

## 使用済みフェンタニルパッチの残存薬物量測定：4症例における 残存量に影響を及ぼす臨床因子の検討

山本佳代,<sup>\*,a,c</sup> 小島昌徳,<sup>b</sup> 井口博文,<sup>b</sup> 太田隆文<sup>a</sup>

### Measurement of Amount of Fentanyl Remaining in Used Patches: Investigation of Clinical Factors Affecting the Remaining Amounts in 4 Patients

Kayo YAMAMOTO,<sup>\*,a,c</sup> Masanori KOJIMA,<sup>b</sup> Hirofumi IGUCHI,<sup>b</sup> and Takafumi OHTA<sup>a</sup>  
*<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (RIKADAI), 2641 Yamazaki, Noda City 278–8510, Japan, <sup>b</sup>Yokohama Municipal Citizen's Hospital, 56 Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama 240–8555, Japan, and <sup>c</sup>Chiba Emergency Medical Center, 3–32–1 Isobe, Mihama-ku, Chiba 261–0012, Japan (present affiliation)*

(Received October 18, 2007; Accepted March 3, 2008; Published online March 24, 2008)

Although fentanyl patches (FP) designed to sustain plasma fentanyl concentrations for 3 days are used in many patients for continuous relief of moderate to severe cancer pain, there are some cases in which effective pain relief is sustained less than for 3 days, and in which plasma fentanyl concentrations rapidly decrease at the third day after the application. In this study, we measured the amount of fentanyl remaining in FP after continuous 3-days use to clarify some clinical factors that can influence the remaining amounts in 4 patients. Average estimated fentanyl-dermal transfer rates of the collected 41 patches calculated from their remaining amounts were less than nominal rates ( $21.2 \pm 3.4$  cf.  $25 \mu\text{g}/\text{h}$  (2.5 mg FP);  $44.9 \pm 5.1$  cf.  $50 \mu\text{g}/\text{h}$  (5 mg FP)). Intra-individual variability was also observed (CV: 6.6–14.3% (2.5 mg FP), 3.9–13.3% (5 mg FP)). The present study suggests that the estimated fentanyl-dermal transfer rates are affected by fever, patients' body mass index and application sites. Although further study is necessary to elucidate factors that can influence the variability in transdermal fentanyl absorption, the approach in this study would contribute to improving appropriate usage of FP.

**Key words**—transdermal fentanyl patch; remaining-amount analysis; variability factor; cancer pain

## 序 論

がん疼痛緩和治療に使用されるフェンタニルパッチ (デュロテップ®パッチ, 以下 FP) は, モルヒネの約 100 倍の鎮痛効力を持つフェンタニルを含有し, 3 日間毎の貼り替えて鎮痛維持が可能な経皮吸収型製剤であり, その持続性や簡便性から入院患者だけでなく在宅緩和医療においても汎用されつつある。しかし, 近年 FP の鎮痛効果が 3 日間持続しない, 3 日目の血中濃度が低下するなど, FP の鎮痛効果について問題点を指摘する症例が報告されている。<sup>1–3)</sup> このような効果上の問題点をもたらす原因として, FP からのフェンタニル放出過程や皮膚における吸収過程になんらかの変動要因が関与してい

る可能性が考えられる。

FP は 3 日間安定した血中フェンタニル濃度を維持するために, 3 日間の体内吸収量を上回る量のフェンタニルを含有するよう設計されている。添付文書<sup>4)</sup>に記載された名目放出速度 (2.5 mg 製剤:  $25 \mu\text{g}/\text{h}$ ) から計算すると, 3 日間で  $25 \mu\text{g}/\text{h} \times 72 \text{ h}$  (1.8 mg) が放出され, 表示規格量の 28% (0.7 mg) に相当するフェンタニルが残存することになる。したがって, 使用済み FP 中のフェンタニル残存量を測定することにより, FP からのフェンタニル放出から皮膚移行に至る過程における問題点の有無を検証することが可能と考えられ, さらにその過程に影響を及ぼす因子を解析できる可能性がある。

