

[原著論文]

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

寺岡 麗子^{*1} 中山みずえ^{*1} 豎 ゆりか^{*1} 上田 華世^{*1}
 湯谷 玲子^{*1} 沼田千賀子^{*2} 岡本 禎晃^{*3} 平野 剛^{*4}
 富田 猛^{*4} 平井みどり^{*4} 北河 修治^{*1}

^{*1} 神戸薬科大学製剤学研究室

^{*2} 神戸薬科大学薬学臨床教育センター

^{*3} 市立芦屋病院薬剤科

^{*4} 神戸大学医学部附属病院薬剤部

(2015年9月1日受理)

【要旨】 使用済みのフェンタニルクエン酸塩貼付剤を回収し、貼付剤中の残存薬物量を high performance liquid chromatography で測定した。患者間で残存率に著しい違いがあった。平均残存率は、患者の年齢や body mass index と相関しなかった。皮脂が付着した使用済み貼付剤中の薬物量は、付着していない貼付剤よりも高かったことから、患者の皮膚状態によって貼付剤からの放出量が影響を受けることが示された。一度に皮膚に貼付する枚数が増える場合、平均残存量は増加した。また、患者によっては、フェンタニルクエン酸塩残存量が貼付する部位によって変動した。これらの結果は、貼付剤からのフェンタニルクエン酸塩の放出量がさまざまな要因に影響されることを示唆した。

キーワード：1日1回貼り替え型フェンタニルクエン酸塩貼布剤，貼布枚数，貼布部位，残存率

緒 言

がんの疼痛管理においては、長い期間モルヒネ製剤を中心とした薬剤の使用が続いてきたが、その後オキシコドン製剤も加わり、現在は剤形も経口剤，坐剤，注射剤，貼付剤，舌下錠，パッカル錠など多種多彩となっているため、各薬剤の製剤学的特徴を把握し、それを活かした疼痛コントロールが重要になってきている。この中で、フェンタニル貼付剤は、2002年に3日ごとに貼り替えて使用するリザーバー型のデュロテップ[®]パッチが販売開始となり、その後製剤的な変更が行われ、2008年にフェンタニルを粘着層に溶解・固化させた半透明フィルム状のマトリックスシステムのデュロテップ[®]MTパッチに剤形変更された。さらに2010年には、1日ごとに貼り替えるワンデュロ[®]パッチやフェントス[®]テープ（フェントステープ），2012年にフェンタニル3日用テープが加わり、現在緩和医療において貼付剤がベースラインオピオイドとして繁用されている。沼田らは、デュロテップ[®]パッチから薬物が放出され、皮膚移行に至る過程における問題点を把握することを目的として使用済みの貼付剤を回収し、残存しているフェンタニル量を測定した。その結果、2.5，5.0，10 mg

のパッチ中の平均残存率は約40%で、ほぼ製剤設計通りにフェンタニルが放出していたが、個々の患者の残存率は貼付者や貼付部位によってバラツキが生じることを報告した¹⁾。また、Naitoらは、治療に用いられたデュロテップ[®]MTパッチ中のフェンタニル量を短時間で測定し、血漿フェンタニル濃度とこのデータから求めたフェンタニル放出速度が有意に相関することを報告している²⁾。さらに、デュロテップ[®]パッチを肩あるいは背部に貼付した場合の放出量を測定した結果、この両部位間の放出量はほぼ同程度であったことが報告されている³⁾。しかしながら、フェンタニル経皮吸収型製剤の投与後の放出量に及ぼす因子についての報告は、まだ十分とはいえない状況である。

フェントステープは、デュロテップ[®]MTパッチとは異なる粘着剤が用いられており、用法も毎日貼り替えて使用する。また、フェントステープは、デュロテップ[®]パッチやデュロテップ[®]MTパッチに含まれているフェンタニル塩基とは異なり、フェンタニルクエン酸塩が含まれているが、この使用済みのテープ剤中のフェンタニルクエン酸塩を測定した報告は見当たらない。そこで、製剤や原薬の違いがフェンタニル吸収量に及ぼす影響を明らかにするために、使用済みのテープ剤中のフェンタニルクエン酸塩の残存率を測定した。

