

2015年 2月 20日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団
理事長 喜多悦子 殿

2014年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成

研究報告書

研究課題

1日貼り替え型フェンタニル貼付剤の使用方法がフェンタニル放出率に与える影響

所属機関・職 神戸薬科大学・准教授

研究代表者氏名 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。これまでにリザーバー型のフェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）からの薬物の放出が、フィルムドレッシング材を用いて貼付面積を調整しても、正確な用量調節ができないことを明らかにしている。¹⁾ また、患者にデュロテップ®パッチを使用した後の貼付剤を回収し、フェンタニルの残存率を測定したところ、貼付者や貼付部位によって残存率が変動する可能性があることを報告した。²⁾

2010 年に販売開始となった癌疼痛治療薬であるフェントステープ（フェントステープ）は、マトリックスタイプの 1 日 1 回貼り替え型のフェンタニル持続性経皮吸収型製剤であり、承認されている最小規格は 1 mg である。しかし、この用量でも代謝が低下している高齢者などには過量投与になる場合がある。その場合、医療現場では創傷被覆材であるフィルム・ドレッシング材で貼付面を半分覆い、用量を半分に減量すること（半面貼付）が試みられているが、この方法によって用量がコントロールできるかを検証した報告はない。

そこで、本研究ではオピオイド貼付剤の適正使用を推進することを目的として、病院で施用されたフェントステープ中のフェンタニル量を測定し、フェンタニルの放出量に及ぼす要因を明らかにした。さらに、マトリックス型の貼付面をフィルムドレッシング材で覆うことにより貼付面積を調整し、用量調節が可能かを検討した。

(2) 方法

1) フェントステープの回収

市立芦屋病院（芦屋病院）より複数枚を同時に貼付していた患者（A-16、42 歳、男性）の使用済みフェントステープを回収し、フェントステープ中に残存しているフェンタニルクエン酸量に及ぼす要因を検討した。また、特定医療法人誠仁会 協和病院（協和病院）においてオプサイト◇フレキシフィックスを用いてフェンタニルクエン酸塩の放出面を半分に調整して貼付した（半面貼付）後、フィルムドレッシング材で放出面を覆わず貼付した（フリー貼付）患者（K-1、80 歳、女性）及び芦屋病院において 2 日間優肌パーミロール 14R10（パーミロール）を用いて半面貼付後、フリー貼付に移行した患者（A-27-2、87 歳、女性）が使用したフェントステープを回収し、同様に残存率を測定した。

2) フィルムドレッシング材

市販されている以下の 3 種類のフィルムドレッシング材を用いた。

①オプサイト◇フレキシフィックス（オプサイト、スミス・アンド・ネフュー ウンド マネジメント（株）、東京）

②優肌パーミロール 14R10 (パーミロール、日東メディカル (株)、大阪)

③テガダーム™ スムースフィルムロール (テガダーム、スリーエムヘルスケア (株)、東京)

貼付面積調整に使用されたフィルムドレッシング材は、協和病院ではオプサイト、市立芦屋病院ではパーミロールであった。

3) 貼付面積調整方法

協和病院の患者 K-1 から回収したフェントステープ (n=76) には、オプサイトで貼付面の半面を覆ったテープ (以下、半面) (n=52) と、オプサイトで覆わなかったテープ (以下、フリー貼付) (n=24) が含まれていた。半面に貼付面を調整するのに使用されたオプサイトの使用状況は様々であり、本体・離けい紙・キャリアーの3層、本体・離けい紙の2層、本体・キャリアーの2層の状態での貼付面を調整していた。それぞれの調整法を3層、2層離けい紙 (+)、2層キャリアー (+) とする。回収したフェントステープの外観写真を図1に示す。

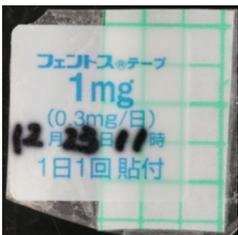
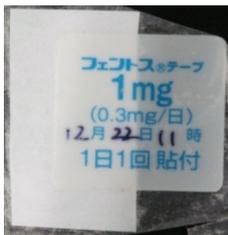
半面貼付			フリー貼付
3層	2層 離けい紙 (+)	2層 キャリアー (+)	
			

図1 協和病院より回収したテープ

これに対して芦屋病院では、まず患者の貼付部位にパーミロールを貼った後、その上に貼付面積が半分になる個所に印をつけたフェントステープを貼っており、協和病院とは貼付方法が異なっていた (図2)。

