

フェンタニルパッチの特徴

小林弘幸、大塚宏之、平野文也¹、水口公信²

協和発酵工業医薬総合研究所、¹ヤンセン協和、²山王病院

Characteristics of Fentanyl patch

Hiroyuki Kobayashi, Hiroyuki Otsuka, Humiya Hirano¹, Tadanobu Mizuguchi²

Pharmaceutical Research Institute, Kyowa Hakko Kogyo, ¹Janssen-Kyowa, ²Sanno Hospital

Summary: Plasma concentration of fentanyl gradually increased after dermal application of fentanyl patch to rabbit dorsal skin and showed low fluctuation during 72 hours. Fentanyl was more rapidly absorbed and eliminated after the application to stripped skin rabbit. Serum concentration of fentanyl increased following initial lag-time phase and reached a maximum within 48 hours after dermal application of the fentanyl patch in cancer patients. Gradually increasing period was followed by a period of relatively constant concentration. Serum concentration was almost constant during repeated applications of fentanyl patch for once a 3-day.

緒言

フェンタニルパッチは Alza 社で開発された下図のような保護ライナーと4つの機能層からなる長方形の透明な経皮吸収型製剤である。含量の異なる4製剤(2.5、5、7.5、10 mg)があり、含量とパッチサイズは比例している。すでに50カ国以上で癌性疼痛あるいは慢性疼痛に対する鎮痛剤として汎用されており、国内では現在協和発酵工業とヤンセン協和より承認申請中である。本剤の体内動態の特徴について検討した。

実験方法

ウサギを用いた貼付試験:

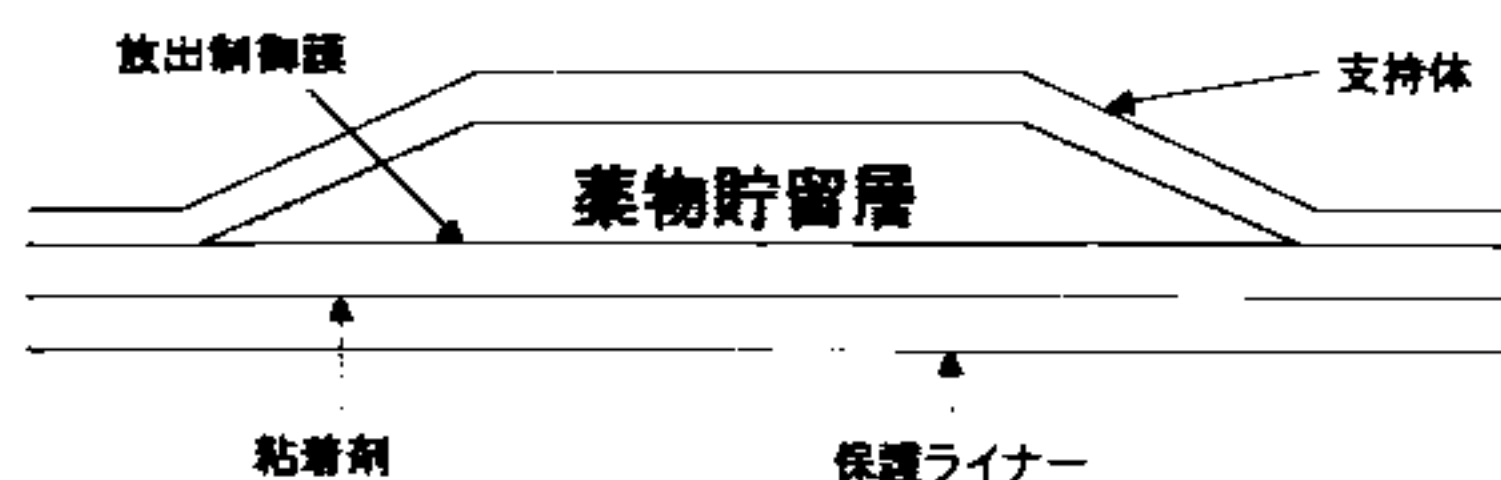
雄ウサギに皮下投与した時あるいは背部を除毛したのちフェンタニルパッチを貼付した時の血漿中濃度推移を検討した。また背部角質層剥離皮膚(損傷皮膚)に貼付し、正常皮膚に貼付後の血漿中濃度推移と比較した。

ヒトでの体内動態:

各種癌性疼痛を有する症例を対象とした臨床第I相/前期第II相試験(単回および反復)および後期第II相試験(反復貼付)時の血清中濃度推移、尿中排泄を検討した。

血中/尿中濃度測定:

ウサギ血漿中フェンタニル濃度は GC/MS 法、ヒト血清中濃度は RIA 法、ヒト尿中フェンタニルおよび主代謝物であるノルフェンタニル濃度は GC/MS 法によりそれぞれ測定した。



結果

1. ウサギに皮下投与およびパッチ貼付時の血漿中濃度推移

雄ウサギの除毛した背部皮膚に 2.5 mg 製剤 1 枚を貼付すると、フェンタニルを 0.6 mg 単回皮下投与後に比べ血漿中濃度の上昇は遅く、貼付後約 12 時間で最高濃度に達した。Tmax 以降血漿中濃度は 72 時間後まで持続的に推移した (Fig. 1)。

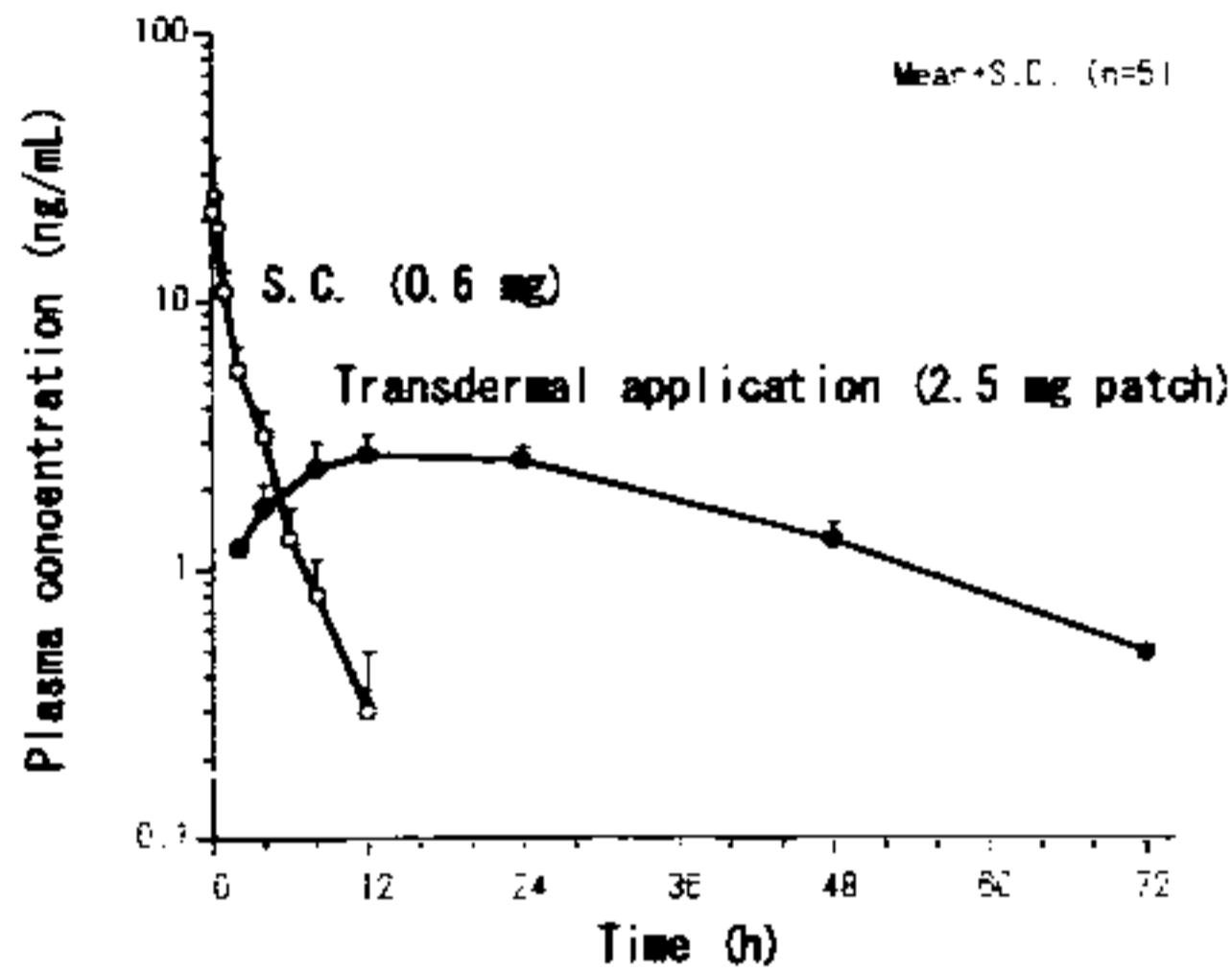


Fig. 1 Plasma concentration-time profiles of fentanyl after subcutaneous administration of fentanyl (○) or dermal application of fentanyl patch (●) to rabbits.

