

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 アクレフ口腔粘膜吸収剤200μg、同口腔粘膜吸収剤400μg、同口腔
粘膜吸収剤600μg、同口腔粘膜吸収剤800μg

〔一 般 名〕 フェンタニルクエン酸塩

〔申 請 者〕 田辺三菱製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 20 年 8 月 29 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 7 月 30 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、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成22年7月12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]	アクレフ口腔粘膜吸収剤 200 µg、同口腔粘膜吸収剤 400 µg、同口腔粘膜吸収剤 600 µg、同口腔粘膜吸収剤 800 µg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成20年8月29日
[剤形・含量]	1 製剤中にフェンタニルとして 0.2、0.4、0.6 又は 0.8 mg を含有する口腔粘膜吸収剤
[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 7 月 12 日

[販 売 名] アクレフ口腔粘膜吸収剤 200 µg、同口腔粘膜吸収剤 400 µg、同口腔粘膜
吸収剤 600 µg、同口腔粘膜吸収剤 800 µg

[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩

[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、高用量投与時及び長期投与時の安全性、本剤の 1 日あたりの投与回数及び投与本数、追加投与並びに持続性疼痛治療薬の変更による有効性及び安全性への影響、本剤の服薬時間と有効性の関連性、口内炎、口腔内出血又は口腔粘膜欠損のある患者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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] 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

[用法・用量] 通常、成人にはフェンタニルとして 1 回 200 µg より開始し、症状に応じて 200 µg ずつ適宜漸増し、1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 200、400、600 又は 800 µg のいずれか 1 本を口腔粘膜上で溶解させて投与する。

 用量調節時に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 200、400 又は 600 µg のいずれか 1 本で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与終了 15 分後以降に同一用量の本剤を 1 本追加投与できるが、1 回の突出痛に対して最大 2 本を限度とする。

 なお、本剤は 1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する使用にとどめること。

審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 2 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アクレフロ溶スティック 200 µg、同口溶スティック 400 µg、同口溶スティック 600 µg、同口溶スティック 800 µg (申請時)
〔一 般 名〕	フェンタニルクエン酸塩
〔申 請 者 名〕	田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 8 月 29 日
〔剤型・含量〕	1 製剤中にフェンタニルとして 0.2、0.4、0.6 又は 0.8 mg を含有する口腔粘膜吸収剤
〔申請時効能・効果〕	がん性突出痛の鎮痛
〔申請時用法・用量〕	通常成人には、1 回のがん性突出痛に対してフェンタニルとして 200 µg を口腔粘膜上で溶解させて投与する。なお、十分な鎮痛効果が得られない場合は 1 用量ずつ漸増すること。1 回のがん性突出痛に対して 2 本の使用を限度とする。

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、以下のとおりである。

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、選択的オピオイド μ 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製剤であり、薬剤部分を頬と歯茎の間に含んで溶解する口腔粘膜吸収製剤である。本邦において、本薬を有効成分として含有する製剤は 1971 年 5 月に注射剤が承認され、「全身麻酔、全身麻酔における鎮痛」、「局所麻酔における鎮痛の補助」及び「激しい疼痛に対する鎮痛」に対して使用されているほか、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が 2001 年 10 月に承認され、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」及び「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に対して使用されている。

本剤は、海外において 1998 年 11 月より臨床試験が開始され、1998 年 11 月に米国で承認されて以来、2010 年 3 月現在、がん性突出痛を適応症として 23 ヶ国で承認されている。本邦においては、2001 年 10 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤のがん性突出痛の鎮痛に対する有効性及び安全性が確認されたと判断して、製造販売承認申請を行った。

なお、本剤の販売名については、リスクマネジメントの観点から、「アクレフロ口腔粘膜吸収剤」に変更されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

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、[] 及び [] によりそれぞれ原薬等登録原簿（MF）に登録番号 []（販売名：フェンタニルクエン酸塩）及び []（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。

(1) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、[]、香料及び滑沢剤からなる錠剤部を、[]を用いてホルダー部と接合した製剤であり、申請製剤は原薬をフェンタニルとして200、400、600又は800 µg含有する。添加物のうち、デキストレイト（賦形剤）、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム（[]）及びアクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）樹脂（ホルダー部）は新添加物であり、デキストレイトは[]によりMFに登録されている（登録番号[]）。[]及び[]の一部に別紙規格が設定され、その他は日局、医薬品添加物規格又は食品添加物公定書収載品である。包装形態は、ブリスター [] [] 包装である。

本剤の開発に際して、海外臨床試験¹⁾では原薬を含む[]と[]の混合物を[]として溶解塊を形成する製法（製法A）により製造された4種類の製剤²⁾（処方A、B₂、1及び2）が使用されたが、その後、生産性の高い[]法（製法B）が開発され、製法Bによる製剤（処方4）が申請製剤である。国内臨床試験はいずれも申請製剤を用いて実施されており、製法A及び製法Bによる製剤（処方2及び処方4）については、海外臨床試験（参考5.3.1.2.1: AC601/004試験）により生物学的同等性が確認されている。

製剤の製造工程は、第一工程 []、第二工程 []、第三工程 []、第四工程 [] 及び第五工程（包装、表示、試験、保管）からなり、申請時には第 []工程及び第 []工程が重要工程に設定されていたが、審査の過程で第 []工程が新たに重要工程に位置づけられた。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー; HPLC）、pH、類縁物質（HPLC）、製剤均一性（含量均一性）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されてい

¹⁾ 海外臨床試験のうち、バイオアベイラビリティ試験（参考5.3.1.1.1: AC100/007試験）では処方A、反復投与試験（参考5.3.3.1.1: AC200/005試験）では処方B₂、第Ⅰ相試験1試験（参考5.3.3.1.2: AC200/009試験）及び第Ⅱ相試験2試験（参考5.3.5.2.3: AC200/011試験、参考5.3.5.2.4: AC200/012試験）では処方1、長期投与試験1試験（参考5.3.5.2.5: AC200/014試験）では処方1及び処方2、第Ⅱ相試験1試験（参考5.3.3.2.1: AC200/015試験）、第Ⅲ相試験2試験（参考5.3.5.1.3: AC200/013試験、参考5.3.5.1.2: AC600/001試験）及び長期投与試験1試験（参考5.3.5.2.6: AC600/002試験）では処方2、第Ⅲ相試験1試験（参考5.3.5.1.4: ACE-001試験）及び長期投与試験1試験（参考5.3.5.2.7: ACE002試験）では処方4の製剤が使用された。

²⁾ 製法Aにより製造された4種類の製剤（処方A、B₂、1及び2）のうち、処方B₂、1及び2は[]及び[]のみが異なり、処方Aは海外バイオアベイラビリティ試験（参考5.3.1.1.1: AC100/007試験）において体重あたりの投与量（15µg/kg）で投与される製剤として[]で製造されたため、[]、[]及び[]以外の組成成分は処方B₂、1及び2と同一である。

る。類縁物質については、N-(1-フェニチル-4-ピペリジル)アニリド (PPA) 並びにその他の類縁物質の個々及び総量が設定されている。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された 200 及び 1,600 μg ³⁾ 含有製剤の各 3 ロット並びに 400、600、800 及び 1,200 μg 含有製剤の各 1 ロットのプリスター包装品を用いて、長期保存試験 (25℃/60 %RH、暗所、36 ヶ月) 及び加速試験 (40℃/75 %RH、暗所、6 ヶ月) が実施され⁴⁾、200 及び 1,600 μg 含有製剤 各 1 ロットを用いて、苛酷試験 (光<シャーレ開放又は遮光、総照度 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m²>、温度<50℃/成り行き湿度、プリスター包装、暗所、2 ヶ月>、湿度<25℃/75 %RH、ガラス瓶開栓、暗所、2 ヶ月>) が実施された。これらの試験では、性状 (外観)、pH、類縁物質 (PPA、その他の類縁物質の個々及び総量⁵⁾ <HPLC>)、溶出性及び含量 (HPLC) が測定項目として設定された。その結果、長期保存試験及び加速試験では pH の上昇及び類縁物質 (PPA 及びその他の類縁物質) の増加、苛酷試験 (温度) では錠剤部の斑点⁶⁾、pH の上昇及びその他の類縁物質の増加、苛酷試験 (湿度) では錠剤部の色調変化⁶⁾ (白色から微黄白色) 及び pH の上昇が認められ、このうち苛酷試験 (湿度) では pH が規格を逸脱して上昇したが、その他はいずれも規格の範囲内であった。以上の試験結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、プリスター包装、室温 3 年間と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、溶出性として本剤に特徴的な試験方法が設定されていることから、その適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は口腔粘膜に薬剤部分 (錠剤部) を擦りつけて溶解させる口腔粘膜吸収製剤であるため、内用固形製剤のように経口投与後に消化管内で崩壊又は溶解して吸収される製剤とは異なり、溶出率と口腔内における溶解時間は相関しないため、規格及び試験方法としての溶出性はあくまでも一定条件下での溶出性を指標として品質の均質性を担保することを目的に設定していることを説明した。その上で申請者は、本剤は¹⁾付近の試験液では溶出に頭打ちが認められたため、唾液の pH (6.8~7.0) とは異なるリン酸溶液 (pH ²⁾) を採択したこと、また一般的な溶出試験条件では崩壊が遅いため、申請時にはパドル法に³⁾を用い、回転数を ⁴⁾回転/分としたが、⁵⁾は公定書において形状、寸法等が規定されておらず、溶出率がばらつく原因となるため、より一般的な⁶⁾に⁷⁾を使用し、回転数を ⁸⁾回転/分に変更したところ、変更後の試験方法では溶出率のばらつきが小さくなり、変更前の試験方法と同様の溶出挙動を

³⁾ 本邦における申請製剤の含量は 200、400、600 及び 800 μg の 4 製剤であるが、海外においてはこれらに 1,200 及び 1,600 μg を加えた合計 6 製剤が承認されており、安定性試験成績として 6 製剤を用いた結果が提出された。

⁴⁾ 長期保存試験及び加速試験では、ブラケットティング法及びマトリキシング法が採択され、ロット数及び測定時点の一部が省略された。

⁵⁾ 長期保存試験及び加速試験では、試験実施時には類縁物質として PPA のみが定量されていたが、審査の過程でクロマトグラムをもとに算出されたその他の類縁物質の個々及び総量に関するデータが提出された。

⁶⁾ 苛酷試験 (温度) において認められた錠剤部の斑点 (黄色) は、¹⁾によりカラメル成分であることが確認されており、錠剤表面に点在する²⁾又は³⁾の局在化によってカラメル化が進行され生じると考察されている。また、苛酷試験 (湿度) において認められた錠剤部の色調変化 (白色から微黄白色) は、本剤の⁴⁾である⁵⁾が経時的に白色から黄色味を帯びることによる影響と考察されている。

示すことが確認されたことから、実生産スケールで製造された 200、400、600 及び 800 µg 含有製剤（それぞれ 3、5、3 及び 4 ロット）の変更後の試験方法によるロット分析結果を踏まえて、溶出性の規格及び試験方法を変更したことを説明した。

機構は、本剤の安定性試験において、pH の上昇が認められていることから、その原因及び pH が品質に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期保存試験及び加速試験では pH が●～●上昇し、苛酷試験（温度及び湿度）では pH が●～●上昇したが、苛酷試験（光）では pH の変動は認められなかったため、pH の上昇には温度及び湿度が影響すると考えているが、その原因の特定には至っていないこと、麻酔イヌにおいて本薬のリン酸緩衝液は pH が高いほど吸収が良好であった（参考 4.2.2.2.2）ため、pH は製剤の品質に影響を及ぼす要因の一つと考えているが、長期保存試験及び加速試験における pH の上昇はいずれも規格の範囲内であったことから、pH の変動に伴う品質への影響はないと考えていることを説明した。

機構は、本剤は錠剤部とホルダー部を●により接合した製剤であるため、錠剤部がホルダー部から脱落する可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤の開発過程において、成人が錠剤部とホルダー部を故意に引き抜くために要する力について検討したところ、引き抜く前に手から離れてしまうときの力が●～● lbf（●～● N）であったことから、製造工程中の工程管理においては、引っ張り強度の管理値を● lbf（● N）として管理していることを説明した。しかしながら申請者は、米国において市販後製剤に約 0.0002 % *の原因不明の錠剤部の脱落が報告されていることを踏まえ、添付文書においては「適用上の注意」の項に、薬剤部分（錠剤部）がもち手部分（ホルダー部）から外れた製剤は使用しないよう注意喚起する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承し、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は適切であると判断した。

(2) 新添加物について

本剤には、錠剤部に口腔内投与又は経口投与の製剤での使用前例量を超える新添加物としてデキストレイトが賦形剤の目的で使用されており、また使用前例のない新添加物として、●にオクテニルコハク酸デンプンナトリウム、ホルダー部に ABS 樹脂が使用されている。

機構は、デキストレイト及び ABS 樹脂製ホルダーの規格及び試験方法については、提出された資料から特段の問題はないと考え、オクテニルコハク酸デンプンナトリウムの規格及び試験方法については、日局等を参考に再設定するよう申請者に求め、申請者は適切に変更した。また機構は、これら 3 つの新添加物の安定性について、特段の問題は認められず、本申請における使用量において安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

以上より機構は、本剤におけるこれらの添加物の使用について、特に問題はないと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

3. 非臨床に関する資料

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、動物を用いた口腔内投与による試験は実施困難であることから、製剤の開発過程で実施されたイヌを用いた製剤同等性評価試験⁷⁾（参考 4.2.2.2.8、参考 4.2.3.6.1）を除き、新たな非臨床試験は実施されていない。

（i）薬理試験成績の概要

本申請においては、効力を裏付ける試験として本薬の受容体親和性、鎮痛作用及び耐性発現に関する公表文献、安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び消化器系に及ぼす影響に関する公表文献が参考資料として提出された。

機構は、提出された資料から、本薬の薬理作用に関する新たな問題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>

本申請においては、イヌにおける口腔内投与による吸収に関する試験成績⁷⁾及び公表文献のほか、他の投与経路（静脈内、皮下又は経口投与）による吸収、分布、代謝及び排泄に関する公表文献が参考資料として提出された。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）吸収

麻酔イヌに本薬（フェンタニルとして）2.55 mg のリン酸緩衝液（pH 6.6、7.2 及び 7.7）を口腔付着セルに入れ、口腔内に 60 分間留置したとき、血漿中未変化体濃度は口腔内留置後 6 分から検出され、口腔付着セル除去後 10 分までに最高濃度（ C_{max} ）に到達した。 C_{max} 、本薬 100 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したときの濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）から算出した口腔内投与時のバイオアベイラビリティ（BA）及び粘膜透過係数⁸⁾は pH 上昇に伴って増加し、pH 7.7 の C_{max} は pH 6.6 の約 3 倍であった。最終消失相の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は pH 6.6、7.2 及び 7.7 でそれぞれ 196 ± 48 、 205 ± 65 及び 205 ± 89 分であった。また、口腔内投与時の未変化体の血漿中移行量（投与量と BA の積）は、口腔付着セル内から消失したフェンタニル量と一致した（参考 4.2.2.2.1: Streisand JB et al, *Anesthesiology*, 82: 759-764, 1995、参考 4.2.2.2.2: Zhang J et al, *Pharm Res*, 9 (suppl): S-177, 1992）。

麻酔イヌに唾液と同じ pH（ 7.0 ± 0.2 ）のリン酸緩衝液を口腔粘膜上に滴下しながら、本剤 800 μg の製法 A による開発製剤（処方 2）又は製法 B による 6 つの試験製剤⁹⁾を 2～5 週間間隔で口腔内投与したとき、本薬（フェンタニルとして）500 μg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の

⁷⁾ 製法 A と製法 B（「2. 品質に関する資料」の項参照）の物理学的性質や生物学的同等性を検討するために GLP 非準拠で予備的に実施された試験であるが、薬物動態に加えて、本剤の口腔内投与時の口腔粘膜の状態が肉眼的に観察されていることから、薬物動態試験及び局所刺激性に関する毒性試験の参考資料として位置づけて提出された。なお、当該試験における血漿中未変化体濃度は放射性免疫測定法（RIA、定量下限 0.2 ng/mL）により測定された。

⁸⁾ 粘膜透過係数 = $(BA \times \text{口腔内投与量}) / (\text{粘膜面積} < 18 \text{ cm}^2 \times \text{留置時間} \times \text{口腔付着セル内の留置開始時及び除去時の平均濃度})$

⁹⁾ 試験製剤として、製法 B による pH（5.0～7.1）の異なる 6 つの候補処方について検討されたが、それらの処方内容は臨床試験に用いられたいずれの開発製剤及び申請製剤とも異なる。

AUC_{0-6h} から算出した口腔内投与時の BA は、製法 A の開発製剤で 14.9～19.4 %、製法 B の試験製剤で 3.0～28.1 %であった（参考 4.2.2.2.8）。

機構は、本剤は口腔内に擦りつけて溶解させる特殊な製剤であり、提出された非臨床薬物動態の試験成績は、あくまでも参考資料として提出されたものであることから、これらの結果については参考として検討し、特に問題は認められていないと考えるが、本剤の薬物動態については臨床試験成績に基づき評価することが適切であると判断した。

（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、遺伝毒性試験成績が評価資料として、イヌを用いた局所刺激性試験成績が参考資料として提出された。また、本薬又はフェンタニルを用いた口腔内投与以外の投与経路（静脈内、皮下、筋肉内、経口又は経皮投与）による単回投与毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する公表文献が参考資料として提出された。

なお、本剤 800 µg を外国人健康成人に単回口腔内投与したとき（参考 5.3.3.1.2: AC200/009 試験）の血清中未変化体の C_{max} (1.55 ng/mL¹⁰⁾) は、本薬の注射剤 150～600 µg/回を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度（約 1.5～5.9 ng/mL¹¹⁾）の 1～1/4 倍、フェンタニル貼付剤（デュロテップ® パッチ）30 mg/3 日（300 µg/h）を反復貼付したときの定常状態における血清中未変化体濃度（約 5.4 ng/mL¹²⁾）の約 1/3 倍と推定され、本剤の 1 本あたりの最高用量 800 µg をフェンタニル貼付剤の臨床最高用量（300 µg/h）と併用したときの血清中未変化体の C_{max}（約 7.0 ng/mL）は、既承認製剤である本薬の注射剤を静脈内投与したときの臨床用量における曝露量を上回らないと考えられている。

