

Table 3. Stepwise Multiple Regression

Dependent variable Independent variable	Clearance of oxycodone	
	t	p
Age	-3.768	0.002
Gender	1.713	0.107
Body weight	1.934	0.072
Mean blood pressure	0.269	0.792
AST	-0.651	0.525
ALT	-0.135	0.463
Scr	0.928	0.368
CLcr	-0.032	0.975
Within 7 d on the death, liver metastasis or the heart failure	-2.174	0.045

$n=19$. $y=-1.459(\text{age})-18.876$ (within 7 d on the death, liver metastasis or the heart failure)+134.994. $R^2=0.517$.

Dependent variable Independent variable	Clearance of hydrocotarnine	
	t	p
Age	-1.763	0.100
Gender	-0.389	0.703
Body weight	0.610	0.552
Mean blood pressure	0.588	0.566
AST	-0.498	0.626
ALT	-0.181	0.859
Scr	-0.990	0.339
CLcr	1.510	0.153
Within 7 d on the death, liver metastasis or the heart failure	-2.460	0.027

$n=17$. $y=-73.402^*$ (within 7 d on the death, liver metastasis or the heart failure)+116.395. $R^2=0.287$.

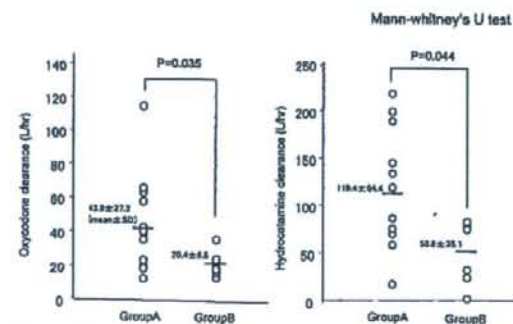


Fig. 3. Influence Factors of Oxycodone and Hydrocotarnine Clearance

The oxycodone clearance of group A and B were respectively 43.9 ± 27.2 (mean \pm S.D.) and 20.4 ± 8.8 . While hydrocotarnine clearance were respectively 119.4 ± 64.4 and 50.6 ± 35.1 . The mean clearance of oxycodone and hydrocotarnine were about twice in group A compared with B, and were statistically significant (oxycodone: $p=0.035$, hydrocotarnine: $p=0.044$). Group A: patients whose rest of time to death were 8 d or more, no liver metastasis or no heart failure. Group B: patients who were within 7 d on the death, liver metastasis or heart failure.

death, liver metastasis or heart failure)+116.395 (multiple correlation coefficient (R)=0.536, coefficient of determination (R^2)=0.287, $p=0.027$) (Table 3). Furthermore we divided subjects into 2 groups (group A, B), and compared their oxycodone clearance or hydrocotarnine clearance by Mann-Whitney's U test. Group A included patients whose rest of time to death were 8 d or more, no liver metastasis or no heart failure. And group B included patients who were

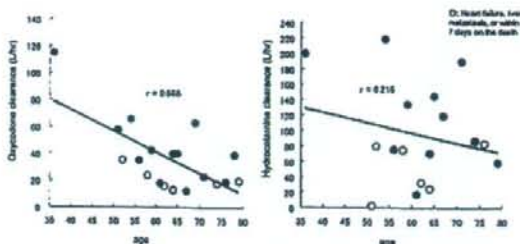


Fig. 4. Relationship between Oxycodone Clearance or Hydrocotarnine Clearance and Age

There was good correlation between oxycodone clearance and age ($r=0.666$). There was no correlation between hydrocotarnine clearance and age ($r=0.216$). Symbol: \circ , patients who were within 7 d on the death, liver metastasis or heart failure; \bullet , patients whose rest of time to death were 8 d or more, no liver metastasis or no heart failure.

within 7 d on the death, liver metastasis or heart failure. As a result, the oxycodone clearance of group A and B were respectively 43.9 ± 27.2 (mean \pm S.D.) and 20.4 ± 8.8 . While hydrocotarnine clearance of group A and B were respectively 119.4 ± 64.4 and 50.6 ± 35.1 . The mean clearance of oxycodone and hydrocotarnine were about twice in group A compared with B, and were statistically significant (oxycodone: $p=0.035$, hydrocotarnine: $p=0.044$, Fig. 3). And there was good correlation between oxycodone clearance and age ($r=0.666$, Fig. 4). But there was no correlation between hydrocotarnine clearance and age ($r=0.216$, Fig. 4).

DISCUSSION

The compound injections of oxycodone and hydrocotarnine contains 8 mg of oxycodone hydrochloride and 2 mg of hydrocotarnine hydrochloride. Hydrocotarnine is a non-narcotic opium alkaloid discovered in 1871. The pharmacologic action belongs to the codeine, and it has an analgesic effect, respiratory depressant effect, anesthetizing effect, and stiffening convulsion appearance effect in the laboratory animal.⁴ It is reported that hydrocotarnine is added to reinforce the action of oxycodone,⁵ but the effect of hydrocotarnine is uncertain and no report contains any evidence of this. Oxycodone is the most commonly used opioid among analgesics for the relief of moderate-to-severe pain and is a μ and κ opioid receptor agonist.^{6,7} It was synthesized as a half synthetic conductor of tebanin, a natural alkaloid, in 1916. Compared with morphine, the analgesic effect is just as good or 2/3 as good,⁸ the adverse effects are just as bad,⁹ and delirium and nausea/vomiting episodes are fewer.^{9,10} Oxycodone is metabolized mostly in the liver and oxymorphone, the metabolite of oxycodone metabolized by CYP2D6,¹¹ is pharmacologically active.¹²⁻¹⁴ However, it is thought that oxymorphone has no particular influence on the analgesic effect and the side effects of oxycodone because it is an ultra small amount.¹⁵ In this study, the pharmacokinetic parameters of oxycodone and hydrocotarnine were calculated and determined for the mobilizing factor of drug clearance to design a detailed dosage for each condition. As a result, oxycodone pharmacokinetic parameters were calculated as follows: $CL=37.9$ l/h, $V_d=226.7$ l. Compared with the value reported in other countries (CL ; 46.8 l/h, V_d ; 2.6 l/kg),¹⁶ CL showed a low value and V_d showed a high value. Oxycodone clearance was low in our patients with cancer pain. Cancer

patients generally have a decreased vital function and often have a different level of metabolic enzyme expression in the liver. The low clearance observed may be accounted for by delayed elimination of the drug associated with cancer patients' poor health condition. In contrast, V_d was high; it was probably due to changes in the distribution volume of oxycodone in tissues which was caused by edema and loss of body fat occurring secondary to cancer. And in our study, hydrocotarnine pharmacokinetic parameters were calculated for the first time in the world. CL and V_d of hydrocotarnine are higher than those of oxycodone and each value is as follows: $CL=95.1$ l/h, $V_d=276.8$ l.

The clearance of oxycodone represented by a regression formula was significantly correlated to the age, the presence or absence of within 7 d on the death or liver metastasis, or of the heart failure of the patients. Approximately 80% of oxycodone is metabolized by the liver *in vivo* and 20% is excreted from the kidneys as an unchanged drug.¹⁷⁾ One of the impediments that reduces oxycodone clearance is aging, which causes a decrease in renal and hepatic functions. Oxycodone clearance may also be considerably altered with changes in liver blood flow because of the high clearance of 46.8 l/h (=780 ml/min),¹⁶⁾ and accordingly it is expected to decrease when hepatic blood flow is impaired. However, taking account of the high bioavailability of 60%¹⁸⁾ and 87%,¹⁹⁾ the oxycodone clearance, a metabolized amount of oxycodone, is overestimated and unlikely to be that large. Furthermore, changes in liver metabolic enzyme activity can have some effects on oxycodone clearance. Taken together, it seems that the lack of hepatic blood flow and low metabolic enzyme activity significantly decreased oxycodone clearance of cases with fatal outcome within 7 d and those with liver metastasis or heart failure. Tallgren M. *et al.*²⁰⁾ reported that the mean elimination half-life shortened from 13.9 to 3.4 h in liver transplant patients treated with intravenous oxycodone before and after transplantation. This is consistent with our results and suggests hepatic metabolism has influence on oxycodone clearance to some degree. Factors influencing hydrocotarnine clearance were investigated using the same predicting factors as oxycodone because there was no pharmacokinetic data and its elimination site was unknown. As a result, within 7 d on the death and the presence or absence of liver metastasis or heart failure, were found to be significant factors for fluctuation. Since the hydrocotarnine clearance was estimated as high as mean 95.1 l/h (=1585 ml/min) in this study, changes in liver blood flow may alter the clearance.

In this study, we calculated the oxycodone and hydrocotarnine pharmacokinetic parameters of patients with cancer pain to whom the compound injections of oxycodone and hydrocotarnine was administered. As this is the first time the parameters of hydrocotarnine have been calculated, this critical data will contribute to the estimation of the serum concentration and the pharmacokinetics of hydrocotarnine in the future. And as it was suggested that the high serum concentration level of oxycodone and hydrocotarnine might be observed in geriatric patients or in the condition of hepatic blood flow decrescence, it is necessary to regard dose adjustment for those patients, for example, the administration of a lesser dosage.

