

愛知県がんセンターにおけるフェンタニルパッチの使用状況

加藤久美,^{*a,b} 見崎知子,^{a,b} 山崎祥子,^b 新田都子,^b
長谷川美鶴,^b 神谷悦功,^b 細田蓮子^b

A Study of Transdermal Fentanyl in Cancer Pain at Aichi-Cancer Center

Kumi KATO,^{*a,b} Tomoko MIZAKI,^{a,b} Shoko YAMAZAKI,^b Miyako NITTA,^b
Mitsuru HASEGAWA,^b Yoshikazu KAMIYA,^b and Renko HOSODA^b

Department of Pharmacy^a and Team of Palliative Care,^b Aichi-Cancer Center Hospital,
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan

(Received November 17, 2003; Accepted February 6, 2004)

In Japan, transdermal fentanyl (Durotep[®] Patch) was launched in March 2002, and it was regarded as making opioid rotation possible. When changing from morphine to transdermal fentanyl, the efficacy ratio of 1 : 150 is used in Japan as well as in many other countries. However, the ratio of 1 : 100 is used in Germany. As a result, a dose increase in transdermal fentanyl is often required to control pain. We studied transdermal fentanyl use in the Aichi Cancer Center (ACC) to investigate the actual conversion ratio and appropriate switching by following up 144 patients (81 men, 63 women) who had received transdermal fentanyl in the ACC from March 19, 2002, to April 30, 2003. Transdermal fentanyl improved pain control in patients who had difficulty in tolerating oral medication or in continuing morphine because of side effects. Regression analysis indicated that the efficacy ratio of oral morphine to transdermal fentanyl was 1 : 78. As the fentanyl dosage was excessive even in some patients who followed the recommended morphine/fentanyl conversion of 150 : 1, it is dangerous to use the conversion ratio of 78 : 1 at first. Morphine side effects were reduced in some patients who changed to transdermal fentanyl, but there was no reduction in those who needed high-dose morphine for rescue analgesia. Therefore it is safe and effective to use low-dose transdermal fentanyl in the beginning and to control pain promptly using rescue morphine based on the present recommended dosage. For opioid rotation, quick-acting opioids other than morphine are expected to be launched in Japan.

Key words—transdermal fentanyl; pain control; opioid rotation; efficacy ratio

はじめに

がん性疼痛の管理に対して WHO の除痛ラダーが広く知られているところである。¹⁾

従来本邦では第三段階において用いることができる強オピオイドがモルヒネに限られており、モルヒネの副作用で継続又は増量が困難な場合もオピオイドローテーションは不可能であった。

また、病態による嚥下困難や、嘔気・嘔吐のため内服不能となった場合は、坐剤や注射剤を使用することとなるが、坐剤は高用量には対応しきれず、注射剤では在宅での使用が困難でありまた QOL (quality of life) を低下させると言う欠点があった。

2002 年 3 月に経皮吸収型フェンタニルであるフ

エンタニルパッチ (デュロテップ[®]パッチ) が発売され、本邦においてもオピオイドローテーションが可能となった。その用量を決定する経口モルヒネとの効力比は、日本、アメリカ、イギリスでは 1 : 150 とされているのに対し、ドイツでは 1 : 100 とされている。²⁾ また、1 : 150 では 47.1% の患者に 1 回以上増量が必要であると言う報告³⁾ もあり一定の見解を得てはいない。現在本邦では添付文書の推奨用法に従うと初回貼付時は先行モルヒネが経口であった場合フェンタニルパッチとの効力比は 1 : 150、増量する場合のレスキューモルヒネとの比は 1 : 75 が用いられている。

