

- Forensic. Sci.*, 36, 930-935 (1991).
- 25) Williams H. J., Ward J. R., Egger M. J., Neuner R., Brooks R. H., Clegg D. O., Field E. H., Skosey J. L., Alarcón G. S., Willkens R. F., Paulus H. E., Russell I. J., Sharp J. T., *Arthritis. Rheum.*, 36, 1196-1206 (1993).
  - 26) Pincus T., Koch G. G., Sokka T., Lefkowitz J., Wolfe F., Jordan J. M., Luta G., Callahan L. F., Wang X., Schwartz T., Abramson S. B., Caldwell J. R., Harrell R. A., Kremer J. M., Lautzenheiser R. L., Markenson J. A., Schnitzer T. J., Weaver A., Cummins P., Wilson A., Morant S., Fort J., *Arthritis. Rheum.*, 44, 1587-1598 (2001).
  - 27) Do J.-H., Hur S.-E., Paek S.-I., Nah J.-M., Kim C.-H., Lee S.-H., Park S.-H., Cho C.-S., Kim H.-Y., Kim W.-U., *J. Korean Rheum. Assoc.*, 11, 14-24 (2004).
  - 28) Matoba M., Yoshimoto T., Yomiya K., Tomiyasu S., Tamaki T., Hashizume T., Kokubun H., Ryu E., *Pain Clinic*, 28, 1131-1139 (2007).
  - 29) Kurtovic J., Riordan S. M., *J. Intern. Med.*, 253, 240-243 (2003).
  - 30) Prescott L. F., *Am. J. Ther.*, 7, 99-114 (2000)
  - 31) Clark R., Borirakchanyavat V., Davidson A. R., Thompson R. P., Widdop B., Goulding R., Williams R., *Lancet*, 13, 66-69 (1973).
  - 32) Anderson P. O., Knoblen J. E., Troutman W. G., "Handbook of Clinical Drug Data," 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001, p. 16.
  - 33) Bruera E., Belzile M., Pituskin E., Fainsinger R., Darke A., Harsanyi Z., Babul N., Ford I., *J. Clin. Oncol.*, 16, 3222-3229 (1998).
  - 34) Heiskanen T., Kalso E., *Pain.*, 73, 37-45 (1997).
  - 35) 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).
  - 36) Reid C. M., Martin R. M., Sterne J. A., Davies A. N., Hanks G. W., *Arch. Intern. Med.*, 166, 837-843 (2006).
  - 37) Heiskanen T., Olkkola K. T., Kalso E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 64, 603-611 (1998).
  - 38) Osborne R., Joel S., Grebenik K., Trew D., Slevin M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 54, 158-167 (1993).
  - 39) Pauli-Magnus C., Hofmann U., Mikus G., Kuhlmann U., Mettang T., *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14, 903-909 (1999)
  - 40) Mercadante S., *Palliat. Med.*, 13, 95-104 (1999)
  - 41) Bruera E., Brenneis C., Paterson A. H., *J. Pain Symptom Manage.*, 4, 3-6 (1989).
  - 42) Covington E. C., Gonsalves-Ebrahim L., Currie K. O., Shepard K. V., Pippenger C. E., *Psychosomatics*, 30, 226-228 (1989).
  - 43) Angst M. S., Bühner M., Lötsch J., *Anesthesiology*, 92, 1473-1476 (2000).
  - 44) Sjøgren P., Dragsted L., Christensen C. B., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 37, 780-782 (1993).
  - 45) Mercadante S., *Cancer*, 86, 1856-1866 (1999).
  - 46) Okushima K., *Okayama Igakkai Zasshi*, 425, 612-623 (1925).
  - 47) Uetsuka K., Kushima K., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 42, 137-147 (1947).
  - 48) "The Japanese Pharmacopoeia, 14th edition," C-856-859, 2001.
  - 49) Leow K. P., Smith M. T., Williams B., Crummond T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 52, 487-495 (1992).
  - 50) Kokubun H., Fukawa M., Matoba M., Hoka S., Yamada Y., Yago K., *Biol. Pharm. Bull.*, 30, 2173-2177 (2007).
  - 51) Kokubun H., Ouki M., Matoba M., Kubo H., Hoka S., Yago K., *Anal. Sci.*, 21, 337-339 (2005)
  - 52) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharmacobiodyn.*, 4, 879-885 (1981).
  - 53) Yamaoka K., Nakagawa T., *J. Pharmacobiodyn.*, 6, 595-606 (1983).
  - 54) Tallgren M., Olkkola K. T., Seppälä T., Höckerstedt K., Lindgren L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 61, 655-661 (1997).
  - 55) Weinstein S. H., Gaylord J. C., *J. Pharm. Sci.*, 68, 527-528 (1979).
  - 56) Poyhia R., Olkkola K. T., Seppala T., Kalso E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 32, 516-518 (1991).
  - 57) Smith M. T., Watt J. A., Mapp G. P., Crummond T., *Ther. Drug Monit.*, 13, 126-130 (1991).
  - 58) Kokubun H., Nakamura K., Fukawa M., Matoba M., Hoka S., Yago K., *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, 34,

- 2255-2258 (2007).
- 59) De Conno F., Caraceni A., Gamba A., Mariani L., Abbattista A., Brunelli C., La Mura A., Ventafridda V., *Pain*, **57**, 161-166 (1994).
  - 60) Paice J. A., Cohen F. L., *Cancer Nurs.*, **20**, 88-93 (1997).
  - 61) Ramsay M. A., Savege T. M., Simpson B. R., Goodwin R., *Br. Med. J.*, **2**, 656-659 (1974).
  - 62) Maruyama M., Matoba M., Ito N., Isono M., Murakami S., Kokubun H., Ito T., Hoka S., *Japanese Journal of Palliative Medicine*, **17**, 65-69 (2005).
  - 63) Kalso E., Vainio A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 639-646 (1990).
  - 64) Reder R. F., Oshlack B., Miotto J. B., Benziger D. D., Kaiko R. F., *Clin. Ther.*, **18**, 95-105 (1996).
  - 65) Leow K. P., Smith M. T., Williams B., Cramond T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**, 487-495 (1992).
  - 66) Mandema J. W., Kaiko R. F., Oshlack B., Reder R. F., Stanski D. R., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 747-756 (1996).
  - 67) Kaiko R. F., Takeda F., *Symptom Management in Cancer Patients*, **16**, 57-64 (2005).
  - 68) Ozaki M., *Medicine and Drug Journal*, **40**, 302-309 (2004).
  - 69) Shionogi & Co., Ltd., OxyContin tablets product information, 2001.
  - 70) Anderson D. T., Fritz K. L., Muto J. J., *J. Anal. Toxicol.*, **26**, 448-459 (2002).
  - 71) Nakamura K., Kokubun H., Komatsu T., Matoba M., Hoka S., Yago K., *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **34**, 1449-1453 (2007).
  - 72) Sunshine A., Olson N. Z., Colon A., Rivera J., Kaiko R. F., Fitzmartin R. D., Reder R. F., Goldenheim P. D., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 595-603 (1996).
  - 73) Benziger D. P., Kaiko R. F., Miotto J. B., Fitzmartin R. D., Reder R. F., Chasin M., *J. Pharm. Sci.*, **85**, 407-410 (1996).
  - 74) Kokubun H., Murakami S., Matoba M., Ito T., Shima Y., Hoka S., Yago K., *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists*, **40**, 1011-1013 (2004).
  - 75) Kokubun H., Matoba M., Hoka S., Yamada Y., Yago K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 200-205 (2007).
  - 76) Kokubun H., Matoba M., Okazaki M., Hoka S., Yago K., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 447-450 (2008).
  - 77) Durotep® MT Patch Interview Form.
  - 78) Ashburn M. A., Ogden L. L., Zhang J., Love G., Basta S. V., *J. Pain*, **4**, 291-297 (2003).
  - 79) Donner B., Zenz M., Strumpf M., Raber M., *J. Pain Symptom Manage.*, **15**, 168-175 (1998).
  - 80) Mizuguchi K., Yamamura H., Takeda F., Hiraga Y., Abe R., Toda T., Ariyoshi H., Tsuneto S., Ohashi Y., *Medicine and Drug Journal*, **37**, 2403-2426 (2001).
  - 81) Mizuguchi K., Yamamura H., Takeda F., Hiraga Y., Abe R., Tsuneto S., *Medicine and Drug Journal*, **37**, 2389-2402 (2001).
  - 82) Numata C., Teraoka R., Matsuda Y., Mitani A., Miyanaga Y., Yagi K., Hirai M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 599-605 (2005).
  - 83) Robertson S. A., Taylor P. M., Sear J. W., Keuhnel G., *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **28**, 87-93 (2005).
  - 84) Dahan A., Romberg R., Teppema L., Sarton E., Bijl H., Olofsen E., *Anesthesiology*, **101**, 1201-1209 (2004).
  - 85) Payne R., Chandler S., Einhaus M., *Anticancer Drugs*, **6**, 50-53 (1995).
  - 86) Mercadante S., Villari P., Ferrera P., *J. Pain Symptom Manage.*, **21**, 448-449 (2001).
  - 87) Peng Y. R., Sun W. Z., Mok M. S., *J. Pain Symptom Manage.*, **30**, 7-8 (2005).
  - 88) Otis J., Rothman M., *Curr. Med. Res. Opin.*, **22**, 1493-1501 (2006).
  - 89) Kokubun H., Ito T., Murase S., Shimada S., *Journal of New Remedies and Clinics*, **52**, 461-469 (2003).

