

笹川記念保健協力財団 研究助成

助成番号：2017A-016

(西暦) 2018 年 2 月 19 日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団

会長 喜 多 悦 子 殿

2017 年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成

研 究 報 告 書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

貼付済フェントス®テープ内の薬物残存量と皮膚水分量に関する調査

所属機関・職名 神戸薬科大学 准教授

氏名 寺岡 麗子

I. 研究の目的・方法

(1) 目的

がん疼痛治療において、フェンタニルはモルヒネやオキシコドンと共に主要な選択薬の1つである。フェンタニルを含有する貼付剤は、2002年に3日用テープ剤であるデュロテップ[®]パッチが販売開始となり、その後2008年にはこの剤形を変更し、フェンタニルを粘着層に溶解・固化させたマトリックスシステムを用いたフィルム状のデュロテップMT[®]パッチが販売された。さらに、2010年には1日貼り替え型で、マトリックス型のフェントス[®]テープ（フェントステープ）も加わり、現在緩和医療においてベースラインオピオイドとして繁用されている。

ところで、経口薬、坐薬、注射薬においては患者の体内に取り込まれる薬物量が明確であるが、貼付剤は実際にどの程度吸収されているか不明であり、その個人差が大きければ、疼痛コントロールに不都合が生じる可能性がある。実際に市立芦屋病院の入院患者が貼付したフェントステープを回収し、テープ中のフェンタニルの残存率を測定したところ、図1に示すように残存率は最小値が14.1%，最大値が57.8%となり、患者によって大きく変動していることが明らかになった。また、同じ患者でも貼付部位や貼付枚数によって残存率が変動すること、更に末期に残存率が上昇する傾向が認められた（図2）¹⁾。このように貼付部位の皮膚からの吸収量にばらつきがある場合は、疼痛コントロールが不良になるばかりでなく、重篤な副作用が発生することが予測される。

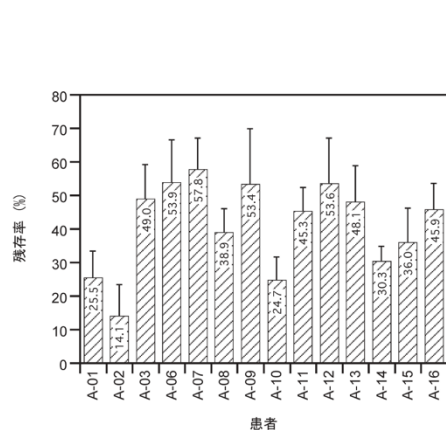


図1 患者の使用済みフェントス[®]テープの平均フェンタニルクエン酸塩残存率 (Mean $\pm$ SD)。図中の数値は平均残存率を示す。

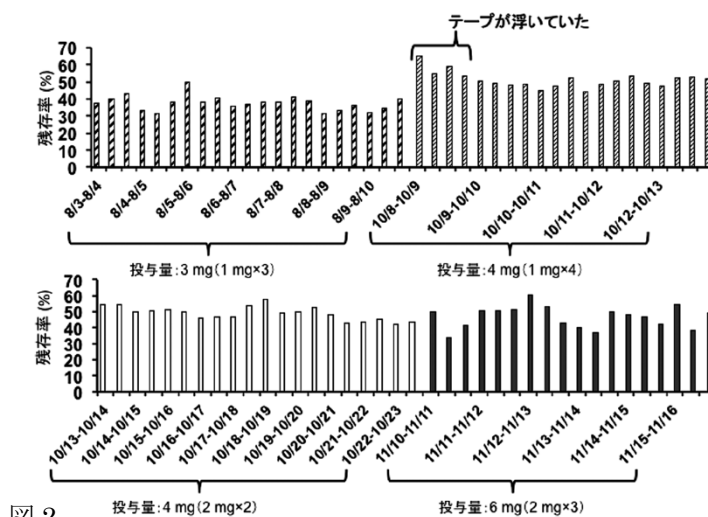


図2

患者 A-16 の複数枚貼付時の使用済みフェントス[®]テープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率の経時変化。

そこで、このような変動が患者の皮膚状態によって生じているのかを明らかにすることを目的として、市立芦屋病院でフェントステープが処方されている患者の皮膚状態をポータブル水分蒸散計とポータブル角質水分計で測定し、貼付済テープ内のフェンタニルの残存量との関連を調査・検討した。

更に診療録（以下、カルテ）の調査も併せて行い、薬物吸収における個人的な要因の影響

(処方薬、体温、検査所見など)を検討した。

(2) 方法

1) 貼付部位周辺の経表皮水分蒸散量と角質水分量の測定

フェントステープを貼付する周辺の皮膚状態を評価するため、ポータブル水分蒸散計 (Delfin SWL5001) とポータブル角質水分計 (Delfin MSC1001) を用いて経表皮水分蒸散量 (TEWL) と角質水分量を測定した。

