

## 新モルヒネ経皮吸収型製剤とその臨床応用への可能性

塚越 茂<sup>\*1)</sup>, 堀越 昇・高橋俊二・加藤千明<sup>\*2)</sup>, 清水敬生<sup>\*3)</sup>,  
住永雅司・北島利治<sup>\*4)</sup>, 関 俊暢・森本雍憲<sup>\*5)</sup>

*A novel transdermal preparation of morphine and possibility of the clinical application for cancer pain*

A novel transdermal preparation was applied for the cancer patient who were complaining cancer pains to test the possibility of the future clinical application.

Four patients with cancer pain were applied this new preparation on their chests and were examined amelioration of the cancer-related pain and the adverse effects on the skin.

The patients whose pains had been controlled by MS-Contin preparation were entered in this clinical study, applying this new transdermal preparation after stopping the use of MS-Contin preparation for 24 hours.

In most cases, amelioration of cancer pain was found and the adverse effects on the applied sites were minimal.

Therefore, it seemed possible to test this preparation for the relief cancer pain clinically in the future.

Shigeru Tsukagoshi<sup>\*1)</sup>, Noboru Horikoshi · Shunji Takahashi · Chiaki Kato<sup>\*2)</sup>, Yoshio Shimizu<sup>\*3)</sup>, Masashi Suminaga · Toshiharu Kitajima<sup>\*4)</sup>, Toshinobu Seki · Yasunori Morimoto<sup>\*5)</sup>

**key words :** morphine transdermal preparation, cancer pain, cancer patients adverse effect, amelioration of pain

癌性疼痛は持続性の慢性痛で、末期癌患者の多くに発生する。この疼痛は、適切な対症療法によって治療可能であり、疼痛管理は末期癌患者のQOL改善にとって大きな役割を果たすものと考えられる。モルヒネは、癌性疼痛治療法の主軸をなす強力なオピオイド鎮痛薬であり、今日、種々の投与形態で臨床使用されている<sup>1)</sup>。

最近では、モルヒネの投与経路として小腸や直腸以外に口腔、鼻腔、角膜などの各種粘膜部位や皮膚などが注目されている<sup>2)</sup>。これらの部位からモルヒネを投与すると、消化管や肝臓での初回通過効果を回避できるため<sup>3)</sup>、鎮痛効果の増強や血中濃度の制御が可能になるものと考えられる。特に経皮的投与では、鎮痛作用の持続化を目的とした血中濃度の制御が可能と思われ、かつ患者にとってその使用法が大変に簡便なことからも、鎮痛薬モルヒネにとって有益な投与経路であると思われる。しかしながら、モルヒネの経皮吸収性は著しく低く、有用なモルヒネ経皮吸収型製剤の開発にあたっては、有効な血中濃度を確保するために経皮吸収性の改善が必要であり、さらには吸収増大に伴う製剤の安全性に対する検討など、多くの課題が残されている。

松沢らは先に、塩酸モルヒネ(MH)の経皮吸収性改善に対する1-メントール/エタノール/水混合溶液の影響を検討し、この組み合わせがMHの経皮吸収性を著しく増強させることを報告した<sup>5)</sup>。そこで筆者らは、癌性疼痛に対する本經皮吸収型製剤の臨床応用の可能性を検討することとした。

### 材料と方法

#### (1) モルヒネ経皮吸収型製剤の調製

\*1) Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research (財)癌研究会癌研究所

\*2) Department of Cancer Chemotherapy, Cancer Institute Hospital (財)癌研究会癌化学療法センター

\*3) Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital (財)癌研究会婦人科

\*4) Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital 帝京大学医学部附属溝口病院

\*5) Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University 城西大学薬学部

Offprint requests to : Shigeru Tsukagoshi, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Bancho Heim 1015, Nibancho, Chiyoda-ku Tokyo 102

