

がん疼痛患者におけるフェンタニルパッチ 2.5 mg 製剤半面貼付の検討

国分秀也,^{*,a} 的場元弘,^b 岡崎美代子,^a 外 須美夫,^c 矢後和夫^a

Evaluation of the 2.5 mg Fentanyl Patch, Applied Using the Half-side Application Procedure in Patients with Cancer Pain

Hideya KOKUBUN,^{*,a} Motohiro MATOBA,^b Miyoko OKAZAKI,^a
Sumio HOKA,^c and Kazuo YAGO^a^aDepartment of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara City 228-8555, Japan,^bNational Cancer Center, Center for Cancer Control and Information Services, Cancer Information Services and Surveillance Division, Cancer Information Services Section, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-Ku,Tokyo 104-0045, Japan, and ^cDepartment of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara City 228-8555, Japan

(Received July 27, 2007; Accepted November 9, 2007)

Occasionally, pain control with the fentanyl patch may lead to overdose at an initial dose of 2.5 mg, as well as during dose increase from 2.5 to 5.0 mg. Respiratory depression and other adverse drug reactions associated with fentanyl overdose have been observed in several of our patients. We developed a procedure for applying one-half of the fentanyl patch formulations and evaluated the new mode of application by examining the fentanyl concentration in 32 patients with cancer-related pain who had been using the fentanyl patch for pain control. While some patients were treated with the full-sized 2.5-, 5.0-, or 7.5-mg formulations, others were treated with the half-sized 2.5-mg formulation. The fentanyl patch was equally divided by drawing a line on the side on which the product name and dose were written. Tegaderm was applied to the patient's skin, and after detaching from the protective liner, half of the patch was applied to overlap Tegaderm along the line and the other half applied directly to the skin. Blood samples were collected 48–72 h after patch application. The mean serum concentration of fentanyl given in the half-sized 2.5-mg formulation was 0.286 ng/ml, which was approximately one-half of the concentration of the full-sized 2.5-mg formulation, 0.544 ng/ml. Therefore the 2.5-mg fentanyl patch, applied using the one-half procedure we developed, is clinically useful.

Key words—transdermal fentanyl; tegaderm; mini-dose titration; cancer pain

緒 言

フェンタニルパッチ (デュロテップ®パッチ) は、2002 年 3 月に薬価収載され日本で初めて各種がんにおける鎮痛に適応が認められたフェンタニル経皮吸収製剤である。本剤の日本における用法・用量は、モルヒネからの切り替えによってのみ使用可能で、換算表に基づき貼付用量を決め、72 時間毎に貼付することとなっている。フェンタニルパッチは放出制御膜により一定の速度で放出されパッチ面積に比例して放出量が決定し、2.5 mg, 5.0 mg, 7.5

mg 及び 10.0 mg 製剤に相当するフェンタニル放出速度は、それぞれ 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h 及び 100 µg/h である。フェンタニルパッチは、経皮吸収製剤であるため使用法が簡便であり、嚥下困難な患者に対しても使用可能なことから、患者の QOL の改善や医療従事者、介護者の負担軽減が期待できる製剤であるといえる。主成分であるフェンタニルはオピオイド μ 受容体に対して親和性が高く、モルヒネの約 70–100 倍の鎮痛活性があると考えられている。¹⁾ また、分子量が小さく、脂溶性も高いことから経皮吸収製剤として適しており、バイオアベイラビリティは 92% と非常に高い値を示している。²⁾ モルヒネ製剤では、腎機能低下により代謝物である M6G が蓄積し、副作用が起こるとされている³⁾ が、フェンタニルの主な代謝物であるノルフェ

^a北里大学病院薬剤部, ^b国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部がん医療情報サービス室,

^c北里大学医学部麻酔科

*e-mail: kokubun@kitasato-u.ac.jp

ンタニルには薬理活性がほとんどなく,⁴⁾ このことはモルヒネ製剤と大きく異なる点である。しかし、フェンタニルパッチの製剤規格は、2.5 mg, 5.0 mg, 7.5 mg 及び 10.0 mg の 4 種のみであり、2.5 mg 製剤を初回投与量とした場合や 2.5 mg 製剤から 2 倍量の 5.0 mg 製剤に増量する場合、過量投与となり、呼吸抑制等の副作用を起こした患者を数例経験している。そこで、今回、がん疼痛患者においてフェンタニルパッチの半面貼付を試み、臨床使用できるかを検討した。

方 法

1. 対象 2002 年 3 月から 2005 年 12 月の期間に当院麻酔科に入院しフェンタニルパッチによる疼痛コントロールが行われたがん疼痛患者のうち、2.5 mg 半面貼付、2.5 mg, 5.0 mg 及び 7.5 mg 製剤を使用した 32 名を対象とし検討を行った。本剤使用と血中濃度測定の実施に当たっては当院倫理委員会の承認を得ており、患者あるいは患者家族に文書による同意を得たのち開始した。

