、月別の処方推移では、マトリックス製剤採用直後から処方されており、2009 年 4 月以降は処方件数が 10 件を超えていた(図4)。徐々にではあるが、処方件数の増加がみられた。

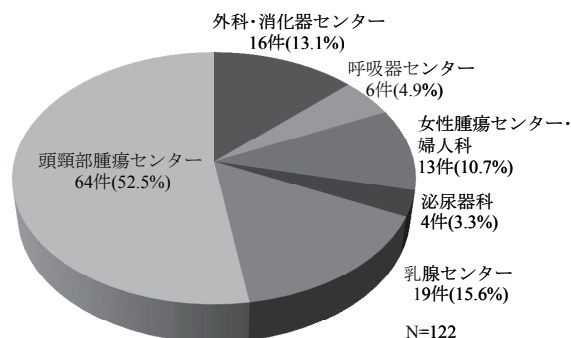


図1 デュロテップ®MT パッチ 2.1mg 新規処方の診療科別

2008 年 8 月～2009 年 7 月の 1 年間に、デュロテップ®MT パッチ 2.1mg が新規で処方された件数を診療科別に表した。

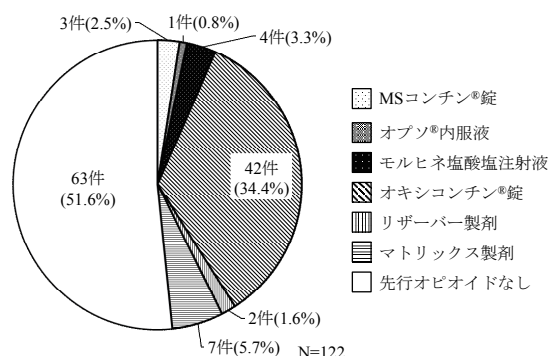


図2 先行オピオイドの種類(全体)

対象となった 122 件について、デュロテップ®MT パッチの先行オピオイドの種類を表した。

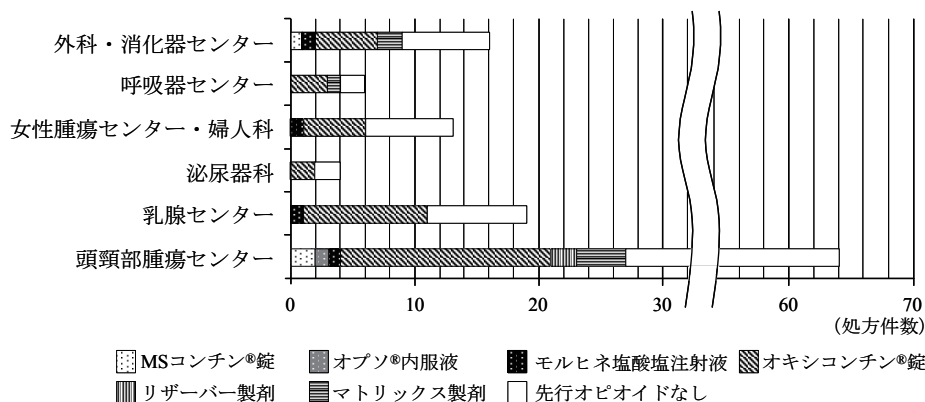


図3 先行オピオイドの種類(診療科別)

対象となったデュロテップ®MT パッチの処方において、先行オピオイドの種類を診療科別に表した。

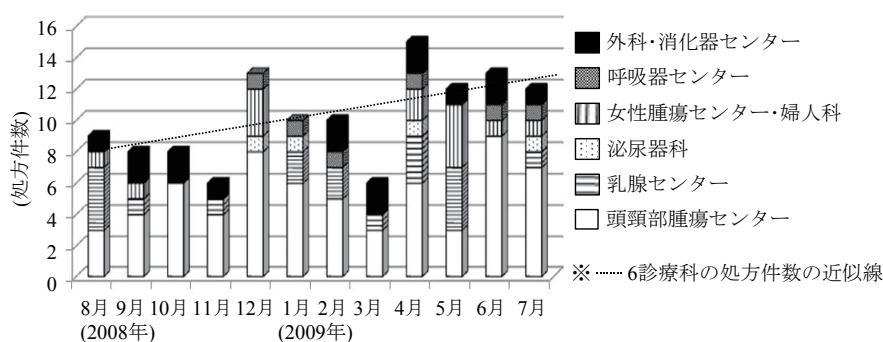


図4 デュロテップ[®]MT パッチ 2.1mg 新規処方月の月別推移
2008年8月～2009年7月の1年間に、デュロテップ[®]MT パッチ 2.1mg が新規で処方された件数を診療科別および月別に表した。

