

審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 フェントステープ 1mg、同テープ 2mg、同テープ 4mg、
同テープ 6mg 及び同テープ 8mg

〔一 般 名〕 フェンタニルクエン酸塩

〔申 請 者〕 久光製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 20 年 6 月 26 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 2 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 22 年 2 月 3 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]	フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、 同テープ 8 mg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	久光製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 26 日
[剤型・含量]	1 枚中にフェンタニルクエン酸塩として 1、2、4、6 又は 8 mg を含有する 経皮吸収型製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 2 月 3 日

[販 売 名] フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、
同テープ 8 mg
[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 6 月 26 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は示されていると判断する。また、本剤の安全性について、オピオイド鎮痛剤の使用経験がない患者においては、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者と比較して有害事象発現率が高く、呼吸抑制等の重篤な有害事象も認められていることから、本剤は既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と同様に他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することが適切であると判断する。なお、前治療オピオイド鎮痛剤から切り替えた際の安全性、増量方法と安全性の関係、貼付部位の違いが安全性及び有効性に及ぼす影響等については、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、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
[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、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付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、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg 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 21 年 12 月 11 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、 同テープ 8 mg
〔一 般 名〕	フェンタニルクエン酸塩
〔申 請 者 名〕	久光製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 6 月 26 日
〔剤型・含量〕	1 枚中にフェンタニルクエン酸塩として 1、2、4、6 又は 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〕	通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初めてオピオイド系鎮痛薬として本剤を使用する場合には、1 mg を選択 する。また、オピオイド系鎮痛薬から切り替えて使用する場合の初回貼 付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド系鎮痛薬の用法・用量を 勘案して、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg のいずれかの用量を選択す る。 なお、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。

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（以下、「機構」）における審査の概略は、下記のとおりである。

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、1962 年にベルギーの Janssen 社で開発された選択的 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クエン酸塩（本薬）を有効成分として含有するマトリックス型の経皮吸収型製剤である。本邦において、フェンタニルを有効成分として含有する経皮吸収型製剤（フェンタニル貼付剤）として、2001 年 10 月にリザーバー型のデュロテップ[®]パッチ、2008 年 3 月にマトリックス型のデュロテップ[®]MT パッチが、それぞれ「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、いずれもオピオイド鎮痛剤から切り替えて、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する用法・用量で承認されている。

本剤については、本邦において 19 年 月から臨床試験が開始され、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、本剤は、2009 年 10 月現在、海外において承認されていない。

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クエン酸塩は日本薬局方（日局）収載品であり、XXXXXXXXXX（XXXX）により原薬等登録原簿（MF）に登録番号XXXXXXXXXX（販売名：フェンタニルクエン酸塩）として登録されている。

機構は、原薬の製造方法及び安定性について、いずれも妥当であると判断した。

(2) 製剤

製剤は、原薬、基剤、粘着剤、軟化剤、溶解補助剤、安定剤より構成される膏体、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX製の支持体及びライナーから成るマトリックス型の経皮吸収型製剤であり、遮光性を有する複合フィルム（アルミニウムをベースとした複合フィルム*

）により一次包装されている。製剤1枚中に原薬を1、2、4、6及び8 mg含有する5製剤（原薬濃度XXXX% $<200\text{ }\mu\text{g/cm}^2>$ 、膏体厚みXXXX μm ）が申請製剤とされ、製剤面積はそれぞれ5、10、20、30及び40 cm^2 であり、各製剤の単位面積あたりの成分分量は同一である。添加剤のうち、局外規収載品であるXXXXXXXXXX（XXXXXX）が新添加物であり、XXXXの一部、XXXXXX、XXXXXXの一部に別紙規格が設定され、その他は日局又は薬添規収載品である。

製剤の開発過程において、既承認の3日毎に貼り替えて使用するリザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）の1日あたりのフェンタニル吸収量を指標として1日毎（24時間）に貼り替えて使用できる放出特性を有し、かつ薬液の抜き取り、漏れ等のリスクがないマトリックス型経皮吸収型製剤を設計することを目的として、添加剤の配合比、原薬濃度及び膏体厚みについて検討された。なお、臨床試験においては、いずれも申請製剤と同一製剤が用いられた。

製剤の製造工程は、第一工程（XXXXXXXXXX）、第二工程（XXXX）、第三工程（XXXXXXXXXX）、第四工程（XXXX）、第五工程（XXXXXX）、第六工程（包装・表示）及び第七工程（保管・試験）からなり、第XXXX工程～第XXXX工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法<UV>、クエン酸塩の定性反応）、純度試験（残留溶媒A* $<$ 液体クロマトグラフィー：HPLC>、類縁物質<HPLC>）、粘着力（ボールタック試験）、放出性（HPLC）、製剤均一性（含量均一性試験）及び定量法（HPLC）が設定されている。純度試験（類縁物質）に関して、相対保持時間XXXX～XXXXのピーク面積が管理されており、ピーク面積の算出方法として、申請時には試料溶液から検出されたピークより標準溶液及び対照液から検出されたピークを差し引いて算出する試験方法が設定されたが、審査の過程で対照液を用いない試験方法に変更され、規格値も変更された。また、審査の過程において、長期保存試験の結果を踏まえ、放出性及び定量法（含量）の規格値が変更された。

製剤の安定性試験として、パイロットスケールで製造された1、2、4、6及び8 mg製剤の複合フィルム包装品 各3ロットを用いて長期保存試験（25℃/60 %RH/暗所、30ヶ月）、中間的試験（30℃/65 %RH/暗所、12ヶ月）及び加速試験（40℃/75 %RH/暗所、6ヶ月）が実施され、各1ロットを用いて苛酷試験（温度 $<50^{\circ}\text{C}/75\text{ }\%\text{RH}/$ 暗所、3ヶ月、 $60^{\circ}\text{C}/75\text{ }\%\text{RH}/$ 暗所、2ヶ月又は $-15^{\circ}\text{C}/$ 成り行き湿度/暗所、4週、いずれも複合フィルム包装品>、湿度 $<25^{\circ}\text{C}/90\text{ }\%\text{RH}/$ 暗所、7日又は $25^{\circ}\text{C}/30\text{ }\%\text{RH}/$

暗所、4 週、いずれも未包装品＞、光＜室温/成り行き湿度、総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外線放射エネルギー 200 W・h/m² 以上、未包装品又は複合フィルム包装品＞）が実施された。これらの試験において、性状、確認試験（UV）、粘着力（ボールタック試験）、放出性（HPLC）、製剤均一性（含量均一性試験）、定量法（HPLC）及び純度試験（残留溶媒 A*＜HPLC＞、類縁物質＜HPLC＞）が測定項目として設定され、類縁物質は申請時に設定された試験方法により測定された。また、ブラケティング法により 2、4 及び 6 mg 含有製剤の測定時点の一部が省略された。なお、長期保存試験は 39 ヶ月まで継続される予定である。

長期保存試験及び中間的試験において、粘着力、放出率及び含量の低下、加速試験において、放出率及び含量の低下並びに類縁物質の増加が認められたが、いずれも規格値の範囲内であった。苛酷試験において、高温（50℃及び 60℃）条件下で相対保持時間 ■■■～■■■（50℃）又は ■■■～■■■（60℃）の類縁物質の増加並びに放出率及び含量の低下が認められたが、いずれも規格値の範囲内であり、低温（-15℃）、高湿度及び低湿度（90 %RH 又は 30 %RH）条件下では明確な品質の変化は認められなかった。光安定性試験において、未包装品で性状の変化（膏体表面の光沢損失、においの変化）、粘着力、放出率及び含量の低下並びに類縁物質の増加が認められ、放出率及び含量は規格値を逸脱したが、複合フィルム包装品ではこれらの変化は認められなかった。

これらの試験結果から、製剤（複合フィルム包装品）の貯蔵方法及び有効期間は、室温で保存するとき 30 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤について

機構は、本剤を 1 日毎に貼り替えて使用するための放出特性に関して、製剤設計におい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、原薬の単位面積あたりの皮膚透過量を高めることを目的として、■■■■の種類及び配合比を選択した上で、原薬濃度及び膏体厚みについて検討を行い、原薬濃度に関しては、*in vitro* ヒト皮膚透過試験において原薬濃度 ■%及び ■%製剤では ■%製剤（いずれも膏体厚みは ■μm）と比べて高い皮膚透過性を示したこと、■■%製剤は室温保存条件下で 6 ヶ月経過後に結晶析出が認められたこと、膏体厚みに関しては、*in vitro* ヒト皮膚透過試験において ■、■及び ■μm 製剤の原薬含量あたりの 24 時間の累積透過率は ■μm 製剤が最も高かったことから、申請製剤として原薬濃度 ■%（200 μg/cm²）、膏体厚み ■μm を選択したことを説明した。また申請者は、本剤（申請製剤）2 mg 及び 3 日毎に貼り替えて使用するリザーバー型フェンタニル貼付剤¹⁾ 2.5 mg の *in vitro* ヒト皮膚透過試験におけるフェンタニルの累積皮膚透過量は下図のとおりであり、24 時間累積皮膚透過量は両製剤で同程度であったこと、臨床試験（5.3.3.2-3: 99290111 試験、5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験）において、定常状態における本剤とリザーバー型フェンタニル貼付剤の血清中未変化体濃度はほぼ同様であったことから、本剤は 1 日毎（24 時間）に貼り替えて使用することが適切な製剤であると考えていることを説明した。

¹⁾ *in vitro* ヒト皮膚透過試験実施当時、本邦において 3 日毎に貼り替えるリザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ[®]パッチ）は販売されていなかったため、本剤との皮膚透過性の比較は米国市販品（販売名: ■■■■■、フェンタニル 2.5 mg 含有製剤、表示放出速度 25 μg/hr、製剤面積 10 cm²）を用いて検討された。

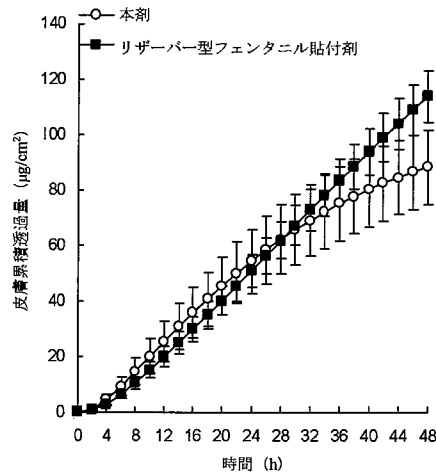


図 *in vitro* ヒト皮膚透過試験における本剤 2 mg 及びリザーバー型フェンタニル貼付剤 2.5 mg の累積皮膚透過量

機構は、以上について了承し、製剤の規格及び試験方法、保存条件並びに有効期間は妥当であると判断した。

(2) 新添加物について

本剤には、経皮吸収型製剤における使用実績がない新添加物として、XXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXの目的で含有されている。

機構は、XXXXXXXXXXは局外規適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について、問題はないと判断した。また、XXXXXXXXXXの安全性について、ウサギ皮膚一次刺激性試験（4.2.3.7.7-1）及びウサギ眼刺激性試験（4.2.3.7.7-3）において軽度の刺激性が示唆されたが、機構は、提出された資料から臨床的に許容可能な範囲であると判断し、その他、本剤の使用量における安全性上の問題は認められていないと判断した。

以上より機構は、本剤におけるXXXXXXXXXXの使用について、特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験においては、本剤として、申請製剤（原薬濃度 $\text{■}\% < 200 \mu\text{g}/\text{cm}^2 >$ 、膏体厚み $\text{■}\mu\text{m}$ ）の他に、原薬濃度 $\text{■}\%$ 又は $\text{■}\%$ （ ■ 又は $\text{■}\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）、膏体厚み $\text{■}\mu\text{m}$ の製剤が用いられ、ラットを用いた試験では、原薬濃度 $\text{■}\sim\text{■}\%$ では貼付面積が小さく、手技的に投与が困難であるため、原薬濃度 $\text{■}\%$ （ $\text{■}\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）、膏体厚み $\text{■}\mu\text{m}$ の製剤が用いられた。また、特に記載のない限り貼付用量は個体あたり（ $\mu\text{g}/\text{body} = \text{原薬濃度 } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{貼付面積 } \text{cm}^2$ ）で設定され、各群の平均体重（ラットでは1週間毎、イヌでは体重評価時期毎に測定）を用いて体重あたりの換算投与量が算出された。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験のうち、ラットを用いた試験（参考 4.2.1.1-1、参考 4.2.1.1-2）は、使用動物の飼育環境等に関する一部の記録が不足していることから、参考資料として提出された。また、安

全性薬理試験は、フェンタニルは皮膚中では代謝されない (Roy SD et al, *J Pharm Sci*, 83: 1723-1728, 1994) ことを踏まえ、本薬を確実に暴露させるため、皮下投与で実施された。なお、数値は平均値で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ラット Randall-Selitto 法による鎮痛作用 (参考 4.2.1.1-1)

ラットに本剤 (■%製剤、50、100 及び 200 µg/body、それぞれ 236、471 及び 944 µg/kg に相当) を 24 時間貼付又は本薬 (50 µg/kg) を皮下投与したとき、用量依存的に疼痛閾値の上昇傾向が認められ、その作用は本剤 200 µg/body 貼付群では貼付後 1~5 時間後まで持続したのに対し、本薬 50 µg/kg 皮下投与群では投与後 3 時間には消失した。

2) ラット Tail flick 法による鎮痛作用 (参考 4.2.1.1-2)

ラットに本剤 (■%製剤、50、100 及び 200 µg/body、それぞれ 225、451 及び 899 µg/kg に相当) を 24 時間貼付又は本薬 (50 µg/kg) を皮下投与したとき、本剤 50 µg/body 貼付群では Tail-flick 法による熱刺激に対する尾を撤去するまでの反応時間に影響は認められなかったが、本剤 100 及び 200 µg/body 貼付群では貼付 3 時間後をピークとする反応時間の延長傾向が認められ、その作用は、本剤 200 µg/body 貼付群で貼付後 5 時間まで認められたのに対し、本薬 50 µg/kg 皮下投与群では投与後 0.5 時間をピークとして投与後 3 時間には消失した。

3) ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用 (4.2.1.1-3)

ウサギに本剤 (申請製剤、2 mg 製剤) を 3 日間 24 時間毎に反復貼付又はリザーバー型フェンタニル貼付剤 (2.5 mg 製剤) を 72 時間単回貼付したとき、歯髄の電気刺激による体性感覚誘発電位の貼付後 2~72 時間の貼付前値からの変化率は、本剤群で 55.8~86.9 %、リザーバー型フェンタニル貼付剤群で 58.7~92.1 %であり、いずれも基剤群 (96.3~99.8 %) と比較して低下した。

(2) 安全性薬理試験

一般症状及び行動への影響について、マウスに本薬 (10、30、100、300 及び 1,000 µg/kg) を皮下投与したとき、30 µg/kg 以上で常同性の亢進、身づくろいの低下、疼痛反応の低下、挙尾反応、躯幹緊張度の亢進が認められ、100 µg/kg 以上で自発運動及び触反応の亢進、背中を丸める体姿勢、異常歩行、正向反射の消失、四肢及び腹筋緊張度の増強、握力の低下、心拍数の減少及び呼吸数の減少が認められた (4.2.1.3-1、4.2.1.3-3)。

中枢神経系に及ぼす影響について、マウスに本薬 (10、30、100、300 及び 1,000 µg/kg) を皮下投与したとき、100 µg/kg 以上でヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長、電気刺激誘発痙攣に対する抗痙攣作用及び一過性の体温変化が認められたが、ペントラゾール誘発痙攣に対する抗痙攣作用及び痙攣協力作用、電気刺激誘発痙攣に対する痙攣協力作用は認められなかった (4.2.1.3-4、4.2.1.3-5、4.2.1.3-6、4.2.1.3-7、4.2.1.3-8、4.2.1.3-9)。

呼吸・循環器系に及ぼす影響について、覚醒イヌに本薬 (1、3、10、30 及び 100 µg/kg) 又は麻酔下ラットに本薬 (3、10、30 及び 100 µg/kg) を皮下投与したとき、イヌにおいて 30 µg/kg 以上で QT 間隔の延長、100 µg/kg で心拍数及び呼吸数の減少が認められたが、QTc に影響は認められなかった。また、ラットにおいて 30 µg/kg 以上で呼吸抑制が認められた (4.2.1.3-10、4.2.1.3-12)。

自律神経系に及ぼす影響について、摘出ウサギ回腸の自動運動に対して、本薬は 10^{-6} 及び 10^{-5} M で抑制し、 10^{-4} M で増強した。また、アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニンによるモルモット摘出回腸の収縮に対して、本薬はそれぞれ 10^{-4} M、 10^{-5} M 以上及び 10^{-8} M 以上で抑制したが、塩化バリウムによる収縮に対しては本薬 10^{-7} ～ 10^{-4} M で抑制作用は認められなかった (4.2.1.3-14、4.2.1.3-15)。

消化器系への影響について、マウスに本薬 (10、30、100、300 及び 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を皮下投与したとき、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で用量依存的に小腸炭末輸送能の低下が認められた (4.2.1.3-16)。

<審査の概略>

機構は、提出された薬理試験成績から、本剤の鎮痛効果が示唆され、本薬の安全性に薬理学的な観点から新たな問題点は認められていないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬の非標識体及び ^{14}C 標識体を用いられた。血清中未変化体濃度はガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS 法) を用いてバリデートされた方法で測定され (定量下限: 0.075 ng/mL)、 ^{14}C 標識体を用いた試験における試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター (LSC 法) によって測定された (検出限界: バックグランド値の 2 倍)。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) 100 $\mu\text{g}/\text{body}$ を 24 時間単回貼付したとき、血漿中放射能濃度は正常皮膚及び損傷皮膚でそれぞれ貼付後 6.0 及び 2.0 時間に最高濃度 (C_{max} 、それぞれ 9.57 及び 20.9 $\text{ng eq.}/\text{mL}$) に達し、剥離後はそれぞれ消失半減期 ($t_{1/2}$) 5.9 及び 6.1 時間で消失した。血漿中放射能濃度の 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は正常皮膚及び損傷皮膚でそれぞれ 175 及び 229 $\text{ng eq.} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、剥離後の製剤に残存した放射能から算出した吸収率はそれぞれ 64.3～78.2 及び 96.0～97.9 % であり、損傷皮膚では正常皮膚と比較して C_{max} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び吸収率は高値を示した。また、 ^{14}C 標識体 (本薬) 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($59.2 \pm 5.7 \text{ ng eq.} \cdot \text{h}/\text{mL}$) から算出した吸収率²⁾ は正常皮膚及び損傷皮膚でそれぞれ 74.6 及び 93.8 % であり、剥離後の製剤に残存した放射能から算出した吸収率と大きな差は認められなかった (4.2.2.2-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) 100 $\mu\text{g}/\text{body}$ を 6 時間単回貼付し、製剤を貼付した状態及び製剤を剥離してその直後に約 40℃ の温湯に 10 分間入浴させたとき、血漿中放射能の C_{max} は入浴直前の血漿中放射能濃度と比較してそれぞれ 1.3 及び 1.2 倍高値を示した。また

²⁾ 吸収率 (%) = $[(\text{AUC}_{\text{pc}}/\text{Dpc}) \cdot \text{Wpc}] / (\text{AUC}_{\text{iv}}/\text{Div}) \cdot 100$

(AUC_{pc} : 経皮投与における $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 Dpc : 経皮投与における投与量、 Wpc : 経皮投与におけるラット平均体重、 AUC_{iv} : 静脈内投与における $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 Div : 静脈内投与における投与量)

入浴直後に本剤を貼付したとき、入浴群における血漿中放射能濃度は非入浴群と比較して高く推移したが、 C_{max} の上昇は認められなかった(4.2.2.2-10)。

雌雄イヌに本剤(■%製剤) 5,000、15,000 及び 45,000 $\mu\text{g/body}$ を 24 時間単回貼付したとき、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、性差は認められず、 C_{max} 及び AUC_{0-48h} の増加は貼付用量の増加をやや下回った(4.2.3.1-2)。

表 雌雄イヌに本剤(■%製剤)を 24 時間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 (1 群 3 例)

投与量 ($\mu\text{g/body}$)	5,000		15,000		45,000	
	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
体重あたりの換算投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	566	617	1737	1786	5,172	5,444
t_{max} (h)	12 $\pm$ 0	21 $\pm$ 8	11 $\pm$ 2	11 $\pm$ 2	22 $\pm$ 9	15 $\pm$ 8
C_{max} (ng/mL)	2.1 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.4	7.1 $\pm$ 1.7	6.4 $\pm$ 2.7	11.5 $\pm$ 4.7	12.9 $\pm$ 3.2
AUC_{0-48h} (ng $\cdot$ h/mL)	50.1 $\pm$ 1.4	31.4 $\pm$ 8.5	159.6 $\pm$ 27.1	144.8 $\pm$ 43.9	341.3 $\pm$ 122.6	339.2 $\pm$ 51.6
剥離後の $t_{1/2}$ (h)	8.9 $\pm$ 5.9	13.0 $\pm$ 7.4	16.1 $\pm$ 8.1	13.8 $\pm$ 7.3	13.7 $\pm$ 0.6	14.9 $\pm$ 3.4

雌雄ラットに本剤(■%製剤) 100、200 及び 400 $\mu\text{g/body/日}$ を 4 週間、650、1,300 及び 2,600 $\mu\text{g/kg/日}$ を 13 週間又は 325、650 及び 1,300 $\mu\text{g/kg/日}$ を 26 週間、24 時間毎に反復貼付したとき、性差は認められず、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} はほぼ貼付用量に伴って増加し、反復貼付により血清中未変化体濃度が増加する傾向は認められなかった³⁾ (4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3)。

雌雄イヌに本剤(■%製剤) 3,750、7,500 又は 15,000 $\mu\text{g/body/日}$ を 2、4 又は 13 週間、24 時間毎に反復貼付したとき、血清中未変化体の薬物動態に性差は認められず、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} はほぼ貼付量増加に伴って増加し、初回貼付時と比較して反復貼付時に C_{max} 及び AUC_{0-24h} の上昇が認められたが、貼付後 2 週目以降はほぼ一定であった(4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-6)。

雌雄イヌに本剤(申請製剤) 250、500 又は 1000 $\mu\text{g/kg/日}$ を 39 週間、24 時間毎に反復貼付したとき、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、性差は認められず、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の増加は、初回貼付時には貼付用量をやや上回ったが、貼付後 13、26 及び 39 週目にはほぼ貼付用量に伴って増加した(4.2.3.2-7)。

表 雌雄イヌに本剤(■%製剤)を 39 週間反復貼付したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ (1 群 4 又は 6 例)

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)		250		500		1,000	
		雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
初回	t_{max} (h)	8 $\pm$ 3	8 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	11 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	10 $\pm$ 2
	C_{max} (ng/mL)	1.1 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.4	3.9 $\pm$ 0.5	4.8 $\pm$ 1.2	13.7 $\pm$ 2.5	15.8 $\pm$ 2.6
	AUC_{0-24h} (ng $\cdot$ h/mL)	15.8 $\pm$ 4.3	17.6 $\pm$ 6.6	60.0 $\pm$ 13.9	78.1 $\pm$ 24.3	233.9 $\pm$ 38.8	253.6 $\pm$ 42.7
39 週目	t_{max} (h)	8 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	7 $\pm$ 1	6 $\pm$ 0
	C_{max} (ng/mL)	1.1 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.7	5.8 $\pm$ 0.7	6.7 $\pm$ 0.2
	AUC_{0-24h} (ng $\cdot$ h/mL)	17.6 $\pm$ 5.3	20.7 $\pm$ 6.3	41.0 $\pm$ 5.7	48.8 $\pm$ 9.4	84.4 $\pm$ 10.8	91.3 $\pm$ 12.5

