

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る。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¹²⁾

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、¹³⁻¹⁵⁾ 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、^{16,17)} 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る坐剤の使用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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 経鼻管投与によるカテーテルの閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> 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600-800 mg, 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プゾールH-15 (30 g)をピーカーにとり, 水浴上で加温溶解した. 次に, APAP末 (800 mg坐剤の場合; 16 g, 600 mg坐剤の場合; 12 g)を乳鉢中にとり研和微細末とし, これにあらかじめ加温溶解したウィテプゾールH-15を少量加えペースト状にし, ピーカーに戻した. 再び少量のウィテプゾール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2.25 ml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50 mg)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 ± 5.4 mg/l及び 8.6 ± 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 ± 1.66 mg/l/g及び 2.99 ± 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400 mgを単回直腸内投与した時の薬物動態¹⁸⁾は, 最高血清中濃度; 4.2 ± 0.3 mg/l, 最高血清中濃度到達時間; 1.6 ± 0.2 時間, 消失半減期; 2.7 ± 0.3 時間と報告されている. また, APAP内服剤1000 mgを単回経口投与した時の薬物動態¹⁹⁾は, 最高血清中濃度; 9.0 ± 0.4 mg/l, 最高血清中濃度到達時間; 0.9 ± 0.1 時間, 消失半減期; 2.4 ± 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, 1000 mg単回投与の場合89%と報告されている.²⁰⁾ 今回の結果では, 6時間毎に1日4回, 1回600-800 mg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 ± 4.5 mg/l及び 8.4 ± 5.4 mg/lとほぼ同等であった. Walter-Sackら²¹⁾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²²⁾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 mg/l 及び 13.0 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 g を服用した症例²³⁾と 15 g を服用した症例²⁴⁾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 mg 、1 日 4000 mg を 6 週間投与し副作用に関する検討を行った 2 文献^{25,26)}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で判断されている。また、同様に変形性関節症患者を対象として APAP 1 日 3900 mg 又はナプロキセン 1 日 1000 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²⁷⁾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²⁸⁾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²⁹⁾は重い栄養不良患者に APAP 1 日 4000 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。³⁰⁾ 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³¹⁾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 mg/l 以上、12 時間後で 45 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 mg/l 以下、12 時間後で 30 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。³²⁾ 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¹⁸⁾であることから消失速度定数は約 0.231 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^{18,19)}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³³⁻³⁶⁾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 safely に使用可能であること等が挙げられる。³⁷⁾ 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、^{38,39)} 副作用が増強することが報告されている。⁴⁰⁻⁴⁴⁾ 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。⁴⁵⁾ 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⁴⁶⁻⁴⁸⁾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⁴⁹⁾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⁵⁰⁾ 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-ECD⁵¹⁾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)^{52,53)}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±105.51 (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= $73.402 \times$ (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 ± 27.2 l/h, B: 20.4 ± 8.8 l/h, ヒドロコタルニククリアランス; A: 119.4 ± 64.4 l/h, B: 50.6 ± 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; 226.7 l 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)⁴⁹⁾ 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; 95.1 l/h, Vd; 276.8 l 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

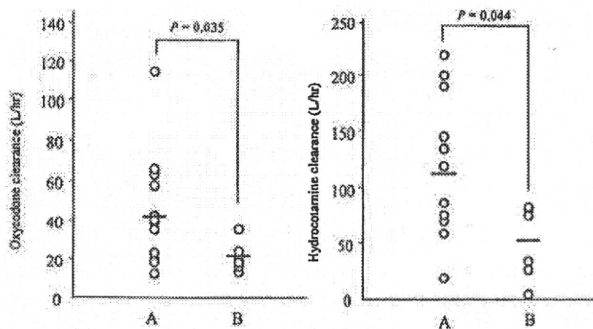


Fig. 1 Influence Factors in Oxycodone and Hydrocotarnine Clearance

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⁵⁴⁾ 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⁵⁵⁾ 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)⁵⁶⁾、がん疼痛患者では 48.6 l/h (= 810 ml/min)⁵⁷⁾、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