---

# 新しいフェンタニルクエン酸塩含有 経皮吸収型製剤の臨床的有用性

---

国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科 科長 的場 元弘  
日本大学医学部麻酔科学 主任教授 小川 節郎  
順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック 先任准教授 井関 雅子

Pharma Medica 28(8) : 126-131, 2010

 **メディカルレビュー社**

# 新しいフェンタニルクエン酸塩含有 経皮吸収型製剤の臨床的有用性

国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科  
的場 元弘

日本大学医学部麻酔科学  
小川 節郎

順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック  
井関 雅子

## はじめに

がん疼痛は中等度から高度の慢性的な痛みが長期にわたり持続することから、がん患者のQOLを著しく損なう。わが国においてもモルヒネ製剤に加えフェンタニル経皮吸収型製剤やオキシコドン徐放錠が販売され、WHO方式がん疼痛治療法に整合したオピオイドローテーションの可能性が広がった。なかでも、患者または医療従事者を対象としたアンケートの結果、フェンタニル経皮吸収型製剤はともに高く評価されており<sup>1)2)</sup>、がん疼痛治療における重要性が増しつつある。

しかしながら、従来のフェンタニル経皮吸収型製剤は3日ごとの貼り替えを基本とするため、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、鎮痛効果が持続しない可能性が示唆されていた<sup>3)~5)</sup>。また、オピオイド系鎮痛薬から同剤への切り替え換算比では十分な疼痛コントロールが得られていない可能性が示されており、オピオイドローテーションを行う際の適正な換算比の導入が求められている現状があった<sup>6)~8)</sup>。

本稿では、久光製薬株式会社が2010年4月に製造販売承認を取得した初めての1日1回貼付の、フェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤(以下、フェントス・テープ)のがん疼痛患者に対する

主な臨床試験成績および臨床的有用性について概説する。

Key Words : フェンタニルクエン酸塩, 経皮吸収型製剤, がん疼痛

## I. フェントス・テープの特長

### 1. 製剤的特長

フェントス・テープは、注射薬として使用されているフェンタニルクエン酸塩を1 cm<sup>2</sup>あたり0.2mg含有するマトリクス型の経皮吸収型製剤である。1枚あ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40cm<sup>2</sup>)5規格を有し、患者ごとの痛みの強さに応じた適切な投与量設定が可能である。フェントス・テープの構造を図1に示した。

フェンタニルクエン酸塩を5 cm<sup>2</sup>あたり1 mg含有する低用量規格製剤は、モルヒネ経口換算30mg/日未満などのオピオイド系鎮痛薬低用量使用患者に対して切り替え可能である。さらに、アルコールを含まないマトリクス型製剤であるため、①アルコールに過敏症のある患者にも貼付できる、②薬剤の漏れや飛散リスクがなく、医療事故のリスクを低減することができる、③薬液の単純な抜き取りが困難であり、薬物乱用目的での製剤の悪

▶▶▶ Motohiro Matoba (科長), Setsuro Ogawa (主任教授), Masako Iseki (先任准教授)

用を防止することができる、という製剤的特長を有する。一般に、経皮吸収型製剤が途中で剥離・脱落した場合、途中剥離製剤中には使用完了製剤と比較してより高濃度の薬物が残留する。1日1回貼付のため途中剥離が起こりにくいフェントス。テープは、オピオイドを抽出しにくいマトリクス型の製剤構造とあいまって、途中剥離や医療目的以外の使用への可能性が低いメリットを有する。

## 2. 有効性に関する特長

3日ごとの貼り替えを基本とするデュロテップ。パッチ、デュロテップ。MTパッチ(以下、DP)は、貼付期間中に経時的に血中濃度が減少することが指摘されている<sup>3)-5)</sup>。約30%の患者でコントロール不良または無効例がみられ、2日ごとの貼り替えに変更することで疼痛コントロールが得られたとの報告もある<sup>6)</sup>。フェントス。テープは1日1回貼付のため、貼付期間中の血中濃度低下による鎮痛効果減弱の可能性が軽減できると期待され、毎日の貼り替え時に患者の状態に応じて投与量を調整(増量は2日ごと)できるというメリット

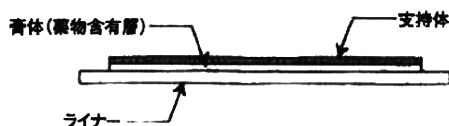


図1. フェントス。テープの断面図

を有する。

わが国のDPで用いられている換算表は、経口モルヒネ45~134mg/日(中央値90mg)から4.2mg(モルヒネ:フェンタニル=150:1)の設定となっている。一方、海外では100:1あるいは70:1という換算比が用いられており<sup>10)</sup>、わが国の臨床現場においてDPではモルヒネと同等の鎮痛効果が得られない可能性が示唆されている<sup>6)-8)</sup>。DPの投与量が十分でない場合、モルヒネレスキューの使用回数が多くなりモルヒネによる副作用が出現することも懸念され<sup>6)</sup>、十分な鎮痛効果の得られる換算比の適用が望まれていた。フェントス。テープでは第II相臨床試験以降、海外で用いられている換算比と同様に、モルヒネ:フェンタニル=100:1の換算比を用いて臨床試験を行った。その結果、換算比(表1)の妥当性が検証され、より適切な疼痛コントロールが得られるものと期待される。

## II. 臨床試験成績

### 1. がん疼痛患者における薬物動態

#### 1) 10日間反復貼付試験(第I相)<sup>11)</sup>

日本人がん疼痛患者(12例)を対象とし、フェントス。テープ2mgまたは4mg製剤を1日1回10日間貼付した。血清中フェンタニル濃度は5回目剥離時(貼付開始後約120時間)にはほぼ定常状態に達した(図2)。また、AUC<sub>216-240</sub>の平均値

表1. オピオイド系鎮痛薬からフェントス。テープへ切り替える際の換算表

フェントス。テープ1日貼付用量*		1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均吸収量 (フェンタニルとして)		0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日
		↑	↑	↑	↑
本剤使用 前の 鎮痛薬	モルヒネ				
	経口剤(mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209
	坐薬(mg/日)	≤10	20~40	50~70	80~100
	注射薬/静脈内投与(mg/日)	≤9	10~29	30~49	50~69
	オキシコドン経口剤(mg/日)	≤19	20~59	60~99	100~139
	DP(mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6

\*フェントス。テープ8mgは初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量はフェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後の $t_{1/2}$ は貼付用量間で著明な差はなかった(表2)。

## 2) 用法設定試験(第Ⅱ相)<sup>12)</sup>

日本人がん疼痛患者を対象とし、モルヒネ製剤からフェントス・テープ2 mg製剤1日1回9日間貼付(10例)、フェントス・テープ2 mg製剤3日に1回9日間貼付(8例)またはDP 2.5mg(25  $\mu$ g/時)製剤3日に1回9日間貼付(7例)に切り替えた。血清中フェンタニル濃度の推移は3群間で異なり、フェントス・テープ1日1回貼付では貼付開始後96時間以降の各評価時期において、ほぼ一定の血清中フェンタニル濃度を維持していたのに対し、フェントス・テープ3日に1回貼付では貼り替え後24~72時間にかけて低下する傾向を示した。DP 3日に1回貼付の血清中フェン

