Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

一般論文 *Regular Articles*

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
一般論文 **31**(8) 599—605 (2005)

使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因 —個人差および貼付部位—

沼田千賀子*[1]，寺岡麗子[2]，松田芳久[2]，三谷祥子[3]，
宮長祐子[3]，八木敬子[3]，平井みどり[3]

協和病院薬剤部[1]
神戸薬科大学製剤学研究室[2]
神戸薬科大学臨床薬学研究室[3]

Investigation of Residual Amount of Fentanyl in Used Transdermal Fentanyl Patches : Effects of Person Applying Patch and Application Site

Chikako Numata*[1], Reiko Teraoka[2], Yoshihisa Matsuda[2], Akiko Mitani[3], Yuko Miyanaga[3], Keiko Yagi[3] and Midori Hirai[3]

Department of Hospital Pharmacy, Kyowa Hospital[1]
Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University[2]
Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University[3]

Received August 19, 2004
Accepted May 22, 2005

Though a change from oral morphine dosage forms to transdermal fentanyl patches achieved good pain relief in 70% of cancer patients, the remaining 30% still showed poor pain control or fentanyl vitiation. In some cases when pain control was poor, effective pain-relief was only sustained for 3 days. This suggests that the absorption of fentanyl was being hampered in such cases.

In view of these findings, we investigated the relationship between the amount of fentanyl released and plasma fentanyl concentrations. To estimate amounts of fentanyl delivered into the skin, we measured the amount of fentanyl remaining in fentanyl patches after 3 days of continuous use. Amounts of fentanyl remaining in the patches ranged from 41-58%, which was close to the design residual amount of 40%. However, the amount of fentanyl release varied between patches applied to patients at home and those applied to hospitalized patients, and the fentanyl was more steadily released from patches applied to the sides of the body or back than those applied to the chest. The fentanyl release also varied with the caregivers who were applying them.

Thus, it is essential to apply patches according to the instructions to ensure steady release. In this study, we observed that plasma fentanyl concentrations rapidly decreased for some patients 3 days after patch application so in such cases, patches should be changed every 2 days.

Key words —— fentanyl, plasma concentration, transdermal delivery system, drug release

緒　　言

2002年3月，わが国においてもモルヒネに代わりうる強オピオイド鎮痛薬であるフェンタニル貼付剤(以下，フェンタニルパッチ)が導入された．フェンタニルパッチの導入により，強オピオイド鎮痛薬の選択肢が広がり，海外ではすでに普及しているオピオイドローテーション(副作用の軽減や良質な疼痛管理を目的に複数のオピオイドを使い分けること)が可能となった．また，

[1] 兵庫県神戸市西区押部谷町栄191−1；191−1, Oshibedanicho-sakae, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo, 651−2211 Japan
[2,3] 兵庫県神戸市東灘区本山北町4−19−1；4−19−1, Motoyama-kitamachi, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo, 658−8558 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

モルヒネ不耐性，すなわち，吐き気やせん妄・混乱等の副作用でモルヒネの使用に耐えられない患者や，モルヒネでは除痛が不十分な患者にとっては大きな福音となった．しかし，フェンタニルパッチはオピオイドとしては最初の貼付剤であり，3日毎の貼り替えを行うことや，モルヒネ使用量との換算によって使用開始量を決定したり[1]，突出痛には適切なレスキューを必要とすること等，標準的な用法・用量の定められた一般の医薬品とは異なった使用方法が必要とされる．そのため現在，多くの施用者は試行錯誤しながら，使用方法の情報集積をしている状況にあるといえる．

フェンタニルパッチの発売後，モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへ切り替えた患者19名(男性9名，女性10名，年齢35～80歳)の疼痛コントロールを調査(期間：平成14年5月～9月)すると，多くの患者は良好な除痛を得られたが，適切なレスキュー投与を行った場合でも，約30%の患者でコントロール不良または無効例がみられた．不良例の中には，除痛が3日間持続しない症例があり，増量しても貼付後2日目を過ぎる頃より痛みが増強するという現象がみられた．これは何らかの吸収阻害が生じている可能性がある．

そこで本報ではパッチ内のフェンタニル残存率を測定し，残存率に影響を与える要因として，貼付者や貼付部位の違いによる差違を検討し，除痛が3日間持続しない症例に関してはフェンタニルの血清中濃度の測定を行った．

