

別刷

# 癌と化学療法

VOL.37(2010)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

## がん疼痛に対する1日1回貼付のフェンタニルクエン酸塩 経皮吸収型製剤の第Ⅱ相臨床試験

—3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付—

宮崎 東洋\*<sup>1</sup> 並木 昭義\*<sup>2</sup> 小川 節郎\*<sup>3</sup> 北島 敏光\*<sup>4</sup> 増田 豊\*<sup>5</sup>  
巖 康秀\*<sup>6</sup> 内田 英二\*<sup>7</sup> 井関 雅子\*<sup>8</sup> 的場 元弘\*<sup>9</sup> 橋爪 隆弘\*<sup>10</sup>

(*Jpn J Cancer Chemother* 37(9): 1747-1752, September, 2010)

**A Phase II Clinical Study of Once-A-Day Fentanyl Citrate Patch in Patients with Cancer Pain—Switching from Once-Every-Three-Days Fentanyl Patch to Once-A-Day Fentanyl Citrate Patch:** Toyo Miyazaki\*<sup>1</sup>, Akiyoshi Namiki\*<sup>2</sup>, Setsuro Ogawa\*<sup>3</sup>, Toshimitsu Kitajima\*<sup>4</sup>, Yutaka Masuda\*<sup>5</sup>, Yasuhide Iwao\*<sup>6</sup>, Eiji Uchida\*<sup>7</sup>, Masako Iseki\*<sup>8</sup>, Motohiro Matoba\*<sup>9</sup> and Takahiro Hashizume\*<sup>10</sup> (\*<sup>1</sup>The Tokyo Clinic, \*<sup>2</sup>Otaru City Hospital Bureau, \*<sup>3</sup>Dept. of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine, \*<sup>4</sup>Dept. of Anesthesiology, Dokkyo Medical University School of Medicine, \*<sup>5</sup>Dept. of Research and Development for Innovative Medical Needs, Showa University School of Pharmacy, \*<sup>6</sup>Dept. of Anesthesiology, Kyorin University School of Medicine, \*<sup>7</sup>Second Dept. of Pharmacology, Showa University School of Medicine, \*<sup>8</sup>Dept. of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo University School of Medicine, \*<sup>9</sup>Dept. of Palliative Medicine and Psycho-Oncology, National Cancer Center Hospital, \*<sup>10</sup>Dept. of Surgery, Akita City Hospital)

### Summary

We examined the efficacy and safety of a new transdermal fentanyl citrate patch (HFT-290), which was applied once daily in patients with cancer pain who were receiving a stable dose of once-every-three-day application transdermal fentanyl patch [TDF (72 hr)]. After TDF (72 hr) was applied for three days at the same dose used before starting the study, treatment was switched to HFT-290 (once daily) for 9 days. The analgesic effect was judged with a 5-point scale based on each patient's assessment of pain on a 100-mm visual analog scale (VAS). Seventy-eight patients were enrolled. The efficacy rate (95% confidence interval) of the analgesic effect at the time of final removal of HFT-290 (the primary efficacy end-point) was high at 83.9% (71.7-92.4%; 47/56 patients). Furthermore, based on the shift of the VAS, good pain control was achieved after switching. All adverse drug reactions were either mild or moderate, and the main reactions were those commonly observed with opioid analgesics. No respiratory depression was observed. HFT-290 demonstrated good tolerability after switching from TDF (72 hr) and provided stable pain control. Key words: HFT-290, Fentanyl citrate, Cancer pain (Received May 27, 2010/ Accepted Jun. 16, 2010)

**要旨** 市販されている3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤〔72-hour application transdermal fentanyl patch: TDF (72 hr)〕を使用中のがん疼痛患者を対象に、新しく開発された1日1回貼付のフェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤 HFT-290 に切り替えた際の有効性および安全性などを検討した。試験開始前と同一用量の TDF (72 hr) を3日間貼付後、HFT-290 の1日1回9日間貼付に切り替えた。100 mm visual analog scale (VAS) を用いた患者の疼痛評価 (疼痛 VAS) より鎮痛効果を5段階評価した。登録した患者は78例であった。有効性の主要評価項目である HFT-290 最終剥離時の鎮痛効果の有効率 (95%信頼区間) は、83.9 (71.7~92.4) % (47/56例) と良好であった。また、疼痛 VAS の推移より、切り替え後も良好な疼痛コントロールが実現した。副作用はすべて軽度または中等度であり、主な副作用はオピオイド鎮痛薬で一般的にみられる症状であった。呼吸抑制の有害事象はみられなかった。HFT-290 は TDF (72 hr) からの切り替え貼付で良好な忍容性を示し、安定した疼痛管理が可能であると考えられた。

\*<sup>1</sup> 東京クリニック

\*<sup>2</sup> 小樽市病院事業管理者

\*<sup>3</sup> 日本大学医学部・麻酔科学

\*<sup>4</sup> 獨協医科大学・麻酔科学

\*<sup>5</sup> 昭和大学薬学部・治療ニーズ探索学

\*<sup>6</sup> 杏林大学医学部・麻酔科学

\*<sup>7</sup> 昭和大学医学部・第二薬理学

\*<sup>8</sup> 順天堂大学医学部・麻酔科学・ペインクリニック

\*<sup>9</sup> 独立行政法人国立がん研究センター中央病院・緩和医療科・精神腫瘍科

\*<sup>10</sup> 市立秋田総合病院・外科

連絡先: 〒100-0004 東京都千代田区大手町2-2-1 新大手町ビル 東京クリニック  
宮崎 東洋

## はじめに

フェンタニル経皮吸収型製剤は、経口モルヒネの代替として有用な薬剤である。しかしながら、従来の3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤は、患者によっては貼付後1~3日にかけて血中フェンタニル濃度が低下し、鎮痛効果が3日間維持されない可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。

HFT-290 (商品名フェントス<sup>®</sup>テープ) は、1枚当たりフェンタニルクエン酸塩として1, 2, 4, 6および8 mgを含有する製剤 (それぞれ5, 10, 20, 30および40 cm<sup>2</sup>) 5規格を有する初めての1日1回貼付のがん疼痛治療剤である。HFT-290は1日1回貼付であることから、血中濃度の低下による鎮痛効果減弱の可能性が低く、24時間ごとに痛みの評価と副作用の有無を確認し、時刻を決めて規則正しく投与するというオピオイド鎮痛薬服用の基本原則 (by the clock) を守りやすいといった臨床上のメリットを有すると考えられる。

そこで、市販されている3日に1回貼付のフェンタニル経皮吸収型製剤 [72-hour application transdermal fentanyl patch: TDF (72 hr)] を使用中のがん疼痛患者を対象に、HFT-290に切り替えた時の有効性、安全性などについて検討した。本試験に使用したHFT-290は久光製薬株式会社より提供された。

本試験は、38施設の多施設共同研究として2003年11月~2004年9月まで実施された。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」<sup>2)</sup>、その他の関連通知を遵守し、各医療機関の治験審査委員会の承認を得た後に実施した。また、本試験への参加について、患者本人の自由意思による同意を文書により得た。

## I. 対象および方法

## 1. 対象

がん疼痛を有する20歳以上の患者で、試験開始前6日間のTDF (72 hr) の用量が2.5, 5.0, 7.5または10 mg/3日で一定であり、試験終了まで入院可能な患者を対象とした。なお、以下の除外基準に該当する患者は対象から除外した。① バイタルサインおよび臨床検査の結果が以下に該当する (体温: 35℃以下, 40℃以上, AST, ALT: 基準値上限の5倍を超える, 血清クレアチニン: 基準値上限の3倍を超える), ② 貼付部位に皮膚疾患, 創傷などがある, ③ 重篤な肝・腎機能障害がある, ④ 喘息, 呼吸機能障害がある, ⑤ 徐脈性不整脈がある, ⑥ 脳に器質的障害があり, 頭蓋内圧の亢進, 意識障害・昏睡, 呼吸障害のうち、一つ以上の所見・症状がある, ⑦ 薬物依存の既往, ⑧ 試験開始前13日間に以下の治療の経験が

ある (麻薬拮抗性鎮痛薬, 麻薬拮抗薬, フェンタニルクエン酸塩含有注射剤の投与, 疼痛評価に影響を及ぼす手術, 放射線療法, 神経ブロックなど), ⑨ ノービア<sup>®</sup>, カレトラ<sup>®</sup>の投与, ⑩ 妊婦, 産婦, 授乳婦, 妊娠している可能性がある, ⑪ HFT-290貼付開始前16週間に他の治療薬を投与している, ⑫ その他, 担当医が不適当と判断した。

## 2. 投与方法

## 1) 投与スケジュール

試験開始前と同一用量のTDF (72 hr) を3日間貼付後、HFT-290の1日1回9日間貼付に切り替えた。切り替え換算は、TDF (72 hr): 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 mg 1枚/3日からそれぞれHFT-290: 2, 4, 6, 8 mg 1枚/日に切り替えることとした。最終剥離後、再びTDF (72 hr) の3日間貼付に切り替えた。貼付部位を原則胸部とし、連続して同一箇所には貼付しないこととした。なお、患者を入院下で管理した。試験開始前から継続使用している鎮痛薬, 鎮痛補助薬, 原疾患および合併症の治療 (除外基準⑨, ⑩で定める治療を除く) については、用法用量を変更せずに継続することを可とした。

## 2) 増量規定, 減量規定, レスキュードーズ

貼り替え前24時間のレスキュードーズが3回以上または担当医が鎮痛効果不十分で増量を必要と判断した場合、貼り替え時に1~2 mgずつ増量した。有害事象の発現により減量する場合には、貼り替え時に1 mgずつ減量した。1 mgで減量が必要となった場合には、試験を中止した。減量後に増量する場合には、減量前の用量に達するまで1 mgずつ増量した。レスキュードーズには、速効性のモルヒネ塩酸塩などを使用した。

## 3. 鎮痛効果

疼痛の100 mm visual analogue scale (疼痛VAS, 0 mm=まったく痛みはない~100 mm=これ以上の痛みは考えられない, またはあなたが想像できる最高の痛み) を用いて、毎日、薬剤剥離直前24時間を振り返った時の安静時の平均的な痛みの強さを患者が評価した。

HFT-290切り替え前のTDF (72 hr) 貼付3日間の疼痛VAS平均値と上述により評価した疼痛VASより、表1に従って鎮痛効果を5段階で評価した。HFT-290最終剥離時の鎮痛効果を有効性の主要評価項目とした。HFT-290切り替え前のTDF (72 hr) 貼付3日間の疼痛VAS平均値が35 mm未満の患者をa群, 35 mm以上の患者をb群とした。a群では切り替え改善度を判定し、「コントロール良好」以上を有効とした。b群では鎮痛改善度を判定し、「不変」以上を有効とした。

## 4. 有害事象および副作用

HFT-290貼付期間を通じて有害事象を調査した。

表1 鎮痛効果の判定基準\*

		貼り替え時(剝離時)の疼痛VAS (mm)										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
TDF (72 hr) 貼付3日間の 疼痛VAS 平均値 (mm)	0~4	b	b	b	c	c	d	e	e	e	e	e
	5~14	a	b	b	b	c	d	e	e	e	e	e
	15~24	a	a	b	b	c	d	e	e	e	e	e
	25~34	a	a	a	b	c	d	e	e	e	e	e
	35~44	1	1	2	2	4	4	5	5	5	5	5
	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	55~64	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5
	65~74	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5	5
	75~84	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5
	85~94	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4
95~100	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4	