タニル濃度の推移はフェントス・テープ1日1回貼付に近似し、フェントス・テープ3日に1回貼付と同様に貼り替え後24~72時間にかけてやや低下する傾向を示した(図3)。本試験により、1日1回貼付の妥当性を確認した。

## 2. がん疼痛患者における有効性

### 1) DPからの切り替え貼付試験(第Ⅱ相)<sup>13)</sup>

6日間以上一定量のDPが投与されている日本人がん疼痛患者(75例)を対象に、試験開始前と同一投与量のDPを3日間貼付後、フェントス・テープの1日1回9日間貼付に切り替えた。最終評価時(終了時または中止時)の有効率、およびフェントス・テープ貼付開始前から最終評価時の疼痛VAS値変化量は表3のとおりであった。フェ

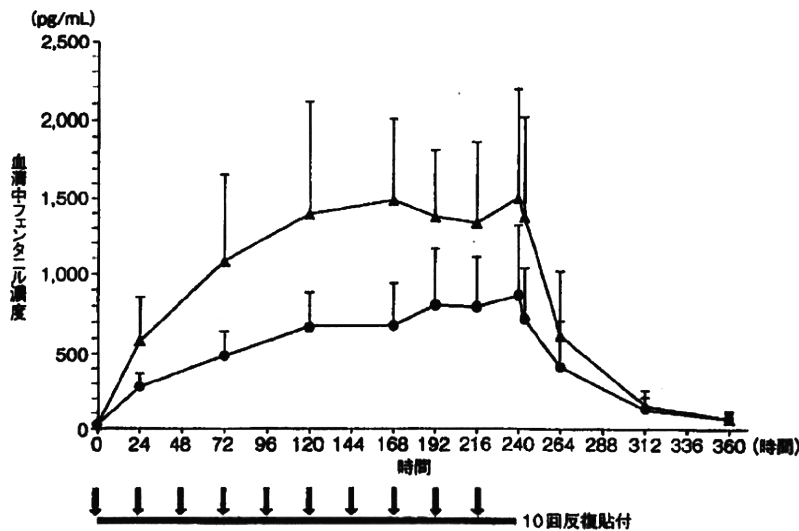


図2. 血清中フェンタニル濃度推移(平均値±標準偏差)  
● : 2mg (n=7)    ▲ : 4mg (n=5)

表2. 血清中フェンタニル濃度の薬物動態パラメータ

貼付用量	AUC <sub>216-240</sub> (pg·hr/mL)	剥離後の $t_{1/2}$ (時間)
2mg (n=7)	19,961 ± 9,222	31.3 ± 9.8
4mg (n=5)	34,102 ± 14,409	25.7 ± 7.0

平均値 ± 標準偏差

ントス。テープ貼付開始前の DP 貼付 3 日間と貼付開始後 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、フェントス。テープ貼付開始後に有意に小さかった ( $0.3 \pm 0.8$  回/日 vs.  $0.0 \pm 0.5$  回/日;  $p = 0.007$ , 対応のある t 検定)。本試験により、DP から切り替え後 9 日間貼付により良好

な疼痛コントロールが可能であることを確認した。

2) モルヒネ製剤またはオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験 (第Ⅲ相)<sup>14)</sup>

一定量のモルヒネ製剤 (経口モルヒネ換算量として  $89\text{mg/日}$  以下) またはオキシコドン経口剤 (同  $59\text{mg/日}$  以下) が投与され、24 時間の平均疼

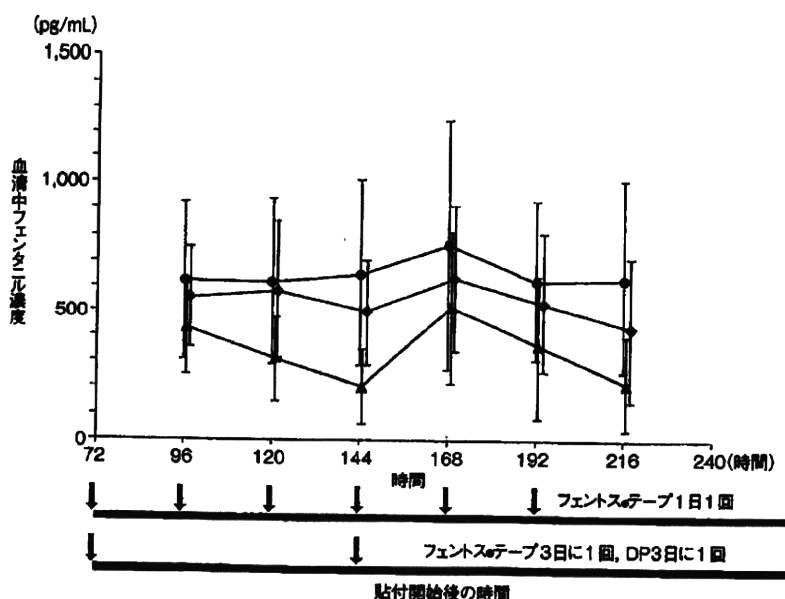


図 3. 群別の血清中フェンタニル濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

—○—: フェントス。テープ 1 日 1 回 (n=10), —▲—: フェントス。テープ 3 日 1 回 (n=8), —◆—: DP 3 日 1 回 (n=7)  
DP 群は 144 時間以降, n=6

表 3. DP から切り替えたときの有効率

	全体	a 群*	b 群†
評価例数 (Per Protocol Set)	56	43	13
最終評価時の有効率 (有効例数)	83.9 % (47)	86.0 % (37)	76.9 % (10)
フェントス。テープ貼付開始前の DP 貼付 3 日間の平均疼痛 VAS 値 (mm)	21.7 ± 19.5	13.8 ± 11.5	49.3 ± 16.6
最終評価時の疼痛 VAS 値 (mm)	21.0 ± 20.5	15.0 ± 16.3	40.8 ± 21.3
最終評価時の疼痛 VAS 値変化量 (mm)	-0.7 ± 15.1	1.7 ± 13.5	-8.5 ± 17.9

平均値 ± 標準偏差

\*a 群: フェントス。テープ貼付開始前の DP 貼付 3 日間の平均疼痛 VAS 値が  $35\text{mm}$  未満 (疼痛コントロールが良好) の患者

†b 群: フェントス。テープ貼付開始前の DP 貼付 3 日間の平均疼痛 VAS 値が  $35\text{mm}$  以上 (疼痛コントロールが不良) の患者

痛VAS値が35mm未満に疼痛がコントロールされている日本人がん疼痛患者(65例)を対象に、試験開始前のオピオイド系鎮痛薬の投与量に基づき、フェントス・テープ1または2mgの1日1回7日間貼付に切り替えた。フェントス・テープの投与量は7日間一定とした。貼付開始前から最終評価時(終了時または中止時)の疼痛VAS値変化量の平均値±標準偏差は、 $0.6 \pm 16.1$ mm(95%信頼区間:  $-3.4 \sim 6.6$ mm)であった。95%信頼区間の上限および下限の絶対値はいずれも、あらかじめ設定された同等性の基準値(15mm以下)の範囲内であった。よって、本試験で用いた用量換算比(モルヒネ:フェンタニル=100:1およびオキシコドン:フェンタニル=100:1.5)は妥当であり、切り替え後に疼痛が十分にコントロールできることを検証した(表4)。

### 3. がん疼痛患者における安全性成績

第I相～第III相臨床試験(計8試験)において、オピオイド系鎮痛薬から切り替えて使用した患者(413例)のうち、236例(57.1%)に副作用がみられた。主な副作用は傾眠(12.6%)、悪心(11.6%)、嘔吐(10.4%)、便秘(9.9%)などであり、副作用の発現状況は既存のオピオイド系鎮痛薬と同様であった。また、貼付部位において発現率1.0%以上の副作用は、適用部位そう痒感(7.0%)、適用部位紅斑(4.4%)であった。このほかオピオイドに特有の重要な副作用として、呼吸抑制が0.5%(2例)発現した。呼吸抑制はいずれも高度で、う