2) フェントステープの回収

市立芦屋病院より患者 15 名の貼付済フェントステープを神戸薬科大学製剤学研究室へ譲渡するために、近畿厚生局長へ麻薬譲渡許可申請を行った。麻薬譲渡許可証を受領後、神戸薬科大学製剤学研究室へ貼付済フェントステープの譲渡を行った。

譲渡する際には、市立芦屋病院で連結可能匿名化を行い、対応表は市立芦屋病院で管理した。なお、経表皮水分蒸散量と角質水分量測定を行った患者 7 と 8 の貼付済フェントステープが回収できなかったため、研究の対象から除外した。

3) 貼付済フェントステープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率の測定

フェンタニル注射液 0.1 mg 「ヤンセン」を用いて種々の濃度の標準液を調製し、検量線を作成した。一方、回収したテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率の測定は以下のように行った。貼付済テープをねじ口試験管に入れ、塩酸 12 mL とメタノール 40 mL を加えて 50℃で 20 時間振とうし、ろ過後、メタノールで正確に 100 mL とした。この溶液 10 mL を希塩酸で全量 25 mL とし、この溶液について高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析を行い、検量線よりフェンタニルクエン酸塩残存率を測定した。

4) HPLC 分析条件

装置として Waters 製 Alliance HPLC system (e2695 セパレーションモジュール、2489 紫外可視検出器、Empower 3 クロマトグラフィーデータソフトウェア) を用いた。移動相として過塩素酸ナトリウム/アセトニトリル混液(65:35)、Mightysil RP-18 GP 150×3.0 mm 5 μm (関東化学) を使用して、流速 1.6 mL/min、検出波長 210 nm で分析を行った。

