

〔一般論文〕

フェンタニル 3 日用テープ「明治」の日本人における貼付力並びに皮膚刺激性 Adhesive Ability to Skin and Skin Irritation of FENTANYL Tape for 3 days 「MEIJI」 in Japanese

嶋田 顕^a, 深瀬 広幸^b, 渋谷 真理子^c, 木村 幸男^d, 斎藤 武文^e, 藤原 慶一^f,
吉野 裕司^g, 安藤 真弘^h, 斎藤 泰雄ⁱ, 代田 廣志^j, 藤井 正人^k, 大泉 聡史^l,
山口 高史^m, 菅原 俊一ⁿ, 中津 裕臣^o, 村上 真也^p, 野池 輝匡^q,
吉森 浩三^r, 齊藤 史郎^s, 山本 彰彦^t, 森田 順^{*t}, 小林 国彦^u

KEN SHIMADA^a, HIROYUKI FUKASE^b, MARIKO SHIBUYA^c, YUKIO KIMURA^d, TAKEFUMI SAITO^e, KEIICHI FUJIWARA^f,
HIROSHI YOSHINO^g, MASAHIRO ANDO^h, YASUO SAITOⁱ, HIROSHI SHIROTA^j, MASATO FUJII^k, SATOSHI OIZUMI^l,
TAKASHI YAMAGUCHI^m, SHUNICHI SUGAWARAⁿ, HIROOMI NAKATSU^o, SHINYA MURAKAMI^p, TERUMASA NOIKE^q,
KOZO YOSHIMORI^r, SHIRO SAITO^s, AKIHIKO YAMAMOTO^t, JUN MORITA^{*t}, KUNIHICO KOBAYASHI^u

^a 昭和大学横浜市北部病院内科, ^b メディポリス医学研究財団シーピーシー治験病院,

^c 国立病院機構千葉医療センター頭頸部外科・耳鼻咽喉科,

^d 国立病院機構岩国医療センター呼吸器外科, ^e 国立病院機構茨城東病院呼吸器内科,

^f 国立病院機構岡山医療センター呼吸器科,

^g 石川県立中央病院外科, 乳腺・内分泌外科, ^h 財団法人慈山会医学研究所附属坪井病院内科,

ⁱ 国立病院機構金沢医療センター放射線科, ^j 諏訪赤十字病院外科,

^k 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科, ^l 北海道大学病院第一内科,

^m 国立病院機構水戸医療センター消化器科,

ⁿ 一般財団法人厚生会仙台厚生病院呼吸器内科, ^o 総合病院国保旭中央病院泌尿器科,

^p 国民健康保険小松市民病院外科, ^q 社会医療法人財団慈泉会相澤病院がん集中治療センター,

^r 公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科, ^s 国立病院機構東京医療センター泌尿器科,

^t Meiji Seika ファルマ株式会社臨床開発企画部, ^u 埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科

〔 Received July 2, 2014
Accepted October 27, 2014 〕

Summary : FENTANYL Tape for 3 days 「MEIJI」 is generic drug which is a product of adhesive preparation containing the same amount of fentanyl as Durotep® MT Patch.

It is very important to investigate adhesive ability to skin and skin irritation in tape formulation. We therefore investigated adhesive ability to skin and skin irritation in patients with cancer pain, and skin irritation in healthy adult males.

We applied FENTANYL Tape for 3 days 「MEIJI」 to patients with cancer pain, and investigated the condition of detachment and skin irritation a total of 152 times. As a result, detachment was noted only once, and skin irritation was once in one patient.

In conclusion, FENTANYL Tape for 3 days 「MEIJI」 has no problem in terms of adhesive ability to skin and skin irritation.