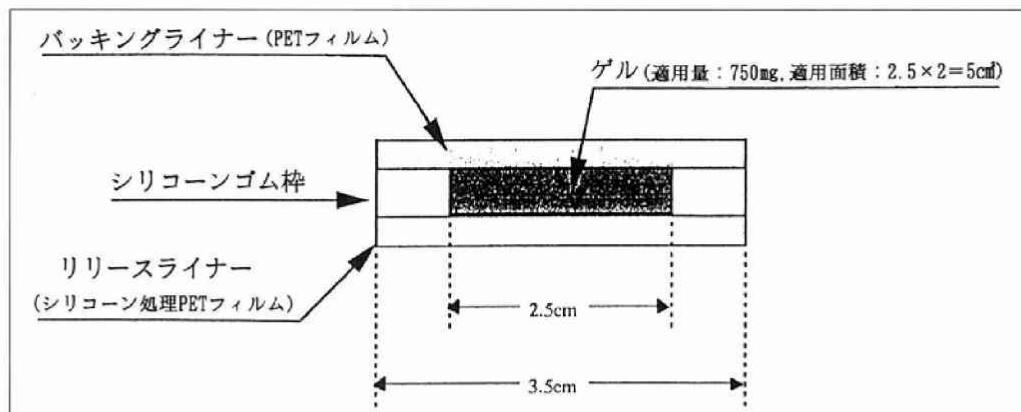


図 1 モルヒネ経皮吸収型製剤の構造

図 1 は本経皮吸収型製剤の断面図を示したものである。MH 含有ゲルの調製は、まず MH 300 mg を精製水 188 mg に溶解させたのち、予め調製した 1-メントール/1, 3-ブチレングリコール/エタノール混合液(重量比 2:7.2:11)3.788 g と混合し、ついでこの混合液にアエロジル 200 v(日本アエロジル)750 mg を加え混合攪拌し、さらに予め調製したヒドロキシプロピルセルロース H(日本曹達)の 9.1% 溶液 2.475 g を加えて、一昼夜室温にて放置することにより行った。こうして調製したゲルの 750 mg(MH 30 mg を含有)をシリコーンゴム枠(5 cm<sup>2</sup>)に展延し製剤とするが、使用するまでアルミ袋にて密封保存した。なお、この製剤は臨床使用直前に院内において調製した。

### (2) 製剤中の塩酸モルヒネの安定性

MH を 12.5 mg 含有する本経皮吸収型製剤を以下の条件で保存し、その安定性を検討した。その結果、外観において、わずかにゲル部分が褐色を呈したが、HPLC による検討では、いずれの保存条件においても MH の含量の著しい低下は認められなかった(表 1)。

さらに室温で 10 カ月保存した製剤から薬物放出を測定した結果、放出性の変化は認められなかった。

### (3) 対象患者および投与法

癌患者に本経皮吸収型製剤を貼付し、安全性、薬物動態および癌性疼痛に対する有効性を検討し

表 1 製剤中の塩酸モルヒネの安定性

	サンプル No.	(%)
(a)	1	100.7
	2	99.8
	3	97.7
	平均±標準偏差	
(b)	1	95.2
	2	96.3
	3	95.2
	平均±標準偏差	

保存条件 (a): 25°C, 3 カ月, (b): 40°C, 3 カ月

た。対象症例は、入院中の症例とし、かつ主要な臓器機能を有することを条件とした。その他除外する症例を表 2 に示す。鎮痛剤として、モルヒネ製剤を使用中の場合は、本剤使用前 12 時間の間はモルヒネ製剤の使用を中止した。

本経皮吸収型製剤は 1 枚に MH 30 mg を含有するパッチ剤で、試験方法は、患者の前胸壁皮膚に清浄後に、MH シルキーテックス(アルケア)を用いて固定し、24 時間貼付した。貼付後、血算・血液生化学・検尿など必要な項目の経過をみ、副作用、疼痛の性状・程度を観察し、疼痛を visual analog scale(VAS) で評価した。

また薬物動態の検討のために、採血を貼付前、貼付後 3, 6, 9, 12, 24 時間、および本パッチ剤剥離後 2, 4 時間目に行った。また採尿を本パッチ剤貼付前、蓄尿を貼付後 0~12, 12~24, およ

表 2 モルヒネ経皮吸収型製剤の適用除外症例

- 1) 年齢 15 歳未満および 81 歳以上の患者
- 2) 重篤な呼吸抑制のある患者(呼吸抑制を増強する)
- 3) 気管支喘息発作中の患者(気道分泌を妨げる)
- 4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者
- 5) 高度に肝・腎機能の低下している患者(検査値が正常値の 3 倍以上)
- 6) けいれん状態にある患者(脊髄の刺激効果があらわれる)
- 7) 急性アルコール中毒の患者
- 8) アヘンアルカロイドに対し過敏症のある患者
- 9) アルコール過敏症のある患者
- 10) その他、担当医師が本試験への組み入れが不適当と判断した患者

表 3 モルヒネ経皮吸収型製剤の適用症例

症例	1	2	3	4
年齢	56	24	69	53
性別	男	女	男	女
疾患名	肺癌	ホジキン病	肺癌	子宮体癌
モルヒネ服用歴	有 <sup>a)</sup>	無	有 <sup>b)</sup>	無
疼痛の種類	骨痛	骨痛	腰痛	脊髄圧迫

