フィルムドレッシング材による 1日1回型フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤の半量投与

寺岡麗子^{*1}, 三宅真衣¹, 伊藤真依¹, 塩野朋香¹, 沼田千賀子², 中山みずえ³,
岡本禎晃³, 平井みどり⁴, 湯谷玲子¹, 北河修治⁵, 坂根稔康¹
神戸薬科大学製剤学研究室¹, 神戸薬科大学薬学臨床教育センター²
市立芦屋病院 薬剤科³, 神戸大学⁴, 神戸薬科大学⁵

Half Dose Administration Using Once-a-day Transdermal Patch of Fentanyl Citrate with Film Dressings

Reiko Teraoka^{*1}, Mai Miyake¹, Mai Itoh¹, Tomoka Shiono¹, Chikako Numata², Mizue Nakayama³,
Yoshiaki Okamoto³, Midori Hirai⁴, Reiko Yutani¹, Shuji Kitagawa⁵ and Toshiyasu Sakane¹
*Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University¹,
Educational Center for Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University²,
Department of Pharmacy, Ashiya Municipal Hospital³,
Kobe University⁴, Kobe Pharmaceutical University⁵*

〔 Received July 20, 2017
Accepted October 14, 2017 〕

Although the minimum effective dose of the once-a-day fentanyl citrate transdermal patch (tape) used for cancer pain is 1 mg, this may be excessive depending on the patient's condition. The dosage may be lowered using film dressing because the tape cannot be cut and patched; however, the feasibility of dose adjustment using this method is not confirmed. The tape was covered with OPSITE[®] FLEXIFIX (OP), PERME-ROLL (PE), or Tegaderm[™] Roll (TE) as film dressings, adopting 2 methods: (1) bonding the application surfaces of the tape and film dressing; or (2) pasting the tape on the surface of the film dressing. From the results of the drug release test and skin permeability test, OP was found to prevent drug release more markedly when adopting method (1).

During hospitalization at the Ashiya Municipal Hospital, the tapes were applied in the following dosages to each patient: A (1 mg and 0.5 mg), and B-D (0.5 mg). Administration of 0.5 mg was performed using PE with method (2). The residual rate for each patient was: A: 80.6%, B: 74.6 ± 8.39%, C: 75.6 ± 4.37%, and D: 79.4 ± 8.31%. When the tape at 1 mg was attached to patient A, the residual rate was 61.1 ± 9.50%.

These results support the feasibility of dose adjustment by covering the drug releasing surface of the tape with appropriate film dressing, such as OP or PE, adopting method (2).

Key words — fentanyl citrate, transdermal patch, film dressings, half dose administration

緒 言

がん疼痛治療において、フェンタニルおよびフェンタニルクエン酸塩はモルヒネやオキシコドン等と共に主要な選択薬の1つである。現在、これらを含む製剤として、注射剤、貼付剤、舌下錠、バツカル錠が市販されている。このなかで

貼付剤は2001年にリザーバー型のフェンタニル貼付剤（デュロテップ[®]パッチ，DP）がはじめて承認された。貼付剤からの薬物の放出には様々な要因の影響を受けることが知られている。沼田らは患者に使用した後のDP中のフェンタニルの残存量測定から、薬物放出量が貼付者や貼付部位によって変動する場合があることを報告してい

*〒658-8558 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1

る.¹⁾ また、山本らは使用済みの DP の残存量から求めたフェンタニル推定皮膚移行速度が発熱、body mass index (BMI)、貼付部位の影響を受ける可能性を示した。²⁾ 吉澤らも貼付部位間での残存量の比較を行い、汎用される胸部より肩や背部に貼付した場合に安定した薬物の放出が認められたと報告している。³⁾ ところで、DP の最小規格は 2.5 mg であるが、この最小規格のモルヒネ対応量に至っていない患者には使用することはできない。また、対応量に至っている患者でも傾眠や呼吸抑制のような重大な副作用が生じることがあり、投与量を下げることがある症例が認められた。このため医療現場ではフィルムドレッシング材で貼付面を覆い、この製剤からの薬物の放出量を調節していたが、この方法で貼付しても正確な用量調節ができず、設定されているよりも多くの薬物が放出されていた。⁴⁾