問合せ先：寺岡麗子 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4-19-1

神戸薬科大学製剤学研究室

E-mail：teraoka@kobepharm-u.ac.jp

対 象

市立芦屋病院に入院していたがん患者14名(男性8名, 女性6名, 年齢42~94歳, 平均63.6歳, 表1)に使用したフェントステープ(テープ剤)を回収し(1mg 353枚, 2mg 257枚, 4mg 149枚), テープ剤中に残存するフェンタニルクエン酸塩量をhigh performance liquid chromatography (HPLC)で測定した。なお, 患者が特定されないように, 患者名を表1のようにコード化した。

あわせてカルテより, 患者の状態およびテープ剤の使用状況等を調査した。

方 法

1. テープ剤中のフェンタニルクエン酸塩量の測定

患者の使用済みテープ剤をねじ口試験管(NX-50, マルエム)に入れ, 1mol/l塩酸を12ml, メタノール40mlを加えた後, 密栓した。これを恒温振とう水槽(TRH-S100, トーマス科学器械)に入れ, 50℃, 70rpmで20時間振とうし, フェンタニルクエン酸塩を抽出した。この溶液を冷却後, メスフラスコに移し, メタノールで100mlとした。さらに, この液10mlを正確に量り, 希塩酸(塩酸1mlに水を加えて1,000mlにした)を加えて正確に25mlにした液を試料溶液(1)とした。同時に未使用のテープ剤についても同様に操作し, 試料溶液(2)とした。試料溶液(1)および試料溶液(2)(いずれも100 μ l)について, HPLC分析を行い, それぞれの溶液のフェンタニルクエン酸塩のピーク面積A(1)およびA(2)を測定した。別にフェンタニル注射液0.1mg「ヤンセン」(一般名: フェンタニルクエン酸塩注射液)を用いて調製した種々の濃度の標準液を正確にねじ口試験管にとり, テープ剤と同様に処理して検量線を作成した。この検量線を用いて, A(1)およびA(2)からテープ剤中のフェンタニルクエン

酸量を求めた。未使用のテープ剤の表示量とA(2)より求めたフェンタニルクエン酸塩量から回収率を求め, 使用済みのテープ剤中のフェンタニルクエン酸塩量を回収率で補正した。

2. HPLC分析

MillsとCross⁴⁾の方法を参考にして, HPLC分析条件を検討した。HPLCシステム(Waters Alliance 2695 Separations Module), 紫外可視光検出器(Waters 2489 UV/Visible Detector), Empower 3クロマトグラフィードータソフトウェア(Waters), カラム(COSMOSIL[®] 5C₁₈-AR-II, 4.6 \times 150mm)を用いた。移動相は, 0.14%過塩素酸水溶液/アセトニトリル混液(60:40)を用い, 流速1.6ml/min, 検出波長は210nmで分析を行った。

なお, フェンタニルクエン酸塩の保持時間は2.3分, 検出限界は0.00017mg/mlであった。また, 未使用テープ剤から求めた回収率は96.8 \pm 1.32%(平均値 \pm 標準偏差, $n=25$)であった。

3. 使用済みテープ剤の外観写真

回収状態のよかったA-12~A-16の使用済みのテープ剤について, 外観写真を実体顕微鏡(SZX12, OLYMPUS)と顕微鏡用デジタルカメラ(DP70, OLYMPUS)を用いて撮影した。

4. カルテ調査

使用済みのテープ剤を回収し, フェンタニルクエン酸塩量を測定した患者の性別, 年齢, 体重, 体温, 貼付部位などの情報をカルテより収集した。

5. 統計処理

有意差検定は, 2群比較の場合にはStudent *t*-testまたはWelch's *t* testを用い, 多群間比較の場合にはTukey-Kramer法を用いて行った。*p*値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

6. 倫理的配慮

研究は, 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. 使用済みテープ剤中の平均残存率

患者ごとに回収した使用済みテープ剤中のフェンタニルクエン酸塩の平均残存率を図1に示した。14名の患者において, 患者A-02の平均残存率は14.1%と最も小さく, 患者A-07では57.8%と最も大きい値となり, 平均残存率は患者によって著しく異なっていた。これらの患者間の違