近年, Solassol<sup>5)</sup>らは多数の患者の使用済み FP のフェンタニル残存量を測定した結果, 大きな個人間及び個人内変動があり, その要因解析において, 年齢, がん種が有意な差をもたらすこと, 体温上昇は

<sup>a</sup>東京理科大学薬学部, <sup>b</sup>横浜市立市民病院薬剤部, <sup>c</sup>現所属: 千葉県救急医療センター

\*e-mail: k.ymmt70@mc.pref.chiba.lg.jp

残存量を増加させる傾向にあること、貼付部位による差異は認められないことなどを報告している。<sup>5)</sup>しかし、体温の影響に関しては、温度の上昇によりFPからのフェンタニル皮膚移行量は増大するとの報告も存在する。<sup>6)</sup>また、沼田らは貼付部位を変えた場合に残存量が変化した症例を報告しているが、同時にFPを貼付する看護師により残存量が異なることも報告しており、その理由として貼付時の密着性を高めるための手技や指導が不十分であった可能性を指摘している。<sup>1)</sup>これは、生体側の因子だけでなく、適正使用に関する因子もフェンタニル放出から皮膚移行に至る過程に影響を及ぼすことを意味する。したがって、残存量に基づいて同過程に影響を及ぼす生体側の因子を明らかにするためには、管理された適切なFP貼付方法が担保されることが望まれるが、これまでの報告において、この点を明確に記述したものはほとんどない。そこで、本研究では、FPを使用中の患者4症例をプロスペクティブに追跡し、一定のプロトコールに従って貼付し、回収された使用済みFPを用いて、残存薬物量の測定とその変動要因の検討を試みた。

## 方 法

**1. FP回収対象患者及び対象期間** 横浜市立市民病院における入院患者のうち、2005年10月下旬から11月中旬にFPを使用している患者を抽出し、文書による臨床研究への参加同意が得られた患者4名を対象とした (Table 1)。本研究は同病院倫理委員会の承認を得て実施した。

**2. FP使用及び回収条件** FP貼付はすべて看護師が行い、FP貼付後、手のひらで30秒間押さえ、FPを十分に接着させることを徹底した。また、貼付部位については、胸部 (1名) 及び腹部 (3名) とし、それぞれ右胸部と左胸部、右腹部と

左腹部の間で交互に貼り替えた。剥離したFPは、使用前の粘着面を覆うライナーと同材質のポリエステルフィルムに貼り付けて回収して院内に保管し、麻薬譲渡が許可されたのち、一括して大学に移送し、残存量測定に供した。

**3. カルテ調査項目** 薬剤管理指導記録、カルテ及び看護記録等を利用し、各対象患者について、性別、年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、がん種、体温、各種臨床検査値、FP使用状況、レスキュードーズ使用状況を調査した。

### 4. 使用済みFP中のフェンタニル残存量の測定

#### 4-1. 使用済みFPからのフェンタニル抽出方法

使用済みFP1枚を鉗を用いて細かく切断し、メタノール7ml、1M塩酸12ml、内標準物質として塩酸パバペリン溶液 (0.6 mg/ml) 1mlを入れた100mlネジロガラス瓶中に投入した。FPの粘着面に接したポリエステルフィルム部分を切り取り、同様に細かく切断し、瓶中に投入した。さらにメタノール20mlで使用した器具を洗い流し、この溶液に加えた。フェンタニルは40°Cの恒温水槽中で15時間振盪 (100回/min) して抽出した。

**4-2. HPLC分析** HPLCは、ポンプ：PU-980 (日本分光製)、カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 (150 mm×4.6 mm I.D., 5 µm, 資生堂社製)、紫外吸収検出器：SPD-10Avp (島津製作所製)、インテグレーター：807-IT (日本分光製) を使用した。

抽出液をメンブランフィルター (DISMIC-3cp, 0.45 µm [0], Advantec製) に通し、50 mMリン酸緩衝液 (pH 6.5) で希釈したものをHPLC試料溶液とした。移動相は、メタノール/アセトニトリル/酢酸混液 (400:200:0.6) と1% (w/v) 酢酸アンモニウム水溶液を1:1の割合で混合して調製した。移動相の流速は1.0 ml/min、検出波長は220 nmを用いた。標準物質としてクエン酸フェンタニ