2010 年に日本人のニーズから設計された⁵⁾ 1 日 1 回型の経皮吸収型製剤であるフェントス® テープが承認された。この製剤はマトリックスタイプで、粘着剤にフェンタニルクエン酸塩を含有させた貼付剤で、DP と同じように様々な要因によって薬物残存量が影響を受けることが明らかになっている。⁶⁾ 承認されている最小規格は 1 mg であるが、DP と同様にこの用量でも代謝が低下している高齢者などには過量投与になる場合がある。その場合、医療現場では DP と同じように創傷被覆材であるフィルムドレッシング材で貼付面を半分覆い、用量を半分に減量すること（半面貼付）が試みられているが、この方法によって用量がコントロールできるかを検証した報告はない。

そこで、本研究ではオピオイド貼付剤の適正使用を推進することを目的として、マトリックス型の貼付面を種々のフィルムドレッシング材で覆うことにより貼付面積を調整し、用量調節が可能かを検討した。

方 法

1. 試料

フェントス® テープ 1 mg（フェンタニルクエン酸塩 経皮吸収型製剤、FT テープ）およびフェン

タニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」（フェンタニル注射液）を使用した。

フィルムドレッシング材はテガダーム™ スムース フィルムロール（スリーエム・ヘルスケア(株)、東京、TE）、オプサイト®フレキシフィックス（スミス・アンド・ネフュー(株)、東京、OP）、[優肌] パーミロール®14R10（日東メディカル(株)、東京、PE）、カテリープラス® ロール CPSR 1010（ニチバン(株)、東京、CP）の 4 種類を用いた。

アセトニトリルは HPLC 用、その他の試薬、溶媒はすべて試薬特級品を使用した。

2. フィルムドレッシング材を用いた FT テープの用量コントロール

FT テープの薬物放出面をフィルムドレッシング材で全面覆ったテープ（全面貼付）、半面覆ったテープ（半面貼付）およびフィルムドレッシング材を使用しないテープ（フリー）の 3 種類で試験した。また、**Fig 1** に示したようにフィルムドレッシング材は FT テープのライナーをはずして薬物含有層側（皮膚との接着面）とフィルムドレッシング材の接着面を貼り合わせる方法（以下、方法（1））と、フィルムドレッシング材表面にテープを貼付する方法（方法（2））の 2 通りの方法で行った。

3. FT テープの放出試験

放出試験は、**2.** で示した方法（1）と方法（2）の方法で薬物放出面をフィルムドレッシング材で全面または半面覆った FT テープを Disk 上にフィ

Fig 1 Schematic of adhesive methods of transdermal tape

ルムドレッシング材で固定し、USPに収載されている Paddle over Disk 法により行った。試験液として pH 6.0 のリン酸緩衝液 500 mL を用い、パドル回転数 50 rpm、温度 32.0℃ で 24 時間放出試験を行った。経時的に放出液を採取後、HPLC 分析を行い、薬物放出率を求めた。

4. 皮膚透過実験

ユカタンマイクロピッグ (YMP) 皮膚を装着した Franz 型拡散セルを用いて、ドナー側に貼付面をフィルムドレッシング材で全面または半面覆ったものと覆わない FT テープを装着した。なお、全面を覆った実験は 4 種類のフィルムドレッシング材を使用して方法 (1) または方法 (2) で装着した。また、全面貼付で良好な遮蔽性を示した OP については方法 (1) または方法 (2) で半面貼付した場合の皮膚透過性を検討した。さらに市立芦屋病院から回収したテープ剤はすべて方法 (2) で PE を用いて 0.5 mg 投与を行っていたので、PE を用いて方法 (2) で半面貼付した場合の皮膚透過性を確認した。レセプター側 (37℃) に等張リン酸緩衝液 (pH 7.4) を加えて皮膚透過実験を行った。経時的にレセプター液を採取し、HPLC 分析により薬物透過率を測定した。なお、透過率はフェンタニルクエン酸塩量として示した。

5. フィルムドレッシング材の FT-IR スペクトル

フーリエ変換近赤外分光分析装置 (Frontier, (株)パーキンエルマージャパン, 神奈川) を用いて、全反射測定法 (ATR 法) でフィルムドレ

ッシング材の表面と裏面 (接着面) の FT-IR スペクトルを測定し、ATR 補正を行った。

6. フィルムドレッシング材の膜厚測定

マイクロメーター (MDC-25MX, (株)ミットヨ, 神奈川) を用いてフィルムの膜厚を測定した。

7. フィルムドレッシング材の透湿度

開口面積が 6.3 cm² のサンプル瓶に精製水 10 mL を加え、開口部をフィルムドレッシング剤で覆い、25℃ の恒温室で 7 日間保存した。減少質量より、透湿度を以下の式より求めた。⁷⁾

$$\text{透湿度 (g/m}^2\text{/7d)} = W \times \frac{10,000}{A}$$

W: 減少質量

A: サンプル瓶の開口部面積 (cm²)

