

[原著論文]

フェンタニル経皮吸収型製剤による皮膚症状に対する テガダーム[®]の軽減効果に関する調査

沼田千賀子^{*1}, 寺岡 麗子^{*2}, 八木 敬子^{*3},
江本 憲昭^{*3}, 平井みどり^{*4}, 北河 修治^{*2}

^{*1} 神戸薬科大学薬学臨床教育センター

^{*2} 神戸薬科大学製剤学研究室

^{*3} 神戸薬科大学臨床薬学研究室

^{*4} 神戸大学医学部附属病院薬剤部

(2011年12月20日受理)

【要旨】 フェンタニル経皮吸収型製剤には、皮膚に24時間あるいは72時間貼付して使用する2種類の製剤がある。そのうち後者は、皮膚の同一箇所にも長時間密着しているため、皮膚症状が強く現れることがある。これが原因で、治療継続が困難となる場合があり、疼痛コントロール不良の一因となっている。そこで、2008年に発売になったマトリックス型とリザーバー型のプラセボパッチを用いて皮膚症状を調査し、比較検討を行った。その結果、マトリックス型パッチは、リザーバー型パッチに比べ、パッチサイズが小さく薄いため使用感に優れているが、やや剥がれやすい欠点もみられた。また、パッチ下にテガダーム[®]を貼付することにより、皮膚の赤味が軽減されることが明らかとなった。また実際、皮膚症状発現によりフェンタニル経皮吸収型製剤の投与が継続困難となった患者に、テガダーム[®]上から全面貼付を行った結果、皮膚症状が軽減され、疼痛コントロールもでき治療継続が可能となった。

キーワード：フェンタニル経皮吸収型製剤、皮膚症状、半閉鎖ドレッシング材

緒 言

フェンタニル経皮吸収型製剤には、皮膚に24時間あるいは72時間貼付して使用する2種類の製剤がある。そのうち後者は、皮膚の同一箇所にも長時間密着しているため、貼付部位のそう痒感・発疹の副作用が5%以上と報告されている¹⁾。また、2008年7月に発売されたマトリックス型フェンタニル経皮吸収型製剤(デュロテップ[®]MTパッチ)は、フェンタニルを粘着層に溶解、固化させた半透明フィルム状のマトリックスシステムによる経皮吸収型製剤であり、従来のリザーバー型に比べ非常に薄く、貼付面積も小さくなっていることが特徴である(図1)。しかしながら、皮膚症状の報告は、リザーバー型と同様5%以上と報告されている²⁾。

このように皮膚症状が強く現れることは、治療行為を継続する際の規制因子(これが原因で本来の治療が行えなくなる因子)となる場合が多く、疼痛コントロールが不良になる原因のひとつとなっている。しかしながら、服用困難な患者が在宅でがん疼痛コントロールを行う場合、貼付薬から注射薬や坐薬に変更したときの薬剤投与時に発生する患者の苦痛や家族の介護負担の面を考えると、フェンタニ

ル経皮吸収型製剤使用のメリットは大きく、患者本人や家族も継続投与を希望する場合が多い。このことから、皮膚症状を軽減しながらフェンタニル経皮吸収型製剤を継続投与する方法が望まれる。

テガダーム[®]は、薄いフィルムに天然ゴム成分を含まない低アレルギー性アクリル系粘着剤が塗布されたドレッシング材で、酸素や水蒸気の透過性に優れ、水やバクテリア、ウイルスなどは通さない防水性の透明粘着フィルムである。このテガダーム[®]上にフェンタニル経皮吸収型製剤を貼付した場合でも、フェンタニルが放出され、生体内に吸収される³⁾。そこで、この機能に着目し、皮膚症状がある場合の症状軽減対策としてテガダーム[®]併用の有用性を明らかにするために、リザーバー型、マトリックス型プラセボパッチを貼付した場合と、テガダーム[®]を併用した場合の皮膚症状を調査し比較検討を行った。

