

笹川保健財団 研究助成
助成番号：2020A-003

(西暦) 2021 年 2 月 19 日

公益財団法人 笹川保健財団
会長 喜多悦子 殿

2020 年度笹川保健財団研究助成
研究報告書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

フェンタニル経皮吸収製剤による疼痛適正管理を目指して：使用済製剤中薬物残量から見た吸収阻
害要因の同定と医療統計解析の信頼性確保

所属機関・職名 近畿大学薬学部 准教授

氏名 長井 紀章

1. 研究の目的

World Health Organization (WHO) が提唱するがん治療における三段階除痛ラダーでは、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) や非オピオイド鎮痛薬 (アセトアミノフェン) →弱オピオイド (コデイン、トラマドール) →強オピオイド (モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル) の順に薬物を用いるのが望ましいとされている。これら疼痛コントロールに用いられる医薬品のなかでも、フェンタニルを含有する経皮吸収型製剤は、使用時における簡便性と持続性から、入院患者だけでなく在宅医療での疼痛緩和においても汎用され、終末期がん患者の最終適用製剤として最も使用割合が高いことが報告されている。

フェンタニル含有貼付剤は大きく1日1回貼り替え型製剤のフェントス[®]テープ (フェンタニル製剤) と、より持続的な経皮吸収型製剤であるデュロテップ[®]パッチ (3日毎貼り替え型、フェンタニル持続製剤) の2種が市販されている。このうちフェンタニルの持続製剤は非常に有用な剤形であるが、貼付部位や貼付する看護師の手技、剥がれなど様々な要因により薬物体内移行性の変動がみられる。また、十分な薬物量を供給できない際には鎮痛効果が途中で切れてしまうことや、逆に吸収量が増加した際には重篤な副作用が発現するといった点が臨床現場にて指摘されている。

これまでの研究にて、温度、体脂肪率、BMI、栄養状態、がん悪液質及び皮膚損傷部位への貼付などがフェンタニル持続製剤の薬物体内移行性に影響を与える因子として見つけられた。特に「温度」は、薬物吸収に影響を与える因子として添付文書にも示されている。また、製剤設計の異なるフェンタニル製剤についても、近年いくつかの臨床基礎検討が行われており、実際に使用したフェンタニル製剤を回収し、その薬物残存量を測定することで「皮脂の付着」が薬物体内移行量に大きく影響を与えることも報告されている。しかし、貼付時から持続的に変化する皮脂分泌量がどの程度フェンタニルの吸収量に影響を及ぼしているのかについて、製剤からの薬物放出性、皮膚透過性及び血中移行性の観点に基づき詳細に検討された研究成果は、我々の知る限り報告されていない。したがって、基礎研究にてこれらの関連性を詳細に把握することは、本製剤の適正使用に加え、これまで報告された臨床研究結果を裏付ける点においても重要な課題と考えられる。本研究では、実験動物を用い皮脂分泌量が製剤中残存量と血中薬物移行量へ及ぼす影響について検討を行った。

2. 研究の内容・実施経過

実験には、Wistar 雄性ラット (7週齢、紀和実験動物研究所) を用いた。ラットは標準条件下 (7時~19時明所、19時~7時暗所、室温 25℃) で飼育し、市販の飼料 (CE-2、日本クリア社製) と水を自由に摂取させた。動物実験は近畿大学実験動物規定に従い行った (承認番号 KAPS-30-005, 承認日 2017年4月1日)。フェンタニル濃度の測定は HPLC を用い以下の方法にて行った。高速液体クロマトグラフィー装置 JASCO 社製 (LC-Net II/ADC system、送液ポンプ PU-2089 Plus、検出器 UV-2075 Plus) にてフェンタニル量の測定を行った。測定条件として、内標に 1 µg/mL p-オキシ安息香酸プロピル 40 µL を、移動相にメタノール / アセトニトリル / 酢酸 = 200 / 100 / 0.3 と 1% (w/v) 酢酸アンモニウム水溶液を 1 : 1 の割合で混合した溶液を用いた。また、カラムは Inertsil ODS-3 (3 µm、2.1×50 mm、ジーエルサイエンス、東京、日本) を用い、移動相の流速 0.25 mL/min、波長 220 nm、試料注入量 10 µL、測定時間 7.5 分とした。フェンタニル製剤中薬物量の測定は、使用したテープ剤を耐熱瓶に入れ、1 mol/L 塩酸を 6 mL、メタノール 20 mL を加えた後、密栓した。これを小型振とう培養器バイオシェイカー[®] (BR-23FR・MR, TAITEC)