われわれは、愛知県がんセンター病院におけるフェンタニルパッチの使用状況を調査して実際の換算比を求めることにより、適切な切り替え方法について検討した。

^{a)} 愛知県がんセンター病院薬剤部, ^{b)} 同緩和医療チーム
e-mail: kkato@aichi-cc.jp

対象と方法

2002年3月19日から2003年4月30日までに当院においてフェンタニルパッチの初回投与を受けた全症例144例について切り替え理由、切り替え状況、疼痛コントロール状況、副作用状況をカルテにより追跡調査した。コントロール状況についてはVAS (visual analog scale) により評価するとともに3回以上連続して同一用量を貼付したときを安定とみなした。

モルヒネ製剤は経口：坐剤：注射の効力比を1：2：3として経口モルヒネに換算し、フェンタニルパッチのフェンタニル放出速度が2.5 mgにつき25 µg/hrであることから、安定した時の1日当たりのフェンタニル放出量を算定した。安定するまで貼付し続けた89症例について、フェンタニル放出量に対し経口モルヒネ投与量をプロットして直線回帰し換算比を求めた。

副作用はNCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) のグレードを用いて評価した。

結 果

本研究で検討した144症例の性別は、男性81名、女性63名、年齢の中央値は59.5才(19才から80才)であった。

原疾患は頭頸部がん18例、肺がん24例、乳がん11例、消化器がん68例、泌尿器がん3例、婦人科がん17例、血液がん1例、整形がん2例、原発不明3例、その他2例であった (Fig. 1)。

疼痛部位は、頭部18例、上肢・肩22例、前胸部15例、腹部51例、背部32例、腰部36例、臀部13例、下肢31例、その他12例であった (重複あり) (Table 1)。

疼痛の原因は、骨転移37例、神経圧迫32例、軟部組織浸潤35例、内臓痛73例、その他5例であった (重複あり) (Table 2)。

切り替え理由はモルヒネの副作用36例、内服困難72例、QOL向上のため26例、モルヒネでコントロール不良20例、不明11例であった (重複あり)。

切り替え結果は良好67%、不良21%、評価不能12%であった (Fig. 2)。また、81例が安定までに増量を要し、2例が減量を要した (Fig. 3)。

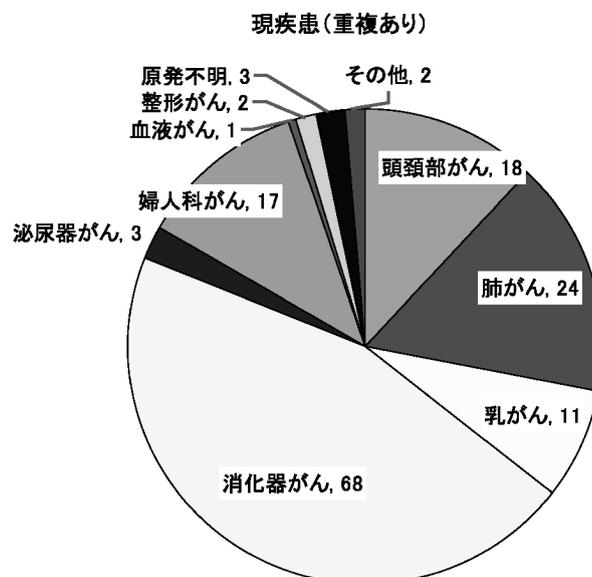


Fig. 1. Primary Cancer

Table 1. Painful Parts (with Multiple Choice)

頭 部	18 症例
上肢・肩	22 症例
前胸部	15 症例
腹 部	51 症例
背 部	32 症例
腰 部	36 症例
臀 部	13 症例
下 肢	31 症例
そ の 他	12 症例

Table 2. Cause of Pain (with Multiple Choice)

骨 転 移	37 症例
神 経 圧 迫	32 症例
軟部組織浸潤	34 症例
内 臓	73 症例
そ の 他	5 症例

モルヒネでのコントロール不良例20例のうち10例がコントロール良好となり10例はフェンタニルパッチに変更しても不良であった。

経口剤からの切り替えにおいては低用量からの切り替えに推奨切り替え法の逸脱が37例見られ、その内訳は45 mg未満からの切り替えが32例、134 mg以下からフェンタニルパッチ5 mgへ切り替えが5例であったが、フェンタニルの副作用により減量を要した症例はなかった。注射剤では逸脱症例は推奨貼付用量よりも高用量を貼付していたが、過量

