

審査報告書

平成 20 年 2 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	デュロテップ MT パッチ 2.1 mg、同 MT パッチ 4.2 mg、同 MT パッチ 8.4 mg、同 MT パッチ 12.6 mg、同 MT パッチ 16.8 mg
[一 般 名]	フェンタニル
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 18 年 3 月 29 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 枚中にフェンタニルとして 2.1、4.2、8.4、12.6 又は 16.8 mg を含有する経皮吸収型製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（5）新剤型医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 20 年 2 月 6 日

[販 売 名] デュロテップ MT パッチ 2.1 mg、同 MT パッチ 4.2 mg、同 MT パッチ 8.4 mg、同 MT パッチ 12.6 mg、同 MT パッチ 16.8 mg

[一 般 名] フェンタニル

[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 18 年 3 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。なお、先行オピオイド鎮痛剤からの切り替え時の有効性及び安全性、貼付部位における有効性及び安全性の相違等については、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 ・ 効 果] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[用 法 ・ 用 量] 本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤投与前に使用し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 µg/hr)、4.2 mg(25 µg/hr)、8.4 mg(50 µg/hr)、12.6 mg (75 µg/hr) のいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

審査報告(1)

平成 20 年 1 月 10 日作成

・申請品目

[販 売 名]	デュロテップ M パッチ 12.5 µg/h、同 M パッチ 25 µg/h、同 M パッチ 50 µg/h、 同 M パッチ 75 µg/h、同 M パッチ 100 µg/h (申請時)
[一 般 名]	フェンタニル
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 18 年 3 月 29 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 枚中にフェンタニルとして 2.1、4.2、8.4、12.6 又は 16.8 mg を含有する 経皮吸収型製剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3 日毎(約 72 時間)に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は 12.5、25、50、75 µg/h のいずれかの用量を選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

・提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、1959 年にベルギー Janssen 社で合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛剤であるフェンタニル(本薬)を有効成分として含有するマトリックスシステムの経皮吸収型製剤であり、2001 年 10 月に承認されているリザーバーシステムの経皮吸収型製剤であるデュロテップパッチ(既承認製剤)と異なり、本薬が粘着層に溶解されているため薬液の流出がなく、アルコールを含まないことから皮膚刺激の軽減が期待されている。さらに、放出速度 12.5 µg/h の低用量製剤の開発が可能となり、先行オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算量 45 mg/日未満のモルヒネ製剤が使用されている患者における切り替えもできるため、患者の状況に応じたより細かな本剤の用量調節が可能になるものと考えられている。本剤は、2007 年 5 月現在、「癌性疼痛」又は「慢性疼痛」の効能・効果にて、ドイツ、フランス、英国等 39 ヶ国で承認されている。

今般申請者は、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

なお、本申請は、新剤型医薬品に係るものであり、「非臨床に関する資料(薬理試験)」の新たな資料は提出されていない。

また、申請者から本剤の販売名については、平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に準拠し、販売名中のアルファベットを 2 文字以上とすること

とし、「デュロテップ MT パッチ 12.5 µg/h、同 MT パッチ 25 µg/h、同 MT パッチ 50 µg/h、同 MT パッチ 75 µg/h、同 MT パッチ 100 µg/h」に変更する旨が示され、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 原薬

原薬であるフェンタニルはデュロテップパッチ（既承認製剤）の原薬として承認されている。

本申請の原薬に関しては、製造所の変更にあわせて品質及び安全性の観点から原薬合成時の溶媒の再検討が行われ、XXXXXXXXXXに変更された。この製造工程の変更に伴い、本原薬においては、既承認原薬の規格及び試験方法のうち残留溶媒（XXXXXXXXXX）が削除され、低レベルで検出される XXXXXXXXXX については、工程内管理項目として管理されている。

(2) 製剤

本剤は原薬、基剤、支持体及びライナーから成るマトリックスタイプの経皮吸収型製剤であり、アルミパウチ包装により一次包装されている。本剤は、既承認製剤との生物学的同等性を示し、より単純な構造で、より安定した製造工程にて製造可能な製剤として開発された。本剤は既承認製剤とは構造が異なるため原薬の含量は異なるが、時間あたりの血漿中への有効成分の放出量が対応する既承認製剤と同等になるよう設計され、表示放出速度として 25 µg/h、50 µg/h、75 µg/h 及び 100 µg/h の製剤（それぞれ既承認製剤 2.5 mg、5.0 mg、7.5 mg 及び 10.0 mg に対応）が申請されている。また、より細かな用量設定を可能とするために低放出量製剤が必要と考えられ、既承認製剤にはない 12.5 µg/h 製剤も開発、申請されている。製剤開発にあたり基剤の検討が行われ、原薬の溶解性及び移動性、並びに基剤の粘弾性及び装着感を指標とし、製造工程における安定性も勘案して複数の基剤が検討され、新規添加剤であるアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー（米国 XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX）が基剤として用いられている。

製剤の製造工程は、混合、成形（展延/支持体貼付）、コロナ処理、ライナー貼付、印刷/裁断、一次包装及び二次包装の各工程からなり、成形工程及び一次包装工程が重要工程と位置付けられている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR）、純度試験（HPLC 法）、製剤均一性（HPLC 法）、放出性（ホルダー使用、HPLC 法）、粘着力試験及び含量（HPLC 法）が設定されている。分解物として XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX が個別に管理されている。

製剤の安定性試験として、パイロットスケールで生産された 12.5 µg/h、25 µg/h 及び 100 µg/h 製剤のアルミパウチ包装品各 3 ロットについて長期保存試験（25 /60 %RH、36 ヶ月）、中間的試験（30 /65 %RH、36 ヶ月）及び加速試験（40 /75 %RH、6 ヶ月）が実施された。また 50 µg/h 及び 75 µg/h 製剤についても同様の安定性試験が実施されたが、本剤は 1 枚のバルクシートを裁断して製造されることからブラケット法が適用され、一部の試験が省略されている。実生産スケールで生産された各含量製剤についても長期保存試験、中間的試験及び加速試験を実施中である。これらの試験においては性状、純度試験（HPLC 法）、放出性（HPLC 法）、粘着力試験及び含量（HPLC

法)が測定項目として設定され、長期保存試験の一部の測定時点においては微生物限度試験も実施された。また、12.5 µg/h、25 µg/h及び100 µg/h製剤を用いて光安定性試験(未包装/包装、紫外線 200W・hr/m² + 可視光 120 万lux・hr、25 /40 %RH)及びサイクル試験(包装、12 時間かけて4 から40 まで上昇、12 時間かけて40 から4 まで下降を2 週間継続又は12 時間かけて-10 から25 まで上昇、25 を6 時間保持、6 時間かけて25 から-10 まで下降を3 日間継続)について、性状、純度試験(光安定性試験のみ)、放出性及び含量が測定項目として実施された。

長期保存試験、中間的試験及び加速試験においては性状、含量、分解物量、放出挙動に経時的な変化は認められなかった。また、粘着力試験の測定結果にばらつきがあったものの、いずれも規格の範囲内であり、微生物限度試験においても微生物の増殖は認められなかった。光安定性試験においては、未包装検体で分解物の増加及びそれに伴う有効成分の減少が認められた。サイクル試験においては明白な変化は認められなかった。これらの試験結果から、製剤については密封容器に光を避けて保存する場合に、36 ヶ月の有効期間が設定された。

< 審査の概略 >

(1) 原薬及び製剤について

機構は、本剤と既承認製剤では原薬の放出速度の制御方法が異なることから、製剤設計において原薬の放出特性に関してどのような検討が行われたのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、既承認製剤は支持体及び放出制御膜からなる成形体に原薬を含有する薬物貯蔵層を充てんした製剤であるのに対し、本剤は原薬を溶解した粘着性高分子基剤のみからなる単純構造であり、放出は基剤中の原薬の拡散により制御されていること、このような製剤設計の相違から、それぞれの製剤の *in vitro* における放出試験法は製剤特性に合わせて個別に開発されたこと、新たに同一条件で実施された *in vitro* での放出性比較試験において、経時的な原薬の累積放出率は両製剤間で大きく異なるものの、*in vivo* では生物学的同等性が確認されており、両製剤間で *in vitro* での放出性と *in vivo* での薬物動態に関連性はないと考えられることを説明し、皮膚に貼付した際に製剤から血漿中に放出される時間あたりのフェンタニル量は、両製剤間で大きな相違はないと考えられることを説明した。