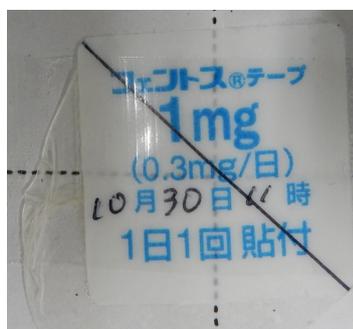


図2 芦屋病院より回収した半面貼付の使用済みテープ

4) 使用済みフェントステープ中のフェentanilクエン酸塩残存率測定

回収したテープに塩酸 12 mL とメタノール 40 mL を加えて 50°C、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 とした溶液について HPLC 分析を行い、フェentanilクエン酸塩残存率を測定した。

フェentanil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。

5) 皮膚透過実験

ユカタンマイクロピッグ (YMP) 皮膚を装着した Franz 型拡散セルを用いて、ドナー側にテープ貼付面を下にして装着し、レセプター側 (37°C) に等張リン酸緩衝液 (pH 7.4) を加えて皮膚透過実験を行った (図 3)。24 時間後にレセプター液を採取しフェentanilクエン酸塩透過量を HPLC により測定した。

片面貼付の場合は、協和病院の適用方法の 1 つである 2 層 裏紙 (+) の状態で適用した。また、フィルムドレッシング材の薬物透過性を確認するために、2) に示した 3 種類のフィルムドレッシング材で放出面をすべて覆って装着した。

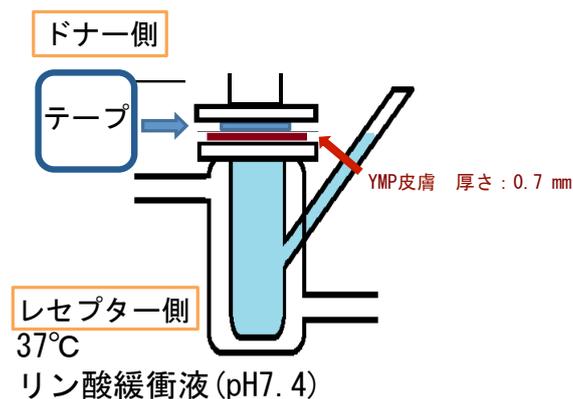


図3 皮膚透過実験装置に適用したテープ及びフランツ型拡散セル

6) 溶出試験

溶出試験は、協和病院で適用されていた方法と同様に Disk 上に貼付し、USP に記載されている 溶出試験 Paddle over Disk 法により行った。また、別に①フェントステープを Disk の上部に貼付面が上になるよう置き、上部をフィルムドレッシング材で覆って固定あるいは②フェントステープとフィルムドレッシング材の粘着面同士を合わせ、フェントステープの貼付面が上になるように固定し、溶出試験を行った。試験液に PBS (pH6.0) 500 mL を用い、50 rpm、37.2°C で試験した。経時的に溶出液を採取し、HPLC 分析により、溶出率を測定した。

5) HPLC 分析

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、ミレニアムワークステーション) を用いた。移動相として過塩素酸アンモニウム緩衝液/アセトニトリル混液(73:23)、カラムとして Mightysil RP-18 GP 150×3.0 mm 5 μm を使用して、流速 1.6 mL/min、検出波長 210 nm で分析を行った。

8) 統計学的解析

有意差検定は、2 群比較の場合には、Student t-test, Welch's t test を用い、多群間比較の場合には、Tukey-Kramer 法を用いて行った。p 値が 0.05 以下の場合有意差有りとした。

II. 研究の内容・実施経過

(1) 残存率測定

1) 貼付枚数がフェンタニルクエン酸塩残存率に及ぼす影響

市立芦屋病院に入院し、複数枚貼付していた患者 A-16 の使用済みのフェントステープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率を図 4 に示す。これら使用済みフェントステープ中の平均残存率は、45.9%であったが、1 mg のフェントステープを 3 枚使用時よりも 4 枚使用時の方が残存率は高くなっており、吸収が低下している。

