

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

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

[一 般 名] フェンタニル

[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 7 月 14 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 21 年 11 月 17 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 20 年 7 月 14 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（4）新効能医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 11 月 17 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 20 年 7 月 14 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慢性疼痛に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。しかしながら、慢性疼痛は幅広い疾患であり、心因性疼痛（非器質的疼痛）や他の根治的治療を優先すべき疾患も存在するため、本剤を含むオピオイド鎮痛剤の適用に際しては、患者を適切に選択でき、副作用や依存等に対する十分な知識を要する医師のみによって使用されるよう体制整備が必要である。また、非癌性の慢性疼痛患者は癌性疼痛患者と比べて活動性が高く、かつ長期的な使用が予想されること、慢性疼痛は癌性疼痛と比べてより身近な疾患であるため、本剤を安易に他人へ譲渡することにより呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現する可能性があることから、患者に対しては十分な説明を行い、本剤が医療用麻薬であることを周知する必要があると考える。なお、薬物依存及び薬物離脱症候群を含む本剤の非癌性の慢性疼痛患者における有害事象、本剤の慢性疼痛の分類別の安全性及び有効性、切り替え前のオピオイド鎮痛剤の違いによる本剤の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

（下線部追加）

[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。

（変更なし）

[承認条件]

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 2 日作成

I. 申請品目

〔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 20 年 7 月 14 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 <u>中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛</u>

(下線部追加)

〔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。
------------	---

(変更なし)

II. 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システム[®]の経皮吸収型製剤であり、本邦においては 2008 年 3 月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されている。海外においては 2009 年 8 月現在、「慢性疼痛」の効能・効果にてドイツ、フランス、英国等 79 ヶ国で承認されている。なお、本邦において本薬を有効成分として含有するリザーバーシステムの経皮吸収型製剤（販売名：デュロテップ[®]パッチ、リザーバー製剤）が 2001 年 10 月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されているが、2010 年 4 月に薬価基準から削除される予定である（平成 21 年 3 月 19 日付厚生労働省告示第 93 号）。

申請者は、慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験等を実施し、今般、「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」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事項一部変更承認申請を行った。

なお、本申請に際しては、品質に関する資料、非臨床に関する資料のうち薬物動態試験成績は提出

されていない。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験として神経因性疼痛モデルを用いた試験成績が提出され、安全性薬理試験として本薬の心室再分極過程に及ぼす影響を検討した試験成績が新たに提出された。なお、数値は特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準誤差で記載している。

(1) 効力を裏付ける試験（参考 4.2.1.1.1）

スナネズミ絞扼性神経損傷（CCI）モデルにおいて、本薬（0.01～0.63 mg/kg）及びモルヒネ（0.04～10.0 mg/kg）は、単回皮下投与によりそれぞれ 0.04 及び 0.16 mg/kg 以上でアセトン噴霧による刺激を回避するための後肢引き上げ反応（冷的アロディニア）の持続時間を用量依存的に抑制し、溶媒群 110.2 ± 8.7 秒に対し、本薬 0.63 mg/kg 群 0.8 ± 0.3 秒、モルヒネ 10.0 mg/kg 群 1.6 ± 1.4 秒であった。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験は、安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）の適用期日（平成 15 年 7 月 1 日）前に GLP 非準拠で実施された試験であった。機構は、提出された試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等を考慮し、提出された成績を参考として評価することとした。なお、これらの試験において、本薬としてフェンタニルクエン酸塩が用いられている。

1) カリウム電流に及ぼす影響（4.2.1.3.1）

本薬（0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ ）は 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で hERG 電流を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 1.67 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2) 活動電位に及ぼす影響（4.2.1.3.2）

ウサギプルキンエ線維の活動電位（刺激頻度: 1 Hz）に対して、本薬（0.0001～10 $\mu\text{mol/L}$ ）は 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で 90 %再分極時の活動電位持続時間（ APD_{90} ）を延長させ、10 $\mu\text{mol/L}$ で三角形化（Triangulation）を増加させたが、活動電位振幅及び活動電位最大立ち上がり速度に対する影響は認められなかった。

3) 麻酔下モルモットの心循環系及び心電図に及ぼす影響（4.2.1.3.3）

麻酔下モルモットに本薬（0.01～0.32 mg/kg）を 15 分間隔で累積的に静脈内投与したとき、0.01～0.02 mg/kg で平均動脈圧及び pulmonary inflation pressure（Pip）の上昇、0.01～0.04 mg/kg で心拍数の増加、0.01～0.08 mg/kg で QT 及び Bazett の補正式による QTc 間隔（QTcB）の短縮が認められたが、高用量（0.16～0.32 mg/kg）ではこれらの影響は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 16.8 mg（100 $\mu\text{g/h}$ ）を単回貼付したときの最高血清中濃度 3.31 ng/mL（本剤初回承認時提出資料、C20-035-01 試験）と比べて、ウサギプルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響を検討した試験（4.2.1.3.2）における最大無影響量（0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）は 10.2 倍、麻酔下モルモットにおける心循環系及び心電図に及ぼす影響を検討した試験（4.2.1.3.3）における本薬 0.32 mg/kg 投与 5 分後の血漿中濃度（122 ng/mL）は 37 倍の安全域があり、臨床推奨用量の使用において、

本剤はヒトの心室再分極過程に影響を及ぼす可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、提出された資料から、本薬の薬理作用に関して新たな問題は認められていないと判断した。

(ii) 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、リザーバー製剤及び本剤の既承認時に審査が終了しているが、本申請において、新たにがん原性に関する試験成績が提出され、長期投与時の毒性についてもあわせて検討された。なお、毒性試験においては、本薬としてフェンタニル塩酸塩が用いられており、その投与量は遊離塩基として示されている。

(1) がん原性試験

雌雄ラット（各 55 又は 65 例）に本薬（10、33 及び 100 µg/kg/日）を雄では 96 週間、雌では 102 週間、1 日 1 回反復皮下投与したとき、100 µg/kg/日群の雄では著しい消瘦、攻撃行動の発現等が認められたため 36 週目に投与が終了され、がん原性の評価から除外された。また、10 µg/kg/日群の雄では生存率低下のため 92 週目に投与が終了された。一般状態では、すべての本薬群で自発運動の亢進、33 µg/kg/日群以上の雌雄で体重増加抑制、100 µg/kg/日群の雌雄で不正咬合、100 µg/kg/日群の雄で消瘦、接触過敏、攻撃行動、立毛及び粗毛が認められた。病理学的検査では、腫瘍性所見として、下垂体腺腫、副腎髄質の褐色細胞腫、甲状腺の C 細胞線種、乳腺線維腺腫（雌）及び乳癌（雌）が認められたが、いずれの臓器においても腫瘍性所見の発生率は対照群と同様であった。非腫瘍性所見として、100 µg/kg/日群の雌雄で異物（植物性）を伴う巨細胞性肺炎、視床又は大脳皮質の鉍質沈着/壊死及び角膜の鉍質沈着/上皮変性が認められたが、既承認時の試験（リザーバー製剤承認時資料概要ニ-5 及びニ-6）と比べて新たな所見は認められなかった。以上より、本薬はラットに対してがん原性を示さないと判断されている（4.2.3.4.1.1）。

雌雄マウス（各 10 例）に本薬（100 mg/kg/日）を 1 日 1 回 29 日間反復塗布した後の背部皮膚及び主要臓器（肝臓、腎臓、肺、副腎、甲状腺、胃、下垂体及び乳腺<雌>）のパラフィン包埋組織を用いた免疫組織化学標本において、細胞増殖活性は認められなかったことから、本薬は発がんプロモーション作用を示さないと判断されている（4.2.3.4.3.1）。

雌マウス（1 群 6 例）に本剤 1 cm²を 3 日ごとに同一部位又は部位を変えて（2 箇所）6 日間若しくは部位を変えて（2 箇所）27 日間反復貼付したとき、皮膚細胞増殖活性は認められなかったことから、本剤は皮膚に対する発がんプロモーション作用を示さないと判断されている（4.2.3.4.3.2）。

機構は、提出された資料から、本薬の毒性に関する新たな問題は認められていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要

<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薬物動態については、本剤の初回承認時に審査が終了しており、本申請においては、薬物動態に関する参考資料として、リザーバー製剤を用いた外国人慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.2.3: FEN-INT-13 試験）の成績が提出され、癌性疼痛患者

に投与したときと比べて血清中未変化体の薬物動態プロファイルに大きな違いは認められていないことが説明された。

(ii) 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>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験) の成績が提出され、参考資料として、強オピオイド鎮痛剤により疼痛が中等度にコントロールされている外国人慢性疼痛患者を対象に非盲検非対照試験として実施された海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3: FEN-INT-13 試験) の成績が提出された。また、安全性の参考資料として、非ステロイド性鎮痛剤又は弱オピオイド鎮痛剤により疼痛コントロールが得られていない外国人慢性疼痛患者を対象に持効性モルヒネ対照並行群間非盲検比較試験として実施された海外第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1.1: FEN-INT-26 試験、5.3.5.1.2: FEN-GBR-21 試験) の成績が提出された。なお、本剤の貼付用量は、放出速度 ($\mu\text{g/h}$) で示されている。

(1) 国内第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相試験 ① (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人慢性疼痛患者¹⁾で、オピオイド鎮痛剤 (コデインリン酸塩<コデイン>経口剤、モルヒネ塩酸塩<モルヒネ>経口剤、坐剤又は注射剤 (経口モルヒネ換算量として 315 mg/日未満) 若しくはフェンタニルクエン酸塩<フェンタニル>注射剤 2.0 mg/日未満) を本剤貼付開始前 7 日間以上同一用量で投与されている患者 (目標症例数: 120 例) を対象に、本剤を 4 週間及びその後 48 週間継続 (合計 52 週間) して貼付したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤の初回貼付量を、本剤貼付前日に投与されていたオピオイド鎮痛剤 (先行オピオイド鎮痛剤) の投与量 (レスキュー・ドーズを除く) に応じて下表の換算表に従って決定し、胸部、上腕部等に 3 日ごと (約 72 時間) に貼付すると設定された。本剤の用量調節は医師の判断に基づいて行い、増量は増量直前の貼付用量に応じて、12.5 $\mu\text{g/h}$ から 25 $\mu\text{g/h}$ 、25 $\mu\text{g/h}$ から 37.5 又は 50 $\mu\text{g/h}$ 、37.5 $\mu\text{g/h}$ 以上では増量直前の貼付用量の 25～50 %を目安に行うと設定され、最大貼付用量は 300 $\mu\text{g/h}$ 、減量は退薬症候の発現に注意しながら慎重に行うと設定された。投与期間は、52 週間 (第 1 期: 投与開始～4 週後、第 2 期: 投与 4～52 週後) と設定された。また、突出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、先行オピオイド鎮痛剤の 1 回量、又は本剤 12.5 $\mu\text{g/h}$ に対して速効性経口モルヒネ 5 mg を 1 回量の目安として投与すると設定された。

表 本剤の初回貼付用量への換算表 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験)