Key words : adhesive ability to skin, skin irritation, Fentanyl Tape, cancer pain, Japanese

* 〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

TEL : 03-3273-3748 FAX : 03-3273-3380

E-mail : jun.morita@meiji.com

要旨：フェンタニル3日用テープ「明治」はデュロテップ® MTパッチとフェンタニルを同一量含有する経皮吸収型製剤の後発医薬品である。

貼付剤では貼付力及び皮膚刺激性を確認することは重要である。そのため我々は、貼付力及び皮膚刺激性を癌性疼痛患者を対象に評価した。また、皮膚刺激性については健康成人男性においても評価した。我々はフェンタニル3日用テープを癌性疼痛患者に貼付し、剥離及び皮膚刺激性を延べ152回評価した。その結果、剥離は1回のみ認められ、皮膚刺激性も1例のみであった。以上より、フェンタニル3日用テープ「明治」は、貼付力及び皮膚刺激性に問題を有しなかった。

キーワード：貼付力、皮膚刺激性、フェンタニルテープ、癌性疼痛、日本人

緒 言

フェンタニル3日用テープ「明治」：Meiji Seika ファルマ株式会社（以降、フェンタニルM）は、デュロテップ® MTパッチ：ヤンセンファーマ株式会社（以降、フェンタニルD）とフェンタニルを同一量含有する同一剤型（経皮吸収型製剤）の後発医薬品である。

フェンタニルM及びフェンタニルDは、選択的 μ オピオイド受容体作動性のフェンタニルを含有し、薬物が一定の速度で放出される麻薬性経皮吸収型製剤である。フェンタニルMは、淡黄色の支持体、透明のライナー及び微黄色半透明の膏体よりなる角が丸い長方形の製剤である。また、含量の異なる5製剤があり、いずれの製剤も単位面積あたりの放出速度は同一で、製剤の面積により薬物の放出量は決定され、癌性疼痛患者に優れた有用性が認められる¹⁾。フェンタニルMは、膏体としてスチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、テルペン樹脂、流動パラフィン、ジブチルヒドロキシトルエン、その他3成分を含有し、ポリエチレンテレフタレート/エチレン酢酸ビニル共重合体の支持体、ポリエチレンテレフタレートセパレータのライナーよりなる。一方、フェンタニルDは、膏体としてアクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸2-ヒドロキシエチルコポリマーを含有し、ポリエステル/エチレン酢酸ビニルの支持体、ポリエチレンテレフタレートセパレータのライナーよりなる。

貼付剤において製剤特有の貼付力並びに皮膚刺激性は非常に重要な要素である。我々は先に癌性疼痛を有する患者を対象としたフェンタニルMの薬物動態²⁾を確認し、患者において確実に吸収されること、また疼痛改善度及びNumeric Rating Scale (NRS)を確認することによりフェンタニルMはフェンタニルDと同様な有効性であることを報告³⁾し、加えて、健康成人男性を対象としたフェ

ンタニルM及びフェンタニルDの薬物動態の同等性⁴⁾を検証した。

今回我々は、これらの試験^{2,4)}で、先発のフェンタニルDと異なる新規の膏体を用いたフェンタニルMにおいて、癌性疼痛を有する患者を対象として貼付力と皮膚刺激性を、また健康成人男性を対象に皮膚刺激性を確認することを目的に評価を行った。

方法・対象

試験実施にあたり、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）」(GCP)を遵守し、試験実施医療機関の治験審査委員会（第261回シーピーシー治験病院試験審査委員会等）の承認を得ると共に、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って実施した。被験者本人から試験参加前に文書による同意を得た。

1. 貼付力評価

貼付力は途中剥離の有無を医師により評価し、癌性疼痛を有する日本人患者を対象とした非盲検で行った（最初の被験者～最後の被験者の評価期間6ヶ月）。これらの評価条件をTable 1に示した。

試験 1

単回貼付は入院患者を対象に、モルヒネ又はオキシコドンからの切替えでの初回のフェンタニルM 2.1 mg又は4.2 mgを前胸部に単回3日間（72時間）貼付した時の貼付終了日に、16例で評価した。

試験 2

反復貼付は先発品を貼付している入院又は外来患者を対象に、フェンタニルM 2.1 mg、4.2 mg、8.4 mg又は12.6 mgを前胸部に1回3日間反復3回（計9日間）貼付し、中間観察日（初回貼付より3、4又は6日後）及び最終貼付終了日に46例で評価した。反復貼付の評価は単回貼付の評価患者とは異なる患者を対象とし、先発品を問題なく使用している患者を対象として評価するため、同一規格の