表1 患者背景と回収したフェントステープの枚数

| 患者 | 性別 | 年齢 | 回収したフェントステープ(枚数) | | |
|------|----|----|------------------|-----|-----|
| | | | 1mg | 2mg | 4mg |
| A-01 | 男 | 55 | 6 | 15 | |
| A-02 | 女 | 58 | 14 | 15 | |
| A-03 | 男 | 74 | 37 | | |
| A-06 | 女 | 57 | 11 | 12 | 26 |
| A-07 | 男 | 65 | | 81 | |
| A-08 | 男 | 94 | 31 | 16 | |
| A-09 | 男 | 57 | 10 | 17 | 4 |
| A-10 | 男 | 60 | | 21 | |
| A-11 | 女 | 61 | | 42 | |
| A-12 | 女 | 83 | 48 | | |
| A-13 | 女 | 73 | 89 | | 66 |
| A-14 | 女 | 45 | 45 | | |
| A-15 | 男 | 67 | 21 | | 53 |
| A-16 | 男 | 42 | 41 | 38 | |
| | | | 353 | 257 | 149 |

いを明らかにする目的で、平均残存率と body mass index (BMI) および患者の年齢との相関性を検討した。なお、BMI は体重が記載されていた患者 10 名から求めた。図 2 (a), (b) に示されるように、平均残存率と BMI および年齢の間には相関性が認められなかった。

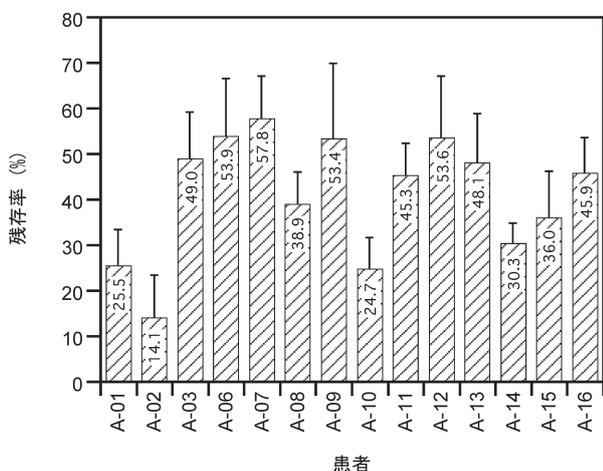


図 1 患者の使用済みフェントス[®]テープの平均フェンタニルクエン酸塩残存率 (Mean ± SD)。図中の数値は平均残存率を示す。

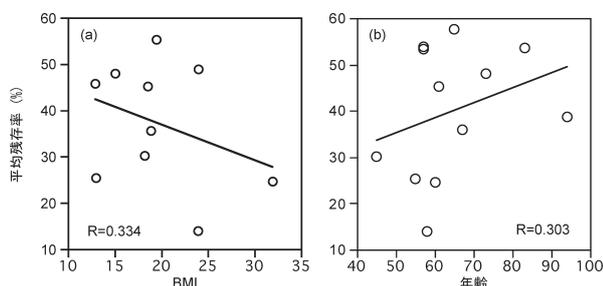


図 2 BMI および年齢が平均残存率に及ぼす影響。(a) BMI と平均残存率の相関性、(b) 年齢と平均残存率の相関性。

2. 皮膚状態がフェンタニルクエン酸塩残存率に及ぼす影響

比較的回収状態がよかった患者 A-12 ~ A-16 のテープ剤の貼付面の外観状態と残存率を確認した。図 3 は患者 A-12 の貼付したテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率の経時変化を示しているが、残存率は貼付日によって変動が認められ、特に B と C の残存率は他の日と比較して高い値を、A と D の残存率は低い値を示した。図 4 は、この日に使用したテープ剤の貼付面の外観写真を示している。残存率の低かった A と D では剥離後のテープ剤には付着物がほとんどなく、残存率の高かった B と C では皮脂と考えられるものがかかり付着していた。患者 A-13 においても、皮脂と考えられるものが付着していた貼付日 6 月 16 日、28 日、7 月 18 日、20 日の 1mg と 7 月 12 日の 4mg のテープのフェンタニルクエン酸塩の残存率は、68.6、69.05、67.9、75.5、66.0% と、患者 A-13 の平均残存率 48.1% より高い値を示した。患者 A-14、A-15、A-16 については、皮脂が顕著に付着しているテープはみられなかった。