そこで貼付枚数の影響を明らかにするために貼付枚数、用量間の残存率の比較を行った(図 5、6)。

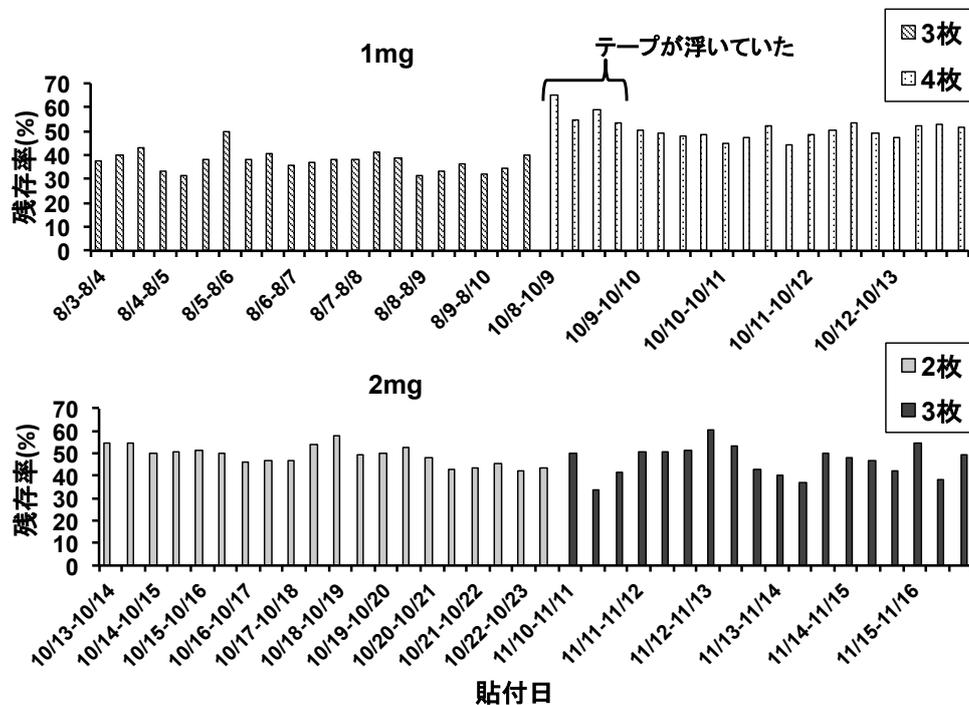


図4 A-16の使用済みフェントステープ中のフェンタニルクエン酸残存率

図5で1 mgを4枚投与した10月8日において、変動係数が高い値を示したが、これは貼付したフェントステープが浮いていて、十分皮膚に密着していなかったためと思われる。この日以外においても4枚同時に貼付した場合の残存率の変動係数は貼付日によって大きく変動していた。また、図6から1mgを3枚貼付した場合と4枚貼付した場合の残存率は、後者の方が有意に高い値を示し、同時に貼る枚数が残存率に影響を及ぼしていた。

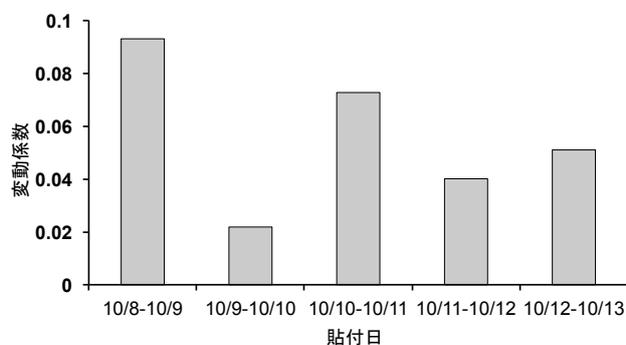


図5 4枚貼付時における残存率の変動係数

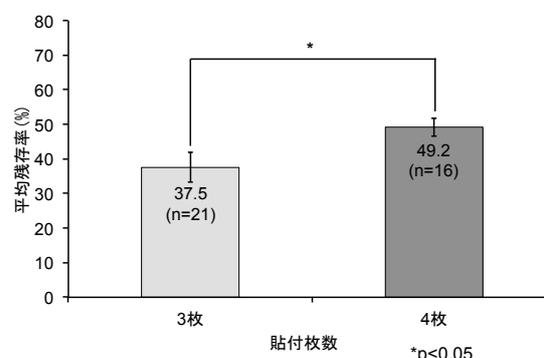


図6 1 mgフェントステープの貼付枚数が残存率に及ぼす影響

2) 協和病院において半面及びフリー貼付したフェントステープ中のフェentanilクエン酸塩残存率

オプサイトは離けい紙、本体、キャリアーの3層構造をしているが、①外部からの水・排泄物・細菌による汚染を防ぐ、②貼付したまま入浴やシャワーができる、③高い水蒸気透過性のため、皮膚のムレが抑えられるなどの利点をもつ。オプサイト本体は極めて薄いため、まず離けい紙を外して皮膚に貼付した後にキャリアーを外すという方法で使用する。しかし、回収した半面貼付のテープ剤は、オプサイトの本来の使用方法ではなく、図1に示した方法で貼付面積を調整していた。