Table 1 フェンタニルテープの貼付力、皮膚刺激性及び使用感の評価条件並びに評価対象

項目	試験 1	試験 2	試験 3
対象	癌性疼痛を有する患者	癌性疼痛を有する患者	健康成人男性
評価薬剤	フェンタニル M	フェンタニル M	フェンタニル M
評価方法	貼付力 貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象	貼付力 貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象 フェンタニル D と比較した使用感(つっぱり感、痒みなど)	貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象
評価回数	単回 3 日間(72 時間)貼付	反復 3 回 9 日間貼付 (1 回 3 日間 3 回連続 9 日間:各貼付 72 時間×3 回)	単回 3 日間(72 時間)貼付
フェンタニル D との比較	なし	フェンタニル D が 3 回 9 日間以上問題なく貼付された患者を対象とした	フェンタニル D との 2 剤 2 期クロスオーバー試験
評価製剤規格(例数)	2.1 mg(10), 4.2 mg(6)	2.1 mg(18), 4.2 mg(15), 2.1 mg+4.2 mg(4), 8.4 mg(6), 12.6 mg(3)	2.1 mg(34)
男:女(例数)	16:0	22:24	34:0
平均年齢	69 歳	65 歳	25 歳
原疾患(例数)	肺腺癌(4) 下咽頭癌(2), 舌癌, 中咽頭癌, 胃癌, 胆嚢癌, 原発性肺癌, 肺癌, 肺大細胞癌, 膀胱癌, 腎盂癌, 胸腺腫(1)	肺癌(15), 消化器癌(10), 乳癌(6), 頭頸部癌(5) 造血器癌(3), 泌尿器癌, 婦人科癌(各 2), その他(1)	—
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・モルヒネ又はオキシコドンの投与を受けている中等度から高度の癌性疼痛患者 ・20 歳以上 ・入院患者 ・各種癌の診断が確定し, 告知されている患者 ・生存期間が 2 か月以上と予測される患者 ・本人から文書による同意が得られた患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・フェンタニル D で疼痛コントロールされている中等度から高度の癌性疼痛患者 ・各種癌の診断が確定し, 告知されている患者 ・入院又は外来患者 ・ECOG-Performance status が 0~3 の患者 ・生存期間が 2 か月以上と予測される患者 ・本人から文書による同意が得られた患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上 35 歳未満の健康成人男性 ・Body Mass Index が 17.6~26.4 kg/m²
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性肺疾患等の著しい呼吸機能障害 ・コントロール不良な喘息 ・徐脈性不整脈 ・肝・腎機能障害 ・頭蓋内圧の亢進, 意識障害・昏睡, 脳腫瘍等の脳に器質的障害 ・38.5℃以上の発熱 ・薬物依存の既往歴 ・貼付予定部位の異常所見(紅斑, 皮疹, 創傷等) 	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性肺疾患等の著しい呼吸機能障害 ・コントロール不良な喘息 ・徐脈性不整脈 ・肝・腎機能障害 ・頭蓋内圧の亢進, 意識障害・昏睡, 脳腫瘍等の脳に器質的障害 ・40℃以上の発熱 ・薬物依存の既往歴 ・精神神経系疾患を合併し, 被験者による評価が困難と判断された患者 ・重篤な心疾患(心筋梗塞, 心不全, 狭心症等)の合併 ・貼付予定部位の異常所見(紅斑, 皮疹, 創傷等) 	<ul style="list-style-type: none"> ・試験前 7 日以内の薬剤の使用 ・気管支喘息, 蕁麻疹等のアレルギー症状の既往歴 ・フェンタニル, クエン酸フェンタニル他薬剤に対する過敏症の既往歴 ・肝, 腎, 消化器, 呼吸器, 循環器及び血液機能等の障害 ・バルビツール系薬剤等の非麻薬性中枢神経抑制剤の使用歴, 又は病的原因による呼吸抑制の既往歴
中止基準	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者による同意撤回 ・重篤な有害事象の発現 ・有害事象が発現し, 医師が中止すべきと判断した場合 ・原疾患の症状が悪化し, 医師が中止すべきと判断した場合 ・併用禁止薬の投与を実施した場合 ・妊娠が判明した場合 	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者による同意撤回 ・重篤な有害事象の発現 ・有害事象が発現し, 医師が中止すべきと判断した場合 ・原疾患の症状が悪化し, 医師が中止すべきと判断した場合 ・試験薬の鎮痛効果が不十分であり, 増量が必要な場合 ・試験開始後に併用禁止薬の投与もしくは併用禁止療法を実施した場合 ・被験者が来院しなくなった場合 ・妊娠が判明した場合 	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者による同意撤回 ・重篤な有害事象の発現 ・有害事象が発現し, 医師が中止すべきと判断した場合

