フェンタニル経皮吸収製剤の剥がれ及び使用感に関する検討

栗田かほる,^{*,a} 望月優花,^b 国分秀也,^c 厚田幸一郎^{b,c}

Evaluation of Detachment and Clinical Usability of Transdermal Fentanyl Patches in Healthy Volunteers

Kaoru Kurita,^{*,a} Yuka Mochizuki,^b Hideya Kokubun,^c and Kouichirou Atsuta^{b,c}

^aDepartment of Nursing, Kitasato University Hospital; 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0375, Japan; ^bKitasato University School of Pharmacy; 5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan; and ^cDepartment of Pharmacy, Kitasato University Hospital; 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0375, Japan.

(Received March 16, 2015; Accepted July 30, 2015)

The dose of a transdermal fentanyl patch is proportional to its application site area. Therefore, the absorption of fentanyl may decrease if the patch detaches, leading to insufficient analgesia. Sixteen healthy volunteers were enrolled in a study to investigate the appropriate application sites and clinical utility of three transdermal fentanyl patches available in Japan. Three placebos, Fentanyl 1-day (Fentos; Fen), Fentanyl 3-day (Durotep; Dur), and Generic Fentanyl 3-day (HMT) were administered using a crossover study design. The placebos were applied to 11 different sites, including both sides of the upper arm, abdomen, back, thigh, chest, and the middle of the chest. We determined the patch detachment area and incidence of patch-induced itching every 24 h and evaluated differences between each application site using the Wilcoxon signed-rank test. Significant patch detachment was observed on the abdomen and upper arms with Fen, on the abdomen and chest with Dur, and on the chest with HMT compared with that at other sites ($p < 0.005$). Although no significant difference in itching was observed between regions when administering Fen, itching significantly increased on the chest and back when using Dur and on the abdomen when using HMT as compared with that at other sites ($p < 0.05$). Our results indicate that the three transdermal Fen patches exhibit different adhesive properties and local adverse events, indicating that the application site should be cautiously selected for each patch type.

Key words—transdermal fentanyl; detachment; clinical usability

緒 言

フェンタニルパッチ (fentanyl patch; FP) は World Health Organization (WHO) 方式がん疼痛治療法除痛ラダー¹⁾の三段階に位置する強オピオイド鎮痛薬であり、中等度から高度のがん性疼痛に対して汎用されている。経皮より投与できることから経口摂取不能ながん患者に有用であり、他のオピオイド製剤と比較して眠気や便秘が生じ難い^{2,3)}ことから、他のオピオイド鎮痛薬で副作用が出現した患者に使用できる。

FP は 1 日又は 3 日毎の貼り替えという簡便性から、在宅や終末期の緩和医療でも活躍してきた。し

かし、貼付期間内の製剤の剥がれや痒みなどのトラブルが起これ、適正に使用できない事例が、しばしば臨床で報告されている。⁴⁾ また、FP の投与量は貼付面積に比例するため、剥がれが生じると薬物吸収量が低下し、目的の血中濃度に到達しないことが考えられる。したがって、副作用を回避し、十分な鎮痛効果を得るためには剥がれないことが重要である。また、長時間の貼付によって生じる痒みは使用感の増悪だけでなく、患者が貼付部位を掻いてしまうことにより FP の剥がれを誘発する可能性が考えられる。ゆえに製剤の使用感も貼付剤使用においては考慮する必要がある。

現在、わが国における FP には複数の種類が存在し、それぞれ材質、形状及び貼付時間が異なるため、剥離に影響する要因は製剤毎に異なることが予想される。また、皮膚の厚みや水分量など、各貼付

^a北里大学病院看護部, ^b北里大学薬学部, ^c北里大学病院薬剤部

*e-mail: k.kurita@kitasato-u.ac.jp

部位の皮膚の状態の違いによっても製剤の粘着力は変化することが考えられる。FPの使用感と粘着性については、大島らの報告⁵⁾で検討されているが、貼付部位毎の検討はなされていない。

そこで今回、わが国で発売されている1日型及び3日型経皮吸収製剤（フェントス[®]テープ、デュロテップ[®]MTパッチ、フェンタニル3日用テープ「HMT」）のプラセボ製剤を用いて、3製剤の最適貼付部位、剥がれに影響する因子及び使用感について比較検討した。

