

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ワンデュロパッチ 0.84mg、同パッチ 1.7mg、同パッチ 3.4mg、
同パッチ 5mg、同パッチ 6.7mg

〔一 般 名〕 フェンタニル

〔申 請 者〕 ヤンセン ファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 21 年 2 月 25 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 8 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 4 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 8 月 9 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〕	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg
〔一 般 名〕	フェンタニル
〔申請者名〕	ヤンセン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 2 月 25 日
〔剤型・含量〕	1 枚中にフェンタニルとして 0.84、1.7、3.4、5 又は 6.7 mg を含有する経皮吸収型製剤
〔申請区分〕	医療用医薬品（5）新剤形医薬品
〔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 8 月 9 日

〔販 売 名〕 ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg
〔一 般 名〕 フェンタニル
〔申 請 者 名〕 ヤンセン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 21 年 2 月 25 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、因果関係が否定されていない呼吸抑制に関連した有害事象や高度のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（傾眠、悪心、嘔吐等）が認められていること、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貼付用量の変更が必要とされた症例が多く認められるが、本剤は薬物動態学的観点から用量調節に適した製剤とは言い難く、貼付用量が変更された症例ではオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の発現率が高いこと等を踏まえると、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特に高用量の本剤（初回貼付用量として 3.4 mg 以上）へ切り替えた際の安全性、長期投与時の安全性、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、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 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 22 年 6 月 24 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ワンデーデュロテップパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg (申請時)
〔一 般 名〕	フェンタニル
〔申 請 者 名〕	ヤンセン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 2 月 25 日
〔剤型・含量〕	1 枚中にフェンタニルとして 0.84、1.7、3.4、5 又は 6.7 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。 1) オピオイド鎮痛剤を使用していない場合 初回貼付用量は 0.84 mg (12.5 µg/hr) とし、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。 2) オピオイド鎮痛剤から切り替える場合 初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84 mg (12.5 µg/hr)、1.7 mg (25 µg/hr)、3.4 mg (50 µg/hr)、5 mg (75 µg/hr) のいずれかの用量を選択し、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、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、1959 年にベルギー Janssen 社で合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛剤であるフェンタニル (本薬) を有効成分として含有するマトリックスシステムの経皮吸収型製剤である。本邦においては、経皮吸収型製剤 (貼付剤)¹⁾ として、本薬を有効成分とするデュロテップ[®]MT パッチ (3 日製剤) が 2008 年 3 月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」、2010 年 1 月に「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を効能・効果として、3 日 (約 72 時間) 毎に貼り替えて使用する用法・用量で承認されており、またフェンタニルクエン酸塩を有効成分とするフェントス[®]テープが 2010 年 4 月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果と

¹⁾ 本邦において本薬を有効成分とするリザーバシステムの経皮吸収型製剤 (販売名: デュロテップ[®]パッチ、リザーバ製剤) が 2001 年 10 月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されているが、2010 年 4 月に薬価基準から削除されている (平成 21 年 3 月 19 日付厚生労働省告示第 93 号)。

して、1日（約24時間）毎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、200█年█月より日本人を対象とした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。本剤は、2010年5月現在、海外において承認されていない。

なお、本申請は、新剤形に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は提出されていない。

また、本剤の販売名については、リスクマネージメントの観点から、「ワンデュロ[®]パッチ」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>

(1) 原薬

原薬であるフェンタニルは、既承認のデュロテップ[®]MTパッチの原薬と同一であり、本申請において原薬に係る新たな資料は提出されていない。

(2) 製剤

製剤は、原薬、基剤、支持体及びライナーから成るマトリックス型の経皮吸収型製剤であり、アルミパウチ包装（外層より内層に向かって順に██████████/██████████/██████████/██████████）により一次包装されている。原薬（有効成分）含有基剤は既承認のデュロテップ[®]MTパッチ（3日製剤）と成分及び組成比が同一の比例処方、製剤の厚さ及び面積のみが異なり、添加剤及び一次包装資材はいずれも3日製剤と同一である。製剤1枚中に本薬を0.84、1.7、3.4、5及び6.7 mg含有する5製剤が申請製剤とされ、製剤面積はそれぞれ4.0、8.0、16.0、24.0及び32.0 cm²、有効成分含有基剤の厚さはいずれも██μmであり、単位面積あたりの成分分量は同一である。

製剤の開発過程において、3日製剤と同一の有効成分含有基剤を用いて、1日（約24時間）毎の反復貼付により定常状態における血清中未変化体の濃度-時間曲線下面積（AUC）が3日製剤と同等となる製剤を設計することを目的として、有効成分含有基剤の厚さ及び面積について検討された。なお、臨床試験において、第Ⅰ相試験（5.3.1.2.1: C-200█-016 試験、5.3.1.2.2: C-200█-030 試験、5.3.1.2.3: C-200█-004 試験、5.3.3.1.1: C-200█-029-03 試験）では申請製剤に加えて厚さ及び面積が異なる製剤が使用されたが、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験）では申請製剤のみが使用された。

製剤の製造工程は、第1工程（混合）、第2工程（成形<展延/支持体貼付>）、第3工程（スリット加工²⁾）、第4工程（コロナ処理）、第5工程（印刷/裁断）、第6工程（一次包装）及び第7工程（二次包装）からなり、第2工程及び第6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（赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験（液体クロマトグラフィー<HPLC>）、製剤均一性（HPLC）、放出性（HPLC）、粘着力試験及び含量（HPLC）

²⁾ 申請製剤の製造工程は、██████████を行う方法から、██████████した後、██████████を施す方法に変更されたが、当該変更前後のロット分析結果の比較から、当該製造工程の変更による製剤の品質への影響はないことが確認されている。

が設定されている。純度試験では、主な分解生成物である R005796 () 及び R059714 () について個別の規格値が設定され、その他の個々の分解物及び分解物合計についても管理されている。

製剤の安定性試験として、実生産スケールで製造された 0.84 及び 6.7 mg 製剤のアルミパウチ包装品各 3 ロットを用いて長期保存試験 (25 °C/60 %RH、24 ヶ月) 及び加速試験 (40 °C/75 %RH、6 ヶ月)、各 1 ロットを用いて苛酷試験 (光<25°C/40 % RH/総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²、未包装又はアルミパウチ包装>、サイクル試験<12 時間かけて-10°Cから 40°Cまで上昇、12 時間かけて 40°Cから-10°Cまで下降を 2 週間継続、アルミパウチ包装>) が実施された。また、1.7、3.4 及び 5 mg 製剤についても同様の長期保存試験及び加速試験が実施されたが、本剤は 1 枚のバルクシートを裁断して製造されることからブラケットティング法が適用され、各 1 ロットのみを用いて実施された。これらの試験において、性状、純度試験、放出性及び含量が測定項目として設定され、長期保存試験及び加速試験ではこれらに加えて粘着力試験及び微生物限度試験 (0.84 及び 6.7 mg 製剤 各 1 ロットの 12 及び 24 ヶ月のみ) が測定されたが、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。これらの試験結果から、製剤 (アルミパウチ包装品) の貯蔵方法及び有効期間は、室温で保存するとき 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<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製剤とするための製剤開発の経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の製剤開発においては、既承認の 3 日製剤と成分及び組成比が同一の有効成分含有基剤 (本薬濃度 %) を用いて、厚さ及び面積を小さくすることにより、製剤あたりの有効成分含量を低減した上で、1 日毎に反復貼付したときの定常状態における血清中未変化体の AUC が 3 日製剤と同等となる製剤設計を目的としたことを説明した。

その上で申請者は、ヒト死体皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験³⁾ において、厚さ 、 、 、 及び μm の有効成分含有基剤 (面積はいずれも 2 cm²) を 24 時間貼付したとき、本薬の皮膚透過速度は図 1 のとおりであり、同一面積では厚さが厚いほど高値を示したこと、また本薬放出量 (貼付中の皮膚透過量、剥離後の皮膚からの放出量及び皮膚残存量の和) は表 1 のとおりであり、1 日あたりの本薬放出量が 3 日製剤と同一となるときの面積を 3 日製剤よりも小さくするためには厚さ μm 以上が必要であり、一方で厚さ μm では面積が小さすぎて (3 日製剤の %)、低用量製剤の開発が困難になる可能性があると考え、臨床薬物動態試験において検討する製剤の候補として厚さ 及び μm を選択したことを説明した。

³⁾ 3 体のドナーから採取した表皮を用いて実施されたが、このうち 2 体は剥離時の皮膚損傷により試験継続が困難であったため、1 体の結果を用いて検討された。

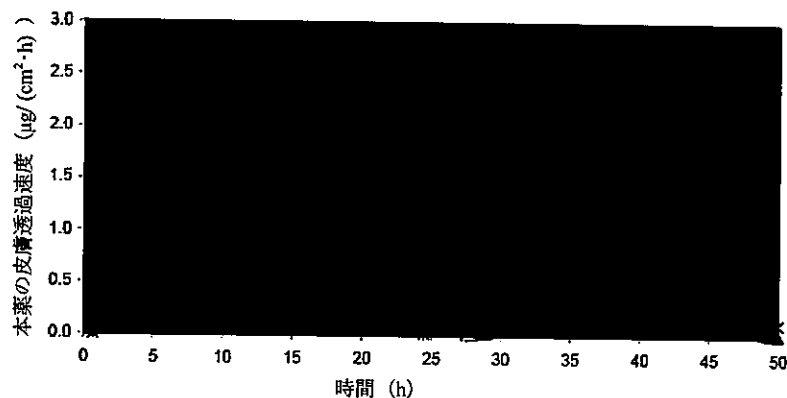


図1 *in vitro* 皮膚透過試験において厚さ■、■、■、■及び■μmの有効成分含有基剤（面積2 cm²）を24時間貼付したときの皮膚透過速度

表1 *in vitro* 皮膚透過試験における各パラメータの3日製剤（デュロテップ®MTパッチ）との比較

	厚さ (μm)	貼付中の 皮膚透過量 (μg/cm ²)	剥離後の皮膚 からの放出量 (μg/cm ²)	皮膚残存量 (μg/cm ²)	皮膚貯留量 (μg/cm ²)	本薬放出量 (μg/cm ²)	3日製剤に 対する 面積比 ^{a)} (%)
		①	②	③	②+③	①+②+③	
3日製剤 ^{b)}	■	■	■	■	■	(1日あたり ■)	-
本剤 ^{c)}	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

-: 該当なし

a) 面積2 cm²の各厚さの製剤を24時間貼付し、剥離後■時間まで測定

b) 面積2 cm²の製剤を72時間貼付し、剥離後■時間まで測定

c) 3日製剤と1日あたりの皮膚透過量が同一となるときの3日製剤に対する面積比

また申請者は、製剤開発過程で実施した3つの臨床薬物動態試験（5.3.1.2.1: C-200■-016試験、5.3.1.2.2: C-200■-030試験、5.3.1.2.3: C-200■-004試験）成績から算出（又は推定）された定常状態（貼付後9～12日）における血清中未変化体のAUC_{216-288h}は表2のとおりであり、厚さの異なる製剤を用いた単回及び3日間反復貼付試験（5.3.1.2.1: C-200■-016試験）成績から3日製剤（8.4 mg、50 μg/h）と同程度のAUC_{216-288h}を得るために必要な面積は厚さ■及び■μmの製剤でそれぞれ18及び16 cm²と推定⁴⁾されたため、有効成分含量が低減されるよう厚さと面積の積が低値となる厚さ■μmを選択したこと、製剤面積については、3日製剤（16.8 mg、100 μg/h）と同等のAUC_{216-288h}が得られるよう面積36 cm²（厚さ■μm）の製剤を用いて12日間反復貼付試験（5.3.1.2.2: C-200■-030試験）を実施したが、同等とならなかったこと、新たに面積28及び32 cm²（厚さはいずれも■μm）の製剤を用いた12日間反復貼付試験（5.3.1.2.3: C-200■-004試験）を実施したところ、面積28及び32 cm²の製剤はいずれも3日製剤に対するAUC_{216-288h}の比とその90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であったが、血清中未変化体の最高濃度（C_{max}）の比とその90%信頼区間は面積28及び32 cm²の製剤でそれぞれ114.9 [81.65, 161.60] %及び94.0 [85.38, 103.58] %と、面積32 cm²の製剤でのみ範囲内であったことから、3日製剤（16.8 mg、100 μg/h）に相当する1日製剤の面積として32 cm²を選択し、その他の製剤は放出速度の比に基づき表3のとおり設定したことを説明した。

