

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：臨床編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巻 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^{1)*} 宮崎 東洋^{2)**} 並木 昭義³⁾ 小川 節郎⁴⁾ 北島 敏光⁵⁾
 増田 豊⁶⁾ 巖 康秀⁷⁾ 井関 雅子⁸⁾ 的場 元弘⁹⁾ 橋爪 隆弘¹⁰⁾
 鈴木 克巳¹¹⁾

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¹⁾。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 μ 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²⁾。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³⁾、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⁴⁾。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⁵⁾。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^{6)~9)}。

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 40 cm²) 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30 pg/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 嘉宏				○	
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	○	○	○		

*：治験実施当時の所屬

**：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	○	○	○	○	
医療法人財団互惠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・特別医療法人慈泉会相澤病院 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・特別医療法人慈泉会相澤病院 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				○	
大雄会桜分院 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	畑埜 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 15mL 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 β -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 0.1ng/mL、ノルフェンタニルについては 0.5ng/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 α および β 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

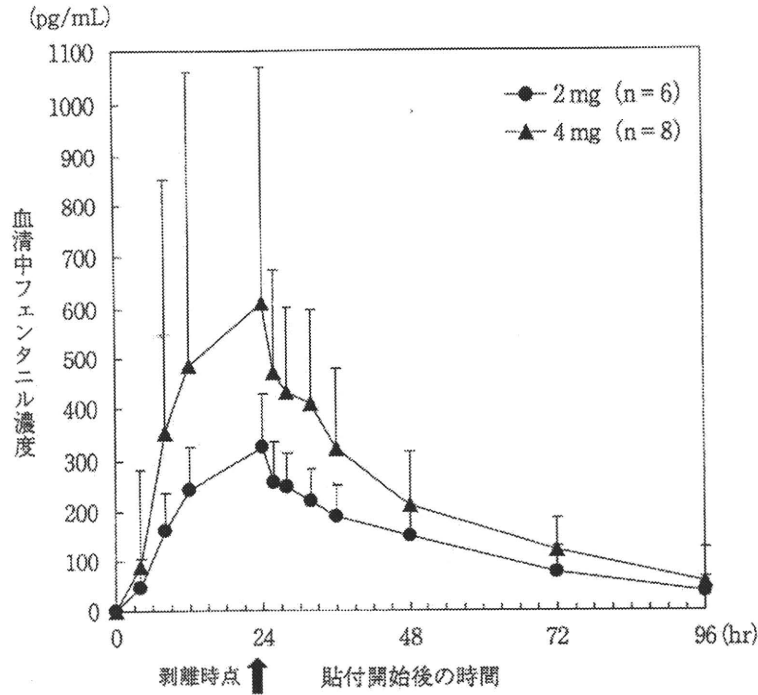


図1 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 4 mg 群は26時間以降, n=7)

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、 β -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 β -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

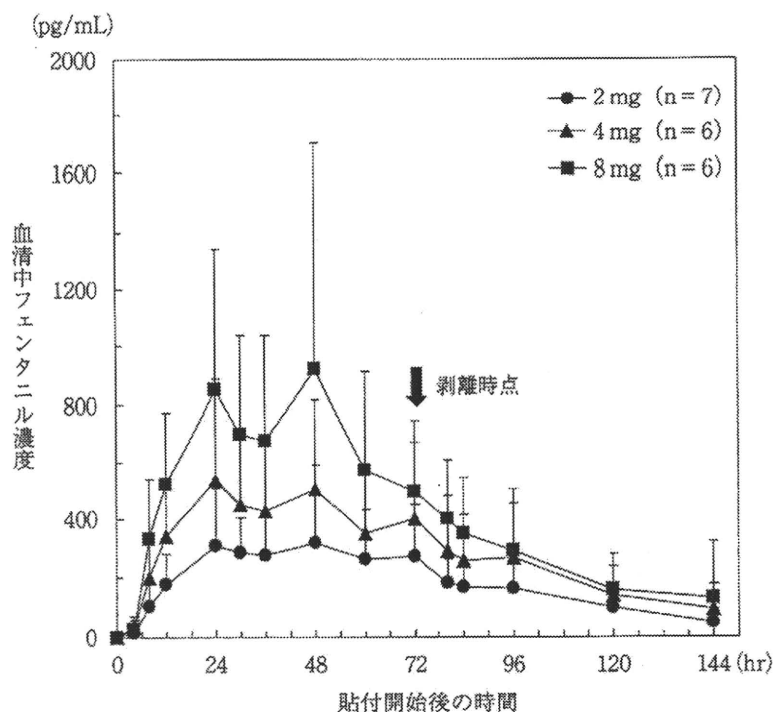


図2 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 4 mg 群のみ 96 時間は n=5)

