

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

2. 6. 1

緒 言

久光製薬株式会社

目 次

2.6.1 緒言	4
2.6.1.1 フェンタニルクエン酸塩の化学構造及び薬理的特性	4
2.6.1.2 申請する効能・効果、用法・用量	4
2.6.1.3 参考文献	6

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェンタニルクエン酸塩を 1cm^2 あたり 0.2mg 含有 ($0.2\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤（総称）

2.6.1 緒言

2.6.1.1 フェンタニルクエン酸塩の化学構造及び薬理的特性

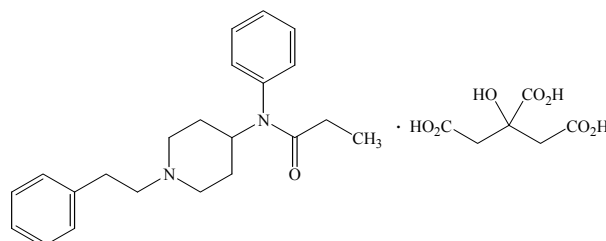
HFT-290 は、久光製薬株式会社が開発したフェンタニルクエン酸塩を有効成分とするテープ剤である。本剤は、本邦において「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を適応として 2010 年 4 月に製造販売承認を取得した。

本薬の活性本体であるフェンタニルはμオピオイド受容体に選択的に結合し^{1, 2)}、脊髄後角からの侵害刺激の上行性伝達を直接的に抑制するとともに中脳から脊髄後角に下行する疼痛抑制系を賦活することにより鎮痛作用を発現し、その作用はモルヒネに類似するが、鎮痛作用はモルヒネに比べて強いことが知られている³⁾。

有効成分であるフェンタニルクエン酸塩の化学構造を以下に示す。

化学名： *N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocation

構造式：



分子式： $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量： 528.59

2.6.1.2 申請する効能・効果、用法・用量

オピオイド鎮痛薬は、変形性関節症や脊椎圧迫骨折などの侵害受容性疼痛及び帯状疱疹後疼痛や糖尿病性ニューロパチーなどの神経障害性疼痛に対して有効であることが知られている⁴⁻¹⁰⁾。徐放性オピオイド鎮痛剤であるフェンタニルテープ剤（3 日製剤）は、癌性疼痛のみならず非がん性慢性疼痛にも使用されており、本邦においては 2010 年 1 月、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」が効能追加された。

今般、中等度から高度の疼痛を伴う非がん性慢性疼痛の患者を対象とした臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の内容にて製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）した。

【効能・効果（案）】

一変申請する効能・効果は、承認されている「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に「中等度から高度の慢性疼痛」を追加するとともに記載を整備した（以下、下線部追加、二重取消線部削除）。

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

~~中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛~~

中等度から高度の慢性疼痛

【用法・用量（案）】

一変申請する用法・用量は、承認されている癌性疼痛の用法・用量と同じである（変更なし）。

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

2.6.1.3 参考文献

- 1) Maguire P, Tsai N, Kamal J, Cometta-Morini C, Upton C, Loew G. Pharmacological profiles of fentanyl analogs at μ , δ and κ opiate receptors. *Eur J Pharmacol* 1992; 213: 219-25. (参考文献 4.3-1)
- 2) Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, Yu L, Bell GI, et al. Pharmacological characterization of the cloned κ -, δ -, and μ -opioid receptors. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 330-4. (参考文献 4.3-2)
- 3) Gutstein HB, Akil H. 第Ⅲ編 中枢神経に作用する薬物 第21章 オピオイド鎮痛薬. In: 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄, 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書. 薬物治療の基礎と臨床. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728. (参考文献 4.3-3)
- 4) Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: A review of the evidence. *Clin J Pain* 2008; 24: 469-78. (参考文献 4.3-4)
- 5) Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10: 113-30. (参考文献 4.3-5)
- 6) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51. (参考文献 4.3-6)
- 7) 井関雅子, 中村吉孝, 木村信康, 木田直俊, 田島圭子, 立沢正臣ほか. 慢性難治性疼痛に対するオピオイドの有用性の検討-当科におけるオピオイド使用の取り組み-. *ペインクリニック* 2007; 28: 355-65. (参考文献 4.3-7)
- 8) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80. (参考文献 4.3-8)
- 9) 日本ペインクリニック学会 非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ, 編集. 非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン. 東京: 真興交易株式会社; 2012. (参考文献 4.3-9)
- 10) 住谷昌彦, 小暮孝道, 東 賢志, 山内英子, 山田芳嗣. がん性疼痛と非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬についての考え方の違い. *ペインクリニック* 2012; 33: S261-9. (参考文献 4.3-10)