8. 使用済み FT テープ中の残存率測定

市立芦屋病院の入院患者で忍容性や疼痛の程度により 1 mg が過量と判断されたため、PE を使用して半面貼付を実施した患者 4 名 (A, B, C, D) の使用済みテープを回収した。患者背景を Table 1 に示した。患者 A については半量投与テープ 2 枚と全量投与テープ 28 枚、患者 B, C, D については半量投与テープをそれぞれ 74 枚、25 枚、67 枚回収した。0.5 mg 投与となった背景は以下の通りである。患者 A は FT テープ 1 mg を貼付していたが、副作用の発現のため貼付を中止していた。しかし、痛みがとれないため、再度 FT テープの貼付が開始となったが、貼付していない期間

Table 1 Characteristics of four patients

Patient	Sex	Age (y)	Weight (kg)	History of present illness
A	female	87	26	rectal cancer, hepatic metastasis, cataract
B	female	88	—	low backache, respiratory discomfort, bone metastasis from lung cancer
C	female	81	—	cervical cancer, uterine prolapse, implantation of ureter into skin, nocturnal delirium
D	female	84	45	carcinoma of unknown primary, multiple bone metastasis, multiple hepatic metastasis, brain metastasis, pleural effusion, ascites

が1カ月ほどあったため、0.5 mg から投与を開始し、その後2日間痛みが取れないため1 mg に増量された。患者B, C, Dはトラマドール塩酸塩を服用していたが、経口投与ができなくなったため、FTテープに切り換えられたが、トラマドール塩酸塩の服用量がFTテープ1 mg に相当する量よりも少なかったために、0.5 mg 投与となった。回収したテープそれぞれに塩酸12 mLとメタノール40 mLを加えて50℃で20時間振とうした後、ろ過し、メタノールで正確に100 mLとした。この溶液10 mLを希塩酸で全量25 mLとし、この溶液についてHPLC分析を行い、フェンタニルクエン酸塩残存率を測定した。

9. HPLC 分析

装置としてWaters製Alliance HPLC system (e2695 セパレーションモジュール, 2489 紫外可視検出器, ミレニアムワークステーション, 東京)を用いた。FTテープの放出試験および透過実験では移動相として0.024 mol/L 過塩素酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル混液 (73:23), pH 2.5, カラムとしてMightysil RP-18 GP 150×3.0 mm 5 μmを使用して、流速1.1 mL/min, 検出波長210 nmで分析を行った。一方、使用済みFTテープの残存率測定の場合は移動相として0.02 M 過塩素酸ナトリウム水溶液 (pH 2.45) / アセトニトリル混液 (60:40), カラムとしてCOSMOSIL 5C₁₈-AR-II

150×4.6 mm 5 μm (ナカライテスク(株), 京都)を使用して、流速1.4 mL/min, 検出波長210 nmで分析を行った。種々の濃度の標準溶液はフェンタニル注射液0.1 mgを用いて調製した。

10. 倫理的配慮

本研究は、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、神戸大学医学研究科等医学倫理委員会の承認を得て行った(研究課題「貼付済みフェンタニル経皮吸収型製剤中のフェンタニル残存量の測定に関する調査研究」受付番号1271, 2012年4月3日)。なお、この課題の研究機関(共同研究機関)として神戸大学医学部附属病院, 市立芦屋病院, 神戸薬科大学製剤学研究室, 神戸薬科大学薬学臨床教育センターが記載されている。

結 果

1. フィルムドレッシング材でFTテープの薬物放出面を全面覆った場合の放出試験

医療機関で用いられているフィルムドレッシング材は施設によって異なることから、4種類のフィルムドレッシング材を用いてFTテープの薬物放出面を全面覆ったものをディスク上に固定して、Paddle over Disk法による放出試験を行った結果をFig 2に示した。フィルムドレッシング材

Fig 2 Release profiles of fentanyl citrate from the tape covered entire release surface with film dressing

Film dressing: ○ without film ▲ TEGADERM Smooth Film ROLL □ PERME-ROLL ● OPSITE FLEXIFIX ■ CATHEREEPLUS ROLL. (a) method 1 (b) method 2