方 法

1. 対 象

1-1. フェンタニル経皮吸収型製剤貼付による皮膚症状調査

本研究の実施にあたり、内容を十分理解して文書による同意が得られた20代の健康人男女20名(男性10名、女性10名で平均年齢は22.2歳(21~24歳))を対象として、リザーバー型またはマトリックス型のプラセボパッチ

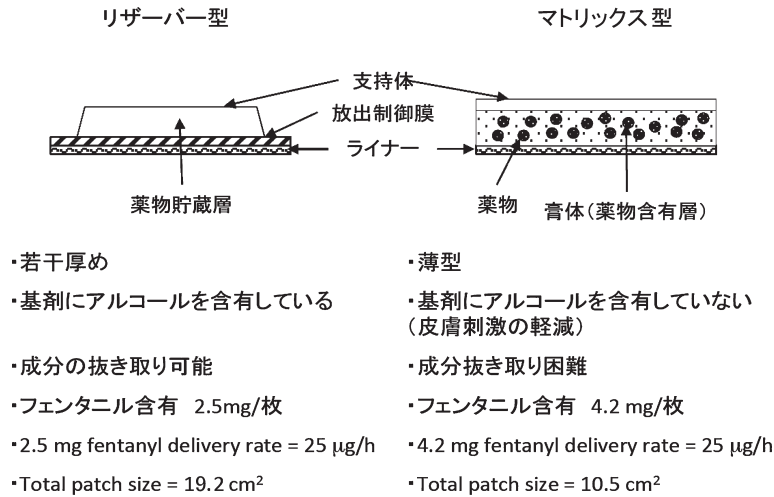


図1 リザーバー型 (2.5mg) とマトリックス型 (4.2mg) の比較⁴⁾.

貼付後の皮膚の色の変化と自覚症状の調査を行った (期間 2008年10月4日～10日)。

本研究の趣旨に同意した被験者に対し、フェンタニル経皮吸収型製剤であるデュロテップ[®]パッチ (リザーバー型) とデュロテップ[®]MTパッチ (マトリックス型) と同型のプラセボパッチ (ヤンセンファーマ(株)より提供) の貼付目的を、口頭と文書にて説明した。被験者の左右の上腕部に、リザーバー型プラセボパッチ1枚と皮膚貼付面を半閉鎖ドレッシング材 (テガダーム[®]) で覆ったリザーバー型プラセボパッチ1枚を3日間 (72時間) 貼付した。また、この中の5人については、マトリックス型プラセボパッチをリザーバー型プラセボパッチより10cm以上離して同上腕部へ同時に貼付した。

1-2. 貼付済みフェンタニル経皮吸収型製剤のフェンタニル残存率の測定および血清中フェンタニル濃度測定

フェンタニル経皮吸収型製剤の貼付部位に皮膚症状 (そう痒感, 発赤) を有していた患者 (1名) に対して、回収した貼付済みパッチ中のフェンタニル量の測定および血清中フェンタニル濃度測定を行った。この測定に対しては、患者および家族へ説明を行い、同意が得られている。

なお、本研究は、ヘルシンキ宣言の精神を遵守し、神戸薬科大学倫理委員会にて承認が得られている。

2. 皮膚症状の評価

3日間貼付後、パッチを剥離し、貼付部位の皮膚症状を肉眼で観察するとともに、デジタルカメラで撮影した。その後カラーリーダー (CR-13, コニカ・ミノルタ センシング(株)) を使って、貼付後の皮膚の色を $L^*a^*b^*$ 表色系で測定した。 $+a^*$ 方向は赤方向を示しているため、皮膚の赤味の変化を、 $\Delta a (= a_i - a_0)$ (パッチ貼付前を a_0 , 貼付後を a_i とした) で評価した。

