

フェンタニル・パッチにおける薬学的ケア

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会
担当委員 金子 健 (慶應義塾大学病院)

フェンタニル・パッチは、すでにかん性疼痛に対して非常によく使用されている重要な薬剤です。平成22年1月には、中等度から高度の慢性疼痛治療に対しても効能効果が追加され、今後さらに使用する患者が増加するものと思われます。そこで今回は、薬剤師がフェンタニル・パッチの適正使用のためにどのようにかかわるべきかの参考としていただくために、フレアボイドの事例とともに製剤の特徴や注意点などについて紹介致します。

◆事例

薬剤師のアプローチ：

副作用の発現状況による適切な制吐剤の選択、および患者の状態による投与ルート最適化

回避した不利益：

フェンタニル・パッチによる嘔気・嘔吐の遷延化

患者情報：70歳，女性

肝機能障害（-），腎機能障害（-），副作用歴（+）
ペンタゾシン注，モルヒネ坐剤による嘔気・嘔吐，アレルギー歴（-）

原疾患：肝細胞がん

合併症：肺転移，多発骨転移

処方情報：

フェンタニル・パッチ（2.5mg）1枚

Day12～ がん性疼痛目的

注：フェンタニル・パッチは2008年に剤型変更が行われました。本事例のフェンタニル・パッチは旧製剤で，新製剤では4.2mg相当になります。

テガフル，ギメラシル，オテラシルカリウム配合カプセル80mg Day1～12 肝細胞がん治療目的

シスプラチン注10mg Day1～12 肝細胞がん治療目的

エホニジピン錠20mg 分2 朝夕食後

オルメサルタン錠10mg 分1 朝食後

ラニチジン錠300mg 分2 朝夕食後

イソソルビド徐放cap40mg 分2 朝夕食後

クロチアゼパム錠10mg 分2 朝夕食後

アスピリン錠100mg 分1 朝食後

ロキソプロフェン錠180mg 分3

ドンペリドン錠30mg 分3 毎食前

輸液

臨床経過：

Day1 肝細胞がんが多発的に再発，肺転移が見つかったため，入院にて全身化学療法（テガフル，ギメラシル，オテラシルカリウム配合カプセル

+CDDP併用療法）開始。

Day9 ゾレドロン注4mg投与。

Day12 疼痛増強のため，他のオピオイド製剤よりフェンタニル・パッチ2.5mgへ変更，ドンペリドン錠30mg分3開始。

Day13 疼痛（上腕痛）はNRS（痛みを判断するスケールNumeric Rating Scale）9→5まで改善するも，食欲低下および嘔気出現。看護記録より『動く気持ち悪い』

【病棟薬剤師】 嘔気の原因は①モルヒネ坐剤，ペンタゾシン注などで嘔気・嘔吐の副作用歴があることと，②フェンタニル・パッチ貼付2日目に嘔気が出ていることから，フェンタニルによる影響と判断した。制吐剤は末梢作用性のドンペリドンのみであったため，中枢作用型のプロクロロールペラジン錠15mg分3に変更とし，体位を変えると嘔気が増強するとのカルテ情報より，前庭神経刺激作用による体動時の嘔気とも考え，抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミン6mg分3の開始を医師に提案した。

Day14 ドンペリドン中止，プロクロロールペラジン錠15mg分3，クロルフェニラミン錠6mg分3が追加された。

Day16 【病棟薬剤師】 しかし，嘔気・嘔吐のため経口摂取により内服薬がほとんど服用できなかったため，制吐剤を点滴に変更することを医師に提案。

Day17 プロクロロールペラジン注5mg+クロルフェニラミン5mg/生食50mLが1日2回で開始された。また，食事摂取困難のためTPN管理となった。

Day21 嘔気・嘔吐は改善した。食事摂取可能となり，TPNは中止された。

《薬剤師のケア》

この事例では、患者情報から嘔気がフェンタニル・パッチの最高血中濃度に到達する貼付後約1日後および体動時に発現していることから、医師に中枢性作用のある抗ドパミン薬および抗ヒスタミン薬を提案しています。また、この症例では経口投与が困難であったため、さらに投与ルート（経口から静注へ）の変更を医師へ提案しています。患者の状況を的確に判断し医師へ提案することにより、フェンタニル・パッチによる嘔気症状は改善され、良好な疼痛管理を行い、患者のQOLを確保しています。まさしくチーム医療の中でファーマシューティカル・ケアを行っている一場面と言えます。