⁴⁾ 推定値は、重ね合わせによるシミュレーションに基づき算出された。また、厚さ■μm、面積18 cm²の製剤の推定値は、厚さ■μm、面積16 cm²の製剤を貼付したときの血清中未変化体濃度に面積比（18 cm²/16 cm²）を乗じた値を用いて算出された。

表2 厚さ及び面積が異なる本剤の定常状態における $AUC_{216-288h}$ の3日製剤（デュロテップ[®]MTパッチ）との比較
(5.3.1.2.1: C-200-016試験、5.3.1.2.2: C-200-030試験、5.3.1.2.3: C-200-004試験)

試験名	評価例数	製剤	厚さ (μm)	面積 (cm ²)	$AUC_{216-288h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{216-288h}$ の比 (%) [90%信頼区間]
単回及び3日間反復貼付試験 (C-200-016試験)	18	3日製剤 (8.4 mg、50 μg/h)	■	21	83.1 ± 23.9 ^{a)}	-
		本剤	■	16	85.3 ± 29.7 ^{a)}	-
			■	18	79.3 ± 27.2 ^{a)}	-
12日間反復貼付試験 (C-200-030試験)	17	3日製剤 (16.8 mg、100 μg/h)	■	42	171.0 ± 44.5	129.3
		本剤	■	36	222.7 ± 66.2	[118.57, 141.01]
12日間反復貼付試験 (C-200-004試験)	19	3日製剤 (16.8 mg、100 μg/h)	■	42	146.6 ± 44.6	95.6
		本剤	■	28	148.8 ± 92.7	[84.94, 107.50]
	17	3日製剤 (16.8 mg、100 μg/h)	■	42	171.1 ± 26.1	106.5
		本剤	■	32	183.6 ± 36.4	[97.81, 115.94]

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし、a) シミュレーション（重ね合わせ）による推定値

表3 本剤（申請製剤）とデュロテップ[®]MTパッチ（3日製剤）の含量、厚さ及び面積の比較

デュロテップ [®] MTパッチ（3日製剤）				本剤（申請製剤）		
放出速度 (μg/h)	含量 (mg)	厚さ (μm)	面積 (cm ²)	含量 (mg)	厚さ (μm)	面積 (cm ²)
12.5	2.1	■	5.25	0.84	■	4.0
25	4.2		10.5	1.7		8.0
50	8.4		21.0	3.4		16.0
75	12.6		31.5	5.0		24.0
100	16.8		42.0	6.7		32.0

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

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（厚さ ■ μm）に加えて、開発製剤（厚さ ■ μm）が使用された。

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ウサギにおける経皮吸収に関する試験成績が提出された。本薬の血清中未変化体濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS、定量下限: 0.1 ng/mL) 法によりバリデートされた方法で測定された。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 (4.2.3.6.1)

雌性ウサギの正常皮膚に本剤 1.78 及び 2.63 mg（厚さ ■ 及び ■ μm、面積はいずれも 8 cm²）を 24 時間単回貼付したとき、製剤からの本薬放出量（貼付前後の製剤中含量の差）は厚さ ■ 及び ■ μm の製剤でそれぞれ 0.51 ± 0.23 及び 0.56 ± 0.16 mg、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 17.88 ± 7.67 及び 13.58 ± 3.88 ng·h/mL であり、フェンタニルクエン酸塩（本薬として 600 μg/body）単回皮下投与時の $AUC_{0-\infty}$ (38.57 ± 3.62 ng·h/mL) から算出した相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ約 46 及び 35 %であった。

<審査の概略>

(1) 有効成分含有基剤の厚さが薬物動態に及ぼす影響について

機構は、ウサギ皮膚単回貼付試験における製剤からの本薬放出量は厚さ ■ 及び ■ μm の製剤でほぼ

同様であるが、製剤の開発過程で検討されたヒト死体皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験における本薬の皮膚透過速度は同一面積では厚さが厚いほど高値を示した（「2. 品質に関する資料、＜審査の概略＞（1）製剤について」の項参照）ことから、ヒトの薬物動態において、有効成分含有基剤の厚さが及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ウサギ薬物動態試験（4.2.3.6.1）において、製剤からの本薬放出量及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも厚さ ■ 及び ■ μm の製剤で大きな違いは認められず、この理由は明らかでないものの、ヒトにおいては、*in vitro* 皮膚透過試験で有効成分含有基剤の厚さが厚いほど本薬の皮膚透過速度が高値を示し、臨床薬物動態試験（5.3.1.2.1: C-200 ■ -016 試験）でも貼付期間中（3 日間）の $AUC_{0-\infty}$ は厚さ ■ 及び ■ μm の製剤でそれぞれ 69.7 ± 23.6 及び $85.6 \pm 29.6 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ と、厚さ ■ μm と比較して厚さ ■ μm で高値を示したことから、有効成分含有基剤の厚さはヒトにおける本薬の吸収に影響する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た。

（ii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概要＞

本申請においては、新剤形医薬品の毒性評価として、本剤を用いた局所刺激性試験の成績が提出された。

（1）局所刺激性試験（4.2.3.6.1）

局所刺激性試験として、本剤（本薬 1.78 及び 2.63 mg、厚さ ■ 及び ■ μm 、面積はいずれも 8 cm^2 ）を用いたウサギにおける皮膚一次刺激性試験において、厚さ ■ 及び ■ μm の製剤はいずれも「中等度の刺激性あり」⁵⁾ と判定されている。

＜審査の概略＞

機構は、本剤の皮膚刺激性について、既承認の 3 日製剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認の 3 日製剤ではヘアレスモルモットを用いて皮膚一次刺激性を評価したのに対し、本剤では皮膚一次刺激性に加えて、非臨床薬物動態（吸収）を併せて評価することを目的としたため、試験動物としてウサギを選択したこと、試験条件が異なるため両製剤の皮膚刺激性を直接比較することは困難であるが、3 日製剤のウサギを用いた皮膚累積刺激性試験（デュロテップ[®]MT パッチ初回承認時申請資料 4.2.2.2.1）において、初回（72 時間）貼付後には軽度から中等度の紅斑及び軽微から軽度の浮腫が認められ、皮膚刺激性は「中等度の刺激性あり」（皮膚累積刺激指数は 3.8）と判定されていること、本剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（4.2.3.6.1）では、軽度から中等度の紅斑及び軽微な浮腫と 3 日製剤と同様の所見が認められ、皮膚刺激性は「中等度の刺激性あり」（申請製剤＜厚さ ■ μm の製剤＞の皮膚一次刺激指数は 2.1）と判定されていること、本剤の有効成分含有基剤及び添加剤はいずれも 3 日製剤と同一であることから、両製剤の皮膚刺激性はほぼ同程度であると考えていることを説明した。

⁵⁾ Draize 法（Draize JH et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 82: 377-390, 1944）により評価した結果について、皮膚刺激性の評価基準（Prevo M et al, *Toxicology Methods*, 6(2): 83-98, 1996）に従って分類された。

機構は、本剤の皮膚刺激性について、既承認の3日製剤を上回るリスク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評価資料として、海外在住日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.2.1: C-200-016 試験、5.3.1.2.2: C-200-030 試験、5.3.1.2.3: C-200-004 試験）の成績が提出された。血清中未変化体濃度は LC/MS/MS 法（定量下限: 0.01 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) 厚さが異なる製剤を用いた単回及び3日間反復貼付試験（5.3.1.2.1: C-200-016 試験）

海外在住日本人健康成人 18 例を対象に、本剤 3.4 mg（厚さ $\blacksquare$ μ m、面積 16 cm²<申請製剤>）を 24 時間毎に単回若しくは 3 日間反復、本剤 5.1 mg（厚さ $\blacksquare$ μ m、面積 16 cm²<開発製剤>）を 24 時間毎に 3 日間反復、又は 3 日製剤 8.4 mg（50 μ g/h）を 72 時間単回にて、交叉比較法により上腕側部に貼付したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 本剤（厚さ $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ μ m）を 24 時間毎に単回若しくは 3 日間反復又は 3 日製剤（デュロテップ[®]MT パッチ）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（5.3.1.2.1: C-200-016 試験）

	3 日製剤 8.4 mg (50 μ g/h)	本剤 3.4mg (厚さ $\blacksquare$ μ m<申請製剤>)		本剤 5.1 mg (厚さ $\blacksquare$ μ m<開発製剤>)
	単回 (72 時間)	単回	反復 (3 日間) ^{a)}	反復 (3 日間) ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	1.25 ± 0.43	0.71 ± 0.25	1.05 ± 0.42	1.28 ± 0.44
t _{max} (h) ^{b)}	42.0 (18.0-72.0)	18.00 (8.0-26.0)	66.0 (30.0-78.0)	66.0 (42.0-74.0)
剥離後の t _{1/2} (h)	25.7 ± 7.1 ^{c)}	21.3 ± 4.8 ^{d)}	24.6 ± 6.0 ^{d)}	24.8 ± 7.6 ^{e)}
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	81.8 ± 24.3	26.5 ± 8.7	69.7 ± 23.6	85.6 ± 29.6

平均値 ± 標準偏差（評価例数 18 例）

a) 3 日間を通じた値、b) 中央値（最小値-最大値）、c) 15 例、d) 16 例、e) 17 例

(2) 開発製剤を用いた 12 日間反復貼付試験（5.3.1.2.2: C-200-030 試験）

海外在住日本人健康成人（薬物動態評価例数 17 例）を対象に、本剤 7.6 mg（厚さ $\blacksquare$ μ m、面積 36 cm²<開発製剤>）を 24 時間毎又は 3 日製剤 16.8 mg（100 μ g/h）を 72 時間毎に交叉比較法により上腕側部に 12 日間反復貼付したとき、貼付後 9～12 日の血清中未変化体の C_{max} は本剤（開発製剤）及び 3 日製剤でそれぞれ 6.49 ± 5.22 及び 3.76 ± 1.40 ng/mL、AUC_{216-288h} はそれぞれ 222.7 ± 66.2 及び 171.0 ± 44.5 ng·h/mL であり、3 日製剤に対する本剤（開発製剤）の C_{max} 及び AUC_{216-288h} の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 145.6 [114.24, 185.53] % 及び 129.3 [118.57, 141.01] % であり、90 %信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125 %）の範囲外であった。

(3) 面積が異なる製剤を用いた 12 日間反復貼付試験（5.3.1.2.3: C-200-004 試験）

海外在住日本人健康成人（薬物動態評価例数 コホート 1: 19 例、コホート 2: 17 例）を対象に、コホート 1 において本剤 5.9 mg（厚さ $\blacksquare$ μ m、面積 28 cm²<開発製剤>）を 24 時間毎又は 3 日製剤 16.8 mg（100 μ g/h）を 72 時間毎、コホート 2 において本剤 6.7 mg（厚さ $\blacksquare$ μ m、面積 32 cm²<申請製剤>）を 24 時間毎又は 3 日製剤 16.8 mg（100 μ g/h）を 72 時間毎にそれぞれ交叉比較法により上腕側部に 12

日間反復貼付したとき、貼付後 9～12 日における血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、3 日製剤に対する本剤の C_{max} 及び $AUC_{216-288h}$ の比とその 90 %信頼区間は、面積 28 cm^2 (開発製剤) でそれぞれ 114.9 [81.65, 161.60] % 及び 95.6 [84.94, 107.50] %、面積 32 cm^2 (申請製剤) でそれぞれ 94.0 [85.38, 103.58] % 及び 106.5 [97.81, 115.94] % であり、90 %信頼区間は $AUC_{216-288h}$ に関してはいずれの製剤も生物学的同等性の基準 (80～125 %) の範囲内であったが、 C_{max} に関しては面積 28 cm^2 (開発製剤) では範囲外、面積 32 cm^2 (申請製剤) では範囲内であった。

表 5 本剤 (面積 28 及び 32 cm^2) を 24 時間毎又は 3 日製剤 (デュロテップ®MT パッチ) を 72 時間毎に 12 日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 (5.3.1.2.3: C-200-004 試験)