機構は、安定性試験において、粘度及び弾性率等の基剤の性能に関する項目を設定せず、粘着力試験を設定したことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、粘度や弾性率等の流体力学的試験は基剤の特性の一面を評価するに過ぎないのに対し、粘着力試験は基剤の総合的な特性を評価するものであることから、安定性試験において2種類の粘着力試験()及び()からの剥離力試験)を設定したと説明した。

機構は、粘着力試験()の規格値の設定根拠について説明を求め、長期保存試験の24 ヶ月保存時の一部の試料で測定値の低下が見受けられたことから、これが基剤の品質の経時的変化を示すものではないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、粘着力試験は本剤の開発に伴い新たに開発したものであり、申請用ロットの実測値に基づいて規格値を設定したこと、これまでに海外で市販された製剤における当該規格の実測値は、平均値 ■ g/cm、標準偏差 ■ g/cm、範囲は ■ ~ ■ g/cm (n=2090) であり、規格値「 ■ g/cm 以上」は「平均値-3 × 標準偏差」を上回ることから妥当な設定と考えることを説明した。その上で24

ヶ月保存時の粘着力試験データについては、上記の実測値から想定されるばらつきの範囲内であり、基剤の品質に関連した試験項目である性状及び放出性に変化が認められていないため、基剤の品質の経時的変化ではないと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬、製剤の規格、試験方法の設定、設定された原薬及び製剤の保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

(2) 新添加物について

本薬には、新添加物としてアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー溶液が基剤として含有されている。

本添加物の規格及び試験方法については、日本薬局方等を参考に再設定され、安定性(12ヶ月)については、特に問題ないものと判断した。

安全性については、本添加物に含有されるモノマー等に起因する遺伝毒性が懸念されたため、適切な抽出法を用いた系で本添加物の遺伝毒性試験が実施されたが、結果は陰性であった。また、その他提出された資料から、今回の使用量までの安全性は担保可能と考えられた。

以上より、機構は本薬における本添加物の使用において特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

() 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

ウサギにおける経皮吸収に関する試験成績が提出された。本薬の血清中濃度は、高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)(定量下限: ■ pg/mL)によりバリデートされた方法で測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収(4.2.2.2.1)

雌性白色ウサギの正常又は損傷皮膚(テープストリッピング法により角質層を剥離し作製)に本剤又は既承認製剤(放出速度はいずれも 25 µg/h)を 72 時間単回貼付したとき、血清中未変化体濃度は正常皮膚ではそれぞれ貼付開始 58.0 及び 22.5 時間後に最高血清中濃度(C_{max}) (本剤 0.43 ± 0.22 ng/mL、既承認製剤 2.23 ± 1.08 ng/mL)を示し、損傷皮膚では、それぞれ貼付開始 $32.0^{1)}$ 及び 24.0 時間後に C_{max} (本剤 0.58 ± 0.27 ng/mL²⁾、既承認製剤 3.11 ± 0.49 ng/mL)を示した。各製剤剥離後、消失半減期($t_{1/2}$)は本剤で算出できなかったが、既承認製剤では正常皮膚で 2.94 時間、損傷皮膚で 3.22 時間であった。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の損傷皮膚における薬物動態について

¹⁾ 血清中濃度が異常高値を示した 1 例を除外したデータ。全例における最高血清中濃度到達時間は 26.0 時間となる。

²⁾ 血清中濃度が異常高値を示した 1 例を除外したデータ。全例における C_{max} は 1.36 ± 1.58 ng/mL となる。

機構は、既承認製剤では貼付部位に損傷があった場合には血清中薬物濃度が大きく上昇することが示されていることから、本剤においても同様の事象が起こる可能性及びその場合の上昇の程度について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、損傷皮膚に本剤を貼付した際の薬物動態についてヒトにおいては検討していないが、ウサギを用いた試験において、本剤の損傷皮膚における C_{max} 及び $AUC_{(0-84)}$ は、正常皮膚に対しそれぞれ 1.3 倍及び 1.6 倍上昇することが示されたが³⁾、既承認製剤における上昇の程度 (1.4 及び 1.3 倍)と同程度であったこと、ウサギ正常皮膚及び損傷皮膚ともに本剤では既承認製剤と比較して C_{max} 及び $AUC_{(0-84)}$ が低値を示しているが、ウサギではヒトよりも表皮及び角質が薄く、毛包が多いことが報告されており (Panchagnula R et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 19: 335-341, 1997)、皮膚の構造や皮膚と製剤との接着度の違いが本薬の吸収に違いを与えた可能性があると考えられることを説明した。その上で申請者は、ヒトでは既承認製剤と本剤で皮膚への放出や貯留、血中への移行がほぼ同程度であることから (「4. 臨床に関する資料 () 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照)、本剤をヒト損傷皮膚に貼付した場合、両製剤間で大きな差異はなく、ヒト正常皮膚に貼付した場合よりも血清中薬物濃度が上昇すると考えられることから、既承認製剤と同様に注意喚起を行う必要があると考えており、添付文書において「活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること」と記載していることを説明した。

機構は、ヒト損傷皮膚での血清中薬物濃度の推移が検討されていないため、本剤が既承認製剤と同様の血清中薬物濃度推移となるかは明確になっていないものの、ウサギにおける試験では薬物動態パラメータの上昇が本剤と既承認製剤で同様であること等を踏まえると、現時点において既承認製剤と同等の注意喚起を行うことで特に問題はないと考える。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本剤の有効成分であるフェンタニルの毒性評価については、既承認製剤であるデュロテップパッチ承認時に既に終了している。本剤に関する毒性試験としては、局所刺激試験として皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験及びその他の毒性試験として皮膚感作性試験が新たに実施されている。

(1) 皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6.1)

ヘアレスモルモット (雌 6 例) の背部皮膚に 1 cm^2 の本剤 (フェンタニル含有量: $0.4 \text{ mg}/1 \text{ cm}^2$) を 96 時間 (4 日) 閉塞貼付し、剥離 30 ~ 40 分 (0.5 時間)、 24 ± 1 時間 (24 時間) 及び 48 ± 1 時間 (48 時間) 後に刺激性所見 (紅斑、痂皮及び浮腫) を評価⁴⁾ したところ、軽微な紅斑が剥離 0.5 及び 24 時間後にそれぞれ 3/6 例及び 1/6 例に認められた。皮膚一次刺激指数は 0.3 と算出され、本剤の皮膚一次刺激性は「ほとんど刺激性なし」と判定されている。なお、死亡例は認められず、一般状態として剥離時の閉塞痕が 2/5 例及び擦過傷が 1/5 例に認められたのみであった。また、体重減少 (-4.8%) が認められているが、原因については明らかとなっていない。

³⁾ 血清中濃度が異常高値を示した 1 例を除外。

⁴⁾ Draize法 (Draize JH et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 82: 377-390, 1944) により評価し、皮膚刺激性の評価基準 (Prevo M et al, *Toxicology Methods*, 6(2): 83-98, 1996) に従って分類した。

(2) 皮膚累積刺激性試験 (4.2.3.6.2 及び 4.2.2.2.1)

ヘアレスモルモット(雌雄計10例)の背部皮膚に1.25 cm²の本剤(フェンタニル含有量: 0.5 mg/1.25 cm²)を約72時間(3日)ごとに計9回27日間反復閉塞貼付し、初回~8回目の貼付時には剥離30~40分(0.5時間)後に、最終貼付時には剥離30~40分(0.5時間)、24±1時間(24時間)及び48±1時間(48時間)後にそれぞれ刺激性所見(紅斑及び浮腫)を評価⁴⁾したところ、貼付皮膚での軽微から軽度な紅斑又は軽微な浮腫は27日間の貼付によっても増強されることはなく、これらの所見は最終貼付の剥離24時間後には回復性が認められ、48時間後にほとんど消失した。病理組織学的検査では、軽微から軽度の限局性の不全角化がプラセボ群の1/10例及び本剤群の3/10例に認められた以外、貼付に関連する影響は認められていない。また、皮膚累積刺激指数は、本剤のプラセボ群で1.0、本剤群で0.8と算出され、皮膚累積刺激性はいずれも「軽度の刺激性あり」と判定された。なお、一般状態では、一部の動物で擦過傷が認められたことを除き、いずれの投与群も投与に関連した影響は認められておらず、死亡が本剤のプラセボ群の試験21日目に雄1例みられたが、一般状態及び体重に異常は認められず、死因は不明であった。

