

[原著論文]

低用量フェンタニル貼付剤によるがん性疼痛コントロール —製剤変更による影響—

保土田誠一郎^{*1} 杉浦 宗敏^{*1,*3} 長瀬 幸恵^{*1,*2} 岩瀬 哲^{*2}
中島 克佳^{*1} 内野 克喜^{*3} 鈴木 洋史^{*1}

東京大学医学部附属病院 ^{*1} 薬剤部, ^{*2} 緩和ケア診療部
^{*3} 東京薬科大学薬学部医薬品安全管理学教室

(2010年7月5日受理)

【要旨】 がん性疼痛治療に使用されるフェンタニル貼付剤のリザーバー型製剤 (RT) には低用量の規格含量がなく、貼付面を半面にする投与が行われることもあった。2008年7月から国内でも、マトリックス型製剤 (MT) が RT になかった低用量の規格含量を含めて上市された。東京大学病院において、RT から MT に製剤変更した前後に低用量のオピオイド製剤からフェンタニル貼付剤に切り替えて使用された患者は、RT 投与群 12 名 (2008年1～6月)、MT 投与群 21 名 (2009年1～6月) であった。フェンタニル貼付剤に切り替えた後に投与量の増量が必要となった患者は、RT 投与群で 12 名中 8 名、MT 投与群で 21 名中 6 名と有意差があった ($p = 0.04$)。RT から MT に製剤変更したことによって、疼痛コントロールがより確実となったことが示唆された。

キーワード：フェンタニル貼付剤, リザーバー型, マトリックス型, がん性疼痛, 低用量

緒 言

フェンタニル貼付剤は、2002年よりリザーバー型製剤 (以下、RT) が国内で市販され、がん性疼痛患者に広く使用されている。フェンタニル貼付剤の使用は、原則として、モルヒネなど他のオピオイド鎮痛剤からローテーション (以下、OR) して投与を開始する¹⁾。その鎮痛効果は、モルヒネ経口剤：フェンタニル貼付剤が 100 : 1 前後の投与量換算比で同等とされている^{2,3)}。しかし、OR 前のモルヒネ経口剤の投与量が 1 日 45 mg 未満でコントロールされる患者 (以下、低用量患者) では、該当する規格含量が RT にないために、ドレッシング剤を用いて皮膚との接触面を半面にする方法 (以下、半面貼付法⁴⁾) による投与が行われていた。この半面貼付法は、血中濃度が全面投与の約 1/2 にコントロールできたとする報告⁵⁾があるが、一方では、ドレッシング剤で覆った貼付面からも薬剤が吸収され正確な投与量コントロールが困難であるとする報告⁶⁾もあり、臨床的な評価は確立されていなかった。

しかし、2008年7月から、マトリックス型製剤 (以下、MT) が RT になかった低用量の規格含量を含めて上市され、低用量患者のフェンタニル貼付剤への OR がスムーズに行えるようになった。この MT は、健康成人で RT と生物学的に同等であることが確認⁷⁾されているが、がん性疼痛患者に対する有効性を RT と比較した報告はほとんどみ

られない。そこで、RT から MT への製剤変更前後において、フェンタニル貼付剤を使用する低用量患者の疼痛コントロールの実態を調査し、MT への製剤変更によるがん性疼痛患者の疼痛コントロールへの影響を評価した。

方 法

1. 対象患者の抽出

東京大学病院で RT から MT に製剤変更した 2008年10月前後に、他のオピオイド製剤で疼痛コントロールを行っていたが、全身状態の悪化や強い嘔気で経口摂取が困難となりフェンタニル貼付剤に OR した低用量患者を抽出した。調査期間は、2008年1月から6月を RT 投与群 (20名)、2009年1月から6月を MT 投与群 (50名) とした。OR 時の投与量は、いずれの患者も、RT 投与群が 2.5 mg 半面投与、MT 投与群が 2.1 mg 全面投与であった。さらに、OR 後の疼痛コントロールの推移を解析するため、図 1 のスキームに基づいて対象患者を層別し、RT 投与群 12 名、MT 投与群 21 名を最終的に抽出した。

2. 調査項目

対象患者の調査項目は、背景因子として、性別、年齢、臨床病期、入院日数、転帰、緩和ケアチーム介入の有無、せん妄の有無、骨転移の有無、麻痺性イレウスの有無、化学療法施行の有無、放射線療法施行の有無、鎮痛補助薬併用の有無の 12 項目とした。OR に関しては、OR 直前に投与されていたオピオイド製剤の種類、OR 直前の経口モルヒネ換算投与量、OR 前後の numeric rating scale (以下、NRS) およびレスキュー回数 of 推移の 4 項目とした。な