REFERENCES

- 1) Kokubun H., Ouki M., Matoba M., Kubo H., Hoka S., Yago K., *Anal. Sci.*, **21**, 337–339 (2005).
- 2) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharmacobiodyn.*, **4**, 879–885 (1981).
- 3) Yamaoka K., Nakagawa T., *J. Pharmacobiodyn.*, **6**, 595–606 (1983).
- 4) "The Japanese Pharmacopoeia," 4th ed., Tokyo, 2001, pp. C856–C859.
- 5) Okushima K., *Okayama Medical J.*, **425**, 612–623 (1925).
- 6) Ross F. B., Smith M. T., *Pain*, **73**, 151–157 (1997).
- 7) Monory K., Greiner E., Sartania N., Sallai L., Pouille Y., Schmidhammer H., Hanoune J., Borsodi A., *Life Sci.*, **64**, 2011–2020 (1999).
- 8) Silvasti M., Rosenberg P., Seppala T., Svartling N., Pitkanen M., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **42**, 576–580 (1998).
- 9) Lauretti G. R., Oliveria G. M., Pereira N. L., *Br. J. Cancer*, **89**, 2027–2030 (2003).
- 10) Mucci-LoRusso P., Berman B. S., Silberstein P. T., Citron M. L., Bressler L., Weinstein S. M., Kaiko R. F., Buckley B. J., Reder R. F., *Eur. J. Pain*, **2**, 239–249 (1998).
- 11) Lalovic B., Phillips B., Risler L., Howald W., Shen D., *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 447–454 (2004).
- 12) Beaver W. T., Wallenstein S. L., Rogers A., Houde R. W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **207**, 101–108 (1978).
- 13) Peckham E. M., Traynor J. R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 1195–1201 (2006).
- 14) Cleary J., Mikus G., Somogyi A., Bochner F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **271**, 1528–1534 (1994).
- 15) Heiskanen T., Olkkola K. T., Kalso E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 603–611 (1998).
- 16) Poyhia R., Olkkola K. T., Seppala T., Kalso E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 516–518 (1991).
- 17) Purdue Pharma L. P., "Excretion of Oxycodone," OxyContin (R) Product Information, Osaka, 2001.
- 18) Reder R. F., Oshlack B., Miotto J. B., Benziger D. D., Kaiko R. F., *Clin. Ther.*, **18**, 95–105 (1996).
- 19) Leow K. P., Smith M. T., Williams B., Cramond T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**, 487–495 (1992).
- 20) Tallgren M., Olkkola K. T., Seppala T., Hockerstedt K., Lindgren L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**, 655–661 (1997).

Relationship between Serum Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage, and Intra-individual Variability in Fentanyl Concentration after Application of Fentanyl Patches in Patients with Cancer Pain

Hideya Kokubun^{*1}, Motohiro Matoba¹, Sumio Hoka²,

Yasuhiko Yamada³ and Kazuo Yago¹

Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital¹

Department of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine²

Department of Clinical Evaluation of Drug Efficacy,

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science³

{ Received August 30, 2006 }
{ Accepted January 9, 2007 }

It has been reported that fentanyl is released from transdermal fentanyl at a constant rate, the concentration reaches a steady state within 24 hours, and a constant serum concentration of the drug can be maintained through repeated patch application at 72-hour intervals. However, we have encountered a number of patients who experienced pain on the third day after application of the patch, and who were not able to gain satisfactory pain relief even when the dosage was increased. In the current study, serum concentrations of fentanyl were determined to elucidate the relationship between fentanyl concentration and transdermal fentanyl dosage, and intra-individual variability in fentanyl serum concentration after fentanyl patch application in patients with cancer pain. Blood samples were collected from 38 patients at 24, 48, and 72 hours since the second or later application of the fentanyl patch. A good correlation was obtained between the dose of transdermal fentanyl and the fentanyl serum concentrations ($r=0.9565$, 0.8785 and 0.9351 at 19-30, 45-55 and 65-79 hours, respectively, after patch application). When the intra-individual variabilities in serum concentrations were examined, significant differences were noted between 45-52 and 19-25 hours, between 65-72 and 19-25 hours, and between 65-72 and 45-52 hours after application of patches in a paired analysis of variance ($P=0.0038$, $P<0.0001$, and $P=0.0029$, respectively), showing that fentanyl serum concentrations declined between 24 and 72 hours after application of the patch. These findings indicate that in the steady state, fentanyl serum concentrations may not be maintained at a constant level for 3 days following application of transdermal fentanyl, and that the analgesic effect of the drug may be attenuated by 72 hours after applying the patch.

Key words — transdermal fentanyl, cancer pain, variability of fentanyl concentration, opioid

Introduction

Transdermal fentanyl (Durotep[®] Patch) is a drug preparation that allows fentanyl to be absorbed transcutaneously. It is the first adhesive analgesic preparation for various types of cancer pain that was newly added to the NHI price list in March 2002 in Japan. It is only allowed to use transdermal fentanyl when patients are switched from morphine, and its transcutaneous dosage is based on a conversion table. It is recommended to replace patches every 72 hours, and it is believed that the patch releases fentanyl at a specified rate through a release control film: the release rates for the 2.5-, 5.0-, 7.5-, and 10.0-mg preparations are 25, 50, 75, and 100 $\mu\text{g/hr}$, respectively. Fentanyl is absorbed transcutaneously.

It is simple to use, and even patients with difficulties in swallowing are able to use it. Thus, the QOL of the patients could be improved and the workload of medical personnel and caregivers reduced. Fentanyl, the major component of the patch, has a high affinity for the opioid μ receptor and its analgesic activity is believed to be about 70 to 100 times as potent as that of morphine¹⁾. The low molecular weight and high solubility in lipids allow this agent to be absorbed transcutaneously, and its bioavailability is very high (92%)²⁾. While morphine preparations given to patients with compromised renal function may cause sedation due to the action of the accumulated M6G, a morphine metabolite, nor-fentanyl, the major metabolite of fentanyl, has little pharmacological activity³⁾; this largely distinguishes fentanyl products from morphine preparations.

* 神奈川県相模原市北里1-15-1; 1-15-1, Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa, 228-8555 Japan

It has been reported that fentanyl is released from fentanyl patches at a constant specified rate and reaches a steady state within 24 hours, and that constant serum concentrations of the drug can be achieved if the patch is replaced every 3 days. However, there are also reports that recommend replacement of the patches every 2 days⁴⁾ and other studies say that fentanyl release was accelerated by warming the skin⁵⁾. These reports suggest that in some patients, the serum concentration of fentanyl may not be maintained at a constant level for 3 days following the application of the patch, and that in such cases, therefore, a sufficient analgesic effect may not be maintained. In fact, we have encountered a number of patients who have experienced pain on the third day following application of transdermal fentanyl, or who could not experience satisfactory pain relief after dose intensification of fentanyl. For these reasons, it is very important to obtain a full understanding of the potential pharmacokinetics of fentanyl in clinical patients requiring the use of transdermal fentanyl. Reports in Japan of the pharmacokinetics of fentanyl applied in transdermal form are limited to those by Mizuguchi, et al.^{6,7)}. Their studies involved only a limited number of patients, and their data are insufficient for drawing a precise pharmacokinetic profile of fentanyl applied in transdermal form.

In the current study, the serum concentrations of fentanyl were determined to elucidate the relationship between fentanyl concentration and transdermal fentanyl dosage, and intraindividual variability of fentanyl concentration after transdermal application in patients with cancer pain.

Methods

1. Patients

The study was conducted on 38 patients with cancer pain who had been admitted to the Department of Anesthesiology of our hospital between March 2002 and December 2005, in whom pain control was attempted by the use of transdermal fentanyl. Approval for the use of transdermal fentanyl and determination of the fentanyl serum concentration was obtained from the ethics committee of our hospital prior to the start of the study. In addition, written informed consent was obtained from each patient or his/her family prior to his/her participation in the study.

The backgrounds of the subjects were as follows: 23 males and 15 females; blood collection time-points, 106; age, 56.2 ± 12.0 years (mean \pm SD) (range, 33-75 years); body weight, 52.3 ± 10.6 kg (range, 31.7-79.9 kg). These data indicate that this patient population was derived from a wide range of backgrounds and represented a general population of patients suffering from cancer pain. The general characteristics of the subjects are listed in **Table 1**.

2. Dosing and sampling procedures

As a rule, the dosage of fentanyl was based on the package insert for each patient, which was determined by the use of a conversion table based on the daily morphine dose.

Table 1. Patient Demographic and Clinical Profiles.

Parameter	No. of Patients	
Subjects	38	
Gender (male/female)	23/15	
	mean \pm SD	range
Age (yrs)	56.2 ± 12.0	33 - 75
Weight (kg)	52.3 ± 10.6	31.7 - 79.9
AST (IU/L)	39.9 ± 35.9	11 - 152
ALT (IU/L)	34.0 ± 42.2	7 - 213
Serum creatinine (mg/dL)	0.81 ± 0.97	0.30 - 5.81
Dose (μ g/hr)	283.1 ± 293.8	25 - 1000

However, adjustments were made as needed depending on the desired effects or adverse effects. Also in accordance with the instructions on the package insert, the patch was applied, as a rule, to the skin of the thorax, and replaced every 3 days; however, if the thoracic region was not suitable, another site was chosen for the patch application. Blood samples were collected from the patients at 24, 48, and 72 hours since at least the second application of transdermal fentanyl was over.

Immediately following collection, the blood samples were centrifuged and the serum was stored at -30°C until analysis. The fentanyl concentration in the serum was determined by LC/MS/MS using a method of Numata et al.⁸⁾. The serum samples, $50\mu\text{L}$, were transferred to tubes, and $5\mu\text{L}$ of internal standard solution (100 ng/mL of flurazepam, I.S.), $150\mu\text{L}$ of 0.1 M phosphate buffer (pH 8.0) and 4 mL of extraction solution, diethyl ether, were added. The organic phase was evaporated after extraction, and the dried residue was reconstituted with $100\mu\text{L}$ of 0.05% formic acid-methanol (50:50, v/v). The analytes were detected with a triple quadrupole mass spectrometer, API 3000 (Applied Biosystems/MDS Sciex, Foster City, CA, USA), using electrospray mode with positive ionization. Separation of fentanyl and I.S. was achieved on an Agilent 1100 system (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) using a 150×2.1 mm I.D., $5\text{-}\mu\text{m}$ particle size analytical column (RP-Aqueous, Nomura Chemical, Aichi, Japan) eluted with a 0.05% formic acid-methanol mobile phase (50:50, v/v). The HPLC system was operated isocratically at a flow rate of 0.2 mL/min. Ions monitored in the multiple reaction monitoring (MRM) mode were m/z 337 (precursor ions) to m/z 188 (product ions) for fentanyl and m/z 388 (precursor ions) to m/z 315 (product ions) for I.S. The lowest limit of quantitation was 0.05 ng/mL. Nitrogen gas used as a collision gas, and the temperature of the ion source was set at 425°C . The ion spray voltage was maintained at 3.8 kV, and the collision energy was 31 eV. Calibration curves for the analytes were constructed by plotting the analyte to I.S. ratio versus known concentrations of the analyte using peak area ratios of the calibration standards by applying a 1/concen-

tration⁷ linear weighted regression algorithm. The calibration curve for fentanyl was linear in the range of 0.05-10 ng/mL. The correlation coefficients for the calibration curves were equal to or better than 0.997. Intra- and inter-assay precision were determined for three quality control levels, 0.05, 1 and 10 ng/mL. Five replicates of each level were analyzed on three different days. The coefficients of variation for the intra- and inter-assay precision were 2.3-9.7% and 7.2-15.3%, respectively. The mean accuracies for the intra- and inter-assay were -12.8-7.9% and 1.0-6.8%, respectively.