Table 1. Patient Characteristics

Patient No.	1	2	3	4
Sex	Male	Female	Female	Female
Age	61	69	74	74
Primary cancer location	Esophagus	Pancreas	Breast	Colon
Application site of FP	Chest	Abdomen	Abdomen	Abdomen
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.5	18.5	24.4	19.3
Period of survey (days)	15	9	21	18

ル水溶液 [フェンタネスト®注, 旧三共(株)] を用いた。

FP の貼付時間は看護師の都合などにより正確に 72 時間とならない場合もあるため, 本研究では, HPLC 分析により求めた残存量 (mg) を表示規格量から差し引き, これを貼付継続時間 (h) で除した値を推定皮膚移行速度 ( $\mu\text{g}/\text{h}$ ) として表現した。

**5. 統計処理** 得られた結果は平均値±標準偏差で示した。平均値の差の検定は, 体温の影響については Student の *t*-test を, 貼付部位の影響については Welch's *t*-test を用い,  $p < 0.05$  を統計的有意とした。

## 結 果

**1. 使用済み FP のフェンタニル推定皮膚移行速度** 患者 4 名から回収した使用済み FP 2.5 mg 15 枚, FP 5 mg 26 枚の推定皮膚移行速度の平均値は, それぞれ  $21.2 \pm 3.4 \mu\text{g}/\text{h}$ ,  $44.9 \pm 5.1 \mu\text{g}/\text{h}$  となり, 名目放出速度  $25 \mu\text{g}/\text{h}$ ,  $50 \mu\text{g}/\text{h}$  を下回った (Table 2)。

患者の個人間変動については, 各個人における推定皮膚移行速度の平均値の最大値/最小値比が FP 2.5 mg で 1.4, FP 5 mg で 1.2 となり, 個人差のあることが確認された。また, 個人内変動においても個人差があり, 変動係数が 5% 未満の患者がある一方で, 10% 以上となる患者も存在した。なお, FP

のほとんどは貼付  $72 \pm 1$  時間後に回収したが, 患者 No.4 が 11 月 26 日に貼付した FP 2.5 mg のみ貼付後 44 時間で剥離しており, 推定皮膚移行速度は  $28.2 \mu\text{g}/\text{h}$  と名目放出速度を上回った。

**2. フェンタニル推定皮膚移行速度の個人内変動に影響を及ぼす因子** 各患者について, フェンタニル推定皮膚移行速度と患者特性や病態との関係について検討した。なお, いずれの患者も追跡期間中, 肝・腎機能検査値に異常はなかった。患者 No.1 では, 回収した FP のフェンタニル推定皮膚移行速度は, Fig. 1 に示すように名目放出速度の 99–108% となった。疼痛コントロールについては, 11 月 7 日まで硫酸モルヒネ徐放錠 (MS コンチン®錠)  $20 \text{ mg}/\text{d}$  を併用していたが, 内服困難となったため, 11 月 8 日より FP 単独となり, 経口摂取不能となったことによる精神状態の不安定化も影響し, レスキュードーズも急増した。追跡期間中,  $38^\circ\text{C}$  以上の発熱はなく, 顕著な検査値異常もみられなかった。同様に, 体温も安定していた患者 No.2 (FP 貼付量  $15 \text{ mg}$ ) においても, 追跡期間中の推定皮膚移行速度は名目放出速度の 90–97% と良好な値を示した。

一方, 患者 No.3 のフェンタニル推定皮膚移行速度は, 全体的に名目放出速度を下回った。Fig. 2 に示すように, 11 月 12 日から 11 月 21 日 (FP 貼付量  $7.5 \text{ mg}$ ) の間に貼付した FP の推定皮膚移行速度

Table 2. Inter- and Intra-individual Variability in Estimated Fentanyl-dermal Transfer Rate