(2) 分布

ラット及びイヌの血漿に ^{14}C 標識体(本薬)を 1~20 ng/mL となるように添加し、超遠心分離法により検討した *in vitro* 血漿タンパク結合率は、それぞれ 84.1~86.5 %及び 68.1~73.5 %であった。また、雄性ラットに ^{14}C 標識体(本薬)を含む本剤(■%製剤)を 24 時間単回貼付したとき、貼付後 6 及び 24 時間の *in vivo* 血漿タンパク結合率はそれぞれ 56.5 ± 3.5 %及び 48.2 ± 5.7 %であり、貼

³⁾ ラット 13 週間反復貼付試験(4.2.3.2-2)において、貼付後 9 週目に 2,600 $\mu\text{g/kg/日}$ 群の雌の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が初回貼付時と比較してそれぞれ 2.5 及び 2.0 倍高値を示したが、個体間のバラツキによるものと考察されている。

付後 6、24 及び 32 時間の *in vivo* 血球移行率はそれぞれ 40.9 ± 4.4 、 40.2 ± 6.8 及び 52.1 ± 14.7 %であった (4.2.2.2-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) $100 \mu\text{g/body}$ を 24 時間単回貼付したとき、放射能濃度はほとんどの組織において貼付後 6 時間に $C_{\max}$ に達し、投与部位皮膚、小腸 (内容物を含む)、大腸 (内容物を含む)、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃 (内容物を含む)、腎臓、顎下腺の順に高値を示し、血漿中濃度 ($9.6 \pm 1.4 \text{ ng eq./mL}$) の 11~131 倍であった。貼付後 72 時間にはほとんどの組織で定量下限未満となったが、投与部位皮膚では貼付後 168 時間 (剥離後 144 時間) においても高濃度の放射能 ($1,690 \pm 788 \text{ ng eq.} \cdot \text{h/g}$) が検出された。全身オートラジオグラムにおいて、放射能は全身に広く分布し、貼付後 6 時間には投与部位皮膚、小腸内容物、盲腸内容物及び膀胱尿に高濃度の放射能が認められ、貼付後 48 時間に放射能が認められた組織は投与部位皮膚、胃を除く消化管内容物、鼻腔内及び肝臓であり、貼付後 168 時間には投与部位皮膚のみであった。貼付後 6 時間までの皮膚ミクロオートラジオグラムにおいて、角質層、表皮、真皮層表層及び毛包への分布が認められた (4.2.2.2-1、4.2.2.3-2)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) $100 \mu\text{g/body}$ を 24 時間単回貼付したとき、投与部位皮膚中の放射能濃度の $t_{1/2}$ は 11.3 日であり、貼付後 8 週目の被毛、皮脂及びこれらを除いた皮膚分画において、それぞれ投与放射能の 16.3、1.0 及び 82.7 %が分布した (4.2.2.3-3)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) $100 \mu\text{g/body}$ を 7 日間、同一部位に 24 時間毎に反復貼付したとき、投与部位皮膚中の放射能濃度は、貼付後 1、2、3 及び 4 日目 (製剤剥離時) はほぼ一定 ($1,050 \sim 1,470 \text{ ng eq./mL}$) であったが、5、6 及び 7 日目 (製剤剥離時) にはやや低下し (それぞれ 656 ± 253 、 796 ± 391 及び $679 \pm 151 \text{ ng eq./g}$)、その原因として、製剤剥離時に放射能が高濃度に分布する角質層が剥離、脱落することによる影響が考えられている。最終剥離後の皮膚中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 13.2 日であった (4.2.2.3-4)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) $100 \mu\text{g/body}$ を 24 時間単回貼付したとき、貼付後 1、2、4、6、8 及び 24 時間の血漿、大脳、小脳及び延髄における放射能濃度はいずれも血漿中放射能濃度とほぼ同様に推移し、貼付後 6 時間に $C_{\max}$ (それぞれ 8.6 ± 3.3 、 8.8 ± 3.3 、 7.9 ± 3.1 及び $8.4 \pm 3.4 \text{ ng eq./mL}$) に達し、貼付後 24 時間には $C_{\max}$ の $1/6 \sim 1/3$ となった (4.2.2.3-5)。

(3) 代謝

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) $100 \mu\text{g/body}$ を 24 時間単回貼付したとき、貼付後 6 時間の血漿、肝臓及び腎臓中において、未変化体がそれぞれ組織中放射能の 27.8 ± 1.7 、 14.5 ± 2.0 及び 23.4 ± 1.9 %、ノルフェンタニルが 12.8 ± 2.9 、 18.7 ± 1.6 及び 18.9 ± 2.7 %認められた。貼付後 48 時間までの尿中において、未変化体、p-水酸化フェンタニル及びノルフェンタニルがそれぞれ投与量の 0.58 ± 0.40 、 0.031 ± 0.028 及び 9.12 ± 3.86 %認められ、デスプロピオニルノルフェンタニル及び水酸化ノルフェンタニルも検出された。貼付後 48 時間までの糞中において、未変化体、p-水酸化フェンタニル及びノルフェンタニルがそれぞれ投与量の 0.70 ± 0.13 、 1.67 ± 0.22 及び 0.53 ± 0.16 %認められ、貼付後 48 時間までの胆汁中において、未変化体、p-水酸化フェンタニル、ノルフェンタニル、水酸化ノルフェンタニル、デスプロピオニルノルフェンタニルがそれぞれ投与量の 0.10 ± 0.12 、 0.11 ± 0.06 、 1.0 ± 0.1 、 1.1 ± 0.5 及び 2.1 ± 0.4 %認められた。尿中代謝物及び胆汁中代謝物の

β -グルクロニダーゼ処理により p-水酸化フェンタニルの投与量に対する割合がそれぞれ約 38 及び 24 倍増加したことから、p-水酸化フェンタニルは抱合体として存在することが示唆された (4.2.2.2-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) 100 $\mu\text{g}/\text{body}$ を 24 時間単回貼付したとき、血漿、大脳、小脳及び延髄において、未変化体はそれぞれ投与量の 28.1 ± 2.8 、 57.8 ± 18.2 、 46.2 ± 17.1 及び 54.4 ± 12.2 %認められ、大脳、小脳及び延髄においてノルフェンタニル及び p-水酸化フェンタニルは検出されなかった (4.2.2.3-5)。

(4) 排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) 100 $\mu\text{g}/\text{body}$ を 24 時間単回貼付したとき、投与量に対する尿及び糞中排泄率は正常皮膚及び損傷皮膚のいずれにおいても貼付後 48 時間以降ほぼ一定となり、貼付後 168 時間までの正常皮膚においてそれぞれ 32.9 ± 7.2 及び 17.5 ± 5.5 %、貼付後 72 時間までの損傷皮膚においてそれぞれ 52.0 ± 7.9 及び 38.9 ± 9.2 %が排泄された。貼付後 48 時間までの胆汁中において、投与量の 20.6 ± 3.0 %が排泄され、貼付後 24 時間までのプール胆汁 1 mL/body を雄性ラットに絶食下で十二指腸内投与したとき、投与後 48 時間までの尿、糞及び胆汁中にそれぞれ投与放射能の 19.3 ± 0.7 、 24.5 ± 1.6 及び 49.6 ± 3.3 %が排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能の約 70 %が再吸収され则认为られている (4.2.2.2-1、4.2.2.3-2)。

<審査の概略>

(1) 投与部位皮膚における安全性について

機構は、ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を含む本剤 (■%製剤) を 24 時間単回貼付したとき、放射能は投与部位皮膚に高濃度に分布し、剥離後 6 日目にも高濃度の放射能が検出されていることから、本剤貼付後の投与部位皮膚における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-1~4.2.3.2-7) において、肉眼的観察では投与部位皮膚に紅斑及び浮腫、病理組織学的検査では表皮の肥厚及び炎症性細胞浸潤が認められ、イヌでは毛根のメラニン色素増加、基底細胞の過形成及び乳頭腫も認められたが、乳頭腫を除きいずれも基剤対照群又は無貼付対照群にも同様に観察されており、乳頭腫は病理組織学的検査及び電子顕微鏡学的検査の結果からイヌ常在性のウイルス性良性腫瘍と判断していること、またウサギを用いた皮膚累積刺激性試験 (4.2.3.6-2) において、表皮肥厚、真皮内細胞浸潤、真皮内出血、潰瘍、痂皮形成及び皮下膿瘍が認められたが、基剤対照群及び日局絆創膏対照群でも同様に観察されていることから、繰り返し貼付による物理的刺激が影響した所見であると判断しており、本薬に関連した毒性学的に意味のある変化は認められていないこと、投与部位における軽度の皮膚刺激性は既承認のリザーバー型フェンタニル貼付剤 (デュロテップ®パッチ承認時公開資料概要、DURAGESIC® NDA No.019813, August 7, 1990) でも報告されていることを説明した。また申請者は、ヒトにおいても本剤投与部位皮膚にフェンタニルが残留する可能性があると考えているが、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 7 試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) において認められた投与部位皮膚に関連した主な有害事象は、適用部位そう痒感

及び適用部位紅斑であり、そのほとんどが貼付後 8 日目までの貼付初期に発現し、いずれも軽度又は中等度で、用量依存的な発現率の増加は認められなかったこと、これらの事象は既承認のリザーバー型及びマトリックス型フェンタニル貼付剤の承認時までの臨床試験（デュロテップ®MT パッチ 医薬品インタビューフォーム 2008 年 7 月）でも認められており、その発現率及び重症度に大きな違いは認められなかったことから、本剤貼付時の投与部位皮膚の安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、本剤の投与部位皮膚における安全性に関して、現時点で既承認のフェンタニル貼付剤と異なる新たな問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、新投与経路医薬品の毒性評価として、単回及び反復経皮投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験並びに毒性発現の機序に関する試験の成績が提出された。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラット（4.2.3.1-1）及びイヌ（4.2.3.1-2）における本剤（ラット：■%製剤、イヌ：■%製剤）を 24 時間単回貼付する経皮投与試験が実施された。概略の致死量は、ラット（雌）で 800 µg/body（5,117 µg/kg に相当）と判断され、ラット（雄）では 800 µg/body（3,928 µg/kg に相当）、イヌでは 45,000 µg/body（雄で 5,172 µg/kg、雌で 5,444 µg/kg に相当）まで死亡は認められなかった。症状観察では、いずれの試験においても主に中枢神経症状、呼吸筋を含む筋肉への影響が認められ、ラットでは呼吸数減少、自発運動低下、全身筋肉の硬直、チアノーゼ、体温低下及び挙尾、イヌでは流涎、鼻漏、自発運動低下、鼻鏡の乾燥、呼吸数減少、体温低下、歩行困難、縮瞳、無排便、体重減少及び摂餌量減少が認められた。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（4、13 及び 26 週）及びイヌ（2、4、13 及び 39 週）における本剤（ラット：■%製剤、イヌ：■又は■%製剤）を 24 時間毎に反復貼付する経皮投与試験が実施された⁴⁾。いずれの試験においても、主に中枢神経症状、呼吸数減少、体重増加抑制又は体重減少等が認められ、イヌでは血管病変が認められた。ラット 26 週間反復投与試験及びイヌ 39 週間反復投与試験における無毒性量はそれぞれ 325 及び 500 µg/kg/日と判断されており、無毒性量における C_{max} （それぞれ 2.65 及び 2.28 ng/mL）及び AUC_{0-24h} （それぞれ 30.4 及び 36.6 ng・h/mL）は、癌性疼痛患者を対象とした HFT-290-04 試験（5.3.5.2-1）において本剤 8 mg 貼付時の定常状態（9 日間貼付後）における剥離時の血清中未変化体濃度及び AUC_{0-24h} （それぞれ 2.8 ng/mL 及び 69.5 ng・h/mL）を 3 倍して算出したヒト最大用量 24 mg 貼付時の暴露量の推定値（ C_{max} : 8.4 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 208.4

⁴⁾ 体重あたりの投与量が設定された試験においては群平均体重を用いて、ラット（4.2.3.2-2、4.2.3.2-3）では 4 又は 6 週毎、イヌ（4.2.3.2-7）では 13 週毎に貼付面積を変えて投与された。なお、基剤対照群の貼付面積は高用量群と同一とされた。

ng・h/mL)を下回ることから、これらの毒性所見は本剤の臨床使用時に留意すべきものと考えられている。

1) ラットにおける反復投与毒性試験

ラット（雌雄各 12 例/群、雌雄各 6 例/休薬群）に本剤 100、200 及び 400 µg/body/日（休薬群は 200 及び 400 µg/body/日）を 4 週間経皮投与したとき、200 µg/body 群以上の雄で摂餌量減少、体重増加抑制、前立腺及び精嚢重量の減少、400 µg/body 群で呼吸数減少、自発運動低下、全身筋肉の硬直、リンパ球比率の低値、分葉核好中球比率の高値、副腎重量の増加、卵巣及び子宮重量の減少が認められた。いずれの所見も 4 週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は雄で 100 µg/body/日 (427 µg/kg/日に相当)、雌で 200 µg/body/日 (1,159 µg/kg/日に相当) と判断されている (4.2.3.2-1)。

ラット（雌雄各 12 例/群）に本剤を 0（基剤対照）、650、1,300 及び 2,600 µg/kg/日で 13 週間経皮投与したとき、1,300 µg/kg 群以上で呼吸数減少、自発運動低下、全身筋肉の硬直、不穏、摂餌量減少、体重増加抑制、副腎重量の増加、精嚢及び肝臓重量の減少、2,600 µg/kg 群で易刺激性、攻撃性、軟便、AST 及び ALP の高値、下垂体、脾臓及び子宮重量の減少が認められた。無毒性量は雌雄とも 650 µg/kg/日と判断されている (4.2.3.2-2)。

ラット（雌雄各 14 例/群、雌雄各 6 例/休薬群）に本剤 325、650 及び 1,300 µg/kg（休薬群は 1,300 µg/kg/日）を 26 週間経皮投与したとき、1,300 µg/kg 群の雄 1 例が死亡し、切歯破損による摂餌困難が原因とみられる全身状態の悪化によるものと考えられている。650 µg/kg 群以上で不穏、ALP の高値及び肝臓重量の減少、1,300 µg/kg 群で呼吸数減少、自発運動低下、全身筋肉の硬直、自咬又はケージを噛む行動、易刺激性、体重増加抑制、AST の高値、心臓重量の減少、副腎及び胸腺重量の増加が認められた。いずれの所見も 5 週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は雌雄とも 325 µg/kg/日と判断されている (4.2.3.2-3)。

2) イヌにおける反復投与毒性試験

イヌ（雌雄各 3 例/群）に本剤 3,750、7,500 及び 15,000 µg/body/日を 2 週間経皮投与したとき、3,750 µg/body 群以上で鼻鏡の乾燥、体温低下、無排便、7,500 µg/body 群以上で流涎、鼻漏、自発運動低下、呼吸数減少、歩行困難、摂餌量減少、体重減少、胸腺重量の減少を伴う胸腺萎縮が認められた。また、3,750 µg/body 群以上で舌下腺又は耳下腺の外分泌細胞の分泌物減少が認められたが、細胞変性、壊死等の退行性病変は認められなかった。一般状態として認められた所見のほとんどは投与 10 日目までに消失又は軽減し、薬理学的作用に関連した変化と考えられたが、7,500 µg/body 群以上で認められた体重減少及び胸腺の萎縮については、その程度から毒性学的意義があると考えられ、無毒性量は雌雄とも 3,750 µg/body/日（雄: 453 µg/kg/日、雌: 506 µg/kg/日）と判断されている (4.2.3.2-4)。

イヌ（雌雄各 3 例/群）に本剤 3,750、7,500 及び 15,000 µg/body/日を 4 週間経皮投与したとき、3,750 µg/body 群以上で鼻鏡の乾燥、自発運動低下、体温低下、鼻漏、無排便、歩行困難、7,500 µg/body/日群以上で流涎、体重減少、胸腺萎縮が認められた。また、3,750 µg/body 群以上で舌下腺、顎下腺又は耳下腺の外分泌細胞内の分泌物減少が認められ、7,500 µg/body/日群以上で胆嚢又は膀胱の小・細動脈の硝子変性が認められた。一般状態として認められた所見のほとんどは投与 2 週目以降に消失又は軽減し、薬理学的作用に関連した変化と考えられたが、7,500 µg/body 群以上で認められた体重減少及び胸腺萎縮については、その程度から毒性学的意義があると考えられた。病理組織学的検

査で認められた外分泌細胞内の分泌物減少については、細胞変性、壊死等の退行性病変は認められなかったことから毒性学的意義は低いものの、小・細動脈の硝子変性は毒性学的意義が否定されないと考えられた。無毒性量は雌雄とも 3,750 µg/body/日（雄: 463 µg/kg/日、雌: 487 µg/kg/日）と判断されている（4.2.3.2-5）。

イヌ（雌雄各 3 例/群、雌雄各 2 例/休薬群）に本剤 3,750、7,500 及び 15,000 µg/body/日（休薬群は 15,000 µg/body/日）を 13 週間経皮投与したとき、3,750 µg/body 群以上で鼻鏡の乾燥、鼻漏、無排便、7,500 µg/body 群以上で自発運動低下、呼吸数減少、歩行困難、体温低下、流涎、横臥位、伏臥位、座位、一過性の摂餌量減少、体重減少等が認められた。また、3,750 µg/body 群以上で外分泌細胞内の分泌物減少を示唆する所見が舌下腺、顎下腺、食道、喉頭及び気管で認められ、小・細血管の硝子変性が舌下腺、顎下腺、舌、心臓、肺、胆嚢、胃、回腸、盲腸、腎臓、膀胱及び卵巣で認められ、胆嚢、胃、心臓、膀胱及び舌では出血、細胞浸潤、浮腫及び糜爛を伴った。いずれの所見も 4 週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は 3,750 µg/body/日（雄: 442 µg/kg/日、雌: 468 µg/kg/日）を下回ると判断されている（4.2.3.2-6）。

イヌ（雌雄各 4 例/群、雌雄各 2 例/休薬群）に本剤 250、500 及び 1,000 µg/kg/日（休薬群は 0 及び 1,000 µg/kg 群）を 39 週間経皮投与したとき、250 µg/kg 群以上で鼻鏡の乾燥、自発運動低下、流涎、よろめき歩行、座位、伏臥位、無排便、体温低下及び呼吸数減少、500 µg/kg 群以上で横臥位、1,000 µg/kg 群で歩行困難、摂餌量減少及び体重減少が認められた。いずれの所見も 5 週間の休薬により回復性が認められた。一般状態として認められた所見のほとんどは投与 2 週目以降には消失し、薬理学的作用に関連した変化と考えられたが、1,000 µg/kg/日群で認められた摂餌量減少及び体重減少については、その程度から毒性学的意義があると考えられ、無毒性量は雌雄とも 500 µg/kg/日と判断されている（4.2.3.2-7）。

（3）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、本剤（ラット: ■%製剤、ウサギ: ■%製剤）を用いたラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された⁵⁾。いずれの試験でも催奇形性は示されず、ラットでは母動物の妊娠維持及び哺育行動の低下に影響が認められたが、ウサギでは妊娠維持に及ぼす影響は認められなかった。なお、本薬は胎盤及び乳汁移行性が報告（大塚宏之ほか, *Jpn Pharmacol Ther*, 29: 865-76, 2001）されている。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）

ラット（雌雄各 20 例/群）に本剤 650、1,300 及び 2,600 µg/kg/日を雄には交配 4 週間前から交配期間を通して剖検前日まで、雌には交配 2 週間前から交配期間を通して妊娠 7 日まで経皮投与したとき、1,300 µg/kg 群の雄 2 例、2,600 µg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例が死亡し、切歯破損による摂餌困難

⁵⁾ 生殖発生毒性試験における投与量は、雌では体重変動が少ないため試験期間を通じて貼付面積は一定とされ、雄では群平均体重をもとに 4 週毎（4.2.3.5.1-1）、交配前及び交配開始後（4.2.3.5.1-2）で貼付面積を変えて投与された。なお、基剤対照群の貼付面積は高用量群と同一とされた。

が原因とみられる全身状態の悪化等によるものと考えられている。650 µg/kg 群以上で摂餌量減少及び体重増加抑制、1,300 µg/kg 群以上で呼吸数減少及び自発運動低下、2,600 µg/kg/日群で全身筋肉の硬直が認められた。1,300 µg/kg 群以上の雄で精巣上体絶対重量の減少、腺胃部の暗赤色点及び精細管萎縮、2,600 µg/kg 群の雄で精巣絶対重量の減少、胸腺、脾臓、肝臓、精巣及び精巣上体の萎縮が認められたが、精子検査に異常は認められなかった。1,300 µg/kg 群以上で性周期の延長並びに黄体数、着床数及び生存胚数の減少、1,300 µg/kg 群以上で交尾までに要した日数の増加、交尾率の低下が認められた。無毒性量は、雌雄ともに一般毒性、生殖機能及び初期胚発生について 650 µg/body/日（雄: 612 µg/kg/日、雌: 536 µg/kg/日）を下回ると判断されている。

② ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する追加試験 (4.2.3.5.1-2)

ラット（雌雄各 20 例/群）に本剤 160、320 及び 650 µg/kg/日を雄には交配 4 週間前から交配期間を通して剖検前日まで、雌には交配 2 週間前から交配期間を通して妊娠 7 日まで経皮投与したとき、650 µg/kg 群で体重増加抑制が認められた。160 µg/kg 群以上で精巣の精細管萎縮及び精巣上皮の細胞崩壊貯留物が散見されたが、精子検査に異常は認められなかった。650 µg/kg 群で性周期の延長傾向、黄体数、着床数及び生存胚数の減少傾向⁶⁾が認められた。無毒性量は、雌雄ともに一般毒性、生殖機能及び初期胚発生について 320 µg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット（雌雄各 17～20 例/群）に本剤 320、650 及び 1,300 µg/kg/日を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで経皮投与したとき、母動物において、320 µg/kg/日群以上で一過性の体重減少、650 µg/kg 群以上で体重増加抑制、膈出血及び胚死亡による妊娠の中絶、1,300 µg/kg 群で自発運動低下が認められた。胚・胎児に関して、650 µg/kg 群以上で着床後死亡率の増加傾向、生存胎児数の低下傾向、1,300 µg/kg 群で胎児の外表異常が認められた。外表異常は舌突出及び臍帯ヘルニア（各 1 例、発現率 0.38 %）が認められたが、両異常に形態的な類似性はなく、自然発生の発現率（舌突出: 0.64 %、臍帯ヘルニア: 0.97～0.99 %、Morita H et al, *Cong Anom*, 27: 147-206, 1987、Nakatsuka T et al, *Cong Anom*, 37: 47-138, 1997）を上回っていないことから、自然発生によるものと判断されている。無毒性量は、母動物の一般毒性について 320 µg/kg/日を下回り、母動物の生殖機能及び胚・胎児について 320 µg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠白色ウサギ（雌雄各 18～21 例/群）に本剤 250、500 及び 1,000 µg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで経皮投与したとき、250 µg/kg/日群の 1 例が死亡し、死因は明らかでないが、死亡時に死亡胎児が娩出されたため、流産による胎児娩出の負荷が死因に関与した可能性があると考えられており、同様の変化は 500 µg/kg/日群以上では認められなかった。500 µg/kg 群以上で自発運動低下、呼吸数減少及び摂餌量減少、1,000 µg/kg 群で伏臥位、体重減少及び排糞量の減少が認められた。胚・胎児に関して、500 µg/kg/日群以上で左中手骨骨化数の低値及び 13 肋骨を有する胎児発現率の高値が認められたが、左中手骨骨化数（500 µg/kg/日群: 4.79、1,000 µg/kg/日群: 4.78）は試験施設背景デ

