

[原著論文]

がん患者の角層水分量がフェンタニル貼付剤の フェンタニル皮膚移行率に及ぼす影響

島本 一志^{*1,*2} 松井 美月^{*1,*2} 田島 正教^{*3} 杉山恵理花^{*3}
佐藤 均^{*3} 渡邊 徹^{*1,*2} 市川 度^{*4} 佐々木忠徳^{*5}

^{*1} 昭和大学藤が丘病院薬剤部

^{*2} 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

^{*3} 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬物動態学部門

^{*4} 昭和大学藤が丘病院腫瘍内科・緩和医療科

^{*5} 昭和大学病院薬剤部

(2021年2月12日受理)

【要旨】 皮膚の乾燥がフェンタニル貼付剤 (FP) の吸収低下をもたらすことがラットにおいて報告されているが、ヒトでは明らかとなっていない。そこで、ヒトの角層水分量がFPのフェンタニル皮膚移行率に影響するかどうかを調査した。昭和大学藤が丘病院入院中の患者を対象に、FP貼付前の角層水分量を測定した。貼付24時間後のFP中のフェンタニル残存量を測定し、皮膚移行率を求め、角層水分量との関係性を調査した。9名の患者から36枚のFPが回収できた。角層水分量および血清Alb値と皮膚移行率の間に正の相関性が認められ、以下の回帰式が得られた。皮膚移行率 (%) = 0.46 × 角層水分量 (a.u.) + 32.83 × 血清Alb値 (mg/dL) - 10.17 ($R^2 = 0.958$, $p < 0.001$, $n = 9$)。血清Alb値および角層水分量の低下はFPのフェンタニル皮膚移行率低下につながる事が示唆された。FP使用時は、血清Alb値、および角層水分量を考慮した用量設計が必要と考える。

キーワード：角層水分量、フェンタニル貼付剤 (FP)、フェンタニル皮膚移行率

緒 言

がん患者の疼痛に対する鎮痛薬の一つとして強オピオイドが用いられ、WHO方式がん疼痛治療法に基づいて使用されている¹⁾。本邦において利用可能な強オピオイドには、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドール、メサドンがあり、2017年にはヒドロモルフォンも使用可能となった。これらの中でフェンタニルは唯一、経皮投与が可能な強オピオイドである。経皮投与は非侵襲的に投与を行うことが可能であり、経口投与が困難な患者に対しても簡便に投与できる。本邦において、終末期のがん患者の約40%にフェンタニル製剤が使用されているという報告がある²⁾。一方で、フェンタニルの経皮投与は、血中濃度が定常状態になるまでに時間を要することや、副作用である呼吸抑制発症リスクにより連日の増量ができないため、用量調節を行うには不向きである。さらに、フェンタニルの経皮吸収には、体温³⁾や体脂肪量⁴⁾、貼付部位^{5,6)}、1日貼付枚数⁷⁾など様々な要因が影響することが報告されている。また、血清アルブミン (Alb) 値がフェンタニル貼付剤 (FP) の鎮痛効果に影響することも報告されており、栄養状態や皮膚の状態がフェンタニルの鎮痛効果に関

与していると考察されている⁸⁾。皮膚の状態の要因として乾燥がフェンタニル吸収低下につながる事が、ラットで報告されている⁹⁾。様々な要因により経皮吸収が低下することで、疼痛コントロールに影響する可能性が考えられる。がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版では、オピオイドスイッチングを行う際、疼痛コントロールが十分にマネジメントされていない場合は等鎮痛用量の100～125%の用量で開始することが記載されており¹⁰⁾、25%の投与量の変化は鎮痛効果に影響する可能性がある。したがって、フェンタニルの吸収に影響する因子および、25%以上の吸収低下となる要因を知ることは、FPを用いて疼痛コントロールを行う際の用量設定に有用な情報となりうる。しかしながら、これまでヒトを対象とした、皮膚の水分量とFPのフェンタニル吸収量への影響に関する報告はなく、25%以上の吸収低下につながる要因も知られていない。そこで、適切な疼痛コントロール実施を目的に、がん患者の角層水分量がフェンタニル経皮吸収にどのような影響を及ぼすかを調査した。