Patient No.	FP 2.5 mg (nominal rate; $25 \mu\text{g}/\text{h}$ )			FP 5 mg (nominal rate; $50 \mu\text{g}/\text{h}$ )		
	Number of patches recovered	Estimated fentanyl-dermal transfer rate ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )	CV (%)	Number of patches recovered	Estimated fentanyl-dermal transfer rate ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )	CV (%)
1	1	25.5	—	4	$50.8 \pm 2.0$ 49.5–53.8	3.9
2	0	—	—	9	$46.3 \pm 2.6$ 42.3–50.4	5.6
3	5	$18.2 \pm 1.2$ 16.6–19.5	6.6	8	$41.4 \pm 5.5$ 32.3–49.3	13.3
4	9	$22.4 \pm 3.2$ 16.4–28.2	14.3	5	$43.1 \pm 5.2$ 37.3–50.1	11.8
	15	$21.2 \pm 3.4$	16.0	26	$44.9 \pm 5.1$	11.4

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. and range.

は、名目放出速度の66-80%となった。レスキュードーズが増加し、11月24日貼り替え時にFP総量10mgへ増量したのちも、推定皮膚移行速度は名目放出速度の81-87%に留まった。追跡期間中、38°C以上の発熱が時折みられたことから、回収した全FPを貼付3日間中に38°C以上の発熱があった群(FP $\geq$ 38°C群, n=7)と、38°C未満の群(FP<38°C群, n=6)とに分け、名目放出速度に対するフ

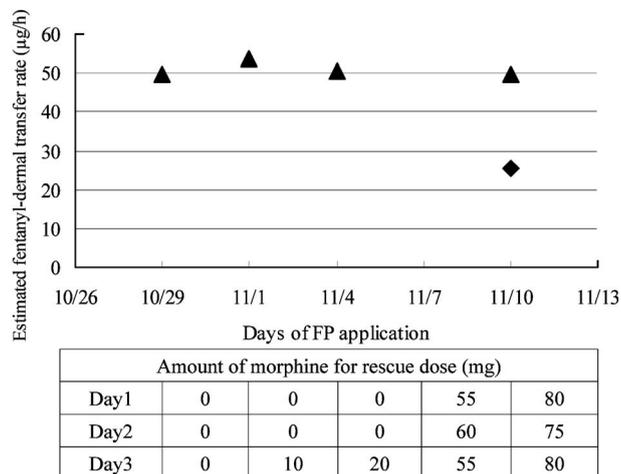


Fig. 1. Time-course of Estimated Fentanyl-dermal Transfer Rate of Patient No.1

◆: 2.5 mg FP, ▲: 5 mg FP. Date indicates the day when new FP was applied. The FP applied at 11/7 was uncollectible. MS Contin® (morphine sulfate controlled-release) tablets were given 20 mg/d in combination until 11/7. OPSO® (morphine hydrochloride solution) and ANPEC® (morphine hydrochloride) suppository were administered as rescue dose.

ェンタニル推定皮膚移行速度の割合を算出した。その結果、各々83.2 $\pm$ 10.0%, 74.3 $\pm$ 8.6%となり、有意差はなかったものの(P=0.116), FP $\geq$ 38°C群では、同割合が高くなる傾向を示した。同様の傾向は患者No.4においても確認され、FP $\geq$ 38°C群の90.6 $\pm$ 13.5% (n=9)に対してFP<38°C群では84.2 $\pm$ 7.2% (n=5)となった(p=0.350)。

3. フェンタニル推定皮膚移行速度の個人間変動に影響を及ぼす因子 本研究の対象患者4名において、Fig. 3に示すように名目放出速度に対するフェンタニル推定皮膚移行速度の割合とBMIとの間に逆相関が認められた(R=-0.955)。なお、FPを腹部に貼付した3名で検討した場合においても、同様に逆相関が認められた(R=-0.943)。また、Table 1及び2に示すように、推定皮膚移行速度は加齢により減少する傾向が認められた。なお、BMI及び加齢との相関について、44時間で剥離したFPデータを除去してもこの傾向は変わらなかった。

4. フェンタニル推定皮膚移行速度に対する貼付部位の影響 回収したFP41枚について名目放出速度に対するフェンタニル推定皮膚移行速度の割合を貼付部位別に比較したところ、胸部101.8 $\pm$ 3.5% (n=5)、腹部86.1 $\pm$ 11.1% (n=36)となり、胸部が高値を示した(p<10<sup>-4</sup>)。