⁶⁾ 性周期の延長については、平均性周期日数には有意な差は認められなかったが、5 日を超える性周期を示した個体数が、基剤対照群で 1 例に対し、650 µg/kg 群で 5 例であったこと、また、黄体数、着床数及び生存胚数については、施設背景データを下回る傾向が認められたことから、毒性学的意義があると判断された。

ータ()の範囲内であり、13 肋骨の発現率(500 µg/kg/日群: 80.5 %、1,000 µg/kg/日群: 85.6 %)は、1,000 µg/kg 群では試験施設背景データ()を上回ったが、同系統ウサギ(Kbl: NZW 系)での自然発生の発現率(12.00~96.97 %、Nakatsuka T et al, *Cong Anom*, 37: 47-138, 1997)の範囲内であった。また、1,000 µg/kg 群の3 例に外表異常胎児(短尾、胸腹壁裂、小眼球・眼瞼開存・腹壁裂 各1 例、発現率はそれぞれ0.79、0.51、0.51 及び0.51 %)が認められたが、いずれも自然発生の発現率(それぞれ最大0.82、0.79、0.87 及び1.05%、Nakatsuka T et al, *Cong Anom*, 37: 47-138, 1997)の範囲内であった。無毒性量は、母動物の一般毒性について250 µg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児について1,000 µg/kg/日と判断されている(4.2.3.5.2-4)。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

① ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.3.5.3-2)

妊娠ラット(雌雄各18~20 例/群)に本剤160、320 及び650 µg/kg/日を妊娠7 日から授乳20 日まで経皮投与したとき、母動物において、160 µg/kg 群以上で哺育行動の低下及び全児死亡、320 µg/kg 群以上で一過性の体重減少及び体重増加抑制、650 µg/kg/日群で皮膚の蒼白化が認められた。出生児に関しては、160 µg/kg 群以上で生後4 日生存率の低下、320 µg/kg 群以上の雄で生後42 日体重の低値及び陰茎亀頭包皮分離の分化率の低値、650 µg/kg/日群で眼瞼開裂の分化率の低値が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について160 µg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児について160 µg/kg/日を下回ると判断されている。

② ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する追加試験(4.2.3.5.3-3)

妊娠ラット(雌雄各23~24 例/群)に本剤を80 及び160 µg/kg/日を妊娠7 日から授乳20 日まで経皮投与したとき、80 µg/kg 群以上で授乳時体重の低値、哺育行動の低下及び全児死亡が認められたが、哺育行動の低下及び全児死亡(80 µg/kg 群: 2 例、160 µg/kg 群: 3 例)は基剤対照群(3 例)にも認められたことから本薬との関連性はないと考えられている。出生児に関して、160 µg/kg/日群で生後4 日生存率の低下傾向及び一過性の体重の低値が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について80 µg/kg/日を下回り、母動物の生殖機能及び出生児について80 µg/kg/日と判断されている。

(4) 局所刺激性試験

局所刺激性試験として、本剤()及び()%製剤)を用いたウサギにおける皮膚一次刺激性試験(4.2.3.6-1)及び14 日間皮膚累積刺激性試験(4.2.3.6-2)、モルモットにおける皮膚感作性試験(4.2.3.6-3)、皮膚光毒性試験(4.2.3.6-4)及び皮膚光感作性試験(4.2.3.6-5)、並びに本剤(申請製剤)の劣化品⁷⁾を用いたウサギにおける皮膚一次刺激性試験(4.2.3.6-6)が実施された。皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験の結果は陰性と判断されているが、皮膚一次刺激性試験及び劣化品を用いた皮膚一次刺激性試験において、本剤は「軽度の刺激性あり」と判断されている。

⁷⁾ 光安定性試験(本剤を室温/成行き湿度/約3,700 lux で約2 週間<総照度120 万 lux>暴光)の非包装品と同一製剤であり、含量の低下()%、類縁物質の増加(総類縁物質)%)、性状(表面の光沢、におい)の変化が認められている。

(5) その他の毒性試験

1) 毒性発現の機序に関する試験

イヌにおける反復投与毒性試験において、諸臓器の小・細動脈に血管病変（硝子変性）が認められたことから、本剤（申請製剤）を用いたサルにおける種差の検討並びにイヌにおけるリザーバー型フェンタニル貼付剤との比較及び剖検時期の影響に関する試験が実施された。

雄性サル（各 2～4 例/群）に本剤を 2,000 及び 3,000 $\mu\text{g}/\text{body}$ （629 及び 889 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に相当）で 4 週間経皮投与したとき、いずれの臓器にも血管病変（小・細動脈の硝子変性）は認められなかった（4.2.3.7.3-3）。

雄性イヌ（各 4 例/群、各 2 例/休薬群）に本剤を 24 時間毎に 24 日目まで 12,000 $\mu\text{g}/\text{body}$ 、25 日以降は 24,000 $\mu\text{g}/\text{body}$ （それぞれ 1,539 及び 2,147 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に相当）、対照群としてリザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ[®]パッチ）を 72 時間毎に 20,000 $\mu\text{g}/\text{body}$ （フェンタニル量として 2,399 $\mu\text{g}/\text{kg}/3$ 日に相当）で 13 週間経皮投与したとき、本剤群で膀胱の多病巣性血管炎及び舌の炎症を伴う小潰瘍、リザーバー型フェンタニル貼付剤群で舌の炎症を伴う小潰瘍、多病巣性血管炎及び胆嚢の血管周囲細胞浸潤が認められたが、これらの所見は 4 週間の休薬群には認められなかった（参考 4.2.3.7.3-4）。

雄性イヌ（各 4 例/群）に本剤 15,000 $\mu\text{g}/\text{body}$ （1,624 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に相当）を 4 週間経皮投与したとき、剥離直後に剖検した群ではいずれの臓器にも血管病変は認められなかったが、剥離後 24 時間に剖検した群では 2 例に心臓、胆嚢及び膀胱に小・細動脈中膜の硝子変性が認められ、心臓及び膀胱では血管周辺の細胞浸潤を伴った（参考 4.2.3.7.3-5）。

<審査の概略>

機構は、イヌにおいて認められた諸臓器の血管病変（小・細動脈の硝子変性）について、ヒトにおける安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌにおける反復投与毒性試験において、胆嚢、膀胱、舌等の諸臓器に小・細動脈の硝子変性が認められ、動脈壁の中膜出血及び血管周辺の好中球浸潤を伴い、一部に出血や浮腫を認めたこと、しかしながら、これらの所見は本剤剥離後 24 時間に剖検した群にのみ認められ、剥離直後に剖検した群では認められなかったこと（参考 4.2.3.7.3-5）を説明した。その上で申請者は、フェンタニルは血管拡張・収縮作用を有することが知られているが（Moore PG et al, *Clin Exp Pharm Physiol*, 27: 1028-1033, 2000）、血管系に対する感受性が比較的高いイヌでは、血管拡張・収縮作用を有する薬物により血管病変が好発し（van Vleet JF et al, *Handbook of Toxicologic Pathology Academic Press*, 583-602, 1991）、このような血管病変はヒトにおける危険性はないと報告（Dogterom P et al, *Crit Rev Toxicol*, 22 (3, 4) : 203-241, 1992）されていること、血管病変はリザーバー型フェンタニル貼付剤でも同様に認められ、4 週間の休薬後に剖検した群では認められない可逆性の変化であったこと（参考 4.2.3.7.3-4）から、ヒトにおける血管病変が臨床的に問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。また申請者は、臨床試験において、イヌで血管病変が認められた組織と関連

する有害事象⁸⁾を検討したところ、血管病変（硝子変性）との関連性を明確に示唆する所見は認められなかったことを説明した。

機構は、以上について了承し、提出された毒性試験成績から、既承認のフェンタニル貼付剤と異なる新たな問題は認められていないと考える。

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成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人癌性疼痛患者を対象に実施された第Ⅰ相試験（5.3.3.2-1: HFT-290-01、5.3.3.2-2: 99290101、5.3.3.2-3: 99290111）及び第Ⅱ相試験（5.3.4.2-1: HFT-290-08、5.3.5.2-1: HFT-290-04、5.3.5.2-2: HFT-290-06）の成績が提出された。血清中未変化体濃度はGC/MS法（定量下限: 0.030 ng/mL）、尿中未変化体及び代謝物（p-水酸化フェンタニル、水酸化ノルフェンタニル及びノルフェンタニル）濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS法、定量下限: 未変化体、p-水酸化フェンタニル及び水酸化ノルフェンタニルは0.1 ng/mL、ノルフェンタニルは0.5 ng/mL）によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

in vitro ヒト正常皮膚における貼付後 24 時間までのフェンタニルの平均累積透過量は胸部、腹部、上腕部及び大腿部でそれぞれ 44.3 ± 19.3 、 42.0 ± 18.3 、 47.1 ± 17.8 及び 42.2 ± 20.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、最大透過速度はそれぞれ 2.83 ± 1.33 、 2.41 ± 1.02 、 3.00 ± 1.20 及び 3.19 ± 2.08 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ であり、貼付部位による差は認められなかった（5.3.2.3-1）。

ヒト血漿に ^{14}C 標識体（本薬）を 1～20 ng/mL となるように添加したとき、超遠心分離法により測定した *in vitro* 血漿タンパク結合率は 89.1～90.0 %であった（4.2.2.2-1）。

7 種類の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9-Arg、CYP2C9-Cys、CYP2C19、CYP2D6-Val、CYP2E1 及び CYP3A4）の特異的基質を用いて、ヒト CYP 発現系（リンパ芽球様細胞系）ミクロソームにおける本薬（0.1～10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬 1 及び 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ により CYP2D6-Val 活性がそれぞれ 52.7 及び 86.9 %阻害され、本薬 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ により CYP2C9-Cys 及び CYP2C19 活性がそれぞれ 7.5 及び 9.6 %阻害されたが、その他の代謝酵素に対する阻害作用は認められなかった。なお、CYP2D6 阻害に対する IC_{50} （1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、336 ng/mL）は、癌性疼痛患者（5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験）に本剤 8 mg 貼付時の定常状態における剥離時の血清中未変化体濃度（2.8 ng/mL）を 3 倍して算出した臨床最大用量 24 mg 貼付時の推定 C_{ss} （8.4 ng/mL）

⁸⁾ 第Ⅰ相から第Ⅲ相のすべての臨床試験 10 試験（5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験、5.3.3.2-2: 99290101 試験、5.3.3.2-3: 99290111 試験、5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験）における 632 例について、イヌで血管病変（硝子変性）が認められた組織と関連する有害事象として、MedDRA 器官別大分類の「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「胃腸障害」、「全身および投与局所様態」、「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」、「生殖系および乳房障害」、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」及び「血管障害」に該当する事象が抽出され、検討された。

と比較して約 40 倍高値であることから、本薬が CYP2D6 を阻害する可能性は低いと考えられている (5.3.2.2-1)。

(2) ヒトにおける薬物動態試験

1) 24 時間単回貼付試験 (5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験)

日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例数 14 例) を対象に、本剤 2 又は 4 mg (2 又は 4 mg 製剤各 1 枚) を胸部に 24 時間単回貼付したとき、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_{0-24h} は貼付用量に伴って増加した。

表 日本人癌性疼痛患者に本剤を 24 時間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
(5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験)

本剤貼付用量	2 mg	4 mg
薬物動態評価例数 (性別)	6 例 (すべて男性)	8 例 ^{a)} (男性 5 例、女性 3 例)
C_{max} (ng/mL)	0.35 ± 0.10	0.72 ± 0.55
t_{max} (h)	20.1 ± 6.1	20.6 ± 5.9
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	4.76 ± 1.10	9.32 ± 9.86
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	15.61 ± 5.96	31.13 ± 15.92
剥離後 ^{b)} の $t_{1/2}$ (h)	27.09 ± 14.14	37.76 ± 46.60
製剤中薬物残存率 (%) ^{c)}	28.1 ± 12.3	42.9 ± 14.0

- a) 1 例は貼付後 28 時間に試験を中止し、他の 1 例は使用済み製剤に保護テープが付いた状態で回収されたため、 AUC_{0-24h} 以外のパラメータは $n=7$ 。
b) 剥離後 72 時間まで観察
c) 貼付後に回収された製剤中の本薬残存量の実際の製剤中の薬物含量に対する割合

2) 72 時間単回貼付試験 (5.3.3.2-2: 99290101 試験)

日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例数 19 例) を対象に、本剤 2、4 又は 8 mg (2 mg 製剤 1 枚、4 mg 製剤 1 枚又は 4 mg 製剤 2 枚) を胸部に 72 時間単回貼付したとき、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_{0-72h} は貼付用量に伴って増加した。

表 日本人癌性疼痛患者に本剤を 72 時間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
(5.3.3.2-2: 99290101 試験)

本剤貼付用量	2 mg	4 mg	8 mg
薬物動態評価例数 (性別)	7 例 (男性 3 例、女性 4 例)	6 例 ^{a)} (男性 5 例、女性 1 例)	6 例 ^{b)} (男性 4 例、女性 2 例)
C_{max} (ng/mL)	0.37 ± 0.25	0.57 ± 0.34	1.05 ± 0.72
t_{max} (h)	41.2 ± 19.1	33.9 ± 16.0	34.0 ± 11.9
AUC_{0-72h} (ng·h/mL)	17.40 ± 10.51	27.59 ± 16.36	44.46 ± 24.53
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	30.70 ± 18.83	51.20 ± 29.00	72.28 ± 47.35
剥離後 ^{c)} の $t_{1/2}$ (h)	38.02 ± 13.51	31.96 ± 12.03	36.10 ± 22.58
製剤中薬物残存率 (%) ^{d)}	28.8 ± 9.4	21.6 ± 3.6	30.0 ± 13.2

- a) 1 例は貼付後 96 時間の採血が遅れ、他の 1 例は指定外の保護テープが使用されていたため、 $AUC_{0-\infty}$ 、剥離後の $t_{1/2}$ 及び製剤中薬物残存率は $n=5$ 。
b) 1 例は指定外の保護テープが使用されていたため、製剤中薬物残存率は $n=5$
c) 剥離後 96 時間まで観察
d) 貼付後に回収された製剤中の本薬残存量の実際の製剤中の薬物含量に対する割合

また、貼付後 168 時間までの未変化体、p-水酸化フェンタニル、水酸化ノルフェンタニル及びノルフェンタニルの尿中累積排泄率 (β -グルクロニダーゼによる酵素処理後) は、2 mg 群でそれぞれ

2.55、2.48、1.32 及び 23.95 %、4 mg 群でそれぞれ 1.45、2.67、1.35 及び 29.69 %、8 mg 群でそれぞれ 1.73、2.33、1.89 及び 33.08 %と本剤貼付用量によらずほぼ一定であった。

3) 反復貼付試験 (5.3.3.2-3: 99290111 試験)

日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 2 又は 4 mg (2 又は 4 mg 製剤各 1 枚) を胸部に 24 時間毎に 10 日間反復貼付したとき、血清中未変化体濃度推移は下図のとおりであり、貼付後 5 日目までにほぼ定常状態に達し、貼付後 10 日目 (240 時間) の濃度は貼付後 1 日目 (24 時間) と比較して本剤 2 及び 4 mg でそれぞれ 3.1 及び 2.6 倍高値を示した。貼付後 10 日目の血清中未変化体の $AUC_{216-240h}$ は本剤 2 及び 4 mg でそれぞれ 19.96 ± 9.22 又は 34.10 ± 14.41 ng·h/mL であり、剥離後の $t_{1/2}$ はそれぞれ 31.31 ± 9.78 及び 25.73 ± 7.00 時間であった。また、10 回目貼付後 24 時間までの未変化体及び代謝物 (p-水酸化フェンタニル、水酸化ノルフェンタニル及びノルフェンタニル) の尿中累積排泄率は本剤貼付用量によらずほぼ一定であった。

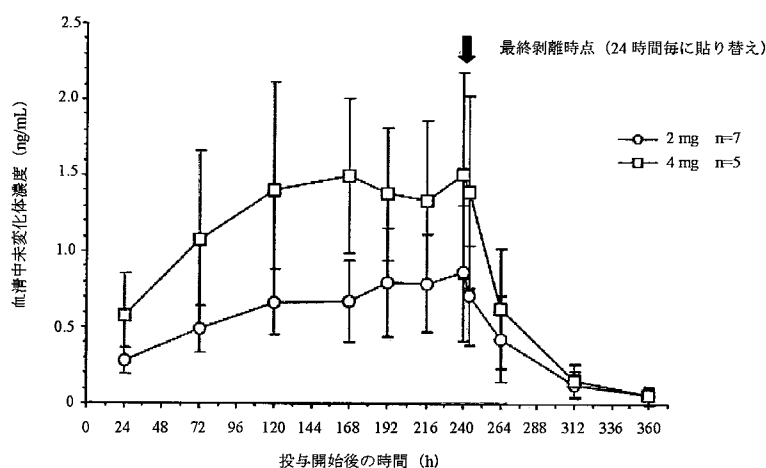


図 日本人癌性疼痛患者に本剤 2 又は 4 mg を 24 時間毎に 10 日間反復貼付したときの血清中未変化体濃度推移 (5.3.3.2-3: 99290111 試験)

4) 薬物動態及び薬力学検討試験 (5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験)

日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例数 25 例) を対象に、本剤 2 mg 製剤を 24 時間毎に 9 回 (H1 群: 男性 6 例、女性 4 例)、本剤 2 mg 製剤を 72 時間毎に 3 回 (H3 群: 男性 4 例、女性 4 例) 又はリザーバー型フェンタニル貼付剤 2.5 mg 製剤を 72 時間毎に 3 回 (D3 群: 男性 4 例、女性 3 例)、胸部に 9 日間反復貼付したとき、貼付開始後 96 から 216 時間までの血清中未変化体の濃度推移は下図のとおりであり、H1 群ではほぼ一定であったのに対し、H3 群及び D3 群では日間の変動が大きかった。最終貼付後 3 日間における $AUC_{144-216h}$ は H1 群、H3 群及び D3 群でそれぞれ 48.68 ± 26.88 、 26.52 ± 17.35 及び 39.23 ± 17.69 ng·h/mL、10 日目剥離時の製剤中薬物残存率から算出したフェンタニルの吸収率 (100 - 残存率) はそれぞれ 63.1 ± 19.4 、 77.5 ± 10.6 及び 62.3 ± 10.3 %であった。

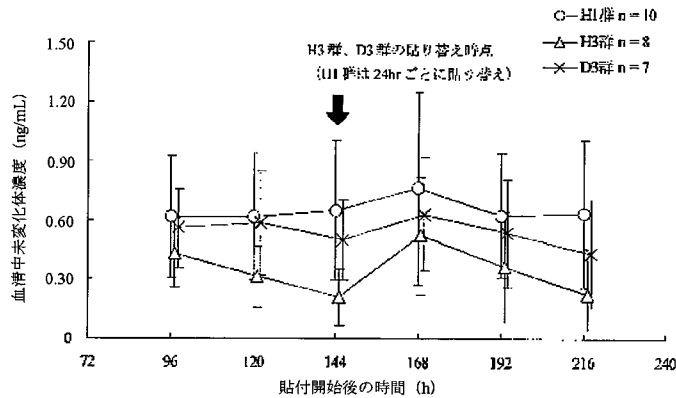


図 本剤 2mg 製剤を 24 時間毎に 9 回 (H1 群)、本剤 2mg 製剤を 72 時間毎に 3 回 (H3 群) 又はリザーバー型フェンタニル貼付剤 2.5mg 製剤を 72 時間毎に 3 回 (D3 群)、9 日間反復貼付したときの血清中未変化体濃度の推移 (平均値 ± 標準偏差、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験)

5) モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験)

日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例数 117 例) を対象に、本剤 1~14 mg を原則として胸部に 24 時間毎に 9 日間反復貼付したとき、9 日間同一用量が貼付された 55 例のうち定常状態到達日数⁹⁾ が算出不能であった 2 例を除く 53 例中 20 例 (37.7 %) が 3~4 日目、37 例 (69.8 %) が 8 日目までに定常状態に到達し、3 日間以上同一用量を貼付された症例における最終貼付剥離前の血清中未変化体濃度¹⁰⁾ は、貼付された用量 (1~10 mg) の範囲で本剤貼付用量に伴って増加することが示唆された。

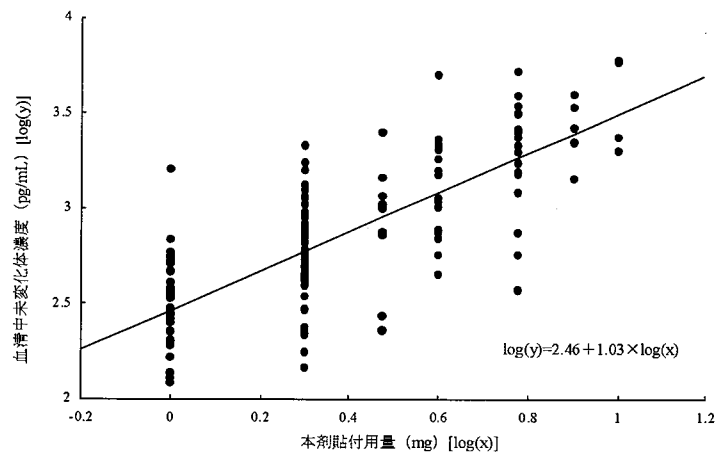


図 本剤 (1~10 mg) を同一用量で 3 日間以上反復貼付したときの用量比例性 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験)

6) リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え貼付試験 (5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験)

日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例 77 例¹¹⁾) を対象に、リザーバー型フェンタニル貼付剤 (デュロテップ® パッチ) 2.5、5.0、7.5 又は 10 mg の 72 時間毎から本剤 2、4、6 又は 8 mg の 24 時間毎

⁹⁾ 個々の症例において、モデル式「 $C = C_{ss} \cdot (1 - e^{-kel \cdot t})$ 」を用いて C_{ss} 及び kel を推定し、定常状態 C_{max} 値の 95 % に到達するまでに要する日数 ($t_{1/2}$ の 4.32 倍) が算出された。

¹⁰⁾ 同一患者において複数の用量が「3 日間以上同一用量」貼付された場合はそれぞれ延べ集計され、同一用量が複数回存在した場合は最初の「3 日間以上同一用量」を貼付したときの血清中未変化体濃度を用いて集計された。

¹¹⁾ 本剤未投与 1 例 (前観察期に医師により治験継続不適当と判断され中止した症例) を含む。

へ切り替えて、原則として胸部に本剤貼付 2 回目より増減して 9 日間反復貼付したとき、前観察期（デュロテップ®パッチ貼付期）3 日間及び本剤貼付開始後 3 日間における血清中未変化体濃度は下図のとおりであり、前観察期に減少し、本剤貼付期に増加する傾向が認められた。