さらに、パッチを剥離する際、パッチ下の水分量の測定を行った。測定箇所は3ポイントとし、剥離により皮膚水分がすぐに蒸発するため、パッチを少しずつ剥がしながら測定した。皮膚水分量の測定は、肌水分計 (DM-R1, ナショナル) を使用した。なお、肌水分計の数値により、肌水分レベルは5段階に評価される (乾燥肌傾向←レベル1: 27%未満, レベル3: 37%以上47%未満, レベル5: 57%以上→しっとり肌傾向)。

あわせて、かゆみ, 発赤, 剥がれやすさ, 違和感等の皮膚症状の聞き取り調査も行った (図2)。

3. 貼付済みフェンタニル経皮吸収型製剤中のフェンタニル残存率の測定

1-2に示した症例患者の貼付済みパッチを、外来受診時に患者家族および本人より回収した。回収した貼付済みパッチについて、「麻薬譲渡許可申請」を厚生局へ提出して許可を得た後、神戸薬科大学製剤学研究室へ譲渡し、フェンタニル残存率の測定を以下の方法で行った。

貼付済みパッチ2.5mgをハサミで切断後、ねじ口試験管に入れ、内部標準品 (*p*-オキシ安息香酸エチル) を含むメタノール溶液を20ml加えた。さらに、20mlのメタノールで使用した器具を洗い流し、この溶液に加えた。70℃の恒温水槽中で、15時間振とう後、抽出液をろ過し、メタノールを加えて100mlとした。この溶液10mlを0.005M硫酸で25mlとした液を試料溶液とした。別に未使用のパッチについても同様に操作し標準溶液とした。これらの試料溶液および標準溶液をHPLC分析し、それぞれの面積値の比から残存率を算出した。

HPLC分析カラムはCOSMOSIL 5C18-AR-II 4.6 × 250mm (5mm) (ナカライテスク(株))、検出は210nm、移動相として0.1%リン酸水溶液 (0.05%オクタンスルホン酸ナトリウム, 0.1%トリエチルアミン含有)-アセトニ

去した。残渣を移動相 100 μ l に溶解後、この 25 μ l を LC-MS/MS 装置に注入した。MS/MS 装置として、API3000 QTRAP システム (Applied Biosystems Japan (株)) を使用し、イオン化はエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) positive モードで行った。

この場合の HPLC 分析において、分析カラムには、Develosil RP Aqueous 2.1 \times 150 mm (5 μ m) (野村化学 (株))、移動相には 0.05% ギ酸-メタノール (1:1) 混液を用い、流速 0.2 ml/min で、注入量は 20 μ l とした。

検量線は測定ごとに作成し、フェンタニル濃度として 0 ~ 10.0 ng/ml において良好な直線を保ち、相関係数は 0.99618 ($n = 8$) であった。よって、この範囲で定量が可能であることが確認された。

結 果

1. パッチ貼付後の皮膚症状

1-1. リザーバー型プラセボパッチ貼付後の皮膚症状

被験者 20 名に行った貼付前とリザーバー型プラセボパッチ 72 時間貼付後の皮膚の赤味の変化を評価するために、測色計で a 値を測定し表 1 に示した。リザーバー型プラセボパッチを貼付した場合、貼付前と比較して 20 名中 16 名は皮膚の赤味が増大し、4 名は減少した。 Δa の平均値は 1.36 であった。

リザーバー型プラセボパッチ下にテガダーム[®]を貼付した場合、12 名において皮膚の赤味が増加し、8 名は減少

した。 Δa の平均値は 0.75 であった。 Δa 値が大きかった No. 11 の被験者は、リザーバー型プラセボパッチのみの場合かゆみを訴えていたが、テガダーム[®]を併用することによって症状は軽くなった。

また、肉眼的所見においても、リザーバー型プラセボパッチをそのまま貼った場合、貼付後はやや皮膚の赤味が強く現れていた。

1-2. マトリックス型プラセボパッチ貼付後の皮膚症状

被験者 5 名 (表 1 被験者 No. 2, 3, 8, 9, 10) には、マトリックス型プラセボパッチ (図 1) も貼付し検討した (表 2)。

マトリックス型プラセボパッチを貼付した場合、貼付前と比較して 5 人中 4 名に皮膚の赤味が増大したが、1 名は減少した。5 名の中で Δa がいちばん大きかった No. 2 の被験者は、リザーバー型プラセボパッチとリザーバー型プラセボパッチ+テガダーム[®]を貼付した場合も、同様に赤味が増大した (表 1)。

