

フェンタニル3日用テープ2.1 mg「明治」および デュロテップ[®]MTパッチの 各種貼付方法における血清中濃度の予測

Meiji Seika ファルマ株式会社

佐藤 信雄¹⁾ 石渡 和也¹⁾ 森田 順²⁾
加藤 和彦¹⁾ 鈴木 尚²⁾ 芝崎 茂樹¹⁾

要 約

Meiji Seika ファルマ株式会社および祐徳薬品工業株式会社が共同開発したフェンタニル3日用テープ2.1 mg「明治」(以下、YMP-106 2.1 mg)は、経皮吸収型持続性癌疼痛治療剤であるデュロテップ[®]MTパッチ2.1 mg(ヤンセンファーマ株式会社)と同一有効成分(フェンタニル)を同一量含有する、同一剤型のジェネリック医薬品である。

今回、YMP-106 2.1 mgおよびデュロテップ[®]MTパッチ2.1 mgの生物学的同等性試験において測定された、YMP-106 2.1 mgまたはデュロテップ[®]MTパッチ2.1 mgを3日間貼付したときの血清中フェンタニル濃度を、薬物の製剤からの放出過程・皮膚透過過程・血中からの消失過程を含むコンパートメントモデルを用いて解析した。二つの製剤の薬物動態パラメータは類似しており、薬物の製剤からの放出半減期は22～24 hr、皮膚透過の半減期は20～21 hr、血中からの消失半減期は約1 hrであった。また、それぞれの製剤の薬物動態パラメータを用いて、規定の用法ではないが、実際の臨床現場で起こりうる用法で使用された場合の血清中フェンタニル濃度推移をシミュレーションしたところ、貼付後72時間以内に製剤を貼り替えれば血清中濃度は漸増するものの、2日連続で貼り替えた場合でもCmaxは単回貼付時の2倍以内に収まると予測された。また、シミュレーションでの血清中フェンタニル濃度は、両製剤で類似していた。

キーワード：フェンタニル，経皮吸収型持続性癌疼痛治療剤，血清中濃度

はじめに

フェンタニルは、1959年にベルギーのJanssen社で合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の麻薬性鎮痛剤である。デュロテップ[®]MTパッチは、マトリックスタイプの経皮吸収型製剤であり、本邦では2008年7月に販売されている。デュロテッ

プ[®]MTパッチは、通常成人に対し、胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3日(約72時間)毎に貼り替えて使用され、初回貼付用量は、事前に使用されていたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1 mg (12.5 μ g/hr)、4.2 mg (25 μ g/hr)、8.4 mg (50 μ g/hr)、12.6 mg (75 μ g/hr)のいずれかの用量が選択される¹⁾。フェンタニル3日用テープ2.1 mg「明治」(以下、YMP-106 2.1 mg)は、デュロテップ[®]MTパッチ2.1 mgと同一有効成分を同一量含有する、同一剤型の経皮吸収型製剤であ

1) 医薬研究所 薬物動態研究室

2) 臨床開発統括部 臨床薬理グループ

Table 1 Serum fentanyl concentrations after a single application of YMP-106 2.1 mg or Durotep[®] MT Patch 2.1 mg²⁾

Formulation		Time after application (hr)												
		2	4	6	8	12	15	24	28	32	36	39	48	52
YMP-106 2.1 mg	Mean	0.0035	0.05892	0.08928	0.15289	0.20243	0.25269	0.24929	0.37596	0.27624	0.26279	0.27646	0.21676	0.28919
	S.D.	0.01193	0.08498	0.07734	0.09547	0.08579	0.09312	0.07701	0.13992	0.07699	0.07473	0.08081	0.05767	0.10115
Durotep [®] MT Patch 2.1 mg	Mean	0.00334	0.04787	0.09076	0.14096	0.19649	0.23481	0.22915	0.34389	0.24791	0.24317	0.25334	0.19824	0.25625
	S.D.	0.00751	0.05913	0.07887	0.0913	0.09896	0.0986	0.0802	0.16677	0.07518	0.07859	0.07132	0.05891	0.07607

Formulation		Time after application (hr)											
		56	60	63	72	74	76	80	84	87	96	108	120
YMP-106 2.1 mg	Mean	0.22885	0.20245	0.20641	0.18347	0.19677	0.24689	0.16444	0.12912	0.11743	0.06905	0.04267	0.04131
	S.D.	0.05845	0.05394	0.05415	0.04717	0.04982	0.06423	0.04404	0.03829	0.03553	0.02242	0.01675	0.02048
Durotep [®] MT Patch 2.1 mg	Mean	0.21289	0.18568	0.18685	0.16459	0.17683	0.21696	0.1497	0.11822	0.10761	0.06365	0.03927	0.03799
	S.D.	0.0597	0.05467	0.0502	0.04425	0.04942	0.06438	0.04035	0.03873	0.03032	0.02265	0.0151	0.01876

(ng/mL) (n = 34)

り、ジェネリック医薬品として Meiji Seika ファルマ株式会社および祐徳薬品工業株式会社が共同開発した製剤である。YMP-106 2.1 mg とデュロテップ[®] MT パッチ 2.1 mg は、日本人健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において生物学的に同等であることが確認されている²⁾。

今回、上記の臨床薬理試験において測定された、YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®] MT パッチ 2.1 mg を 3 日間貼付したときの血清中フェンタニル濃度を、薬物の製剤からの放出過程・皮膚透過過程・血中からの消失過程を含むコンパートメントモデル³⁾ を用いて解析した。また、YMP-106 2.1 mg およびデュロテップ[®] MT パッチ 2.1 mg の用法は、3 日毎に貼り替えて使用することとなっているが、実際の臨床現場では、製剤が途中で誤って剥がれたり、用法・用量を 1 日 1 回と誤認して使用される可能性も予測されることから、そのような場合の血清中濃度がどの程度であるか、および、YMP-106 2.1 mg およびデュロテップ[®] MT パッチ 2.1 mg で違いはないかを予測しておくことは、臨床使用にあたり重要と考えられたため、シミュレーションによる検討を行った。