2. 損傷皮膚に貼付後のウサギ血漿中濃度推移

背部角質層を剥離した雄ウサギに 2.5 mg 製剤を貼付すると血漿中濃度は速やかに上昇した。Tmax 以降正常皮膚に貼付後と比較してより速やかに血漿中濃度は低下した (Fig. 2)。

3. 製剤比較試験

2.5 mg 製剤 2 枚あるいは 5 mg 製剤 1 枚、2.5 mg と 5 mg 製剤各 1 枚あるいは 7.5 mg 製剤 1 枚、5 mg 製剤 2 枚あるいは 10 mg 製剤 1 枚を雄ウサギの背部皮膚に 72 時間貼付した時の血漿中濃度を比較した (Fig. 3)。製剤の組み合わせを変えて貼付しても血漿中濃度推移に大きな差は認められなかった。

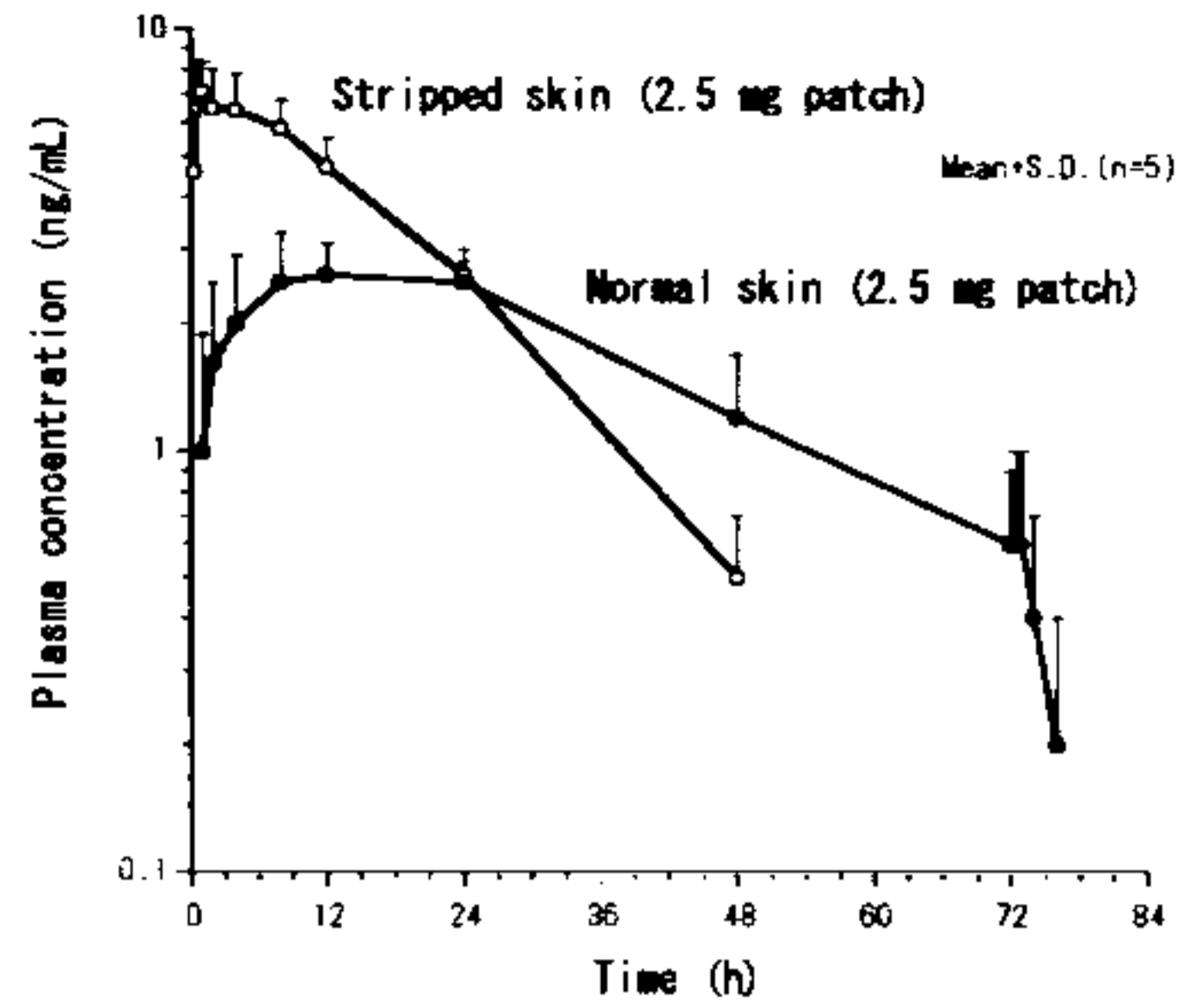


Fig. 2 Plasma concentration-time profiles of fentanyl after dermal application of fentanyl patch to normal and stripped skin rabbits.