\*: 切り替え改善度 (a: コントロール改善, b: コントロール良好, c: コントロールやや良好, d: コントロール低下, e: コントロール不良), 鎮痛改善度 (1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 悪化)

VAS: visual analogue scale

HFT-290 との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

5. HFT-290 の印象, コンプライアンス

HFT-290 最終剝離時に患者の印象, 医師の印象および服薬コンプライアンスを調査した。

6. 薬物濃度

HFT-290 切り替え前々日, 前日, 切り替え時の TDF (72 hr) 剝離直前, 切り替え後 1~3 日の HFT-290 剝離直前に採血し, 血清中フェンタニル濃度を測定した。

II. 結果

1. 患者の内訳, 解析対象, HFT-290 の用量推移

登録した 78 例のうち, HFT-290 を貼付した患者は 76 例であった。7 例が中止し, 中止理由は重複集計で有害事象 5 例, 患者の希望 2 例, 担当医の判断 1 例であった。プロトコールに適合した対象集団 (per protocol set: PPS) 59 例 (a 群 46 例, b 群 13 例) を有効性の主解析とした。最大の解析対象集団 (full analysis set) は 75 例 (a 群 58 例, b 群 17 例) であった。

PPS において, 平均年齢は 64.4 歳, 性別は男性 59.3% (35 例), 女性 40.7% (24 例) であった。原疾患は消化器がんが最も多く 55.9% (33 例) であり, 主な疼痛部位は腹部 45.8% (27 例), 背部 23.7% (14 例), 胸部 18.6% (11 例), 腰部 15.3% (9 例) であった。a 群, b 群別の患者背景もほぼ同様な結果であった。HFT-290 を貼付した 76 例の用量推移に著明な変化はみられなかった (図 1)。

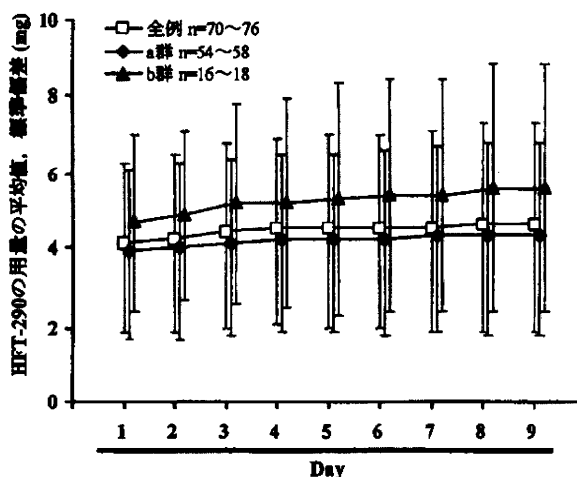


図1 HFT-290 の用量推移

2. 有効性

1) 鎮痛効果 (主要評価項目)

PPS において, HFT-290 最終剝離時の評価が得られた 56 例の有効率 (95%信頼区間は 83.9 (71.7~92.4)% (47/56 例), a 群 86.0 (72.1~94.7)% (37/43 例), b 群 76.9 (46.2~95.0)% (10/13 例) であった。

2) 疼痛 VAS, レスキュードーズ回数

疼痛 VAS およびレスキュードーズ回数の推移は図 2, 3 のとおりであった。PPS 全例について, HFT-290 切り替え前の TDF (72 hr) 貼付 3 日間と切り替え後 3 日間のレスキュードーズ回数変化量を比較した。レスキュードーズ回数変化量の平均値±標準偏差 (最小~最大) は, 切り替え前 0.3±0.8 (-1~3) 回/day, 切り替え後 0.0±0.5 (-2~1) 回/day であり, HFT-290 切り

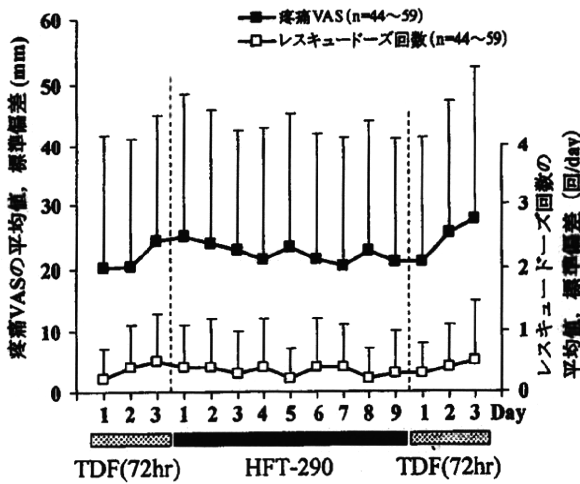


図2 疼痛VASおよびレスキュードーズ回数の推移 (PPS)  
VAS: visual analogue scale

替え後に有意に小さかった ( $p=0.007$ , 対応のある  $t$  検定)。疼痛VAS変化量について同様に解析したところ、切り替え前のみ疼痛VASが増加する傾向が認められたが、有意差はみられなかった。

### 3. 安全性

HFT-290を貼付した76例で発現した副作用はすべて軽度または中等度であり、主な副作用(発現率5%以上)は、悪心、嘔吐および傾眠であった(表2)。貼付部位の皮膚症状は、紅斑2件、異常感覚1件であり、いずれも軽度であった。呼吸抑制の有害事象はみられなかった。3例の死亡を含む7例14件の重篤な有害事象がみられたが、HFT-290との因果関係はいずれもなしであった。

### 4. HFT-290の印象、コンプライアンス

各項目ともHFT-290に対する評価は良好であった(図4)。

### 5. 薬物濃度

薬物濃度データが1時点以上存在し、HFT-290切り替え後3日まで用量が一定であった患者を対象に薬物濃度をTDF(72hr) 2.5 mg/3日、HFT-290 2 mg/日当たり換算した。血清中フェンタニル濃度はTDF(72hr)貼付3日間に減少し、HFT-290切り替え後に増加する傾向であった(図5)。

## III. 考 察

HFT-290切り替え後の有効率は83.9%と良好であり、HFT-290の有効性は確認された。

TDF(72hr)は患者によっては貼付後1~3日にかけて血中濃度が低下し、鎮痛効果が3日間維持されない可能性が示唆され、2日に1回貼付が推奨されるケースもある<sup>1)</sup>。本試験でもTDF(72hr)貼付後1~3日にかけて血清中フェンタニル濃度が低下し、a群で疼痛VAS

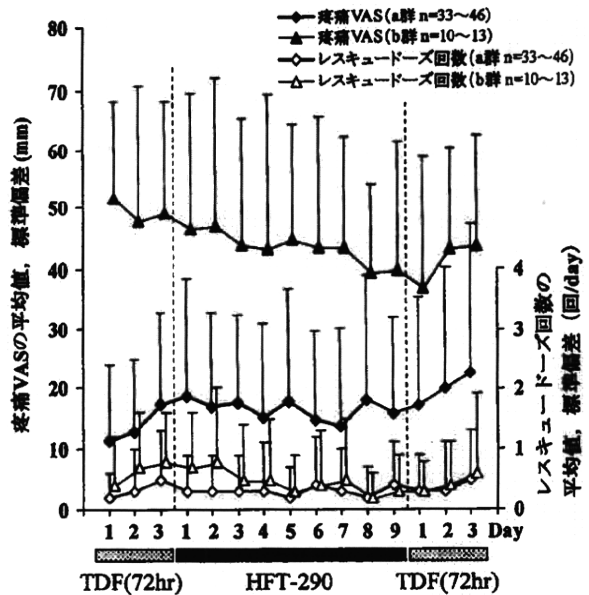


図3 a群、b群別の疼痛VASおよびレスキュードーズ回数の推移 (PPS)  
VAS: visual analogue scale

およびレスキュードーズ回数、b群でレスキュードーズ回数が増加する傾向がみられた。このような疼痛VAS、レスキュードーズ回数の変化はHFT-290貼付終了後のTDF(72hr)貼付3日間にもみられた。

一方、HFT-290切り替え後1~3日にかけて血清中フェンタニル濃度は増加した。a群では切り替え後、HFT-290の用量はほぼ一定に推移し、疼痛VAS、レスキュードーズ回数ともコントロールされており、疼痛の管理は良好であったと考えられた。b群では切り替え後、HFT-290の最終用量は初回よりも平均で約1 mg増量し、疼痛VAS、レスキュードーズ回数とも減少する傾向であった。TDF(72hr)で疼痛コントロール不良であったb群ではHFT-290を増量することで、疼痛がコントロールされる傾向がみられた。さらに、PPS全例について、HFT-290切り替え前のTDF(72hr)貼付3日間と切り替え後3日間のレスキュードーズ回数変化量を比較したところ、HFT-290切り替え後に有意に小さかった。疼痛VAS変化量では有意差はみられなかった。これらのHFT-290の用量、疼痛VAS、レスキュードーズの推移からもHFT-290の有効性が裏付けられた。また、これらの結果は、TDF(72hr)貼付後1~3日にかけてみられる血中フェンタニル濃度の低下とともに鎮痛効果が減弱することを示すデータであると考えられた。

発現した副作用はすべて軽度または中等度であり、主な副作用はオピオイド鎮痛薬で一般的にみられる症状であった。副作用発現率は従来のフェンタニル経皮吸収型製剤の報告<sup>2)</sup>よりも低く、フェンタニル使用患者を対象としたためと考えられた。有害事象により中止した5例

表2 副作用

	n=76		
	例数	発現率 (%)	件数
有害事象全体	64	84.2	240
副作用全体	30	39.5	63
貼付部位の皮膚症状の副作用	3	3.9	3
副作用* (MedDRA SOC, PT <sup>†</sup> )			
胃腸障害	17	22.4	21
悪心	7	9.2	7
嘔吐	4	5.3	5
便秘	2	2.6	2
下痢	2	2.6	2
腹痛	2	2.6	2
神経系障害	11	14.5	11
傾眠	6	7.9	6
浮動性めまい	3	3.9	3
頭痛	2	2.6	2
皮膚および皮下組織障害	5	6.6	5
多汗症	2	2.6	2
精神障害	4	5.3	4
譫妄	3	3.9	3
全身障害および投与局所様態	4	5.3	4
肝胆道系障害	1	1.3	1
臨床検査	7	9.2	17
単球数増加	3	3.9	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.6	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.6	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2.6	2
血中ビリルビン増加	2	2.6	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2.6	2

\*: 医師記載名を MedDRA/J version 7.0 に従って読み替えた。

†: 2例以上の副作用 (PT) を記載した。

MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, SOC: system organ class, PT: preferred term