解析対象データおよび方法

1. 解析対象データ

試験製剤として YMP-106 2.1 mg (祐徳薬品工業株式会社)、標準製剤としてデュロテップ[®] MT パッチ 2.1 mg (ヤンセンファーマ株式会社) を用い、20 ~ 35 歳の日本人健康成人男子 (1 群 20 名, 2 群) を対象とした無作為化、非盲検、2 剤 2 期のク

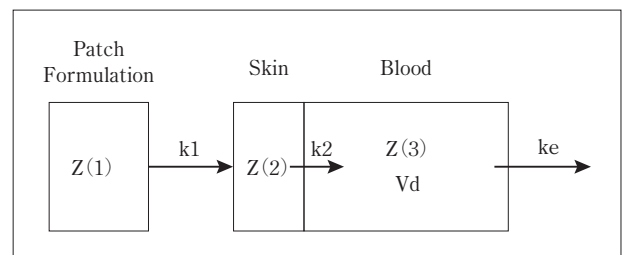


Fig. 1 PK Model for Fentanyl Patch Formulation

ロスオーバー試験が財団法人メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院にて実施された。本試験における投与方法は、YMP-106 2.1 mg 1 枚またはデュロテップ[®] MT パッチ 2.1 mg 1 枚を前胸部に単回貼付 (貼付時間: 72 時間) であった。解析対象は、試験中止例を除く 34 名の被験者において測定された、YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®] MT パッチ 2.1 mg を貼付 2, 4, 6, 8, 12, 15, 24, 28, 32, 36, 39, 48, 52, 56, 60, 63, 72, 74, 76, 80, 84, 87, 96, 108 および 120 時間後の血清中フェンタニル濃度の平均値 (Table 1) とした²⁾。

なお本試験は、財団法人メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院 治験審査委員会において、試験実施の適否に関して倫理的、科学的および医学的・薬学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得た後に実施した。また、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に関する省令」(GCP) ならびに試験実施計画書を遵守し実施した。

2. 薬物動態解析およびシミュレーション方法

2.1. 薬物動態解析

YMP-106 およびデュロテップ[®]MT パッチと同様の経皮吸収型製剤であるホクナリン[®]テープ (ツロブテロール貼付剤) を貼付した後の血清中ツロブテロール濃度を解析するためのコンパートメントモデル (Fig. 1)³⁾ を用いて, 上記の血清中フェンタニル濃度 (平均値) を解析した。薬物動態解析ソフトには Phoenix WinNonlin 6.1 (Pharsight Corporation) を使用した。

なお, この薬物動態モデルにおけるマスバランスの連立微分方程式を以下に示す (Eq. 1 ~ 3)。

$$dZ(1)/dt = -k_1 \times Z(1) \dots \dots \dots \text{(Eq. 1)}$$

$$dZ(2)/dt = k_1 \times Z(1) - k_2 \times Z(2) \dots \text{(Eq. 2)}$$

$$dZ(3)/dt = k_2/V_d \times Z(2) - k_e \times Z(3) \dots \text{(Eq. 3)}$$

(ただし, 貼付 72 hr 後に製剤を剥がす場合は, $t > 72 \text{ hr}$ で $k_1 = 0$)

ここで,

Z (1) : 経皮吸収型製剤コンパートメント中の薬物量 (μg)

Z (2) : 皮膚中の薬物量 (μg)

Z (3) : 血清中薬物濃度 (ng/mL)

Vd : 分布容積 (L)

k1 : 経皮吸収型製剤からの薬物の放出速度定数 (hr^{-1})

k2 : 薬物の皮膚透過速度定数 (hr^{-1})

k_e : 薬物の血中からの消失速度定数 (hr^{-1})

また, 経皮吸収型製剤からの薬物の放出の半減期 ($t_{1/2,k_1}$, hr), 薬物の皮膚透過の半減期 ($t_{1/2,k_2}$, hr) および薬物の血中からの消失半減期 ($t_{1/2,k_e}$, hr) を, 以下の式 (Eq. 4 ~ 6) により算出した。

$$t_{1/2,k_1} = 0.693 / k_1 \dots \dots \dots \text{(Eq. 4)}$$

$$t_{1/2,k_2} = 0.693 / k_2 \dots \dots \dots \text{(Eq. 5)}$$

$$t_{1/2,k_e} = 0.693 / k_e \dots \dots \dots \text{(Eq. 6)}$$

2.2. シミュレーション

上記の解析によって得られた YMP-106 またはデュロテップ[®]MT パッチを貼付したときのフェンタニルの薬物動態パラメータを用い, それぞれの製剤について, 下記の各種貼付方法における血清中フェンタニル濃度推移をシミュレーションすると同時に, 参考として製剤中薬物量推移および皮膚中薬物量推移をシミュレーションした。その際, 最高血清中濃度到達時間 (T_{max}) および最高血清中濃度

Table 2 Pharmacokinetic parameters of fentanyl after a single application of YMP-106 2.1 mg or Durotep[®] MT Patch 2.1 mg

PK paramters	YMP-106 2.1 mg	Durotep [®] MT Patch 2.1 mg
k1 (hr ⁻¹)	0.0292	0.0316
k2 (hr ⁻¹)	0.0351	0.0337
k _e (hr ⁻¹)	0.698	0.742
Vd (L)	119	125
t _{1/2,k1} (hr)	23.7	21.9
t _{1/2,k2} (hr)	19.7	20.6
t _{1/2,ke} (hr)	0.99	0.93