先行オピオイド鎮痛剤の投与量 (mg/日)	本剤初回貼付用量				切り替え時における 先行オピオイド剤の投与
	12.5 $\mu\text{g/h}$	25 $\mu\text{g/h}$	50 $\mu\text{g/h}$	75 $\mu\text{g/h}$	
モルヒネ経口剤	< 45	45～134	135～224	225～314	貼付開始時及び 4 時間後に 1 回量
モルヒネ坐剤	< 30	30～69	70～112	113～157	貼付開始時に 1 回量
モルヒネ注射剤	< 15	15～44	45～74	75～104	貼付開始 6 時間後まで持続点滴
コデイン経口剤	< 270	270～	-	-	貼付開始時及び 6 時間後に 1 回量
フェンタニル注射剤	< 0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0	貼付開始 6 時間後まで持続点滴

¹⁾ 疼痛の原因病変の除去・治療が不可能、あるいは、疼痛の原因が除去・治癒しているにもかかわらず、疼痛が 12 週間以上持続している患者

第1期における総投与症例数128例全例がFAS (Full Analysis Set) 1であり、有効性解析対象及び安全性解析対象 (SAF1) であり、第2期に移行した総投与症例数106例全例がFAS2であり、有効性解析対象及び安全性解析対象 (SAF2²⁾) であった。FAS1 及びFAS2 における先行オピオイド鎮痛剤別症例数、最終評価時の本剤貼付用量及びレスキュー・ドーズ投与量 (経口モルヒネ換算量) は下表のとおりであった。

表 最終評価時の本剤貼付用量及びレスキュー・ドーズ投与量 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、FAS1 及びFAS2)

		FAS1 (貼付4週後又は中止日)			FAS2 (貼付52週後又は中止日)		
		評価 例数	本剤貼付用量 ($\mu\text{g}/\text{h}$)	レスキュー・ ドーズ投与量 ($\text{mg}/\text{日}$) ^{a)}	評価 例数	本剤貼付用量 ($\mu\text{g}/\text{h}$)	レスキュー・ ドーズ投与量 ($\text{mg}/\text{日}$) ^{a)}
全体		128	33.1 ± 27.8	9.0 ± 24.1	106	30.7 ± 20.9	14.4 ± 35.5
先行 オピオイド 鎮痛剤	モルヒネ経口剤	49	46.7 ± 36.9	20.7 ± 35.6	37	40.5 ± 21.1	27.3 ± 55.6
	フェンタニル注射剤	1	100	40	1	50	30
	コデイン経口剤	78	23.7 ± 12.7	1.3 ± 3.1	68	25.0 ± 18.7	7.1 ± 12.9

平均値 $\pm$ 標準偏差、a) 経口モルヒネ換算量レスキュー・ドーズ非投与症例を含む全症例のデータを用いて算出

主要評価項目であるFAS1における貼付4週後 (又は中止日) の患者による総合評価に基づく有効率³⁾ は71.1% (91/128例) であり、先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ経口剤75.5% (37/49例)、フェンタニル注射剤0% (0/1例)、コデイン経口剤69.2% (54/78例) であった。

副次的評価項目であるFAS2における貼付52週後 (又は中止日) の患者による総合評価に基づく有効率は75.2% (79/105例) であり、先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ経口剤83.8% (31/37例)、フェンタニル注射剤100% (1/1例)、コデイン経口剤70.1% (47/67例) であった。また、FAS2における安静時疼痛強度 (VAS; Visual Analog Scale) の経時的推移は下図のとおりであり、FAS1における貼付4週後 (又は中止日) の貼付開始前との安静時疼痛強度 (VAS) の差は -8.4 ± 20.2 mm、FAS2における貼付52週後 (又は中止日) の貼付開始前との安静時疼痛強度 (VAS) の差は -11.9 ± 26.8 mmであった。

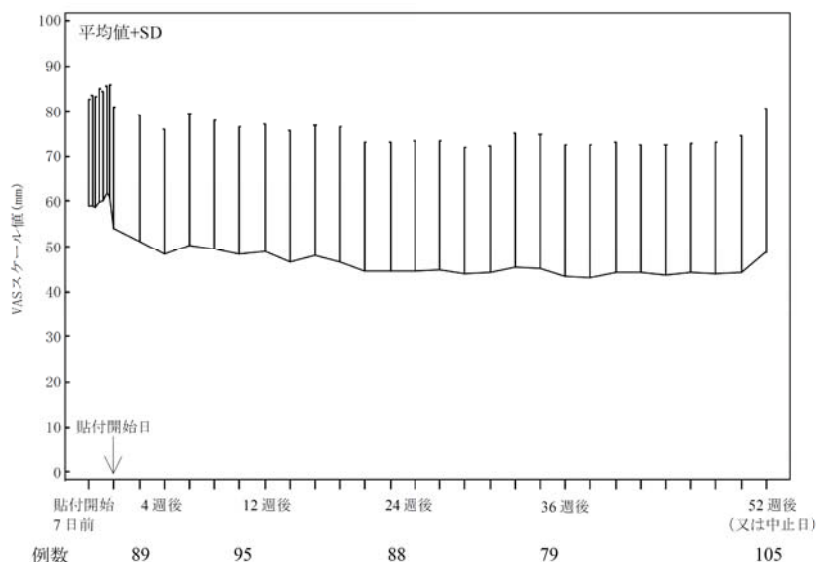


図 FAS2における安静時疼痛強度 (VAS) の経時的推移 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験)

²⁾ 第2期に移行した症例において、本剤貼付期間中 (第1期及び第2期) に発現した有害事象が集計された。

³⁾ 患者により「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段階で評価され、「非常に満足、満足及び満足・不満のどちらでもない」と判定された症例の割合が「有効率」とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、SAF1では95.3%（122/128例）、SAF2では99.1%（105/106例）に認められた。全試験期間中を通して死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、SAF1で1例（脳梗塞）及びSAF2で21例（自殺企図2例、食欲不振・体重減少、尿管結石、気胸、浮動性めまい・ウイルス性胃腸炎・誤った投与経路・胸椎骨折、振戦・悪寒、重症筋無力症、痔核、肺炎、出血性腸憩室、埋込み部位疼痛・幻覚・脊髄神経刺激装置埋込み・嵌入爪、メラノサイト性母斑・胃炎、蜂巣炎、回転性めまい、蜂巣炎・ネフローゼ症候群、肺炎、弾発指、背部痛、薬剤離脱症候群及び強皮症 各1例）に認められ、このうちSAF2における自殺企図、食欲不振・体重減少、重症筋無力症、幻覚、胃炎、ネフローゼ症候群、薬剤離脱症候群及び強皮症 各1例については因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、SAF1で9例及びSAF2で7例に認められ、このうちSAF1における8例（悪心・嘔吐2例、傾眠・薬剤離脱症候群、全身性そう痒症・悪心・嘔吐・頭痛、嘔吐・浮動性めまい・多汗症・口渇・頭痛、多汗症・悪心・嘔吐、傾眠、筋痙縮 各1例）及びSAF2における6例（食欲不振・体重減少、精神症状、嘔吐・悪心、記憶障害、下痢、傾眠・悪心・嘔吐・振戦・浮動性めまい・頭痛・適用部位発疹 各1例）では因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、SAF1で89.1%（114/128例）及びSAF2で95.3%（101/106例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定されなかった主な有害事象（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験）

	SAF1（貼付4週後又は中止日）				SAF2（貼付52週後又は中止日）			
	全体	先行オピオイド鎮痛剤別			全体	先行オピオイド鎮痛剤別		
		モルヒネ 経口剤	フェンタ ニル注射剤	コデイン 経口剤		モルヒネ 経口剤	フェンタ ニル注射剤	コデイン 経口剤
評価例数	128	49	1	78	106	37	1	68
すべての有害事象	122 (95.3)	49 (100)	1 (100)	72 (92.3)	105 (99.1)	37 (100)	1 (100)	67 (98.5)
因果関係が否定されなかった有害事象	114 (89.1)	45 (91.8)	1 (100)	68 (87.2)	101 (95.3)	36 (97.3)	1 (100)	64 (94.1)
代謝および栄養障害	14 (10.9)	3 (6.1)	0	11 (14.1)	25 (23.6)	6 (16.2)	0	19 (27.9)
食欲不振	12 (9.4)	3 (6.1)	0	9 (11.5)	20 (18.9)	6 (16.2)	0	14 (20.6)
神経系障害	75 (58.6)	28 (57.1)	1 (100)	46 (59.0)	81 (76.4)	27 (73.0)	1 (100)	53 (77.9)
傾眠	64 (50.0)	26 (53.1)	1 (100)	37 (47.4)	70 (66.0)	24 (64.9)	1 (100)	45 (66.2)
浮動性めまい	24 (18.8)	8 (16.3)	0	16 (20.5)	30 (28.3)	8 (21.6)	0	22 (32.4)
頭痛	10 (7.8)	5 (10.2)	0	5 (6.4)	17 (16.0)	7 (18.9)	0	10 (14.7)
胃腸障害	92 (71.9)	37 (75.5)	1 (100)	54 (69.2)	92 (86.8)	33 (89.2)	1 (100)	58 (85.3)
悪心	57 (44.5)	21 (42.9)	1 (100)	35 (44.9)	67 (63.2)	24 (64.9)	1 (100)	42 (61.8)
便秘	45 (35.2)	20 (40.8)	1 (100)	24 (30.8)	58 (54.7)	25 (67.6)	1 (100)	32 (47.1)
嘔吐	31 (24.2)	14 (28.6)	0	17 (21.8)	46 (43.4)	15 (40.5)	0	31 (45.6)
下痢	12 (9.4)	5 (10.2)	0	7 (9.0)	11 (10.4)	3 (8.1)	0	8 (11.8)
皮膚および皮下組織障害	29 (22.7)	12 (24.5)	0	17 (21.8)	38 (35.8)	16 (43.2)	0	22 (32.4)
多汗症	11 (8.6)	7 (14.3)	0	4 (5.1)	14 (13.2)	7 (18.9)	0	7 (10.3)
全身性そう痒症	10 (7.8)	4 (8.2)	0	6 (7.7)	11 (10.4)	6 (16.2)	0	5 (7.4)
そう痒症	5 (3.9)	1 (2.0)	0	4 (5.1)	11 (10.4)	4 (10.8)	0	7 (10.3)
全身障害および投与局所状態	45 (35.2)	17 (34.7)	1 (100)	27 (34.6)	68 (64.2)	24 (64.9)	1 (100)	43 (63.2)
適用部位そう痒感	18 (14.1)	6 (12.2)	0	12 (15.4)	25 (23.6)	8 (21.6)	0	17 (25.0)
口渇	8 (6.3)	3 (6.1)	1 (100)	4 (5.1)	8 (7.5)	2 (5.4)	1 (100)	5 (7.4)
適用部位紅斑	7 (5.5)	2 (4.1)	0	5 (6.4)	10 (9.4)	3 (8.1)	0	7 (10.3)
倦怠感	7 (5.5)	2 (4.1)	0	5 (6.4)	15 (14.2)	7 (18.9)	0	8 (11.8)

発現例数（発現率 %）

バイタルサイン（体温、呼吸数）では、SAF1及びSAF2のいずれにも大きな変化は認められなかった。心電図では、SAF1及びSAF2の各2例で異常変動ありと判定されたが、医師により臨床的に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、本剤は慢性疼痛患者に対して、コデイン経口剤又は315 mg/日未満のモルヒネ経口剤から切り替えたとき、安全性に特に問題は認められず、良好な疼痛コントロールが得られたことを説明した。