3. 貼付枚数が残存率に及ぼす影響

次に、残存率に及ぼす貼付枚数の影響を検討した。複数枚を同時に貼付していた患者は A-01、A-06、A-09、A-13、A-15、A-16 の 6 名であったが、患者 A-01、A-06、A-09 では貼付枚数の違いによる平均残存率の差は認められなかった。患者 A-13 と A-15 では、貼付枚数の違いによる平均残存率に有意な差が認められ、いずれも 2 枚貼付の場合に平均残存率が高くなった (図 5)。なお、これらの患者の 2 枚貼付時の用量間で残存率に有意な差は認められなかった。患者 A-16 においても、1mg テープの貼付時に貼付枚数間で残存率に有意な差が認められ、4 枚貼付時に高い値を示した。貼付枚数の影響を検討した患者の中で、A-16 は同じ用量のものを 2 枚以上貼付してい

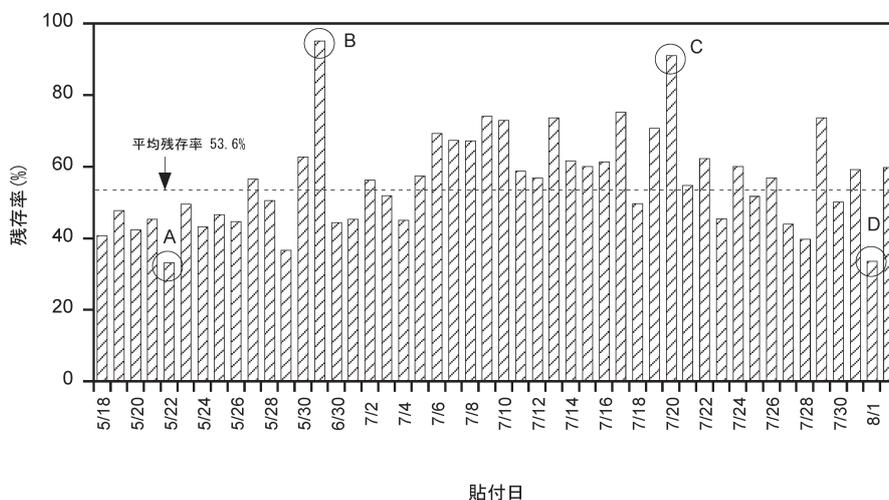


図 3 患者 A-12 のフェンタニルクエン酸塩残存率の経時変化。

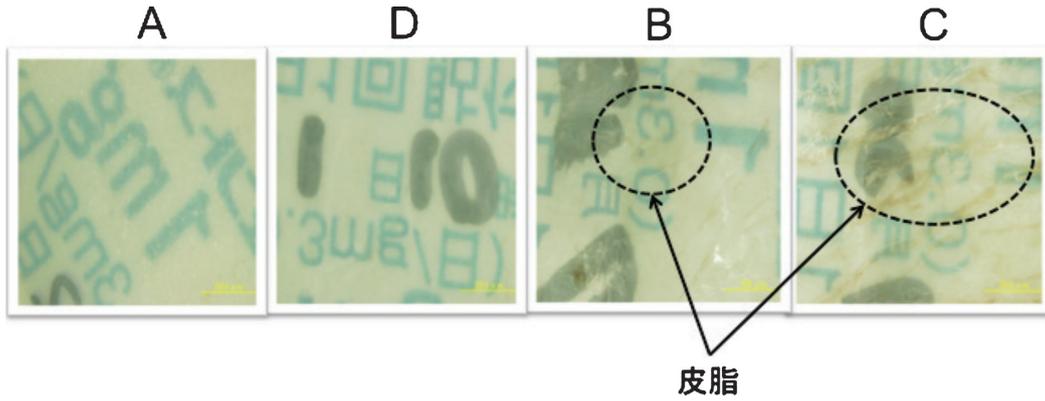
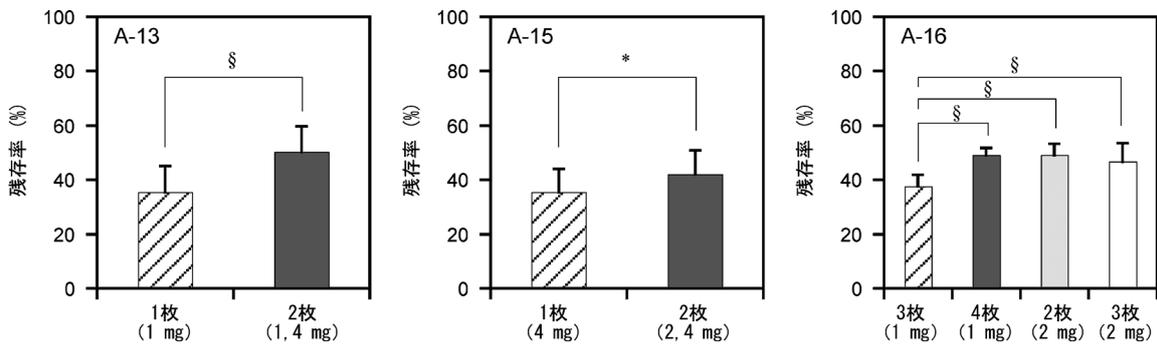


図4 患者A-12の使用済みテープの外観写真.