（1）遺伝毒性試験（4.2.3.3.1、4.2.3.3.2、4.2.3.3.3）

遺伝毒性について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いる腹腔内投与による骨髓小核試験が実施され、本薬の遺伝毒性はいずれも陰性と判断されている。

（2）局所刺激性試験（参考 4.2.3.6.1）

¹⁰⁾ 日本人癌性疼痛患者（1 例）に本剤 800 µg を単回口腔内投与したときの血清中未変化体の C_{max} (1.50 ng/mL) と大きな違いは認められていない。

¹¹⁾ フェンタニル貼付剤 25 µg/h 貼付中のレスキュー・ドーズの目安として、フェンタニル 50 µg/回を 15～30 分かけて静脈内投与し、フェンタニル貼付剤 50 及び 75 µg/h 貼付時も同様に算出することが推奨（がん末期医療に関するマニュアル改訂委員会編集，がん緩和ケアに関するマニュアル（改訂第 2 版），財団法人 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団，27，2007）されていることから、当該マニュアルに記載された最高用量のフェンタニル貼付剤 75 µg/h 及びフェンタニル貼付剤の添付文書に記載された最高用量 300 µg/h 貼付時のレスキュー・ドーズ投与量に相当する本薬 150 及び 600 µg/回を静脈内投与したときの C_{max} について、外国人健康成人に ³H 標識体（本薬）をフェンタニルとして 6.4 µg/kg 単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度（約 21 ng/mL，McClain DA et al, Clin Pharmacol Ther, 28: 106-114, 1980）をもとに線形性を仮定して算出された。

¹²⁾ フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）を貼付したときの血漿中未変化体濃度には個体差があるが、貼付用量にほぼ比例した増加が認められていることから、日本人癌性疼痛患者に 2.5 及び 5 mg 貼付時の血清中未変化体の C_{max} (0.83 及び 1.03 ng/mL)（水口公信ほか、医薬ジャーナル, 37: 2403-2426, 2001）をもとに線形性を仮定して算出された。

麻酔イヌに唾液と同じ pH (7.0 ± 0.2) のリン酸緩衝液を口腔粘膜上に滴下しながら本剤 800 µg を 2～5 週間間隔で 7 回反復口腔内投与したとき、本剤が完全に溶解した時点又は投与開始 15 分後（完全に溶解しなかった場合）の肉眼的な観察において、口腔粘膜局所に刺激性を示唆する所見は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本剤を口腔内投与したときにはその一部が消化管から吸収され、初回通過効果により代謝物であるノルフェンタニルの曝露量が本薬を静脈内又は経皮投与したときと比較して高くなる可能性があることから、ノルフェンタニルの毒性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットにフェンタニル 5～320 mg/kg/日を 14 日間混餌投与したとき（参考 4.2.3.2.1: Duragesic<フェンタニルリザーバー型経皮吸収製剤>米国承認申請資料, Alza Corporation, NDA19-813, 1990）、10 mg/kg 群以上で死亡が認められ、20 mg/kg 群以上で体重減少、40 及び 160 mg/kg 群の生存例で口周囲及び下腹部の被毛汚染並びに下痢が認められ、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断されていること、当該試験ではノルフェンタニルの曝露量は測定されておらず、その他ノルフェンタニルの毒性に関する報告を見出すことはできなかったが、モルモット摘出回腸収縮抑制作用 (IC₅₀) を指標としたオピオイド μ 受容体作動活性はノルフェンタニル (3800 nM) ではフェンタニル (4 nM) の 1/950 と極めて弱く (Schneider E et al, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 334: 267-274, 1986)、ノルフェンタニルは主として腎から排泄されるが、腎機能低下により体内に蓄積した場合でも安全に使用できると考えられていること (村上敏史, *Anet*, 11: 6-9, 2007、Tibboel D et al, *Semin Fetal Neonatal Med*, 10: 195-205, 2005、坂下美彦ほか, *Modern physician*, 23: 327-332, 2003)、日本人癌性疼痛患者に本剤を口腔内投与したとき (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) のノルフェンタニルの C_{max} 及び AUC_{0-60min} は未変化体の 1/14～1/2 であることを踏まえると、本剤の投与に際してノルフェンタニルの毒性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。

機構は、以上について了承し、提出された資料から、本剤の毒性に関する新たな問題は認められていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学に関する試験はすべて海外で実施され、参考資料としてバイオアベイラビリティ (BA) に関する試験 (参考 5.3.1.1.1: AC100/007 試験) 及び生物学的同等性に関する試験 (参考 5.3.1.2.1: AC601/004 試験) の成績が提出された。国内試験における血清中未変化体及び代謝物 (ノルフェンタニル) の濃度は、高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS 法、定量下限: 0.05 ng/mL)、海外試験における血漿中及び血清中未変化体濃度は、放射性免疫測定法 (RIA、定量下限: 0.1 ng/mL) により、バリデートされた方法で測定された。なお、投与量はフェンタニルとして示されており、薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) バイオアベイラビリティ (参考 5.3.1.1.1: AC100/007 試験)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数¹³⁾ 口腔内投与 11 例、静脈内投与 12 例、経口投与 8 例) を対象に、本剤 15 µg/kg を絶食下で単回口腔内投与、又は本薬 15 µg/kg を単回静脈内若しくは絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ (平均値 ± 標準誤差) は口腔内、静脈内及び経口投与時でそれぞれ 898.1 ± 102.5 、 $1,775.6 \pm 120.9$ 及び 559.0 ± 76.7 ng·min/mL であり、口腔内及び経口投与時の BA はそれぞれ約 50 及び 32 %であった。口腔内投与時の BA は口腔内粘膜吸収と消化管吸収の BA の総和¹⁴⁾ であると仮定したとき、本剤を口腔内投与したときの口腔粘膜吸収は約 28 %であり、吸収されなかった未変化体は唾液とともに消化管へ移行し、その約 1/3 (投与量の約 24 %) が消化管から吸収されると推定されている。

(2) 生物学的同等性 (参考 5.3.1.2.1: AC601/004 試験)

外国人健康成人 27 例を対象に、製法 A による開発製剤 (処方 2) 又は製法 B による申請製剤 (処方 4) の本剤 800 µg を交叉比較法により絶食下で単回口腔内投与したとき、開発製剤投与時に対する申請製剤投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.96 [0.87, 1.06] 及び 0.91 [0.84, 0.98] であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている。

(ii) 臨床薬理の概要

<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とした国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) の成績が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 3 試験 (参考 5.3.1.1.1: AC100/007 試験、参考 5.3.3.1.1: AC200/005 試験、参考 5.3.3.1.2: AC200/009 試験) 及び外国人癌性疼痛患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (参考 5.3.3.2.1: AC200/015 試験) の成績が提出された。

(1) 健康成人における検討

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 200、400、800 及び 1,600 µg を単回口腔内投与したとき、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、最高濃度到達時間 (T_{max} 、中央値) は 20~40 分であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に伴って増加した。なお、本剤 200 µg 群の $t_{1/2}$ が他の用量群と比較して低値を示したが、消失相の未変化体濃度が定量下限付近であることが影響したと考えられている (参考 5.3.3.1.2: AC200/009 試験)。

¹³⁾ 第Ⅰ期及び第Ⅱ期に交叉比較法により本剤を口腔内投与又は本薬を静脈内投与すると設定され、第Ⅰ期及び第Ⅱ期を完了した 8 例を対象に第Ⅲ期として本薬を経口投与すると設定され、各投与期は 4 週間以上の間隔をあげると設定された。第Ⅰ期及び第Ⅱ期の評価対象 12 例のうち 1 例は第Ⅱ期 (本剤投与期) 移行前に中止されたため、口腔内投与時の解析から除外された。

¹⁴⁾ 口腔内投与時の $BA = BA_{\text{口腔粘膜}} + (100 - BA_{\text{口腔粘膜}}) \times BA_{\text{消化管}} / 100$ であるため、 $BA_{\text{口腔粘膜}} = 100 \times (BA - BA_{\text{消化管}}) / (100 - BA_{\text{消化管}})$ により算出された。

表 外国人健康成人に本剤 200～1,600 µg を単回口腔内投与したときの
血清中未変化体の薬物動態パラメータ (参考 5.3.3.1.2: AC200/009 試験)

	200 µg	400 µg	800 µg	1,600 µg
評価例数	12	11	11	12
C _{max} (ng/mL)	0.39 ± 0.09	0.75 ± 0.25	1.55 ± 0.47	2.51 ± 0.57
T _{max} (分)	40 (20-120)	25 (20-240)	25 (20-120)	20 (20-480)
AUC _{0-∞} (ng·min/mL)	130 ± 64 ^{a)}	308 ± 259	661 ± 477	1,153 ± 848
t _{1/2} (分)	193 ± 93 ^{a)}	386 ± 443	381 ± 211	358 ± 162

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 (最小値-最大値)、a) 10 例

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 800 µg を 6 時間間隔で 3 回反復口腔内投与したとき、血清中未変化体の C_{max} は 1、2 及び 3 回目それぞれ 2.10 ± 0.58、2.05 ± 0.52 及び 1.92 ± 0.70 ng/mL と同程度であったが、AUC_{0-360min} はそれぞれ 343 ± 78、393 ± 110、409 ± 152 ng·min/mL と投与回数に伴って増加する傾向が認められた (参考 5.3.3.1.1: AC200/005 試験)。

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例数 19 例) を対象に、用量漸増期 (4 週間以内) に本剤の至適用量を決定した後、72 時間以上の休業期間を経て、本剤 200、400、800 及び 1,200 µg (個々の症例における至適用量) を口腔内投与したとき、血清中未変化体及びノルフェンタニルの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、未変化体は投与後 15～45 分に T_{max} (中央値) に達し、C_{max} 及び AUC_{0-60min} は投与量に伴って増加したが、ノルフェンタニルの薬物動態には個体間に大きなばらつきが認められた。なお、200 µg 投与群の 1 例 (持続性疼痛治療薬としてフェンタニル貼付剤を投与中の症例) で血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-60min} に外れ値¹⁵⁾ が認められた (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験)。

表 日本人癌性疼痛患者に本剤 200、400、800 及び 1,200 µg を口腔内投与したときの
血清中未変化体及びノルフェンタニルの薬物動態パラメータ (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験)

	未変化体				ノルフェンタニル			
	200 µg	400 µg	800 µg	1,200 µg	200 µg	400 µg	800 µg	1,200 µg
持続性疼痛治療薬としてモルヒネ又はオキシコドン経口剤を投与中の症例								
評価例数	6	1	1	-	6	1	1	-
C _{max} (ng/mL)	0.29 ± 0.10	0.45	1.49	-	0.09 ± 0.08	0.13	0.11	-
T _{max} (分)	38 (30-65)	45	30	-	90 ^{b)} (60-480)	240	60	-
AUC _{0-60min} (ng·min/mL)	11.06 ± 5.10	12.81	63.83	-	0.87 ± 1.44	0.00	1.75	-
持続性疼痛治療薬としてフェンタニル貼付剤を投与中の症例 ^{a)}								
評価例数	5	4	1	1	5	4	1	1
C _{max} (ng/mL)	0.77 ± 1.18	1.09 ± 0.33	1.26	2.29	0.12 ± 0.16	0.38 ± 0.22	0.30	0.73
T _{max} (分)	30 (15-60)	45 (30-120)	15	35	45 ^{b)} (30-60)	90 (60-240)	240	480
AUC _{0-60min} (ng·min/mL)	30.33 ± 49.60	36.95 ± 15.73	58.30	69.05	3.72 ± 5.36	4.33 ± 3.65	0.44	0.68

-: 該当なし、平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) 本剤投与開始前の血清中未変化体濃度を差し引いて算出された (負の値になった場合は 0 とされた)

b) 4 例

¹⁵⁾ 本剤 200 µg 投与群の 1 例 (持続性疼痛治療薬としてフェンタニル貼付剤を投与中の症例) では血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-60min} がそれぞれ 2.85 ng/mL 及び 118.6 ng·min/mL であり、同一用量が投与された他の症例 (C_{max}: 0.00～0.52 ng/mL、AUC_{0-60min}: 0.00～12.1 ng·min/mL) と比較して約 10 倍高値を示したが、体格が比較的小さかったこと、癌末期における全身状態の悪化があったこと以外に特別な背景はなく、明確な原因は特定されていない。なお、その他の国内外の臨床試験において、同様に血中濃度が高値を示した症例は認められていない。

日本人癌性疼痛患者（薬物動態評価例数 45 例）を対象に、治療期（4 週間以内）に本剤の至適用量を決定した後、薬物動態評価期に本剤の至適用量が 200 又は 400 μg の症例では 24 時間、600 μg 以上の症例では 48 時間以上の休薬期間を経て、本剤 200、400 及び 600 μg （個々の症例の至適用量）を口腔内投与したとき¹⁶⁾、血清中未変化体及びノルフェンタニルの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-60\text{min}}$ は投与量に伴って増加した。また、投与後 30 分の血清中未変化体濃度（評価例数）は 200、400 及び 600 μg でそれぞれ 0.30 ± 0.19 （34 例）、 0.50 ± 0.29 （4 例）及び $1.20 \pm 0.50 \text{ ng/mL}$ （4 例）であった（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）。

表 日本人癌性疼痛患者に本剤200及び400 μg を口腔内投与したときの
血清中未変化体及びノルフェンタニルの薬物動態パラメータ（5.3.5.1.1: TA-8317-02試験）

	未変化体		ノルフェンタニル	
	200 μg	400 μg	200 μg	400 μg
評価例数	11	2	11	2
C_{max} (ng/mL)	0.40 ± 0.28	0.59 ± 0.05	0.11 ± 0.05	0.36 ± 0.23
T_{max} (分)	45 (15-60)	45 (30-60)	240 (60-240) ^{a)}	360 (240-480)
$\text{AUC}_{0-60\text{min}}$ (ng·min/mL)	15.92 ± 11.53	20.25 ± 0.90	1.56 ± 1.60	3.16 ± 4.47

平均値 $\pm$ 標準偏差、 T_{max} は中央値（最小値-最大値）、a) 評価例数 10 例

<外国人における成績>

外国人癌性疼痛患者（薬物動態評価例数 17 例）を対象に、用量漸増期（4～5 日間）に 4～8 時間の一定間隔で本剤を投与して至適用量を決定した後、薬物動態評価期に本剤 200、400、600、800 及び 1,200 μg （個々の症例における至適用量）を 4～8 時間間隔で 2 日間反復口腔内投与したとき、初回投与時の各投与量ごとの血清中未変化体の C_{max} は外国人健康成人（参考 5.3.3.1.2: AC200/009 試験）と同様であり、 C_{max} （投与量換算した幾何平均値）の初回投与と最終投与の比（評価例数）は、4 及び 6 時間間隔で投与された症例においてそれぞれ 3.71（6 例）及び 1.36（6 例）であった（参考 5.3.3.2.1: AC200/015 試験）。

<審査の概略>

(1) 本剤の服薬に要する時間が及ぼす影響について

機構は、本剤は口腔内で溶解して口腔粘膜から吸収される製剤であることから、本剤の服薬に要する時間（服薬時間）が薬物動態に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、薬物動態が検討された国内試験 2 試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、持続性疼痛治療薬としてフェンタニル貼付剤を投与中の症例を除く）における本剤の服薬時間と薬物動態パラメータの関係は下図のとおりであり、本剤の服薬時間と T_{max} の間には正の相関関係が認められたが、本剤の曝露を示す血清中未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-60\text{min}}$ には明確な相関関係は認められなかったことを説明した。

¹⁶⁾ 血清中薬物濃度の測定は持続性疼痛治療薬としてモルヒネ又はオキシコドン経口剤を投与されている症例のみを対象に行われ、本剤の至適用量が 200 又は 400 μg の症例では投与後 30 分の 1 時点のみ又は投与後 15 分～8 時間までの 6 時点のいずれか、本剤の至適用量が 600 μg の症例では投与後 30 分の 1 時点のみが評価された。

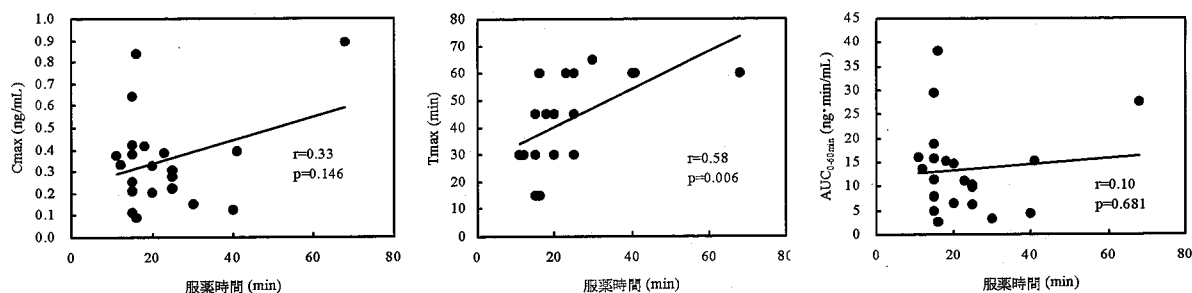


図 国内試験 2 試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、持続性疼痛治療薬としてフェンタニル貼付剤を投与中の症例を除く) における服薬に要した時間と未変化体の薬物動態パラメータの関係 (C_{max} 及び $AUC_{0-60min}$ は 200 μg 投与量に換算した値)

また申請者は、海外試験では薬物動態を評価した試験において服薬時間のデータを収集していないため、外国人における本剤の服薬時間と薬物動態パラメータとの関係は不明であるが、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (国内試験 2 試験; 5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、海外試験 4 試験¹⁷⁾; 参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験、参考 5.3.5.1.4: ACE-001 試験) における服薬時間のヒストグラムは下図のとおりであり、日本人では外国人と比較してばらつきが大きく、服薬により長時間を要する症例が多い傾向が認められたこと、しかしながら、日本人 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) と外国人 (参考 5.3.3.1.2: AC200/009 試験、参考 5.3.3.2.1: AC200/015 試験) の血清中未変化体の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかったことを説明した。

