

日本人癌性疼痛患者における 新規なフェンタニル3日用テープの 有効性, 安全性及び薬物動態

渋谷真理子¹⁾ 木村幸男²⁾ 吉野裕司³⁾ 安藤真弘⁴⁾
 斎藤泰雄⁵⁾ 代田廣志⁶⁾ 大泉聡史⁷⁾ 山口高史⁸⁾
 藤原慶一⁹⁾ 菅原俊一¹⁰⁾ 中津裕臣¹¹⁾ 村上真也¹²⁾
 野池輝匡¹³⁾ 吉森浩三¹⁴⁾ 小林国彦¹⁵⁾

要 旨

フェンタニル3日用テープの先発医薬品(標準薬剤)にて疼痛コントロールされている日本人の癌性疼痛患者46例を対象に, 標準薬剤とは異なるゴム系の粘着材を用いた新規なフェンタニル3日用テープ(試験薬剤)に切り替えた時の有効性(全般改善度, NRS等), 安全性(CTCAE)及びトラフ値により薬物動態の比較検討を行った。その結果, フェンタニル3日用テープの試験薬剤は, 標準薬剤と同様な有効性, 安全性を有する製剤であることが確認された。

Key words : フェンタニル, 日本人癌性疼痛患者, 有効性

はじめに

強オピオイドの麻薬性鎮痛薬のフェンタニルは, 鎮痛効果をモルヒネより少ない投与量で発揮する。また分子量が小さく脂溶性が高いため経皮投与が可能である¹⁾。

薬物を粘着層に溶解させたフェンタニル経皮吸収型製剤は, 半透明フィルム状で, 効果が3日間持続し, 癌性疼痛治療薬として広く用いられている。今

般, 我々は新規のゴム系の粘着材を用いたフェンタニル3日用テープを開発した。我々は先に従来のフェンタニル3日用テープと同等な薬物動態を示すことを検証し²⁾, また癌性疼痛を有する患者における詳細な薬物動態結果を報告した³⁾。

フェンタニル3日用テープの日本人癌性疼痛患者における有効性, 安全性等を確認した報告は, 低用量の2.1 mgを主とした検討⁴⁾を除きほとんどなされていない。

- 1) 独立行政法人国立病院機構千葉医療センター 頭頸部外科・耳鼻咽喉科
- 2) 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター 呼吸器外科
- 3) 石川県立中央病院 外科, 乳腺・内分泌外科
- 4) 財団法人慈山会医学研究所付属坪井病院 内科
- 5) 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 放射線科
- 6) 諏訪赤十字病院 外科
- 7) 北海道大学病院 第一内科
- 8) 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 消化器科
- 9) 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 呼吸器科
- 10) 一般財団法人厚生会仙台厚生病院 呼吸器内科
- 11) 総合病院国保旭中央病院 泌尿器科
- 12) 国民健康保険小松市民病院 外科
- 13) 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 がん集学治療センター
- 14) 公益財団法人結核予防会複十字病院 呼吸器内科
- 15) 埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科

表1 試験デザイン

	観察評価項目	貼付開始前	貼付開始日	中間観察日	貼付終了日 (中止日)	
① 患者 背景 ・ 併 用 薬 等	試験薬剤貼付開始日からの日数	-7~-1日	0日	3~7日	7~9日	
	受診	○	○	○	○	
	同意取得	○				
	スクリーニング検査	○ (同意後)				
	被験者背景の調査		○			
	適格性の確認と症例登録		○			
	試験薬剤貼付		0日 ↑ 貼付	3日 ↑ 貼付	6日 ↑ 貼付	9日 ↑ 終了
	併用薬・併用療法の調査		○	○	○	
② 有 効 性 ・ 使 用 感	疼痛全般改善度				○	
	疼痛強度 (NRS)		○		○	
	レスキュー・ドーズ投与回数	治験開始前 ← - - - - -> 3日間の調査	患者日誌へ毎日記録した			
	QOLの評価 (ケア・ノート)		○		○	
	使用感 (貼り心地) の評価				○	
③ 安 全 性	臨床検査 (血液検査・尿検査)	○ (同意後)			○	
	心電図所見 (12誘導)		○ (同意後)		○	
	バイタルサイン (体温, 呼吸数)		○		○	
	有害事象 (自覚症状・他覚所見)		← - - - - ->			
④	血清中薬物 (フェンタニル) 濃度		○		○	