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 ± 9.1 歳, 4 mg 群が 50.2 ± 8.3 歳であった。身長は2 mg 群が 160.5 ± 10.2 cm, 4 mg 群が 160.2 ± 8.8 cm, 体重は2 mg 群が 56.3 ± 12.9 kg, 4 mg 群が 46.5 ± 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 ± 1.2 , 4 mg 群は 2.7 ± 1.1 であった (表 5)。

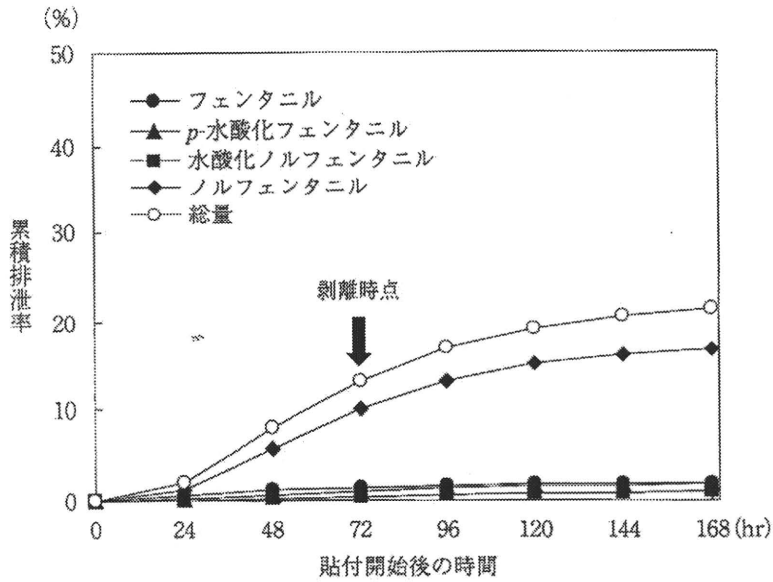


図3 2 mg 群のフェンタニルおよび代謝物ならびに総量の平均累積排泄率 (n=6, β -グルクロニダーゼ処理後)

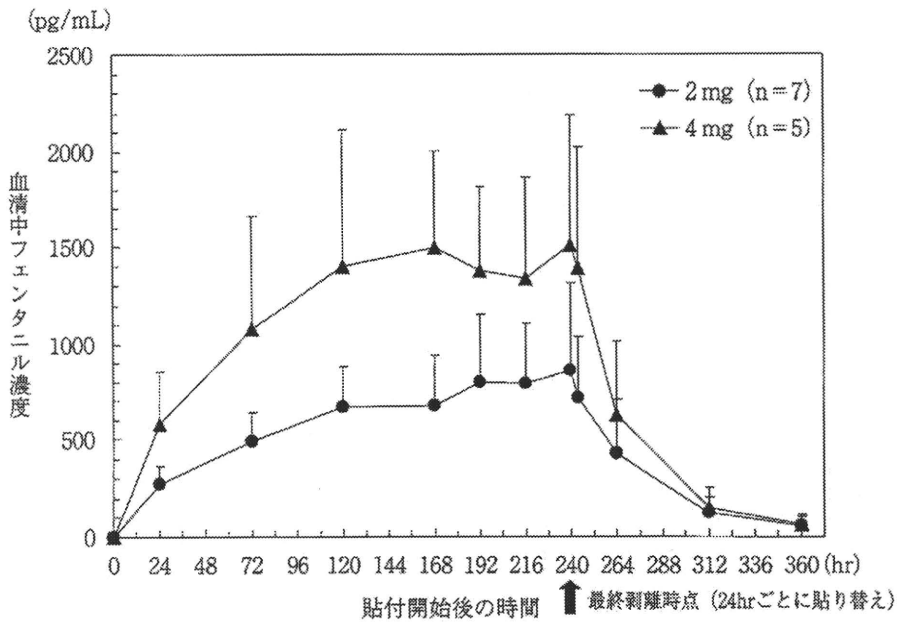


図4 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 2 mg 群のみ 312 時間は n=5, 360 時間は n=6)

