

図3 急性痛の発生機序-3  
組織損傷によって引き起こされるアラキドン酸カスケードによるプロスタグランジンの産生。

とホスホリパーゼA<sub>2</sub>が活性化され、この酵素の作用により細胞膜を構成するアラキドン酸が遊離され、さらにリポキシゲナーゼによりロイコトリエンが、シクロオキシゲナーゼによりプロスタグランジンが産生される。これらの物質はブラジキニンの作用を増強させて痛みを増強する(図3)。

一方、43度以上の熱刺激や氷水などの冷刺激によっても痛みが発生する。熱や冷刺激が、それらに反応する侵害受容器(TRPV受容体: transient receptor potential vanilloid受容体)を刺激して起こるので、これも急性疼痛に入る。そのほか、化学物質も痛みを起こすが、これらに対する受容体も同定されている。

受容体の種類には、針や切創などに反応する高域値機械受容器、熱、機械的刺激のほか、熱や化学的刺激にも反応するポリモーダル受容器がある。

### ■ 急性疼痛の役割<sup>5)</sup>

急性疼痛が起こるとその刺激は脊髄に到達し、そこで神経反射を起こす。それにより侵害刺激からの逃避反応が起こる。また、交感神経が刺激され、障害部の血管収縮を起こして「止血」として作用する。すなわち、急性疼痛は生体に対して異常

事態を知らせる警報装置と考えてよいであろう。

### ■ 産婦人科領域における主な急性疼痛と慢性疼痛<sup>6)</sup>

産婦人科領域でみられる急性疼痛には、炎症性疼痛、がん疼痛の大部分、中空臓器の強い収縮・拡張などが含まれる。月経困難症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮附属器炎、子宮外妊娠、卵巣嚢腫捻転、卵巣腫瘍破裂などが含まれる。

一方、慢性疼痛としては、更年期障害に伴う痛み、女性特有な頭痛などがあげられる。

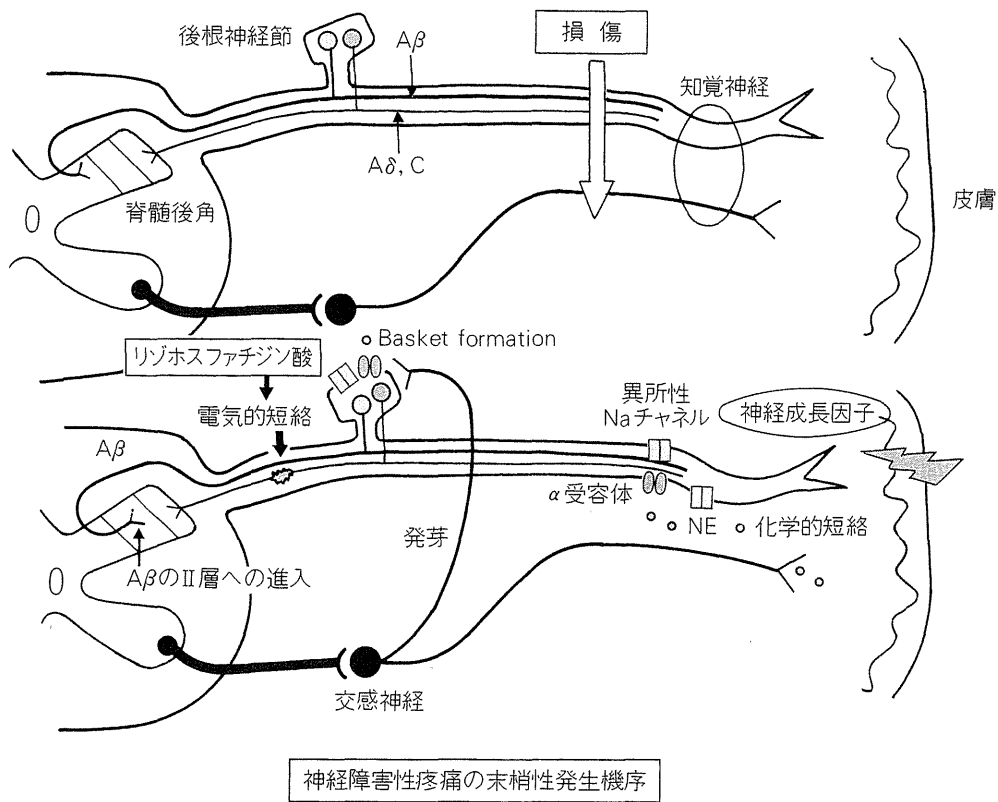
### ■ 慢性疼痛の発生機序<sup>7)</sup>

慢性疼痛には、主に神経障害性疼痛と心因性疼痛が含まれる。後者については本特集の「痛みの心理療法・中井吉英氏」の項に譲り、ここでは神経障害性疼痛に焦点をあてて述べる。