方 法

1. 対象患者

2017年7月30日～2018年12月31日の間に昭和大学藤が丘病院に入院中のがん患者で、がん性疼痛に対して1日型FP (ワンデュロ[®]パッチ) を使用している患者を対

象とした。患者は20歳以上を対象とし、患者本人より書面による同意を得て行った。フェンタニル貼付剤貼付部位に明らかな皮膚疾患がある患者および研究開始時に38度以上の発熱をきたしている患者、本人から書面による同意が得られない患者は除外した。

2. 角層水分量の測定およびFPのフェンタニル皮膚移行率の算出

角層水分量は Mobile Moisture HP 10-N (Courage + Khazaka Electronic GmbH, Germany) を用いて測定した。FP 貼付直前に、貼付予定部位の角層水分量を取り扱い説明書に記載の方法に則り測定した。角層水分量の測定の研究では、Corneometer (Courage+Khazaka Electronic GmbH, Germany) が標準機器として数多く使用されており、0～120 a.u. の相対値で示される。Mobile Moisture HP 10-N は Corneometer と比較した場合、角層水分量の測定機器としての妥当性も確認されており¹¹⁾、その測定結果は0～99 a.u. の相対値で示され、数値が大きいほど角層水分量が多いとされる。

本研究では、FP 貼付直前に貼付予定部位の角層水分量を Mobile Moisture HP 10-N で5回測定し、そのうち最大値および最小値を除いた数値の平均を測定値として用いた。

3. FPの貼付および回収

貼付部位は原則的に胸部とし、皮膚状態の悪化で胸部への貼付が困難な患者には腹部への貼付も可とした。貼付者の手技によりフェンタニルの残存率にばらつきが生じることが報告されているため⁴⁾、これを避けるために添付文書に則った手技を指導し、貼付方法の確認を行った。貼付24時間後に貼付したFPを剥離して回収した。回収したFPはユニパックに封入し、以下の方法で残存量を測定した。

4. フェンタニル残存量測定

フェンタニル濃度の測定は、Naitoらの報告¹²⁾を参考に、以下のように行った。

内部標準溶液は100 µg/mL の papaverine/acetonitrile 溶液とした。回収したFPをハサミで4分割に切断し、切断したFPを内標準溶液3 mLの中に入れて15分間超音波により抽出した。その後5分間1670 × g で遠心分離を行い、得られた上層をさらに acetonitrile で10倍希釈後、HPLC-UV法により測定を行った。HPLC-UV法の条件は以下の通りとした。移動相は5 mM ammonium acetate (pH 3.5)-acetonitrile (70:30)、カラムはCadenza CD-C18 3 µm (100 × 4.6 mm) を用いた、流速は1.5 mL/min、カラム温度 室温、検出波長 254 nm、注入量は20 µL とし、LC分析時間6分で測定した。

5. 検量線の作成

未使用の0.84 mg 製剤および1.7 mg 製剤のFPを用い

て、それぞれFP 1枚、1/2枚、1/4枚、0枚でフェンタニルの含有量を測定し、検量線を作成した。得られた検量線の決定係数は、1.7 mg 製剤で $R^2 = 0.9995$ 、0.84 mg 製剤で $R^2 = 0.9997$ であった。

6. フェンタニル皮膚移行率の計算方法

未使用のFPを用いて得られた検量線から、使用済みFPのフェンタニル残存量を求めた。得られた残存量を用いて、Vanらの方法¹³⁾に準じ、フェンタニル皮膚移行速度を算出(式1)し、それを用いてフェンタニル皮膚移行率を算出した(式2)。

$$\text{(式1) フェンタニル皮膚移行速度 (}\mu\text{g/h)} \\ = \frac{\text{表示規格量 (}\mu\text{g)} - \text{フェンタニル残存量 (}\mu\text{g)}}{\text{貼付時間 (h)}}$$

$$\text{(式2) フェンタニル皮膚移行率 (\%)} \\ = \frac{\text{フェンタニル皮膚移行速度 (}\mu\text{g/h)}}{\text{表示規格速度 (}\mu\text{g/h)}}$$