オピオイドによる嘔気・嘔吐

フェンタニルなどのオピオイドにより除痛が得られていても、副作用対策を十分に行わないと患者QOLの低下や、副作用による苦痛で拒薬にもつながりかねません。そのため、オピオイドによって引き起こされる副作用については発症機序などを理解し、的確な薬剤選択などを行い、対応することが重要です。また、がん患者における嘔気・嘔吐は、薬剤性だけではなく、生理的・代謝的要因（消化管通過障害、肝不全、電解質異常など）や心理的要因などが原因の場合もあるので、総合的なアセスメントが重要です。

オピオイドによる嘔気・嘔吐は投与初期や増量時に生じることが多く、通常1～2週間程度で耐性を生じ消失するといわれています。その主な発症機序は、①ドパミンD₂受容体を介した延髄の第四脳室にあるCTZの直接的刺激、②前庭器を介したCTZの間接的刺激、③胃前庭部の緊張による胃内容物停留と胃内圧増大、④大脳皮質からの直接的刺激などが考えられています¹⁾。

今回の症例では、嘔気の原因を主に①や②と考え、適切な薬剤を提案することで、症状コントロールを図っています。また、③が原因であると考えられる場合には胃内容物の排出抑制や胃噴門部括約筋の緊張の高まりなどが考えられるため、消化管運動を促進する薬剤などが必要となります。

フェンタニル・パッチの特徴と注意点

フェンタニル・パッチの有効成分であるフェンタニルは、約90%が肝臓において酸化N-脱アルキル化して、主に活性のないノルフェンタニルに変換され、この代謝には主にCYP3A4が関与しています。残りの約10%が腎臓から未変化体として排出されます。このため、CYP3A4を阻害あるいは誘導する薬物との併用には注意が必要と

なります。

フェンタニルの肝クリアランスは肝血漿流量とほぼ同等のため、肝血漿流量依存性の薬物です。そのため、肝血漿流量が低下しているような状態では特に血中濃度の上昇に注意する必要があります²⁾。また、フェンタニルの蛋白結合率は84.4%（インタビューフォームより）と高く、そのため、血清アルブミン濃度や α_1 酸性糖蛋白濃度の変動も考慮する必要があるかもしれません。すなわち、低アルブミン血症などにより血漿蛋白結合率が低下した場合、肝血漿流量依存型の薬物は定常状態における総濃度は不変ですが、作用の決定因子である遊離型濃度は上昇している可能性があります²⁾。実際、国分らはモルヒネ徐放製剤からフェンタニルへ変更した時の変更前後の鎮痛効果と影響を及ぼす因子について検討を行っています。その結果、血清アルブミン濃度や α_1 酸性糖蛋白質が低い患者においては、フェンタニル・パッチの鎮痛効果が増大することが示唆されています³⁾。

一方、フェンタニル・パッチ使用中の患者50名を対象に、栄養状態（指標：血清アルブミン値）と疼痛コントロール状況との関係を解析した報告もあります⁴⁾。この報告では、栄養状態良好群（血清アルブミン値3.5g/dL以上）は、不良群に比べて疼痛コントロール良好の患者が有意に多い結果となりました。血清アルブミン値が低下した状態、すなわち栄養状態が悪化した状態では、皮膚状態の悪化により、フェンタニルの皮膚吸収率が低下した可能性が示唆されています。いずれにおいても、低アルブミン状態などでフェンタニル・パッチを使用する場合には効果の変動に十分な注意が必要と考えられます。

