

[短 報]

フェンタニル注射剤との鎮痛用量比較による フェンタニルパッチ剤の経皮吸収状況の検討

堀越 建一^{*1} 大谷 俊裕^{*1} 松井 礼子^{*2}
市田 泰彦^{*2} 板垣 文雄^{*3} 遠藤 一司^{*2}
常盤 英文^{*1}

^{*1} 総合病院土浦協同病院薬剤部

^{*2} 国立がんセンター東病院薬剤部

^{*3} 筑波大学附属病院薬剤部

(2008年8月19日受理)

【要旨】 各種オピオイドからフェンタニルの注射剤, またはパッチ剤にオピオイドローテーション (OR) が行われた症例について, 鎮痛用量を比較し経皮吸収状況の評価を行った. OR後のフェンタニルの等鎮痛用量はパッチ群でより大きい傾向にあり, 経皮吸収過程の影響が考えられた. 注射群においても, 先行オピオイドとフェンタニルの間で用量に相関関係がなく, OR後の剤形に関係なく等鎮痛用量がばらつくことが予測された.

キーワード: フェンタニルパッチ, オピオイドローテーション, 経皮吸収状況

緒 言

経皮吸収型製剤であるフェンタニルパッチは3日ごとの貼付で安定した血中濃度が得られ, 経口投与が困難な症例においても Quality of Life (QOL) を損なうことなく疼痛コントロールが可能な強オピオイド製剤である. また, フェンタニル注射に2004年2月よりがん性疼痛に対しての適応が追加となり, オピオイドローテーション (OR) における選択肢は一段と拡大した.

フェンタニルパッチの登場以来, モルヒネ製剤からの切り替え, または併用といったメリットを活かした使用により QOL が著しく改善し在宅療養が可能となった症例を経験し, 同様の報告も多くなされている¹⁻³⁾. その一方で, フェンタニルパッチへの OR 後に急激な増量が必要となる症例や, 貼付後3日目に疼痛コントロールが悪化する症例も経験し, 報告もなされている⁴⁻⁶⁾.

フェンタニルパッチへの OR の際に, 換算比から算出した用量と実際に鎮痛効果が得られた用量が患者間でばらつく要因として, ① 貼付に際して, 貼付皮膚を清潔にする・貼付後30秒間押さえる等, 適用上の注意のコンプライアンスが得られていない (パッチが正しく貼付されていない), ② 皮膚分泌物などにより薬剤の経皮吸収が障害される, ③ 脂漏性・乾燥性など皮膚状態により経皮吸収能に差が生じる, ④ 加齢などにより経皮吸収能が低下する, ⑤ 悪液質や体内電解質等のバランス異常による経皮吸収能が低下もしくは体内動態が異常となる, 等を予測した.

問合せ: 堀越建一 〒300-0053 土浦市真鍋新町 11-7 総合病院土浦協同病院薬剤部

E-mail: drug-information@tkgh.jp

2.5 mg サイズのフェンタニルパッチのフェンタニル放出量は理論上 $25 \mu\text{g}/\text{h} = 600 \mu\text{g}/\text{day}$ である⁷⁾. すなわち, 2.5 mg サイズのフェンタニルパッチを貼付された患者では, 吸収率を100%とすると, $600 \mu\text{g}/\text{day}$ の持続注射により投与を行った場合と血中濃度は等しくなるはずである. 同一患者にフェンタニル注射の投与を行った場合とフェンタニルパッチの貼付を行った場合とにおいて, それぞれの血中濃度を測定することでフェンタニルパッチの経皮吸収状況の確認は可能であると考えられる. しかし, 終末期もしくはこれに近い状態にある患者に対して, このような試みを行うことは倫理上不可能である.

今回, 各種オピオイドからフェンタニル注射, またはフェンタニルパッチに OR が行われた症例について, それぞれの鎮痛用量を比較検討することで, フェンタニルパッチの経皮吸収状況を確認することが可能と考え, 調査・検討したので報告する.