#### 1. 神経障害性疼痛の発生機序(図4)

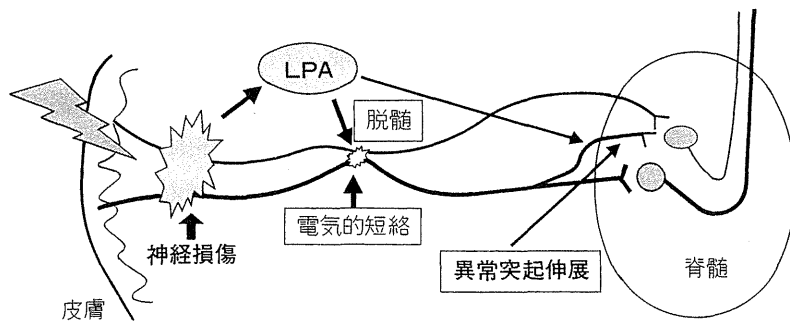
神経組織がさまざまな原因で損傷を受けると、以下のような形態的、機能的異常が発生して神経障害性疼痛が発生する。

①神経損傷部に異所性ナトリウムチャネルや $\alpha$



神経障害性疼痛の末梢性発生機序

図4 神経障害性疼痛の発生機序  
説明は本文参照。



LPA: lysophosphatidic acid (リゾホスファチジン酸)

図5 組織損傷によって産生されるリゾホスファチジン酸の産生とその作用

アドレナリン受容体が発現し、異常な神経発火が起こる。

②カプサイシン受容体(Transient Receptor Potential: TRP スーパーファミリーに属する TRPV1 受容体)が炎症により過敏化する。通常では痛みを起こさない35°C程度の温度により神経の異常興奮が発生するようになる。

③損傷された末梢神経内の交感神経線維が伸びて後根神経節へ枝を伸ばし (basket formation),

神経節を刺激して自発痛を起こす。

④組織損傷が起こると、脊髄においてリゾホスファチジン酸が産生され発現する(図5)。これにより神経線維の脱髄が起こり隣接する神経線維同士の電気的短絡が発生、異常な神経発火を起こす<sup>8)</sup>。

⑤末梢神経が損傷されると、触覚を司るAβ線維が脊髄後角において疼痛伝達に参与する脊髄2次ニューロンと直接接合するようになり、触刺激

が脊髄で痛みに変換されてしまい、アロデニア（触れても痛みが起こる状態）の原因となる。

⑥痛み刺激が繰り返し中枢神経に入力することにより、N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体を介して脊髄・脳など中枢神経細胞が過敏化し、痛みが増強される(中枢性感作)。

⑦痛みが持続的に発生することにより、疼痛を抑制する神経系である下行性疼痛抑制神経系の機能低下が起こる。

⑧持続的あるいは反復的に痛みが発生すると神経反射機構の亢進が起こる。すなわち、痛み刺激が交感神経や運動神経を興奮させ、局所の循環障害、筋緊張が起こり、それが痛みを発生して、またそれが交感神経や運動神経を興奮させるといった痛みの悪循環が起こる。

⑨一方、触覚を司る有髄の太い線維が刺激されると疼痛を抑制することが知られており、これを痛みの門調節機構(gate control mechanism)とっているが、帯状疱疹後神経痛などのようにこの太い有髄線維が選択的に減少するような病態では、門調節機構が破綻して痛みの原因になる可能性がある。

### ■ ■ ■ 主な慢性疼痛

神経障害性疼痛では、帯状疱疹後神経痛、複雑性局所疼痛症候群、術後癒痕疼痛症候群、脊椎手術後疼痛症候群、針刺し事故後の遷延痛、糖尿病性神経症、脊髄損傷後の疼痛、脳卒中後の全身痛、がん疼痛の一部、特発性三叉神経痛などが含まれ

る。

そのほか、慢性腰痛、膝関節痛、更年期障害に伴う痛みが婦人科領域では特有である。

### ■ ■ ■ 痛みが生体にあたる影響(表1)

痛みはさまざまな影響を生体を与える。その影響は急性疼痛と慢性疼痛とでは相違がある。表1にまとめた。

### ■ ■ ■ 慢性疼痛の診断<sup>9)</sup>

一般的な手段・手順としては、まず問診により患者の背景を知ることが重要である。痛みと日常生活の関係、心理社会的側面にも目を向ける。また、問診では痛みの持続期間、部位、性質、増悪因子や誘発因子、既往歴を聴取する。神経学的診察は欠かせない。とくに知覚検査、神経反射機能などは十分に時間をかけて行う。そのほか器質的病態を鑑別するため、画像診断、血液検査も行う。心理テストが有用なことがある。とくにうつ状態の有無を知っておくことは重要である。

### ■ ■ ■ 急性疼痛の治療

各論については各項に譲るが、急性痛は組織の損傷が原因であるので、当然まずその原因の除去を行うのは当然である。手術、物理的な洗浄・デブリードメントの施行、抗菌薬・抗ウイルス薬・抗炎症薬の投与、損傷部位の安静・固定などが基

表1 急性痛と慢性痛の臨床的意義

|      | 急性疼痛               | 慢性疼痛                                       |
|------|--------------------|--|
| 原因   | 外傷、手術、急性病態         | 末梢・中枢・交感神経系の損傷後の形態的・機能的異常                  |
| 組織損傷 | 現有する               | 現有しないか、回復している。現有している場合は持続している              |
| 罹患期間 | 組織損傷が治癒するまで        | 1カ月以上                                      |
| 症状   | 苦悶顔貌<br>交感神経緊張症状あり | 無関心様顔貌、表情が乏しい、疲労感<br>交感神経緊張症状はない(病態により異なる) |
|      | 骨格筋の緊張             | 運動量の減少                                     |
|      | 不安、緊張              | 易怒性、うつ状態                                   |
| 身体所見 | 炎症、損傷の存在           | 癌を除いて無いことが多い                               |