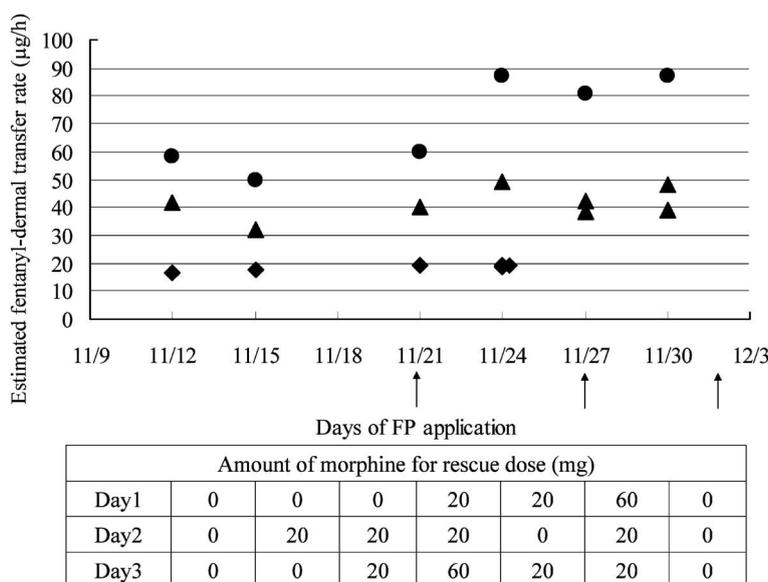


Fig. 2. Time-course of Estimated Fentanyl-dermal Transfer Rate of Patient No.3

◆: 2.5 mg FP, ▲: 5 mg FP, ●: total amount. Date indicates the day when new FP was applied. The FP applied at 11/18 was uncollectible. The arrows indicate the days in which body temperature was above 38°C. OPSO® was administered as rescue dose.

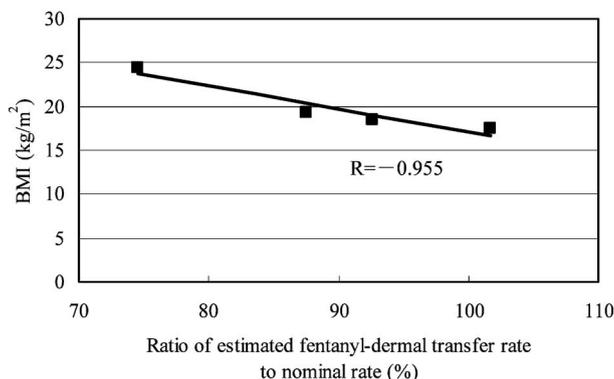


Fig. 3. Correlation between Patients' BMI and Ratio of Estimated Fentanyl-dermal Transfer Rate to Nominal Rate

The transfer-rate ratio of each patient is expressed as a mean with 5 mg FP in patient No.1 and No.2, and as a weighted mean of 2.5 mg and 5 mg FP in patient No.3 and No.4.

## 考 察

本研究では、使用済み FP 中のフェンタニル残存量の測定に先立ち、既存の抽出法<sup>1,5,7,8)</sup>の改良を試みた。抽出溶媒にメタノールを用いて 70°C で振盪抽出する方法<sup>1)</sup>は安全面で問題があり、一方、抽出溶媒に 1 M 塩酸を用いて 40°C で振盪する方法<sup>5)</sup>を試みた結果、回収率は約 80% に留まった。この低回収率の原因は、抽出溶媒の比重がパッチよりも大きいいためパッチが浮遊し、抽出が不完全になったと考え、本研究ではメタノール：1 M 塩酸=7：3 を抽出溶媒に用いて検討した結果、15 時間振盪後の FP2.5 mg 及び FP5 mg のフェンタニル回収量は各々 2.40 mg ( $n=2$ )、 $4.92 \pm 0.07$  mg ( $n=3$ )、回収率は各々 96%、 $98 \pm 1.33\%$  と良好な結果が得られた。