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

2. 6. 2

薬理試験の概要文

久光製薬株式会社

目 次

2.6.2 薬理試験の概要文.....	4
2.6.2.1 まとめ.....	4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	5
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	7
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	7
2.6.2.6 考察及び結論.....	8
2.6.2.7 図表.....	11
2.6.2.8 参考文献.....	12

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェンタニルクエン酸塩を 1cm^2 あたり 0.2mg 含有 ($0.2\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤（総称）
Crl(MON)BR	スナネズミ系統名
ED ₅₀	50% effective dose : 50%有効量
SD	Sprague-Dawley（ラット系統名）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

HFT-290の有効成分であるフェンタニルクエン酸塩は、ピペリジン系の合成オピオイドであり、 μ オピオイド受容体作動性の鎮痛薬である¹⁾。HFT-290は、本邦において「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を適応として2010年4月に製造販売承認を取得した。

オピオイド鎮痛薬は、変形性関節症や脊椎圧迫骨折などの侵害受容性疼痛及び帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチーなどの神経障害性疼痛に対してエビデンスレベル及び鎮痛確率が高い薬物であることが知られている²⁾。徐放性オピオイド鎮痛剤であるフェンタニルテープ剤（3日製剤）は、癌性疼痛のみならず非がん性慢性疼痛にも使用されており、本邦においては2010年1月、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」が効能追加された。フェンタニルは、動物を用いた侵害受容性疼痛モデル及び神経障害性疼痛モデルの両者において鎮痛作用を発現することが明らかとなっているため、「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を効能・効果に追加するHFT-290の一変申請に際しては新たな薬理試験は実施しなかった。フェンタニルの侵害受容性疼痛に対する鎮痛作用については、既承認時に提出した効力を裏付ける試験〔既承認資料（4.2.1.1-3）〕³⁾で示されているため、神経障害性疼痛に対するフェンタニルの鎮痛作用に関する公表文献のデータを概括した。

ラットの腰部脊髄神経を結紮した脊髄神経結紮モデルにおいて、静脈内投与したフェンタニル塩酸塩は足蹠へのフィラメント刺激による機械的アロディニアを抑制した〔50%鎮痛用量：1.38 μ g/kg（フェンタニルとして表記）〕⁴⁾。

ラット又はスナネズミの坐骨神経を結紮した絞扼性神経損傷モデルにおいて、腹腔内投与したフェンタニルは冷的刺激による回避反応を抑制し、160 μ g/kg以上で有意な鎮痛効果を示した⁵⁾。また、スナネズミの絞扼性神経損傷モデルにおいて、皮下投与したフェンタニルは後肢へのアセトン噴霧による冷的アロディニアを抑制し、40 μ g/kg以上で有意な鎮痛作用を示した⁶⁾。

これら神経障害性疼痛モデルにおける検討⁴⁻⁶⁾では、いずれもフェンタニルはモルヒネよりも低用量で鎮痛作用を示した。

以上、フェンタニルは、種々の疼痛モデルにおいて強力な鎮痛作用を発揮することが示唆された。このようなフェンタニルの薬理学的特性は、癌性疼痛同様に非がん性慢性疼痛の治療におけるHFT-290の臨床効果を裏付けるものと考えられた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 神経障害性疼痛モデルに対するフェンタニルの鎮痛作用