ち1例は重篤であった。呼吸抑制はいずれも増量後に発現していた。

ほかのオピオイド系鎮痛薬からフェントス・テープに切り替えた場合または投与量を増量した際、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、その間のさらなる増量により著しく血中濃度が上昇し、呼吸抑制などの重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。よって初回貼付後および増量後に少なくとも2日間(48時間以上)は同一用量を貼付し、注意深く増量する必要がある。

## おわりに

1日1回貼付のフェントス・テープは、貼付期間中ほぼ一定の血中フェンタニル濃度を維持でき、血中フェンタニル濃度低下による鎮痛効果減弱の可能性が低いと考えられた。また、24時間ごとに痛み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た。さらに、海外で用いられている換算比と同様に、モルヒネ:フェンタニル=100:1の換算比による切り替えが可能であり、切り替え後に十分な鎮痛効果が期待できる。

以上より、フェントス・テープは従来のDPの問題点を改善するとともに、日本人がん疼痛患者に新たな選択肢を提供し、QOL向上に寄与するものと考えられた。

表4. モルヒネ製剤またはオキシコドン経口剤から切り替えたときの疼痛VAS値変化量

前治療オピオイド系鎮痛薬	全体	モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
		1mg	2mg	1mg	2mg
貼付用量	1または2mg	1mg	2mg	1mg	2mg
評価例数(Full Analysis Set)	65	13	16	17	19
貼付開始前の疼痛VAS値(mm)	$13.1 \pm 9.9$	$16.5 \pm 11.6$	$11.9 \pm 10.7$	$11.5 \pm 8.8$	$13.3 \pm 9.0$
最終評価時の疼痛VAS値(mm)	$13.8 \pm 16.4$	$19.2 \pm 17.5$	$18.6 \pm 25.3$	$7.5 \pm 7.7$	$11.6 \pm 9.3$
最終評価時の疼痛VAS値変化量(mm)	$0.6 \pm 16.1$	$2.7 \pm 14.9$	$6.7 \pm 27.4$	$-4.1 \pm 6.6$	$-1.7 \pm 7.3$

平均値±標準偏差



## 文 献

- 1) 佐藤靖郎：がん疼痛治療における医療用麻薬に対する一般人意識調査。癌と化学療法 34：2267 - 2270, 2007
- 2) 丸山洋一, 猿木信裕：がん専門診療施設におけるオピオイド鎮痛薬の使用状況-「オピオイド鎮痛薬使用量調査」および「オピオイド鎮痛薬使用に関するアンケート調査」の結果から-。ペインクリニック 26：1119 - 1126, 2005
- 3) 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 33：200 - 205, 2007
- 4) 太田孝一：臨床痛 3 モルヒネ以外のオピオイド製剤とその特徴。並木昭義, 表 圭一 編, オピオイド。東京, 克誠堂出版, 75 - 89, 2005
- 5) 二村昭彦, 東口高志：がん疼痛治療におけるレスキュードーズ。医薬ジャーナル 44：2210 - 2216, 2008
- 6) 余宮きのみ, 松尾直樹：フェンタニルパッチの適正使用。がん患者と対症療法 14：47 - 53, 2003
- 7) 真野 徹：緩和ケアにおける「薬が効かない」仕組み。医薬ジャーナル 46：119 - 122, 2010
- 8) 小川淳司, 中村克徳, 飯塚恵子, 他：オピオイド製剤からフェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションの適応とがん疼痛治療における換算比の検討。Yakugaku Zasshi 129：335 - 340, 2009
- 9) 沼田千賀子, 寺岡麗子, 松田芳久, 他：使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因-個人差および貼付部位-。医療薬学 31：599 - 605, 2005
- 10) Donner B, Zenz M, Tryba M, et al：Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl：a multicenter study in patients with cancer pain. Pain 64：527 - 534, 1996
- 11) 内田英二, 宮崎東洋, 並木昭義, 他：フェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤 (HFT-290) のがん疼痛患者における薬物動態の検討。臨床医薬 26：335 - 351, 2010
- 12) HFT-290 の薬物動態および薬力学検討試験。久光製薬社内資料。
- 13) 宮崎東洋, 並木昭義, 小川節郎, 他：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-。癌と化学療法 (印刷中)
- 14) 宮崎東洋, 並木昭義, 小川節郎, 他：がん疼痛に対する HFT-290 の第 III 相臨床試験-用量換算検証試験-。未発表 (投稿準備中)

フェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤  
(HFT-290) のがん疼痛患者における薬物動態の検討

Pharmacokinetic Studies of the Transdermal Patch  
Containing Fentanyl Citrate (HFT-290) in Patients  
with Cancer Pain

内田 英二    宮崎 東洋    並木 昭義    小川 節郎    北島 敏光  
増田 豊    巖 康秀    井関 雅子    的場 元弘    橋爪 隆弘  
鈴木 克巳

臨 床 医 薬  
第 26 卷 第 5 号 別冊  
平成 22 年 5 月発行

# フェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤 (HFT-290) のがん疼痛患者における薬物動態の検討

## Pharmacokinetic Studies of the Transdermal Patch Containing Fentanyl Citrate (HFT-290) in Patients with Cancer Pain

内田 英二<sup>1)\*</sup> 宮崎 東洋<sup>2)\*\*</sup> 並木 昭義<sup>3)</sup> 小川 節郎<sup>4)</sup> 北島 敏光<sup>5)</sup>  
 増田 豊<sup>6)</sup> 巖 康秀<sup>7)</sup> 井関 雅子<sup>8)</sup> 的場 元弘<sup>9)</sup> 橋爪 隆弘<sup>10)</sup>  
 鈴木 克巳<sup>11)</sup>

The purpose of these studies was to confirm the pharmacokinetic characteristics and dosage regimen of HFT-290 (a transdermal patch containing fentanyl citrate). Single and repeated dose studies of two dosage regimens (i.e., once daily and once every three days) were conducted in patients with cancer pain.

After a single application of 2 and 4 mg of HFT-290 (as fentanyl citrate) for 24 hours, the serum concentration of fentanyl reached the maximum at 24 hours. Thereafter, the serum level declined with a half-life of around 30 hours after removal of the patch.  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  increased in proportion to the dose, while there were no marked differences of  $t_{max}$  and  $t_{1/2}$  after removal of the patch between the two doses.

After 1 to 10 mg of HFT-290 was applied once daily for up to 9 to 10 days, the serum concentration of fentanyl reached a steady state after 3 days. The serum concentration of fentanyl at the steady state (i.e., more than 3 days after starting application) increased in proportion to the dose. The mean  $t_{1/2}$  after removal of the patch was around 30 hours and did not show a marked difference from that after a single dose.

After a single dose of 2, 4, and 8 mg of HFT-290 was applied for 72 hours, the serum concentration of fentanyl reached the maximum at 24 to 30 hours (median) and thereafter decreased despite continued application of the patch. Both  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  increased in proportion to the dose, but there was no marked difference of  $t_{max}$  and  $t_{1/2}$  after removal of the patch among the doses. A similar decline of serum fentanyl levels between 24 and 72

1) Eiji Uchida 昭和大学医学部 第二薬理学 2) Toyo Miyazaki 東京クリニック 3) Akiyoshi Namiki 小樽市病院事業管理者 4) Setsuro Ogawa 日本大学医学部 麻酔科学 5) Toshimitsu Kitajima 獨協医科大学 麻酔科学 6) Yutaka Masuda 昭和大学薬学部 治療ニーズ探索学 7) Yasuhide Iwao 杏林大学医学部 麻酔科学 8) Masako Iseki 順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック 9) Motohiro Matoba 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 10) Takahiro Hashizume 市立秋田総合病院 外科 11) Katsumi Suzuki 久光製薬株式会社 研究開発本部 基礎研究所

\*: 論文執筆者 \*\*: 治験調整委員長

hours after application of the patch was also noted when HFT-290 2 mg was repeatedly applied once every three days.

In conclusion, the serum concentration of fentanyl during repeated application of HFT-290 reached a constant level after 3 days of daily application of the patch and increased in proportion to the dose (1 to 10 mg). In order to achieve a stable serum fentanyl level, once daily application of HFT-290 should be preferable to once-every-three-days application.