方 法

1. 製剤 本研究には、主薬成分を含有していない1日型製剤のフェントス[®]テープ2 mg プラセボ（31.7 mm×31.7 mm、ロット番号；JB02T、久光製薬株式会社、以下；Fen）、3日型製剤のデュロテップ[®]MTパッチ4.2 mg プラセボ（25.4 mm×41.6 mm、ロット番号；0014105-0801281、ヤンセンファーマ株式会社、以下；Dur）、フェンタニル3日用テープ4.2 mg「HMT」プラセボ（25.4 mm×41.6 mm、ロット番号；M601T、久光製薬株式会社、以下；HMT）を使用した。なお、本研究で使用了プラセボ製剤は実製剤と同様、粘着試験等の製剤試験を通過し、薬効を除いては実製剤と変わらない製剤である。

2. 対象 健康成人男女16名を対象とし、3製剤でクロスオーバー試験を行った。ただし、試験同意取得時に皮膚疾患を診断されているものは除外した。貼付期間中に腋窩体温で37℃以上の発熱がないことを確認し、貼付期間中は入浴禁止（短時間のシャワーは可）、激しい運動禁止、飲酒禁止の行動制限を設けた。貼付期間中に重度の発赤、炎症などの有害反応が生じた場合は、試験を中止した。

なお、本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会に承認され（承認番号C倫09-537）、「臨床研究に関する倫理指針」に従って実施した。

3. 試験方法

3-1. 測定項目 試験（貼付）開始直前に、被験者の年齢、性別、身長、体重、body mass index (BMI)、腋窩体温、体脂肪率、貼付部位の皮下脂肪厚、皮膚水分量及び皮膚表面温度を測定した。皮下脂肪厚は各貼付部位3回ずつ、製剤貼付前の皮膚水分量及び皮膚表面温度は各貼付部位10回ずつ測

定し、その平均値を算出した。貼付後24時間、48時間、72時間（Fenは24時間のみ）において、製剤の剥離面積、掻痒感を確認した。

体脂肪率、皮下脂肪厚、皮膚水分量及び皮膚表面温度の測定には、オムロン体脂肪計HBF-306（オムロンヘルスケア株式会社）、栄研式皮下脂肪計（株式会社明興社）、モイスチャーチェッカーMY-808S（スカラー株式会社）、及び赤外線温度計サーモチェッカー（株式会社佐藤商事）をそれぞれ使用した。

3-2. 貼付方法 各貼付部位を清拭し、適度に水分を乾燥させた後、プラセボ製剤を貼付した。貼付時はそれぞれの製剤の添付文書に基づき、貼付後約30秒間手のひらでしっかり押さえ、製剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにした。

貼付部位は左右上腕（上腕三角筋の中央部）、左右胸部（鎖骨下8 cm）、胸骨上（左右胸部の中間部）、左右腹部（肋骨下部と臍の中間部）、左右背部（肩甲骨下部と脊柱の中間部）、左右大腿部（大腿前面の足の付け根と膝の中間部）の全11ヵ所とした。腫れている部位、傷のある部位、体毛の多い部位、衣類が擦れると予想される部位は避けて貼付した。

試験実施期間は2011年及び2012年の4-6月、9-11月とし、気温一定の時期（15-25℃）に行った。貼付期間はそれぞれの添付文書に記載された期間（Fenは1日間、Dur及びHMTは3日間）とした。

3-3. 剥離面積の測定 貼付後24時間、48時間及び72時間経過時に各貼付部位を肉眼で観察し、製剤の剥がれた部分をそれぞれ油性のマジックペン（24時間後は黒色、48時間後は赤色、72時間後は青色）でなぞり、剥離状態を写真撮影して記録した。Fenは貼付後24時間のみ記録した。貼付期間終了後、全11ヵ所の製剤を皮膚から剥がして用紙に貼りつけ、用紙をスキャナーで取り込み画像データ化した。これを用い、貼付後24時間、48時間及び72時間それぞれについて製剤の全面積に対する剥離面積の割合（%）を算出した。この操作には、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health; NIH）で開発された画像処理ソフトImageJ⁶⁾を使用した。試験期間中に製剤が完全剥離した場合は、被験者の該当部位の値は検定から除外した。