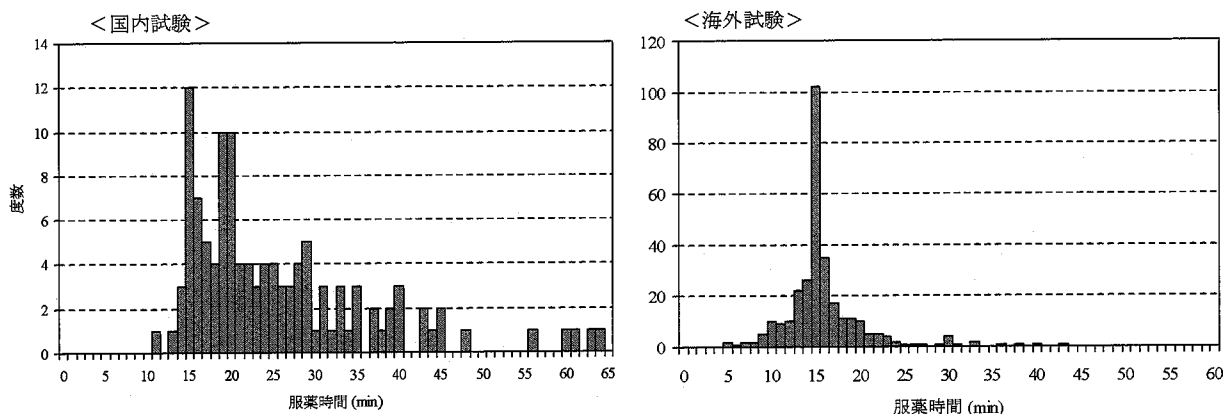


図 国内試験 2 試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) 及び海外試験 4 試験 (参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験、参考 5.3.5.1.4: ACE-001 試験) における本剤の服薬に要した時間のヒストグラム (国内試験では本剤が投与された 122 例のうち本剤が完全に溶解しなかった 4 例を除外した 118 例、海外試験では本剤が投与された 314 例のうち本剤が完全に溶解しなかった 6 例及び服薬時間のデータがない 2 例を除外した 306 例)

さらに申請者は、本剤の溶解及び吸収には口腔粘膜へ本剤を擦りつける強さ又は速さ、口腔内の曝露部位、唾液量等が関与する可能性があり、刺激時の唾液の pH や分泌速度は男性と比較して女性で低いこと (Parvien T, *Proc Finn Dent Soc*, 80 Suppl 9-11: 1-71, 1984、Parvien T et al, *J Dent Res*, 61:

¹⁷⁾ 海外試験ではこれら 4 試験以外に AC600/001 試験 (参考 5.3.5.1.2) においても本剤の服薬時間のデータが収集されたが、当該試験では服薬時間の集計に用いたデータベースより算出した疼痛緩和スコアの結果が、試験総括報告書の結果と一致しなかったため、集計から除外された。なお、当該試験における本剤の服薬時間のヒストグラムは他の海外 4 試験とほぼ同様であった。

1052-1055, 1982)、唾液分泌量は加齢に伴って低下すること(山本健ほか, 老齡歯学, 22: 106-112, 2007)、がん疾患の進行により唾液の産生量が低下して口腔内が乾燥すること(武田文和監訳, トウイクロス先生のがん患者の症状マネジメント, 医学書院, 79, 2007)等が報告されているため、国内試験2試験(5.3.5.2.1: TA-8317-01試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02試験)及び海外試験4試験(参考5.3.5.2.3: AC200/011試験、参考5.3.5.2.4: AC200/012試験、参考5.3.5.1.3: AC200/013試験、参考5.3.5.1.4: ACE-001試験)における性別、年齢及び一般全身状態(Performance Status; PS)別の本剤の服薬時間、並びに国内試験2試験(5.3.5.2.1: TA-8317-01試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02試験)におけるこれらの患者背景要因別の薬物動態パラメータについて検討したところ、下表のとおり、服薬時間については、日本人及び外国人のいずれにおいても性別及び年齢との明確な関係は認められなかったが、一般全身状態の悪化に伴って本剤の服薬時間が長くなる傾向が認められ、国内試験で本剤が完全に溶解しなかった4例はいずれもPS3の症例であったこと、一方、血清中未変化体の薬物動態パラメータについては、検討した症例数が少なく厳密な比較は困難であるが、患者背景要因による明らかな影響は認められなかったことを説明した。

表 国内外の臨床試験における患者背景別の本剤の服薬時間及び血清中未変化体の薬物動態パラメータ

		服薬時間(分)		薬物動態パラメータ ^{c)}			
		国内試験 ^{a)}	海外試験 ^{b)}	評価例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (分)	AUC _{0-60min} (ng・min/mL)
性別	男性	26.0 ± 11.2 (71)	15.2 ± 4.1 (135)	15	0.34 ± 0.24	45 (15-65)	12.4 ± 9.8
	女性	25.3 ± 11.5 (47)	16.6 ± 5.3 (171)	6	0.38 ± 0.14	30 (15-60)	16.3 ± 6.8
年齢別	65歳未満	24.8 ± 11.4 (53)	15.9 ± 4.6 (231)	7	0.42 ± 0.22	45 (30-60)	15.2 ± 6.6
	65歳以上	26.4 ± 11.2 (65)	16.2 ± 5.6 (75)	14	0.32 ± 0.21	45 (15-65)	12.7 ± 10.2
一般全身状態(PS)	0	18.5 ± 2.1 (2)	-	1	0.42	45	15.4
	1	23.4 ± 9.7 (40)	-	10	0.31 ± 0.22	45 (15-65)	12.3 ± 10.7
	2	25.8 ± 12.3 (38)	-	6	0.46 ± 0.26	37.5 (15-60)	16.8 ± 9.3
	3	28.5 ± 11.5 (38)	-	4	0.29 ± 0.11	45 (30-60)	11.1 ± 5.0

平均値 ± 標準偏差(評価例数)、T_{max}は中央値(最小値-最大値)、-: データなし

a) 国内試験2試験(5.3.5.2.1: TA-8317-01試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02試験)において本剤が投与された122例のうち本剤が完全に溶解しなかった4例を除外した118例

b) 海外試験4試験(参考5.3.5.2.3: AC200/011試験、参考5.3.5.2.4: AC200/012試験、参考5.3.5.1.3: AC200/013試験、参考5.3.5.1.4: ACE-001試験)において本剤が投与された314例のうち本剤が完全に溶解しなかった6例及び服薬時間のデータがない2例を除外した306例

c) 国内試験2試験(5.3.5.2.1: TA-8317-01試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02試験)における薬物動態解析対象(ただし、持続性疼痛治療薬としてフェンタニル貼付剤を投与中の患者を除く)21例のデータ(C_{max}及びAUC_{0-60min}は200 µg投与量に換算した値)

機構は、本剤の服薬時間が長くなるとT_{max}が延長することから、本剤の服薬時間が有効性に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(国内試験2試験; 5.3.5.2.1: TA-8317-01試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02試験、海外試験4試験; 参考5.3.5.2.3: AC200/011試験、参考5.3.5.2.4: AC200/012試験、参考5.3.5.1.3: AC200/013試験、参考5.3.5.1.4: ACE-001試験)において、本剤の至適用量が決定できた症例における本剤の服用時間別の疼痛程度スコア差¹⁸⁾及び疼痛緩和スコア¹⁹⁾の経時推移は下図のとおりであり、疼痛程度スコア差では国内外ともに本剤の服薬時間が30分以上であった症例で低く推移する傾向が認められたが、疼痛緩和スコアでは服薬時間による影響は認められなかった

¹⁸⁾「疼痛程度スコア」は、疼痛の程度を「0: 痛くない」から「10: これ以上の痛みは考えられない」の11段階で判定され、「疼痛程度スコア差」は、本剤投与前と各評価時点の疼痛程度スコアの差と定義された。

¹⁹⁾「疼痛緩和スコア」は、疼痛の緩和の程度を「0: 全くおさまっていない、1: 多少おさまった、2: 適度におさまった、3: かなりおさまった、4: 完全ににおさまった」の5段階で判定された。

こと、また、本剤の服薬時間別の疼痛緩和スコア 1 以上達成を指標とした効果発現時間は下表のとおりであり、本剤の服薬時間にかかわらず、国内試験では 95.5 % (106/111 例)、海外試験では 94.6 % (210/222 例) が投与開始後 30 分までに疼痛程度スコア差が 1 以上に達成したことから、本剤の服薬時間が臨床的な有効性に及ぼす影響は大きくないと考えていることを説明した。

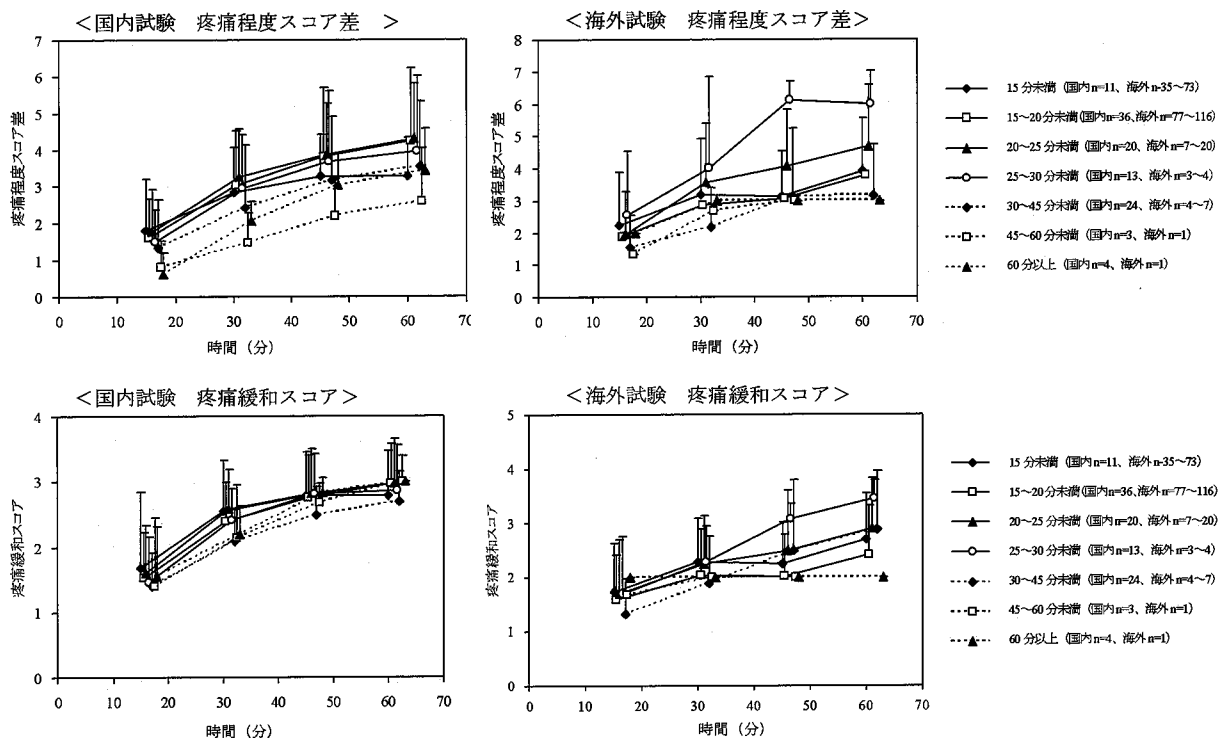


図 国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における服薬時間別の疼痛程度スコア差及び疼痛緩和スコアの推移
(国内試験 2 試験<5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験>海外試験 4 試験<参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験、参考 5.3.5.1.4: ACE-001 試験>、平均値 + 標準偏差)

表 国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における服薬時間と、疼痛程度スコア差 1 以上達成までの効果発現時間

効果発現時間	15 分後	30 分後	45 分後 ^{c)}	60 分後	未達成	合計
国内試験 ^{a)}	15 分未満	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0	11
	15~20 分未満	30 (83.3)	5 (13.9)	0	1 (2.8)	36
	20~25 分未満	16 (80.0)	4 (20.0)	0	0	20
	25~30 分未満	11 (84.6)	2 (15.4)	0	0	13
	30~45 分未満	12 (50.0)	9 (37.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	24
	45~60 分未満	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3
	60 分以上	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	4
	全症例	81 (73.0)	25 (22.5)	3 (2.7)	1 (0.9)	111
海外試験 ^{b)}	15 分未満	52 (71.2)	18 (24.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	73
	15~20 分未満	80 (69.0)	30 (25.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	116
	20~25 分未満	14 (70.0)	6 (30.0)	0	0	20
	25~30 分未満	3 (75.0)	0	0	1 (25.0)	4
	30~45 分未満	4 (57.1)	1 (14.3)	0	2 (28.6)	7
	45~60 分未満	1 (100)	0	0	0	1
	60 分以上	1 (100)	0	0	0	1
	全症例	155 (69.8)	55 (24.8)	3 (1.4)	6 (2.7)	222

例数 (服薬時間別の合計例数に対する割合 %)

- a) 国内試験 2 試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) において本剤の至適用量が決定できた 111 例
b) 海外試験 4 試験 (参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験、参考 5.3.5.1.4: ACE-001 試験) において本剤が完全に溶解して至適用量が決定できた 229 例のうち、本剤の有効性が評価されていない 6 例及び服薬時間のデータがない 1 例を除外した 222 例
c) 海外 2 試験 (参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験) では 45 分後の疼痛程度スコアは評価されていない

機構は、日本人では外国人と比較して本剤の服薬時間が長く、日本人では本剤の服薬時間が長いほど T_{max} が延長する傾向が認められたが、 C_{max} 及び AUC との関連性は認められないこと、本剤の効果発現時間にも影響は認められないことから、本剤の服薬時間が臨床的な有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお機構は、本剤の服薬時間と有効性との関連性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(2) 口腔粘膜欠損、口内炎等が本剤の薬物動態に及ぼす影響について

機構は、添付文書（案）の慎重投与の項において、口内炎や口腔粘膜に欠損のある患者では血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある旨の注意喚起がなされていることから、具体的なデータを提示して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内試験 2 試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）に組み入れられた症例のうち、口腔粘膜に欠損のあった患者 1 例（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）における本剤 200 μg 投与時の血清中未変化体濃度推移は下図 A のとおりであり、当該症例を除く他の症例に同用量の本剤を投与したときの平均値と比較して C_{max} は 2.7 倍、 $AUC_{0-60\text{min}}$ は 2.1 倍高値を示したこと、また口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象が認められた 18 例中、薬物動態の評価が可能であった 7 例²⁰⁾（口腔内出血 3 例、口内炎 2 例、口腔内損傷及び歯肉出血 各 1 例）における本剤投与 30 分後の血清中未変化体濃度は下図 B のとおりであり、口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象が認められなかった症例に同用量の本剤を投与したときの平均値と比較して 2 例（口内炎及び口腔内出血 各 1 例）でそれぞれ約 3.0 及び 2.8 倍高値を示したことを説明した。

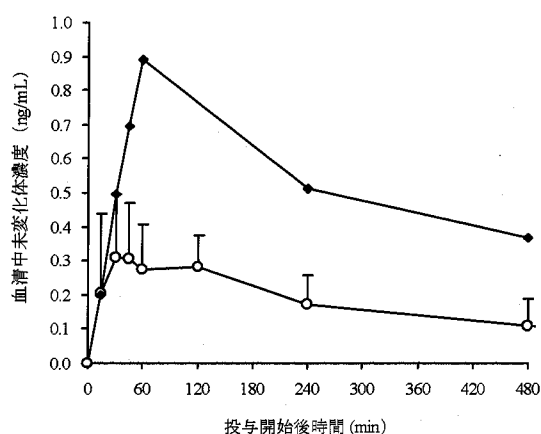


図 A 本剤 200 μg を口腔内投与したときの血清中未変化体濃度推移の口腔粘膜に欠損のある日本人患者 1 例 (◆) と当該症例を除く他の症例 (○、2~15 例) との比較 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験)

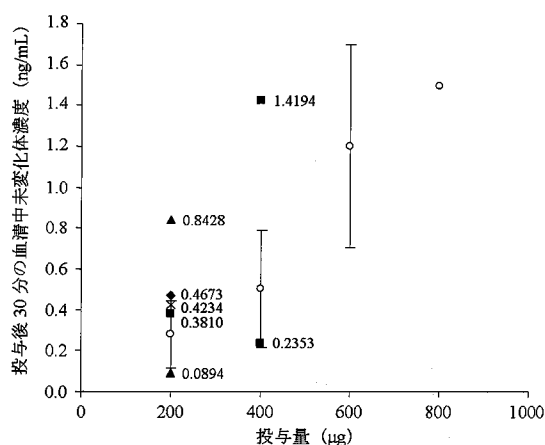


図 B 本剤投与 30 分後の血清中未変化体濃度の口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象が認められた 7 例 (■: 口腔内出血 3 例、▲: 口内炎 2 例、*: 口腔内損傷 1 例、◆: 歯肉出血 1 例) とこれらの症例を除く他の症例 (○、1~34 例の平均値 ± 標準偏差) との比較 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験)

²⁰⁾ 国内試験 2 試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）において、口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象が 18 例（口腔内出血 9 例、口内炎 4 例、口腔内損傷、歯肉出血、歯肉痛、舌障害、口の感覚鈍麻 各 1 例）に認められ、このうち 10 例で薬物動態が評価されたが、うち 1 例は持続性疼痛治療薬としてフェンタニル貼付剤を投与中の症例で投与前値を差し引いた血清中未変化体濃度がすべて負の値を示したため、また他の 2 例は本剤投与 30 分後の血清中未変化体濃度が採血時間のずれにより適切に測定されなかったため、いずれも解析から除外された。

また申請者は、口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象が認められた 18 例において、国内試験 2 試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）で認められた主な有害事象（口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象を除く）は下表のとおりであり、口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象が認められなかった症例と比較して下痢、悪心、嘔吐、傾眠、感覚鈍麻、熱感、呼吸困難等の発現率が高値を示したことで、このうち傾眠 4 例、嘔吐 2 例、感覚鈍麻 1 例は因果関係が否定されなかったが、傾眠及び感覚鈍麻 各 1 例を除きいずれも軽度であり、重篤及び高度な事象や有害事象による中止は認められなかったことを説明した。

表 口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象の有無別による国内試験 2 試験での主な有害事象（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、安全性解析対象）

口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象		あり	なし
評価例数		18	104
すべての有害事象		18 (100)	73 (70.2)
因果関係が否定されていない有害事象		18 (100)	26 (25.0)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	下痢	4 (22.2)	12 (11.5)
	悪心	3 (16.7)	5 (4.8)
	嘔吐	3 (16.7)	6 (5.8)
	傾眠	4 (22.2)	12 (11.5)
	感覚鈍麻	2 (11.1)	4 (3.8)
	呼吸困難	2 (11.1)	3 (2.9)

