

令和 5 年 5 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07195

研究課題名(和文)病態背景が経皮吸収型製剤の経皮アベイラビリティにおよぼす影響

研究課題名(英文)Influence of disease background on transdermal bioavailability of percutaneous absorption preparation

研究代表者

嶋田 努 (Shimada, Tsutomu)

金沢大学・附属病院・准教授

研究者番号：90409384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：フェンタニル経皮吸収型製剤は治療域が狭い上、個体差が大きく治療に難渋する患者が多いが、その要因は不明な点が多い。本研究では、個人差の要因として併存疾患の影響を明らかにすべく、臨床研究・基礎研究により検討を進めた。臨床研究から糖尿病患者において早期に除痛効果が得られることが示唆され、また基礎研究から2型糖尿病モデルにおいて経皮吸収製剤からのフェンタニル放出量の増加や吸収速度の増加を確認した。以上の結果より、併存疾患が経皮吸収型製剤の個体差の要因になりうること、また2型糖尿病患者では経皮吸収の増加に伴う昏睡等の副作用発現には十分注意する必要があることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フェンタニル経皮吸収型製剤は、パッチから一定速度で放出する製剤としての認識のもと利用されているが、本研究結果から病態背景により放出量が異なることを示せたことは、学術的意義があると考えられる。また、フェンタニル製剤によるがん性疼痛の除痛効果は、患者のQOL向上のために早期治療達成が期待される一方で、昏睡などの重篤な副作用も有しており、個体差の要因を明らかにすることは臨床において非常に重要であり、本研究結果は適切な薬物療法のために重要な成果を示すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：The transdermal fentanyl patch, a treatment for cancer pain has a narrow therapeutic range and large individual differences, the factors of large individual differences are unknown. In this study, we conducted clinical and basic research to clarify the influence of comorbidities as a factor in individual differences. Clinical studies suggested that pain relief was achieved earlier in diabetic patients, and basic research confirmed an increase in the amount of fentanyl released from the transdermal formulation and absorption rate in a type 2 diabetes model. These results indicated that comorbidities would be a factor in individual differences in transdermal fentanyl patches and suggested the need for caution in patients with type 2 diabetes with regard to the development of severe side effects such as coma.

研究分野：臨床薬学

キーワード：経皮吸収型製剤 個体差の要因 病態 フェンタニル 皮膚バリア

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経皮吸収型製剤は経皮経路による全身作用を目的とした製剤であり、患者自ら簡便で非侵襲的な投与が可能、必要時には取外し可能、医療スタッフや介護者から服薬状況の目視可能、安定した血中濃度の維持可能、初回通過効果を免れるなど様々な特徴を有している。今後の超高齢社会や在宅医療・地域包括ケアを考慮すると今後も市場の拡大が予測される。

一方で癌性または慢性疼痛に適応のあるフェンタニル経皮吸収型製剤の有効性には個体差が大きく治療に難渋する患者が多いが、その要因には不明な点が多い。除痛が得られるまでの期間は患者の身体的・精神的苦痛に繋がり、生活の質を著しく低下させること、一方で昏睡などの重篤な副作用を有していることから早急な個体差の原因解明が望まれている。

これまでに申請者らは臨床および基礎研究からフェンタニル経皮吸収型製剤の有効性ならびに体内動態は肥満病態やその基盤である炎症病態により変動することを示している。肥満をはじめ各種病態では皮膚機能や表皮常在菌叢のバランスが変動すること、またフェンタニル経皮吸収型製剤を使用する癌性または慢性疼痛患者は様々な合併病態を有しているが、各種合併病態とフェンタニルの個体差に関する検討は行われていない。

2. 研究の目的

がん患者の併存疾患がフェンタニル経皮吸収型製剤の有効性や体内動態に影響しうるかを臨床と基礎研究にて明らかにする。

3. 研究の方法

①臨床研究

2010年から2019年に金沢大学附属病院にて入院でフェンタニル経皮吸収型製剤を処方された患者対象に、病院情報システムを用い除痛が得られるまでにかかった日数に対する各種病態の影響について多変量解析を実施した。なお、除痛が得られるまでにかかった日数は、①初回貼付及び貼付用量変更後に5日間の用量変更がないこと、かつ②オピオイドレスキューの回数が3回/日以内であることとした。

②基礎研究

上記臨床研究にて除痛が得られるまでの日数に影響を与えた糖尿病モデルマウスを作成し、フェンタニル経皮吸収型製剤の皮膚透過性・薬物動態を検討した。また、メカニズム解明を目的に皮膚中の薬物動態関連因子、皮膚バリア機能と組織学的機能、表皮常在菌叢についてマイクロとマクロの視点から検討した。

a) 糖尿病モデル：糖尿病モデル動物として2型糖尿病モデルであるGKラット(12週齢雄性ラット)、並びに1型糖尿病モデルであるstreptozotocin (STZ)処置ラットを用いた。STZラットは、8週齢雄性WistarラットにSTZを50 mg/kgで腹腔内投与し、4週間後のものを用いた。糖尿病モデルラットおよびコントロールラットに、フェンタニルを経皮投与(250 µg/body)及び静脈内投与(10 µg/kg)し、経時的な血中濃度推移を測定した。