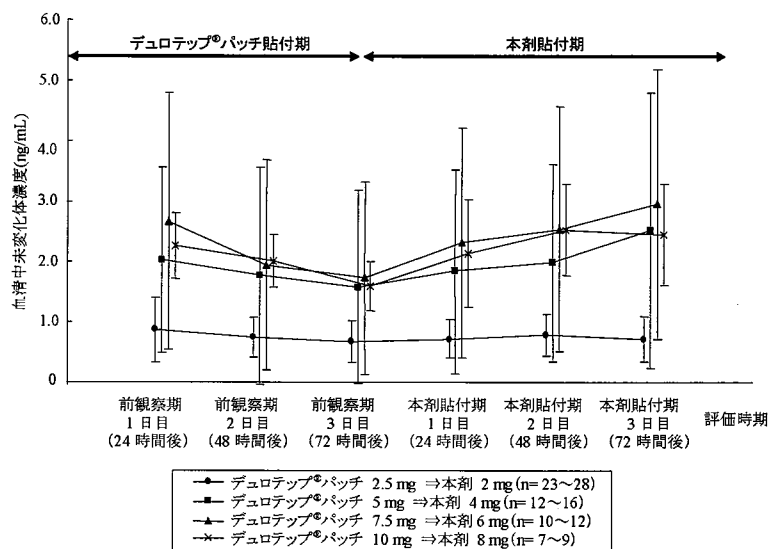


図 リザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）72 時間毎（前観察期）から本剤 24 時間毎へ切り替えて貼付したときの血清中未変化体濃度の経時推移（平均値 ± 標準偏差）（5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験）

<審査の概略>

(1) 既承認のフェンタニル貼付剤と比較した臨床薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態特性について、既承認のフェンタニル貼付剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 2 mg を 72 時間単回貼付したときの血清中未変化体濃度推移は下図のとおりであり、24 時間後までの血清中未変化体濃度は同一用量に相当するリザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）2.5 mg を 72 時間単回貼付したとき（水口公信ほか、*医薬ジャーナル*, 37: 2389-2402, 2001）と比較して低値を示したが、 t_{max} 及び剥離後の $t_{1/2}$ は下表のとおりであり、大きな違いは認められなかったことを説明した。

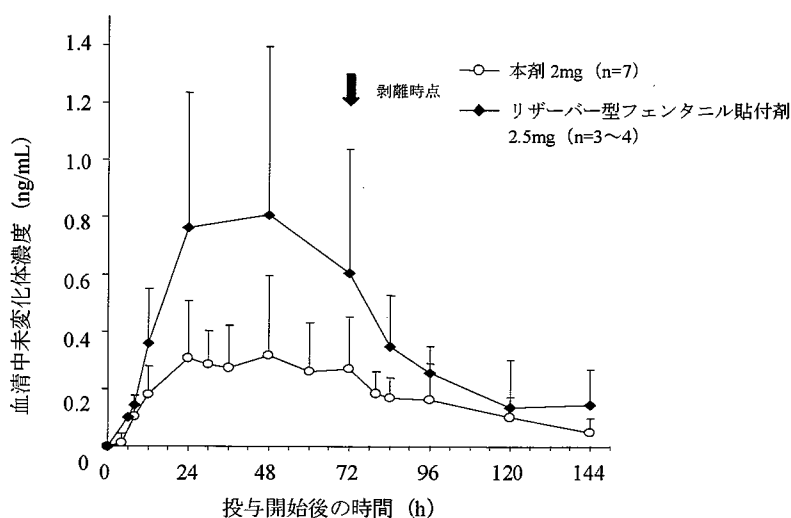


図 本剤を 72 時間単回貼付したときの血清中未変化体濃度推移のフェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）の報告値との比較（5.3.3.2-2: 99290101 試験、水口公信ほか、*医薬ジャーナル*, 37: 2389-2402, 2001）

表 本剤を72時間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の
リザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）の報告値との比較
（5.3.3.2-2: 99290101 試験、水口公信ほか、医薬ジャーナル, 37: 2389-2402, 2001）

製剤	本剤	デュロテップ®パッチ
貼付用量	2 mg	2.5 mg
薬物動態評価例数	7 例	3～4 例
C_{max} (ng/mL)	0.37 ± 0.25	0.83 ± 0.48
t_{max} (h)	41.2 ± 19.1	42.0 ± 12.0
AUC^a (ng·h/mL)	26.9 ± 16.5	58.0 ± 35.6
剥離後の $t_{1/2}$ (h)	38.0 ± 13.5	34.6 ± 18.0

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤は AUC_{0-144h} 、デュロテップ®パッチは AUC_{0-t}

機構は、本剤貼付後の定常状態に到達するまでの期間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を24時間毎に反復貼付したときの薬物動態が検討された3試験（5.3.3.2-3: 99290111 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験、5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験）において、本剤の貼付用量が変更されなかった症例における貼り替え直前の血清中未変化体濃度推移は下図のとおりであり、貼付開始後72時間以降に定常状態に到達すると考えていること、一方、既承認のリザーバー型フェンタニル貼付剤では初回貼付時（12～48時間）にほぼ定常状態に到達すると報告（水口公信ほか、医薬ジャーナル, 37: 2389-2402, 2001）されていることを説明した。

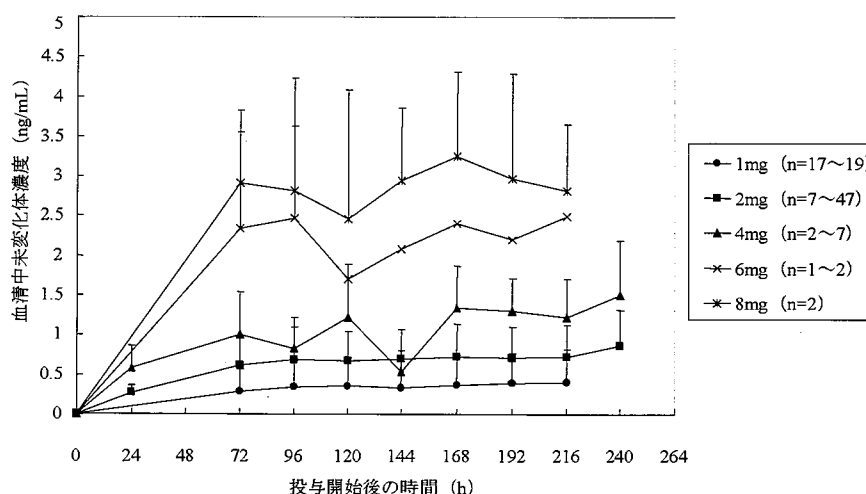


図 本剤を同一用量で24時間毎に9～10日間反復貼付したときの貼り替え直前の血清中未変化体濃度推移
（5.3.3.2-3: 99290111 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験、5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験）

機構は、本剤2mg貼付時の定常状態における血清中未変化体濃度は既承認のリザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）2.5mg貼付時と同程度であることが示されているが（5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験）、貼付開始初期の血清中未変化体濃度は本剤で低く、本剤では既承認のフェンタニル貼付剤と同程度の血中濃度に到達するまでにより長時間を要すると考えられることから、本剤貼付開始初期又は増量時には十分な血中濃度に到達する以前に安易な増量が行われることがないよう特に注意する必要があると考える。

（2）薬物動態における個体間変動について

機構は、本剤貼付時の薬物動態における個体間変動について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を固定用量で 24 時間毎に反復貼付したときの定常状態における個々の患者の平均血清中未変化体濃度 ($C_{120h} \sim C_{240h}$ の平均値を 2 mg で基準化) は下図のとおりであり、その変動幅は既承認のリザーバー型フェンタニル貼付剤 (デュロテップ®パッチ) を 72 時間毎に反復貼付したときの定常状態における平均血清中未変化体濃度とほぼ同様であったことを説明した。

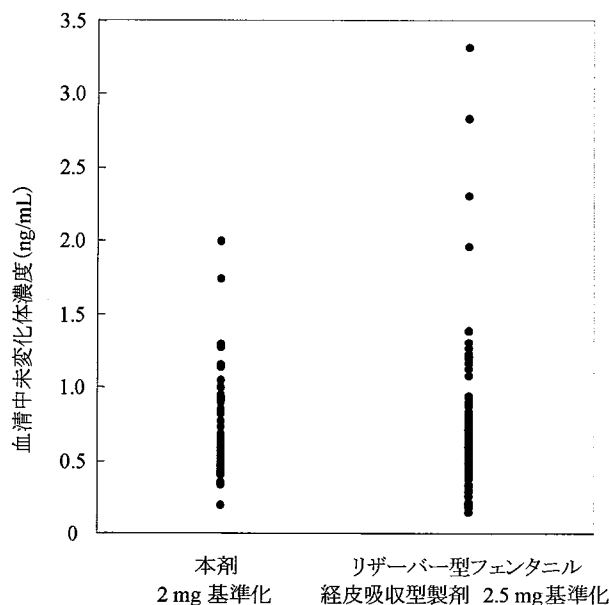


図 本剤 (24 時間毎) 又はリザーバー型フェンタニル貼付剤 (デュロテップ®パッチ、72 時間毎) を固定用量で貼付したときの定常状態における血清中未変化体濃度 (本剤 n=56、デュロテップ®パッチ n=82)
(5.3.3.2-3: 9929011 試験、5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験)

機構は、臨床試験において血清中未変化体濃度が高値を示した症例とその安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、血清中薬物濃度測定を行った 6 試験 (5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験、5.3.3.2-2: 99290101 試験、5.3.3.2-3: 99290111 試験、5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験) において、薬物動態解析対象 264 例中 61 例に血清中未変化体濃度の高値¹²⁾ が認められ、そのうち 2 例 4 件 (いずれも HFT-290-04 試験) に因果関係が否定できない重篤又は高度の有害事象 (呼吸抑制、呼吸抑制・血圧低下・傾眠 各 1 例) が認められたこと、当該 2 例における血清中未変化体濃度は 24 時間単回貼付試験 (5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験) のデータを用いた重ね合わせ法によるシミュレーション結果のそれぞれ約 3.7 及び 4.6 倍高値を示したが、いずれも臨床検査において肝及び腎機能検査値異常が認められたため、それらが本薬の代謝及び排泄に影響した可能性も否定できないと考えていること、いずれも本剤の貼付中止及びナロキソンの投与により呼吸抑制は消失したことを説明した。なお申請者は、肝及び腎機能障害患者では本剤貼付後の血清中未変化体濃度が高値を示し、有害事象が発現しやすくなるおそれがあることから、添付文書においてこれらの患者を慎重投与とすることを説明した。

¹²⁾ 固定用量貼付症例では各固定用量の「平均値+1 標準偏差 (SD)」と比べて、用量変更症例又は固定用量貼付症例が少ない場合は 24 時間単回貼付試験 (5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験) のデータを用いた重ね合わせによるシミュレーション結果と比べて、それぞれ明らかに高値を示した症例が抽出された。

機構は、本剤貼付後の薬物動態における個体間変動は既承認のリザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）と比較して大きく異なる傾向は認められていないことを踏まえると、現時点では既承認製剤と同様に肝及び腎機能障害患者を慎重投与とすることで特段の問題はないと考えるがこれらの患者における安全性につい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。

（3）貼付部位による薬物動態への影響について

機構は、本剤は胸部、腹部、上腕部、大腿部、背部等に貼付することが想定されるが、臨床試験では主に胸部に貼付したときの薬物動態が検討されていることから、本剤を胸部以外に貼付したときの薬物動態並びに有効性及び安全性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、臨床試験において本剤を胸部以外に貼付した症例は 23 例（5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験の 10 例、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験の 12 例、5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験の 1 例）と少なく、そのうち血清中未変化体濃度が測定された 22 例における 2 mg で基準化した血清中未変化体濃度の散布図は下図のとおりであり、胸部に貼付した症例における分布の範囲内であったことを説明した。

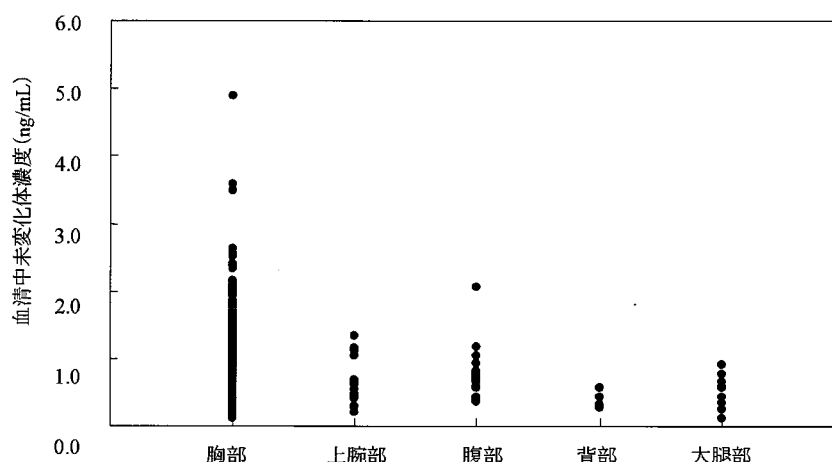


図 貼付部位別の 2 mg で基準化した血清中未変化体濃度の散布図（5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験）

また申請者は、胸部以外に貼付した症例が少ないため厳密な比較は困難であるが、当該症例が認められた 3 試験（5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験）において、本剤を胸部のみ及び胸部以外に貼付した症例における最終評価時の有効率¹³⁾はそれぞれ 75.5 %（176/233 例）及び 72.7 %（16/22 例）と大きく異ならなかったこと、また有害事象発現率はそれぞれ 79.8 %（186/233 例）及び 91.3 %（21/23 例）と胸部以外に貼付した症例でやや高かったものの、因果関係が否定できない有害事象発現率はそれぞれ 50.6 %（118/233 例）及び 52.2 %（12/23 例）と明らかな違いは認められず、発現した事象に大きな違いはなかったことを説明した。

¹³⁾ 本剤貼付前及び最終評価時（9 回目貼付後又は中止時）の VAS 値をもとに、前治療オピオイド鎮痛剤投与期の VAS 値が 0～34mm の患者では切り替え改善度として「コントロール改善、コントロール良好、コントロールやや良好、コントロール低下、コントロール不良」、前治療オピオイド鎮痛剤投与期の VAS 値が 35～100 mm の患者では鎮痛改善度として「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」のそれぞれ 5 段階で評価し、「コントロール良好」又は「中等度改善」以上の症例の割合が有効率とされた。

機構は、本剤の貼付部位に関して、現時点で注意喚起を必要とする特段の問題は認められていないと考えるが、臨床試験において本剤を胸部以外に貼付した症例数は限られているため、本剤の貼付部位が有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

（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Ⅱ相試験 4 試験（5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験）及び第Ⅲ相試験 3 試験（5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験）の成績が提出され、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Ⅰ相試験 3 試験（5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験、5.3.3.2-2: 99290101 試験、5.3.3.2-3: 99290111 試験）の成績が提出された。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、対象患者は、本剤切り替え前の前治療オピオイド鎮痛剤投与期の VAS 値が 35 mm 未満の患者を「a 群」、前治療オピオイド鎮痛剤投与期の VAS 値が 35 mm 以上の患者を「b 群」、前治療としてオピオイド鎮痛剤が投与されておらず、VAS 値が 40 又は 35 mm 以上の患者を「c 群」として分類され、本剤の有効性は、本剤貼付前及び各評価時点の VAS 値をもとに、下表の判断基準を用いて、a 群では切り替え改善度として「コントロール改善、コントロール良好、コントロールやや良好、コントロール低下、コントロール不良」、b 群及び c 群では鎮痛改善度として「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」のそれぞれ 5 段階で評価し、リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え貼付試験（5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験）を除く各試験では「コントロール良好」又は「中等度改善」以上の症例が「有効」と判定され、各評価時点で本剤が増量された場合には 1 段階下げて評価すると設定された。また、リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え貼付試験（5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験）では「コントロール良好」又は「不変」以上の症例が「有効」¹⁴⁾と判定され、各試験において有効と判定された症例の割合が有効率と設定された。なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

¹⁴⁾ リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え貼付試験（5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験）は、本剤により既承認のリザーバー型フェンタニル貼付剤と同程度の有効性及び薬物動態が得られることを確認する目的で実施されたため、本剤切り替え前の VAS 値が高い（35 mm 以上）b 群で切り替え前後の VAS 値の変動がない場合（「不変」）には「有効」と判定された。

表 鎮痛改善度及び切り替え改善度の効果判定基準

		各評価時期の疼痛 VAS 値 (mm)										
		0～4	5～14	15～24	25～34	35～44	45～54	55～64	65～74	75～84	85～94	95～100
本剤貼付前の疼痛 VAS 値 (mm)	0～4					コントロール	コントロール					
	5～14		コントロール			コントロール	コントロール		コントロール			
	15～24	コントロール	良好			やや	低下			不良		
	25～34	改善				良好						
	35～44											
	45～54											
	55～64										悪化	
	65～74	著明改善	中等度改善			軽度改善			不変			
	75～84											
	85～94											
	95～100											

(1) 第 I 相試験

1) 24 時間単回貼付試験 (5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験<19 年 月～19 年 月>)

日本人癌性疼痛患者（目標症例数 20 例、各群 10 例）を対象に、本剤 2 及び 4 mg の薬物動態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（薬物動態については「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 2 又は 4 mg を 24 時間、胸部に単回貼付すると設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、試験開始前に投与されていた鎮痛剤（速効性製剤）を投与すると設定された。

総投与症例 14 例（2 mg 群 6 例、4 mg 群 8 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、2 mg 群 83.3 %（5/6 例）、4 mg 群 75.0 %（6/8 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係の否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、2 mg 群 33.3 %（2/6 例）、4 mg 群 62.5 %（5/8 例）に認められ、主な事象は、適用部位そう痒感 3 例（2 mg 群 2 例、4 mg 群 1 例）、発汗 2 例（4 mg 群 2 例）、投与部位発赤 2 例（4 mg 群 2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）において、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、癌性疼痛患者に本剤 2 及び 4 mg を 24 時間単回貼付したとき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。

2) 72 時間単回貼付試験 (5.3.3.2-2: 99290101 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人癌性疼痛患者（目標症例数 18 例、各群 6 例）を対象に、本剤 2、4 及び 8 mg の薬物動態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（薬物動態については「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 2、4 又は 8 mg を 72 時間、胸部に単回貼付すると設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、適宜鎮痛剤を投与すると設定された。

総投与症例 22 例（2 mg 群 9 例、4 mg 群 6 例、8 mg 群 7 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、2 mg 群 88.9 %（8/9 例）、4 mg 群 83.3 %（5/6 例）、8 mg 群 100.0 %（7/7 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 8 mg 群 2 例

(病的骨折・肝転移及び播種性血管内凝固 各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止は 1 例 (心電図異常 NOS) に認められ、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、2 mg 群 44.4 % (4/9 例)、4 mg 群 83.3 % (5/6 例)、8 mg 群 71.4 % (5/7 例) に認められ、主な事象は、傾眠 3 例 (2 mg 群 1 例、4 mg 群 2 例)、悪心 2 例 (8 mg 群 2 例)、倦怠感 2 例 (2 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例)、口渇 2 例 (2 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例)、心電図異常 NOS 2 例 (2 mg 群 2 例)、投与部位紅斑 2 例 (2 mg 群 1 例、4 mg 群 1 例)、血中カリウム減少 2 例 (4 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例)、尿中蛋白陽性 2 例 (4 mg 群 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) において、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図において、2 mg 群 4 例に異常変動 (左室肥大、心室性期外収縮、右脚ブロック及び徐脈 各 1 例、いずれも軽度) が認められ、このうち左室肥大、右脚ブロック及び徐脈は因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、癌性疼痛患者に本剤 2、4 及び 8 mg を 72 時間単回貼付したとき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。

3) 反復貼付試験 (5.3.3.2-3: 99290111 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人癌性疼痛患者 (目標症例数 12 例、各群 6 例) を対象に、本剤 2 及び 4 mg の薬物動態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 (薬物動態については「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 2 又は 4 mg を 24 時間毎に胸部に 10 日間貼付すると設定された。また、突発痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、塩酸モルヒネ等の速効性鎮痛剤を投与すると設定された。

総投与症例 13 例 (2 mg 群 7 例、4 mg 群 6 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、2 mg 群 85.7 % (6/7 例)、4 mg 群 100 % (6/6 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、4 mg 群 2 例 (嚥下障害・複視及び胃腸出血 NOS 各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

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、2 mg 群 71.4 % (5/7 例)、4 mg 群 100.0 % (6/6 例) に認められ、主な事象は、悪心 7 例 (2 mg 群 4 例、4 mg 群 3 例)、嘔吐 NOS 6 例 (2 mg 群 3 例、4 mg 群 3 例)、便秘 3 例 (いずれも 4 mg 群)、投与部位紅斑 3 例 (2 mg 群 1 例、4 mg 群 2 例)、投与部位そう痒感 3 例 (2 mg 群 1 例、4 mg 群 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) において、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図において、2 mg 群 1 例に右脚ブロック (軽度) が認められ、因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、癌性疼痛患者に本剤 2 及び 4 mg を 1 日 1 回 24 時間毎に 10 日間反復貼付したとき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。

(2) 第Ⅱ相試験

1) モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験<20 年 月~20 年 月>)

3日間以上一定量(レスキュー・ドーズを除く)のモルヒネ製剤(経口モルヒネ換算量として269 mg/日以下)が投与されている日本人癌性疼痛患者(目標症例120例)を対象に、本剤へ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「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤の初回貼付用量を前治療モルヒネ製剤の投与量に応じて下表の換算表に従って決定し、原則として胸部に24時間毎に9日間貼付すると設定された。貼付用量は、4回目貼付時以降、増量基準¹⁵⁾に従って、1、2、3、4、6、8 mgの順に以降は2 mgずつ最大20 mgまで増量し(ただし、医師が必要と判断した場合は2 mgから4 mgへの増量可能)、減量は医師の判断に基づき1 mgずつ行うと設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、前治療モルヒネ製剤の1日投与量に基づき1回あたり速効性モルヒネ経口剤(オプゾ[®]内服液)を1/6量又はモルヒネ注射剤を1/24量(ただし、経口投与及び静脈内投与が困難な場合はモルヒネ坐剤を1回1/6量)を目安に投与すると設定された。

表 前治療モルヒネ製剤から本剤初回貼付用量への換算表 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験)

本剤初回貼付用量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg
モルヒネ経口剤 (mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209	210~269
モルヒネ坐剤 (mg/日)	≤10	20~40	50~70	80~100	110~130
モルヒネ注射剤 (静脈内投与) (mg/日)	≤9	10~29	30~49	50~69	70~89
モルヒネ注射剤 (硬膜外投与) (mg/日)	≤2	3~8	9~14	15~20	21~26

総投与症例118例全例が安全性解析対象であり、選択基準違反(オキシコンチンからの切り替え)2例及び有効性評価欠測1例の合計3例を除外した115例がFAS (Full Analysis Set) であり、FASから併用薬剤(療法)違反29例及び用法・用量違反1例の合計30例を除外した85例がPPS (Per Protocol Set) であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における最終評価時(9回目剥離時又は中止時)の本剤貼付用量(平均値 ± 標準偏差)は3.7 ± 2.8 mg(最小値1 mg、最大値14 mg)であった。