にて、50℃, 70 rpm で 20 時間振とうし、フェンタニルを抽出した。この溶液を冷却後、メスフラスコに移し、メタノールで 50 mL とした後、先に示した HPLC 法にてフェンタニル濃度を測定した。また、基剤からの薬物放出性 (*in vitro* 薬物放出性試験) 及び *ex vivo* ラット皮膚薬物透過性はメンブランフィルター (DURAPORE RMEMBRANE FILTER, FILTER TYPE:0.45 μm) またはラット皮膚を設置したフランツ型拡散セルをそれぞれ用いて測定し、*in vivo* ラット血中薬物移行性評価は、ラットにフェンタニル製剤適用後、頸静脈から血液を経時的に採血することで評価した。一方、ヒトの皮脂の遊離脂肪酸組成はオレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、ステアリン酸が種であることから、本研究ではそれらの割合がヒトの遊離脂肪酸組成に類似しているラードを基本原料とした人工皮脂 SSL (Sebum-like secretion based on lard) を調製し、この SSL 処理がフェンタニル製剤 (1 日 1 回貼り替え型) の薬物放出性、皮膚透過性及び血中移行性へ与える影響を上記に示した手法にて評価した。データは平均 \pm 標準誤差として表し、有意差は Student's の t 検定または Dunnett's の多群比較検定を用いた。本実験では 0.05 未満の p 値を有意として示した。

3. 研究の成果

1) SSL 処理が 37℃条件におけるフェンタニル放出性へ与える影響

SSL 処理が 37℃条件におけるフェンタニル放出性に与える影響を検討すべく、SSL 濃度 0~5% 処理時における *in vitro* 放出性試験を行った (Fig. 1)。SSL 濃度 0%、0.1% 処理群ではテープ中にフェンタニルは残存していなかったが、1%、5% SSL を処理した際には、薬物の放出が SSL により阻害され、テープ中における薬物の残存が確認された。また、リザーバー側への薬物放出量及び濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-9h}) では、SSL 濃度 0%、0.1%、1% 処理群は同様の値を示したが、5% SSL 処理群では薬物放出量が減少した。これら結果は、SSL 処理濃度が高いほどテープ中に残存する薬物量が多く、薬物放出性は低下することを示した。

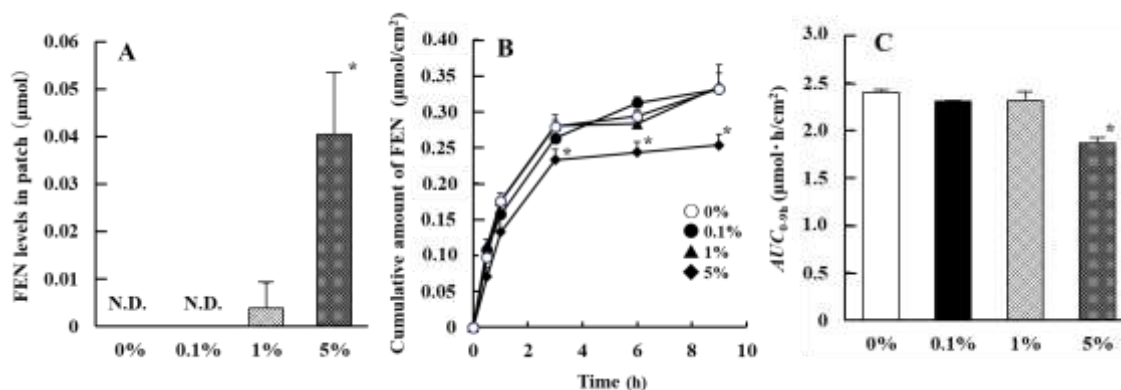


Fig. 1. Effect of SLS Content on Drug Release from the FEN-patch.

The membrane was pretreated with 0-5% SLS for 60 s and set on the Franz diffusion cell. Afterwards, the patch was applied to the SLS-treated membrane on the Franz diffusion cell. (A) The amount of FEN in the patch 9 h after the application of the FEN-patch. (B) Release of FEN from the FEN-patch through the SLS-treated membrane. (C) The AUC_{0-9h} in the FEN-patch. $n=3$, N.D., not detectable. $*p < 0.05$ vs. 0%. The 0.1% SLS did not affect the drug release; however, the release of FEN from the FEN-patch was prevented by the treatment with high SLS (5%).