対　　象

六甲病院緩和ケア病棟，協和病院，神戸朝日病院，大久保病院の4施設のがん患者17名(男性10名，女性7名，年齢49～75歳：平均61.5歳　**Table** 1)に使用したフェンタニルパッチ400枚(2.5mg 78枚，5.0mg 82枚，7.5mg 17枚，10mg 223枚)を回収し，パッチ内のフェンタニルを抽出後，高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて残存量を測定した．

上記のがん患者17名のうち，主治医と患者の同意を得ることができた8名の患者については，血清中のフェンタニル濃度も測定した．あわせてカルテ調査を行い，患者の状態およびパッチの使用状況等と疼痛の関連性を検討した．

方　　法

1. フェンタニル残存量の測定方法

使用済みのフェンタニルパッチをハサミで細かく切断した後，ネジ口ガラス瓶に入れ，内部標準物質(p-オキシ安息香酸エチル)を含むメタノール溶液20mLを加

Table 1. 患者背景

番号	性別	年齢	原疾患	回収したフェンタニルパッチ (mg)				血清中濃度測定実施患者
				2.5	5.0	7.5	10.0	
1	女	49	子宮体がん			8枚		
2	女	61	右乳がん	10枚				
3	男	60	B型肝炎・肝がん		3枚			
4	男	73	胃がん	4枚		1枚		
5	男	60	胸膜中皮腫		22枚		26枚	○
6	女	64	上顎腫瘍	15枚				○
7	女	56	転移性骨腫瘍	4枚		8枚	21枚	○
8	女	59	骨腫瘍				72枚	
9	男	61	食道がん	4枚	10枚			○
10	男	67	胃がん	16枚				
11	女	52	卵巣がん	1枚	9枚			
12	男	67	直腸がん	5枚	26枚		104枚	○
13	女	50	肝臓がん	9枚				○
14	男	60	胃がん	8枚				○
15	男	57	肺がん		4枚			○
16	男	75	肺がん	1枚	8枚			
17	男	75	肺がん・骨盤転移	1枚				

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

え，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時間振とう加温し，薬物を抽出した．冷却後抽出液をろ過し，メタノールを加えて100mLとした．この溶液10mLに0.01N硫酸を加えて25mLとした液を試料溶液とした．別に未使用のフェンタニルパッチについても同様に操作し，標準溶液とした．次に，試料溶液および標準溶液(いずれも25μL)について，以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析し，標準溶液および試料溶液の内部標準物質のピーク高さに対するフェンタニルのピーク高さQ_SおよびQ_Tを求め，以下の式から使用済みのフェンタニル残存率を計算した．

フェンタニル残存率(%)$=Q_T/Q_S\times100$

2. HPLC分析条件

送液ポンプはmodel 510(Waters製)，オートサンプラーはmodel 717(Waters製)，紫外可視検出器はmodel 484(Waters製)を用いた．

カラムは5 C_{18}-AR-Ⅱ，4.6×250mm(5 μm)(ナカライテスク㈱)，移動相は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)-アセトニトリル混液(1：1)を用い，流速0.9mL/min，検出波長は210nmで分析を行った．フェンタニルの保持時間は4.03分，内部標準物質(p-オキシ安息香酸エチル)の保持時間は6.20分であった．

3. フェンタニル血清中濃度測定

フェンタニルパッチの貼付開始後，1回目の貼り替え以降，所定時間毎に約6mL採血し，遠心分離(2500rpm，5～10分，1800～2000G)することにより血清成分を得た．フェンタニル血清中濃度は以下に示すLC/MS/MS法により測定した．

血清50μLに内部標準液5μLと0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)を加えてボルテックスミキサーで攪拌後，ジエチルエーテルを4mL加えてさらにボルテックスミキサーにかける．この液を遠心分離後，有機溶媒層を分離し溶媒を留去後，残渣をHPLCの移動相100μLに溶解し，この20μLをLC/MS/MSに注入した．

HPLCシステムは1100シリーズ(横河アナリティカルシステムズ㈱)を使用した．カラムはRPAquous(5 μm，150mm×2.1mm i.d.，野村化学㈱)を用い，移動相として0.05%ギ酸-メタノール(1：1)混液を使用し，0.2mL/minの流速で分析を行った．LC/MS/MSシステムはAPI 3000(アプライド・バイオシステムズジャパン㈱)を用い，イオン化モードはESI posotiveで，フェンタニル(MRM m/z 337→188)とフルラゼパム(MRM m/z 388→315)を検出した．分析は脱溶媒温度400℃で行った．