(C_{max}), シミュレーションの最終時間 (T_{last}) における血清中濃度 (C_{last}), および, 最高皮膚中薬物量到達時間 [T_{max} (skin)] および最高皮膚中薬物量 (A_{max}), T_{last} における皮膚中薬物量 (A_{last}) を求めた。シミュレーションには Excel 2003 (Microsoft Corporation) を使用した。

- ① YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を 12 hr 貼付する。その後, 新たな同じ製剤を貼り直し, 72 hr 貼付を維持し, 84 hr 後に剥がす。
- ② YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を 24 hr 貼付する。その後, 新たな同じ製剤を貼り直し, 72 hr 貼付を維持し, 96 hr 後に剥がす。
- ③ YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を 24 hr 貼付する。その後, 新たな同じ製剤を 24 hr 貼付する。さらにその後, 新たな同じ製剤を貼り直し, 72 hr 貼付を維持し, 120 hr 後に剥がす。

なお, 各貼付方法でのシミュレーション実施における計算条件は以下の通りとした。

- ① Eq. 1 および 2 において, $t = 0 \text{ hr}$ および 12 hr で $Z(1) = 2100 \mu\text{g}$ とし, $t > 84 \text{ hr}$ で $k_1 = 0$ とする。
- ② Eq. 1 および 2 において, $t = 0 \text{ hr}$ および 24 hr で $Z(1) = 2100 \mu\text{g}$ とし, $t > 96 \text{ hr}$ で $k_1 = 0$ とする。
- ③ Eq. 1 および 2 において, $t = 0 \text{ hr}$, 24 hr および 48 hr で $Z(1) = 2100 \mu\text{g}$ とし, $t > 120 \text{ hr}$ で $k_1 = 0$ とする。

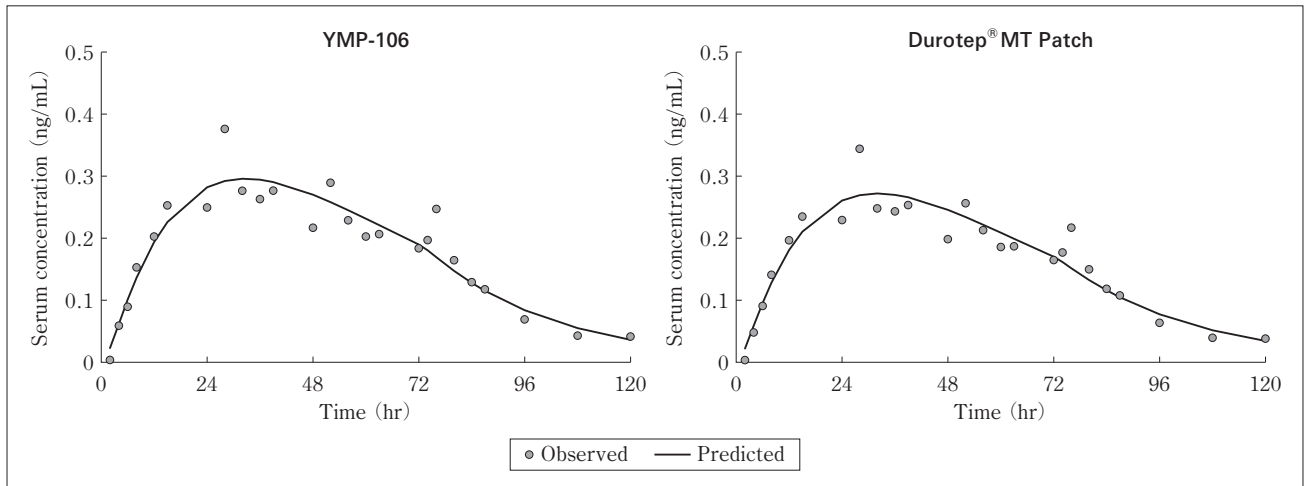


Fig. 2 Serum fentanyl concentration after a single application of YMP-106 2.1 mg or Durotep® MT Patch 2.1 mg in Japanese healthy subjects.

Table 3 Simulated serum fentanyl concentrations and fentanyl amounts in skin after a variety of applications of YMP-106 2.1 mg or Durotep® MT Patch 2.1 mg

YMP-106 2.1 mg

Application method	Serum concentration				Drug amount in skin			
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Tlast (hr)	Clast (ng/mL)	Tmax (skin) (hr)	Amax (μg)	Tlast (hr)	Alast (μg)
0-12 hr + 12-84 hr	36.3	0.38	120	0.06	34.8	898	120	135
0-24 hr + 24-96 hr	45.2	0.41	120	0.09	43.7	984	120	212
0-24 hr + 24-48 hr + 48-120 hr	64.0	0.48	144	0.10	62.5	1145	144	222

Durotep® MT Patch 2.1 mg

Application method	Serum concentration				Drug amount in skin			
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Tlast (hr)	Clast (ng/mL)	Tmax (skin) (hr)	Amax (μg)	Tlast (hr)	Alast (μg)
0-12 hr + 12-84 hr	35.8	0.35	120	0.06	34.4	970	120	149
0-24 hr + 24-96 hr	44.9	0.39	120	0.09	43.5	1063	120	231
0-24 hr + 24-48 hr + 48-120 hr	63.9	0.45	144	0.09	62.5	1246	144	244