今回我々は、既存のフェンタニル3日用テープから新規なフェンタニル3日用テープに切り替えた時の、日本人癌性疼痛患者における様々な用量での有効性、安全性と薬物動態を検討した。

I. 対象・方法

1. 対象患者

フェンタニル3日用テープにて疼痛コントロールされている、中等度から高度の日本人癌性疼痛患者を対象に試験を実施した。実施にあたり、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)を遵守し、各医療機関の治験審査委員会の承認を得るとともに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い、全国14医療機関にて実施した。担当医師は、被験者本人から試験参加前に文書による同意を得た。

2. 試験デザイン及び試験薬剤 (表1)

既存のフェンタニル3日用テープ (以下、標準薬剤) にて疼痛管理されていた患者を対象に、同一用量、同一規格の新規なフェンタニル3日用テープ (以下、試験薬剤) を前胸部に貼付した。試験期間中の用量・製剤規格の変更は行わなかった。最大用量は1回12.6mgまでとした。

試験薬剤は、先発医薬品である標準薬剤とは異なる、ゴム系粘着剤を粘着成分としたフェンタニル3日用テープを用いた。

3. 観察項目と試験スケジュール

《評価項目 (有効性及び使用感)》

1) 主要評価項目：疼痛全般改善度

被験者は試験薬剤貼付開始日前3日間 (試験薬剤貼付直前に貼付された標準薬剤貼付期間) と比べた試験薬剤貼付終了日 (中止日) 前3日間 (試験薬剤3回目の貼付期間) の疼痛全般改善度を、「改善」,

「不変」, 「悪化」の3段階で評価した。

2) 副次評価項目

a) 疼痛強度 [Numeric Rating Scale (NRS)]

被験者は、試験薬剤貼付開始日及び貼付終了日(中止日)に、評価日前3日間を通しての安静時の疼痛強度(疼痛の程度)を、「0:痛みがない」から「10:最悪の痛み」までの11段階で評価した。

b) ケア・ノート (version 3.1) を用いた Quality of Life (QOL) の評価

被験者は試験薬剤貼付開始日及び貼付終了日(中止日)に、評価日前3日間のQOLについて、ケア・ノート (version 3.1)⁵⁾ を用いて評価した。

c) レスキュー・ドーズ投与回数

試験薬剤貼付開始日前3日間と試験薬剤貼付終了日(中止日)前3日間に投与されたレスキュー・ドーズ投与回数の評価を実施した。

d) 使用感(貼り心地)の評価

被験者は試験薬剤貼付終了日(中止日)に、標準薬剤貼付時と比べた貼り心地(つっぱり感, 痒みなど)について、「良い」, 「変わらない」, 「悪い」の3段階で評価した。

3) 安全性

自覚症状, 他覚所見, 臨床検査, 心電図検査及びバイタルサインを確認し, 有害事象の有無とその内容を調査し, CTCAE Ver 3.0 を用いて Grade 評価を実施した。

4) 血清中薬物濃度

貼付終了日に採血を行い, 血清中フェンタニル濃度を確認した。分析はヒト血清に内標準物質のブピバカインを添加し, これを固相抽出カートリッジ(OASIS MCX 30 mg/1 cc) にアプライして, 洗浄後溶出し, 乾固後, 再溶解したものを LC-MS/MS により行った。

II. 結 果

1. 症例の内訳 (図1)

安全性評価46例, 有効性評価44例を対象として解析した。

2. 患者背景 (表2)

原疾患は肺癌が15例(32.6%)で最も多く, 癌のステージはIVが36例(78.3%), 一般状態は ECOG の P.S. における “1” が25例(54.3%)と最も多かった。

3. 有効性の評価 (表3)

1) 主要評価項目: 疼痛全般改善度 (表3 上段)

被験者評価による疼痛全般改善度を表3 上段に示した。「改善」は5例(11.4%), 「不変」は37例(84.1%)で, 両者の合計は42例(95.5%)であった。

2) 副次評価項目

a) 疼痛強度 (NRS) (表3 中段)

疼痛強度を表3 中段に示した。貼付開始日と貼付終了日の間で有意差はなかった。

b) QOL の評価 (表4)

全ての評価項目において, 貼付開始日及び貼付終了日の間で有意差はなかった。

c) レスキュー・ドーズ投与状況 (表3 下段)