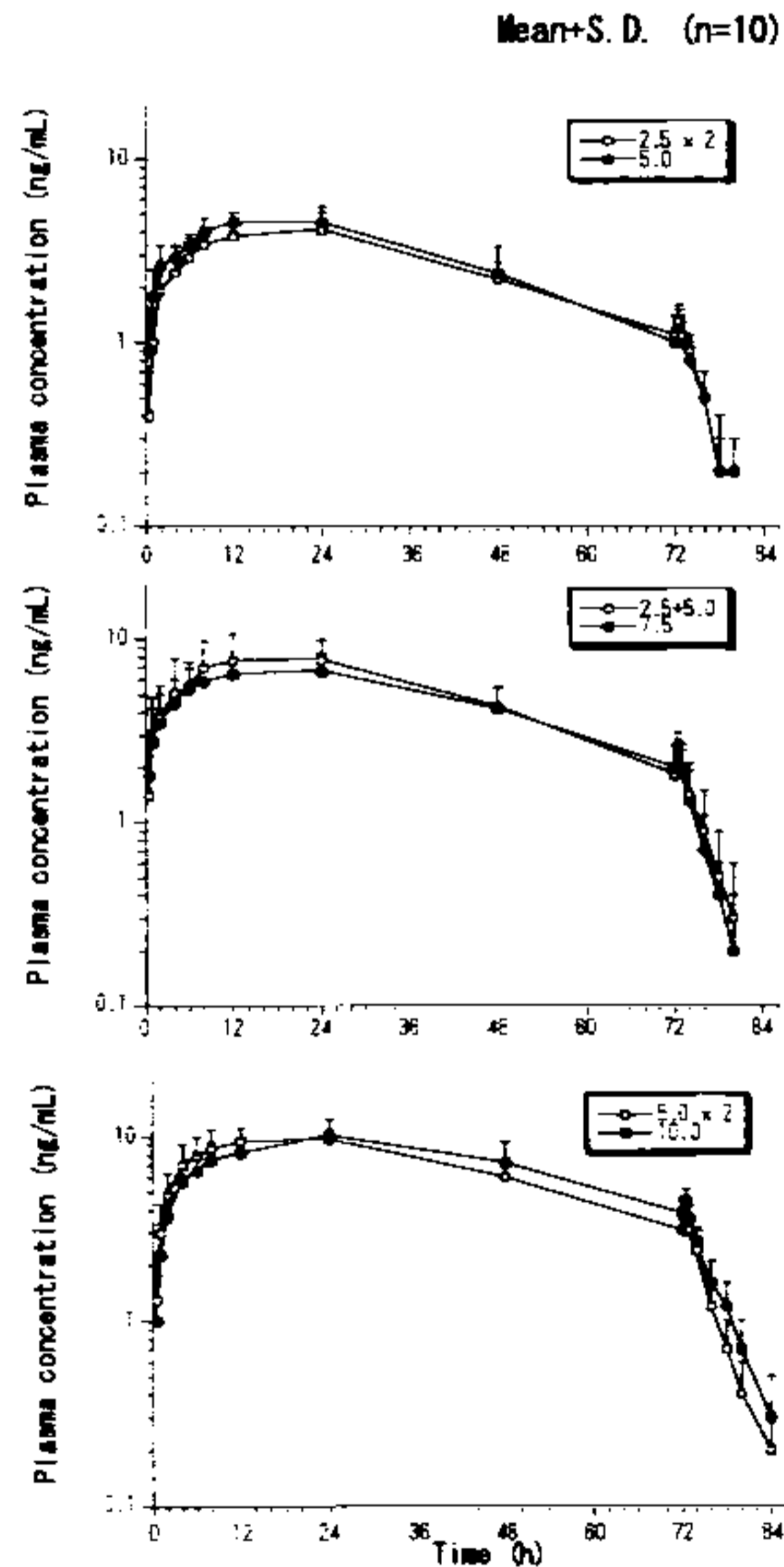


Fig. 3 Plasma concentration-time profiles of fentanyl after dermal application of one or two patches containing different amount of fentanyl to rabbits.

4. ヒトに単回あるいは反復貼付時の血清中濃度推移(臨床第 I 相/前期第 II 相試験)

オピオイド鎮痛薬を投与(経口換算 1 日量として 60 mg 以上のモルヒネの投与)されている癌性疼痛患者に 2.5 mg 製剤 1 枚を 72 時間単回貼付すると、約 4 時間のラグタイムの後血清中濃度は上昇し、貼付後 24-48 時間に最高濃度に達した(Fig. 4)。

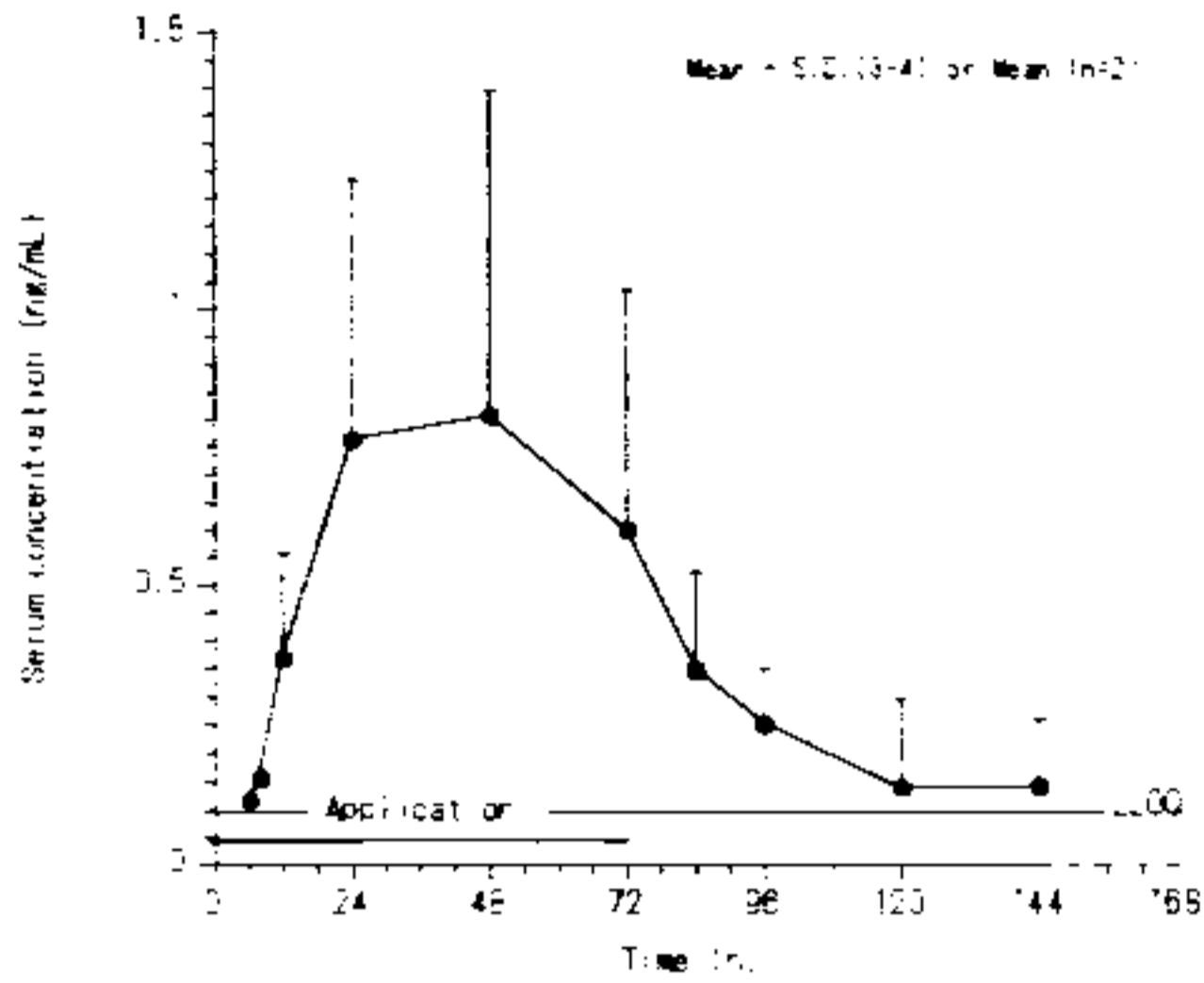


Fig. 4 Serum concentration of fentanyl after a single dermal application of 2.5 mg fentanyl patch for 72 hours to cancer patients.