3-4. 使用感調査 貼付後24時間、48時間及

び72時間 (Fen は貼付後24時間) において、使用感として掻痒感を調査した。被験者に0: 掻痒感なし, 1: 掻痒感が少しある, 2: 掻痒感がある, 3: 掻痒感がとてもある, の4段階の指標を用いて各貼付部位における掻痒感を評価してもらい、各被験者の点数から、各貼付部位の掻痒感平均スコアを算出した。なお、試験期間中に完全剥離した部分においては、その部位のみ評価を行わず、評価から除外した。

4. 評価方法

4-1. 製剤内比較 Fen, Dur 及び HMT の各製剤における各貼付部位の剥離面積 (%) の比較を行った。11カ所の貼付部位を5領域 (上腕, 胸部, 腹部, 背部, 大腿) に分類し、解析には各部位における左右の剥離面積 (%) の平均値を使用した。胸部のみ胸骨を含めた3部位の平均値を用いた。解析は Fen は貼付後24時間のみ, Dur 及び HMT は貼付後24時間, 48時間, 72時間のそれぞれについて行った。製剤内の各貼付部位における掻痒感の比較は、剥離面積の比較と同様に5領域の左右の掻痒感の平均スコア (胸部のみ3部位の平均スコア) を用いて行った。解析は Fen は貼付24時間, Dur 及び HMT は貼付後24時間, 48時間及び72時間のそれぞれについて行った。

4-2. 製剤間比較 Fen, Dur 及び HMT の各貼付部位における製剤間の剥離面積 (%) の比較を行った。剥離面積 (%) 及び掻痒感の平均スコアは4-1. と同様の方法で算出したものを用いた。剥離面積 (%) の解析は、貼付部位毎に貼付後24時間は Fen, Dur 及び HMT を対象とし、貼付後48時間と72時間は Dur 及び HMT を対象とした。掻痒感の解析についても剥離面積 (%) と同様に行った。

4-3. 剥がれに影響する因子の検討 身長, 体重, 性別, 腋窩体温, 体脂肪率, 皮下脂肪厚, 貼付前皮膚水分量及び皮膚表面温度を剥がれに影響を及ぼす因子と予想した。これらの因子について共線性の診断を行い、独立変数同士の内部相関が高い因子はどちらかを排除した。その後、ステップワイズ重回帰分析を行い、各貼付部位における剥離に影響する因子を抽出した。1日型製剤は貼付後24時間, 3日型製剤は貼付後72時間の剥離面積を従属変数とし、性別 (男性を0, 女性を1としたダミー変数を用いた), その他の剥がれに影響すると予想される

因子を独立変数とした。重回帰関数のあてはまりのよさから、抽出された因子と剥離面積の関係を評価した。

5. 統計解析 貼付部位別剥離面積 (%) 及び掻痒感の統計解析には Wilcoxon の符号付き順位和検定を用いた。 p 値は Bonferroni 法で補正した。各貼付部位における剥離に影響する因子の抽出には、ステップワイズ重回帰分析を用いた。

解析には、統計解析ソフト PASW® Statistics 18 を用いた。有意水準は0.05未満とした。

結 果

1. 研究対象者の概要 各製剤貼付開始時の被験者の基本情報を Table 1 に、皮下脂肪厚, 皮膚水分量, 皮膚表面温度の測定平均値を Table 2 に示した。試験同意取得時に皮膚疾患を診断されているものはいなかった。試験対象16名のうち, Fen 及び Dur 試験終了時に重度の発赤及び炎症により1名が脱落した。したがって, HMT は15名を試験対象とした。

Dur 及び HMT にて、貼付試験中に製剤の完全剥離が観察された。Dur においては、右胸部の24時間及び72時間後各1例, 左胸部の24時間及び72時間後各1例, 胸部中央の72時間後に1例, 右大腿の72時間後に1例の完全剥離が観察された。HMT においては、右大腿の48時間後で1例, 左大腿の72時間後に2例の完全剥離が観察された。