**Key words :** HFT-290 ; fentanyl citrate ; transdermal patch ; cancer pain ; pharmacokinetic characteristics ; dosage regimens

## 緒 言

WHO (世界保健機関) は1986年に「がんの痛みからの解放」を発表し、患者ごとに適正な鎮痛薬を適切な量で、適切な時間間隔で用いることによってがんの痛みをコントロールすることを提唱した<sup>1)</sup>。このことが、がんの痛みを苦しむ多くの患者のクオリティ・オブ・ライフに大きな変化をもたらすこととなった。現在、わが国でがんの痛みで使用できる主なオピオイド系鎮痛薬には、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、コデインがある。

フェンタニルは $\mu$ オピオイド受容体に高い親和性を有し、モルヒネの約100倍の鎮痛効果を有する強力なオピオイドである<sup>2)</sup>。しかし、肝臓での代謝を受けやすいため体内での生物学的消失半減期は約3.6時間と短く<sup>3)</sup>、がん疼痛等の慢性疼痛に対しては鎮痛効果の持続性がないという欠点を有していた。このような背景のもと、3日に1回貼り替えのリザーバティブタイプのフェンタニル経皮吸収型製剤が開発され、国内では2001年に承認された。この製剤は薬物貯留層 (reservoir) にフェンタニルを含むゲルを注入した製剤であるため、薬物貯留層からの薬液の漏出による健康被害の発生が懸念され、また国内外でリザーバティブ製剤を切断する誤用例・乱用例が報告されていた<sup>4)</sup>。また、エタノールが添加されていることから、皮膚刺激の発現が懸念されていた。その後、リザーバティブタイプのフェンタニル経皮吸収型製剤と同等の血清中フェンタニル濃度推移を示す、支持体に薬物を含む膏体を塗布した製剤 (マトリクスタイプ) が2008年に承認され、薬物貯留層に伴う問題は解決された<sup>5)</sup>。しかしながら、既存のフェンタニル経皮吸収型製剤は、貼付3日目に血清中フェンタニル濃度の低下がみられ、突出痛 (end of dose failure) の出現に影響する可能性が示唆されている<sup>6)-9)</sup>。

我々は、フェンタニルクエン酸塩を有効成分とし、臨床使用時の利便性に優れた1日1回貼付の経皮吸収型製剤として久光製薬株式会社が創製したマトリクスタイプの製剤 HFT-290 (商品名フェントス® テープ) について臨床評価を行ってきた。HFT-290 は1枚あ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40cm<sup>2</sup>) 5規格を有し、1日1回

投与であるため患者の状態に応じ貼り替え時に貼付用量を調節可能 (増量は2日ごと) であること、24時間の生活パターンに合った確実な定時貼り替えを遵守しやすいこと等の臨床適用上のメリットを有する。

今回、HFT-290の臨床第I相 (3試験) および臨床第II相 (2試験) の試験について、薬物動態の成績を取りまとめたので報告する。

なお、これらの治験は、表1に示す施設の共同研究として1999年5月から2006年9月の間に、厚生労働省令第28号 (平成9年3月27日付) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) およびその他関連通知を遵守し、治験実施医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得た後に実施した。また、これらの治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 方 法

### 1. 24時間単回貼付試験 (第I相)

16施設の多施設共同オープン試験において、がん疼痛患者を対象とし、HFT-290 2または4 mg の2製剤を胸部へ24時間単回貼付した。

#### 1) 方法

事前検査時、貼付後4, 8, 12, 24, 26, 28, 32, 36, 48, 72, 96時間または治験中止時に、時点ごとに約5 mLを採血した。採取した血液サンプルを4℃, 2000g, 10分間遠心分離後、血清を採取した。血清中フェンタニル濃度はバリデートされたGC/MS法により測定した。血清中フェンタニル測定における定量下限は30pg/mLであった。また、HFT-290剥離後の製剤を回収し、剥離後製剤中の薬物残存量測定を液体クロマトグラフィー法により実施した。

#### 2) 薬物動態解析

血清中フェンタニル濃度について、薬物動態解析ソフトWinNonlin (Pharsight) を用い、ノンコンパートメント解析 (NCA) により最高血清中濃度 ( $C_{max}$ )、最高血清中濃度到達時間 ( $t_{max}$ )、無限時間までの血清中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) および製剤剥離後の血清中濃度の半減期 (剥離後の  $t_{1/2}$ ) を算出した。製剤中の薬物含量と剥離後製剤中の薬物残存量を用いて吸収率 (%) を算出した。

### 2. 72時間単回貼付試験 (第I相)

22施設の多施設共同オープン試験において、が

表1 治験実施医療機関および治験責任医師名(1)

治験実施医療機関名および診療科名*	治験責任医師名	参加試験**				
		1	2	3	4	5
国立大学法人旭川医科大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科	岩崎 寛		○	○	○	
札幌医科大学附属病院 麻酔科	並木 昭義	○	○	○		
	川股 知之				○	
医療法人東札幌病院 緩和ケア科	前野 宏	○				
医療法人東札幌病院 内科	森本 みき		○			
	黒岩 巖志				○	
	根田 寛					○
医療法人東札幌病院 麻酔科	渡邊 昭彦			○	○	○
市立小樽病院 麻酔科	久米田幸弘		○			
医療法人健康会くにもと病院 外科	國本 正雄				○	
秋田県厚生農業協同組合連合会平鹿総合病院 麻酔科	松元 茂		○	○		
秋田県厚生農業協同組合連合会平鹿総合病院 外科	西山宗一郎				○	
秋田赤十字病院 外科	作左部 大			○		
市立秋田総合病院 外科	橋爪 隆弘			○	○	○
仙台社会保険病院 消化器科	野口 光徳				○	
群馬大学医学部附属病院 麻酔科	後藤 文夫	○				
群馬県立がんセンター 麻酔科	猿木 信裕		○			
	戸澤 隆司			○		
財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院 外科	山崎 繁				○	
獨協医科大学病院 麻酔科	北島 敏光	○	○	○	○	
栃木県立がんセンター 麻酔科	岡 龍弘			○		
東京医科大学霞ヶ浦病院 麻酔科	伊藤 樹史	○	○			
総合病院取手協同病院 外科	谷畑 英一				○	
株式会社日立製作所水戸総合病院 泌尿器科	吉井 慎一					○
財団法人脳神経疾患研究所附属総合南東北病院 外科	寺西 寧					○
篠田中央病院 麻酔科	篠田 毅			○		
独立行政法人国立病院機構村山医療センター 外科	瀬川 徹				○	
東京都済生会中央病院 外科	今津 高宏				○	
独立行政法人国立病院機構東京医療センター 外科	窪地 淳				○	
昭和大学病院 麻酔科	増田 豊	○	○			
東邦大学医学部付属大森病院 消化器センター外科	小池 淳一				○	
東京都立墨東病院 外科	梅北 信孝				○	
同愛記念病院財団同愛記念病院 泌尿器科	平野 美和				○	
東京女子医科大学病院 麻酔科	鈴木 英弘	○				
	尾崎 眞		○			
駿河台日本大学病院 麻酔科	佐伯 茂	○	○			
順天堂大学医学部附属順天堂医院麻酔・ペインクリニック	井関 雅子	○	○	○	○	
東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター	花岡 一雄	○	○		○	
東京大学医学部附属病院 放射線科	中川 恵一				○	
癌研究会附属病院 麻酔科	横田 美幸		○		○	
財団法人癌研究会有明病院 緩和ケア科	向山 雄人					○
杏林大学医学部付属病院 麻酔科	多田羅恒雄	○	○	○		

\*：治験実施当時の所属

\*\*：試験1：24時間単回貼付試験（第I相）

試験2：72時間単回貼付試験（第I相）

試験3：10日間反復貼付試験（第I相）

試験4：モルヒネからの切り替え試験（第II相）

試験5：薬物動態および薬力学検討試験（第II相）

表1 治験実施医療機関および治験責任医師名(2)