5) カルテ調査

患者 15 名の年齢、体重、処方薬、検査所見など薬物吸収に関連するデータの調査を行った。

6) 倫理的配慮

研究は、神戸薬科大学倫理委員会の承認を得て行った (研究課題「貼付済フェントス

＊テープ内の薬物残存量と皮膚水分量に関する調査」（申請書番号：H28-01、承認日：平成 28 年 7 月 7 日）。

Ⅱ．研究の内容・実施経過

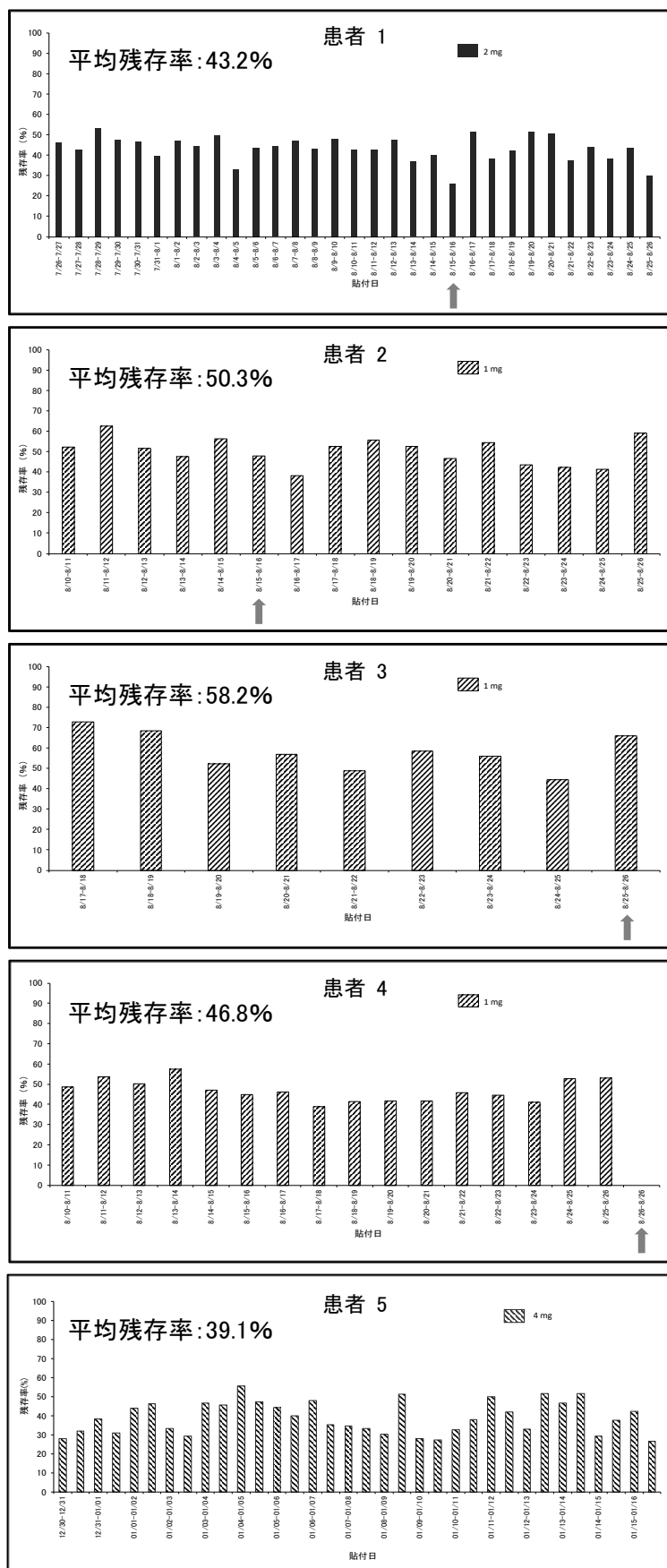
1) 患者背景

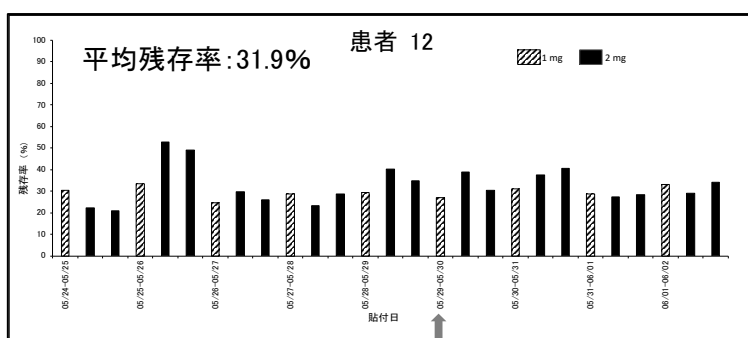
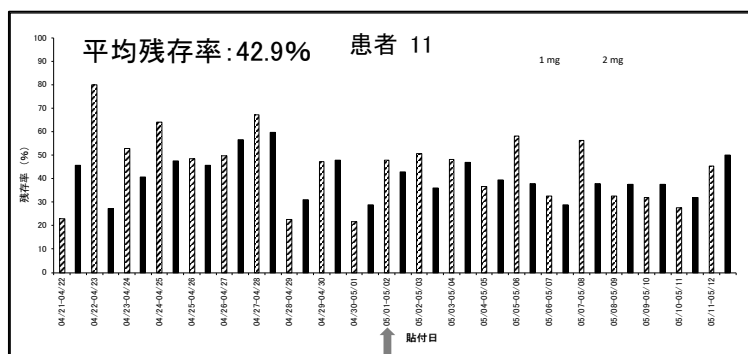
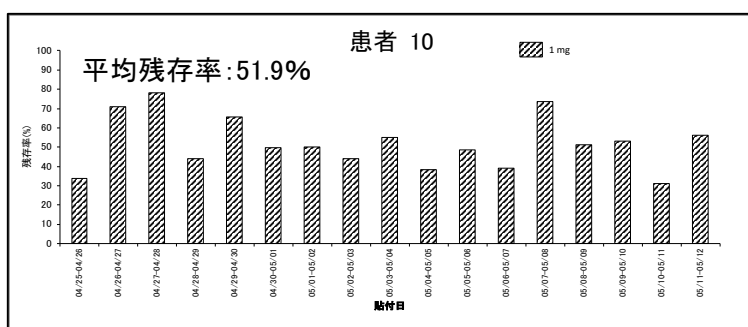
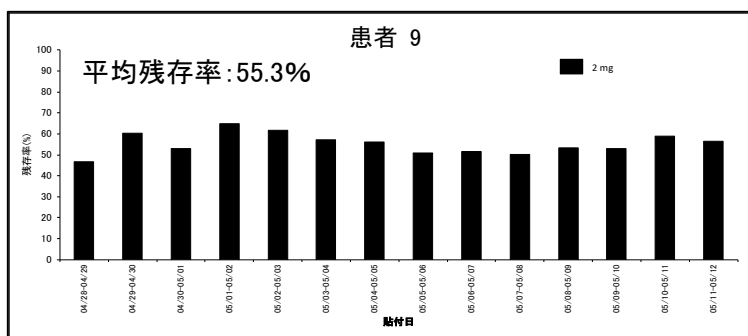
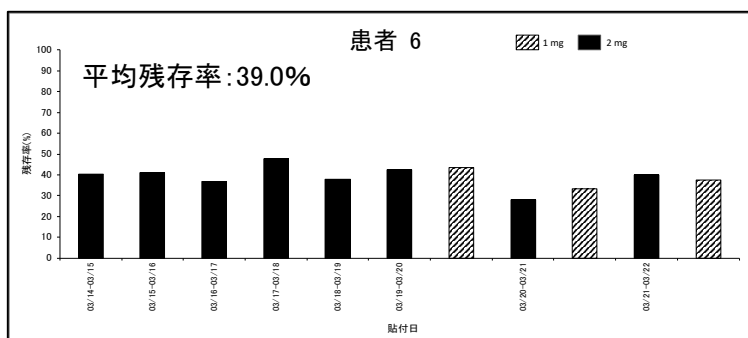
研究期間中に市立芦屋病院の緩和ケア病棟に入院し、貼付済みのフェントステープが回収できた 15 名の患者背景を表 1 に示した。60 歳以下の患者は 1 名で、この患者以外は 67 歳以上で高齢の患者が多かった。性別は男性 3 名、女性 12 名でボディマス指数（BMI）が、肥満状態を示す 25 を超える患者は 0 人で、低体重状態を示す BMI が 18.5 以下の患者が 7 名であった。フェントステープの用量は 1～8mg で、患者毎で異なっていた。