7. 調査項目

FP 貼付日の貼付部位の角層水分量、年齢、性別、がん種、FPの1日貼付枚数、貼付部位、Body Mass Index (BMI)、体温、移行率を調査した。また、貼付剤回収日の血清Alb値を調査した。

8. フェンタニル皮膚移行率との相関関係の解析

対象患者の年齢、BMI、調査期間中の平均体温、平均Alb値、平均角層水分量と平均フェンタニル皮膚移行率の相関関係を調査した。平均フェンタニル皮膚移行率と各項目で単回帰分析を行い、単回帰分析で $|r| > 0.4$ であった項目を相関性ありと判断し、その項目を用いて重回帰分析を行った。

9. フェンタニル皮膚移行率低下の要因解析

フェンタニル皮膚移行率25%以上低下となる要因解析を行った。フェンタニル皮膚移行率の低下が25%以上の群を低下群、それ以外を非低下群として、年齢、性別、角層水分量、血清Alb値、貼付部位、貼付枚数を2群に分け χ^2 検定を行った。年齢は65歳以上で2群に分けた。角層水分量は Corneometer での測定値の上限の1/3値である40 a.u. 未満を乾燥として定義した報告があるため¹⁴⁾、Mobile moisture での測定値の上限の1/3量である33 a.u. 未満を乾燥と定義して2群に分けた。貼付枚数は1回の貼付枚数が1枚か2枚以上の2群に分けた。血清Alb値は、栄養状態が不良の患者ではフェンタニルの経皮吸収が低下するとの報告¹⁵⁾があるため、栄養状態の指標となる conut スコアで高度栄養不良となる2.5 mg/dL 未満で2群に分けて解析を行った。

10. 統計解析

統計ソフトは JMP[®] Pro 15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。危険率5%未満を統計学的

有意差ありとした。

11. 倫理的配慮

本研究は昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 F2017C02）。

結 果

1. 患者背景と FP 回収枚数

男性 6 名，女性 3 名の 9 名の患者から同意が得られた。患者からは計 44 枚の FP が回収できた。1 回で複数枚貼付している患者で，FP の一部が重なって貼付されていたものが計 8 枚あり，これらは移行率に影響を及ぼすと考えられたため解析対象から除外し，計 36 枚の FP を用いて解析を行った。患者背景および解析に用いた FP の枚数を表 1 に示す。表 2 に性別，年齢，貼付部位での角層水分量および皮膚移行率の比較を示す。貼付部位別の角層水分量の中央値は，胸部 51.2 (25.7-71.7) a.u.，腹部 32.5 (21.7-38.0) a.u. と，胸部で有意に高かった ($p = 0.004$)。

2. フェンタニル皮膚移行率と各項目の相関関係

平均血清 Alb 値および平均角層水分量と平均フェンタニル皮膚移行率の間に正の相関関係が示唆された (図 1 : d) $r = 0.954$, $p < 0.001$, e) $r = 0.464$, $p = 0.209$). 平均角層水分量，平均血清 Alb 値を用いて重回帰分析を行い，フェンタニル皮膚移行率と血清 Alb 値および角層水分量の間次回の回帰式が得られた。また，得られた重回帰式の残差プロットを図 2 に示す。

$$\begin{aligned} \text{フェンタニル皮膚移行率 (\%)} &= 0.46 \times \text{角層水分量} \\ &+ 32.83 \times \text{血清 Alb 値 (mg/dL)} - 10.18 \\ (R^2 &= 0.958, p < 0.001, n = 9) \end{aligned}$$

角層水分量と血清 Alb 値の係数の p 値はそれぞれ $p = 0.038$, $p < 0.001$ であった。分散拡大係数は 1.073 であり，角層水分量と血清 Alb 値は独立していると考えられた。角層水分量と血清 Alb 値の交互作用は有意ではなかった ($p = 0.250$)。また，標準回帰係数は角層水分量で 0.229，血清 Alb 値で 0.893 であり，角層水分量に比べ血清 Alb 値のほうがフェンタニル皮膚移行率への影響が強いことが示された。