3. Data analysis

The correlations between the dosage of transdermal fentanyl and the fentanyl serum concentrations were analyzed by determining the drug concentrations in the serum samples obtained 19-30, 45-55, and 65-79 hours after the patch application. Concentrations in the samples collected at two or more time-points within each patch application period were determined to examine intraindividual variability in the drug concentrations. The time elapsed after the patch application was plotted on the abscissa and the fentanyl serum concentration/fentanyl dose given through the patch was plotted on the ordinate. A repeated measures analysis of variance was used to detect the significance of the differences. Obvious differences in the pharmacokinetic data were expected in the following patients: 5 patients who developed multiple organ failure immediately before death, one patient who had compromised hepatic blood flow by massive ascites, and one patient with sustained fever, with a body temperature of around 39°C; these patients were excluded from the correlation analysis as well as the examination of interindividual differences.

Results

The results of the correlation analysis between the dosage of transdermal fentanyl and the fentanyl serum concentrations were as follows: $r=0.9565$, 0.8785 , and 0.9351 for the determinations at 19-30, 45-55, and 65-79 hours after the patch application, respectively (Fig. 1). The serum fentanyl concentration increased with an increase in the dose. The serum concentrations in individuals within each patch application period were follows: increased only two cases between 24 and 48 hours after the patch application, but in other cases, it decreased between 24 and 72 hours after the patch application (Fig. 2). Because a good correlation was noted between the dose of fentanyl administered through the patches and its serum concentrations, the intraindividual variabilities in the serum concentrations of the drug were examined by plotting the fentanyl serum concentrations divided by the dose applied on the ordinate and the time elapsed after the patch application on the abscissa. The variance of the results were analyzed by an *F*-test ($P < 0.0001$), and significant differences were noted between 45-52 and 19-25 hours, between 65-72 and 19-25 hours, and between 65-72 and 45-52 hours after the patch applications ($P =$

0.0038 , $P < 0.0001$, and $P = 0.0029$, respectively). It was found that the fentanyl serum concentration decreased between 24 and 72 hours after the patch application (Fig. 3). The means for the periods between 19-25, 45-52, and 65-72 hours after the patch application were 0.030, 0.023, and 0.014, respectively; the mean of the 65-72-hour interval was about 47% lower than that of the 19-25-hour interval (Fig. 3). The fentanyl serum concentrations were also found to decrease between 24 and 72 hours after the patch application in patients who had been excluded from the analysis, namely, 2 patients who succumbed shortly after the analyses, one with the massive ascites, and the other with the sustained fever (Fig. 3).

Discussion

Transdermal fentanyl is composed of 5 layers: a support, a drug-preserving layer, a release control film, an adhesive layer, and a liner. When the patch is applied, fentanyl, its main component, is released at a constant specified rate through the release control film, absorbed through the epidermis via passive diffusion, and transported directly into the circulatory system, escaping the hepatic first-pass effect. The indication of this preparation as an analgesic against various types of cancer was first approved in Japan in March 2002; its use is currently on the rise. Because there have been few reports from this country on the pharmacokinetics of transdermal fentanyl, there is an urgent need to obtain relevant appropriate pharmacokinetic data. The current study was undertaken to determine the serum concentrations of fentanyl and to determine the pharmacokinetics of the drug applied in transdermal form in patients suffering from cancer pain. According to the data of Russel K. Portenoy et al., fentanyl concentrations in the blood reach an almost steady state on the third day after the first patch application⁸. Therefore, evaluating the pharmacokinetics of fentanyl distribution, it was assumed that the data after the second application represented a steady state. Also in this study, a correlation analysis was conducted between the dose of the drug given through the patch and the serum fentanyl concentrations, and a satisfactory correlation was found between the two parameters; in general, the serum concentration increased with an increase in the applied dose. This result was consistent with a report by S. Ground, et al.⁹, even though the drug was applied more extensively and in larger doses (from 25 to 1,000 $\mu\text{g/hr}$) in our study. We were also successful in obtaining a more satisfactory correlation coefficient by excluding data from the 5 patients who developed multiple organ failure immediately before death (which would obviously affect the serum concentrations), the patient with massive ascites and evidently compromised hepatic blood flow, and the patient with sustained fever with a body temperature of around 39°C. Although there were some variations in the serum concentration among individuals, in general, the serum concentration increased with an increase in the applied dose. Thus, the results provide data to support

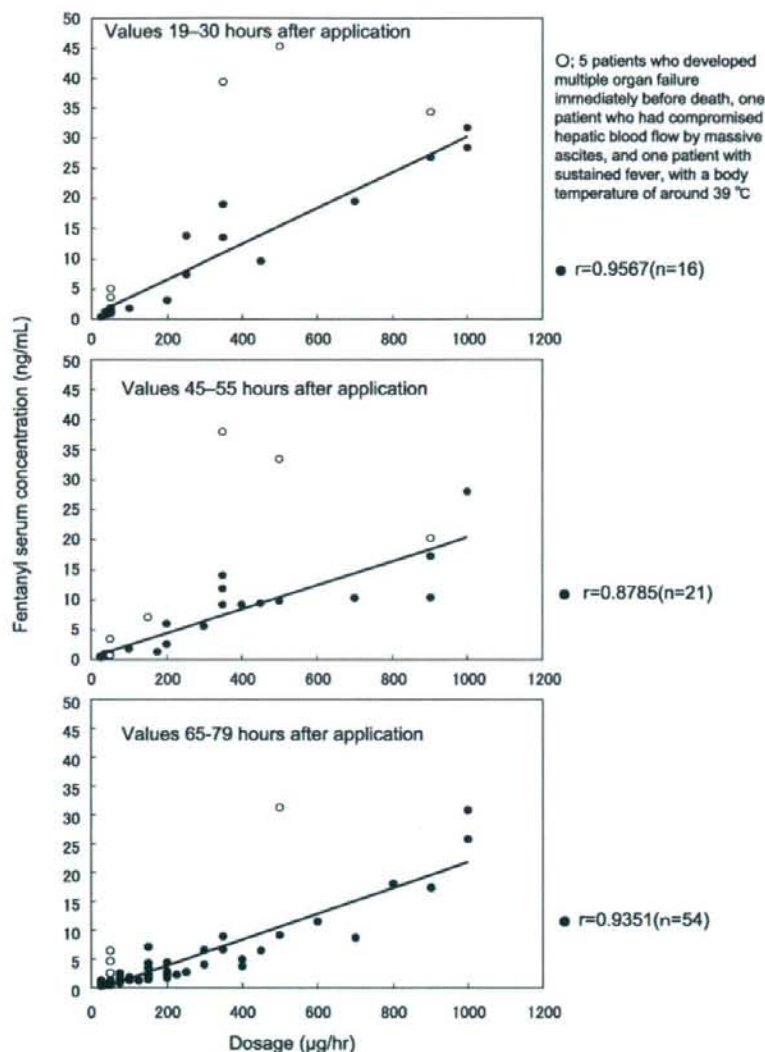


Fig. 1. Relationship between Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage.

the clinical application of fentanyl patches. In the examination of the serum concentrations in the steady state during defined periods after the patch applications, only one patient exhibited a greater serum concentration of fentanyl at 48 hours than at 24 hours after the patch application. In all of the others, a decrease in the serum concentration of fentanyl from 24 to 72 hours was noted. As in our results, the data of Russel K. Portenoy et al¹⁰, also showed a decrease in the mean serum concentration of fentanyl in the steady state between 24 and 72 hours after the patch applications. However, Portenoy and his colleagues did not examine the statistical significance of differences: our study was the first to conduct a statistical analysis. Furthermore, the serum con-

centration between 65 and 75 hours (in the steady state) was found to be about one-half of that between 19 and 25 hours after the patch application. This result indicates that pain may appear again within 3 days after the patch application. In the reported study, the serum concentration profile and analgesic effect were assessed after morphine had been infused intravenously to healthy adults¹¹. With respect to transdermal fentanyl, which is also an opioid, the same is equally inferred from the finding in a report that the analgesic effect was reduced with a decrease in the serum concentration. We have actually observed many patients wearing transdermal fentanyl developing pain within 3 days after patch application. A report by Payne R. et al¹², states that

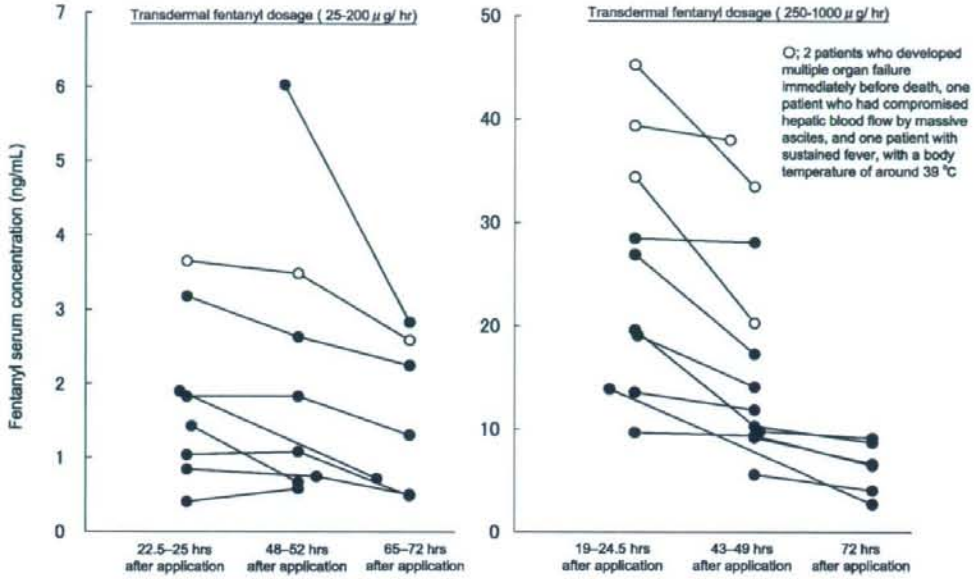


Fig. 2. Intraindividual Variability of Fentanyl Concentration in the Samples Collected at Two or more Time-points within Each Patch Application Period.

