日本人健康成人男性を対象としたフェンタニル 1 日用テープの 麻薬拮抗薬非併用下における生物学的同等性試験

木 島 功 嗣^{*1} 嶋 田 顕^{*2} 花 田 隆 造^{*3}
石 渡 和 也^{*4} 森 田 順^{*1}

Bioequivalence Study of Fentanyl Tape for 1 Day without Use of Antinarcotic in Healthy Male Japanese Subjects

Koji KIJIMA^{*1}, Ken SHIMADA^{*2}, Ryuzo HANADA^{*3}, Kazuya ISHIWATA^{*4} and Jun MORITA^{*1}

^{*1} Clinical Research Operation Department, Development Division, Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Japan

^{*2} Department of Internal Medicine, Showa University Kouto Toyosu Hospital, Japan

^{*3} Sumida Hospital, SOUSEIKAI, Japan

^{*4} Pharmacokinetics and Analysis Laboratory, Pharmaceutical Research Center, Pharmaceutical Research Division, Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Japan

FENTANYL Tape for 1 Day 「MEIJI」 is a generic drug of OneDuro[®] Patch (Janssen Pharmaceutical K.K.) under development by Meiji Seika Pharma Co., Ltd. and Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd. The generic drug contains the same active ingredient fentanyl at the same dose in the same dosage form (transdermal absorption) as the original drug. In this study, 32 healthy male Japanese adults were recruited as subjects. Each subject applied a FENTANYL Tape for 1 Day 0.84 mg 「MEIJI」 and a OneDuro[®] Patch 0.84 mg once in a crossover manner, without concomitant use of antinarcotic. Bioequivalence of these drugs was investigated by analyzing pharmacokinetic parameters (C_{max} and $AUC_{0 \rightarrow t}$) as primary endpoints calculated from serum fentanyl concentration profiles in all 32 subjects. The results confirmed bioequivalence of the two products. Secondary endpoints including pharmacokinetic parameters such as $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, MRT_t and k_{el} also supported bioequivalence of the two products. When a FENTANYL Tape for 1 Day 0.84 mg 「MEIJI」 or a OneDuro[®] Patch 0.84 mg was applied once for 24 hours without concomitant use of antinarcotic, there were no adverse events such as cutaneous reactions at the application site.

Key words: fentanyl, without antinarcotic, healthy male subjects, Japanese, bioequivalence

Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2016; 47(4): 137-142

緒 論

強オピオイドのフェンタニルは、経皮吸収型製剤（貼付剤）、注射剤および口腔粘膜吸収製剤の剤形を有し、がん性疼痛やがん以外の慢性疼痛¹⁾に対し頻用されている。特に、貼付剤は患者の利便性から臨床上的有用性が高い。したがって、同薬の貼付剤のジェネリック医薬品開発は臨床上のニーズに応えるために重要な課題である。強オピオイドであるフェンタニルの新規貼付剤を開発する際、健康成人を対象として試験を実施する場合には、消化器症状、精神神経症状および呼吸抑制等の副作用の発現が懸念される。

このため、我々はかつてフェンタニル 3 日用テープ「明治」の開発の際に、長時間作用型の経口麻薬拮抗薬の naloxone を併用して、先発医薬品との生物学的同等性試験を

健康成人を対象に実施した²⁾。一方、英国において日本人健康成人男女 48 名を対象としてフェンタニル舌下錠 100~800 μ g を単回および反復投与した臨床薬理試験においては³⁾、単回投与および低用量（100 μ g および 200 μ g）の反復投与を麻薬拮抗薬を併用せずに実施し、軽微な有害事象の発現は認められたものの呼吸抑制等の重篤な有害事象の発現なく大きな問題は認められなかった。これらの結果より、フェンタニル貼付剤においても用法・用量を適切に設定することにより、麻薬拮抗薬を併用することなく健康成人を対象とした試験の実施が可能性であると考えられた。