公表文献に基づくフェンタニルの神経障害性疼痛に対する鎮痛作用の概略を表 2.6.2.2-1に示した。

2.6.2.2.1.1 脊髄神経結紮モデルに対するフェンタニルの効果（公表文献⁴⁾）

Martin T.J.ら⁴⁾は、ラットの脊髄神経結紮（spinal nerve ligation, SNL）モデルを用いてオピオイドの抗アロディニア作用を検討した。

方法：雄性 Fischer 344 系ラットに麻酔下で第 5、第 6 腰部脊髄神経の結紮手術を施し、脊髄神経損傷モデルを作製した。術後 5～7 日経過したラットの後肢足蹠に von Frey フィラメント（0.4～15.0g）を押し付け、逃避反応を引き起こす最小加重値を疼痛閾値として測定した。アロディニア（疼痛閾値が 4.0g 以下）が起こったラット（8 匹 / 群）にフェンタニル塩酸塩（フェンタニルとして 0.3、1、3 及び 6 μ g/kg）をカテーテルを通して静脈内投与し、投与後 1、3、5、10、20、30、45 及び 60 分に疼痛閾値を測定した。被験物質投与前及び投与後の疼痛閾値から最大鎮痛効果（15g のときを 100%）並びに 50%鎮痛用量を算出した。

成績：フェンタニル塩酸塩の投与により疼痛閾値は上昇し、投与後 1 分で $73.9 \pm 18.2\%$ の最大鎮痛効果を示した。投与後 1 分の疼痛閾値から算出した 50%鎮痛用量は、1.38 μ g/kg（フェンタニルとして表記、95%信頼区間：0.88～5.00）であった。一方、モルヒネ硫酸塩の 50%鎮痛用量は、1488 μ g/kg（モルヒネとして表記、95%信頼区間：303～2500）であり、フェンタニルの方がモルヒネよりも強い鎮痛効果を示した。

2.6.2.2.1.2 絞扼性神経損傷モデルに対するフェンタニルの効果（公表文献^{5,6)}）

Vissers K.C.ら⁵⁾は、ラット及びスナネズミの絞扼性神経損傷（chronic constriction injury, CCI）モデルを用いて冷的アロディニアに対する作用を検討した。

方法：雄性 SD 系ラットに麻酔下でクロム処理した縫合糸（4-0 chromic gut）を用いて左後肢側大腿中央部の坐骨神経を 4 回軽く結紮する手術を施し、神経損傷モデルを作製した。術後 7 日経過したラットを 0.5℃に冷却したプレート上におき、刺激を回避するための後肢を持ち上げる動作を指標に回避時間を 5 分間測定し、結紮側の後肢（左後肢）と非結紮側の後肢（右後肢）の回避時間の差が 25 秒以上の個体を試験に供した。冷的アロディニアが起こったラット（5～7 匹 / 群）にフェンタニル（10、40、160 及び 630 μ g/kg）を腹腔内投与し、投与後 1 時間に冷的刺激に対する左後肢の回避時間を測定した。投与後の回避時間が投与前の 25%未満であった場合を鎮痛作用ありと判定した。

成績：フェンタニルの投与により後肢の回避時間は短縮し、160 μ g/kg 以上で鎮痛効果を示した個体数は媒体投与群と比較し有意に増加した（有効率 43%以上）。一方、モルヒネ投与で有意差の認められた用量は、10mg/kg 以上であった（有効率 73%以上）。

方法：雄性 Crl(MON)BR 系スナネズミにラットと同様の結紮方法にて神経損傷モデルを作製し、冷的刺激（-4℃に冷却したプレート）に対する回避時間を 5 分間測定した。結紮側の後肢（左後

肢)と非結紮側の後肢(右後肢)の回避時間の差が10秒以上の個体を試験に供した。フェンタニル(0.63、2.5、10、40、160及び630 μ g/kg)を冷的刺激の1時間前に腹腔内投与し、左後肢の回避時間が投与前の25%未満であった場合を鎮痛作用ありと判定した。