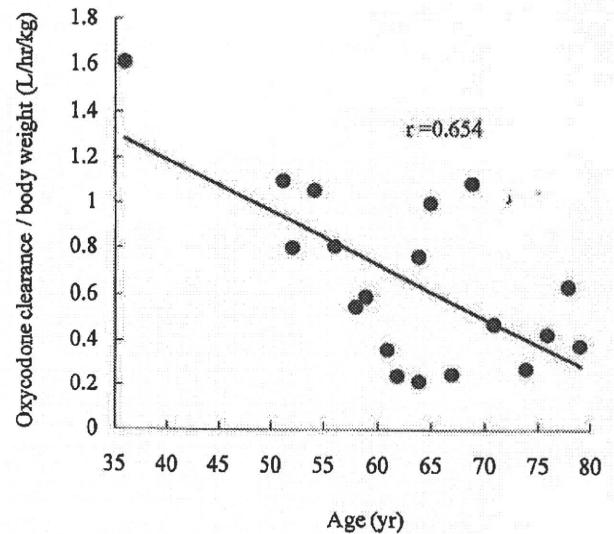


Fig. 2 Relationship between Oxycodone Clearance and Age

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⁵⁸⁾ 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、^{59,60)} 鎮静度の評価についてはRSS (ramsay sedation score)⁶¹⁾ 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 ± 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 ± 0.09 (Mean \pm S.D.) であ

ったとする丸山らの結果⁶²⁾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。⁶³⁾ 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⁶³⁾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%) とほぼ一致していた。^{64,65)} 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[®]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。⁶⁶⁾ 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[®]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、⁶⁷⁾ 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。⁶⁸⁾ 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后、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。^{69,70)} 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⁷¹⁾

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-ECD⁵¹⁾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)^{52,53)}で解析した。

その結果、薬物動態パラメータは、 V_d/F ; 473.0 ± 196.71 (Mean ± S.D.), kl ; 1.082 ± 0.604 h⁻¹, lag time; 0.99 ± 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⁷²⁾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⁶⁶⁾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

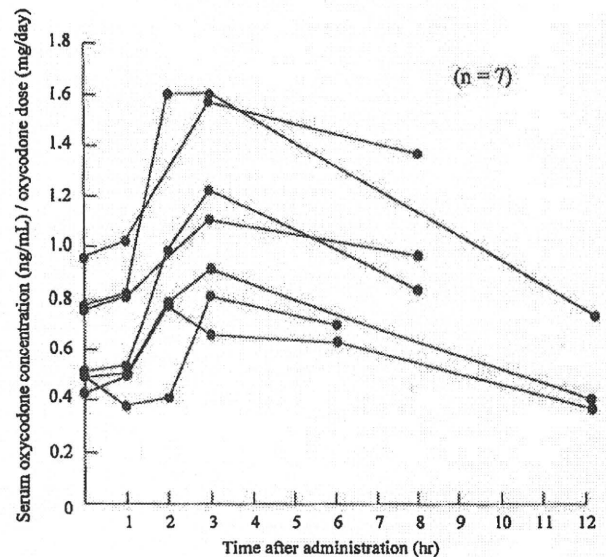


Fig. 3 Serum Concentrations of Oxycodone in Cancer Pain Patients Following Administrations of Controlled-release Oral Oxycodone at Steady State

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⁶⁹⁾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。⁷³⁾ 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⁷⁴⁾ 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-ECD⁵¹⁾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^{75,76)}

フェンタニルパッチ (デュロテップ®パッチ, リザーバータイプ) 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。⁷⁷⁾ 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。⁷⁷⁾

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⁷⁸⁾や皮膚加温による放出促進⁷⁹⁾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^{80,81)}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 (リザーバータイプ) 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⁸²⁾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