癌性疼痛患者に 2.5 mg 製剤を 72 時間毎に 3 回反復貼付した時の血清中濃度は、反復貼付期間中おおむね一定で推移した(Fig. 5)。

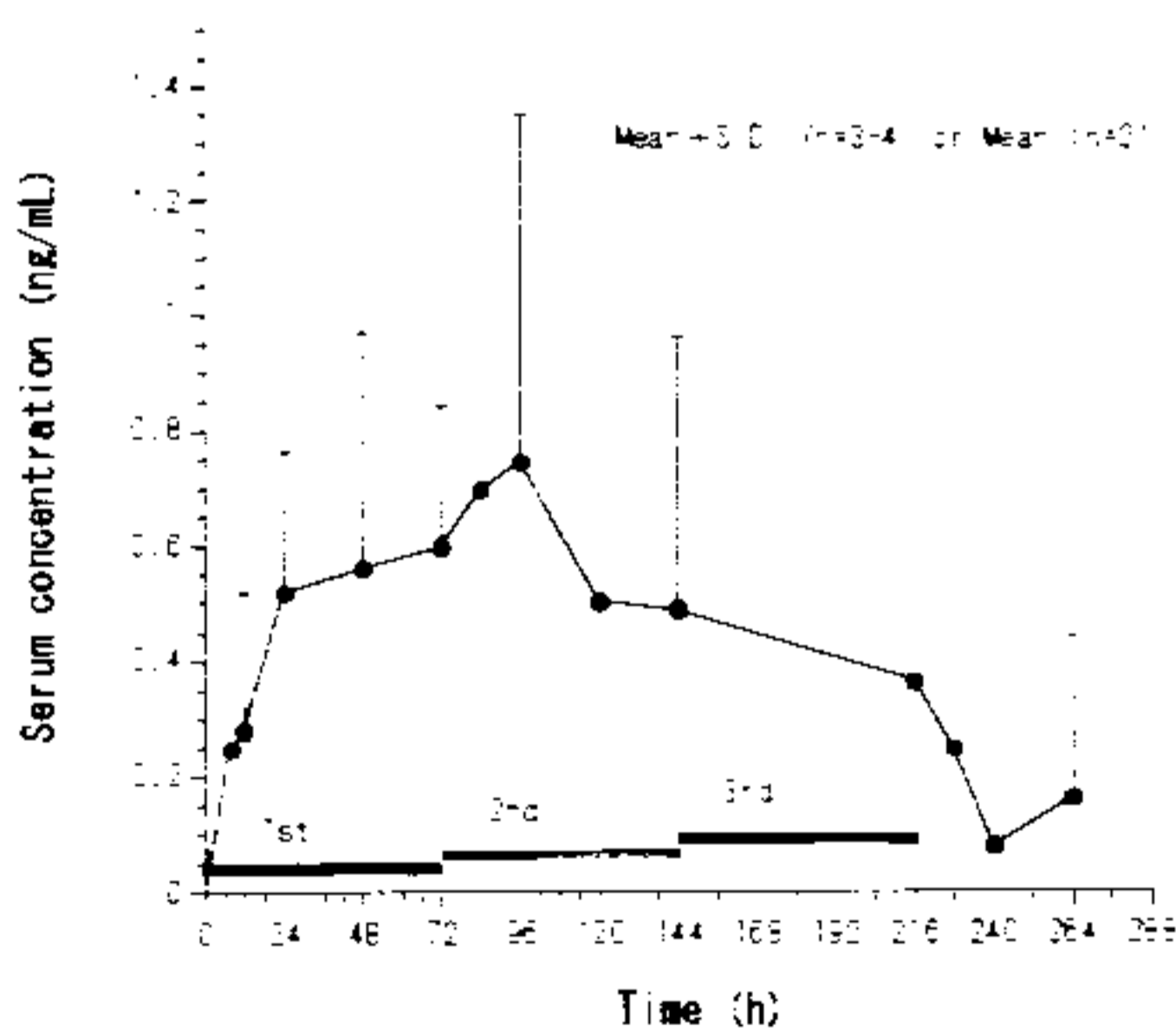


Fig. 5 Serum concentration-time profiles of fentanyl during and after three times repeated dermal application of 2.5 mg patch.

5. 用量と血清中濃度との関係

後期第 II 相試験での用量と貼り替え前の血清中濃度との関係を Fig. 6 に示した。用量と血清中濃度の相関係数は 0.49242(p<0.001)であり、貼付量の増量に伴い血清中濃度は上昇した。

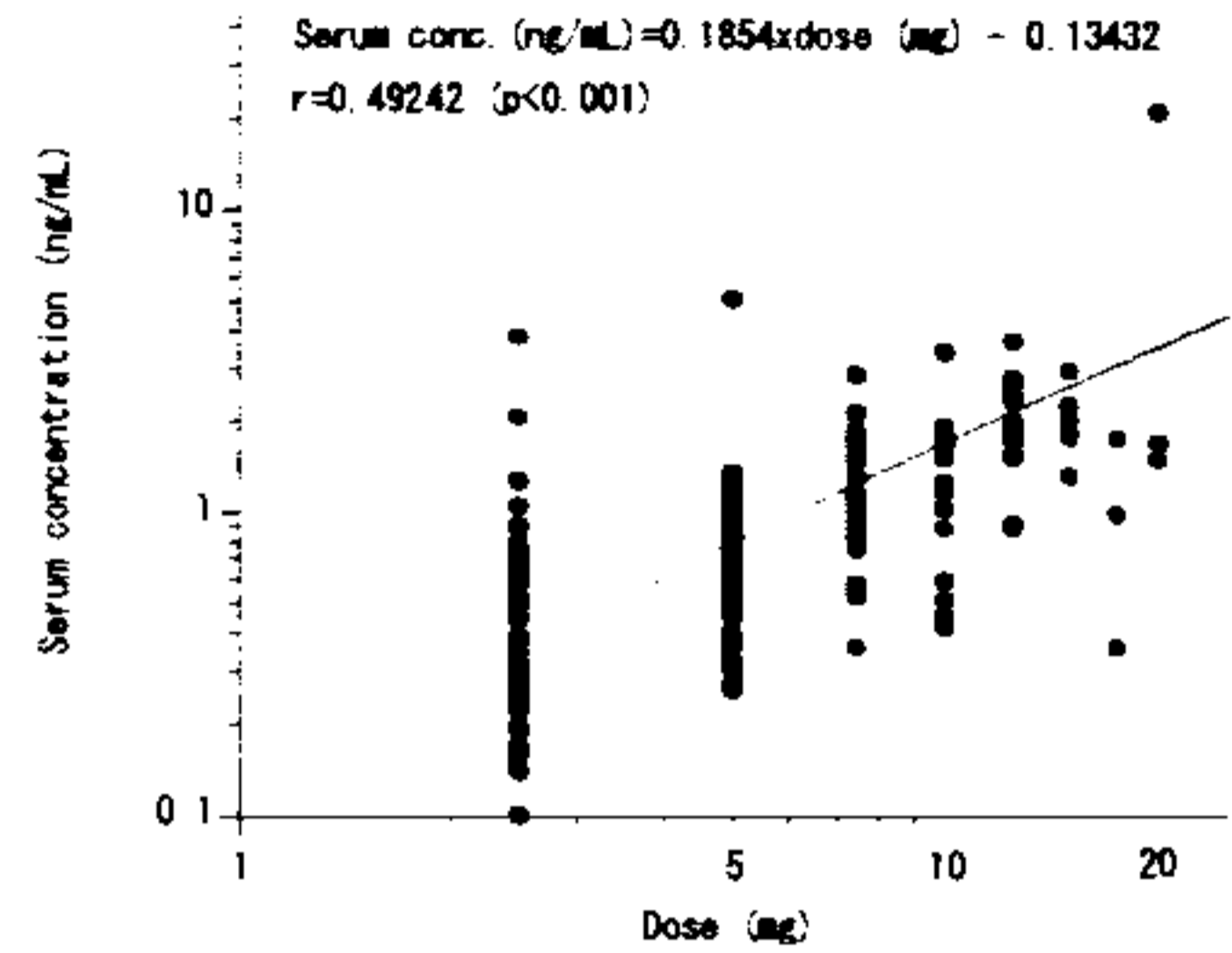


Fig. 6 Relationship between serum concentration and dose during repeated dermal application of fentanyl patch to cancer patients.

本試験において同一被験者で用量の異なるパッチを貼付された時の各個体別の貼付量と血清中濃度の相関を Fig. 7 に示した。多くの症例では用量に比例した血清中濃度の上昇が認められた。