で放出面を覆わなかった場合、フェンタニルクエン酸塩は速やかに放出し、5時間後の放出率は91.6%であった。これに対して方法(1)で放出面を全面覆った場合、薬物の放出プロファイルは用いたフィルムドレッシング材によって大きく異なり、TEでは覆わなかった場合より少し放出遅延が見られたが、10時間以降の放出率は覆わなかった場合とほぼ同じ値を示した。これに対して、OPの場合の24時間後の放出率は10.6%とほかのフィルムドレッシング材に比べて非常に低い値を示した。PEからの薬物放出量はTEより低く、OPよりも大きかった。一方、方法(2)ではいずれのフィルムドレッシング材においても方法(1)より早く薬物が放出し、TEとPEの間に相違が認められなかった。また、OPは方法(1)の結果と同様にほかと比べて最も薬物放出が抑制された。なお、医療現場で適用されると予想される方法(2)ではCPを用いた試験も行ったが、TEと同様の結果であった。

2. フィルムドレッシング材が薬物の YMP 皮膚透過量に及ぼす影響

Fig 3は方法(1)と方法(2)で薬物放出面をフィルムドレッシング材で全面覆って、YMP皮膚に貼付した場合の薬物透過率の推移を示している。フィルムドレッシング材で覆わなかった場合は

24時間後に80.4%の薬物が放出した。これに対して方法(1)でOPとPEを用いた場合の24時間後の薬物透過率はそれぞれ1.8%と3.1%であり、ほとんど薬物は透過しなかった。また、放出試験で高い放出率を示したTEにおいても25.6%と低い値を示した。一方、方法(2)でTE、CP、PE、OPを用いて貼付した場合の透過率はそれぞれ34.6%、31.4%、10.9%、3.4%で、方法(1)よりいずれも高い値を示した。CPの場合はTEとほぼ同じ薬物透過性を示した。次に放出性、透過性が低かったPEとOPで2種類の貼付方法で貼付面を半分覆って貼付した場合の24時間後の放出率を比較した(Fig 4(a))。PEの場合、方法(1)と(2)で半面貼付した場合の24時間後の放出率はそれぞれ76.2と94.7%となり、フィルムドレッシング材で覆わなかった場合の放出率の1/2値である47.9%よりかなり大きい値となった。これに対してOPの場合は方法(1)と(2)でそれぞれ52.4と77.1%となり、方法(1)でほぼ半量放出された。Figure 4(b)は同様の方法でYMP皮膚に貼付した場合の24時間後の皮膚透過率の結果を示しているが、放出率に比べて透過率はいずれの場合も低い値を示した。特にOPを用いて方法(1)で貼付した場合、フィルムドレッシング材で覆わなかった場合の透過率の1/2値である40.2%に近い透過率を示した。

Fig 3 Skin permeation profiles of fentanyl citrate from the tape covered entire release surface with film dressing

Film dressing: ○ without film ▲ TEGADERM Smooth Film ROLL ■ CATHEREEPLUS ROLL □ PERME-ROLL ● OPSITE FLEXIFIX. (a) method 1 (b) method 2

Fig 4 Released (%) (a) and skin permeation (%) (b) of fentanyl citrate after 24 h from the tape covered half release surface with OPSITE FLEXIFIX (OP) or PERME-ROLL (PE)

Fig 5 FT-IR ATR spectra of (a) base side and (b) drug release surface of film dressings

3. フィルムドレッシング材の特性

用いたフィルムドレッシング材によって薬物透過量が異なっていたので、その原因を明らかにする目的で、それぞれの基剤と粘着剤部分のFT-IRスペクトルをATR法で測定した (Fig 5). Figure 5の (a) は基剤側, (b) は粘着剤側のスペクトルを示している. CPの基剤は (<http://www.nichiban.co.jp/medical/products/dressing/cathereplusroll/>, 2017年6月29日) ポリウレタンフィルムが用いら

れているが、ほかのフィルムドレッシング剤のスペクトルも吸収強度に違いがあるが、吸収波数がほぼ同じ位置にピークを示したので、ポリウレタン系であることがわかった. 一方、粘着剤のスペクトルは基剤側と異なり、メーカー間で違いが認められた. Table 2は検討したフィルムドレッシング材の膜厚と透湿度を示している. 4種類のなかでTEとCPが膜厚が小さく、PEとOPの膜厚が大きかった. また、透湿度はCPが最も高く、OPが最も低かった.