2) 第Ⅲ相試験 ② (5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人慢性疼痛患者⁴⁾で、オピオイド鎮痛剤 (120 mg/日以上のコデイン経口剤、経口モルヒネ換算量として 20 mg/日以上 315 mg/日未満のモルヒネ経口剤、坐剤又は注射剤、若しくは 0.13 mg/日以上 2.0 mg/日未満のフェンタニル注射剤) を本剤貼付前 2 週間以上同一用量で投与され、疼痛がコントロールされている患者⁵⁾ (目標症例数: 52 例) を対象に、本剤を 4 週間貼付したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤の初回貼付量を、先行オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて下表の換算表に従って決定し、胸部、上腕部等に 3 日ごと (約 72 時間) に貼付すると設定された。本剤の貼付用量は、用量調節期には、増量基準⁶⁾ に従い、増量直前の貼付用量に応じて、12.5 µg/h から 25 µg/h、25 µg/h から 37.5 µg/h 又は 50 µg/h へ増量、37.5 µg/h 以上では増量直前の貼付用量の 25～50 %の範囲で行い、最大貼付用量は 287.5 µg/h、減量は医師の判断に基づき退薬症候の発現に注意しながら慎重に行うと設定され、用量固定期には、用量調節期で決定された用量を変更せずに貼付すると設定された。投与期間は 4 週間 (用量調節期: 2 週間、用量固定期: 2 週間) と設定された。また、突出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、先行オピオイド鎮痛剤の 1 回量を投与すると設定された。

表 本剤の初回貼付用量への換算表 (5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

先行オピオイド鎮痛剤の投与量 (mg/日)	本剤初回貼付用量				切り替え時における 先行オピオイド剤の投与
	12.5 µg/h	25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h	
モルヒネ経口剤	20～44	45～134	135～224	225～314	貼付開始時及び 4 時間後に 1 回量
モルヒネ坐剤	13～29	30～69	70～112	113～157	貼付開始時に 1 回量
モルヒネ注射剤	6.5～14	15～44	45～74	75～104	貼付開始 6 時間後まで持続点滴
コデイン経口剤	120～269	270～	-	-	貼付開始時及び 6 時間後に 1 回量
フェンタニル注射剤	0.13～0.2	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0	貼付開始 6 時間後まで持続点滴

総投与・症例数 58 例 (先行オピオイド鎮痛剤別: モルヒネ経口剤 29 例、コデイン経口剤 29 例) 全例が安全性解析対象であり、用量固定期に本剤を貼付されなかった 7 例を除外した 51 例 (先行オピオイド鎮痛剤別: モルヒネ経口剤 27 例、コデイン経口剤 24 例) が FAS であり、有効性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤貼付用量及びレスキュー・ドーズ投与量 (経口モルヒネ換算量) は、下表のとおりであった。

⁴⁾ 術後の慢性疼痛を含む頭・胸・腰・仙椎疾患を有する慢性疼痛、帯状疱疹後神経痛、末梢神経損傷後疼痛を有し、疼痛が 12 週間以上継続している患者。

⁵⁾ 前観察期間 (2 週間) のうち本剤貼付開始直前の 7 日間において、以下の基準をすべて満たす患者。

- ・1 日を通しての安静時疼痛強度 (VAS) の平均値が 45 mm 以下で、かつ変動幅が平均値 ± 15 mm 以下
- ・レスキュー・ドーズの合計投与回数が 15 回未満

⁶⁾ 以下のいずれかに該当する場合に増量方法に従って増量すると設定された。

- ・1 週間のうち 4 日以上においてレスキュー・ドーズの 1 日投与量が切り替え前のオピオイド鎮痛剤 (定時投与) の 1 日投与量を超えた場合
- ・レスキュー・ドーズが 1 日 3 回 4 日間以上継続的に使用された場合

表 最終評価時の本剤貼付用量及びレスキュー・ドーズ投与量 (5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験、FAS)

		評価例数	本剤貼付用量 ($\mu\text{g/h}$)	レスキュー・ドーズ 投与量 (mg/日) ^{a)}
全体		51	23.0 $\pm$ 22.0	5.6 $\pm$ 17.6
先行オピオイド 鎮痛剤別	モルヒネ経口剤	27	29.2 $\pm$ 28.6	8.5 $\pm$ 22.8
	コデイン経口剤	24	16.2 $\pm$ 5.8	2.3 $\pm$ 7.8

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 経口モルヒネ換算量、レスキュー・ドーズ非投与症例を含む全症例におけるデータを用いて算出

主要評価項目である FAS における安静時疼痛強度 (VAS) 及びレスキュー・ドーズ投与回数に基づく疼痛コントロール達成率⁷⁾ は下表のとおりであり、疼痛コントロール達成率 66.7 % (34/51 例) は、予め設定された期待値 (85.0 %) を上回らなかった。

表 疼痛コントロール達成率 (5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験、FAS)

	全体	先行オピオイド鎮痛剤別	
		モルヒネ経口剤	コデイン経口剤
評価例数	51	27	24
疼痛コントロール達成率 ^{a)}	66.7 (34)	63.0 (17)	70.8 (17)
95 %信頼区間 ^{b)}	[52.1, 79.2]	[42.4, 80.6]	[48.9, 87.4]
基準①達成率	98.0 (50)	100 (27)	95.8 (23)
基準②達成率	68.6 (35)	63.0 (17)	75.0 (18)

達成率 (%) (達成例数)

a) 以下の基準①及び②を満たした症例の割合

基準①: 安静時疼痛強度 (VAS) 変化量 ([用量固定期の本剤貼付終了日を含めた後半 7 日間における VAS 平均値] - [前観察期の後半 7 日間における VAS 平均値]) が +15 mm 以下である

基準②: 本剤貼付終了日を含む後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数が、前観察期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数を超えない

b) EXACT 法

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 82.8 % (48/58 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、出血性十二指腸潰瘍及び譫妄・失見当識各 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定された。また、有害事象による中止は、嘔吐・浮動性めまい、錐体外路障害及びストレス 各 1 例に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、79.3 % (46/58 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定されなかった主な有害事象 (5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

	全体	先行オピオイド鎮痛剤別	
		モルヒネ 経口剤	コデイン 経口剤
評価例数 (安全性解析対象)	58	29	29
すべての有害事象	48 (82.8)	27 (93.1)	21 (72.4)
因果関係が否定されなかった有害事象	46 (79.3)	26 (89.7)	20 (69.0)
神経系障害	15 (25.9)	6 (20.7)	9 (31.0)
傾眠	11 (19.0)	4 (13.8)	7 (24.1)
浮動性めまい	3 (5.2)	1 (3.4)	2 (6.9)
胃腸障害	35 (60.3)	20 (69.0)	15 (51.7)
悪心	18 (31.0)	11 (37.9)	7 (24.1)
便秘	23 (39.7)	14 (48.3)	9 (31.0)
嘔吐	6 (10.3)	4 (13.8)	2 (6.9)
皮膚および皮下組織障害	8 (13.8)	3 (10.3)	5 (17.2)
全身性そう痒症	4 (6.9)	1 (3.4)	3 (10.3)

⁷⁾ 以下の基準①及び②を満たした症例の割合 (%) が「コントロール達成率」として算出された。

基準①: 安静時疼痛強度 (VAS) 変化量 ([用量固定期の本剤貼付終了日を含めた後半 7 日間における VAS 平均値] - [前観察期の後半 7 日間における VAS 平均値]) が +15 mm 以下である

基準②: 本剤貼付終了日を含む後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数が前観察期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数を超えない

	全体	先行オピオイド鎮痛剤別	
		モルヒネ 経口剤	コデイン 経口剤
評価例数（安全性解析対象）	58	29	29
全身障害および投与局所様態	8 (13.8)	6 (20.7)	2 (6.9)
適用部位そう痒感	3 (5.2)	2 (6.9)	1 (3.4)
適用部位紅斑	3 (5.2)	2 (6.9)	1 (3.4)
臨床検査	4 (6.9)	3 (10.3)	1 (3.4)
尿蛋白陽性	4 (6.9)	3 (10.3)	1 (3.4)

発現例数（発現率 %）

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、心電図では異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤は疼痛コントロール良好な慢性疼痛患者に対して、モルヒネ及びコデイン経口剤から切り替えたとき、主要評価項目である疼痛コントロール達成率は予め設定された期待値（85 %）を上回らなかったものの、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

（1）慢性疼痛治療における本剤の位置づけについて

機構は、慢性疼痛治療における本剤の位置づけについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外において、オピオイド鎮痛剤のほとんどは癌性及び非癌性を問わない「慢性疼痛」としての適応を有しており、非癌性の慢性疼痛治療に関するガイドラインでは、癌性疼痛に用いられている WHO 方式がん疼痛治療法における 3 段階除痛ラダー（武田文和著、世界保健機関編、*がんの痛みからの解放*、東京、金原出版株式会社、p.1-p.41, 1996）に関する記載がなされ、オピオイド鎮痛剤は NSAIDs 等の他のすべての合理的な治療法で効果不十分な場合に使用する薬剤と位置づけられている（British Pain Society, *A practical guide to the provision of Chronic Pain Services for adults in Primary Care*, 2004、NHS Quality Improvement Scotland, *Management of chronic pain in adults*, 2006、Institute for Clinical Systems Improvement, *Assessment and Management of Chronic Pain*, 2008、Trescot AM et al, *Pain Physician*, 11: 55-S62, 2008）ことを説明した。また申請者は、慢性疼痛は、国際疼痛学会<IASP; International Association for the Study of Pain>において「治療に要すると期待される時間の枠組みを超えて持続する痛み、あるいは進行性の非癌性疾患に関する痛みである」（Daniel B Carr et al, *IASP Clinical Update Volume XI*, No2, 2003）と定義されており、一般に痛みの起因によって侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、心因性疼痛等に分類されるが、オピオイド鎮痛剤はそのうち侵害受容性疼痛、神経因性疼痛及びその混在型に有効であると考えられている（Kalso E et al, *Pain*, 112: 372-80, 2004、Furlan AD et al, *CMAJ*.174: 1589-94, 2006、鈴木孝浩, *痛みと臨床*, 3: 199-203, 2003）こと、本邦においても、非癌性の慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の使用経験が報告（佐伯茂, *ペインクリニック*, 25: 440-447, 2004、加藤佳子ら, *ペインクリニック*, 23: 928-936, 2002）されていることを説明した。その上で申請者は、非癌性疼痛の治療として、薬物療法や神経ブロック、電気痙攣療法、神経刺激療法等が行われ、薬物療法では、オピオイド鎮痛剤のほかに非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）や鎮痛補助剤（抗痙攣薬、抗不整脈薬等）が使用されている（加藤佳子ら, *ペインクリニック*, 25: 432-439, 2004）が、本邦において非癌性の慢性疼痛に使用できるオピオイド鎮痛剤はモルヒネ及びコデインの速効性製剤のみであり、頻回投与が必要であることや副作用が発現した場合等のオピオイドローテーションが必要な場合でもその治療が制限されていることから、本剤は既にオピオイド鎮痛剤を投与されている中等度から高度の慢性疼痛患