方 法

X年6月からX+1年9月の期間に, 国立がんセンター東病院緩和ケア病棟において, 疼痛コントロール以外の目的で, ① 各種オピオイドからフェンタニル注射に OR を行った症例, ② 各種オピオイドからフェンタニルパッチに OR を行った症例について, 疼痛コントロールが得られた状況下における OR 前後での鎮痛用量の調査を行った.

各種オピオイド間における等鎮痛効果の投与量換算比は, 経口モルヒネ: 経口オキシコドン = 3:2, 経口モルヒネ: コデイン = 1:10, 経口モルヒネ: フェンタニル = 100:1 を用いた. オキシコドン-フェンタニル間, コデイン-フェンタニル間の換算はモルヒネを経由して算出した.

剤形による換算比は、モルヒネ経口：坐薬：注射＝1：2/3：1/3を用いた。

統計処理にはStat View (SAS Institute, Inc.)を用いた。統計学的比較検定にはMann-Whitney *U*-検定を用い、 $p < 0.05$ を有意として判定した。

本研究のデータ収集に際し、患者への同意と説明は、病歴内にすでに存在する情報を集計して行う臨床研究目的で個人データを利用することを院内掲示にて明示し、また、同様の内容にて入院時に同意を得ていることから特に行わなかった。

結 果

フェンタニル注射およびフェンタニルパッチに、便秘やせん妄などの副作用対策や経口困難など、疼痛コントロール以外の目的でORが行われた症例数はそれぞれ10例であった(表1)。ORにおいて、経口モルヒネ：フェンタニル＝100：1の換算比が用いられ、フェンタニルパッチの最小規格である2.5mgの1/4、1/2での貼付も行われていた。

経口モルヒネに換算した先行オピオイドの用量の中央値(範囲)は、フェンタニル注射群で21.3(4.5～45.0)mg/day、フェンタニルパッチ群では30.0(7.5～75.0)mg/dayであり、両群に差はみられなかった(図1)。

OR後のフェンタニル用量の中央値(範囲)は、フェンタニル注射群で0.24(0.06～0.66)mg/dayであったのに対して、フェンタニルパッチ群では放出理論値のフェンタニルとして0.60(0.15～1.20)mg/dayであり、フェンタニルパッチ群でフェンタニル注射群より大きい傾向がみられた($p = 0.05$)(図2)。

ORの前後において同等の鎮痛効果が得られた用量を等鎮痛用量とし、OR前の先行オピオイドを1としたときのOR後の注射剤およびパッチ剤のフェンタニルの1日量を比較した。等鎮痛用量の比の中央値は、フェンタニル注射群＝0.012、フェンタニルパッチ群＝0.020であった。OR前と同等の鎮痛効果を得るためのフェンタニルの1日量の中央値は、パッチ群が注射群の約1.7倍の値(0.020 vs. 0.012)であった(図3)。

フェンタニル注射群において、先行オピオイド用量と

表1 オピオイドローテーションの状況(件)

先行オピオイド	ローテーション後のフェンタニル製剤		計
	フェンタニル注射剤	フェンタニルパッチ	
オキシコドン	4	5	9
モルヒネ経口	3	4	7
モルヒネ坐	—	1	1
モルヒネ注	2	0	2
コデイン	1	—	1
計	10	10	20

OR後のフェンタニル注射の用量間に相関関係はみられなかった($r = 0.297$, $p = 0.37$)(図4)。

考 察

先行オピオイドの経口モルヒネ換算量はフェンタニル注射群とフェンタニルパッチ群で有意な差はなかった(図1)のに対し、OR後のフェンタニルの中央値は、フェンタニルパッチ群でフェンタニル注射群より有意に大きい傾向であった(図2)。