(土肥修司ら：医学のあゆみ，2002<sup>5)</sup>より転載，一部著者改変)

本となる。

## 慢性痛、とくに神経障害性疼痛の 治療<sup>(10)(11)</sup>

神経障害性疼痛の発生機序は、上記のように多彩なので治療法はその機序に見合ったものが必要となる。神経障害性疼痛の治療法には大きく分けて、①薬物療法、②神経ブロック療法、③神経刺激療法、④手術療法、⑤リハビリテーション、⑥そのほかがある。

### 1. 薬物療法<sup>10)</sup>

基本的な治療薬としては、第一選択薬として三環系抗うつ薬とオピオイド系鎮痛薬があげられ、国際的に認められている。帯状疱疹後神経痛に対しては、本邦でも2010年7月から抗けいれん薬の一種であるプレガバリンが使用可能となる(保険適用)。本剤は、多くの国において神経障害性疼痛に対する第1選択薬とされている。帯状疱疹後神経痛以外の神経障害性疼痛への保険適用が待たれるところである。第2選択薬としては、抗けいれん薬、SSRI、抗不整脈薬、局所麻酔薬、そしてNMDA受容体拮抗薬が入っている。

このほか、本症発症直後にはステロイドによる治療が効果的である。とくに通常の創傷治癒の経過以上に痛みや浮腫などが持続する場合には、神経障害性疼痛の発生を考慮して早期から治療を開始しなければならない。外傷による神経障害性疼痛の初期は、組織の過剰な炎症状態の徴候、すなわち、痛みのほか、熱感、腫脹あるいは浮腫が存在することが特徴である。したがって、この時期には抗炎症作用を有する薬物であるステロイド薬が適応となる。プレドニソロンの漸減療法では50~60mg/日から経口で開始し、数日ごとに減量して行き、2週間前後で終了する。

NMDA受容体拮抗薬による治療が行われる。静脈麻酔薬であるケタミンはこの受容体の非特異的拮抗薬であり、主に点滴静注、内服として用いる。ケタミンは現在、麻薬指定となっているので、使用にあたっては十分な管理の下に行う。鎮咳剤

のデキストロメトर्फアン(メジコン<sup>®</sup>)もケタミンと同様な作用をもち経口投与ができるが、通常量では鎮痛効果はやや弱い。

最近、慢性疼痛、とくに神経障害性疼痛や慢性腰痛・膝関節痛などに医療用麻薬が用いられるようになってきた。弱オピオイドのコデインや強オピオイドの塩酸モルヒネが適応となる。また現在、フェンタニル貼付薬(商品名：デュロテップ<sup>®</sup>・MTパッチ)が保険適用になっているが、本剤の使用にあたってはインターネットによる講習と試験があり、患者の選択、患者への十分な説明、処方にあたっての確認書の記載が必要とされている。

その他の療法としては、漢方薬(抑肝散など)や、循環改善を目的としたカルシウム拮抗薬などが用いられている。

### 2. 神経ブロック療法

すべての神経障害性疼痛症例に交感神経が関与しているわけではないが、交感神経活動が関与しているような例、いわゆる交感神経依存性疼痛(sympathetically maintained pain; SMP)では交感神経ブロックが適応となる。SMPかどうかの診断には、局所麻酔薬を用いた試験的交感神経ブロックの効果をみるか、あるいは交感神経遮断薬のフェントラミンを少量静注して痛みが消えることを確認するテストで判別する。

頭・頸部、上肢の痛みには星状神経節ブロックか、あるいは胸部交感神経節ブロックが適応となる。最近では内視鏡的胸部交感神経幹焼灼術が行われている。躯幹では胸部交感神経ブロックを、下肢では腰部交感神経(節)ブロックを行う。

### 3. 神経刺激療法、電気痙攣療法

経皮神経刺激法(TENS)や、脊髄電気刺激法、脳深部刺激法が行われている。脊髄電気刺激法は保険適用となっている。神経を破壊する他の方法を適応する前に試みてしかるべき方法と考えられる。

電気痙攣療法は従来うつ病の治療に用いられてきたが、近年、ある種の神経障害性疼痛に有効で

あることが報告されてきた。本療法は、視床機能を改善することで鎮痛効果を表すことが明らかになっている。

#### 4. 手術療法

神経縫合術，神経剝離術，神経移行術，神経腫切除術などのほか，脊髄後根進入部破壊術や生体内神経再生療法などが限られた症例に行われている。

#### 5. 光線照射療法

低反応レベルレーザーや直線偏光近赤外線照射を，患部や末梢神経近傍へ照射する方法が用いられている。低反応レベルレーザーの作用機序としては，血管拡張・血流増加作用，小口径神経線維における脱分極遮断作用，抗炎症作用，光生体刺激作用などが知られている。