結 果

1. 薬物動態解析

YMP-106 2.1 mg の生物学的同等性試験を完了した 34 名の被験者において、YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ®MT パッチ 2.1 mg を貼付後の平均血清中フェンタニル濃度を Eq. 1 ~ 3 により解析した結果、Table 2 に示す薬物動態パラメータが得られた。YMP-106 2.1 mg 貼付後の、経皮吸収型製剤からの薬物の放出速度定数 (k1) は 0.0292 hr⁻¹ (半減期 t_{1/2,k1} は 23.7 hr)、薬物の皮膚透過速度定数

(k2) は 0.0351 hr⁻¹ (半減期 t_{1/2,k2} は 19.7 hr)、薬物の血中からの消失速度定数 (ke) は 0.698 hr⁻¹ (半減期 t_{1/2,ke} は 0.99 hr)、分布容積 (Vd) は 119 L であった。一方、デュロテップ®MT パッチ 2.1 mg を貼付後の k1 は 0.0316 hr⁻¹、t_{1/2,k1} は 21.9 hr、k2 は 0.0337 hr⁻¹、t_{1/2,k2} は 20.6 hr、ke は 0.742 hr⁻¹、t_{1/2,ke} は 0.93 hr、Vd は 125 L であった。

また、各製剤を貼付したときの血清中フェンタニル濃度の実測値、および、上記の薬物動態パラメータを用いて計算した予測値を Fig. 2 に示した。

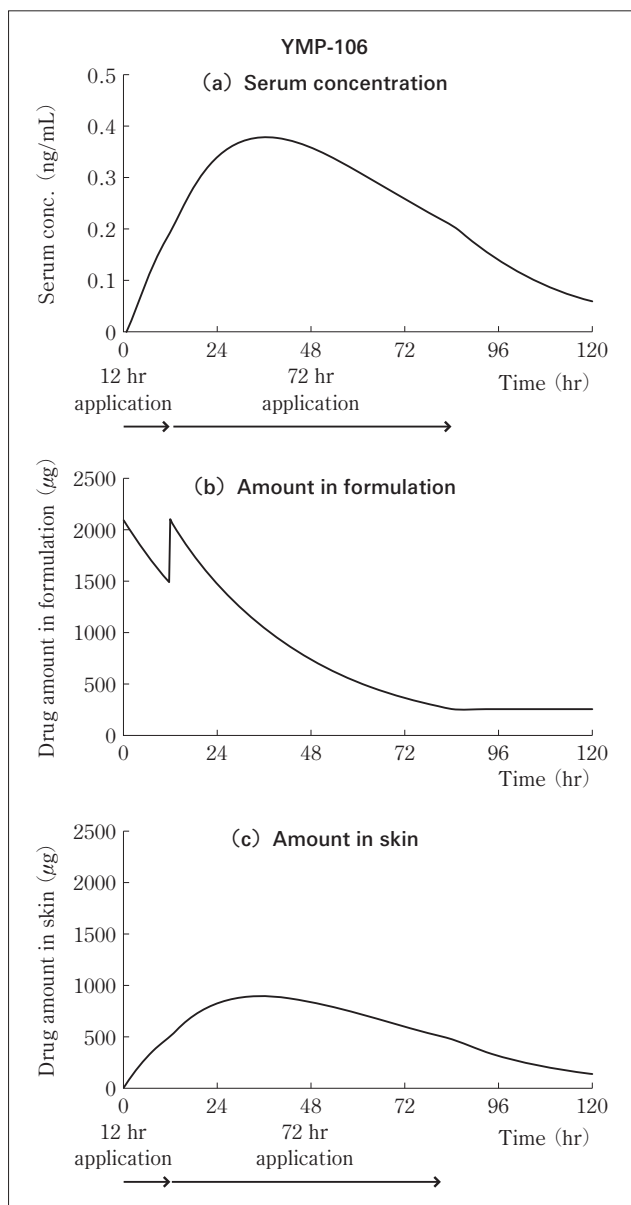


Fig. 3 Simulation of (a) serum concentration, (b) amount in formulation and (c) amount in skin of fentanyl after 0-12 hr + 12-84 hr application of YMP-106 2.1 mg in Japanese healthy subjects.

2. シミュレーション

上記で求めた各製剤を単回貼付したときの薬物動態パラメータを用いて、各種貼付方法における血清中フェンタニル濃度推移のシミュレーションを行い、それぞれについて、血清中濃度に関する T_{max} , C_{max} , T_{last} , C_{last} を求めた。さらに、参考として皮膚中薬物量に関する T_{max} (skin), A_{max} , T_{last} , A_{last} も求めた (Table. 3)。