フェンタニル 1 日用テープ 0.84 mg 「明治」は、先発医薬品ワンデュロ[®]パッチ 0.84 mg（ヤンセンファーマ株式会社）と同量のフェンタニルを含有する同一剤形（経皮吸

^{*1} Meiji Seika ファルマ株式会社臨床開発推進部 ^{*2} 昭和大学江東豊洲病院内科系診療センター内科（腫瘍内科） ^{*3} 医療法人相生会墨田病院 ^{*4} Meiji Seika ファルマ株式会社医薬研究所動態分析研究室

著者連絡先：木島功嗣 Meiji Seika ファルマ株式会社臨床開発推進部 〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

E-mail: kouji.kijima@meiji.com

投稿受付 2016 年 3 月 17 日，第 2 稿受付 2016 年 4 月 12 日，第 3 稿 2016 年 4 月 18 日，掲載決定 2016 年 4 月 18 日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2016 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

Table 1 Judgment criteria for skin irritation

Judgment	Description
—	no skin changes in the tested area
±	faint erythema
+	erythema
++	erythema + edema, maculopapule
+++	erythema + edema + maculopapule + vesicle
++++	blister

収製剤)の後発医薬品である。同剤 0.84 mg を単回貼付投与したときの血中フェンタニルの薬物動態パラメータ C_{max} はフェンタニル舌下錠 100 μg を単回投与したときの 0.19 ng/mL と同程度、AUC は舌下錠 400 μg を単回投与したときの 4.97 ng·hr/mL と同程度³⁾と考えられ、麻薬拮抗薬を併用せず、健康成人を対象とした場合であっても重篤な有害事象の発現の可能性は非常に低いと考えられた。そこで、我々は後発医薬品フェンタニル 1 日用テープ 0.84 mg「明治」と先発医薬品ワンデュロ®パッチ 0.84 mg の生物学的同等性試験を日本人健康成人男性を対象に、naltrexone またはナロキソン (ナロキソン塩酸塩静注) 等の麻薬拮抗薬を併用することなく実施し、長時間作用型のフェンタニルテープの安全性および薬物動態を評価した。

方 法

1. 対 象

対象は、年齢 20 歳以上 35 歳以下、BMI が 18.5~25.0 kg/m² の範囲にある日本人健康成人男性とし、スクリーニング検査、入院時および治験薬貼付前の検査 (診察、生理学的検査および臨床検査等) で、臨床的に異常所見が認められないと治験責任医師または治験分担医師が判断し、本治験の目的、方法、スケジュールおよび予想される副作用等について十分な説明を受け、本人の自由意思により本試験への参加を文書により同意を得た者を被験者とした。なお、フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、その他薬剤に対する過敏症の既往を有する者、尿中乱用薬物検査で陽性の者は除外した。本試験は、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) および治験実施計画書を遵守して、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン⁴⁾に従って、医療法人相生会墨田病院にて実施した。

2. 評価項目

主要評価項目は、皮膚所見を含む安全性ならびに試験製剤および標準製剤貼付後のフェンタニル薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow t}$ および C_{max}) とした。副次評価項目は、試験製剤および標準製剤貼付後のフェンタニル薬物動態パラメータ (t_{max} , k_{el} , $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ および $MRT_{0 \rightarrow t}$) とした。

Table 2 Judgment criteria for adhesive ability to skin

Judgment	Description
0	90% area or more, attached
1	75% or more but less than 90% area, attached
2	50% or more but less than 75% area, attached
3	Less than 50% area, attached
4	Totally detached

3. 試験デザイン、治験薬および投与方法

試験デザインは、無作為化、非盲検、2 剤 2 期のクロスオーバー試験とした。初回の貼付前日の入院時から第 4 日の退院時までを第 I 期とし、2 回目の貼付前日 (第 10 日) の入院時から第 14 日の退院時までを第 II 期とした。また、休薬期間は、ワンデュロ®パッチ 3.4 mg 1 枚を単回貼付投与したときの平均血中フェンタニル濃度の結果から消失半減期 ($t_{1/2}$) は 21.3 ± 4.8 時間 (平均 $\pm$ 標準偏差) であり⁵⁾、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン⁴⁾に準じ、フェンタニルの消失半減期および標準偏差を考慮し、消失半減期に標準偏差の 2 倍を加えた 31 時間の 6 倍 (186 時間) 以上である 9 日間とした。