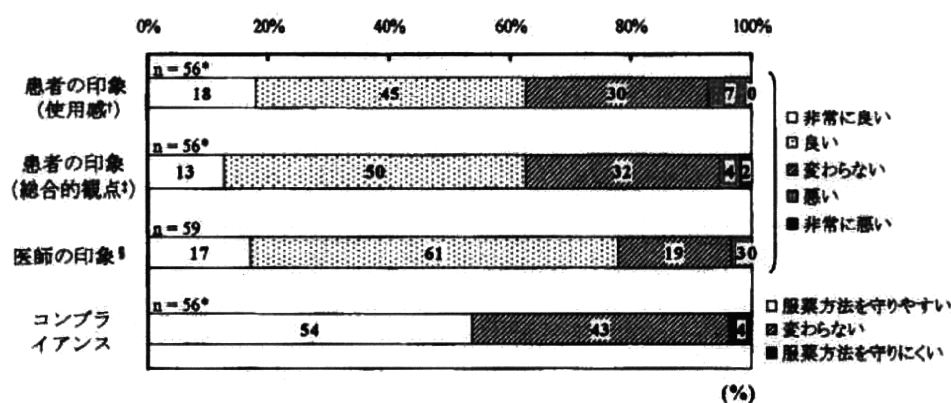


図4 HFT-290の印象およびコンプライアンス (PPS)

\*: 59例中、3例で評価が得られなかったため、†: 貼りやすさ、貼付感などの使用感、‡: 痛みの程度、用法、副作用などの総合的観点、§: 痛みの程度、用法、貼りやすさ、副作用などの総合的観点

で発現した有害事象は腸閉塞症、敗血症などであり、HFT-290との因果関係はなしであった。フェンタニルで最も注意すべき副作用として呼吸抑制があるが、本試験では呼吸抑制の有害事象はみられなかった。また、貼付剤特有の副作用である貼付部位の皮膚症状は、従来の

フェンタニル経皮吸収型製剤の報告<sup>2)</sup>よりも低い発現率であり、すべて軽度であった。これらの安全性に関する結果より、TDF (72 hr) からの切り替えではHFT-290の安全性に問題はないと考えられた。

TDF (72 hr) は一般に服薬コンプライアンスは高いと

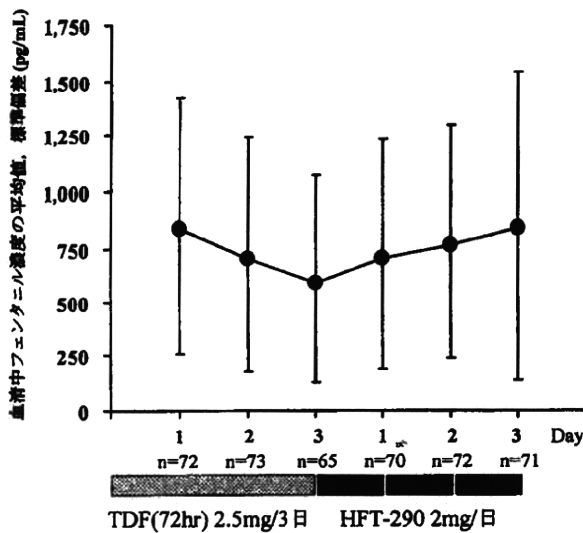


図 5 TDF (72 hr) 2.5 mg/3 日, HFT-290 2 mg/日 当時に換算した時の切り替え前後の血清中フェンタニル濃度推移

薬物濃度データが 1 時点以上存在し, HFT-290 切り替え後 3 日まで用量が一定であった患者を解析対象とした。

されているが, 今回の TDF (72 hr) を対照とした患者評価では, 54% が TDF (72 hr) よりも「服薬方法を守りやすい」, 43% が TDF (72 hr) と「変わらない」と評価し, 3 日に 1 回貼付よりも 24 時間ごとのリズムに合った 1 日 1 回貼付のほうが服薬コンプライアンスの面で優れていると考えられた。

以上より, 新しく開発された 1 日 1 回貼付のフェンタニルクエン酸塩貼付剤 HFT-290 は, TDF (72 hr) からの切り替え貼付で良好な忍容性を示し, 安定した疼痛管理が可能であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Kokubun H, Matoba M, Hoka S, *et al*: 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. 医療薬学 33(3):200-205, 2007.
- 2) ヤンセンファーマ株式会社: デュロテップ MT パッチ 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 2 版, 東京, 2010, pp36-42.

## わが国のがん疼痛治療薬における問題点とその解決方法

国分秀也,\*<sup>a</sup> 的場元弘,<sup>b</sup> 山田安彦,<sup>c</sup> 矢後和夫<sup>a</sup>

## Solutions for the Clinical Problems of Analgesics for Cancer Pain Treatment in Japan

Hideya KOKUBUN,\*<sup>a</sup> Motohiro MATOBA,<sup>b</sup> Yasuhiko YAMADA,<sup>c</sup> and Kazuo YAGO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0375, Japan, <sup>b</sup>Department of Palliative Medicine and Psycho-Oncology, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan, and <sup>c</sup>Department of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

(Received April 5, 2010; Accepted October 15, 2010; Published online October 26, 2010)

The pain experienced by cancer patients can be managed in 70–90% of cases by the World Health Organisation protocol for cancer pain. However, cancer pain treatment in Japan is not sufficiently effective. To use medicine safely and effectively, various problems must be solved. Therefore, in this study, appropriate usage of cancer pain treatment was examined. We were able to use acetaminophen suppositories (800 mg each) in cancer pain patients. It was suggested that high serum concentrations of oxycodone and hydrocodone might be observed in geriatric patients or in the state of decreased hepatic blood flow, making dose adjustment is necessary for such patients. We also clarified that the conversion ratio from oral oxycodone to intravenous oxycodone/hydrocodone was  $0.71 \pm 0.12$ . In addition, we clarified the pharmacokinetics of controlled-release oxycodone in patients with cancer pain. Moreover, 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. We established a method of appropriately passing a nasal duct for sustained release of fine granules of morphine sulfate. Resolution of the clinical problems associated with cancer pain treatments is anticipated to allow the proper use of cancer pain treatments in Japan.

**Key words**—cancer pain; appropriate usage; fentanyl; morphine; oxycodone; acetaminophen

## 1. はじめに

末期がん患者は、疼痛を始め、様々な身体症状や精神的苦痛に悩まされながら死を迎える場合が多く、緩和ケアではこれらの症状をコントロールし、患者あるいはその家族に対して実現し得る最高のQOL (Quality of life) を提供することを目標としている。がん患者における疼痛の出現頻度は、がんの原発部位や病期、病態、転移などにより異なるが、がんの進行に伴って高くなる。<sup>1)</sup> 末期がん患者においては、75%の患者で疼痛の訴えがあり、<sup>2-5)</sup> がん疼痛はがん患者にとって、非常に重要な問題となっている。世界保健機関 (WHO; World Health

Organization) では、すべてのがん患者を疼痛から解放することを目的に1982年よりWHOがん疼痛救済プログラムを開始し、1986年にはWHO方式がん疼痛治療法を示した「Cancer Pain Relief」<sup>6)</sup> を発刊した。この治療法により70–90%の除痛率が得られることが示され、<sup>6)</sup> その妥当性や有効性を評価する報告がなされている。<sup>7-9)</sup>

WHO方式がん疼痛治療法で推奨されている鎮痛薬のうち、わが国でがん疼痛患者に使用可能な薬剤の種類は近年まで限られており、2001年までには強オピオイド鎮痛薬として、モルヒネ (徐放錠、坐剤、注射剤)、オキシコドン (複方注射剤) 及びブプレノルフィン (坐剤、注射剤) が上市されているに過ぎなかった。さらに、オキシコドン注射剤は単独成分の製剤はなく、ヒドロコタルニンとの合剤のみであること、ブプレノルフィンには天井効果 (有効限界) があり<sup>6,10,11)</sup> 投与量に限界があること等、臨床では使用し難い薬剤であったため、わが国では

<sup>a</sup>北里大学病院薬剤部 (〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里1-15-1), <sup>b</sup>独立行政法人国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科 (〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1), <sup>c</sup>東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室 (〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1)

\*e-mail: kokubun@kitasato-u.ac.jp



2001年までモルヒネ製剤を中心としたがん疼痛治療が行われてきた。その後、2001年9月に硫酸モルヒネ徐放細粒、2002年3月にフェンタニルパッチ、2003年7月にはオキシコドン徐放錠が上市され、がん疼痛治療薬の選択肢が増加した。しかし、これら新規オピオイド製剤には、臨床において適正に使用する上での十分なデータが整備されておらず、薬剤を安全かつ効果的に使用するためには、種々の問題点を解決する必要があった。また、WHO方式がん疼痛治療法で推奨されている鎮痛薬のうち、わが国で上市されている薬剤であっても、がん疼痛に対しての適切な用法・用量が設定されていないなど、臨床使用する上での問題点があった (Table 1)。

本研究では、質の高いがん疼痛治療を推進するため、これらの問題点を解決すべく、がん疼痛治療薬の適正使用における検討を行った。

## 2. 高用量アセトアミノフェン坐剤の臨床適用の検討<sup>12)</sup>

アニリン系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェン (APAP; *N*-acetyl-*p*-aminophenol) は、他の非ステロイド鎮痛薬 (NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs) よりも比較的安全性の高い薬物として広く認知されており、<sup>13-15)</sup> WHO方式がん疼痛治療法の中では第1段階の基本非オピオイド鎮痛薬として推奨されている。中等度から重度の疼痛に対しては、1回 1000 mg、1日量上限 4000 mg が至適用量であることが確認されており、<sup>16,17)</sup> WHO方式が

ん疼痛治療法においても1回 650-1000 mg、1日量として 6000 mg を超えないこととされている。また、欧米諸国や韓国においても1回 500-1000 mg、1日量上限 4000 mg の用量で用いられている。しかし、わが国における APAP の用法用量は、解熱あるいは軽度の疼痛に対して設定されたものであるため 1回 300-500 mg、1日 900-1500 mg であり、この用量ではがん疼痛患者に用いる場合、十分な鎮痛効果が期待できない。そのため、わが国においてもがん疼痛患者に用いる場合、海外における用法用量 (1回 500-1000 mg、1日量上限 4000 mg) を目安に投与されているのが現状である。しかし、市販されている APAP 製剤は、散剤、液剤、錠剤及び坐剤のみで注射剤は存在しない。そのため、経口摂取不可能ながん疼痛患者に APAP を投与する際は、坐剤を使用しなければならないが、市販されている APAP 坐剤の添付文書上の適応は「小児領域における解熱・鎮痛」のみで、製剤規格は1個 200 mg が最大量であり、がん疼痛患者に用いる場合、1回に3-5個挿入する必要があり坐剤の使用方法としては適切とは言えない。そこで、1個 600 mg 及び 800 mg の高用量 APAP 坐剤を院内特殊製剤として調製し、がん疼痛患者に対して臨床使用可能であるかを検討した。

対象患者は、APAP 末 (ピリナジン®末) を経口投与した4例 (前立腺がん2例、膀胱がん1例、腎がん1例) 及び高用量 APAP 坐剤を直腸内投与した5例 (前立腺がん2例、下咽頭がん1例、食道が

Table 1. Problems on Clinical Use of Cancer Pain Drugs in Japan and Our Considerations