	コホート 1 (評価例数 19 例)		コホート 2 (評価例数 17 例)	
	3 日製剤 16.8 mg (100 $\mu g/h$)	本剤 5.9 mg (面積 28 cm^2 <開発製剤>)	3 日製剤 16.8 mg (100 $\mu g/h$)	本剤 6.7 mg (面積 32 cm^2 <申請製剤>)
C_{max} (ng/mL)	3.01 $\pm$ 1.06	6.15 $\pm$ 11.44	3.65 $\pm$ 0.85	3.43 $\pm$ 0.76
C_{min} (ng/mL)	1.31 $\pm$ 0.32	1.27 $\pm$ 0.39	1.47 $\pm$ 0.22	1.78 $\pm$ 0.29
t_{max} (h) ^{a)}	27.0 (2.9-60.0)	18.0 (0.5-66.0)	24.5 (8.0-50.0)	32.0 (8.0-66.0)
剥離後の $t_{1/2}$ (h)	32.7 $\pm$ 13.9	32.6 $\pm$ 12.4	23.1 $\pm$ 5.0	21.5 $\pm$ 5.9
$AUC_{216-288h}$ (ng·h/mL)	146.6 $\pm$ 44.6	148.8 $\pm$ 92.7	171.1 $\pm$ 26.1	183.6 $\pm$ 36.4

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 貼付後 216 時間からの相対時間、中央値 (最小値-最大値)

<審査の概略>

(1) 本剤と 3 日製剤の薬物動態学的特性の違いについて

1) 薬物動態プロファイルについて

機構は、本剤 (申請製剤) と既承認の 3 日製剤の薬物動態プロファイルの違いについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤 3.4 mg を単回又は 24 時間毎に 3 日間反復又は 3 日製剤 8.4 mg (50 $\mu g/h$) 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図 2、本剤 6.7 mg を 24 時間毎又は 3 日製剤 16.8 mg (100 $\mu g/h$) を 72 時間毎に 12 日間反復貼付したときの血清中未変化体濃度は図 3、このときの血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、本剤 24 時間単回貼付時の C_{max} 及び C_{24h} は 3 日製剤の約 1/2 と低値を示し、本剤では反復貼付により緩やかに血清中未変化体濃度が増加したが、 C_{72h} 、 C_{144h} 、 C_{216h} 及び C_{288h} を比較した結果、いずれの製剤も貼付後 6～9 日 (144～216 時間) に定常状態に到達したこと、定常状態 (貼付後 9～12 日) における C_{max} 及び $AUC_{216-288h}$ は両製剤で同程度であり (5.3.1.2.3: C-200-004 試験)、定常状態における濃度変動率 ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg} \times 100$ 、 $C_{avg} = AUC_{216-288h}/72$ 時間) は本剤 63.8 $\pm$ 14.2 %、3 日製剤 90.2 $\pm$ 25.2 % であったこと、剥離後の消失半減期 ($t_{1/2}$) は単回又は反復貼付によらず両製剤でほぼ同様であったことを説明した。

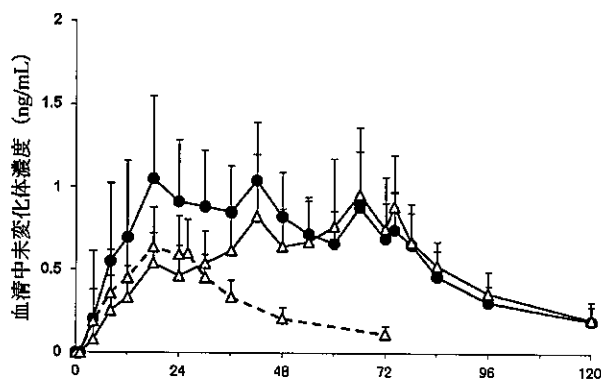


図2 本剤 3.4 mg を単回 (△点線) 若しくは 24 時間毎に 3 日間反復 (△実線) 貼付又は 3 日製剤 (デュロテップ®MT パッチ) 8.4 mg (50 µg/h) を 72 時間単回 (●) 貼付したときの血清中未変化体濃度推移 (5.3.1.2.1: C-200-016 試験、平均値 + 標準偏差)

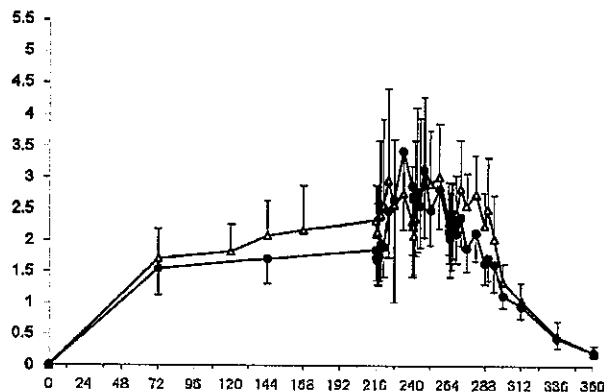


図3 本剤 6.7 mg を 24 時間毎 (△) 又は 3 日製剤 (デュロテップ®MT パッチ) 16.8 mg (100 µg/h) を 72 時間毎 (●) に 12 日間反復貼付したときの血清中未変化体濃度推移 (5.3.1.2.3: C-200-004 試験、平均値 + 標準偏差)

表6 本剤を 24 時間毎又は 3 日製剤 (デュロテップ®MT パッチ) を 72 時間毎に貼付したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ (5.3.1.2.1: C-200-016 試験、5.3.1.2.3: C-200-004 試験)

	単回及び 3 日間反復貼付試験 (5.3.1.2.1: C-200-016 試験)			12 日間反復貼付試験 (5.3.1.2.3: C-200-004 試験)	
	3 日製剤 8.4 mg (50 µg/h) 72 時間単回	本剤 3.4mg 24 時間単回	本剤 3.4mg 3 日間反復	3 日製剤 16.8 mg (100 µg/h) 12 日間反復	本剤 6.7 mg 12 日間反復
評価例数	15~18	15~18	17~18	17	17
C_{max} (ng/mL)	1.25 ± 0.43	0.71 ± 0.25	1.05 ± 0.42	3.65 ± 0.85	3.43 ± 0.76
C_{min} (ng/mL)	-	-	-	1.47 ± 0.22	1.78 ± 0.29
C_{24h} (ng/mL)	0.92 ± 0.37	0.59 ± 0.24	0.47 ± 0.18	-	-
t_{max} (h) ^{a)}	42.0 (18.0-72.0)	18.00 (8.0-26.0)	66.0 (23.0-78.0)	24.5 (8.0-50.0)	32.0 (8.0-66.0)
剥離後の $t_{1/2}$ (h)	25.7 ± 7.1	21.3 ± 4.8	24.6 ± 6.0	23.1 ± 5.0	21.5 ± 5.9
AUC (ng·h/mL) ^{b)}	81.8 ± 24.3	26.5 ± 8.7	69.7 ± 23.6	171.1 ± 26.1	183.6 ± 36.4

平均値 ± 標準偏差、-: データなし

a) 3 日間反復貼付時では 3 日間を通じた値、12 日間反復貼付時では 9 日目における貼り替え後の時間

b) 単回及び 3 日間反復貼付時では $AUC_{0-\infty}$ 、12 日間反復貼付時では $AUC_{216-288h}$

2) 放出速度について

機構は、既承認の 3 日製剤では放出速度が示されており、本剤の添付文書 (案) でも同様の表記がなされていることから、用法が異なる製剤を同一の放出速度で表記することが適切と判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、まず既承認の 3 日製剤で表示している放出速度の算出方法について、当該数値はヒト *in vivo* における貼付前後の製剤中の本薬減少量 (含量の差) から *in vitro* ヒト皮膚透過試験における本薬の皮膚貯留量を差し引いて算出した「体循環への移行量」を単位時間あたりで示した平均値であり、正しくは「推定平均吸収速度」であることを説明した。

その上で申請者は、本剤及び 3 日製剤の推定平均吸収速度について、*in vitro* ヒト皮膚透過試験 (「2. 品質に関する資料、<審査の概略> (1) 製剤について」の項参照) における皮膚貯留量 (剥離後の皮膚からの放出量及び皮膚残存量の和) 並びに単回及び 3 日間反復貼付試験 (5.3.1.2.1: C-200-016 試験) における本剤 3.4 mg 及び 3 日製剤 8.4 mg (50 µg/h) の貼付前後の製剤中の本薬減少量から算出した推定平均吸収速度は表 7 のとおりであり、目標値 50 µg/h に対して 3 日製剤では 51.2 µg/h、本剤では単回貼付時 58.5 µg/h、3 日間反復貼付時 52.3 µg/h であったこと、一方、*in vitro* ヒト皮膚透過試験における本剤及び 3 日製剤の厚さに相当する製剤 (それぞれ厚さ ■ 及び ■ µm、面積はいずれも 2 cm²) の単位面積あたりの放出速度は図 4 のとおりであり、同一面積の場合、貼付開始後 24 時間までは厚さ ■ µm

の製剤（本剤に相当）では厚さ $\blacksquare$ μm の製剤（3 日製剤に相当）と比較して遅く、厚さ $\blacksquare$ μm の製剤（3 日製剤に相当）を 72 時間貼付したときには 24 時間以降の放出速度が低下すること、製剤の面積は 3 日製剤が本剤の約 1.3 倍であることを踏まえると、貼付開始初期の放出速度は 3 日製剤と比較して本剤で遅いと考えていることを説明した。

表 7 本剤 3.4 mg 又は 3 日製剤（デュロテップ[®]MT パッチ）8.4 mg（50 $\mu\text{g/h}$ ）を貼付したときの推定平均吸収速度

		3 日製剤 8.4 mg (50 $\mu\text{g/h}$) 72 時間単回	本剤 3.4mg 24 時間単回	本剤 3.4mg 3 日間反復
貼付前後の製剤中の 本薬減少量 (mg) ^{a)}	①	3.85 $\pm$ 0.65	1.54 $\pm$ 0.43	1.39 $\pm$ 0.43
皮膚貯留量 ^{b)} (mg)	②	0.162	0.136	0.136
体循環への移行量 (mg)	①-②	3.69	1.40	1.25
推定平均吸収速度 ($\mu\text{g/h}$)	①-②/24 又は 72 時間	51.2	58.5	52.3

貼付前後の製剤中の本薬減少量は平均値 $\pm$ 標準偏差、その他はいずれも推定値

a) 単回及び 3 日間反復貼付試験（5.3.1.2.1: C-200 $\blacksquare$ -016 試験）、3 日間反復貼付時は 3 回の平均値

b) *in vitro* ヒト皮膚透過試験における単位面積あたりの皮膚貯留量（本剤 8.5 $\mu\text{g/cm}^2$ 、3 日製剤 7.7 $\mu\text{g/cm}^2$ ）に製剤面積（本剤 3.4 mg 16 cm^2 、3 日製剤 8.4 mg 21 cm^2 ）を乗じて算出した値

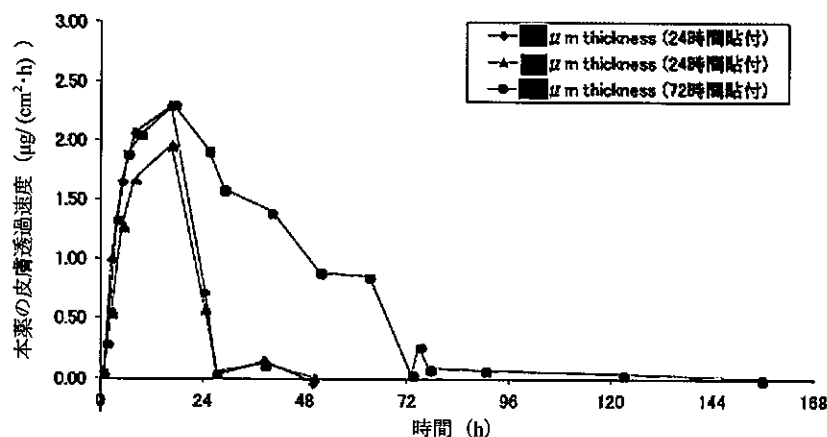


図 4 *in vitro* 皮膚透過試験において厚さ $\blacksquare$ μm の有効成分含有基剤（本剤の厚さに相当、面積 2 cm^2 ）を 24 時間又は厚さ $\blacksquare$ μm の有効成分含有基剤（3 日製剤の厚さに相当、面積 2 cm^2 ）を 24 若しくは 72 時間貼付したときの皮膚透過速度