治験薬は、試験製剤としてフェンタニル 0.84 mg を含有するフェンタニル 1 日用テープ 0.84 mg「明治」を、標準製剤としてワンデュロ®パッチ 0.84 mg (ヤンセンファーマ株式会社製) を用いた。

被験者を無作為に A 群または B 群の 2 群に分け、A 群には第 I 期に標準製剤を 1 枚、第 II 期に試験製剤を 1 枚、B 群には第 I 期に試験製剤を 1 枚、第 II 期に標準製剤を 1 枚、前胸部に貼付投与した。1 回の貼付は 24 時間とした。治験薬貼付開始 10 時間前から治験薬貼付開始 4 時間後まで絶食とした。また、貼付開始 1 時間前から貼付開始 3 時間後までは飲物の摂取を禁止した。貼付開始早期に発現する可能性のある悪心、嘔吐などの有害事象を考慮して、これらの絶飲食を設定した。

4. 検査および測定項目

被験者の安全性を身体所見 (自覚症状、他覚所見)、生理学的検査 (体温、血圧、心電図など) および臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査など) により評価した。各期の 24 時間貼付後の投与部位の皮膚所見を接触皮膚炎診療ガイドラインパッチテストの判定基準⁶⁾ (Table 1) に従い、剥離 1 時間後 (貼付開始 25 時間後) および剥離 24 時間後 (貼付開始 48 時間後) に、安全性の一環として評価した。また、各期の 24 時間貼付後の剥離直前の貼付状況を他の貼付剤の付着状況の観察でも用いられている判定基準⁷⁾ (Table 2) に従い評価した。

5. 薬物動態評価のための採血および血中薬物濃度測定方法

各期の貼付前、貼付開始 2, 4, 6, 8, 12, 15, 24, 26,

Table 3 Demographic characteristics of 32 healthy male Japanese subjects

	Group A (n = 16)	Group B (n = 16)	All (n = 32)
Age (yr)	27.0 ± 4.6	27.3 ± 3.7	27.2 ± 4.1
Height (cm)	171.35 ± 5.66	171.36 ± 6.51	171.35 ± 6.00
Body weight (kg)	63.28 ± 4.87	63.01 ± 8.43	63.15 ± 6.78
BMI (kg/m ²)	21.58 ± 1.74	21.39 ± 1.85	21.48 ± 1.77

Mean ± S.D.

28, 32, 36, 39, 48, 54, 60 および 72 時間後に前腕静脈より 1 回 3 mL を採血した。採血後、30 分以上室温で放置後、3000 回転/分で 10 分間遠心分離し、血清を得た。得られた血清は、測定までの間 -70℃ 以下で凍結保存した。得られた血清に内標準物質 bupivacaine を添加し、OASIS MCX (Waters) による固相抽出にて前処理をし、LC/MS/MS 法にてフェンタニル濃度を測定した。測定はバリデーションされた方法であり、その検討結果は、特異性（測定対象および内部標準の溶出位置に妨害ピークなし）、直線性（相関係数 0.9987~0.9991, 相対誤差 -9.2~7.0%）、日内再現性（精度 1.5~7.4%, 真度 90.8~99.3%）、日間再現性（精度 1.0~8.0%, 真度 96.5~100.0%）、凍結融解安定性（残存率 93.0% 以上）、24 時間の室温安定性（残存率 94.9% 以上）、3 カ月間の凍結保存安定性（残存率 93.3% 以上）であり、いずれも基準を満たした。

6. 試験期間中の被験者の管理

被験者は、同意取得時から第Ⅱ期退院時検査（第Ⅱ期貼付開始 72 時間後の検査）まで、治験責任医師または治験分担医師の医学管理下におかれた。また、被験者は、貼付前日から各期退院時検査まで治験実施医療機関に滞在し医学管理下におかれた。