主要評価項目であるPPSにおける最終評価時の有効率は、全体で78.8% (67/85例)、a群及びb群でそれぞれ91.9% (57/62例)及び43.5% (10/23例)であった。また、副次評価項目である最終評価時のVAS値とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況は下表のとおりであった。

¹⁵⁾ 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験) における増量基準は、以下のいずれかに該当する場合に、増量方法に従い、増量可能と設定された。

- ・ 貼り替え直前24時間のレスキューが3回以上実施された場合
- ・ 医師が鎮痛効果不十分で増量を必要と判断した場合

表 モルヒネ製剤から本剤へ切り替えて貼付したときの最終評価時（9 回目剥離時又は中止時）における有効率、VAS 値とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況（5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、PPS）

	全体	a 群	b 群
評価例数	85	62	23
最終評価時の有効率 (%) ^{a)}	78.8 (67)	91.9 (57)	43.5 (10)
前治療モルヒネ製剤投与期の VAS 値 (mm) ^{b)}	24.6 ± 22.5	12.6 ± 9.3	56.7 ± 14.4
最終評価時の VAS 値 (mm) ^{b)}	20.6 ± 22.3	13.0 ± 14.8	41.2 ± 26.3
最終評価時の VAS 値変化量 (mm) ^{b)}	-3.9 ± 19.0	0.4 ± 14.5	-15.5 ± 24.7
最終評価時の レスキュー・ドーズ	投与症例の割合 (%) ^{c)}	34.1 (29)	32.3 (20)
	投与回数 (回/日) ^{d)}	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.5
	投与量 (mg/日) ^{e)}	16.5 ± 14.2	12.7 ± 10.7
		25.0 ± 17.9	

a 群: 前治療モルヒネ製剤投与期の VAS 値が 35 mm 未満、b 群: 前治療モルヒネ製剤投与期の VAS 値が 35 mm 以上

a) 有効率（有効例数）、b) 平均値 ± 標準偏差

c) レスキュー・ドーズ投与症例の割合（レスキュー・ドーズ投与例数）

d) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値 ± 標準偏差

e) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与量、経口モルヒネ換算量、平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、86.4%（102/118 例）に認められた。死亡例は 1 例（腎不全）、その他の重篤な有害事象は 5 例（呼吸抑制・血圧低下、骨転移、貧血・ヘモグロビン減少、軟部組織の悪性新生物及び前立腺癌 各 1 例）に認められたが、呼吸抑制・血圧低下 1 例を除き、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は 3 例（下痢、呼吸抑制及び悪心・浮動性めまい 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、55.1%（65/118 例）に認められ、主な事象は、嘔吐 14 例、傾眠 13 例、投与部位そう痒感 11 例、便秘及び悪心 各 8 例、下痢 7 例、投与部位紅斑及び浮動性めまい 各 6 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）において、重篤な有害事象として 1 例に血圧低下（中等度）が認められたが、その他、臨床問題となる変動は認められなかった。心電図において、1 例に頻脈（軽度）が認められたが、因果関係は否定された。

以上より申請者は、モルヒネ製剤から本剤へ切り替えたときの疼痛コントロールは良好であることが示唆され、安全性に関してはオピオイド特有の有害事象が認められたものの、大きな問題はないと判断したことを説明した。

2) リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え貼付試験（5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験<20 年 月～20 年 月>）

6 日間以上一定量のリザーバー型フェンタニル貼付剤が投与されている日本人癌性疼痛患者（目標症例 75 例）を対象に、本剤へ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「（i）臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、前観察期に前治療リザーバー型フェンタニル貼付剤を試験登録時と同一用量で 3 日間貼付した後、本剤の初回貼付量を前治療リザーバー型フェンタニル貼付剤の投与量に応じて下表の換算表に従って決定し、原則として胸部に、24 時間毎に 9 日間貼付すると設定された。貼付用量は、2 回目貼付時以降、増量基準¹⁵⁾に従って、2、3、4、6、8 mg の順に以降は 2 mg ずつ最大 24 mg まで増量し（ただし、医師が必要と判断した場合は 2 mg から 4 mg への増量可能）、減量は医師の判断に基づき 1 mg ずつ行くと設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不

十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、前治療リザーバー型フェンタニル貼付剤の貼付用量に基づき速効性モルヒネ製剤を下表を目安に投与すると設定された。

表 前治療リザーバー型フェンタニル貼付剤から本剤初回貼付用量及びレスキュー・ドーズへの換算表
(5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験)

本剤初回貼付用量	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg
前治療リザーバー型フェンタニル貼付剤用量	2.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg
レスキュー・ドーズ投与量				
モルヒネ経口剤 (mg/回)	10	20	30	40
モルヒネ坐剤 (mg/回)	5	10	20	30
モルヒネ注射剤 (静脈内投与) (mg/回)	5	10	15	20

総投与症例 76 例全例が安全性解析対象であり、除外基準違反（脳に器質的障害を有する）1 例及び本剤未貼付 2 例の合計 3 例を除外した 75 例が FAS であり、FAS から併用薬剤（療法）違反 15 例及び観察（検査）違反 3 例（重複あり）の合計 16 例を除外した 59 例が PPS であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における最終評価時（9 回目剥離時又は中止時）の本剤貼付用量（平均値 ± 標準偏差）は 4.5 ± 2.7 mg（最小値 1 mg、最大値 12 mg）であった。

主要評価項目である PPS における最終評価時（9 回目剥離時又は中止時）の有効率は、全体で 83.9 % (47/56 例、最終剥離時の有効性評価欠測 3 例を除く)、a 群及び b 群でそれぞれ 86.0 % (37/43 例) 及び 76.9 % (10/13 例) であった。また、副次評価項目である最終評価時の VAS 値とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況は下表のとおりであった。

表 リザーバー型フェンタニル貼付剤から本剤へ切り替えて貼付したときの最終評価時（9 回目剥離時又は中止時）における有効率、VAS 値とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況
(5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、PPS)

	全体	a 群	b 群
評価例数	59 ^{a)}	46 ^{a)}	13
最終評価時の有効率 (%) ^{a)}	83.9 (47)	86.0 (37)	76.9 (10)
前観察期 (3 日間) の平均 VAS 値 (mm) ^{b)}	21.7 ± 19.5	13.8 ± 11.5	49.3 ± 16.6
最終評価時の VAS 値 (mm) ^{b)}	21.0 ± 20.5	15.0 ± 16.3	40.8 ± 21.3
最終評価時の VAS 値変化量 (mm) ^{b)}	-0.7 ± 15.1	1.7 ± 13.5	-8.5 ± 17.9
最終評価時の レスキュー・ドーズ	投与症例の割合 (%) ^{c)}	23.7 (14)	23.9 (11)
	投与回数 (回/日) ^{d)}	1.5 ± 0.7	1.5 ± 0.7
	投与量 (mg/日) ^{e)}	20.0 ± 22.2	14.5 ± 10.4
			40.0 ± 43.6

a 群: 前治療リザーバー型フェンタニル貼付剤投与期の VAS 値が 35 mm 未満

b 群: 前治療リザーバー型フェンタニル貼付剤投与期の VAS 値が 35 mm 以上

a) 有効率 (有効例数)

b) a 群 3 例で最終評価時の VAS 値が欠測であったため、最終評価時の有効率、VAS 値及び VAS 値変化量の評価例数は全体 56 例、a 群 43 例、平均値 ± 標準偏差

c) レスキュー・ドーズ投与症例の割合 (レスキュー・ドーズ投与例数)

d) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値 ± 標準偏差

e) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与量、経口モルヒネ換算量、平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、84.2 % (64/76 例) に認められた。死亡例は 3 例（敗血症、多臓器不全及び嚥下性肺炎 各 1 例）、その他の重篤な有害事象は 4 例（腸管閉塞、昏睡、肝転移・全身健康状態低下・ALP 増加・AST 増加・ALT 増加・ γ -GTP 増加及び肺炎 各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止は 5 例（呼吸困難 4 例、全身健康状態低下 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

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、39.5 % (30/76 例) に認められ、主な事象は、悪心 7 例、傾眠 6 例、嘔吐 4 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図において、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、リザーバー型フェンタニル貼付剤から本剤へ切り替えたときの疼痛コントロールは良好であることが示唆され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

3) オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした試験 (5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験<20 年 月~20 年 月>)

非オピオイド鎮痛剤の投与により十分な除痛が得られない(試験登録時の VAS 値が 40 mm 以上)日本人癌性疼痛患者(目標症例 75 例)を対象に、本剤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、本剤の初回貼付用量を 1 mg とし、原則として胸部に 24 時間毎に 9 日間貼付すると設定された。貼付用量は、4 回目貼付時以降、増量基準¹⁵⁾に従って、1、2、3、4、6、8 mg の順に以降は 2 mg ずつ最大 12 mg まで増量し(ただし、医師が必要と判断した場合は 2 mg から 4 mg への増量可能)、減量は医師の判断に基づき 1 mg ずつ行うと設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、速効性モルヒネ経口剤(オプソ[®]内服液、ただし、経口での摂取困難な場合は注射剤又は坐剤の使用も可能)を 1 回 5 mg 投与すると設定された。

総投与症例 62 例全例が安全性解析対象であり、選択基準違反 5 例(試験登録時の VAS 値が 40 mm 未満 2 例、オピオイド鎮痛剤使用例 3 例)を除外した 57 例が FAS、FAS から除外基準違反(試験開始前 7 日間における疼痛評価に影響を及ぼす治療の実施)1 例、併用薬剤(療法)違反 16 例、用法・用量違反 1 例(重複あり)の合計 17 例を除外した 40 例が PPS であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における最終評価時(9 回目剥離時又は中止時)の本剤の貼付用量(平均値 ± 標準偏差)は 2.1 ± 1.5 mg(最小値 1 mg、最大値 10 mg)であった。

主要評価項目である PPS における最終評価時(9 回目剥離時又は中止時)の有効率は 77.5 % (31/40 例)であった。また、副次評価項目である最終評価時の VAS 値とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況は下表のとおりであった。

表 最終評価時(9 回目剥離時又は中止時)における有効率、VAS 値とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況 (5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、PPS)

		全体
評価例数		40
最終評価時の有効率 (%) ^{a)}		77.5 (31)
前治療薬(非オピオイド鎮痛剤)投与期の VAS 値 (mm) ^{b)}		59.9 ± 14.4
最終評価時の VAS 値 (mm) ^{b)}		21.7 ± 23.5
最終評価時の VAS 値変化量 (mm) ^{b)}		-38.2 ± 20.6
最終評価時のレスキュー・ドーズ	投与症例の割合 (%) ^{c)}	10.0 (4)
	投与回数(回/日) ^{d)}	1.3 ± 0.5
	投与量 (mg/日) ^{e)}	6.3 ± 2.5

a) 有効率(有効例数)、b) 平均値 ± 標準偏差

c) レスキュー・ドーズ投与症例の割合(レスキュー・ドーズ投与例数)

d) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値 ± 標準偏差

e) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与量、経口モルヒネ換算量、平均値 ± 標準偏差

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、88.7 % (55/62 例)に認められた。死亡例は 2 例(急性腎不全及びリンパ腫・肺炎・血小板数減少各 1 例)に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は8例（悪心・嘔吐・蕁麻疹・腹水、腸炎、意識レベル低下・心電図異常、血圧低下・血中カリウム増加、嘔吐、骨転移、中枢神経系転移及び呼吸抑制 各1例）に認められ、このうち嘔吐・悪心・蕁麻疹、意識レベル低下・心電図異常、血圧低下及び呼吸抑制 各1例の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、71.0%（44/62例）に認められ、主な事象は、傾眠19例、嘔吐15例、便秘14例、悪心13例、投与部位そう痒感4例、倦怠感4例、頭痛4例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）において、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図において、1例に頻脈性心房細動（高度）が認められ、因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、本剤は非オピオイド鎮痛剤では十分な除痛が得られない患者に対して、疼痛コントロールは良好であることが示唆され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

4) 薬物動態及び薬力学検討試験（5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験<20 年 月～20 年 月>）

3日間以上一定量のモルヒネ製剤（経口モルヒネ換算量として30～89 mg/日）が投与され、レスキュー・ドーズ投与回数が1日2回以下、かつVAS値が35 mm未満に疼痛がコントロールされている日本人癌性疼痛患者（目標症例数22例、本剤24時間貼付群<H1群>8例、本剤72時間貼付群<H3群>8例、リザーバー型フェンタニル貼付剤72時間貼付群<D3群>6例）を対象に、本剤へ切り替えたときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、リザーバー型フェンタニル貼付剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「（i）臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤2 mgを24時間毎若しくは72時間毎又はリザーバー型フェンタニル貼付剤2.5 mgを72時間毎に胸部に9日間貼付すると設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、前治療モルヒネ製剤の1日投与量に基づき1回あたり速効性モルヒネ経口剤（オプソ®内服液）を1/6量又はモルヒネ注射剤を1/24量（ただし、経口投与及び静脈内投与が困難な場合はモルヒネ坐剤を1回1/6量）を目安に投与すると設定された。

総投与症例26例（H1群10例、H3群9例、D3群7例）全例が安全性解析対象及びFASであり、FASから中止2例及び併用薬剤（療法）違反1例の合計3例を除外した23例（H1群10例、H3群7例、D3群6例）がPPSであり、有効性解析対象であった。

有効性評価項目であるPPSにおける最終評価時（9回目剥離時又は中止時）における有効率は、H1群、H3群及びD3群でそれぞれ80.0%（8/10例）、100%（7/7例）及び83.3%（5/6例）であり、本剤貼付前からのVAS値の変化量はそれぞれ-3.5～0.6、-1.3～4.2、3.7～9.7 mmの範囲で推移した。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、H1群100.0%（10/10例）、H3群77.8%（7/9例）、D3群100.0%（7/7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H3群1例（播種性血管内凝固・血小板減少）に認められたが、因果関係は否定された。有害事象による中止はD3群1例（感情不安定）に認められたが、因果関係は否定された。

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、H1 群 70.0 %（7/10 例）、H3 群 22.2 %（2/9 例）、D3 群 85.7 %（6/7 例）に認められ、主な事象は、便秘（H1 群 3 例、H3 群 1 例、D3 群 2 例）、適用部位そう痒感（H1 群 3 例、D3 群 1 例）、傾眠（H1 群 2 例、D3 群 2 例）、嘔吐（H1 群 1 例、H3 群 1 例、D3 群 2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）において、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図において、H3 群 1 例に洞性頻脈（軽度）が認められたが、因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤を 24 時間毎に貼付したときの鎮痛効果は安定しており、24 時間毎又は 72 時間毎貼付のいずれにおいても安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 用量換算試験（5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験<20 年 月～20 年 月>）

一定量（レスキュー・ドーズを除く）のモルヒネ製剤（経口モルヒネ換算量として 89 mg/日以下）又はオキシコドン経口剤（59 mg/日以下）が投与され、レスキュー・ドーズ投与回数が 1 日 2 回以下、かつ 24 時間の VAS 値が 35 mm 未満に疼痛がコントロールされている日本人癌性疼痛患者（目標症例 60 例）を対象に、本剤へ切り替え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、本剤の初回貼付用量（1 又は 2 mg）を前治療オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤）の投与量に応じて下表の換算表に従って決定し、原則として胸部に 24 時間毎に 7 日間、用法・用量を変更せずに貼付すると設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、前治療オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に基づき 1 回あたり速効性モルヒネ経口剤（オプゾ®内服液）を 1/6 量（ただし、経口投与が困難な場合はモルヒネ注射剤の 1/24 量）を目安に投与すると設定された。

表 前治療モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの本剤初回貼付用量への換算表
（5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験）

本剤初回貼付用量	1 mg	2 mg
モルヒネ経口剤（mg/日）	≤29	30～89
モルヒネ坐剤（mg/日）	≤10	20～40
モルヒネ注射剤（静脈内投与）（mg/日）	≤9	10～29
オキシコドン経口剤（mg/日）	≤19	20～59

総投与症例 65 例全例が安全性解析対象であり、FAS、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤貼付用量は、1 及び 2 mg がそれぞれ 30 例及び 35 例であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時（7 回目剥離時又は中止時）の本剤貼付開始前からの VAS 値の変化量とその 95 %信頼区間は 0.6 mm [-3.4, 4.6] であり、95 %信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値（15 mm 以下）の範囲内であった。また、最終評価時における前治療オピオイド鎮痛剤別及び本剤貼付用量別の VAS 値とその変化量、レスキュー・ドーズ投与症例の割合及びレスキュー・ドーズ平均投与量は下表のとおりであった。

表 最終評価時（7回目剥離時又は中止時）におけるVAS値とその変化量（5.3.5.2-4: HFT-290-09試験、FAS）

表 最終評価時（7 回目評価時又は中止時）における VAS 値とその変化量（5.5.2.4. HF1-290-09 試験、FAS）							
前治療オピオイド鎮痛剤		全体		モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
本剤貼付用量		1 又は 2 mg		1 mg		2 mg	
評価例数		65		13		16	
本剤貼付開始前 VAS 値（mm） ^{a)}		13.1 ± 9.9		16.5 ± 11.6		11.9 ± 10.7	
最終評価時の VAS 値（mm） ^{a)}		13.8 ± 16.4		19.2 ± 17.5		18.6 ± 25.3	
最終評価時の VAS 値変化量（mm） ^{a)}		0.6 ± 16.1		2.7 ± 14.9		6.7 ± 27.4	
最終評価時の レスキュー・ドーズ	投与症例の割合（%） ^{b)}	29.2（19）		38.5（5）		25.0（4）	
	投与回数（回/日） ^{c)}	2.5 ± 1.7		2.2 ± 1.6		1.3 ± 0.5	
	投与量（mg/日） ^{d)}	21.6 ± 19.4		11.0 ± 8.2		13.8 ± 7.5	

a) 平均値 ± 標準偏差

b) レスキュー・ドーズ投与症例の割合（レスキュー・ドーズ投与例数）

c) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値 ± 標準偏差

d) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与量、経口モルヒネ換算量、平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、87.7%（57/65例）に認められた。死亡例は2例（播種性血管内凝固、肺の悪性新生物 各1例、いずれも後観察期に発現）、その他の重篤な有害事象は8例（肺の悪性新生物2例、肺転移、嚥下障害、動悸・呼吸困難、関節炎、病的骨折・骨転移 各1例）に認められたが、動悸・呼吸困難1例を除き、いずれも因果関係は否定されている。

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、60.0%（39/65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（5.3.5.2-4: HFT-290-09試験）

前治療オピオイド鎮痛剤	全体	モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
本剤貼付用量	1又は2mg	1mg	2mg	1mg	2mg
安全性解析対象例数	65	13	16	17	19
すべての有害事象	57（87.7）	10（76.9）	15（93.8）	15（88.2）	17（89.5）
死亡	2（3.1）	0	1（6.3）	0	1（5.3）
その他の重篤な有害事象	8（12.3）	0	5（31.3）	1（5.9）	2（10.5）
因果関係が否定されなかった有害事象	39（60.0）	7（53.8）	8（50.0）	10（58.8）	14（73.7）
下痢	7（10.8）	1（7.7）	0	2（11.8）	4（21.1）
嘔吐	6（9.2）	0	1（6.3）	2（11.8）	3（15.8）
便秘	5（7.7）	2（15.4）	0	3（17.6）	0
不眠症	5（7.7）	1（7.7）	2（12.5）	1（5.9）	1（5.3）
悪心	4（6.2）	1（7.7）	1（6.3）	1（5.9）	1（5.3）
傾眠	4（6.2）	2（15.4）	2（12.5）	0	0

有害事象発現例数（発現率 %）

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図において、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、疼痛コントロールが安定した癌性疼痛患者において、換算表に基づきモルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から本剤へ切り替えたとき、疼痛コントロールは良好に維持できることが示され、安全性に関しても特に問題は認められなかったことを説明した。

2) オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした試験（5.3.5.1-1: HFT-290-11試験<2016年12月～2017年12月>）

2週間以内にオピオイド鎮痛剤を使用しておらず¹⁶⁾、非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない（試験登録時のVAS値35mm以上）患者（目標症例160例、本剤群120例、徐放性モルヒネ経口剤群<モルヒネ群>40例）を対象に、本剤及び徐放性モルヒネ経口剤（

¹⁶⁾ ただし、鎮咳等の目的でコデインリン酸塩を投与されている患者で、その用量が60mg/日までの場合を除く。

■) を投与したときの有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は徐放性モルヒネ経口剤 (■) を下表に従って第 1 用量から開始し、ダブルダミー法により 1 日 1 回、同一時刻に 9 日間、胸部に貼付又は経口投与すると設定された。両薬剤の用量は、投与 2 日目以降、増量基準¹⁷⁾に従って 1 段階ずつ第 9 用量 (本剤 8 mg、徐放性モルヒネ経口剤 240 mg) まで順に増量し、減量は投与 3 日目以降に医師の判断に基づき 1 段階ずつ行い、第 1 用量から更なる減量が必要となった場合には中止すると設定された。また、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、治験薬の 1 日投与量に基づき下表に従って速効性モルヒネ製剤 (オプソ®内服液) を経口投与すると設定された。

表 本剤又は徐放性モルヒネ経口剤 (■) の 1 日投与量及び対応する 1 回あたりのレスキュー・ドーズ投与量 (5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験)

治験薬	本剤	徐放性モルヒネ経口剤 (■)	レスキュー・ドーズ投与量
第 1 用量	1 mg	20 mg	5 mg/回
第 2 用量	2 mg	40 mg	5 mg/回
第 3 用量	2 mg	60 mg	10 mg/回
第 4 用量	3 mg	90 mg	15 mg/回
第 5 用量	4 mg	120 mg	20 mg/回
第 6 用量	5 mg	150 mg	25 mg/回
第 7 用量	6 mg	180 mg	30 mg/回
第 8 用量	7 mg	210 mg	35 mg/回
第 9 用量	8 mg	240 mg	40 mg/回

総投与症例 167 例 (本剤群 125 例、モルヒネ群 42 例) 全例が安全性解析対象であり、そのうち GCP 違反 2 例を除外した 165 例 (本剤群 124 例、モルヒネ群 41 例) が FAS であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における最終評価時の本剤又は徐放性モルヒネ経口剤の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、本剤群 1.8 ± 0.8 mg (最小値 1 mg、最大値 4 mg)、徐放性モルヒネ経口剤 30.7 ± 15.0 mg (最小値 20 mg、最大値 90 mg) であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時 (9 回目投与終了時又は中止時) の有効率とその 95 %信頼区間は、本剤群で 79.0% [70.8, 85.8]、モルヒネ群で 75.6% [59.7, 87.6] であり、モルヒネ群の有効率及び本剤群の有効率の 95 %信頼区間の下限値は、予め設定された閾値有効率 (60 %) を上回った。また、副次評価項目である最終評価時の VAS 値とその変化量、レスキュー・ドーズ投与症例の割合及びレスキュー・ドーズ平均投与量は下表のとおりであった。

¹⁷⁾ 第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) における増量基準は、以下のいずれかに該当する場合に、増量方法に従い、増量可能と設定された。

- ・貼り替え直前 24 時間のレスキューが 3 回以上実施された場合
- ・効果判定が「無効」かつ医師が鎮痛効果不十分で増量を必要と判断した場合

表 最終評価時（9回目剥離時又は中止時）における有効率、VAS値とその変化量及び
レスキュー・ドーズ投与状況（5.3.5.1-1: HFT-290-11試験、FAS）