* P < 0.05, ‡ P < 0.005, § P < 0.001

図5 貼付枚数がフェンタニルクエン酸塩残存率（平均値±標準偏差）に及ぼす影響.

たので、複数枚貼付していた期間のテープ中のフェンタニルクエン酸塩の残存率の推移を示した（図6）。この患者ではフェンタニルクエン酸塩の投与量が3mg、4mg、6mgと増量されており、同時に貼付するテープ枚数が1mgが3枚から4枚、2mgが2枚から3枚に増加していた。そこで、同じ日に3枚以上貼付していたテープ中の残存率の変動係数を求めた。図7より、変動係数は貼付日によって変動していたが、2mgを3枚同時貼付した場合に大きくなっていた。

4. 貼付部位が残存率に及ぼす影響

図8は、回収したテープ剤の枚数が30枚以上で、同じ部位に貼付したテープ枚数が4枚以上ある患者A-3、A-11、A-12、A-13、A-15、A-16の貼付部位ごとの残存率を比較した結果である。A-11とA-15患者では貼付部位間で有意な差が認められなかったが、A-3では肩や背部よりも上腕部のほうが有意に残存率が高くなっていた。また、A-13においても、背部より胸部や上腕部のほうが有意に残存率が高くなった。しかしA-11では、上腕部より胸部のほうが残存率が高くなっていた。さらにA-16では、胸部より肩部のほうが少し残存率が高くなっており、患者

によっては残存率が貼付部位に影響を受けることがわかった。

考 察

沼田らは、3日に1回貼り替えるデュロテップ®パッチの使用済みテープ中のフェンタニル平均残存率を用量間で比較している¹⁾。山本らも同様に、使用済みのデュロテップ®パッチのフェンタニル残存量を測定し、推定皮膚移行速度を求めた結果、個人間変動や個人内変動が確認されたと報告している⁵⁾。さらにSolassolらは108名の患者の3日間貼付したパッチを分析し、パッチ間で吸収量に大きな変動があることを報告しており⁶⁾、3日ごとに貼り替えるデュロテップ®パッチの吸収量はさまざまな要因により大きく変動することが明らかになっている。今回14名の患者で測定した1日1回貼り替え型の使用済みのテープ中のフェンタニルクエン酸塩残存率も、3日に1回貼り替えるデュロテップ®パッチと同様、患者によって大きく異なっていた。インタビューフォーム⁷⁾の貼付用量と血清中フェンタニル濃度の関係においても、いずれの投与量でも血清中フェンタニル濃度に大きなバラツキが観察されてお