しかしながら申請者は、定常状態における本剤と 3 日製剤の曝露量（AUC）は同等であることから、両製剤の用法は異なるものの、同程度の曝露量が得られる製剤が明確となるよう情報提供することが有用であると考え、製剤毎に対応する同一の推定平均吸収速度を表記したことを説明した。

機構は、本剤及び 3 日製剤を貼付したときの *in vivo* 曝露量に基づき算出される推定平均吸収速度について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤及び 3 日製剤を単回又は反復貼付したときの曝露量（AUC）に本薬を静脈内投与したときの全身クリアランスの報告値（Varvel JR et al, *Anesthesiology*, 70: 928-934, 1989）を乗じて算出⁶⁾した推定平均吸収速度は表 8 のとおりであり、いずれの製剤も単回貼付時（5.3.1.2.1: C-200 $\blacksquare$ -016 試験、目標値 50 $\mu\text{g/h}$ ）及び定常状態（5.3.1.2.3: C200 $\blacksquare$ -004 試験、目標値 100 $\mu\text{g/h}$ ）においてそれぞれ目標値に近似した値を示したことを説明した。

⁶⁾ 8 名の被験者（平均体重 68 kg）に本薬 150 $\mu\text{g/min}$ を 5～6.5 分かけて静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）の報告値は 0.77 L/min（体重あたり 0.0113 L/min/kg = 0.679 L/h/kg）であることから、推定平均吸収速度（ $\mu\text{g/h}$ ）= 0.679（L/h/kg） $\times$ AUC（ng $\cdot$ h/mL）/ 貼付時間（h） $\times$ 体重（kg）により算出された。

表8 本剤及び3日製剤（デュロテップ®MTパッチ）の *in vivo* 曝露量に基づく推定平均吸収速度

	単回及び3日間反復貼付試験 (5.3.1.2.1: C-200-016 試験)			12日間反復貼付試験 (5.3.1.2.3: C-200-004 試験)	
	3日製剤 8.4 mg (50 µg/h) 72時間単回	本剤 3.4mg 24時間単回	本剤 3.4mg 3日間反復	3日製剤 16.8 mg (100 µg/h) 12日間反復	本剤 6.7 mg 12日間反復
AUC (ng·h/mL) ^{a)}	81.8 ± 24.3	26.5 ± 8.7	69.7 ± 23.6	171.1 ± 26.1	183.6 ± 36.4
体重 (kg)	62.2 ± 10.5			60.4 ± 9.4	
推定平均吸収速度 (µg/h) ^{b)}	48.0	46.6	40.9	97.5	104.6

AUC及び体重は平均値 ± 標準偏差、推定平均吸収速度は推定値

a) 単回及び3日間反復貼付時では AUC_{0-∞}、12日間反復貼付時では AUC_{216-288h}

b) 推定平均吸収速度 (µg/h) = 0.679 (L/h/kg) × AUC (ng·h/mL) / 貼付時間 (h) × 体重 (kg) により算出された値

以上について機構は、本剤貼付時の血清中未変化体濃度は既承認の3日製剤と比較して貼付開始初期では約 1/2 と低く、緩やかに上昇して定常状態に到達するため、貼付開始初期又は増量時には安易な増量が行われることがないように注意する必要があると考える。また機構は、本剤は定常状態における曝露量が3日製剤と同等となるよう開発された製剤であることを考慮すると、目標となる推定平均吸収速度として両製剤で共通した値を表記することが有用であるという申請者の説明は理解するものの、一方で貼付開始初期の推定平均吸収速度は本剤と3日製剤で異なることから、添付文書においては定常状態における推定値（目標値）であることを明記するとともに、貼付開始初期の薬物動態プロファイルは両製剤で異なることを情報提供して十分周知すること、両製剤間の安易な切り替えは避け、新たな製剤の使用を開始する際は患者の状態を慎重に観察して用量調節を行うことが重要であると考える。

(ii) 臨床薬理の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、海外在住日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: C-200-029-03 試験）、日本人癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験）の成績が提出された。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) 健康成人における検討（5.3.3.1.1: C-200-029-03 試験）

海外在住日本人健康成人（薬物動態評価例数 13 例）を対象に、本剤 0.95、3.8 及び 7.6 mg（厚さはいずれも 1.25 µm、面積はそれぞれ 4.5、18 及び 36 cm²、推定平均吸収速度はそれぞれ 12.5、50 及び 100 µg/h<開発製剤>）を交叉比較法により 24 時間単回貼付したとき、血清中未変化体の C_{max} はそれぞれ 0.17 ± 0.10、0.78 ± 0.35 及び 1.64 ± 1.00 ng/mL、AUC_{0-∞}それぞれ 5.2 ± 2.2、25.4 ± 8.8 及び 51.7 ± 25.4 ng·h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{0-∞}は貼付用量に比例して増加した。

(2) 患者における検討

1) オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験）

オピオイド鎮痛剤非使用の日本人癌性疼痛患者（薬物動態評価例数: 第Ⅰ期 155 例、第Ⅱ期 119 例<本剤群 57 例、3日製剤群 62 例>）を対象に、用量調節期（第Ⅰ期）に本剤 0.84 mg（12.5 µg/h）か

ら開始し、0.84～6.7 mg (12.5～100 µg/h) の範囲で5～14日間貼付して用量調節達成⁷⁾した後、二重盲検期(第Ⅱ期)に用量調節達成時と同一用量の本剤を24時間毎又は同等(推定平均吸収速度が同一)の3日製剤を72時間毎に10日間(それぞれ9回又は3回)反復貼付したとき、第Ⅱ期最終日剥離直後における血清中未変化体濃度は図5のとおりであり、3日製剤群の2例で高値を示した⁸⁾が、中央値は本剤群及び3日製剤群でそれぞれ0.267及び0.235 ng/mLと、両群で大きな違いは認められなかった。

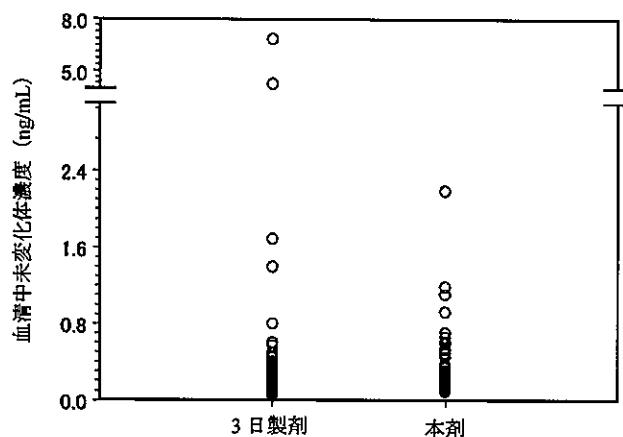


図5 第Ⅱ期最終剥離直後 (Day10) における本剤及び3日製剤 (デュロテップ®MTパッチ) 貼付時の血清中未変化体濃度 (各製剤の最小用量<推定平均吸収速度 12.5 µg/h>で規格化した値)
(5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験)

2) 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Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験)

オピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、オキシコドン製剤又はフェンタニル製剤) を投与中⁹⁾ の日本人癌性疼痛患者 (薬物動態評価例数 65 例) を対象に、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて本剤 0.84～5.0 mg (12.5～75 µg/h) より開始し、0.84～20.1 mg (12.5～300 µg/h) の範囲で適宜増減して7日間貼付した後、貼付開始後7～9日目に本剤の同一用量を3日間 (合計10日間) 貼付したとき、前治療オピオイド鎮痛剤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) が投与されていた16例のうち、試験期間を通じて本剤の用量が変更されなかった15例における貼り替え直前の血清中未変化体濃度 (トラフ値) の推移は図6のとおりであり、本剤貼付開始後6及び9日目に高値を

⁷⁾ 第Ⅰ期 (用量調節期) 終了日において、忍容性に問題がなく、かつ3日間 (72時間) にわたり、以下のすべての基準を満たす場合に「用量調節達成」と判定され、当該症例の割合が「用量調節達成率」とされた。

①本剤貼付用量が同一、②VAS値が34 mm以下、③レスキュー・ドーズ投与回数が2回/日以下

⁸⁾ 本剤 2.5 mg から3日製剤 6.3 mg (37.5 µg/h)、本剤 5.0 mg から3日製剤 12.6 mg (75 µg/h) へ切り替えた各1例において、3日製剤貼付時の血清中未変化体濃度が高値を示したが、患者背景に特別な傾向は認められず、このうち1例では第Ⅱ期 (3日製剤 12.6 mg、75 µg/h 貼付時) に有害事象は認められず、他の1例では第Ⅱ期 (3日製剤 6.3 mg、37.5 µg/h 貼付時) に足部白癬、嘔吐及び適用部位紅斑が認められ、このうち嘔吐及び適用部位紅斑は因果関係が否定されなかったが、いずれも非重篤 (軽度) で、安全性に特に問題は認められなかった。

⁹⁾ モルヒネ製剤 (経口剤、坐剤)、オキシコドン製剤 (経口剤) 及びフェンタニル注射剤は本剤貼付開始前3日間以上、フェンタニル貼付剤は本剤貼付開始前9日間以上同一用量が投与されている患者が組み入れられた。

示した症例が3例¹⁰⁾認められたものの、同一の推定吸収速度の製剤を貼付したときのリザーバー型フェンタニル貼付剤貼付時に対する本剤貼付時の血清中未変化体濃度の比は0.94（範囲0.72～1.35）と切り替え前後で大きな変動は認められなかった。

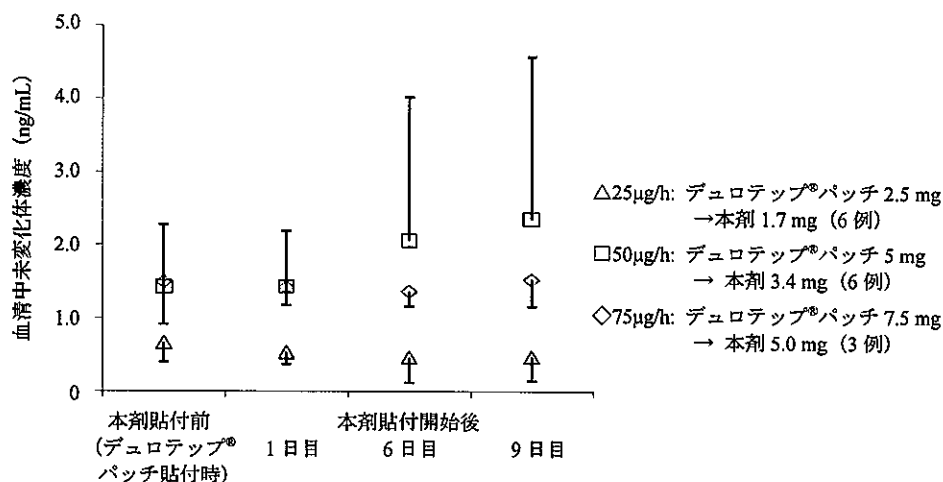


図6 リザーバー型フェンタニル貼付剤（デュロテップ®パッチ）から本剤へ切り替えたときの血清中未変化体濃度（トラフ値）の推移（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験、平均値 ± 標準偏差）

<審査の概略>

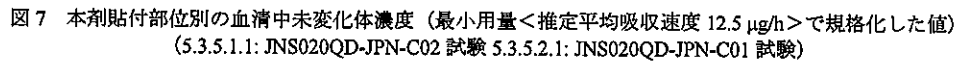
(1) 貼付部位が薬物動態に及ぼす影響について

機構は、第Ⅰ相試験（5.3.1.2.1: C-200-016 試験、5.3.1.2.2: C-200-030 試験、5.3.1.2.3: C-200-004 試験、5.3.3.1.1: C-200-029-03 試験）では本剤を上腕部¹¹⁾に貼付したときの薬物動態が検討されているのに対し、第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験、5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験）では本剤を胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付すると規定されていることから、本剤の貼付部位により薬物動態に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、オピオイド非使用患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 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第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験）における貼付部位別の本剤初回貼付時（貼付開始後2日目の貼り替え直前）の血清中未変化体濃度は図7のとおりであり、貼付部位により薬物動態が大きく異ならなかったことを説明した。