4. カルテ調査

フェンタニルパッチ使用中における患者の体温，血圧，臨床検査値(WBC・RBC・PLT・LDH・ALP・T-CHO・TP・T-BIL・ALB・GOT・GPT・ChE・BUN・CREA・Na・K・CL)

SPO_2，レスキュー投与量，疼痛状況等の情報をカルテより収集した．

結果および考察

1. モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへ切り替え後の疼痛コントロール

フェンタニルパッチ発売後の平成14年5月～9月まで，六甲病院緩和ケア病棟，協和病院，市立川西病院の3施設で，モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへ切り替えた患者19名(男性9名，女性10名，年齢35～80歳)の疼痛コントロールを調査した．病態は肺がん4名，大腸がん1名，子宮がん3名，卵巣がん1名，乳がん1名，胸膜中皮腫2名，腎がん1名，聴器がん1名，直腸がん2名，胸腺がん1名，食道がん1名，膵頭部がん1名である．フェンタニルパッチへ切り替え後の痛みは，0～5の簡易スケールで表し，フェンタニルパッチへ切り替え後の痛みの強さの判定時点は，薬剤の血清中濃度が安定していると考えられる5回目の貼付から2日目とした．結果を**Table 2**に示す．

19例中5例は死亡またはかぶれ等の皮膚症状が強いため投与中止となり，判定不能であった．残り14例中5例(全症例の26.3%)は貼り替え後1～2日で痛みは軽減したが3日目に入る頃より痛みが増強し，その状況は増量しても同様であった．原因として「3日目なので薬の効果が落ちてくるのではないか」という心理的な不安なのか，発汗などの皮膚症状により吸収阻害が起きているのかは明確ではなかった．そのため，いろいろな要因を考慮して残存率の測定を行った．

2. HPLCの測定結果

フェンタニルと内部標準物質であるp-オキシ安息香酸エチルを15分以内で測定できた．パッチ内のフェンタニル残存率は，未使用と使用済みパッチの内部標準物質のピークの高さに対するフェンタニルピークの高さの比をそれぞれ求めて算出した．

3. 未使用パッチ内のフェンタニル残存率

未使用のフェンタニルパッチ2.5mgを用いて，パッチ内のフェンタニル残存量を測定した結果を**Table 3**に示す．未使用パッチ内のフェンタニル含有量は2.55～2.59mg(平均2.57mg)となり，パッチ間で含有量にほとんど差異がなく，製剤中に含まれるフェンタニル量は均

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Table 2. フェンタニルパッチへ切り替え後の痛みの強さの推移

痛みの強さ	0	1	2	3	4	5
フェンタニルパッチ使用前（人数）	0	0	4	8	1	1
フェンタニルパッチ使用後（人数）	5	2	4	2	1	0

0 : 痛みなし
1 : ほとんど痛みなし
2 : 軽度の痛みがあり,少しつらい
3 : 痛みがあり,つらい
4 : 強い痛みがあり,とてもつらい
5 : 強い痛みがあり,耐えられない

Table 3. 未使用フェンタニルパッチ内のフェンタニル残存率

未使用パッチ(2.5mg)	含有量（mg）
No. 1	2.55
No. 2	2.59
No. 3	2.58
平均含有量	2.57

一性を有することが明らかとなった.

4. 使用済みパッチ内のフェンタニル残存率

回収した使用済みフェンタニルパッチ400枚のうち,表示含有量2.5mgのパッチ78枚中の平均残存率は40.4%, 5.0mgの場合は37.8%(82枚), 7.5mgでは58.1%(17枚), 10.0mgでは40.5%(223枚)であった(**Table 4**). ここで, 7.5mg製剤が他の規格の製剤に比べて残存率が高い値を示したのは,使用患者数が少なく, 50%以上残存するパッチが8枚あり,測定した残存率が高い値に偏っていたためであると考えられた.

フェンタニルの経皮吸収は製剤の粘着面と皮膚面における濃度差によって有効成分が皮膚に浸透していく受動拡散によって行われる. 受動拡散の場合,薬剤の移動は濃度勾配を移動エネルギーとしており[2], メーカー側の理論値では約28%が残存することになる. すなわち2.5mg製剤(フェンタニル放出量：25μg/hr)の場合, 1日あたりの放出量は0.6mg/日であるのでフェンタニルの3日間の放出量は1.8mgとなる. したがってフェンタニルの理論残存量は0.7mg(28%)となる.