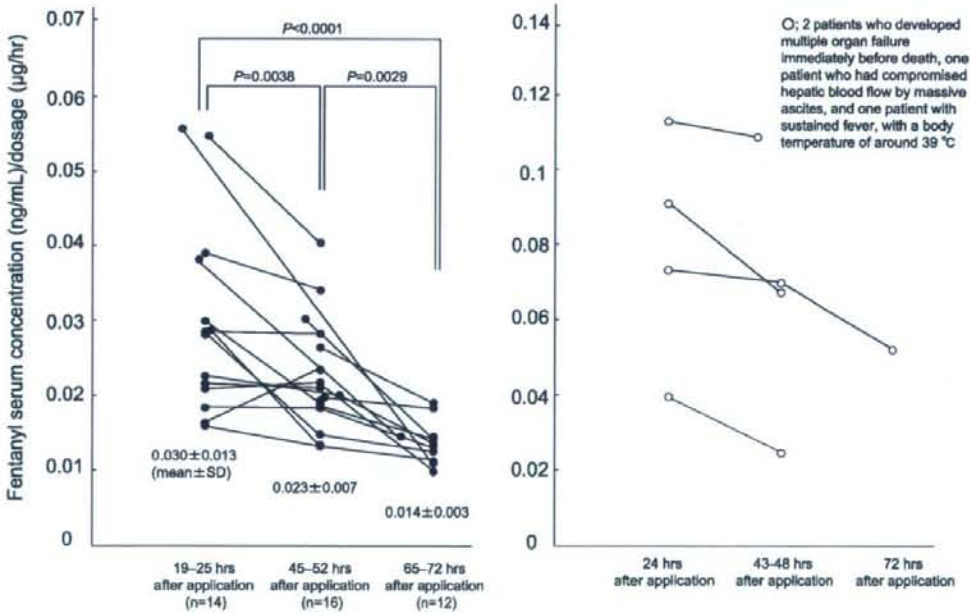


Fig. 3. Intraindividual Variability of Fentanyl Concentration in the Samples Collected at Two or more Time-points within Each Patch Application Period.

23.5% of the patients wearing transdermal fentanyl did not have adequate pain control when a patch was applied every 72 hours. The package insert of transdermal fentanyl published in the U.S. states that some patients require patches to be applied every 48 hours when they do not achieve adequate pain control by wearing a new patch every 72 hours. It states that the dose should be increased only after considering switching to a 48-hour regimen.

The findings of our study indicate that in the steady state, the serum concentrations of fentanyl are not maintained at a constant level for 3 days following the use of transdermal fentanyl, and that, therefore, the analgesic efficacy may well be reduced within 72 hours after the patch application. In Japan, the only schedule approved for the use of transdermal fentanyl is replacement every 3 days; however, in view of the above results, replacement of transdermal fentanyl every 2 days instead of every 3 days must be considered.

References

- 1) A. Paix, A. Coleman, J. Lees, J. Grigson, M. Brooks-bank, D. Thorne, M. Ashby, Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management, *Pain*, **63**, 263-269 (1995).
- 2) J.R. Varvel, S.L. Shafer, S.S. Hwang, P.A. Coen, D.R. Stanski, Absorption Characteristics of Transdermally Administered Fentanyl, *Anesthesiology*, **70**, 928-934 (1989).
- 3) E. Schneider, K. Brune, Opioid activity and distribution of fentanyl metabolites, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*, **334**, 267-274 (1986).
- 4) B. Donner, M. Zenz, M. Strumpf, M. Raber, Long-Term Treatment of Transdermal Fentanyl, *J. Pain Symptom Manage*, **15**, 168-175 (1998).
- 5) M.A. Ashburn, L.L.Ogden, J. Zhang, G. Love, S.V. Basta, The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat, *The Journal of Pain*, **4**, 291-297 (2003).
- 6) K. Mizuguchi, H. Yamamura, F. Takeda, K. Hiraga, R. Abe, T. Tozawa, Y. Ariyoshi, S. Tsuneto, Y. Ohashi, Clinical evaluation of fentanyl patch (KJK-4263) used on pain associated with cancer (2)—Evaluation of switching using the conversion table and continued administration, *Iyaku Journal*, **37**, 2403-2426 (2001).
- 7) K. Mizuguchi, H. Yamamura, F. Takeda, K. Hiraga, Y. Ariyoshi, S. Tsuneto, Clinical evaluation of fentanyl patch (KJK-4263) used on pain associated with cancer (1)—Evaluation of its safety, efficacy and disposition, *Iyaku Journal*, **37**, 2389-2402 (2001).
- 8) C. Numata, R. Teraoka, Y. Matsuda, A. Mitani, Y. Miyayama, K. Yagi, M. Hirai, Investigation of Residual Amount of Fentanyl in Used Transdermal Fentanyl Patches : Effects of Person Applying Patch and Application Site, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 599-605 (2005).
- 9) K.P. Russell, A.S. Mary, K.G. Suneel, L.R.N. Jeanne, L.R.N. Mary, E.I. Charles, M.F. Kathleen, Transdermal fentanyl for Cancer Pain, *J. Am. Soc. Anesthesiology*, **78**, 36-43 (1993).
- 10) S. Groud, D. Zech, K.A. Lehmann, L. Radbruch, H. Breitenbach, D. Hertel, Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain : a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region, *Pain*, **69**, 191-198 (1997).
- 11) A. Dahan, R. Romberg, L. Teppema, E. Sarton, H. Bijl, E. Olofsen, Simultaneous Measurement and Integrated Analysis of Analgesia and Respiration after an Intravenous Morphine Infusion, *Anesthesiology*, **101**, 1201-1209 (2004).
- 12) R. Payne, S. Chandler, M. Einhaus, Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl, *Anticancer Drugs*, **6**, 50-53 (1995).

がん性疼痛患者におけるオキシコドン徐放錠の薬物動態についての検討

中村 和代^{*1} 国分 秀也^{*2} 小松 敏彰^{*3}
 的場 元弘^{*4} 外 須美夫^{*5} 矢後 和夫^{*2,3}

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(9): 1449-1453, September, 2007]

Pharmacokinetics of Controlled-Release Oxycodone in Patients with Cancer Pain: Kazuyo Nakamura^{*1}, Hideya Kokubun^{*2}, Toshiaki Komatsu^{*3}, Motohiro Matoba^{*4}, Sumio Hoka^{*5} and Kazuo Yago^{*2,3} (^{*1}Dept. of Pharmacy, Shizuoka General Hospital, ^{*2}Dept. of Pharmacy, Kitasato University Hospital, ^{*3}Kitasato University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ^{*4}National Cancer Center, Center for Cancer Control and Information Services, Cancer Information Services and Surveillance Division, Cancer Information Services Section, ^{*5}Dept. of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine)

Summary

Oxycodone is a useful analgesic for cancer patients in pain. However, its pharmacokinetics have not been sufficiently examined and there is a lack of information, with very few reports on pharmacokinetics concerning the absorption process in particular. With this in mind, we studied the pharmacokinetics of controlled-release oxycodone (Oxy contin[®]). We measured its serum concentration in patients with cancer pain, and calculated parameters derived using the nonlinear least-squared method program (MULTI). In the result, pharmacokinetic parameters calculated at CL/F were: 45.6 ± 22.0 L/hr (Mean \pm SD), Vd/F: 473.0 ± 196.7 L, $t_{1/2}$: 7.2 ± 6.2 hr, kel: 0.103 ± 0.034 , ka: 1.082 ± 0.604 , Lag time: 0.99 ± 0.40 hr. In addition, the serum oxycodone concentration hardly rose until 1 hour after and just before medication, whereupon a rapid increase was evident after 1 hour. The pharmacokinetics of controlled-release oxycodone in patients with cancer pain were clarified in this study. Especially during the absorption process, the lag time was calculated specifically at about 1 hour, making it approximately equal to MS contin[®]. Key words: Controlled-release oxycodone, Lag time, Pharmacokinetics, Cancer pain (Received Feb. 23, 2007/Accepted Mar. 27, 2007)

要旨 現在、オキシコドン徐放錠に関しての情報が統一されておらず、特に吸収過程に関する薬物動態の報告は少なく、がん性疼痛患者における薬物動態は十分に検討されていないのが現状である。そこで今回、オキシコドン徐放錠（オキシコンチン[®]）を使用したがん性疼痛患者7名における体内薬物動態について、非線形最小二乗法プログラム（MULTI）を用い検討を行った。その結果、薬物動態パラメータは、CL/F: 45.6 ± 22.0 L/hr (mean \pm SD), Vd/F: 473.0 ± 196.7 L, $t_{1/2}$: 7.2 ± 6.2 時間, kel: 0.103 ± 0.034 , ka: 1.082 ± 0.604 , lag time: 0.99 ± 0.40 時間と算出された。また血中濃度推移では、投与直前から投与後1時間にかけてほとんど血中濃度は上昇しておらず、投与後1時間以降に急激に血中濃度の上昇が観察された。今回の結果より、がん性疼痛患者におけるオキシコドン徐放錠の薬物体内動態が明らかとなり、特に吸収過程において lag time は約1時間と算出され、MS コンチン[®]錠よりも若干短いもののほぼ同程度であることが確認された。