治験薬貼付開始から剥離 48 時間後までは、治験薬の貼付部位あるいは貼付していた部位を、カイロ、湯たんぽなど外部熱源に接触しないこととした。入浴時には、貼付部位、貼付していた部位を熱いお湯に浸したり、かけたりしないこととした。入院 2 日前から第Ⅱ期退院まで、カフェイン含有飲料、アルコール飲料、グレープフルーツの果実やジュースの摂取を禁止した。スクリーニング検査から第Ⅱ期退院まで、喫煙を禁止した。スクリーニング検査から第Ⅱ期退院時まで、激しいまたは長時間の運動、身体に負荷のかかる長時間の労務作業等を慎むよう指導した。第Ⅰ期の治験薬貼付日の前 7 日から第Ⅱ期退院までの間、全身作用を目的としない局所使用の薬剤を除いて、他剤の使用を禁止した。

7. データ解析

治験薬が一度でも貼付された被験者を安全性評価対象集団とした。有害事象の発現頻度、発現時期、程度等を投与

薬剤別に度数集計した。更に、副作用も同様に集計した。皮膚所見についても、同様に集計した。

試験製剤および標準製剤が貼付され、かつ薬物濃度が適切に測定された被験者を生物学的同等性評価対象集団とした。被験者ごとに以下のフェンタニル薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , t_{max} , $MRT_{0 \rightarrow t}$, $MRT_{0 \rightarrow \infty}$, k_{el} , $t_{1/2}$) をノンコンパートメントモデル解析により算出した。

AUC_t : 最終サンプリング時間 t までの AUC (台形法で算出した値を用いた)

AUC_{∞} : 無限大時間までの AUC ($AUC_{\infty} = AUC_{last} + C_{last}/k_{el}$,

AUC_{last} : 最終血清中濃度観察時間までの AUC,

C_{last} : 最終観察血清中濃度)

C_{max} : 最高血清中濃度

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間

MRT_t : 最終サンプリング時間 t までの平均滞留時間

MRT_{∞} : 無限大時間までの平均滞留時間

k_{el} : 消失速度定数

$t_{1/2}$: 消失半減期 ($t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$)

動態解析には、Phoenix[®] WinNonlin[®] 6.1 (Pharsight Corporation) を用いた。なお、解析時に入力する採血時点は、実測時間ではなく予め定めた規定時間を用いた。

治験薬貼付後のフェンタニルの薬物動態パラメータについて要約統計量、幾何平均および変動係数を算出し、分散分析および 90% 信頼区間法を用いて統計解析を行った。また、 t_{max} 以外のパラメータは対数変換した値を用いて解析した。統計解析には、SAS for Windows Release Ver. 9.2 (SAS Institute Inc.) を用いた。主要評価項目を $AUC_{0 \rightarrow t}$ および C_{max} 、副次評価項目を $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, t_{max} , $MRT_{0 \rightarrow t}$ および k_{el} とした。

結 果

1. 対 象

本治験の被験者の内訳および背景を Table 3 に示した。要約統計量より、被験者背景（年齢、身長、体重、BMI）は群間で大きな違いはなかった。計画被験者数の 32 名に治験薬が貼付され、すべての被験者が第Ⅰ期および第Ⅱ期を完了した。第Ⅰ期および第Ⅱ期にそれぞれ試験製剤 0.84 mg 1 枚または標準製剤 0.84 mg 1 枚が単回貼付され、かつ薬物濃度がすべて測定された A 群 16 名および B 群 16 名の計 32 名の血清中フェンタニル濃度データを薬物動態解

Figure Serum concentration profiles of fentanyl after a single application of FENTANYL Tape for 1 day 0.84 mg [MEIJI] or OneDuro® Patch 0.84 mg in healthy male Japanese subjects

Mean $\pm$ S.D.