<sup>a)</sup> MS コンチ 10 mg を製剤貼付 13 時間前と剥離直後に投与。

<sup>b)</sup> MS コンチ 10 mg を製剤貼付 25 時間前に投与。

表 4 モルヒネ経皮吸収型製剤の貼付部位への反応と疼痛軽減について

症例	貼付皮膚	疼痛の変化(VAS)		
		貼付前	12 時間後	24 時間後
1	紅斑	50%	10%	80%
2	紅斑	20%	10%	5%
3	反応(-)	0 %	0 %	0 %
4	紅斑	50%	25%	50%

VAS : Visual Analog Scale

び 24~48 時間行い、測定まで -20°C に凍結保存した。

対象とした患者は、癌研究会附属病院(症例 1, 2, 4)および帝京大学構口病院(症例 3)に入院中の癌疼痛を有する患者で、硫酸モルヒネ徐放錠投与により疼痛のコントロールされている患者およびモルヒネの投与を受けていない患者各 2 名を対象とした。MH の投与および血中・尿中濃度測定にあたっては、その内容を本人に十分説明し、本人より同意を得た。4 症例の被験者背景を表 3 に示す。

#### (4) モルヒネおよびその代謝物の測定

血漿中および尿中のモルヒネさらにはその代謝物であるモルヒネ-3-グルクロナイト(M-3-G)およびモルヒネ-6-グルクロナイト(M-6-G)の濃度は、Joel などの方法<sup>4)</sup>に準じて Sep-Pak C18 カラムを用いた固相抽出後、電気化学検出器を装着した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した<sup>5)</sup>。

## 結果

### (1) 臨床試験の成績

上述したモルヒネの経皮吸収型製剤を用いた臨床試験において、つぎのような成績が得られた。

#### ① 臨床試験成績—有用性について

本経皮吸収型製剤は、4 症例に、3 施設で、1995

年 8 月~1996 年 3 月までに試験された。表 3 に示すように、疾患別では肺癌 2 例・子宮体癌 1 例・ホジキン病 1 例であり、男女各 2 例、年齢は 24 歳から 69 歳であった。疼痛の原因は骨への転移による骨痛 2 例、脊髄への圧迫 1 例、腰痛 1 例であった。

皮膚貼付部位には紅斑が 3 例にみられたが、いずれも剥離後数日で消失し、また搔痒感などはみられなかった。1 例は皮膚反応はまったくみられなかった。

疼痛に対する効果は、非常に良い：1 例、良い：2 例、どちらともいえない：1 例であった。また疼痛に対する VAS を用いての評価では、貼付前、貼付後 12, 24 時間での疼痛の変化は 4 例中 3 例に軽快、1 例では 24 時間に服用した MS コンチの効果が本薬剤で維持できたと考えられた。しかし 2 例においては 24 時間後には貼付前と同じ程度、それ以上の痛みに戻っていた。症例 No. 2 では本剤が骨転移巣に鎮痛効果がよく、さらに 4 日間の、1 日 1 回連続投与において、皮膚の紅

表 5 モルヒネ経皮吸収型製剤適用後の吸収性の評価

症例	血漿中濃度		吸収率の推定					
	最高値 (ng/ml)	到達時間 (h)	尿中薬物回収量 <sup>a)</sup> (0-48)からの推定			製剤中残存率からの推定		
			モルヒネ (mg)	M-6-G (mg)	M-3-G (mg)	総量 (mg)	吸収率 (%)	残存量 (mg)
1	4.77	9	0.29	0.88	6.15	7.32	24.6 <sup>b)</sup>	2.06
2	3.92	3	0.49	0.30	3.31	4.10	13.7	24.5
3	6.20	3	0.50	0.42	2.77	3.69	12.3	27.3
4 <sup>c)</sup>	2.89	9	—	—	—	—	—	28.3

<sup>a)</sup> 塩酸モルヒネ対応量, <sup>b)</sup> 0-24 h の値, <sup>c)</sup> 尿量未測定

斑以外は特に異常もみられず、安全に使用できた。これらの成績を表 4 に示した。

## ② 血漿中薬物濃度と尿中排泄量

被験者に MH を皮膚適用したあとのモルヒネおよびその代謝物で活性を有すると考えられている M-6-G の血漿中薬物濃度を図 2 に示す。皮膚適用後のモルヒネの最高血漿中濃度は 3~6 ng/ml で、被験者間の変動が大きく、また最高血漿中濃度到達時間にも大きな違い(3~9 h)が認められた(表 5)。この被験者間の変動には、個々の皮膚透過性(皮膚バリアー能)の違いと消失を含めた体内動態の違いの両方が関係しているものと考えられる。活性を有すると考えられている代謝物である M-6-G の血漿中薬物濃度も被験者間で変動が大きく、最高血漿中濃度の値が、最大を示した被験者で 9 ng/ml、最小を示した被験者で 2 ng/ml であった。