¹⁰⁾ リザーバー型フェンタニル貼付剤5 mg（50 µg/h）から本剤1.7 mgへ切り替えた3例において、血清中未変化体濃度の上昇が認められた。このうち1例では、肝転移が影響を及ぼした可能性があると考えられており、有害事象として傾眠、便秘、発熱、疼痛、血小板減少症、尿中ブドウ糖陽性及びせん妄が認められ、このうち血小板減少症は重篤（高度）で転帰死亡であったが、傾眠及び便秘を除き因果関係は否定されている。残る2例では、患者背景に特別な傾向は認められず、有害事象として1例で便秘、悪心、嘔吐、傾眠、結腸癌、鼻咽頭炎、他の1例で紅斑が認められ、このうち便秘、悪心、嘔吐及び傾眠は因果関係が否定されなかったが、いずれも非重篤（軽度）で、安全性に特に問題は認められなかった。

¹¹⁾ 第Ⅰ相試験では、貼付部位の皮膚の状態が同様となるよう、貼付部位の皮膚をハサミで除毛する、貼付部位の皮膚を水で拭い清潔にし、水分を十分に除いた状態で貼付されたため、これらの処置が施しやすいよう貼付部位は上腕部と設定された。



機構は、本剤の貼付部位により薬物動態、有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められていないと考えるが、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、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

＜提出された資料の概略＞

¹²⁾ 本剤貼付終了前3日間において、以下の両基準を満たす場合に「疼痛コントロール達成」と判定され、当該症例の割合が「疼痛コントロール達成率」と設定された。

- 16

(1) オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験< 200 年 月~200 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 (試験登録時の疼痛強度<VAS 値>35 mm 以上) 日本人癌性疼痛患者 (目標症例数 154 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 (第Ⅰ期) 及び 3 日製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (第Ⅱ期) が実施された。

用法・用量は、第Ⅰ期 (用量調節期) に本剤の初回貼付用量を 0.84 mg (12.5 µg/h) とし、48 時間以降に 0.84~6.7 mg (12.5~100 µg/h) の範囲で増量基準¹³⁾ に従って適宜増減して 24 時間毎に 5~14 日間貼付した後、第Ⅱ期 (二重盲検期) に第Ⅰ期の最終貼付用量と同一用量の本剤を 24 時間毎又は推定平均吸収速度が同一の 3 日製剤を 72 時間毎にダブルダミー法により 10 日間 (それぞれ 9 又は 3 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、本剤又は 3 日製剤の貼付用量に応じて、本剤 0.84 mg 又は 3 日製剤 2.1 mg (推定平均吸収速度 12.5 µg/h) 貼付時にモルヒネ塩酸塩内用液 5 mg/回の割合で投与すると設定された。

第Ⅰ期においては、総投与症例 156 例のうち、本剤と同一成分の他の治験薬が投与された 1 例¹⁴⁾ を除外した 155 例が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。第Ⅱ期においては、総投与症例 120 例¹⁵⁾ (本剤群 58 例、3 日製剤群 62 例) のうち、本剤と同一成分の他の治験薬が投与された 1 例 (第Ⅰ期と同一症例) を除外した 119 例 (本剤群 57 例、3 日製剤群 62 例) が安全性解析対象であり、当該症例及び緊急用治験薬割り付けコードが開封された 1 例¹⁶⁾ の合計 2 例を除外した 118 例 (本剤群 56 例、3 日製剤群 62 例) が FAS であり、FAS から治験薬貼付後 3 日間の

¹³⁾ 増量基準は、医師により有害事象等の発現も考慮し、①貼り替え直前の 24 時間のレスキュー・ドーズ投与回数が 3 回以上、②貼り替え前日との VAS 値変化量に基づく下表の増量判定基準表において、「4: コントロール低下」、「5: コントロール不良」、「9: 不変」又は「10: 悪化」と判定された場合を目安として、オピオイド鎮痛剤非投与患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験) では本剤貼付用量が 3.4 mg (50 µg/h) 未満の場合は 0.84 mg (12.5 µg/h) ずつ、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Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験) では本剤貼付用量が 0.84 mg、(12.5 µg/h) の場合は 1.7 mg (25 µg/h)、1.7 mg (25 µg/h) の場合は 2.54 又は 3.4 mg (37.5 又は 50 µg/h)、2.54 mg (37.5 µg/h) 以上の場合は 25~50 % 増を目安に増量すると設定された。

		貼り替え直前の疼痛強度 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
前日の疼痛強度 VAS 値 (mm)	0~4	2	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5
	5~14	1	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5
	15~24	1	1	2	2	3	4	5	5	5	5	5
	25~34	1	1	1	2	3	4	5	5	5	5	5
	35~44	6	6	7	7	9	9	10	10	10	10	10
	45~54	6	6	7	7	8	9	9	10	10	10	10
	55~64	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10	10
	65~74	6	6	7	7	8	8	8	9	9	10	10
	75~84	6	6	6	7	7	8	8	8	9	9	10
	85~94	6	6	6	6	7	7	8	8	8	9	9
	95~100	6	6	6	6	6	7	7	8	8	8	9

1: コントロール改善、2: コントロール良好、3: コントロールやや良好、4: コントロール低下、5: コントロール不良

6: 著明改善、7: 中等度改善、8: 軽度改善、9: 不変、10: 悪化

¹⁴⁾ 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臨床試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験) に用いる治験薬 (本剤 0.84 mg) が誤って投与された。

¹⁵⁾ 第Ⅰ期における総投与症例 156 例のうち 36 例 (第Ⅰ期中止例 27 例、第Ⅰ期完了例のうち第Ⅱ期移行基準<3 日間の VAS 値が 34 mm 以下>を満たさなかった 9 例) は第Ⅱ期へ移行しなかった。

¹⁶⁾ 誤嚥 (予測できない重篤な有害事象) が認められたため、緊急用治験薬割り付けコードが開封された。

VAS 評価がなされていない 4 例を除外した 114 例（本剤群 54 例、3 日製剤群 60 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の貼付用量（平均値 ± 標準偏差）は、第 I 期で本剤 2.19 ± 1.38 mg (32.3 ± 20.5 µg/h)（範囲 0.8～6.7 mg、12.5～100 µg/h）、第 II 期で本剤群 2.22 ± 1.39 mg (32.9 ± 20.7 µg/h)（範囲 0.8～6.7 mg、12.5～100 µg/h）、3 日製剤群 4.91 ± 3.11 mg (29.2 ± 18.5 µg/h)（範囲 2.1～14.7 mg、12.5～87.5 µg/h）であり、第 I 期の本剤投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 8.8 ± 3.1 日であった。

第 I 期における主要評価項目である用量調節達成率⁷⁾は、80.6 % (125/155 例)であった。

第 II 期における主要評価項目である VAS 値平均変化量¹⁷⁾（平均値 ± 標準偏差）は、表 9 のとおりであり、本剤群と 3 日製剤群の VAS 値平均変化量の差（本剤群-3 日製剤群）とその 95 %信頼区間は 1.4 [-3.50, 6.23] mm であり、95 %信頼区間の上限値は予め設定された非劣性限界値（Δ=7.5 mm）を下回ったことから、本剤の 3 日製剤に対する非劣性が検証された。

表 9 第 II 期における VAS 値変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験、PPS)

	本剤群	3 日製剤群
評価例数	54	60
第 I 期終了日前 3 日間の VAS 値 (mm) ^{a)}	18.4 ± 9.1	20.6 ± 8.6
第 II 期終了 (中止) 日前 3 日間の VAS 値 (mm) ^{a)}	17.2 ± 16.4	18.0 ± 12.6
VAS 値平均変化量 (mm) ^{a)}	-1.1 ± 14.8	-2.5 ± 11.3
最終評価時のレスキュー・ドーズ	投与症例の割合 (%) ^{b)}	16.7 (9)
	投与回数 (回/日) ^{c)}	1.2 ± 0.4
	投与量 (mg/日) ^{d)}	15.6 ± 8.1
		21.7 (13)
		1.6 ± 1.0
		18.5 ± 9.9

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、平均値 ± 標準偏差

有害事象¹⁸⁾（臨床検査値異常を含む）は、第 I 期において 91.6 % (142/155 例)、第 II 期において本剤群 94.7 % (54/57 例)、3 日製剤群 93.5 % (58/62 例) に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止は表 10 のとおりであった。

表 10 死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験)

死亡	第 I 期 (7 例)	胃癌、肺転移、乳癌、食道癌*、嚥下性肺炎、嚥下性肺炎*・播種性血管内凝固及び食道癌 各 1 例
	第 II 期本剤群 (3 例)	胃癌、間質性肺疾患及び乳癌 各 1 例
	第 II 期 3 日製剤群 (4 例)	出血、腸管穿孔、肺炎及び膀胱癌 各 1 例
その他の重篤な有害事象	第 I 期 (6 例)	嚥下性肺炎・敗血症、低ナトリウム血症*・播種性血管内凝固*、発熱性好中球減少症、嘔吐、髄膜腫及び中枢神経系転移 各 1 例
	第 II 期本剤群 (6 例)	脳梗塞、水腎症、嚥下性肺炎、悪心、誤嚥*及び不安 各 1 例
	第 II 期 3 日製剤群 (7 例)	前立腺癌、食欲不振・疼痛、膀胱癌・悪心・嘔吐、胃癌、結腸癌、悪心及び経口摂取減少 各 1 例
有害事象による中止	第 I 期 (21 例)	譫妄*、嘔吐*、悪心*、肺の悪性新生物及び食道癌* 各 2 例、胃癌、肺転移・嚥下性肺炎・敗血症、胆管閉塞、乳癌、頻脈*、嚥下性肺炎、うつ病、膀胱癌、貧血*、排尿困難*及び髄膜腫・中枢神経系転移 各 1 例
	第 II 期本剤群 (3 例)	水腎症・落ち着きのなさ*・鎮静、悪性胸水及び誤嚥* 各 1 例
	第 II 期 3 日製剤群 (4 例)	嘔吐*、譫妄*、肺炎及び膀胱癌 各 1 例

*: 因果関係が否定されていない有害事象 (有害事象による中止のうち第 I 期における譫妄、嘔吐及び食道癌はそれぞれ 2 例中 1 例のみ)

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、第 I 期において 84.5 % (131/155 例)、第 II 期において本剤群 52.6 % (30/57 例)、3 日製剤群 56.5 % (35/62 例) に認められ、主な事

¹⁷⁾ VAS 値変化量= 第 I 期終了前 3 日間の VAS 値 (平均値) - 第 II 期終了 (中止) 前 3 日間の VAS 値 (平均値)

¹⁸⁾ 第 II 期における有害事象は、第 II 期に新たに発現又は悪化した事象を示す。

象は表 11 のとおりであった。

表 11 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験)

	第 I 期	第 II 期	
		本剤群	3 日製剤群
安全性解析対象例数	155	57	62
すべての有害事象	142 (91.6)	54 (94.7)	58 (93.5)
因果関係が否定されていない有害事象	131 (84.5)	30 (52.6)	35 (56.5)
傾眠	89 (57.4)	3 (5.3)	4 (6.5)
便秘	77 (49.7)	2 (3.5)	10 (16.1)
悪心	64 (41.3)	10 (17.5)	11 (17.7)
嘔吐	37 (23.9)	9 (15.8)	9 (14.5)
適用部位紅斑	12 (7.7)	7 (12.3)	7 (11.3)
適用部位そう痒感	10 (6.5)	4 (7.0)	2 (3.2)

有害事象発現例数 (発現率 %)

バイタルサイン (体温、呼吸数) について、臨床上問題となる変動は認められず、心電図について、第 I 期に 4 例 (心電図 ST 部分上昇、頻脈、不整脈・心電図 T 波逆転・右脚ブロック、徐脈)、第 II 期に 3 日製剤 3 例 (心電図 T 波逆転、頻脈、心房細動) に異常変動が認められ、このうち本剤群 (第 I 期) の頻脈及び徐脈 各 1 例については因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、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癌性疼痛患者において、本剤 0.84 mg (12.5 µg/h) から開始することにより疼痛コントロールが得られ、用量調節が達成された患者において、本剤の 3 日製剤に対する非劣性が検証されたこと、忍容性は両剤でほぼ同様であったことを説明した。

(2) 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 III 相試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験<200 年 月~200 年 月>)