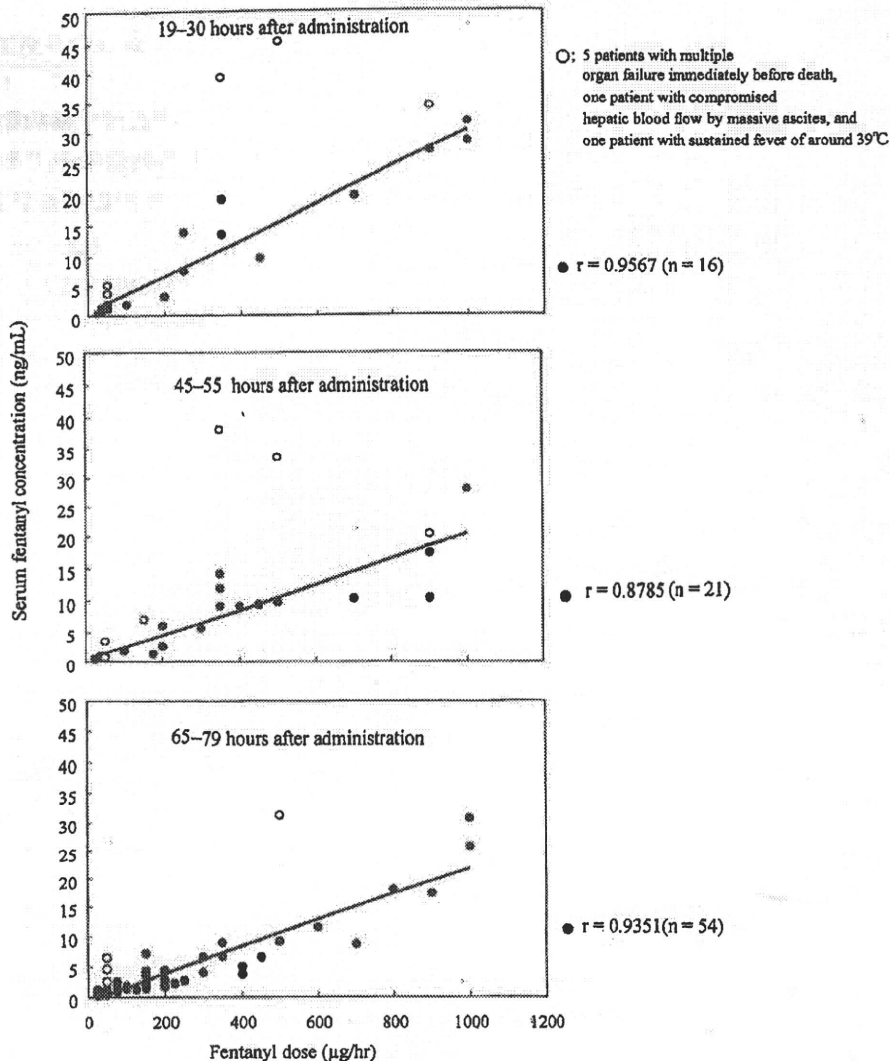


Fig. 4 Relationships between Serum Fentanyl Concentrations and Transdermal Fentanyl Doses
Patient serum samples were collected after the second application of transdermal fentanyl was over.

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 ± 0.013 (ng/ml/ $\mu\text{g/h}$)、 0.023 ± 0.007 (ng/ml/ $\mu\text{g/h}$)及び 0.014 ± 0.003 (ng/ml/ $\mu\text{g/h}$)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⁸³⁾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、健常成人を対象として、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⁸⁴⁾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⁸⁵⁾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

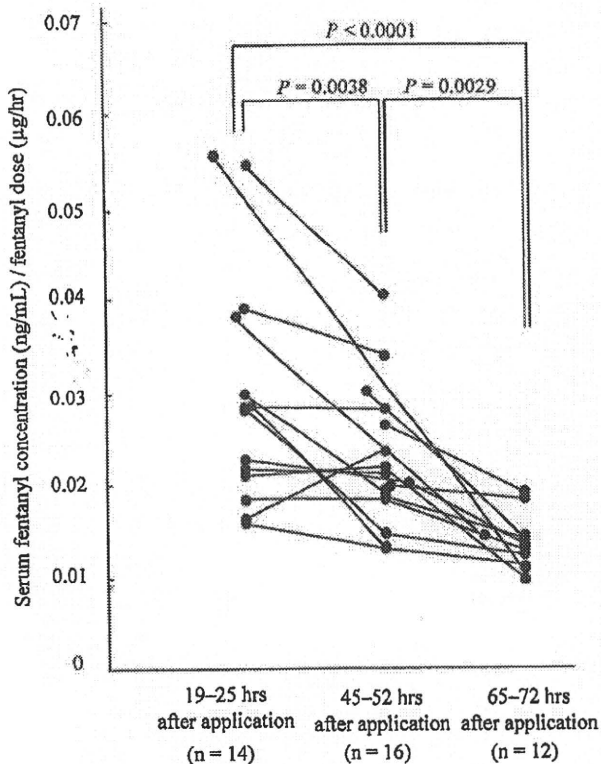


Fig. 5 Intraindividual Variability of Serum Fentanyl Concentration in the Samples Collected at Two or More Time-points within Each Patch Application

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る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 ± 0.200 ng/ml (Mean \pm S.D.) 及び 0.544 ± 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⁸⁶⁾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⁸⁷⁾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⁸⁸⁾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⁸⁹⁾

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（モルベス®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 mm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、模擬的経鼻管投与と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回繰り返す。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、カルピスキッズ®、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
Distillated water	4+	4+	4+
Distillated 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+
Nom y 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 + Distillated 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、適正な経鼻管投与方法を確立した。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., Tomiooka 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.*

- 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., Bühler 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., Cramond 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., Cramond 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¹⁾²⁾、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^{3)~5)}。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^{6)~8)}。

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 cm²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40cm²)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 cm²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、という製剤の特長を有する。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³⁾⁻⁵⁾。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⁹⁾。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

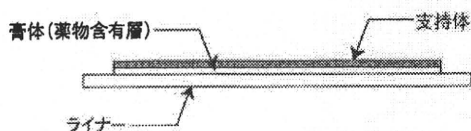


図1. フェントス・テープの断面図

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¹⁰⁾、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⁶⁾⁻⁸⁾。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⁹⁾、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)¹¹⁾