3. フェンタニル皮膚移行率低下に関する要因解析

フェンタニル皮膚移行率に影響を及ぼす要因解析の結果を表 3 に示す。各項目の単変量解析の結果，血清 Alb 値 2.5 mg/dL 未満 ($p = 0.033$) と乾燥 ($p = 0.025$) が皮膚移行率低下となる有意な因子として挙げられた。

考 察

がん患者において，FP 貼付部位の角層水分量および血清 Alb 値と FP のフェンタニル皮膚移行率の間に正の相関性が認められ，角層水分量と血清 Alb 値から，FP のフェンタニル皮膚移行率の変動を推測することが可能となった。これまでラットにおいて，皮膚の水分量低下が FP のフェンタニル吸収低下につながるということが報告されており⁹⁾，今回ヒトにおいても角層水分量の低下がフェンタニ

表 1 患者背景と FP の回収枚数

症例	性別	年齢 (歳)	BMI (kg/m ²)	がん種	貼付部位	回収枚数 (枚)	
						0.84 mg	1.7 mg
1	男	64	16.7	膵がん	胸部		4
2	女	70	19.8	大腸がん	胸部	5	
3	男	75	16.3	頭頸部がん	腹部	3	
4	男	75	23.8	食道がん	胸部	5	
5	男	54	19.9	頭頸部がん	胸部		6
6	女	72	22.8	膵がん	胸部	2	
7	男	64	16.6	頭頸部がん	胸部	1	3
8	男	74	19.9	大腸がん	腹部		4
9	女	86	19.2	膵がん	胸部	3	

表 2 角層水分量と皮膚移行率の平均値と比較

	n	角層水分量 (a.u.)		p-value ^{b)}	皮膚移行率 (%)		p-value ^{b)}
全症例 ^{a)}	9	45.2	(21.7-71.7)	—	107.9	(44.5-146.4)	—
性別 ^{a)}							
男	6	44.3	(25.7-60.7)	0.197	112.7	(85.3-126.5)	0.796
女	3	57.0	(46.7-68.3)		100.5	(57.0-145.0)	
年齢 ^{a)}							
65 歳以上	6	43.3	(25.7-68.3)	0.302	97.0	(57.0-145.0)	0.439
65 歳未満	3	48.9	(48.8-60.7)		112.7	(112.6-117.9)	
貼付部位 ^{a)}							
胸部	30	51.2	(25.7-71.7)	0.004	106.5	(44.5-146.4)	0.734
腹部	6	32.5	(21.7-38.0)		110.0	(74.4-129.5)	

a) median (min-max), b) Mann-Whitney's U test.