治験実施医療機関名および診療科名*	治験責任医師名	参加試験**				
		1	2	3	4	5
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院 麻酔科	神山洋一郎	○	○	○		
東邦大学医学部付属佐倉病院 外科	加藤 良二				○	
北里大学病院 麻酔科	的場 元弘		○	○		
昭和大学藤が丘病院 麻酔科	外丸 輝明	○	○	○	○	
医療法人財団互恵会総合病院大船中央病院 外科	畑山 純					○
金沢医科大学病院 麻酔科	土田 英昭			○	○	
市立砺波総合病院 精神科	岸澤 進					○
特定・特別医療法人慈恵会相澤病院 外科	田内 克典				○	
医療法人栗山会飯田病院 外科	三島 修				○	
諏訪赤十字病院 第一外科	代田 廣志				○	
特定・特別医療法人慈恵会相澤病院 外科	田内 克典					○
静岡県立総合病院 緩和医療科	中島 信明				○	
静岡県立静岡がんセンター 緩和医療科	安達 勇				○	
藤枝市立総合病院 外科	吉野 吾朗				○	
掛川市立総合病院 外科	神谷 保廣				○	
磐田市立総合病院 呼吸器科	安田 和雅				○	
磐田市立総合病院 外科	米山 文彦				○	
浜松医科大学医学部附属病院 歯科口腔外科	橋本 賢二				○	
県西部浜松医療センター 外科	池松 禎人				○	
総合大雄会病院 外科	近藤 三隆				○	
大雄会桜分科 外科・血液内科	竹内 典之				○	
和歌山県立医科大学附属病院 麻酔科	畑笠 義雄		○	○		
近畿大学医学部附属病院 麻酔科	古賀 義久	○				
	森本 昌宏		○			
箕面市立病院 麻酔科	後明 郁男				○	
医療法人南労会紀和病院 緩和ケア科	後明 郁男					○
大阪府立成人病センター 婦人科	上浦 祥司				○	
財団法人先端医療振興財団先端医療センター 診療開発部総合腫瘍科	片上 信之					○
京都府立医科大学附属病院 麻酔科	細川 豊史	○	○			
堀川病院 外科	相良 幸彦				○	
宇治病院 内科	白井 馨				○	
奈良県立医科大学附属病院 麻酔科	橋爪 圭司	○	○			
県立広島病院 麻酔・集中治療科	藤本 真弓				○	○
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 消化器科	谷水 正人					○
社会法人全国社会保険協会連合会社会保険栗林病院 外科	因藤 春秋					○
株式会社麻生飯塚病院 外科	長家 尚				○	
佐賀医科大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科	十時 忠秀			○		
国立大学法人長崎大学医学部・歯学部附属病院 麻酔科	富安 志郎				○	
国立大学法人長崎大学医学部・歯学部附属病院 第二内科	水田 陽平				○	
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 第一内科	木下 明敏				○	
医療法人慈愛会岩男病院 外科	岩男裕二郎			○		
国立大学法人大分大学医学部附属病院 麻酔科	服部 政治				○	

\* : 治験実施当時の所属

\*\* : 試験1: 24時間単回貼付試験(第I相)

試験2: 72時間単回貼付試験(第I相)

試験3: 10日間反復貼付試験(第I相)

試験4: モルヒネからの切り替え試験(第II相)

試験5: 薬物動態および薬力学検討試験(第II相)

ん疼痛患者を対象とし、HFT-290 2 および 4 mg の 2 製剤を用い、2、4 および 8 mg を 72 時間単回貼付した。

#### 1) 方法

事前検査時、貼付後 4、8、12、24、30、36、48、60、72、80、84、96、120、144 時間または治験中止時に、時点ごとに約 5 mL を採血した。血清採取および血清中フェンタニル濃度測定ならびに剥離後製剤中の薬物残存量測定方法は「1. 24 時間単回貼付試験」と同様とした。

蓄尿は -24~0、0~24、24~48、48~72、72~96、96~120、120~144、144~168 時間ごとに分けて行った。各蓄尿時期の蓄尿量を測定した後、約 15 mL 採取し、尿検体とした。

尿中フェンタニル濃度、*p*-水酸化フェンタニル濃度、水酸化ノルフェンタニル濃度およびノルフェンタニル濃度は LC/MS/MS 法により測定した。なお、尿は  $\beta$ -グルクロニダーゼ処理を行い、遊離体、抱合体および遊離体と抱合体を含めた総排泄量を測定した。尿中濃度測定における定量下限はフェンタニル、*p*-水酸化フェンタニルおよび水酸化ノルフェンタニルについては 0.1 ng/mL、ノルフェンタニルについては 0.5 ng/mL であった。

#### 2) 薬物動態解析

血清中フェンタニル濃度について、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  および剥離後の  $t_{1/2}$  を算出した。また、フェンタニルおよび各代謝物の尿中濃度ならびに尿量からフェンタニル、*p*-水酸化フェンタニル、水酸化ノルフェンタニル、ノルフェンタニルの遊離体、抱合体および遊離体と抱合体を含めた総量について尿中排泄量および尿中排泄率を算出した。なお、フェンタニル、*p*-水酸化フェンタニル、水酸化ノルフェンタニルおよびノルフェンタニルの尿中排泄率はフェンタニルクエン酸塩当量に換算して算出した。製剤中の薬物含量と剥離後製剤中の薬物残存量を用いて吸収率 (%) を算出した。

#### 3. 10 日間反復貼付試験 (第 I 相)

19 施設の多施設共同オープン試験において、がん疼痛患者を対象とし、HFT-290 2 および 4 mg を 1 日 1 回、10 日間反復貼付した。

##### 1) 方法

事前検査時、貼付後 24、72、120、168、192、216、240、244、264、312、360 時間または治験中止時に、時点ごとに約 5 mL を採血した。また、蓄尿は -24~

0、0~24 (貼付 1 回目)、120~144 (貼付 6 回目)、216~240 (貼付 10 回目) 時間ごとに分けて行った。血清採取および血清中フェンタニル濃度測定ならびに尿中薬物濃度測定方法は「1. 24 時間単回貼付試験」および「2. 72 時間単回貼付試験」と同様とした。

##### 2) 薬物動態解析

血清中フェンタニル濃度について、薬物動態解析ソフト WinNonlin (Pharsight) を用い、NCA により貼付後 168~240 時間までの血清中濃度曲線下面積 ( $AUC_{168-240}$ )、貼付後 216~240 時間までの血清中濃度曲線下面積 ( $AUC_{216-240}$ ) および剥離後の  $t_{1/2}$  を算出した。また、反復貼付 1 回目剥離時の血清中濃度 ( $C_{24}$ ) および 10 回目剥離時の血清中濃度 ( $C_{240}$ ) より累積係数 (Robs) を算出した。また、フェンタニルおよび各代謝物の尿中濃度ならびに尿量からフェンタニル、*p*-水酸化フェンタニル、水酸化ノルフェンタニル、ノルフェンタニルの遊離体、抱合体および遊離体と抱合体を含めた総量について尿中排泄量および尿中排泄率を算出した。なお、フェンタニル、*p*-水酸化フェンタニル、水酸化ノルフェンタニルおよびノルフェンタニルの尿中排泄率はフェンタニルクエン酸塩当量に換算して算出した。

#### 4. モルヒネからの切り替え試験 (第 II 相)

43 施設 47 診療科の多施設共同オープン試験において、がん疼痛患者を対象とし、モルヒネ製剤から HFT-290 1、2、4、6 または 8 mg に切り替え、1 日 1 回、9 日間反復貼付した。なお、貼付 4 回目以降は用量の増減を可能とした。

##### 1) 方法

事前検査時、貼付後 72、96、120、144、168、192、216 時間 (貼付 3~8 回目の貼り替え時および貼付 9 回目剥離時直前または中止時) に、時点ごとに約 5 mL を採血した。血清採取および血清中フェンタニル濃度測定方法は「1. 24 時間単回貼付試験」と同様とした。

##### 2) 薬物動態解析

治験期間中に HFT-290 を 3 日間以上同一用量で貼付した患者を対象として、同一用量貼付時の最終回貼付時における剥離直前の血清中フェンタニル濃度について、用量ごとに記述統計量を算出した。また、Power モデル:  $Y = a \cdot x^b$  により (常用対数変換後の回帰式:  $\log(Y) = \alpha + \beta \cdot \log(x)$  により)、回帰係数  $\alpha$  および  $\beta$  の推定を行い、用量比例性の検討を