鎮痛薬	問題点	検討内容
アセトアミノフェン坐剤	・市販製剤の最大規格が 200 mg であり、がん疼痛治療に用いるには低用量	・高用量坐剤の調製及び臨床評価の検討
複方オキシコドン注射剤	・がん疼痛患者を対象とした血中薬物動態に関する情報が不十分 ・オキシコドン徐放錠との用量変換比が未確立	・がん疼痛患者の血中薬物動態の検討 ・オキシコドン徐放錠との用量変換比の検討
オキシコドン徐放錠	・臨床における即効性を期待した不適切な頓服使用 ・糞便中から排出された ghost pill 中のオキシコドン残存量が不明	・吸収動態の検討 ・ghost pill 中のオキシコドン定量
フェンタニルパッチ	・通常の用法 (3日に1回貼付) における貼付後3日目の疼痛出現 ・初回投与時や増量時に呼吸抑制等の副作用発現	・一貼付期間内の血中濃度推移の検討 ・投与量調節法 (半面貼付法) の検討
硫酸モルヒネ徐放細粒	・経鼻管投与によるカテーテルの閉塞	・適正な経鼻管投与方法の検討

ん1例、大腸がん1例)とした。APAPの投与方法は、経口及び直腸内投与とも1回600-800mg、1日4回、6時間毎の繰り返し投与とした。高用量APAP坐剤の調製は、まず乳剤性基剤であるウィテブゾールH-15(30g)をピーカーにとり、水浴上で加温溶解した。次に、APAP末(800mg坐剤の場合:16g、600mg坐剤の場合:12g)を乳鉢中にとり研み微細末とし、これにあらかじめ加温溶解したウィテブゾールH-15を少量加えペースト状にし、ピーカーに戻した。再び少量のウィテブゾールH-15を乳鉢に加え、内容物を洗い込み、ピーカーに戻した(これを数回繰り返した)。全質均等にした後、攪拌しながら冷却し、ある程度粘度が高まった状態で2.25ml坐剤コンテナ20個に充填し、固化するまで放置した。血清中APAP濃度測定は、蛍光偏光免疫測定法(FPIA; fluorescence polarization immunoassay)を用いたTDXアナライザー(アボットジャパンK.K.)にて行い、採血は6時間毎に4回以上APAPを投与した定常状態におけるAPAP投与直前の1ポイントとした。さらにAPAPの内服剤及び坐剤における効果、副作用を確認した。

その結果、高用量APAP坐剤は、市販品のジクロフェナクナトリウム坐剤(ボルタレン®坐剤50mg)とほぼ同じ大きさであり、臨床使用可能な大

きさに調製することができた。また、APAP内服剤あるいは高用量APAP坐剤を使用した患者において、6時間毎に4回以上投与した定常状態における投与直前の血清中APAP濃度の平均値はそれぞれ $8.4 \pm 5.4$  mg/l及び $8.6 \pm 4.5$  mg/lであった。また、投与直前の血清中APAP濃度を1日投与量で除した値の平均はそれぞれ $2.78 \pm 1.66$  mg/l/g及び $2.99 \pm 1.88$  mg/l/gであり(Table 2)、ほぼ同等な値を示し有意差はなかった( $p=0.545$ )。

APAP市販坐剤400mgを単回直腸内投与した時の薬物動態<sup>18)</sup>は、最高血清中濃度; $4.2 \pm 0.3$  mg/l、最高血清中濃度到達時間; $1.6 \pm 0.2$ 時間、消失半減期; $2.7 \pm 0.3$ 時間と報告されている。また、APAP内服剤1000mgを単回経口投与した時の薬物動態<sup>19)</sup>は、最高血清中濃度; $9.0 \pm 0.4$  mg/l、最高血清中濃度到達時間; $0.9 \pm 0.1$ 時間、消失半減期; $2.4 \pm 0.1$ 時間と報告されている。吸収に関しては、経口投与でほぼ完全に吸収され、そのバイオアベイラビリティは、1000mg単回投与の場合89%と報告されている。<sup>20)</sup> 今回の結果では、6時間毎に1日4回、1回600-800mgの用法・用量において、高用量APAP坐剤あるいはAPAP内服剤を使用した患者の投与直前における血清中APAP濃度は、 $8.6 \pm 4.5$  mg/l及び $8.4 \pm 5.4$  mg/lとほぼ同等であった。Walter-Sackら<sup>21)</sup>の報告においても、健常

Table 2. The Steady-state Serum through Acetaminophen Concentration after More than Four Times Administration of Acetaminophen and Liver Function Parameters before and after Administration of Acetaminophen

Patient No.	Serum concentration (mg/l)	Serum concentration /dose (mg/l/g)	Before administration			After 1 week of administration			
			AST (IU/l)	ALT (IU/l)	T-BiL (mg/dl)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	T-BiL (mg/dl)	
Oral	1	3.1	0.97	—	—	—	—	—	
	2	6.3	2.25	14	4	0.4	14	6	0.3
	3	8.3	2.96	14	18	0.2	34	10	0.4
	4-1	15.8	4.94	20	14	0.5	25	19	0.2
	Mean	8.4	2.78	16.0	12.0	0.37	24.3	11.7	0.30
S.D.	5.4	1.66	3.5	7.2	0.15	10.0	6.7	0.10	
Rectal	4-2	13.0	4.06	110	15	0.2	167	7	—
	5	5.2	1.63	13	14	0.2	14	18	0.2
	6	13.8	5.75	40	34	1	22	17	0.6
	7	4.2	1.31	24	26	0.4	—	—	—
	8	7.0	2.19	26	21	0.2	43	33	0.2
Mean	8.6	2.99	42.6	22.0	0.40	64.1	18.8	0.33	
S.D.	4.5	1.88	38.9	8.3	0.35	70.9	10.7	0.23	

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-BiL, total bilirubin.

成人 12 例を対象として、同用量による APAP 経口投与と直腸内投与で  $AUC_{0-12h}$  に有意差がないことを確認しており、本結果と同様であった。また、Marel ら<sup>22)</sup>は術後小児 40 例を対象とした試験において、APAP 経口投与と直腸内投与を比較して、鎮痛効果及び血清中 APAP 濃度が同等であることを示している。これらのことから、院内特殊製剤として調製した高用量 APAP 坐剤は、良好に吸収されていると考えられ、APAP 内服剤との用量変換比は 1:1 でよいと考えられた。また、副作用に関して (Table 2)、高用量 APAP 坐剤及び内服剤ともに投与前と投与 1 週間後で肝機能検査値 (AST, ALT 及び総ビリルビン値) に有意な変動はなく異常値は確認されなかった ( $p=0.173, 0.735$  及び  $0.273$ )。さらに、APAP を経口投与から直腸内投与に切り替えた 1 症例 (症例 4) では、切り替え前後で鎮痛効果に変化はなく、APAP 内服剤と高用量 APAP 坐剤の血清中 APAP 濃度は、それぞれ  $15.8 \text{ mg/l}$  及び  $13.0 \text{ mg/l}$  であり高用量 APAP 坐剤の方が若干低値であったが、ほぼ同等な値を示していた。しかし、症例 4 は心不全の既往を有し、APAP との因果関係は不明であるが、APAP 投与開始 3 ヶ月後に AST が上昇しており、APAP による心筋障害を発現した可能性が考えられる。APAP による心毒性の報告は、自殺目的で 1 回に APAP  $4.8 \text{ g}$  を服用した症例<sup>23)</sup>と  $15 \text{ g}$  を服用した症例<sup>24)</sup>がある。しかし、いずれも大量投与による報告であり、通常の臨床用量において APAP による心毒性を発現した報告はなされていない。高用量 APAP 投与については、ほかにもいくつかの報告で安全性について検討が行われている。変形性関節症患者を対象として APAP 1 回  $1000 \text{ mg}$ 、1 日  $4000 \text{ mg}$  を 6 週間投与し副作用に関する検討を行った 2 文献<sup>25,26)</sup>においては、消化器症状の発現頻度が多かったものの、いずれも軽度のものと判断されている。また、同様に変形性関節症患者を対象として APAP 1 日  $3900 \text{ mg}$  又はナプロキセン 1 日  $1000 \text{ mg}$  を連続 8 週間投与し胃腸障害及び肝機能障害を比較した報告<sup>27)</sup>において、2 群間でいずれも有意差はなかったとしている。さらに、がん疼痛患者 45 例を対象として、APAP 1 日  $2000-4000 \text{ mg}$  を 4 週間投与した報告<sup>28)</sup>では、肝機能検査値及び腎機能検査値に有意な変化はなく、安全に使用できたとしている。しかし、Kurtovic

ら<sup>29)</sup>は重い栄養不良患者に APAP 1 日  $4000 \text{ mg}$  を投与したところ重篤な肝機能障害を引き起こしたと報告している。また、Prescott らは APAP の肝毒性に影響を及ぼす因子として、栄養不良、アルコール摂取、人種及び年齢等を挙げている。<sup>30)</sup>血清中 APAP 濃度と副作用の関係は APAP 単回投与において相関性があり、Clark ら<sup>31)</sup>は APAP 単回大量投与 ( $24-75 \text{ g/回}$ ) による肝障害やそれによる死亡例を報告している。血清中 APAP 濃度が投与 4 時間後で  $300 \text{ mg/l}$  以上、12 時間後で  $45 \text{ mg/l}$  以上の場合に重篤な肝毒性発現の可能性があり、投与 4 時間後で  $120 \text{ mg/l}$  以下、12 時間後で  $30 \text{ mg/l}$  以下であれば肝毒性発現の可能性は低いとされている。<sup>32)</sup>今回の結果において、投与直前の血清中 APAP 濃度 (投与後 6 時間値) は  $3.1-15.8 \text{ mg/l}$  であった。APAP の消失半減期は約 3 時間<sup>18)</sup>であることから消失速度定数は約  $0.231 \text{ h}^{-1}$  となる。また、APAP 坐剤及び内服剤の最高血清中濃度到達時間は約 1-2 時間<sup>18,19)</sup>であることから、APAP 投与後 4 時間以降は、消失相であると考えられる。よって、本結果における投与後 6 時間値から推定した投与後 4 時間及び 12 時間の血清中 APAP 濃度は、 $4.9-25.1 \text{ mg/l}$  及び  $0.8-4.0 \text{ mg/l}$  と計算される。したがって、肝毒性を引き起こす可能性が高いと報告されている濃度よりもはるかに低い値であり、単回投与の場合であれば安全な濃度域であると考えられた。

以上より、院内特殊製剤として調製した高用量 APAP 坐剤は、臨床使用可能であると考えられ、経口摂取不能ながん疼痛患者に対して有用な製剤であると考えられた。しかし、栄養障害を有している患者、心不全患者あるいは高齢者では APAP の副作用が懸念されることから、十分に副作用をモニタリングしながら慎重に使用する必要があると考えられた。また、高用量 APAP の長期投与に関する十分な安全性の臨床報告はなく、今後、症例を積み重ね検討していかなければならない課題である。

### 3. オキシコドン注射剤の適正使用に関する検討

わが国において、2003 年 7 月にオキシコドン徐放錠 (オキシコンチン®錠) が上市され、現在、がん疼痛患者に対してその使用頻度が増加傾向にある。オキシコドン徐放錠は WHO 方式がん疼痛治療法の第 3 段階に位置する経口強オピオイド鎮痛薬であり、経口モルヒネ徐放製剤の代替薬として有用