b) 病態モデル皮膚を用いたフランツ拡散セルシステムによる皮膚透過実験：GKラットとコントロール群の側腹部より皮膚片を摘出し、膜透過試験用フランツ拡散セルシステムにより経皮吸収型製剤からフェンタニルの透過性について検証した。

c) 皮膚中の薬物動態関連因子の変動：皮膚抽出cDNAを用い、フェンタニルの体内動態に関連する代謝酵素CYP3AやトランスポーターP-糖蛋白質を始め薬物動態関連因子の変動を、遺伝子レベルではReal time PCRにて蛋白レベルではウエスタンブロッティング法にて検証した。

d) バリア機能評価として、皮膚蒸散量や皮膚pHを評価する各種測定機器にて、組織学的変化は組織切片を用い表皮・真皮厚や汗腺、皮脂腺、毛包等の皮膚付属器を評価した。

e) 表皮常在菌叢の変動：皮膚機能と表皮常在菌の関連性が報告されていることから、病態モデルの表皮常在菌DNAを次世代シーケンサーにより16Sメタゲノム解析を行った。

4. 研究成果

①臨床研究

研究対象期間にて必要な情報を入手できた患者数は387例であった。387例の中で男性は62%、年齢の中央値は66歳であり、除痛の得られるまでの期間の中央値は5日間であり、最大日数は39日であった。診療科は、消化器内科、胃腸外科、及び肝胆膵・移植外科といった消化器系診療科が約40%を占め、消化器系がん患者は188例(48.6%)であった。次いで耳鼻咽喉科・頭頸部外科が約20%であり、頭頸部がん患者は84例(21.7%)であった。

除痛が得られるまでにかかった日数の中央値である5日で2群に分け、関連する因子を単変量及び単変量解析でp値が0.05未満のものを組み込んだ多変量解析を実施した。その結果、除痛までの期間が糖尿病(n=66)(調整オッズ比[95%信頼区間]:0.395[0.196-0.799])で有意に短く、膀胱がん(n=10)(4.87[1.13-21.0])、骨髄性白血病(n=5)(10.1[1.04-97.5])、及び人工的開口状態(n=5)(11.4[1.22-107])で有意に長くなることが示された(Table 1)。

Table 1 除痛までの期間に関連した基礎疾患

病態 (ICD-10コード)	調整オッズ比 (95% CI)	調整オッズ比 (95% CI)
膀胱がん (C67)	4.87 (1.13-21.0)	
副腎転移 (C79.7)	3.25 (0.878-12.1)	
骨髄性白血病 (C92)	10.1 (1.04-97.5)	
糖尿病(詳細不明) (E14)	0.395 (0.196-0.799)	
認知症(詳細不明) (F03)	6.00 (0.614-58.6)	
大動脈瘤及び解離 (I71)	4.44 (0.992-19.9)	
血糖値上昇 (R73)	2.46 (0.540-11.2)	
人工的開口状態 (Z93)	11.4 (1.22-107)	
95% CI: 95% Confidence interval		

糖尿病は、皮膚バリア機能の障害やCYP3A4の酵素活性の低下が報告されている。また、糖尿病の合併症の一つである神経障害により、痛覚を感じにくくなっている能性があるため、除痛までの期間が短くなる疾患として抽出されたと考えられる。一方、皮膚機能と膀胱がん、骨髄性白血病、人工的開口状態、ショックに注目した報告はなくその要因は不明な点が多かった。

以上の結果より、がん患者において併存疾患の有無により除痛時に必要であった日数が異なることが示唆された。一方で、臨床研究では調整しきれていない交絡因子の影響を排除できず、さらに薬物動態学的変動に伴うものか薬力学的変動に伴うものかを示すことが出来ない。そこで引き続き最も症例数が多かった糖尿病に注目し、基礎研究にて検証を進めた。

②基礎研究

臨床研究の結果、糖尿病患者において除痛が得られるまでにかかった日数が有意に短いことが示されたことを受けて基礎研究にて詳細な検討を実施した。

糖尿病モデルとしては、2型糖尿病モデルであるGKラットおよび1型糖尿病モデルであるSTZラットを用いた。なお、今回用いた両糖尿病モデルは有意な血糖値の上昇を確認している。

GKラットに対して、フェンタニルの経皮投与後の血中濃度推移を測定したところ、コントロール群と比較しGKラットにおいて製剤からの放出の有意な上昇並びに経皮吸収の立ち上がりの早期化が確認された。一方で静脈内投与後の血中濃度推移には有意な差は認められなかった