者において、治療の選択肢を与える重要な薬剤になると考えていることを説明した。

機構は、海外の非癌性の慢性疼痛治療に関するガイドラインに記載されているとおり、慢性疼痛治療においてオピオイド鎮痛剤は他の治療法（薬物療法以外の治療を含む）により十分な効果が得られない場合に慎重に選択されるべき薬剤であると考え、現在本邦において慢性疼痛に使用可能なオピオイド鎮痛剤は速効性製剤のみであり、その選択肢は限られていることを踏まえると、オピオイドローテーション等が必要な患者に対して、本剤は既存のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することにより治療上有用な選択肢を与えるものとする。

(2) 本剤の有効性について

機構は、2つの国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）を実施した経緯について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の開発にあたっては、米国等の癌性疼痛に対する臨床試験成績を以て、非癌性疼痛も含めた慢性疼痛としての適応を取得している国があること、海外における癌性疼痛と非癌性の慢性疼痛に対する承認用法・用量は同一であることを考慮し、本邦においては、本剤と生物学的同等性が確認されているリザーバー製剤を用いた癌性疼痛患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（リザーバー製剤承認時添付資料ト-2）と同様の非盲検非対照試験を実施することにより、非癌性の慢性疼痛に対する本剤の有効性及び安全性を確認することが可能と考え、国内第Ⅲ相試験を計画したことを説明した。その上で申請者は、先に実施した JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）においては、原疾患及び合併症に対する治療は原則としてその内容を変更せずに継続すると規定されていたものの、実際には本剤貼付開始後に治療が変更された症例や使用状況が不明であった症例が FAS1 で 93.8 % (120/128 例) と多く、併用薬及び併用療法が評価に影響した可能性が否定できなかったため、改めて実施した JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）において、経口モルヒネ換算量として 20 mg/日以上のおピオイド鎮痛剤により疼痛がコントロールされている患者を対象とし、すべての鎮痛併用療法並びに試験開始前から実施している治療については減量及び中止以外の併用薬の変更（併用療法の実施頻度を含む）を禁止するとともに、増量基準を明確に規定した上で実施したこと、その結果、併用薬及び併用療法に関する治験実施計画書の逸脱に該当する症例は 2 例（ケタミン塩酸塩の投与量変更及びセフジニルの追加投与 各 1 例）のみであったことから、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）の成績をもとに本剤の有効性を評価することは可能と考えていることを説明した。

機構は、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）において主要評価項目である疼痛コントロール達成率⁷⁾（66.7 %）が予め設定された期待値（85.0 %）を上回らなかった原因について説明し、その上で本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）においては、JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）成績に基づき疼痛コントロール達成率の期待値を設定したが⁸⁾、疼痛コントロール達成率に係る 2 つの基準のうち、基準①「安静時疼痛強度 VAS 変化量が +15 mm 以下である」の達成率は 98.0 % (50/51 例) であったのに対し、基準②「本剤貼付終了日を含む後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数が、

⁸⁾ JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）において、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）の選択基準（前観察日の VAS 値が 45 mm 以下）に合致する症例のうち第 1 期（本剤貼付開始 4 週間）の VAS 変化量が +15 mm 以下である症例の割合（89.2 %; 33/37 例）をもとに、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）では疼痛コントロールが安定している症例を対象とするため、固定用量期におけるレスキュー・ドーズ投与回数が前観察期を超えない症例を 97.5 % と仮定し、期待される疼痛コントロール達成率は 87 % 程度と推測された。

前観察期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数を超えない」の達成率が 68.6 % (35/51 例) と低かったために当該期待値 (85.0 %) を上回ることが確認できなかったことを説明した。

その上で申請者は、慢性疼痛における突出痛の発現頻度 (中央値) は 2~4 回/日と報告 (Simon S et al, *J Opioid Manag*, 2: 347-352, 2006、Bennett DS et al, *J Opioid Manag*, 3: 101-106, 2007、Portenoy RK et al, *J Pain*, 7: 583-591, 2006、Taylor DR et al, *Pain Med*, 8: 281-288, 2007、Højsted J et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 50: 1290-1296, 2006) されていること、癌性疼痛においてはレスキュー・ドーズが 3 回/日以上となった場合に徐放性オピオイド鎮痛剤の増量が推奨されている (Skaer TL, *Drugs*, 64: 2629-2638, 2004) ことを考慮すると、慢性疼痛においても 1~2 回/日のレスキュー・ドーズは臨床上許容されると判断し、個々の患者における突出痛の発現頻度の変動も考慮して、疼痛コントロール達成率におけるレスキュー・ドーズ投与回数に関する基準 (基準②) を「用量固定期の後半 7 日間の各日のレスキュー・ドーズ投与回数は 2 回以下であり、用量固定期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数と前観察期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数との差 (増加分) が 1 日あたり 1 回以下である」 (新たな基準②) に変更して追加解析を実施したところ、JNS005-JPN-B03 試験 (5.3.5.2.2) における疼痛コントロール達成率 (基準①及び新たな基準②を満たす症例の割合) は下表のとおりであり、予め設定した期待値 (85.0 %) を上回ったことを説明した。

表 追加解析による疼痛コントロール達成率 (5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

	全体	先行オピオイド鎮痛剤別	
		モルヒネ経口剤	コデイン経口剤
評価例数 (FAS)	51	27	24
疼痛コントロール達成率 ^{a)}	86.3 (44)	88.9 (24)	83.3 (20)
95 %信頼区間 ^{b)}	[73.7, 94.3]	[70.8, 97.6]	[62.6, 95.3]
基準①達成率	98.0 (50)	100.0 (27)	95.8 (23)
新たな基準②達成率	88.2 (45)	88.9 (24)	87.5 (21)

達成率 (%) (達成例数)

a) 以下の基準①及び新たな基準②を満たす症例の割合

基準①: 安静時疼痛強度 (VAS) 変化量 ([用量固定期の本剤貼付終了日を含めた後半 7 日間における VAS 平均値] - [前観察期の後半 7 日間における VAS 平均値]) が +15 mm 以下である

新たな基準②: 用量固定期の後半 7 日間の各日のレスキュー・ドーズ投与回数は 2 回以下であり、用量固定期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数と前観察期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数との差 (増加分) が 1 日あたり 1 回以下である

b) EXACT 法

また申請者は、JNS005-JPN-B03 試験 (5.3.5.2.2) における副次評価項目である 1 日を通しての疼痛強度 (VAS) 及び患者による総合評価に基づく有効率³⁾の推移は下表のとおりであり、いずれも本剤貼付後に悪化する傾向は認められていないことから、本剤は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用し、必要に応じてレスキュー・ドーズを併用することにより、良好な疼痛コントロールが得られると考えていることを説明した。

表 疼痛強度（VAS）及び患者による総合評価に基づく有効率の推移（5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験、FAS）

		全体	先行オピオイド鎮痛剤別	
			モルヒネ経口剤	コデイン経口剤
疼痛強度（VAS、mm） ^{a)}	貼付開始日	23.1 ± 11.5（51）	22.4 ± 12.1（27）	23.9 ± 11.1（24）
	1 週後	23.7 ± 12.6（51）	22.6 ± 10.7（27）	25.0 ± 14.5（24）
	2 週後	25.0 ± 13.6（51）	23.1 ± 10.1（27）	27.2 ± 16.6（24）
	3 週後	24.8 ± 13.4（51）	22.9 ± 10.2（27）	27.0 ± 16.1（24）
	4 週後又は中止日 ^{c)}	23.0 ± 12.7（51）	22.0 ± 9.9（27）	24.2 ± 15.5（24）
患者による総合評価に基づく有効率（%） ^{b)}	貼付開始日	76.5（39/51）	81.5（22/27）	70.8（17/24）
	1 週後	84.3（43/51）	85.2（23/27）	83.3（20/24）
	2 週後	86.3（44/51）	88.9（24/27）	83.3（20/24）
	3 週後	86.3（44/51）	92.6（25/27）	79.2（19/24）
	4 週後又は中止日 ^{c)}	90.0（45/50）	96.3（26/27）	82.6（19/23）

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) 患者により「非常に満足、満足、満足・不満のどちらでもない、不満、非常に不満」の5段階で評価され、「非常に満足」、「満足」及び「満足・不満のどちらでもない」であった症例の割合（有効例数/評価例数）

c) FAS のうち 1 例で患者の都合により来院せず、4 週後の評価が実施されなかったため、当該症例の VAS については最終剥離日の結果を用い、患者による総合評価は欠測として扱われた

機構は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）におけるレスキュー・ドーズの投与状況がコントロール達成率以外の有効性評価に影響を及ぼした可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）における本剤貼付用量、レスキュー・ドーズの投与回数及び投与症例の割合の推移は下表のとおりであり、いずれの試験においても、本剤貼付後にレスキュー・ドーズ投与症例の割合が増加し、レスキュー・ドーズ投与症例におけるレスキュー・ドーズ投与回数は貼付 7～14 日後にやや増加したが、貼付 28 日後には平均 2 回/日程度で安定したことを説明した。

表 本剤貼付用量、レスキュー・ドーズ投与回数及び投与症例の割合の経時推移（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）

時期	JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）				JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）			
	評価例数	本剤貼付用量 ^{a)} （μg/h）	レスキュー・ドーズ		評価例数	本剤貼付用量 ^{a)} （μg/h）	レスキュー・ドーズ	
			投与割合（%） ^{c)}	投与回数 ^{b)}			投与割合（%） ^{c)}	投与回数 ^{b)}
貼付 1 週前	128	-	10.2（13 例）	1.9 ± 0.8	51	-	7.8（4 例）	1.8 ± 0.5
貼付開始日	128	19.4 ± 15.8	22.7（29 例）	1.9 ± 1.2	51	18.9 ± 14.2	13.7（7 例）	1.6 ± 0.8
1 週後	123	23.3 ± 17.0	56.1（69 例）	2.1 ± 1.4	51	21.3 ± 21.0	31.4（16 例）	2.2 ± 2.1
2 週後	120	28.3 ± 22.4	50.0（60 例）	2.2 ± 1.3	51	23.0 ± 22.0	29.4（15 例）	2.0 ± 1.0
3 週後	118	33.0 ± 27.3	46.6（55 例）	2.1 ± 1.4	51	23.0 ± 22.0	35.3（18 例）	1.7 ± 0.9
4 週後	107	34.8 ± 30.1	53.3（57 例）	2.1 ± 1.3	44	24.2 ± 23.1	27.3（12 例）	1.8 ± 1.2

a) 平均値 ± 標準偏差

b) レスキュー・ドーズの投与症例 1 例あたりの平均値 ± 標準偏差

c) レスキュー・ドーズ投与例数の評価例数に対する割合 %（投与例数）

また申請者は、JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）及び JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）において、本剤貼付 4 週目（7 日間）にレスキュー・ドーズが投与された症例及び投与されなかった症例における本剤貼付 4 週後の安静時疼痛強度（VAS）及び患者による総合評価に基づく有効率は下表のとおりであり、レスキュー・ドーズ投与の有無にかかわらず疼痛コントロールが得られたことを説明した。

表 本剤貼付 4 週目（7 日間）の レスキュー・ドーズ投与有無別による本剤貼付 4 週後の安静時疼痛強度（VAS）及び患者による満足度に基づく有効率（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、FAS1 及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験、FAS）

		JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）			JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）		
		全体	レスキュー・ドーズ		全体	レスキュー・ドーズ	
			あり	なし		あり	なし
疼痛強度（VAS、mm） ^{a)}	貼付開始日	55.6 ± 26.2 (128)	58.8 ± 25.9 (86)	49.0 ± 26.0 (42)	23.1 ± 11.5 (51)	25.1 ± 11.7 (19)	21.9 ± 11.4 (32)
	4 週間後 ^{c)}	53.2 ± 28.3 (128)	57.2 ± 27.4 (86)	45.0 ± 28.7 (42)	23.0 ± 12.7 (51)	26.1 ± 10.2 (19)	21.2 ± 13.9 (32)
患者による総合評価に基づく有効率（%） ^{b)}	貼付開始日	58.6 (75/128)	53.5 (46/86)	69.0 (29/42)	76.5 (39/51)	73.7 (14/19)	78.1 (25/32)
	4 週間後 ^{c)}	71.1 (91/128)	69.8 (60/86)	73.8 (31/42)	90.0 (45/50)	83.8 (15/18)	93.8 (30/32)

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) 患者により「非常に満足、満足、満足・不満のどちらでもない、不満、非常に不満」の 5 段階で評価され、「非常に満足」、「満足」及び「満足・不満のどちらでもない」であった症例の割合（有効例数/評価例数）

c) JNS005-JPN-B01 試験では 4 週間後（又は中止日）、JNS005-JPN-B03 試験では 4 週間後（又は最終剥離日）

以上について機構は、非癌性の慢性疼痛に対する開発に際しては、プラセボ対照二重盲検比較試験等により有効性を検証すべきであると考えているものの、本剤に関しては、海外における承認状況や本邦における癌性疼痛に対する開発の経緯、本剤が既存のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用される薬剤であること等を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）の成績をもとに日本人の非癌性の慢性疼痛患者における有効性を評価することは可能と考える。また機構は、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）は、JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）の成績を踏まえて併用薬及び併用療法が評価に影響を及ぼす可能性を最小限にした上で再度実施された小規模な非盲検非対照試験であり、主要評価項目である疼痛コントロール達成率は予め設定された期待値（85.0 %）を上回っておらず、本剤切り替え後にレスキュー・ドーズを必要とする症例が増加する傾向は認められるが、至適用量到達後のレスキュー・ドーズ投与回数は約 2 回/日と臨床的に許容可能な範囲であること、疼痛強度（VAS）及び患者による総合評価に基づく有効率では良好な疼痛コントロールが得られていること等を勘案し、本剤を他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用したときの有効性は期待できると考える。なお、このような機構の考え方については専門協議において検討したい。

（3）慢性疼痛の分類別の本剤の有効性及び安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）に組入れられた症例の主な原疾患を提示した上で、慢性疼痛の種類により本剤の有効性及び安全性に違いがないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）に組入れられた症例の主な原疾患の国際疾病分類第 10 版（ICD-10）に基づく分類は下表のとおりであり、いずれの試験においてもオピオイド鎮痛剤の臨床使用実態（川真田樹人ほか、ペインクリニック, 28: 347-354, 2007）と同様に多岐にわたり、疾患特異性は認められなかったことを説明した。

表 主な原疾患の国際疾病分類第10版（ICD-10）に基づく分類

(5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

	JNS005-JPN-B01 試験 (FAS1)	JNS005-JPN-B03 試験 (FAS)
評価例数	128	51
筋骨格系および結合組織の疾患 (M00-M99)	63 (49.2)	31 (60.8)
脊椎管狭窄症	10 (7.8)	5 (9.8)
複合性局所疼痛症候群	25 (19.5)	14 (27.5)
変形性腰椎症	3 (2.3)	2 (3.9)
変形性脊椎症	4 (3.1)	1 (2.0)
腰椎椎間板ヘルニア	3 (2.3)	2 (3.9)
慢性腰痛	3 (2.3)	0
損傷、中毒およびその他の外因の影響 (S00-T98)	29 (22.7)	11 (21.6)
術後疼痛	19 (14.8)	7 (13.7)
脊髄損傷	4 (3.1)	2 (3.9)
感染症および寄生虫症 (A00-B99)	20 (15.6)	7 (13.7)
帯状疱疹後神経痛	19 (14.8)	7 (13.7)
神経系の疾患 (G00-G99)	9 (7.0)	1 (2.0)
幻肢痛	2 (1.6)	0
循環器系の疾患 (I00-I99)	6 (4.7)	0
視床痛	5 (3.9)	0

例数（評価例数に対する割合 %）

その上で申請者は、本剤の有効性に関して、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）及びリザーバー製剤を用いた海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: FEN-INT-13 試験）における慢性疼痛の分類別の有効性は下表のとおりであり、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）では、侵害受容性疼痛の評価例数が少なく評価が困難であったが、FEN-INT-13 試験（5.3.5.2.3）では、患者による疼痛コントロール評価に基づく奏効率⁹⁾は、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛及びその混合型（侵害受容性疼痛+神経因性疼痛）で同程度であったことから、本剤の有効性は慢性疼痛の分類別により大きく異ならないと考えていることを説明した。

表 慢性疼痛の分類別の本剤貼付4週後（又は最終剥離日）の有効性（5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験、5.3.5.2.3: FEN-INT-13 試験）

	全体	慢性疼痛の分類別		
		侵害受容性疼痛	神経因性疼痛	混合型
JNS005-JPN-B03 試験（国内試験）				
評価例数	50 ^{a)}	2	32	16
本剤貼付用量（μg/h） ^{c)}	23.0 ± 22.2	12.5	22.7 ± 19.4	25.0 ± 28.5
レスキュー・ドーズ投与量（mg/日） ^{d)}	5.6 ± 17.7	0	3.9 ± 12.4	9.8 ± 26.1
患者による総合評価に基づく有効率 ^{e)} (%)	90.0 (45)	50.0 (1)	93.8 (30)	87.5 (14)
FEN-INT-13 試験（海外試験）				
評価例数	379 ^{b)}	188	108	82
本剤貼付用量（μg/h） ^{c)}	56.6 ± 40.7	55.5 ± 38.6	55.3 ± 43.3	61.6 ± 42.1
レスキュー・ドーズ投与量（mg/日） ^{d)}	26.8 ± 59.0	23.8 ± 28.7	34.8 ± 99.4	23.4 ± 34.1
患者による疼痛コントロール評価に基づく有効率 ^{f)} (%)	62.0 (235)	63.8 (120)	62.0 (67)	58.5 (48)

-: 該当なし

a) FAS のうち患者の都合により4週後に来院せず、評価が実施できなかった1例を除く

b) ITT のうち本剤貼付4週後の有効性評価が得られた患者（心因性疼痛1例を含む）

c) 平均値 $\pm$ 標準偏差d) 経口モルヒネ換算量、レスキュー・ドーズ非投与症例を含む全症例における平均値 $\pm$ 標準偏差

e) 治療効果の満足度として、患者により「非常に満足、満足、満足・不満のどちらでもない、不満、非常に不満」の5段階で評価され、「非常に満足」、「満足」及び「満足・不満のどちらでもない」であった症例の割合（有効例数）

f) 疼痛コントロール評価として、患者により「非常に良い、良い、普通、悪い、非常に悪い」の5段階で評価され、「非常に良い」、「良い」及び「普通」であった症例の割合（奏効例数）

⁹⁾ 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: FEN-INT-13 試験）では、主要評価項目として、患者により疼痛コントロール評価が「非常に良い、良い、普通、悪い、非常に悪い」の5段階で評価され、「非常に良い」、「良い」及び「普通」であった症例の割合が「奏効率」として算出された。

また申請者は、本剤の安全性に関して、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）における慢性疼痛の分類別の有害事象発現率は下表のとおりであり、有害事象発現率及びその内容に慢性疼痛の分類別で大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 慢性疼痛の分類別の主な有害事象（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）

	JNS005-JPN-B01 試験 (SAF2)			JNS005-JPN-B03 試験 (安全性解析対象)		
	本剤貼付期間 52 週間			本剤貼付期間 4 週間		
	侵害受容性疼痛	神経因性疼痛	混合型	侵害受容性疼痛	神経因性疼痛	混合型
評価例数	17	60	29	2	39	17
すべての有害事象	17 (100)	59 (98.3)	29 (100)	1 (50.0)	32 (82.1)	15 (88.2)
代謝および栄養障害	6 (35.3)	20 (33.3)	6 (20.7)	0	1 (2.6)	1 (5.9)
神経系障害	16 (94.1)	54 (90.0)	23 (79.3)	0	14 (35.9)	4 (23.5)
胃腸障害	16 (94.1)	54 (90.0)	25 (86.2)	0	28 (71.8)	12 (70.6)
皮膚および皮下組織障害	12 (70.6)	36 (60.0)	15 (51.7)	0	5 (12.8)	4 (23.5)
全身障害および投与局所状態	13 (76.5)	42 (70.0)	20 (69.0)	0	4 (10.3)	5 (29.4)

有害事象発現例数（発現率 %）

以上について機構は、慢性疼痛の分類別の本剤の有効性については、日本人患者での十分な検討がなされていないと考えるが、海外試験成績において大きな違いは認められていないこと、安全性については慢性疼痛の分類別で異なる傾向は認められていないことから、現時点で慢性疼痛の分類により本剤の有効性及び安全性が大きく異ならないと判断することに特段の問題はないと考える。なお機構は、本剤の慢性疼痛の分類別の有効性及び安全性については、製造販売後に検討が必要であると考えており、また今後の開発にあたっては慢性疼痛の分類別の有効性及び安全性について十分検討するよう留意すべきであるとする。

（4）本剤切り替え前後の安全性の比較について

機構は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）において、本剤切り替え直後の有害事象発現率が前観察期と比べて増加する傾向が認められていることから、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）における前観察期（最長 2 週間）及び本剤貼付開始後 1～8 日目又は 1～15 日目に発現した有害事象は下表のとおりであり、いずれの試験においても、便秘以外のオピオイドに特徴的な有害事象である傾眠、悪心、嘔吐、浮動性めまい等の発現率は本剤切り替え後に増加したが、重度の有害事象は JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）における 2 例（傾眠・薬剤離脱症候群及び悪心 各 1 例）のみであったこと、本剤貼付開始後 1～15 日目までに発現した投与中止に至った有害事象は、JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）において 8 例 20 件、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）において 3 例 4 件に認められ、嘔吐 6 件、悪心 4 件、傾眠、頭痛、浮動性めまい及び多汗症 各 2 件、口渇、全身性そう痒症、薬剤離脱症候群、筋痙縮、ストレス及び錐体外路障害 各 1 例であったが、転帰はいずれも回復していることを説明した。

表 本剤切り替え前後の有害事象発現率の比較 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験<SAF1>及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