フェンタニル D を 3 回 9 日間以上貼付している患者とした。貼付力は途中剥離の有無を評価し、テープが完全に剥離した場合や剥がれが認められた場合は剥離「有」とし、それらが認められなかった場合は剥離「無」とした。剥離が認められた場合はその理由を確認した。

2. 皮膚刺激性

癌性疼痛を有する患者及び健康成人男性を対象とした試験において、貼付部位の皮膚刺激性を含めた有害事象の有無を定性的に評価した。

評価条件を Table 1 に示し、患者日誌の記載を Fig. 1 に示した。

試験 1 及び試験 2

皮膚刺激性は、前項に記載した癌性疼痛を有する患者の単回貼付時（試験 1）及び反復貼付時（試験 2）に評価した（最初の被験者～最後の被験者の評価期間 6 ヶ月）。また、試験 2 では癌性疼痛を有する患者の反復貼付時に、フェンタニル D と比較したフェンタニル M の使用感（貼り心地）を、「良い」、「変わらない」、「悪い」の 3 段階で評価した。評価にあたり、患者日誌を患者に手渡し、その結果を集計した。

試験 3

画一した条件での評価を行うため日本人健康成人男性でも評価した（最初の被験者～最後の被験者の評価期間 2 ヶ月）。健康成人男性対象の試験は、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバーで実施し、皮膚刺激性はフェンタニル M 2.1 mg 及び D 2.1 mg それぞれを前胸部に単回貼付し 72 時間後の剥離時に

貼り心地の満足度

治験前に使用していた薬剤と比較してこの治験薬の貼り心地（つっぱり感、かゆみなど）を教えてください。

良かった
 変わらなかった
 悪かった

Fig. 1 貼り心地の満足度

評価した。なお、第 I 期貼付開始日から第 II 期の貼付開始日までは 12 日間（剥離後 9 日間）とした。健康成人で評価するにあたり、麻薬拮抗薬のナルトレキソンを前投薬し、入院の管理下で評価した。なお、麻薬研究者の医師の基で評価し、麻薬の管理は麻薬管理者により行った。無作為化は Microsoft Excel の RAND 関数を用いてそれぞれ乱数を発生させて固定し、乱数の昇順に順位を付与し割り付けることにより行った。

結 果

1. 貼付力

貼付力を評価した結果を Table 2 に示した。なお、今回の対象患者に認知症患者は含まれなかった。

試験 1

単回貼付は 16 例で各 1 回ずつ、延べ 16 回評価した。その結果、2.1 mg 及び 4.2 mg のいずれの製剤にでも、剥離、剥がれ（めくれ）は認められなかった。

試験 2

反復貼付は、試験完了 44 例で各 3 回、中止 2 例で各 2 回、延べ 136 回評価した。なお、中止した 2 例の中止理由は、薬剤の増量が必要になったこと、及び新規な化学療法が必要になったことであった。46 例 136 回中、フェンタニル M 4.2 mg を貼付した 1 例の初回貼付時の 1 回のみ剥離が認められ（1/46 例；2.2%，1/136 回；0.74%）、その他の 45 例は剥離が認められなかった。

問題が認められた 1 例は、完全に剥離した状況ではなかったが、剥がれ（めくれ）の兆候が認められたため、剥離「有」と評価した。1 回目の貼付時に剥離が発生したため、貼付約 47 時間後に 2 回目の貼付を行ったが、この被験者の 2 回目及び 3 回目の貼付中は剥離等の問題は認められなかった。

2. 皮膚刺激性

皮膚刺激性を評価した結果を Table 2 に示した。

Table 2 フェンタニルテープの貼付力、皮膚刺激性及び使用感の結果

項目	試験 1	試験 2	試験 3
貼付力	剥離「有」：0 回	剥離「有」：1/136 回(0.74%)，1/46 例 剥離「無」：135/136 回，45/46 例	—
皮膚刺激性	発現：0 例	発現： 12.6 mg 貼付の 1 例(1/46 例；2.2%)	発現：0 例
使用感	—	良い：6/44 例(13.6%) 変わらない：37/44 例(84.1%) 悪い：1/44 例(2.3%)	—