緒 言

オキシコドンはモルヒネ同様、 μ 受容体に結合する強オピオイド薬であり、天然アルカロイドであるテバイン

の半合成誘導体として1916年に合成された。WHO方式がん疼痛治療法の3段階除痛ラダーにおいては、強オピオイド鎮痛薬として第3段階の薬剤として分類されている。鎮痛効果はモルヒネの1~2/3倍¹⁾、有害作用はモル

^{*1} 静岡県立総合病院・薬剤部

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 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

^{*4} 北里大学医学部・麻酔科

Table 2 Pharmacokinetics parameter estimates of controlled-release oxycodone to cancer patients in pain, derived using the nonlinear least-squared method program (MULTI)

Patients No.	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)	t _{1/2} (hr)	Ke	Ka	Lag time (hr)
1	32.3	443.5	9.5	0.086	1.898	0.93
2	31.6	200.1	4.4	0.158	1.898	0.71
3	76.2	600.0	5.5	0.127	1.230	1.84
4	78.4	800.0	7.1	0.098	0.720	0.93
5	26.4	441.4	11.6	0.060	0.673	0.99
6	36.0	300.0	5.8	0.120	0.698	0.91
7	38.4	526.3	9.5	0.073	0.460	0.63
mean	45.6	473.0	7.2	0.103	1.082	0.99
SD	22.0	196.7	6.2	0.034	0.604	0.40

たは8) および12時間後の計6ポイントを原則として行った。採取した血液は遠心分離後、血清を取り出し、測定時まで-30°Cで凍結保存した。

3. 血中濃度測定法

オキシコドン血中濃度はわれわれが開発した方法⁹⁾を用い、electrochemical detector (ECD: 電気化学検出器)を用いた high-performance liquid chromatography (HPLC: 高速液体クロマトグラフィ)にて測定した。すなわち、抽出方法は血清1 mLに対し、内部標準物質 (internal standard, 25 ng/mL リン酸コデイン) 100 μL と 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL を加え混和し、さらに1-クロロブタン 4 mL を加え、15分間攪拌後、遠心分離 (3,000 rpm, 10 min) し、上清を採取した。再度1-クロロブタン 4 mL を加え、同じ手順を繰り返し、採取した上清を完全に蒸発乾固させた後、HPLC 移動相 200 μL で溶解し、試料とした。HPLC の測定条件は、ポンプ: PU-2080 (日本分光株式会社), カラム: XTerra® RP 18 (5 μm 4.6×50 mm, 日本ウォーターズ株式会社), 移動相: 0.5 mM Na₂HPO₄ (pH 8.0)/CH₃OH/CH₃CN = 7:1:2, 検出器: Coulochem II 5200 A と Model 5020 (エムシーメディカル株式会社), 流速: 0.6~1.0 mL/min, 設定電位は、第一電極: 500 mV, 第二電極: 800 mV とした。

4. 薬物動態解析法

薬物動態パラメータの算出には、1-コンパートメントモデルを用いた非線形最小二乗法プログラム (MULTI)^{9,10)}を用いた。なお、定常状態での採血を行ったため最小二乗法には以下の式を用いた。

$$t \leq \text{Lag Time}$$

$$C_p = A * (e^{-K_{el} * (t - \text{lag time})} * \frac{e^{-K_{a} * t}}{1 - e^{-K_{a} * t}} - e^{-K_{a} * (t - \text{lag time})} * \frac{e^{-K_{a} * t}}{1 - e^{-K_{a} * t}})$$

$$\text{Lag Time} < t$$

$$C_p = A * (e^{-K_{el} * (t - \text{lag time})} * \frac{1}{1 - e^{-K_{a} * t}} - e^{-K_{a} * (t - \text{lag time})} * \frac{1}{1 - e^{-K_{a} * t}})$$

II. 結果

薬物動態パラメータを算出した結果、CL/F: 45.6 ± 22.0 L/hr (mean ± SD), Vd/F: 473.0 ± 196.7 L, t_{1/2}: 7.2 ± 6.2 時間, kel: 0.103 ± 0.034, ka: 1.082 ± 0.604, lag time: 0.99 ± 0.40 時間と算出された (Table 2)。また血中濃度推移では、投与直前から投与後1時間にかけてほとんど血中濃度は上昇しておらず、投与後1時間以降に急激に血中濃度の上昇が観察された。さらに症例3においては、投与直前より投与後1時間および2時間の血中濃度のほうが低値を示していた。各症例における血中濃度推移を Fig. 2 に示した。また、算出された薬物動態パラメータの平均値を用い、投与量を 15 mg × 2/day に設定した場合の血中濃度推移を Fig. 3 に示した。

III. 考察

今回われわれは、オキシコドン徐放錠の薬物動態について検討した。吸収過程について検討した結果、lag time は約1時間と算出され、Mandema ら⁴⁾が算出した約12分と異なる結果であった。このことは、Mandema らの報告がオキシコドン徐放錠とオキシコドン速放水溶液を同時に解析していることと健康人を対象としていることから、われわれの報告と異なる結果になったと考えられた。

いることが確認された。また、オキシコドン徐放錠（オキシコンチン®錠）はMSコンチン®錠の速い消失過程を改良した製剤であり、吸収過程における吸収速度を速くした製剤設計にはなっていない⁷⁾。今回のわれわれの結果においても、オキシコドン徐放錠の吸収過程はMSコンチン®錠の lag time $1.46 \pm 0.72^{11)}$ よりも若干速いが、消失過程においてはMSコンチン®錠の半減期 $2.58 \pm 0.85 \text{ hr}^{11)}$ よりも約3倍長くなっている。また、健康人で解析した報告では、オキシコドン徐放錠（オキシコンチン®錠）の消失半減期は空腹時投与で5.1時間、食後投与で4.5時間と算出している¹²⁾。さらに、食後投与に比べ空腹時投与のほうが吸収が速いとしており¹²⁾、今回のわれわれの検討では空腹時投与で設定しているため食後投与にした場合、lag timeは1時間以上になることが予想される。他の薬物動態パラメータに関して、クリアランスは健康人で行われたデータでは約 $110 \text{ L/hr}^9)$ であるのに対し、われわれの結果では約 45 L/hr であった。このことは、がん患者において循環血流量の低下や腎機能の低下によりクリアランスが低下し、オキシコドンの消失が遅延しているものと考えられた。また、分布容積は健康人で行われたデータでは約 $593 \text{ L}^9)$ であり、われわれの結果では約 470 L と若干低いもののほぼ同程度の値を示していた。

まとめ

今回の結果より、がん性疼痛患者におけるオキシコドン徐放錠の薬物体内動態が明らかとなった。特に吸収過程において lag time は約1時間と算出され、MSコンチン®錠より若干低いもののほぼ同程度であることが確認され、がん患者における突発痛に対して頓服使用できないことが示唆された。現在、オキシコドン徐放錠（オキシコンチン®錠）は吸収が速いと情報提供され、頓服で使用する医師も存在する。2007年2月にはオキシコドン速放錠が上市され、オキシコドン製剤の適正使用が望まれる。

- 1) Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, et al: Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 42(5):576-580, 1998.
- 2) Lauretti GR, Oliveria GM and Pereira NL: Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 89(11):2027-2030, 2003.
- 3) Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al: Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 2(3):239-249, 1998.
- 4) Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, et al: Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Pharmacol* 42(6):747-756, 1996.
- 5) 尾崎満彦: オキシコドン徐放錠. *医薬ジャーナル* 40(S-1):302-309, 2004.
- 6) Sunshine A, Olson NZ, Colon A, et al: Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 36(7):595-603, 1996.
- 7) Robert F Kaiko, 武田文和: オキシコドン徐放錠（オキシコンチン®錠）の開発コンセプト. *がん患者と対症療法* 16(2):57-64, 2005.
- 8) Kokubun H, Ouki M, Matoba M, et al: Determination of oxycodone and hydrocotarnine in cancer patient serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *ANALYTICAL SCIENCES* 21:337-339, 2005.
- 9) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, et al: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharm Dyn* 4:879-885, 1981.
- 10) Yamaoka K: Development of evaluation methods and computer softwares for pharmacokinetics analysis. *Xenobio Metabol and Dispos* 16:92-103, 2001.
- 11) Hiraga K, Yokokawa Y, Oguma T, et al: Pharmacokinetics of morphine in cancer patients following oral administration of aqueous and controlled-release morphine at steady state. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 20:639-647, 1989.
- 12) Benziger DP, Kaiko RF, Miotto JB, et al: Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. *J Pharm Sci* 85:407-410, 1996.