		JNS005-JPN-B01 試験 (SAF1)			JNS005-JPN-B03 試験		
評価例数 (安全性解析対象)		128			58		
期間		前観察期 (最長 2 週間)	本剤貼付 1～8 日目	本剤貼付 1～15 日目	前観察期 (最長 2 週間)	本剤貼付 1～8 日目	本剤貼付 1～15 日目
すべての有害事象		77 (60.2)	98 (76.6)	107 (83.6)	34 (58.6)	41 (70.7)	44 (75.9)
投与中止に至った有害事象		0	7 (5.5)	8 (6.3)	0	3 (5.2)	3 (5.2)
重症度別	軽度	66 (51.6)	76 (59.4)	82 (64.1)	31 (53.4)	37 (63.8)	39 (67.2)
	中等度	11 (8.6)	20 (15.6)	23 (18.0)	3 (5.2)	4 (6.9)	5 (8.6)
	重度	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0
オピオイドに 特徴的な 有害事象	傾眠	28 (21.9)	48 (37.5)	58 (45.3)	5 (8.6)	11 (19.0)	12 (20.7)
	便秘	45 (35.2)	38 (29.7)	42 (32.8)	28 (48.3)	22 (37.9)	24 (41.4)
	悪心	24 (18.8)	46 (35.9)	51 (39.8)	11 (19.0)	15 (25.9)	17 (29.3)
	嘔吐	8 (6.3)	17 (13.3)	23 (18.0)	4 (6.9)	6 (10.3)	6 (10.3)
	呼吸抑制	0	0	0	0	0	0
その他、 本剤切り替え 後に増加した 主な有害事象	浮動性めまい	10 (7.8)	12 (9.4)	19 (14.8)	0	3 (5.2)	3 (5.2)
	下痢	3 (2.3)	9 (7.0)	12 (9.4)	2 (3.4)	5 (8.6)	5 (8.6)
	食欲不振	2 (1.6)	6 (4.7)	10 (7.8)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
	多汗症	2 (1.6)	11 (8.6)	11 (8.6)	0	0	1 (1.7)
	適用部位そう痒感	0	10 (7.8)	16 (12.5)	0	3 (5.2)	3 (5.2)
	適用部位紅斑	0	5 (3.9)	7 (5.5)	0	2 (3.4)	3 (5.2)
	全身性そう痒症	1 (0.8)	10 (7.8)	10 (7.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)

有害事象発現例数 (発現率 %)

また申請者は、JNS005-JPN-B01 試験 (5.3.5.2.1) において、本剤を 52 週間貼付したときの有害事象発現例数及び発現率の推移は下表のとおりであり、本剤切り替え直後に有害事象発現率は増加したものの、本剤継続貼付によりさらなる発現率の増加傾向は認められなかったことを説明した。

表 本剤 52 週間貼付時のオピオイドに特徴的な有害事象 (傾眠、便秘、悪心及び嘔吐) の発現時期別推移 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験<SAF2>)

期間	前観察期 (最長 2 週間)	本剤貼付 0～4 週	本剤貼付 5～8 週	本剤貼付 9～12 週	本剤貼付 13～20 週	本剤貼付 21～28 週	本剤貼付 29～36 週	本剤貼付 37～44 週	本剤貼付 44～52 週
評価例数 (安全性解析対象)	106	106	106	100	95	90	86	79	76
すべての有害事象	66 (62.3)	101 (95.3)	69 (65.1)	73 (73.0)	78 (82.1)	76 (84.4)	72 (83.7)	63 (79.7)	56 (73.7)
投与中止に至った 有害事象	0	1 (0.9)	3 (2.8)	2 (2.0)	2 (2.1)	0	1 (1.2)	0	0
オピオイドに 特徴的な 有害事象	傾眠	25 (23.6)	59 (55.7)	10 (9.4)	6 (6.0)	12 (12.6)	6 (6.7)	5 (5.8)	5 (6.3)
	便秘	41 (38.7)	39 (36.8)	3 (2.8)	4 (4.0)	9 (9.5)	9 (10.0)	7 (8.1)	7 (8.9)
	悪心	21 (19.8)	51 (48.1)	15 (14.2)	8 (8.0)	12 (12.6)	10 (11.1)	6 (7.0)	8 (10.1)
	嘔吐	8 (7.5)	22 (20.8)	11 (10.4)	6 (6.0)	17 (17.9)	12 (13.3)	8 (9.3)	6 (7.6)

有害事象発現例数 (発現率 %)

機構は、本剤切り替え後にレスキュー・ドーズ投与症例の割合が増加したこと (「(2) 本剤の有効性について」の項参照) が本剤切り替え後の安全性に影響を及ぼした可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験) において、本剤貼付終了前 7 日間 (本剤貼付 4 週目) のレスキュー・ドーズ投与回数が、前観察期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数を超えた症例及び超えなかった症例における本剤切り替え前後のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象発現例数及び発現率は下表のとおりであり、本剤切り替え前後のレスキュー・ドーズ投与回数の増加の有無別により大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 本剤切り替え前後の有害事象発現率の比較 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験<SAF1>及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

		JNS005-JPN-B01 試験 (SAF1)				JNS005-JPN-B03 試験			
レスキュー・ドーズ 投与回数増加の有無 ^{a)}		増加あり		増加なし		増加あり		増加なし	
評価例数 (安全性解析対象)		18		110		16		42	
期間		前観察期 ^{b)}	本剤貼付 1～15 日目	前観察期 ^{b)}	本剤貼付 1～15 日目	前観察期 ^{b)}	本剤貼付 1～15 日目	前観察期 ^{b)}	本剤貼付 1～15 日目
すべての有害事象		11 (61.1)	18 (100)	66 (60.0)	89 (80.9)	11 (68.8)	13 (81.3)	23 (54.8)	31 (73.8)
オピオイドに 特徴的な 有害事象	傾眠	6 (33.3)	9 (50.0)	22 (20.0)	49 (44.5)	1 (6.3)	4 (25.0)	4 (9.5)	8 (19.0)
	便秘	7 (38.9)	8 (44.4)	38 (34.5)	34 (30.9)	10 (62.5)	11 (68.8)	18 (42.9)	12 (28.6)
	悪心	5 (27.8)	8 (44.4)	19 (17.3)	43 (39.1)	2 (12.5)	3 (18.8)	9 (21.4)	14 (33.3)
	嘔吐	4 (22.2)	6 (33.3)	4 (3.6)	17 (15.5)	1 (6.3)	0	3 (7.1)	6 (14.3)

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 本剤貼付最終日までの 7 日間 (本剤貼付 3～4 週) のレスキュー・ドーズ投与回数が、前観察期の後半 7 日間におけるレスキュー・ドーズ投与回数を超えた症例を「増加あり」、それ以外の症例は「増加なし」として集計

b) 最長 2 週間

以上について機構は、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたとき、本剤貼付 1～2 週目に傾眠、悪心、嘔吐等の有害事象が増加するものの、本剤貼付 4 週目以降にさらなる発現率の増加傾向は認められていないこと、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、多くの症例で投与中止に至ることなく継続投与されていることから、本剤切り替え直後には患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行う必要があると考えるが、これらが臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。

(5) コデイン経口剤から本剤へ切り替えたときの安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験) では弱オピオイドであるコデインからの切り替え症例が多く認められるため、コデイン経口剤から本剤へ切り替えたときの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、JNS005-JPN-B01 試験 (5.3.5.2.1) (SAF1) 及び JNS005-JPN-B03 試験 (5.3.5.2.2) を併合したときの本剤貼付 4 週後までの先行オピオイド鎮痛剤の用量別の有害事象は下表のとおりであり、悪心及び嘔吐の発現率はやや用量依存的な傾向が認められたが、同一の本剤貼付用量ではモルヒネ経口剤とコデイン経口剤で大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験 2 試験の併合解析による先行オピオイド鎮痛剤別及び本剤初回貼付用量別の有害事象 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験<SAF1>及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

先行オピオイド鎮痛剤		モルヒネ経口剤				コデイン経口剤	
先行オピオイド鎮痛剤の用量 (mg/日)		<45	45～134	135～224	225～314	<270	>270
切り替え時の本剤貼付用量 (μg/h)		12.5	25	50	75	12.5	25
評価例数		40	20	10	8	98	9
本剤貼付用量 (μg/h) ^{a)}		16.6±6.3	37.0±13.8	55.9±12.2	90.7±24.6	16.8±6.1	29.8±6.2
レスキュー・ドーズ投与量 (mg/日) ^{b)}		9.3±8.1	32.2±26.8	54.9±56.6	72.6±56.0	6.9±6.3	17.0±15.2
すべての有害事象		39 (97.5)	19 (95.0)	10 (100)	8 (100)	85 (86.7)	8 (88.9)
死亡		0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象		1 (2.5)	1 (5.0)	0	0	1 (1.0)	0
投与中止に至った有害事象		2 (5.0)	2 (10.0)	3 (30.0)	1 (12.5)	4 (4.1)	0
重症度別	軽度	31 (77.5)	15 (75.0)	6 (60.0)	5 (62.5)	64 (65.3)	5 (55.6)
	中等度	8 (20.0)	3 (15.0)	3 (30.0)	3 (37.5)	20 (20.4)	2 (22.2)
	重度	0	1 (5.0)	1 (10.0)	0	1 (1.0)	1 (11.1)
オピオイドに 特徴的な有害事象	傾眠	14 (35.0)	11 (55.0)	5 (50.0)	3 (37.5)	40 (40.8)	5 (55.6)
	便秘	20 (50.0)	8 (40.0)	6 (60.0)	4 (50.0)	34 (34.7)	3 (33.3)
	悪心	15 (37.5)	9 (45.0)	6 (60.0)	4 (50.0)	40 (40.8)	4 (44.4)
	嘔吐	6 (15.0)	6 (30.0)	3 (30.0)	4 (50.0)	16 (16.3)	3 (33.3)
	呼吸抑制	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現率 %)

a) 安全性評価期間を通じた平均値 ± 標準偏差

b) 経口モルヒネ換算量、レスキュー・ドーズ非投与例を含む全症例における平均値 ± 標準偏差

また、申請者は、本剤切り替え前後の先行オピオイド鎮痛剤別の主な有害事象発現例数及び発現率は下表のとおりであり、コデイン経口剤からの切り替え症例では、本剤切り替え直後における有害事象発現率の増加の程度がモルヒネ経口剤からの切り替え症例と比べてやや大きい傾向が認められたが、本剤切り替え後（本剤貼付 1～15 日目）の有害事象発現率はモルヒネ経口剤からの切り替え症例における発現率を上回っていないことから、コデイン経口剤から本剤へ切り替えたときの安全性に特段の問題はないと考えていることを説明した。

表 本剤切り替え前後の有害事象発現率の比較（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験<SAF1>及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）

		JNS005-JPN-B01 試験（SAF1）				JNS005-JPN-B03 試験			
先行オピオイド鎮痛剤		モルヒネ経口剤		コデイン経口剤		モルヒネ経口剤		コデイン経口剤	
評価例数（安全性解析対象）		49		78		29		29	
期間		前観察期 ^{a)}	本剤貼付 1～15 日目	前観察期 ^{a)}	本剤貼付 1～15 日目	前観察期 ^{a)}	本剤貼付 1～15 日目	前観察期 ^{a)}	本剤貼付 1～15 日目
すべての有害事象		36 (73.5)	46 (93.9)	40 (51.3)	60 (76.9)	19 (65.5)	24 (82.8)	15 (51.7)	20 (69.0)
投与中止に至った有害事象		0	5 (10.2)	0	3 (3.8)	0	2 (6.9)	0	1 (3.4)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	14 (28.6)	24 (49.0)	13 (16.7)	33 (42.3)	1 (3.4)	5 (17.2)	4 (13.8)	7 (24.1)
	便秘	20 (40.8)	19 (38.8)	24 (30.8)	22 (28.2)	16 (55.2)	14 (48.3)	12 (41.4)	9 (31.0)
	悪心	10 (20.4)	18 (36.7)	13 (16.7)	32 (41.0)	9 (31.0)	10 (34.5)	2 (6.9)	7 (24.1)
	嘔吐	5 (10.2)	12 (24.5)	2 (2.6)	11 (14.1)	3 (10.3)	4 (13.8)	1 (3.4)	2 (6.9)