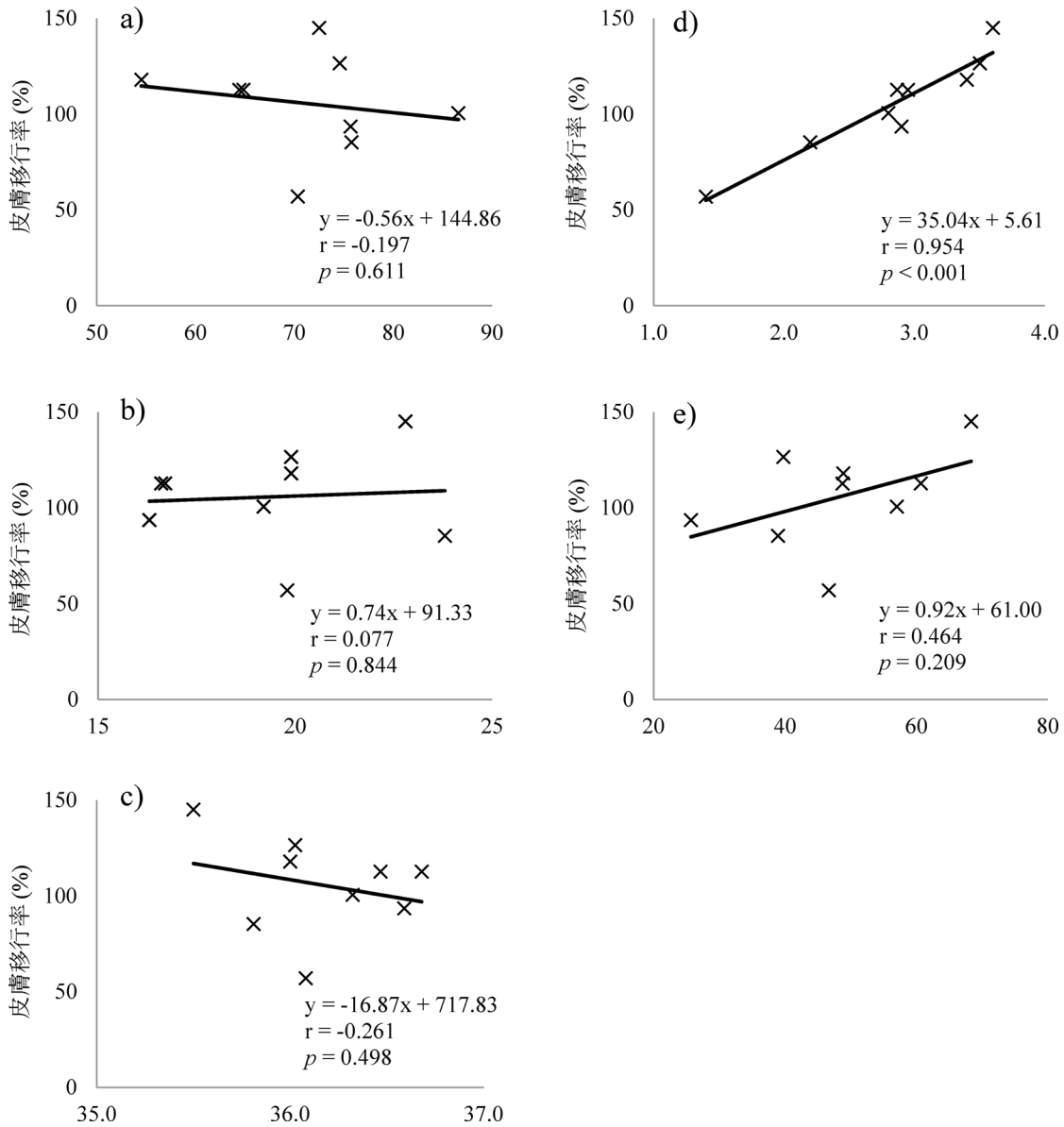


図1 皮膚移行率と各測定値の相関図 (n = 9). a) 年齢 (歳), b) BMI (kg/m²), c) 体温 (°C), d) 平均血清 Alb 値 (mg/dL), e) 平均角層水分量 (a.u.). 皮膚移行率と血清 Alb 値および角層水分量の間に関連性が認められた.

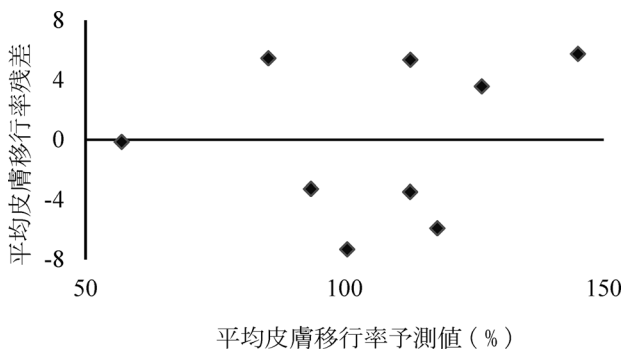


図2 皮膚移行率の予測値と残差 (n = 9)

ルの吸収に影響することがはじめて確認された。また、角層水分量 33 a.u. 未満および血清 Alb 値 2.5 mg/dL 未満が FP のフェンタニル皮膚移行率が 25% 以上低下する要因となりうることが示唆された。