	本剤群	モルヒネ群
評価例数	124	41
最終評価時の有効率 (%) ^{a)}	79.0 (98)	75.6 (31)
治験薬投与開始前のVAS値 (mm) ^{b)}	58.1 ± 15.6	58.6 ± 16.6
最終評価時のVAS値 (mm) ^{b)}	22.2 ± 19.3	20.6 ± 18.8
最終評価時のVAS値変化量 (mm) ^{b)}	-35.9 ± 20.6	-38.0 ± 21.4
最終評価時の レスキュー・ドーズ	投与症例の割合 (%) ^{c)}	24.2 (30)
	投与回数 (回/日) ^{d)}	1.4 ± 0.9
	投与量 (mg/日) ^{e)}	13.0 ± 16.3
		13.6 ± 14.4

a) 有効率（有効例数）、b) 平均値 ± 標準偏差

c) レスキュー・ドーズ投与症例の割合（レスキュー・ドーズ投与例数）

d) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値 ± 標準偏差

e) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与量、経口モルヒネ換算量、平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 96.8 %（121/125 例）、モルヒネ群 97.6 %（41/42 例）に認められた。死亡例は、本剤群 2 例（腎不全及び肝性昏睡・転移性肝癌 各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、本剤群 13 例（肝転移 2 例、骨転移、腫瘍出血・呼吸抑制、呼吸抑制、悪心・嘔吐・食欲不振、直腸癌、肝機能異常・AST 増加・ALT 増加・ALP 増加・γ-GTP 増加、急性腎不全、高尿素血症・血中尿素増加・血中クレアチニン増加、肺炎 各 1 例）、モルヒネ群 9 例（骨転移、胃癌・リンパ節転移、低血糖症・呼吸抑制、呼吸抑制、譫妄、胸水、中枢神経系転移、意識変容状態、腸閉塞 各 1 例）に認められ、このうち本剤群の呼吸抑制 2 例、悪心・嘔吐・食欲不振、肝機能異常・AST 増加・ALT 増加・ALP 増加・γ-GTP 増加及び肺炎 各 1 例、モルヒネ群の呼吸抑制 2 例、譫妄及び意識変容状態 各 1 例は因果関係が否定されなかった。有害事象による中止は、本剤群 2 例（意識レベルの低下及び呼吸抑制 各 1 例）、モルヒネ群 2 例（ALT 増加・AST 増加及び意識レベルの低下 各 1 例）に認められ、このうち本剤群 1 例（呼吸抑制）並びにモルヒネ群 2 例（ALT 増加・AST 増加及び意識レベルの低下 各 1 例）は因果関係が否定されなかった。

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、本剤群 87.2 %（109/125 例）、モルヒネ群 85.7 %（36/42 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（5.3.5.1-1: HFT-290-11試験）（1/2）

	本剤群	モルヒネ群
安全性解析対象例数	125	42
すべての有害事象	121 (96.8)	41 (97.6)
死亡	2 (1.6)	0
その他の重篤な有害事象	13 (10.4)	9 (21.4)
因果関係が否定されなかった有害事象	109 (87.2)	36 (85.7)
便秘	59 (47.2)	24 (57.1)
傾眠	48 (38.4)	8 (19.0)
悪心	44 (35.2)	16 (38.1)
嘔吐	37 (29.6)	11 (26.2)
倦怠感	14 (11.2)	0
不眠症	13 (10.4)	3 (7.1)
食欲不振	12 (9.6)	4 (9.5)
適用部位そう痒感	10 (8.0)	1 (2.4)
浮動性めまい	9 (7.2)	4 (9.5)
口渇	8 (6.4)	2 (4.8)
発熱	5 (4.0)	5 (11.9)
そう痒症	5 (4.0)	3 (7.1)
ALT 増加	4 (3.2)	3 (7.1)
血中尿素増加	4 (3.2)	3 (7.1)

表 因果関係が否定されなかった主な有害事象 (5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) (2/2)

	本剤群	モルヒネ群
安全性解析対象例数	125	42
譫妄	3 (2.4)	3 (7.1)

有害事象発現例数 (発現率 %)

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) において、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図において、4 例に異常変動 (徐脈・上室性期外収縮、上室性期外収縮、心房細動及び心室性期外収縮 各 1 例、いずれも軽度) が認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、オピオイド鎮痛剤を使用しておらず、非オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られない癌性疼痛患者において、本剤の有効性が確認されたこと、安全性に関しては、呼吸抑制を含むオピオイド鎮痛剤特有の有害事象が発現し、本剤貼付時にはこれらの発現に十分注意する必要性が示唆されたものの、有害事象の発現状況に徐放性モルヒネ経口剤 () と比較して大きな違いは認められなかったことから、特に大きな問題はないと判断したことを説明した。

(4) 長期投与試験 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<20 年 月~20 年 月>)

癌性疼痛患者でオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤、レスキュー・ドーズを除く経口モルヒネ換算量 270 mg/日以下) が投与されている患者又は過去にオピオイド鎮痛剤による癌性疼痛の治療経験がなく、試験開始前 2 週間以内にオピオイド製剤を使用しておらず¹⁶⁾、非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない (試験登録時の VAS 値が 35 mm 以上) 患者 (目標症例 80 例、各群 20 例以上) を対象に、本剤を長期投与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、本剤の初回貼付用量をオピオイド鎮痛剤使用患者では前治療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、オピオイド鎮痛剤未使用患者では 1 mg とし、原則として胸部に 24 時間毎に最長 8 週間貼付すると設定された。貼付用量は、2 回目貼付以降、増量基準¹⁷⁾に従って最大 24 mg まで増量し、減量は医師の判断に基づき行くと設定された。また、突発痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、レスキュー・ドーズ投与時の本剤貼付用量に相当するモルヒネ投与量に基づき 1 回あたり速効性モルヒネ経口剤 (オプソ®内服液等) を 1/6 量 (ただし、経口投与が困難な場合はモルヒネ注射剤を 1/24 量) を目安に投与すると設定された。

表 前治療オピオイド鎮痛剤から本剤初回貼付用量への換算表 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験)

本剤初回貼付用量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg
モルヒネ経口剤 (mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209	210~269
モルヒネ坐剤 (mg/日)	≤10	20~40	50~70	80~100	110~130
モルヒネ注射剤 (静脈内投与) (mg/日)	≤9	10~29	30~49	50~69	70~89
モルヒネ注射剤 (硬膜外投与) (mg/日)	≤2	3~8	9~14	15~20	21~26
オキシコドン経口剤 (mg/日)	≤19	20~59	60~99	100~139	140~179
フェンタニル貼付剤 (リザーバー型) (mg)	-	2.5	5	7.5	10.0
フェンタニル注射剤 (mg/日)	-	0.1~0.2	0.3~0.4	0.5~0.6	0.7~0.8

総投与症例 118 例全例が安全性解析対象、FAS であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における試験期間中の本剤の平均貼付用量は、a 群で 2.3~3.4 mg (最小値 1 mg、最大値 14 mg)、b 群で 3.8~7.9 mg (最小値 1 mg、最大値 24 mg)、c 群で 1.0~3.2 mg (最小値 1 mg、

最大値 8 mg) の範囲で推移し、本剤の平均貼付期間 (平均値 ± 標準偏差) は、全体で 42.7 ± 17.8 日、a 群、b 群及び c 群でそれぞれ 44.4 ± 17.9、40.9 ± 17.9 及び 40.8 ± 17.5 日であった。

主要評価項目である FAS における長期コントロール良好率 (切り替え改善度が「コントロール良好」以上、鎮痛改善度が「中等度改善」以上であった日数が本剤貼付期間の過半数であった症例の割合) は、全体で 67.8 % (80/118 例) であり、a 群、b 群及び c 群でそれぞれ 74.6 % (47/63 例)、44.4 % (12/27 例) 及び 75.0 % (21/28 例) であった。また、前治療薬別の長期コントロール良好率並びに最終評価時の有効率、VAS 値及び VAS 値変化量は下表のとおりであった。

表 本剤を最長 8 週間貼付したときの前治療薬別の長期コントロール良好率並びに最終評価時の有効率、VAS 値及び VAS 値変化量 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、FAS)

前治療オピオイド 鎮痛剤	モルヒネ製剤			オキシコドン経口剤			フェンタニル貼付剤			あり			なし
	全体	a 群	b 群	全体	a 群	b 群	全体	a 群	b 群	a 群	b 群	c 群	
評価例数	21	15	6	49 ^{a)}	34 ^{a)}	15	20	14	6	63 ^{a)}	27	28	
長期コントロール 良好率 (%) ^{b)}	47.6 (10)	60.0 (9)	16.7 (1)	71.4 (35)	82.4 (28)	46.7 (7)	70.0 (14)	71.4 (10)	66.7 (4)	74.6 (47)	44.4 (12)	75.0 (21)	
最終評価時の 有効率 (%) ^{c)}	52.4 (11)	66.7 (10)	16.7 (1)	75.0 (36)	87.9 (29)	46.7 (7)	70.0 (14)	78.6 (11)	50.0 (3)	80.6 (50)	40.7 (11)	89.3 (25)	
治験薬投与開始前 の VAS 値 (mm) ^{d)}	23.6 ± 15.8	16.0 ± 11.4	42.7 ± 5.5	26.4 ± 22.6	13.5 ± 9.6	55.5 ± 15.0	26.1 ± 19.2	15.8 ± 11.2	50.0 ± 9.4	14.6 ± 10.3	51.4 ± 13.1	48.4 ± 7.9	
最終評価時の VAS 値 (mm) ^{d)}	34.3 ± 28.7	29.1 ± 31.3	47.3 ± 16.1	24.4 ± 23.4	16.5 ± 15.5	41.8 ± 28.7	23.4 ± 20.9	17.5 ± 15.6	37.0 ± 26.6	19.8 ± 20.8	42.0 ± 25.3	18.2 ± 14.5	
最終評価時の VAS 値変化量 ^{d)}	10.7 ± 27.6	13.1 ± 30.7	4.7 ± 18.9	-1.9 ± 20.8	3.5 ± 12.1	-13.7 ± 30.0	-2.7 ± 21.5	1.7 ± 13.6	-13.0 ± 33.2	5.4 ± 18.7	-9.5 ± 28.7	-30.2 ± 13.3	

- a) オキシコドン経口剤からの切り替え a 群 1 例で最終評価時の VAS 値が欠測であったため、最終評価時の有効率、VAS 値及び VAS 値変化量は、オキシコドン経口剤からの切り替えは全体 48 例、a 群 33 例、全体は a 群 62 例での結果
b) 切り替え改善度が「コントロール良好」以上、鎮痛改善度が「中等度改善」以上であった日数が本剤貼付期間の過半数であった症例の割合 (疼痛コントロール良好例数)
c) 有効率 (有効例数)、d) 試験登録時の VAS 値 (平均値 ± 標準偏差)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、94.1 % (111/118 例) に認められ、本剤貼付時期別開始後 1、2、4、6 及び 8 週目ではそれぞれ 58.5 % (69/118 例)、56.8 % (63/111 例)、67.3 % (70/104 例)、66.7 % (60/90 例) 及び 62.2 % (51/82 例) に認められた。死亡例は 5 例 (呼吸困難 2 例、肝不全・腎不全・高アンモニア血症・高カリウム血症・胃腸管転移、敗血症・白血球数減少・血小板数減少及び腹膜転移 各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は下表のとおり 36 例に認められ、このうち 8 例は因果関係が否定されなかった。有害事象による中止は 3 例 (リンパ腫、意識レベルの低下・食道癌及び意識レベルの低下 各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

表 死亡以外の重篤な有害事象 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験)

重篤な有害事象 (36 例)	中枢神経系転移 3 例、皮膚転移、便秘・麻痺性イレウス、肝転移、肺転移、リンパ節転移・骨転移、骨転移、直腸癌、膀胱癌、食道癌、骨転移・胃癌、ステント閉塞・食欲減退、食欲不振・嘔吐、ヘモグロビン減少、腸炎・便秘・嘔吐・下痢、悪心・嘔吐、赤血球減少・ヘモグロビン減少・ALP 増加・血中ビリルビン増加・再発胃癌、排尿困難、気胸、悪心・嘔吐・うつ病、腹水、胸膜炎、呼吸困難・胸水、呼吸困難・胸水・肺転移・中枢神経系転移、白血球減少、悪性胸水、食欲不振・傾眠・肺炎、胸痛、不安障害、間質性肺疾患、肺の悪性新生物・意識レベルの低下、感覚鈍麻・倦怠感、倦怠感・食欲不振及び倦怠感・食欲減退・呼吸困難 各 1 例
因果関係が否定されなかった重篤な有害事象 (8 例)	便秘・麻痺性イレウス、便秘、悪心・嘔吐、排尿困難、食欲不振・傾眠・肺炎、胸痛、意識レベルの低下及び倦怠感・食欲減退・呼吸困難 各 1 例

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、71.2 % (84/118 例) に認められ、主な事象は、傾眠 29 例、悪心 28 例、便秘 26 例、嘔吐 20 例、下痢 10 例、不眠症 8 例、倦怠感 6 例、食欲不振 6 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）において、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図において、9例に異常変動が認められ、このうち7例（心室性期外収縮2例＜軽度及び中等度 各1例＞、心房細動2例＜いずれも軽度＞、洞停止＜中等度＞、上室性期外収縮＜軽度＞及び右脚ブロック＜軽度＞ 各1例）は因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本剤を8週間投与したときの疼痛コントロールは良好に維持され、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) 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え換算表の妥当性について

1) 切り替え換算表の設定根拠について

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設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は24時間毎に貼り替えて使用できる放出特性を有するマトリックス型経皮吸収型製剤を設計することを目的として開発を行い、*in vitro* ヒト皮膚透過試験におけるフェンタニルの24時間累積皮膚透過量は本剤2 mgとリザーバー型フェンタニル貼付剤2.5 mgで同程度であった（「2. 品質に関する資料」の項参照）ため、本剤2 mgがリザーバー型フェンタニル貼付剤2.5 mg（25 µg/h = 0.6 mg/日）に相当することに基づき、開発初期の第Ⅰ相試験3試験（5.3.3.2-1: HFT-290-01試験、5.3.3.2-2: 99290101試験、5.3.3.2-3: 99290111試験）における切り替え換算表は、安全性を重視して既承認のフェンタニル貼付剤と同様にモルヒネ経口剤と本剤（モルヒネ経口剤: 本剤）の換算比を150: 1として設定したこと、しかしながら、リザーバー型フェンタニル貼付剤を用いたモルヒネからの切り替え貼付試験では3回目貼付時までに43.2%（63/146例）の症例で増量が必要であったと報告（水口公信ほか、*医薬ジャーナル*, 37: 2403-2426, 2001）されていること、ドイツではモルヒネ経口剤: リザーバー型フェンタニル貼付剤=100: 1の換算比を用いた用法・用量が承認され、安全かつ有効に使用されていること（Donner B et al, *Pain*, 64: 527-534, 1996）を踏まえ、第Ⅱ相以降の臨床試験における切り替え換算表は、モルヒネ経口剤: 本剤= 100: 1の換算比を用いて設定し、モルヒネ経口剤以外のオピオイド鎮痛剤については、公表文献等をもとに既承認のフェンタニル貼付剤と同様のモルヒネ経口剤との等鎮痛用量換算比（モルヒネ製剤では坐剤で1/2量、静脈内投与で1/3量、オキシコドン経口剤では2/3量）を用いて設定したことを説明した。また申請者は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とした第Ⅱ相以降の5試験（5.3.5.2-1: HFT-290-04試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08試験＜H1群のみ＞、5.3.5.2-4: HFT-290-09試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10試験＜c群を除く＞）に組み入れられた症例における前治療オピオイド鎮痛剤の種類とその投与量は下表のとおりであり、第Ⅱ相以降の臨床試験における切り替え換算表には、モルヒネ注射剤の硬膜外投与及びフェンタニル注射剤からの切り替えについても、それぞれモルヒネ経口剤の1/10量（武田文和、*がんの痛みの鎮痛薬治療マニュアル*, 金原出版, p.84-85, 1994）及び1/300量（フェンタネスト®注射液0.1 mg及び同0.25 mg添付文書, 2005.4改訂）をもとに設定して実施したが、実際の組み入れ症例は認められなかったことから、添付文書における切り替え換算表としては設定していないことを説明した。

表 前治療オピオイド鎮痛剤の投与量 (HFT-290-04 試験、HFT-290-06 試験、HFT-290-08 試験<H1 群のみ>、HFT-290-09 試験、HFT-290-10 試験<c 群を除く>、安全性解析対象)

	例数	平均値 ± 標準偏差	最小値	最大値
徐放性モルヒネ経口剤 (1 日 1 回)	47	48.3 ± 33.1	20	180
徐放性モルヒネ経口剤 (1 日 2 回)	97	49.5 ± 42.9	10	240
速効性モルヒネ経口剤	8	21.6 ± 17.1	5	60
モルヒネ坐剤	12	38.3 ± 32.7	20	120
モルヒネ注射剤 (静脈内投与)	12	36.3 ± 21.0	14	80
徐放性オキシコドン経口剤 (1 日 2 回)	87	27.6 ± 26.4	5	150
フェンタニル貼付剤 (リザーバー型)	96	5.21 ± 2.83	2.5	10.0

単位: mg/日、ただし、フェンタニル貼付剤は mg/3 日

2) 前治療オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの有効性について

機構は、前治療オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの前治療薬別及び本剤初回貼付用量別の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とし、かつ本剤の増量が可能であった 3 試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群を除く>) において、本剤貼付開始後 3 日間以上、用量が一定で、かつ「有効」が継続した場合を「用量調節達成」と定義したときの用量調節達成症例の割合、用量調節に要した日数 (用量調節達成初日までの日数) 及び本剤貼付開始後 9 日間用量変更がなかった症例の割合は、前治療オピオイド鎮痛剤別及び本剤初回貼付用量別でそれぞれ下表 A 及び B のとおりであり、前治療オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られていない b 群 (前治療オピオイド鎮痛剤投与期の VAS 値が 35 mm 以上) ではばらつきが大きかったものの、疼痛コントロールが得られている a 群 (前治療オピオイド鎮痛剤投与期の VAS 値が 35 mm 未満) では前治療オピオイド鎮痛剤別及び用量別で大きく異ならなかったことを説明した。

表 A 前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤による用量調節達成症例の割合及び用量調節に要した日数 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群を除く>、FAS)

前治療薬		モルヒネ製剤 (経口剤、坐剤、注射剤)	オキシコドン経口剤	フェンタニル貼付剤 (リザーバー型)
用量調節達成症例の割合 ^{a)}	全体	67.6 (92/136)	87.8 (43/39)	71.6 (68/95)
	a 群	86.8 (79/91)	91.2 (31/34)	80.6 (58/72)
	b 群	28.9 (13/45)	80.0 (12/15)	43.5 (10/23)
用量調節に要した日数 ^{b)}	全体	1.6 ± 2.8	3.9 ± 8.2	1.0 ± 2.7
	a 群	1.3 ± 2.6	2.1 ± 5.6	0.5 ± 1.4
	b 群	3.4 ± 3.0	8.3 ± 11.8	3.8 ± 5.7
9 日間用量変更がなかった症例の割合 ^{c)}	全体	49.3 (67/136)	77.6 (38/49)	65.3 (62/95)
	a 群	60.4 (55/91)	79.4 (27/34)	68.1 (49/72)
	b 群	26.7 (12/45)	73.3 (11/15)	56.5 (13/23)

a) 「用量調節」 (貼付開始後 3 日間以上、用量が一定で、かつ有効が継続) 達成症例の割合 %

(用量調節達成例数/ 評価例数)

b) 用量調節達成症例において「用量調節に要した日数」 (用量調節達成初日までの日数)、平均値 ± 標準偏差

c) 貼付開始後 9 日間用量変更がなかった症例の割合 % (用量変更なし例数/評価例数)

表 B 本剤初回貼付用量別の本剤による用量調節達成症例の割合及び用量調節に要した日数
(5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群を除く>、FAS)

本剤初回貼付用量		1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	全体
用量調節達成症例の割合 ^{a)}	全体	84.7 (50/59)	74.8 (98/131)	59.1 (26/44)	76.9 (20/26)	45.0 (9/20)	72.5 (203/280)
	a 群	93.3 (42/45)	83.3 (85/102)	90.9 (20/22)	88.9 (16/18)	50.0 (5/10)	85.3 (168/197)
	b 群	57.1 (8/14)	44.8 (13/29)	27.3 (6/22)	50.0 (4/8)	40.0 (4/10)	42.2 (35/83)
用量調節に要した日数 ^{b)}	全体	1.0 ± 2.0	1.9 ± 5.0	3.0 ± 6.1	1.4 ± 2.6	3.9 ± 7.3	1.9 ± 4.6
	a 群	0.9 ± 2.0	1.3 ± 3.8	1.4 ± 3.0	1.4 ± 2.8	0.4 ± 0.9	1.2 ± 3.1
	b 群	1.9 ± 2.1	6.0 ± 9.1	8.5 ± 10.3	1.3 ± 1.5	8.3 ± 9.7	5.2 ± 7.9
9 日間用量変更がなかった症例の割合 ^{c)}	全体	66.1 (39/59)	60.3 (79/131)	50.0 (22/44)	57.7 (15/26)	60.0 (12/20)	59.6 (167/280)
	a 群	75.6 (34/45)	64.7 (66/102)	68.2 (15/22)	55.6 (10/18)	60.0 (6/10)	66.5 (131/197)
	b 群	35.7 (5/14)	44.8 (13/29)	31.8 (7/22)	62.5 (5/8)	60.0 (6/10)	43.4 (36/83)

a) 「用量調節」(貼付開始後 3 日間以上、用量が一定で、かつ有効が継続) 達成症例の割合 %
(用量調節達成例数/ 評価例数)

b) 用量調節達成症例において「用量調節に要した日数」(用量調節達成初日までの日数)、平均値 ± 標準偏差

c) 貼付開始後 9 日間用量変更がなかった症例の割合 % (用量変更なし例数/ 評価例数)

機構は、前治療オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られていない b 群では、用量調節達成症例の割合等のばらつきが大きく、個々の試験における有効率は疼痛コントロールが得られている a 群と比べて低値を示していることから、前治療オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られていない患者における本剤の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、a 群及び b 群の両症例を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、ただし c 群を除く) において、最終評価時の切り替え改善度が「コントロール不良」又は鎮痛改善度が「悪化」と判定された症例の割合 (FAS) は a 群 3.6 % (7/196 例)、b 群 22.9 % (19/83 例) と、b 群では a 群と比べて本剤の鎮痛効果が不十分な症例が多く認められたが、これらの個々の症例における患者背景や臨床症状を検討した結果、多くの症例で原疾患の悪化による疼痛の増加が影響した可能性があること、b 群の有効率は a 群と比べて低いものの、いずれの試験においても 40 % を超える有効率が得られていることから、本剤は前治療オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られていない患者に対しても一定の効果が期待できると考えていることを説明した。

3) 前治療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

機構は、前治療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、前治療薬の種類及び本剤の初回貼付用量により異なる傾向が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とした第Ⅱ相以降の 5 試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験<H1 群のみ>、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群を除く>) において、本剤貼付開始後 3 日目までに認められた有害事象は前治療オピオイド鎮痛剤別及び本剤初回貼付用量別でそれぞれ下表 A 及び下表 B のとおりであり、前治療オピオイド鎮痛剤及び本剤初回貼付用量によって異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 A 前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤投与開始後 3 日目までに認められた有害事象
(5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験<H1 群のみ>、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験及び 5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群を除く>、安全性解析対象)