有害事象発現例数 (割合 %)

機構は、口内炎や口腔粘膜に欠損のある患者では本剤投与時に血中濃度が上昇する可能性があるものの、現時点では血中濃度の上昇に伴う重篤又は高度な有害事象は認められていないことから、慎重投与として注意喚起することで特段の問題はないと考えるが、増量時又は高用量投与時には特に口腔粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性がある有害事象の発現に注意するとともに、患者に対して口内炎等が認められる場合は本剤の血中濃度が上昇する可能性があることを適切に情報提供が必要であると考え。なお機構は、口内炎や口腔粘膜に欠損のある患者における安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験）の成績が提出され、参考資料として海外第Ⅱ相試験 2 試験（参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験）、海外第Ⅲ相試験 3 試験（参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験、参考 5.3.5.1.4: ACE-001 試験）及び海外長期投与試験 3 試験（参考 5.3.5.2.5: AC200/014 試験、参考 5.3.5.2.6: AC600/002 試験、参考 5.3.5.2.7: ACE-002 試験）の成績が提出された。また、安全性の参考資料として、海外第Ⅰ相試験 4 試験（参考 5.3.1.1.1: AC100/007 試験、参考 5.3.1.2.1: AC601/004 試験、参考 5.3.3.1.1: AC200/005 試験、参考 5.3.3.1.2: AC200/009 試験）及び海外第Ⅱ相試験 1 試験（参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験）の成績が提出された。

国内試験において、「十分な除痛」は、患者により疼痛緩和スコア（「0: 全くおさまっていない、1: 多少おさまった、2: 適度におさまった、3: かなりおさまった、4: 完全におさまった」の 5 段階

評価)が「2: 適度におさまった」以上と判定された場合と定義され、また安全性に関して、バイタルサイン及び心電図は測定されなかった。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例であることを示し、重篤な有害事象(死亡を含む)及び有害事象による中止については、有害事象発現直前に投与された本剤の投与量を併記する。

(1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験<20●年●月~20●年●月>)

1日1~4回の突出痛を有する日本人癌性疼痛患者で、持続性疼痛治療薬としてオピオイド鎮痛剤(モルヒネ経口剤60 mg/日以上、オキシコドン経口剤40 mg/日以上、フェンタニルリザーバー型経皮吸収型製剤<フェンタニル貼付剤>2.5 mg/3日<25 µg/h>以上)の1週間以上の投与経験があり、観察期(3日間以上)に持続性疼痛治療薬の用法が一定で、かつモルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズ(臨時追加投与)が有効²¹⁾であった症例(目標症例数40例²²⁾)を対象に、本剤の有効性、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(薬物動態は「(ii)臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、用量漸増期に1日1~4回の各突出痛に対して本剤を200 µgから開始し、400、600、800、1,200、1,600 µgの順に至適用量²³⁾が決定されるまで漸増して口腔内投与すると設定され、投与開始後30分で十分な除痛が得られない場合は、同一用量の本剤を1回のみ追加投与が可能と設定された。各突出痛に対する本剤の投与間隔(追加投与を除く)は2時間以上空けると設定され、2時間以内の突出痛及び1日4回を超える突出痛に対してはモルヒネ経口剤を投与すると設定された。また、至適用量決定後72時間以上の休薬期間を経て、薬物動態評価期に1回の突出痛に対して本剤の至適用量を口腔内投与すると設定され、休薬期間中の突出痛に対してはモルヒネ経口剤を投与すると設定された。試験期間は、用量漸増期4週間以内、薬物動態評価期2週間以内と設定され、試験期間中、持続性疼痛治療薬の用法・用量は変更せず一定(ただし、副作用発現による減量は可能)とすると設定された。

総投与症例43例全例が安全性解析対象及びFAS(Full Analysis 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全試験期間の本剤及びモルヒネ経口剤のレスキュー・ドーズ並びに持続性疼痛治療薬の投与状況は下表のとおりであった。

²¹⁾ 観察期最終3日間のすべての突出痛に対してモルヒネ経口剤を投与したとき、投与開始後60分までのいずれかの時点で十分な除痛(疼痛緩和スコアが「2: 適度におさまった」以上と判定)が得られた突出痛が、国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験)では1/2以上、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験)では2/3以上の場合に「有効」と判定された。なお、観察期間中の突出痛に対するモルヒネ経口剤の投与量は有効と判定されるまで漸増して投与すると設定された。

²²⁾ 国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験)では、試験開始時には目標症例数60例と設定されたが、試験開始時以降に随時集計された至適用量決定率(至適用量が決定された症例の割合)は、海外試験成績における至適用量の決定率(約70%)を上回り約80%以上で推移したことから、20●年●月に目標症例数は40例に変更された。

²³⁾ 国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験)における本剤の「至適用量」は、最大3回の突出痛に対して同一用量を投与したとき、投与開始後30分で十分な除痛が得られた突出痛が2回以上であり、医師が忍容性に問題がないと判断した用量と定義された。なお、追加投与が行われた場合は「至適用量」の基準に該当しないと設定された。

表 本剤及びモルヒネ経口剤のレスキュー・ドーズ並びに持続性疼痛治療薬の投与状況
(5.3.5.2.1: TA-8317-01試験、安全性解析対象)

持続性疼痛治療薬	評価 例数	定時投与量 (mg/日 又はµg/h) a)	投与期間 ^{b)} (日)	レスキュー・ドーズ				
				本剤		モルヒネ経口剤		
				投与回数 (回/日)	投与量 (µg/日)	投与例数 (割合 %)	投与回数 ^{c)} (回/日)	投与量 ^{c)} (mg/日)
モルヒネ経口剤	11	124.5 ± 76.2	5.8 ± 2.9	1.27 ± 0.24	418 ± 224	10 (90.9)	1.2 ± 0.6	21.9 ± 13.4
オキシコドン経口剤	12	110.0 ± 106.6	5.7 ± 3.7	1.24 ± 0.54	458 ± 684	7 (58.3)	0.9 ± 0.5	12.9 ± 9.4
フェンタニル貼付剤	20	85.0 ± 57.0	6.2 ± 5.6	1.35 ± 0.60	521 ± 419	17 (85.0)	1.0 ± 0.7	24.4 ± 17.5
全体	43	-	5.9 ± 4.4	1.30 ± 0.50	477 ± 465	34 (79.1)	1.1 ± 0.6	21.3 ± 15.3

-: 該当なし、平均値 ± 標準偏差

a) モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤は mg/日、フェンタニル貼付剤は µg/h

b) 用量漸増期と薬物動態評価期の間の本剤の休薬期間 (平均値 ± 標準偏差、4.8 ± 1.9 日) を含む

c) モルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズが投与された症例における総投与回数及び総投与量を用量漸増期全体の日数 (モルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズ非投与日も含む) で除した値

有効性評価項目である FAS における至適用量決定率 (至適用量が決定できた症例の割合) は 90.7 % (39/43 例) であり、至適用量の度数分布は、200 µg で 59.0 % (23/39 例)、400 µg で 23.1 % (9/39 例)、600 µg で 2.6 % (1/39 例)、800 µg で 7.7 % (3/39 例)、1,200 µg で 5.1 % (2/39 例)、1,600 µg で 2.6 % (1/39 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、76.7 % (33/43 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 1 例 (白血球数減少、本剤 800 µg) に認められたが、因果関係は否定されている。有害事象による中止は 1 例 (思考異常、本剤 200 µg) に認められ、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、44.2 % (19/43 例) に認められ、主な事象は口腔内出血 7 例、傾眠 6 例、便秘及び口内炎 各 2 例であった。

以上より申請者は、本剤は 200 µg から漸増することにより、がん性突出痛に対して有効かつ安全な至適用量を決定することが可能であることを説明した。

(2) 第Ⅲ相モルヒネ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TA-8317-02 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

1 日 1～4 回の突出痛を有する日本人癌性疼痛患者で、持続性疼痛治療薬としてオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ経口剤又はモルヒネ坐剤²⁴⁾ 20 mg/日以上、オキシコドン経口剤 10 mg/日以上、フェンタニル貼付剤 2.5 mg/3 日<25 µg/h>以上) の 1 週間以上の投与経験があり、観察期 (3 日間以上) に持続性疼痛治療薬の用量が一定で、かつモルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズが有効²¹⁾ であった症例 (目標症例数 84 例、各群 42 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、モルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズを対照とした無作為化非盲検交叉比較試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、突出痛に対して、治療期に本剤投与期には本剤を 200 µg から開始し、400、600、800、1,200、1,600 µg の順に漸増して口腔内投与、モルヒネ投与期にはモルヒネ経口剤を観察期に

²⁴⁾ 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) では、持続性疼痛治療薬としてモルヒネ坐剤 20 mg/日以上が投与されている患者も対象とされたが、実際に組み入れられた症例はいなかった。

有効と判定された用量より開始し、適宜増減して経口投与し、両薬剤の至適用量²⁵⁾を決定し、当該至適用量を合計5回（至適用量決定時の2又は3回の投与を含む）投与すると設定され、投与開始後30分で十分な除痛が得られない場合は、本剤投与期には同一用量の本剤を1回のみ又はモルヒネ経口剤、モルヒネ投与期にはモルヒネ経口剤の追加投与が可能と設定された。なお、本剤の至適用量が1,200 µg以上と判定された場合には以降の有効性評価に係る投与は行わずに²⁶⁾薬物動態評価期へ移行し、本剤の至適用量が決定できなかった場合には試験を終了すると設定された。また、持続性疼痛治療薬としてモルヒネ又はオキシコドン製剤を投与中の症例で、かつ本剤の至適用量が決定できた症例を対象に、本剤の至適用量が200及び400 µgの症例は24時間、600 µg以上の症例は48時間の休薬期間を経て、薬物動態評価期に1回の突出痛に対して本剤の至適用量を口腔内投与すると設定され、休薬期間中の突出痛に対してはモルヒネ経口剤を投与すると設定された。試験期間は、治療期（本剤投与期及びモルヒネ投与期）4週間以内、薬物動態評価期1週間以内と設定され、治療期の本剤投与期とモルヒネ投与期の間の休薬期間は設定されず、持続性疼痛治療薬の用法・用量は治療期には変更せず一定（ただし、副作用の発現による減量は可能）とすると設定された。

総投与症例84例²⁷⁾（本剤投与期79例、モルヒネ投与期76例、薬物動態評価期45例）全例が安全性解析対象及びFASであり、有効性解析対象であった。また、2つの主要評価項目に関して、FASから本剤が投与されなかった5例を除外した79例が至適用量解析対象、FASから本剤の至適用量が決定できなかった又は至適用量が800 µg超であった9例、本剤が投与されなかった5例、モルヒネ経口剤の至適用量が決定できなかった1例及びモルヒネ経口剤が（突出痛に対して）投与されなかった3例の合計18例を除外した66例がクロスオーバー解析対象であった。

安全性解析対象における治療期（本剤投与期及びモルヒネ投与期）及び全試験期間の本剤及びモルヒネ経口剤のレスキュー・ドーズ並びに持続性疼痛治療薬の投与状況は下表のとおりであった。

表 治療期（本剤投与期及びモルヒネ投与期）における本剤及びモルヒネ経口剤のレスキュー・ドーズ並びに持続性疼痛治療薬の投与状況（5.3.5.1.1: TA-8317-02試験、安全性解析対象）（1/2）

持続性疼痛治療薬	評価 例数	定時投与量 (mg/日 又はμg/h) ^{a)}	投与期間 ^{b)} (日)	レスキュー・ドーズ				
				本剤		モルヒネ経口剤		
				投与回数 (回/日)	投与量 (μg/日)	投与例数 (割合 %)	投与回数 ^{c)} (回/日)	投与量 ^{c)} (mg/日)
本剤投与期								
モルヒネ経口剤	16	88.8 ± 75.4	5.8 ± 2.8	1.42 ± 0.55	405 ± 307	10 (62.5)	1.5 ± 0.6	18.1 ± 15.8
オキシコドン経口剤	39	53.5 ± 68.5	6.5 ± 3.8	1.35 ± 0.30	381 ± 252	25 (64.1)	1.5 ± 0.7	24.7 ± 29.6
フェンタニル貼付剤	24	105.2 ± 102.9	5.3 ± 2.6	1.51 ± 0.51	446 ± 393	21 (87.5)	1.4 ± 0.4	27.1 ± 20.6
全体	79	-	6.0 ± 3.3	1.41 ± 0.43	405 ± 309	56 (70.9)	1.5 ± 0.6	24.4 ± 24.2
モルヒネ投与期								
モルヒネ経口剤	16	87.5 ± 75.8	4.7 ± 1.8	-	-	-	1.6 ± 0.5	19.7 ± 18.1
オキシコドン経口剤	37	55.5 ± 69.4	5.4 ± 3.3	-	-	-	1.8 ± 0.8	23.4 ± 26.4
フェンタニル貼付剤	23	98.4 ± 104.1	3.5 ± 1.5	-	-	-	1.9 ± 0.6	31.2 ± 21.6
全体	76	-	4.7 ± 2.7	-	-	-	1.8 ± 0.7	25.0 ± 23.6

²⁵⁾ 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）における至適用量は、3回の突出痛に対して同一用量を投与したとき、本剤では投与開始後30分、モルヒネ経口剤では投与開始後60分までのいずれかの時点で十分な除痛が得られた突出痛が2回以上であり、医師が忍容性に問題がないと判断した用量と定義された。なお、追加投与が行われた場合及び本剤1本を最後まで使用することができなかった場合は「至適用量」の基準に該当しないと設定された。

²⁶⁾ 本剤投与期が先行群で本剤の至適用量が1,200又は1,600 µgと判定された場合、モルヒネ投与期も実施しないと設定された。

²⁷⁾ 総投与症例84例のうち、本剤投与前に中止した症例が5例、モルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズ投与前に中止した症例が8例認められた。

表 治療期（本剤投与期及びモルヒネ投与期）における本剤及びモルヒネ経口剤のレスキュー・ドーズ並びに持続性疼痛治療の投与状況（5.3.5.1.1: TA-8317-02試験、安全性解析対象）（2/2）

持続性疼痛治療薬	評価 例数	定時投与量 (mg/日 又はμg/h) ^{a)}	投与期間 ^{b)} (日)	レスキュー・ドーズ				
				本剤		モルヒネ経口剤		
				投与回数 (回/日)	投与量 (μg/日)	投与例数 (割合 %)	投与回数 ^{c)} (回/日)	投与量 ^{c)} (mg/日)
全試験期間 ^{d)}								
モルヒネ経口剤	16	89.5 ± 75.9	9.8 ± 4.9	1.32 ± 0.42	376 ± 261	16 (100)	1.6 ± 0.5	20.7 ± 17.3
オキシシドン経口剤	39	53.6 ± 68.8	10.3 ± 6.5	1.29 ± 0.26	367 ± 248	38 (97.4)	1.6 ± 0.8	21.2 ± 24.8
フェンタニル貼付剤	25	102.0 ± 102.0	5.3 ± 2.6	1.51 ± 0.51	446 ± 393	25 (100)	1.7 ± 0.5	31.4 ± 24.1
全体	79 ^{e)}	-	8.7 ± 5.7	1.36 ± 0.39	393 ± 300	78 (98.7)	1.7 ± 0.6	24.9 ± 23.9

-: 該当なし、平均値 ± 標準偏差

a) モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤は mg/日、フェンタニル貼付剤は µg/h

b) 用量漸増期と薬物動態評価期の間の本剤の休薬期間（平均値 ± 標準偏差、4.7 ± 4.5 日）を含む

c) 本剤投与期では、モルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズが投与された症例における総投与回数及び総投与量を本剤投与期全体の日数（モルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズ非投与日も含む）で除した値

d) 本剤が1回以上投与された79例（本剤又はモルヒネ経口剤が1回以上投与された総投与症例84例のうち、本剤未投与5例を除く）での結果

e) 持続性疼痛治療薬が変更された1例（治療期＜本剤投与期及びモルヒネ投与期＞にオキシコドン経口剤、薬物動態評価期にフェンタニル貼付剤が投与された症例）は、各期の結果を該当する持続性疼痛治療薬の区分に含めて集計された

2つの主要評価項目²⁸⁾のうちの一つである至適用量解析対象における本剤800 µg以下での至適用量決定率とその95%信頼区間は88.6%（70/79例）[79.5, 94.7]であり、信頼区間の下限値は国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01試験）の成績を基に同様の集団で算出された至適用量決定率の95%信頼区間の下限値（68.0%）を上回った。もう一つの主要評価項目であるクロスオーバー解析対象における至適用量投与時（至適用量判定時の投与を含む合計5回²⁹⁾）の投与開始後60分まで（投与開始後15、30、45及び60分）の累積疼痛緩和スコア³⁰⁾（平均値 ± 標準偏差）は本剤投与期9.69 ± 2.10、モルヒネ投与期7.79 ± 2.66、両薬剤の差（本剤投与期-モルヒネ投与期）とその95%信頼区間は1.91 [1.35, 2.46]であり、信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（Δ = -0.5）を上回り、非劣性が検証された（順序効果、時期効果及び薬剤効果を要因とした2剤2期クロスオーバーモデルに基づく分散分析）。なお、本剤の至適用量は72例で決定され、その度数分布は、200 µgで76.4%（55/72例）、400 µgで12.5%（9/72例）、600 µgで6.9%（5/72例）、800 µgで1.4%（1/72例）、1,200 µgで2.8%（2/72例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤投与期59.5%（47/79例）、モルヒネ投与期43.4%（33/76例）、薬物動態評価期43.8%（21/48例）に認められた。死亡例は本剤投与期3例（呼吸

²⁸⁾ 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02試験）は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01試験）で得られた本剤の至適用量決定率を再現した上で、本剤がモルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズと同様に有効であることを確認することが目的とされたため、本剤800 µgまでで至適用量が決定できた症例における至適用量決定率が、国内第Ⅱ相試験における国内第Ⅲ相試験と同様の集団（観察期最終3日間のすべての突出痛に対してモルヒネ経口剤を投与したとき、投与開始後60分までのいずれかの時点で十分な除痛が得られた突出痛が2/3以上であった症例で、かつ本剤の至適用量が800 µg以下の症例）での至適用量決定率82.9%（34/41例）の95%信頼区間の下限値68.0%を上回ること、及び投与開始後60分までの累積緩和スコアに基づく本剤のモルヒネに対する非劣性がいずれも検証された場合に試験の目的が達成されたと判断すると計画された。