WHO 方式がん疼痛治療ガイドラインの 推奨量によるアセトアミノフェン： 日本における有効性と安全性の多施設処方調査

的場元弘^{1,2)} 吉本鉄介^{1,3)}
余宮きのみ^{1,4)} 富安志郎^{1,5)}
田巻知宏^{1,6)} 橋爪隆弘^{1,7)}
国分秀也^{1,8)} 龍 恵美^{1,9)}

¹⁾がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会
(Symptom Control Research Group : SCORE-G)

²⁾国立がんセンターがん対策情報センター

³⁾社会保険中京病院緩和ケアセンター

⁴⁾埼玉県立がんセンター緩和ケア病棟

⁵⁾長崎市立市民病院麻酔科・緩和ケアチーム

⁶⁾札幌南青洲病院緩和ケア病棟

⁷⁾市立秋田総合病院緩和ケアチーム

⁸⁾北里大学病院薬剤部

⁹⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院薬剤部

ペインクリニック

Vol.28 No.8 (2007.8) 別刷

真興交易株式会社出版部

WHO方式がん疼痛治療ガイドラインの 推奨量によるアセトアミノフェン： 日本における有効性と安全性の多施設処方調査

原 著

Original Article

的場元弘^{1,2)} 吉本鉄介^{1,3)}

余宮きのみ^{1,4)} 富安志郎^{1,5)}

田巻知宏^{1,6)} 橋爪隆弘^{1,7)}

国分秀也^{1,8)} 龍 恵美^{1,9)}

¹⁾がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会
(Symptom Control Research Group: SCORE-G)

²⁾国立がんセンターがん対策情報センター

³⁾社会保険中京病院緩和ケアチーム

⁴⁾埼玉県立がんセンター緩和ケア病棟

⁵⁾長崎市立市民病院麻酔科・緩和ケアチーム

⁶⁾札幌南青洲病院緩和ケア病棟

⁷⁾市立秋田総合病院緩和ケアチーム

⁸⁾北里大学病院薬剤部

⁹⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院薬剤部

要 旨

アセトアミノフェンは、本邦でがん疼痛に適応がある唯一の非オピオイド薬で、海外では有効性と安全性が確立している。しかし、本邦での最大投与量設定がWHO方式がん疼痛治療ガイドラインの半分以下であるため、非オピオイド薬は胃潰瘍や腎障害の副作用がある非ステロイド性抗炎症薬が多く用いられている。そこでわれわれは、アセトアミノフェンが、WHO推奨量で処方された症例における有効性、安全性を多施設で後ろ向き集計した。投与後4週間の追跡結果は、がん疼痛は有意に改善し($p < 0.001$)、肝機能、腎機能の悪化など変更中止を要する副作用は認めなかった。選択基準の検討は必要だが、WHO推奨量のアセトアミノフェンは、本邦でも有効かつ安全と思われる。

(ペインクリニック 28: 1131-1139, 2007)

キーワード：アセトアミノフェン，WHO方式がん鎮痛ガイドライン，有効性と副作用

はじめに

がん性疼痛の管理に対し、現在はWHO方式

<Original Article>

Acetaminophen prescribed with the dose recommended by WHO's guidelines on the management of cancer pain: multi-facilities survey evaluating the effectiveness and safety in Japan

Motohiro Matoba, et al

Symptom Control Research Group: SCORE-G
(National Cancer Center, Center for Cancer Control and Information Services)

correspondence author:

Tetsusuke Yoshimoto (Chukyo Hospital)

疼痛治療として3段階ラダー(WHOラダー)が一般的に用いられている。この第1段階(軽度の痛み)に対しては、非ステロイド性抗炎症薬(nonsrteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs)として、アスピリンとともに、アセトアミノフェンが、非オピオイド鎮痛薬として推奨されている¹⁾。Abraham²⁾は、第1段階の基本薬は長期投与されること、進行がん患者は大多数が高齢者であるため、副作用の発現頻度を減少させる観点からはアセトアミノフェンが最も安全な薬物であろうとしている。また、日本人を対象とした報告では、WHOラダー開発者の1

人である武田⁹⁾が、第1段階の非オピオイドとして英米で用いられている用量のアセトアミノフェン(1回500~1,000mg, 4~6時間ごと)を用いたWHOラダー暫定草案のトライアルにおいて、肝機能検査に異常がない患者では有効であり、副作用の発生は皆無であったと報告している。

日本では、アセトアミノフェンは、がん性疼痛への適応がある唯一の非オピオイド鎮痛薬である。しかしながら、アセトアミノフェンの最大投与量設定は1回500mg, 1日1,500mgと添付文書で規制されている。これに対して、英国の最大投与量設定は1回1,000mg, 1日6,000mg, 米国では1回975mg, 1日約3,950mg, 大韓民国では1回1,000mg, 1日4,000mgとなっており、日本は、海外と比較して極端に少ない量に規制され、がん性疼痛治療には不十分であると思われる。アセトアミノフェンの副作用が日本人に多いとする調査はなく、国内規制の根拠は不明である。緩和ケアに習熟した医師以外は、第1段階の薬物として、NSAIDsを圧倒的な頻度で処方しているのが日本の現状である。だが、NSAIDsの長期使用は、米国のSingh¹⁰⁾が報告したように、消化管出血死亡のリスクが大きく、胃がんの頻度が高い日本人ではよりハイリスクであろう。また、消化性潰瘍や腎障害が少ないとされるCOX-2選択性阻害薬も、心血管系に対する副作用などがあり、安全性は確定しておらず⁹⁾、WHOラダー第1段階の選択肢としてアセトアミノフェンを考慮すべき進行がん症例は国内でも多いと思われ、処方基準の再検討が望まれる。

筆者らが検索した限り、WHOが推奨する用量のアセトアミノフェンについて、有効性と安全性を論じた国内調査は現時点では存在せず、多施設での処方調査は日本のがん疼痛ケアにおいて、極めて有益な情報を提供すると思われる。そこでわれわれは、「がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会(Symptom Control Research Group: SCORE-G)」に所属する緩和ケア医(全国5施設、緩和ケア病棟および院内緩和ケアチームの医師)が処方したアセトア

ミノフェンの有効性、安全性、処方背景を調査解析したので報告する。

I 目的および対象と方法

1) 目的

日本人のがん疼痛症例に対しても、WHO方式がん疼痛治療ガイドラインが推奨する用量のアセトアミノフェンが、有効かつ安全であることを確認し、熟練した緩和ケア医の処方背景から症例の選択基準を推定する。

2) 対象

2006年2月までの3年間で、調査に参加した6施設の緩和ケア医が、2,000mg/日以上のアセトアミノフェンを、WHO方式がん疼痛治療ガイドラインによって処方したがん症例を対象とした。

3) 方法

多施設での後ろ向き処方調査によるcase series集積に基づいたlongitudinal follow up研究の手法を用いた。すなわち、

① 集計解析

各施設の診療記録を基に、アセトアミノフェン投与開始から1週ごとに1カ月間、処方背景、効果、副作用を、SCORE-Gで配布したフォームに処方医が記入し、集計解析した。

② 疼痛レベル評価

アセトアミノフェンを投与された症例の疼痛レベル評価は、numeric rating scale (NRS)(整数11段階評価、無痛:0~想像できる最悪の痛み:10)⁹⁾を用いた。

③ 副作用、血液検査

アセトアミノフェンによると思われる副作用は、自覚症状として悪心・嘔吐や掻痒症状の有無について、血液検査として肝酵素、ビリルビン、尿素窒素、血清クレアチニン値を測定し、追跡した。調査期間はアセトアミノフェン処方開始から4週間(1カ月)とし、1週ごとのtime-series解析を行い、欠損値はloss of data法で処理した。

表1 WHOガイドライン推奨用量による acetaminophen が処方された45症例の背景因子

性別 (%patient)	男性 25 症例 (55.6%)	女性 20 症例 (44.4%)
年齢 (平均±SD)	63.9±10.0 (37~85) 歳	
原発部位 (%patient)	消化器系	40.0%
	泌尿生殖器系	26.7%
	乳 腺	11.1%
	気管支肺	11.1%
	頭 頸 部	2.2%
	リンパ造血器系	6.7%
	不 明	2.2%
疼痛の性質 (%patient)	体 性 痛	40.0%, 内臓痛 24.4%
	神経障害性疼痛	6.7%, 混合性疼痛 28.9%
疼痛の原因 (%patient)	骨 転 移	64.4%, 転移リンパ節 13.3%
	臓器浸潤	13.3%, 胸腹膜浸潤 8.9%
基礎疾患 (%patient)	消化性潰瘍: なし 75.6%, 確定 15.6%, 既往のみ 4.4%, 不明 4.4%	
	肝 疾 患: なし 93.8%, 非活動性慢性肝炎 4.4%, 活動性慢性肝炎 2.2%	
	腎 障 害*: 軽度または正常 84.5%, 中等度 13.3%, 重度 2.2%	

*推定クレアチニンクリアランスによる判定。軽度または正常: >60, 中等度: 30~60, 重度: <30

④ 統計処理

②と③の統計解析には, Wilcoxon 符号付き順位検定と Kruskal-Wallis 検定, Mann-Whitney U 検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II 結 果

1) 背景因子

集計した症例は, 5施設, 45症例であった。その背景因子を表1に示した。男女比はほぼ等しく, 平均年齢は63歳。処方医が診断した疼痛の性質は, 体性痛, 内臓痛, 混合性と侵害受容体性疼痛が全体の99.3%を占めていた。疼痛の原因は, 骨転移痛が64.4%と最も多かった。基礎疾患として, 処方開始時に消化性潰瘍が確定していた症例が7症例(15.6%)あった。中等度以上の腎障害も7症例(15.5%)にみられたが, 投与開始後にこれらの増悪はみられず, アセトアミノフェン投与中止を要した症例はなかった。

重度腎機能低下の症例は, 50歳台男性で, 膀胱がんの膀胱壁浸潤と大動脈周囲リンパ節腫大による疼痛に対し, オピオイドとNSAIDsを併

用せず, アセトアミノフェン単独で, 2,800 mg/日が処方され, 血清BUN, Cr (mg/dl) は, 投与前 BUN 54, Cr 4.7 が, 投与4週後には, BUN 56, Cr 4.8 であり, 悪化はなかった。また, 疼痛レベルは, 投与前 NRS 5 が, 投与後第1週には NRS 0 となり, 著効し, 追跡最終第4週まで維持された。

慢性肝障害としては, 非活動性の慢性肝炎が2症例(4.4%), 活動性が1症例(2.2%)存在していた。非活動性肝炎の2症例のうち, 症例1は70歳台男性で, C型肝炎と肝臓がんで骨転移に対してのアセトアミノフェン投与量は2,400 mg/日, 投与前血清肝酵素 (IU/l) が AST 28, ALT 30 であったが, 投与4週後には, AST 21, ALT 19 となった。症例2は, 70歳台女性, C型肝炎と肝臓がんで骨転移に対してのアセトアミノフェン投与量は2,800 mg/日, 血清肝酵素 (IU/l) は投与前 AST 28, ALT 30 であったが, 投与4週後 AST 36, ALT 36 であり, 2症例とも悪化を認めなかった。症例1は, 胃内視鏡による活動期胃潰瘍が確定していた症例であり, 症例2は, 既往例だが, 吐下血の重症エピソードがあることから NSAIDs でなくアセ

