

[原著論文]

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—

大島 新司^{*1} 間 祐太朗^{*1} 細谷 治^{*1}
 長島 健悟^{*2} 田中 享^{*2} 佐野 元彦^{*3}
 太田昌一郎^{*4} 安野 伸浩^{*5} 従二 和彦^{*1}

^{*1} 城西大学薬学部薬剤学研究室

^{*2} 城西大学薬学部生物統計学研究室

^{*3} 埼玉医科大学総合医療センター 薬剤部

^{*4} 社会医療法人社団 関越病院 泌尿器科

^{*5} 社会医療法人社団 関越病院 薬剤科

(2012年1月25日受理)

【要旨】 フェンタニル貼付剤は、その製剤学的特性から、経口摂取困難な患者や在宅緩和ケア領域で、持続痛をコントロールするのに非常に適した製剤である。貼付期間中の剥れや痒みは、除痛効果の低下や貼付部位の不快感を誘発する。しかしながら、それら使用感に関する報告はあまり多く見受けられない。今回われわれは、3種類のフェンタニル貼付剤について、使用感（貼付時の感覚）調査および粘着性に関する研究を行った。フェントス[®]テープは、その高い粘着性のため剥離後の皮膚刺激感を与えることが示唆された。一方、デュロテップ[®]MTパッチおよびワンデュロ[®]パッチの部分的な剥離や脱落は、それらの粘着性の低さが要因と考えられた。がん対策基本法施行以来、緩和ケアにおけるがん疼痛治療期間が長期に及ぶ傾向にあり、本研究結果は、患者のアドヒアランスの向上や適切な薬物療法の維持のために重要な情報を与えるものと考えられる。

キーワード：フェンタニル貼付剤、使用感調査、粘着性、皮膚刺激感

緒 言

がん性疼痛に用いられるオピオイド鎮痛薬には、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどがあり、患者の病態に合わせて薬剤やその剤形が選択されている。その中で、フェンタニルは唯一貼付剤を有しており、その簡便性や持続性から、内服困難な患者や在宅緩和ケアの患者に有用性が高く、上市以来、入院緩和医療だけでなく在宅緩和医療においても汎用されつつある。さらに、2010年には、既存の3日1回貼付製剤に加えて、日本人の生活習慣を考慮した1日1回貼付製剤が薬価基準に収載された。しかしながら、貼付期間内の製剤の剥がれや皮膚の赤みあるいは痒みなどのトラブルが起り、適正に使用できない事例が、しばしば臨床で経験されている¹⁾。それにもかかわら

ず、各製剤のヒトへの貼付時の使用感や粘着性に関する比較調査が、あまりなされていないのが現状である。

今回、主薬成分を含まない製剤見本（以下、貼付剤）を用いて、3日1回貼付を含む各フェンタニル貼付剤の健常成人における貼付部位の皮膚感覚を中心とした使用感調査、ならびに使用感に影響を与えると思われる製剤的特性の比較を試みた。

方 法

1. 対象製剤

本研究には、3日製剤のデュロテップ[®]MTパッチ 2.1mg (2.05 cm × 2.61 cm; Dur)、1日製剤のワンデュロ[®]パッチ 0.84 mg (2.05 cm × 2.00 cm; One) およびフェントス[®]テープ 1mg (2.24 cm × 2.24 cm; Fen) の主薬成分（フェンタニルもしくはフェンタニルクエン酸塩）を含有していない貼付剤を使用した。

2. 使用感調査

33名の健常成人を封筒法により、ランダムにDur群、One群およびFen群の3群に割り付けた。各群とも、被験者には製剤の種類を開示しないシングルブラインド法とし、胸部に1枚貼付（貼付方法は、各製剤の添付文書に準拠）した。貼付期間は、それぞれの添付文書に記載され