レスキュー・ドーズは44例中28例で処方され, 貼付開始日前3日間及び貼付終了日前3日間の間で1日あたりの使用回数に有意差は認められなかった。

d) 使用感(貼り心地)の評価

「良い」6例(13.6%), 「変わらない」37例(84.1%)及び「悪い」1例(2.3%)であり, 「良い」又は「変わらない」と評価した被験者を合わせると43例(97.7%)であった。「悪い」と評価した被験者は1例(2.3%)のみであったが, 当該被験者に痒み等の皮膚症状は認められなかった。

4. 安全性

死亡例を含む重篤な有害事象は認められなかった。副作用のCTCAEのGradeは, 2.1 mg 貼付時のALT上昇のGrade 3の1件を除き, 全てGrade 1又はGrade 2であった。

有害事象発現率は, 貼付用量合計で89.1%(41/46例)であり, 有害事象の発現傾向に貼付用量による差は認められなかった。

副作用(表5)は, 24例に35件認められ, 副作用が少なくとも1件発現した症例の割合は52.2%(24/46例)であった。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現例数及びその割合は, 便秘26.1%(12/46例), 傾眠23.9%(11/46例), 悪心6.5%(3/46例)及び嘔吐4.3%(2/46例)であった。

心電図, 体温及び呼吸数で, 本剤との因果関係が否定できない異常変動は認められなかった。

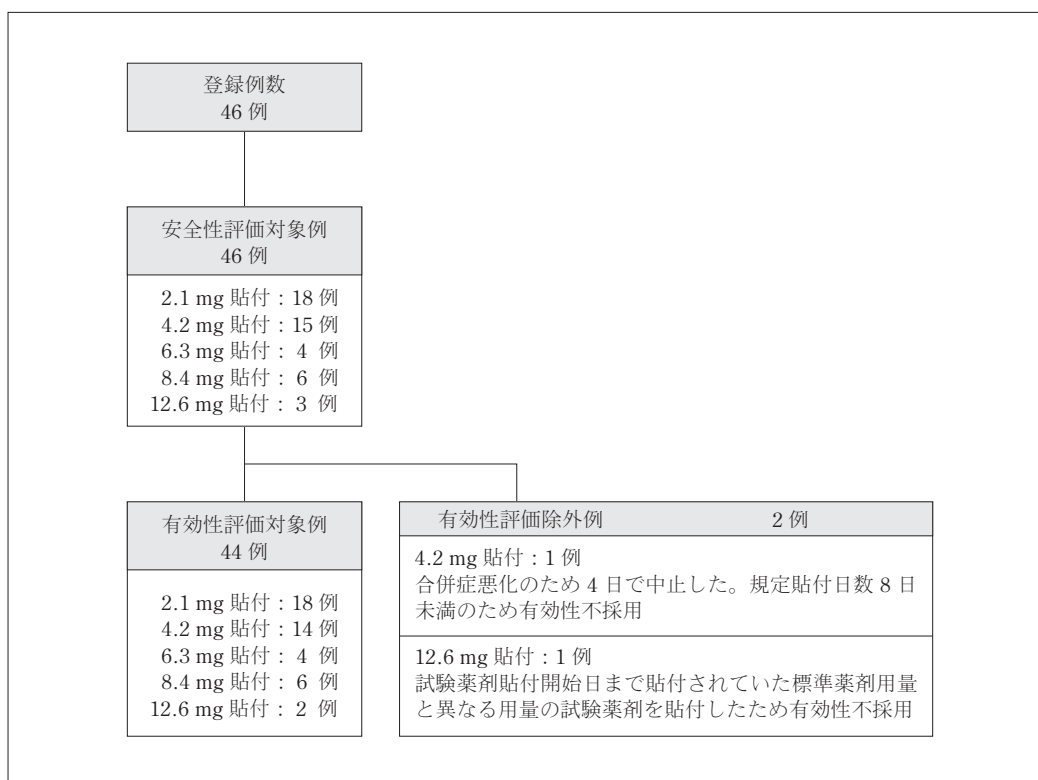


図1 症例の内訳

表2 患者背景

	用 量 症 例 数	2.1 mg n = 18	4.2 mg n = 15	6.3 mg n = 4	8.4 mg n = 6	12.6 mg n = 3	合計 n = 46
性 別	男	10	5	3	4	0	22 (47.8%)
	女	8	10	1	2	3	24 (52.2%)
年 齢	≤ 59 歳	4	5	1	2	2	14 (30.4%)
	60 歳～ 69 歳	5	4	2	3	1	15 (32.6%)
	70 歳 ≤	9	6	1	1	0	17 (37.0%)
原疾患名	頭頸部癌	3	1	0	0	1	5 (10.9%)
	肺 癌	6	4	2	3	0	15 (32.6%)
	乳 癌	0	4	1	0	2	7 (15.2%)
	消化器癌	5	3	0	2	0	10 (21.7%)
	泌尿器癌	1	1	1	0	0	3 (6.5%)
	造血器腫瘍	1	1	0	1	0	3 (6.5%)
	婦人科癌	2	0	0	0	0	2 (4.3%)
	そ の 他	0	1	0	0	0	1 (2.2%)
癌の Stage	0	0	0	0	0	0	0 (0.0%)
	I	1	0	0	0	0	1 (2.2%)
	II	2	1	0	0	0	3 (6.5%)
	III	2	1	1	1	1	6 (13.0%)
	IV	13	13	3	5	2	36 (78.3%)
一般状態 (ECOG P.S.)	0	5	3	1	3	1	13 (28.3%)
	1	9	8	3	3	2	25 (54.3%)