2. 製剤内比較 貼付後24時間, 48時間及び72時間経過時の各製剤の各貼付部位における使用プラセボの全面積に対する剥離面積の割合 (%) を Fig. 1 に示した。この結果, Fen では貼付後24時間において上腕-胸部間, 胸部-腹部間, 腹部-背部間に有意な差が認められた ($p<0.005$)。Dur では貼付後24時間において腹部-大腿間に、貼付後48時間において上腕-胸部間に有意な差が認められた ($p<0.005$)。HMT では貼付後48時間において胸部-背部間に有意な差が認められた ($p<0.005$)。

貼付直後, 貼付後24時間, 48時間及び72時間経過時における各製剤の掻痒感平均スコアを Fig. 2 に表した。この結果, Fen では貼付直後, 貼付後24時間においてどの貼付部位間でも有意差は認められなかった。Dur では貼付48時間において、腹部-背部間, 背部-大腿間, 貼付72時間後に上腕-胸

Table 1. Characteristic of Healthy Adult Volunteers

	Fen (<i>n</i> =16)	Dur (<i>n</i> =16)	HMT (<i>n</i> =15)
Age (years)	31.3±6.0 (23–42)	31.1±6.1 (23–42)	32.9±6.59 (23–43)
Gender			
male	8	8	7
female	8	8	8
Hight (cm)	164.9±10.0 (150.0–180.0)	164.9±10.0 (150.0–180.0)	164.2±9.7 (150.0–180.0)
Weight (kg)	57.7±13.2 (38.5–80.0)	58.1±13.6 (40.0–86.0)	57.6±13.8 (40.0–83.0)
BMI	20.9±2.9 (16.2–27.4)	21.1±3.1 (16.9–29.4)	21.0±3.2 (17.0–28.4)
Body fat (%)	21.9±4.3 (14.9–30.2)	22.4±4.4 (16.0–29.5)	23.3±5.0 (13.9–31.8)
Body temperature (°C)	36.3±0.3 (35.7–36.8)	36.3±0.2 (35.8–36.8)	36.4±0.5 (35.5–37.2)

Mean±S.D. (maximum–minimum).

Table 2. Thickness of Subcutaneous Fat, Skin Moisture, and Skin Temperature in Each Application Site before Application

		Fen (<i>n</i> =16)	Dur (<i>n</i> =16)	HMT (<i>n</i> =15)
Thickness of subcutaneous fat (mm, mean±S.D.)	upper arm	17.33±4.98	15.78±4.57	18.64±5.59
	chest	7.91±4.35	6.90±2.08	7.84±2.64
	abdomen	15.64±6.73	14.64±5.99	13.71±5.10
	back	13.78±5.13	14.06±5.19	12.20±2.42
	thigh	19.51±7.51	17.33±7.30	17.68±5.39
Skin moisture (% , mean±S.D.)	upper arm	36.30±1.84	36.84±3.98	34.82±2.25
	chest	41.83±3.22	41.67±3.72	38.03±1.71
	abdomen	36.53±3.68	38.22±4.45	33.12±2.25
	back	41.53±4.21	42.04±3.89	37.54±1.66
	thigh	35.65±2.81	34.99±2.43	32.95±2.98
Skin temperature (°C, mean±S.D.)	upper arm	36.32±0.13	36.37±0.19	36.30±0.11
	chest	36.51±0.14	36.52±0.20	36.50±0.16
	abdomen	36.53±0.16	36.46±0.18	36.56±0.24
	back	36.41±0.18	36.39±0.16	36.50±0.20
	thigh	36.29±0.08	36.29±0.09	36.27±0.09

部間、上腕-背部間、胸部-大腿間、背部-大腿間に有意な差が認められた ($p<0.005$)。HMT では貼付 72 時間後において腹部-大腿間に有意な差が認められた ($p<0.005$)。

3. 製剤間比較 Fen 及び Dur において、HMT での 1 例の脱落例のデータを除外し、3 製剤とも $n=15$ として統計解析を行った。

各貼付部位における貼付後 24 時間、48 時間及び 72 時間の Fen、Dur 及び HMT の剥離面積 (%) の比較を Fig. 3 に示した。この結果、貼付後 24 時間において、上腕及び大腿で Fen-Dur 間、Fen-HMT 間に有意な差が認められた ($p<0.016$)。また貼付後 48 時間において大腿以外の部位で Dur-HMT 間に有意な差が認められた ($p<0.05$)。貼付後 72 時間において全部位で Dur-HMT 間に有意な