Test : FENTANYL Tape for 1 day 0.84 mg [MEIJI],

Reference : OneDuro® Patch 0.84 mg

Table 4 Pharmacokinetic parameters of fentanyl after a single application of FENTANYL Tape for 1 day 0.84 mg [MEIJI] or OneDuro® Patch 0.84 mg in healthy male Japanese subjects

Parameters	Test	Reference
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.143 ± 0.047 (33.2)	0.129 ± 0.050 (38.8)
$t_{\max}$ (hr)	23.7 ± 4.2 (17.9)	23.0 ± 5.0 (21.9)
k_{el} (1/hr)	0.0367 ± 0.0122 (33.3)	0.0334 ± 0.0120 (35.9)
$t_{1/2}$ (hr)	22.4 ± 12.4 (55.5)	24.1 ± 10.3 (42.5)
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng·hr/mL)	4.27 ± 1.34 (31.4)	3.95 ± 1.43 (36.1)
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)	4.88 ± 1.41 (28.8)	4.58 ± 1.38 (30.1)
$MRT_{0 \rightarrow t}$ (hr)	29.5 ± 3.4 (11.4)	30.0 ± 3.3 (11.1)
$MRT_{0 \rightarrow \infty}$ (hr)	40.1 ± 11.7 (29.1)	42.1 ± 12.0 (28.7)

Mean $\pm$ S.D. (CV%)

Test : FENTANYL Tape for 1 day 0.84 mg [MEIJI],

Reference : OneDuro® Patch 0.84 mg

析に用い、この32名を生物学的同等性評価対象集団とした。

2. 安全性

試験製剤0.84 mg 1枚または標準製剤0.84 mg 1枚を単回貼付投与したときに、被験者32名すべてにおいて有害事象は発現しなかった。また、試験製剤0.84 mg 1枚または標準製剤0.84 mg 1枚を単回24時間貼付投与し、剥離1時間後および24時間後に皮膚所見を判定したところ、皮膚に反応を示した被験者はなく、すべての被験者で皮膚(貼付部位)刺激性は「反応なし」であった。

3. 貼付状況

フェンタニル1日用テープ0.84 mg「明治」およびワンデュロ®パッチ0.84 mgを24時間貼付後剥離直前の貼付状況は、全32名の被験者で「90%以上が付着している」であった。

4. 生物学的同等性

4.1. 薬物動態

生物学的同等性評価対象集団32名の試験製剤0.84 mg 1枚および標準製剤0.84 mg 1枚を貼付投与後の血清中フェンタニル濃度の平均値の推移をFigureに、血清中フェンタニル濃度推移から算出した各薬物動態パラメータの平均値をTable 4に示した。

試験製剤を32名に24時間単回貼付投与したときの血清中フェンタニル濃度は、貼付4~28 hr後に $C_{\max}$ に到達し、そ

の後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値(最小値~最大値)は、 $t_{\max}$: 23.7 hr (4.0~28.0 hr), $C_{\max}$: 0.143 ng/mL (0.036~0.244 ng/mL), $t_{1/2}$: 22.4 hr (11.5~61.1 hr), $AUC_{0 \rightarrow t}$: 4.27 ng·hr/mL (1.15~7.54 ng·hr/mL), $AUC_{0 \rightarrow \infty}$: 4.88 ng·hr/mL (1.58~8.10 ng·hr/mL)であった。

標準製剤を32名に24時間単回貼付投与したときの血清中フェンタニル濃度は、貼付4~28 hr後に $C_{\max}$ に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値(範囲)は、 $t_{\max}$: 23.0 hr (4.0~28.0 hr), $C_{\max}$: 0.129 ng/mL (0.066~0.262 ng/mL), $t_{1/2}$: 24.1 hr (11.4~50.7 hr), $AUC_{0 \rightarrow t}$: 3.95 ng·hr/mL (1.83~7.57 ng·hr/mL), $AUC_{0 \rightarrow \infty}$: 4.58 ng·hr/mL (2.71~7.89 ng·hr/mL)であった。