#### 6. 理学療法，鏡を用いた身体イメージの再形成

神経因性疼痛の治療の目的は身体機能の回復にあるので，理学療法は欠かすことができない。運

動療法，温熱療法，マッサージなど，積極的に施行すべきである。ただ，疼痛部位を無理に動かすことが痛みをさらに悪化することがあるので，疼痛部位から離れた関節の可動性を修復するような方法が勧められている。

### ■ ■ ■ 心因性疼痛について

心理社会的な問題から，痛みを訴えるようになる患者がいる。これらの中には，うつ状態，うつ病，人格障害(身体表現性，てんかん性など)，PTSDなどが含まれるが，詳細は成書・他項に譲る。

### ■ ■ ■ おわりに

急性疼痛と慢性疼痛では，その発生機序，役割や意義が異なる。したがって，痛みの治療には，その病態に見合った治療法を適応することが必要である。漫然と「痛み止め」を処方することのないような注意が必要になってきている。

#### 文 献

- 1) IASP subcommittee on taxonomy : Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain 3S (suppl) : 15-226, 1986.
- 2) 表 圭一 : 痛みの概念—生理的な痛みと病的な痛み—. Current Therapy 23 : 743-747, 2005.
- 3) 細川豊史 : 慢性疼痛。痛みの概念が変わった・ペインクリニックのためのキーワード100+ $\alpha$  (小川節郎編集), pp56-57, 真興交易株式会社医書出版部, 東京, 2008.
- 4) 表 圭一 : 組織損傷性・炎症性疼痛 : 病態と治療. ペインクリニック 25 : 142-149, 2004.
- 5) 土肥修司, 松本茂美 : 慢性痛とは—臨床の見地から—. 医学のあゆみ 203(1) : 33-38, 2002.
- 6) 千島史尚, 山本樹生 : 骨盤腔内婦人科疾患と痛み。痛みと臨床 4 : 230-237, 2004.
- 7) 小川節郎 : 慢性疼痛の病態と診断. LiSA 13 : 900-903, 2006.
- 8) 植田弘師, 木口倫一, 山口明日香 : リゾホスファチジン酸誘発性神経因性疼痛. ペインクリニック 26 : 509-515, 2005.
- 9) 土肥修司, 松本茂美 : 慢性痛とは. 医学のあゆみ 203 : 33-38, 2002.
- 10) 益田律子 : 治療の進め方・到達目標. 神経障害性疼痛診療ガイドブック(小川節郎編集), pp36-43, 南山堂, 東京, 2010.
- 11) 宇野武司, 森山萬秀, 平川奈緒美ほか : 慢性疼痛の系統的治療. ペインクリニック 30 : 1017-1067, 2009.

# 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、がんの痛みに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ー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ー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、リザーバー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<sup>®</sup>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<sub>max</sub>）、最高血清中濃度到達時間（t<sub>max</sub>）、無限時間までの血清中濃度曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）および製剤剥離後の血清中濃度の半減期（剥離後のt<sub>1/2</sub>）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 麻酔部               | 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   |        |   |   |   | ○ |
| 杏林大学医学部附属病院 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  $\beta$ -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

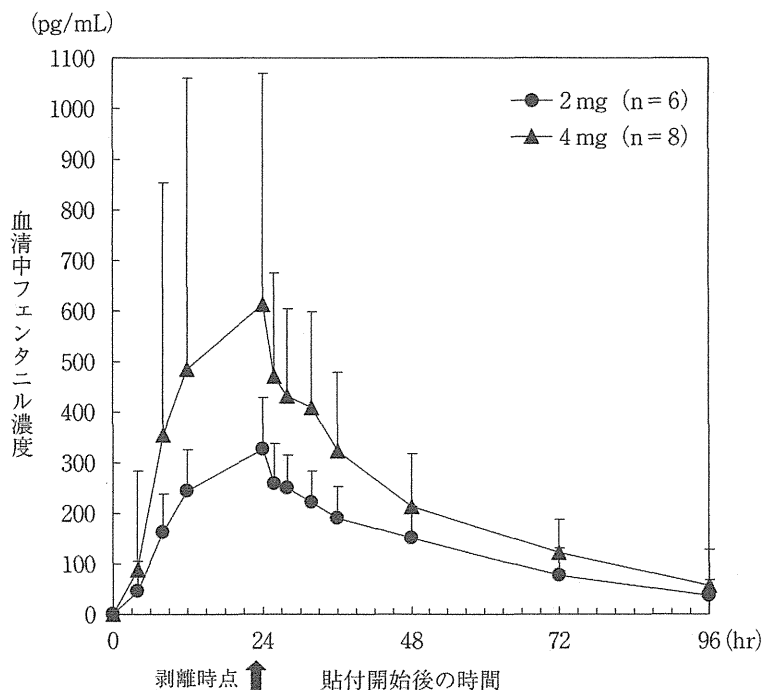


図1 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 4 mg 群は26 時間以降, n=7)

表2 血清中フェンタニル濃度の薬物動態パラメータ

|                 |      | $C_{max}$<br>(pg/mL) | $t_{max}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(pg·hr/mL) | 剥離後の $t_{1/2}$<br>(hr) |
|-----------------|------|----------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------|
| 2 mg 群<br>(n=6) | 平均値  | 349                  | 20.1              | 15614                          | 27.09                  |
|                 | 標準偏差 | 96                   | 6.1               | 5959                           | 14.14                  |
| 4 mg 群<br>(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