差が認められた ($p<0.05$)。

各貼付部位における貼付後 24 時間、48 時間及び 72 時間の Fen、Dur 及び HMT の掻痒感平均スコアの比較を Fig. 4 に示した。この結果、3 製剤における貼付後 24 時間においてはどの貼付部位でも有意差を認めなかった。貼付後 48 時間において胸部及び腹部で Dur-HMT 間に有意な差が認められた ($p<0.05$)。貼付後 72 時間において腹部で Dur-HMT 間に有意な差が認められた ($p<0.05$)。

4. 剥がれに影響を及ぼす因子の抽出 共線性の診断を行った結果、すべての領域において身長と体重の間に相関が認められたため、今回は体重を因子として残し、身長は除外した。

各領域のステップワイズ重回帰分析の結果を Table 3 に示した。Fen では、胸部以外の領域であて

Fig. 1. Peeled Off Area of Each Application Site in Fen, Dur, and HMT

Fen, Dur: $n=16$, HMT: $n=15$, $*p<0.005$.

はまりのよい重回帰関数が得られ ($p<0.05$), 特に上腕, 背部及び大腿であてはまりのよい重回帰関数が得られた (それぞれ $R^2=0.447$, $R^2=0.760$, $R^2=0.508$). 剥離に影響を及ぼす有意な因子として, 上腕, 大腿では体重及び皮下脂肪厚, 腹部では性別及び体重, 背部では体重が挙げられた ($p<0.05$). 皮下脂肪厚に関しては領域によって標準化係数 β の符号が異なり, 上腕では皮下脂肪が薄いほど剥がれ易く, 大腿では皮下脂肪が厚いほど剥がれ易い結果となった. Dur では, 全領域で有意な重回帰関数が得られた ($p<0.05$). 特に上腕, 胸部及び大腿であてはまりのよい重回帰関数が得られた (それぞれ $R^2=0.571$, $R^2=0.469$, $R^2=0.565$). 剥離に影響を及ぼす有意な因子として, 上腕では体脂肪率及び皮膚水分量, 胸部では体重及び皮膚水分量, 腹部及び背部では皮下脂肪厚, 大腿では性別及び体脂肪率が抽

Fig. 2. Pruritus Score of Each Application Site in Fen, Dur, and HMT

Fen, Dur: $n=16$, HMT: $n=15$, $*p<0.005$.

出された ($p<0.05$). 標準化係数 β の値より皮膚水分量が高い人, 体脂肪率が高い人, 体重が重い人, 皮下脂肪が厚い人, 男性の場合に剥がれ易い結果となった. HMT では, 全領域で有意な重回帰関数が得られ ($p<0.05$), 特に腹部であてはまりのよい重回帰関数が得られた ($R^2=0.547$). 剥離に影響を及ぼす因子として, 上腕では皮下脂肪厚, 胸部では性別及び皮膚温, 腹部では皮膚水分量, 体温及び体脂肪, 背部では性別, 大腿では皮下脂肪厚が抽出された ($p<0.05$). 標準化係数 β の値より, 皮下脂肪が厚い人, 体温が高い人, 皮膚温が低い人, 皮膚水分量が高い人, 体脂肪率が高い人, 男性の場合に剥がれ易い結果となった.

Fig. 3. Peeled Off Area of Fen, Dur, and HMT in Each Application Site
Fen, Dur: $n=16$, HMT: $n=15$, 24 h: $**p<0.016$, 48 h, 72 h: $*p<0.05$.

Fig. 4. Pruritus Score of Fen, Dur, and HMT in Each Application Site
Fen, Dur: $n=16$, HMT: $n=15$, 48 h, 72 h: $*p<0.05$.