フェンタニル・パッチは、フェンタニルの放出量が体温によって影響を受けることもよく知られています⁵⁾。また、前述の通り、皮膚の状態や貼付部位の違いによりフェンタニルの吸収に影響する可能性があります⁶⁾。これは、フェンタニル・パッチは吸収過程において角質層の透過が律速段階となっているためであり、角質層の増殖がみられる皮膚状態の患者（皮膚乾燥症、乾燥肌、乾皮症）では吸収が低下する可能性があります。動物実験において、乾燥皮膚モデルラット（以下、ドライ群）と非乾燥モデルラット（以下、コントロール群）の背部にフェンタニル・パッチを貼付し、フェンタニルの血漿中濃度を経時的に測定した報告では、ドライ群では、コントロール群に比べて血漿中濃度の立ち上がりが遅く、貼付2, 4, 6, 12時間後の血漿中濃度が有意に低いことが報告されています⁷⁾。皮膚の乾燥は、皮脂ではなく水分の不足により生じているため、皮膚の水分を保持することが重要となります⁸⁾。また、増殖した角質層を取り除

くと表皮細胞がむき出しになるため、創傷した皮膚では正常皮膚に比し透過性や吸収性が上昇する可能性があります。さらに、スキンケアに用いる製剤（精製油脂、軟膏、クリーム、ローション等）の種類も吸収に影響を与える可能性があります。従って、フェンタニル・パッチを使用している患者の皮膚の状態をよく把握し、貼付部位の選択やスキンケアの指導を行うことも重要なポイントとなります。

最後に、非がん性慢性疼痛に対して以前からフェンタニル・パッチを使用している米国での状況です。

FDAはこれまでにフェンタニル・パッチの不適切な使用に対する注意喚起を行っています。本来、フェンタニル・パッチは他のオピオイド製剤から切り替えるのが原則ですが、手術後の急性疼痛、頭痛、一時的な疼痛や軽度の疼痛などに対するの適応外使用や患者の誤った使用方法が行われていることについて警告されています。誤った使用方法とは、使用上の注意に指示されているよりも高頻度に使用したり、指示された枚数よりも多くのフェンタニル・パッチを使用する、あるいはフェンタニル・パッチに熱源を接触させるといったもので、これらはいずれもフェンタニルの血中濃度を上昇させるため、危険な行為となります。

我が国でこのような不適切な使用を避けるためにも、我々薬剤師がフェンタニル・パッチを十分に熟知する必要があります。

以上、今回はフェンタニル・パッチのプレアボイド事例、およびその特徴や注意点について取り上げました。今回のプレアボイド広場を参考に、フェンタニル・パッチの適正使用の一助となれば幸いです。

引用文献

- 1) 伊藤俊雄：オピオイドによる嘔気・嘔吐対策，ペインクリニック，**29**，1069-1078 (2008).
- 2) 日本緩和医療薬学会編集：臨床緩和医療薬学，真興交易（株）医書出版部，145 (2008).
- 3) 国分秀也ほか：医療薬学講演要旨集，**13**，263 (2005).
- 4) 岡澤美貴子：日本緩和医療薬学雑誌，**1**，53-58 (2008).
- 5) S.K. Gupta, M. Southam *et al.* : System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system, *J. Pain Symptom Manage.*, **7**, S17-26 (1992).
- 6) 的場元弘：身体的痛みとそのケア，がん患者と対症療法，**13**，11-18 (2002).
- 7) 吉澤一巳ほか：使用済みフェンタニル貼付剤の残存量からみた貼付部位選択に関する比較検討，日本病院薬剤師会雑誌，**45**，773-776 (2009).
- 8) 津崎晃一（訳）：緩和ケアハンドブック，メディカル・サイエンス・インターナショナル，東京，1999，pp. 88.