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ経口剤 314 mg/日以下、モルヒネ坐剤 157 mg/日以下、モルヒネ注射剤 104 mg/日以下、オキシコドン経口剤 209 mg/日以下、フェンタニル注射剤 2.0 mg/日以下又はリザーバー型フェンタニル貼付剤 7.5 mg<75 µg/h>以下) の投与により、本剤貼付開始前 3 日間の各日のレスキュー・ドーズ投与回数が 2 回以下、かつ VAS 平均値が 34 mm 以下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 63 例¹⁹⁾) を対象に、前治療オピオイド鎮痛剤から本剤に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、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて、表 12 の換算表に従って決定した本剤の初回貼付用量を、表 13 の初回貼付開始時期に貼付し、貼付開始後 48 時間以降に 0.84~20.1 mg (12.5~300 µg/h) の範囲で増量基準¹³⁾に従って適宜増減して、24 時間毎に 7 日間貼付した後、同一用量の本剤を 24 時間毎に 3 日間 (合計 10 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、前治療オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量 (経口モルヒネ換算量) に基づき 1/6 量の速効性オピオイド鎮痛剤を投与すると設定された。

¹⁹⁾ 当該試験における疼痛コントロール達成率の基準に合致する症例の割合は、3 日製剤 (デュロテップ[®]MT パッチ) の癌性疼痛患者 (前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者) を対象とした国内第 II 相試験 (デュロテップ[®]MT パッチ承認時添付資料 5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01 試験) において 82.4% (70/85 例) であったことから、本剤による疼痛コントロール達成率の期待値を 82% と仮定し、その推定精度 (95% 信頼区間) の幅を ±10% 以内 (閾値 72%) とするために必要な症例数は 57 例であり、早期の中止・脱落等の割合を 10% 程度と見込み、目標症例数は 63 例と設定された。

表 12 本剤の初回貼付用量への換算表

前治療オピオイド鎮痛剤の投与量 (mg/日 ^{a)})	本剤初回貼付用量			
	0.84 mg (12.5 µg/h)	1.7 mg (25 µg/h)	3.4 mg (50 µg/h)	5.0 mg (75 µg/h)
モルヒネ経口剤	<45	45~134	135~224	225~314
モルヒネ坐剤	<30	30~69	70~112	113~157
モルヒネ注射剤	<15	15~44	45~74	75~104
オキシコドン経口剤	<30	30~89	90~149	150~209
フェンタニル注射剤	<0.3	0.3~0.8	0.9~1.4	1.5~2.0
リザーバー型フェンタニル貼付剤	-	2.5 (25 µg/h)	5.0 (50 µg/h)	7.5 (75 µg/h)

∴ 該当なし、a) リザーバー型フェンタニル貼付剤では mg/3 日

表 13 前治療オピオイド鎮痛剤の投与回数別の本剤貼付開始時期

前治療オピオイド鎮痛剤	マトリックス 1 日製剤への切り替え方法
1 日 1 回	投与 12 時間後に本剤を貼付
1 日 2~3 回	本剤貼付開始と同時に 1 回量を投与
1 日 4~6 回	本剤貼付開始と同時に及び 4~6 時間後に 1 回量を投与
持続注射	本剤貼付開始後 6 時間まで継続投与
リザーバー型フェンタニル貼付剤	貼付約 72 時間後にリザーバー型フェンタニル貼付剤を剥離して本剤を貼付

総投与症例 66 例全例が FAS であり、有効性解析対象及び安全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貼付用量 (平均値 ± 標準偏差) は、 2.45 ± 1.65 mg (36.36 ± 24.68 µg/h) (範囲 0.8~8.4 mg、12.5~125.0 µg/h) であった。

主要評価項目である疼痛コントロール達成率¹²⁾とその 95%信頼区間は、81.8 % (54/66 例) [70.4, 90.2] であった。また、副次評価項目である最終評価時の VAS 値及びレスキュー・ドーズ投与状況は表 14 のとおりであった。

表 14 最終評価時 (本剤貼付終了日又は中止日) における疼痛コントロール達成率、VAS 値及びレスキュー・ドーズ投与状況 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験、FAS)

評価例数	66	
最終評価時の疼痛コントロール達成率 (%) ^{a)}	81.8 (54)	
本剤貼付開始日 (貼付前) の VAS 値 (mm) ^{b)}	15.6 ± 11.8	
最終評価時の VAS 値 (mm) ^{b)}	15.5 ± 13.3	
最終評価時のレスキュー・ドーズ	投与症例の割合 (%) ^{c)}	31.8 (21)
	投与回数 (回/日) ^{d)}	1.5 ± 0.8
	投与量 (mg/日) ^{e)}	19.2 ± 22.7

a) 疼痛コントロール率 (疼痛コントロール達成例数)、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、93.9 % (62/66 例) に認められた。死亡例は 1 例 (血小板減少症) に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 5 例 (腸閉塞・ブドウ球菌性敗血症、嚥下性肺炎、肺炎、イレウス及びリンパ節転移 各 1 例) に認められ、このうち肺炎は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は 1 例 (嘔吐) 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は、81.8 % (54/66 例) に認められ、主な事象は便秘 (31 例)、傾眠 (31 例)、悪心 (17 例)、嘔吐 (14 例)、下痢 (6 例)、適用部位そう痒感 (6 例)、適用部位紅斑 (4 例) であった。

バイタルサイン (体温、呼吸数) について、臨床問題となる変動は認められず、心電図について、1 例に不整脈が認められ、因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、モルヒネ製剤（経口剤、坐剤）、オキシコドン経口剤又はフェンタニル貼付剤により疼痛がコントロールされている癌性疼痛患者において、前治療オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替え後も疼痛コントロールが良好に維持され、忍容性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際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、本剤は既承認の3日製剤と有効成分含有基剤の成分及び組成比が同一で、定常状態における血清中未変化体の曝露量（AUC）が同等となるよう設計された製剤であることから、前治療オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の換算表は、3日製剤と同一の推定平均吸収速度を用いて、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、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Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01試験）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表15のとおりであり、モルヒネ注射剤及びフェンタニル注射剤からの切り替え症例は認められなかったことから、添付文書（案）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15 前治療オピオイド鎮痛剤の投与量（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01試験、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）	7	57.1 ± 31.5	20	120
徐放性モルヒネ経口剤（1日2回）	6	93.3 ± 78.7	20	240
モルヒネ坐剤	2	25.0 ± 7.1	20	30
徐放性オキシコドン経口剤（1日2回）	35	28.6 ± 18.7	10	90
フェンタニル貼付剤（リザーバー型）	16	4.5 ± 1.9	2.5	7.5

単位: mg/日、ただし、フェンタニル貼付剤は mg/3日

その上で申請者は、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Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01試験）における前治療オピオイド鎮痛剤別及び本剤初回貼付用量別の疼痛コントロール達成率²²⁾はそれぞれ表16及び表17のとおりであり、モルヒネ製剤（経口剤又は坐剤）からの切り替え症例ではオキシコドン経口剤及びフェンタニル貼付剤（リザーバー型）からの切り替え症例と比較して疼痛コントロール達成率が低値を示したが、モルヒネ製剤からの切り替え症例で疼痛コントロールが達成されなかった5例中4例は最終評価時の患者による総合評価²⁰⁾は「満足又は満足・不満のどちらでもない」、医師による総合評価²¹⁾は「有効」と判定されていること、残る1例は患者による総合評価は「不満」、医師による総合評価は「無効」と判定されたが、当該症例は前観察期間中にレスキュー・ドーズの用量が増量された治験実施計画書逸脱症例であることを踏まえると、モルヒネ製剤から本剤へ切り替えた場合にも他の前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替えと同様に有効であると考えていること、またフェンタニル貼付剤（リザーバー型）からの切り替え症例では本剤貼付用量の変更することなく疼痛コントロールが達成された症例の割合が高値を示し、同一の推定平均吸収速度に相当する本剤へ切り替えることにより疼痛コントロールが良好に維持される可能性が示唆された

²⁰⁾ 患者による総合評価は、「非常に満足、満足、満足・不満のどちらでもない、不満、非常に不満」の5段階で評価され、「満足・不満のどちらでもない」以上と判定された症例の割合が副次評価項目として設定された。

²¹⁾ 医師による総合評価は、「有効」又は「無効」の2段階で評価され、「有効」と判定された症例の割合が副次評価項目として設定された。

こと、本剤初回貼付用量別では疼痛コントロール達成率に大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 16 前治療オピオイド鎮痛剤別の疼痛コントロール達成率 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験、FAS)

前治療オピオイド鎮痛剤	モルヒネ製剤 (経口剤、坐剤)	オキシコドン経口剤	フェンタニル貼付剤 (リザーバー型)	全体
評価例数	15	35	16	66
疼痛コントロール達成症例	66.7 (10)	80.0 (28)	100 (16)	81.8 (54)
試験期間を通じて本剤貼付用量が 変更されなかった症例	73.3 (11)	48.6 (17)	93.8 (15)	65.2 (43)
本剤貼付用量の変更なしに 疼痛コントロールが達成された症例	46.7 (7)	40.0 (14)	93.8 (15)	54.5 (36)

割合 % (該当例数)

表 17 本剤初回貼付用量別の疼痛コントロール達成率 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験、FAS)

本剤初回貼付用量 (推定平均吸収速度)	0.84 mg (12.5 µg/h)	1.7 mg (25 µg/h)	3.4 mg (50 µg/h)	5.0 mg (75 µg/h)
評価例数	22	32	7	5
疼痛コントロール達成症例	86.4 (19)	75.0 (24)	100 (7)	80.0 (4)
試験期間を通じて本剤貼付用量が 変更されなかった症例	63.6 (14)	59.4 (19)	85.7 (6)	80.0 (4)
本剤貼付用量の変更なしに 疼痛コントロールが達成された症例	59.1 (13)	43.8 (14)	85.7 (6)	60.0 (3)

割合 % (該当例数)

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Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験) における前治療オピオイド鎮痛剤別及び本剤初回貼付用量別の切り替え前後 3 日間に認められた主な有害事象はそれぞれ表 18 及び表 19 のとおりであり、モルヒネ製剤 (経口剤又は坐剤) 及びオキシコドン経口剤からの切り替え症例では下痢の発現頻度が切り替え前と比較して切り替え後に高値を示したが、モルヒネ経口剤からの切り替え 1 例 (中等度) を除き軽度で、転帰はいずれも回復であったこと、その他は前治療オピオイド鎮痛剤によらず、本剤切り替え後に発現率が高くなる有害事象は認められなかったこと、また本剤初回貼付用量別では 3.4 mg (50 µg/h) 以上に切り替えられた症例が少ないものの、本剤初回貼付用量により異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 18 前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤切り替え前後 3 日間に認められた主な有害事象
(5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験、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)		全体	
評価例数 (安全性解析対象)	15		35		16		66	
本剤貼付用量 (推定平均吸収速度) ^{a)}	1.57 ± 0.62 mg (23.2 ± 9.3 µg/h)		1.39 ± 0.67 mg (20.6 ± 9.8 µg/h)		3.15 ± 1.33 mg (46.7 ± 20.2 µg/h)		1.86 ± 1.13 mg (27.5 ± 16.9 µg/h)	
時期 (切り替え前後の各 3 日間)	前 ^{b)}	後 ^{c)}	前 ^{b)}	後 ^{c)}	前 ^{b)}	後 ^{c)}	前 ^{b)}	後 ^{c)}
すべての有害事象	12 (80.0)	13 (86.7)	25 (71.4)	28 (80.0)	12 (75.0)	11 (68.8)	49 (74.2)	52 (78.8)
因果関係が否定されていない 有害事象	-	13 (86.7)	-	23 (65.7)	-	11 (68.8)	-	47 (71.2)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)
有害事象による中止	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)	0
主な有害事象 (因果関係を 問わない)	傾眠	8 (53.3)	8 (53.3)	19 (54.3)	14 (40.0)	7 (43.8)	8 (50.0)	34 (51.5)
	便秘	7 (46.7)	7 (46.7)	15 (42.9)	13 (37.1)	7 (43.8)	7 (43.8)	29 (43.9)
	下痢	1 (6.7)	3 (20.0)	1 (2.9)	5 (14.3)	0	0	2 (3.0)
	悪心	6 (40.0)	3 (20.0)	7 (20.0)	6 (17.1)	5 (31.3)	2 (12.5)	18 (27.3)
	嘔吐	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (8.6)	3 (8.6)	4 (25.0)	2 (12.5)	9 (13.6)
	適用部位紅斑	0	0	0	1 (2.9)	0	2 (12.5)	0