考 察

現在、FP はがん性疼痛に対し貼付剤という簡便性から多くの患者に汎用されているが、皮膚の状態によって血中濃度が大きく変動することが知られている。例えば、Suneel らの報告⁷⁾によると、FP は 37°C から 40°C の体温上昇で貼付後 36 時間において血中濃度が約 25% 上昇すると予測している。また、貼付部位の皮膚加温により血中濃度が約 2 倍上昇したとの報告がある。⁸⁾わが国においても、製薬企業からの「使用上の注意」のお知らせにおいて、FP 使用患者で入浴や発熱に起因する血中濃度上昇

での死亡例が報告されている。U.S. Food and Drug Administration (FDA, 米国食品医薬品局) では 2007 年 12 月に 2 度目の安全性警告を発行しており、FP はがん性疼痛に有用である一方、不適切及び誤った使用によって生命を驚かす可能性があることが懸念されている。さらに、Heiskanen らの報告⁹⁾によると、がん悪液質患者の皮膚状態ではフェンタニルの吸収率が低下することを示唆している。また、*in vitro* の研究において、乾燥皮膚では FP の吸収量が低下したとの報告¹⁰⁾があり、皮膚の状態も FP の血中濃度に深く関与すると考えられる。また、貼付剤の問題点として、「剥がれ」がある。製剤と皮

Table 3. The Factor Affecting Transdermal Fentanyl Peeled Off by Stepwise Multiple Regression

(Fen)

Application site	Factor	Fitness of multiple regression function		Multiple regression coefficient	
		R ²	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Upper arm (<i>n</i> =32)	Weight	0.447	0.000	0.504	0.001
	Thickness of subcutaneous fat			−0.544	0.000
Abdomen (<i>n</i> =32)	Gender	0.316	0.002	0.517	0.028
	Weight			0.862	0.001
Back (<i>n</i> =32)	Weight	0.760	0.000	0.876	0.000
Thigh (<i>n</i> =32)	Weight	0.508	0.000	0.600	0.000
	Thickness of subcutaneous fat			0.392	0.004

Upper arm: Peeled off area = $10.402 + 0.248 \times (\text{Weight}) - 0.705 \times (\text{Thickness of subcutaneous fat})$, Abdomen: Peeled off area = $-43.272 + 13.420 \times (\text{Gender (male; 0, female; 1)}) + 0.950 \times (\text{Weight})$, Back: Peeled off area = $0.155 \times (\text{Weight})$, Thigh: Peeled off area = $-24.806 + 0.477 \times (\text{Weight}) + 0.546 \times (\text{Thickness of subcutaneous fat})$.

(Dur)

Application site	Factor	Fitness of multiple regression function		Multiple regression coefficient	
		R ²	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Upper arm (<i>n</i> =32)	Body fat	0.571	0.000	0.541	0.000
	Skin moisture			0.378	0.006
Chest (<i>n</i> =43)	Weight	0.469	0.000	0.394	0.019
	Skin moisture			0.430	0.011
Abdomen (<i>n</i> =32)	Thickness of subcutaneous fat	0.276	0.003	0.525	0.003
Back (<i>n</i> =32)	Thickness of subcutaneous fat	0.153	0.032	0.392	0.032
Thigh (<i>n</i> =31)	Gender	0.565	0.000	−0.437	0.003
	Body fat			0.740	0.000

Upper arm: Peeled off area = $-33.669 + 0.929 \times (\text{Body fat}) + 0.713 \times (\text{Thickness of subcutaneous fat})$, Chest: Peeled off area = $-77.752 + 0.469 \times (\text{Weight}) + 1.901 \times (\text{Skin moisture})$, Abdomen: Peeled off area = $-4.251 + 2.181 \times (\text{Thickness of subcutaneous fat})$, Back: Peeled off area = $-4.433 + 1.734 \times (\text{Thickness of subcutaneous fat})$, Thigh: Peeled off area = $-48.105 - 15.207 \times (\text{Gender (male; 0, female; 1)}) + 3.153 \times (\text{Body fat})$.

(HMT)

Application site	Factor	Fitness of multiple regression function		Multiple regression coefficient	
		R ²	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Upper arm (<i>n</i> =30)	Thickness of subcutaneous fat	0.141	0.041	0.376	0.041
Chest (<i>n</i> =45)	Gender	0.288	0.001	−0.325	0.032
	Skin temperature			−0.303	0.045
Abdomen (<i>n</i> =30)	Skin moisture	0.547	0.000	0.672	0.000
	Body temperature			0.490	0.002
	Body fat			0.400	0.006
Back (<i>n</i> =30)	Gender	0.189	0.016	−0.435	0.016
Thigh (<i>n</i> =28)	Thickness of subcutaneous fat	0.132	0.048	0.364	0.048

Upper arm: Peeled off area = $-0.426 + 0.377 \times (\text{Thickness of subcutaneous fat})$, Chest: Peeled off area = $667.007 - 6.038 \times (\text{Gender (male; 0, female; 1)}) - 17.688 \times (\text{Skin temperature})$, Abdomen: Peeled off area = $-796.07 + 5.013 \times (\text{Skin moisture}) + 16.818 \times (\text{Body temperature}) + 1.371 \times (\text{Body fat})$, Back: Peeled off area = $17.434 - 7.284 \times (\text{Gender (male; 0, female; 1)})$, Thigh: Peeled off area = $-0.075 + 0.317 \times (\text{Thickness of subcutaneous fat})$.