しかしながら前述のように濃度勾配を移動エネルギーとしているため, パッチ内のフェンタニル濃度が低下してくると, 放出速度も徐々に低下すると予測される. また, 3日間連続貼付後のパッチ内フェンタニル残存率を検討した文献[3]においても約40%が残存していたと報告されている. 今回の結果より, ほぼ設計値に近い量が放出されていることが明らかとなった.

5. 貼付者の違いによるフェンタニル残存率の変化

患者F(56歳　女性　転移性骨腫瘍)は入院中フェンタニルパッチ10mg/bodyを使用していた. 入院中の使用済みフェンタニルパッチ12枚中のフェンタニル平均残存率は約45%であったが, 外泊のため家人がパッチの貼り替えを行ったところ, 外泊中のパッチ内フェンタニル残存率は68%に上昇した. そこで貼付者の違いにより残存率に変化があるのかについて比較検討した.

まず, 貼付回数が10回以上の患者を対象として, 複数の貼付者による使用済みフェンタニルパッチ内の残存率を調査した. 貼付者は看護師(9名)であるが, 残存率は貼付した看護師によって変動し32.9～45.1%となった.

Table 4. 使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存率

フェンタニル含有量(mg)	測定枚数（枚）	平均残存率（%）
2.5	78	40.4±1.8
5.0	82	37.8±3.4
7.5	17	58.1±8.5
10.0	223	40.5±5.1
合　計	400	（平均）　44.2

（平均値　±標準偏差）

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

変動係数も20.1～34.1%となり，貼付者の違いによりバラツキが生じることが示された(**Table 5**)．**Fig. 1**に同一貼付者(看護師)によるパッチ内の薬物残存率の変動を示す．看護師Fに比較して看護師Eの残存率は貼付毎に大きく変動していた．その理由としてフェンタニルパッチ貼付時には，密着度を高めるためにパッチの上外面から手のひらで30秒間しっかりと押さえるよう指導せんに記載されているが，それが十分履行できていなかったか，またはパッチと皮膚面の間に空気が入り込んでしまったため残存率に差が生じた可能性が考えられた．これらの推測から患者や看護師への正しい使用法の指導が必要である．

6. 貼付部位の違いによるフェンタニル残存率の変化

患者T(67歳　男性　直腸がん)はフェンタニルパッチの使用当初は，パッチを前胸部に貼付していた．しかし，使用開始後3カ月を経過した頃より，るい痩が著明となり肋骨が浮き出てきた．また，疼痛コントロールも不良になってきたため，貼付部位を前胸部より脇部の背中寄りに変更した．変更後のパッチ内の平均フェンタニル残存率は33.0%と，胸部に貼付していた時の残存率(42.4%)よりも低下した(**Fig. 2**)．

Table 5. パッチを貼付した看護師別の3日後のフェンタニル残存率

貼付した看護師	A	B	C	D	E	F	G	H	I
残存率平均値	44.8	43.9	43.1	39.5	38.5	32.9	35.4	44.0	45.1
標準偏差（%）	11.8	11.3	11.4	10.5	13.1	6.6	10.6	12.9	9.1
変動係数（%）	26.3	25.8	26.3	26.6	34.1	20.1	30.0	29.3	20.2