先行オピオイドに対する注射剤およびパッチ剤の等鎮痛用量の中央値は、経口モルヒネ換算の先行オピオイド：フェンタニル注射群＝1：0.012であり、効力比1：100

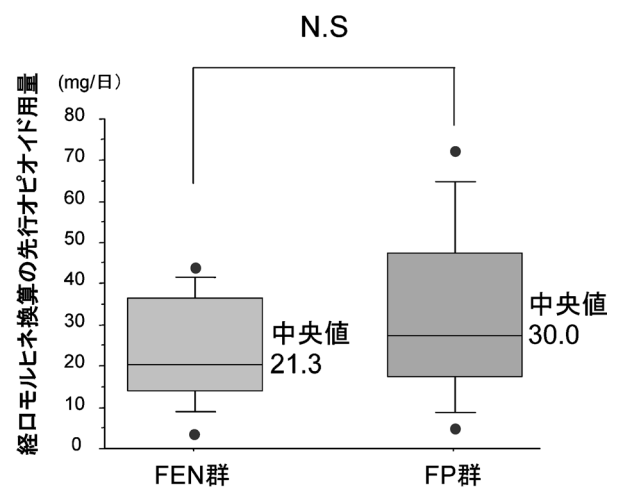


図1 経口モルヒネに換算した先行オピオイド用量の中央値(範囲)では、フェンタニル注射群とフェンタニルパッチ群の間に有意な差はみられなかった。FEN群：フェンタニル注射群($n = 10$)、FP群($n = 10$)。Mann-Whitney *U*-検定。

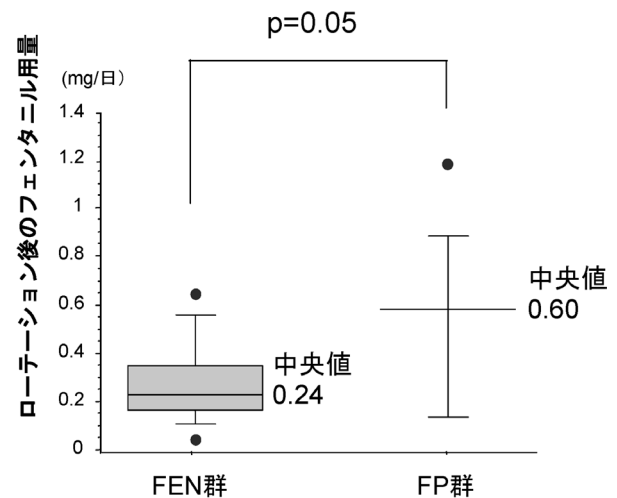


図2 OR後のフェンタニル用量の中央値(範囲)は、フェンタニルパッチ群でフェンタニル注射群より大きい傾向にあった($p = 0.05$)。FEN群：フェンタニル注射群($n = 10$)、FP群($n = 10$)。Mann-Whitney *U*-検定。

に近い値であった。これに対して、フェンタニルパッチ群では1:0.020とフェンタニル注射群の約1.7倍の値であった(図3)。フェンタニルパッチの製剤最小規格は2.5mgであり、ORに際して、換算量と比較し投与量が上回ったことによるとも考えられるが、パッチサイズ1/4、1/2での貼付も行われ換算値の直近での選択が行われていた。

これらの結果から、フェンタニルパッチの経皮吸収過程における何らかの影響が示唆された。

貼付時における適用上の注意のコンプライアンスについては、今回検証をすることができなかった。しかし、本研究の対象症例が緩和ケア病棟入院患者であり、緩和ケア病棟ではフェンタニルパッチの使用実績は多く、貼付方法は熟知されていたことから、貼付状況がノンコンプライアンスであった可能性は低いと思われる。