Table 4. Conclusion of Peeled Off and Pruritus in Transdermal Fentanyl

	The site which is easy to peel off	The site which is hard to peel off	The site where itch is strong in	The site which itch has weak
Fen	Abdomen (16.93 ± 12.89) Upper arm (12.51 ± 6.45)	Back (9.08 ± 5.23) Chest (7.43 ± 5.83)	—	—
Dur	Abdomen (28.38 ± 22.78) Chest (22.39 ± 14.77)	Upper arm (13.40 ± 7.56) Thigh (14.21 ± 18.09)	Chest Back	Upper arm Abdomen Thigh
HMT	Abdomen (14.03 ± 16.25) Chest (12.31 ± 9.22)	Upper arm (6.61 ± 5.6) Back (6.27 ± 8.62) Thigh (5.62 ± 4.37)	Chest Abdomen Back	Upper arm Thigh

() ; Mean of peeled off area (%), Fen: 24 h-value, Dur and HMT: 72 h-value.

膚との接着面積は薬剤の吸収量に因与するため、剥がれはバイオアベイラビリティ低下を引き起こすことが考えられる。これにより、十分な鎮痛効果が得られない可能性があり、FPの剥がれは鎮痛効果を妨げる重要な因子であると考えられる。さらに、貼付剤の長時間の使用は、皮膚掻痒感など皮膚トラブルを起こすことが予想され、患者のQOLに影響を及ぼすことが考えられる。そこで、今回はFPの剥がれと使用感に注目し、製剤毎の最適貼付部位、剥がれに影響する因子、及び使用感について検討を行った。

まず、各製剤における剥離面積の検討を行った。各貼付部位間の比較において、Durでは胸部において完全剥離例が3例みられ、被験者によってばらつきが大きく個人差があると言えた。胸部は他の部位と比べて皮膚水分量が多いことが特徴であり、それが剥がれの一因であると考えられた。また、DurとHMTは同じ製剤型（長方形）^{11,12)}であり、長時間の貼付によって体動の影響を受けるため、剥がれ易い部位として胸部が共通していたと考えられた。一方で、Fenは正方形であり¹³⁾製剤が硬くできているため、腹部などの動きが大きく伸縮し易い部分や上腕などの湾曲している部分で剥がれ易くなったと考えられた。次に、製剤間の比較を行った結果、上腕及び大腿部では、貼付後24時間においてFenがDur及びHMTと比較して有意に剥離面積が大きかった。このことは、上述したようにFenは正方形であり、製剤が硬くできているため、腹部などの動きが大きい部分や上腕などの湾曲している部分での剥がれが大きくなったと考えられた。また、全部位においてDurはHMTと比較して有意に剥離面

積が大きかった。大島らの報告⁵⁾によると、FPは使用する基材によって粘着力が異なることを示唆しており、製剤自体の基材の違いからHMTはDurに比べて粘着力が強いと考えられた。

次に、各製剤における掻痒感の検討を行った。Fenは短時間の貼付であり、物理的な刺激が比較的小ないために、各貼付部位での掻痒感の差はないと考えられた。Durは長時間の貼付であるため、物理的な刺激が係わると考えられ、特に貼付期間中の発汗によって生じた製剤と皮膚の間に貯留した水分が掻痒感を増幅させたと考えられた。これは、Table 2において胸部と背部の皮膚水分量が他の部位と比較して高いことから推測された。さらに、Durは製剤の厚みが100 μm であり、¹¹⁾ HMTと比較して硬いために皮膚の薄い胸部では貼付した製剤が刺激となり、掻痒感が強かったと考えられた。大島らの報告⁵⁾においても、われわれと同様の結果を示しており、Durは他の製剤よりも痒みが多い傾向を示している。