問合せ先：細谷 治 〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1 城西大学薬学部薬剤学研究室

E-mail: ohosoya@josai.ac.jp

略語一覧：

Dur: Durotep MT Patch

One: OneDuro Patch

Fen: Fentos Tape

TEWL: Transepidermal Water Loss

PS: Performance status

た期間 (Dur 群: 3 日間, One 群および Fen 群: 1 日間) とし, 被験者には生活上の行動制限を設けなかった. 調査は自記式質問紙を用いた留置調査法とし貼付期間終了後, 回収した. 調査項目は, 1) 粘着性 (貼付時の貼り付きの程度), 2) 脱落性 (貼付期間中の部分的な剥がれ・脱落の有無), 3) 剥離性 (剥がしやすさ), 4) 皮膚感覚 (痒み, 赤みならびに刺激性) として, それぞれ評価した. 調査期間は, 2011 年 7 月 19 ~ 30 日とした. 除外基準を表 1 に示した. なお, 試験への参加は自由意志とした. 本研究は, 城西大学生命科学研究倫理審査委員会の了承のもとに行われた.

3. 経表皮水分喪失量の測定

使用感調査終了後, 剥離後の皮膚の蒸れの状態を評価するために, モバイル テヴァメーター (MSC100/TM300, Courage + Khazaka 社) を使用して, 貼付部位からの経表皮水分喪失量 (transepidermal water loss: TEWL) を, 剥離直後および剥離 1 時間後に測定した. 得られた値は, 貼付前の適用部位の TEWL (Dur = 14.6 ± 9.0 , One = 13.7 ± 8.2 および Fen = 13.4 ± 10.4 g/m²/h) に対する百分率で評価した.

4. 剥離力の測定

ヒト皮膚剥離試験を行った. 測定時の皮膚状態のバラツキを抑える目的で, 被験者は室内環境を一定に保った試験室 (温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, 相対湿度 $60 \pm 5\%$) に入室後, 30 分間安静にした. 幅 $1.2 \times$ 長さ 1.5 cm に裁断した貼付剤を, 被験者の左右いずれか一方の前腕部前面に肩の軸に対して垂直に貼り付け, 850 g 重のローラーを 2 往復し, 貼付剤を皮膚に圧着させた. 3 時間貼付した後に, 引張圧縮試験機 (SV-52, 株式会社今田製作所) を用いて, JIS の試験方法に準じて, 速度 300 mm/min, 剥離角度 90° で貼付剤を剥離したときの剥離力を測定した³⁾. 引張圧縮試験機用ソフトウェア (Ver.8.0.1.0), データ処理ソフト ISP-IV を用いて, 得られたデータから最適直線法により平均荷重を算出し, これに貼付剤の長さを除いたものを剥離力

(mN/mm) として表記した.

5. 厚みの測定

ダイヤルシクネスゲージ (SM-112, テクロック株式会社) を用いて貼付剤の四隅を測定し, 貼付剤枚数の平均値とした. さらに, 各貼付剤の支持体ならびに粘着層の厚さを確認するために, 各貼付剤を鋭利なカッターを使用して切断後, 検体をスライドガラスに固定し, 顕微鏡視野に対して垂直に立たせ, 実体顕微鏡 (STZ-168-TL, 株式会社島津理化) で観察計測した.

6. 透湿度の測定

開口部の内径 17 mm の三角フラスコ (容積 約 14 ml) に 10 ml の蒸留水を入れ, 各貼付剤の粘着層を内側にしてフラスコ開口部を覆い, 辺縁部のみパラフィルムにて密封し重量を測定した. 塩化ナトリウム飽和溶液をデシケーター中に入れ, 恒温槽内で $40^\circ\text{C} \times$ 約 75% RH 雰囲気環境を調整した後, フラスコを 24 時間静置した. 放冷後の重量を測定し, 次式より透湿度を算出した^{2, 3)}.

$$\text{透湿度 (g/m}^2\text{/24 h)} = (W_0 - W_1) \times \frac{10000}{A}$$

W_0 : 試験前重量 (g)