成績：フェンタニルの投与により後肢の回避時間は短縮し、160 μ g/kg以上で鎮痛効果を示した個体数は媒体投与群と比較し有意に増加した(有効率100%)。一方、モルヒネ投与で有意差の認められた用量は、630 μ g/kg以上であった(有効率57%以上)。

Vissers K.ら^④は、スナネズミの絞扼性神経損傷モデルを用いてアセトン噴霧による冷的アロディニアに対する作用を検討した。

方法：雄性Crl(MON)BR系スナネズミに麻酔下でクロム処理した縫合糸(6-0 chromic catgut)を用いて坐骨神経を4回軽く結紮する手術を施し、神経損傷モデルを作製した。術後7日以上経過した後、von Frey フィラメントを後肢に押し付け、逃避反応を指標に疼痛閾値を前評価し、機械的アロディニア(結紮側後肢の疼痛閾値が15g以内)が起こった動物(5匹/群)にフェンタニル(10、40、160及び630 μ g/kg)を皮下投与した。投与後1時間に後肢足蹠にアセトンを噴霧し、後肢を持ち上げる逃避反応を冷的アロディニアとして、その持続時間を5分間測定した。

成績：フェンタニルの投与により後肢の逃避時間は用量依存的に短縮し、40 μ g/kg以上で媒体投与群と比較し有意に短縮した。また、630 μ g/kgではほぼ完全に冷的アロディニアが抑制された。一方、モルヒネは160 μ g/kg以上で媒体投与群と比較し逃避時間を有意に短縮した。

表 2.6.2.2-1 神経障害性疼痛モデルに対するフェンタニルの鎮痛作用

試験項目	動物 (例数、性)	投与 経路	投与量	試験成績	参考 文献
脊髄神経結 紮(SNL)モ デル	Fischer 344 系 ラット (8、雄)	静脈内	フェンタニ ル塩酸塩 0.3～6 μ g/kg (フェンタ ニルとして 表記)	機械的アロディニアに対する50%鎮痛用量 (投与後1分における疼痛閾値から算出)： 1.38 μ g/kg (95%信頼区間：0.88～5.00、フェ ンタニルとして表記) (参考) モルヒネ硫酸塩の50%鎮痛用量： 1488 μ g/kg (95%信頼区間：303～2500、モル ヒネとして表記)	^④
絞扼性神経 損傷(CCI) モデル	SD系ラット (5～7、雄)	腹腔内	10～ 630 μ g/kg	冷的刺激に対する鎮痛作用発現用量： 160 μ g/kg以上(有効率：43%以上) (参考) モルヒネの鎮痛作用発現用量： 10mg/kg以上(有効率：73%以上)	^⑤
絞扼性神経 損傷(CCI) モデル	Crl(MON)BR 系スナネズミ (5～7、雄)	腹腔内	0.63～ 630 μ g/kg	冷的刺激に対する鎮痛作用発現用量： 160 μ g/kg以上(有効率：100%) (参考) モルヒネの鎮痛作用発現用量： 630 μ g/kg以上(有効率：57%以上)	^⑤
絞扼性神経 損傷(CCI) モデル	Crl(MON)BR 系スナネズミ (5、雄)	皮下	10～ 630 μ g/kg	アセトン噴霧による冷的アロディニアに対 する鎮痛作用発現用量：40 μ g/kg以上 (参考) モルヒネの鎮痛作用発現用量： 160 μ g/kg以上	^⑥

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

痛みには侵害受容性疼痛（生理的疼痛、炎症性疼痛）及び神経障害性疼痛などがあり、さらに急性痛から難治性の慢性痛まで多種多様である^{7,8)}。侵害受容性疼痛は、組織損傷を起こす侵害刺激により一次感覚神経などの末梢端部分に存在するポリモーダル受容器などの侵害受容器が興奮し発生する痛みと考えられ、組織の炎症や損傷に伴う痛み、関節痛などがある^{7,8)}。一方、神経障害性疼痛は、侵害受容器から発生する痛みではなく、末梢あるいは中枢神経系の病変に付随する痛みで、ヘルペス後神経痛、糖尿病性末梢神経障害、術後あるいは外傷後神経障害、脳血管障害後の痛みなどがある⁸⁾。神経根障害を伴う腰痛、癌性疼痛などにおいては、炎症と神経障害が混在するとされている⁸⁾。