YMP-106 2.1 mg を貼付 12 hr 後に貼り替え、その後 72 hr 貼付した場合、血清中濃度は貼付 36.3

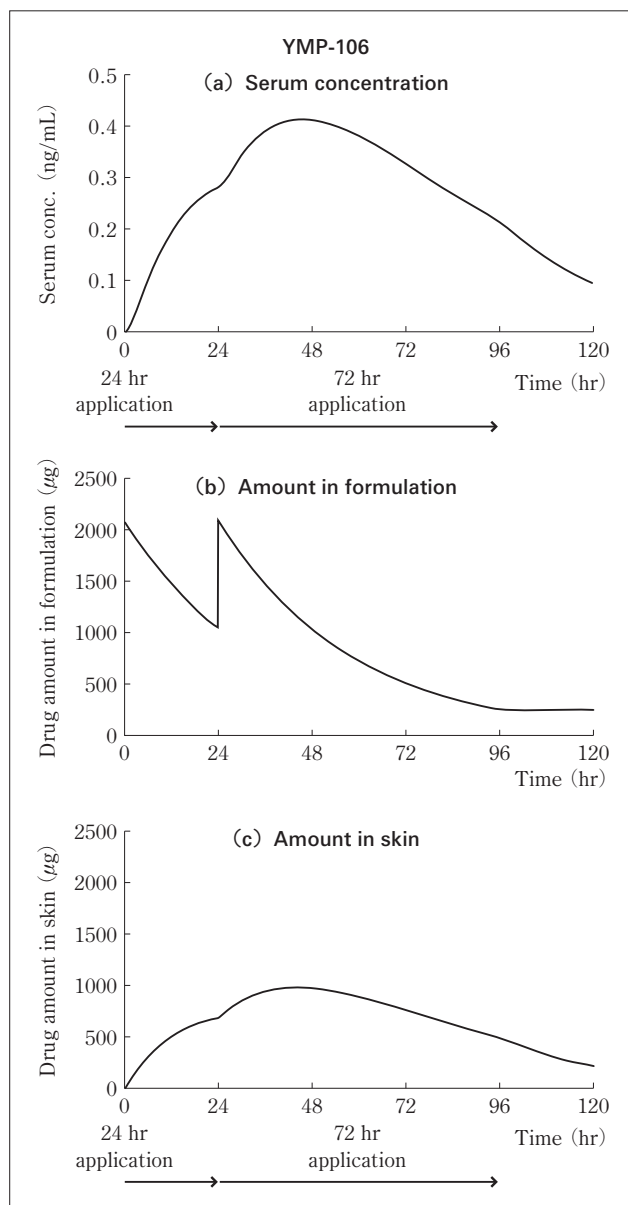


Fig. 4 Simulation of (a) serum concentration, (b) amount in formulation and (c) amount in skin of fentanyl after 0-24 hr + 24-96 hr application of YMP-106 2.1 mg in Japanese healthy subjects.

hr 後に C_{max} 0.38 ng/mL に達し、120 hr 後に 0.06 ng/mL まで減少した。皮膚中薬物量は貼付 34.8 hr 後に A_{max} 898 μ g に達し、120 hr 後に 135 μ g まで減少した (Fig. 3)。また、YMP-106 2.1 mg を貼付 24 hr 後に貼り替え、その後 72 hr 貼付した場合は、血清中濃度は貼付 45.2 hr 後に C_{max} 0.41 ng/mL に達し、120 hr 後に 0.09 ng/mL まで減少した。皮膚中薬物量は貼付 43.7 hr 後に A_{max} 984 μ g に達し、120 hr 後に 212 μ g まで減少した (Fig. 4)。さらに、YMP-106 2.1 mg を貼付 24 hr および 48 hr 後

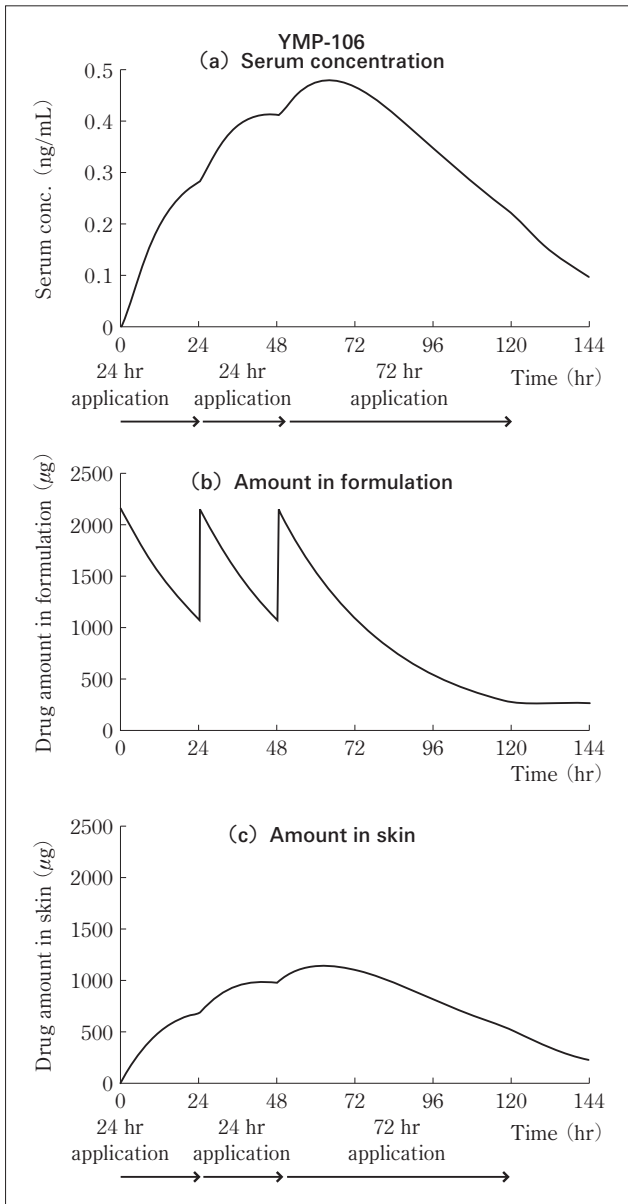


Fig. 5 Simulation of (a) serum concentration, (b) amount in formulation and (c) amount in skin of fentanyl after 0-24 hr + 24-48 hr + 48-120 hr application of YMP-106 2.1 mg in Japanese healthy subjects.