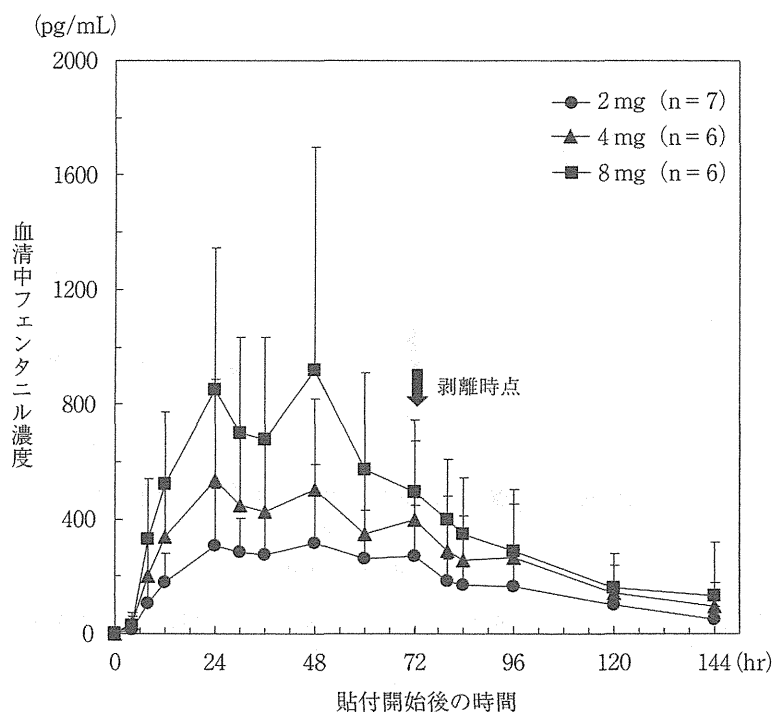


図2 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 4 mg 群のみ 96 時間は n=5)

表3 血清中フェンタニル濃度の薬物動態パラメータ

|                  |      | $C_{max}$<br>(pg/mL) | $t_{max}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(pg·hr/mL) | 剥離後の $t_{1/2}$<br>(hr) |
|------------------|------|----------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------|
| 2 mg 群<br>(n=7)  | 平均値  | 367                  | 41.2              | 30695                          | 38.02                  |
|                  | 標準偏差 | 254                  | 19.1              | 18826                          | 13.51                  |
| 4 mg 群*<br>(n=6) | 平均値  | 571                  | 33.9              | 51195                          | 31.96                  |
|                  | 標準偏差 | 343                  | 16.0              | 29002                          | 12.03                  |
| 8 mg 群<br>(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) ではほぼ一定になった (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 pg·hr/mL,  $AUC_{168-240}$  はそれぞれ 56761 および 101253 pg·hr/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)。

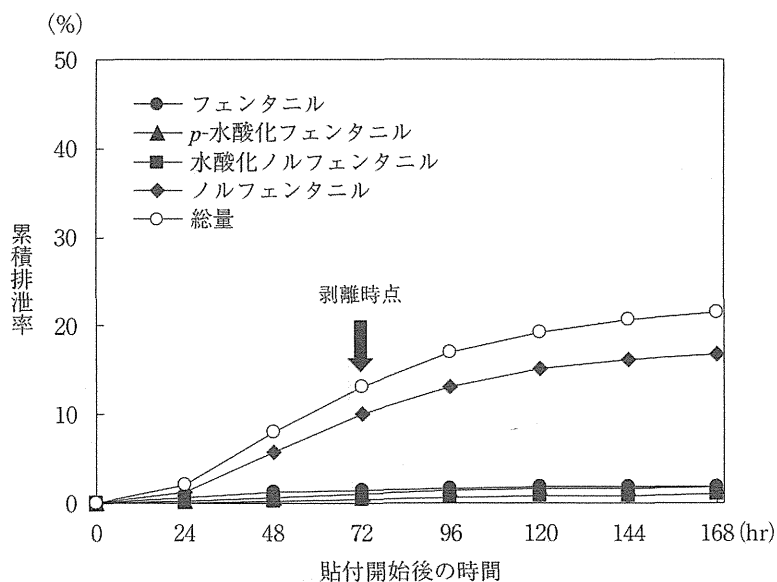


図3 2 mg 群のフェンタニルおよび代謝物ならびに総量の平均累積排泄率 (n=6,  $\beta$ -グルクロニダーゼ処理後)