表 1 患者背景

患者	フェントステープの用量	年齢	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	現病歴
1	2mg	74	女	148	39.4	18	すい臓がん
2	1mg	69	男	169	66.9	23.4	精索肉腫
3	1mg	89	女	163			巨大肝細胞癌（多発リンパ節転移）
4	1mg	74	女				横行結腸癌
5	8 mg	73	女	140	35	17.9	直腸がん（転移性肺がん、胸膜播種）
6	2 or 3 mg	49	女	155			子宮頸癌（転移性肺腫瘍、リンパ節転移）
9	2 mg	74	女	149	34	15.3	子宮頸がん（右腸骨骨転移、左肺転移）
10	1 mg	80	女	160	43.9	17.1	膵臓がん（肝転移）、腹膜播種
11	3 mg	84	女	155	42	17.5	肝門部胆管がん（脳、肺、骨、リンパ節転移）
12	5 mg	70	男	173	50	16.7	膵体尾部がん（脳、肺、骨、リンパ節転移）
13	1 mg	69	女	152.5	53	22.8	S 状結腸がん
14	1 mg	83	女	152	39.9	17.3	胆道がん
15	2 mg	67	女	156	45.6	18.7	左下腿平滑筋肉腫
16	2 mg	94	女	146	49	23	左下腿平滑筋肉腫
17	1 mg	75	男	168	59.2	21	直腸がん