行った ( $x$ は用量,  $Y$ は血清中フェンタニル濃度を表す)。

### 5. 薬物動態および薬力学検討試験 (第II相)

13施設14診療科の多施設共同動的割付オープン試験において、がん疼痛患者を対象とし、モルヒネ製剤からHFT-290 2 mgまたは既存のリザーバタイプフェンタニル経皮吸収型製剤 (フェンタニル量として2.5mg) に切り替え、HFT-290を1日1回、9日間反復貼付する群 (H1群)、HFT-290を3日に1回、9日間反復貼付する群 (H3群) および既存のリザーバタイプフェンタニル経皮吸収型製剤を3日に1回、9日間反復貼付する群 (D3群) の3群に分け、治験薬を反復貼付した。

#### 1) 方法

事前検査時、貼付後96, 120, 144, 168, 192, 216時間 (貼付5~9回目) または治験中止時に、時点ごとに約5 mLを採血した。また、各群ともに貼付後216時間 (H1群: 貼付9回目, H3およびD3群: 貼付3回目) に剥離した後、製剤を回収した。血清採取および血清中フェンタニル濃度測定ならびに剥離後製剤中の薬物残存量測定方法は「1. 24時間単回貼付試験」と同様とした。

#### 2) 薬物動態解析

群別に各評価時期の血清中フェンタニル濃度の記述統計量を算出した。また、常用対数変換後の各評価時期の血清中フェンタニル濃度に関して、分散分析を用いて3群間の比較、ならびに、群別に常用対数変換後の各評価時期の血清中フェンタニル濃度に関して、貼付後216時間の血清中濃度を基準とした時点間のDunnett検定 (被験者の効果を除く) を行った。薬物動態パラメータに関しては、薬物動態解析ソフトWinNonlin (Pharsight) を用い、NCAにより貼付後144~216時間までの血清中濃度曲線下面積 ( $AUC_{144-216}$ ) を算出した。また、製剤中の薬物含量と剥離後製剤中の薬物残存量を用いて吸収率 (%) を算出した。

### 6. 単回貼付成績からの予測値と反復貼付試験の実測値の比較

24時間単回貼付試験および72時間単回貼付試験における平均血清中濃度を用い、重ね合わせ法により1日1回および3日に1回反復貼付した際の血清中濃度推移を推定し、それぞれ1日1回、9日間反復貼付および3日に1回、9日間反復貼付時の実測値と比較した。

## II 結 果

### 1. 24時間単回貼付試験 (第I相)

薬物動態解析対象集団は14例 (2 mg群が6例, 4 mg群が8例) であった。性別の内訳は2 mg群では男性が6例, 女性が0例, 4 mg群では男性が5例, 女性が3例であった。年齢の平均値±標準偏差は2 mg群では55.5±15.6歳, 4 mg群では59.1±10.8歳であった。身長は2 mg群が161.6±5.7cm, 4 mg群が159.8±8.3cmであった。体重は2 mg群が58.2±10.4kg, 4 mg群が49.9±14.7kgであった。

HFT-290 2 および4 mgを24時間単回貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は緩やかに上昇し、24時間 (中央値) で最高濃度に達した後、製剤剥離後は半減期30時間前後で消失した (図1)。 $C_{max}$  はそれぞれ349 および724pg/mL,  $AUC_{0-\infty}$  は15614 および31126pg·hr/mLであり、用量に比例して増加した。また、 $t_{max}$  および剥離後の $t_{1/2}$  はいずれの用量でも大きな差は認められなかった (表2)。

剥離後の製剤中に残存するフェンタニルクエン酸塩量から算出した吸収率は約60~70%であり、用量によらず同程度であった。

### 2. 72時間単回貼付試験 (第I相)

薬物動態解析対象集団は19例 (2 mg群が7例, 4 mg群が6例および8 mg群が6例) であった。性別の内訳は、2 mg群は男性が3例, 女性が4例, 4 mg群は男性が5例, 女性が1例および8 mg群は男性が4例, 女性が2例であった。年齢の平均値±標準偏差は2 mg群が57.7±12.3歳, 4 mg群が64.7±14.5歳および8 mg群が63.7±8.8歳であった。身長は2 mg群が157.4±7.3cm, 4 mg群が163.4±4.5cm および8 mg群が161.8±9.3cmであった。体重は2 mg群が53.8±15.9kg, 4 mg群が55.9±6.2kg および8 mg群が55.8±11.1kgであった。

HFT-290 2, 4 および8 mgを72時間単回貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は緩やかに上昇し、24~30時間 (中央値) で最高濃度に達した後、製剤剥離後は半減期32~38時間で消失した。なお、貼付中の血清中フェンタニル濃度に関して日内変動が観察された (図2)。各用量における $C_{max}$  はそれぞれ367, 571 および1049pg/mL,  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ30695, 51195 および72278pg·hr/mLであった。 $C_{max}$  および $AUC_{0-\infty}$  ともに用量に比例して増加

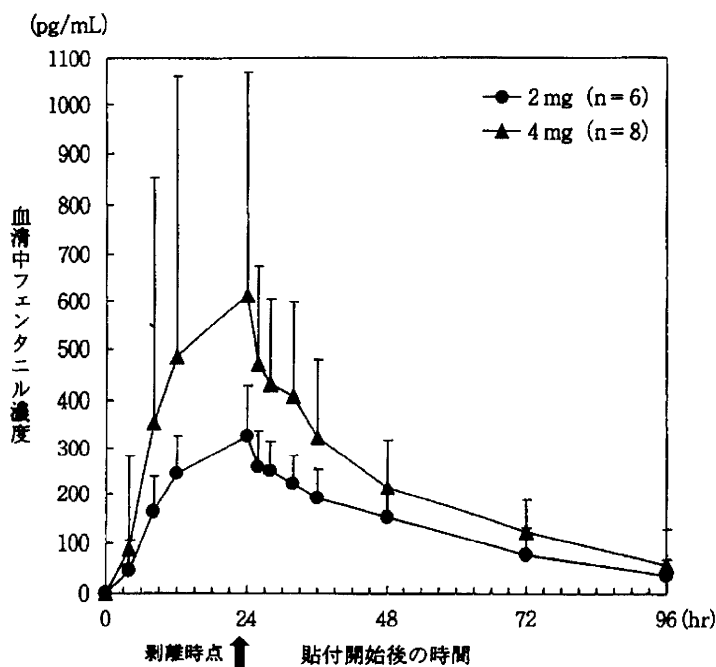


図1 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 4 mg 群は26 時間以降, n=7)

表2 血清中フェンタニル濃度の薬物動態パラメータ

		$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
2 mg 群 (n=6)	平均値	349	20.1	15614	27.09
	標準偏差	96	6.1	5959	14.14
4 mg 群 (n=7)	平均値	724	20.6	31126	37.76
	標準偏差	553	5.9	15917	46.60

した。また,  $t_{max}$  および製剤剥離後の  $t_{1/2}$  はいずれの用量でも大きな差は認められなかった (表3)。

尿中排泄について, 貼付後168時間までのフェンタニルおよび各代謝物 (*p*-水酸化フェンタニル, 水酸化ノルフェンタニルおよびノルフェンタニル) の尿中累積排泄量はいずれの用量においても徐々に増加し, 最終蓄尿時点 (144~168時間) での尿中排泄量の増加はわずかであったことから, 尿中排泄はこの時点でほぼ完了したものと考えられた (図3)。尿中の主代謝物はノルフェンタニルであり, また,  $\beta$ -グルクロニダーゼ処理後の *p*-水酸化フェンタニルの排泄量は  $\beta$ -グルクロニダーゼ処理前に比べ高くなっていたことから, *p*-水酸化フェンタニルは抱合体として尿中に排泄されるものと考えられた。

フェンタニルおよび各代謝物の尿中累積排泄率は各用量群とも同程度であり, 更にフェンタニルと代謝物3種の合計量の尿中累積排泄率も2 mg 群が21.54%, 4 mg 群が26.84%および8 mg 群が29.61%とほぼ同程度であった。また, フェンタニル, 各代謝物およびそれらの総量の尿中累積排泄率は用量によらずほぼ一定であったことから, 代謝パターンも用量により変化せず一定であると考えられた。