W_1 : 試験後重量 (g)

A: ガラス容器の開口部面積 (2.27 cm²)

7. 統計解析

対象の属性の解析は, 群と各属性に関連がないことを帰無仮説とした 2×3 カイ二乗検定を行った. また, 他の連続データの解析は, 群間の母平均に差がないことを帰無仮説とした仮説検定を行い, Tukey の方法を用いて多重性の調整を行った. 仮説検定は両側検定を行い, 有意水準は 0.05 とした. 解析には SAS (Ver. 9.2, SAS Institute, Inc.) を用いた.

結 果

1. 使用感調査

各貼付剤について, それぞれ 11 名 (合計 33 名) を対

表 1 除外基準および中止基準

(除外基準)

- 1) 貼付部位に皮膚疾患を有する
- 2) 貼付部位に既に皮膚外用剤や貼付剤を使用している
- 3) 妊婦, 授乳婦および妊娠の可能性 (意思) のある女性である
- 4) 生命予後が不良の合併症を有する
- 5) 重篤な肝・腎機能障害を有する
- 6) 試験担当者が対象として不適切と判断したもの

(中止基準)

- 1) 貼付開始後, 極度の痒みあるいは痛みなどの違和感を感じた場合
- 2) 貼付剤が自然に脱落した場合

上記中止基準に従って試験を中止した場合は, 中止した時点までのデータと中止後の貼付部位の状態について, 担当者による聞き取り調査を行う.

象とした (表 2).

1) 粘着性：いずれの製剤でも、半数以上の被験者から『ちょうど良い貼り付き』との回答が得られた。その一方で、Dur に『貼り付かない』および『弱い貼り付き』との訴えが 18.2% (2/11 例), One と Fen に『強い貼り付き』との訴えが、それぞれ 18.2% (2/11 例), 36.4% (4/11 例) あった。

2) 脱落性：すべての貼付剤に、『脱落』が確認された (Dur 18.2% (2/11 例), One と Fen とともに 9.1% (1/11 例)). 『部分的な剥がれ』は、Dur 72.7% (8/11 例), One

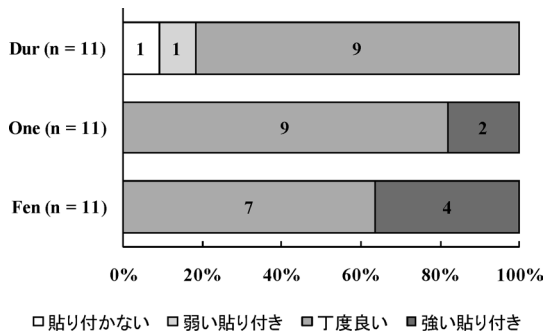
45.5% (5/11 例) と 2 製剤で多くみられた。剥がれがみられた被験者での粘着性に関する回答は、いずれも『弱い貼り付き』もしくは『ちょうど良い貼り付き』であり、『強い貼り付き』と回答した被験者はいなかった。

3) 剥離性：One 36.4% (4/11 例) に、『剥がしにくい』(貼付剤の薄さ 3 例, 粘着性の強さ 1 例) との訴えがあった。すべての貼付剤で、半数以上の被験者から『容易に剥がせる』との回答を得た。また、『容易に剥がせる』『触れるだけで剥がれる』と回答し、かつその要因に『粘着性の弱さ』を挙げた被験者は、Dur で 63.6% (7/11 例) と高