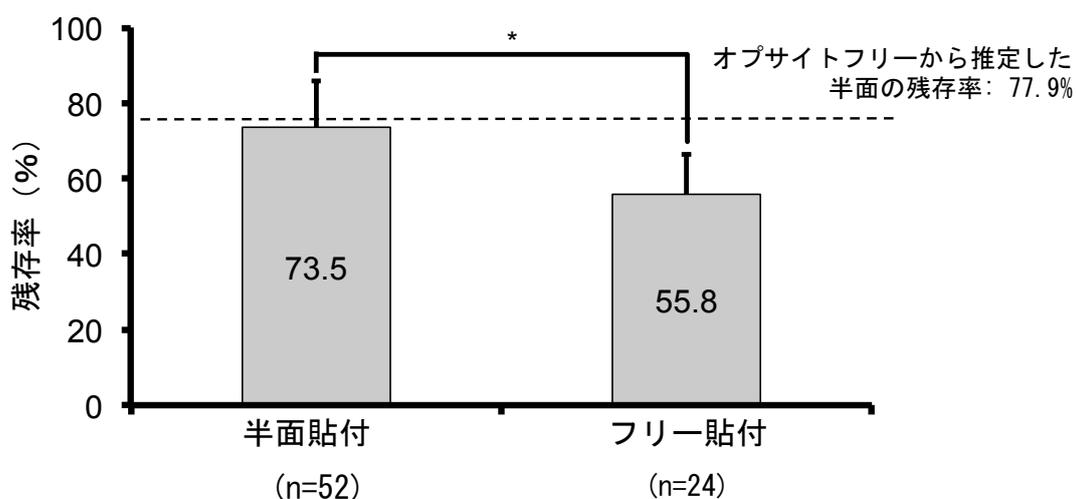


図7 半面、フリー貼付のフェントステープ中のフェentanilクエン酸塩の平均残存率

図7に示すように回収した使用済みの半面貼付とフリー貼付のテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率(平均±SD)は、それぞれ73.5±12.4%と55.8±10.5%であり、半面貼付とフリー貼付の間で有意な差が見られた。フリー貼付の残存率から推定した半面貼付の場合の残存率は図7の破線で示した77.9%となったが、回収した半面貼付のテープはこの推定値より若干低くなった。

次に図1に示した3種類の半面貼付方法がテープ中の残存率に及ぼす影響を検討した。3種類の方法で半面貼付したフェンタニルテープの平均残存率を比較した結果を図8に示す。3層、2層 離けい紙(+)、2層 キャリアー(+)で半面貼付した場合のフェンタニルクエン酸塩の平均残存率は、それぞれ77.9±10.0%、72.5±16.5%、70.5±10.3%となり、3種類の半面貼付方法の間で有意差はみられなかった。