2) SSL 処理が 37°C 条件におけるフェンタニル皮膚透過性へ与える影響

次に SSL 処理が 37°C 条件における薬物皮膚透過性に与える影響を *ex vivo* 実験にて検討した (Fig. 2)。すべての SSL 処理群において、実験 9 時間後のテープ基材中に薬物残存が認められ、SSL 処理濃度が高いほど SSL 及び皮膚中への薬物取り込み量が多かった。本結果はフェンタニルの脂質への溶解性が水よりも高いため、SSL との親和性が高く、皮膚中への移行性と組織内での滞留性が高まったのではないかと考えられた。

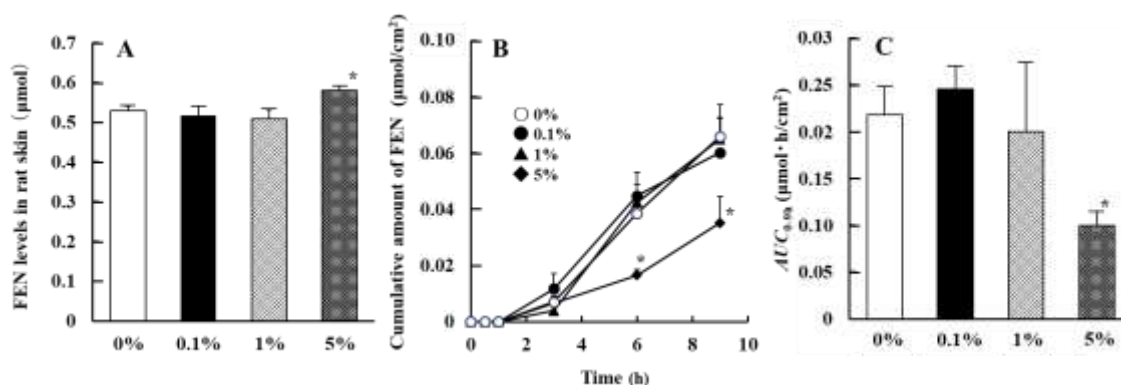


Fig. 2. Effect of SLS Content on Skin Penetration of FEN.

Rat skin was pretreated with 0-5% SLS for 60 s and set on the Franz diffusion cell. Afterwards, the patch was applied to the SLS-treated skin on the Franz diffusion cell. (A) The amount of FEN in the rat skin 9 h after the application of the FEN-patch. (B) The *ex vivo* skin penetration of FEN from the FEN-patch. (C) The AUC_{0-9h} in the FEN-patch. $n=3$, N.D., not detectable. * $p < 0.05$ vs. 0%. The high SLS (5%) enhanced the FEN accumulation in the skin, resulting in suppression of skin penetration by the FEN-patch.

3) SSL 処理がフェンタニル血中移行性へ与える影響

さらに、*in vivo* 実験系にて、SSL 処理がフェンタニル血中移行性に与える影響についても検討を行った。その結果、SSL 濃度が高いほど皮膚中での薬物滞留性は高まった。また、SSL 濃度 5% 処理群では 0% 処理群と比べ血中薬物量が高値であることが認められた。これは、先に示した *ex vivo* 実験の結果 (Fig. 2) と同様 SSL が組織やフェンタニルに高い親和性を有することに起因するためと示唆された。また、皮膚内での高い薬物滞留は、血中フェンタニル濃度の増大を誘発することが明らかとなった。

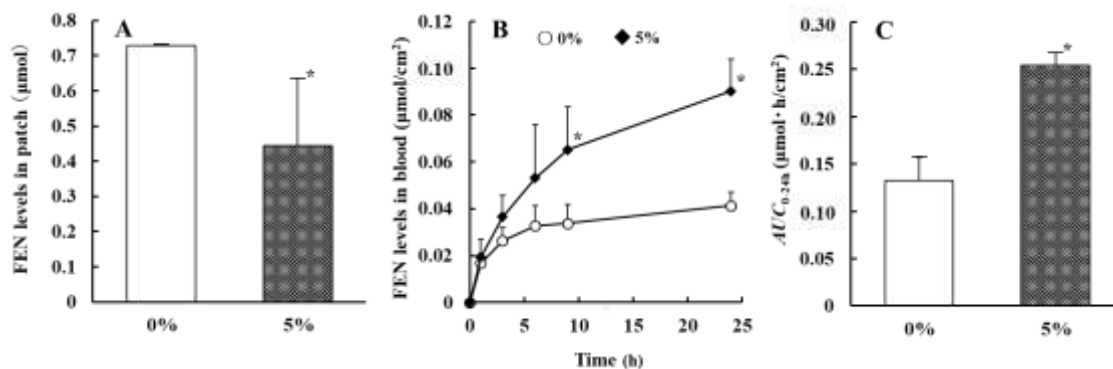


Fig. 3. Effect of SLS Content on the Plasma FEN Concentration in Rats Treated with the FEN-patch.