IV. 考察

マトリックス製剤 2.1mg は、本院でがん診療に携わっている各診療科から処方されており、また新規採用薬剤として導入された2008年8月より処方されている。2008年7月以前では、FP はリザーバー製剤の 2.5mg が最小規格であり、これに対応するマトリックス製剤は 4.2mg である。新規採用直後からマトリックス製剤 2.1mg が処方されたのは、既存製剤であるリザーバー製剤 2.5mg より低用量を医師が必要としていたからで、がん診療における疼痛緩和に携わる医師にとってマトリックス製剤 2.1mg の発売は待望の製剤だったと思われる。また、頭頸部腫瘍センターの処方件数は多く、全診療科の 52.5%であった (図 1)。本院の 2007 年度の内服および外用オピオイドの処方割合の調査によれば、頭頸部腫瘍センターのオピオイド処方数は全診療科の 42.8%であった (上島ら 2009)。これと比較すると、本調査の頭頸部腫瘍センターでのマトリックス製剤 2.1mg の処方は 10%ほど高く、頭頸部腫瘍センターではマトリックス製剤がより多く処方されていることがわかる。頭頸部腫瘍センターの患者は口腔、咽頭や喉頭に疾病部位があることで嚥下が困難な場合が多く、経口オピオイド製剤ではなく貼付オピオイド製剤の方が患者 QOL やコンプライアンスの向上につながると考えられる。

また、2009年4月よりは処方件数が毎月10件を超えている。これは、マトリックス製剤 2.1mg への信頼感や有用性が医師の間で広まってきたのではないかと

考えられる。今後も低用量のモルヒネ製剤およびオキシコドン製剤からのオピオイドローテーションとして処方が続いていくと思われる。

次に、マトリックス製剤 2.1mg の先行オピオイドを見ると、モルヒネ製剤が 8 件、オキシコドン製剤が 42 件と、本院の各オピオイド処方の割合がモルヒネ製剤 : オキシコドン製剤が約 1 : 5 であることから、両製剤からオピオイドローテーションを行っていることを実証する数字となった。リザーバー製剤からの切り替えが 2 件と少数であったのは、リザーバー製剤の最小規格が 2.5mg (25 μ g/hr) であり、マトリックス製剤の最小規格を上回っているため、剤形変更での処方ではなく、減量でのみ処方されたと考えられる。2.1mg 以外の規格のマトリックス製剤が先行オピオイドであった 7 件は、フェンタニルの増量減量が目的だと考えられる。マトリックス製剤 2.1mg の発売により従来のリザーバー製剤ではできなかった 12.5 μ g/hr 単位での増量減量が可能となり、よりきめ細やかな疼痛緩和治療への寄与が行われていることを示唆している。

しかしながら、半数以上の 51.6%が先行オピオイドを使用せずマトリックス製剤を導入オピオイドとして処方していた。マトリックス製剤の添付文書や使用上の注意事項には、モルヒネ製剤もしくはオキシコドン製剤からの切り替えが明記されている。これは、マトリックス製剤を導入オピオイドとして使用した場合、その成分であるフェンタニルに多く起こるとされる呼吸抑制の有害事象の頻度が高くなると言われているか

らである。欧米では Mystakidou ら (2001) が導入オピオイドとしてまたは弱オピオイド (コデイン) からの FP 使用の大規模トライアル研究を行い (導入オピオイド 268 例, コデイン 1,239 例), FP 導入後の疼痛と QOL の追跡を報告し, FP を第一選択の強オピオイドとして導入することは有効で副作用もまれとしている。しかし, FP を第一選択の導入オピオイドとするには熟練した緩和ケア専門医による症例選択が必要であり, 注意深い観察が必須であることも強調している。他のオピオイド製剤から FP への切り替えについて多くの報告があるが (余宮と松尾 2003; 川上ら 2005; 秋山ら 2007), それらのほとんどはマトリックス製剤が発売以前のリザーバー製剤のもので, 最小規格が 2.5mg (25 μ g/hr) のデータであり, マトリックス製剤 2.1mg (12.5 μ g/hr) は考慮されていない。オピオイドの過量投与によって発生する副作用は, 最小規格が 12.5 μ g/hr となった現在の FP で同様に副作用が発現するかの検討が必要である。