²⁹⁾ 至適用量の投与回数が5回未満の症例が本剤投与期には認められなかったが、モルヒネ投与期には5例（4回4例、3回1例）認められ、これらの症例では各症例ごとの投与回数で除した平均値を用いて集計された。なお、当該5例を除外した投与後60分までの累積疼痛緩和スコア（平均値 ± 標準偏差）は本剤投与期9.75 ± 2.12、モルヒネ投与期7.71 ± 2.64、両薬剤の差（本剤投与期-モルヒネ投与期）とその95%信頼区間は2.03 [1.50, 2.56]であり、これらが有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えている旨が申請者より説明されている。

³⁰⁾ 「累積疼痛緩和スコア」は、突出痛ごとの「疼痛緩和スコア」（「0: 全くおさまっていない、1: 多少おさまった、2: 適度におさまった、3: かなりおさまった、4: 完全におさまった」の5段階）の各評価時点までの総和と定義され、1回の突出痛に対して欠測の測定時刻がある場合には直前の時刻の値を用いて補完された。1回の突出痛に対して欠測以前の評価がすべて欠測の場合及び追加投与が行われた場合の追加投与以降の評価は欠測として扱われた。

不全 2 例<本剤 200 及び 400 µg 各 1 例>、全身健康状態低下 1 例<本剤 600 µg>）、モルヒネ投与期 1 例（腎機能不全）に認められ、その他の重篤な有害事象は本剤投与期 1 例（肺炎<本剤 600 µg>）、モルヒネ投与期 2 例（心不全・肺塞栓症及び腹膜炎 各 1 例）、薬物動態評価期 2 例（血小板数減少及び関節拘縮 各 1 例<いずれも本剤 200 µg>）に認められたが、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本剤投与期 3 例（発熱、全身健康状態低下及び呼吸不全 各 1 例<それぞれ本剤 400、600 及び 200µg>）、モルヒネ投与期 4 例（腹膜炎、痴呆、感情不安定及び腎機能不全 各 1 例）に認められたが、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ていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤投与期 22.8 %（18/79 例）、モルヒネ投与期 15.8 %（12/76 例）、薬物動態評価期 16.7 %（8/48 例）に認められ、主な事象は傾眠（本剤投与期 8 例、モルヒネ投与期 1 例）、便秘（本剤投与期 2 例、モルヒネ投与期 7 例、薬物動態評価期 1 例）、嘔吐（本剤投与期 3 例、モルヒネ投与期 1 例）、口腔内出血（本剤投与期 2 例）、口内炎（本剤投与期 2 例）、熱感（本剤投与期 2 例）、悪心（モルヒネ投与期 2 例）であった。

以上より申請者は、本剤の至適用量決定率に関して国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験）の成績が再現されるとともに、本剤 200～800 µg のがん性突出痛に対するモルヒネ経口剤（レスキュー・ドーズ）との非劣性が検証されたこと、本剤の安全性に関して特に問題は認められなかったことを説明した。

（3）長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験<20●年●月～20●年●月>）

1 日 1～4 回の突出痛を有する癌性疼痛患者で、持続性疼痛治療薬としてオピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤又はモルヒネ坐剤²⁴⁾ 20 mg/日以上、オキシコドン経口剤 10 mg/日以上、フェンタニル貼付剤 2.5 mg/3 日<25 µg/h>以上）の 1 週間以上の投与経験があり、持続性疼痛治療薬の用量が 3 日間以上一定の症例（新規例）又は国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）において本剤の至適用量が決定できた症例（継続例）（目標症例数 80 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、新規例は用量漸増期に本剤を 200 µg から開始し、400、600、800、1,200、1,600 µg の順に増量して至適用量³¹⁾を決定し、長期投与期に本剤を用量漸増期（新規例）に決定した至適用量又は国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）（継続例）における最終用量³²⁾から開始し、200～1,600 µg の範囲で適宜増減して口腔内投与すると設定され、投与開始後 30 分で十分な除痛が得られない場合は、同一用量の本剤を 1 回のみ、モルヒネ経口剤、モルヒネ坐剤又はオキシコドン経口剤の追加投与が可能と設定された。各突出痛に対する本剤の投与間隔（追加投与を除く）は 2 時間以上空けると設定され、2 時間以内の突出痛及び 1 日 4 回を超える突出痛に対してはモルヒネ

³¹⁾ 国内長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験）の用量漸増期における本剤の至適用量は、2 回以上の突出痛に対して本剤の同一用量を投与したとき、投与開始後 30 分に十分な除痛が得られたと判定された突出痛が 2/3 以上であり、患者満足度評価（「満足している」又は「満足していない」の 2 段階評価）において「満足している」と判定され、かつ医師が忍容性に問題がないと判断した用量と定義された。なお、追加投与が行われた場合及び本剤を最後まで使いきることができなかった場合は「至適用量」の基準に該当しないと設定された。

³²⁾ 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）からの継続例では本剤の最終投与から 3 日以内に長期投与期における本剤の投与を開始すると設定された。

経口剤又はモルヒネ坐剤を投与すると設定された。試験期間は、用量漸増期又は国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）における本剤投与期を含めて最長 12 週間と設定され、用量漸増期には持続性疼痛治療薬の用法・用量は変更せず一定（ただし、副作用発現による減量は可能）とすると設定された。

総投与症例 67 例（新規例 21 例、継続例 46 例）全例が安全性解析対象及び 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用量漸増期及び長期投与期の本剤及び本剤以外（モルヒネ経口剤、モルヒネ坐剤又はオキシコドン経口剤）のレスキュー・ドーズ並びに持続性疼痛治療薬の投与状況は下表のとおりであった（ただし、本剤以外のレスキュー・ドーズ投与量及び投与回数に係るデータは収集されなかった）。

表 本剤投与期、用量漸増期及び長期投与期における本剤、持続性疼痛治療薬及び経口モルヒネレスキュー薬の投与状況（5.3.5.2.2: TA-8317-03試験、安全性解析対象）

持続性疼痛治療薬	評価 例数	定時投与量 (mg/日 又はμg/h) ^{a)}	投与期間 (日)	レスキュー・ドーズ		
				本剤		本剤以外 ^{b)}
				投与回数 (回/日)	投与量 (μg/日)	投与例数 (割合 %)
用量漸増期						
モルヒネ経口剤	2	82.0 ± 59.4	7.0 ± 2.8	1.10 ± 0.14	240 ± 0.00	1 (50.0)
オキシコドン経口剤	9	88.9 ± 84.6	10.9 ± 10.5	1.43 ± 0.60	496 ± 482	7 (77.8)
フェンタニル貼付剤	10	77.5 ± 81.2	4.4 ± 2.1	1.43 ± 0.84	357 ± 387	6 (60.0)
全体	21	-	7.4 ± 7.5	1.40 ± 0.69	405 ± 410	14 (66.7)
長期投与期 ^{c)}						
モルヒネ経口剤	8	137.7 ± 125.7	40.0 ± 33.7	1.89 ± 0.87	697 ± 659	5 (62.5)
オキシコドン経口剤	25	85.0 ± 78.2	47.4 ± 25.9	1.72 ± 0.76	651 ± 684	22 (88.0)
フェンタニル貼付剤	25	113.6 ± 109.5	39.1 ± 30.5	1.84 ± 0.82	778 ± 906	23 (92.0)
全体	64	-	43.3 ± 28.7	1.79 ± 0.81	706 ± 755	54 (84.4)

∴ 該当なし、平均値 ± 標準偏差

a) モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤は mg/日、フェンタニル貼付剤は µg/h

b) モルヒネ経口剤、モルヒネ坐剤又はオキシコドン経口剤によるレスキュー・ドーズが投与された症例

c) 持続性疼痛治療薬別では、長期投与期の間に持続性疼痛治療薬が変更された 6 例（モルヒネ経口剤 1 例、オキシコドン経口剤 5 例）を除いて集計された。

有効性評価項目である FAS における用量漸増期の至適用量決定率は 85.7 % (18/21 例) であり、至適用量の度数分布は 200 µg で 77.8 % (14/18 例)、600 µg で 16.7 % (3/18 例)、800 µg で 5.6 % (1/18 例) であった。また、長期投与期における投与期間別の本剤投与後 30 分の疼痛緩和スコア¹⁹⁾ は下表のとおりであり、試験期間を通じて「2: 適度におさまった」以上で推移し、効果減弱を示唆する傾向は認められなかった。

表 長期投与期における本剤投与後30分の疼痛緩和スコアの投与期間別推移（5.3.5.2.2: TA-8317-03試験、FAS）

投与期間	評価例数	疼痛緩和スコア
0～2 週未満	64	2.38 ± 0.70
2～4 週未満	48	2.45 ± 0.67
4～6 週未満	37	2.46 ± 0.69
6～8 週未満	35	2.40 ± 0.65
8～10 週未満	27	2.35 ± 0.80
10～12 週未満	18	2.41 ± 0.75
12～14 週未満	1	2.29
全体	64	2.33 ± 0.64

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、用量漸増期 33.3 %（7/21 例）、長期投与期 93.8 %（60/64 例）に認められた。死亡例は用量漸増期 1 例（気管狭窄、本剤 400 µg）、長期投与期 9 例（有害事象は下表のとおり）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は用量漸増期 1 例（肺炎、本剤 200 µg）、長期投与期 22 例（有害事象は下表のとおり）に認められ、このうち長期投与期 1 例（呼吸困難、本剤 400 µg）は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は用量漸増期 2 例（気管支狭窄及びろう 各 1 例、いずれも本剤 400 µg）、長期投与期 20 例（有害事象は下表のとおり）に認められ、このうち長期投与期 3 例（健忘・口内炎、呼吸困難及びイレウス 各 1 例、それぞれ本剤 800・600、400 及び 200 µg）は因果関係が否定されていない。

表 長期投与期における重篤な有害事象及び有害事象による中止（5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験、安全性解析対象）

死亡例（9 例）	髄膜炎（800 µg）、肝機能異常（200 µg）、呼吸停止（1,200 µg）、肝性昏睡（200 µg）、肝不全（200 µg）、癌性リンパ管症（600 µg）、意識のレベル低下・呼吸困難（400・200 µg）、心室細動（200 µg）、呼吸不全（200 µg） 各 1 例
その他の重篤な有害事象（22 例）	白血球数減少（200 及び 400 µg 各 1 例）、腹水（いずれも 200 µg）及び疼痛増悪（400 及び 800 µg 各 1 例） 各 2 例、呼吸困難・胆汁うっ滞性黄疸（いずれも 600 µg）、小腸穿孔・腹膜炎・皮下組織膿瘍（200・200・400 µg）、逆流性食道炎（800 µg）、食欲減退（400 µg）、熱性感染症・白血球数減少（いずれも 1,200 µg）、呼吸不全（200 µg）、低酸素症（400 µg）、悪性胸水（200 µg）、骨転移（800 µg）、骨髄抑制・腎機能障害（いずれも 200 µg）、胃腸炎（200 µg）、胃腸出血（200 µg）、脳新生物（200 µg）、血小板数減少（200 µg）、呼吸困難*（400 µg）、肺炎（200 µg） 各 1 例
中止に至った有害事象（20 例）	呼吸不全（いずれも 200 µg）2 例、健忘・口内炎*（800・600 µg）、髄膜炎（800 µg）、感情不安定（400 µg）、腹水（200 µg）、嚥下障害（400 µg）、悪性胸水（200 µg）、摂食障害（200 µg）、呼吸停止（1,200 µg）、肝性昏睡（200 µg）、肝不全（200 µg）、意識レベルの低下（200 µg）、意識レベルの低下・呼吸困難増悪（400・200 µg）、健忘（1,200 µg）、呼吸困難*（400 µg）、疼痛増悪（400 µg）、イレウス*（200 µg）、心室細動（200 µg）、肺炎（200 µg） 各 1 例

括弧内は有害事象発現時直前に投与された本剤の投与量、*: 因果関係が否定されていない有害事象

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、用量漸増期 23.8 %（5/21 例）、長期投与期 53.1 %（34/64 例）に認められ、主な事象は用量漸増期で悪心 2 例、長期投与期で便秘 8 例、口内炎 7 例、傾眠 7 例、嘔吐 5 例、悪心 4 例であった。

以上より申請者は、本剤を突出痛に対して最長 12 週間口腔内投与したとき、良好な疼痛コントロールが維持され、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) 本剤の有効性について

機構は、海外では第Ⅲ相試験として突出痛に対するモルヒネ経口剤及びプラセボを対照とした二重盲検交叉比較試験³³⁾（参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験）が実施されていることから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）を非盲検下で実施した理由を説明した上で、日本人癌性疼痛患者における本剤の有効性が示されているか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）を非盲検交叉比較試験として実施した理由について、海外第Ⅲ相試験のうち、モルヒネ経口剤を対照とした二重盲検交叉比較試験（参考

³³⁾ モルヒネ経口剤を対照とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験）では、本剤及びモルヒネ経口剤の至適用量を決定した後、10 回の突出痛に対して 5 回分が本剤、5 回分が対照薬、プラセボを対照とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験）では、本剤の至適用量を決定した後、10 回の突出痛に対して 7 回分が本剤、3 回分がプラセボとなるよう、それぞれ二重盲検下で無作為に投与された。

5.3.5.1.2: AC600/001 試験) では本剤の味に関する報告は認められなかったが、プラセボを対照とした二重盲検交叉比較試験 (参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験) では 92 例中 3 例で本剤とプラセボの味及び溶解に要する時間の違いに関する訴えが認められ、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験) でも本剤に苦味が感じられるとの訴えがあったため、苦味をプラセボ製剤で再現することは困難であり、盲検性が担保できないと考えたこと、対照薬であるモルヒネ経口剤には錠剤、末 (散剤) 及び液剤があり、その用量も患者ごとに異なるため、対照薬の製剤及び用量を制限することは患者への負担が大きいと考えること、本剤の至適用量に応じた治験薬を準備することは麻薬譲渡手続や医療機関における麻薬保管場所の確保等の観点から困難であったことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) における投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコア³⁰⁾ 及び疼痛程度スコア¹⁸⁾ の推移は下図 A のとおりであり、本剤投与期にはモルヒネ投与期と比較して投与開始後 15 分から疼痛の改善が認められたこと、海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験) における同様の結果は下図 B のとおりであり、国内第Ⅲ相試験と比較して薬剤間差はやや小さいものの、両剤の傾向に大きな違いは認められなかったことを説明した。

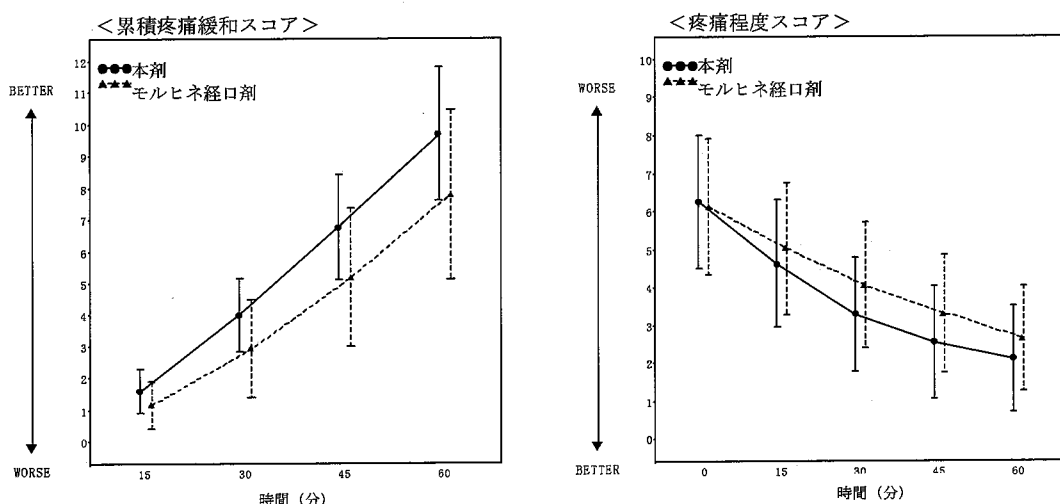


図 A 国内第Ⅲ相試験における投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコア (左) 及び疼痛程度スコア (右) の本剤投与期とモルヒネ投与期の比較 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、クロスオーバー解析対象)

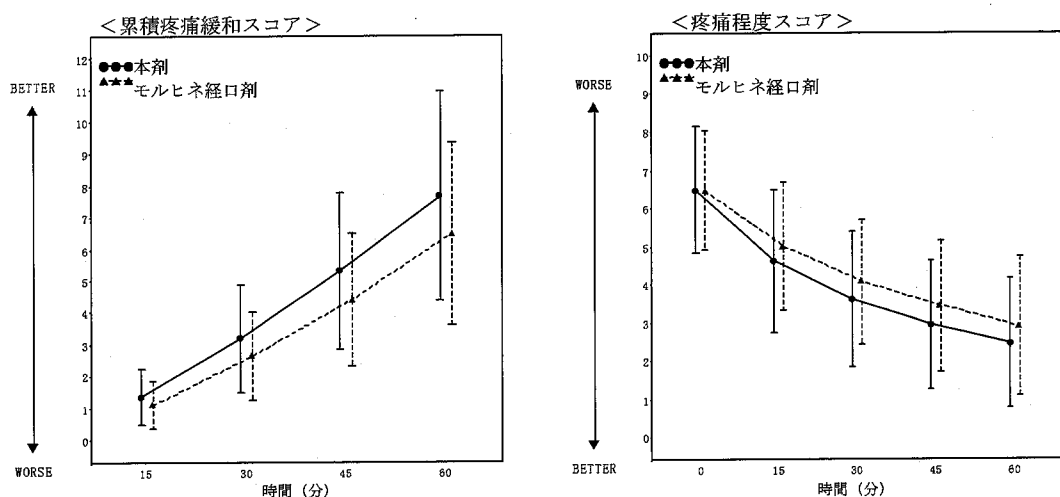


図 B 海外第Ⅲ相試験における投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコア (左) 及び疼痛程度スコア (右) の本剤投与時とモルヒネ投与時の比較 (参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験、FAS<いずれの製剤も 1 回以上投与された症例 75 例>)