2) 患者毎のテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率





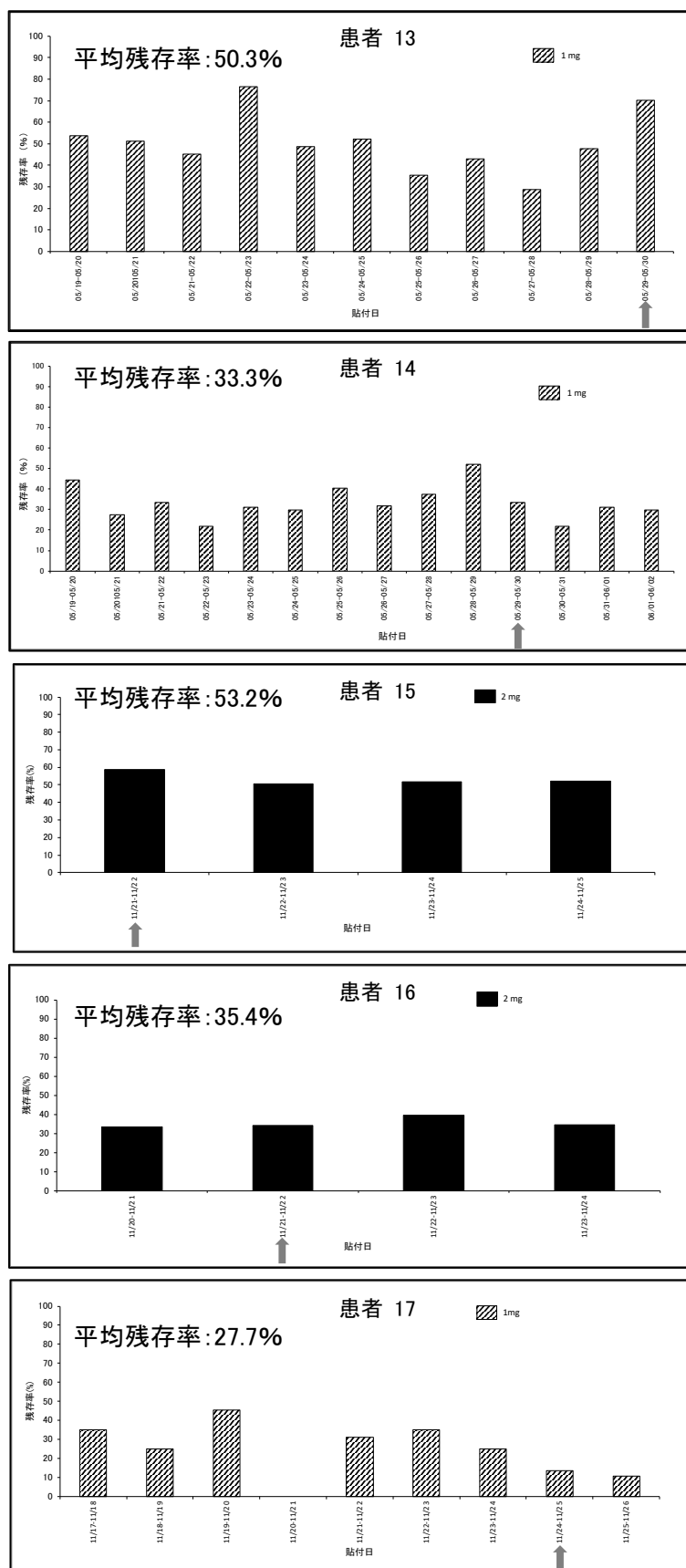


図 3 No. 1～No. 17 の回収したテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率の推移

図 3 に患者 15 名の回収したテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率の推移を示した。

貼付日による残存率の変動は、ほとんどの患者で認められたが、患者 5、10、11、12、13、14 で、残存率が他の日と比べて高値を示す日があった。添付文書にフェントステープの定常状態における推定平均吸収量(フェンタニルとして)が記載されており、この量がテープから放出した量と仮定すると、貼付 1 日後に剥離したテープ中には 53% の薬物が残存していることになる。しかし、図に示した平均残存率は患者間で大きな相違が認められ、特に患者 17 は 27.7% と極めて低い残存率を示したことから、テープからの薬物放出量が他の患者と比較して大きいことが分った。

3) 患者の皮膚状態

表 2 患者の清拭の有無、ヒルドイド処方の有無、経表皮水分蒸散量、角質水分量、白血球数、C 反応性蛋白

患者	清拭	ヒルドイド 処方	経皮水分 蒸散量	角質 水分量	白血球数 ($10^2/\mu\text{L}$)	C 反応性蛋白 (mg/dL)
1	+	+	32	69.2	53.5	0
2	+	+	6.3	14.5	119	7.4
3	+	+	16.9	16.1	78.3	0.9
4	+	+	2.7	39	101.25	4
5	+	-	11	41	58.2	1.08
6	+	-	1	37	53.9	1.17
9	+	-	11.2	21.2	148.85	5.97
10	+	+	6.7	15.9	148.85	2
11	+	+	72	25	42.1	10.64
12	+	+	3.4	16	159.4	4.47
13	+	+	3.6	31	85.2	17.1
14	+	-	3.8	23	38.1	4.87
15	+	+	29.9	44	87.7	16.52
16	+	+	9.3	18	82	0.5
17	+	-	90.9	17	12	2.28

表 2 は患者の皮膚状態、白血球数、C 反応性蛋白を示している。いずれの患者も毎日清拭が行われており、脱落皮膚などが付着していない清浄な状態であると考えられた。実際に回収したテープの貼付面には皮脂や角質の付着がほとんど見られなかったため、テープの全面が皮膚に接着していると推測された。ヘパリン類似物質を含有するヒルドイドローション又はヘパリン類似物質外用泡状スプレーが処方されている患者は 15 名中 10 名であった。この薬剤は高齢や抗がん剤などの薬剤投与による皮膚トラブルを改善するために処方され

ていると考えられる。ところで、経表皮水分蒸散量は、皮膚から蒸散してくる水分量を示しており、この値によって角質層のバリア機能が評価でき、値が高い場合、皮膚のバリア機能が低下していると考えられる。一方、角質水分量は、角質層の水分量を示しており、乾燥肌や水分保持能の指標となる²⁾。表 2 より今回測定した 15 名の経表皮水分蒸散量及び角質水分量は、患者毎に大きく異なっていることが明らかとなった。特に患者 17 の経表皮水分蒸散量が、極めて高値であり、皮膚のバリア機能がかなり低下していると考えられた。このような皮膚の状態は免疫力と密接に関連しているので、白血球値と経表皮水分蒸散量または角質水分量の関係を調べた (図 4)。図 4(a)で、相関係数が-0.5562 であったことから、白血球値が低下すると経表皮水分蒸散量が高くなるすなわち免疫の低下によって皮膚の状態が悪くなることが明らかになった。一方、角質水分量と白血球値の間の相関性は経表皮水分蒸散量の場合より低い結果となった (図 4(b))。