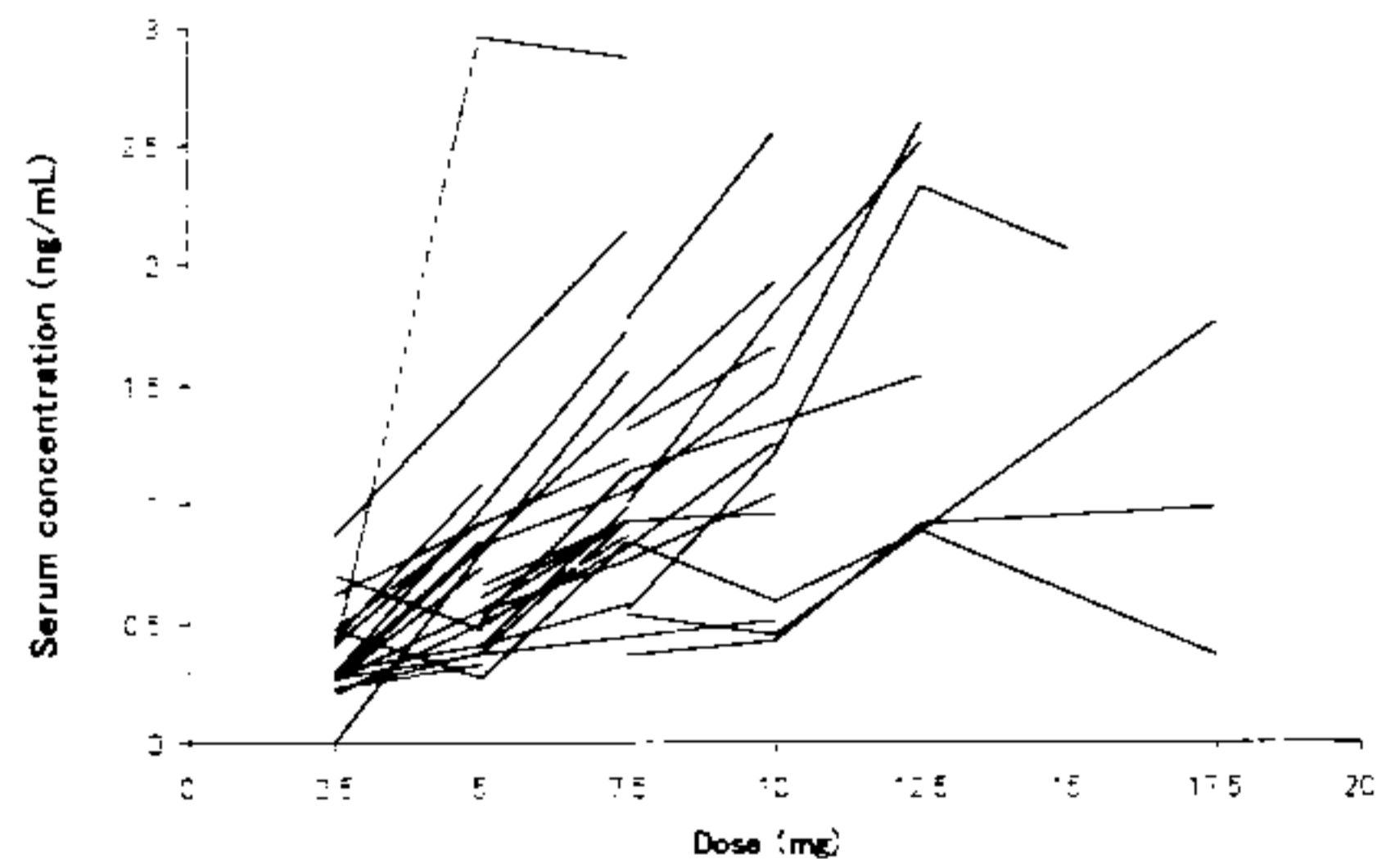


Fig. 7 Individual relationship between dose and serum concentration of fentanyl after dermal application of fentanyl patch to cancer patients.

6. 反復貼付時の血清中濃度の変動

後期第Ⅱ相試験で同一用量で連続3回以上貼付した患者において、血清中フェンタニル濃度の顕著な変動は認められなかった(Fig. 8)。

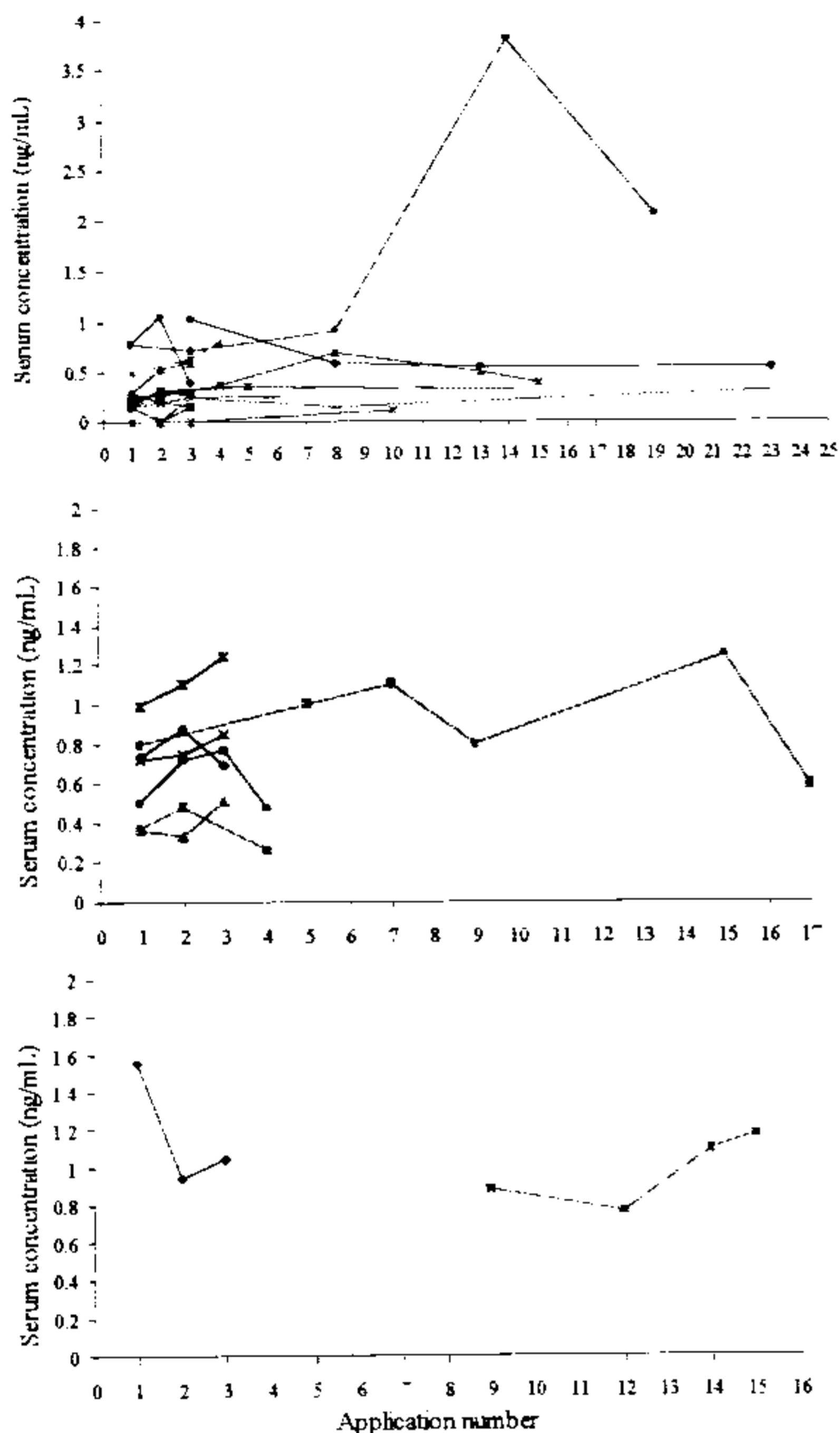


Fig. 8 Serum concentration of fentanyl during long term repeated application of fentanyl patch to cancer patients.

7. 尿中排泄

臨床第Ⅰ相/前期第Ⅱ相試験時にフェンタニルパッチ 2.5、5、7.5(2.5-5) mg 製剤を72時間単回貼付した時の未変化体の尿中排泄率は貼付用量に対して0.3~2.2%と低値であった。ノルフェンタニルの尿中排泄率は4.8~41.0%と未変化体に比べより多く排泄された。

考察

フェンタニルは低分子量(336.47)で、脂溶性が高い($\log P_{ow} = 2.96$)ため、皮膚透過性が高く、経皮投与でも十分吸収された。フェンタニルパッチ貼付後では血中濃度の急速な上昇がなく、72時間まで血中濃度は持続的に推移した。すなわちフェンタニルパッチは経皮持続型製剤として、静脈内投与のように一時的に高濃度のフェンタニルを患者に曝露させることがなく、初回貼付後に最高濃度に到達した後は、3日間毎の貼り替えにより、貼付期間中おおむね一定の血中濃度を維持することが可能であった。したがって癌患者における疼痛緩和に貢献し、QOLを向上させうると考えられた。

引用文献

水口公信、山村秀夫、武田文和、平賀一陽、阿部力哉、戸澤隆司、有吉 寛、恒藤 暁、大橋靖雄: 医薬ジャーナル、37、2001 掲載予定

Fentanyl と morphine の μ 受容体 isoforms に対する感受性の違いによる薬理効果の相異性

今井 哲司^{1,2}, 成田 年¹, 尾崎 覚¹, 境 美智順², 佐藤 秀次², 鈴木 勉¹

¹星薬科大学薬品毒性学教室、²久光製薬（株）研究開発本部

Differential pharmacological actions between fentanyl and morphine : Implications of μ -opioid receptor isoforms

Satoshi Imai^{1,2}, Minoru Narita¹, Satoru Ozaki¹, Michio Sakai², Tsutomu Suzuki¹

¹Department of Toxicology, School of Pharmacy, Hoshi University

²R & D Division, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

Summary: The present study was designed to compare several pharmacological actions induced by fentanyl and morphine, and to investigate the functional role of μ -opioid receptor isoforms obtained from spliced variants of a common μ -opioid receptor gene in the fentanyl- or morphine-induced pharmacological actions in mice. In the tail-flick test, either fentanyl or morphine produced profound antinociception in C57BL/6J mice. In contrast, either fentanyl or morphine failed to produce antinociception in MOR1B-knockdown CXBK mice. In terms of gastrointestinal transit (GIT), morphine revealed a significant inhibitory effect of GIT in any doses of which produced the antinociceptive effect. Unlike morphine, fentanyl failed to produce a significant inhibitory effect at the doses of which were adequate to produce antinociception. Furthermore, morphine-induced inhibition of GIT was not affected by pretreatment with antisense-oligodeoxynucleotide (AS-ODN) directed against exon-5 which is included in only MOR1B mRNA. Taken together, the present study provides the evidence for the outstanding properties of fentanyl with its potent antinociceptive effect mediated mainly through MOR1B isoform, and with less inhibition of GIT.