表2 WHOガイドラインの推奨用量でacetaminophenが処方された45症例の処方状況と有害事象*

AAP処方量 (mg/日) (平均±SD)	開始量 2,757.0±504.1 (1,500~3,200) 維持量 2,900.0±438.8 (2,000~4,000)
併用鎮痛薬 (%patient)	オピオイド: なし 33.3%, 経皮フェンタニル 26.7%, 徐放オキシコドン 20.0% モルヒネ徐放薬 13.3%, リン酸コデイン 6.7%
	NSAIDs: なし 73.3%, メロキシカム 13.3%, エドトラク 6.7%, ナプロキセン 2.2% インドメサシン 2.2%, シクロフェナク 2.2%
	鎮痛補助薬: なし 75.6%, NMDA拮抗薬 8.9%, 抗うつ薬 6.7% 抗てんかん薬 4.4%, 抗不整脈 2.2%, 副腎皮質ステロイド 2.2%
有害事象 (%patient)	肝機能低下: なし 93.3%, 軽度 6.7% (肝門部リンパ節腫大による) 腎機能低下: なし 95.6%, 軽度 4.4% (水腎による)
悪心 [†] (投与前)	grade 0 77.8%, grade 1 4.4%, grade 2 6.7%, grade 3 8.9%, grade 4 2.2%
悪心 [†] (4週後)	grade 0 95.6%, grade 1 4.4%, grade 2 0.0%, grade 3 0.0%, grade 4 0.0%
嘔吐および皮膚掻痒症状	あり 0%, なし 100.0%

*: AAP開始から4週間における後ろ向き調査の集計

[†]: gradeは処方医評価, 0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=intolerableと定義

トアミノフェンが選択されていた。

活動性慢性肝炎の1症例は40歳台男性で、B型肝炎を伴う肝臓がんによる、腰椎転移と肋骨転移の疼痛に対し、アセトアミノフェン2,400mg/日が投与され、血清肝酵素 (IU/l) は、投与前AST 272, ALT 34から、投与4週後AST 355, ALT 33, とASTのみ上昇し、ALTは不変であった。この症例はNSAIDsで十二指腸潰瘍から吐血した既往があるため、アセトアミノフェンが選択されていた。

2) アセトアミノフェンの処方状況と

有害事象

表2に、対象症例への処方状況とアセトアミノフェンによる有害事象を示した。1日処方量は維持量2,900mgであり、緩和ケア医の処方量は、添付文書の1日最大投与量1500mgのほぼ2倍量であった。4週間の観察期間が終了するまでの間に、アセトアミノフェンを中止した症例は2症例(4.4%)であり、それぞれ、肛門がんの50歳台男性は、原疾患による反回神経麻痺から17日目より誤嚥性肺炎で状態悪化して中止となり、多発性骨髄腫の60歳台女性は、アセトアミノフェン処方27日目に敗血症となり中

止した症例であった。2症例とも転帰は死亡であったが、いずれもアセトアミノフェンと死亡との因果関係はなしと判断されていた。

オピオイドについては、オピオイド併用なし(ナイーブ群)が33.3%認められたが、開始時の疼痛が平均NRSで4.1±3.1と、オピオイド併用群66.7%の平均NRS 6.1±2.1より軽度である傾向を認めた(p=0.0911)。NSAIDsとの併用処方は26.7%で行われていたが、メロキシカムやエドトラクなどの胃粘膜障害が少ないものとの併用がほとんどであった。また、処方開始時の平均NRSは、NSAIDs併用群で6.3±2.8と、アセトアミノフェン単独処方群5.6±2.6と有意な差を認めなかった(p=0.414)。肝機能低下、腎機能低下を認めた各2症例(それぞれ6.7%, 4.4%)は、いずれも原疾患進行によるものであり、悪心・嘔吐、皮膚掻痒を訴えた症例は1症例も認めなかった。

3) 疼痛評価

図1に示すように、アセトアミノフェンをWHOラダーの第1段階薬として処方した全対象症例において、疼痛の程度は、アセトアミノフェン投与開始前に比較して1週、2週、3週、

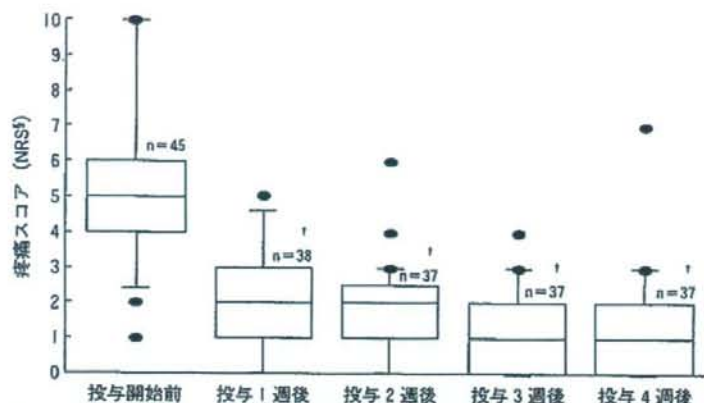


図1 WHOガイドラインの推奨用量が処方されたがん疼痛45例における鎮痛成績 (acetaminophen 開始から4週間調査の集計)

§: Numeric rating scale (NRS): 無痛(0)~想像できる最悪の痛み(10)の整数11段階疼痛スコア。
 †: $p < 0.0001$ vs 投与開始時 NRS (Wilcoxon 符号付順位検定), 欠損値は loss of data 法で処理

4週後のすべての時点で有意に低下していた。また、オピオイドを併用しなかったナイーブ群(15症例, 33.3%)でも、同様に疼痛強度は、投与前 $4.9 \pm 2.9 \rightarrow$ 1週後 $1.9 \pm 1.1 \rightarrow$ 2週後 $1.8 \pm 0.9 \rightarrow$ 3週後 $1.7 \pm 1.3 \rightarrow$ 4週後 1.3 ± 1.2 と、有意に ($p < 0.001$) 低下していた。

4) 血清生化学検査値結果

図2に、処方後4週間の、肝機能と腎機能に関する血清生化学検査値の平均水準推移を示した。肝機能、腎機能とも有意な悪化を認めなかった。

III 考 察

今回の調査結果により、WHO方式がん疼痛ガイドラインの推奨量で処方されたアセトアミノフェンは、WHOラダーに熟練した緩和ケア病棟または院内緩和ケアチームの医師が、症例を選択して処方すれば、有用かつ安全であることが明らかになった。これは、4週間(1カ月)の長期経過追跡で、アセトアミノフェンによる肝機能、腎機能の悪化を含めた投与中止や減量を要した症例はなく、アセトアミノフェン単独

使用およびオピオイドや鎮痛補助薬の併用の双方において、観察期間中、処方時よりもがん疼痛の程度(NRS)が有意に低下していたことからうかがえる。

本研究は、選択基準を設けたトライアル研究ではなく、がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会 (Symptom Control Research Group: SCORE-G) に所属する医師が、日常臨床でアセトアミノフェンを処方した症例群を対象とした後ろ向き調査であるが、i) 骨転移痛などの侵害受容体性疼痛に有効である、ii) 消化性潰瘍および腎機能低下症例においても安全である、iii) NSAIDs やオピオイド製剤との併用ができる、というアセトアミノフェンの利点を明らかにできた。また、本研究は、がん疼痛管理に熟練した医師のアセトアミノフェン処方背景に対する集計結果を示すことで、i) 一般医が、消化性潰瘍や腎障害の合併症があるがん骨転移痛をケアする際に、アセトアミノフェンを処方する場合、ii) WHO方式がん疼痛治療ガイドラインの推奨量アセトアミノフェンの国内トライアル試験計画を作成する場合などに有用な情報を提供するものである。

今回の調査では、アセトアミノフェン処方対

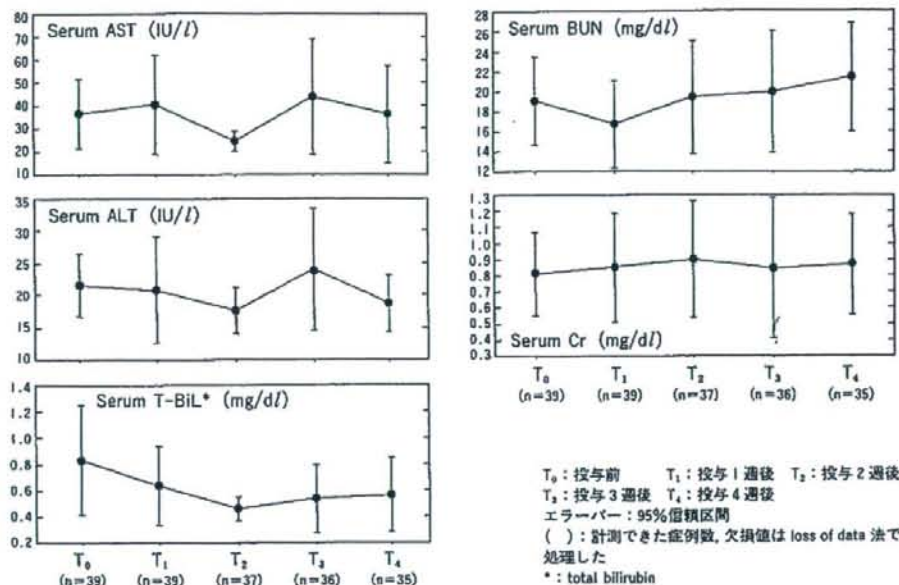


図2 WHOガイドライン推奨用量のacetaminophenが処方された45症例における肝機能と腎機能に関する血清生化学検査値: 処方後4週間のlongitudinal follow up AST, ALT, T-Bil, BUN, Crの平均水準値は有意な変化はなかった(Kruskal-Wallis検定)