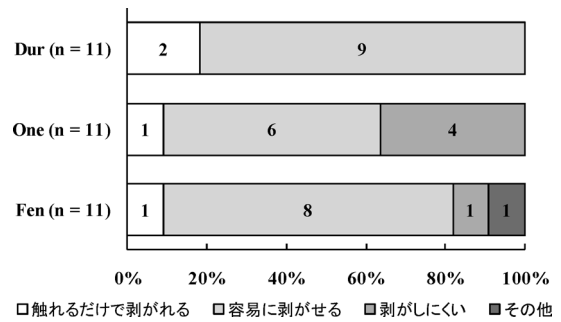
表 2 対象の属性

	合計	Dur 群 (n = 11)	One 群 (n = 11)	Fen 群 (n = 11)	p 値
性別	男性	9	7	10	0.28
	女性	2	4	1	
年齢層	20 歳代	7	5	5	0.56
	30 歳代	2	1	4	
	40 歳代	2	3	2	
	50 歳代	0	1	0	
	60 歳代	0	1	0	

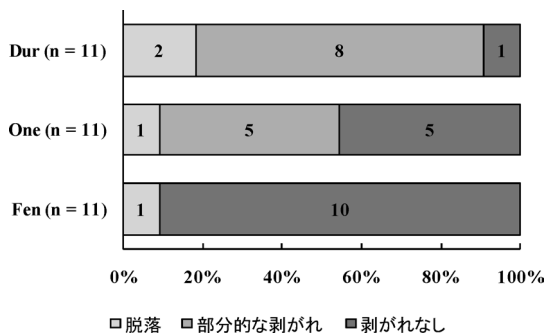
1) 粘着性



3) 剥離性



2) 脱落性



4) 皮膚感覚

	貼付中			剥離直後			剥離1時間後			剥離24時間後		
	蒸れ	かゆみ	刺激感	あかみ	かゆみ	刺激感	あかみ	かゆみ	刺激感	あかみ	かゆみ	刺激感
Dur (n = 11)	1	7	1	8	3	1	4	3	1	2	2	1
One (n = 11)	0	1	0	7	1	2	3	0	0	1	0	0
Fen (n = 11)	0	1	0	7	1	4	5	1	2	2	1	1

図 1 使用感調査

い値を示した。

4) 皮膚感覚：『貼付中の痒み』は、3貼付剤中 Dur に多く、63.6% (7/11 例) の訴えがあり、さらに『剥離後の痒み』においても、Dur で 36.4% (4/11 例) と高い値を示した。Dur において『貼付中の痒み』を訴えた被験者のうち、2日目以降に痒みが発現した割合は 75.0% (3/4 例) と高値を示した。一方、『剥離後の刺激感』の訴えは、Fen で 40.0% (4/10 例) にみられた。

2. 経表皮水分喪失量

TEWL 値については、貼付前のその値に対する百分率として算出し、その平均値を比較した。すべての貼付剤で、剥離直後に貼付前の 2 倍と変化率の上昇がみられ、以後その値は経時的に低下した (図 2)。また、各貼付剤間に顕著な差はみとめられなかった。

3. 健常成人皮膚への粘着性

One は、Dur と Fen に比べ低い剥離力を示した (図 3)。貼付期間が同じ 1 日である One と Fen を比べた場合、Fen の剥離力が有意に高い値を示した。また、各貼付剤の剥離力には、被験者の個体差によると思われる誤差がみられた。

4. 貼付剤の透湿性

各貼付剤の透湿性の指標として、三角フラスコ内の水分減少量を評価した。その結果、試験開始後 24 時間における Dur, One および Fen の透湿度はそれぞれ、 19.8 ± 3.2 , 25.4 ± 5.5 および $48.5 \pm 11.2 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ であった。Fen の水分減少量はきわめて高く、それと比べて、Dur ならびに One では低い値であった (図 4)。

5. 貼付剤の厚み

Dur の厚さが $100.6 \pm 1.3 \mu\text{m}$ と、One ($71.3 \pm 2.5 \mu\text{m}$) および Fen ($81.3 \pm 1.4 \mu\text{m}$) のおおよそ 1.3 倍厚いことがわかった。つまり、貼付期間が 1 日の貼付剤は、貼付期間 3 日のそれに比べおおよそ 25% 薄いことがわかった。また、その違いは、支持体によるものでなく、粘着層によるものであることがわかった (図 5)。