本対象群 32 名の患者背景は、男性：17 例、女性：15 例、採血ポイント：63 ポイント、年齢：59.5±11.7 歳 (平均±S.D., 以下同様) (36–79 歳)、体重：52.5±10.9 kg (36.7–90.2 kg) とがん疼痛患者全体の母集団を把握する上で幅広い背景の対象群であった。対象患者の概要を Table 1 に示した。

2. 投与方法・採血方法と血中濃度の測定

2-1. 投与・採血方法 投与量は、原則として添付文書に基づきモルヒネ 1 日使用量に基づく換算表により決定し、効果及び副作用の程度により適宜増減した。同様に、投与方法は添付文書に基づき 3 日毎の張替えとし、貼付部位は原則として胸部とし

た。胸部が不可能であれば他の部位に貼付した。ただし、2.5 mg 半面貼付患者は、モルヒネ経口製剤を 45 mg 未満で使用した切り替えとした。採血は、血中濃度がほぼ安定していると考えられる 48–72 時間値とした。2.5 mg 製剤半面貼付方法は、まずテガダーム (スリーエム ヘルスケア㈱) を用意し、フェンタニルパッチの用量の書いてある面にパッチが 2 等分になるように線を引く。次にテガダームを皮膚に貼付し、パッチのライナー (台紙) を剥がし、半分はテガダームの上に、半分は皮膚に直接付くように貼付した (Fig. 1)。

2-2. 血中濃度測定 採血後、遠心分離を行い、得られた血清を測定日まで -30°C に保存した。フェンタニルの血清中濃度は、沼田らの報告⁵⁾ を参考に測定した。すなわち、血清 50 µl に内部標準物質フルラゼパム (I.S.) を添加後 0.1 mol/l リン酸緩衝液 (pH 8.0) 150 µl を加えかく拌後、ジエチルエーテル 4 ml にて抽出した。得られた有機層を窒素気流下で蒸発乾固した。残渣を移動相 100 µl で溶解し、HPLC/MS/MS の分析試料とした。HPLC は 1100 シリーズ (Agilent Technologies) を、MS/MS は API3000 (Applied Biosystems) を用いた。カラムは RP Aquous (5 µm, 150 mm×2.1 mm, 野村化学) を用い、移動相は 0.05% ギ酸水溶液-メタノール混液 (1:1, v/v) を使用し、流速 0.2 ml/min で分析を行った。イオン化モードは ESI positive で、検出は multiple reaction monitoring で、イオン温度は 425°C で、イオンスプレー電圧は 3800 V で、コリジョン電圧は 31 eV で行った。フェンタ

Table 1. Patient Demographic and Clinical Profiles

Parameter	No. of Patients	
Subjects	32	
Gender (male/female)	17/15	
	Mean ± S.D.	Range
Age (yrs)	59.5 ± 11.7	36–79
Weight (kg)	52.5 ± 10.9	36.7–90.2
AST (IU/l)	34.2 ± 30.1	10–152
ALT (IU/l)	25.0 ± 22.0	4–77
Serum creatinine (mg/dl)	0.84 ± 0.70	0.34–2.98

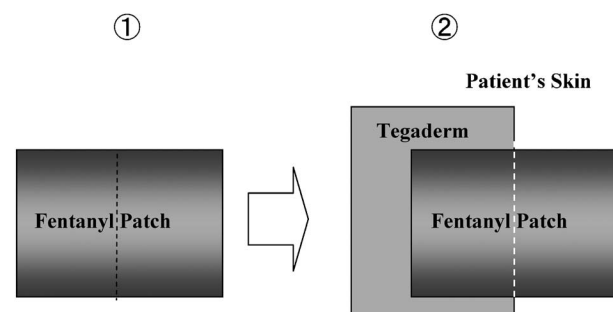


Fig. 1. The Half-side Application Method of the 2.5 mg Fentanyl Patch

① The fentanyl patch was equally divided by drawing a line on the side on which the product name and dose were written. ② Tegaderm was applied to the patient's skin; detached from the protective liner, the half side of the patch was applied to overlap Tegaderm along the line and the other half of it directly on the skin.

ニルは $m/z337 \rightarrow 188$ を, I.S. は $m/z388 \rightarrow 315$ で検出した. 検量線は $0.05\text{--}10\text{ ng/ml}$ の濃度 ($n=2$) で, 添加化合物濃度とフェンタニル/I.S. のピーク面積比より重み付き線形最小二乗法により作成した [$\text{weight} = 2 / (\text{濃度})^2$]. $0.05, 1, 10\text{ ng/ml}$ の同時再現性の真度及び精度は, それぞれ $-12.8\text{--}7.9\%$, $2.3\text{--}9.7\%$ であった. $0.05, 1, 10\text{ ng/ml}$ の日差再現性の真度及び精度は, それぞれ $1.0\text{--}6.8\%$, $7.2\text{--}15.3\%$ であった.