ウサギにおける正常皮膚累積刺激性試験は本剤と既承認製剤の薬物動態試験を比較するための試験の一部として評価された。ウサギ(雌3例)の背部皮膚に貼付部位を固定し、25 µg/hの本剤及び既承認製剤を約72時間(3日)ごとに計3回、9日間反復閉塞貼付したとき、本剤及び既承認製剤ともに、「中等度の刺激性あり」と判定され両製剤の刺激性はほぼ同程度と考えられた。

(3) 皮膚感作性試験 (4.2.3.7.1.1)

ヘアレスモルモット(雌10例)の背部皮膚に2.5 cm²の本剤(フェンタニル含有量: 1 mg/2.5 cm²)、陰性対照として基剤及び本剤のプラセボ、陽性対照として0.05%DNCB群(1-chloro-2,4-dinitrobenzene)を設定し、本剤及び陰性対照は48時間(各10例)、陽性対照は24時間(5例)の間隔で週3回の頻度で9回(21日間)閉塞貼付して感作したとき、本剤群、基剤群及び本剤のプラセボ群では、初回及び最終感作時の皮膚刺激性は「軽度の刺激性」と判定されており、最終感作時の剥離24時間後には皮膚刺激性の回復性が認められているのに対し、陽性対照群では、初回感作時には「軽度の刺激性」と判定されたが最終感作時では「高度の刺激性」と判定され、感作反応性が示された。惹起(最終感作13又は14日後)後の皮膚反応性では、陽性対照群の全例で皮膚感作性が確認されたが、本剤、基剤及び本剤のプラセボ群では皮膚反応は認められず、皮膚感作性はいずれも「弱い」と判定されている。なお、一般状態について、いずれの投与群においても死亡例は認められておらず、本剤群で試験開始2週間まで体重減少(-4.6%)が認められたが、試験終了時までには回復した。

< 審査の概略 >

機構は、本剤の主成分は既承認製剤と同一のフェンタニルであり、提出された資料から本剤と既承認製剤の局所刺激に対する影響に大きな差は認められないと判断した。

4. 臨床に関する資料

() 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

< 提出された資料の概略 >

本剤と既承認製剤間及び本剤の含量違いの製剤間での生物学的同等性に関する評価資料として、日本人健康成人において実施された試験 (5.3.1.2.1: C-20-035-01) 及び外国人健康成人において実施された試験 (5.3.1.2.2: C-20-046-02、5.3.1.2.3: C-20-049-03) が提出された。血清中未変化体濃度は LC/MS/MS 法 (定量下限: \blacksquare pg/mL) により、バリデートされた方法で測定された。なお、健康成人を対象とした試験においては、被験者にオピオイド拮抗薬である塩酸ナルトレキソン錠 50 mg を 1 日 2 回、本剤又は既承認製剤を貼付開始 14 時間前から剥離 24 時間後まで経口投与された。

(1) 生物学的同等性

< 日本人における成績 >

1) 本剤 100 μ g/h と既承認製剤 100 μ g/h の生物学的同等性及び本剤 12.5 μ g/h 製剤 \times 8 枚と 100 μ g/h 製剤の生物学的同等性 (5.3.1.2.1: C-20-035-01)

日本人健康成人男女 44 例 (薬物動態評価例 40 例) を対象に、本剤 100 μ g/h \times 1 枚、本剤 12.5 μ g/h \times 8 枚又は既承認製剤 100 μ g/h \times 1 枚を単回貼付し、本剤 100 μ g/h \times 1 枚と既承認製剤 100 μ g/h \times 1 枚及び本剤 100 μ g/h \times 1 枚と本剤 12.5 μ g/h \times 8 枚の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。既承認製剤 100 μ g/h \times 1 枚に対する本剤 100 μ g/h \times 1 枚の C_{\max} 及び $AUC_{(0\rightarrow 120)}$ の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 0.997 [0.921, 1.079] 及び 1.027 [0.971, 1.086] で、いずれも 90% 信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内であることから、両製剤間の生物学的同等性が確認された。また、本剤 100 μ g/h \times 1 枚に対する本剤 12.5 μ g/h \times 8 枚の C_{\max} 及び $AUC_{(0\rightarrow 120)}$ の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 0.907 [0.838, 0.982] 及び 0.957 [0.905, 1.013] で、いずれも 90% 信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内であることから、両製剤間の生物学的同等性が確認された。

< 外国人における成績 >

1) 単回貼付試験: 本剤 100 μ g/h と既承認製剤 100 μ g/h の生物学的同等性 (5.3.1.2.2: C-20-046-02)

外国人健康成人男女 38 例 (薬物動態評価例 35 例) を対象に、本剤 100 μ g/h 又は既承認製剤 100 μ g/h を単回貼付し、両製剤の生物学的同等性が交叉比較法 (同一製剤を 2 回単回貼付し、両製剤で計 4 回貼付) により検討された。既承認製剤 100 μ g/h \times 1 枚に対する本剤 100 μ g/h \times 1 枚の C_{\max} 及び $AUC_{(0\rightarrow 120)}$ の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.086 [1.023, 1.153] 及び 1.145 [1.095, 1.198] で、いずれも 90% 信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内であることから、両製剤間の生物学的同等性が確認された。

2) 反復貼付試験: 本剤 100 μ g/h と既承認製剤 100 μ g/h の生物学的同等性 (5.3.1.2.3: C-20-049-03)

外国人健康成人男女 42 例 (薬物動態評価例 37 例) を対象に、本剤 100 μ g/h 又は既承認製剤 100 μ g/h を連続 4 回反復貼付 (1 回 72 時間 \times 4 回、計 288 時間) し、両製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。本剤及び既承認製剤ともに 4 回目の貼付時には定常状態に達することが示唆され、4 回目の貼付時の既承認製剤 100 μ g/h \times 1 枚に対する本剤 100 μ g/h \times 1 枚の C_{\max} 及び $AUC_{(216\rightarrow 288)}$ の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.062 [0.956, 1.181] 及び 1.093 [1.025, 1.165] で、いずれも

90 %信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内であることから、両製剤間の定常状態における生物学的同等性が確認された。

() 臨床薬理の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、海外で健康成人を対象に実施された第 相試験 (5.3.3.1.1: C-20-048-00、5.3.3.1.2: C-20-047-04)、内因性要因を検討した試験 (5.3.3.3.1: C-20-052-02)、外因性要因を検討した試験 (5.3.3.4.1: C-20-005-01)、国内で癌性疼痛患者を対象に実施された第 相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01) の成績が提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における検討

< 外国人における成績 >

1) 単回貼付試験 (5.3.3.1.1: C-20-048-00)

外国人健康成人男女 36 例 (薬物動態評価例 31 例) を対象に、本剤 25、50、75 及び 100 µg/h を単回貼付したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増大し、25 ~ 100 µg/h の範囲で線形性を示した。

表 外国人健康成人に本剤を単回貼付したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

	25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h	100 µg/h
C_{max} (ng/mL)	0.9 ± 0.3	1.7 ± 0.5	2.3 ± 0.9	3.4 ± 1.3
t_{max} (h)	31.7 ± 16.5	32.8 ± 15.6	35.8 ± 14.1	29.9 ± 13.3
$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	21.6 ± 7.0	23.0 ± 8.1	23.7 ± 9.1	21.6 ± 7.4 ^{b)}
AUC _(0→120) (ng·h/mL)	51.4 ± 14.9	100.4 ± 26.7	146.6 ± 46.2	196.4 ± 59.3
AUC (ng·h/mL)	55.0 ± 16.3	108.7 ± 30.9	159.4 ± 50.1	210.7 ± 63.7

a) 各製剤剥離後の消失相から算出した

b) 1 例で算出不能のため n=30

2) 単回及び反復貼付試験 (5.3.3.1.2: C-20-047-04)