（ n＝9 ）

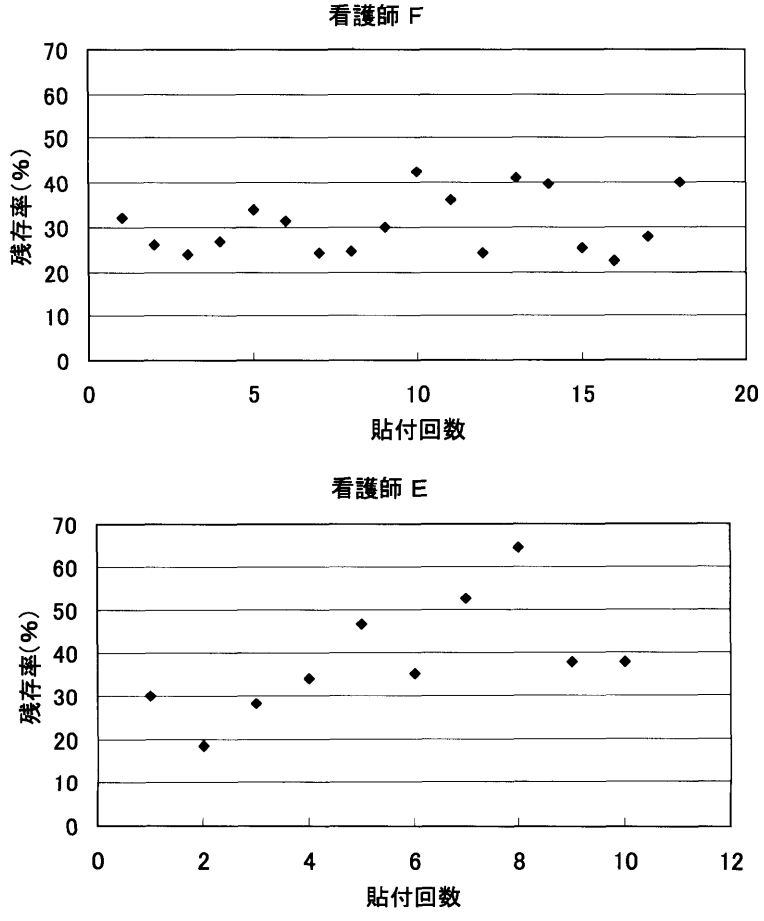

Fig. 1. パッチを貼付した看護師の違いによるフェンタニル残存率のバラツキ

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

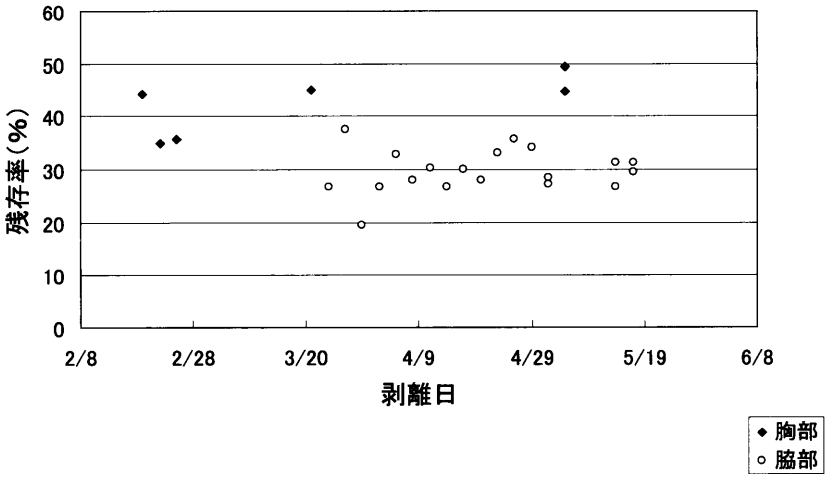

Fig. 2. 貼付部位の違いによるフェンタニル残存率の変化(患者T)

同患者は3月下旬より脇部の背中寄りに貼付していたが，5月3日に再び前胸部へ貼付すると残存率は45～50%まで上昇した．これは肋骨が浮き出ることによりパッチと皮膚面の密着度が低下し，皮膚からの薬剤吸収が低下したものと考えられる．

フェンタニルパッチは単位面積当たりの薬剤放出量は一定となるよう設計されているため，皮膚と密着していない部分からの薬剤放出は期待できない．したがって，パッチと皮膚面の密着度は，経皮吸収製剤のバイオアベイラビリティに影響する重要な因子であると考えられる．

7. 貼付3日後に血清中濃度が急激に低下した例

患者T(67歳，男性　直腸がん)は，フェンタニルパッチを10mg/body使用していた．フェンタニルパッチ貼付24，48，72時間後の血清中フェンタニル量を経時的に測定してみると，それぞれ1.40，1.14，0.73ng/mLとなり，貼付3日後に血清中濃度の急激な低下がみられた．また，72時間後のパッチ中のフェンタニル残存率は40.0%であった．

患者S(60歳　男性　胸膜中皮腫)はフェンタニルパッチを15mg/body使用していた．患者Sの24，48，72時間後の血清中フェンタニル濃度はそれぞれ4.50，4.32，1.70ng/mLであり，患者Tと同様に72時間後の血清中フェンタニル濃度に急激な低下がみられた．また，72時間後のパッチ中のフェンタニル残存率は31.9%であった．