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）では、主要評価項目である投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコアにおける非劣性限界値（ $\Delta = -0.5$ ）として、half the unit（スコアの半分）に相当する 0.5 以上を臨床的に意味のある変動と考えて設定したこと、この値はプラセボを対照とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験）における投与開始後 60 分までの累積疼痛緩和スコア¹⁹⁾（平均値 ± 標準偏差）の本剤投与時（ 7.37 ± 2.89 ）とプラセボ投与時（ 4.67 ± 3.23 ）の差である 2.7 の 1/2 及び 1/3 に相当する値（それぞれ 1.35 及び 0.9）と比較して十分に小さいこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）における薬剤間差（本剤投与期-モルヒネ投与期）とその 95 %信頼区間は 1.91 [1.35, 2.46] であり、結果的に信頼区間は 0 を上回ったことから、本剤の日本人癌性疼痛患者における有効性は示されていると考えていることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）における疼痛緩和スコア及び疼痛程度スコアは、いずれも FAS から本剤 800 μg 以下又はモルヒネ経口剤により至適用量に到達しなかった症例（18 例）を除外したクロスオーバー解析対象例について検討されていることから、その理由について説明した上で、それらが有効性評価に影響を及ぼした可能性がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）においては、本剤がモルヒネ経口剤と同様にほとんどの患者で突出痛のコントロールが可能であることを確認する必要があると考え、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験）における本剤の至適用量の分布は 800 μg までで 90 %以上の症例を占めたことを踏まえ、1 本あたりの最高用量である本剤 800 μg 以下の症例のみを対象とすることが適切と考え、至適用量に到達しなかった症例を除外したクロスオーバー解析対象を設定したこと、FAS から除外した原因となった薬剤と除外理由は下表のとおりであり、本剤の至適用量²⁵⁾が決定できなかった症例が多く認められたこと、本剤では同意撤回による中止が 5 例認められ、このうち 4 例は味に対する不快感（甘すぎる）や口腔内での溶解に時間を要することの苦痛又は疲労が理由であったこと、有害事象による中止は本剤で 5 例、モルヒネで 2 例認められたが、いずれも因果関係は否定されていることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）におけるクロスオーバー解析対象の FAS からの除外例

除外原因となった薬剤		除外理由				
本剤	14 例	至適用量が決定できなかった	9 例	中止例	有害事象	2 例
					同意撤回	3 例
				800 μg 以下で至適用量が決定できなかった		3 例
				治験実施計画書違反（用量漸増違反）		1 例
		一度も投与されずに中止となった	5 例	中止例	有害事象	3 例
				同意撤回	2 例	
モルヒネ	4 例	至適用量が決定できなかった	1 例	中止例	有害事象	1 例
			一度も投与されずに中止となった		3 例	有害事象
		原疾患悪化				1 例
						規定された期間内に評価完了せず ^{a)}

a) モルヒネ投与期に突出痛が認められなかった

その上で申請者は、本剤又はモルヒネ経口剤を投与されたにもかかわらず至適用量²⁵⁾が決定できなかった症例（本剤投与期 9 例、モルヒネ投与期 1 例）について、累積疼痛緩和スコア¹⁹⁾を「0」で補完したときの FAS における投与開始後 60 分までの累積疼痛緩和スコアは下表のとおりであり、薬剤間差（本剤投与期-モルヒネ投与期）とその 95 %信頼区間は 1.33 [0.58, 2.09] であり、クロス

オーバー解析対象と同様に信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値 ($\Delta = -0.5$) を上回ったことを説明した。

表 FAS 及びクロスオーバー解析対象における投与開始後 60 分までの累積疼痛緩和スコア (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験)

解析対象	投与群	本剤投与期	モルヒネ投与期	薬剤間差 ^{a)} とその 95 %信頼区間
FAS ^{b)}	本剤先行群	8.69 ± 3.87 (42)	7.42 ± 3.19 (34)	1.33 [0.58, 2.09]
	モルヒネ先行群	8.61 ± 3.65 (37)	7.84 ± 2.45 (42)	
	全体	8.65 ± 3.74 (79)	7.65 ± 2.79 (76)	
クロスオーバー解析対象例	本剤先行群	9.73 ± 2.09 (33)	7.65 ± 2.95 (33)	1.91 [1.35, 2.46]
	モルヒネ先行群	9.65 ± 2.14 (33)	7.92 ± 2.38 (33)	
	全体	9.69 ± 2.10 (66)	7.79 ± 2.66 (66)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤投与期-モルヒネ投与期 (順序、時期及び薬剤を因子とした分散分析)

b) 本剤又はモルヒネ経口剤が投与されたにもかかわらず至適用量が決定できなかった症例について累積疼痛緩和スコアを「0」で補完

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) では、至適用量決定時を含む合計 5 回の突出痛に対して本剤又はモルヒネ経口剤を投与したときの投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコアが評価されているが、投与後 30 分以降に十分な除痛が得られない場合は同一用量の本剤又はモルヒネ経口剤の追加投与が可能と設定されていることから、至適用量決定後の追加投与が有効性評価に影響を及ぼした可能性はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) において、累積疼痛緩和スコアの評価対象となった合計 5 回の至適用量投与時に十分な除痛が得られずに本剤又はモルヒネ経口剤を追加投与された症例は下表 A の 7 例であり、これらの症例を除外したときの投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコアは下表 B のとおりであり、追加投与された症例を除外した場合の薬剤間差 (本剤投与期-モルヒネ投与期) とその 95 %信頼区間は 2.01 [1.45, 2.56] であり、信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値 ($\Delta = -0.5$) を上回ったことを説明した。

表 A 合計 5 回の至適用量投与時に十分な除痛が得られず追加投与された症例
(5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、クロスオーバー解析対象)

投与群	評価例数	追加投与例数 (割合 %)		
		本剤投与期		モルヒネ投与期
		本剤	モルヒネ経口剤	モルヒネ経口剤
本剤先行群	33	3 ^{a)} (9.1)	1 (3.0)	2 ^{a)} (6.1)
モルヒネ先行群	33	0	1 (3.0)	2 (6.1)

a) うち 2 例は重複、1 例は本剤投与期の 5 回の突出痛のうち 2 回の突出痛に対して本剤が追加投与された

表 B 合計 5 回の至適用量投与時に十分な除痛が得られず追加投与された 7 例を除外したときの投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコア (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、クロスオーバー解析対象)

投与群	本剤投与期	モルヒネ投与期	薬剤間差 ^{a)} とその 95 %信頼区間
本剤先行群	9.78 ± 2.07 (29)	7.52 ± 2.72 (29)	2.01 [1.45, 2.56]
モルヒネ先行群	9.47 ± 1.18 (30)	7.72 ± 2.33 (30)	
全体	9.62 ± 1.93 (59)	7.62 ± 2.51 (59)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤投与期-モルヒネ投与期 (順序、時期及び薬剤を因子とした分散分析)

機構は、本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) は海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験) と同様に二重盲検下で実施すべきであったと考えるが、本剤の投与後 60 分までの累積疼痛緩和スコア及び疼痛程度スコアの推移は国内外で大きく異なっていないこと、また FAS から除外された症例及び至適用量投与時に十分な

除痛が得られず本剤又はモルヒネ経口剤が追加投与された症例についても、これらの影響を考慮した事後的な解析において本剤の有効性は示唆されていることから、本剤はがん性突出痛に対してモルヒネ経口剤と同様に有効であると判断することに大きな問題はないと考える。

(2) 本剤の安全性について

1) オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象について

機構は、本剤の安全性について、モルヒネ経口剤との違いを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）において、本剤及びモルヒネ投与期に認められた主な有害事象は下表のとおりであり、いずれの投与期にも傾眠、嘔吐、便秘等のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象が認められ、本剤投与期では傾眠、嘔吐及び下痢の発現率が高く、このうち傾眠 8 例及び嘔吐 3 例では因果関係が否定されていないが、嘔吐 1 例（中等度）を除きいずれも軽度であるため、臨床上大きな問題はないと考えていること、一方、モルヒネ投与期では本剤投与期と比較して便秘の発現率が高値を示したことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験における本剤及びモルヒネ投与期の主な有害事象（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、安全性解析対象）

評価例数		本剤投与期				モルヒネ投与期			
		79				76			
すべての有害事象		47 (59.5)				33 (43.4)			
因果関係が否定されていない有害事象		18 (22.8)				12 (15.8)			
死亡例		3 (3.8)				1 (1.3)			
その他の重篤な有害事象		1 (1.3)				2 (2.6)			
有害事象による中止		3 (3.8)				4 (5.3)			
主な有害事象 (因果関係を問わない)	程度（重症度）	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
	傾眠	10 (12.7)	10 (12.7)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
	嘔吐	6 (7.6)	5 (6.3)	1 (1.3)	0	3 (3.9)	3 (3.9)	0	0
	下痢	6 (7.6)	6 (7.6)	0	0	0	0	0	0
	感覚減退	4 (5.1)	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0	0	0	0
	発熱	4 (5.1)	3 (3.8)	1 (1.3)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
	便秘	3 (3.8)	3 (3.8)	0	0	8 (10.5)	7 (9.2)	1 (1.3)	0
	呼吸困難	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	4 (5.3)	1 (1.3)	3 (3.9)	0

有害事象発現例数（発現率 %）

また申請者は、国内試験 3 試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験＜新規例の用量漸増期のみ＞）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験）の長期投与期に認められた有害事象発現時の本剤 1 回投与量別の主な有害事象は下表のとおりであり、低用量から忍容性を確認しながら 1 用量ずつ漸増しており、高用量投与例が少ないため、十分な検討は困難であるが、用量依存的に明らかに発現率が増加する傾向は認められていないこと、しかしながら、投与量の増加に伴い有害事象の発現リスクが高くなる可能性は否定できないと考えており、添付文書（案）では本剤を増量する場合は副作用に十分注意する旨を注意喚起していることを説明した。

表 国内試験3試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03試験＜新規例の用量漸増期のみ＞）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03試験）の長期投与期に認められた主な有害事象（安全性解析対象）

有害事象発現時の本剤投与量		200 µg	400 µg	600 µg	800 µg	1,200 µg	1,600 µg	合計
国内試験3試験（投与期間の平均値 ± 標準偏差: 7.7 ± 5.7 日）								
評価例数 ^{a)}		143	46	25	15	9	4	143
すべての有害事象		67 (46.9)	19 (41.3)	9 (36.0)	6 (40.0)	4 (44.4)	3 (75.0)	98 (68.5)
因果関係が否定されていない有害事象		35 (24.5)	10 (21.7)	3 (12.0)	3 (20.0)	3 (33.3)	2 (50.0)	49 (34.3)
死亡例		1 (0.7)	2 (4.3)	1 (4.0)	0	0	0	5 (3.5)
その他の重篤な有害事象		1 (0.7)	0	1 (4.0)	1 (6.7)	0	0	2 (1.4)
有害事象による中止		2 (1.4)	3 (6.5)	1 (4.0)	0	0	0	6 (4.2)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	14 (9.8)	2 (4.3)	2 (8.0)	2 (13.3)	1 (11.1)	1 (25.0)	17 (11.9)
	下痢	15 (10.5)	1 (2.2)	0	0	0	0	16 (11.2)
	悪心	4 (2.8)	2 (4.3)	3 (12.0)	1 (6.7)	1 (11.1)	0	10 (7.0)
	嘔吐	6 (4.2)	2 (4.3)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	9 (6.3)
	便秘	4 (2.8)	3 (6.5)	0	1 (6.7)	0	0	8 (5.6)
	呼吸困難	4 (2.8)	1 (2.2)	0	0	0	0	5 (3.5)
	発熱	2 (1.4)	1 (2.2)	2 (8.0)	2 (13.3)	1 (11.1)	0	8 (5.6)
	食欲不振	1 (0.7)	1 (2.2)	0	1 (6.7)	0	1 (2.5)	4 (2.8)
	口腔内出血	7 (4.9)	3 (6.5)	0	0	0	0	9 (6.3)
口内炎		2 (1.4)	1 (2.2)	0	0	1 (11.1)	0	4 (2.8)
国内長期投与試験の長期投与期（投与期間の平均値 ± 標準偏差: 43.3 ± 28.7 日）								
評価例数 ^{a)}		47	21	12	7	4	-	64
すべての有害事象		41 (87.2)	17 (81.0)	9 (75.0)	6 (85.7)	3 (75.0)	-	60 (93.8)
因果関係が否定されていない有害事象		19 (40.4)	9 (42.9)	7 (58.3)	2 (28.6)	2 (50.0)	-	34 (53.1)
死亡例		6 (12.8)	1 (4.8)	1 (8.3)	1 (14.3)	1 (25.0)	-	9 (14.1)
その他の重篤な有害事象		12 (25.5)	6 (28.6)	1 (8.3)	3 (42.9)	1 (25.0)	-	22 (34.4)
有害事象による中止		12 (25.5)	5 (23.8)	1 (8.3)	2 (28.6)	2 (50.0)	-	20 (31.3)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	2 (4.3)	5 (23.8)	1 (8.3)	1 (14.3)	1 (25.0)	-	9 (14.1)
	下痢	3 (6.4)	2 (9.5)	2 (16.7)	0	0	-	5 (7.8)
	悪心	7 (14.9)	3 (14.3)	1 (8.3)	0	0	-	9 (14.1)
	嘔吐	9 (19.1)	3 (14.3)	1 (8.3)	0	0	-	12 (18.8)
	便秘	6 (12.8)	3 (14.3)	2 (16.7)	1 (14.3)	0	-	12 (18.8)
	発熱	5 (10.6)	4 (19.0)	1 (8.3)	0	2 (50.0)	-	11 (17.2)
	食欲不振	5 (10.6)	0	1 (8.3)	1 (14.3)	0	-	7 (10.9)
	呼吸困難	2 (4.3)	1 (4.8)	2 (16.7)	1 (14.3)	0	-	5 (7.8)
	口腔内出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (25.0)	-	2 (3.1)
口内炎		3 (6.4)	2 (9.5)	2 (16.7)	0	1 (25.0)	-	8 (12.5)

※: 該当なし、有害事象発現例数（発現率 %）

a) 追加投与の有無にかかわらず、当該投与量の本剤が1本（1回）以上投与された症例数

さらに申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03試験）の長期投与期において、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象である傾眠、下痢、悪心、嘔吐及び便秘の投与期間別の発現状況は下表のとおりであり、傾眠、嘔吐及び便秘の発現率は至適用量決定後の0～4週未満の投与開始初期に多く認められ、継続投与により発現率が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 国内長期投与試験の長期投与期におけるオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の投与時期別発現状況
(5.3.5.2.2: TA-8317-03試験、安全性解析対象)

投与期間	0～2 週未満	2～4 週未満	4～6 週未満	6～8 週未満	8～10 週未満	10～12 週未満	12 週以上
評価例数	64	54	43	37	33	20	1
すべての有害事象	47 (73.4)	39 (72.2)	24 (55.8)	18 (48.6)	15 (45.5)	7 (35.0)	0
傾眠	4 (6.3)	5 (9.3)	0	0	2 (6.1)	1 (5.0)	0
下痢	2 (3.1)	1 (1.9)	4 (9.3)	0	1 (3.0)	0	0
悪心	4 (6.3)	3 (5.6)	4 (9.3)	1 (2.7)	2 (6.1)	0	0
嘔吐	9 (14.1)	4 (7.4)	1 (2.3)	1 (2.7)	1 (3.0)	0	0
便秘	9 (14.1)	2 (3.7)	2 (4.7)	1 (2.7)	0	0	0

有害事象発現例数（発現率 %）

2) 本剤の口腔内投与に関連した有害事象について

機構は、本剤投与時に口腔内出血や口内炎等の有害事象が認められていることから、これらの有害事象と本剤の投与方法との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内試験 3 試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) 及び海外試験 8 試験 (参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験、参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験、参考 5.3.5.1.4: ACE-001 試験、参考 5.3.5.2.5: AC200/014 試験、参考 5.3.5.2.6: AC600-002 試験、参考 5.3.5.2.7: ACE-002 試験) において、本剤の投与方法 (口腔内投与) に関連した有害事象は下表のとおりであり、国内試験における口腔内出血及び口内炎の発現率は海外試験と比較して高い傾向が認められたこと、しかしながら、本剤の投与方法について、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験) では、海外試験と同様に「歯茎と頬の間に薬剤部分をこすりつけたり、持ち手部分をくるくると回したりして、薬剤部分を 15 分を目標に溶かす」と記載したところ、16.3 % (7/43 例) に口腔内出血が認められたが、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) では、「歯茎と頬の間に薬剤部分をあてて、前後左右に動かしたり、持ち手部分をくるくると回したりして、薬剤部分を 15 分を目標に溶かす」と記載を変更するとともに、「口腔粘膜に強く擦りすぎると歯ぐきから出血することがあるので注意してください」と注意喚起したところ、口腔内出血の発現率はそれぞれ 2.5 % (2/79 例) 及び 0 % (0/21 例) に低下したこと、国内試験で認められた口腔内出血 11 例はいずれも軽度であり、口内炎 12 例は長期投与試験 (5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) の長期投与期における 2 例 (中等度) を除き軽度であったことを説明した。

表 国内外の臨床試験において認められた本剤の投与方法に関連した有害事象 (安全性解析対象)

	国内試験				海外試験	
	第Ⅱ相試験 ^{a)}	第Ⅲ相試験 ^{b)}	長期投与試験 ^{c)}		第Ⅱ相/第Ⅲ相試験 5 試験 ^{d)}	長期投与試験 3 試験 ^{e)}
			用量漸増期	長期投与期		
投与期間 (日) ^{g)}	5.9 ± 4.4	8.7 ± 5.7	7.4 ± 7.5	43.3 ± 28.7	12.7 ± 10.0	161.8 ± 177.6
評価例数	43	79	21	64	448	257
口腔内出血	7 (16.3)	2 (2.5)	0	2 (3.1)	0	0
口内炎	2 (4.7)	2 (2.5)	0	8 (12.5)	6 (1.3)	9 (3.5)
口唇炎	1 (2.3)	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	6 (1.3)	14 (5.4)
口腔モニリア症	0	0	0	0	8 (1.8)	23 (8.9)
歯肉出血	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0	2 (0.8)
歯肉炎	0	0	0	2 (3.1)	1 (0.2)	3 (1.2)
歯周膿瘍	0	0	0	0	2 (0.4)	5 (1.9)
口内乾燥	0	0	1 (4.8)	0	10 (2.2)	19 (7.4)