	2	4	3	0	0	0	7 (15.2%)
	3	0	1	0	0	0	1 (2.2%)
	4	0	0	0	0	0	0 (0.0%)

表3 有効性の評価

	用量	改善	不変	悪化	計	「不変」以上の割合 (%)	95%信頼区間
疼痛全般改善度 (例数)	2.1 mg	3	14	1	18	94.4%	/
	4.2 mg	1	13	0	14	100.0%	
	6.3 mg	1	3	0	4	4 / 4	
	8.4 mg	0	5	1	6	83.3%	
	12.6 mg	0	2	0	2	2 / 2	
計		5 (11.4%)	37 (84.1%)	2 (4.5%)	44	95.5% (42/44)	84.5 ~ 99.4%

	用量	例数	試験薬剤貼付開始日	試験薬剤貼付終了日	終了日と開始日の差	95%信頼区間
疼痛強度 (NRS) (Mean ± S.D.)	2.1 mg	18	2.06 ± 1.51	2.06 ± 2.01	0.00 ± 1.03	/
	4.2 mg	14	1.07 ± 1.00	1.50 ± 1.56	0.43 ± 1.55	
	6.3 mg	4	1.50 ± 1.29	1.75 ± 1.71	0.25 ± 1.26	
	8.4 mg	6	1.50 ± 1.05	2.50 ± 2.07	1.00 ± 1.67	
	12.6 mg	2	3.00 ± 1.41	3.00 ± 1.41	0.00 ± 0.00	
計		44	1.66 ± 1.33	1.95 ± 1.80	0.30 ± 1.30	- 0.10 ~ 0.69

	用量	例数	試験薬剤貼付開始日	試験薬剤貼付終了日	終了日と開始日の差	95%信頼区間
レスキュー・ドーズの 1日平均投与回数 (Mean ± S.D.)	2.1 mg	18	0.26 ± 0.44	0.48 ± 0.56	0.22 ± 0.40	/
	4.2 mg	14	0.00 ± 0.00	0.12 ± 0.31	0.12 ± 0.31	
	6.3 mg	4	0.75 ± 1.07	0.92 ± 1.07	0.17 ± 1.04	
	8.4 mg	6	0.56 ± 0.91	0.39 ± 0.61	- 0.17 ± 0.46	
	12.6 mg	2	0.50 ± 0.24	0.50 ± 0.71	0.00 ± 0.94	
total		44	0.27 ± 0.56	0.39 ± 0.59	0.12 ± 0.48	- 0.02 ~ 0.27

表4 QOLの評価

	症例数	試験薬剤貼付開始日	試験薬剤貼付終了日	終了日と開始日の差	95%信頼区間
症状	44	13.43 ± 12.83	13.68 ± 14.10	0.25 ± 8.34	- 2.29 ~ 2.79
痛み	44	1.57 ± 1.48	1.82 ± 1.65	0.25 ± 1.30	- 0.14 ~ 0.64
精神状態	44	11.16 ± 13.75	10.36 ± 13.06	- 0.80 ± 7.39	- 3.04 ~ 1.45
生活	44	59.80 ± 15.38	61.52 ± 15.51	1.73 ± 8.61	- 0.89 ~ 4.35

Mean ± S.D.