【緒言】

Fentanyl (FEN) は、morphine (MRP) よりも強力な麻薬性鎮痛薬であるが、本邦では主に全身麻酔薬や局所麻酔の補助に注射剤でのみ使用されてきた。これに対し、欧米では FEN の鎮痛薬としての有用性が高く評価されており、最近では経皮吸収型がん疼痛治療薬としても広く使

用されている。この理由としては FEN が臨床用量において、MRP 様副作用をあまり引き起こさないことが挙げられる (1-2)。しかしながら、基礎研究において、FEN と MRP の薬理作用の相違に関する詳細な検討はほとんど行われていないのが現状である。

1985 年に FEN や MRP などの麻薬性鎮痛薬

の作用点として μ_1 および μ_2 受容体サブタイプが薬理的に分類されたが、近年 μ 受容体の更なる細分化、すなわち μ 受容体構成遺伝子のスプライスバリエントによる isoforms の存在が提唱されている (3-4)。

そこで本研究では、FEN および MRP が示す数種薬理効果を比較検討するとともに、それらの作用発現におけるスプライスバリエント由来 μ 受容体 isoforms (MOR1 および MOR1B) の役割について検討した。

【方法】

本研究では、実験動物として ddY マウス、CXBK マウスおよび C57BL/6J マウスを使用した。

アンチセンス核酸 (AS-ODN) の投与

1 日目、2 日目および 3 日目に、MOR 遺伝子 exon-4 および exon-5 に対する AS-ODN (5 $\mu\text{g}/\text{mouse}$) あるいは溶媒として生理食塩液をマウスの脳室内 (i.c.v.) に投与した。なお、投与は 1 日 1 回とし、それぞれの薬理試験は AS-ODN 最終投与の 24 時間後に行った。

抗侵害効果の評価

抗侵害効果の評価には tail-flick 法を用い、マウスが輻射熱により尾を振り上げる反応を仮性疼痛反応とみなし、その発現までの時間 (潜時: latency) を測定した。マウスの尾の損傷を考慮し、10 秒を測定限界 (cut off time) とし、抗侵害効果は以下の式により算出した。

$$\% \text{ Antinociception} = (\text{test latency} - \text{basal latency}) \times 100 / (\text{cut off time} - \text{basal latency})$$

消化管輸送能 (GIT) 抑制効果の評価

消化管輸送能抑制効果は、FEN あるいは MRP の i.c.v. 投与 0 あるいは 5 分後に charcoal を経口投与し、その 20 分後に腸管を摘出して、腸管の全長および charcoal の移動距離を測定することによって以下の式に従い算出した。

$$\% \text{ GI-transit (GIT)} = \text{charcoal の移動距離} \times 100 / \text{腸管の全長}$$

$$\% \text{ 消化管輸送能抑制効果} = (\text{saline 群における GIT} - \text{薬物投与群における GIT}) \times 100 / (\text{saline 群における GIT})$$

RT-PCR 法

RT-PCR 法はスプライスバリエント由来 μ 受容体 isoforms である MOR1 および MOR1B に対する合成オリゴヌクレオチドプライマーを作製し、各マウスの全脳組織を使用してこれらの mRNA の発現量を測定した。

身体依存形成能

FEN および MRP をそれぞれ抗侵害作用の ED₅₀ を基準とし、30 倍量まで 5 日間に渡って漸増投与して、最終投与の 3 時間後に naloxone を皮下投与し、発現する退薬症候を観察した。

【結果および考察】

遺伝的 μ_1 受容体欠損 CXBK マウスの脳内におけるスプライスバリエント由来 μ 受容体 isoforms の存在を RT-PCR 法により検討したところ、CXBK マウスの脳内において MOR1B mRNA の発現量のみが C57BL マウスのそれと比較して著明かつ有意に低いレベルであった。このことより、遺伝的 μ_1 受容体欠損 CXBK マ

ウスは、MOR1B のノックダウンマウスである可能性が示唆された。さらに、C57BL マウスにおいてみられた FEN あるいは MRP 誘発抗侵害効果が、CXBK マウスにおいてはほぼ完全に消失したことや、MOR1B 抗体の脳室内前処置により両薬物の抗侵害効果が著明かつ有意に抑制されたことから、FEN あるいは MRP は主に MOR1B を介して抗侵害効果を発現していることが示唆された。

1995 年に Pasternak らは、MOR1 mRNA に特異的である MOR 遺伝子 exon-4 に対する AS-ODN (exon-4 AS-ODN) を脳室内投与することにより MRP 誘発消化管輸送能抑制効果が有意に抑制されることを報告している (5)。そこで、消化管輸送能抑制効果の発現におけるサブタイプ由来 μ 受容体 isoforms の関与を検討するとともに、FEN あるいは MRP 誘発消化管輸送能抑制効果の強度について比較検討を行った。本実験において、MRP の消化管輸送能抑制効果は exon-4 AS-ODN を脳室内前処置することにより有意に抑制されたが、MOR1B mRNA に特異的である exon-5 AS-ODN を前処置しても何ら影響を受けなかった。このことより、消化管輸送能抑制効果は MOR1B ではなく、主に MOR1 を介して発現しているものと考えられる。一方、FEN は MRP と同程度の抗侵害効果を示す用量において、非常に軽度な消化管輸送抑制効果しか示さなかった。さらに、FEN あるいは MRP 依存マウスにおいて naloxone の投与後に観察される diarrhea および体重減少の強度についても検討したところ、FEN 依存マウスにおけるこれらの退薬症候は MRP 依存マウスと比較して有意に軽度であった。

以上、本研究結果より、FEN は MRP に比べ MOR1B により高い選択性を持ち、強力な抗侵害効果を発現するが、その isoform 選択性により、MOR1 が優位に関与していると考えられる便秘などの消化器系副作用を引き起こしにくく、臨床上的有用性が高いと考えられる。

【引用文献】

- (1) Paix A, Coleman A, Lees J, Brooksbank M, Thorne D and Ashby M: Pain, **63**, 263-269 (1995)
- (2) Paronis CA and Holtzman SG: J Pharmacol Exp Ther, **262**, 1-9 (1992)
- (3) Zimprich A, Simon T and Holtt V: FEBS Lett, **359**, 142-146 (1995)
- (4) Pan YX, Xu J, Bolan E, Abbadie C, Chang A, Zuckerman A, Rossi GC and Pasternak GW: Mol Pharmacol, **56**, 396-403 (1999)
- (5) Rossi GC, Pan YX, Brown GP and Pasternak GW: FEBS Lett, **369**, 192-196 (1995)

がん疼痛治療におけるフェンタニルの有用性

的場元弘, 村上敏史, 伊藤美由紀, 三谷浩之, 外須美夫

北里大学医学部麻酔科

A new candidate "fentanyl" provides better quality of life in cancer pain management

Motohiro Matoba, Toshifumi Murakami, Miyuki Ito,

Hiroyuki Mitani and Sumio Hoka

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kitasato University

Summary: We have investigated analgesic activity of morphine and fentanyl. Fentanyl is fifty times more potent than morphine which analgesic potential was lower than common potential. In fact, conversion from morphine to fentanyl improves sedation in most advanced cancer patients. Sedation levels were assessed with Ramsay Sedation Score (RSS) in which patients were allocated into six levels depending on their awareness or responses to stimulus. After converting from morphine to fentanyl, RSS decreased in 69 out of 71 patients. One patient, however, complained of anxiety after starting fentanyl. The results of the study suggest that the use of fentanyl for cancer pain management provides a better quality of life in advanced cancer patients when morphine causes an unpleasant sedation effect.