前治療オピオイド鎮痛剤	モルヒネ製剤	オキシコドン経口剤	フェンタニル貼付剤 (リザーバー型)
評価例数 (安全性解析対象)	176	87 ^{a)}	96
本剤貼付用量 (mg、平均値 ± 標準偏差)	2.2 ± 1.5	1.9 ± 1.3	4.3 ± 2.3
すべての有害事象	93 (52.8)	39 (44.8)	50 (52.1)
因果関係が否定されなかった有害事象	50 (28.4)	29 (33.3)	18 (18.8)
重篤な有害事象	4 (2.3)	1 (1.1)	4 (4.2)
有害事象による中止	2 (1.1)	0	2 (2.1)
オピオイドに 特徴的な有害事象	呼吸抑制	0	0
	傾眠	10 (5.7)	6 (6.3)
	便秘	8 (4.5)	0
	下痢	14 (8.0)	2 (2.1)
	悪心	11 (6.3)	7 (7.3)
	嘔吐	11 (6.3)	10 (10.4)

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験) に組み入れられたオキシコドン経口剤からの切り替え症例 (選択基準違反) 2 例はオキシコドン経口剤の切り替え症例として集計された。

表 B 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え症例において本剤貼付開始後 3 日目までに認められた有害事象の
本剤初回貼付用量別の発現率 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験
<H1 群のみ>、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験及び 5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群を除く>)

本剤初回貼付用量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	全体
評価例数 (安全性解析対象)	90	177	44	27	21	359
本剤貼付用量 (mg、平均値 ± 標準偏差)	1.0 ± 0.1	2.0 ± 0.2	4.0 ± 0.1	6.1 ± 0.3	8.2 ± 0.4	2.7 ± 2.0
すべての有害事象	35 (38.9)	101 (57.1)	20 (45.5)	18 (66.7)	8 (38.1)	182 (50.7)
因果関係が否定されなかった有害事象	20 (22.2)	56 (31.6)	10 (22.7)	8 (29.6)	3 (14.3)	97 (27.0)
重篤な有害事象	1 (1.1)	5 (2.8)	2 (4.5)	1 (3.7)	0	9 (2.5)
有害事象による中止	0	3 (1.7)	1 (2.3)	0	0	4 (1.1)
オピオイドに 特徴的な有害事象	呼吸抑制	0	0	0	0	0
	傾眠	4 (4.4)	14 (7.9)	1 (2.3)	2 (7.4)	21 (5.8)
	便秘	5 (5.6)	7 (4.0)	1 (2.3)	0	13 (3.6)
	下痢	3 (3.3)	13 (7.3)	2 (4.5)	1 (3.7)	20 (5.6)
	悪心	2 (2.2)	16 (9.0)	1 (2.3)	3 (11.1)	22 (6.1)
	嘔吐	4 (4.4)	15 (8.5)	4 (9.1)	4 (14.8)	27 (7.5)

発現例数/評価例数 (発現率 %)

機構は、本剤の切り替え換算表は、モルヒネ経口剤: 本剤= 100: 1 の換算比に基づき設定していることから、モルヒネ経口剤: 既承認のフェンタニル貼付剤= 150: 1 で切り替えたときの安全性と比較して問題となる傾向が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤のモルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験) における有害事象発現状況をデュロテップ[®]パッチの国内後期第Ⅱ相臨床試験 (「フェンタニルパッチ」申請資料概要) と比較した結果は下表のとおりであり、呼吸抑制は本剤でのみ認められたが、デュロテップ[®]パッチの使用成績調査 (「デュロテップ[®]MT パッチ」医薬品インタビューフォーム 2008 年 7 月) において呼吸抑制は 0.53 % (9/1687 例) に発現したと報告されているため、本剤特有の有害事象ではなく、その発現頻度も大きく異ならないと考えていること、その他の切り替え直後に認められたオピオイド特有の有害事象発現率に異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 モルヒネ経口剤から本剤又は既承認のフェンタニル貼付剤へ切り替えたときの有害事象発現状況の比較

薬剤（試験名）	本剤 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験)	デュロテップ®パッチ (国内後期第Ⅱ相臨床試験) ^{a)}
初回切り替え用量	1～8 mg 日	2.5～7.5 mg/3 日
切り替え換算比 (モルヒネ経口剤: 貼付剤)	100: 1	150: 1
投与期間	9 日間	9 日間
評価例数 (安全性解析対象)	118	166
すべての有害事象	102 (86.4)	165 (99.4)
因果関係が否定されなかった有害事象	65 (55.1)	131 (78.9)
重篤な有害事象	6 (5.1)	3 (1.8)
オピオイドに 特徴的な有害事象	呼吸抑制	2 (1.7)
	傾眠	15 (12.7)
	便秘	10 (8.5)
	下痢	16 (13.6)
	悪心	16 (13.6)
	嘔吐	26 (22.0)
		73 (44.0)

a) 「フェンタニルパッチ」申請資料概要より引用、コデインからの切り替え症例 6 例を含む

機構は、既承認のフェンタニル貼付剤では、本剤 8 mg に相当する用量（デュロテップ®パッチ 10 mg 及びデュロテップ®MT パッチ 16.8 mg）への切り替えは、添付文書において初回貼付用量として推奨されていないことから、本剤の初回貼付用量として 8 mg を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、第Ⅱ相以降の臨床試験において本剤初回貼付用量 8 mg へ切り替えられた症例は合計 21 例に認められ、前治療オピオイド鎮痛剤別の内訳は、リザーバー型フェンタニル貼付剤 16 例、モルヒネ製剤 4 例（経口剤 2 例、坐剤 1 例、注射剤 1 例）、オキシコドン経口剤 1 例であったこと、これらの症例において本剤貼付開始後 3 日目までに発現した有害事象は、フェンタニル貼付剤からの切り替え症例で 4 例（裂傷、不眠症、口腔ヘルペス及び下痢・腹痛・不眠症・筋骨格痛・労作性呼吸困難 各 1 例）、モルヒネ製剤からの切り替え症例で 3 例（譫妄、不眠症・嚥下性肺炎・体温上昇、直腸潰瘍・好中球百分率減少・リンパ球百分率増加 各 1 例）、オキシコドン経口剤からの切り替え症例で 1 例（発熱・菌血症）に認められ、このうち 3 例（フェンタニル貼付剤からの切り替え症例における下痢・腹痛、モルヒネ注射剤からの切り替え症例における不眠症及びオキシコドン経口剤からの切り替え症例における発熱 各 1 例）は因果関係は否定されなかったが、重篤又は高度の事象は認められなかったこと、これらの症例における有効性に関しては、リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え症例では HFT-290-06 試験（5.3.5.2-2）の有効性解析対象（PPS）7 例中 3 例が最終評価時（貼付 9 日目又は剥離時）に有効と判定され、モルヒネ製剤（坐剤）及びオキシコドン経口剤からの切り替え症例では各 1 例のみが有効性解析対象（それぞれ 5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験＜PPS＞及び 5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験＜FAS＞）であり、いずれの症例も貼付 10 日目に無効と判定されたが、いずれの症例も前治療オピオイド鎮痛剤投与時に疼痛コントロール不良と判断されており、原疾患の進行による疼痛強度の悪化が影響した可能性も否定できないと考えていることを説明した。その上で申請者は、本剤 8 mg への切り替えに関して、他の用量と比べて有害事象発現状況に異なる傾向は認められておらず、既承認のフェンタニル貼付剤からの切り替え症例が存在することも考慮すると、本剤の初回貼付用量として 8 mg を推奨用量に含めることに大きな問題はないと考えていることを説明した。

以上について機構は、本剤切り替え直後の有効性及び安全性に前治療オピオイド鎮痛剤の種類及び本剤初回貼付用量により異なる傾向は認められておらず、換算比をモルヒネ経口剤: 本剤= 100: 1

とした場合でも、現時点で安全性に特段の問題は認められていないことから、本剤の初回貼付用量に係る切り替え換算表に臨床上大きな問題はないと考える。また機構は、本剤 8 mg への切り替えについては、既承認のフェンタニル貼付剤では設定されていないこと、本剤の臨床試験においても少数例でのみの検討であり、特にフェンタニル貼付剤以外のモルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え症例では 5 例中 4 例に本剤貼付開始後 3 日までに有害事象が発現しており、有効性を示唆する結果は得られていないことから、本剤 8 mg への切り替えを推奨することは困難であるとする。しかしながら機構は、既承認のフェンタニル貼付剤から本剤 8 mg への切り替えを切り替え換算表に記載することの可否に関しては、専門協議での検討を踏まえて判断したい。なお機構は、切り替え換算表の妥当性については、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

(2) オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の有効性及び安全性について

1) 薬物動態学的特性について

機構は、本剤はオピオイド鎮痛剤非使用患者にも使用可能とされていることから、薬物動態学的観点からオピオイド鎮痛剤非使用患者に適した製剤であるか、本剤と用法が同一（1 日 1 回）の徐放性オピオイド鎮痛剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と用法が同一（1 日 1 回）の徐放性モルヒネ経口剤（カディアン®カプセル、ピーガード®錠、パシーフ®カプセル）を単回又は反復投与したときの t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び定常状態到達期間は下表のとおりであり、各製剤で測定時点が異なるため厳密な比較は困難であるものの、本剤ではこれらの徐放性モルヒネ経口剤と比較して t_{max} 及び $t_{1/2}$ が遅いため、投与開始初期の早急な除痛効果は得られにくく、副作用発現時には投与中止後も長期間の観察が必要であるが、一方で、急激な血中濃度の上昇に伴う副作用や投与中止後の退薬症候は発現しにくい可能性があることから、これらの薬物動態特性を踏まえた上で、本剤はオピオイド鎮痛剤の使用経験がない患者にも他の徐放性オピオイド鎮痛剤と同様に選択肢のひとつとして有用であると考えていることを説明した。

表 本剤と用法が同一（1 日 1 回）のオピオイド鎮痛剤を単回又は反復投与したときの t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び定常状態到達期間の報告値（平均値）の比較

	本剤	徐放性モルヒネ 硫酸塩経口剤 (カディアン®カプセル)	徐放性モルヒネ 硫酸塩経口剤 (ピーガード®錠)	徐放性モルヒネ 塩酸塩経口剤 (パシーフ®カプセル)
薬物動態評価例数	6~7 例 ^{a)}	17 例 ^{a)}	11~26 例 ^{b)}	12 例 ^{c)}
t_{max} (h)	20.1~20.6	7.3	4.4~6.3	速放部: 0.7~0.9 徐放部: 8.4~9.8
$t_{1/2}$ (h)	27.1~37.8 ^{d)}	9.2	21.6~27.5	11.3~13.5
定常状態到達期間	3 日目以降	-	4 日目以降	-

※: 該当情報なし、a) 日本人癌性疼痛患者、b) 日本人健康成人、c) 外国人健康成人、d) 剥離後

(5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験、5.3.3.2-3: 99290111 試験、本剤以外は各製剤の添付文書又は審査報告書より引用)

2) オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の有効性について

機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、オピオイド鎮痛剤非使用の癌性疼痛患者に対しては、モルヒネ経口剤の開始用量は 10~30 mg/日（日本緩和医療学会「がん疼痛ガイドライン」作成委員会、*Evidence-Based Medicine* に則ったがん疼痛治療ガイドライン, p.54-67, 2000、梅田恵ほか、よくわかる癌疼痛の治療とケア Q&A,

p.43-45, 2007) が推奨されていることを踏まえ、本剤の開始用量はモルヒネ経口剤 30 mg/日に相当する 1 mg と設定したことを説明した。

その上で申請者は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした 3 試験 (5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) 及び前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とし、かつ本剤の増量が可能であった 3 試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 群及び b 群>) において、本剤貼付開始後 3 日間以上、用量が一定で、かつ「有効」が継続した場合を「用量調節」達成としたときの当該症例の割合、用量調節に要した日数 (用量調節達成初日までの日数) 及び本剤貼付開始後 9 日間用量変更がなかった症例の割合は下表のとおりであり、オピオイド鎮痛剤非使用患者 (c 群) で前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 (a 群及び b 群) と比べて異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 (a 群及び b 群) 及びオピオイド鎮痛剤非使用患者 (c 群) に本剤を最長 8 週間貼付したときの用量調節に要した日数及び 9 日間用量変更がなかった症例の割合 (FAS)

	6 試験併合 ^{a)}			第Ⅲ相試験 ^{b)}	
	a 群	b 群	c 群	本剤群	モルヒネ群
用量調節達成症例の割合 ^{c)}	85.3 (168/197)	42.2 (35/83)	70.3 (147/209)	69.4 (86/124)	68.3 (28/41)
用量調節に要した日数 ^{d)}	1.2 ± 3.1	5.2 ± 7.9	2.4 ± 3.9	1.6 ± 1.8	1.3 ± 1.8
9 日間用量変更がなかった症例の割合 ^{e)}	66.5 (131/197)	43.4 (36/83)	38.3 (80/209)	34.7 (43/124)	48.8 (20/41)

a) a 群及び b 群は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とした 3 試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 及び b 群>) の併合、c 群は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした 3 試験 (5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) の併合

b) オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) におけるモルヒネ群 (徐放性モルヒネ経口剤< [] >) との比較

c) 「用量調節」 (貼付開始後 3 日間以上、用量が一定で、かつ有効が継続) 達成症例の割合 % (用量調節達成例数/ 評価例数)

d) 用量調節達成症例において「用量調節に要した日数」 (用量調節可能となる初日までの日数)、平均値 ± 標準偏差

e) 9 日間用量変更がなかった症例の割合 % (用量変更なし例数/ 評価例数)

また申請者は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) において、本剤群では初回投与量 (第 1 用量: 本剤 1 mg、徐放性モルヒネ経口剤< [] > 20 mg) からの用量変更がなかった症例の割合がモルヒネ群と比べて低かったものの、用量変更の有無別の有効率及び VAS 値の推移は下図 A 及び B のとおりであり、両群でほぼ同様に推移したことを説明した。

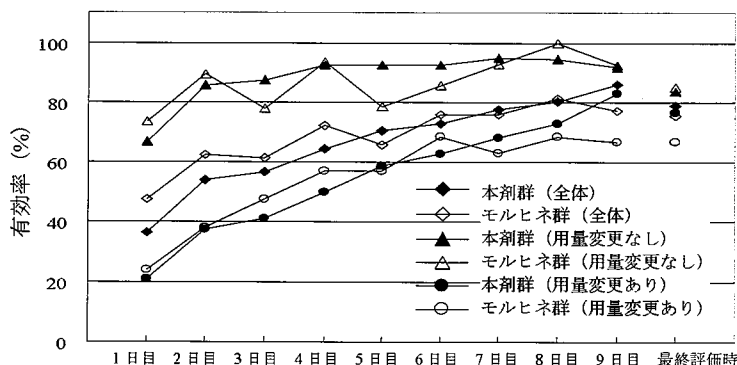


図 A オピオイド鎮痛剤非使用患者に本剤又は徐放性モルヒネ経口剤 ([]) を 9 日間投与したときの用量変更の有無別の有効率の推移 (5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験、FAS)

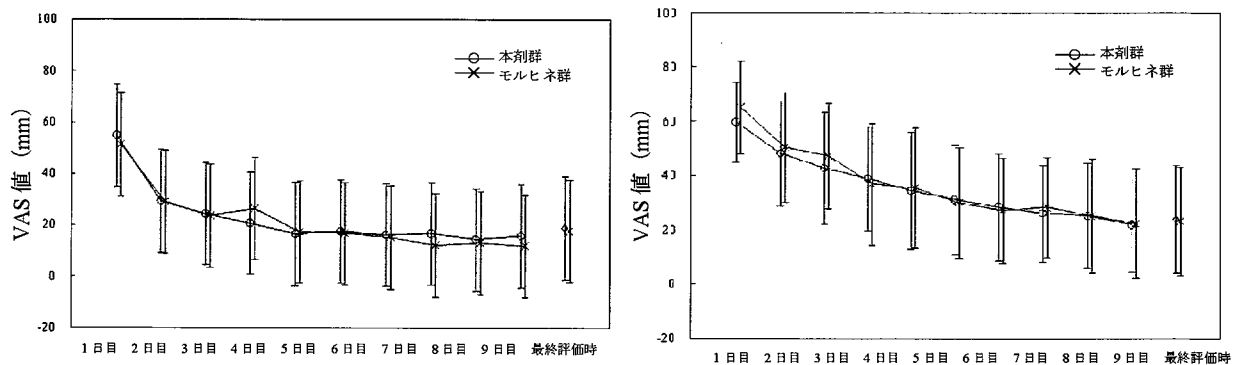


図 B オピオイド鎮痛剤非使用患者に本剤又は徐放性モルヒネ経口剤（XXXXXXXXXX）を9日間投与したときの用量変更の有無別（左：用量変更なし、右：用量変更あり）のVAS値の推移（平均値 ± 標準偏差）
（5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験、FAS）

3) オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の安全性について

機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした3試験（5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験）及び前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とした5試験（5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験<H1 群のみ>、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 群及び b 群>）において認められた観察期間別（累積）の有害事象は下表 A、重症度別の有害事象は下表 B のとおりであり、オピオイド鎮痛剤非使用患者では、特に本剤貼付開始後9日目までの投与初期に高値を示したこと、便秘、悪心及び嘔吐に関しては中等度の症例が多く認められたため、本剤貼付開始初期には患者の状態を観察するとともに、緩下剤や制吐剤を投与する等の適切な処置を行うことが重要であると考えていることを説明した。

表 A 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者（a 群及び b 群）及びオピオイド鎮痛剤非使用患者（c 群）において本剤貼付開始後3及び9日目まで並びに全期間（最長8週間）に発現した有害事象（累積）

		前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 ^{a)}		オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{b)}	
評価例数（安全性解析対象）		359		215	
観察期間		3日目まで	9日目まで	3日目まで	9日目まで
本剤貼付用量（mg、平均値 ± 標準偏差）		2.7 ± 2.0	3.0 ± 2.2	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.5
すべての有害事象		182 (50.7)	277 (77.2)	151 (70.2)	198 (92.1)
因果関係が否定されなかった有害事象		97 (27.0)	165 (46.0)	124 (57.7)	166 (77.2)
重篤な有害事象		9 (2.5)	20 (5.6)	6 (2.8)	24 (11.2)
因果関係が否定されなかった重篤な有害事象		1 (0.3)	5 (1.4)	3 (1.4)	10 (4.7)
有害事象による中止		4 (1.1)	9 (2.5)	0	9 (4.2)
オピオイドに特徴的な有害事象（因果関係を問わない）	呼吸抑制	0	2 (0.6)	0	5 (2.3)
	傾眠	21 (5.8)	36 (10.0)	46 (21.4)	75 (34.9)
	便秘	13 (3.6)	30 (8.4)	42 (19.5)	82 (38.1)
	下痢	20 (5.6)	37 (10.3)	11 (5.1)	27 (12.6)
	悪心	22 (6.1)	49 (13.6)	42 (19.5)	70 (32.6)
	嘔吐	27 (7.5)	57 (15.9)	38 (17.7)	64 (29.8)

有害事象発現例数/評価例数（発現率 %）

a) 5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験<H1 群のみ>、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 群及び b 群>

b) 5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験

表 B 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 (a 群及び b 群) 及びオピオイド鎮痛剤非使用患者 (c 群) において全期間 (最長 8 週間) に発現した有害事象の重症度

		前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 ^{a)}			オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{b)}		
評価例数 (安全性解析対象)		359			215		
本剤貼付用量 (mg、平均値 ± 標準偏差)		3.2 ± 2.5			1.6 ± 0.7		
すべての有害事象		316 (88.0)			204 (94.9)		
有害事象の重症度		軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
オピオイド鎮痛剤非使用患者における発現率が高値を示した有害事象 (因果関係を問わない)	呼吸抑制	0	0	2 (0.6)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)
	傾眠	49 (13.6)	10 (2.8)	1 (0.3)	72 (33.5)	5 (2.3)	1 (0.5)
	便秘	12 (3.3)	37 (10.3)	0	29 (13.5)	57 (26.5)	0
	悪心	23 (6.4)	45 (12.5)	1 (0.3)	37 (17.2)	36 (16.7)	2 (0.9)
	嘔吐	45 (12.5)	37 (10.3)	0	39 (18.1)	35 (16.3)	0
	食欲不振	19 (5.3)	18 (5.0)	0	20 (9.3)	11 (5.1)	1 (0.5)
	倦怠感	19 (5.3)	10 (2.8)	0	23 (10.7)	4 (1.9)	1 (0.5)
	口渇	2 (0.6)	1 (0.3)	0	12 (5.6)	1 (0.5)	0
	排尿困難	0	2 (0.6)	0	3 (1.4)	4 (1.9)	0

有害事象発現例数/評価例数 (発現率 %)

a) 5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験<HI 群のみ>、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 群及び b 群>

b) 5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験

また申請者は、本剤貼付用量変更の有無別による有害事象は下表のとおりであり、呼吸抑制に関しては前治療オピオイド鎮痛剤の有無にかかわらず、いずれも本剤貼付用量を増量した症例で発現していること、本剤貼付用量が変更された症例では、貼付用量が変更されなかった症例と比べて、有害事象発現率が高値を示したことから、本剤の増量時には有害事象の発現に十分注意する必要があると考えていることを説明した。

表 本剤貼付開始後 9 日目までに認められた用量変更の有無別の有害事象

		前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 ^{a)}		オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{b)}	
9 日目までの用量変更の有無		なし	あり	なし	あり
評価例数 (安全性解析対象)		244	115	81	134
本剤貼付用量 (mg、平均値 ± 標準偏差)		2.5 ± 1.8	4.2 ± 2.5	1.0 ± 0.0	1.8 ± 0.5
すべての有害事象		181 (74.2)	96 (83.5)	67 (82.7)	131 (97.8)
因果関係が否定されなかった有害事象		100 (41.0)	65 (56.5)	52 (64.2)	114 (85.1)
重篤な有害事象		12 (4.9)	8 (7.0)	5 (6.2)	19 (14.2)
因果関係が否定されなかった重篤な有害事象		2 (0.8)	3 (2.6)	1 (1.2)	9 (6.7)
有害事象による中止		6 (2.5)	3 (2.6)	2 (2.5)	7 (5.2)
オピオイドに特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	呼吸抑制	0	2 (1.7)	0	5 (3.7)
	傾眠	19 (7.8)	17 (14.8)	21 (25.9)	54 (40.3)
	便秘	16 (6.6)	14 (12.2)	24 (29.6)	58 (43.3)
	下痢	23 (9.4)	14 (12.2)	6 (7.4)	21 (15.7)
	悪心	30 (12.3)	19 (16.5)	22 (27.2)	48 (35.8)
	嘔吐	34 (13.9)	23 (20.0)	19 (23.5)	45 (33.6)

有害事象発現例数/評価例数 (発現率 %)

a) 5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.4.2-1: HFT-290-08 試験<HI 群のみ>、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 群及び b 群>

b) 5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験

機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者に対する本剤の安全性について、既承認のオピオイド鎮痛剤と比較して説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) において、本剤及び徐放性モルヒネ経口剤 () で認められた重症度別の有害事象は下表のとおりであり、本剤群では傾眠の発現率が高値を示したが、既承認の徐放性オキシコドン経口剤 (オキシコンチン®錠) をオピオイド鎮痛剤非使用患者に投与したときに報告されている眠気の副作用発現率 41.3 % (38/92 例) (武田文和ほか、臨床医薬, 21: 315-333, 2005) を大きく上回る