剥離後の製剤中に残存するフェンタニルクエン酸塩量から算出した吸収率は約70~80%であり, 用量によらずほぼ同程度であった。

### 3. 10日間反復貼付試験 (第I相)

薬物動態解析対象集団は12例 (2 mg 群が7例, 4 mg 群が5例) であった。性別の内訳は2 mg 群

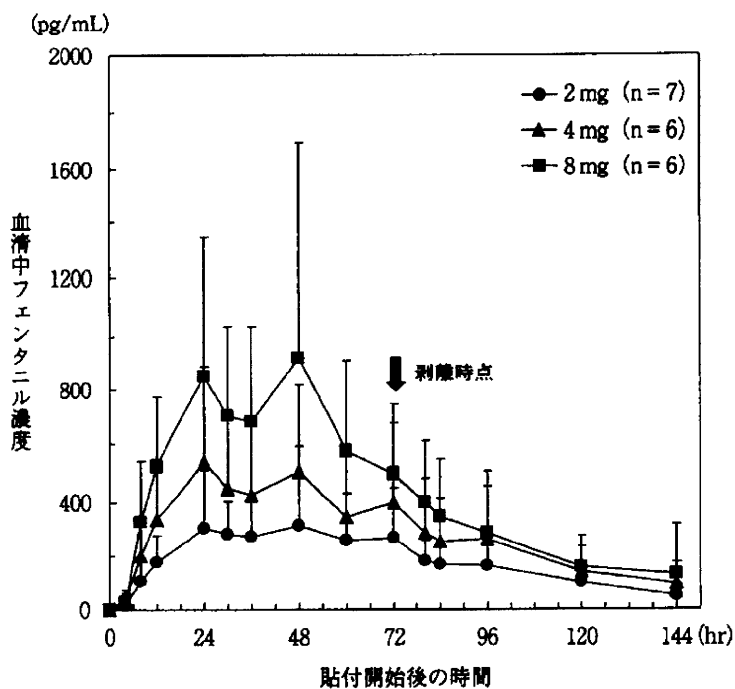


図2 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 4 mg 群のみ 96 時間は n=5)

表3 血清中フェンタニル濃度の薬物動態パラメータ

		$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
2 mg 群 (n=7)	平均値	367	41.2	30695	38.02
	標準偏差	254	19.1	18826	13.51
4 mg 群* (n=6)	平均値	571	33.9	51195	31.96
	標準偏差	343	16.0	29002	12.03
8 mg 群 (n=6)	平均値	1049	34.0	72278	36.10
	標準偏差	722	11.9	47349	22.58

\*: 1例は終末相が観察されなかったため、 $AUC_{0-\infty}$ および剥離後の  $t_{1/2}$  は n=5

が男性5例, 女性2例, 4 mg 群が男性3例, 女性2例であった。年齢の平均値±標準偏差は2 mg 群が  $65.3 \pm 9.1$  歳, 4 mg 群が  $50.2 \pm 8.3$  歳であった。身長は2 mg 群が  $160.5 \pm 10.2$  cm, 4 mg 群が  $160.2 \pm 8.8$  cm, 体重は2 mg 群が  $56.3 \pm 12.9$  kg, 4 mg 群が  $46.5 \pm 5.0$  kg であった。

HFT-290 2 および 4 mg を 1 日 1 回, 10 日間反復貼付した際の血清中フェンタニル濃度は貼付 5 回目 (約 120 時間) でほぼ一定になった (図 4)。また, 血清中フェンタニル濃度は用量に比例して増加してお

り,  $AUC_{216-240}$  はそれぞれ 19961 および  $34102 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ ,  $AUC_{168-240}$  はそれぞれ 56761 および  $101253 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  であり, 用量に比例して増大した。また, 剥離後の  $t_{1/2}$  はそれぞれ 31.3 および 25.7 時間であり, 用量によらず同様の値を示した (表 4)。

また, 上述の結果から累積係数 (平均値±標準偏差) を  $C_{240}$  (最終回貼付の剥離直前の血清中フェンタニル濃度) /  $C_{24}$  (初回貼付後 24 時間の血清中フェンタニル濃度) より算出したところ, 2 mg 群は  $3.2 \pm 1.2$ , 4 mg 群は  $2.7 \pm 1.1$  であった (表 5)。

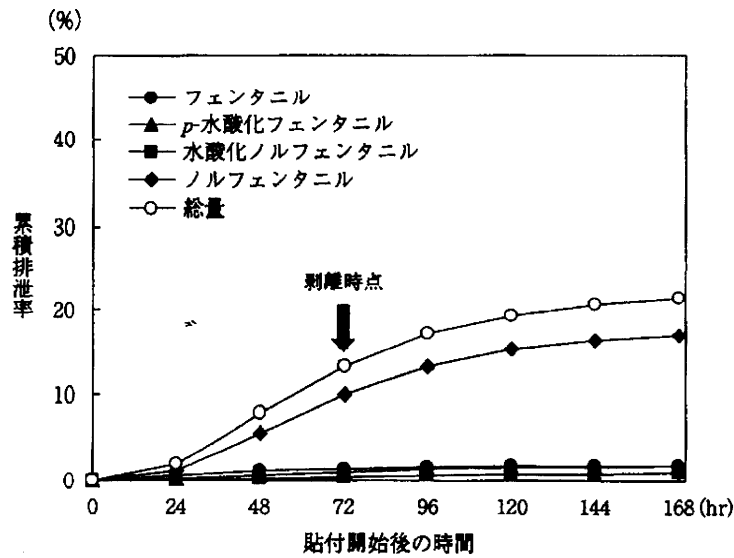


図3 2 mg 群のフェンタニルおよび代謝物ならびに総量の平均累積排泄率 (n=6,  $\beta$ -グルクロニダーゼ処理後)

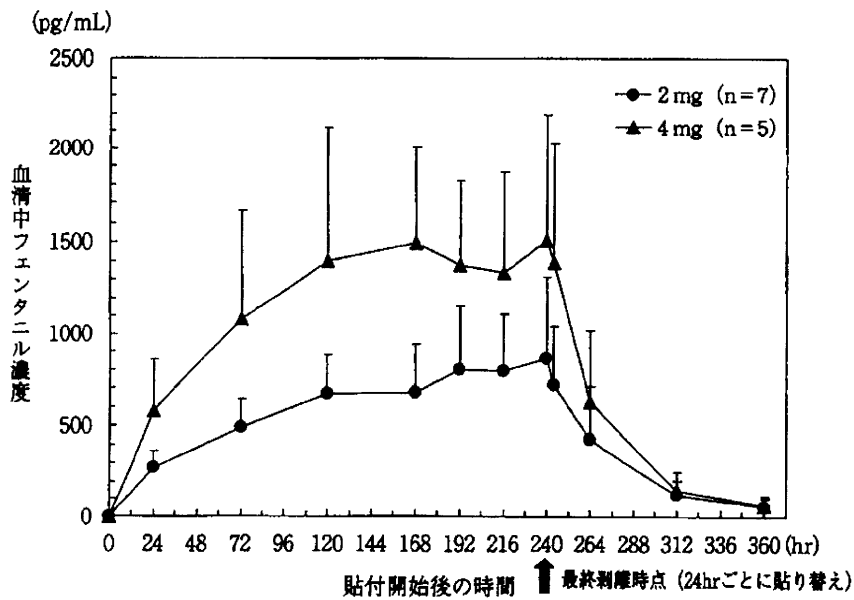


図4 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 2 mg 群のみ 312 時間は n=5, 360 時間は n=6)

フェンタニルおよび各代謝物の排泄量はいずれの用量とも貼付開始後0~24 時間から120~144 時間にかけて増加が認められたが, 貼付開始後120~144 時間と貼付開始後216~240 時間の尿中排泄量に顕著な差はなく, 貼付開始後120~144 時間の時

点で尿中排泄はおおむね定常状態に達していると考えられた(図5)。

尿中主代謝物はノルフェンタニルであり, また,  $\beta$ -グルクロニダーゼ処理後のp-水酸化フェンタニルの排泄量は $\beta$ -グルクロニダーゼ処理前に比べ高