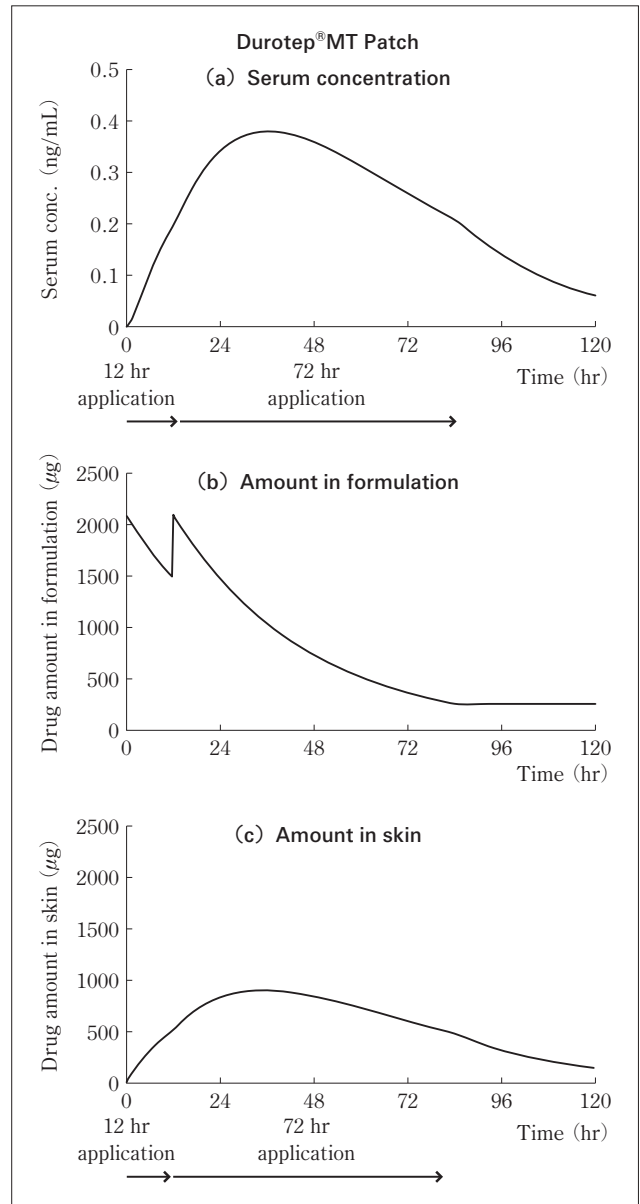


Fig. 6 Simulation of (a) serum concentration, (b) amount in formulation and (c) amount in skin of fentanyl after 0-12 hr + 12-84 hr application of Durotep[®] MT Patch 2.1 mg in Japanese healthy subjects.

に貼り替え、その後 72 hr 貼付した場合は、血清中濃度は貼付 64.0 hr 後に C_{max} 0.48 ng/mL に達し、144 hr 後に 0.10 ng/mL まで減少した。皮膚中薬物量は貼付 62.5 hr 後に A_{max} 1145 µg に達し、144 hr 後に 222 µg まで減少した (Fig. 5)。

デュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を貼付 12 hr 後に貼り替え、その後 72 hr 貼付した場合、血清中濃度は貼付 35.8 hr 後に C_{max} 0.35 ng/mL に達し、120 hr 後に 0.06 ng/mL まで減少した。皮膚中薬物量は貼付 34.4 hr 後に A_{max} 970 µg に達し、120 hr

後に 149 µg まで減少した (Fig. 6)。また、デュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を貼付 24 hr 後に貼り替え、その後 72 hr 貼付した場合は、血清中濃度は貼付 44.9 hr 後に C_{max} 0.39 ng/mL に達し、120 hr 後に 0.09 ng/mL まで減少した。皮膚中薬物量は貼付 43.5 hr 後に A_{max} 1063 µg に達し、120 hr 後に 231 µg まで減少した (Fig. 7)。さらに、デュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を貼付 24 hr および 48 hr 後に貼り替え、その後 72 hr 貼付した場合は、血清中濃度は貼付 63.9 hr 後に C_{max} 0.45 ng/mL に達し、

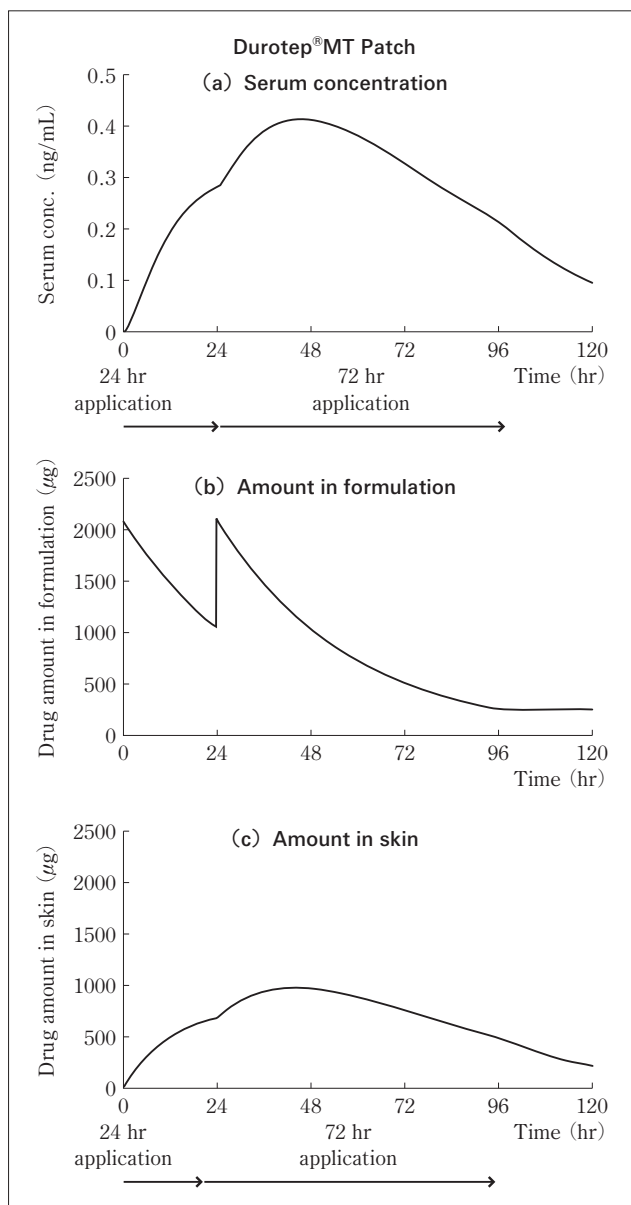


Fig. 7 Simulation of (a) serum concentration, (b) amount in formulation and (c) amount in skin of fentanyl after 0-24 hr + 24-96 hr application of Durotep[®] MT Patch 2.1 mg in Japanese healthy subjects.