考 察

在宅緩和ケアでは、医療従事者の訪問のタイミングに合

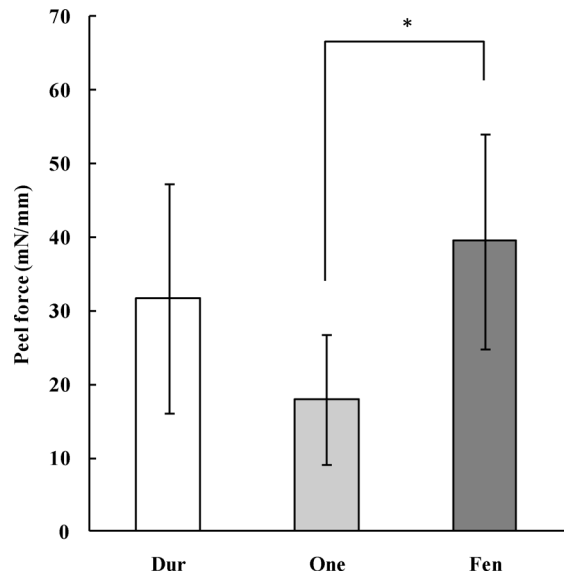


図 3 ヒト皮膚における剥離力。平均値±標準偏差 (n = 8), * p < 0.05.

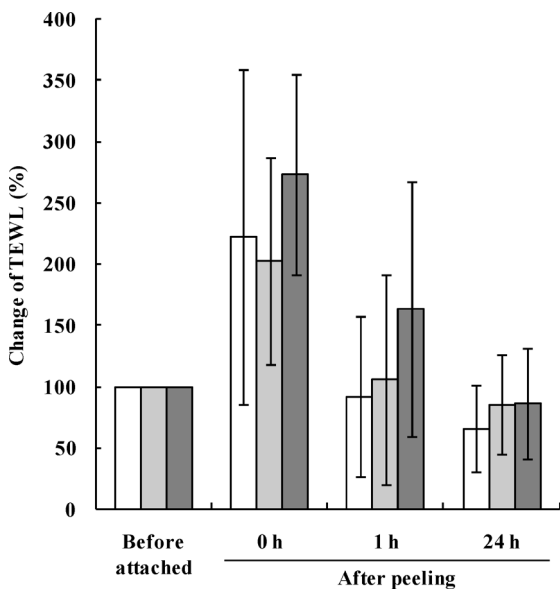


図 2 TEWL の経時変化。□, Dur; ■, One; ■, Fen. 平均値±標準偏差 (n = 9).

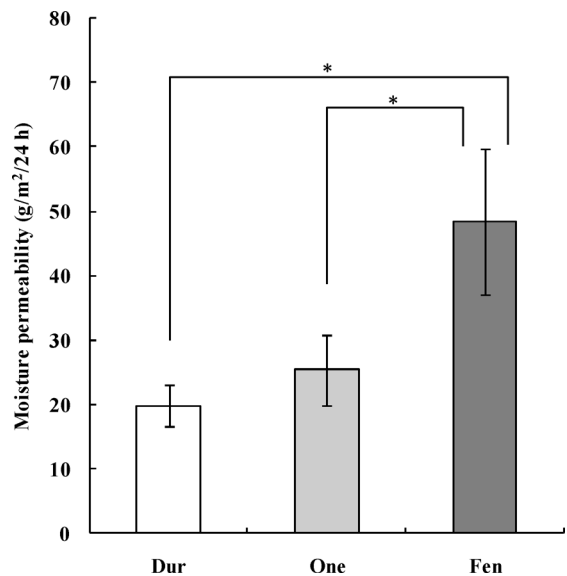


図 4 貼付剤の透湿性。平均値±標準偏差 (n = 4), * p < 0.05.