フェンタニルは動物を用いた評価において、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛に対して鎮痛作用を発現することが知られている。

マウスに機械⁹⁾、熱^{10,11)}、及び化学的（酢酸ライジング法）¹¹⁾侵害刺激を与えたときの疼痛に対して、フェンタニルは鎮痛作用（ED₅₀：11.5～94μg/kg、皮下投与）を示し、その作用はモルヒネ（ED₅₀：0.724～15mg/kg、皮下投与）よりも強いことが報告されている。また、マウスの片側後肢足底に完全フロイントアジュバントを注射して作製した慢性炎症性疼痛モデルでは、熱刺激を与えたときの疼痛反応に対して、皮下投与したフェンタニルは用量依存的な鎮痛作用を示した（ED₅₀：93 ± 5μg/kg）¹²⁾。

ラットにフェンタニルを皮下又は腹腔内投与したときの機械的侵害刺激に対する鎮痛作用（ED₅₀）は、6又は70μg/kgであった¹⁰⁾。また、ラットの尾部への温水刺激に対する尾の逃避反応潜時を指標として評価したTail-withdrawal試験又はテイル・フリック試験では、フェンタニルのED₅₀は11（静脈内投与）¹³⁾、60又は13（皮下投与）^{14,15)}、もしくは65μg/kg（腹腔内投与、フェンタニル塩酸塩）¹⁶⁾であり、いずれの投与経路においてもモルヒネよりも強い鎮痛作用を示すことが報告されている。これら正常ラットに対する鎮痛作用に加え、Gaitan G.ら¹⁷⁾はラットの膝関節腔にカラゲニン（10mg/mL、50μL）を投与して作製した関節炎モデルに対するフェンタニルの鎮痛作用についても検討している。機械的刺激に対する逃避反応（後肢筋肉の単一運動単位活動電位を指標）及び電氣的刺激に対するwind-up反応（連続的なスパイク数の増加）を指標とした疼痛評価において、静脈内投与したフェンタニルは鎮痛作用を示し、50%抑制用量はそれぞれ29及び26μg/kgであった。

スナネズミの腹腔内に酢酸（1%、0.2mL）を注入することで惹起した疼痛（酢酸ライジング法）では、皮下投与したフェンタニルの50%抑制用量は、49（酢酸投与5分後から10分間のライジング回数から算出）及び65μg/kg（酢酸投与50分後から10分間のライジング回数から算出）であった¹⁸⁾。

ウサギの歯髄に侵害刺激（電気刺激）を与えたときに発生する体性感覚誘発電位を指標とした歯髄刺激試験において、HFT-290は1日1回、3日間の貼付でフェンタニルテープ剤（3日製剤）と同様に投与後2～72時間まで歯髄刺激による体性感覚誘発電位を抑制し、鎮痛効果を示した³⁾。

以上の機械、熱、化学的及び電気刺激を侵害刺激として用いた評価において、フェンタニルは鎮痛作用を示し、その効力はモルヒネよりも強かった。

上記の報告は急性又は炎症性の侵害受容性疼痛に対する鎮痛作用を評価した結果であるが、神経を障害した動物におけるフェンタニルの鎮痛作用に関しても報告されている。ラットの第 5、第 6 腰部脊髄神経を結紮して作製した脊髄神経結紮モデルにおいて、静脈内投与したフェンタニル塩酸塩及びモルヒネ硫酸塩は足蹠へのフィラメント刺激による機械的アロディニアを抑制し、50%鎮痛用量はそれぞれ 1.38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （フェンタニルとして表記）及び 1488 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （モルヒネとして表記）であった⁴⁾。ラット又はスナネズミの片側坐骨神経を 4 回軽く結紮して作製した絞扼性神経損傷モデルにおいて、腹腔内投与したフェンタニルは冷的刺激による回避反応を抑制し、160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で有意な鎮痛効果を示した⁵⁾。一方、モルヒネはラットにおいては 10 mg/kg 以上、スナネズミにおいては 630 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で有意な鎮痛効果を示した。また、Vissers K. ら⁶⁾は、スナネズミの絞扼性神経損傷モデルを用いてアセトン噴霧による冷的アロディニアに対する作用を検討した。皮下投与したフェンタニル及びモルヒネは後肢へのアセトン噴霧による冷的アロディニアを抑制し、それぞれ 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上及び 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で有意な鎮痛作用を示した。