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、b) 5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験 (本剤投与期)、c) 5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験

d) 参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験、参考 5.3.5.1.2: AC600/001 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験、参考 5.3.5.1.4: ACE-001 試験

e) 参考 5.3.5.2.5: AC200/014 試験、参考 5.3.5.2.6: AC600-002 試験、参考 5.3.5.2.7: ACE-002 試験

f) 平均値 ± 標準偏差 (海外第Ⅱ相/第Ⅲ相試験 5 試験では 1 例、海外長期投与試験 3 試験では 6 例が該当データなしのため、除外して集計された)

また申請者は、海外製造販売後の安全性情報 (報告期間: 1998 年 11 月 4 日 <国際誕生日> から 2010 年 3 月 23 日まで) において、これらの事象のほかに口腔内投与に関連する有害事象として、齦歯 232 件、適用部位刺激感 66 件、適用部位疼痛 58 件、歯の脱落 48 件、適用部位出血 42 件等が多く報告されていることを説明した。

機構は、日本人では外国人と比較して本剤の服薬時間が長い傾向が認められていること（「(ii) 臨床薬理の概略、＜審査の概略＞(1) 本剤の服薬に要する時間が及ぼす影響について」の項参照）から、本剤の服薬時間が口腔内出血や口内炎の発現に関連した可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験はいずれも「投与開始から 15 分を目安に溶かしきること」と設定して実施したが、国内試験 2 試験³⁴⁾（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験）における本剤の服薬時間（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値、最頻値）は 26.7 ± 13.9 (11-117、15) 分とばらつきが大きかったこと、しかしながら、これらの試験で口腔内出血及び口内炎が認められた症例（それぞれ 9 及び 4 例）の本剤の服薬時間（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は 23.7 ± 12.3 (15-56) 及び 22.0 ± 7.0 (18-33) 分であり、特別な傾向は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、本剤の服薬時間については、有効成分を速やかに吸収させて鎮痛効果を得るために、15 分を目安とすることが適切と考えていること、添付文書においては、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、本剤の薬剤部分を頬と歯茎の間などに含み、持ち手部分を前後左右に動かす又は回転させて溶かすこと、投与開始から約 15 分を目安に溶かしきることを記載するとともに、「適用上の注意」の項に、服薬時には強く擦りつけないこと、齦歯予防のため口腔衛生を推奨することを患者に指導するよう注意喚起する予定であることを説明した。

以上について機構は、本剤の安全性にモルヒネ経口剤と比較して臨床上大きな問題となる事象は認められていないと考えるが、特に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る。また機構は、本剤の口腔内投与に関連した有害事象（口腔内出血、口内炎等）については、強く擦りつけないよう患者等に対して適切に服薬指導することが重要であると考えている。なお機構は、本剤の投与局所における有害事象及びオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（傾眠、悪心、嘔吐、便秘、下痢、呼吸困難等）については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の用法・用量について

1) 本剤の至適用量を漸増法により決定することについて

機構は、既承認のモルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤では、レスキュー・ドーズ投与量は定時投与中の持続性疼痛治療薬の 1 日投与量に基づき決定されるのに対し、本剤は漸増法により至適用量を決定されることから、その理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験 2 試験（参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験）及びプラセボを対照とした海外第Ⅲ相二重盲検交叉比較試験（参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験）の 3 試験において、本剤の至適用量と持続性疼痛治療薬の 1 日投与量（モルヒネ経口剤換算量³⁵⁾）の関係は下図 A のとおりであり、両者に相関はなく、モルヒネ経口剤やオキシコドン経口剤のようなレスキュー・ドーズ投与量と定時投与量の換算比が成立しなかったこと、持続性疼痛治療薬の 1 日投与量にかかわらず、本剤の最低用量である 200 µg が至適用量と判定される症例が存在すること

³⁴⁾ 国内長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験）では、本剤の服薬時間に係るデータは収集されなかった。

³⁵⁾ 持続性疼痛治療薬の 1 日投与量は、モルヒネ経口剤を基準として、オキシコドン経口剤は 2/3 量、フェンタニル貼付剤は 1/150 量として集計した換算量で提示された。

が明らかになったことを説明した。その上で申請者は、これらの海外試験成績を踏まえて、本邦においても本剤 200 μg を開始用量とする漸増法により至適用量を決定することが適切であると考えたこと、国内試験 3 試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) における本剤の至適用量^{23, 25, 31)}と持続性疼痛治療薬の 1 日投与量との関係は下図 B のとおりであり、本剤の至適用量は海外試験と比較して低用量側に分布したが、海外試験と同様に持続性疼痛治療薬の 1 日投与量との間に相関は認められなかったこと、また、本剤 200 μg を開始用量とする漸増法により本剤の至適用量が決定できるまでの投与日数及び投与回数は下表のとおりであり、入院患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) では 1 日 (中央値)、外来患者を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) の新規例では 6 日 (中央値)³⁶⁾と速やかに用量調節することが可能であったことを説明した。

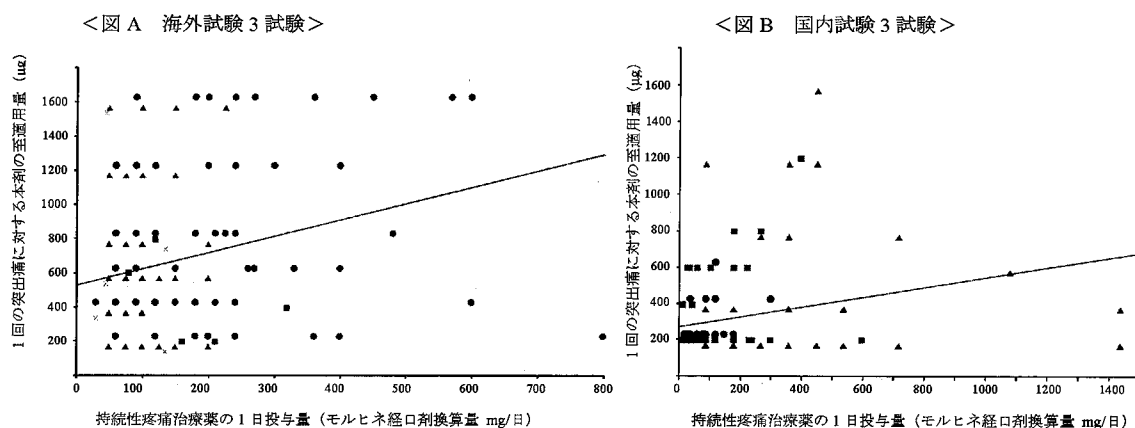


図 国内外の臨床試験における本剤の至適用量と持続性疼痛治療薬の 1 日投与量の関係
 (●: モルヒネ経口剤、■: オキシコドン経口剤、▲: フェンタニル貼付剤、×: メサドン製剤、
 海外試験<参考 5.3.5.2.3: AC200/011 試験、参考 5.3.5.2.4: AC200/012 試験、参考 5.3.5.1.3: AC200/013 試験>、
 国内試験<5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験>)

表 国内試験 3 試験における至適用量決定までの本剤の投与日数及び投与回数
 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験、FAS)

	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験	長期投与試験 (新規例)
評価例数 (入院外来区分)	43 (入院患者)	79 (入院患者)	21 (外来患者)
至適用量決定例数 (割合 %)	39 (90.7)	72 (91.1)	18 (85.7)
至適用量決定までの日数	1.0 (0~15) 日	1.0 (0~11) 日	6.0 (1~33) 日
至適用量決定までの投与回数	3.0 (2~8) 回	2.0 (2~9 回)	6.0 (2~77) 回

中央値 (最小値~最大値)

2) 本剤の 1 本あたりの最高用量について

機構は、本剤の 1 本あたりの最高用量を 800 μg までと設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内試験 3 試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) における本剤の至適用量及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) の長期投与期における本剤の最終用量の度数分布は下表のとおりであり、本剤の 1 本あたりの最高用量である 800 μg 以下の用量で至適用量が決定できた症例が全体の 86.7 % (124/143 例) を占めたこ

³⁶⁾ 長期投与試験 (5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) では、外来患者 (新規組み入れ症例) は至適用量が決定されるまで少なくとも 1 週間に 1 回以上来院すると設定され、来院時に医師により至適用量が決定された。

と、長期投与期においても最終用量は800 µg以下の用量で93.8% (60/64 例) を占めたこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) は本剤の至適用量が800 µg以下の症例においてモルヒネ経口剤との非劣性が検証できたことから (「(1) 本剤の有効性について」の項参照)、本剤の1本あたりの最高用量は800 µgと設定することが適切であると考えていることを説明した。

表 国内試験3試験における至適用量及び長期投与試験における最終用量の度数分布 (FAS)

	国内試験3試験 ^{a)} (用量漸増期) における至適用量	国内長期投与試験 (長期投与期) ^{b)} における最終用量
評価例数	143	64
至適用量決定例数	129 (90.2)	-
200 µg	92 (64.3)	33 (51.6)
400 µg	18 (12.6)	16 (25.0)
600 µg	9 (6.3)	7 (10.9)
800 µg	5 (3.5)	4 (6.3)
1,200 µg	4 (2.8)	4 (6.3)
1,600 µg	1 (0.7)	0

-: 該当なし、例数 (評価例数に対する割合 %)

a) 5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験

b) 5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験

機構は、国内試験3試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) における本剤の至適用量は600 µg以下の用量でも全体の83.2% (119/143 例)、至適用量決定症例の92.2% (119/129 例) を占めることから、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) における至適用量別の投与開始後60分までの累積疼痛緩和スコアを提示した上で、本剤の1本あたりの最高用量を800 µgと設定することの適切性について再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験) における至適用量別の投与開始後60分までの累積疼痛緩和スコアは下表のとおりであり、至適用量が800 µgと判定された症例は1例のみであり、本剤投与期の累積疼痛緩和スコアは至適用量が200~600 µgと判定された症例と比較して低値を示したが、当該症例のモルヒネ投与期よりも高値であったこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) における最終用量が600 µgであった症例は10.9% (7/64 例) 認められ、臨床使用実態下では国内長期投与試験の投与期間である最大3ヶ月を超えて投与されることも想定され、長期投与の過程では本剤の用量が増量される可能性もあること、一方、1,200及び1,600 µgを必要とする症例は用量漸増期及び長期投与期のいずれにおいてもほとんどいなかったことから、本剤の1本あたりの最高用量は800 µgと設定することが適切であると考えていることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験における至適用量別の投与開始後60分までの累積疼痛緩和スコア
(5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、クロスオーバー解析対象)

至適用量	評価例数	本剤投与期	モルヒネ投与期	薬剤間差 ^{a)}
200 µg	51	9.97 ± 2.06	8.48 ± 2.53	1.49 ± 2.00
400 µg	9	8.98 ± 2.06	5.49 ± 1.78	3.49 ± 2.94
600 µg	5	8.72 ± 2.13	5.56 ± 1.23	3.16 ± 2.11
800 µg	1	6.80	4.20	2.60
200~600µg	65	9.74 ± 2.08	7.84 ± 2.65	1.90 [1.33, 2.46] ^{b)}
200~800µg	66	9.69 ± 2.10	7.79 ± 2.66	1.91 [1.35, 2.46] ^{b)}

至適用量決定時の投与を含む合計5回投与したときの平均値 ± 標準偏差

a) 本剤投与期-モルヒネ投与期、b) 点推定値 [95%信頼区間]

3) 本剤の追加投与について

機構は、本剤の用法・用量として、1回のがん性突出痛に対して、本剤1本を投与しても十分な鎮痛効果が得られない場合、最大2本を限度に追加投与することが可能と設定されていることから、本剤を追加投与したときの有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内試験 3 試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) において、本剤が追加投与された症例数及び突出痛の回数は下表のとおりであり、長期投与期以外 (用量漸増期又は治療期) では約 10~15 %、長期投与期では約 30 %の症例で本剤の追加投与が必要であったが、本剤が投与された突出痛の回数 (のべ投与回数) に対する本剤が追加投与された突出痛の回数の割合は、用量漸増期及び長期投与期のいずれにおいても約 5 %以下であったことを説明した。

表 本剤が追加投与された症例数及び突出痛の回数とその割合 (安全性解析対象)

追加投与	第Ⅱ相試験 ^{a)}		第Ⅲ相試験 ^{b)}		長期投与試験 ^{c)}			
	例数 ^{d)}	回数 ^{e)}	例数 ^{d)}	回数 ^{e)}	用量漸増期		長期投与期	
					例数 ^{d)}	回数 ^{e)}	例数 ^{d)}	回数 ^{e)}
200 µg	6/43 (14.0)	6/8 (75.0)	6/79 (7.6)	6/12 (50.0)	3/21 (14.3)	9/14 (64.3)	14/47 (29.8)	76/1,147 (6.6)
400 µg	3/19 (15.8)	3/6 (50.0)	3/21 (14.3)	4/34 (11.8)	1/6 (16.7)	2/11 (18.2)	7/21 (33.3)	35/599 (5.8)
600 µg	2/10 (20.0)	2/6 (33.3)	1/11 (9.1)	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	1/7 (14.3)	4/12 (33.3)	54/212 (25.5)
800 µg	1/9 (11.1)	1/6 (16.7)	0/5	-	0/1	-	4/7 (57.1)	42/201 (20.9)
1,200 µg	1/5 (20.0)	1/1 (100)	0/3	-	0/1	-	1/4 (25.0)	1/22 (4.5)
1,600 µg	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1	-	-	-	-	-
合計	6/43 (14.0)	14/30 (46.7)	7/79 (8.9)	11/50 (22.0)	3/21 (14.3)	12/32 (37.5)	21/64 (32.8)	208/2,181 (9.5)

:- 該当なし

a) 5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験 (用量漸増期のみ)、b) 5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験 (治療期のみ)、c) 5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験

d) 本剤が追加投与された症例数/各用量の本剤が 1 回以上投与された症例数 (割合 %)

e) 本剤が追加投与された症例における突出痛の回数/ 本剤が投与された突出痛の回数 (割合 %)

また申請者は、国内試験 3 試験 (5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験) において、本剤が追加投与された症例とそれ以外の症例における主な有害事象の発現状況は下表のとおりであり、本剤が追加投与された症例では有害事象発現率が高値を示したが、本剤が追加投与されなかった症例と比較して、投与期間が長く、持続性疼痛治療薬の投与量が高かったことが影響した可能性があると考えていること、本剤が追加投与された日に 2 例以上に認められた有害事象は傾眠 3 例、長期投与期に悪心、嘔吐及び呼吸困難 各 2 例のみであり、因果関係が否定されていない重篤又は高度な有害事象は認められなかったこと、追加投与された症例のみに認められた特別な有害事象はなかったことから、本剤を追加投与したときの安全性に特段の問題はないと考えていることを説明した。

表 国内試験 3 試験における本剤の追加投与の有無別による主な有害事象発現状況 (安全性解析対象)

		国内試験 3 試験 ^{a)} の長期投与期以外		国内長期投与試験 ^{b)} の長期投与期	
本剤の追加投与		あり	なし	あり	なし
評価例数		16	127	21	43
投与期間 (平均値 ± 標準偏差)		7.8 ± 4.6	7.6 ± 5.9	53.8 ± 27.9	38.2 ± 28.0
投与期間に対する追加投与日数の割合 (%) ^{c)}		30.6 ± 19.1	-	14.3 ± 18.2	-
持続性疼痛治療薬の 投与量 ^{d)} (mg/日又は µg/h)	モルヒネ経口剤	180 ± 104 (3)	93.1 ± 70.0 (26)	237 ± 171 (3)	78.3 ± 36.8 (5)
	オキシコドン経口剤	136 ± 111 (8)	60.1 ± 72.5 (52)	41.7 ± 31.7 (6)	98.7 ± 84.0 (19)
	フェンタニル貼付剤	185 ± 156 (5)	83.2 ± 68.9 (49)	141 ± 127 (9)	98.5 ± 99.6 (16)
すべての有害事象		14 (87.5)	84 (66.1)	21 (100)	39 (90.7)
因果関係が否定されていない有害事象		7 (43.8)	42 (33.1)	15 (71.4)	19 (44.2)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	4* (25.0)	13 (10.2)	7 (33.3)	2 (4.7)
	下痢	0	16 (12.6)	2 (9.5)	5 (11.6)
	悪心	3 (18.8)	7 (5.5)	5* (23.8)	4 (9.3)
	嘔吐	0	9 (7.1)	4* (19.0)	8 (18.6)
	便秘	2 (12.5)	6 (4.7)	5 (23.8)	7 (16.3)
	呼吸困難	0	5 (3.9)	4* (19.0)	2 (4.7)
	発熱	2 (12.5)	6 (4.7)	7 (33.3)	4 (9.3)
	食欲不振	1 (6.3)	3 (2.4)	0	7 (16.3)
	口腔内出血	0	9 (7.1)	2 (9.5)	0
	口内炎	0	4 (3.1)	5 (23.8)	3 (7.0)

- 有害事象発現例数（割合 %）、-: 該当なし、*: 本剤の追加投与を行った日に2例以上に認められた有害事象
a) 5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験（新規例の用量漸増期のみ）
b) 5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験
c) 平均値 ± 標準偏差
d) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）、モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤は mg/日、フェンタニル貼付剤は µg/h

さらに申請者は、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験）において、本剤が追加投与された 13 例、25 回の突出痛のうち、12 例（92.3 %）、18 回（72.0 %）の突出痛が追加投与により 1 本目の投与開始後 60 分まで³⁷⁾に疼痛緩和スコア¹⁹⁾が「2: 適度におさまった」に達したこと、特に本剤の至適用量が決定するまでの期間においては本剤 1 本で十分な鎮痛効果が得られない場合に本剤の追加投与が有用であると考えていること、しかしながら、1 回の突出痛に対して本剤 2 本を投与することが複数回続く場合には、本剤 1 本の用量を段階的に漸増する必要があると考えており、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項ではその旨を注意喚起していることを説明した。

4) 本剤の 1 日あたりの投与回数について

機構は、国内試験はいずれも 1 日 4 回までの突出痛を有する患者を対象に実施されており、米国添付文書では至適用量に達した後は本剤は 1 日 4 本以下に止めるよう注意喚起されていることから、本邦の添付文書において、本剤の 1 日あたりの投与回数又は投与本数に関して注意喚起する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の投与対象はがんに伴う持続性疼痛が十分にコントロールされている患者であり、また本剤の至適用量は 1 回の突出痛に対して本剤 1 本で突出痛がコントロール可能な用量であると考えているため、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、本剤の 1 日あたりの投与回数は 4 回以下に止め、1 日 4 回以上のがん性突出痛の発現が継続する場合には持続性疼痛治療薬の増量を検討する旨を注意喚起していること、本剤の 1 日あたりの投与本数は、用量漸増期では至適用量が決定されるまで 1 回の突出痛に対して追加投与を含めて本剤を最大 2 本、1 日あたり 8 本以下に止め、至適用量決定後の維持期では原則として 1 日 4 本以下に止めるよう注意喚起していることを説明した。