わけて貼付剤の貼り替えをしているケースがあり、特に performance status (PS) の低い患者では、投薬が介護者の手間にならないことを望む傾向にある⁴⁾。そのため、1回の貼付期間が3日間と長い製剤は、臨床上の有用性が高いといえる。一方、1日製剤は、入浴のタイミングで貼り替えが可能であることや、貼り替えのタイミングを忘れにくいことから、外来通院が可能な比較的、日常生活動作の高い患者にとっては利点大きいといえる。

ヒト皮膚剥離試験において、1日製剤の One と Fen の間に剥離力の差がみられたことと、使用感調査における粘着性の『強い貼り付き』や脱落性の『部分的な剥がれ』の結果から、One に粘着性の弱さがみられた。この要因のひとつとして、粘着剤の違いが考えられる。One にはポリアクリル酸系粘着剤、Fen にはスチレン・イソプレン・スチレン (SIS) 系粘着剤が使用されている。SIS は軟質相に約 -65°C のガラス転移温度 (T_g)、硬質相に約 93°C の T_g を示すが、ポリアクリル酸系は軟質相に約 -50°C 、硬質相に約 32°C の T_g を示すことが報告されている⁵⁾。ここでヒト皮膚表面温度は、およそ $32 \sim 35^{\circ}\text{C}$ のため、ポリアクリル酸系粘着剤を使用している Dur および One では、SIS 系粘着剤を使用している Fen に比べ凝集力の低下が予想される。このため、1日製剤である One と Fen の間に、剥離力の違いを示したと考えられる。Dur については、貼付期間が異なるため直接比較することはできないが、同様の理由で使用感調査の粘着性の評価が低くなったものと推測される。

皮膚刺激の発現要因には、薬物や粘着剤による化学的刺激が挙げられるが、安全性が厳しく規制されている今日で

は、粘着性や透湿性による物理的刺激が、その大部分であると報告されている⁶⁾。皮膚から蒸散した水分が、皮膚と貼付剤との間に透過することなく溜まるために、蒸れが生じ皮膚への刺激となって現れる³⁾。そのため、貼付剤の開発においては、適度な粘着力と透湿性を有するとともに、剥離時には角質剥離などの物理的刺激を低く抑えた製剤品質が望まれる。今回、Dur とともに、One および Fen の透湿性を評価した。その結果、Fen の値が $48.5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ と高い値を示したのに対して、Dur および One では $25.4 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ 以下と、その差が顕著であった。このことから、Fen は One よりも水蒸気を透過しやすい性質をもった貼付剤であり、皮膚から蒸散した水分が、貼付剤と皮膚との間に貯留し誘発する皮膚への刺激性は低いと推察される。家兎を用いた実験で貼付部位の皮膚刺激感は角質剥離量と正の相関があること⁷⁾、角質層は再生に約 2 週間を要することから⁸⁾、Fen で多くみられた皮膚感覚における『剥離後の刺激感』の訴えは、皮膚の蒸れという刺激よりも、Fen の有する剥離力の強さに起因した角質層の剥離が、痒みや刺激感という好ましくない皮膚感覚として剥離後 24 時間までみとめられたと考えられる。また、Dur の使用感調査における貼付中および剥離後の痒みについては、1回の貼付時間が3日と長いために、皮膚の排泄や呼吸作用が妨げられた結果によるものと推察される⁷⁾。透湿性が Dur と同程度であった One では、1日1回貼付であり、同一箇所を閉塞する期間が1/3と短いため、剥離後 24 時間の好ましくない皮膚感覚の報告が少なかったと考えられる⁹⁾。臨床現場での使用においては、入浴時に貼り替えることで皮膚を清潔に保ち皮膚の状態(浸軟など)をリセットすることができるため、Dur に比べ貼付中の皮膚トラブル等に起因する皮膚感覚は少なくなると考えられる。