試験 1

癌性疼痛患者を対象とした単回貼付の16例では、皮膚に関わる有害事象は認められず(0/16例)、皮膚刺激性が問題となる被験者は認められなかった。

試験 2

癌性疼痛患者を対象とした反復貼付の46例では、フェンタニル M 12.6 mg 貼付時に貼付部位に発疹が1例1件(1/46例; 2.2%)に認められた。なお、この被験者はフェンタニル D 貼付中にも時々「かゆみ」が出ていた被験者であった。その他の被験者は、貼付部位に有害事象は認められなかった。

また、癌性疼痛患者を対象とした反復貼付の試験完了44例で、フェンタニル D 貼付時と比較したフェンタニル M の使用感(貼り心地: つっぱり感, 痒みなど)を調査した。その結果、フェンタニル D 貼付時と比較した使用感は、「良い」6例(13.6%)、「変わらない」37例(84.1%)、「悪い」1例(2.3%)であった。

試験 3

健康成人男性対象試験の皮膚に関わる有害事象は、フェンタニル M 2.1 mg 貼付時に1例2件のそう痒症及び紅斑、フェンタニル D 2.1 mg 貼付時に2例3件のそう痒症及び紅斑が認められた。フェンタニル D 2.1 mg 貼付時の紅斑の1件は、留置針のチューブを固定したバンドに一致した部位、その他は薬剤の固定テープの部位に発現していることより、いずれも因果関係はなしと判断した。

考 察

1. 貼付力

単回貼付において、貼付力が問題となる被験者はなく、フェンタニル M の貼付力に問題はなかった。なお、単回貼付の試験は男性及び女性を対象に計画したが、今回の試験では男性のみの患者集積となり男性のみの評価を行った。

反復貼付において、フェンタニル M 4.2 mg を貼付した1例の初回貼付時の1回のみ剥離が認められ、剥離の理由として入浴・発汗による可能性が考えられた。

単回及び反復貼付を合わせた貼付回数は延べ152回で、そのうち剥離が認められたのは1回のみであった(1/152回; 0.66%)。

反復貼付は、フェンタニル D が3回9日間以上問題なく貼付された患者を対象に評価を実施した結

果、フェンタニル M の貼付力は問題ないと考えられた。

2. 皮膚刺激性

先発医薬品のフェンタニル D の添付文書において、皮膚に関わる副作用で発現率が5%以上の事象は、貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑及び発疹、0.1~5%未満の事象は、そう痒、貼付部位の小水疱、頻度不明の事象は、紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹及び貼付部位反応(発疹、湿疹、皮膚炎)である⁵⁾。今回実施した試験で、発疹が1例認められたが、この結果はフェンタニル D の添付文書に記載の頻度と異ならなかった。この結果から、フェンタニル D と比較しフェンタニル M の皮膚刺激性については問題ないと考えられた。

健康成人男性対象の試験での皮膚に関わる有害事象は認められたものの、フェンタニル D 及びフェンタニル M の皮膚刺激性と判断される事象はなく、フェンタニル M の皮膚刺激性は、フェンタニル D と比較し問題ないと考えられた。

以上より、先発医薬品と比較しフェンタニル 3 日用テープ「明治」の貼付力及び皮膚刺激性は問題ないと考えられた。

利益相反 (COI) の開示

筆頭著者嶋田顕は本稿作成に際し、開示すべき利益相反関係はなし。

引用文献

- 1) フェンタニル 3 日用テープ「明治」添付文書. Meiji Seika ファルマ株式会社, 2013; 第4版.
- 2) 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*, 2014; 86: 10-5.
- 3) 渋谷真理子, 木村幸男, 吉野裕司ほか. 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. 診療と新薬, 2013; 50: 1187-94.
- 4) 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.*, 2013; 44: 307-12.
- 5) デュロテップ MT パッチ添付文書. ヤンセンファーマ株式会社, 2013; 第7版.