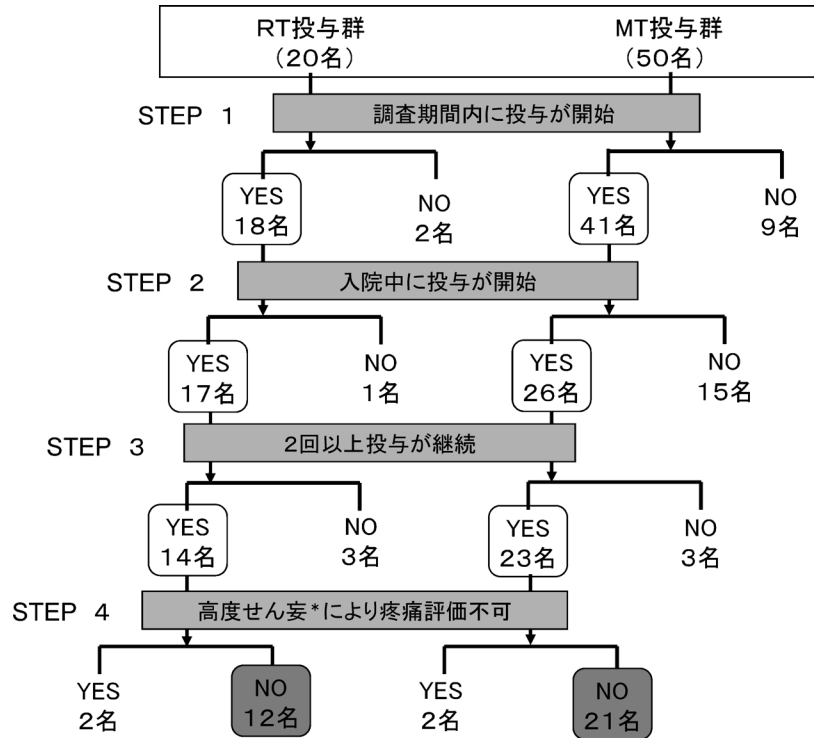


図1 低用量患者選択のスキーム。*緩和ケアチームの専門医がせん妄の症状評価尺度 Memorial Delirium Assessment Scale⁹⁾ によって診断。RT：リザーバー製剤，MT：マトリックス製剤。

お、OR直前の経口モルヒネ換算投与量は、臨床での使用状況に即して成書⁸⁾を参考に換算した。また、レスキュー回数の推移は、OR直前まで投与されていたオピオイド製剤が併用されるOR当日を除くOR前後それぞれの期間内に使用されたレスキュー回数から、1日あたりの平均使用回数を算出し判定した。

それぞれの項目について、患者群間で集計し比較した。

3. 患者群間のOR後の投与量推移の比較

対象患者のフェンタニル貼付剤へのOR後の投与量推移を調査した。OR後に増量された患者は、疼痛コントロール不良とした。OR後の増量の有無を評価指標として、患者群間で集計し比較した。

なお、本研究は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改定）」に従って行った。

4. 統計処理

データ解析は、エクセル統計2008 Ver. 1.05を使用した。患者背景は、項目によりFisherの直接確率検定、またはMann-Whitney U検定で比較した。対象患者の投与量推移は、Fisherの直接確率検定で比較した。

なお、いずれも片側検定で $p < 0.05$ を統計的有意とした。

結 果

1. 患者背景

対象患者の患者背景を表1に示した。調査した背景因子12項目すべてにおいて、両患者群間に有意差は認められなかったことから、比較した両患者群は同等の患者特性を示していた。

2. OR内容とOR前後のNRSおよびレスキュー回数の推移

対象患者のOR内容とOR前後のNRSおよびレスキュー回数の推移を表2に示した。OR直前に投与されていたオピオイド製剤の種類、OR直前の経口モルヒネ換算投与量およびOR前後のNRSの推移には、両患者群間に有意差は認められなかった。しかし、OR前後のレスキュー回数の推移は、両患者群間に有意差が認められた ($p = 0.01$)。

3. 患者群間のOR後の投与量推移の比較

フェンタニル貼付剤へのOR後の増量の有無を患者群ごとに集計し、表3に示した。疼痛コントロール不良と判定される増量有は、RT投与群で12名中8名、MT投与群で21名中6名であった。また、良好と判定される増量無は、RT投与群で12名中4名、MT投与群で21名中15名であった。OR後の増量の有無を指標にした疼痛コントロールは、両群間に有意差 ($p = 0.04$) が認められ、MT