剥がれに影響する要因としては、膏体の粘着力と衣服との擦れによる摩擦などが考えられる。摩擦に関しては、薄い製剤よりも厚い製剤のほうが、摩擦による抵抗が大きくなるため剥がれやすいと考えられる^{10, 11)}。Fen では『部分的な剥がれ』がなく、1日という貼付期間内には、十分な粘着性を有していた。一方で、One と Dur では、『部分的な剥がれ』が多くあったことから、用法・用量に記載されている期間の粘着力が不十分であることも考えられる。Dur においては、粘着力の低下のみならず貼付剤の厚さのために、他の貼付剤に比べて衣服との摩擦が大きくなり、剥がれやすいことが予想される。したがって、添付文書の適用上の注意に記載されている通りに使用し、さらに貼付中は患者自身が剥がれないよう気を配ることが重要であると考えられる。

本研究の結果から、3日製剤の Dur では、その長い貼付期間のために製剤の剥離あるいは脱落が生じる可能性があ

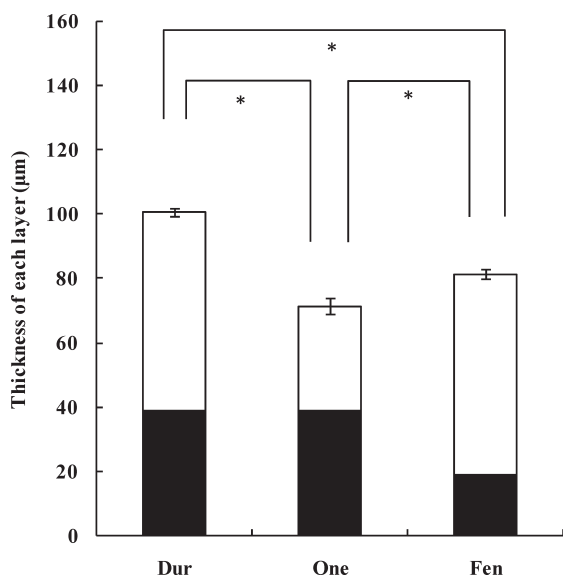


図5 各層の厚み。□, 粘着層; ■, 支持体。平均値±標準偏差 ($n = 3$), * $p < 0.05$ 。

り、適用面積の減少に起因する粘着層からの適切な薬物放出が得られず、血中濃度が維持されない可能性が考えられる。このようなことが臨床で起こらないように、患者に関わる医療従事者をはじめ、患者や介護者に対して粘着性などの製剤特性に関する情報提供が必要であると考えられる。また、1日製剤では、One と Fen の間に異なった皮膚感覚の知見を得た。貼付中の患者のアドヒアランスの維持・向上のためにも、毎回貼付部位を変えるなどの注意や指導をあらかじめ行うことが、大変重要である。

しかしながら、本研究に使用した貼付剤はフェンタニルを含有しない製剤見本であることと、被験者を健常成人としていることから、今後はさらに製剤の物理的特性やがん患者にしばしばみられる、浮腫や悪液質などの影響を考慮した調査を行う必要があると考えている。

経皮吸収型製剤による皮膚刺激は、QOL の低下に結びつくことがあり、特に高齢者ではその傾向が強い⁹⁾。従来、3日製剤と1日製剤を選択する際、医療者は、薬物の吸収動態などの製剤的特徴に加え、患者の要望や生活スタイル等を考慮してきた。今回得られた結果をもとに、そこに製剤の客観的な情報、すなわち粘着性や透湿性などの製剤特性と、使用者の視点に基づいた貼付中の皮膚感覚に関する情報を加えることで従来と比べ、よりきめ細かな製剤選択を実現することができると考える。以上のことから、本研究の結果は、患者のアドヒアランスの向上や適切な薬物療