Table 2 Film thickness and water vapor permeability of various film dressings

Film dressing	Film thickness (μm)	Water vapor permeability ($\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$)
TegadermRoll	49	1,806
PERME-ROLL	68	3,445
CATHEREPLUS ROLL	49	6,179
OPSITE FLEXIFIX	69	1,758

Fig 6 Residual (%) of fentanyl citrate in the Fentos tape administered at a half dose to four patients. Error bars indicate standard error of the mean **Fig 7** Residual (%) of fentanyl citrate in Fentos tape 1 mg administered at a full dose or half dose (Covering with Perme-Roll) to A patient. Error bars indicate standard error of the mean

4. 使用済み FT テープ中の残存率測定

PE を用いて方法 (2) で半量 (0.5 mg) 投与した患者 4 名が使用した FT テープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は患者 A, B, C, D それぞれで 80.6% ($n = 2$), $74.6 \pm 8.39\%$ ($n = 74$), $75.6 \pm 4.37\%$ ($n = 25$), $79.4 \pm 8.31\%$ ($n = 67$) であった。標準偏差の値が小さいことから、貼付日毎のばらつきは小さいことがわかった (Fig 6)。Figure 7 は患者 A の半量と全量投与時の使用済み FT テープ中のフェンタニル

クエン酸塩残存率を比較したものである。全量投与時の平均残存率は $61.1\% \pm 9.50\%$ であったので、この値から半量投与時の残存率を推定すると 80.6% になる。半量投与されたのが 2 日間だけであったが、この平均値は推定値とほぼ一致した。

考 察

3 日 1 回型でリザーバー型の DP を除毛したウサギの背部に TE の上から貼付した場合と TE を

用いないで貼付した場合の血清中のフェンタニル濃度推移はTEを用いない場合より低値を示したが、血清中にフェンタニルが検出され、TEを通してフェンタニルが皮膚に移行することが明らかになっている。⁴⁾ また、フェンタニルの皮膚への移行は酸素ガス透過性や透湿性が極めて低いポリ塩化ビニリデン製食品用ラップで完全に阻止できたと報告されている。日本人の生活スタイルから開発されたFTテープは1日1回型のマトリックス貼付剤であるが、最小規格の1 mgを投与した場合でも、患者の状態によって過量投与になる場合がある。マトリックス型のFTテープからの皮膚への薬物移行をフィルムドレッシング材で阻止できるかを4種類の製品を用いて放出試験、皮膚透過実験から検討した結果、OPが最も阻止できることが明らかになった。これに対してTE、CPはほかに比べて薬物透過性が高く、PEはこれらに比べて低かったことから、適切なフィルムドレッシング材を選択すれば皮膚への薬物移行量をコントロールできると考えられた。そこで、比較的薬物透過を阻止できるOPとPEを用いてFTテープの貼付面を半分覆い、放出試験を行ったところ、方法(1)でOPを用いた場合、フィルムドレッシング材を用いなかった場合の半量の放出量となり、PEでは半量より高値を示した。実際にはバリアーとして機能している皮膚を薬物が透過しなければならないため、放出試験の結果より透過率が低下することが予測される。薬物透過性や皮膚の構造がヒト皮膚と比較的類似しているYMPで同様の方法で半量投与を試みたところ、全体的に薬物透過量はいずれの場合も低下し、方法(1)でOPを用いた場合にほぼ透過量が半量となったが、方法(2)でOPやPEで半面覆った場合でも、方法(1)より若干半量より大きい値となったが、OPやPEで差が認められなかった。実際に適用する場合を考えると方法(1)では粘着面同士を合わせるのがかなり難しく、さらに上からフィルムドレッシング材で固定しなければならないので、貼付に時間がかかる。従って実際には方法(2)のほうが貼付者は貼付しやすい。

市立芦屋病院で副作用発現のため0.5 mg投与となった4名の患者の使用済みFTテープ中の薬

物残存率の平均値をFig 6に示した。薬物残存量は色々な要因によって患者間で大きく変動することが報告されているが、⁶⁾ 今回は大きな違いは認められなかった。使用済みのFTテープを3枚以上回収できたB~Dの3名の患者それぞれの残存率の標準偏差を求めたところ、いずれの患者も小さい値であったので、方法(2)で貼付した貼付日毎の半量投与に起因するバラツキはあまりないと考えられた。このことから患者B~Dでは長期間0.5 mg投与されたが、痛みの訴えもほとんどなかったのは、PEを使った半量投与の放出量の変動が少なかったためであると推測された。なお、市立芦屋病院では半量投与にPEを用いていた。また、患者Aの全量投与の残存率から推定した半量投与における残存率は80.6%となり、この値は半量投与したフェンタニルクエン酸塩残存率とほぼ一致していたことから、実際にはPEによる半面貼付によって半量投与が可能であることが明らかになった。