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)。

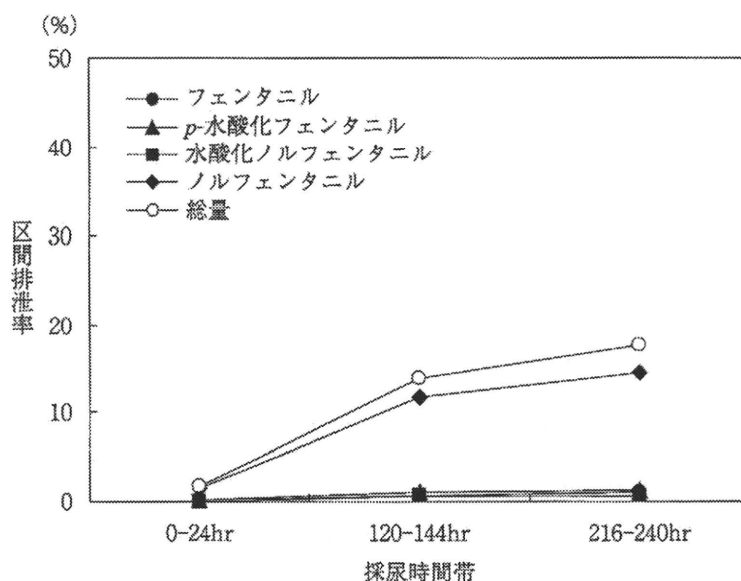
尿中主代謝物はノルフェンタニルであり, また, β -グルクロニダーゼ処理後のp-水酸化フェンタニルの排泄量は β -グルクロニダーゼ処理前に比べ高

表4 血清中フェンタニル濃度の薬物動態パラメータ

		AUC ₂₁₆₋₂₄₀ (pg·hr/mL)	AUC ₁₆₈₋₂₄₀ (pg·hr/mL)	剥離後の t _{1/2} (hr)
2 mg 群 (n=7)	平均値	19961	56761	31.31
	標準偏差	9222	22615	9.78
4 mg 群 (n=5)	平均値	34102	101253	25.73
	標準偏差	14409	34943	7.00

表5 1日1回, 10日間反復貼付試験成績より算出した累積係数

	2 mg 群 (n=7)			4 mg 群 (n=5)		
	C ₂₄ (pg/mL)	C ₂₄₀ (pg/mL)	累積係数	C ₂₄ (pg/mL)	C ₂₄₀ (pg/mL)	累積係数
平均値	277	864	3.2	579	1506	2.7
標準偏差	87	448	1.2	278	681	1.1

図5 2 mg 群のフェンタニルおよび代謝物の平均区間排泄率 (n=7, β -グルクロニダーゼ処理後)

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これら代謝物の尿中排泄量は用量に比例して増加し, また, 尿中代謝物の組成は用量にかかわらずほぼ一定であったことから, 反復貼付においても代謝パターンは用量により変化せず一定であると考えられた。

4. モルヒネからの切り替え試験 (第Ⅱ相)

薬物動態解析対象集団は117例であった。性別の内訳は男性が69例, 女性が48例, 年齢の平均値±標準偏差は63.4±12.1歳, 身長は159.8±8.9cm, 体重は51.5±10.3kgであった。

HFT-290 1~8 mgを1日1回, 9日間反復貼付したとき, 血清中フェンタニル濃度はいずれの用量においても貼付後3日(72時間)以降ではほぼ一定

であった (図 6)。

また、治験期間中に HFT-290 を 3 日間以上同一用量 (1~10mg) 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を用いて、血清中フェンタニル濃度の用量比例性の検討を Power モデルにより行った ($y=a \cdot x^b$ を用いて、対数変換後の回帰式: $\log(y) = \alpha + \beta \cdot \log(x)$ により回帰係数 α および β を推定した)。

その結果、回帰係数 β は 1.03 であり、また、その 95% 信頼区間は 0.89~1.17 と 1 を含んでいたことから、HFT-290 反復貼付後の定常状態における血清中フェンタニル濃度は用量 (1~10mg) に比例して増加することが示唆された (図 7)。

5. 薬物動態および薬力学検討試験 (第 II 相)

薬物動態解析対象集団は 25 例 (H1 群が 10 例、H3 群が 8 例および D3 群が 7 例) であった。性別の内訳は男性が 14 例 (H1 群が 6 例、H3 群が 4 例および D3 群が 4 例)、女性が 11 例 (H1 群が 4 例、H3 群が 4 例および D3 群が 3 例)、年齢の平均値±標準偏差は H1 群が 54.6±6.8 歳、H3 群が 55.5±8.2 歳および D3 群が 56.9±6.4 歳であった。身長は H1