4.2. 生物学的同等性

生物学的同等性評価対象集団32名の血清中フェンタニル濃度推移より算出した薬物動態パラメータを用いて、両製剤間の生物学的同等性を解析した。

主要評価項目 $C_{\max}$ の対数変換データの平均値の差(試験製剤-標準製剤)の90%信頼区間は、 $\log(1.0287) \sim \log(1.2002)$ であり、生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内に含まれていた(Table 5)。また、主要評価項目 $AUC_{0 \rightarrow t}$ の対数変換データの平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.0160) \sim \log(1.1619)$ であり、生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内に含まれていた(Table 5)。以上のことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

副次評価項目である $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, $MRT_{0 \rightarrow t}$ および k_{el} の対数変換データの平均値の差(試験製剤-標準製剤)の90%

Table 5 Statistical comparison of PK parameters for FENTANYL Tape for 1 day 0.84 mg 「MEIJI」 or OneDuro[®] Patch 0.84 mg

Parameters	Ratio of Test/Reference [#]	90% confidence interval [#]
C _{max}	1.1111	(1.0287~1.2002)
AUC _{0→t}	1.0865	(1.0160~1.1619)
t _{max}	0.0313 (difference)	(-0.0188~0.0813)
k _{el}	1.1008	(0.9698~1.2495)
AUC _{0→∞}	1.0625	(0.9881~1.1426)
MRT _{0→t}	0.9813	(0.9661~0.9969)

Test : FENTANYL Tape for 1 day 0.84 mg 「MEIJI」,

Reference : OneDuro[®] Patch 0.84 mg[#] The difference in geometric least squares means of log-transformed PK parameters excluding t_{max} between Test and Reference and the associated 90% confidence intervals were determined.Formula : Difference in means between drugs (non-transformed)/mean of reference group for t_{max}.

信頼区間は、それぞれ $\log(0.9881) \sim \log(1.1426)$, $\log(0.9661) \sim \log(0.9969)$ および $\log(0.9698) \sim \log(1.2495)$ であり、いずれも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内に含まれていた (Table 5)。また、副次評価項目である t_{max} に関する「製剤間の平均値の差 (未変換)/ワンデュロ[®]パッチ 0.84 mg の平均値 (未変換)」の 90% 信頼区間は $-0.0188 \sim 0.0813$ であり、生物学的同等性の判定基準である $-0.20 \sim +0.20$ の範囲内に含まれていた (Table 5)。

考 察

本試験では、naltrexone やナロキソン等の麻薬拮抗薬を併用することなく、日本人健康成人男性を対象としたフェンタニルテープの生物学的同等性試験を実施した結果、有害事象の発現は全く認められず、被験者の安全性等に問題は認められなかった。かつて我々が健康成人を対象としたフェンタニル 3 日用テープ 2.1 mg 「明治」と先発医薬品との生物学的同等性試験を naltrexone を併用し実施した結果、程度は軽度で回復が認められたものの、臨床検査値の変動、悪心、食欲減退などの、治験薬との因果関係が否定できない事象が、少数例発現した²⁾。一方、今回実施した本試験において有害事象は認められなかった。これは、フェンタニル貼付剤 0.84 mg を投与したときのフェンタニル曝露が十分に小さく、また麻薬拮抗薬そのものの影響がないためと考えられた。これらの結果より、オピオイド麻薬の健康成人を対象とした試験においては、貼付剤においても適切な試験計画を構築し、安全性に留意しながら慎重に実施することにより、麻薬拮抗薬を併用することなく、被験者の負担を最小限にした麻薬を用いた臨床薬理試験が安全に実施可能と考えられた。