そこで, 本調査でマトリックス製剤を導入オピオイドとした 63 件のうち, マトリックス製剤投与後の経過記録の残る入院患者に対して追加のカルテ調査を実施した。外来患者は受診後から次回来院までの経過が不明のため除外した。入院中のマトリックス製剤の導入オピオイドとしての処方 は 42 件あり, 4 件に副作用の記載があった。1 件は便秘, 1 件は嘔気と傾眠であった。2 件は患者の意識レベルの低下であり, うち 1 件はマトリックス製剤の投与によるものかがんの終末期によるものかの判別は不明で, 他の 1 件はマトリックス製剤の投与と思われるレベル低下と呼吸抑制の記載があった (診療科は外科・消化器センター)。マトリックス製剤を導入オピオイドとした際に危惧される呼吸抑制に関する副作用は 42 件中 1 件にみられ, 頻度は 2.4% となる。また, 本調査結果について, マトリックス製剤 2.1mg を導入オピオイドとした処方が最多だった頭頸部腫瘍センターの医師へインタビューしたところ, 呼吸抑制などの副作用は見られず他のオピオイド製剤と同様に使用できたとの意見であった。

マトリックス製剤のインタビューフォームには, 呼吸抑制の発現頻度は不明となっており実際にどの程度呼

吸抑制が発現するかわからず, また導入オピオイドとした場合と切り替えて使用した場合とでの副作用発現頻度がどの程度かもわからない。しかし, 本調査からは少なくとも導入オピオイドとした 1 件に呼吸抑制が見られた。今後も導入オピオイドとしての処方が続いていくと思われ, さらに詳細な調査・検討が必要と考える。

本院のマトリックス製剤 2.1mg を導入オピオイドとして処方した割合 51.6%が多いか少ないかの比較は, 他の報告が少ないため検討できないが, われわれ薬剤師としては薬の安全性を確保することが重要な責務であり薬剤の使用方法を厳守することが必要である。実際の麻薬調剤時に先行オピオイド処方の有無を確認し, 無い場合に疑義照会を行うのは時間的・人力的な問題から現実的とは言えない。また, 頭頸部腫瘍センターの処方が多いことから, 経口での薬剤投与が不能な患者の場合に貼付製剤であるマトリックス製剤を, 副作用を十分に考慮に入れた上でやむなく先行オピオイドしたことも十分に考えられる。このような状況の中ですべての麻薬処方せんに対して精査を行い, 疑義照会を行うことは現実的ではない。現在, がん治療支援・緩和ケアチームには 3 名の薬剤師が所属しており, 麻薬や疼痛に関する院内向け勉強会を開催したり, カンファレンスや回診などを行っている。今後薬剤師はチーム医療の推進を図ることを通じて, 各診療科の医師やスタッフへ適正使用に向けた情報提供を積極的に行っていく, さらに患者の状況に合わせた適切な治療が行われるように協力していく必要がある。

文献

- 秋山泰子ら, 2007, モルヒネ製剤からフェンタニル貼付剤 (デュロテップパッチ[®])へのオピオイドローテーションにおける検討, 麻酔, 56, 317-323
- 川上和宜ら, 2005, モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへの切り替え状況の実態調査, 医療薬学, 31(10), 839-844
- Mystakidou K., et al., 2001, From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial, Anticancer Res, 2, 2225-2230
- 上島健太郎ら, 2009, オピオイド簡易変換表の交付による麻薬処方の推移とアンケートによる考察, 日本薬学会第 129 年会 CD 要旨集
- ヤンセンファーマ株式会社, 2008, デュロテップ[®]MT パッチインタビューフォーム
- 余宮きのみ, 松尾直樹, 2003, フェンタニルパッチの適正使用, がん患者と対症療法, 14(2), 47-53