これら神経損傷動物を用いた検討⁴⁻⁶⁾では、フェンタニルはモルヒネよりも低用量で鎮痛作用を示した。

ラット及びスナネズミの神経障害性疼痛並びに侵害受容性疼痛に対するフェンタニルの鎮痛作用を表 2.6.2.6-1 に示した。神経損傷ラットにおけるフェンタニルの鎮痛用量（50%鎮痛用量又は鎮痛作用発現用量）は、静脈内投与では 1.38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁴⁾、腹腔内投与では 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁵⁾であった。一方、ラットの侵害受容性疼痛に対するフェンタニルの鎮痛用量は、静脈内投与では 11~29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{13, 17)}、腹腔内投与では 65 又は 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{10, 16)}であることが報告されている。また、スナネズミにおいて、神経損傷モデル（冷的アロディニア）及び侵害受容性疼痛（酢酸ライジング法）に対するフェンタニル皮下投与時の鎮痛用量は、それぞれ 40⁶⁾及び 49 又は 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ¹⁸⁾であった。鎮痛用量の算出方法等試験条件が異なるため厳密な比較は困難であるものの、同一の動物種（ラット、スナネズミ）及び投与経路（静脈内、腹腔内、皮下）で実施された試験結果を比較した場合、慢性の神経障害性疼痛モデルに対するフェンタニルの鎮痛用量は、急性又は炎症性の侵害受容性疼痛モデルに対する鎮痛用量と大きく異ならないと考えられる。

以上の文献情報から、フェンタニルは、正常動物及び炎症惹起動物だけでなく、神経障害性疼痛モデルにおいてもモルヒネよりも低用量で鎮痛作用を示し、このような病態下においてもモルヒネよりも強い鎮痛作用を有すると考えられる。

表 2.6.2.6-1 神経障害性疼痛及び侵害受容性疼痛に対するフェンタニルの鎮痛作用

動物種	投与経路	動物モデル	鎮痛作用 [ED ₅₀ : µg/kg (95%信頼区間)]	参考文献
ラット	静脈内	脊髄神経結紮 (SNL)	1.38 (0.88～5.00) ^{a)}	4)
		Tail-withdrawal 法 (55℃)	11	13)
		カラゲニン関節炎	29 ± 2 ^{b)} 26 ± 2 ^{c)}	17)
	腹腔内	絞扼性神経損傷 (CCI)	160 ^{d)}	5)
		機械刺激法	70	10)
		Tail-withdrawal 法 (55℃)	65 (39～109) ^{e)}	16)
スナネズミ	皮下	絞扼性神経損傷 (CCI)	40 ^{f)}	6)
		酢酸ライジング法	49 (36～67) ^{g)} 65 (48～88) ^{h)}	18)

a : 機械的アロディニアに対する 50%鎮痛用量 (投与後 1 分における疼痛閾値から算出)

b : カラゲニン (10mg/mL、50µL) を膝関節腔に投与した関節炎モデルにおける機械的刺激に対する逃避反応 (後肢筋肉の単一運動単位活動電位を指標) の 50%抑制用量 (平均値 ± 標準誤差、n = 6)

c : カラゲニン (10mg/mL、50µL) を膝関節腔に投与した関節炎モデルにおける電氣的刺激に対する wind-up 反応 (連続的なスパイク数の増加) の 50%抑制用量 (平均値 ± 標準誤差、n = 6)

d : 冷的刺激に対する鎮痛作用発現用量

e : フェンタニル塩酸塩として表記

f : アセトン噴霧による冷的アロディニアに対する鎮痛作用発現用量

g : 酢酸 (1%、0.2mL) の腹腔内投与 5 分後から 10 分間のライジング回数から算出したフェンタニル塩酸塩の 50%抑制用量 (フェンタニル塩基として表示)

h : 酢酸 (1%、0.2mL) の腹腔内投与 50 分後から 10 分間のライジング回数から算出したフェンタニル塩酸塩の 50%抑制用量 (フェンタニル塩基として表示)