有害事象発現例数 (発現率 %), -: 該当なし

a) 本剤貼付開始後 3 日間における平均値 ± 標準偏差

b) 本剤貼付開始前 3 日間よりも以前から継続して発現している有害事象を含む

c) 本剤貼付開始後 3 日間に新たに発現した有害事象

表 19 本剤初回貼付用量別の本剤切り替え前後 3 日間に認められた主な有害事象
(5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験、安全性解析対象)

本剤初回貼付用量 (推定平均吸収速度)	0.84 mg (12.5 µg/h)		1.7 mg (25 µg/h)		3.4 mg (50 µg/h)		5.0 mg (75 µg/h)	
評価例数 (安全性解析対象)	22		32		7		5	
本剤貼付用量 (推定平均吸収速度) ^{a)}	0.90 ± 0.12 mg (13.4 ± 1.8 µg/h)		1.73 ± 0.30 mg (25.5 ± 4.4 µg/h)		3.47 ± 0.20 mg (51.1 ± 3.1 µg/h)		4.63 ± 0.80 mg (69.4 ± 12.1 µg/h)	
時期 (切り替え前後の各 3 日間)	前 ^{b)}	後 ^{c)}	前 ^{b)}	後 ^{c)}	前 ^{b)}	後 ^{c)}	前 ^{b)}	後 ^{c)}
すべての有害事象	16 (72.7)	20 (90.9)	23 (71.9)	24 (75.0)	6 (85.7)	4 (57.1)	4 (80.0)	4 (80.0)
因果関係が否定されていない有害事象	-	18 (81.8)	-	21 (65.6)	-	4 (57.1)	-	4 (80.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	12 (54.5)	11 (50.0)	17 (53.1)	13 (40.6)	3 (42.9)	3 (42.9)	2 (40.0)
	便秘	9 (40.9)	8 (36.4)	13 (40.6)	13 (40.6)	5 (71.4)	4 (57.1)	2 (40.0)
	下痢	0	5 (22.7)	2 (6.3)	3 (9.4)	0	0	0
	悪心	2 (9.1)	4 (18.2)	12 (37.5)	5 (15.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (20.0)
	嘔吐	1 (4.5)	2 (9.1)	4 (12.5)	3 (9.4)	2 (28.6)	2 (28.6)	0
	適用部位紅斑	0	1 (4.5)	0	0	0	2 (28.6)	0

有害事象発現例数 (発現率 %) -: 該当なし

a) 本剤貼付開始後 3 日間における平均値 ± 標準偏差

b) 本剤貼付開始前 3 日間よりも以前から継続して発現している有害事象を含む

c) 本剤貼付開始後 3 日間に新たに発現した有害事象

機構は、本剤から 3 日製剤へ切り替え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、オピオイド鎮痛剤非投与患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験) において、第Ⅱ期 (二重盲検期) 3 日製剤群における 3 日製剤貼付用量別の疼痛コントロール達成率 ¹²⁾ 及び切り替え前後 3 日間に認められた主な有害事象はそれぞれ表 20 及び表 21 のとおりであり、同一の推定平均吸収速度を指標に本剤から 3 日製剤への切り替えた際の疼痛コントロールは良好で、切り替え後の忍容性に問題は認められなかったこと、第Ⅱ期の 1 及び 10 日目における血清中未変化体濃度は図 8 のとおりであり、3 日製剤群 (本剤から同一の推定平均吸収速度の 3 日製剤へ切り替えた症例) 2 例で高値 ²²⁾ を示したが、本剤群 (本剤を継続貼付した症例) と大きな違いは認められなかったことから、これらを踏まえて 3 日製剤 (デュロテップ[®]MT パッチ) の添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、切り替え換算表に本剤から 3 日製剤へ切り替える際の用量 (推定平均吸収速度) を追記して情報提供する予定であることを説明した。

表 20 本剤から 3 日製剤へ切り替えたときの 3 日製剤初回貼付用量別の疼痛コントロール達成率
(5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験、PPS)

3 日製剤初回貼付用量 (推定平均吸収速度)	2.1 mg (12.5 µg/h)	4.2mg (25 µg/h)	6.3 mg (37.5µg/h)	8.4 mg (50 µg/h)	10.5~14.7 mg (62.5~87.5 µg/h)
評価例数	23	17	7	8	5 ^{a)}
疼痛コントロール達成症例	95.7 (22)	82.4 (14)	85.7 (6)	100 (8)	80.0 (4)

a) 10.5 mg (62.5 µg/h) 2 例、12.6 mg (75 µg/h) 2 例、14.7 mg (87.5 µg/h) 1 例

²²⁾ 本剤 2.5 mg から 3 日製剤 6.3 mg (37.5 µg/h)、本剤 5.1 mg から 3 日製剤 12.6 mg (75 µg/h) へ切り替えた各 1 例において、3 日製剤貼付時の血清中未変化体濃度が高値を示したが、患者背景に特別な傾向は認められず、このうち 1 例 (3 日製剤 12.6 mg、75 µg/h 貼付時) で第Ⅱ期に悪心及び嘔吐 (いずれも軽度、非重篤) が認められたが、安全性に特に問題は認められなかった。

表 21 本剤から 3 日製剤へ切り替えたときの 3 日製剤初回貼付用量別の切り替え前後 3 日間に認められた主な有害事象
(5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験、安全性解析対象)

本剤貼付用量 →3 日製剤初回貼付用量 (推定平均吸収速度)	本剤 0.84 mg →3 日製剤 2.1 mg (12.5 µg/h)		本剤 1.7 mg →3 日製剤 4.2 mg (25 µg/h)		本剤 2.5 mg →3 日製剤 6.3 mg (37.5 µg/h)		本剤 3.4 mg →3 日製剤 8.4 mg (50 µg/h)		本剤 4.24~5.84 mg →3 日製剤 10.5~14.7 mg (62.5~87.5 µg/h)	
評価例数 (安全性解析対象)	23		18		7		9		5	
時期 (切り替え前後の 各 3 日間)	前 ^{a)}	後 ^{b)}	前 ^{a)}	後 ^{b)}	前 ^{a)}	後 ^{b)}	前 ^{a)}	後 ^{b)}	前 ^{a)}	後 ^{b)}
すべての有害事象	13 (56.5)	11 (47.8)	15 (83.3)	11 (61.1)	7 (100)	6 (85.7)	9 (100)	6 (66.7)	4 (80.0)	3 (60.0)
因果関係が否定されて いない有害事象	12 (52.2)	5 (21.7)	15 (83.3)	8 (44.4)	7 (100)	3 (42.9)	8 (88.9)	2 (22.2)	4 (80.0)	2 (40.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (22.2)	0	0
有害事象による中止	0	1 (4.3)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
主な 有害事象 (因果関係 を問わない)	傾眠	9 (39.1)	1 (4.3)	10 (55.6)	1 (5.6)	5 (71.4)	0	4 (44.4)	2 (40.0)	0
	便秘	6 (26.1)	0	8 (44.4)	1 (5.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	7 (77.8)	0	2 (40.0)
	下痢	0	1 (4.3)	2 (11.1)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	0
	悪心	5 (21.7)	0	6 (33.3)	2 (11.1)	4 (57.1)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (60.0)
	嘔吐	1 (4.3)	0	3 (16.7)	5 (27.8)	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	1 (20.0)
	適用部位 紅斑	1 (4.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (40.0)

有害事象発現例数 (発現率 %) -: 該当なし

a) 第Ⅱ期移行前 3 日間よりも以前から継続して発現している有害事象を含む

b) 第Ⅱ期移行後 3 日間に新たに発現した有害事象

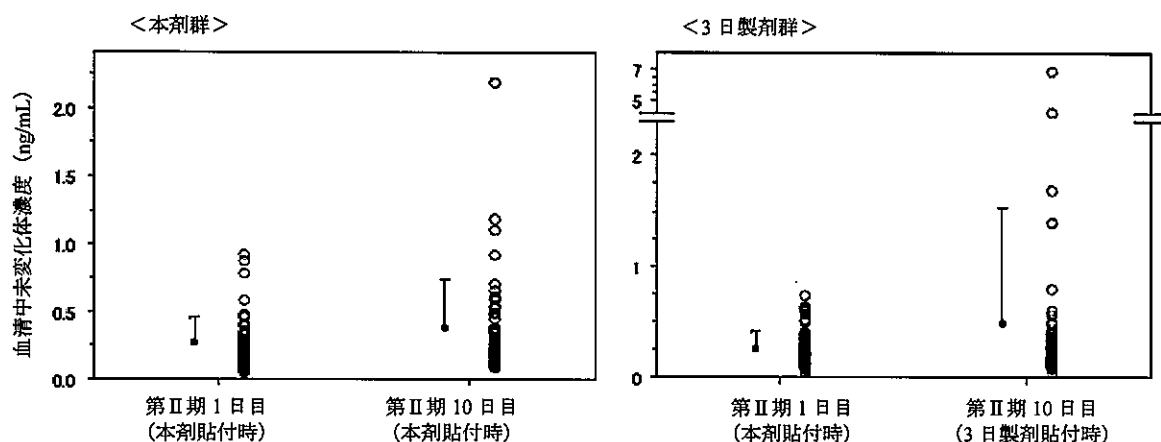


図 8 本剤を継続投与 (本剤群) 又は本剤から 3 日製剤へ切り替えたとき (3 日製剤群) の
血清中未変化体濃度 (12.5 µg/h で規格化、●: 平均値 + 標準偏差、○: 個々の値)

機構は、前治療オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の換算表について、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Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験) 成績において前治療オピオイド鎮痛剤別及び本剤初回貼付用量別の有効性及び安全性に異なる傾向は認められていないこと、本剤の有効成分含有基剤は既承認の 3 日製剤 (デュロテップ[®]MT パッチ) と同一であることを踏まえると、本剤の切り替え換算表を既承認の 3 日製剤と同様に設定することに特段の問題はないと考える。また機構は、本剤から 3 日製剤への切り替えについても、同一の推定平均吸収速度を指標として切り替えることについても大きな問題はないと考えるが、切り替え前後の安全性、特に本剤初回貼付用量として 3.4 mg (推定平均放出速度 50 µg/h) 以上へ切り替えたときの安全性については、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。

(2) オピオイド鎮痛剤非使用患者に対する本剤の適用について

機構は、本剤がオピオイド鎮痛剤非使用患者にも使用可能と考える根拠について、薬物動態学的観点から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）及びフェンタニルクエン酸塩貼付剤（フェントス®テープ）を単回又は反復投与したときの t_{max} 及び $t_{1/2}$ は表 22 のとおりであり、1日1回投与の徐放性モルヒネ経口剤と比較すると t_{max} 及び $t_{1/2}$ が遅いものの、24時間毎に貼り替えて使用するフェンタニルクエン酸塩貼付剤（フェントス®テープ）と比較すると t_{max} は同程度で、剥離後の $t_{1/2}$ はやや短いこと、また既承認の3日製剤と比較すると（「(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略、＜審査の概略＞ (1) 本剤と3日製剤の薬物動態学的特性の違いについて、1) 薬物動態プロファイルについて」の項参照）、本剤初回貼付時の血清中未変化体濃度は3日製剤の約1/2程度と低く、反復貼付により徐々に上昇して定常状態に到達することから、オピオイド鎮痛剤の使用経験がない患者においても安全性を十分に確認しながら投与することが可能であると考えていることを説明した。

表 22 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} 及び $t_{1/2}$ の報告値（平均値）の比較

	本剤	フェンタニルクエン酸塩貼付剤 (フェントス®テープ)	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	18例	6~7例 ^{a)}	17例 ^{a)}	11~26例 ^{b)}	12例 ^{c)}
t_{max} (h)	18 ^{d)}	20.1~20.6	7.3	4.4~6.3	速放部: 0.9 徐放部: 8.4
$t_{1/2}$ (h)	21.3 ^{d)}	27.1~37.8 ^{d)}	9.2	21.6~27.5	13.5

※: 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) 中央値、e) 剥離後
(5.3.1.2.1: C-200-016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)

機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者における安全性について、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説明するよう申請者に求めた。