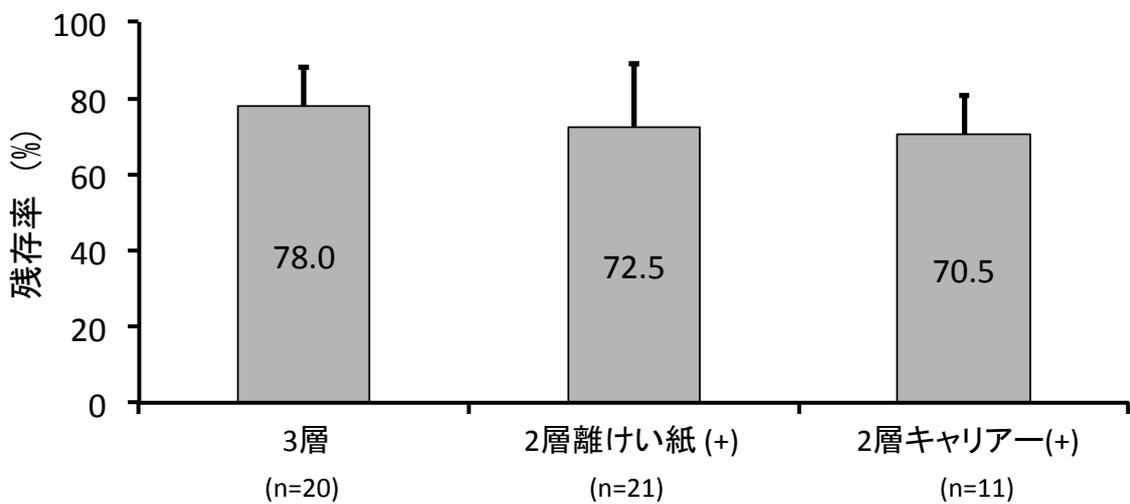


図8 3種類の方法で半面貼付したテープのフェンタニルクエン酸塩の平均残存率

3) 協和病院での半面貼付法で適用した場合の皮膚透過と溶出試験

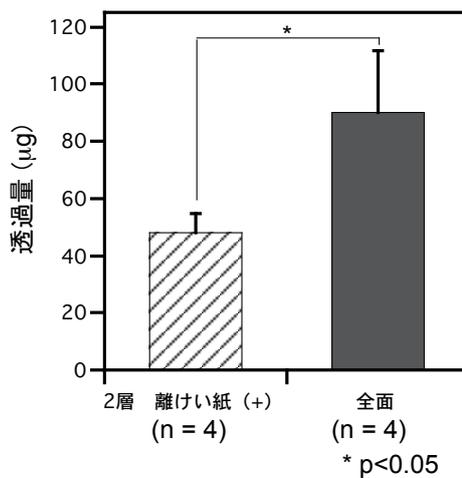


図9 半面貼付(2層 離けい紙(+))と、フリー貼付のテープ剤の24時間後のフェンタニルクエン酸透過量

図9はYMP皮膚に24時間フェントステープを適用した場合のフェentanilクエン酸塩透過量を比較した結果を示している。2層 離けい紙 (+) による半面貼付とフリー貼付との間に有意な差が見られた。平均透過量は半面貼付では $47.9 \pm 6.96 \mu\text{g}$ 、フリー貼付では $89.9 \pm 21.9 \mu\text{g}$ となり、2層 離けい紙 (+) の半面貼付からの平均透過量はフリー貼付の約 1/2 であった。図10はUSPにおいて経皮吸収製剤に規定されている paddle over disk 法による溶出プロファイルを示している。フリー貼付と、3層、2層離けい紙(+)、2層キャリアー(+)の方法で貼付面積を半分にしたテープからの24時間後のフェentanil平均溶出率はそれぞれ75.9%、38.7%、39.0%、40.5%となり、フリー貼付に比べ、3層、2層 離けい紙 (+)、2層 キャリアー (+) のテープからフェentanilクエン酸塩の24時間後の溶出率は約2分の1となった。

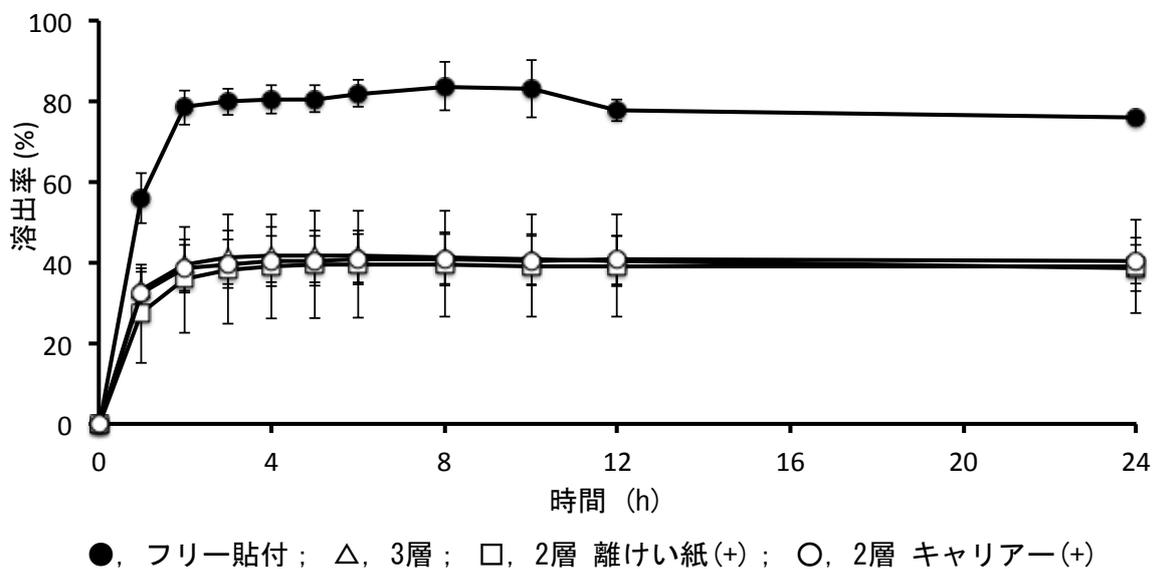


図10 3種類の方法で貼付面積を半分にしたフェントステープからのフェentanilクエン酸塩の残存率

4) 芦屋病院において半面及びフリー貼付したフェントステープのフェentanilクエン酸塩の残存率

図11は、芦屋病院の入院患者A-27-2の使用済みフェントステープ中に残存しているフェentanilクエン酸塩残存率の推移を示している。フェントステープが処方された最初の2日間すなわち10月30日と31日は1mgのテープが半面で投与され、その後1mgの全量投与となった。図からこの2日間のフェentanilクエン酸塩の残存率は、それ以後の残存率より高くなっている。そこで、最初の2日間とフリー貼付期間の残存率の平均値を求め、比較した(図12)。フリー貼付の残存率の平均値は55.3%となり、44.7%のフェentanilクエン酸塩が放出されているので、理論的には半面貼付ではこの半量の22.3%が放出されることになる。この値から半面貼付での残存率を推測すると77.7%となり、最初の2日間の平均値80.6%と近