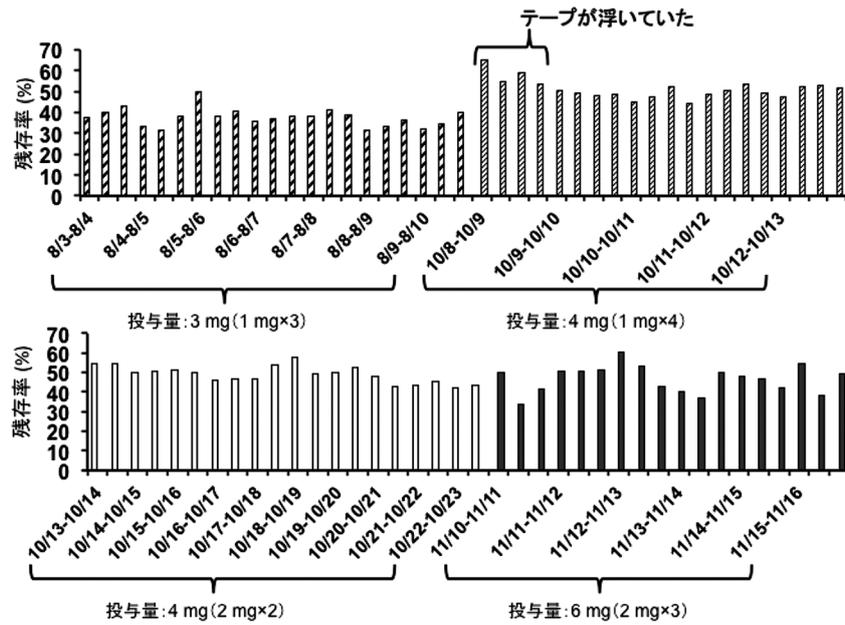


図6 患者A-16の複数枚貼付時の使用済みフェントス[®]テープ中のフェンタニルエン酸塩残存率の経時変化.

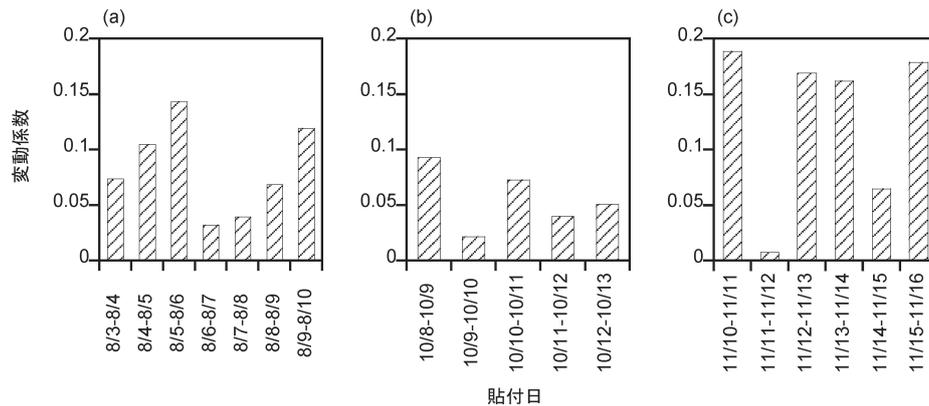
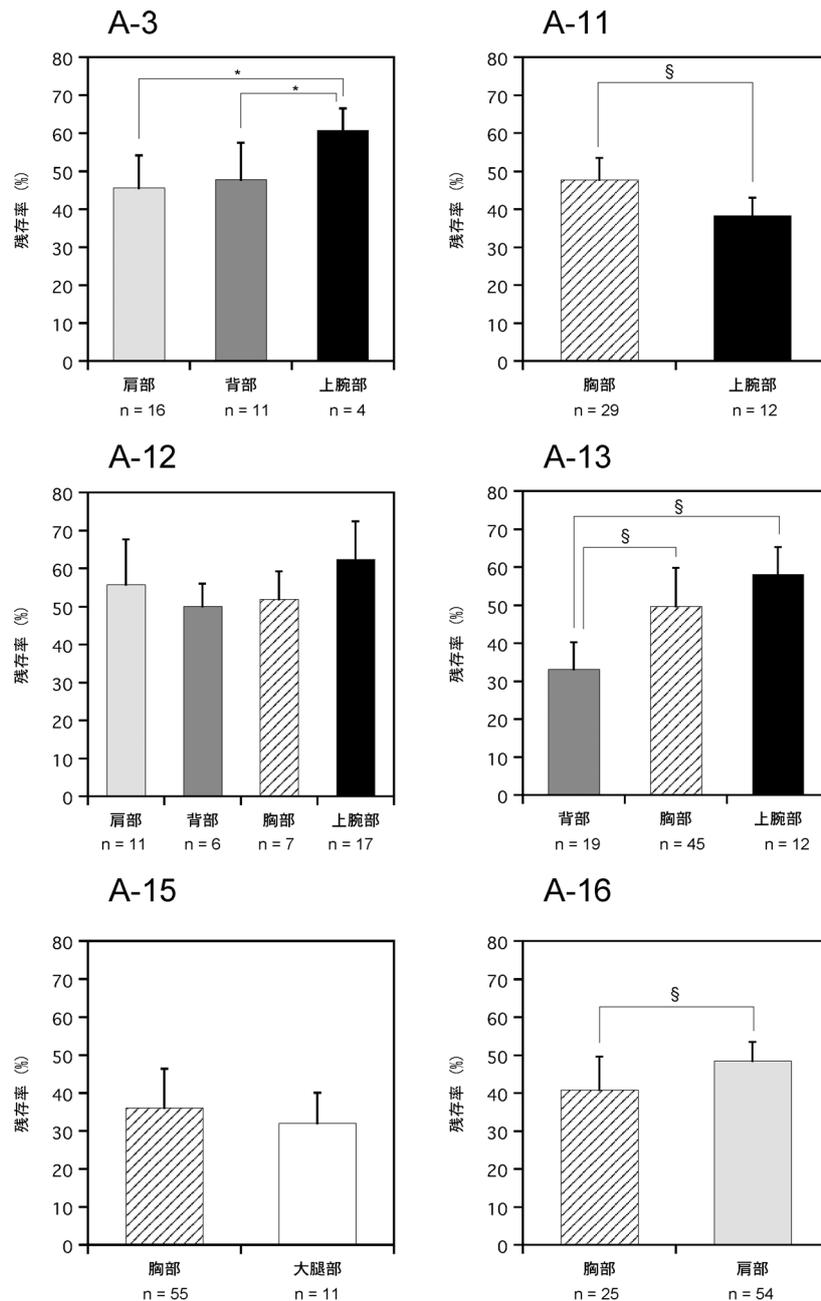