ヒトの角層水分量は胸部のほうが腹部より高いことが報告されている¹⁶⁾。本研究においても胸部のほうが腹部の角層水分量より有意に高値であった (表 2)。一方で、胸部と腹部の皮膚移行率には差が認められなかった。千葉らは、がん患者の体脂肪率とフェンタニルの皮膚移行率に正の相関があり、体脂肪率が多いほどフェンタニルの皮膚移行率がよいと報告している²⁾。また、胸部と腹部では腹部のほうが脂肪は多いため¹⁷⁾、腹部のほうがフェンタニルの

表3 移行率低下に影響する要因 (単変量解析)

	皮膚移行率 低下群 n (%)	皮膚移行率 非低下群 n (%)	p-value ^{a)}
性別			
女	1 (11.1)	2 (22.2)	0.333
男	0 (0.0)	6 (66.7)	
年齢			
65歳以上	1 (11.1)	5 (55.6)	1.000
65歳未満	0 (0.0)	3 (33.3)	
1回貼付枚数			
1枚	6 (16.7)	20 (55.6)	0.157
複数枚	0 (0.0)	10 (27.8)	
貼付部位			
胸部	5 (13.9)	25 (69.4)	1.000
腹部	1 (2.8)	5 (13.9)	
血清 Alb 値			
2.5mg/dL 以上	0 (0.0)	11 (78.6)	0.033
2.5mg/dL 未満	2 (14.3)	1 (7.14)	
皮膚状態 (角層水分量)			
乾燥 (33 a.u. 未満)	4 (11.1)	5 (13.9)	0.025
非乾燥 (33 a.u. 以上)	2 (5.6)	25 (69.4)	

a) Fisher's exact test.

吸収が高くなることが考えられる。しかし、本研究の結果から、角層水分量が高いとフェンタニルの皮膚移行率が高くなることが示され、角層水分量の高い胸部でのフェンタニル吸収が高くなり、その結果として腹部と胸部での皮膚移行率の差が認められなかったと考える。

Takahashi らは、栄養状態が悪い患者では FP での疼痛コントロールが不良となることを報告している¹⁸⁾。また、Hayashi らは低 Alb 患者では、FP による疼痛コントロールが不良になると報告している¹⁹⁾。これらの著者らは、栄養状態の低下を伴うがん患者の一般的症状として皮膚乾燥があり²⁰⁾、乾燥によって皮膚からのフェンタニル吸収低下につながったと考察しているものの、角層水分量と吸収性については明らかにされていなかった。本研究における角層水分量の低下が FP の皮膚移行率低下につながるという結果は、これらの報告の裏付けになったと考える。

フェンタニル吸収には年齢も影響を及ぼすことが示されており、75歳以上の患者では、65歳未満の患者と比較して有意にフェンタニルの吸収が低下することが報告されている²¹⁾。しかし、本結果では年齢との相関性はみられず、吸収に影響する因子としても示唆されなかった。これは、患者数が少なかったことと、吸収に関する他の因子の影響が強かったためと考えられる。

本研究では、フェンタニルの皮膚移行率と角層水分量の間には弱い相関性が認められた。高井らは、ビソプロロールテープ剤の経皮吸収率は角層水分量に強い相関性があることを報告しており²²⁾、薬剤によっては角層水分量と経皮吸収の間には強い相関性を示すものもある。角層水分量とフェンタニル皮膚移行率の相関性が低かった理由として、フェンタニルの経皮吸収は汗により増加するとの報告があ

り²³⁾、フェンタニル貼付剤を貼付した部位の発汗により、乾燥していた肌においてもフェンタニルの吸収が促進され、貼付前の角層水分量の影響が弱まったためと考える。

低 Alb 血症が疼痛コントロールに影響するとの報告があるが、フェンタニルは蛋白結合率が 84.4% と高く²⁴⁾、低 Alb 血症患者ではフェンタニルクリアランスの増加や非結合形分率の増加により、疼痛コントロールに影響することが考えられる。また、本研究でも示唆されたように、低 Alb 血症ではフェンタニル皮膚移行率が低下することも疼痛コントロールに影響すると思われる。本研究では FP の用量調節中の患者も対象となっているため、オピオイドの投与量が至適用量に達していない患者も含まれており、疼痛コントロールとの関係性は調査に含めていない。今後は、オピオイドスイッチング時の角層水分量、血清 Alb 値、フェンタニル吸収率、疼痛コントロールの関係性を調査していく必要があると考える。