有害事象発現例数（発現率 %）、a) 最長 2 週間

以上について機構は、本剤の安全性に先行オピオイド鎮痛剤による明らかな違いは認められていないことから、現時点で本剤を非癌性の慢性疼痛患者において弱オピオイドであるコデイン経口剤から切り替えて使用するときの安全性に臨床で大きな問題が生じる可能性は低いと考える。なお機構は、先行オピオイド鎮痛剤の違いによる本剤の安全性については、製造販売後において引き続き検討する必要があると考える。

（6）慢性疼痛及び癌性疼痛に対する本剤の安全性プロファイルの比較について

機構は、既承認の効能・効果である癌性疼痛と非癌性の慢性疼痛患者における本剤の安全性プロファイルに違いがないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の癌性疼痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（既承認時添付資料 5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01 試験）は本剤 2.1 mg（12.5 µg/h）のみへの切り替え試験¹⁰⁾であり、慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）とは本剤貼付用量及び貼付期間が異なるため明確な比較は困難であるが、これらの試験における有害事象は下表のとおりであり、癌性疼痛患者では死亡及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められ、非癌性の慢性疼痛患者では便秘の発現率が高い傾向が認められたが、JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）及び JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）における便秘の発現率は、前観察期（最長 2 週間）においてもそれぞれ 35.2 %（45/128 例）及び 48.3 %（28/58 例）と高値であったことを考慮すると、本剤による非癌性の慢性疼痛患者に特有の有害事象は認められず、その発現傾向に差異はないと考えていることを説明した。

¹⁰⁾ 癌性疼痛患者を対象とした JNS005-JPN-A01 試験では、本剤 2.1 mg（12.5 µg/h）へ切り替えた後、最大 8.4 mg（50 µg/h）まで増量されたのに対し、非癌性の慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）では、本剤 2.1～12.6 mg（12.5～75 µg/h）へ切り替えた後、最大 16.8 mg（300 µg/h）まで増量された。

表 癌性疼痛及び非癌性の慢性疼痛患者における有害事象発現状況の比較(既承認時添付資料 5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01 試験、5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験)

		JNS005-JPN-A01 試験	JNS005-JPN-B01 試験 (SAF1)		JNS005-JPN-B03 試験	
対象患者		癌性疼痛	非癌性の慢性疼痛		非癌性の慢性疼痛	
評価例数 (安全性解析対象)		86	128		58	
本剤貼付用量 (µg/h) ^{a)}		15.0 ± 3.9	26.8 ± 20.3		21.6 ± 19.5	
レスキュー・ドーズ投与量 (mg/日) ^{b)}		23.0 ± 44.6 (20 例)	35.0 ± 47.2 (35 例)		20.6 ± 18.8 (10 例)	
本剤貼付期間		10 日間 ^{c)}	2 週間 ^{d)}	4 週間 ^{e)}	2 週間 ^{d)}	4 週間 ^{f)}
死亡		7 (8.1)	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象		9 (10.5)	0	1 (0.8)	2 (3.4)	2 (3.4)
中止に至った有害事象		3 (3.5)	8 (6.3)	9 (7.0)	3 (5.2)	3 (5.2)
すべての有害事象		78 (90.7)	107 (83.6)	122 (95.3)	44 (75.9)	48 (82.8)
重症度別	軽度	33 (38.4)	82 (64.1)	85 (66.4)	38 (65.5)	41 (70.7)
	中等度	29 (33.7)	23 (18.0)	34 (26.6)	5 (8.6)	6 (10.3)
	重度	16 (18.6)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (1.7)	1 (1.7)
オピオイドに 特徴的な有害事象	傾眠	26 (30.2)	58 (45.3)	66 (51.6)	12 (20.7)	13 (22.4)
	便秘	14 (16.3)	42 (32.8)	46 (35.9)	24 (41.4)	30 (51.7)
	悪心	31 (36.0)	51 (39.8)	60 (46.9)	17 (29.3)	19 (32.8)
	嘔吐	22 (25.6)	23 (18.0)	31 (24.2)	6 (10.3)	7 (12.1)
	呼吸抑制	0	0	0	0	0

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 安全性評価期間を通じた平均値 ± 標準偏差

b) 経口モルヒネ換算量、最終評価日のレスキュー・ドーズ投与症例における平均値 ± 標準偏差 (レスキュー・ドーズ投与例数) (JNS005-JPN-A01 試験ではレスキュー・ドーズ非投与例を含む全症例における平均値が算出されていなかったため、レスキュー・ドーズ投与症例について集計された)

c) 本剤貼付開始後 10 日間及び後観察期 3 日間に発現した有害事象

d) 本剤貼付開始後 1～15 日目 (又は中止日) までに発現した有害事象

e) 本剤貼付開始後 4 週間及び最終剥離後 11 日目までに発現した有害事象

f) 本剤貼付開始後 4 週間及び最終剥離後 5 日目までに発現した有害事象

また申請者は、長期投与時の安全性に関して、本剤と生物学的同等性が確認されているリザーバー製剤の癌性疼痛患者を対象とした国内後期第Ⅱ相継続投与試験 (リザーバー製剤承認時添付資料ト-2 及びト-3) 及び本剤の慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験) における有害事象は下表のとおりであり、非癌性の慢性疼痛患者において有害事象発現率が高い傾向は認められていないことを説明した。

表 癌性疼痛及び非癌性の慢性疼痛患者におけるリザーバー製剤又は本剤長期投与時の有害事象発現状況の比較 (リザーバー製剤承認時添付資料ト-3、5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験)

		リザーバー製剤承認時添付資料 ト-2、ト-3	JNS005-JPN-B01 試験 (SAF2)	
フェンタニル貼付剤		リザーバー製剤	本剤	
対象患者		癌性疼痛	非癌性の慢性疼痛	
評価例数 (安全性解析対象)		166 ^{a)}	106	
本剤貼付期間		最長 60 日間	10 週間 ^{d)}	52 週間 ^{e)}
リザーバー製剤又は本剤貼付用量 (µg/h) ^{b)}		53.2 ± 35.5	33.9 ± 28.5	30.7 ± 20.9
レスキュー・ドーズ投与量 (mg/日) ^{c)}		55.6 ± 46.0	18.8 ± 29.8	14.4 ± 35.5
すべての有害事象		165 (99.4)	103 (97.2)	105 (99.1)
死亡		5 (3.0) ^{f)}	0	0
その他の重篤な有害事象		5 (3.0)	1 (0.9)	21 (19.8)
中止に至った有害事象		13 (7.8)	5 (4.7)	7 (6.6)
重症度別	軽度	26 (15.7)	66 (62.3)	46 (43.4)
	中等度	76 (45.8)	34 (32.1)	51 (48.1)
	重度	63 (38.0)	3 (2.8)	8 (7.5)
オピオイドに 特徴的な有害事象	傾眠	155 (93.4)	64 (60.4)	76 (71.7)
	便秘	134 (80.7)	41 (38.7)	64 (60.4)
	悪心	126 (75.9)	55 (51.9)	70 (66.0)
	嘔吐	93 (56.0)	31 (29.2)	50 (47.2)
	呼吸抑制	7 (4.2)	1 (0.9)	0

発現頻度 (%) (発現例数)

a) 後期第Ⅱ相継続投与試験に組入れられた症例における後期第Ⅱ相試験から通算した期間を安全性評価期間とした集計

b) 安全性評価期間を通じた平均値 ± 標準偏差

c) 経口モルヒネ換算量、安全性評価期間を通じたレスキュー・ドーズ非投与例を含む全症例における平均値 ± 標準偏差

d) 本剤貼付開始後 0～10 週目までに発現した有害事象

- e) 本剤貼付開始後 52 週間及び最終剥離後 24 日目までに発現した有害事象
- f) リザーバー製剤貼付終了後 30 日以内の死亡

機構は、慢性疼痛患者における薬物依存及び薬物離脱症候群の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）において薬物乱用又は薬物依存に関連する有害事象は認められていないこと、薬物離脱症候群は、JNS005-JPN-B01 試験（5.3.5.2.1）の SAF1 で 1 例及び SAF2 で 10 例、JNS005-JPN-B03 試験（5.3.5.2.2）で 1 例の合計 12 例に認められ、このうち 1 例（本剤最終貼付用量: 75 µg/h、貼付期間: 52 週間、本剤貼付終了後の他のオピオイド鎮痛剤への切り替え: なし）が重篤と判断され、重症度の内訳は軽度 7 例、中等度 4 例、重度 1 例¹¹⁾であり、重篤 1 例を含む 2 例（いずれも中等度）では本剤貼付終了後に他のオピオイド鎮痛剤への切り替えが行われなかったにもかかわらず、本剤が漸減されていなかったことを説明した。その上で申請者は、本剤の貼付を中止する場合には十分な期間において漸減する必要があると考えていること、本剤の添付文書では既に「重要な基本的注意」の項において、薬物依存に関しては観察を十分に行い慎重に投与する旨、退薬症候に関しては連用中における投与量の急激な減量を行わないとともに、患者の状態を観察しながら適切な処置を行う旨の注意喚起を行っており、非癌性の慢性疼痛患者においても癌性疼痛と同様の注意が必要と考えていることを説明した。

以上について機構は、非癌性の慢性疼痛患者における本剤の安全性に関して、現時点で癌性疼痛を上回るリスクは示唆されておらず、癌性疼痛と同様に有害事象の発現に十分に注意しながら使用する限りにおいて特に問題はないと考える。なお機構は、薬物依存及び薬物離脱症候群を含む本剤の非癌性の慢性疼痛患者における有害事象に関しては、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

（7）切り替え換算表の妥当性について

機構は、本剤の初回貼付用量の切り替え換算表に関して、設定根拠及び非癌性の慢性疼痛患者において癌性疼痛患者と同様に設定することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、切り替え換算表の設定根拠について、換算表に提示した本剤の初回貼付用量は過量投与を防ぐために安全性を重視して設定しており、当該用量から個々の患者の状態に応じて適宜増減して用量調節を行うことが適切と考えていることを説明した上で、モルヒネ経口剤に関しては癌性疼痛と同一とし、コデイン経口剤に関してはコデイン経口剤とモルヒネ経口剤との換算比が 6: 1 と報告 (Foley KM, *N Engl J Med*, 313: 84-95, 1985) されていることに基づき設定したこと、またコデインの鎮痛作用には有効限界があることが知られており、コデイン経口剤 200～600 mg/日を超える高用量の投与が必要になった場合に強オピオイドへの切り替えが行われている（佐伯茂, *ペインクリニック*, 25: 440-447, 2004、鈴木孝浩, *痛みと臨床*, 3: 199-203, 2003、加藤佳子ほか, *ペインクリニック*, 23: 928-936, 2002、川真田樹人ほか, *ペインクリニック*, 28: 347-354, 2007、加藤佳子ほか, *ペインクリニック*, 25: 432-439, 2004、井関雅子ほか, *ペインクリニック*, 28: 355-365, 2007）ことを踏まえ、コデイン経口剤から本剤 8.4 mg（50 µg/h）以上に相当する用量は設定しないことが適切と判断したことを説明した。