図7 患者A-16が3枚または4枚同時に貼付した際のテープ中のフェンタニルエン酸塩残存率の変動係数. (a) 1mgを3枚貼付, (b) 1mgを4枚貼付, (c) 2mgを3枚貼付.

り、残存率の測定結果から、このバラツキはテープからの吸収量の違いに起因していると推測された。フェントステープのインタビューフォーム⁷⁾の定常状態における推定平均吸収量からフェンタニルエン酸塩残存率を計算すると、いずれの用量のテープにおいても約53%となった。おおむねこの残存率と同じ患者は14名中8名であったが、患者A-01, A-02, A-10, A-14においてはこれより著しく低値を示し、患者によって薬物放出量が著しく大きくなっていることが明らかになった。山本ら⁵⁾は患者のBMIとデュロテップ[®]パッチからのフェンタニル推定移行速度の間に逆相関関係が認められたと報告しているが、1日1回貼り替え型製剤では、患者のBMIと平均残存率の間に相関性は認められなかった(図2)。また、Solassol[®]らは

75歳以上の患者では65歳以下の患者より吸収量が低下したと報告しているが、今回の測定結果では、高齢者で吸収量の低下は認められなかった。さらに、テープ剤からの薬物放出は体温の影響を受けることが知られているが、カルテ調査の結果、残存率が低値を示した患者A-02の平均体温は36.6℃で、他の患者に比べても体温が高くなかったことから、残存率が低値を示した原因については現時点で不明である。

貼付面の外観観察から、皮脂と考えられるものが多く付着していた使用済みのテープ中の薬物含量は、付着物がない日と比較して高くなっていた。これは、がん患者の病状の進行や服用している薬の副作用などにより、皮膚の表面の皮脂膜が剥がれやすくなり、テープの密着性が低下した



* $P < 0.05$, § $P < 0.001$

図8 フェンタニルクエン酸塩残存率 (Mean \pm SD) に及ぼす貼付部位の影響。

ため薬物の放出が低下したのではないかと考えられた。このことから、フェンタニルクエン酸塩の放出量の変動をできるだけ小さくするために、患者の皮膚の状態を確認し、皮脂が多い場合や汚れが認められる場合は、貼付部位を清浄にして貼るのが望ましいと思われる。

同時に貼付する枚数の影響を調べたところ、患者 A-16 では、1 mg を 4 枚貼付したほうが 1 mg を 3 枚貼付するより残存率は高くなった。これは、同じ場所に連続して貼付しないことが望ましいため、貼付枚数が多いと貼りにくい

場所にも貼る可能性が高くなること、また枚数が多くなると一枚一枚丁寧に貼付することがおろそかになり、十分に皮膚に接着していないテープの割合が増え、残存量にバラツキが生じたと考えられた。したがって、テープ剤を複数枚同時に貼付する場合、すべての貼付剤を皮膚にしっかり密着するよう丁寧に貼ることが重要であると思われる。また、テープ剤は放出量を貼付面積でコントロールしているため、1 mg が $2.24 \times 2.24 \text{ cm}^2$ (5 cm^2)、2 mg が $3.17 \times 3.17 \text{ cm}^2$ (10 cm^2)、4 mg が $4.48 \times 4.48 \text{ cm}^2$ (20 cm^2) で、用量によ