μオピオイド受容体は、中枢神経系においては脊髄、大縫線核及び隣接する巨大細胞網様核、正中縫線、橋網様体、延髄吻側腹内側部内の中脳水道灰白質及び視床等に存在し、痛覚情報の伝達・制御系に関与している^{1, 19)}。フェンタニルはこれらμオピオイド受容体に選択的に結合し^{20, 21)}、脊髄後角からの侵害刺激の上行性伝達を直接的に抑制するとともに中脳から脊髄後角に下行する疼痛抑制系を賦活することにより鎮痛作用を発現すると考えられている^{1, 19)}。フェンタニルは各種侵害受容性疼痛モデル、並びにラット及びスナネズミを用いた神経障害性疼痛モデルにおいてモルヒネよりも強い鎮痛作用を示すことから、痛みの発生原因の相違にかかわらず、いずれもμオピオイド受容体を介して鎮痛作用を発現したものと推察される。

オピオイド鎮痛薬は、神経障害性疼痛治療の第 1、第 2 ないし第 3 選択薬として推奨されており^{2, 22-24)}、本邦では慢性難治性疼痛を中心とした非がん性疼痛患者に対するコデインリン酸塩の有効性が報告されている²⁵⁾。また、フェンタニルにおいても、非がん性慢性疼痛に対する有効性が報告されており^{26, 27)}、フェンタニルテープ剤 (3 日製剤) は欧米及び本邦において慢性疼痛に対しても投与可能であるオピオイド鎮痛剤となっている。

以上、フェンタニルクエン酸塩を含有する HFT-290 は、癌性疼痛同様に非がん性慢性疼痛に対

して鎮痛効果を示すものと推察された。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 1) Gutstein HB, Akil H. 第三編 中枢神経に作用する薬物 第21章 オピオイド鎮痛薬. In: 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄, 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書. 薬物治療の基礎と臨床. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728. (参考文献 4.3-3)
- 2) 住谷昌彦, 小暮孝道, 東 賢志, 山内英子, 山田芳嗣. がん性疼痛と非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬についての考え方の違い. ペインクリニック 2012; 33: S261-9. (参考文献 4.3-10)
- 3) 久光製薬株式会社社内資料. ウサギ歯髄刺激モデルを用いた HFT-290 の鎮痛作用 (試験番号 927) . 20 . (参考文献 4.3-11)
- 4) Martin TJ, Hairston CT, Lutz PO, Harris LS, Porreca F. Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: Potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain. Eur J Pharmacol 1998; 357: 25-32. (参考文献 4.3-12)
- 5) Vissers KC, Geenen F, Biermans R, Meert TF. Pharmacological correlation between the formalin test and the neuropathic pain behavior in different species with chronic constriction injury. Pharmacol Biochem Behav 2006; 84: 479-86. (参考文献 4.3-13)
- 6) Vissers K, Meert T. A behavioral and pharmacological validation of the acetone spray test in gerbils with a chronic constriction injury. Anesth Analg 2005; 101: 457-64. (参考文献 4.3-14)
- 7) 佐藤公道. 苦痛の薬理学. 日薬理誌 2007; 129: 13-8. (参考文献 4.3-15)
- 8) 仙波恵美子, 井辺弘樹, 岡本圭一郎. ストレスと痛みー脳による疼痛の制御. 日本神経精神薬理学雑誌 2008; 28: 29-35. (参考文献 4.3-16)
- 9) Gardocki JF, Yelnosky J. A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. Toxicol Appl Pharmacol 1964; 6: 48-62. (参考文献 4.3-17)
- 10) Kurilenko VM, Khlienko ZhN, Moiseeva LM, Sokolov DV, Praliev KD, Belikova NA. Synthesis and analgesic and psychotropic properties of piperidine and decahydroquinoline derivatives. III . 1-(3-phenylpropargyl)-4-phenyl-4-propionyloxypiperidine and its derivatives. Pharm Chem J 1976; 10: 1193-6. (参考文献 4.3-18)
- 11) Statile L, Puig MM, Warner W, Bansinath M, Lovitz M, Turndorf H. Droperidol enhances fentanyl and sufentanil, but not morphine, analgesia. Gen Pharmacol 1988; 19: 451-4. (参考文献 4.3-19)
- 12) Poveda R, Fernández-Dueñas V, Fernández A, Sánchez S, Puig MM, Planas E. Synergistic interaction between fentanyl and the histamine H₃ receptor agonist R-(α)-methylhistamine, on the inhibition of nociception and plasma extravasation in mice. Eur J Pharmacol 2006; 541: 53-6. (参考文献 4.3-20)
- 13) Van Bever WF, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Janssen PA. N-4-substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin. Arzneimittelforschung 1976; 26: 1548-51. (参考文献 4.3-21)
- 14) Peckham EM, Traynor JR. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. J Pharmacol Exp Ther 2006; 316: 1195-201. (参考文献 4.3-22)