その上で申請者は、本剤の安全性は癌性疼痛患者と非癌性の慢性疼痛患者において大きな違いは認められていない（「(6) 慢性疼痛及び癌性疼痛に対する本剤の安全性プロファイルの比較について」の

¹¹⁾ 本剤貼付 3 日目に発現したため、本剤を中止し、発現 2 日で回復した。

項参照) ことから、モルヒネ経口剤に関して癌性疼痛と同一に設定したことは妥当と考えていること、モルヒネ経口剤とコデイン経口剤からの切り替え症例においても大きな違いはみとめられていない(「(5) コデイン経口剤から本剤へ切り替えたときの安全性について」の項参照) ことから、コデイン経口剤からの切り替え換算表についても妥当と考えていることを説明した。また申請者は、現在の臨床使用実態下において非癌性の慢性疼痛に対して使用されているオピオイド鎮痛剤のほとんどがモルヒネ経口剤又はコデイン経口剤であり(佐伯茂, ペインクリニック, 25: 440-447, 2004、川真田樹人ほか, ペインクリニック, 28: 347-354, 2007、加藤佳子ほか, ペインクリニック, 25: 432-439, 2004、沖田元一ほか, 慢性疼痛, 26: 245-248, 2007、井関雅子ほか, ペインクリニック, 28: 355-365, 2007)、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験、5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験) においてモルヒネ坐剤及びモルヒネ注射剤からの切り替え症例の組入れはなく、フェンタニル注射剤からの切り替えは 1 例のみであったこと、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3: FEN-INT-13 試験) においては先行オピオイド鎮痛剤の投与経路に関する情報を収集していなかったことから、モルヒネ坐剤、モルヒネ注射剤及びフェンタニル注射剤からの切り替えに関する情報は乏しく、切り替え換算表として推奨用量を設定しないことを説明した。

以上について機構は、非癌性の慢性疼痛患者において、提示された切り替え換算表に基づき本剤を使用することに特段の問題はないと考える。

(8) 本剤の適正使用について

機構は、海外において本剤又はリザーバー製剤の不適正使用に関連する事例が報告されていることから、その実態について説明するとともに、既承認の癌性疼痛から非癌性の慢性疼痛患者を含めて対象患者が拡大することを踏まえ、本剤の適正使用推進のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、全世界で報告されている製造販売後の本剤又はリザーバー製剤の安全性情報¹²⁾ (報告期間: 1994 年 3 月 31 日<国際誕生日>から 2008 年 4 月 30 日まで) において報告件数の多い重篤な有害事象は、死亡 (1,707 件)、悪心 (810 件)、嘔吐 (635 件)、離脱症候群 (623 件)、過量投与 (617 件)、傾眠 (535 件)、悪性新生物進行 (504 件)、呼吸困難 (484 件)、薬物乱用 (480 件)、薬物毒性 (462 件)、薬剤使用過程における誤った技法 (459 件)、疼痛 (451 件)、企図的薬剤誤用 (441 件) 等であること、また国内外において報告された不適正使用に関する主な事例は、熱源への曝露、患者本人以外での使用、貼り替え間隔の非遵守、処方された枚数以上の貼付、貼付剤の切断、不適切な廃棄等であるが、これらに関する注意喚起は既に添付文書の「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項に記載していることを説明した。

その上で申請者は、本剤の適正使用推進のための方策として、医師に対しては、慢性疼痛に対する適正使用ガイドを作成し、本剤の基本的な使用方法に加え、慢性疼痛の診断、慢性疼痛の緩和治療指針、本剤による治療効果と判定時期、本剤の治療継続に関する注意、本剤による治療からの離脱等の情報提供を行う予定であること、また関連学会と連携して慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の使用に関する適正使用の教育プログラムを策定し実施するとともに、医療機関における説明会を特に本剤

¹²⁾ 海外製造販売後の安全性情報において、本剤又はリザーバー製剤の別、及び癌性又は非癌性の慢性疼痛の別は集計されておらず、非癌性の慢性疼痛患者における臨床使用実態下での安全性の評価はできなかった。

の使用経験のない医療機関に対しては重点的に実施する予定であることを説明した。また申請者は、非癌性の慢性疼痛患者では癌性疼痛患者と比べて外来通院が多いことが予想されるため、患者に対しては、自宅での管理方法、他者への転用又は誤用の防止等に関する注意喚起を高める必要があると考えており、既承認の癌性疼痛に対して使用している患者向け資材（製品使用手引き小冊子、患者用説明書、治療日記及び貼り替えカレンダー）に慢性疼痛の適正使用に必要な情報を医学専門家の監修下で追加して作成する予定であることを説明した。

機構は、非癌性の慢性疼痛患者では癌性疼痛患者と比べて活動性や必要とされる投与期間が異なることが想定されるため、本剤の臨床的位置づけ（「(1) 慢性疼痛治療における本剤の位置付けについて」の項参照）を踏まえた上で、安易な使用及び漫然とした投与を避け、不適正使用に関連した事故等が発生しないよう医療従事者及び患者に対して十分な教育又は指導が必要であると考え。なお機構は、申請者が検討している適正使用推進のための方策、添付文書における更なる注意喚起の要否等については、専門協議での検討を踏まえた上で判断したいと考える。

Ⅲ. 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（5.3.5.2.1: JNS005-JPN-B01 試験及び 5.3.5.2.2: JNS005-JPN-B03 試験）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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛に対する既存のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用したときの有効性及び安全性は示されており、本剤が癌性疼痛と同様に非癌性の慢性疼痛に対しても有用であると判断することに特段の問題はないと考える。しかしながら、本剤はオピオイド鎮痛剤であることから、適正使用を遵守する必要がある、そのための医療従事者及び患者に対する教育、指導が必須であると考え。また、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、製造販売後調査においてさらなる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 21 年 11 月 16 日作成

1. 申請品目

〔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 20 年 7 月 14 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 適正使用推進のための施策について

専門協議では、慢性疼痛は幅広い疾患であり、心因性疼痛（非器質的疼痛）や他の根治的治療を優先すべき疾患も存在すること、非癌性の慢性疼痛患者は癌性疼痛患者と比べて活動性が高く、長期的な使用が予想されることから、本剤の使用にあたっては、本剤の副作用や依存等に対する十分な知識を有する医師により、本剤の治療による有益性がリスクを上回る慢性疼痛であることについて適正な診断がなされる必要があるが、本邦においては現時点で慢性疼痛治療に関する診療ガイドラインは策定されておらず、適正使用のための体制整備が十分なされていないのではないかと意見が出された。また、慢性疼痛は癌性疼痛と比較してより身近な疾患であるため、他人への安易な譲渡により呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現するおそれがあることから、患者に対して医療用麻薬であることを周知する等の十分な指導が必要との意見が出された。

これらの意見を踏まえて機構は、添付文書において、本剤はオピオイド以外の治療により十分な効果が得られない場合に限って適応を検討されるべき薬剤であり（「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料、＜審査の概略＞ (1) 慢性疼痛治療における本剤の位置づけについて」の項参照）、包括的な診断を行った上で投与の適否を慎重に判断する必要があること、本剤の投与が適切ではない患者に漫然と投与されることがないように注意喚起するとともに、本剤が慢性疼痛の診断及び治療に精通し、本剤の有効性及び安全性について十分に理解した医師のもとでのみ使用され、患者に対しては本剤の適正使用及び管理方法について適切な指導がなされるよう管理体制を整備するよう申請者に求めた。

申請者は、海外における慢性疼痛の治療ガイドライン（*Management of chronic pain in adults*, NHS Quality Improvement Scotland, 2006、*A practical guide to the provision of Chronic Pain Services for adults in Primary Care*. British Pain Society, 2004）では、WHO 方式がん疼痛治療法における 3 段階除痛ラダー（武田文和著、世界保健機関編、*がんの痛みからの解放*、東京、金原出版株式会社、p.1-p.41, 1996）を準用す

るとされており、本剤はそのうち第3段階の非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤により効果が得られない場合の中等度から高度の痛みに用いる強オピオイドと位置づけられることから、本剤の添付文書においては、「効能・効果」の項に非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛に対して、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する旨を明記するとともに、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用する旨を注意喚起することを説明した。また申請者は、米国疼痛学会（American Pain Society）及び米国疼痛医学会（American Academy of Pain Medicine）により発表された「非癌性慢性疼痛に対する長期的なオピオイド治療に関する診療ガイドライン」（Roger Chou et al, *The Journal of Pain*, 10 (2): 113-130, 2009）を踏まえ、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項には、慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行った上で投与の適否を慎重に判断すること、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項には、慢性疼痛患者において本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は他の適切な治療への変更を検討すること、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討することを記載すると説明した。

さらに申請者は、本剤の適正使用のための管理体制について、本剤を慢性疼痛治療に対して使用する際には、処方希望するすべての医師に対して、インターネット上のウェブサイトを紹介した講習（e-learning）又は集合形式での講習を実施し、本剤は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する薬剤であることを徹底するとともに、慢性疼痛の診断及び治療計画において留意すべき事項（包括的な診断、治療目標及び治療計画の策定、薬物依存のリスク評価、定期的なモニタリング等）の再確認を行うこと、当該講習を受講した医師には医師名及び医療機関名を予め記載した確認書を配布し、医師は当該確認書に本剤を処方することが適切な患者であることを確認した旨を記載するとともに、患者に本剤が医療用麻薬であること等の説明を行った旨を記載し、患者が本剤の交付を受ける際には麻薬処方せんとともに当該確認書を薬局に提示し、薬局においては当該確認書を確認した上で本剤を調剤するよう管理体制を整備することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

[承認条件]

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 製造販売後調査について

機構は、海外の慢性疼痛治療ガイドライン（Roger Chou et al, *The Journal of Pain*, 10 (2): 113-130, 2009）において、オピオイド鎮痛剤を用いた治療は、痛みの改善のみならず、身体機能や生活の質の向上、痛みの増強に関与している心理的又は社会的要因の改善を含めた包括的な治療目標及び治療計画を策定することが推奨されていることから、本剤の使用にあたってはこれらに従った治療がなされるよう推進するとともに、製造販売後調査において、本剤への先行オピオイド鎮痛剤から切り替え前後の安

全性及び有効性、慢性疼痛の分類別の安全性及び有効性、薬物依存及び薬物離脱症候群等の有害事象について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数 500 例、観察期間 1 年間、約 200 施設を対象とした長期特定使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮すること、また本剤の使用にあたっては、月 1 回程度の定期的な観察による患者のモニタリングを実施し、患者ごとに設定した治療目標の達成度、鎮痛効果、薬物治療に伴う副作用、服薬遵守状況、日常生活における活動性等を評価するよう推進するとともに、長期特定使用成績調査においてもこれらを実施していくことを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

（下線部追加）

[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。

（変更なし）

[承認条件] 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。