い値となっているため、パーミロールで放出面を半分覆うことにより概ね半量投与できていると考えられた。

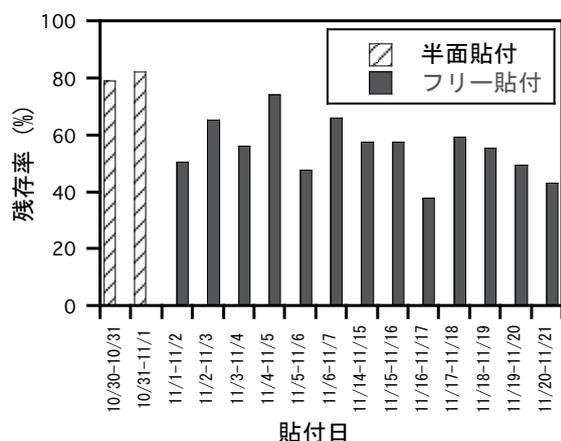


図11 A-27-2患者に貼付された半面、フリー貼付のテープ中のフェンタニルクエン酸塩の残存率

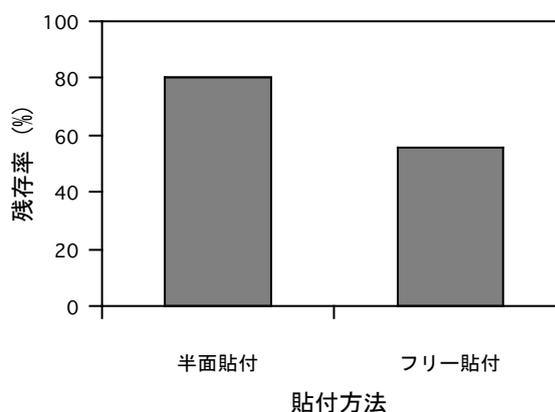


図12 A-27-2患者に貼付された半面、全面のフェントステープ中のフェンタニルクエン酸塩の平均残存率

5) 種々のフィルムドレッシング材がフェンタニルクエン酸塩溶出率及び YMP 皮膚透過量に及ぼす影響

協和病院と芦屋病院で使用しているフィルムドレッシング材のメーカーや半面貼付方法が異なっていたことから、フェンタニルクエン酸塩の放出性に及ぼすフィルムドレッシング材の材質や半面貼付法の影響を検討した。図 13 は 3 つのメーカーのフィルムドレッシング材でフェントステープの放出面の全面を覆った場合の溶出試験の結果を示している。覆う方法として次の 2 つの方法を用いた。

- (a) フィルムドレッシング材の表面にフェントステープを重ねる
- (b) フィルムドレッシング材とフェントステープ剤の接着面同士を合わせる

図 13 (a) の結果から (a) の方法で放出面をいずれのフィルムドレッシング材で全面覆ってもフェンタニルクエン酸塩が溶出することがわかった。また、メーカー間で溶出率に違いが認められ、テガダームが最も大きく、オプサイトが最も小さかった。一方、(b) の方法で放出面を全面覆うといずれのフィルムドレッシング材においても薬物の溶出率は (a) よりも低くなり、特にオプサイトからの溶出はわずかであった。

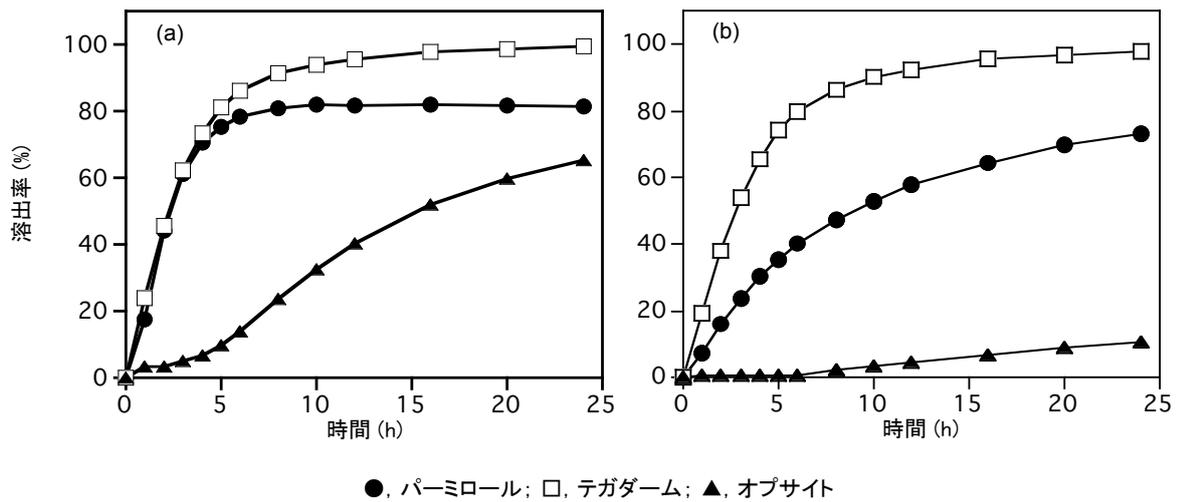
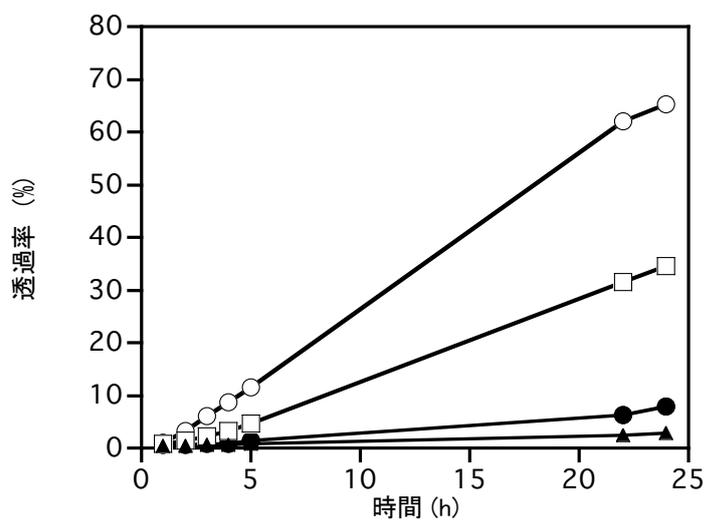