また、フェンタニル 1 日用テープ 0.84 mg 「明治」1 枚お

よびワンデュロ[®]パッチ 0.84 mg 1 枚を単回貼付投与したときの血清中フェンタニル濃度より算出したいずれの薬物動態パラメータも、生物学的同等性の判定基準の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が検証された。試験製剤および標準製剤の C_{max} の CV 値はそれぞれ 33.2 および 38.8%、同様に AUC_{0→t} はそれぞれ 31.4 および 36.1% と両製剤ともに個体間の差は比較的大きかったが、そのばらつきは同程度であった。一方、データは示していないが、各被験者の C_{max} の製剤比 (試験製剤/標準製剤) の平均値 (範囲) は 1.1438 (0.443~1.681)、同様に AUC_{0→t} の製剤比の平均値 (範囲) は 1.1096 (0.434~1.540) と、両製剤の個体内の差は小さくそのばらつきも比較的小さかった。また同一被験者における両製剤投与時の血中薬物濃度推移は類似していた。

本試験において、両製剤の t_{max} は投与開始 4~28 時間後であった。フェンタニルの経皮吸収には温度が影響しており、貼付部位の温度が上昇すると吸収量が増加すると言われている⁵⁾。本試験において投与は午前中に開始して、24 時間貼付した。被験者の運動、食事、サーカディアン・リズム、気温などによる体温の変化に伴う薬物の吸収の時間帯の差異が、t_{max} の差異として現れた可能性が考えられた。また、薬物の剥離後に t_{max} が現れている被験者もあったが、これも同様で、一時的に皮下組織に蓄積された薬物が、部位の温度の上昇に伴い全身循環へと吸収されたために起こったものと考えられた。

以上、これら本試験の結果より、フェンタニル 1 日用テープ「明治」は、癌性疼痛患者に対し、先発品と同様の有効性および安全性を示すと考えられた。

結 論

適切な試験計画を構築し、安全性に留意しながら慎重に試験を実施することにより、健康成人対象に麻薬拮抗薬を併用することなく麻薬製剤の生物学的同等性試験を実施することが可能であった。

フェンタニル 1 日用テープ 0.84 mg 「明治」1 枚およびワンデュロ[®]パッチ 0.84 mg 1 枚を単回貼付投与したときの血清中フェンタニル濃度より算出した薬物動態パラメータの比較解析結果から、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

麻薬拮抗薬非併用下、24 時間単回貼付投与したときに投与部位の皮膚所見を含む有害事象は発現しなかった。

これらの結果より、フェンタニル 1 日用テープ「明治」は、癌性疼痛患者に対し、先発品と同様の有効性および安全性を示すと考えられた。

資金源の公開

本試験の実施に要した費用は、Meiji Seika ファルマ株式会社が提供した。

Conflict of Interest

著者は本論文内容において、臨床薬理学会誌に規定される開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) 日本神経治療学会. 標準的神経治療：慢性疼痛. *神経治療学*. 2010; **27**(4): 591-622.
- 2) 嶋田顕, 森田順. 日本人健康成人男性におけるナルトレキソン併用下のフェンタニル 3 日用テープ貼付時の安全性および薬物動態に関する同等性試験. *臨床薬理*. 2013; **44**(4): 307-12. doi: 10.3999/jscpt.44.307.
- 3) Lister N, Warrington S, Boyce M, Eriksson C, Tamaoka M, Kilborn J. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending doses of sublingual fentanyl with and without naltrexone, in Japanese subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011; **51**(8): 1195-204. doi: 10.1177/0091270010379410.
- 4) 厚生労働省医薬品食品局. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について. 薬食審査発 0229 第 10 号, 平成 24 年 2 月 29 日.
- 5) ワンデュロ®パッチ 医薬品添付文書: ヤンセンファーマ株式会社, 2013 年 12 月改訂 (第 4 版).
- 6) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 片山一朗, 相場節也, 伊藤正俊ほか. 接触皮膚炎診療ガイドライン. *日本皮膚学会雑誌*. 2009; **119**(9): 1757-93. doi: 10.14924/dermatol.119.1757.
- 7) フェンタニル 3 日用テープ「HMT」医薬品インタビューフォーム: 久光製薬株式会社, 2012 年 7 月改訂 (新様式第 2 版).