この 5 名の Δa の平均値は、マトリックス型プラセボパッチ 0.88, リザーバー型プラセボパッチ 2.38, リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム[®] 1.12 であった。

2. 皮膚症状の聞き取り調査

皮膚症状の聞き取り調査を行った結果を表 3 に示す。

かゆみの出現は、③マトリックス型プラセボパッチでは 40% と少なく、①リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム[®]と②リザーバー型プラセボパッチでは同程度であっ

表 1 リザーバー型プラセボパッチとテガダーム[®]を併用したりザーバー型プラセボパッチを 72 時間貼付した場合の皮膚の色の変化

被験者 No.	年齢	性別	貼付前の a_0 値	リザーバー型プラセボパッチ		リザーバー型プラセボパッチ + テガダーム [®]	
				72 時間貼付後の a_t 値	$\Delta a (a_t - a_0)$	72 時間貼付後の a_t 値	$\Delta a (a_t - a_0)$
1	24	男	4.9	7.8	2.9	8.6	3.7
2	24	男	9.9	13.1	3.2	11.8	1.9
3	23	男	7.1	8.1	1.0	9.5	2.4
4	22	男	8.8	9.3	0.5	9.4	0.6
5	21	男	11.1	12.0	0.9	12.2	1.1
6	23	男	10.9	10.3	-0.6	9.6	-1.3
7	23	男	8.0	9.9	1.9	8.3	0.3
8	22	男	9.2	13.4	4.2	8.8	-0.4
9	22	男	8.4	8.9	0.5	8.2	-0.2
10	22	男	9.0	12.0	3.0	10.9	1.9
11	21	女	3.7	9.1	5.7	7.8	4.1
12	21	女	3.9	5.3	1.4	6.6	2.7
13	22	女	8.2	7.5	-0.7	8.1	-0.1
14	21	女	7.4	7.7	0.3	4.8	-2.6
15	22	女	9.1	10.8	1.7	11.1	2.0
16	22	女	8.8	7.9	-0.9	8.1	-0.7
17	23	女	10.2	11.7	1.5	10.4	0.2
18	22	女	6.0	7.3	1.3	6.6	0.6
19	21	女	7.8	7.9	0.1	6.6	-1.2
20	22	女	11.5	10.8	-0.7	11.4	-0.1
平均値			8.20	9.54	1.36	8.94	0.75

た。特に表1において、リザーバー型プラセボパッチによる Δa 値が大きな値を示したNo. 8, 11の被験者は強いかゆみを訴え、No. 11の被験者からは、パッチの縁の部分のかゆみが強かったと訴えがあった。

痛みは、②リザーバー型プラセボパッチでは25%にみられ、③マトリックス型プラセボパッチではみられなかった。表1に示したNo. 8の被験者は、リザーバー型プラセボパッチ貼付部位にかゆみとともに痛みも訴えていた。

発赤は、②リザーバー型プラセボパッチと③マトリックス型プラセボパッチでは60%にみられ、テガダーム®を貼付した場合は30%と半減した。

湿疹は、③マトリックス型プラセボパッチを貼付した場合にはみられなかった。

①②③と、3種類貼付した被験者 ($n = 5$) の皮膚症状の聞き取り調査結果を表4に示す。①②と比較し③は、かゆみ、痛み、発赤が少ないことがわかる。皮膚症状の発