図13 3種類のフィルムドレッシング材で、貼付面の全面を覆ったフェントステープからのフェンタニルクエン酸塩の溶出プロファイル

- (a)フィルムドレッシング材の表面にフェントステープ剤を貼付した場合
- (b)フィルムドレッシング材とフェントステープ剤の接着面を合わせた場合

図 14 は YMP 皮膚に図 3 (a) と同じ方法で貼付した場合のフェンタニルクエン酸塩の皮膚透過率を示している。フィルムドレッシング材で覆わなかった場合の 24 時間後の薬物透過率は 65.2%であったが、3 種類のフィルムドレッシング材で放出面を全面覆うと、薬物透過率はいずれの場合も低下したが、溶出試験において高い溶出率を示したテガダームの場合、フェンタニルクエン酸塩を 34.6%透過した。これに対して、パーミロール、オプサイトで覆った場合の 24 時間後の透過率はそれぞれ 7.9%と 2.9%となり、フィルムを通した薬物の放出が著しく抑制されることが明らかとなった。



- , フリー貼付; ●, パーミロール; □, テガダーム; ▲, オプサイト

図14 3種類のフィルムドレッシング材でフェントステープの放出面を覆った場合の皮膚透過量プロファイル

Ⅲ. 研究の成果

芦屋病院の患者 A-16 から回収したフェントステープを調査すると貼付用量が 3 mg の場合 1 mg のフェントステープを 3 枚、貼付用量が 4 mg の場合 1 mg のフェントステープを 4 枚あるいは 2 mg を 2 枚、貼付用量が 6 mg の場合 2 mg を 3 枚同時に貼付していた。貼付剤は薬物の放出面を皮膚に密着させないと放出量が減少する恐れがあるが、このように複数枚同時に貼付した場合に放出量に影響があるのかを確認した。その結果、1 mg を 4 枚同時に貼付した場合に残存率が高く、同じ日に貼付したテープ間の残存率の変動係数も貼付日によって変化していた。さらに 10 月 8 日に 4 枚貼付したテープは一部完全に皮膚と密着していなかったために高い値を示した。このように同時に貼付する枚数が多くなると貼付する煩雑さが大きくなり、皮膚に十分に密着していなかったために残存率が高くなったのではないかと考えられた。したがって、用量が増加した場合、できるだけ貼付枚数が少なくなるよう高用量のフェントステープに切り換えるのが望ましいと思われる。

ところで、市販されているフェントステープの用量は、1、2、4、6、8 mg の 5 種類であり、承認されている最小規格は 1 mg である。しかし、この用量でも代謝が低下している高齢者などには過量投与になる場合がある。この場合医療現場ではフィルムドレッシング材で薬物放出面を半面覆うことにより貼付用量を 0.5 mg に減量している場合がある。しかし、この方法で減量投与が可能かどうかは明らかでない。今回 2 病院でフェントステープ 1 mg にフィルムドレッシング材を用いて半量投与された症例があったので、使用済みのテープを回収し、残存率を測定して半量投与が可能であったかを調べた。協和病院で 0.5 mg 投与された患者は 80 歳女性で、オキシコンチン錠でタイトレーション後、オピオイドローテーションでテープ 1 mg の半面貼付が開始され、その後、痛みが増強したためテープ 1 mg の全量投与に増量となった。この患者から回収したテープ剤において、半面貼付とフリー貼付の残存率に有意な差が見られたが、半面貼付の場合の残存率は、全面から推定した残存率より若干低くなっていたので半量より若干多く薬物が放出していたと推測された。これは、回収したテープの貼付面積が正確に 1/2 になっていないテープがあり、オプサイトで覆った貼付面積にバラツキがあったためと考えられる。