外国人健康成人男女 36 例 (薬物動態評価例 33 例) を対象に、本剤 100 µg/h を単回又は 4 回 (1 回 72 時間×4 回、計 288 時間) 反復貼付したとき、4 回目の反復貼付時の血清中未変化体濃度は貼付 19.7 ± 9.1 時間後に単回貼付時よりも高い C_{max} (単回貼付時: 3.2 ± 1.1 ng/mL、反復貼付時: 4.2 ± 1.2 ng/mL) に達し、単回貼付時と同程度の $t_{1/2}$ (約 20 ~ 24 時間) で消失した。本剤 100 µg/h を 4 回反復貼付時の蓄積率は C_{max} で約 139 % (4 回目貼付時の C_{max} / 単回貼付時の C_{max})、AUC で約 144 % (4 回目貼付時の AUC_(216→288) / 単回貼付時の AUC_(0→72)) であったが、2、3 及び 4 回目貼付のそれぞれ 72 時間後における血清中未変化体濃度に有意差が認められなかったことから (p=0.179、貼付後時間 (時間)、貼付部位及び貼付部位-貼付後時間の交互作用を固定効果とし、貼付部位の入れ子にした被験者を変量効果とした混合モデルを用いた分散分析)、3 回目の貼付時には定常状態に到達しているものと考えられている。また、反復貼付時は貼付部位 (上腕部外側、上胸部及び上背部) が無作為に割り付けられ、対数変換した AUC を貼付部位間で比較した結果、統計学的な有意差が認められ

($p=0.029$ 、Student-Newman-Keuls test)、上腕部外側貼付時に最も高値であった(上腕部外側 (n=11): 224 ± 42 、上背部 (n=12): 210 ± 58 、上胸部 (n=10): 174 ± 47 ng · h/mL)。

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

1) 国内第 相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01)

日本人癌性疼痛患者 87 例を対象に、本剤を 3 回反復貼付 (1 回 72 時間×3 回、計 216 時間、初回用量 $12.5 \mu\text{g/h}$ とし、以後最高用量を $50 \mu\text{g/h}$ として用量調節を可とした)し、それぞれ貼付 3 日後の血清中未変化体濃度が測定された。本剤 3 回の貼付が完了した症例 (78 例) の貼付用量パターンは、 $12.5 \mu\text{g/h} \rightarrow 12.5 \mu\text{g/h} \rightarrow 12.5 \mu\text{g/h}$ (53 例)、 $12.5 \mu\text{g/h} \rightarrow 12.5 \mu\text{g/h} \rightarrow 25 \mu\text{g/h}$ (8 例)、 $12.5 \mu\text{g/h} \rightarrow 25 \mu\text{g/h} \rightarrow 25 \mu\text{g/h}$ (14 例)、 $12.5 \mu\text{g/h} \rightarrow 25 \mu\text{g/h} \rightarrow 37.5 \mu\text{g/h}$ (2 例)、 $12.5 \mu\text{g/h} \rightarrow 25 \mu\text{g/h} \rightarrow 50 \mu\text{g/h}$ (1 例) であり、パターン においては、貼付 72、144 及び 216 時間後の血清中未変化体濃度 (C_{72} 、 C_{144} 、 C_{216}) の平均が同程度の値であったのに対し、パターン では C_{216} は C_{72} 及び C_{144} と比較して高値を示した。パターン では C_{144} 及び C_{216} は C_{72} と比較して高値を示し、パターン 及び についても用量増加に伴い C_{144} 及び C_{216} は上昇したことから、本剤貼付時の血清中未変化体濃度は、 $12.5 \mu\text{g/h}$ から $50 \mu\text{g/h}$ の範囲で用量の増加に伴い上昇すると考えられている。

(3) 内因性要因の検討

1) 異なる皮膚タイプ (民族) 間及び年齢層 (成人-高齢者) 間での薬物動態の比較試験 (5.3.3.3.1: C-20-052-02)

外国人健康成人男女 (白人 (18~33 歳) 及び黒人 (19~45 歳)) 及び外国人健康高齢者男女 (白人 (65~81 歳)) (薬物動態評価例: それぞれ 27、21 及び 21 例) を対象に、本剤 $100 \mu\text{g/h}$ を単回貼付したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは成人白人群と成人黒人群で類似していた。また、高齢白人群の血清中未変化体濃度は、貼付期間 (72 時間) にわたって成人群 (白人及び黒人) よりも若干低く推移し、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{(0 \rightarrow 120)}$ についても低値を示した。 $t_{1/2}$ については高齢白人群において 34.4 ± 14.1 時間であり、成人群 (白人: 23.9 ± 9.8 時間、黒人: 23.5 ± 8.0 時間) よりも長かった。

(4) 外因性要因の検討

1) 貼付部位加温の影響を検討した試験 (5.3.3.4.1: C-20-005-01)

外国人健康成人男女 25 例を対象として、本剤又は既承認製剤 $25 \mu\text{g/h}$ を単回貼付し、貼付期間中電気パッドにより貼付部位を加温 (貼付 0 から 10 時間後及び 26 から 36 時間後。非加温群の皮膚温はそれぞれ $29.5 \sim 35.9$ (貼付 10 時間後) 及び $30.4 \sim 36.1$ (貼付 36 時間後) であり、加温群の皮膚温はそれぞれ $32.2 \sim 38.4$ (貼付 10 時間後) 及び $35.4 \sim 37.6$ (貼付 36 時間後) (最小~最大)) したときの両製剤の薬物動態に対する貼付部位の加温による影響及び加温群と既承認製剤 $50 \mu\text{g/h}$ 非加温群の薬物動態を交叉比較法により検討したとき、貼付 0 から 10 時間後に加温したときの血清中未変化体濃度は、本剤 $25 \mu\text{g/h}$ 及び既承認製剤 $25 \mu\text{g/h}$ の加温群いずれにおいても、非加温群と比較して上昇した。貼付 10 時間後の血清中フェンタニル濃度 (C_{10}) 及び $\text{AUC}_{(0 \rightarrow 10)}$ の比 (加

温群/非加温群)とその90%信頼区間は、本剤25 µg/hで1.61 [1.31, 1.97]及び2.20 [1.69, 2.86]であり、既承認製剤25 µg/hで1.81 [1.47, 2.23]及び2.84 [2.17, 3.72]であった。貼付26から36時間後において加温したときの血清中未変化体濃度は、両製剤間で同程度の上昇が認められたが、上昇の程度は比較的小さく、貼付26から36時間後での C_{max} 及び $AUC_{(26\rightarrow36)}$ の比とその90%信頼区間(加温群/非加温群)は、本剤25 µg/hで1.11 [1.00, 1.24]及び1.15 [1.05, 1.27]であり、既承認製剤25 µg/hで1.22 [1.09, 1.36]及び1.26 [1.15, 1.39]であった。また、本剤25 µg/h及び既承認製剤25 µg/hの加温群と既承認製剤50 µg/h群(非加温群)の薬物動態を比較した結果、両製剤の加温群の C_{10} 及び $AUC_{(0\rightarrow10)}$ は、既承認製剤50 µg/h群よりいずれも高値であったが、 $AUC_{(26\rightarrow36)}$ は既承認製剤50 µg/h、本剤25 µg/hの加温群及び既承認製剤25 µg/hの加温群でそれぞれ 9.25 ± 2.30 、 5.91 ± 2.02 及び 6.29 ± 1.65 ng·h/mLであり、両製剤の加温群ともに既承認製剤50 µg/hより低値であった。