現例数の合計は②>①>③であった。このことより、マトリックス型パッチは皮膚症状の発現が低いと考えられた。

聞き取り用紙の項目2においては、かゆみを感じた人は15例で、①>②が6例、②>①が9例であった。発赤がみられた人は10例で、①>②が1例、②>①が9例であった。痛みを感じた人は5例で、①>②が1例、②>①が4例であった。湿疹がみられた人は7例で、①>②が1例、②>①が5例、①=②が1例であった。

皮膚症状の程度は、②の貼付でかゆみを感じた4名のうち全員が、②が最もかゆみが強かったと記入し、次に③が2名、①が1名、①=②が1名であった。痛みを感じた1名の痛みの程度は②>①>③であった。発赤を認めた4例のうち3名が、②を最も発赤が強かったと記入した。

聞き取り用紙の項目3においては、①リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム®と②リザーバー型プラセボ

表2 マトリックス型プラセボパッチ貼付72時間後の皮膚の色の変化

被験者 No.	年齢	性別	貼付前の a_0 値	マトリックス型プラセボパッチ	
				72時間貼付後の a_t 値	$\Delta a(a_t - a_0)$
2	24	男	9.9	11.9	2.0
3	23	男	7.1	8.4	1.3
8	22	男	9.2	9.1	-0.1
9	22	男	8.4	9.3	0.9
10	22	男	9.0	9.3	0.3
平均値			8.72	9.60	0.88

表3 皮膚症状の聞き取り調査結果 (①, ② : $n = 20$, ③ : $n = 5$)

皮膚症状	①	②	③
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
かゆみ	14 (70)	13 (65)	2 (40)
痛み	3 (15)	5 (25)	0
発赤	6 (30)	12 (60)	3 (60)
湿疹	4 (20)	7 (35)	0
その他	0	0	0
例数の合計	27	37	5

①リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム®, ②リザーバー型プラセボパッチ, ③マトリックス型パッチ.

表4 3種類のパッチを貼付した被験者からの皮膚症状の聞き取り調査結果 ($n = 5$)

皮膚症状	①	②	③
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
かゆみ	3 (60)	4 (80)	2 (40)
痛み	1 (20)	1 (20)	0
発赤	3 (60)	4 (80)	3 (60)
湿疹	1 (20)	1 (20)	0
その他	0	0	0
例数の合計	8	10	5

①リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム®, ②リザーバー型プラセボパッチ, ③マトリックス型パッチ.

表5 貼付済みデュロテップ[®]パッチ中のフェンタニル残存率

貼付期間	パッチサイズ (mg)	テガダーム [®] の有無	残存量 (mg)	残存率 (%)
2007/1/30 ~ 2/2	2.5	+	1.62	64.8
2007/1/30 ~ 2/2	2.5	+	1.61	64.5
2007/2/2 ~ 2/5	2.5	+	1.76	70.6
2007/2/2 ~ 2/5	2.5	+	1.64	65.6
2007/2/12 ~ 2/15	2.5	-	0.74	29.6
2007/2/12 ~ 2/15	2.5	-	0.86	34.3

パッチを貼付した場合 ($n = 20$) の満足度の順位は、① > ②が13人、② > ①が6人、① = ②が1名であった。その理由としては、①のほうがかゆみ、発赤、湿疹が少なく、剥がすときに痛みが少なかった点が挙げられていた。

また、①②③を貼付した被験者の満足度の順位は、③ > ① > ②が3名、③ > ② > ①が1名、① > ③ > ②が1名となり、③の満足度が高い結果となった。この理由としては、③は②に比べかゆみが少ない (5人)、剥がすとき痛みが少ない (1人) 点が挙げられていた。また、①リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム[®]を貼付したときは②③に比べ剥がれやすかった点を指摘していた (1人)。一方で、③のほうが②に比較して剥がれやすかったと指摘する被験者は2名であった。

3. 皮膚水分量測定

被験者20名のパッチ下の皮膚水分量を測定した結果、プラセボパッチ貼付前の平均皮膚水分量は33.1%であった。プラセボパッチ72時間後のパッチ下の平均皮膚水分量は、リザーバー型プラセボパッチ下では47.0%、リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム[®]下では47.9%、マトリックス型プラセボパッチ下では48.3%となり、パッチ間での大きな差異は認められなかった。