3. フェンタニルパッチ半面貼付時の血中フェンタニル濃度の検討 2.5 mg 半面貼付, 2.5 mg , 5.0 mg 及び 7.5 mg 製剤を使用した患者のフェンタニル血中濃度を測定し, フェンタニルパッチ投与量とフェンタニル血中濃度との相関分析を行った. また, 2.5 mg 製剤半面貼付時と 2.5 mg 製剤貼付時の血中濃度を Mann Whitney's U test にて有意差検定を行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした. なお, 対象のうち, 採血の翌日あるいは2日後に死亡した4症例及び39度程度の発熱が持続している1症例については, 明らかな薬物動態の差異がみられることが予想されることから, 相関分析からは除外した.

結 果

フェンタニルパッチ投与量とフェンタニル血中濃

度との相関分析を行った結果, $r=0.667$ (Fig. 2) であり, 投与量の増加に従って, フェンタニル血中濃度は, ほぼ比例して上昇した. また, 2.5 mg 製剤半面貼付時及び 2.5 mg 製剤貼付時の血中濃度は, それぞれ $0.286 \pm 0.200\text{ ng/ml}$ (Mean \pm S.D.) 及び $0.544 \pm 0.265\text{ ng/ml}$ であり, その差は有意 ($p=0.011$) であった (Fig. 3). 2.5 mg 製剤半面貼付時の平均血中濃度は 2.5 mg 製剤貼付時のほぼ半分であった.

考 察

フェンタニルパッチは, 支持体, 薬物貯蔵層, 放出制御膜, 粘着層及びライナーの5層構造で, 本剤が貼付されると, 主成分であるフェンタニルが放出制御膜により一定の速度で放出し, 表皮から受動拡散により吸収され, 肝初回通過効果を受けずに直接体循環に移行する. 2002年3月に本邦で初めて各種がんにおける鎮痛に適応が認められ, 現在, その使用頻度は増加傾向にある. しかし, 日本人においては, 最低力価の 2.5 mg 製剤を初回投与した場合や 2.5 mg 製剤から 5.0 mg 製剤への増量が過量投与となるケースがある. そこで, われわれは, モルヒネ $1\text{ 日 } 45\text{ mg}$ 未満を使用した患者からフェンタニルパッチにローテーションする場合, 2.5 mg 製剤

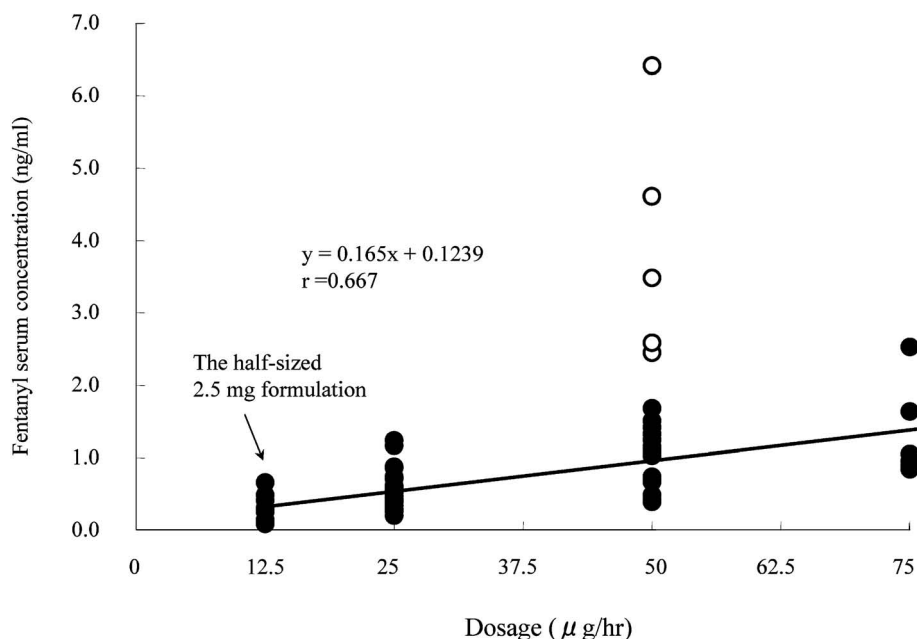


Fig. 2. Relationship between Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage

There was good correlation between fentanyl serum concentration and dosage ($r=0.667$). ○: Patients who developed multiple organ failure immediately before death, and patient with sustained fever, with a body temperature of around 39°C .