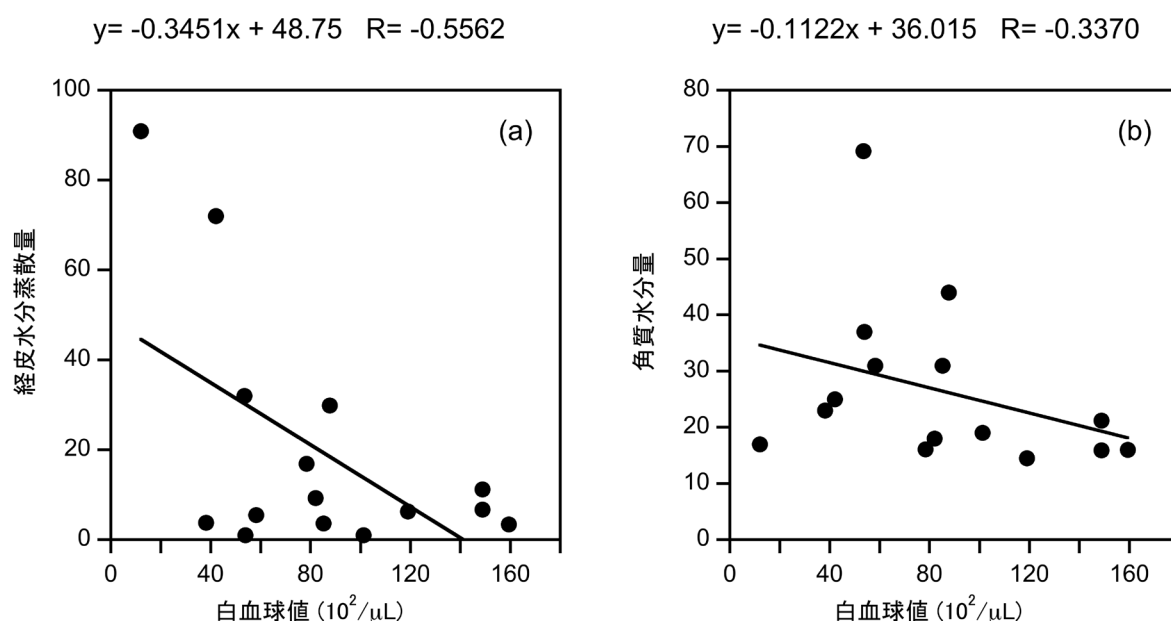


図 4 白血球数と経表皮水分蒸散量 (a) または角質水分量 (b) との関係

4) 貼付済テープ中の薬物残存率が著しく低値を示した症例 (患者 17)

以下に患者 17 の背景、検査所見、疼痛コントロール状態などを示した。

患者 17

年齢：75 歳、男性：身長 160 cm、体重：59.2 kg

現病歴：直腸がん

検査所見：WBC $12(10^2/\mu\text{L})$; RBC $380(10^4/\mu\text{L})$; Hb $12.1(\text{g/dL})$; AST $24(\text{U/L})$; ALT $17(\text{U/L})$; $\gamma\text{-GTP}$ $19(\text{U/L})$; T-BIL $1(\text{mg/dL})$; Cr 0.92 ; BUN $19.4(\text{mg/dL})$; TP $6.9(\text{g/dL})$; ALB $3.5(\text{g/dL})$; eGFR $61.6(\text{mL/min/1.73 m}^2)$; CRP $2.28(\text{mg/dL})$

フェントステープ投与量：1 mg；貼付部位：左または右前胸部

疼痛コントロール (測定日、NRS)：11/18 NRS 2, 11/20 NRS 5, 11/22 NRS 3, 11/23 NRS

3~4, 11/18 NRS 2, 11/25 NRS 3

化学療法：10/27 トリフルリジン・チピラシル塩酸塩（ロンサーフ）開始

この患者は、1) で示したように貼付済テープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率が他の患者と比べて極めて低く、フェンタニルが多く放出されていると考えられた。貼付剤からの薬物放出は皮膚の状態が大きく関与することが知られている。特にこの患者の経表皮水分蒸散量値が他の患者より高値を示していたので、皮膚のバリア機能が低下し、薬物が多く放出されたのではないかと推測された。また、調査した期間の NRS は 2~3 で軽度の痛みであったが、11 月 20 日は NRS が 5 となり、中等度の痛みを示した。しかし、この日に貼付したテープが回収できなかったため、テープからの薬物の放出量が低下したためかどうかは明らかにできなかった。さらに WBC が $12(10^3/\mu\text{L})$ と低く、炎症や感染性の指標である CRP が $2.28(\text{mg/dL})$ と高値であったことから、免疫力が低下し、炎症を起こしていると考えられた。このために、皮膚のバリア機能が低下したのではないかと推測された。

5) 貼付済テープ中のフェンタニルクエン酸残存率に及ぼす皮膚状態の影響

4) で示した症例から皮膚状態がテープからの薬物放出量に影響を及ぼすことが示唆された。そこで、15 名の患者の経表皮水分蒸散量、角質水分量がこれらを測定した前日及び測定日のテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率に及ぼす影響を調べた (図 5、6)。

図 5 (a) に示されるように、経表皮水分蒸散量と測定日前日のテープ中のフェンタニルクエン酸残存率の間に相関性が認められたが、図 6 (a) の測定日の薬物残存率との相関はあまり見られなかった。一方、図 5 (b)、図 6 (b) より測定前または測定日のフェンタニルク