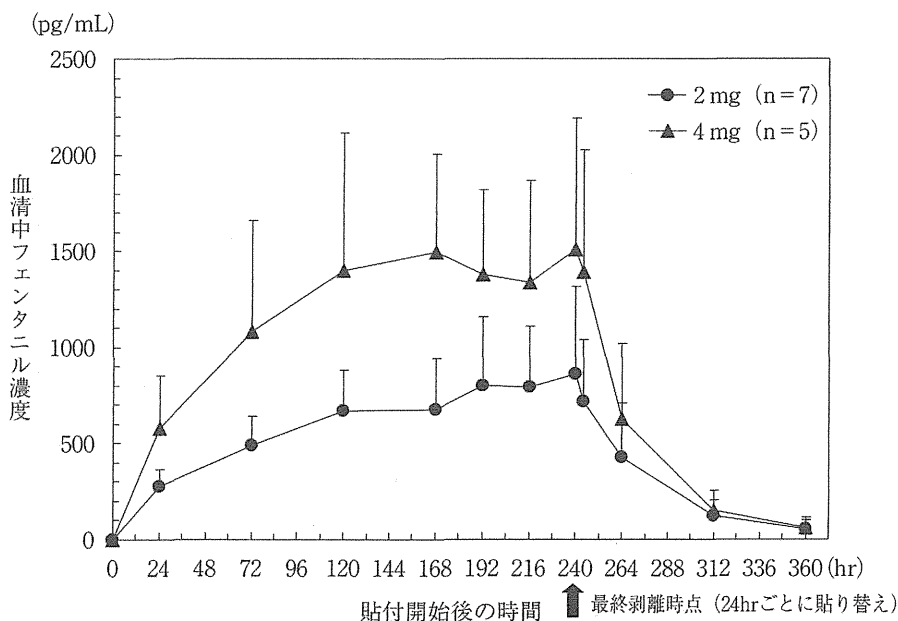


図4 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 2 mg 群のみ 312 時間は n=5, 360 時間は n=6)

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)。

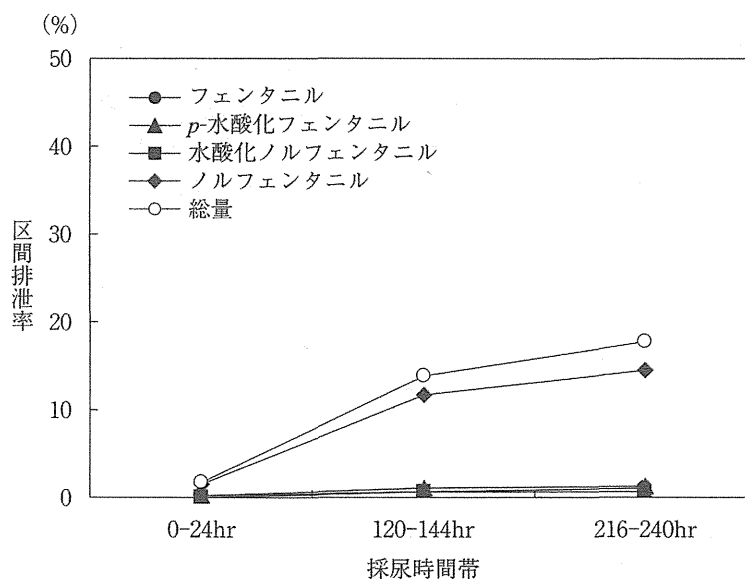
尿中主代謝物はノルフェンタニルであり、また、 $\beta$ -グルクロニダーゼ処理後のp-水酸化フェンタニルの排泄量は $\beta$ -グルクロニダーゼ処理前に比べ高

表4 血清中フェンタニル濃度の薬物動態パラメータ

|                 |      | AUC <sub>216-240</sub><br>(pg·hr/mL) | AUC <sub>168-240</sub><br>(pg·hr/mL) | 剥離後の t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-----------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 2 mg 群<br>(n=7) | 平均値  | 19961                                | 56761                                | 31.31                         |
|                 | 標準偏差 | 9222                                 | 22615                                | 9.78                          |
| 4 mg 群<br>(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 <sub>24</sub><br>(pg/mL) | C <sub>240</sub><br>(pg/mL) | 累積係数 | C <sub>24</sub><br>(pg/mL) | C <sub>240</sub><br>(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,  $\beta$ -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  $\alpha$  および  $\beta$  を推定した)。

その結果、回帰係数  $\beta$  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)。

AUC<sub>144-216</sub> 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

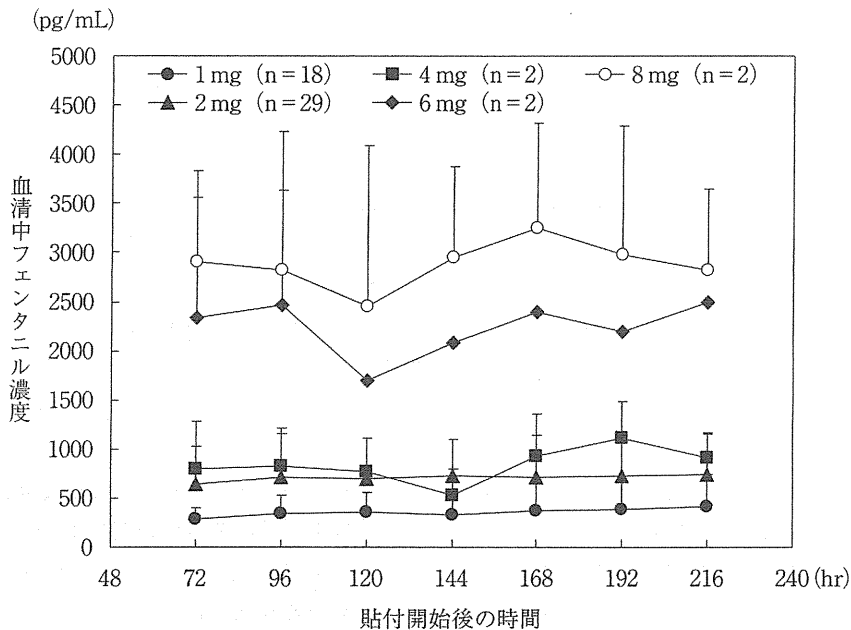


図 6 血清中フェンタニル濃度推移 (平均値+標準偏差, 1 mg 群の 72 および 216 時間後は n=17, 2 mg 群の 144 時間以降は n=28, 6 mg 群の 120 時間以降は n=1)