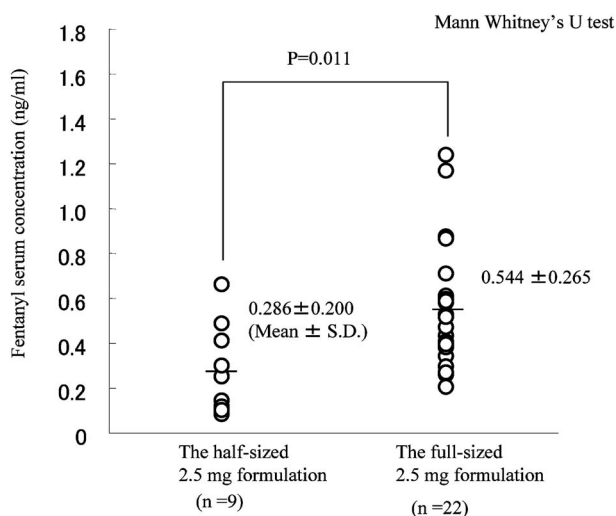


Fig. 3. Comparison of Fentanyl Serum Concentration in the Half-sized 2.5 mg Formulation and the Full-sized 2.5 mg Formulation

Fentanyl serum concentration of the half-sized 2.5 mg formulation and the full-sized 2.5 mg formulation were respectively 0.286 ± 0.200 ng/ml (mean \pm S.D.) and 0.544 ± 0.265 ng/ml. The mean fentanyl serum concentration were about twice in the full-sized 2.5 mg formulation compared with the half-sized 2.5 mg formulation, and were statistically significant ($p=0.011$).

半面貼付を試み、われわれが開発した 2.5 mg 製剤半面貼付法が臨床使用できるかを検討した。はじめに、フェンタニルパッチ投与量とフェンタニル血中濃度との相関分析を行った。その結果、フェンタニルパッチ投与量とフェンタニル血中濃度との間に良好な相関関係が得られ、半面貼付を含む投与量の増加に従い血中濃度はほぼ比例して上昇した。また、2.5 mg 製剤半面貼付時及び 2.5 mg 製剤貼付時の血中濃度は有意差を示し、2.5 mg 製剤半面貼付時の平均血中濃度は 2.5 mg 製剤貼付時のほぼ半分であった。今回の結果より、われわれが開発した半面貼付方法は、有用な投与方法であり、モルヒネ経口 1 日 45 mg 未満使用患者からフェンタニルパッチにローテーションする場合や、2.5 mg 製剤から 2.5 mg 製剤半面貼付 + 2.5 mg 製剤に増量する場合においても有用な投与方法であると考えられた。このことは、Mercadante ら⁶⁾の報告においても 2.5 mg 製剤から 5.0 mg 製剤に増量した 2 症例で、精神症状、起立性低血圧、吐き気等を起こしたと報告して

いる。また、Peng らの報告⁷⁾では、われわれと同様の半面貼付の試みを行っており、血中濃度は測定しないものの、その有用性を論じている。Otis ら⁸⁾の報告では、フェンタニルパッチ 1.2 mg 製剤の臨床的有用性と安全性を検討しており、1.2 mg 製剤を開始量とした方が 2.5 mg 製剤で開始した今までの報告と比較して副作用発現に起因する脱落が少なく、患者評価も良好であったと報告している。これらの報告からもフェンタニルパッチ低力価製剤が必要とされており、早急に 1.25 mg 製剤の発売が望まれる。

今回、われわれは、フェンタニルパッチ 2.5 mg 製剤半面貼付法を開発し、2.5 mg 製剤半面貼付時では 2.5 mg 製剤貼付時の約半分の血中濃度が示された。このことから、本方法は、フェンタニル放出量を 2.5 mg 製剤の約半分量にすることが可能となり、フェンタニルパッチ初回投与時や 2.5 mg 製剤投与時から増量する際に有用な方法であると考えられた。

REFERENCES

- 1) Paix A., Coleman A., Lees J., Grigson J., Brooksbank M., Thorne D., Ashby M., *Pain*, **63**, 263-269 (1995).
- 2) Varvel J. R., Shafer S. L., Hwang S. S., Coen P. A., Stanski D. R., *Anesthesiology*, **70**, 928-934 (1989).
- 3) Mercadante S., *Palliat. Med.*, **13**, 95-104 (1999).
- 4) Schneider E., Brune K., *Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.*, **334**, 267-274 (1986).
- 5) Numata C., Teraoka R., Matsuda Y., Mitani A., Miyanaga Y., Yagi K., Hirai M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 599-605 (2005).
- 6) Mercadante S., Villari P., Ferrera P., *J. Pain Symptom Manage.*, **21**, 448-449 (2001).
- 7) Peng Y. R., Sun W. Z., Mok M. S., *J. Pain Symptom Manage.*, **30**, 7-8 (2005).
- 8) Otis J., Rothman M., *Curr. Med. Res. Opin.*, **22**, 1493-1501 (2006).