はじめに

がん疼痛治療においてモルヒネは主軸となる鎮痛薬であるが、眠気などの副作用が問題になることも多い。終末期癌患者では腎機能低下によってモルヒネの代謝産物である M6G の排泄が障害され、傾眠傾向などの副作用が生じる頻度が著しく高くなる¹⁴⁾。意識レベルを保つことは、患者の QOL 維持の上で極めて重要であり、傾眠などの副作用を減少できるモルヒネの代替薬が求められている。

合成麻薬であるフェンタニルは特に μ 受容体の親和性が高いオピオイド受容体アゴニストであり、強力な鎮痛効果を持った薬剤である。また、フェンタニルには代謝物に活性がないと考えられておりモルヒネなどに比べて傾眠を生じにくいと考えられる。

フェンタニルのがん疼痛治療への応用については、経皮吸収剤や経口腔粘膜吸収剤などについては多くの報告があるが、静脈内投与や皮下注射などによる検討は十分行われていない。また、がん疼痛治療における対モルヒネの鎮痛力価については検討されてこなかった。北里大学麻酔科では 6 年前よ

りフェンタネストのがん疼痛への応用について検討してきたが、今回その結果について述べる。

対象

対象は1998年3月から2000年2月までの2年間に、北里大学病院および北里東病院に入院中の進行がん患者で、緩和ケアチームに依頼された435症例のうち、モルヒネが原因と考えられる傾眠やせん妄が認められた76例を対象にした。このうち男性50例、女性26例で平均年齢は 60.7 ± 13.6 才であった。原疾患は肺癌9例、胃癌7例、膵臓癌6例、食道癌4例、肝臓癌4例、膀胱癌4例、尿管癌4例、舌癌4例、子宮癌3例、直腸癌3例、前立腺癌3例、悪性リンパ腫3例、胆管癌2例、耳下腺腫瘍2例、腎癌2例、卵巣癌2例、有棘細胞癌2例、乳癌1例、平滑筋肉腫1例、横紋筋肉腫1例、悪性中皮腫1例、中咽頭腫瘍1例、下咽頭腫瘍1例、喉頭癌1例、後腹膜腫瘍1例、血管内皮腫1例、Paget病1例、原発不明1例であった。

鎮痛効果の比較

鎮痛効果の比較は、モルヒネの持続静注からフェンタニルの持続静注へ変更した29症例を対象に検討した。モルヒネからフェンタニルへの変換比は、通常の変換比を参考に80~100倍⁵程度となるように変更した。モルヒネの投与量は $63.7 \pm 47.8\text{mg}$ でフェンタニル投与量は $0.76 \pm 0.59\text{mg}$ であった。

鎮痛効果の比較は、変更前後で0-10の11段階法を用いて評価した。モルヒネ投与時の鎮痛レベルを基準に、フェンタニルへの変更後に、痛みが増強または軽減した場合にはモルヒネ投与時の鎮痛レベルと同程度となるようにフェンタニルを増減した。

疼痛の程度は21例(72%)で疼痛が増強し、モルヒネ投与時の 2.6 ± 1.4 から、フェンタニル変更後 3.7 ± 1.8 に増強した。フェンタニルへの変更後、疼痛の程度が軽減した症例は認められなかった。疼痛が増強した21例でフェンタニルを徐々に増量し、モルヒネ投与時とほぼ同等の鎮痛が得られた時点を鎮痛の等力価とし、モルヒネ投与時と比較した。同等の鎮痛効果が得られた時点でのフェンタニル投与量は $1.2 \pm 1.0\text{mg}$ であり、近似曲線より求めた変換比は約47倍であり、一般的に考えられている力価を下回った^{6,7}。

傾眠・せん妄の改善⁸⁾

モルヒネによると考えられた傾眠は、76例中71例で、せん妄は10例に認めた。せん妄を認めた10例のうち5例は傾眠を同時に認めた。傾眠の評価は、Ramsay Sedation Score (RSS)に従った。RSSは、鎮静度を6段階に分類したもので、覚醒度と傾眠度から成るスコアである⁹。覚醒度を3段階(1.不安そう、興奮または落ちつかない、眠れない、2.協力的、適応、順応そして落ちついている、3.従命に対する反応のみを示す)とし、傾眠度を3段階(軽く眉間をたたかか大きな音の刺激に対して4.勢いのよい反応、5.鈍い、ゆっくりした反応、6.反応なし)とする。このRSSの6段階評価を

用いて、薬剤の変更直前と変更後 24 時間目に傾眠の変化を評価した。

モルヒネからフェンタニルへの変更による傾眠はせん妄を伴わない 71 例で評価した。モルヒネ投与中の RSS は 4.71 ± 0.46 で、フェンタニルへの変更後 24 時間目の RSS は、69 例で低下し、 2.35 ± 0.6 と有意に低下した(Fig. 1)。

せん妄は 10 例中 6 例で 1 週間以内に著明に改善しせん妄は見られなくなった。

せん妄が改善しなかった症例のうち 2 例は高カルシウム血症が認められた。残りの 2 例はそれぞれ敗血症と脳転移が認められており、せん妄の原因自体がモルヒネ単独ではない可能性が高かったと考えられた。

モルヒネによる他の副作用

モルヒネ投与時に嘔気・嘔吐を認めていた 10 例中 8 例で症状の改善が認められた。5 例では嘔気・嘔吐が完全に消失した。モルヒネ投与中に口渇を訴えていた症例は 22 例 (28.9%) であったが、フェンタニルへの変更後に口渇が増強または軽減した症例はなかった。

便秘はしばしばモルヒネの副作用として問題になるが、投与経路を同じ静脈路に限って検討した場合、多くの症例が経口摂取困難であるためにモルヒネの持続静注を受けており 9 例のみが評価可能であった。下剤の変更のない条件で、9 例中 7 例で排便頻度が増加した。この 7 例では 1 週間後には便秘の苦痛感は消失した。経口モルヒネからフェンタニルへの変更例では 67 例中 48 例で改善が認められたが、投与経路による差があり、評価は困難と考えた。

フェンタニルの使用によると考えられる筋重篤な呼吸抑制が見られた症例はなかった。また、フェンタニルは麻酔導入時などに大量投与によって筋硬直や換気困難が生じることが知られているが、がん疼痛治療のためにフェンタニルの持続静注や持続皮下注を行った結果からは、これらの副作用も認められていない。