性が高い。その理由として、経口オキシコドンと経口モルヒネの鎮痛効果及び副作用について臨床的な相違が認められない<sup>33-36)</sup>ことや、オキシコドンとその活性代謝物のオキシモルフォンは肝臓でほとんど代謝されるため腎機能障害患者においても高度な血清中濃度上昇はなく、比較的安全に使用可能であること等が挙げられる。<sup>37)</sup>一方、モルヒネは腎機能障害患者に使用した場合、活性代謝物の排泄が極度に遅延し、<sup>38,39)</sup>副作用が増強することが報告されている。<sup>40-44)</sup>一方、末期がん患者においては、認知障害や嚥下困難のため持続的な経口薬治療が不可能になることがあり、その場合経口以外の投与経路を選択する。<sup>45)</sup>オキシコドン徐放錠で鎮痛コントロールされていた患者で経口摂取不能となった場合、わが国ではオキシコドンの坐剤あるいは経皮吸収型製剤は上市されていないため、注射剤を使用する必要がある。しかし、わが国にはオキシコドン単独成分の注射剤は存在せず、オキシコドンとヒドロコタルニンの合剤（複方オキシコドン注射剤；パピナール®注）が上市されているのみである。複方オキシコドン注射剤に含まれるヒドロコタルニンは、オキシコドンの鎮痛効果を増強する目的で配合されているが、その根拠となるデータ<sup>46-48)</sup>は乏しく、血清中薬物動態の報告はない。また、オキシコドン単独成分の注射剤においてもがん疼痛患者を対象とした血清中薬物動態の検討は海外で報告された1報<sup>49)</sup>のみであり、がん疼痛患者における複方オキシコドン注射剤の薬物動態学的データは不十分である。また、複方オキシコドン注射剤の血清中薬物濃度変動因子を確認した報告はなく、複方オキシコドン注射剤をがん疼痛患者に適正に臨床使用するためには、個々の患者に合わせた投与量設計を行う必要があると考えられた。さらに、複方オキシコドン注射剤の添付文書上の適応は「激しい疼痛時における鎮痛」であり、がん疼痛患者へ臨床使用した報告はない。そのため、がん疼痛患者へ複方オキシコドン注射剤を安全に臨床使用可能であるかは不明であり、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤への用量変換比も確立されていない。そこで、がん疼痛患者に対する複方オキシコドン注射剤の適正使用を目的に、オキシコドン及びヒドロコタルニンの同時血清中濃度測定方法を確立し、がん疼痛患者におけるオキシコドン及びヒドロコタルニンの血清中動態及びクリアラ

ンス変動因子について検討を行った。さらに、オキシコドン徐放錠と複方オキシコドン注射剤を使用したがん疼痛患者に対して薬剤変更前後での鎮痛効果及び副作用を調査し、用量変換比について検討を行った。

3-1. 複方オキシコドン注射剤の血清中薬物動態の検討<sup>50)</sup> 対象患者は、複方オキシコドン注射剤による鎮痛コントロールが行われたがん疼痛患者19名とした。投与方法は、持続静注、持続皮下注あるいは点滴静注とした。オキシコドン及びヒドロコタルニン血清中濃度測定法は、HPLC-ECD<sup>51)</sup>にて行い、採血は、持続静注及び持続皮下注の場合、投与開始後4, 8, 12, 24時間及び48時間以降の計5ポイント、点滴静注の場合（点滴時間：60-80分間）、点滴終了直後、点滴開始2時間後及び6時間後の計3ポイントを原則として行った。薬物動態は、非線形最小二乗法プログラム (MULTI)<sup>52,53)</sup>を用い、1-コンパートメントモデルで解析した。また、算出したオキシコドン及びヒドロコタルニンのクリアランスに対する影響因子を検討するために、重回帰分析（ステップワイズ法）を行った。予測因子として、年齢、性別、体重、平均血圧、AST、ALT、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、及び7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全の有無をモデルに組み込んだ。

その結果、持続静注又は持続皮下注の患者は17例、点滴静注の患者は2例であり、得られた血清中薬物濃度の総数は42ポイントであった。算出された薬物動態パラメータは、オキシコドン：Vd（分布容積）=226.7±105.5 l (Mean±S.D.)、CL（クリアランス）=37.9±25.1 l/h、 $t_{1/2}$ =4.1±1.9 h、ヒドロコタルニン：Vd=276.8±237.2 l、CL=95.1±64.3 l/h、 $t_{1/2}$ =2.0±0.7 hであった。

また、オキシコドン及びヒドロコタルニンのクリアランスに対する影響因子を検討した結果、オキシコドンクリアランスに関しては、年齢及び7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全の有無との間に重回帰式で表される有意差がみられた (Oxycodone clearance = -1.459 × age - 18.876 × (within 7 days on the death, liver metastasis or heart failure) + 134.994,  $R^2$  = 0.517,  $p$  = 0.001)。また、ヒドロコタルニンクリアランスに関しては、7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全の有無との間に重回帰式で表される有意

差がみられた (Hydrocotarnine clearance=73.402× (within 7 days on the death, liver metastasis or heart failure)+116.395,  $R^2=0.287$ ,  $p=0.027$ ).

さらに、7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全患者群及び死亡前8日以上、肝転移なしあるいは心不全なし患者群に分け、Mann-Whitney's *U* 検定を行ったところ、オキシコドンクリアランス及びヒドロコタルニククリアランスは、それぞれ  $p=0.035$  及び  $p=0.044$  と有意な差が認められ、7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全患者群の方が両薬物のクリアランスは低値であった (Fig. 1, オキシコドンクリアランス; A:  $43.9 \pm 27.2$  l/h, B:  $20.4 \pm 8.8$  l/h, ヒドロコタルニククリアランス; A:  $119.4 \pm 64.4$  l/h, B:  $50.6 \pm 35.1$  l/h). また、オキシコドンクリアランスを体重で除した値と年齢との間に負の相関関係が認められた (Fig. 2,  $r=0.654$ ).

オキシコドン薬物動態パラメータは、CL; 37.9 l/h, Vd; 226.71 と算出され、海外でのがん疼痛患者における報告値 (CL; 48.6 l/h, Vd; 211.9 l)<sup>49</sup>と比較して、クリアランスは低値、分布容積はほぼ同等の値を示していた。海外の報告と比較しクリアランスが低値を示した理由として、母集団の相違が考えられる。今回の対象患者は、終末期患者 (7日以内に死亡)、肝転移患者及び心不全患者等の状態の悪い症例が含まれていたため、クリアランスが低値であったと推察された。ヒドロコタルニク薬物動態パラメータは、CL; 95.11 l/h, Vd; 276.81 と算出され、オキシコドンに比べ分布容積及びクリアランスは高値であった。日本人がん疼痛患者におけるオキシコドン及びヒドロコタルニク薬物動態パラメータ

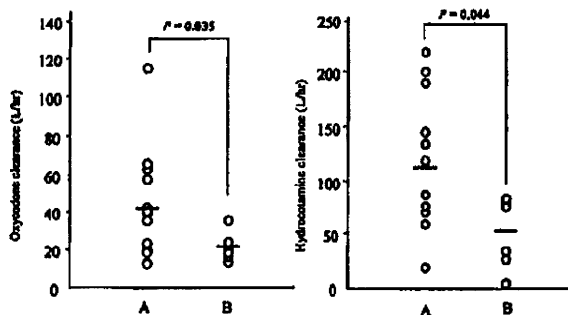


Fig. 1 Influence Factors in Oxycodone and Hydrocotarnine Clearance

A, No cardiac failure, no liver metastasis, or 8 days or more before death and B, Cardiac failure, liver metastasis, or within 7 days on the death.

の報告はなく、本研究により初めて明らかとなった。

オキシコドン及びヒドロコタルニククリアランスに対する影響因子を検討したところ、オキシコドンのクリアランスは、年齢及び終末期患者 (7日以内に死亡)、肝転移あるいは心不全の有無が有意な変動因子として挙げられた。また、年齢とオキシコドンクリアランスの相関関係の検討では、高齢になるに従いオキシコドンクリアランスは低値を示した。オキシコドンは肝臓で約 80% 代謝されることから、オキシコドンクリアランスの変動要因は肝機能の影響が大きいと考えられ、肝転移の有無がオキシコドンクリアランスの有意な変動因子になったと考えられた。Tallgren ら<sup>50</sup>の報告では、肝移植患者において、移植前と移植後でオキシコドンを静注した場合、消失半減期は平均 13.9 時間から 3.4 時間に短縮したとしている。また、Weinstein ら<sup>51</sup>は、オキシコドン徐放錠において、肝機能障害患者では健常成人に比べ、AUC は約 2 倍、最高血清中濃度は約 1.5 倍上昇したと報告している。これらの報告からも、オキシコドンは肝機能の状態により血清中濃度が大きく変動することが考えられた。

また、オキシコドンの全身クリアランスは健常成人では 46.8 l/h (=780 ml/min)<sup>50</sup>、がん疼痛患者では 48.6 l/h (=810 ml/min)<sup>51</sup>、本結果では 37.9 l/h (=632 ml/min) と算出されている。一般的な成人の肝血流速度は約 800 ml/min であり、オキシコドンはほとんど肝臓で代謝されることから全身クリア

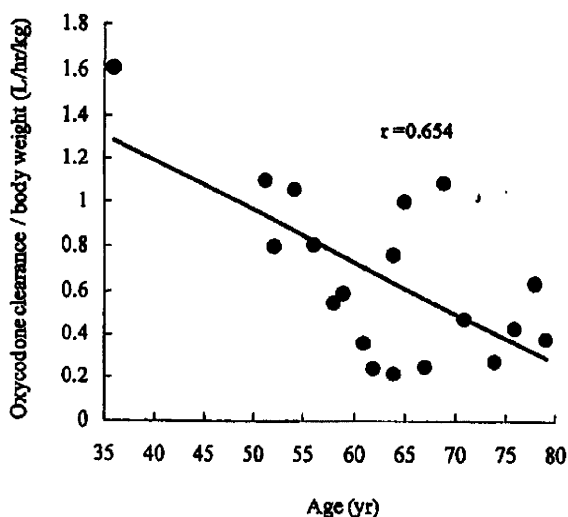


Fig. 2 Relationship between Oxycodone Clearance and Age

ランスは肝クリアランスとみなすことができるため、オキシコドンクリアランスは肝血流速度の変化に大きく影響を受けることが考えられる。このことから、終末期患者（7日以内に死亡）及び心不全患者では、循環血流量の低下が考えられ、肝血流速度低下がオキシコドンクリアランス低下の大きな要因の1つと考えられた。また、ヒドロコタルニンに関しても、オキシコドンと同じ予測因子によりヒドロコタルニンクリアランスの変動因子を検討した。その結果、終末期患者（7日以内に死亡）、肝転移あるいは心不全の有無が有意な変動因子として挙げられた。しかし、ヒドロコタルニンは排泄部位が不明であることから、これら変動因子が有意となった理由は不明である。

以上より、高齢者、終末期患者（7日以内に死亡）、肝転移患者、心不全患者においては、複方オキシコドン注射剤の血清中薬物濃度が上昇する可能性が考えられ、このような患者に複方オキシコドン注射剤を使用する場合は、投与量を減量する等の注意が必要であると考えられた。