< 審査の概略 >

(1) 既承認製剤との製剤学的な相違が薬物動態に及ぼす影響について

機構は、本剤と既承認製剤では原薬の放出制御機構が異なっていることから、皮膚角質層への放出プロファイル及び皮膚での薬物貯留量の推移を含め、薬物動態に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、両製剤について全層皮膚を用いた *in vitro* での皮膚透過試験を行ったところ、試験実施時期、サンプリング時間及び温度条件など完全に一致した試験条件ではなく、厳密に比較はできないが、初期放出速度及び定常状態での薬物放出速度は両製剤で同程度と考えられたこと、また、日本人健康成人男女を対象とした試験(5.3.1.2.1: C-20-035-01)において、本剤100 µg/h製剤をヒトに72時間貼付した後に各製剤に残存している薬物量からヒトへの吸収量を算出し比較したところ、両製剤でほぼ同程度と考えられたこと(本剤100 µg/h製剤: 7.0 ± 1.9 mg(5.3.1.2.1: C-20-035-01試験より算出)、既承認製剤10 mg(100 µg/h): 約5.6~6.5 mg(既承認製剤の第相/第相試験結果より推定))、日本人健康成人男女を対象とした生物学的同等性試験(5.3.1.2.1: C-20-035-01)で、両製剤で生物学的同等性が成立していることから、ヒト皮膚における放出プロファイル及び表皮角質層の薬物貯留性は両製剤において同等であると考えを説明した。また、製剤剥離後の血清中未変化体濃度推移が両製剤で類似していることから、表皮角質層に貯留したフェンタニルの体循環血への移行性についても本剤及び既承認製剤で差異はないと考えられることを併せて説明した。

機構は、本剤を72時間以内に剥離した後に、同用量の製剤を貼付したときの安全性について既承認製剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上述のように本剤と既承認製剤ではフェンタニルの経皮吸収過程が同等であると考えられることから、本剤を72時間以内に貼り替えたときの安全性について既承認製剤と大きな違いはないものとする旨を説明した。また、日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験(5.3.1.2.1: C-20-035-01)での血清中フェンタニル濃度推移を用い、本剤及び既承認製剤の薬物動態データから t_{max} 付近である貼付後24時間で貼り替えた際の血清中フェンタニル濃度をシミュレーションにより算出したところ、本剤及び既承認製剤ともに通常使用時(貼付後72時間で貼り替え)よりも C_{max} がそれぞれ 12.2 ± 6.3 及び 12.1 ± 7.0 %上昇し、最大値でそれぞれ31.8及び30.0%上昇し

たが、国内において現在までに既承認製剤で実施した使用成績調査の結果から、既承認製剤貼付中に同用量を少なくとも1回は2日以内で貼り替えを行った症例(2日以内症例)210例(安全性集計対象症例1687例中)の中で、重篤な有害事象として呼吸抑制が3件認められたものの、いずれも因果関係は否定されていること、2日以内症例とそれ以外の症例を比較したときの有害事象発現頻度はそれぞれ9.5%(20/210例)及び27.1%(400/1477例)と、2日以内症例で低いこと等から、安全性には特に影響がないと考えることを説明した。

機構は、本剤と既承認製剤で製剤から皮膚への移行、皮膚での貯留と皮膚から全身循環への移行及び消失について大きな相違がないという申請者の説明は了承するが、既承認製剤から本剤への切り替え時や、72時間以内の貼り替え時の安全性については、海外で呼吸抑制等による死亡例が報告され注意喚起されている状況を踏まえると十分な注意が必要と考える。

(2) 貼付部位による薬物動態の違いについて

機構は、海外第 相試験(5.3.3.1.2: C-20-047-04)において、貼付部位によりAUCに有意差が認められた理由について説明し、貼付部位について注意喚起する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、海外第 相試験(5.3.3.1.2: C-20-047-04)では単回又は反復貼付時の薬物動態の比較を検討することが主目的であり、貼付部位による薬物動態の違いを検出することを目的とした例数は設定しておらず、十分な検出力は担保されていないことを述べた上で、単回及び反復貼付時におけるAUCは上腕部外側、上背部及び上胸部の順に高かったが、貼付72、144、216及び288時間後の血清中フェンタニル濃度は貼付部位により有意な影響が認められなかったこと、他の海外第 相試験(5.3.3.1.1: C-20-048-00)において、貼付部位を無作為に割付け、薬物動態を検討したところ、 C_{max} 及びAUCともに貼付部位の効果は有意ではなく、海外第 相試験 2 試験(5.3.3.1.2: C-20-047-04 及び 5.3.3.1.1: C-20-048-00)を併合解析した場合にのみ、上胸部で C_{max} 及びAUCが他の部位よりも有意に低値であったこと、国内臨床試験(5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01)において貼付部位による有効率⁵⁾(胸部86.6%(58/67例)、上腕部100%(12/12例)、背部100%(2/2例)及び混合例(貼付部位を変更した症例)100%(4/4例)及び安全性(貼付部位別有害事象発現率: 胸部95.6%(65/68例)、上腕部66.7%(8/12例)、背部100%(2/2例)及び混合型75.0%(3/4例))に明確な差異は認められていないことから、貼付部位と薬物動態の関連性は明確ではないが、貼付部位の違いが有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えており、本剤の貼付部位を規定する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点で得られているデータから明確な結論を導くことは困難であるが、国内外の臨床試験結果から、貼付部位により有効性及び安全性に大きな相違が生じる可能性は低いものと考えられ、現段階において貼付部位に関する注意喚起を促す必要性は低いと考える。しかしながら、国内臨床試験(5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01)における貼付部位は、多くの患者で同一(胸部)であり、貼付部位を変更した場合(上腕部外側から上胸部等)の有効性及び安全性については十分検討されて

⁵⁾ 治療期終了(中止)日における被験者による総合評価(非常に満足、満足、満足・不満のどちらでもない、不満及び非常に不満)のうち、「非常に満足、満足及び満足・不満のどちらでもない」の割合

いないことから、貼付部位の違いによる有効性及び安全性については製造販売後に確認が必要と考える。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人癌性疼痛患者を対象とした第 相試験 1 試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01) の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、海外第 相試験 2 試験 (5.3.5.4.1: C-20-050-01、5.3.5.4.2: C-20-053-02) の成績が提出された。

(1) 国内における臨床試験成績

1) 第 相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人癌性疼痛患者でオピオイド鎮痛剤 (経口モルヒネ換算量として 45 mg/日未満のモルヒネ製剤、30 mg/日未満の経口オキシコドン製剤又は 0.3 mg/日未満のクエン酸フェンタニル注射剤) を投与されている患者 (目標症例数: 85 例) を対象に、本剤の初回貼付用量 (12.5 µg/h) に切り替えたときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、「() 臨床薬理の概略」の項参照)。

用法・用量は、本剤 12.5 µg/h を初回貼付用量として、胸部、上腕部等に 3 日ごと (約 72 時間) に 3 回貼付することと設定され、貼付用量は 12.5 µg/h から 25 µg/h へ増量すること及び 25 µg/h から 37.5 µg/h 又は 50 µg/h へ増量することが可能、投与期間は 10 日間と設定された。また、突発痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分になった場合のレスキュー・ドーズとして、速効性モルヒネ製剤 (経口剤、注射剤又は坐剤) の投与が可能と設定された。

総投与例数 86 例全例が安全性解析対象であり、有効性評価項目が測定されなかった 1 例を除く 85 例が有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象であった。

主要評価項目である FAS における治療期終了 (中止) 日の被験者による総合評価における有効率⁶⁾ は 89.4 % (76/85 例) であり、先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ製剤群で 92.0 % (23/25 例)、経口オキシコドン製剤群で 89.8 % (53/59 例) 及びクエン酸フェンタニル注射剤群で 0 % (0/1 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、90.7 % (78/86 例) に認められた。死亡例は 7 例 (結腸がん・呼吸不全、食道穿孔・呼吸不全、胃がん、肺炎・急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全・せん妄、フアテル膨大部の悪性新生物、急性心不全) に認められ、2 例 (呼吸不全・せん妄、胃がん) は因果関係が否定されていないが、その他 5 例については原疾患の悪化によるものと判断され、本剤との因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は、3 例 (発熱、肝機能異常、白血球数減少・血小板数減少) に認められ、このうち肝機能異常、白血球数減少・血小板数減少については、因果関係が否定されていない。

⁶⁾ 被験者による治療効果の満足度として「非常に満足、満足、満足・不満のどちらでもない、不満及び非常に不満」の 5 段階で評価し、有効率を「非常に満足、満足及び満足・不満のどちらでもない」の割合として評価を行った。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、60.5%（52/86例）で認められ、先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ製剤群で72.0%（18/25例）、経口オキシコドン製剤群で56.7%（34/60例）であり、クエン酸フェンタニル注射剤群（1例）では認められなかった。主な事象は、傾眠20例（モルヒネ製剤群6例、経口オキシコドン製剤群14例）、悪心17例（モルヒネ製剤群7例、経口オキシコドン製剤群10例）、便秘12例（モルヒネ製剤群4例、経口オキシコドン製剤群8例）、嘔吐9例（モルヒネ製剤群3例、経口オキシコドン製剤群6例）、投与部位紅斑5例（モルヒネ製剤群2例、経口オキシコドン製剤群3例）及び投与部位そう痒感4例（モルヒネ製剤群3例、経口オキシコドン製剤群1例）等であった。