おわりに

代替薬としてのフェンタニルの臨床応用について我々の施設における結果を中心に述べた。今までの

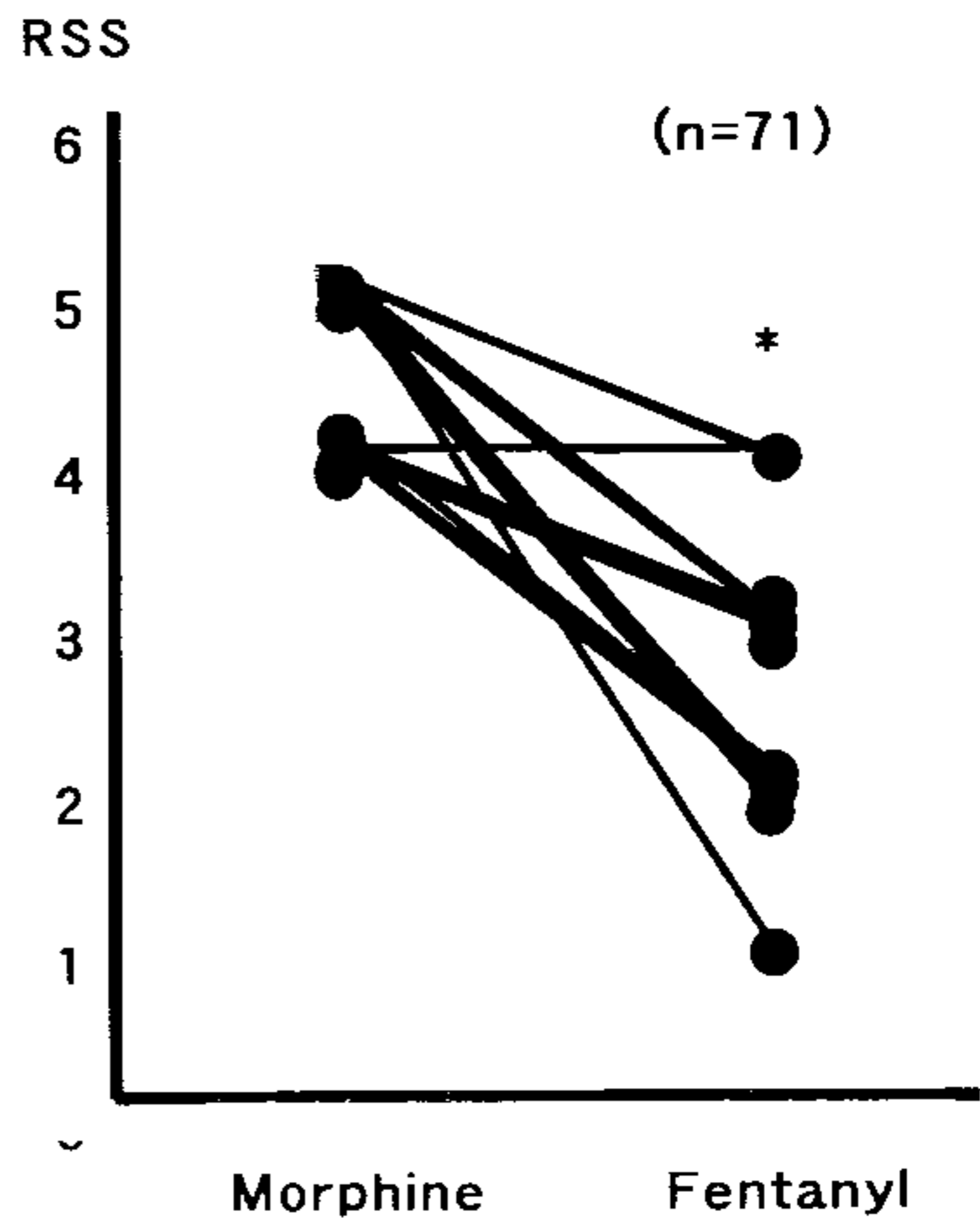


Fig. 1 Conversion from morphine decreased RSS in
The RSS in fentanyl was
than that in $p < 0.01$ vs

調査で問題となったことは、モルヒネとフェンタニルの鎮痛力価の関係である。鎮痛力価はオピオイド鎮痛薬では極めて重要であり、現在考えられている 80~100 倍の変換比では十分な鎮痛を得ることができない。我々の施設においてはこれらの調査結果が確認されて以降、フェンタニルの力価はモルヒネの 50 倍として計算している。しかし、それによって過量投与と考えられた症状が認められた症例はなく、モルヒネからフェンタニルへ変更後に疼痛を訴えることもなくなった。

フェンタニルの有用性は副作用、特に傾眠の改善にある。意識レベルの低下はがん患者の QOL を著しく損なう。また嘔気や便秘が少ないと考えられることも大きな利点である。

新しい薬剤応用や剤形の追加は、がん疼痛治療を実施するにあたっての選択肢が増え、患者が得られるメリットも多い。一方、医師ばかりでなくケアに参加するチーム全体が薬剤や剤形の違いによる使い分けの理解が充分でないと、適切な治療が困難になる。今後さらにフェンタニル製剤についての十分な知識が浸透していく必要である。

参考文献

- 1) Somogyi AA, Nation RL, Olweny C., Tsirgiotis P., van Crugten J., Milne RW, Cleary JF, Danz C., Bochner F.: Plasma Concentrations and Renal Clearance of Morphine, Morphine-3-Glucronide and Morphine-6-Glucronide in Cancer Patients Receiving Morphine. Clin. Pharmacokinet. 24: 413-420. 1993.
- 2) Sear JW, Hand CW, Moore RA, McQuay HJ: Studies on Morphine Disposition: Influence of Renal Failure on the Kinetics of Morphine and Its Metabolites. Br. J. Anaesth. 62: 28-32. 1989.
- 3) Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J., Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley KM: Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. Pain. 61: 47-54. 1995.
- 4) Bodd E., Jacobsen D., Lund E., Ripel A., Morland J., Wiik-Larsen E.: Morphine-6-Glucronide Mediate the Prolonged Opioid Effect of Morphine in Acute Renal Failure. Human & Experienced Toxicology. 9:317-321. 1990.
- 5) Miser AW, Narang PK, Dothage JA: Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. Pain 37:15-21, 1992
- 6) 三谷浩之, 的場元弘, 他: モルヒネからフェンタニルへの変更による鎮痛効果の比較. 第 4 回日本緩和医療学会総会プログラム・抄録集, P.92, 1999
- 7) 磯野雅子, 的場元弘, 他: がん疼痛にフェンタニルを使用した 100 例の検討. 第 5 回日本緩和医療学会総会プログラム 抄録集, P.181, 2000
- 8) 的場元弘, 三谷浩之他: モルヒネからフェンタニルへの変更による進行 癌患者の意識レベルの改善. 北里医学 28, 53-57, 1998.

9) Ramsay MAE, Savege T M, Simpson BRJ, Goodwin R.: Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br. Med. Journal 2: 656-659, 1974.

フェンタニルパッチの使用経験

下山直人¹⁾、下山恵美²⁾

国立がんセンター中央病院、疼痛治療・緩和ケア¹⁾

千葉大学大学院医学研究院、自律神経機能学²⁾

Clinical Experiences of Fentanyl Patch for Cancer patients with pain

Naohito Shimoyama, Megumi Shimoyama

Pain and Palliative Care Division

Graduate School of Medicine, Chiba University

Summary: Experiences of fentanyl patch for 4 cancer patients with pain in Phase 1 and 2 trials were shown. Every 72 hours changes of the drug are very good for patients' compliance of drugs. There are few side effects such as constipation and nausea compared with MS contin. The drug will play an important roll for cancer pain management as an opioid rotation drug.

「緒言」

フェンタニルパッチはすでに米国では一般に使用されており、作用時間が72時間と長いために在宅医療におけるがん患者の疼痛管理において有用性が認められている。経皮投与の麻薬性鎮痛薬としては世界で初めてのものである。我々は第1、2相臨床試験の段階で4例の使用を経験したので、文献的な考察を含めて報告する。

「症例および結果」

症例1は47歳男性、食道がん。症例2は顎下腺がん、41歳男性。症例3は75歳男性、前立腺がん。症例4は39歳女性、大腸がんによる疼痛であった。フェンタニル投与量は、モルヒネからフェンタニルへの変換表を参考にして決定した。症例1、2、4は75mcg/h、症例3は25mcg/hのみで疼痛マネージメントは良好であった。嘔気、便秘、眠気はモルヒネ当時からのものが継続することがあったが、便秘、眠気に関してはむしろ少なくなったような印象があった。

「考察」

フェンタニルパッチは濃度勾配を利用し体内に吸収させるため、パッチ内へのフェンタニルの残薬の問題、熱と皮膚表面の状態により吸収量が増減する可能性、疼痛時のレスキューの問題、モルヒネからフェンタニルへの変更における変換係数など注意を要する¹⁾²⁾。しかし、

7 2 時間の投与間隔、同じミューオピオイドではあるが副作用の吐き気、便秘が少ないことなど、患者に対して有益な点が多い。がん患者の QOL の向上から考えても、モルヒネからのオピオイドローテーションの薬物として有用であると考えられる。

「引用文献」

- 1) Payne R, Chandler S, Einhaus M: Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl. *Anti-Cancer Drugs* 6(3): 50-53. 1995
- 2) Iconomou G, Viha A, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Transdermal fentanyl in cancer patients with moderate-to-severe pain: a prospective examination. *Anticancer Research*. 20(6):4821-4,