患者 4 名から回収した使用済み FP のフェンタニル推定皮膚移行速度の平均値は、FP 2.5 mg で約 15%、FP 5 mg で約 10% 名目放出速度を下回った。同様に使用済み FP のフェンタニル残存量を測定した報告においても、<sup>1,5,8)</sup> これらから算出される推定皮膚移行速度は名目放出速度よりも低い結果となっている。名目放出速度は、米国薬局方の放出試験 (シリンダー法)<sup>9)</sup> に従い算出された製剤学的実験値であるが、医療現場では貼付を繰り返して定常状態に達したときのフェンタニル定常状態吸収速度とみなし、がん疼痛緩和治療において先行するモルヒネ製剤、オキシコドン製剤と FP 間のオピオイドローテーション時の用量設定、及び FP 使用中の速

効性モルヒネ製剤によるレスキュードーズの 1 回量の算出の根拠として用いられている。これらを踏まえ、フェンタニル皮膚移行量が名目放出速度より算出される量に満たない場合、名目放出速度を基に算出した換算量は、実際の鎮痛用量よりも過量となる可能性がある。例えば、患者 No.3 が 11 月 15 日に貼付した FP (貼付量 7.5 mg) に着目すると、推定皮膚移行速度は名目放出速度の 66% となり、FP と経口モルヒネの用量換算比に 1：100 を用いた場合、FP 7.5 mg は 1 日経口モルヒネ量として約 120 mg しか投与されていないことになり、名目放出速度から算出される推奨換算量 150–210 mg を下回る量となる。このような違いは、特に高用量の FP を使用している場合に顕著に影響し、モルヒネ注射剤へのオピオイドローテーションでは注意が必要であることを示唆している。すなわち、モルヒネ注射剤へのオピオイドローテーションでは、FP 投与量を徐々に下げながらモルヒネ注射剤の投与量を徐々に上げていくことで調節されるが、この際名目放出速度から算出される換算量以下のモルヒネ量で至適鎮痛投与量に達する可能性があり、実際にそのような症例も報告されている。<sup>10)</sup> 一方、貼付後 44 時間で剥離した FP 2.5 mg の推定皮膚移行速度が  $28.2 \mu\text{g}/\text{h}$  と名目放出速度を上回る結果を示したことは、時間とともに皮膚移行速度が低下していることを示唆している。したがって、推定皮膚移行速度と名目放出速度との乖離については、短時間で剥離した FP を含め、さらに多くの症例でデータを集積し、吟味を重ねる必要がある。

患者 4 名から回収した使用済み FP のフェンタニル推定皮膚移行速度を測定した結果、個人間変動及び個人内変動が確認された。2 人の患者において、38°C 以上の発熱があったときに使用した FP のフェンタニル推定皮膚移行速度は、発熱のないときに使用した FP よりも増加する傾向が認められた。これらの結果は、薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、体温が 3°C 上昇すると最高血中濃度が 25% 増加すること、<sup>6)</sup> また、海外で健康成人に本剤を単回貼付し 38°C に加温した際、血中濃度曲線下面積が上昇したとの報告<sup>11)</sup> と一致する。しかし、患者 No.3 において著明な体温上昇のあった 11 月 27 日貼付分 FP に着目すると、フェンタニル推定皮膚移行速度はむしろ低下しており、また体温上昇

はフェンタニル残存量を増加させるとの報告もあることから,<sup>5)</sup> 今後さらに対象例を拡大して検討する必要がある。

患者 BMI とフェンタニル推定皮膚移行速度の間に逆相関関係が認められたことは、フェンタニルの脂溶性との関連で極めて興味深い。フェンタニルは脂溶性が高い薬物であり、ラットにおいて脂肪中濃度は血液中濃度の約 30 倍と報告されている。<sup>12)</sup> また、雌雄ラットにフェンタニルを単回皮下投与した際、雌ラットの最高血中濃度は雄ラットと比較して有意に低く、脂肪量の雌雄差に起因するフェンタニルの脂肪への移行量の性差が原因と考察する報告もある。<sup>13)</sup> これらの報告と今回の結果を総合すると、BMI が高い患者におけるフェンタニル皮膚移行抑制は、貼付面皮下の脂肪組織にフェンタニルが貯留することにより、FP と皮膚面の濃度差が減少し、フェンタニルの受動拡散が抑制された結果と推察できる。