群が 162.6±5.6cm、H3 群が 162.8±10.5cm、D3 群が 161.1±10.3cm、体重は H1 群が 55.9±11.6kg、H3 群が 52.4±11.7kg、D3 群が 49.7±9.6kg であった。

H1 群、H3 群および D3 群の血清中フェンタニル濃度の推移パターンは 3 群間で異なり、H1 群では貼付後 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、H3 群では貼り替え後 24 時間から 72 時間にかけて徐々に低下する傾向を示した。D3 群の血清中フェンタニル濃度は H1 群に近似していた。また、D3 群の血清中フェンタニル濃度も H3 群と同様に貼り替え後 24 時間から 72 時間にかけてやや低下する傾向を示した (図 8)。

AUC₁₄₄₋₂₁₆ は H1 群が 48681.6pg·hr/mL、H3 群が 26524.5pg·hr/mL、D3 群が 39226.0pg·hr/mL であった (表 6)。

剥離後の製剤中の残存率より算出した吸収率は H1 群が 63.1±19.4%、H3 群が 77.5±10.6% および D3 群が 62.3±10.3% であった。

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

単回貼付時と反復貼付時の薬物動態の比較を、単

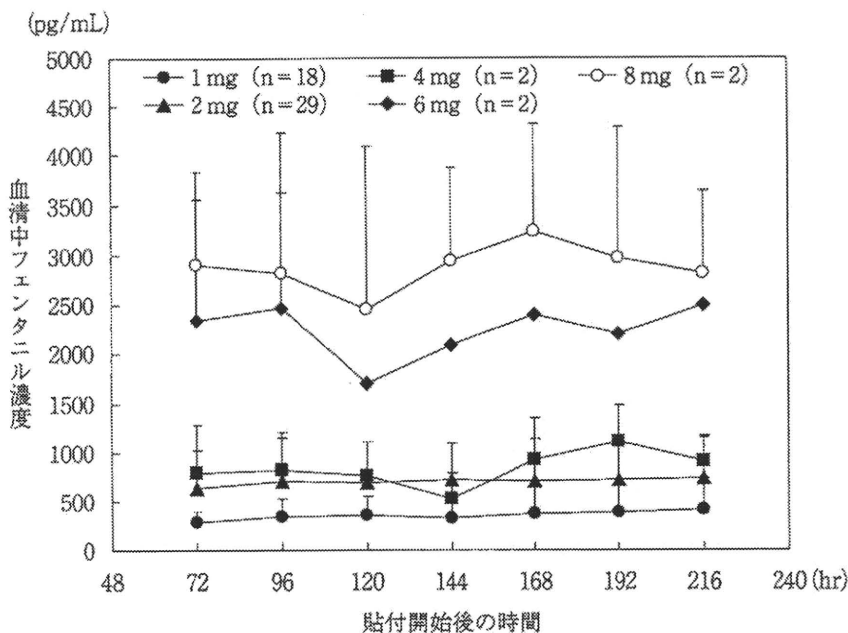


図 6 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 1 mg 群の 72 および 216 時間後は n=17, 2 mg 群の 144 時間以降は n=28, 6 mg 群の 120 時間以降は n=1)