表 1 患者背景

		RT 投与群 (N = 12)	MT 投与群 (N = 21)	p 値
性別	男性	8	12	0.44
	女性	4	9	
年齢		62.8 (37 ~ 84)	69.1 (53 ~ 86)	0.22*
臨床病期	Ⅲ	3	4	0.43
	Ⅳ	8	16	
	不明	1	1	
入院日数 (日)		56.3 (10 ~ 106)	50.7 (13 ~ 121)	0.44*
緩和ケアチームの介入	有	9	12	0.26
	無	3	9	
転帰 (死亡)	有	5	4	0.16
	無	7	17	
せん妄	有	8	8	0.11
	無	4	13	
骨転移	有	2	4	0.63
	無	10	17	
麻痺性イレウス	有	1	1	0.60
	無	11	20	
化学療法	有	7	9	0.31
	無	5	12	
放射線療法	有	5	6	0.34
	無	7	15	
鎮痛補助薬の併用	有	1	0	0.36
	無	11	21	

*Mann-Whitney U 検定, 他は Fisher の直接確率検定.

表 2 OR 内容と OR 前後の NRS およびレスキュー回数の推移

		RT 投与群 (N = 12)	MT 投与群 (N = 21)	p 値
OR 直前に投与されていた オピオイド製剤の種類	モルヒネ経口剤	5	6	0.29
	オキシコドン経口剤	6	14	
	ブプレノルフィン坐剤	1	1	
OR 直前の 経口モルヒネ換算投与量 (mg)*		25.1 (15 ~ 40)	21.7 (7.5 ~ 37.5)	0.26
OR 前後の NRS の推移**	増	2	3	0.29
	減	1	4	
	変動無	1	3	
OR 前後のレスキュー回数の推移	増	8	6	0.01
	減	2	4	
	変動無	2	11	

*投与量の換算は以下の換算比で行った. モルヒネ経口剤: オキシコドン経口剤 = 3 : 2. モルヒネ経口剤: ブプレノルフィン坐剤 = 75 : 1. Mann-Whitney U 検定, 他は Fisher の直接確率検定.

**データの欠落有.

表 3 OR 後の投与量推移

		RT 投与群	MT 投与群	p 値
増量	有	8	6	0.04*
	無	4	15	
計		12	21	

* Fisher の直接確率検定.

投与群で良好であった。

考 察

フェンタニル貼付剤ががん患者の疼痛コントロールに使用されるようになって、経口投与が困難となった終末期患者の QOL は大きく改善された^{10, 11)}。また、RT から MT への製剤変更によって低用量の規格含量が追加され、従来から問題となっていた OR 時の用量設定についての利便性も改善された。

RT は、貼付方法や貼付者によって貼付終了後のフェンタニル残存量に大きな相違が発生し、疼痛コントロールが不良となる患者の発生の原因となるとの報告¹²⁾がある。その理由には、皮膚面との密着度の低下が挙げられていた。したがって、貼付方法がより煩雑である RT の片面貼付法に伴い貼付方法や貼付者の相違が疼痛コントロールに影響しないように、緩和ケアチームが貼付を行う際に病棟スタッフへの場らの方法⁴⁾を直接説明し、皮膚密着度と正確な貼付面積の確保に配慮した。しかし、今回の解析では、MT 投与群で疼痛コントロールが良好であることが示された。また、RT 投与群で、OR 直後にせん妄の悪化が認められた患者が 1 名存在した。当該患者は、OR 前後で脳転移、脱水、電解質異常、栄養障害等はなかった。OR 1 週間前に化学療法に起因する腎機能障害が認められたが、OR 当日にはほぼ改善し、全身状態の著明な変動もみられなかった。また、オピオイド製剤を除く併用薬剤の変動もなかった。RT の投与中止と抗精神薬の投与開始により、せん妄症状の改善を確認した後に RT の併用投与を再開し、疼痛コントロールが得られていた。OR との因果関係は特定できないが、本症例が、フェンタニルの過量投与が原因で発生した可能性が否定できなかった。しかし、体温上昇や肝機能低下などの発生理理由は認められず、その詳細については不明であった。以上から、MT 全面投与は RT 片面投与と比較して個体間変動が軽減し、その結果、安定した疼痛コントロールを得られたと考える。

RT から MT への製剤変更は、有効性や安全性が同等以上とする海外の報告¹³⁾もある。MT は RT と薬剤の放出制御機構が異なるため、同放出速度を維持するために含量が約 70% 増量されているが、当該報告では、これにより薬剤が長時間安定して放出され、貼付後 3 日目の患者の疼痛コントロールへ影響する可能性を示唆していた。RT は一部の患者で鎮痛効果が貼付後 72 時間持続しないと報告¹⁴⁾もあり、がん性疼痛患者に対する RT と MT の製剤間の血中濃度プロファイルが異なり、本研究の結果で示された疼痛コントロールの相違につながった可能性も考えられた。しかし、本研究では対象患者が少数であること、血清