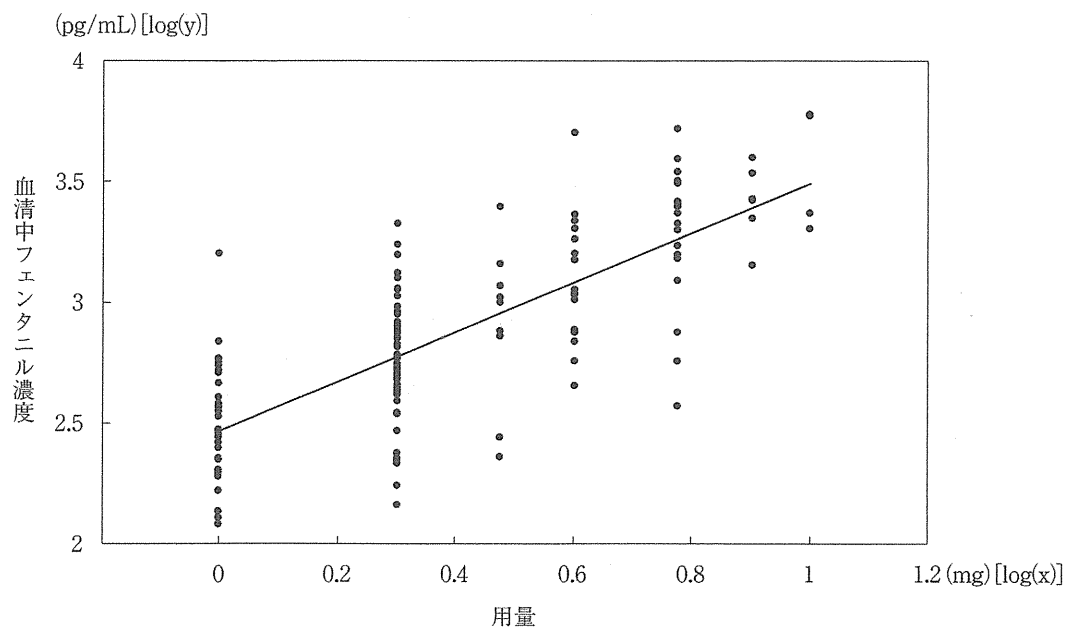


図7 用量比例性の検討

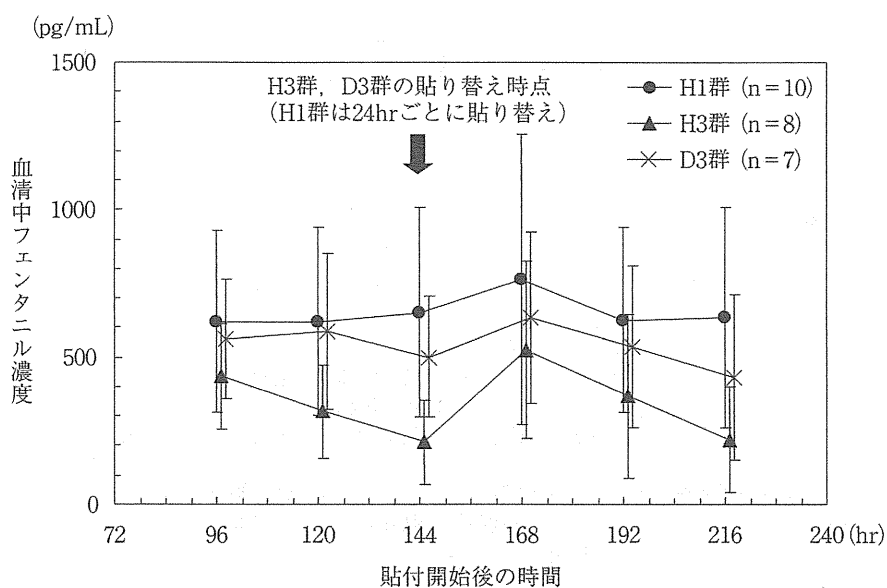


図8 群別の血清中フェンタニル濃度推移 (平均値±標準偏差, D3群は144時間以降, n=6)

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 AUC<sub>144-216</sub>

|             |      | AUC <sub>144-216</sub><br>(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