本研究の解析より、血清 Alb が 2.5mg/dL 未満および mobile moisture HP 10-N による測定で角層水分量が 33 a.u. 未満の場合、FP からのフェンタニル皮膚移行率が 25% 以上に低下する要因であることも示唆された。オピオイドスイッチングの際、安全性や有効性を考慮して等鎮痛用量より 25% の増減を加味してオピオイドスイッチングを実施することが、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版で示されている。つまり、FP 投与中の患者において、血清 Alb 値の低下や皮膚の乾燥は疼痛コントロールに影響する可能性が示唆される。特に FP とフェンタニル注射液の切り替えの際は 1:1 の換算で実施することが多いが、血清 Alb 値が低下している患者および乾燥している患者においては、25% 以上の吸収低下す

る可能性があることを考慮した用量設定が必要と考える。

本研究は単一施設での限られた対象患者の結果であること、またフェンタニルの血中濃度ではなくFPの残存量から皮膚移行率を求めた検討であるため、実際の血中濃度で評価できていないところが限界点として挙げられる。

本研究より、血清Alb値および角層水分量はFPのフェンタニル皮膚移行率に影響する因子であること、さらに血清Alb値により影響を受けやすいことが示唆された。また、貼付部位の皮膚の乾燥は、FPのフェンタニル皮膚移行率が低下する要因である可能性が示唆された。以上のことから、本研究によって角層水分量測定と血清Alb値の測定がフェンタニル経皮吸収性を予測するために有用な評価項目であり、これらを確認することでオピオイドスイッチング、特にFPとフェンタニル注のオピオイドスイッチング実施時に、より安全かつ有効な用量設定の一助となりうる知見が得られたと考える。