バイタルサイン（体温、呼吸数）では大きな変化は認められず、心電図では1例異常変動ありと判定されたが、医師により臨床上問題となる変動ではないと判断されている。

以上より申請者は、本剤は癌性疼痛に対して経口モルヒネ換算量として45 mg/日未満のモルヒネ製剤、30 mg/日未満の経口オキシコドン製剤から問題なく切り替えることができ、安全性についても特に問題はないと考えることを説明した。

< 審査の概略 >

（1）オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え換算表の妥当性について

1）初回貼付用量の換算比の設定方法について

機構は、オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の初回貼付用量の換算比の設定方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、モルヒネ製剤からの切り替えは、海外第 相 3 試験（5.3.1.2.1: C-20-035-01、5.3.1.2.2: C-20-046-02 及び 5.3.1.2.3: C-20-049-03）の結果より、本剤と既承認製剤の生物学的同等性が示されたことから、既承認製剤に準じて本剤の初回貼付用量の換算比を設定したこと、経口オキシコドン製剤からの切り替えは、オキシコンチン錠で設定されている用量比（経口モルヒネ製剤：経口オキシコドン製剤 = 1：2/3）を基準とし換算比を設定したこと、クエン酸フェンタニル注射剤からの切り替えは、クエン酸フェンタニル注射剤からフェンタニル貼付剤を 1：1.5 で切り替えたとき、3/50 例で呼吸抑制が認められ（Detlev FJ et al, *Anti-Cancer Drugs*, 6: 44-49, 1995）、その他の報告（Detlev FJ et al, *Pain*, 50: 293-301, 1992、Grond S et al, *Pain*, 69: 191-198, 1997）でも換算比 1：1 を推奨していることから、クエン酸フェンタニル注射剤：フェンタニル貼付剤 = 1：1 を基準として換算比を設定したことを説明した。

2）経口モルヒネ換算量で 45 mg/日未満の低用量オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えについて

機構は、経口モルヒネ換算量で 45 mg/日未満の低用量オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えの際に、切り替え前に投与していたオピオイド鎮痛剤の下限値を設定しない理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 相試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01）において、切り替え前日に使用されていた先行オピオイド鎮痛剤の投与量は下表のとおりであり、最小投与量が経口モルヒネ換算量として 10.0 mg/日（塩酸モルヒネ水 10 mg/日）の患者も組み入れられ、本症例においては、有害事象として貼付開始 3 日目及び 10 日目に因果関係が否定されている「落ち着きのなさ」が、貼付開始 10 日

目に因果関係が否定されない「便秘」が発現したが軽度であり本剤投与も継続されていること、有効性については、治療期 4、7 及び 10 日目の被験者による総合評価では「満足・不満のどちらでもない」以上であり、有効性及び安全性において問題がないと考えられたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、用法・用量で「本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。」と規定し、本剤の使用は先行オピオイド鎮痛剤の至適用量が判明している患者に限定することで、切り替え前に投与していたオピオイド鎮痛剤の下限値を設定する必要はないと考えることを説明した。

表 切り替え前日に使用されていた先行オピオイド鎮痛剤の投与量 (mg/日、FAS)

	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
硫酸モルヒネ徐放剤 (1日1回)	8	32.5	7.1	20.0	30.0	40.0
硫酸モルヒネ徐放剤 (1日2回)	9	27.8	9.7	20.0	20.0	40.0
塩酸モルヒネ坐剤	2	15.0	7.1	10.0 (20.0)*	15.0	20.0 (40.0)*
塩酸モルヒネ水・錠・末	4	17.5	6.5	10.0	17.5	25.0
塩酸モルヒネ注射	2	10.0	0.0	10.0 (30.0)*	10.0	10.0 (30.0)*
経口オキシコドン製剤 (1日2回)	59	14.3	5.0	10.0 (15.0)*	10.0	25.0 (37.5)*
クエン酸フェンタニル注射剤	1	0.1	-	0.1 (15.0)*	0.1	0.1 (15.0)*

*: 最小値及び最大値の () 内は、経口モルヒネ換算量を表示

機構は、本剤へ切り替えた後にレスキュードーズを必要とした症例の詳細を説明し、切り替え時の初回貼付用量換算比の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01) では、疼痛の増強時又は突出痛の発現時に速放性のモルヒネ製剤の使用を認めていたが、いずれの先行オピオイド鎮痛剤でもレスキュードーズを必要とした症例は半数以下であり、その使用量は少量であり、患者の疼痛に応じて適宜レスキュードーズを使用しながら、貼り替え時に増量することで継続して使用できたことから、換算比については妥当と考えたと説明した。

機構は、先行オピオイド鎮痛剤ごとの安全性プロファイルに差異がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01) におけるオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の発現率を下表に示し、モルヒネ製剤及び経口オキシコドン製剤での各事象の発現率には大きな差がないと考えることを説明した。

表 国内第 相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01) におけるオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の発現率 (%) (安全性解析対象集団)

	合計 n = 86	モルヒネ製剤 n = 25	経口オキシコドン製剤 n = 60	クエン酸フェンタニル注射剤 n = 1
傾眠	30.2 (26)	36.0 (9)	28.3 (17)	0
便秘	16.3 (14)	16.0 (4)	16.7 (10)	0
悪心	36.0 (31)	44.0 (11)	33.3 (20)	0
嘔吐	25.6 (22)	20.0 (5)	28.3 (17)	0
呼吸抑制	0	0	0	0

() 内は例数を表示

3) 経口モルヒネ換算量で 45 mg/日以上の高用量オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えについて

機構は、国内第 相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01) で検討されていない経口モルヒネ換算量で 45 mg/日以上の高用量オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えを行う際の初回貼付用量の換算比が妥当と考える根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認製剤における使用成績調査 (2002 年 10 月 1 日 ~ 2005 年 3 月 31 日) の結果、1716 例の症例が登録され、1691 例の調査票を回収し、そのうち既承認製剤を貼付していなかった 3 例及び有害事象の有無が不明である 1 例の計 4 例を除く 1687 例を安全性集計対象、22 例の有効性判定不能症例を除く 1665 例を有効性集計対象として検討した結果、先行オピオイド鎮痛剤の平均投与量 (安全性集計対象から既承認製剤貼付前日の先行オピオイド鎮痛剤重複使用 59 例及び先行オピオイド鎮痛剤なし 161 例を除いた 1467 例) は下表のとおりであり、モルヒネ製剤の平均投与量は本剤 50 µg/h (5 mg) への切り替えにおいてわずかに換算量の下限値を下回っていたが、25 µg/h (2.5 mg) 及び 75 µg/h (7.5 mg) への切り替えにおいては換算量の範囲内であったこと、経口オキシコドン製剤の平均投与量は 25 ~ 75 µg/h (2.5 ~ 7.5 mg) へのすべての切り替えにおいて用法・用量 (案) の換算量の下限値を下回っていたこと、クエン酸フェンタニル注射剤の平均投与量は 25 µg/h (2.5 mg) への全ての切り替えにおいて用法・用量 (案) の換算量の範囲内であったことを説明した。

表 既承認製剤の使用成績調査 (2002 年 10 月 1 日から 2005 年 3 月 31 日まで) における初回貼付用量で層別した先行オピオイド鎮痛剤の平均投与量 (安全性集計対象から既承認製剤貼付前日の先行オピオイド鎮痛剤重複使用 59 例及び先行オピオイド鎮痛剤なし 161 例を除いた 1467 例)