て貼付剤の大きさがかなり異なっている。小さいサイズのものは取り扱いにくいので、貼付枚数が増えると、テープ間で貼付状態に違いが生じたのではないかと推測された。一方、患者 A-13 や A-15 でみられたように、大きいサイズのものでは皮膚に未密着の部分が生じ、残存率が高くなっているのではないかと考えられた。患者 A-16 で 2mg テープを 3 枚貼付した場合の残存率の変動係数が高くなっていたのも、同様の理由と推測した。

Lefevre らはリバスタグミン経皮吸収型製剤の適用部位が薬物動態に及ぼす影響を検討しており⁸⁾、大腿部および腹部はパッチの接着性はよかったが、上背を 100% とすると、相対的生物学的利用能は腹部では 80%、大腿部では 71% に低下していたことを報告している。山本らは、腹部が胸部よりフェンタニル推定移行速度が抑制されたのは、腹部の皮下脂肪組織によるのではないかと推定している。また、脇部から前胸部に貼付部位を変更した際に、密着性の低下からフェンタニルの残存量が増加した症例が報告されており¹⁾、貼付部位によって残存率が変動する可能性がある。患者 A-3 や A-13 において他の適用部位より上腕部が高くなっていた理由は不明であるが、この両患者では、上腕部に貼付した場合に放出量が減少する可能性がある。A-11 や A-15 で胸部が高くなっているのは、それぞれの体重が 45kg と 37kg で痩せているため、るい瘦が著しくなり、テープ剤の密着性が低下したためではないかと推測された。このような結果から、貼付部位によってフェンタニルクエン酸塩の放出量が増加する可能性があり、特に上腕部は貼付しやすいが、放出量が減少する可能性もあ

るので、貼付部位をローテーションする場合は患者の疼痛緩和の状況も十分に把握することが重要だと考えられる。

利益相反： 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 吉澤一巳, 森川陽子, 楢松とも子, 他. 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.
- 4) Mills PC and Cross SE Regional differences in transdermal penetration of fentanyl through equine skin. Res. Vet. Sci. 2007; 82: 252-256.
- 5) 山本佳代, 小島昌徳, 井口博文, 他. 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. 薬誌 2008; 128(6): 959-964.
- 6) Solassol I, Caumette L, Bressolle FF, et al. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. Oncol. Rep. 2005; 14: 1029-1036.
- 7) 久光製薬株式会社. フェントス[®]テープ. インタビューフォーム. 2014 年 6 月改訂 (第 9 版).
- 8) Lefèvre G, Sedek G, Huang HL, et al. Pharmacokinetics of a rivastigmine transdermal patch formulation in healthy volunteers: Relative effects of body site application. J. Clin. Pharmacol. 2007; 47: 471-478.

Factors Affecting Post-use Residual Drug Amount in Transdermal Fentanyl Citrate Patch (Fentos[®] Tape) Applied Once a Day

Reiko TERAOKA^{*1}, Mizue NAKAYAMA^{*1}, Yurika TATE^{*1},
Kayo UEDA^{*1}, Reiko YUTANI^{*1}, Chikako NUMATA^{*2},
Yoshiaki OKAMOTO^{*3}, Takeshi HIRANO^{*4}, Takeshi TOMIDA^{*4},
Midori HIRAI^{*4}, and Shuji KITAGAWA^{*1}

^{*1} Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University,
4-19-1, Motoyamakitamachi, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

^{*2} Educational Center for Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University,
4-19-1, Motoyamakitamachi, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Ashiya Municipal Hospital,
39-1, Asahigaoka-cho, Ashiya 659-8502, Japan

^{*4} Department of Pharmacy, Kobe University Hospital,
7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

Abstract: In the present study, used patches containing fentanyl citrate were collected and the residual amount of the drug in the patches was measured by high performance liquid chromatography. There were significant differences in the residual amount among patients. The average residual amount was not correlated with age or Body Mass Index of patients. The drug amount in used patches with sebum was higher than that in clean patches, indicating that the release amount from patches was affected by the skin condition of patients. When two or more patches were placed on the skin at a time, the average residual increased. The residual amount of fentanyl citrate was also affected by the application site of the patch. These results suggest that the amount of fentanyl citrate released from the patches may be affected by various factors.

Key words: fentanyl citrate, transdermal delivery, application site, application number