5. 薬物濃度

貼付終了日の製剤用量毎の血清中フェンタニル濃度は、用量依存的な増加が認められた (図2)。

Ⅲ. 考 察

日本人癌性疼痛患者を対象に、複数用量の新規なゴム系粘着剤を用いたフェンタニル3日用テープ (試験薬剤) の有効性、安全性及び薬物動態を検討した結果、2.1 mg から 12.6 mg のいずれの用量においても、アクリル系粘着剤を用いた既存の標準薬

剤と同様な有効性が確認され、安全性に問題は認められなかった。

試験薬剤貼付前後における被験者評価による疼痛全般改善度の「改善」及び「不変」の割合は95.5%と、低用量を対象としたフェンタニル3日用テープの既存の類似臨床試験の改善度89.4%⁴⁾とほぼ同等であった。また、併せて疼痛強度 (NRS)、レスキュー・ドーズの1日の使用状況、ケア・ノート (version 3.1) を用いたQOL評価 [痛み評価を含めた全カテゴリー (症状・精神状態・生活)] を行っ

表5 副作用 (CTCAE Ver 3.0) の発現件数 [() は Grade 3 以上の件数を示す]

用量・症例数		2.1 mg n = 18	4.2 mg n = 15	6.3 mg n = 4	8.4 mg n = 6	12.6 mg n = 3	合計 n = 46
胃腸障害	便秘	4 (0)	4 (0)	2 (0)	0	2 (0)	12 (0)
	悪心	1 (0)	2 (0)	0	0	0	3 (0)
	嘔吐	0	1 (0)	0	1 (0)	0	2 (0)
	小計	5 (0)	7 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)	17 (0)
臨床検査	ALT 増加	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
	AST 増加	1 (0)	0	0	0	0	1 (0)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0)	0	0	0	0	1 (0)
	白血球数減少	0	1 (0)	0	0	0	1 (0)
	小計	3 (1)	1 (0)	0	0	0	4 (1)
神経系障害	頭痛	1 (0)	1 (0)	0	0	0	2 (0)
	傾眠	5 (0)	3 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	11 (0)
	小計	6 (0)	4 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	13 (0)
皮膚および皮下組織障害	発疹	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)
副作用発現例数		10 (1)	7 (0)	3 (0)	2 (0)	2 (0)	24 (1)

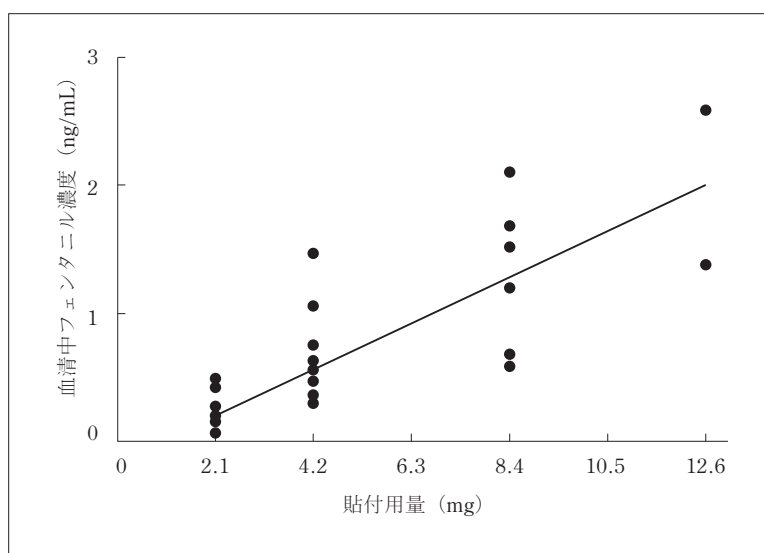


図2 貼付終了日の製剤用量毎の血清中フェンタニル濃度

た結果、試験薬剤貼付前との間に統計学的有意差はなく、変化は認められなかった。これらの結果より、新規なフェンタニル3日用テープは、日本人の癌性疼痛患者において、2.1 mg から 12.6 mg のいずれの用量でも疼痛効果を有し、十分な有効性が期待できると考えられた。

CTCAE Grade 3 以上の副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 件のみであった。また、貼付用量 (2.1 ~ 12.6 mg) による副作用の発現傾向の差は認められなかった。本試験におけるそ

他の副作用の発現率は、低用量を対象とした既存の医薬品の臨床試験 (n = 86)⁴⁾ の、便秘 16.3%、傾眠 30.2% 及び嘔吐 25.6% と大きく異ならず、また呼吸抑制も含め臨床的に問題となる所見は認められなかった。以上より、新規なフェンタニル3日用テープは、いずれの貼付用量でも日本人の癌性疼痛患者に対して、安全性に問題ないことが確認された。