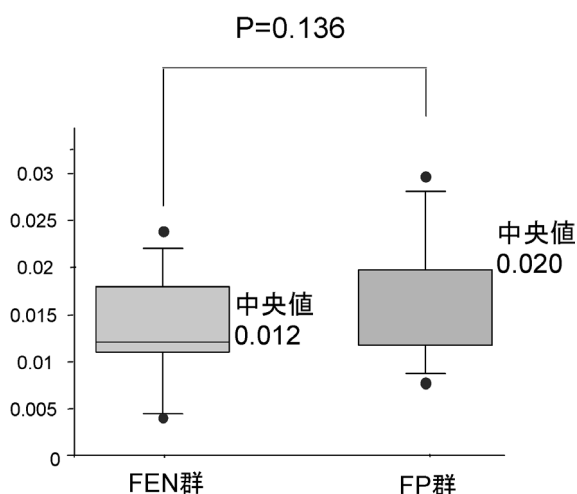


図3 先行オピオイドに対するフェンタニルの等鎮痛用量の中央値はフェンタニルパッチ群がフェンタニル注射剤群の約1.7倍の値であった。FEN群:フェンタニル注射群 (n=10), FP群 (n=10)。Mann-Whitney U-検定。

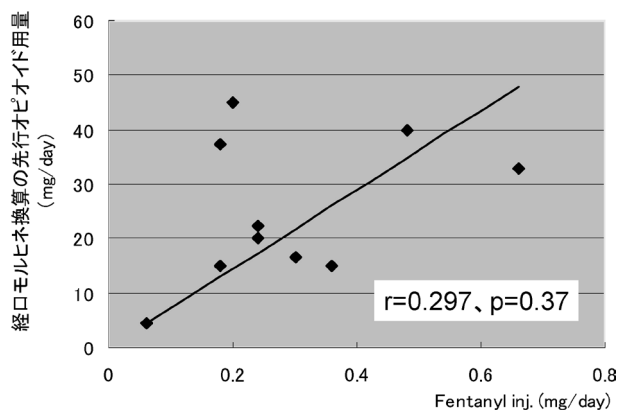


図4 フェンタニル注射群において、先行オピオイド用量とOR後のフェンタニル注の用量間に相関関係はみられなかった (r=0.297, p=0.37)。

Hwangらは、フェンタニルパッチの吸収過程について、脂腺から分泌される脂質と汗腺は経皮吸収剤の接着性に影響するとしており、また、フェンタニル吸収は体表面のどの部位でも一定である、フェンタニルの皮膚吸収過程は局所血流に乗る過程よりはるかに遅い(1/60~1/120)ので、通常条件下では血流量の影響を無視できる、フェンタニルは皮膚で代謝されず92%が未変化体として血中に検出される、と報告している⁸⁾。

このことから、フェンタニルパッチの経皮吸収過程には、皮膚から分泌される脂質と汗による接着性が大きく影響し、ORの際に等鎮痛用量が患者間でばらつき、フェンタニルパッチへのOR後に換算量と比較して増量が必要となるケースが生じると考えられる。フェンタニルパッチへのOR後に大幅な増量が必要となった症例や3日目に疼痛コントロールが不良となる症例については、パッチの貼付状態の確認、皮膚状態等の検証を行い、さらなる検討を行っていくことが必要である。

また、フェンタニル注射群においても、先行オピオイドとOR後のフェンタニル用量に相関関係が認められなかった(図4)。Guptaらは、*in vitro*での放出データと薬物動態モデルを組み合わせたシミュレーションモデルを用い、フェンタニルパッチの血中濃度に対する種々の生物学的影響を予測し、クリアランスがフェンタニルの血中濃度に大きく関与していると報告している⁹⁾。今回の調査結果から、フェンタニル注射剤においても同様にクリアランスの個人差の影響があることが示唆され、フェンタニルへのORの際には、OR後の剤形に関係なく等鎮痛用量が患者間でばらつくことが予測された。