尿量の測定を行わなかった 1 名を除く 3 名の被験者の尿中薬物回収量も表 5 に示す。いずれの被験者においても、薬効を有しない代謝物である M-3-G がもっとも多量に尿中に回収された。モルヒネと M-6-G は被験者間で違いが認められるものの、ほぼ同程度、尿中に回収された。モルヒネを皮膚適用した場合の尿以外の消失経路の寄与が不明であるので正確な計算はできないが、30 mg の MH の皮膚適用量に対して、総量で 3.7 mg から 7.3 mg の薬物が尿中に排泄されていることから、10~20% の薬物が皮膚から吸収され、全身循環系に移行しているものと考えられる。

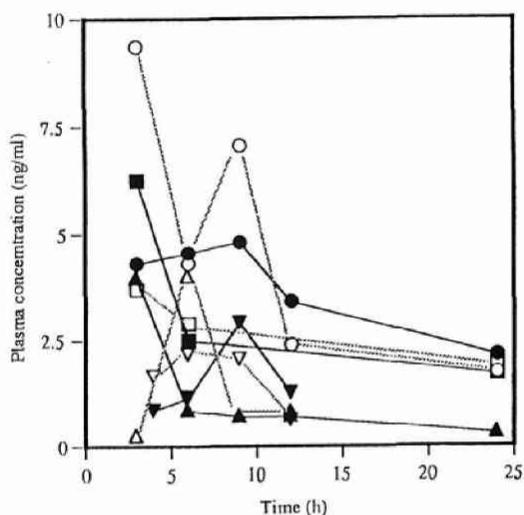


図 2 モルヒネ経皮吸収型製剤適用後のモルヒネおよびモルヒネ-6-グロナイトの血漿中濃度

中黒印: モルヒネ, 中白印: モルヒネ-6-グルコノナイト

-●○- : 症例 1, -▲△- : 症例 2,

-■□- : 症例 3, -▼▽- : 症例 4

## 考 察

ここに述べた新規モルヒネ経皮吸収型製剤は、本邦においては初めて臨床での試験を実施したものであるが、上述したように、癌性疼痛に対しての有用性が示唆された。

それぞれの被験者における鎮痛効果と血漿中薬物濃度、および尿中薬物回収量との間には明確な関係が認められなかった。MH による疼痛管理の初期の投与量が 4 時間毎 5 mg であること<sup>⑥</sup>から、4 ng/ml 程度のモルヒネ血漿中濃度が疼痛をコン

トロールするために必要であると推定できる<sup>7)</sup>。MH の皮膚適用においても、被験者間の変動は大きいものの、その程度の血漿中薬物濃度が得られており、皮膚に適用した MH が吸収され、鎮痛効果を発揮しているものと考えられる。しかし、その値は投与期間中もしくは鎮痛効果維持期間中において、つねに維持されているわけではなく、この点に関しては今後検討していきたい。また、代謝物の濃度推移との関係を含めた、より詳細な検討も行う予定である。

### 文 献

- 1) Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK : Character of terminal illness in the advanced cancer patient : Pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J. Pain Symptom Manage.* 5 : 83-93, 1990.
- 2) Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M : Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration : Determination of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 47 : 12-19, 1990.
- 3) Iwamoto K, Klaassen CD : First-pass effect of morphine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 200 : 236-244, 1977.
- 4) Joel S, Osborne R, Slevin M : An improved method for the simultaneous determination of morphine and its principal glucuronide metabolites. *J. Chromatogr.* 430 : 394-399, 1988.
- 5) Matsuzawa T, Wada Y, Shimoyama M, Nakajima K, Seki T et al. : The effect of different routes of administration of the metabolism of morphine : The disposition of morphine and its metabolites after topical application. *Biopharm. Drug Disp.* 15 : 665-678, 1994.
- 6) 武田文和 : 内服治療. 癌性疼痛のコントロール. (檀健二郎, 横田敏勝・編), 南江堂, 東京, 1993, p 66-84.
- 7) 平賀一陽, 横川陽子, 尾熊隆嘉, 小西雅治, 島村健治, 橋本広志 : モルヒネ徐放錠および水溶液投与後の癌患者におけるモルヒネの体内動態. *臨床薬理* 20 : 639-647, 1989.