機構は、本剤の至適用量は持続性疼痛治療薬の 1 日投与量と相関が認められないこと（「1）本剤の至適用量を漸増法により決定することについて」の項参照）から、病態の悪化等により疼痛コントロールが不十分となった場合、本剤又は持続性疼痛治療薬のいずれを増量することが適切であるか、また持続性疼痛治療薬を変更した場合に本剤の用量調節はどのように行うべきであるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験）の長期投与期においては、本剤及び持続性疼痛治療薬の用法・用量を変更可能と設定しており、長期投与期に移行した 64 例のうち、持続性疼痛治療薬を変更せずに本剤が増量された症例は 4 例であり、当該症例における 1 日あたりの突出痛回数はいずれも 4 回以下で、本剤増量前後に変動は認められなかったこと、また当該期間中に持続性疼痛治療薬の種類又は用法・用量が変更された症例は 46 例であり、このうち 32 例は本剤の用量は変更されず、11 例で本剤が増量、3 例で本剤が増減量されたこと、持続性疼痛治療薬が変

³⁷⁾ 本剤が追加投与された症例 13 例（のべ投与回数 25 回）における 1 本目投与開始から追加投与開始までの投与間隔（平均値 ± 標準偏差、最小値～最大値）は、38.1 ± 12.4（30～92）分であった。

更されたにもかかわらず本剤の用量が変更されなかった 32 例において、因果関係が否定されなかった重篤及び高度の有害事象は認められず、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、病態の悪化等により疼痛コントロールが不十分となった場合として、「突出痛の回数は増加しないが痛みの強さが増した場合」と「突出痛の回数が増加した場合」の 2 つの状況が想定されると考えており、前者の場合には本剤の増量を行い、後者の場合（1 日あたりの突出痛が 4 回を超える場合）には持続性疼痛治療薬の増量を行うことが適切であると考えていること、添付文書（案）においては、前述のとおり、1 回のがん性突出痛に対して本剤を 2 本投与することが複数回続く場合には、段階的に本剤を増量すること、1 日 4 回以上の突出痛が続く場合には持続性疼痛薬の増量を検討するよう記載していることを説明した。また申請者は、持続性疼痛治療薬を変更した際には、改めて本剤の至適用量を決定するのではなく、副作用の発現に十分注意し、必要に応じて減量することが適切であると考えているため、その旨を添付文書（案）に新たに追記することを説明した。

以上について機構は、本剤の至適用量と持続性癌性疼痛治療薬の 1 日投与量には相関が認められていないため、本剤 200 µg より開始し、1 本あたりの最高用量を 800 µg とし、漸増法により患者ごとの至適用量を決定すること、至適用量が決定するまでの期間に追加投与を含めて最大 2 本まで投与することに大きな問題はないと考えるが、至適用量決定後は原則として 1 回の突出痛に対して本剤 1 本を投与すべきであり、1 本で突出痛がコントロール不良となった場合には突出痛の回数や強度を考慮して本剤又は持続性疼痛治療薬の見直しを適切に行い、本剤 1 本あたりの最高用量（800 µg）で十分な疼痛コントロールが得られない場合には、他の適切な治療へ切り替えるべきであるとする。また機構は、持続性疼痛治療薬の種類又は用法・用量を変更した際には副作用の発現に留意し、適宜本剤の減量を行うことが適切であると考えており、これらに関する注意喚起を添付文書に明記し、医療現場に周知することが重要であるとする。なお機構は、本剤の用法・用量及び関連する使用上の注意の記載内容については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断するとともに、本剤の 1 日あたりの投与回数及び投与本数、追加投与並びに持続性疼痛治療薬の変更による有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（4）本剤の臨床的位置付け及び適正使用について

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、癌性疼痛患者において、オピオイド鎮痛剤を定時投与しているにもかかわらず一時的に増強する痛み（突出痛）に対して速放性製剤によるレスキュー・ドーズが必要となるが、現時点で本邦において承認されているオピオイド鎮痛剤のうち、レスキュー・ドーズとしての使用方法が添付文書に明記されている製剤はモルヒネ経口剤（オプソ®内服液）及びオキシコドン経口剤（オキノーム®散）のみであり、フェンタニルの速放性製剤は承認されていないため、特に持続性疼痛治療としてフェンタニル貼付剤を使用している患者においてモルヒネ又はオキシコドン以外の速放性フェンタニル製剤が望まれていること（的場元弘，がん疼痛治療のレシピ，春秋社，118，2007、下山恵美ほか，緩和医療学，4: 9-14，2002）を説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1:

TA-8317-02 試験)において、本剤の投与開始後 60 分までの累積疼痛緩和スコア³⁰⁾はモルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズと比較して非劣性であることが検証されており(「本剤の有効性について」の項参照)、安全性に関しては、本剤では口腔内投与に関連した口腔内出血や口内炎等が認められ、モルヒネ経口剤と比較して傾眠の発現率が高い傾向を示したものの、そのほとんどが軽度であり、その他の有害事象はモルヒネ経口剤と大きく異なること(「本剤の安全性について」の項参照)から、本剤はがん性突出痛に対する治療薬として臨床上有用な選択肢を与える薬剤であると考えていることを説明した。

機構は、本剤はキャンディー様の剤形で、甘い香りを有する香料が添加されているため、誤用される可能性が高いこと、口腔内で完全に溶解することができなかった場合に残薬が残る可能性があることから、製造販売後における誤用防止及び適正使用確保のための措置について、申請者に説明を求めた。

申請者は、欧米では、本剤の小児(16歳以下)における偶発的曝露が192件(報告期間:1998年11月4日<国際誕生日>から2009年10月31日まで)報告されており、このうち4歳以下の事象が173件(90.1%)を占め、41件(21.4%)は重篤な事象、3件(1.6%)は死亡例であったことを説明した。その上で申請者は、本剤を上市するにあたっては、誤用防止のための対策として、一次包装はチャイルドレジスタンス包装(はさみを用いなければ容易に開封できない不透明なブリスター包装)とし、当該包装に患者本人以外は絶対に使用しないこと及び小児の手の届かない場所に保管・廃棄することを記載して注意喚起するとともに、途中で服薬を中止した残薬は、放置せずに速やかに高温の流水に溶かして廃棄するよう注意喚起することを説明した。また申請者は、添付文書においては、本剤はオピオイド鎮痛剤に忍容性を有する患者に対してのみ使用し、本剤を交付する際にはオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認すること、初めて本剤を投与する患者には突出痛の回数等を考慮して必要最低限度の本数を処方すること、用量の異なる薬剤を同時に処方しないこと、本剤を中止した場合や用量が変更された場合には残薬を医療機関又は薬局へ持参するよう患者に指導することを更に注意喚起する予定であることを説明した。さらに申請者は、本剤の使用方法、廃棄・管理方法については、医療従事者及び患者向けの資材を作成し、これらの注意事項が周知されるよう徹底を図ることを説明した。

機構は、本邦では現時点でがん性突出痛に使用可能なフェンタニルの速放性製剤がないことを踏まえると、本剤はオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者に対して用法・用量を遵守して投与され、かつ取り扱い上の注意事項が適切に遵守される限りにおいて、がん性突出痛の治療の新たな選択肢の一つになるものと考え。しかしながら機構は、本剤がオピオイド鎮痛剤に忍容性のない患者等に投与された場合には呼吸抑制等の重大な副作用を発現するおそれがあり、特に本剤はキャンディー様の剤形で、完全に溶解できなかった残薬が生じる場合があることから、残薬の保管・廃棄方法を含めた患者への指導を徹底する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された承認申請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: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 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、治験責任医師が当該医療機関で発現した有害事象について医療機関の長及び治験依頼者へ直ちに報告、通知していない事例、治験実施計画書からの逸脱（中止基準の不遵守）が認められたが、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、本剤のがん性突出痛の鎮痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤の用法・用量及び関連する使用上の注意の記載内容については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。なお、本剤の服薬に要する時間と有効性の関連性、口腔粘膜欠損又は口内炎等を有する患者における安全性、本剤の投与局所における有害事象及びオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（傾眠、悪心、嘔吐、便秘、下痢、呼吸困難等）については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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 7 月 12 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アクレフ口腔粘膜吸収剤 200 µg、同口腔粘膜吸収剤 400 µg、同口腔粘膜吸収剤 600 µg、同口腔粘膜吸収剤 800 µg
〔一 般 名〕	フェンタニルクエン酸塩
〔申請者名〕	田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 8 月 29 日

II. 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) 効能・効果について

専門協議では、フェンタニル貼付剤 25 µg/h 貼付時のレスキュー・ドーズ投与量は、フェンタニル 50 µg/回程度を静脈内投与することが目安とされること（がん末期医療に関するケアのマニュアル改訂委員会編集、緩和ケアに関するマニュアル（改訂第 2 版）、財団法人 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 27, 2007）を踏まえると、本剤の最小用量である 200 µg は多すぎるものが危惧されるとの意見が出された。これについて機構は、本剤の申請製剤の最小用量は 200 µg であり、現時点でより低用量の製剤の開発は予定されていないが、国内臨床試験において本剤 200 µg から開始したときの有効性及び安全性が確認されていること（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）を踏まえると、強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている患者に対して、本剤の開始用量を 200 µg と設定することに大きな問題はないと考える。しかしながら機構は、本剤は強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている患者に対してのみ適用可能であることを効能・効果に明記するとともに、低用量の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者における安全性に関して特別な注意喚起を行う必要があると考え、申請者に検討するよう求めた。

申請者は、国内試験 3 試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験＜新規例の用量漸増期のみ＞）において、モルヒネ経口剤 60 mg/日未満又は以上に相当する持続性疼痛治療薬を定時投与中の患者における主な有害事象の発現状況は下表のとおりであり、持続性疼痛治療薬の投与量により大きな違いは認められなかったが、低用量のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者における本剤の使用経験は限られているため、このような患者に対して

は、本剤の必要性を慎重に判断した上で、副作用の発現に十分注意する必要があると考えること、添付文書（案）においては、効能・効果を「強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛」とし、効能・効果に関連する使用上の注意として「本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつ強オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）に対してのみ使用すること」及び「定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤 60 mg/日未満、オキシコドン経口剤 30 mg/日未満、フェンタニル貼付剤 25 µg/h 未満、又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること」を注意喚起する旨を説明した。

表 国内試験 3 試験における持続性疼痛治療薬の投与量別の主な有害事象発現状況（安全性解析対象）

持続性疼痛治療薬の投与量		モルヒネ経口剤 20～60 mg/日未満相当 ^{a)}	モルヒネ経口剤 60 mg/日以上相当 ^{b)}
評価例数		29	114
有害事象		19 (65.5)	79 (69.3)
因果関係が否定できない有害事象		9 (31.0)	40 (35.1)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	4 (13.8)	13 (11.4)
	下痢	6 (20.7)	10 (8.8)
	悪心	0	10 (8.8)
	嘔吐	2 (6.9)	7 (6.1)
	便秘	2 (6.9)	6 (5.3)
	呼吸困難	0	5 (4.4)
	口腔内出血	0	9 (7.9)

有害事象発現例数（発現率 %）

国内試験 3 試験（5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験＜新規例の用量漸増期のみ＞）

a) 持続性疼痛治療薬の投与量がモルヒネ経口剤 60 mg/日未満、オキシコドン経口剤 30 mg/日未満、フェンタニル貼付剤 25 µg/h 未満の症例

b) 持続性疼痛治療薬の投与量がモルヒネ経口剤 60 mg/日以上、オキシコドン経口剤 30 mg/日以上、フェンタニル貼付剤 25 µg/h 以上の症例

機構は、以上について了承するが、持続性疼痛治療薬の投与量と本剤の安全性の関係、特に低用量の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者における本剤の安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

本剤は、200 µg より開始し、1 本あたりの最高用量を 800 µg として、200 µg ずつ漸増し、1 回の突出痛に対して本剤 1 本で疼痛コントロールが得られる至適用量を決定すること、至適用量が決定するまでの用量調節時には同一用量の本剤を 1 本追加できるが、1 回の突出痛に対して最大 2 本を限度とすること、本剤 800 µg 1 本で十分な疼痛コントロールが得られない場合には、他の適切な治療へ切り替えること、本剤の 1 日あたりの投与回数は 4 回以下に限定すること（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 本剤の用法・用量について」の項参照）に関する機構の考え方については、専門協議で支持された。これを踏まえ機構は、これらの用法・用量が明確となるよう添付文書の記載を整備するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量に「通常、1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 200、400、600 又は 800 µg のいずれか 1 本を投与する」こと、本剤の追加投与は「用量調節時にフェンタニルとして

200、400 又は 600 µg のいずれか 1 本で十分な鎮痛効果が得られない場合」に行うこと、「1 日あたり 4 回以下の突出痛に対する使用に止める」ことを明記し、併せて用法・用量に関連する使用上の注意の項の記載を適切に整備することを説明した。また申請者は、海外では本剤以外のフェンタニルを有効成分とする突出痛治療薬がオピオイドに忍容性のない患者に 12 時間の間に 6 回投与された結果、致死的な事故が発現したことを踏まえ、本剤でも頻回投与を避けることを注意喚起する目的で、2009 年 11 月に米国添付文書では、新たな癌性突出痛が発現しても、少なくとも 4 時間は本剤の使用を避ける旨が新たに追記されたこと、本邦でも同様の注意喚起を行う必要性を検討したところ、国内試験 3 試験（5.3.5.2.1: TA-8317-01 試験、5.3.5.1.1: TA-8317-02 試験、5.3.5.2.2: TA-8317-03 試験）における本剤の実際の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は $1,641 \pm 1,258$ 分、最小値は 235 分（約 4 時間）であったことから、本邦でも「本剤の投与間隔は、用量調節時における追加投与を除き、4 時間以上あけることが望ましい」と注意喚起することが適切と判断したことを説明した。

機構は、申請者が提示した本剤の用法・用量の記載については、適切であると判断し了承した。また機構は、本剤の投与間隔に関する注意喚起について、本剤の使用は必要最小限度とし、頻回な投与は避けるべきであるが、「新たな突出痛」であるか否かを明確に判断することは困難であると考えられ、また一律に 4 時間以内の使用を禁止することは、本剤を必要とする患者における使用を著しく制限する可能性があることから、現時点では、申請者が提示した「4 時間以上あけることが望ましい」とする注意喚起は適切であるとする。なお機構は、本剤は既存のレスキュー・ドーズとして使用されるモルヒネ製剤又はオキシコドン製剤と用法・用量が大きく異なることから、本剤の使用方法をわかりやすく記載した資材を医療従事者及び患者に提供して周知し、本剤の適正使用を推進する必要があると考える。

（3）服薬を途中で中止した場合の残薬の取り扱いについて

専門協議では、本剤はキャンディー様の特殊な剤形で、海外では小児の誤用による死亡例が報告されている（審査報告（1）「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）本剤の臨床的位置付け及び適正使用について」の項参照）ことから、小児等の誤用を防止するための対策を徹底して講じるべきであり、完全に溶解できず、服薬を途中で中止した残薬については、直ちに高温の流水に溶かして廃棄することが望ましいが、患者の状況は様々であり、直ちに廃棄することが困難な状況も想定されるため、米国で提供され、かつ国内臨床試験でも使用されたチャイルドレジスタンス容器（一度入れると押しながら回さなければ容易に取り出せない容器）を本邦でも使用できるようにすることが不可欠であるとの意見が出された。これを踏まえ機構は、服薬を途中で中止した本剤の残薬が放置されないよう、本邦でも直ちに廃棄できない場合の一時保管用容器として、米国と同様のチャイルドレジスタンス容器を提供し、その使用を促すための注意喚起を行うよう申請者に求めた。

申請者は、米国では発売時からリスクマネジメント対策の一つとして、希望する患者にチャイルドレジスタンス容器を含む Child Safety Kit を提供しており、特定の薬局で本剤を調剤された患者を対象に実施された電話調査の結果では、発売時（1999 年 1 月 1 日）から 2009 年 9 月 30 日までに当該キットを受け取った患者は約 21 %（4,355/21,014 例）であったことを説明した。その上で申請者は、本邦においても希望する患者には小児の誤用対策が施された専用の容器を提供できるよう可及

的速やかに体制を整備するとともに、添付文書（案）の「適用上の注意」の項に「残存した薬剤部分を直ちに処分できない場合には、小児の誤用防止の対策が施された専用の容器に一時的に保管し、少なくとも1日1回は安全に処分するよう指導すること」を記載して注意喚起し、医療従事者及び患者向け資材に当該注意喚起を含めた本剤の廃棄・管理方法をわかりやすく記載して情報提供を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の廃棄及び管理方法については、使用方法と同様にわかりやすく記載した資材を医療従事者及び患者に提供して周知し、本剤の適正使用を推進することが重要であると考えている。

（4）製造販売後調査について

機構は、本剤の安全性に関して、特に高用量投与時及び長期投与時の安全性が検討できるよう、製造販売後に使用成績調査を実施し、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、下痢、傾眠）及び本剤の局所投与における有害事象（口内炎、口腔内出血等）について検討するとともに、本剤の1日あたりの投与回数及び投与本数、追加投与並びに持続性疼痛治療薬の変更による有効性及び安全性への影響、本剤の服薬時間と有効性の関連性、口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損のある患者における安全性、低用量のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者における安全性、本剤の投与間隔と安全性の関係等についても検討するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数500例を対象に観察期間12週間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。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のとおり整備した上で、本剤を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〕

強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

〔用法・用量〕

通常、成人にはフェンタニルとして1回200 µgより開始し、症状に応じて200 µgずつ適宜漸増し、1回の突出痛に対してフェンタニルとして200、400、600又は800 µgのいずれか1本を口腔粘膜上で溶解させて投与する。

用量調節時に1回の突出痛に対してフェンタニルとして200、400又は600 µgのいずれか1本で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与終了15分後以降に同一用量の本剤を1本追加投与できるが、1回の突出痛に対して最大2本を限度とする。

なお、本剤は1日当たり4回以下の突出痛に対する使用にとどめること。