今回使用したフィルムドレッシング材は皮膚保護のため医療現場でよく用いられており、薄いフィルムで、使用感がよく皮膚刺激性が低い。FTテープと重ねても、防水性を有するが透湿性が高いため、皮膚に貼っても蒸れることがないので、2枚貼っても患者には負担が少ないと考えられる。今回検討したTEやCPの商品説明からこれらの基剤にはポリウレタンフィルムが使用されているが、OPやPEの基剤のFT-IRスペクトルがTEおよびCPとほぼ同じであったことから、4種類ともポリウレタンフィルムが用いられていると考えられる。一方、TEの粘着剤は商品説明によるとアクリル系粘着剤であるが、OPとCPの粘着剤も類似のFT-IRスペクトルを示したことから、アクリル系粘着剤が用いられていると推測された。このアクリル系粘着剤は薬物の溶解や放出性が優れていることから、⁸⁾ これら3種類のフィルムドレッシング材をフェンタニルクエン酸塩が透過したと考えられる。一方、CPはアクリル系粘着剤よりも高い透湿性を有するウレタージェル粘着剤が用いられている(Table 2) ことから、薬物透過性も高くなったと考えられた。また、同じ粘着剤であるTEとOPは膜厚が異なっており、

膜厚が小さい TE の方が薬物の放出、皮膚透過が大きくなった。これらの結果から材質が同じであれば薬物の透過性は主に膜厚に依存すると考えられた。医療現場においてフィルムドレッシング剤を放出面に貼ることによって薬物の放出を阻止できている医療スタッフが多いと思われるが、今回の検討から、FT テープ 1 mg の投与量を半量にコントロールする場合は、フィルムドレッシング材の特性を十分に把握して選択する必要があることが示唆された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

謝 辞

この研究は、公益財団法人笹川記念保険協力財団の助成を受けて実施したものである。

引用文献

- 1) 沼田千賀子, 寺岡麗子, 松田芳久, 三谷祥子, 宮長祐子, 八木敬子, 平井みどり, 使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因－個人差および貼付部位－, 医療薬学, 2005, **31**, 599-605.
- 2) 山本佳代, 小島昌徳, 井口博文, 太田隆文, 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, YAKUGAKU ZASSHI, 2008, **128**, 959-964.
- 3) 吉澤一巳, 森川陽子, 梶松とも子, 木本陶子, 濱田康次, 福田恵子, 古山めぐみ, 三浦剛史, 山田岳史, 益田律子, 佐藤光利, 使用済みフェンタニル貼付剤の残存量からみた貼付部位選択に関する比較検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2009, **45**, 773-776.
- 4) Numata C, Teraoka R, Matsuda Y, Yagi K, Hirai M, Kitagawa S, Dose Control Study on Fentanyl Patch Using Two Types of Covering Material, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2008, **34**, 26-31.
- 5) 丸山 徹, 日本人のニーズから設計されたフェンタニル 1 日 1 回製剤, 薬局, 2010, **61**, 3240-3246.
- 6) 寺岡麗子, 中山みずえ, 堅ゆりか, 上田華世, 湯谷玲子, 沼田千賀子, 岡本禎晃, 平野 剛, 富田 猛, 平井みどり, 北河修治, 1 日 1 回貼り替え型フェンタニルクエン酸塩貼付剤 (フェントステープ) の薬物残存量に影響を与える要因, 日本緩和医療薬学雑誌, 2016, **9**, 25-32.
- 7) 大島新司, 間祐太郎, 細谷 治, 長島健悟, 田中享, 佐野元彦, 太田昌一郎, 安野伸浩, 從二和彦, フェンタニル貼付剤の粘着性に関する検討－貼付試験と粘着性による評価－, 日本緩和医療薬学雑誌, 2012, **5**, 7-13.
- 8) 東 正人, テープ型経皮吸収製剤, 化学技術誌 MOL, 1988, **26**, 62-64.