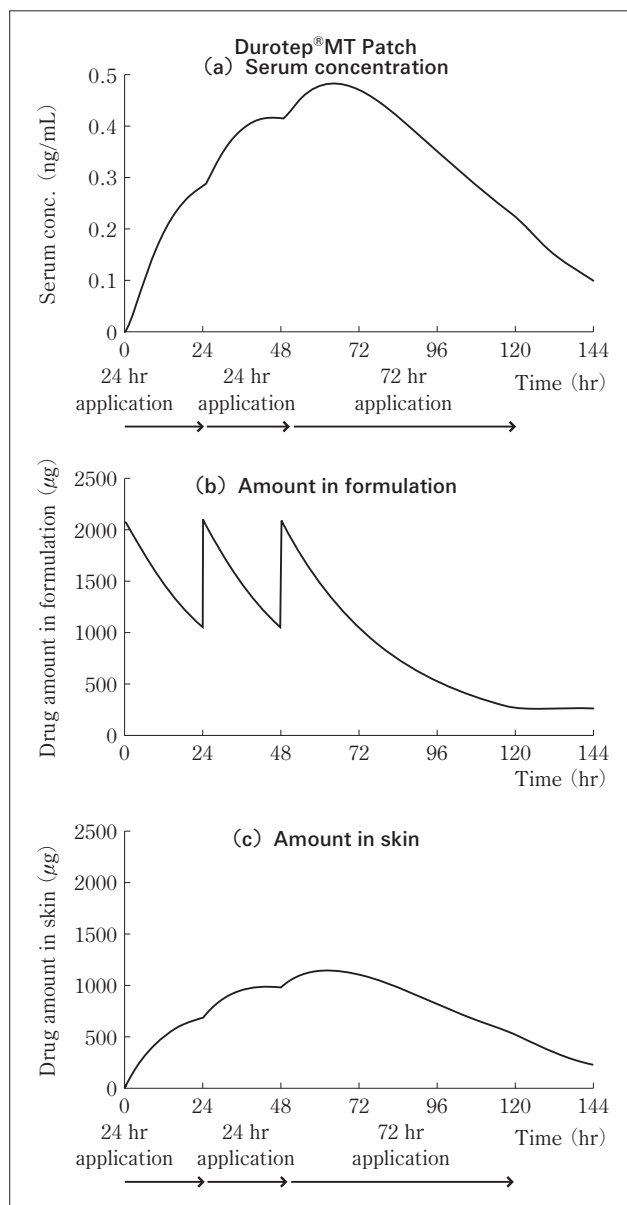


Fig. 8 Simulation of (a) serum concentration, (b) amount in formulation and (c) amount in skin of fentanyl after 0-24 hr + 24-48 hr + 48-120 hr application of Durotep[®] MT Patch 2.1 mg in Japanese healthy subjects.

144 hr 後に 0.09 ng/mL まで減少した。皮膚中薬物量は貼付 62.5 hr 後に A_{max} 1246 μ g に達し、144 hr 後に 244 μ g まで減少した (Fig. 8)。

両製剤とも、いずれの貼付方法においても、血清中濃度は C_{max} に達した後、約 3 日で C_{max} の 1/4 ~ 1/6 に減少し、皮膚中薬物量は A_{max} に達した後、約 3 日で A_{max} の 1/5 ~ 1/7 に減少した。

考 察

YMP-106 およびデュロテップ[®]MT パッチは、癌

性疼痛を持続的にコントロールするために開発されたフェンタニルの持続性経皮吸収型製剤である。これらの製剤を貼付したときの血清中フェンタニル濃度の薬物動態解析を行うにあたり、同様の持続性経皮吸収型製剤であるホクナリン[®]テープ (アボット社) における薬物動態解析用のコンパートメントモデル (Fig. 1)³⁾ を適用した。本モデルは、1) ホクナリン[®]テープからのツロブテロールの放出過程、2) 放出されたツロブテロールの皮膚透過過程、および 3) 血中からの消失過程、を薬物速度論的に解

析するために考案されたものであり、YMP-106 およびデュロテップ[®]MT パッチにおいても、1) 製剤からのフェンタニルの放出過程、2) 放出されたフェンタニルの皮膚透過過程、および3) 血中からの消失過程、を解析するのに適用できると考えられた。なお、中山らは、デュロテップ[®]MT パッチを単回貼付時の血清中フェンタニル濃度の動態解析において、本モデルと同様に、上記1)～3)の過程をいずれも一次速度過程と仮定したモデルを用いて良好に解析している⁴⁾。今回、Fig.1のモデルを用いて、YMP-106 およびデュロテップ[®]MT パッチを貼付後の血清中フェンタニル濃度を fitting 良く解析することができた。