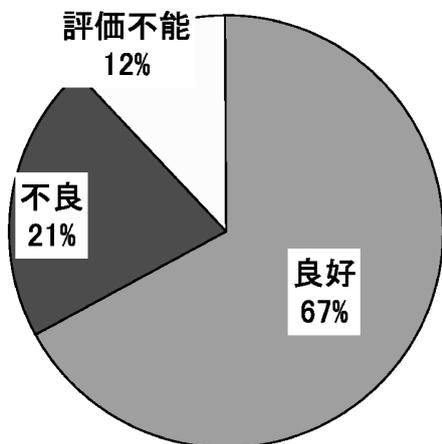


Fig. 2. Results of Switching to Transdermal Fentanyl

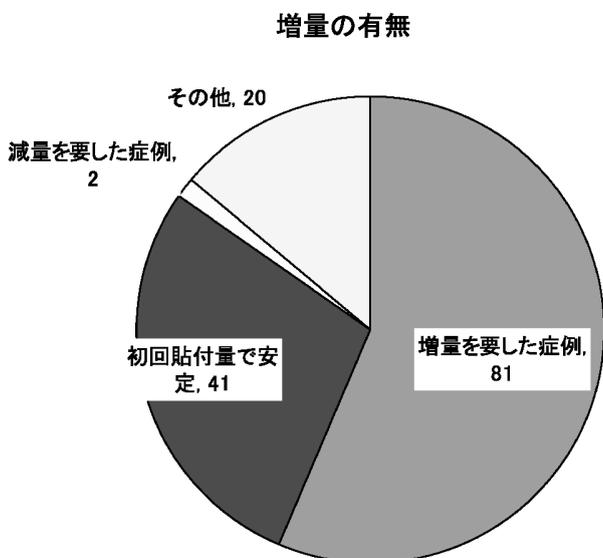


Fig. 3. Dose Escalation or Not

のため減量した症例が 1 例，また遵守していても減量を要した症例が 1 例見られた (Table 3).

31 例がフェンタニルパッチを中止しており中止理由はコントロール不良 7 例，皮膚トラブル 3 例，治療効果があり疼痛が減少した症例 4 例，病状の悪化によりコントロール不能となった症例 12 例，その他 5 例であった (Table 4). その他の理由は，自己にて剥離したもの，本人の希望 (自己管理できないため)，勘違いして剥離したが全身状態不良で再貼付できなかったもの，治療効果があり過量となったもの，肺炎による呼吸状態の悪化である.

コントロール不良の内訳は，レスキューが用意されていない 3 例，オピオイドに反応しにくい疼痛 2

Table 3. Change Situation

投与経路	用量 (mg/day)	推奨貼付用量 (mg)	遵守 (症例)	逸脱 (症例)
経口	45—134	2.5	49	37
	135—224	5	6	
	225—314	7.5	6	
坐剤	30—69	2.5	2	
	15—44	2.5	17	5
	45—74	5	5	6
注射	75—104	7.5	1	1

Table 4. Reasons of Discontinuation of Transdermal Fentanyl

コントロール不良	7 症例
皮膚トラブル	3 症例
治療効果あり 痛み減少 (化学療法, 放射線治療, 手術)	4 症例
病状の悪化で調整が必要になった	12 症例
その他	5 症例

Table 5. Side Effects of Transdermal Fentanyl

発汗	1 症例
皮膚トラブル	1 症例
排尿障害	2 症例
呼吸抑制	1 症例
嘔気	1 症例

例，先行モルヒネの投与なし 1 例，不安，息苦しきの出現 2 例，フェンタニルの血中濃度が低い症例 1 例，フェンタニルパッチへ切り替えと同日に痛みを伴う処置を行った症例 1 例であった (重複あり). フェンタニルの血中濃度が低い症例は，30 mg を貼付していたとき血中濃度が 1.88 ng/ml であった (約 12.5 mg 貼付時の血中濃度に相当).⁶⁾

フェンタニルパッチの副作用は発汗 1 例，皮膚トラブル 1 例，排尿障害 2 例，呼吸抑制 1 例，嘔気 1 例であった (Table 5).