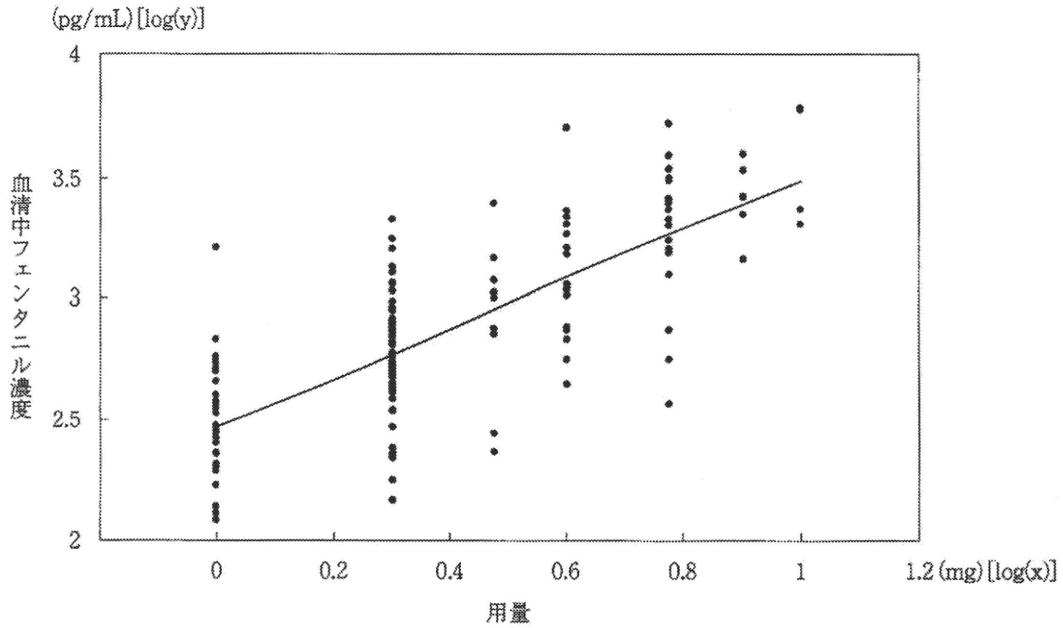


図7 用量比例性の検討

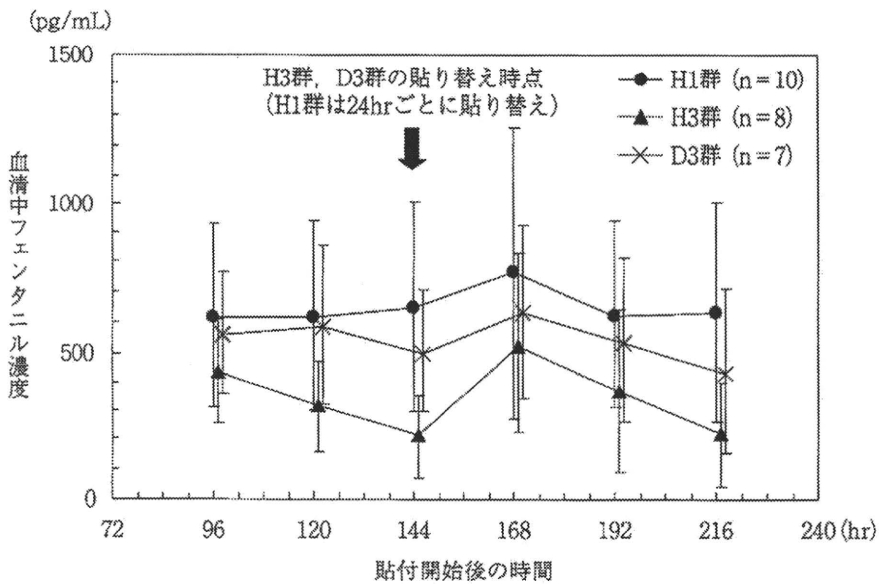


図8 群別の血清中フェンタニル濃度推移 (平均値±標準偏差, D3群は144時間以降, n=6)

回貼付成績から予測される血清中フェンタニル濃度 (重ね合わせ法によるシミュレーション値) と反復貼付時の実測値との比較により行ったところ, 単回貼付成績からの予測値と反復貼付時の実測値は近似しており, 単回貼付時の薬物動態から予測可能な範囲であったと考えられた (図9, 10)。

III 結論および考察

HFT-290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る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

表6 群別の AUC₁₄₄₋₂₁₆

		AUC ₁₄₄₋₂₁₆ (pg·hr/mL)
H1群 (n=10)	平均値	48681.6
	標準偏差	26881.7
H3群 (n=8)	平均値	26524.5
	標準偏差	17350
D3群* (n=6)	平均値	39226
	標準偏差	17693.2