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、AUC₂₁₆₋₂₄₀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
		↑	↑	↑	↑
鎮痛薬 本剤使用 前の	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)¹²⁾

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2mg製剤1日1回9日間貼付(10例)、フェントス[®]テープ2mg製剤3日に1回9日間貼付(8例)またはDP 2.5mg(25 μ 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。DP3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)¹³⁾

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

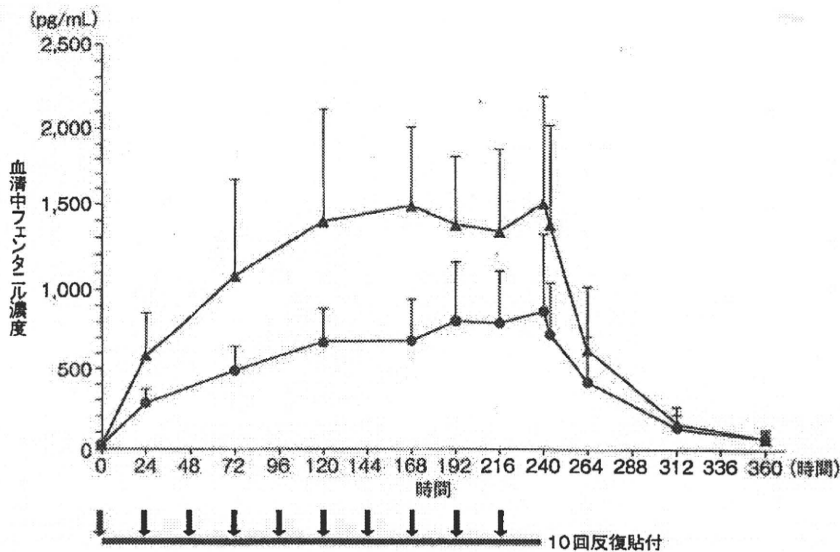


図2. 血清中フェンタニル濃度推移(平均値±標準偏差)

● : 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 ₂₁₆₋₂₄₀ (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±0.8回/日 vs. 0.0±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)¹⁴⁾

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

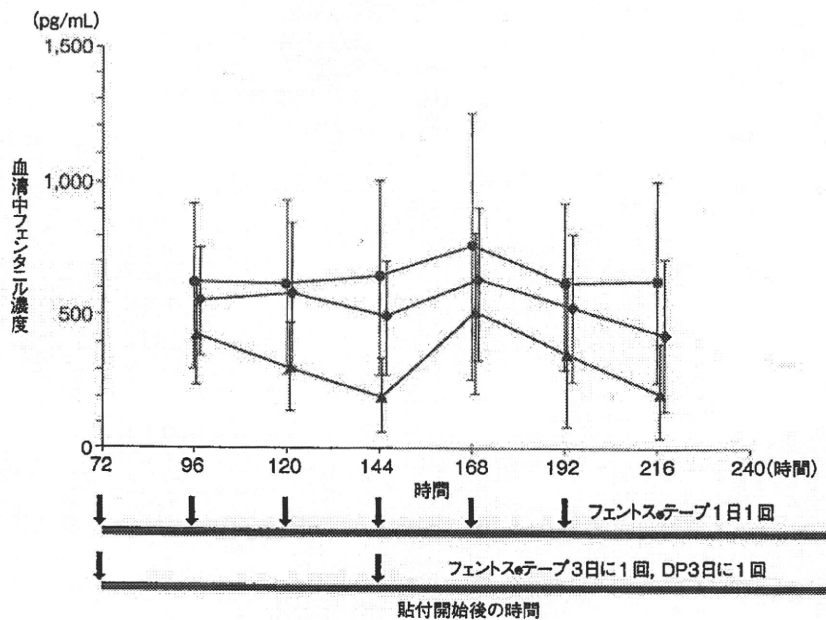


図3. 群別の血清中フェンタニル濃度推移(平均値±標準偏差)

—●—: フェントス。テープ1日1回(n=10), —▲—: フェントス。テープ3日に1回(n=8), —◆—: DP3日に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35mm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35mm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±16.1mm(95%信頼区間：-3.4~6.6mm)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±9.9	16.5±11.6	11.9±10.7	11.5±8.8	13.3±9.0
最終評価時の疼痛VAS値(mm)	13.8±16.4	19.2±17.5	18.6±25.3	7.5±7.7	11.6±9.3
最終評価時の疼痛VAS値変化量(mm)	0.6±16.1	2.7±14.9	6.7±27.4	-4.1±6.6	-1.7±7.3

平均値±標準偏差