放出速度 (初回貼付用量)	モルヒネ製剤		経口オキシコドン製剤		クエン酸フェンタニル注射剤	
	平均投与量 (mg) n=1243	換算表 ^{a)}	平均投与量 (mg) n=204	換算表 ^{a)}	平均投与量 (mg) n=20	換算表 ^{a)}
< 25 µg/h (< 2.5 mg) ^{b)}	25.6 (31)	< 45	14.4 (18)	< 30	0.10 (1)	< 0.3
25 µg/h (2.5 mg)	52.6 (990)	45 ~ 134	28.6 (165)	30 ~ 89	0.77 (16)	0.3 ~ 0.8
50 µg/h (5 mg)	130.5 (146)	135 ~ 224	78.0 (10)	90 ~ 149	1.20 (1)	0.9 ~ 1.4
75 µg/h (7.5 mg)	247.1 (50)	225 ~ 314	105.0 (4)	150 ~ 209	1.60 (1)	1.5 ~ 2.0
> 75 µg/h (> 7.5 mg)	293.5 (26)	-	187.1 (7)	-	0.40 (1)	-

() 内は例数を表示

a): 用量・用法 (案) に示された、本剤初回貼付用量に対する先行オピオイド鎮痛剤 1 日使用量

b): 2.5 mg 製剤を全面添付せず、一部分を皮膚に接触させない方法で貼付された症例

その上で申請者は、モルヒネ製剤 (既承認製剤貼付前日のモルヒネ製剤以外の他のオピオイド鎮痛剤との併用 59 例を含む) から既承認製剤に切り替えた症例での有効率及び有害事象発現率は、初回貼付用量に関わらず大きな相違はないことを説明した。また申請者は、経口オキシコドン製剤からの切り替えでは、換算表一致症例及び換算表不一致症例で有効率⁷⁾ は 77.3 % (51/66 例) 及び 75.5 % (83/110 例) と同程度であり、有害事象発現率⁸⁾ は 35.3% (24/68 例) 及び 25.2 % (28/111 例) であるが、因果関係が否定されない有害事象の発現率は 17.6 % (12/68 例) 及び 17.1 % (19/111 例) とともに同程度であったことを説明した。さらに申請者は、換算表一致症例及び換算表不一致症例で、切り替え 3 日以内の有害事象の発現は 3/46 件及び 30/71 件で、因果関係が否定されない有害事象の発現は 1/22 例及び 15/39 例であり、換算表不一致症例では切り替え直後に有害事象が多く発現していることを説明した。そして申請者は、クエン酸フェンタニル注射剤からの切り替えでは、換算表一致症例及び換算表不一致症例で有効率⁷⁾ は 76.9 % (10/13 例) 及び 80.0 % (4/5 例)、有害

⁷⁾ 有効率 (%) = (1 - 悪化例/有効性集計対象症例) × 100 (既承認製剤の初回添付用量が 25 µg/h (2.5 mg) から 75 µg/h (7.5 mg) までの有効性集計対象症例)

⁸⁾ 既承認製剤の初回添付用量が 25 µg/h (2.5 mg) から 75 µg/h (7.5 mg) までの安全性集計対象症例

事象発現率⁸⁾は38.5% (5/13例)及び40.0% (2/5例)であり、有効率は同程度であったことを説明した。

機構は、先行オピオイド鎮痛剤ごとの安全性プロファイルに差異がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認製剤の使用成績調査(2002年10月1~2005年3月31日)で先行オピオイド鎮痛剤ごとの有害事象を集計すると下表のとおりであり、初回貼付用量が2.5 mg以上への切り替えでの発現頻度はクエン酸フェンタニル注射剤では若干高いが、モルヒネ製剤(既承認製剤貼付前日のモルヒネ製剤以外の他のオピオイド鎮痛剤との併用59例含む)と経口オキシコドン製剤はほぼ同程度であること、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の発現頻度は、先行オピオイド鎮痛剤がモルヒネ製剤(モルヒネ製剤以外の他のオピオイド鎮痛剤との併用59例含む)及び経口オキシコドン製剤で、傾眠5.4%(69件/1271例)及び5.4%(10件/186例)、便秘5.5%(70件/1271例)及び2.2%(4件/186例)、悪心6.5%(82件/1271例)及び7.5%(14件/186例)、嘔吐3.7%(47件/1271例)及び5.4%(10件/186例)であり、同程度であったことを説明した。また、クエン酸フェンタニル注射剤から切り替えられた症例においても特に大きな差異はなく、発現した有害事象及び発現頻度は類似していたことを説明し、先行オピオイド鎮痛剤の違いによる安全性プロファイルには差異がないと考えることを説明した。

表 既承認製剤の使用成績調査(2002年10月1日から2005年3月31日まで)における先行オピオイド鎮痛剤別の有害事象発現率(安全性集計対象から先行オピオイド鎮痛剤なし161例を除いた1526例)

放出速度 (初回貼付用量)	モルヒネ製剤 ^{a)} (n=1302)	経口オキシコドン製剤 (n=204)	クエン酸フェンタニル注射剤 (n=20)
<25 µg/h (<2.5 mg) ^{b)}	25.8% (8/31例)	11.1% (2/18例)	100% (1/1例)
25 µg/h (2.5 mg)	27.4% (284/1036例)	27.9% (46/165例)	37.5% (6/16例)
50 µg/h (5 mg)	29.7% (46/155例)	40.0% (4/10例)	0% (0/1例)
75 µg/h (7.5 mg)	25.5% (13/51例)	50.0% (2/4例)	100% (1/1例)
>75 µg/h (>7.5 mg)	24.1% (7/29例)	28.6% (2/7例)	0% (0/1例)
25 µg/h (2.5 mg) 合計	27.5% (350/1271例)	29.0% (54/186例)	36.8% (7/19例)

a): モルヒネ製剤以外の他のオピオイド鎮痛剤との併用を含む

b): 2.5 mg 製剤を全面貼付せず、一部分を皮膚に接触させない方法で貼付された症例

以上を踏まえ申請者は、使用成績調査ではモルヒネ製剤から既承認製剤の25~75 µg/h (2.5~7.5 mg)に切り替えられた1173例においては、換算量の下限未満から切り替えられた症例が667例と多かったが、その理由は既承認製剤の切り替え換算表で用いたモルヒネ製剤から既承認製剤への切り替え換算比(150:1)が安全性を重視した設定となっているためであり、モルヒネ製剤からフェンタニル貼付剤への切り替え換算比としては100:1~70:1であるとの報告(秋山泰子ら, *麻酔*, 56: 317-323, 2007、Mercadante S et al, *Cancer Treat Rev*, 32: 304-315, 2006、Skaer TL, *Drugs*, 64: 2629-2638, 2004、Gammaitoni AR et al, *Clin J Pain*, 19: 286-297, 2003、Radbruch L et al. *Palliat Med*, 15: 309-321, 2001、Anderson R et al, *J Pain Symptom Manage*, 21: 397-406, 2001、Donner B et al, *Pain*, 64: 527-534, 1996)も多く、実際の臨床現場では経験的に低用量オピオイド鎮痛剤から高用量へのフェンタニル貼付剤への切り替えが行われていると考えられることを説明した。その上で申請者は、既承認製剤での換算比、オキシコンチン錠の添付文書で設定されている用量比(経口モルヒネ製剤:経口オキシコドン製剤=1:2/3)を踏まえると、本剤の添付文書については、現在の換算比を用いることが適切であり、クエン酸フェンタニル注射剤についても、海外で安全性が検証されている効力比(ク

エン酸フェンタニル注射剤: フェンタニル添付剤 = 1 : 1) (Detlev FJ et al, *Pain*, 50: 293-301, 1992) に基づき設定することが妥当と考えていることを説明した。

以上 1) ~ 3) について機構は、経口モルヒネ換算量で 45 mg/日未満の低用量のモルヒネ製剤及び経口オキシコドン製剤から本剤への換算比の設定は、国内第 相試験(5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01) で有効性及び安全性が確認されており、特に大きな問題はなく、オピオイド鎮痛剤が既に投与されている患者のみが対象であることを踏まえると、切り替え前に投与していたオピオイド鎮痛剤の下限値を設定しなくても、本剤 12.5 µg/h に切り替えて慎重に観察することで対応可能と考える。また、経口モルヒネ換算量で 45 mg/日以上以上の換算比に関しても日本人及び外国人を対象とした第 相試験 (5.3.1.2.1: C-20-035-01、5.3.1.2.2: C-20-046-02、5.3.1.2.3: C-20-049-03) において本剤と既承認製剤の生物学的同等性が示されていること、オキシコンチン錠の添付文書で設定されている用量比 (経口モルヒネ製剤 : 経口オキシコドン製剤 = 1 : 2/3) において特に大きな問題は生じていないこと、さらに既承認製剤の使用成績調査でのオキシコドン製剤から切り替えについては換算表不一致症例では換算表一致症例と比較して切り替え直後に有害事象が多く発現していることを踏まえ、安全性を考慮し、現在提示されている換算比で特に大きな問題はないと考える。しかしながら、各オピオイド鎮痛剤からの切り替えに関して、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