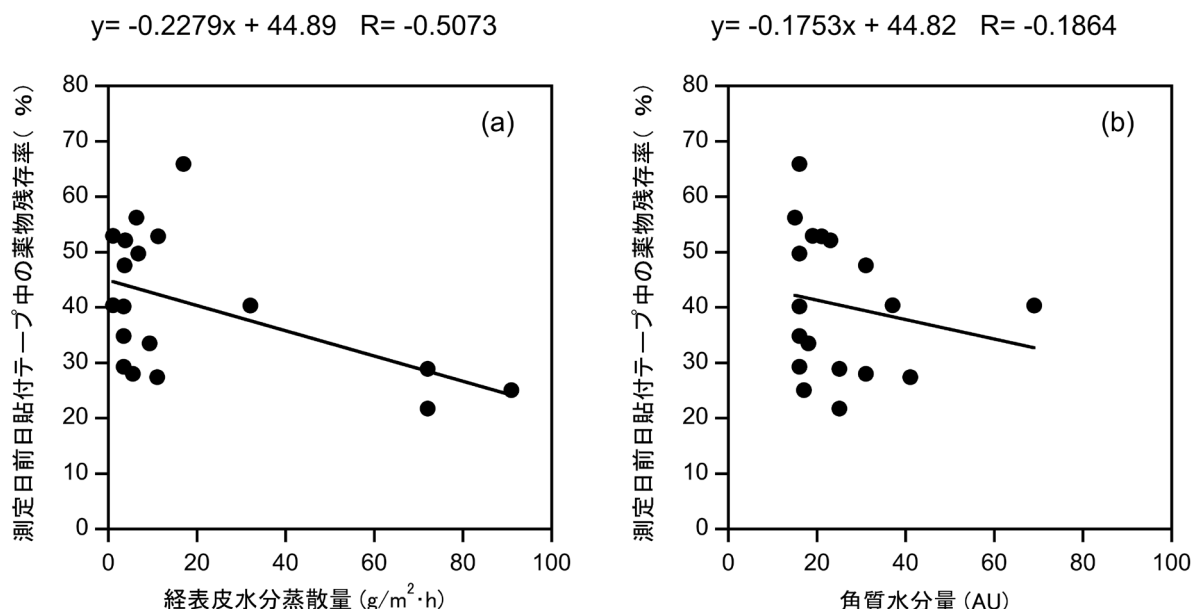


図 5 経表皮水分蒸散量 (a) または角質水分量 (b) と測定日前日貼付テープ中の薬物残存率との関係

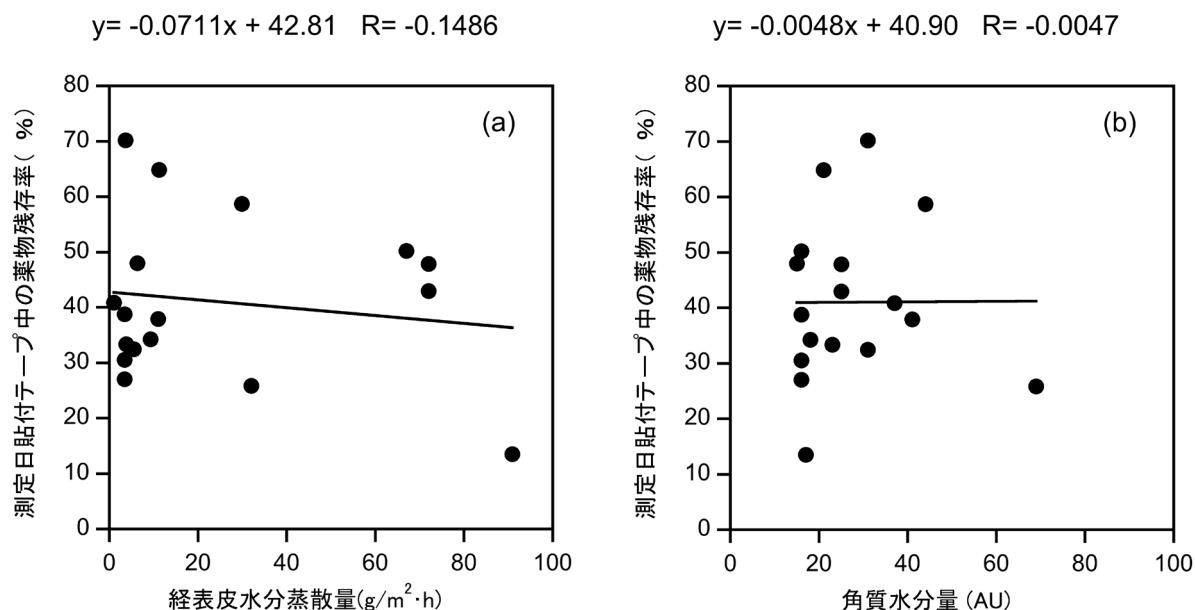


図6 経表皮水分蒸散量 (a) または角質水分量 (b) と測定日貼付テープ中の薬物残存率との関係

エン酸塩残存率と角質水分量との間に相関性はほとんど見られず、テープ中の薬物残存率は角質水分量の影響をほとんど受けていなかった。これらの結果より皮膚ダメージによってフェンタニルの放出量が増加することが明らかとなった。