*: 1例は有害事象により中止したため、パラメータの算出から除外

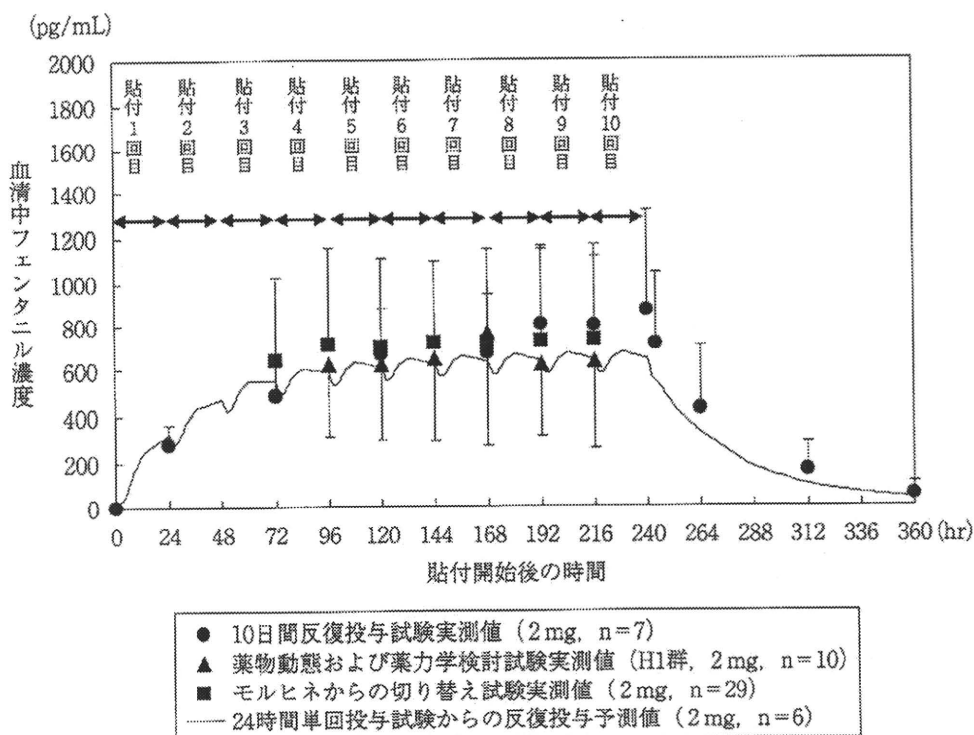


図9 24時間単回貼付試験からの血清中フェンタニル濃度予測値と1日1回、10日間反復貼付時の血清中フェンタニル濃度実測値の比較 (実測値については平均値+標準偏差または平均値-標準偏差, モルヒネからの切り替え試験は144時間以降, n=28)

たマトリクスタイプの製剤である。HFT-290の1日1回貼付時の薬物動態特性の確認に加え、本剤の用法の妥当性を確認することを目的として、1日1回貼付と3日に1回貼付の2用法について単回および反復貼付試験を実施した。

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。この結果から、HFT-290貼付後の血清中フェンタニル濃度は急激な上昇をきたすことなく緩やかに上昇するため、安全性の面で好ましいと考えられた。また、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加し、 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。

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、そ

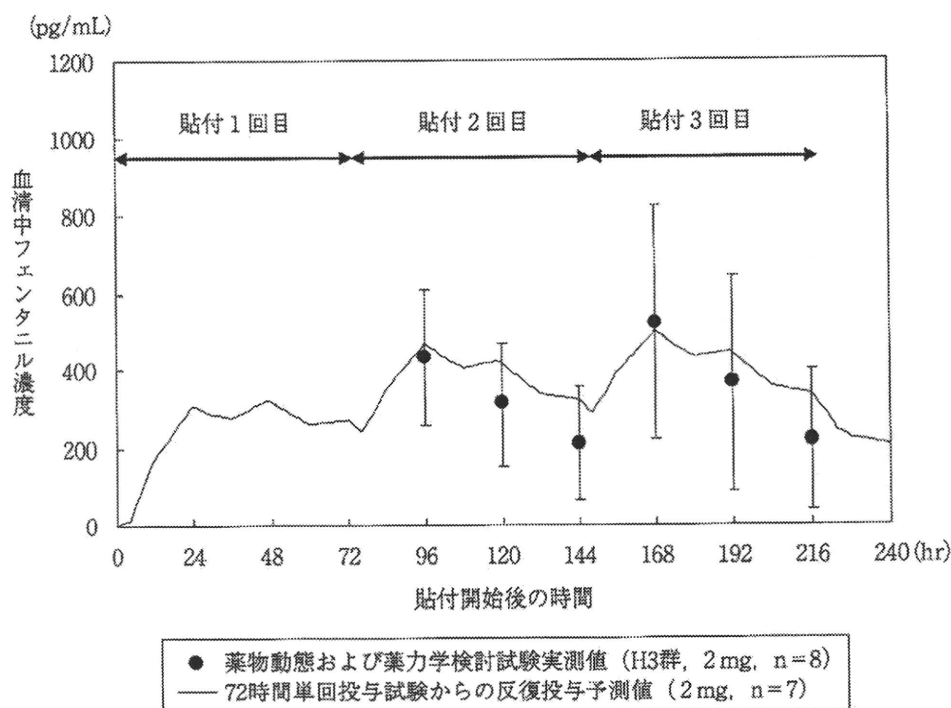


図10 72時間単回貼付試験からの血清中フェンタニル濃度予測値と3日に1回、9日間反復貼付時の血清中フェンタニル濃度実測値の比較（実測値については平均値±標準偏差）