象として侵害受容体性疼痛, 特に骨転移痛が65%近くを占めており, 骨転移に有効であるという印象を処方医が持っていることが推察され, 併用された鎮痛補助薬についても, 頻度は8.9%と低いが, 体性痛や incidental pain に有効とされる¹⁾塩酸ケタミンやイフェンプロジルなどのNMDA受容体拮抗薬が併用されていた。処方医が, 神経障害性疼痛と診断している症例は6.7%と少なかったが, Koppertら¹⁰⁾は, アセトアミノフェンの中枢性作用から, ある程度神経障害性疼痛に有効であると主張しており, 今後の検討課題である。

また, NSAIDsとの併用処方が約1/4あったが, これはTwycross⁹⁾が両薬物を併用することにより相加効果が期待できる, と報告していることによると思われる。この併用処方は, NSAIDsで除痛し切れないが, まだ軽度の疼痛である場合や, 腎障害や消化性潰瘍のリスクを避けるため, 比較的効果の弱いNSAIDsの効果

を補強したい場合, または, 腎障害が中程度以上でコサインでも蓄積リスクがある場合などの問題解決のための選択肢であろう。本研究でも, 併用処方例の約3/4はCOX-2選択性の強いNSAIDs(メロキシカムとエドトラク)であった。

本研究の対象となった原発巣は, 泌尿生殖器系のがん種が26.7%と全体の約1/4を占め, 国内の2003年死亡統計での前立腺がん4.5%, 子宮卵巣がん7.8%と比較して多かった¹⁰⁾。このことは, 緩和ケアに熟練した処方医は, 骨転移を有する症例でも比較的前後が長くなると予想される場合には, NSAIDsの長期服用に伴うリスクを避ける方向に向かうと予測している。これは, Mercadanteら¹¹⁾が, がん患者への長期NSAIDs使用については安全性の研究が不足しており, 高齢, 腎障害や胃腸疾患, 脱水, 併用薬などの合併するリスク因子を考慮することを推奨していることと合致する。

WHOラダーで第1段階の期間は, 平均

19-42日と、緩和ケア医への平均コンサルト期間から死亡までの約半分と長期に及ぶ¹²⁾ので、アセトアミノフェンを初回より選択するのは妥当であろう。

日本ではWHO方式ラダーの非オピオイドは、NSAIDsが一般的であるが、以下のような問題点が挙げられる。すなわち、i)日本人はピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) の保菌率が高く、長期投与、特にステロイド薬併用時には潰瘍発生のリスクが高い、ii)潰瘍発生時にはステロイド薬や抗がん治療を中止する必要がある上に、致死的出血を起こす可能性がある、iii)消化性潰瘍や腎障害リスクの低いCOX-2選択性の高いNSAIDsも新規開発されているが、血栓形成や心毒性の問題などの未知の面があり、今後の臨床試験を重ねるべきという意見がある¹³⁾、iv)進行がん症例では、化学療法、脱水、抗生薬投与など、NSAIDsが腎機能低下を起こし得る状況や併用薬が多い、v)がん状態で延命または緩和目的の化学療法を受ける症例が急増し、NSAIDsの常用は、治療時の高用量副腎皮質ステロイドが消化性潰瘍発生や、抗がん薬が腎臓への毒性を増す可能性がある、などの問題点が挙げられる。今回の調査では、消化性潰瘍については確定症例(7症例, 15.6%)、明らかな既往がある症例(2症例, 4.4%)で、計9症例(20.0%)が消化性潰瘍ハイリスク症例であった。アセトアミノフェンとの併用NSAIDsは12症例(26.7%)あり、消化性潰瘍ハイリスクのインドメタシンやジクロフェナクは2症例(4.4%)のみ、COX-2選択性NSAIDsやナプロキセンなどの消化性潰瘍と腎障害のリスクが少ない薬物との併用が10症例(22.2%)で、約3/4のアセトアミノフェンは単独で使用されていた。腎機能では、17.0%で投与前から低下を認めていたが、アセトアミノフェンによって有意な悪化を認めた症例はなかった。添付文書に記載されている皮膚掻痒感や吐き気は、今回の調査では全く認められなかったが、「あり」、「なし」のカテゴリー調査であり、安全性の判断には、更なる症例蓄積が必要と思われた。

鎮痛効果は、処方後4週までNRSを用いて

観察されており、その中央値は、投与前NRS5から、1週目と2週目にはNRS2、3週目と4週目にはNRS1へ低下していた。これはNRSを用いた他のがん性疼痛のtime-series評価研究であるDuPenら¹⁴⁾、Meuserら¹⁵⁾、吉本ら¹⁶⁾の、がん疼痛治療成績と比較しても十分な鎮痛効果と思われた。また、約1/3を占めたアセトアミノフェン単独投与群でもほぼ同等の鎮痛効果を認めた。

アセトアミノフェン処方には医療経済的な側面もある。公的医療保険財政の逼迫と包括医療化という圧力で、NSAIDsより安価で、消化性潰瘍の防止薬の併用を要しないアセトアミノフェンは、今後、処方が増える可能性がある。すなわち、NSAIDsによる消化性潰瘍防止として、胃酸分泌能が低い日本人にはH2遮断薬でよいとする意見¹⁷⁾と、ほとんど効果がないという意見¹⁸⁾があり、議論の余地があるので、より強力だが高価なプロトンポンプ阻害薬が選択されることも多いと思われる。特に、消化性潰瘍の既往のある症例では、吐・下血リスクを避けるため、その可能性が高い。ここで、NSAIDsでなくアセトアミノフェンを選択すれば、リスクを回避しつつコスト削減が可能となる。

アセトアミノフェンには、副作用として重症肝機能障害が知られており、WHOが推奨する用量で処方する際の障害になると思われる。過去の副作用報告によると、欧米では1回投与量が250 mg/kg以上¹⁹⁾、国内では、黒木ら²⁰⁾が1回7,500 mgまたは150 mg/kg以上で起こると報告している。また、最少致死量の報告は、欧米で1回投与量が18,000 mg、国内で2,400 mg(ともに1症例)である。さらに、自殺目的や誤使用の報告も多い。また、米国では、Paulら²¹⁾により、4g/日のアセトアミノフェンによる肝毒性について、健康成人を対象とした二重盲検トライアルが行われ、ALTの上昇が報告されている。彼らは、正常値の3倍を超える上昇症例が、プラセボ群の0%に比較して、アセトアミノフェンおよび各種オピオイド併用群では31-44%と有意に高くなったとしている。しかし、この研究では、肝障害症例でも血中濃

度上昇がなく、人種差としてヒスパニック系が57%と多く、他の人種より2倍以上肝機能障害リスクが高くなっていたことから、脂肪肝など人種的な基礎疾患の可能性を彼らは推測している。彼らの報告は、観察対象に黄色人種が全く含まれていなかったものの、4g/日の用量では重度脂肪肝や飢餓状態に注意が必要であると注意を促している。

今回、われわれが設定した維持用量(2,400~3,200 mg/日, 1回量600~800 mg)は、重篤な活動性慢性肝炎、肝硬変、黄疸などを除外した症例背景となっており、肝酵素AST, ALTは有意の上昇を認めず、アセトアミノフェンの安全基準作成に役立つと思われた。一方、活動性慢性肝炎(1症例)と非活動性慢性肝炎(B型1症例, C型1症例)が計3症例あったが、4週間の追跡および最終転帰まで、アセトアミノフェンによる肝機能の悪化は認められなかった。ただし、日本人の肝炎ウイルス罹患率が欧米よりはるかに高いこと、TS-1やGefitinibなどの長期服用する抗がん薬との相互作用検討が行われていないため、処方時は十分注意が必要である。

IV 結 論

本研究は、がん疼痛に処方されたアセトアミノフェンの効果と副作用を多施設で長期追跡調査した国内初の報告であり、緩和ケア医は、高用量アセトアミノフェンを使用して、副作用なく十分な鎮痛効果を得ていることを明らかにした。そして、緩和ケア医は、経験的にアセトアミノフェン処方に適切な症例を選択しているため、本研究の解析結果は、進行がん症例に疼痛治療を最初に行う一般医師に有用な情報を提供するものである。

なお、本論文の主旨は第11回緩和医療学会総会(神戸, 2006年)で発表された。

文 献

- 1) 武田文和・訳, 世界保健機関・編: がんの痛み

- からの解放. WHO方式がん疼痛治療法 第2版. 東京, 金原出版, 1996, 20-41
- 2) Abrahm JL, Snyder L: Pain assessment and management. *Prim Care* 28: 269-297, 2001
- 3) Takeda F: Results of the field-testing in Japan of the WHO Draft Interim Guideline for Relief of Cancer Pain. *The Pain Clinic* 1: 33-37, 1985
- 4) Singh G: Recent consideration in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. *Amer J Med* 105: 31-38, 1998
- 5) 国立医薬品食品衛生研究所医薬品安全性情報(海外規制機関) Vol.3 No.13
<http://www.nih.go.jp/dig/sirreport/weekly3/13050714.pdf>
- 6) Paice JA, Cohen FL: Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs* 20: 88-93, 1997
- 7) 的場元弘: がん疼痛治療のレシピ 2004. 東京, 春秋社, 2003
- 8) Koppert W, Wehrfritz A, Korber N, et al: The cyclooxygenase isozyme inhibitors paracetamol and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain* 108: 148-153, 2004
- 9) 武田文和・監訳, Twycross RG, Wilcock A: トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント. 東京, 医学書院, 2003
- 10) 国立がんセンターホームページ: がんの統計'05 悪性新生物死亡率, 性別・年齢階級別・主要部位別. <http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2001/tables/t04-j.html>
- 11) Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, et al: The analgesic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer pain due to somatic and visceral mechanism. *J Pain Symptom Manage* 17: 351-356, 1999
- 12) World Health Organization: Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva, 1990
- 13) 鈴木 勉: がん疼痛管理とアセトアミノフェン. *In These Case* 1: 1-2, 2003
- 14) DuPen SL, Du Pen AR, Polissar N, et al: Implementing guidelines for cancer pain management: results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 17: 361-370, 1999
- 15) Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al: Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 93: 247-257, 2001
- 16) 吉本鉄介, 石野由樹, 久田純生, 他: 一般病院における専任緩和ケアチームの身体症状マネジメント能力. *緩和医療学* 7: 301-308, 2005