3.2. オキシコドン徐放錠と複方オキシコドン注射剤における用量変換比の検討<sup>58)</sup> 対象患者は、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤、又は複方オキシコドン注射剤からオキシコドン徐放錠へ変更を行った患者18名とした。

オキシコドン徐放錠と複方オキシコドン注射剤の用量変換比は、疼痛の程度が同等となった投与量比を用量変換比とし、薬剤変更前後での鎮静度の変化、呼吸抑制、嘔気及び排便の変化について調査を行った。疼痛の評価については、NRS (numeric rating scale) を用い、<sup>59,60)</sup> 鎮静度の評価についてはRSS (ramsay sedation score)<sup>61)</sup> を用いた。さらに、呼吸抑制、嘔気及び排便の変化については、薬剤変更後、患者自身が評価し薬剤師による患者聞き取り調査を行った。

その結果、疼痛の程度が同等となった用量変換比（注射剤の投与量/徐放錠の投与量）は、平均 $0.71 \pm 0.12$  (Mean  $\pm$  S.D.) であった。また、変更前後における疼痛強度 (NRS) 及び副作用 (RSS, 呼吸抑制, 嘔気, 便秘) に変化はなかった。

今回の結果は、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤への変更において同等の鎮痛効果を示す用量変換比は $0.73 \pm 0.09$  (Mean  $\pm$  S.D.) であ

ったとする丸山らの結果<sup>62)</sup>と一致していた。しかし、丸山らの報告は9例で検討しており、われわれの検討は18例と幅広い母集団であった。がん疼痛患者を対象にPCA (patient-controlled analgesia) ポンプを用いてオキシコドン単独成分の注射剤を投与した海外での臨床研究では、オキシコドン内服剤との用量変換比は、0.70であったと報告している。<sup>63)</sup> わが国で用いられている複方オキシコドン注射剤は鎮痛効果を増強させる目的でヒドロコタルニンを配合しているため、これまで、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤へ変更を行う場合にはその作用も考慮しなければならないと考えられてきた。しかし、本結果はオキシコドン単独成分の注射剤を用いて行われた海外での臨床研究<sup>63)</sup>とほぼ同等な用量変換比であり、オキシコドン徐放錠のバイオアベイラビリティ (60-87%) ともほぼ一致していた。<sup>64,65)</sup> また、変更前後の副作用についても検討した結果、鎮静度、呼吸抑制、嘔気及び排便ともに変化はなく、算出された用量変換比で安全に臨床使用可能であることが示された。

以上、今回の検討によりヒドロコタルニンによるオキシコドンの鎮痛作用増強は非常に少ないと考えられ、複方オキシコドン注射剤とオキシコドン徐放錠の用量変換比は約0.7であると考えられた。

#### 4. オキシコドン徐放錠の適正使用に関する検討

オキシコドン徐放錠 (オキシコドン<sup>®</sup>錠) の吸収動態は、オキシコドン徐放錠とオキシコドン水溶液を同時に行った母集団薬物動態解析において、投与後のlag timeは約12分と報告されている。<sup>66)</sup> これにより、オキシコドン徐放錠は効果発現が早いと発売当初より報告され、頓服使用している施設が存在する。しかし、オキシコドン徐放錠は、モルヒネ徐放錠 (MS コンチン<sup>®</sup>錠) の薬物放出機構の欠点である短い鎮痛効果持続時間を改善した製剤であり、<sup>67)</sup> その徐放システムは、徐放性マトリックスによりオキシコドンの放出を制御していることから即効性があるとは考え難い。<sup>68)</sup> したがって、オキシコドン徐放錠の頓服使用は不適切と考えられ、事実、われわれはオキシコドン徐放錠使用後、効果発現まで1時間程度必要であった症例を経験している。

また、オキシコドン徐放錠を服用した患者において、錠剤が糞便中にそのままの形状で排出された症例が各施設で多数報告され、その中に薬物が残存し

ていれば追加投与の必要性が懸念された。オキシコドン徐放錠は、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRSとステアリルアルコールの2重膜によってオキシコドンの放出を制御しており、オキシコドンが放出された後はアミノアルキルメタクリレートコポリマーRSで被覆された顆粒の微小穴となるが、これはある程度の強度を有するため、錠剤形状は崩壊しないことが *in vitro* 溶出試験で確認されている。<sup>69,70)</sup> しかし、実際の患者の糞便中に排出されたオキシコドン徐放錠 (ghost pill) にオキシコドンがどの程度含有されているかは明らかにされていない。

そこで、オキシコドン徐放錠の不適切な頓服使用を是正し、さらに糞便中から ghost pill が排出された際の追加投与の必要性を検討することにより、オキシコドン徐放錠の適正使用法を確立することを目的として、オキシコドン徐放錠の吸収動態及び ghost pill 中のオキシコドン残存量について検討を行った。

#### 4-1. オキシコドン徐放錠の吸収動態の検討<sup>71)</sup>

対象患者は、オキシコドン徐放錠で鎮痛コントロールが行われたがん疼痛患者7名とした。投与方法は、1日2回12時間毎の繰り返し投与とし、食事の1時間前の投与とした。血清中オキシコドン濃度測定は、HPLC-ECD<sup>51)</sup>にて行い、採血は12時間毎にオキシコドン徐放錠を4回以上投与した定常状態における投与後0, 1, 2, 3, 6 (又は8) 及び12時間後の計6ポイントを原則として行った。吸収動態は、非線形最小二乗法プログラム (MULTI)<sup>52,53)</sup>で解析した。

その結果、薬物動態パラメータは、 $V_d/F$ :  $473.0 \pm 196.71$  (Mean  $\pm$  S.D.),  $kl$ :  $1.082 \pm 0.604 \text{ h}^{-1}$ , lag time:  $0.99 \pm 0.40$  時間であった。lag time は、約1時間と算出され、血清中オキシコドン濃度は投与後1時間以降に急激に上昇した (Fig. 3)。

Sunshine ら<sup>72)</sup>の報告では、血清中オキシコドン濃度は測定されていないが、オキシコドン徐放錠内服後効果発現まで10 mg 投与群で61.5分間、20 mg 投与群で58分間、30 mg 投与群で46分間を要したとしており、われわれの結果を支持するものと考えられた。しかし、Mandema ら<sup>60)</sup>の報告では、わが国の製剤と同一徐放機構を有するオキシコドン徐放錠とオキシコドン水溶液の同時母集団薬物動態

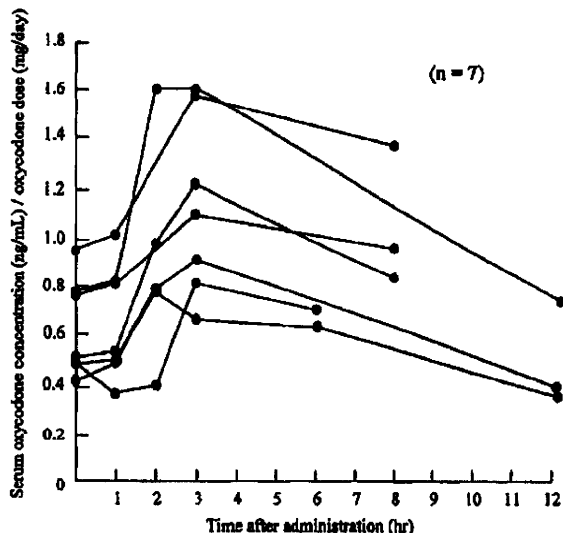


Fig. 3 Serum Concentrations of Oxycodone in Cancer Pain Patients Following Administrations of Controlled-release Oral Oxycodone at Steady State

解析において、2相性の吸収を示し初期の吸収は比較的速やかであるとしており、lag time は約12分と算出している。また、オキシコドン徐放錠の溶出試験<sup>69)</sup>において、試験開始後30分までに21.5–33.1%のオキシコドンが溶出している。これらのことから、オキシコドン徐放錠は、投与初期に比較的速やかに一部のオキシコドンを放出するが、効果発現には、一定の時間を要すると考えられ、頓服使用可能であるとは考え難い。また、今回のわれわれの検討では空腹時投与で設定しているが、健常成人で解析した報告ではオキシコドン徐放錠は食後投与に比べ空腹時投与の方が吸収が速いと報告されている。<sup>73)</sup> このことから、食後投与の場合、lag time は1時間以上になることが予想された。以上、オキシコドン徐放錠のlag time は約1時間と算出され、がん疼痛患者における突出痛 (急激な一過性の疼痛) に対し、頓服使用は不適切であると考えられた。

4-2. 糞便中から排出された ghost pill 中のオキシコドン残存量の検討<sup>74)</sup> 対象患者は、糞便中から ghost pill が排出された北里大学病院と国立がんセンター中央病院の2症例とし、ghost pill 中のオキシコドン残存量測定方法は、まず、糞便中から排出された ghost pill は、前処理として、錠剤に付着している便を拭き取った後、乳鉢ですりつぶし、蒸留水20 mlで抽出し、メンブランフィルターでろ過

後、ろ液を測定用試料とした。オキシコドン含量測定は、HPLC-ECD<sup>51)</sup>にて行った。

症例1及び2で発見されたghost pill中のオキシコドン残存量を測定した結果、それぞれ0.0034 mg (20 mg錠)、0.0037 mg (20 mg錠)と微量であった。

以上より、ghost pill中のオキシコドン残存量は微量であり、オキシコドンは消化管内で十分に放出されていると考えられた。したがって、ghost pillが糞便中から排出されたとしてもオキシコドン徐放錠を追加投与する必要はないと考えられた。

#### 5. フェンタニルパッチの適正使用に関する検討<sup>75,76)</sup>

フェンタニルパッチ(デュロテップ®パッチ, リザーバタイプ)は、支持体、薬物貯蔵層、放出制御膜、粘着層及びライナー(台紙)の5層構造からなる製剤である。貼付後、主成分であるフェンタニルは放出制御膜により一定速度で放出され、表皮から受動拡散により吸収されて、肝初回通過効果を受けずに直接体循環に移行する。2.5 mg, 5.0 mg, 7.5 mg及び10.0 mg製剤におけるフェンタニルの放出速度は、それぞれ25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h及び100 µg/hであり、フェンタニルパッチからのフェンタニル放出量は各製剤の貼付面積に比例する。<sup>77)</sup>フェンタニルパッチは、経皮吸収製剤であるため使用法が簡便であり、嚥下困難な患者に対しても使用可能なことから、患者のQOL改善や医療従事者及び介護者の負担軽減が期待できる薬剤である。わが国では、モルヒネからの切り替えによってのみ使用可能であり、換算表に基いて貼付用量が決定される。<sup>77)</sup>

フェンタニルパッチは72時間毎の貼り替えで安定した鎮痛効果が維持できるとされているが、海外では48時間毎の貼付例<sup>78)</sup>や皮膚加温による放出促進<sup>79)</sup>も報告されている。すなわち、貼付後72時間血清中フェンタニル濃度が維持できない例が存在することが推測され、その場合には十分な鎮痛効果が得られないことが懸念される。事実、われわれは貼付後3日目に疼痛が出現する症例や投与量を増量しても鎮痛が得られない症例を経験している。そのため、フェンタニルパッチの臨床使用においては、患者における血清中薬物動態を十分に把握しておくことが重要である。日本人がん疼痛患者を対象とした