の変動係数(%CV)も20%前後であったことから、安定した薬物放出能を有する製剤であると考えられた。また、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量の変動係数は、単回貼付時における $AUC_{0-\infty}$ の変動係数(40~50%)に比べ小さい傾向を示していた。フェンタニルは主に肝臓のCYP3A4により代謝されるが¹⁰⁾¹¹⁾、ヒト肝臓におけるCYP3A4含量の変動係数は53%¹²⁾、外科手術患者への静注時の全身クリアランスの変動係数は約43%であり¹³⁾、HFT-290貼付後の薬物動態パラメータの変動係数と大きく異なることから、HFT-290貼付後の薬物動態の個体間変動は主に個体ごとの肝代謝能に依存するものと考えられた。

HFT-290を1日1回反復貼付した際の血清中フェンタニル濃度は、貼付後3日(約72時間)~5日(約120時間)でほぼ一定となった。また、貼付後3日以降の定常状態における血清中フェンタニル濃度は1~10mgの用量の範囲で比例して増加しており、この用量の範囲において線形の薬物動態が確認された。

HFT-290を反復貼付したときの製剤剥離後の $t_{1/2}$ の平均は30時間前後(最小値17時間~最大値45時間)であり、単回貼付時の剥離後半減期と大きな違いは認められなかった。また、反復貼付時の剥離後の製剤中の残存率より算出した吸収率は単回貼付時の吸収率と同程度であった。さらに、単回貼付成績から予測される血清中フェンタニル濃度(重ね合わせ法によるシミュレーション値)と反復貼付時の実測値は近似しており、反復貼付時の血清中フェンタニル濃度は単回貼付時の薬物動態から予測可能な範囲であったと考えられた。すなわち、HFT-290の1日1回の反復貼付において、血清中フェンタニル濃度に蓄積性は認められないことが確認された。

また、HFT-290反復貼付後のフェンタニルおよび各代謝物の尿中排泄に関して、尿中主代謝物はノルフェンタニルであり、*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これら代謝物の尿中排泄量は用量に比例して増加し、また、尿中代謝物の組成は用量、貼付回数にかかわらずほぼ一定であったことから、反復貼付においても代謝に大きな変動はなく、

一定であると考えられた。

一方、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 24~30 時間 (中央値) で最高に達し、以降、貼付中にもかかわらず低下が認められた。製剤剥離後の半減期は 27~38 時間であり、24 時間貼付時と同程度の消失半減期を示した。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ ともに用量に比例して増加し、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。HFT-290 を 72 時間貼付したとき、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。同様の血中濃度の日内変動は既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤やロキソプロフェン経皮吸収型製剤においても報告されている⁵⁾¹⁴⁾。皮膚温や皮膚 pH などは日内変動することが報告されており¹⁵⁾、薬物動態的な日内変動に肝血流量や肝代謝酵素活性などに関する日内変動が関与している可能性も示唆されている¹⁶⁾。フェンタニルを経皮投与したとき、体温や外部熱源の上昇で吸収が増加することが報告されており¹⁷⁾、また、フェンタニルは主に肝臓で代謝されることを考えると、今回認められた血清中フェンタニル濃度の日内変動はこれらを含む複数の要因により生じている可能性が推察された。

尿中排泄について、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。また、尿中の主代謝物はノルフェンタニルであり、*p*-水酸化フェンタニルは抱合体として尿中に排泄されており、尿中代謝物の組成は 24 時間貼付時と同様の傾向を示していた。

HFT-290 を 72 時間単回貼付したときの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。24 時間単回貼付時の吸収率が約 60~70% であったことを考えると、貼付後 24 時間以降は製剤からの吸収はわずかであり、貼付後 24 時間で製剤からの薬物放出はほぼ終了しているものと推察された。このことは 72 時間貼付時の血清中フェンタニル濃度が貼付後 24 時間以降に低下がみられていることとも一致していると考えられる。

HFT-290 を 3 日に 1 回反復貼付した際にも、貼り替え後 24 時間から 72 時間にかけて血清中フェン

タニル濃度が低下する傾向がみられた。また、72 時間単回貼付成績から予測される血清中フェンタニル濃度 (重ね合わせ法によるシミュレーション値) と 72 時間反復貼付時の実測値はよく一致していることが確認され、反復貼付時の剥離後の製剤中の残存率より算出した吸収率は単回貼付時の吸収率と同程度であったことから、反復貼付による薬物動態的な変化はほとんどないものと考えられた。