- 15) Fürst S, Riba P, Friedmann T, Tímar J, Al-Khrasani M, Obara I, et al. Peripheral versus central antinociceptive actions of 6-amino acid-substituted derivatives of 14-O-methyloxymorphone in acute and inflammatory pain in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 609-18. (参考文献 4.3-23)
- 16) Hoffmann VL, Vermeyen KM, Adriaensen HF, Meert TF. Effects of NMDA receptor antagonists on opioid-induced respiratory depression and acute antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74: 933-41. (参考文献 4.3-24)
- 17) Gaitan G, Herrero JF. Subanalgesic doses of dexketoprofen and HCT-2037 (nitrodexketoprofen) enhance fentanyl antinociception in monoarthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 80: 327-32. (参考文献 4.3-25)
- 18) Gallantine EL, Meert TF. Attenuation of the gerbil writhing response by μ -, κ - and δ -opioids, and NK-1, -2 and -3 receptor antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 79: 125-35. (参考文献 4.3-26)
- 19) 佐藤公道. 内因性鎮痛系とオピオイド. *神経進歩* 1998; 42: 455-65. (参考文献 4.3-27)
- 20) Maguire P, Tsai N, Kamal J, Cometta-Morini C, Upton C, Loew G. Pharmacological profiles of fentanyl analogs at μ , δ and κ opiate receptors. *Eur J Pharmacol* 1992; 213: 219-25. (参考文献 4.3-1)
- 21) Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, Yu L, Bell GI, et al. Pharmacological characterization of the cloned κ -, δ -, and μ -opioid receptors. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 330-4. (参考文献 4.3-2)
- 22) Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: A review of the evidence. *Clin J Pain* 2008; 24: 469-78. (参考文献 4.3-4)
- 23) Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10: 113-30. (参考文献 4.3-5)
- 24) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51. (参考文献 4.3-6)
- 25) 井関雅子, 中村吉孝, 木村信康, 木田直俊, 田島圭子, 立沢正臣ほか. 慢性難治性疼痛に対するオピオイドの有用性の検討-当科におけるオピオイド使用の取り組み-. *ペインクリニック* 2007; 28: 355-65. (参考文献 4.3-7)
- 26) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80. (参考文献 4.3-8)
- 27) 日本ペインクリニック学会 非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ, 編集. 非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン. 東京: 真興交易株式会社; 2012. (参考文献 4.3-9)

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

2. 6. 3

薬理試験概要表

久光製薬株式会社

2.6.3 薬理試験概要表

該当する試験を実施しなかった。