また、この病院での半面貼付法は図 1 に示したように 3 種類の方法が用いられていたため、これらの方法間で残存率を比較したが、有意差が認められず、ほぼ同じ残存率であった。同様の貼付法で YMP 皮膚透過試験と溶出試験を行ったが、放出量が 1/2 となることを確認した。これらの 3 種類の方法で貼付すると放出量は概ね半量となったが、貼付面積のコントロールに用いられたオプサイトは離けい紙やキャリアが付いたままであり、これらの離けい紙やキャリアは硬く、蒸れやすく、使用感が悪いので、患者の QOL は低下すると思われた。

一方、芦屋病院の患者 A-27-2 はフェントステープ投与開始の前日に、初めてオキノーム 2.5 mg を 1 包服用し、効果があったようであること、痛みの表現が「だるい」など曖昧で評価しづらく、頓服は使いづらいこと、年齢が 87 歳と高齢であることから 0.5 mg で投与を開

始し、3日目から1 mg 全量投与に移行したと思われる。芦屋病院の半面貼付は協和病院とは別のフィルムドレッシング材を用いており、離けい紙やキャリアーもはずして用いられていた。この患者の使用済みテープ剤を回収し、残存率を測定した結果、半面貼付の場合、概ね全量投与の場合の半量が放出されていることが判明した。

上述したように医療機関で使用されているフィルムドレッシング材が異なる可能性がある。そこで、よく用いられている3種類のフィルムドレッシング材からのフェンタニルクエン酸塩の放出性を溶出試験及び皮膚透過試験で比較した。溶出試験の結果、フィルムドレッシング材を通して薬物が放出されること、また放出量はフィルムのメーカーによって異なること、貼付方法によって放出量が増減することがわかった。また YMP 皮膚を用いてフェンタニルクエン酸塩の透過率を測定したところ、テガダーム用いた場合、フィルムを通して薬物がかなり透過すること、その他の2種類については透過するが透過率はテガダームに比較して著しく低いことが明らかになった。このことから半面貼付に用いるフィルムドレッシング材は、薬物透過性の低いものを選択し、適切な方法で使用することが望ましいと考えられる。

IV. 今後の課題

複数枚貼付した場合に1枚貼付より薬物放出量が低下する恐れがあること、また同時に貼付したテープ間で放出量にバラツキが生じる可能性があることが示されたが、貼付剤は貼付状態によって放出量が増減することが考えられることから、患者の皮膚の状態などその他の要因についても放出量に及ぼす影響を明らかにする必要があると考えられる。

また、市販されているテープの最低用量は1 mg であり、このテープ剤の大きさは2.24 cm × 2.24 cm と小さい。仮にこのテープ製剤で0.5mg 用量のものを製造すると1.12 cm × 1.12 cm とさらに小さくなり、取扱いが難しく貼付しにくくなることが予想される。今回フィルムドレッシング材を用いて半量投与できる可能性が示されたが、現時点では症例数が少ない。溶出試験や YMP 皮膚透過実験からフィルムを通して薬物が放出することが明らかとなったので、もう少し半量投与の患者の使用済みのテープを回収し、データの解析をする必要があると考えられた。また、フィルムドレッシング材は優れたフィルムであるが、非常に薄いため取り扱いが難しい。病院毎に半面貼付法が異なり、用量コントロールができていない場合も考えられるので、フィルムドレッシング材を用いた簡便な半面貼付法を提示できることが望ましい。このことによって半量投与が確かなものとなれば、全量投与で副作用が出ている患者の用量コントロールが可能となり、患者のQOLの向上にも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）

公表済みの学会発表

第8回日本緩和医療薬学会年会（2014、愛媛）

P-047_B 「被覆材を利用したフェントステープの投与量コントロール」

塩野 朋香¹⁾、寺岡 麗子¹⁾、湯谷 玲子¹⁾、沼田千賀子²⁾、松田ゆかり³⁾、岡本 禎
晃⁴⁾、平野 剛⁵⁾、富田 猛⁵⁾、平井みどり⁵⁾、北河 修治¹⁾

神戸薬科大学 製剤学研究室¹⁾、神戸薬科大学 薬学臨床教育センター²⁾、特定医療
法人誠仁会 協和病院 薬剤科³⁾、市立芦屋病院 薬剤科⁴⁾、神戸大学医学部附属病
院 薬剤部⁵⁾

さらに下記の学会及び雑誌に発表、投稿する予定である。

第9回日本緩和医療薬学会年会

日本緩和医療薬学雑誌

参考文献

1) C. Numata, R. Teraoka, Y. Matsuda, M. Hirai, S. Kitagawa, *J Pharm. Health Care Sci.*, 34, 26-31
(2008)

2) 沼田千賀子、寺岡麗子、松田芳久、三谷祥子、宮長祐子、八木敬子、平井みどり、医療薬
学, 31, 599-605(2005)