フェンタニルパッチの血清中薬物動態に関する報告は、水口ら<sup>80,81)</sup>による報告のみであるが、症例数も少なく不十分であり薬物動態を詳細に把握できるデータではない。一方、フェンタニルパッチ(リザーバタイプ)の最小規格は2.5 mg製剤であり、フェンタニルパッチ2.5 mg製剤を初回投与した際やフェンタニルパッチ2.5 mg製剤から5.0 mg製剤へ増量した際に、呼吸抑制を起こした患者を数例経験している。フェンタニルパッチは製剤学的に半量にすることができないため、臨床においてはより低用量のフェンタニルパッチ製剤が望まれている。そこで、がん疼痛患者においてフェンタニルパッチを適正に臨床使用することを目的として、フェンタニルパッチ貼付後の血清中フェンタニル濃度推移及び低用量を投与する方法として半面貼付法について検討を行った。

対象患者は、フェンタニルパッチによる鎮痛コントロールが行われたがん疼痛患者44名とした。フェンタニルパッチの投与量は、換算表に従い、前投薬されたモルヒネ1日使用量を基に決定し、72時間毎の貼り替えとした。採血は、フェンタニルパッチ貼付2回目以降の貼付後24時間、48時間あるいは72時間を原則とし、沼田らの方法<sup>82)</sup>に従いLC/MS/MSにより血清中フェンタニル濃度を測定した。半面貼付方法は、まずフェンタニルパッチ2.5 mg製剤の用量印刷面にフェンタニルパッチを2等分する線を記入した。次に創傷保護等に用いる医療用ドレッシングテープのテガダーム®(スリーエムヘルスケアK.K.)を皮膚に貼付した後、フェンタニルパッチの半分はテガダームの上に、半分は皮膚に直接付くように貼付した。

フェンタニルパッチ投与量と血清中フェンタニル濃度との相関分析を行った結果、相関係数は、貼付後19-30時間値で $r=0.9567$ 、貼付後45-55時間値で $r=0.8785$ 、貼付後65-79時間値で $r=0.9351$ (Fig. 4)であり、フェンタニルパッチ投与量が25-1000 µg/hの範囲内で血清中フェンタニル濃度は、用量比例性を示した。このことから、血清中フェンタニル濃度の変動はあるものの、投与量が25-1000 µg/hの範囲内では投与量の増加に伴い血清中フェンタニル濃度も上昇することが明らかとなった。

また、一貼付期間内に2ポイント以上採血を行った症例を抽出し、個体内におけるフェンタニルパッ



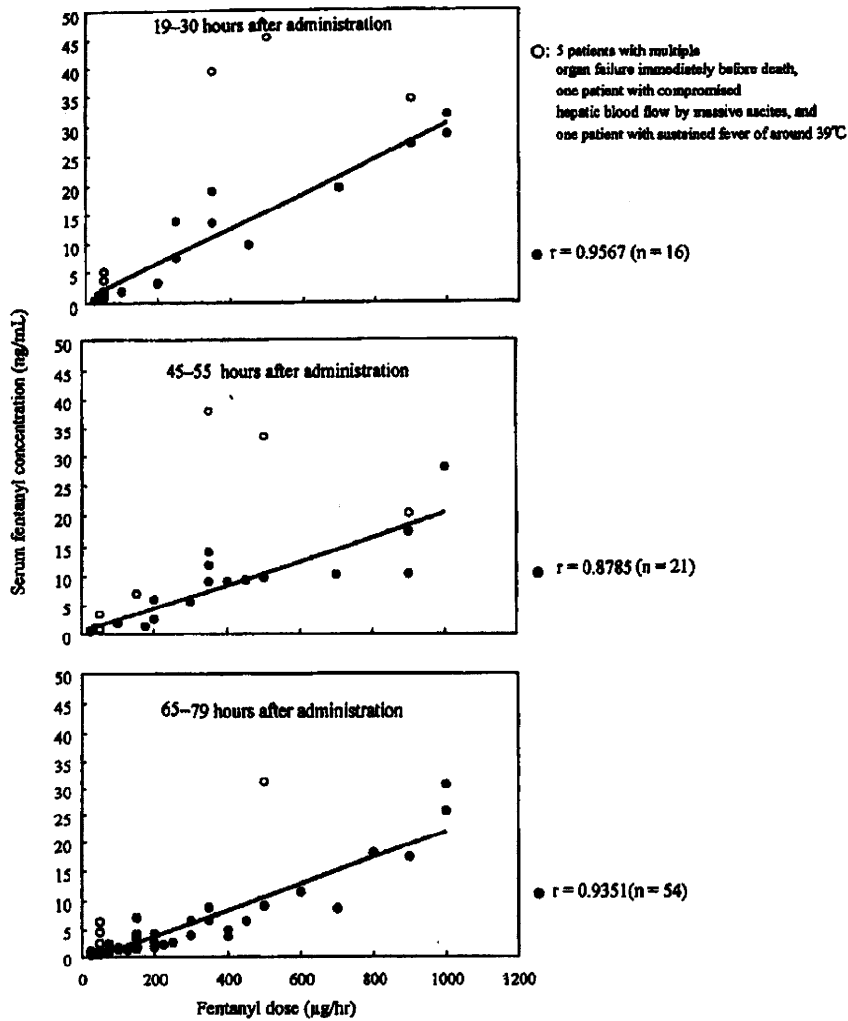


Fig. 4 Relationships between Serum Fentanyl Concentrations and Transdermal Fentanyl Doses  
Patient serum samples were collected after the second application of transdermal fentanyl was over.

チー貼付期間内の血清中フェンタニル濃度変動について対応のある分散分析を行った。その結果、24-48時間、24-72時間及び48-72時間の $p$ 値は、それぞれ0.0038、 $<0.0001$ 及び0.0029と有意差を示し、貼付後24時間から72時間にかけて血清中フェンタニル濃度は経時的に低下した。また、貼付後19-25時間、貼付後45-52時間及び貼付後65-72時間の血清中濃度を投与量で除した値の平均値は、それぞれ $0.030 \pm 0.013$  (ng/ml/µg/h)、 $0.023 \pm 0.007$  (ng/ml/µg/h)及び $0.014 \pm 0.003$  (ng/ml/µg/h)であり、貼付後65-72時間値は、貼付後19-25時間値の約47%にまで低下していた (Fig. 5)。

このことから、貼付3日目では血清中フェンタニル濃度低下に伴い鎮痛効果が減弱し、疼痛が出現す

る可能性が考えられた。Robertsonら<sup>83)</sup>は、ネコにおいてフェンタニルを静脈内投与し血清中フェンタニル濃度と鎮痛効果 (熱刺激に対する閾値の変動) を測定したところ、血清中フェンタニル濃度低下に伴い鎮痛効果は減弱したと報告している。このことから、ヒトにおいても同様なことが予想され、事実、われわれはフェンタニルパッチを使用した患者で貼付後3日目に疼痛が出現する症例を多数経験している。また、健康成人を対象として、モルヒネ点滴静注後の血清中モルヒネ濃度と鎮痛効果を検討した報告<sup>84)</sup>では、血清中モルヒネ濃度低下に伴い鎮痛効果も減弱することを示している。また、Payneらの報告<sup>85)</sup>では、フェンタニルパッチを使用した患者の23.5%が72時間毎の貼り替えでは、十分な鎮痛

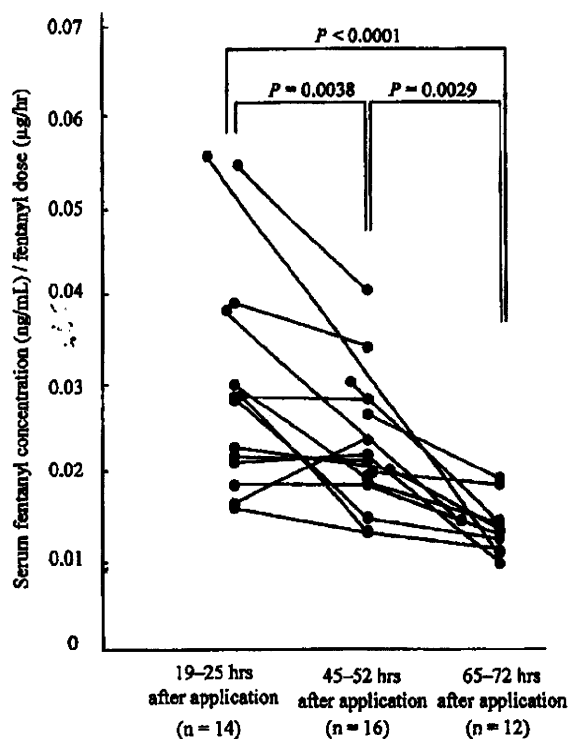


Fig. 5 Intraindividual Variability of Serum Fentanyl Concentration in the Samples Collected at Two or More Time-points within Each Patch Application

コントロールができなかったとしており、米国の添付文書では72時間毎で鎮痛コントロールが不十分な場合は、48時間毎の貼り替えを考慮する旨の記載がなされている。以上、フェンタニルパッチは投与量が25-1000 µg/hの範囲内で、投与量の増加に比例して血清中フェンタニル濃度が上昇することを確認した。また、フェンタニルパッチは3日間、同等の血清中フェンタニル濃度が維持されないことが明らかとなり、貼付後3日目では鎮痛効果が減弱する可能性が考えられた。わが国における用法は、72時間毎に貼付することとなっているが、貼付後3日目に疼痛が出現した場合には、血清中フェンタニル濃度が低下した可能性が考えられ、48時間毎の貼り替えを考慮に入れる必要があると考えられた。

さらに、2.5 mg 製剤半面貼付時及び2.5 mg 製剤貼付時における貼付後48-72時間の血清中フェンタニル濃度は、それぞれ  $0.286 \pm 0.200$  ng/ml (Mean  $\pm$  S.D.) 及び  $0.544 \pm 0.265$  ng/ml であり、有意な差が得られた ( $p=0.011$ )。2.5 mg 製剤半面貼付時の平均血清中フェンタニル濃度は2.5 mg 製剤貼付

時の約53%にまで低下していた。Mercadanteら<sup>86)</sup>は、2.5 mg 製剤から2倍量の5.0 mg 製剤に増量した2症例で、精神症状、起立性低血圧、嘔気等を発現した症例を報告し、増量時に細かい用量設定が可能となる1.25 mg 製剤が必要であると論じている。また、Pengらの報告<sup>87)</sup>では、われわれと同様の半面貼付の試みを行っており、血清中フェンタニル濃度は測定しないものの、その有用性を論じている。さらに、Otisら<sup>88)</sup>の報告では、フェンタニルパッチ1.25 mg 製剤の臨床的有用性と安全性を検討しており、1.25 mg 製剤を開始量としたほうが2.5 mg 製剤で開始した今までの報告と比較して副作用発現に起因する脱落が少なく、患者からの評価も良好であったと報告している。