モルヒネの退薬症状が 9 例に見られ，その内訳は下痢が 5 例，不安が 2 例，幻覚が 1 例，腸蠕動亢進が 1 例であった.

モルヒネの副作用でフェンタニルパッチに変更となった症例のうち嘔気は 21 例中 20 例が軽快し，1

例は変更直後に中止となり評価不能であった。便秘は10例中5例が軽減した。軽快した症例はレスキューモルヒネの使用量が1日0—20 mg程度であり、軽減しなかった症例のうち4例はレスキューモルヒネの使用量が1日60—150 mgであった。1例は変更直後に中止となり評価不能であった (Table 6)。

回帰分析の結果を Fig. 4 に示す。1日当たりのフェンタニル放出量に対し、経口モルヒネ投与量は $y = 78.147x$ の関係を示し、 $R^2 = 0.686$ ($p < 0.0001$) であった。回帰係数の95%信頼区間は66.946—89.349であった。以上の分析により経口モルヒネとフェンタニルパッチの換算比は1:78であった。

考 察

原疾患は消化器がんが一番多く、次いで肺がん、頭頸部がんで経口摂取、嚥下が困難になり易い疾患が多くを占めていた。また変更理由も内服困難や、モルヒネの副作用が多く、フェンタニルパッチを用

いることにより、これまで副作用や内服困難でモルヒネ製剤の継続・増量が困難であった症例においてもオピオイドローテーションを試みることができていた。

モルヒネで疼痛コントロール不能な症例でも切り替えられており半数がコントロール良好となった。このことはオピオイドローテーションにより疼痛コントロールの可能性が増すことを示している。

切り替えの結果、大半の症例はコントロール良好となったが81症例で増量しなければならず初回貼付量で安定したのは41例であった。全症例の56%が増量を要しており、Ahmedzaiの報告³⁾を上回った。

経口モルヒネ製剤で推奨貼付量を守っていない症例は45 mg—134 mgの群に限定されているが、徐放性経口モルヒネ製剤は5 mg製剤が発売されていないため40 mgからの切り替えが多くなったためである。しかし、過量となり減量を要した症例は見られなかった。減量を要した2症例はいずれも注射剤からの切り替えであり、1例は推奨用量より高用量を貼付しており、1例は推奨用量を守っていても過量となっていた。このことから、安全のために初回貼付時は推奨貼付量を越えないことが望ましいと考える。

フェンタニルパッチを中止した理由は病状の悪化によりコントロール不良になったものが最も多く、その薬物動態の特性から鑑み、⁴⁾ 短期間に変動する疼痛には対応しにくいと考える。ついで変更後もコントロール不良のため中止となった症例が多いが、コントロール不良の理由のなかには、レスキューが準備されていない、モルヒネの投与歴がないなども見受けられ、用法・用量に関連する使用上の注意⁵⁾ が守られていれば疼痛コントロールの可能性もあったと考える。これらの症例は、薬剤の使用上の注意について、発売直後は特に薬剤師による啓発、指導が必要であることを示している。がんに対する治療効果によりフェンタニルパッチが不要となった症例もあり、末期がんだけのために麻薬による疼痛コントロールが行われているのではないことも示された。

モルヒネの嘔気が理由でフェンタニルパッチに変更した症例は大部分が軽減した。便秘が理由の症例は半数で軽減したが、軽減した症例ほどレスキューモルヒネの投与量が少なく、軽減しなかった症例は

Table 6. Results of Opioid Rotation

嘔気	のグレードの差	症例数	便秘	のグレードの差	症例数
-3		1	-3		0
-2		8	-2		1
-1		11	-1		4
0		1	0		5
計		21	計		10