しかし、クリアランスの個人差が大きいと、フェンタニルとその他のオピオイド間での換算そのものが成立しなくなってしまう。フェンタニルパッチは添付文書において、経口モルヒネ1日量の1/150での貼付開始が推奨用量とされている。また、フェンタニル注射剤は、添付文書に日本麻酔科学会—麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドラインにより、がん性疼痛に対して、経口モルヒネ製剤から切り替える場合は1日量の1/300量から開始するとされている。フェンタニル製剤へのORの際には、クリアランスの個人差の影響があることを考慮し、これら添付文書の推奨開始量を考慮したうえで、入院中など安全にORを行える場合に1/100の等鎮痛用量での換算を行うことが必要であると考えられる。

さらに、フェンタニルパッチは特性上タイトレーションに不向きな製剤であり¹⁰⁾、フェンタニルパッチへORを行う際には、疼痛コントロールがなされたうえで行うことが重要であり、高用量の先行オピオイドからのORの際には段階的な切り替えを行うなど、フェンタニルパッチの特性を十分理解し活用することが重要である。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、ご協力いただきました国立がんセンター東病院薬剤部の皆様に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Ahmedzai S and Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy, and quality of life. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 13: 254-261.
- 2) 高崎茂雄, 原信田努, 堀越建一, 他. フェンタニルパッチ導入でQOLが向上した症例. *薬事新報* 2006; 2411: 254-256.
- 3) 川越 厚. 在宅末期がん患者に対するフェンタニルパッチの使用経験. *緩和医療学* 2004; 6: 43-50.
- 4) 志真泰夫. 癌性疼痛治療におけるオピオイド製剤の選択. *CANCER PAIN フォーラム* 2003; 2: 2-5.
- 5) 国分秀也, 俵可奈枝, 木村利美, 他. がん性疼痛患者におけるフェンタニルパッチの体内動態. 第12回日本医療薬学会年会(福岡)講演要旨集 2002; 134.
- 6) 吉澤明孝, 石黒俊彦, 行田泰明. 在宅医療におけるフェンタニルパッチの有用性. *日ペインクリニック会誌* 2003; 10: 395.
- 7) 太田正昭, 重岡恒彦, 鳥居慎一, 他. フェンタニル貼付剤(デュロテップ®パッチ)の製剤設計. *化療の領域* 2001; 17: 2185-2192.
- 8) Hwang SS, Nichols KC, and Southam M. Transdermal permeation: Physiological and physicochemical aspects. *Transdermal Fentanyl: A New Approach to Prolonged Pain Control.* 1st ed, Springer-Verlag, Berlin, 1991; p. 1-7.
- 9) Gupta SK, Southam M, and Gale R. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J. Pain Symptom Manage.* 1992; 7: 17-26.
- 10) 服部政治, 村上敏史, 高橋秀徳, 他. 緩和医療学講座 ABC—オピオイドローテーション. *緩和医療学* 2007; 9: 179-185.

Reviewing the Percutaneous-Absorption Status of TTS Fentanyl by Means of Anodyne Dose-Ration with the Fentanyl Injection

Kenichi HORIKOSHI^{*1}, Toshihiro OHTANI^{*1}, Reiko MATSUI^{*2}, Yasuhiko ICHIDA^{*2}, Fumio ITAGAKI^{*3}, Kazushi ENDOH^{*2}, and Hidefumi TOKIWA^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Tsuchiura Kyodo General Hospital, 11-7, Manabeshinmachi, Tsuchiura 300-0053, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa 277-8577, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Tsukuba University Hospital, 2-1-1, Amakubo, Tsukuba 305-8576, Japan

Abstract: We compared analgesic doses and evaluated transdermal absorption in patients in whom opioid rotation (OR) from various opioids to fentanyl injection or patches was performed. The equivalent analgesic dose of fentanyl after OR tended to be greater in the patch group, and this finding appeared to be attributable to the transdermal absorption process. Even in the injection group, there was no correlation between the doses of the previous opioid and fentanyl, and variability of the equivalent analgesic dose, irrespective of the dosage form, was predicted after OR.

Key words: fentanyl patch, opioid rotation, percutaneous-absorption status