患者TおよびSはいずれも「3日目になると痛みが増強する」と訴えていた．

このように貼付3日後に血清中濃度が急激に低下する理由は未だ解明されていないが，一つの推測としてパッチから皮膚への薬剤の吸収・移行に何らかの阻害が生じている可能性が考えられる．例えば，汗がパッチと皮膚の間に溜まることが原因で，フェンタニルの皮膚吸収に変化を与える可能性があることが示唆されている[4]．実際にパッチの貼り替えを行う際にパッチがほとんど抵抗なく剥がせる場合やパッチの下からかなり大量の汗が流れ出てくる事例を経験している．この場合，パッチが物理的に浮いている状態にあると想定され，このことがパッチから皮膚中への薬剤移行の低下に影響を与えているのではないかと考えられる．今後検討課題として取り組む必要がある．

以上の結果より貼付後2日目を過ぎて痛みが増強し，フェンタニルパッチの増量によっても改善されない場合は，2日毎の貼り替えを検討する必要がある．実際に患者Tの場合，3日毎の貼り替えから2日毎の貼り替えに変更することによって，疼痛コントロールが良好となった．また，患者Sの場合も当初3日毎の貼り替えから2日毎の貼り替えに変更した結果，良好な疼痛コントロールが得られたが，その反面ではフェンタニルパッチの薬価が高額なため医療費の負担が上昇することになった．そこで，2枚のフェンタニルパッチをそれぞれ3日間貼付するが，貼り替え日を1日ずらすこととした．この方法によりフェンタニルの血中濃度の低下を防ぎ，良好な疼痛コントロールを得ることができた．

以上の検討より，フェンタニルパッチは癌性疼痛治療薬としては初めての貼付剤であるが，製剤特性および用法・用量の理解不足によって，本剤の有用性を十分に引き出せないまま治療を断念しているケースが少なくない．そのためにはわれわれ薬剤師が癌性疼痛緩和ケアに用いる薬剤の製剤的特徴を理解した上で，他の医療スタッフや患者に貼付方法等の指導を行い，患者の状態に

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

応じて細かい助言を行うことが製剤の有用性を十分に引き出すこととなり，疼痛コントロールにも大いに寄与することができると考えられる．また昨今，少量包装のモルヒネ内服液が発売され，さらにフェンタニルキャンディ(Actiq®ホームページ：http : //www.actiq.com/)と呼ばれるクエン酸フェンタニルの口腔粘膜吸収型製剤(棒付あめのようなもの)も開発中である．このように癌性疼痛ケアに多種多様な剤形が開発されると，薬剤師もその製剤的特徴を理解して使い分けるスキルが求められる．

また，今回の調査で使用済みフェンタニルパッチ内にもかなりの量のフェンタニルが残存していることが判明した．もし，在宅等で使用し，そのパッチを小児が噛んだり舐めたりして薬剤が口腔粘膜より吸収された場合には致死的な状況になると想像されるため，パッチの管理には十分な指導が必要である．現在未使用パッチに関しては回収している医療機関がほとんどであるが，使用済みパッチに関してもできるだけ回収し，適正な廃棄を行うことが望まれる．

謝辞 本研究においてパッチの回収，検体の提供等に御便宜を図っていただいた六甲病院緩和ケア病棟 安保博文先生および同病院薬剤科前薬剤科長 小西健一先生に深謝いたします．また，同病院薬剤科長 新藤正人先生をはじめとする薬剤科の先生方に，深く感謝いたします．

本研究においてご理解とご協力をいただいた神戸朝日病院薬剤部長 金啓二先生および大久保病院薬剤科主任 高橋朋子先生，市立川西病院薬剤科主査 高尾宜久先生に深謝いたします．

引用文献

1) ヤンセンファーマ株式会社，デュロテップパッチ®，医薬品インタビューフォーム，2002.
2) 太田正昭，重岡恒彦，鳥居慎一，敷波幸治，高杉益充：フェンタニル貼付剤(デュロテップパッチ)の製剤設計，化学療法の領域，**17**, 2185–2192 (2001).
3) A.M. Kathy, R.T. Steven, A.M. Nabil, Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use, *The Annals of Pharmacotherapy*, **29**, 969–971 (1995).
4) R.A. Catterall, Problems of sweating and transdermal fentanyl letter, *Palliat Med*., **11**, 169–170 (1997).

NII-Electronic Library Service