(2) 本剤と既承認製剤の安全性プロファイルの差異について

機構は、本剤と既承認製剤の安全性プロファイルに差異がないか説明するよう申請者に求めた。申請者は、日本人対象第 相試験(5.3.1.2.1: C-20-035-01)及び外国人対象第 相 2 試験(5.3.1.2.2: C-20-046-02 及び 5.3.1.2.3: C-20-049-03) における本剤と既承認製剤でのオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の発現率を下表に示し、有害事象の発現率は製剤間で大きな相違は見られず安全性プロファイルに差異がないと考えることを説明した。また申請者は、外国人対象第 相 2 試験 (5.3.1.2.2: C-20-046-02 及び 5.3.1.2.3: C-20-049-03) と比較して、日本人対象第 相試験 (5.3.1.2.1: C-20-035-01) では傾眠、悪心及び嘔吐は多く発現しているが、各試験の貼付を終了した被験者の平均体重 (平均値 ± 標準偏差) は、日本人第 相試験 (5.3.1.2.1: C-20-035-01) では 56.7 ± 7.1kg、外国人第 相試験 (5.3.1.2.2: C-20-046-02) では 70.5 ± 9.4kg、外国人第 相試験 5.3.1.2.3: C-20-049-03) では 71.1 ± 11.4kg であり、被験者の平均体重の相違が有害事象の発現率の差異に影響を及ぼした可能性があることを説明した。

表 第 相 3 試験 (5.3.1.2.1: C-20-035-01、5.3.1.2.2: C-20-046-02 及び 5.3.1.2.3: C-20-049-03) におけるオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の発現率 (%)

	C-20-035-01 試験 (日本人対象、5.3.1.2.1)		C-20-046-02 試験 (外国人対象、5.3.1.2.2)		C-20-049-03 試験 (外国人対象、5.3.1.2.3)	
	既承認製剤 100 µg/h	本剤群 100 µg/h	既承認製剤 100 µg/h	本剤群 100 µg/h	既承認製剤 100 µg/h	本剤群 100 µg/h
解析対象例数	42	41	37	37	39	42
有害事象発現率	66.7 (28)	61.0 (25)	62.2 (23)	67.6 (25)	41.0 (16)	50.0 (21)
傾眠	14.3 (6)	17.1 (7)	0	2.7 (1)	0	2.4 (1)
便秘	7.1 (3)	7.3 (3)	2.7 (1)	5.4 (2)	0	2.4 (1)
悪心	23.8 (10)	24.4 (10)	8.1 (3)	13.5 (5)	5.1 (2)	11.9 (5)
嘔吐	9.5 (4)	14.6 (6)	2.7 (1)	5.4 (2)	5.1 (2)	2.4 (1)
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0

() 内は例数を表示

機構は、日本人第 相試験（5.3.1.2.1: C-20-035-01）及び外国人第 相 2 試験（5.3.1.2.2: C-20-046-02 及び 5.3.1.2.3: C-20-049-03）とも塩酸ナルトレキソン 50 mg 錠を 1 日 2 回併用されており、塩酸ナルトレキシソンの投与が有害事象発現率に影響する可能性があること、平均体重が日本被験者で軽かったことから、日本人で多く有害事象が認められた可能性があることは理解し、日本人及び外国人を対象とした臨床試験で本剤と既承認製剤で安全性プロファイルに大きな差異は認められていないことを踏まえると、本剤の安全性に特に大きな問題はないと考える。

（3）本剤と既承認製剤の相違について

機構は、本剤及び既承認製剤のリスク・ベネフィットの相違について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認製剤における現在の問題点として、薬物貯蔵層損傷による薬液流出により過量のフェンタニルが経皮吸収される可能性があること、モルヒネ製剤以外のオピオイド鎮痛剤からの切り替えが行えないこと、経口モルヒネ換算量で 45 mg/日未満の低用量モルヒネ製剤からの切り替えが行えないことを説明し、本申請において、製剤をマトリックス化することで薬液の流出がなくなること、モルヒネ製剤以外の先行オピオイド鎮痛剤からの切り替えが可能となること、低用量オピオイド鎮痛剤からの切り替えが可能となることから、オピオイド・ローテーションによる適切な疼痛管理が可能となることを説明した。また申請者は、オピオイド鎮痛剤の 2005 年、2006 年、2007 年（2007 年については 1 月～6 月）ごとの国内の使用実績（ ）では、オキシコンチン錠が処方された患者のうち 1 日投与量が 30 mg/日未満の患者の割合はそれぞれ 64.4 %、57.9 %、62.7 %であり、MS コンチンが 45 mg/日未満であった患者の割合はそれぞれ 63.8 %、65.2 %、85.4 %であり、本剤 12.5 µg/h への切り替え用量に相当する患者が多く存在し、本剤 12.5 µg/h の承認により、低用量で疼痛コントロールされている患者でも適切な疼痛管理が可能となると考えることを説明した。

機構は以上について了承し、本剤の有効性及び安全性については、既承認製剤と同等と考えており、経口モルヒネ換算量で 45 mg/日未満の低用量のオピオイド鎮痛剤の使用が多い国内の使用実績を勘案すると、本剤は既承認製剤に代わる製剤になりえると考ええる。

・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（JNS005-JPN-A01）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

・総合評価

提出された資料から、本剤の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する有効性及び安全性は示されており、本剤の有効性及び安全性については、既承認製剤であるデュロテップパッチと同等と考えるが、先行オピオイド鎮痛剤から切り替えた際の本剤の安全性等については、製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 20 年 2 月 4 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(機構)で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 製造販売後調査について

機構は、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌患者を対象として、先行オピオイド鎮痛剤からの切り替え、貼付部位、3 日未満での貼り替え時等における本剤の有効性及び安全性をデュロテップパッチ(既承認製剤)と比較検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤貼付開始 3 ヶ月間を観察期間とし、組み入れ症例数 1000 例以上を対象とした製造販売後調査を実施すること、この中で先行オピオイド鎮痛剤及び併用薬の製剤名、用法・用量等、レスキュードーズの使用状況、鎮痛の程度、本剤の貼付部位(胸部、上腕部、背部、その他)、3 日未満の投与となった場合はその理由等の情報を収集し、本剤の有効性及び安全性を検討するとともに、デュロテップパッチで実施した使用成績調査結果と比較する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の先行オピオイド鎮痛剤からの切り替え等における有効性及び安全性を確認する必要があると考える。

(2) その他の事項について

機構は、本剤の販売名については、平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長通知に基づき、放出速度ではなく含量記載に変更するよう申請者に求めるとともに、放出速度についても重要な情報であることから、添付文書中や製剤包装等に記載し、十分な注意喚起を行うよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の販売名を「デュロテップ MT パッチ 2.1 mg、同 MT パッチ 4.2 mg、同 MT パッチ 8.4 mg、同 MT パッチ 12.6 mg、同 MT パッチ 16.8 mg」に変更すること、放出速度の情報に関しては本剤の添付文書や包装に本剤の含量とともに放出速度を併記することを説明し、さらに切り替え時の製剤選択に関し混乱が生じないようにイラスト等を用いた分かりやすい説明資料を臨床現場に提供し注意喚起すること等を説明した。

機構は、以上について了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤については、既承認製剤であるデュロテップパッチと同等の製剤であり、再審査期間については、デュロテップパッチに関する再審査期間が満了する日(平成 21 年

10月1日)までとすることが適切と判断する。なお、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[用法・用量]

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3日毎(約72時間)に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤投与前に使用し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 µg/hr)、4.2 mg(25 µg/hr)、8.4 mg(50 µg/hr)、12.6 mg (75 µg/hr) のいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。