4. 症 例

患者は、右腎盂がんの60歳男性で、フェンタニル経皮吸収型製剤使用時に強い皮膚そう痒感を感じた。継続使用が困難となったため、パッチ下にテガダーム[®]を貼付したことで皮膚症状が軽減し、継続使用が可能となった症例である。

テガダーム[®]上から全面貼付した場合の、貼付72時間後の血清中フェンタニル濃度は0.29 ng/mlであった。この結果より、テガダーム[®]を通して、フェンタニルが血液中に移行していることが確認された。

パッチ中のフェンタニル残存率測定結果を表5に示す。デュロテップ[®]パッチをテガダーム[®]上から全面貼付した場合の、パッチ中平均フェンタニル残存量は1.66 mg ($n = 4$) で、平均残存率は66.4%であった。また、テガダーム[®]フリーの場合の残存量は0.80 mg ($n = 2$) で、平均残存率は32.0%であった。

考 察

リザーバー型製剤では、モルヒネ製剤以外からの切り替え使用ができないこと、最小規格が2.5 mg (25 µg/h) であることから、それより少ないdoseを希望する場合、用量調節が困難である。また、誤って製剤を切断した場合、薬物貯蔵層から薬液が流出して皮膚に直接接触し、過量の薬剤が血液中に移行する危険性があることなどの課題があった。実際に国外で、リザーバー型を切断する誤用・乱用例が報告されている^{5,6)}。このような問題点を解決するために、フェンタニルを粘着層に溶解させたマトリックス型フェンタニル経皮吸収型製剤が開発され、また最小用量として2.1 mg (12.5 µg/h: リザーバー型2.5 mg 製剤の1/2) の新規格製剤が加わったことで、投与量の少ない患者にも使いやすくなった⁷⁾。これらの貼付剤のプラセボパッチを貼付した場合、全般的に皮膚の赤味は、肉眼的所見ではリザーバー型プラセボパッチを貼付した場合がマトリックス型プラセボパッチより強くなった。さらに、赤味は、リザーバー型プラセボパッチ+テガダーム[®]を貼付した場合に軽減された。この傾向は、 Δa 値の結果と相関していた。皮膚の赤味は皮膚の血管が拡張している状態と考えられるため、これが進行すると、かゆみ等の自覚症状が増大する可能性がある。

聞き取り調査の結果、貼付剤の満足度は、貼付後のかゆみの度合いや剥がすときの痛み等が大きく関与しており、パッチサイズの小さいことや皮膚刺激が低いことなどから、マトリックス型プラセボパッチの満足度が高くなったと考えられた。

人の皮膚は外界から体内を保護する重要な臓器であり、特にいちばん外側にある角質層は、物質の透過性の制限(バリアー機能)で重要な働きを担っている。角質細胞は一度破壊されると薬物の皮膚透過性にも影響を与え、回復までに約1カ月かかるため⁸⁾、長期にわたり定期的に着脱する全身用経皮吸収剤は、できるだけ角質に影響の少ない製剤が求められる。

皮膚に及ぼす刺激的因子として、物理的的刺激因子(パッチの粘着力、支持体の硬さによる皮膚へのストレス)、化学的因子(パッチ中の薬物の薬理作用や添加物などによる)および貼付剤によって起こる閉塞作用による刺激⁹⁾