傾向は認められず、他のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象に関しても、本剤で特別な傾向は認められなかったことから、本剤をオピオイド鎮痛剤非使用患者に貼付したときの安全性は、既承認のモルヒネ製剤やオキシコドン製剤とほぼ同様であると考えていることを説明した。

表 オピオイド鎮痛剤非使用患者に本剤又は徐放性モルヒネ経口剤（XXXXXXXXXX）を9日間投与したときに発現した有害事象の重症度（5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験）

		本剤群				モルヒネ群			
評価例数（安全性解析対象）		125				42			
最終評価時の投与量 ^{a)} (mg)		1.5 ± 0.5				30.8 ± 14.4			
有害事象の重症度		軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
すべての有害事象		113 (90.4)	100 (80.0)	9 (7.2)	121 (96.8)	39 (92.9)	34 (81.0)	5 (11.9)	41 (97.6)
因果関係が否定されなかった有害事象		92 (73.6)	76 (60.8)	5 (4.0)	109 (87.2)	28 (66.7)	27 (64.3)	4 (9.5)	36 (85.7)
オピオイドに特徴的な有害事象（因果関係を問わない）	呼吸抑制	2 (1.6)	3 (2.4)	0	5 (4.0)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	2 (4.8)
	傾眠	48 (38.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	52 (41.6)	8 (19.0)	0	0	8 (19.0)
	便秘	19 (15.2)	41 (32.8)	0	60 (48.0)	4 (9.5)	21 (50.0)	0	25 (59.5)
	下痢	21 (16.8)	2 (1.6)	0	23 (18.4)	2 (4.8)	1 (2.4)	0	3 (7.1)
	悪心	26 (20.8)	21 (16.8)	2 (1.6)	48 (38.4)	7 (16.7)	11 (26.2)	1 (2.4)	18 (42.9)
嘔吐		23 (18.4)	17 (13.6)	0	39 (31.2)	9 (21.4)	4 (9.5)	1 (2.4)	13 (31.0)

a) 平均値 ± 標準偏差

以上について機構は、本剤のオピオイド鎮痛剤非使用患者における有効性は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者と同様に示されていると考える。しかしながら機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者における安全性に関しては、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者と比較して有害事象発現率が高値を示しており、重度の呼吸抑制も認められていること、また、薬物動態学的にも本剤貼付後の血清中未変化体濃度の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、本剤と用法が同一の徐放性モルヒネ経口剤と比較して遅く、オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者にのみ使用可能なフェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ、デュロテップ®MT パッチ）とほぼ同様である（「（i）臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）既承認のフェンタニル貼付剤と比較した臨床薬物動態について」の項参照）ことから、本剤はオピオイド鎮痛剤の用量調節に適した製剤とは言い難く、オピオイド鎮痛剤に忍容性が確認されていない患者に対して推奨することは困難であると考え、本剤のオピオイド鎮痛剤非使用患者に対する適用の可否については、最終的に専門協議での検討を踏まえて判断したい。

（3）本剤の増量方法について

1) 本剤の連日増量について

機構は、本剤貼付後に呼吸抑制を発現した症例は、前治療オピオイド鎮痛剤の有無にかかわらず、いずれも本剤貼付用量を増量した症例であると説明されている（「（2）オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の有効性及び安全性について、3）オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の安全性について」の項参照）ことから、呼吸抑制発現のリスク要因について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤貼付後に呼吸抑制を発現した8例（いずれも因果関係は否定されなかった）について下表を提示し、いずれの症例においても本剤貼付用量の増量後3日以内に呼吸抑制が発現していること、8例中3例は本剤貼付用量を2回以上連続して増量（連日増量）された症例であったことを説明した。

表 本剤の臨床試験において呼吸抑制を発現した症例（全8例）の詳細

年齢・性別 (原疾患)	前治療オピオイド 鎮痛剤 (投与量)	本剤貼付用量	発現日: 有害事象 ^{a)}	呼吸抑制	
				重篤度・ 重症度	転帰
67歳男性 (肺がん)	徐放性モルヒネ 経口剤 (120 mg)	1日目: 4 mg 4日目: 6 mg 5日目: 8 mg 6日目: 10 mg 8日目: 12 mg	8日目: 傾眠 9日目: 呼吸抑制、嘔吐、 血圧低下、肺炎	重篤・ 高度	消失
59歳男性 (肝門部胆 管がん)	モルヒネ注射剤 (30 mg)	1日目: 4 mg 4日目: 6 mg 5日目: 8 mg 6日目: 10 mg	6日目: 発熱 7日目: 呼吸抑制	非重篤・ 高度	消失
77歳女性 (肺がん)	なし	1日目: 1 mg 4日目: 3 mg 5日目: 5 mg 6日目: 7 mg	1日目: 便秘 6日目: 呼吸抑制	重篤・ 高度	消失
63歳男性 (咽頭がん)	なし	1日目: 1 mg 4日目: 2 mg	4日目: 腫瘍出血 6日目: 呼吸抑制	重篤・ 中等度	消失
52歳男性 (食道がん)	なし	1日目: 1 mg 2日目: 2 mg 8日目: 3 mg	5日目: 便秘、紅斑 9日目: 発熱 11日目: 呼吸抑制、嘔吐、 排尿困難	非重篤・ 軽度	消失
58歳男性 (右肺がん)	なし	1日目: 1 mg 2日目: 2 mg 4日目: 3 mg 5日目: 4 mg	1日目: 嘔吐、悪心 5日目: 低酸素症 6日目: 呼吸抑制	重篤・ 中等度	軽快
83歳男性 (直腸がん)	なし	1日目: 1 mg 3日目: 2 mg	4日目: 食欲不振 5日目: 呼吸抑制、高窒素 血症、血中尿素増加、血中 クレアチニン増加	非重篤・ 中等度	消失
57歳男性 (食道がん)	なし	1日目: 1 mg 2日目: 2 mg 5日目: 3 mg 6日目: 4 mg	5日目: 便秘、倦怠感 7日目: 呼吸抑制 8日目: 肺炎、肝機能異常、 脱水、ALT 増加、AST 増 加	非重篤・ 軽度	消失

a) 呼吸抑制以外の有害事象は、重篤若しくは中等度又は高度の有害事象のみ記載

また申請者は、本剤貼付用量の変更が可能であった第Ⅱ相以降の5試験（5.3.5.2-1: HFT-290-04試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06試験、5.3.5.2-3: HFT-290-07試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10試験、5.3.5.1-1: HFT-290-11試験）において、本剤貼付用量を連日増量された症例とそれ以外の症例における有害事象発現率は下表のとおりであり、症例数に偏りがあるため厳密な比較は困難であるものの、連日増量症例では有害事象発現率が高値を示し、連日増量後に重篤な有害事象が多く発現していること、連日増量症例における呼吸抑制はいずれも連日増量後に発現していることを説明した。

表 本剤の増量及び2回以上連日増量の有無別による有害事象（1/2）
（5.3.5.2-1: HFT-290-04試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06試験、5.3.5.2-3: HFT-290-07試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10試験、5.3.5.1-1: HFT-290-11試験、安全性解析対象）

		増量なし	増量あり 連日増量なし	連日増量あり		
評価例数（安全性解析対象）		236	217	46		
観察期間		全期間	全期間	全期間	増量前	増量後 ^{a)}
本剤平均貼付用量 ^{b)} (mg)		2.2 ± 1.9	3.0 ± 2.2	4.8 ± 3.3	2.8 ± 1.8	6.5 ± 3.5
すべての有害事象		202 (85.6)	206 (94.9)	45 (97.8)	34 (73.9)	43 (93.5)
因果関係が否定されなかった有害事象		128 (54.2)	167 (77.0)	37 (80.4)	22 (47.8)	30 (65.2)
重篤な有害事象		25 (10.6)	37 (17.1)	15 (32.6)	5 (10.9)	11 (23.9)
因果関係が否定されなかった重篤な有害事象		2 (0.8)	10 (4.6)	7 (15.2)	0	7 (15.2)
有害事象による中止		8 (3.4)	10 (4.6)	7 (15.2)	0	7 (15.2)
オピオイドに 特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	呼吸抑制	0	3 (1.4)	5 (10.9)	0	5 (10.9)
	傾眠	45 (19.1)	64 (29.5)	19 (41.3)	5 (10.9)	14 (30.4)
	便秘	34 (14.4)	69 (31.8)	17 (37.0)	13 (28.3)	5 (10.9)

表 本剤の増量及び2回以上連日増量の有無別による有害事象 (2/2)

		増量なし	増量あり 連日増量なし	連日増量あり		
評価例数 (安全性解析対象)		236	217	46		
観察期間		全期間	全期間	全期間	増量前	増量後 ^{a)}
オピオイドに 特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	下痢	21 (8.9)	34 (15.7)	14 (30.4)	7 (15.2)	7 (15.2)
	悪心	54 (22.9)	67 (30.9)	12 (26.1)	5 (10.9)	7 (15.2)
	嘔吐	56 (23.7)	72 (33.2)	14 (30.4)	6 (13.0)	8 (17.4)

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 増量後には連日増量前から継続して発現している有害事象を含まない

b) 平均値 ± 標準偏差

以上を踏まえ申請者は、本剤貼付後の血清中未変化体濃度は定常状態に到達するまで緩やかに上昇することから、添付文書において、本剤貼付開始初期及び増量直後には鎮痛効果が不十分であっても、安易に増量しないこと、やむを得ず連日の増量が必要な場合には患者の状態を十分に観察することを注意喚起することが適切であると考えていることを説明した。

2) 本剤の初回増量について

機構は、モルヒネ製剤からの切り替え患者 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験) 及びオピオイド鎮痛剤非使用患者 (5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験) を対象とした第Ⅱ相試験において、本剤の増量は貼付 4 日目以降に行うよう規定されていることから、その設定根拠及び本剤貼付開始後 2 日目及び 3 日目に増量した場合の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験) は本剤の増量を可能とした最初の試験であったこと、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-3: HFT-290-07 試験) はオピオイド鎮痛剤による治療経験がない患者に本剤を投与する最初の試験であったことから、24 時間単回貼付試験 (5.3.3.2-1: HFT-290-01 試験) のデータを用いたシミュレーション結果から、本剤貼付開始後 4 日目 (72 時間後) の血清中未変化体濃度は定常状態の 87.1% とほぼ定常状態に到達していることに基づき、安全性を確保するために初回増量に関する規定を設定したことを説明した。一方申請者は、リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え貼付試験 (5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験) では、本剤と同一の有効成分からの切り替えであるため、同程度の血清中未変化体濃度での切り替えが可能と考えたこと、長期投与試験 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験) 及びオピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) では、本剤が 24 時間毎に貼付する 1 日 1 回製剤であるため、臨床使用実態下においては他のオピオイド鎮痛剤と同様に適宜用量調節が可能となるよう開発すべきと考えたことから、本剤貼付開始後 2 日目 (24 時間後) から増量可能と設定したことを説明した。

また申請者は、本剤貼付開始後 2 日目 (24 時間後) から用量変更を可能と設定した 3 試験において、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 (5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 群及び b 群>) 及びオピオイド鎮痛剤非使用患者 (5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験) のうち、本剤貼付用量の増量なし症例はそれぞれ 59.0 % (98/166 例) 及び 36.6 % (56/153 例)、2 日目の増量症例はそれぞれ 4.2 % (7/166 例) 及び 24.8 % (38/153 例) であり、オピオイド鎮痛剤非使用患者では前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者と比較して、増量症例が多く、特に 2 日目の増量症例が多く認められたこと、これらの試験における初回増量時期別の有害事象は下表のとおりであり、2 及び 3 日目の増量症例では増量なし及び 4 日目以降の増量症例と比較して有害事象発現率が高値を示したことから、初回増量後 24 時間以内に発現した有害事

象発現率はオピオイド鎮痛剤非使用患者の2日目の増量症例において高値を示したことを説明した。

表 初回増量時期別の有害事象 (5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験、安全性解析対象)

		前治療オピオイド鎮痛剤からの 切り替え患者 ^{a)} (166 例)				オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{b)} (153 例)			
初回増量時期		増量なし	2 日目	3 日目	4 日目以降	増量なし	2 日目	3 日目	4 日目以降
評価例数 (割合 %)		98 (59.0)	7 (4.2)	13 (7.8)	48 (28.9)	56 (36.6)	38 (24.8)	21 (13.7)	38 (24.8)
本剤平均貼付用量 ^{c)} (mg)		3.1 ± 2.2	5.5 ± 3.1	6.8 ± 5.1	5.3 ± 2.5	1.0 ± 0.0	2.1 ± 0.6	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.8
すべての有害事象		78 (79.6)	7 (100)	12 (92.3)	45 (93.8)	51 (91.1)	38 (100)	21 (100)	37 (97.4)
因果関係が否定 されなかった有害事象		39 (39.8)	5 (71.4)	8 (61.5)	38 (79.2)	37 (66.1)	37 (97.4)	21 (100)	32 (84.2)
重篤な有害事象		10 (10.2)	1 (14.3)	4 (30.8)	18 (37.5)	6 (10.7)	5 (13.2)	1 (4.8)	9 (23.7)
因果関係が否定され なかった重篤な有害事象		1 (1.0)	0	1 (7.7)	4 (8.3)	0	2 (5.3)	0	4 (10.5)
有害事象による中止		4 (4.1)	0	0	7 (14.6)	0	4 (10.5)	1 (4.8)	1 (2.6)
初回増量後 24 時間以内に 発現した有害事象		-	6 (85.7)	6 (46.2)	20 (41.7)	-	31 (81.6)	14 (66.7)	25 (65.8)
初回増量後 24 時間以内に 発現した因果関係が否定 されなかった有害事象		-	2 (28.6)	3 (23.1)	11 (22.9)	-	25 (65.8)	12 (57.1)	18 (47.4)
オピオイド に特徴的な 有害事象 (因果関係を 問わない)	呼吸抑制	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (4.8)	1 (2.6)
	傾眠	15 (15.3)	3 (42.9)	3 (23.1)	10 (20.8)	17 (30.4)	21 (55.3)	9 (42.9)	12 (31.6)
	便秘	7 (7.1)	1 (14.3)	4 (30.8)	11 (22.9)	21 (37.5)	21 (55.3)	13 (61.9)	13 (34.2)
	下痢	5 (5.1)	1 (14.3)	5 (38.5)	7 (14.6)	6 (10.7)	8 (21.1)	2 (9.5)	10 (26.3)
	悪心	27 (27.6)	0	3 (23.1)	12 (25.0)	15 (26.8)	15 (39.5)	15 (71.4)	15 (39.5)
	嘔吐	24 (24.5)	1 (14.3)	4 (30.8)	13 (27.1)	16 (28.6)	15 (39.5)	8 (38.1)	14 (36.8)

-: 該当なし、有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<a 群及び b 群>

b) 5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験<c 群>、5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験

c) 観察期間を通じた本剤貼付用量の平均値 ± 標準偏差

以上を踏まえ申請者は、添付文書においては、本剤貼付開始後少なくとも2日間 (48 時間以上) は同一用量を貼付するよう注意喚起することが適切であると考えていることを説明した。

以上について機構は、本剤貼付後の血清中未変化体濃度の上昇は緩やかであり (「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要、<審査の概略> (1) 既承認のオピオイド鎮痛剤と比較した臨床薬物動態について」の項参照)、貼付開始時及び増量時には効果発現までに一定期間を要するため、その間の更なる増量は呼吸抑制等の重篤な有害事象を引き起こすおそれがあると考ええる。したがって機構は、本剤初回貼付時には少なくとも2日間 (48 時間以上) は同一用量を貼付するのみではなく、増量後も 48 時間以上は同一用量を貼付し、連日増量を行わないよう注意喚起することが適切であると考えている。また機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者では前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者と比べて本剤貼付開始初期に用量調節を必要とする症例が多く認められ、増量症例では有害事象発現率が高値を示していることから、オピオイド鎮痛剤非使用患者に対する本剤適用の可否については、これらの点も考慮して判断する必要があると考えている。なお機構は、本剤の増量方法に関する注意喚起については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(4) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、既承認のフェンタニル貼付剤については、2003 年にがん専門診療施設を対象に実施されたオピオイド鎮痛剤の使用状況に関するアンケート調査（丸山洋一ほか、ペインクリニック, 26: 1119-1126, 2005）において、有効回答が得られた医師 633 例のうち、「使用法（3 日毎貼付）が簡便・適切で、ADL（activities of daily living）上のメリットが大きい」（400 件）、「副作用が比較的軽い」（240 件）と評価されているが、「モルヒネの使用歴がなくとも、本剤を最初から使用している」（27 件）、「用量決定が困難」（6 件）、「3 日毎貼付が逆に不便」（5 件）との意見もあること、また 3 日毎に貼り替えて使用する既承認のフェンタニル貼付剤では、貼付 3 日目に血清中未変化体濃度の低下により疼痛が増強したとの報告（余宮きのみほか、がん患者と対症療法, 14: 47-53, 2003）もあることから、1 日 1 回 24 時間毎に貼り替えて使用する本剤は、よりきめ細かな用量調節を可能とするとともに、オピオイド鎮痛剤非使用患者における有効性及び安全性が確認されているため、癌性疼痛治療において、患者の生活スタイルに応じた新たな選択肢を提供すると考えていることを説明した。

機構は、本剤のオピオイド鎮痛剤からの切り替え換算比（「（1）前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え換算表の妥当性について」の項参照）及び用法（貼り替え期間）は既承認のフェンタニル貼付剤と異なることから、臨床使用実態下においてそれらが混乱を招くおそれがないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の切り替え換算表については、既承認のフェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ、デュロテップ®MT パッチ）と異なることを踏まえ、医療従事者に説明会や資料を通じて積極的な情報提供を行うこと、また本剤の用法（貼り替え期間）については、支持体及び 1 次包装に 1 日 1 回であることを明記するとともに、患者向け資料を作成して、本剤の適正使用及び管理方法を周知していく予定であることを説明した。

機構は、本剤は 1 日 1 回 24 時間毎に貼り替えて使用するフェンタニル貼付剤として、癌性疼痛の治療において新たな選択肢を与えるものと考えているが、既承認製剤との換算比及び貼付期間の差異については、適切に情報提供を行っていく必要があると考える。なお機構は、本剤の用量調節については、その薬物動態特性から特に注意が必要であると考えており（「（i）臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）既承認のフェンタニル貼付剤と比較した臨床薬物動態について」及び「（3）本剤の増量方法について」の項参照）、また本剤のオピオイド鎮痛剤非使用患者に対する適用については、推奨できないと考えている（「（2）オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の有効性及び安全性について」の項参照）が、これらの点については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

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（5.3.5.1-1: HFT-290-11 試験、5.3.5.2-1: HFT-290-04 試験、5.3.5.2-2: HFT-290-06 試験、5.3.5.2-4: HFT-290-09 試験及び 5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない患者の組み入れ、前治療及び併用療法の継続使用規定不遵守、臨床検査の未実施等）が認められた。また、一部の治験実施医療機関において治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験継続の可否を迅速審査により審査していた事例が認められ、治験依頼者は当該事実を了承していたことから、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障のないものと機構は判断した。

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いると考えるが、オピオイド鎮痛剤の使用経験がない患者に対する本剤適用の可否並びに初回増量及び連日増量の際の注意喚起については、専門協議での検討を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。また、前治療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、切り替え換算比が既承認製剤と異なることも踏まえ、製造販売後調査において引き続き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 22 年 2 月 2 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、 同テープ 8 mg
〔一 般 名〕	フェンタニルクエン酸塩
〔申 請 者 名〕	久光製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 6 月 26 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、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。

(1) オピオイド鎮痛剤の使用経験がない患者に対する適用について

本剤のオピオイド鎮痛剤非使用患者に対する適用（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の有効性及び安全性について」の項参照）について、専門協議では、安全性の観点から問題があり、薬物動態学的な観点からも用量調節に適した製剤とは言い難いとの意見が出された。また、WHO 方式がん疼痛への鎮痛薬使用法の基本 5 原則（厚生労働省・日本医師会監修、がん緩和ケアに関するマニュアル－がん末期医療に関するケアのマニュアル (改訂第 2 版)、財団法人日本ホスピス・緩和ケア研究進行財団、p.14-46, 2005）では「by the mouth（経口投与を基本とすること）」と記載されており、貼付剤の適用は限定的であるとの意見が出された。これらの意見を踏まえて機構は、本剤は既承認のフェンタニル貼付剤と同様に他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することが適切であると判断し、添付文書における効能・効果及び用法・用量に係る記載を修正するよう申請者に求め、申請者は適切に変更した。

(2) 本剤の初回貼付用量及び増量方法について

本剤の初回貼付用量（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え換算表の妥当性について」の項参照）について、専門協議では、本剤 8 mg への切り替えに関しては、臨床試験における検討が十分ではなく、安全性の観点で懸念があるとの意見が出されたが、一方でオピオイドローテーションの際には高用量への切り替えが必要となる患者もいるとの意見が出された。また、前治療オピオ

イド鎮痛剤からの切り替え換算表に関して、設定された換算表に大きな問題はないものの、既承認のフェンタニル貼付剤ではモルヒネ経口剤：フェンタニル貼付剤の換算比を 150: 1 として初回貼付用量が設定されているのに対し、本剤では換算比 100: 1 に基づき設定されていることから、この点に関する医療現場への情報提供（審査報告（1）「4. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）を徹底する必要があるとの意見が出された。これらの意見を踏まえて機構は、本剤 8 mg への切り替えに関しては、同一用量のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合の本剤の初回貼付用量は、既承認のフェンタニル貼付剤と比較してより高用量が選択されること、しかしながら、臨床試験において当該用量へ切り替えたときの有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、初回貼付用量として本剤 8 mg への切り替えを推奨することは困難であると判断した。

本剤の増量方法について、専門協議では、初回貼付時及び増量時には少なくとも 2 日間（48 時間以上）は同一用量を貼付することが適切であるとする機構の判断（審査報告（1）「4. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）本剤の増量方法について」の項参照）は支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書における初回貼付用量及び増量方法に係る記載を修正するとともに、本剤と既承認のフェンタニル貼付剤との切り替え換算比の相違、両貼付剤間で同一用量に相当する製剤の含量（本剤 2 mg = デュロテップ[®]パッチ 2.5 mg = デュロテップ[®]MT パッチ 4.2 mg < 25 µg/h >）等について、適切な資料等を用いて医療現場への情報提供を徹底するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

（3）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に使用成績調査を実施し、本剤の安全性に関してオピオイド鎮痛剤特有の有害事象（呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、下痢、傾眠）及び投与部位皮膚における有害事象について検討するとともに、前治療オピオイド鎮痛剤から切り替えた際の安全性、増量方法及びレスキュー薬の投与状況と安全性の関係、貼付部位の違いによる安全性及び有効性への影響、肝又は腎機能障害患者における安全性等についても検討するよう申請者に求めた。

申請者は、観察期間 12 週間、目標症例数 500 例を対象とした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を説明した。

機構は、上記の使用成績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、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 6 年、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に該当しないと判断する。

[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

[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、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付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、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg 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。