#### 6. 硫酸モルヒネ徐放細粒の適正使用に関する検討<sup>89)</sup>

頭頸部がん等の患者では、腫瘍部位や病状進行によって経口摂取不能となり経鼻カテーテル（以下、カテーテル）により栄養剤や薬剤を投与することがある。このような患者に対し、強オピオイド鎮痛薬の治療を行う場合、2001年9月に上市された硫酸モルヒネ徐放細粒（モルバス®細粒）の有用性は高い。硫酸モルヒネ徐放細粒は平均粒子径が0.25 µmと微細であり、経鼻管投与が可能であるが、カテーテル等への付着やカテーテル閉塞を引き起こすことが考えられた。硫酸モルヒネ徐放細粒の経鼻管投与時の適正使用法に関する報告はなく、医療用麻薬の管理の面からも早急に検討する必要があった。そこで今回、様々な分散液及びカテーテルを用い、模擬的経鼻管投与実験を行うことにより、その適正使用方法について検討を行った。

##### 6-1. 外観観察におけるシリンジ内の付着実験

硫酸モルヒネ徐放細粒プラセボ0.5 gをカップに採取し、各種分散液をカップの目盛りで20 mlまで加え、シリンジで吸引後、排出した。さらに、用いた分散液10 mlで洗浄し最後に蒸留水10 mlで洗浄した。実験は3回繰り返し、2名のスタッフによりシリンジ内の付着性を目視で観察した。また、事前にシリンジ内を蒸留水で洗浄した場合と洗浄しなかった場合に分け、分散液を蒸留水として上記の操作を行い付着の程度を比較した。

その結果をTable 3に示した。ヤクルト®、のむヨーグルト、カルピスキップ®、森永クリープ®液、

Table 3. The Adhesion of Morphes® Fine Granules in the Syringe under Various Dispersion Liquid

Dispersion liquid	Number of times		
	1	2	3
Distilled water	4+	4+	4+
Distilled water (pre-washed the inside of syringe)	1+	1+	1+
Little warm water (37°C)	3+	3+	3+
YAKULT®	—	±	±
100% Orange juice (Minute Maid®)	1+	1+	1+
Nomu yogurt (plain)	—	—	—
CALPIS kids®	—	—	—
Creap®	—	—	—
Creamy	—	—	—
Milk	±	±	—
Saline (PhysiSalz®)	5+	5+	5+
5% glucose injection	3+	3+	3+
20% glucose injection	2+	2+	2+
50% glucose injection	1+	1+	1+
Ensure® H	—	—	—
Racol®	—	±	±
Twinline®	3+	3+	3+
Clinimeal®	—	—	—
Elental®	1+	1+	1+
Intralipos® 20%	3+	3+	3+
KATSUODASHI soup (2 g/100 ml, 30°C)	1+	1+	1+
Creamy 5 ml + Distilled water 15 ml	1+	1+	1+

Grade of adhesion; 5+ (too much) ~ ± (quite little), — (no adhesion).

Key クリーミー液, 牛乳, エンシュア®H, ラコー  
ル®, クリニミール®を分散液とした場合, 硫酸モル  
ヒネ徐放細粒プラセボの付着は (—)~(±) とほと  
んど認められなかったが, 蒸留水, 生理食塩液, 5  
%ブドウ糖注射液, ツインライン®及びイントラリ  
ポス®20%を分散液とした場合, (3+) 以上であり  
付着は多かった。また, 分散液を蒸留水として, 事  
前にシリンジ内を蒸留水で洗浄した場合と洗浄しな  
かった場合を比較したところ, 洗浄することにより  
シリンジ内の付着の程度は (4+) から (1+) へ大  
幅に減少した。さらに, ブドウ糖注射液は高濃度ほ  
ど付着が減少する傾向にあった。

6-2. カップ, シリンジ及びカテーテル内のモル  
ヒネ残存率及びカテーテルへの注入時間の検討  
硫酸モルヒネ徐放細粒 0.5 g 又は 5.0 g をカップ  
に採取し, 外観観察実験で良好な結果を得た分散液  
及び対照として蒸留水を用い, それぞれの分散液を  
カップの目盛りで 20 ml まで加え, シリンジで吸引

後, 各種カテーテルに注入した。さらに, 同様の分  
散液 10 ml でカテーテルを洗浄し, 最後に蒸留水  
10 ml で洗浄した。また, 同時にカテーテルへの注  
入時間も測定した。上記操作により模擬的経鼻管投  
与実験を行った後, カップ, シリンジ及びカテーテ  
ル内の残存モルヒネ量を HPLC にて測定した。

その結果, 蒸留水ではシリンジ内に投与量の約  
65%のモルヒネが残存していた。また, 牛乳, エン  
シュア®H, ヤクルト®では, カップ, シリンジ及び  
カテーテルの残存モルヒネはほとんど認められな  
かった。しかし, カテーテルを SILASCON®とし, 硫  
酸モルヒネ徐放細粒 5.0 g を注入した場合カテーテ  
ル内が閉塞してしまった。また, 硫酸モルヒネ徐放  
細粒 0.5 g 及び 5.0 g の注入時間は, 牛乳では  
NIPRO ; 19.7 秒及び 36.3 秒, SILASCON® ; 10.3  
秒及び「注入不能」, argyle® ; 8.7 秒及び 21.5 秒,  
エンシュア®H では NIPRO ; 29.7 秒及び 40.3 秒,  
SILASCON® ; 29.3 秒及び「注入不能」, argyle® ;  
15.7 秒及び 44.7 秒, ヤクルト®では NIPRO ; 9.0  
秒及び 20.0 秒, SILASCON® ; 11.0 秒及び「注入  
不能」, argyle® ; 7.0 秒及び 20.0 秒であった。分散  
液として牛乳及びヤクルト®を用いた場合はエンシ  
ュア®H よりも注入時間が短かった。

以上より, 乳製品及びカゼイン含有の経腸栄養剤  
は, 硫酸モルヒネ徐放細粒における経鼻管投与時の  
分散液として使用可能であることが考えられた。一  
方, 分散液を蒸留水, 生理食塩液, 5%ブドウ糖注  
射液, カゼイン非含有の経腸栄養剤であるツインラ  
イン®あるいは脂肪乳剤であるイントラリポス®20%  
にした場合, 付着は多く硫酸モルヒネ徐放細粒の分  
散液として使用不可であると考えられた。さらに,  
硫酸モルヒネ徐放細粒を大量投与する際は, カテー  
テルとして SILASCON®は使用せず argyle®あるい  
は NIPRO を使用するべきであると考えられた。

#### まとめ

以上, 本研究により, WHO 方式がん疼痛治療法  
で推奨されている様々な種類のがん疼痛治療薬を適  
正に臨床使用することが可能となった。まず,  
WHO 方式がん疼痛治療法の第 1 段階である高用量  
アセトアミノフェン坐剤が, 1 回 1 個で臨床使用可  
能になった。第 3 段階である複方オキシコドン注射  
剤では, 高齢, 心不全, 肝転移及び終末期の患者に  
おいて, 血清中薬物濃度が上昇するため減量投与す

るべきであることを解明した。また、複方オキシコドン注射剤とオキシコドン徐放錠との用量変換比は0.7であることを明らかとし、適正な用量変換が可能になった。オキシコドン徐放錠では、頓服使用は不適切であることを明らかとした。また、ghost pillが糞便中から排出されたとしてもオキシコドン徐放錠の追加投与は不要であることを見出した。フェンタニルパッチを使用している患者においては、貼付後3日目に疼痛が出現した場合、血清中フェンタニル濃度低下が考えられ2日毎の貼付方法も鎮痛コントロールとして有用であると考えられた。また、硫酸モルヒネ徐放錠を経鼻管投与する際の適正な分散液を明らかとし、適正な経鼻管投与法を確立した。本研究では、これらのがん疼痛治療薬の臨床使用上の問題点を解決したことで、WHO方式がん疼痛治療法を第1段階から第3段階にわたり、がん疼痛治療薬の適正な臨床使用を可能とした。本研究の成果は、わが国におけるがん疼痛治療を推進するための重要な知見を整備したと考えられた。

謝辞 稿を終えるにあたり本研究に際し、終始御鞭撻、御指導を賜りました東京薬科大学天然医薬品化学教室竹谷孝一教授に深謝いたします。また、臨床研究に際して御指導を賜りました東京薬科大学薬物動態制御学教室林 正弘教授、東京薬科大学製剤設計学教室岡田弘晃教授、東京薬科大学臨床薬理学研究室太田 伸教授に深謝いたします。また、本研究の遂行にあたり、一方ならぬ御配慮と御督励を頂きました北里大学医学部麻酔科、北里大学病院薬剤部及び東京薬科大学臨床薬効解析学教室の皆様へ深甚なる謝意を表します。

#### REFERENCES

- 1) Twycross R. G., Fairfield S., *Pain*, **14**, 303-310 (1982).
- 2) Bonica J. J., "The Management of Pain, Cancer pain: Current status and future needs," 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1990, pp. 400-445.
- 3) Kane R. L., Wales J., Bernstein L., Leibowitz A., Kaplan S., *Lancet*, **21**, 890-894 (1984).
- 4) Foley K. M., *N. Engl. J. Med.*, **313**, 84-95 (1985).
- 5) Tsuneto S., Ikenaga M., Hosoya J., *The Japanese Journal of Hospice and Palliative Care*, **6**, 482-490 (1996).
- 6) World Health Organization, "Cancer Pain Relief," WHO, Geneva, 1986.
- 7) Stjernswärd J., Colleau S. M., Ventafridda V., *J. Pain Symptom Manage.*, **12**, 65-72 (1996).
- 8) Jadad A. R., Browman G. P., *JAMA.*, **274**, 1870-1873 (1995).
- 9) Grond S., Zech D., Schug S. A., Lynch J., Lehmann K. A., *J. Pain Symptom Manage.*, **6**, 411-422 (1991).
- 10) Hanks G., "Oxford Textbook of Palliative Medicine," eds. by Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K., 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, p. 342, 1999.
- 11) American Pain Society, "Guideline for the Management of Cancer Pain in Adults and Children," pp. 53-54, 2005.
- 12) Kokubun H., Toshi K., Matoba M., Hoka S., Yago K., *Palliative Care Research*, **1**, 311-316 (2006)
- 13) Yomiya K., *Nippon Rinsho*, **65**, 49-54 (2007).
- 14) Matoba M., *Clinical Gastroenterology*, **22**, 173-178 (2007).
- 15) Suzuki T., *Journal of Pain and Clinical Medicine*, **6**, 136-139 (2006).
- 16) Moore A., Collins S., Carroll D., McQuay H., Edwards J., *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD001547 (2000).
- 17) Shinoda S., Aoyama T., Aoyama Y., Tomioka S., Matsumoto Y., Ohe Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 157-61 (2007).
- 18) Anhiba® Interview Form.
- 19) Malan J., Moncrieff J., Bosch E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 843-845 (1985).
- 20) Rawlins M. D., Henderson D. B., Hijab A. R., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 283-286 (1977).
- 21) Walter-Sack I., Luckow V., Guserle R., Weber E., *Arzneim.-Forsch.*, **39**, 719-724 (1989).
- 22) Van der Marel C. D., Van Lingen R. A., Pluim M. A., Scoones G., van Dijk M., Vaandrager J. M., Tibboel D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 82-90 (2001).
- 23) Nishikawa Y., Fujii Y., Miyauti Y., Maekawa T., Aoki H., Sakabe T., *Japanese Journal of Intensive Care Medicine*, **11**, 483-488 (1987).
- 24) Price L. M., Poklis A., Johnson D. E., J.