既存のリザーバタイプフェンタニル経皮吸収型製剤 (フェンタニルとして 2.5mg) を 3 日に 1 回貼付したときの血清中フェンタニル濃度は HFT-290 (フェンタニルクエン酸塩として 2 mg) を 1 日 1 回貼付したときの血清中フェンタニル濃度に近似していた。この結果から、HFT-290 は既存のリザーバタイプのフェンタニル経皮吸収型製剤と同程度の治療効果が期待できるものと考えられた。

以上の結果から、安定した血清中フェンタニル濃度を得るという観点からは HFT-290 を 3 日に 1 回貼付するよりも 1 日 1 回貼付の用法にすることが好ましいと考えられた。また、製剤からの吸収率は高く、HFT-290 の反復貼付において血清中フェンタニル濃度に蓄積性はみられなかったことから、良好な薬物動態特性を示しているものと考えられた。がん疼痛患者を対象とした HFT-290 の臨床第 II 相および臨床第 III 相試験において 1 日 1 回貼付で有効性、安全性が確認されていることから¹⁸⁾¹⁹⁾、HFT-290 は患者の状態に応じ貼り替え時に貼付用量を調節でき (増量は 2 日ごと)、安定した疼痛コントロールを得ることができる新しいフェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤となることが期待される。

文 献

- 1) 世界保健機関編集：がんの痛みからの解放-WHO 方式がん疼痛治療法。In：武田文和訳。第 2 版。金原出版、1996。
- 2) Paix A, Coleman A, Lees J, et al. : Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain*, 63 : 263-9, 1995.
- 3) Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. : Morphine and alternative opioids in cancer pain : the EAPC recommendations. *Br J Cancer*, 84 : 587-93, 2001.
- 4) Kuhlman JJ Jr, McCaulley R, Valouch TJ, et al. :

- Fentanyl use, misuse, and abuse : a summary of 23 postmortem cases. *J Anal Toxicol*, 27 : 499-504, 2003.
- 5) 松澤美香 : 新たな経皮吸収型オピオイド製剤の開発～デュロテップMTパッチ. *BIO Clinica*, 23 : 454-9, 2008.
 - 6) 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 : 142-8, 2008.
 - 7) 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.
 - 8) 太田孝一 : 臨床編3モルヒネ以外のオピオイド製剤とその特徴. In : 並木昭義, 表圭一, 編集. *オピオイド*, 克誠堂出版, 75-89, 2005.
 - 9) 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 : 200-5, 2007.
 - 10) Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng Y-F, et al. : Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg*, 82 : 167-72, 1996.
 - 11) Feierman D, Lasker J : Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos*, 24 : 932-9, 1996.
 - 12) Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. : Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals : studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther*, 270 : 414-23, 1994.
 - 13) Varvel J, Shafer S, Hwang S, et al. : Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology*, 70 : 928-34, 1989.
 - 14) 菅原幸子, 長谷川節男, 長沼英夫, 他 : ロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤 (LX-A) の1日1回および1日2回5日間反復貼付時の薬物動態の検討. *臨床医薬*, 22 : 279-92, 2006.
 - 15) Yosipovitch G, Xiong G, Haus E, et al. : Time-dependent variations of the skin barrier function in humans : transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature. *J Invest Dermatol*, 110 : 20-3, 1998.
 - 16) Bruguerolle B : Chronopharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 35 : 83-94, 1998.
 - 17) Ashburn M, Ogden L, Zhang J, et al. : The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *J Pain*, 4 : 291-7, 2003.
 - 18) 宮崎東洋, 並木昭義, 小川節郎, 他 : がん疼痛に対する1日1回フェンタニルケエン酸塩貼付剤の第Ⅱ相臨床試験－リザーバー型フェンタニルパッチからの切り替え貼付－. 未発表 (投稿準備中).
 - 19) 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).

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤雅志	がん対策基本法で 何が変わっていく のか	松島英介	現代のエスプ リ がん患者 のこころ	ぎょうせ い	東京	2010年	21-29

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤雅志	エビデンスに基づく緩和 ケア、精神腫瘍学	腫瘍内科	第7巻第1号	62-69	2011年
加藤雅志	緩和ケアのあるべき姿	臨床精神医学	第39巻7号	855-860	2010年