利益相反 (COI) : 本研究において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 武田文和. がんの痛みからの解放—WHO方式癌疼痛治療法, 第2版. 金原出版, 東京, 1996.
- 2) Maeda T, Suzuki D, and Hayakawa T. Retrospective investigation on using opioids in terminal cancer patients with pain. *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* 2015; 51: 439-442.
- 3) Suneel KG, Mary S, Robert G, et al. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J. Pain Symptom Manage.* 1992; 7: S17-S26.
- 4) Chiba T, Kimura U, Takahashi H, et al. Influence of body fat in cancer patients on residual content of used fentanyl matrix patches. *Palliat. Care Res.* 2010; 5: 206-212.
- 5) 沼田千賀子, 寺岡麗子, 松田芳久, 他. 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.
- 6) 吉澤一巳, 森川洋子, 精松とも子. 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. *日病薬師会誌* 2009; 45: 773-776.
- 7) 寺岡麗子, 中山みずえ, 堅ゆりか, 他. 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. *日緩和医療薬誌*. 2016; 9: 25-32.
- 8) Hayashi T, Ikehata S, and Matsuzaki H. Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37: 1860-1865.
- 9) Ooi K, Mitani N, Numajiri S, et al. Appropriate method for applying fentanyl patches. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2008; 36: 589-592.
- 10) 日本緩和医療学会. がん疼痛薬物療法に関するガイドライン 2020年版. 金原出版, 東京, 2020.
- 11) 飯坂真司, 竹原君江, 真田弘美. 携帯型皮膚水分計の妥当性評価. *J. Jpn. WOCM.* 2015; 19: 33-39.
- 12) Naito T, Takashina Y, Yagi T, et al. Simple and rapid HPLC-UV method using an ultrafine particle octadecylsilane for determination of residual fentanyl in applied Durotep[®] MT transdermal matrix patches and its clinical application. *Chem. Pharm. Bull.* 2012; 60: 56-61.
- 13) Van Nimmen NFJ and Veulemans HAF. Validated GC-MS analysis for the determination of residual fentanyl in applied Durogesic[®] reservoir and Durogesic[®] D-Trans[®] matrix transdermal fentanyl patches. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007; 846: 264-272.
- 14) Heinrich U, Koop U, Leneveu-Duchemin MC, et al. Multi-centre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). 2003; 25: 45-53.
- 15) 平船寛彦, 高橋宏彰, 千葉健史, 他. がん患者の栄養状態がフェンタニル経皮吸収性に及ぼす影響. *Palliat. Care Res.* 2012; 7: 395-402.
- 16) 平本恵一, 井上直子. “そこが知りたい! 貼付剤—皮膚特性に応じた適性使用—”, 大井一弥編, 講談社, 東京, 2014, pp.50-62.
- 17) Komiya S and Fujino T. The distribution of body fat in aged Japanese. *J. Anthropol. Soc. Nippon* 1984; 93: 295-302.
- 18) Takahashi H, Chiba T, Tairabune T, et al. A retrospective study on the influence of nutritional status on pain management in cancer patients using the transdermal fentanyl patch. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37: 853-857.
- 19) Hayashi T, Ikehata S, Matsuzaki H, et al. Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37: 1860-1865.
- 20) Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, et al. Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. *Support. Care Cancer* 2003; 11: 652-659.
- 21) Solassol I, Caumette L, Bressolle F, et al. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol. Rep.* 2005; 14: 1029-1036.
- 22) 高井 靖, 西村善幸. 周術期患者における角層水分量と経皮吸収性ピソプロロール・テープ剤の安全性および有効性の検証. *医療薬学* 2017; 43: 215-222.
- 23) Lina T, Linda Ö, Emma F, et al. Skin penetration and decontamination efficacy following human skin exposure to fentanyl. *Toxicology in Vitro* 2020; Sep; 67: 104914.
- 24) Meuldermans WE, Hurkmans RM, and Heykants JJ. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1982; 257: 4-19.

Effect of Stratum Corneum Moisture Content on Fentanyl Transdermal Delivery Rate from Fentanyl Patch in Patients with Cancer

Kazushi SHIMAMOTO,^{*1,*2} Mitsuki MATSUI,^{*1,*2} Masataka TAJIMA,^{*3}
Eriko SUGIYAMA,^{*3} Hitoshi SATO,^{*3} Toru WATANABE,^{*1,*2}
Wataru ICHIKAWA,^{*4} and Tadanori SASAKI^{*5}

^{*1} Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital,
1-30, Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan

^{*2} Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University,
1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-0064, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Showa University Hospital,
1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-0064, Japan

^{*4} Division of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Department of Pharmacology,
Toxicology and Therapeutics, School of Pharmacy, Showa University,
1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-0064, Japan

^{*5} Division of Medical Oncology, Showa University Fujigaoka Hospital,
1-30, Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan

Abstract: It has been reported that cutaneous dryness results in decreased absorption of fentanyl from fentanyl patch (FP) in rats but not in humans. We investigated whether stratum corneum moisture content affects fentanyl transfer rate from FP. Stratum corneum moisture content was measured before FP application. Drug transfer rate from FP was determined, and the correlation between the stratum corneum moisture content and fentanyl transfer rate was calculated. We analyzed 36 FPs in this study. The stratum corneum moisture content and serum albumin were positively correlated with fentanyl transfer rate and the regression equation was obtained. "Skin transfer rate (%) = $0.46 \times$ stratum corneum water content (a.u.) + $32.83 \times$ serum albumin value (mg / dL) - 10.17 ($R^2 = 0.958$, $p < 0.001$, $n = 9$)." It was found that the decrease in the stratum corneum moisture content and serum albumin level were associated with a decreased fentanyl transdermal delivery from FP. Therefore, serum albumin and the amount of moisture in the stratum corneum may affect the absorption of fentanyl from the FP.

Key words: stratum corneum moisture content, fentanyl patch, fentanyl transfer rate