次に、ステップワイズ重回帰分析を用いて、剥がれに影響する因子の検討を行った。Fenでは、体重、皮下脂肪厚及び性別が抽出された。特に体重は上腕、腹部、背部及び大腿で抽出された重要な因子であり、体重が重い肥満体質の人ほどFenは剥がれ易いと考えられた。Durでは、体脂肪率、皮膚水分量、体重、皮下脂肪厚、性別が抽出された。HMTでは、皮下脂肪厚、性別、皮膚温、皮膚水分量、体温、体脂肪率、性別、皮下脂肪厚が抽出され、部位によって因子は様々であった。体重が重い人は体脂肪率及び皮下脂肪厚が大きいと推測されるため、これらの因子が抽出されたと考えられた。性

別の因子抽出について、Fen の腹部で女性が剥がれ易いのは、女性は男性と比較して皮下脂肪が比較的厚く、体動の影響が大きいためと考えられた。また、Dur の大腿、HMT の胸部及び背部で男性が剥がれ易いのは、発汗の影響が考えられた。男性は女性と比較して発汗量が多いため、¹⁴⁾ 男性の因子抽出は発汗量に起因すると推測された。

本研究により、FP は貼付部位によって剥離面積や搔痒感が異なることが示唆され、剥がれや搔痒感を考慮した貼付部位の選択が必要であると考えられた。最適貼付部位の検討では、Fen は胸部及び背部が剥がれ難く、搔痒感も少ないことから貼付部位として適していると考えられ、上腕及び大腿は貼付部位として適さないと考えられた。また、Dur 及び HMT は大腿及び上腕が貼付部位として適していると考えられ、胸部及び背部は貼付部位として適さないと考えられた (Table 4)。しかし、睡眠を含めた患者の日常生活動作、体質、病態などは様々であり、すべての患者に今回の結果が適合するわけではなく、本研究の限界である。本研究の結果を参考に、臨床使用においては、日常生活動作や皮膚の状態を考慮し、患者一人ひとりに合わせた製剤及び貼付部位の選択を行い、製剤の適正使用に努めることが望ましいと考えられた。

謝辞 本研究の統計解析について、ご助言を頂きました北里大学病院薬学部臨床統計学の高橋史朗先生、爽秋会クリニカルサイエンス研究所の瀬戸山修先生に御礼申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) World Health Organization (WHO), “Cancer Pain Relief,” WHO, Geneva, 1986.
- 2) Ahmedzai S., Brooks D., *J. Pain Symptom Manage.*, **13**, 254–261 (1997).
- 3) Hunt R., Fazekas B., Thorne D., Brooksbank M., *J. Pain Symptom Manage.*, **18**, 111–119 (1999).
- 4) Hattori S., Sano H., Tanaka K., Morino R., Kanazawa M., Arisaka R., Yokota M., Shirasawa M., *J. New Rem. & Clin.*, **59**, 1425–1436 (2010).
- 5) Oshima S., Hazama Y., Hosoya O., Nagashima K., Tanaka T., Sano M., Ohta S., Yasuno N., Juni K., *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.*, **5**, 7–13 (2012).
- 6) Image J, Image Analysis Software, National Institutes of Health (NIH).
- 7) Gupta S. K., Southam M., Gale R., Hwang S. S., *J. Pain Symptom Manage.*, **7**, S17–S26 (1992).
- 8) Ashburn M. A., Ogden L. L., Zhang J., Love G., Basta S. V., *J. Pain*, **4**, 291–297 (2003).
- 9) Heiskanen T., Mätzke S., Haakana S., Gergov M., Vuori E., Kalso E., *Pain*, **144**, 218–222 (1999).
- 10) Ooi K., Mitani N., Numajiri S., Morimoto Y., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **36**, 589–592 (2008).
- 11) Durotep® MT Patch Interview Form, Janssen Pharmaceutical K.K., 2011.
- 12) Fentanyl 3 days tape (HMT) Interview Form, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., 2012.
- 13) Fentos® tape Interview Form, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., 2011.
- 14) Yoshimaru K., Nakazato Y., Tamura N., Araki N., *The Autonomic Nervous System*, **47**, 138–143 (2010).