モルヒネの副作用をNCI-CTCのグレードで評価し、フェンタニルパッチに変更後のグレードと変更前のグレードの差とした。

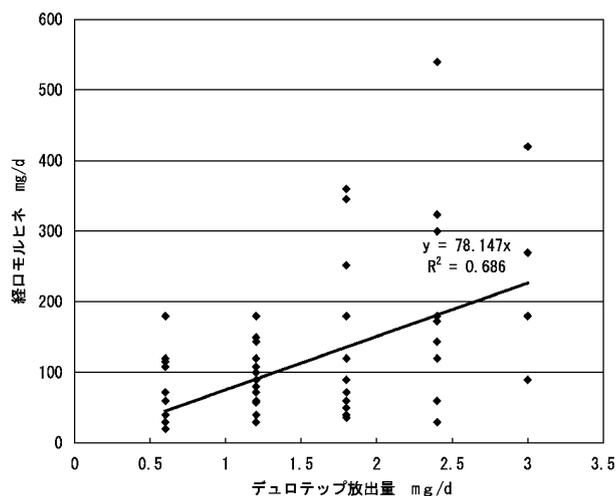


Fig. 4. Regression Line

どレスキューモルヒネの投与量が多かった。

病態による嚥下困難や、嘔気・嘔吐のため内服不能となった場合も、QOLを低下させず疼痛コントロールを図るためフェンタニルパッチは有用な薬剤である。しかしオピオイドローテーションのためにフェンタニルパッチに変更する場合、モルヒネの投与量が必要量に達していない場合もあり、換算表からのみではフェンタニルパッチの必要量の推測が難しい。また、現在本邦では即効性強オピオイドは塩酸モルヒネしか使用できず、モルヒネの副作用によりフェンタニルパッチに変更となった症例にもレスキューはモルヒネを用いるしかない。このことはオピオイドローテーションの効果を低下させており、モルヒネ以外の即効性強オピオイドの発売が望まれる。

推奨用法により経口モルヒネとフェンタニルパッチの効力比1:150とすると経口モルヒネ90mg＝フェンタニルパッチ2.5mgとなるのに対し今回の調査による1:78を適用すると経口モルヒネ47mg＝フェンタニルパッチ2.5mgとなる。しかし、今回推奨用量を守っていても減量を要した症例も見られたこと、個体差による経皮吸収の差異も報告されている⁶⁾ことを勘案し単純に適用することには慎重にならざるを得ない。

現在の推奨用法はモルヒネとフェンタニルパッチの効力比をまず1:150として安全性を確保したの

ち、1:75としたレスキューによって速やかに必要貼付用量に達することができ、安全性と有効性を具備した方法であると言えよう。

モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへの切り替えの際、個々の症例に対し薬剤師、がん性疼痛看護認定看護師は積極的に関与し、適切にレスキューを用いて必要な投与量に早く到達するよう導く必要がある。

REFERENCES

- 1) World Health Organization, "Cancer Pain Relief: with a Guide to Opioid Availability," 2nd ed., World Health Organization, Geneva, 1996.
- 2) Donner B., Zenz M., Tryba M., Strumpf M., *Pain*, **64**, 527-534 (1996).
- 3) Ahmedzai S., Brooks D., *J. Pain and Symptom Management*, **13**, 254-261 (1997).
- 4) Mizuguchi T., Yamamura H., Takeda F., Hiraga K., Ariyoshi Y., Tsuneto S., *Iyaku J.*, **37**, 2389-2402 (2001).
- 5) Package Insert of "Durotep® Patch," Janssen Pharmaceutical Co., Ltd. and Kyowa Hakko Co., Ltd. revised on January 2002.
- 6) Mizuguchi T., Yamamura H., Takeda F., Hiraga K., Abe R., Tozawa T., Ariyoshi Y., Tsuneto S., Ohashi Y., *Iyaku J.*, **37**, 2403-2426 (2001).