中濃度の情報がないことが限界として挙げられる。今後、MT 貼付後の血清中濃度推移と鎮痛効果の検証を含めたプロスペクティブな研究を進め、製剤間の相違についても解明する必要があると考える。

がん対策基本法が施行され、疼痛コントロールを中心とする緩和ケアが多くの施設で行われるようになった。また現在、他種類、他剤型のオピオイド製剤の開発が国内で予定されている。これらのことから、各製剤の適正な使用を進めるためには、良質な情報を、今後も継続して収集していく必要があると考えられた。

文 献

- 1) デュロテップ[®]MT パッチ添付文書, ヤンセンファーマ(株), 2008 年 6 月版。
- 2) Donner C, Zenz M, Tryba M, et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996; 64: 527-534.
- 3) 小川淳司, 中村克徳, 飯塚恵子, 他. オピオイド製剤からフェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションの適応とがん疼痛治療における換算比の検討. *薬誌* 2009; 129: 335-340.
- 4) 的場元宏. *がん疼痛治療のレシピ*, 春秋社, 東京, 2006, pp. 109.
- 5) 国分秀也, 的場元宏, 岡崎美代子, 他. *がん疼痛患者におけるフェンタニルパッチ 2.5 mg 製剤片面貼付の検討*. *薬誌* 2008; 128: 447-450.
- 6) 沼田千賀子, 中谷倫子, 松村大祐, 他. フェンタニルパッチの片面貼付による投与量調節の可能性. 第 15 回日本医療薬学会講演要旨集 2005; 244.
- 7) Sathyan G, Guo C, Sivakumar K, et al. Evolution of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1961-1981.
- 8) 中西弘和. *臨床緩和医療薬学*, 日本緩和医療薬学会編, 真興交易(株) 医書出版部, 東京, 2008; p. 130-137.
- 9) Matsuoka Y, Miyake Y, Arakaki H, et al. Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in psychogeriatric inpatient setting. *Gen. Hosp. Psychiat.* 2001; 23: 36-40.
- 10) 渡辺法男, 安村幹央, 吉田直優, 他. *がん治療期から終末期におけるフェンタニルパッチの有効性および安全性の検討*. *緩和医療* 2008; 3: 201-208.
- 11) 山村益己, 青山佳晃. 緩和ケアチームにおける薬剤師の役割 大量オピオイドローテーションが奏効し在宅療養が可能となった 1 症例. *日病薬師会誌* 2008; 44: 1778-1785.
- 12) 沼田千賀子, 寺岡麗子, 松田芳久, 他. 使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因—個人差および貼付部位—. *医療薬* 2005; 31: 599-605.
- 13) Rainer F, Hans J. von G, Peter B, et al. Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: A prospective, multicenter pilot study in outpatients with chronic pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2005; 30: 289-297.
- 14) Donner B, Zenz M, Strumpf M, et al. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J. Pain Symptom. Manage.* 1998; 15: 168-175.

Evaluation of Cancer-Related Pain Control by Low-Dose Fentanyl Patch and Affectors in Preparation Modification

Seiichiro HOTODA^{*1}, Munetoshi SUGIURA^{*1,*3}, Yukie NAGASE^{*1,*2},
Satoru IWASE^{*2}, Katsuyoshi NAKAJIMA^{*1}, Katsuyoshi UCHINO^{*3},
and Hiroshi SUZUKI^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo,

^{*2} Department of Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo,

^{*3} Department of Drug Safe Management, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science,
1432-1 Horinouchi, Hachiohji 192-0392, Japan

Abstract: The reservoir-type (RT) fentanyl patch did not have a low-dose standard. Therefore, a patient who required a low dose was prescribed half the available dose, with dermal application on only one side. However, from July 2008, a matrix-type (MT) fentanyl patch was marketed; this patch had a low-dose standard, which had not been present in the RT fentanyl patch. We investigated the prescription status of the fentanyl patch before and after the change in preparation from RT to MT at the University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, the University of Tokyo. Although 12 patients who used low-dose opioids changed to the RT fentanyl patch (RT treatment group: January to June, 2008), there were 21 patients in the MT treatment group (January to June, 2009). Of the 12 patients in the RT treatment group, 8 required an increase in the dose after initiation of the treatment. In the MT treatment group, there was a significant difference among 21 patients with 6 patients ($p = 0.04$). This finding indicates that the change in the preparation of the fentanyl patch from RT to MT improved pain control.

Key words: fentanyl patch, reservoir-type, matrix type, cancer-related pain, low-dose