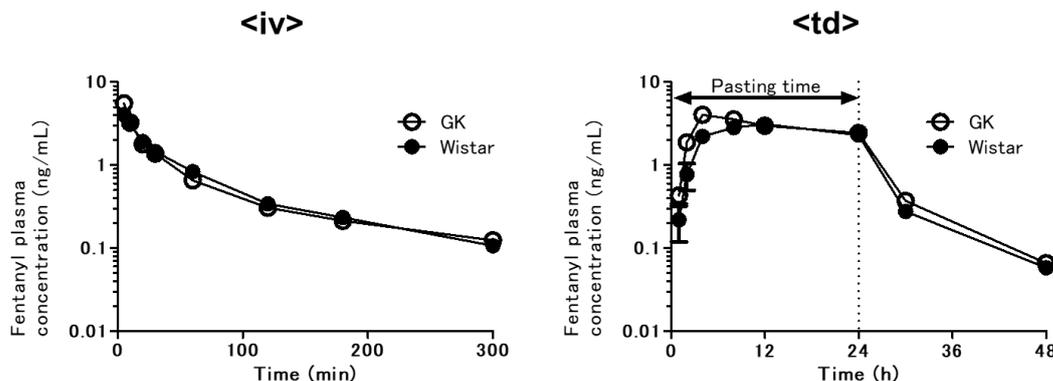


Figure 1 GKラットにおけるフェンタニルの静脈内・経皮投与後の血中濃度推移

(Figure 1)。また、両群から抽出した皮膚組織を用いてフランツセルにて検証したところ、in vivo実験と同様にGKラットにおいて製剤からの放出量の有意な増加が確認された。以上の結果

より、2型糖尿病モデルにおいて経皮吸収型製剤からの放出量の有意な増加並びに経皮吸収の早期化が確認されたこと、静脈内投与では差が認められなかったことから、経皮バイオアベイラビリティの有意な増加が確認された。以上の結果は糖尿病病態に伴う皮膚組織の変化が経皮バイオアベイラビリティの増加に影響したことを示唆し、本変化は臨床研究の結果をサポートするものとなった。

引き続き、GK ラットにおける経皮吸収バイオアベイラビリティ増加の要因を検討すべく、各種皮膚パラメータを検証した結果、GK ラットにおいて水分量のわずかな増加が認められたが皮膚水分蒸散量や pH には変化が認められなかった。皮膚組織の病理像を確認した結果、真皮層下部に脂肪の蓄積が確認されたが、それ以外に大きな変化は確認できなかった。また、フェンタニルの薬物動態に関わる代謝酵素等の遺伝子発現については変化が認められなかった。

現在、詳細なメカニズムの解明のためタイトジャンクションへの影響や、表皮常在菌叢への影響について検証を進めている。

また、1型糖尿病モデルである STZ ラットを用いて、同様の検討を実施した。STZ ラットはインスリン分泌不全に伴う体重増加が認められずコントロール群と比較すると体重は半分程度であった。一方で経皮投与後の投与量補正した血中濃度推移については、有意に低く、また製剤からの放出量も有意に低値を示した。静脈内投与後の血中濃度より算出した AUC やクリアランスには差はなく、経皮バイオアベイラビリティの有意な低下が確認された。この結果は2型糖尿病モデルとは逆の結果であり、糖尿病病態である高血糖が経皮バイオアベイラビリティに影響をおよぼしたのではなく、他の異なる因子が影響したことが示唆された。STZ ラットについても、経皮バイオアベイラビリティの低下の要因について引き続き検証を進めている。

以上の結果から、フェンタニル経皮吸収型製剤は、パッチから一定速度で放出する製剤としての認識で利用されているが、本研究結果から病態背景により放出が異なることを明らかとなった。また、フェンタニル製剤は癌性疼痛に対する除痛を目的に用いられるが、患者の QOL 向上のために早期達成が期待される一方で、昏睡などの重篤な副作用も有しており、個体差の要因を明らかにすることは臨床において非常に重要であり、本研究課題では適切な薬物療法のために重要な結果を示すことが出来た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Satoshi Mizuno, Hiroko Makihara, Arimi Fujita, Tsutomu Shimada, Tomoko Akase, Yoshimich Sai
2. 発表標題 Impact of Skin Changes on the Transdermal Absorption Process of Fentanyl in Goto-Kakizaki Rats, a Model of Type-2 Diabetes
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水野 智詞、榎原 弘子、藤田 有美、嶋田 努、赤瀬 智子、崔 吉道
2. 発表標題 2型糖尿病モデルGKラットにおける皮膚の構造とバリア機能パラメータの変化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水野 智詞、植田 有美、嶋田 努、崔 吉道
2. 発表標題 合併病態が引き起こすフェンタニル経皮吸収型製剤の個体差に関する後方視的調査
3. 学会等名 第14回 次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋田 努
2. 発表標題 フェンタニル経皮吸収型製剤の有効性・安全性に与える個体差の要因解明
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学附属病院薬剤部のホームページ
<https://pharmacy.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	榎原 弘子 (Makihara Hiroko) (00708696)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	
研究分担者	崔 吉道 (Sai Yoshimichi) (40262589)	金沢大学・附属病院・教授 (13301)	
研究分担者	大貝 和裕 (Ogai Kazuhiro) (40706983)	石川県立看護大学・看護学部・特任教授 (23302)	
研究分担者	藤田 有美 (Fujita Arimi) (50876026)	金沢大学・附属病院・特任助教 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------