(テープの通気性低下により皮膚の発汗や呼吸が妨げられる)が挙げられる。リザーバー型経皮吸収型製剤は、支持体の素材がポリプロピレンであるため、やや硬くゴワゴワ感があり、さらに3日間同一部位に貼付した状態になるため、皮膚へのストレスも大きく、それがかゆみや発赤の要因になっていると考えられる。また、パッチを剥がすときに、皮膚のバリア機能を担っている角質層が損傷を受けて剥がれると、皮膚刺激の原因となり、感染の可能性が増大し、アレルギー反応を誘発する可能性も生じる。パッチを剥がすとき、「非常に痛い」という訴えがあったが、角質の損傷が生じているためと推測された。この点において、リザーバー型パッチに比べ、マトリックス型パッチのほうはかゆみが少なく、剥がすときも痛くなかったという結果から、使用感において優れていると考えられた。実際に、デュロテップ®パッチのリザーバー型からマトリックス型の変更は、海外では2004年から始められている。いくつかの報告の中で、マトリックス型は薄く柔らかいため、装着感・快適性、全般的な満足度などについて有意に優れており、91%の患者で継続してマトリックス型の使用を希望したとされている¹⁰⁾。しかしながら、剥がれやすいという指摘もあり、脂肪が厚い前胸部に貼付したところ、体動により中心部が縦に浮いてくるといった現象がみられたとの報告がある¹¹⁾。その場合は、貼付部位を変更するなど、パッチの貼付状況のきめ細かい確認と、患者個々における対応が必要と考えられた。

また、かゆみ、痛み、湿疹等の皮膚症状は、患者の苦痛も大きく薬剤の継続投与を困難にする要因と考えられるが、今回の結果から、テガダーム®をパッチ下に貼付することによって、その症状が緩和されることが明らかとなった。これは、テガダーム®によって、パッチの皮膚への物理的な直接刺激が緩和されるためと考えられた。

貼付剤は、皮膚への接触面積を一定に保つことが重要で、テープが汗などで浮いたり剥がれたりすると、薬剤の皮膚への移行が妨げられ、薬の効果が期待できなくなる。そこで、パッチ下がどの程度湿った状態であるのかを測定した結果、非常に高湿な環境であることが明らかになった。これは、テガダーム®の上にパッチが貼付されていたため、皮膚から生じる水分等が、テガダーム®を通過して蒸散されるのをブロックしたためと考えられた。これより、角質層の水和、汗腺ブロックなどの可能性が推測される。また、パッチ下にテガダーム®を貼付した場合としなかった場合で水分量に差がみられなかったという結果から、汗や湿気の点で、テガダーム®を貼付することによる影響は受けにくいと考えられた。

テガダーム®を貼付することによるフェンタニルの皮膚への移行に関しては、皮膚症状が大きかった患者のテガダーム®を併用した場合の血清中フェンタニル濃度と貼付

後のパッチ残存率の測定から、テガダーム®を通してフェンタニルが透過し、生体内へ吸収されていることを確認した³⁾。デュロテップ®パッチ 2.5mg 単回 (72時間) 貼付時の血清中フェンタニル濃度の平均値は0.35 ng/ml¹⁾で、テガダーム®を使用した本症例では0.29 ng/mlとなった。このことより、テガダーム®のためにフェンタニルの透過が阻害されたと考えられるが、疼痛がコントロールされていたことから、鎮痛効果が期待できる血清中フェンタニル濃度を維持していたと推測される。さらに、残存率のデータも、テガダーム®フリーでは半減しており、このことから、テガダーム®によりパッチからのフェンタニルの放出速度が低下していると考えられる。したがって、血清中フェンタニル濃度には個人差があるものの¹²⁾テガダーム®フリーへの変更の場合、フェンタニルの吸収が増大する可能性があるため、過量投与への十分な注意が必要と思われる。また、テガダーム®フリーからテガダーム®使用への変更では、疼痛アセスメントを十分に行うことが重要である。

がん患者において、病態が進行してくると内服困難となるケースが多いが、その際、投与経路が簡便で侵襲が少ないフェンタニル経皮吸収型製剤は有用であると考えられる。貼付期間が3日間であるため、かゆみ、発赤等の皮膚障害が出やすく、継続投与を断念する場合も見受けられるが、今回の検証により、テガダーム®をパッチ下に貼付することで継続投与が可能になることが示唆された。患者の投与時の苦痛を軽減し、良好な疼痛コントロールを維持するためにも、この方法は、臨床現場において有用であると考えられた。また、2011年8月に、1週間貼付可能なオピオイドの長期間貼付製剤が発売となり、長期貼付によって起こる皮膚症状への対策となる可能性も考えられる。