法の維持のために重要な情報となると期待できる。

文 献

- 1) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 他. がん性疼痛およびその緩和ケアに関する意識調査—患者と医療従事者の意識の隔たりについて—. 新薬と臨 2010; 59: 1425-1436.
- 2) 澤井義弘, 横道達也, 高井敏美. フェルピナク含有プラスチック剤であるフェルピナク P 「EMEC」の透湿性試験についての考察. Prog. Med. 2002; 22: 488-493.
- 3) 新開規弘, 奥村 豊, 斉藤英男, 他. 鎮痛・消炎貼付剤の薬剤特性と皮膚刺激性. Pharm. Med. 2007; 25: 113-117.
- 4) 行田泰明, 吉澤明孝, 渡邊淳子. フェンタニルパッチ使用患者に対するアンケート調査結果 (最終報告). 新薬と臨 2010; 59: 1012-1016.
- 5) 服部晃幸. 粘着剤用石油樹脂の特性. TOSHO Res. Technol. Rev. 2005; 49: 69-72.
- 6) 飯塚敏美, 峯岸祥子, 平本 要, 他. 虚血性心疾患治療貼付剤による皮膚刺激発現と角質剥離量の関係. 病院薬学 1998; 24: 526-532.
- 7) 木之下隆士, 明見 仁, 大塚三郎. 経皮吸収製剤の製剤設計と製剤学的基礎知識. 診療と新薬 1993; 30: 902-911.
- 8) 井上和秀, 黒田 健, 仁位隆信. 硝酸化合物テープ剤の皮膚刺激. 診療と新薬 1994; 31: 915-917.
- 9) 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: 166-172.
- 10) 土田豊実. 経皮吸収型鎮痛消炎パッチ剤の剥がれに影響する要因について. Prog. Med. 2011; 31: 535-538.
- 11) 小林聖子, 浅井敬子. ツロプテロールの経皮吸収製剤における先発品とジェネリック医薬品の粘着力比較試験. 医と薬学 2007; 57: 459-461.

Investigation of Fentanyl Patch to Evaluate Its Usability and Adhesiveness

Shinji OSHIMA^{*1}, Yutaro HAZAMA^{*1}, Osamu HOSOYA^{*1}, Kengo NAGASHIMA^{*2},
Toru TANAKA^{*2}, Motohiko SANO^{*3}, Shoichiro OHTA^{*4}, Nobuhiro YASUNO^{*5},
and Kazuhiko JUNI^{*1}

^{*1}Laboratory of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University,
1-1, Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan

^{*2}Laboratory of Biostatistics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University,
1-1, Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan

^{*3}Department of Pharmacy Services, Saitama Medical Center, Saitama Medical University,
1981, Kamoda, Kawagoe, Saitama, 350-8550, Japan

^{*4}Department of Urology, Kanetsu Hospital,
145-1, Suneori, Tsurugashima, Saitama 350-2213, Japan

^{*5}Department of Pharmacy, Kanetsu Hospital,
145-1, Suneori, Tsurugashima, Saitama 350-2213, Japan

Abstract: The fentanyl patch, in consideration of its pharmaceutical characteristics, is highly appropriate for the control of background pain in patients with difficulties in oral intake, and in the field of palliative home care. Peeling of the patch or itching during its application period may cause a decrease in its pain-relieving effect and discomfort at the attached site. However, the usability of this kind of patch has been infrequently reported. We investigated three types of fentanyl patch to evaluate their usability and adhesiveness. Fentos[®] tape has been suggested to cause skin irritation after removal because of its high-level adhesiveness. On the other hand, Durotep[®] MT and OneDuro[®] patches may show partial peeling or detachment, for which their low-level adhesiveness was considered to be responsible. As there has been a tendency towards long-term treatment in palliative care since the enforcement of the Cancer Control Act, the results of this investigation are considered to provide important information to improve patient adherence, and maintain appropriate pharmacologic therapy.

Key words: fentanyl patch, investigation of usability and adhesiveness, skin irritation