加齢により推定皮膚移行速度が減少する傾向が認められた。Solassol らも、75 歳以上の患者では、65 歳以下の患者と比較して、残存量より算出されるフェンタニル推定皮膚移行速度は有意に低下すると報告しており、<sup>5)</sup> フェンタニル残存量に及ぼす加齢の影響については、今後更なる検討が必要である。

FP の貼付部位については、Roy ら<sup>14)</sup> の報告を根拠に、胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付することとされている。<sup>4)</sup> しかし、脇部から前胸部への貼付部位の変更によりパッチ中のフェンタニル残存量が増加した症例も報告されており、FP と皮膚面の密着度の低下が原因と考察されている。<sup>1)</sup> 本研究で観察された腹部と胸部におけるフェンタニル推定皮膚移行速度の差異は、腹部は胸部に比べ皮膚のよじれが生じ易いことから、密着性の問題とも考えられるが、腹部は脂肪量が多いことから皮下脂肪組織によるフェンタニル皮膚移行抑制の結果とも推定できる。フェンタニル推定皮膚移行速度に対する脂肪量の影響については、BMI が大きいほど、すなわち肥満度が高いほど推定皮膚移行速度が低くなる結果が得られており、脂肪量の影響に着目したさらなる検討が必要と考える。

以上、本研究において、FP からのフェンタニル経皮吸収が不良であった例が確認され、放出から皮膚移行に至る過程に影響を及ぼす因子として、発熱、

BMI、貼付部位が関与する可能性が示唆された。本研究の結果は、症例数が少ないためにさらなる検討が必要であると考えますが、適正に貼付された場合でも FP からのフェンタニル経皮吸収が不良となる症例が確認されたことは、今後 FP による疼痛緩和を図る上で、特に高用量 FP 使用において注意を要することを示唆している。

## REFERENCES

- 1) Numata T., Teraoka R., Matsuda Y., Mitani S., Miyanaga Y., Yagi K., Hirai M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 599–605 (2005).
- 2) Hamada Y., Kokubun H., Matoba M., Takahashi M., Murase S., Sagawa K., Shimada S., Hoka S., *TDM Kenkyu*, **21**, 169–170 (2004).
- 3) Nakayama H., Hasegawa T., Morikawa A., Sugibayashi K., *TDM Kenkyu*, **21**, 248–254 (2004).
- 4) Package Insert 「DUROTEP®Patch」.
- 5) Solassol I., Caumette L., Bressolle F., Garcia F., Thézenas S., Astre C., Culine S., Coulouma R., Pinguet F., *Oncol. Rep.*, **14**, 1029–1036 (2005).
- 6) Gupta S. K., Southam M., Gale R., Hwang S. S., *J. Pain Symptom Manage.*, **7**, S17–S26 (1992).
- 7) Varvel J. R., Shafer S. L., Hwang S. S., Coen P. A., Stanski D. R., *Anesthesiology*, **70**, 928–934 (1989).
- 8) Marquardt K. A., Tharratt R. S., Musallam N. A., *Ann. Pharmacother.*, **29**, 969–971 (1995).
- 9) The United States Pharmacopeial Convention, Inc. ed., “The United States Pharmacopeia, 25th edition,” 2002, pp.2018–2019.
- 10) Kuroiwa Y., *Prog. Med.*, **25**, 2455–2457 (2005).
- 11) Interview form 「DUROTEP®Patch」.
- 12) Bjorkman S., Stanski D. R., Verotta D., Harashima H., *Anesthesiology*, **72**, 865–873 (1990).
- 13) Ohtsuka H., Kobayashi H., Shigeoka T., Torii S., Shimomura H., Nemoto H., Fujisaki M., Miura K., Uenoyama T., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **29**, 855–864 (2001).
- 14) Roy S. D., Flynn G. L., *Pharm. Res.*, **7**, 842–847 (1990).