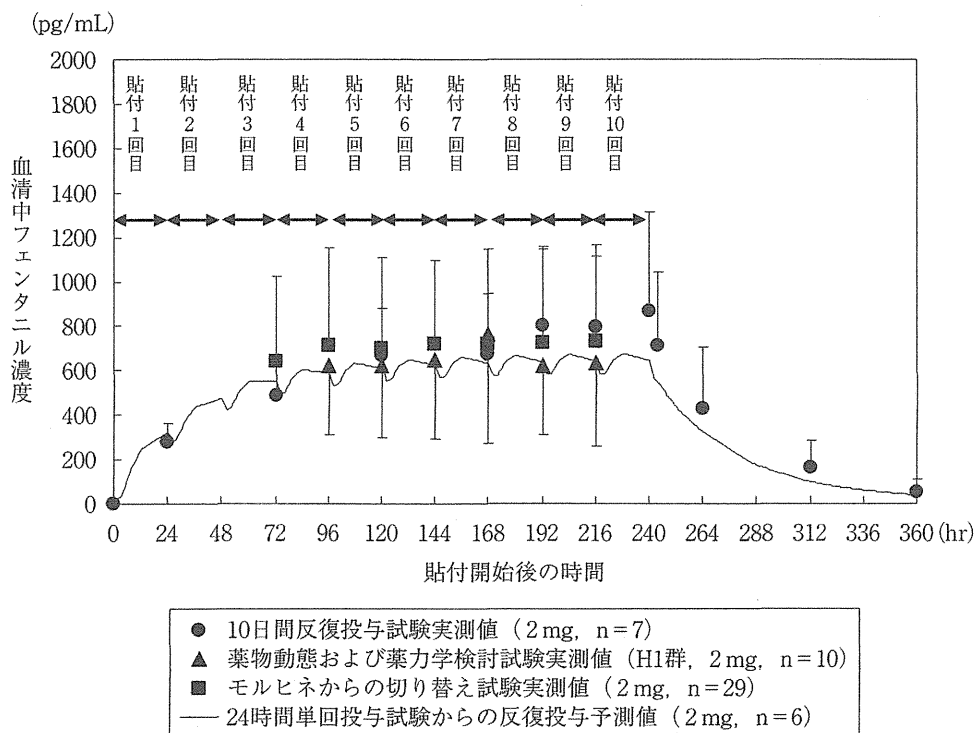


図 9 24 時間単回貼付試験からの血清中フェンタニル濃度予測値と 1 日 1 回, 10 日間反復貼付時の血清中フェンタニル濃度実測値の比較 (実測値については平均値 + 標準偏差または平均値 - 標準偏差, モルヒネからの切り替え試験は 144 時間以降, n=28)

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<sub>max</sub> および AUC<sub>0-∞</sub> は用量に比例して増加し, t<sub>max</sub> および剥離後の t<sub>1/2</sub> 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

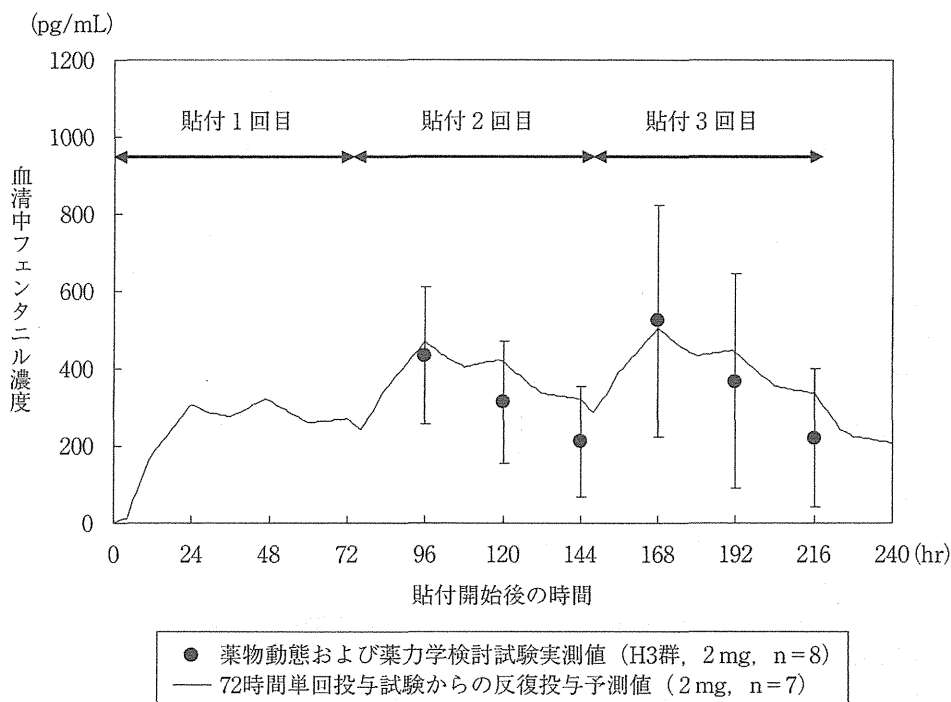


図 10 72 時間単回貼付試験からの血清中フェンタニル濃度予測値と3日に1回、9日間反復貼付時の血清中フェンタニル濃度実測値の比較 (実測値については平均値±標準偏差)

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<sup>10,11)</sup>、ヒト肝臓における CYP3A4 含量の変動係数は 53%<sup>12)</sup>、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<sup>13)</sup>、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、