試験薬剤の貼付終了後の血清中フェンタニル濃度は、貼付用量依存的に増加が認められ、また標準薬

剤と比べ大きな差は認められなかった。その一方、患者間での幅広い個体差が認められた。

試験薬剤の使用感（貼り心地）は、標準薬剤と異ならなかった。

ま と め

今回、我々は日本人癌性疼痛患者を対象に、複数の用量における新規のフェンタニル3日用テープの有効性、安全性及び薬物動態を検討した結果、いずれの用量においても既存医薬品の低用量で報告されている有効性、安全性及び薬物動態の結果⁴⁾と同様な傾向が得られ、癌性疼痛患者に対し非常に有用な製剤であることが確認された。

文 献

- 1) がん緩和ケアに関するマニュアル改訂委員会 編：がん緩和ケアに関するマニュアル（改訂第3版第2刷）。

pp. 26-30, 公益財団法人日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 大阪, 2011.

- 2) Shimada K, Morita J: Bioequivalence in safety and pharmacokinetics of fentanyl tape for 3 days after a single application in Japanese healthy male subjects co-administrated naltrexone hydrochloride. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* **44**: 307-312, 2013.
- 3) Saito T, Fujii M, Saito S, et al: Pharmacokinetics of fentanyl tape possessing a novel delivery system of transdermal matrix in patients with cancer pain. *Oncology* in press 2013.
- 4) Miyazaki T, Hanaoka K, Namiki A, et al: Efficacy, safety and pharmacokinetic study of a novel fentanyl-containing matrix transdermal patch system in Japanese patients with cancer pain. *Clin Drug Invest* **28**: 313-325, 2008.
- 5) Kobayashi K, Green J, Shimonagayoshi M, et al: Validation of the care notebook for measuring physical, mental and life well-being of patients with cancer. *Quality of Life Research* **14**: 1035-1043, 2005.

EFFICACY, SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF
A NOVEL FENTANYL TAPE FOR 3 DAYS
IN JAPANESE PATIENTS WITH CANCER PAIN

Mariko SHIBUYA¹⁾, Yukio KIMURA²⁾, Hiroshi YOSHINO³⁾, Masahiro ANDO⁴⁾, Yasuo SAITO⁵⁾,
Hiroshi SHIROTA⁶⁾, Satoshi OIZUMI⁷⁾, Takashi YAMAGUCHI⁸⁾, Kei-ichi FUJIWARA⁹⁾,
Shun-ichi SUGAWARA¹⁰⁾, Hiroomi NAKATSU¹¹⁾, Shinya MURAKAMI¹²⁾, Terumasa NOIKE¹³⁾,
Kozo YOSHIMORI¹⁴⁾ and Kunihiko KOBAYASHI¹⁵⁾

- 1) Department of Head and Neck Surgery-Otolaryngology, National Hospital Organization Chiba Medical Center
- 2) Thoracic Surgery, National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center
- 3) Breast and Endocrine Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital
- 4) Internal Medicine, Jizankai Medical Foundation Tsuboi Cancer Center Hospital
- 5) Radiology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center
- 6) Surgery, Suwa Red Cross Hospital
- 7) First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital
- 8) Gastroenterology, National Hospital Organization Mito Medical Center
- 9) Respiratory, National Hospital Organization Okayama Medical Center
- 10) Department of Pulmonary Medicine, Sendai Kousei Hospital
- 11) The Department of Urology, Asahi General Hospital
- 12) Surgery, Komatsu Municipal Hospital
- 13) Comprehensive Cancer Center, Aizawa Hospital
- 14) Department of Respiratory Medicine, Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association
- 15) Respiratory Medicine, Saitama Medical University International Medical Center

Summary

In Japanese pain controlled 46 patients with cancer pain, the drug was changed from Fentanyl tape for 3 days to Novel Fentanyl tape for 3 days. Novel Fentanyl tape for 3 days has rubber pressure sensitive adhesive, and its adhesive is different from Fentanyl tape for 3 days' one. We investigated about efficacy (Overall efficacy rate, NRS etc), safety (CTCAE) and pharmacokinetics (trough concentrations). In conclusions, it was confirmed that Novel Fentanyl tape for 3 days was a drug having the efficacy, safety and pharmacokinetics that was similar to Fentanyl Tape for 3 days.