生物学的同等性が確認された YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を単回貼付後の血清中フェンタニル濃度を解析して得られた薬物動態パラメータは類似しており、薬物の製剤からの放出半減期は 22～24 hr、皮膚透過の半減期は 20～21 hr、血中からの消失半減期は約 1 hr であった。³H-フェンタニル 6.4 μg/kg を健康男子に静注投与したとき、血漿中濃度は投与後 60 分以内に急速に低下（投与量の 98% が消失）し、その後は半減期 3.6 hr で徐々に低下したと報告されている⁵⁾ ことから、フェンタニルの血中からの消失は非常に速やかであるが、経皮吸収型製剤から約 1 日の半減期で持続的に放出された薬物が経皮吸収されることにより、持続的な血中濃度が維持されると考えられた。

YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg からのフェンタニルの放出半減期は約 1 日であり、3 日間貼付したときには、製剤中の薬物量は最初の 1/8 程度に減少する。Fig.1 のモデルのもとでは、単位時間に製剤から皮膚に供給される薬物量は製剤中の薬物量に比例するため、3 日間貼付後の皮膚への薬物の供給速度は、貼付直後の 1/8 に低下すると考えられる。製剤を途中で貼り替えることは、製剤中の薬物量を初期値に戻すことであるため、皮膚への薬物の供給速度も最大値に戻されるこ

とになる。したがって、製剤を途中で貼り替える回数が増えるほど、血清中薬物濃度は漸増すると考えられた。

YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を単回貼付した場合、C_{max} の予測値は約 28 hr 後の約 0.3 ng/mL であったが、貼付 12 hr 後に貼り替えた場合は 0.35～0.38 ng/mL（単回貼付時の 1.2～1.3 倍）、貼付 24 hr 後に貼り替えた場合は 0.39～0.41 ng/mL（単回貼付時の 1.3～1.4 倍）、24 hr 後と 48 hr 後に貼り替えた場合は 0.45～0.48 ng/mL（単回貼付時の 1.5～1.6 倍）と算出された。貼付後 72 時間以内に製剤を貼り替えれば血清中濃度は漸増するものの、2 日連続で貼り替えた場合でも C_{max} は単回貼付時の 2 倍以内に収まると予測された。また、各種貼付方法で YMP-106 2.1 mg またはデュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg を使用した場合、血清中フェンタニル濃度は、両製剤で類似していると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 医薬品インタビューフォーム：経皮吸収型 持続性癌疼痛治療剤 デュロテップ[®]MT パッチ 2.1 mg, デュロテップ[®]MT パッチ 4.2 mg, デュロテップ[®]MT パッチ 8.4 mg, デュロテップ[®]MT パッチ 12.6 mg, デュロテップ[®]MT パッチ 16.8 mg (第 1 版), ヤンセンファーマ株式会社; 2008.
- 2) 嶋田 顕, 森田 順: 日本人健康成人男性におけるフェンタニル 3 日用テープ 2.1 mg 「明治」及びデュロテップ[®]MT パッチの単回貼付時の生物学的同等性及び安全性—ナルトレキソン併用時の検討—。臨床薬理 (投稿中)
- 3) 渡邊哲夫, 佐藤宏樹, 堀 里子, 三木晶子, 大谷壽一, 澤田康文: ツロブテロール貼付後の血漿中濃度に及ぼす製剤特性と皮膚透過性の影響に関する薬物動態学的解析。薬学雑誌 2011; 131 (10): 1483-1492.
- 4) 中山寛之, 長谷川哲也, 森川明信, 杉林堅次: デュロテップ[®]パッチ繰り返し適用時の血清中フェンタニル濃度挙動の予測。TDM 研究 2004; 21 (3): 248-254.
- 5) 添付文書: フェンタニル注射液 0.1 mg 「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg 「第一三共」(第 14 版), 第一三共株式会社; 2009

SIMULATION OF SERUM CONCENTRATION-TIME PROFILES OF
FENTANYL AFTER A FEW KINDS OF APPLICATION OF FENTANYL TAPE
FOR 3 DAYS 2.1 mg 「MEIJI」 AND DUROTEP[®] MT PATCH 2.1 mg

Nobuo SATO¹⁾, Kazuya ISHIWATA¹⁾, Jun MORITA²⁾, Kazuhiko KATO¹⁾,
Hisashi SUZUKI²⁾, and Shigeki SHIBASAKI¹⁾

1) Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Pharmacokinetics laboratory, Pharmaceutical Research Center

2) Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Clinical Development & Medical Affairs Dept., Research & Development Div.

Abstract

FENTANYL Tape for 3 days 2.1 mg 「MEIJI」 (YMP-106 2.1 mg) is a generic product of a transdermal patch formulation of fentanyl for the treatment of persisting throbbing pain containing the same amount of active ingredient (fentanyl) as Durotep[®] MT patch 2.1 mg (Janssen Pharmaceuticals, Inc.), which was jointly developed by Meiji Seika Pharma Co., Ltd. and Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.

In this study, the serum concentration-time profiles of fentanyl after a single application of YMP-106 2.1 mg or Durotep[®] MT patch 2.1 mg assayed in the bioequivalence study of the two formulations were analyzed using a compartment model, which contained drug release process from patch formulation, transdermal transfer and elimination from systemic circulation. The pharmacokinetic parameters of fentanyl after applications of the two formulations were similar each other. The half lives of drug release, transdermal transfer and elimination from systemic circulation were 22-24 hr, 20-21 hr and around 1 hr, respectively. The serum concentration-time profiles of fentanyl after a few kinds of practical application of the fentanyl formulations at the clinical sites, which deviated from the dosage regimen defined in the package insert, were simulated using the obtained pharmacokinetic parameters. It was predicted that the maximum serum concentration (C_{max}) of fentanyl after two consecutive daily applications of the formulations were lower than the two-fold value of C_{max} after a single application, though the serum concentration of fentanyl would increase gradually in case the formulations were renewed repeatedly with the interval of less than 72 hours (3 days). The serum concentration-time profiles of fentanyl after these investigated applications of the two formulations were similar each other.