謝 辞

今回の調査において、プラセボパッチを御恵与下さいました、ヤンセンファーマ(株)に厚く感謝申し上げます。

文 献

- 1) デュロテップ®パッチ医薬品インタビューフォーム、ヤンセンファーマ(株)、2002。
- 2) デュロテップ®MTパッチ医薬品インタビューフォーム、ヤンセンファーマ(株)、2008。
- 3) Numata C, Teraoka R, Matsuda Y, et al. Dose control study on fentanyl patch using two types of covering material. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* 2008; 34: 26-31.
- 4) 松澤美香. 新たな経皮吸収型オピオイド製剤の開発. *BIO Clin.* 2008; 23: 454-459.
- 5) Purucker M. and Swann W. Potential for duragesic patch abuse. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 35: 314.
- 6) Kuhlman JJ Jr, McCaulley R, Valouch TJ, et al. Fentanyl use, misuse, and abuse: A summary of 23 postmortem cases. *J. Anal. Toxicol.* 2003; 27: 499-504.
- 7) 松尾美智子. 小児がん患児のターミナルケアにフェンタニ

- ルパッチを用いた事例. 小児看護 2004; 27: 793-800.
- 8) 田上八朗. 皮膚のバリアー機能. 皮膚臨床 1993; 35: 1163-1169.
- 9) 古川裕之. 医療従事者のためのフランドルテープ 40 mg 「使用の安全」確保 Q & A 集, トーアエイヨー(株), 2007, pp. 14-15.
- 10) Freynhagen R, von Giesen HJ, Busche P, 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. Manag.* 2005; 30: 289-297.
- 11) 岡本禎晃. フェンタニル MT パッチはどう使えばいいのか. 月刊薬事 2009; 51: 655-658.
- 12) 水口公信, 山村秀夫, 武田文和, 他. 癌性とう痛に対するフェンタニルパッチ (KJK-4263) の臨床評価 (1) 安全性・有効性・体内動態についての検討. 医薬ジャーナル 2001; 37: 2389-2402.

A Study on Efficacy of Tegaderm[®] for Reducing Cutaneous Symptoms Induced by Transdermal Fentanyl Preparations

Chikako NUMATA^{*1}, Reiko TERAOKA^{*2}, Keiko YAGI^{*3}, Noriaki EMOTO^{*3}, Midori HIRAI^{*4}, and Shuji KITAGAWA^{*2}

^{*1} Educational Center for Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyama-kitamachi, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

^{*2} Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyama-kitamachi, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

^{*3} Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyama-kitamachi, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

^{*4} Department of Hospital Pharmacy School of Medicine, Kobe University, 7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

Abstract: Two types of transdermal fentanyl preparation for 24- and 72-hour application are available. The preparation for 72-hour application can cause a significant manifestation of cutaneous symptoms, because it is attached firmly to the same site on the skin over a prolonged period. This may lead to difficulty in continuing treatment, which contributes to poor pain control. Therefore, we compared cutaneous symptoms using the matrix- or reservoir-type placebo patch that had been launched in the market in 2008. The results demonstrated that the matrix-type patch was more convenient due to its smaller size and thickness but had the disadvantage of coming off more easily, compared to the reservoir-type patch. Additionally, we found that redness of the skin was reduced by applying Tegaderm[®] under the patch. Furthermore, we fully overlapped the transdermal fentanyl patch on Tegaderm[®] in patients who had actually developed cutaneous symptoms leading to a difficulty in continuing treatment with the preparation. As a result, these patients showed a reduction in cutaneous symptoms and improved pain control. This facilitated the continuation of treatment.

Key words: transdermal fentanyl, skin trouble, transparent dressing