6) 貼付済テープ中のフェンタニルクエン酸残存率に及ぼす皮膚表面温度の影響

No. 15~17 の患者については、経表皮水分蒸散量、角質水分量を測定する際に皮膚表面温度も測定した。No. 15、16、17 の皮膚表面温度はそれぞれ 34.5、30.5、34.5℃で、測定日のテープ中の薬物残存率は 58.7、34.3、13.5%であった。今回皮膚表面温度を測定できた患者は3名のみであったため、明確ではないが、皮膚表面温度がテープからの薬物放出量に及ぼす影響は皮膚状態の影響よりも小さいと推測された。

III. 研究の成果

患者 15 名の皮膚状態を測定した結果、角質水分量は薬物放出量に影響を及ぼさなかった。大井らは、血行促進・皮膚保湿作用があるヘパリン類似物質を塗布した下肢と塗布していない下肢の角質水分量を測定したところ、塗布していない皮膚に比べて塗布した方で角質水分量が高い値を示したと報告している²⁾。また、Ooi ら³⁾はヘアレスラット乾燥皮膚モデルにおいて、フェンタニルパッチ貼付後の血漿中フェンタニル濃度が、正常皮膚よりこの乾燥皮膚モデルで低下したと報告している。市立芦屋病院ではヘパリン類似物質を含むヒルドイドローション又はヘパリン類似物質外用泡状スプレーが処方されている患者が 15 名中 10 名と多く、皮膚は極度な乾燥状態となっていないため、テープ中の薬物残存率が角質水分量の影響を受けなかったのではないかと考えられた。これらのことから、ヘパリン類似物質の使用は、貼付剤からの安定した薬物放出を確保

するために重要であると思われた。一方、テープからのフェンタニル放出量は経表皮水分蒸散量の影響を受け、この数値が大きくなるほど残存率が低下すなわち放出量が増加する可能性があることが分かった。がん患者は抗がん剤の投与や病状の進行により免疫力が低下し、皮膚のバリア機能が低下している場合がある。今回の症例中でも No. 11 と 17 の 2 名の患者が経表皮水分蒸散量が高値を示したが、これらの患者の WBC は低値で、CRP が高値であった。このことから免疫力低下や炎症を引き起こしている患者では皮膚のバリア機能が低下している場合があるので、貼付剤を投与する際には患者の状態を十分に観察する必要があることが示唆された。また、No. 11 の患者にはヘパリン類似物質が投与されているにも関わらず経表皮水分蒸散量が高値を示したことから、ヘパリン類似物質は角質水分量を改善するが皮膚バリア機能を速やかに改善できない可能性があると考えられた。

以上の結果から、フェントステープをがん疼痛治療に用いる場合は、患者の皮膚状態を良く把握して投与する必要があることが示唆された。

IV. 今後の課題

今回、検討を行っている期間中に市立芦屋病院の緩和ケア病棟の担当医が替わり、フェントステープを処方される患者が減少した。このため、貼付済テープ中の薬物残存率と皮膚状態(経表皮水分蒸散量と角質水分量)の測定ができた患者数は 15 名であった。更に十分な解析を行うには対象患者数を増やす必要があると考えられた。また、今回、皮膚状態の測定は 1 患者につき 1 回であったが、免疫が低下している患者においては経時的に複数回測定し、皮膚ダメージに及ぼすヘパリン類似物質の効果の確認が必要ではないかと考えられた。

今後の研究によって皮膚状態がテープ剤からの放出量に及ぼす影響を詳細に明らかにすることができれば、疼痛治療時のテープ剤の適正使用に貢献できると思われる。

V. 研究成果等の公表予定(学会、雑誌)

医療系学会

参考文献

- 1) 寺岡 麗子, 中山 みずえ, 堅 ゆりか, 上田 華世, 湯谷 玲子, 沼田 千賀子, 岡本 禎晃, 平野 剛, 富田 猛, 平井 みどり, 北河 修治:「1 日 1 回貼り替え型フェンタニルクエン酸塩貼付剤(フェントステープ)の薬物残存量に影響を与える要因」, 日本緩和医療薬学雑誌, **9**, 25-32(2016)
- 2) 大井一弥, 平本恵一, 井上直子「そこが知りたい! 貼付剤・皮膚特性に応じた適正使用」講談社, 2014.
- 3) K Ooi, N Mitani, S Numajiri, Y Morimoto: "Appropriate method for applying fentanyl patches", *Jpn Pharmacol Ther*, **36**(7), 589-92(2008).