(A) The amount of FEN in the patch 24 h after the application of the FEN-patch. (B) Changes in plasma FEN

concentration in rats treated with the FEN-patch. (C) The AUC_{0-24h} in rats treated with the FEN-patch. n=3-4, * $p < 0.05$ vs. 0%. The plasma FEN concentration in rats treated with the FEN-patch was significantly increased by the application of 5% SLS. Additionally, the total FEN release levels from tape treated with 5% SLS was also significantly higher in comparison with rats not treated with SLS.

以上、*in vitro* 及び *ex vivo* 系では SSL 濃度が高まるほど薬物の放出性が低下し、薬物透過性は低値を示すが、*in vivo* 系では、SSL 濃度が高まるほど血中への薬物移行性は高まることを明らかにした。ここで、皮膚組織中の血管は角質層、表皮、真皮の次に位置しており、その先に皮下組織が存在している。したがって *ex vivo* では皮下組織を通過してリザーバーへ透過する必要があるが、*in vivo* 系では血管までの到達で全身への移行がみられるため、両実験系における薬物移行深度に違いが生じている (Fig. 4)。この点が、*ex vivo* 系と *in vivo* 系で異なる結果が生じる原因ではないかと示唆された。

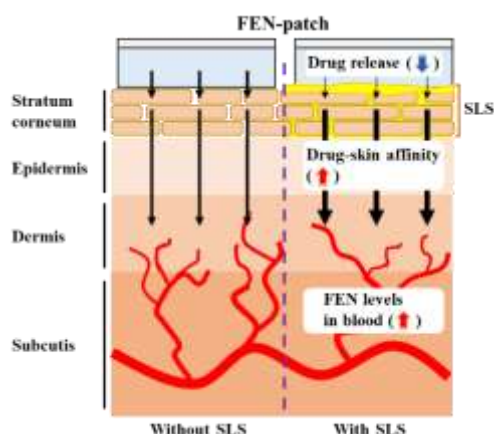


Fig. 4. Scheme in the mechanism of FEN Absorption in FEN-patches with or without SLS.

この様に、皮脂は基材中からのフェンタニル放出を抑制するとともに、組織内への薬物親和性を高めるというフェンタニル製剤の吸収にとって相反する性質を有しているという結果は、今後検討予定である「実際に患者に使用したフェンタニル製剤を回収し、その薬物残存量を測定することで薬物体内移行量を評価する」といった実験系に「皮脂分泌量」が複雑に影響する可能性を示すものであった。また、これまでの研究にて温度が高まった際にはフェンタニルの吸収性が高まることが報告されているため、高温時皮脂分泌が多い場合には血中薬物濃度の上昇により気を付ける必要があると考えられる。

4. 今後の課題

本実験ではラットを用い実験を行っている。一方、これら結果がヒトでも同様であるかについての検討は極めて重要である。今後実際のヒトにおいて皮脂量とフェンタニル吸収性がどのように関連しているのかを明らかにし、本研究成果と照合していきたい。

5. 研究の成果等の公表予定 (学会、雑誌)

【学術雑誌】

1. Hayashi T, Kawaguchi H, Eifuku T, Matsuoka H, Kawabata A, Nagai N. Changes in Percutaneous Absorption of Fentanyl Patches in Rats Treated with a Sebum-

Like Secretion. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2020;68(9):879-884. doi: 10.1248/cpb.c20-00396.

2. 林 友典, 高科結衣, 川口陽奈子, 永福 紡, 松岡 寛, 川畑篤史, 長井紀章. フラント型拡散セルを用いた市販フェンタニルテープの経皮吸収性の評価: 温熱条件下における薬物放出性と皮膚透過性の測定. 医療薬学. 2019;45(7):416-422.

【学会発表】

1. 林 友典, 高科結衣, 川口陽奈子, 永福 紡, 松岡 寛, 川畑篤史, 長井紀章. 皮膚表面環境が市販フェンタニルパッチの経皮吸収性に及ぼす影響-皮脂はフェンタニルの吸収を妨げる-. 第29回 日本医療薬学会年会, 福岡 (福岡国際会議場), 2019年11月3日 (口頭, 3-10-O50-2)