申請者は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02試験）では、癌性疼痛に対するモルヒネ経口剤の開始用量として30~60 mg/日が推奨されていること（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ー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・緩和ケア研究振興財団、p.11-31, 2005）を踏まえ、本剤:モルヒネ経口剤=150:1の換算比に基づき本剤0.84 mg（12.5 µg/h）を初回貼付用量として設定したこと、また本剤初回貼付開始後は血清中未変化体濃度が緩やかに上昇するため、安易な増量による過量投与を避けるようオピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02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第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01試験）のいずれにおいても、初回貼付開始後2日間（約48時間）は同一用量を貼付する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第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02試験、第Ⅰ期）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第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01試験、治験薬貼付期）において認められた主な有害事象は表 23 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤非使用患者ではオピオイドに特徴的な傾眠、便秘、悪心及び嘔吐の発現率が高値を示したこと、その程度（重症度）は表 24 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤非投

と患者で中等度又は高度の事象が多く、有害事象による中止例も多く認められたことを説明した。

表 23 オピオイド鎮痛剤非使用患者及び前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者における主な有害事象

		オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{a)}		前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 ^{b)}	
評価例数 (安全性解析対象)		155		66	
投与期間		3日目まで	全期間 ^{c)} (5~14日間)	3日目まで	全期間 (10日間)
本剤貼付用量 (推定平均吸収速度) ^{d)}		0.97 ± 0.15mg (14.3 ± 2.2 µg/h)	1.43 ± 0.73 mg (21.1 ± 10.8 µg/h)	1.86 ± 1.13mg (27.5 ± 16.9 µg/h)	1.94 ± 1.17 mg (28.7 ± 17.4 µg/h)
すべての有害事象		114 (73.5)	142 (91.6)	52 (78.8)	60 (90.9)
因果関係が否定されていない有害事象		103 (66.5)	131 (84.5)	47 (71.2)	54 (81.8)
重篤な有害事象 (死亡を含む)		2 (1.3) ^{e)}	14 (9.0)	1 (1.5)	2 (3.0) ^{f)}
因果関係が否定されていない重篤な有害事象		1 (0.6) ^{e)}	2 (1.3)	0	0
有害事象による中止		6 (3.9)	17 (11.0)	0	1 (1.5)
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
	傾眠	64 (41.3)	93 (60.0)	30 (45.5)	33 (50.0)
	便秘	56 (36.1)	78 (50.3)	27 (40.9)	31 (47.0)
	悪心	39 (25.2)	74 (47.7)	11 (16.7)	18 (27.3)
	嘔吐	21 (13.5)	45 (29.0)	7 (10.6)	16 (24.2)

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験の第 I 期、b) 5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験 (後観察期を除く治験薬貼付期のみ)
c) 8.8 ± 3.1 日 (平均値 ± 標準偏差)、d) 平均値 ± 標準偏差、e) いずれも死亡例、f) うち 1 例は死亡例

表 24 オピオイド鎮痛剤非使用患者及び前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者における主な有害事象の重症度

		オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{a)}			前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 ^{b)}		
評価例数 (安全性解析対象)		155			66		
投与期間		5~14日間			10日間		
有害事象の重症度		軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
傾眠		85 (54.8)	6 (3.9)	2 (1.3)	31 (47.0)	2 (3.0)	0
便秘		76 (49.0)	2 (1.3)	0	31 (47.0)	0	0
悪心		59 (38.1)	14 (9.0)	1 (0.6)	17 (25.8)	1 (1.5)	0
嘔吐		35 (22.6)	8 (5.2)	2 (1.3)	16 (24.2)	0	0

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験の第 I 期、b) 5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験 (後観察期を除く治験薬貼付期のみ)

また申請者は、本剤の貼付用量が変更された症例の割合は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験、第 I 期) で 71.0 % (110/155 例)、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Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験) で 34.8 % (23/66 例) と、オピオイド鎮痛剤非使用患者で多く認められたこと、両試験における本剤貼付用量の変更の有無別による主な有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤非投与患者及び前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者のいずれにおいても、因果関係が否定されなかった有害事象及びオピオイドに特徴的な有害事象の発現率は本剤貼付用量の変更あり症例で高値を示したことを説明した。

表 25 本剤貼付用量変更の有無別の有害事象 (1/2)

		オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{a)} (155 例)		前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 ^{b)} (66 例)	
投与期間		5~14日間		10日間	
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) (割合 %)		45 (29.0)	110 (71.0)	43 (65.2)	23 (34.8)
本剤貼付用量 (推定平均吸収速度) ^{c)}		0.68 ± 0.04 mg (10.2 ± 0.6 µg/h)	1.73 ± 0.66 mg (25.6 ± 9.7 µg/h)	1.71 ± 1.11 mg (25.3 ± 16.5 µg/h)	2.37 ± 1.17 mg (35.1 ± 17.5 µg/h)
すべての有害事象		37 (82.2)	105 (95.5)	39 (90.7)	23 (100)
因果関係が否定されていない有害事象		32 (71.1)	99 (90.0)	33 (76.7)	21 (91.3)
重篤な有害事象		3 (6.7)	11 (10.0)	3 (7.0)	3 (13.0)
因果関係が否定されていない重篤な有害事象		0	3 (2.7)	0	1 (4.3)
有害事象による中止		5 (11.1)	16 (14.5)	0	1 (4.3)

表 25 本剤貼付用量変更の有無別の有害事象 (2/2)

		オピオイド鎮痛剤非使用患者 ^{a)} (155 例)		前治療オピオイド鎮痛剤からの 切り替え患者 ^{b)} (66 例)	
投与期間		5～14 日間		10 日間	
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) (割合 %)		45 (29.0)	110 (71.0)	43 (65.2)	23 (34.8)
オピオイドに 特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	22 (48.9)	71 (64.5)	14 (60.9)	22 (51.2)
	便秘	15 (33.3)	63 (57.3)	21 (48.8)	13 (56.5)
	悪心	13 (28.9)	61 (55.5)	13 (30.2)	12 (52.2)
	嘔吐	8 (17.8)	37 (33.6)	9 (20.9)	14 (60.9)

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験の第 I 期、b) 5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験 (後観察期を含む)

しかしながら申請者は、オピオイド鎮痛剤の治療開始初期又は増量時に傾眠、便秘、悪心、嘔吐等のオピオイドに特徴的な有害事象が多く認められる傾向は、他のオピオイド鎮痛剤でも報告 (須賀理絵ほか, 薬事, 51: 27-32, 2009、須藤一郎ほか, 外科治療, 99: 598-604, 2008、ピーガード[®]錠、オキシコンチン[®]錠及びオキノーム散 0.5 % 審査報告書) されており、本剤に特有の傾向は認められていないことから、本剤は他のオピオイド鎮痛剤と同様に副作用に対する予防及び処置を施しながら、オピオイド鎮痛剤の投与経験がない患者に対しても安全に投与することが可能と考えていることを説明した。

機構は、呼吸抑制に関連した有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、呼吸抑制に関連した有害事象²³⁾ は、オピオイド鎮痛剤非使用患者を対象とした第 II/III 相試験 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験、第 I 期) で 3.9 % (6/155 例)、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 III 相試験 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験) で 1.5 % (1/66 例) に認められ、このうちオピオイド鎮痛剤非使用患者 3 例 (呼吸数減少 2 例、酸素飽和度低下 1 例) は因果関係が否定されていないが、いずれも軽度、かつ非重篤であり、転帰は 1 例 (呼吸数減少) で未回復であったが、他の 2 例は本剤の減量又は酸素吸入の処置により回復したこと、本剤の呼吸抑制発現のリスクはオピオイド鎮痛剤非使用患者に投与可能なモルヒネ製剤やオキシコドン製剤を上回るものではないと考えていることを説明した。

機構は、本剤の臨床試験では呼吸抑制を発現した症例は認められていないものの、オピオイド鎮痛剤非使用患者 (5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-C02 試験、第 I 期) では前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者 (5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 試験) と比較して呼吸数減少、酸素飽和度低下等の呼吸抑制に関連した有害事象が多く認められ、傾眠、悪心、嘔吐等のオピオイドに特徴的な有害事象はオピオイド鎮痛剤非使用患者でのみ高度な事象が認められていることから、オピオイド鎮痛剤に忍容性が確認されていない患者では有害事象の発現リスクが高いことが示唆されていると考える。また機構は、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、フェンタニルクエン酸塩貼付剤 (フェントス[®]テープ) と大きな違いはないことから、本剤は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への投与を推奨することは困難であるとする。なお機構は、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) 長期投与時の安全性について

機構は、本剤の臨床試験における投与期間は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者で 10 日

²³⁾ MedDRA 基本語の「呼吸抑制」、「呼吸困難」、「無呼吸」、「呼吸数減少」及び「酸素飽和度低下」が抽出して集計された。

間、オピオイド鎮痛剤非投与患者で最大 23 日間であることから、長期投与時の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は既承認の 3 日製剤と同一の有効成分含有基剤を用いた製剤で、定常状態における曝露量 (AUC 及び C_{max}) は 3 日製剤と同等であること (5.3.1.2.3: C200-004 試験)、オピオイド鎮痛剤非投与患者を対象とした第 II/III 相試験の第 II 期 (二重盲検期、10 日間) における有害事象発現状況は本剤群と 3 日製剤群でほぼ同様であったこと (「<提出された資料の概略> (1) オピオイド鎮痛剤非投与患者を対象とした第 II/III 相試験」の項参照)、リザーバー型フェンタニル貼付剤及び 3 日製剤の使用成績調査における時期別の有害事象発現率は表 26 のとおりであり、有害事象の多くは貼付開始初期 (貼付開始後 1 週間) に認められ、遅発性に新たな有害事象が発現する傾向は認められなかったことから、本剤を長期投与したときの安全性は 3 日製剤とほぼ同様であり、新たな問題が認められる可能性は低いと考えていることを説明した。

表 26 リザーバー型フェンタニル貼付剤 (デュロテップ®パッチ) 及び 3 日製剤 (デュロテップ®MT パッチ) の使用成績調査における時期別の主な器官別大分類別有害事象の発現状況

時期 (週)	0~1	2	3	4	5~6	7~8	9~10	10~	全期間
リザーバー型フェンタニル貼付剤 (デュロテップ®パッチ)									
評価例数	1,486	1,281	773	206	144	76	54	33	1,486
すべての有害事象	349 (23.5)	178 (13.9)	44 (5.7)	18 (8.7)	12 (8.3)	1 (1.3)	2 (3.7)	2 (6.1)	469 (31.6)
精神障害	26 (1.8)	6 (0.5)	3 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	36 (2.4)
神経系障害	75 (5.1)	33 (2.6)	5 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	1 (1.9)	0	116 (7.8)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	12 (0.8)	14 (1.1)	2 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.4)	0	0	0	31 (2.1)
胃腸障害	144 (9.7)	49 (3.8)	11 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.4)	0	0	0	209 (14.1)
全身障害および 投与局所様態	42 (2.8)	17 (1.3)	7 (0.9)	2 (1.0)	0	1 (1.3)	0	0	69 (4.6)
3 日製剤 (デュロテップ®MT パッチ)									
評価例数	304	263	222	191	169	125	91	73	304
すべての有害事象	34 (11.2)	16 (6.1)	12 (5.4)	6 (3.1)	10 (5.9)	11 (8.8)	7 (7.7)	3 (4.1)	82 (27.0)
良性、悪性および 詳細不明の新生物	5 (1.6)	5 (1.9)	3 (1.4)	2 (1.1)	0	6 (4.8)	4 (4.4)	2 (2.7)	27 (8.9)
神経系障害	7 (2.3)	2 (0.8)	4 (1.8)	0	1 (0.6)	3 (2.4)	0	0	17 (5.6)
胃腸障害	14 (4.6)	2 (1.8)	1 (0.5)	0	2 (1.2)	1 (0.8)	0	0	26 (6.6)

有害事象発現例数 (割合 %)

機構は、本剤の長期投与に際して臨床的に問題となる新たな事象が発現する可能性は低いと考えるが、本剤を長期投与したときの安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(4) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、2005 年 2 月に申請者が癌性疼痛患者 200 例を対象に実施したがんの痛みに関する患者調査において、約 60 % が 3 日毎に貼り替えて使用する貼付剤よりも 1 日毎に貼り替える製剤を好むと回答し、その理由として「入浴毎に貼り替えたい」、「毎日貼り替えた方が清潔」、「貼り替えるタイミングを忘れない」等が挙げられたことから、本剤は日本人の生活習慣に適した製剤であること、また、

既承認の3日製剤は前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者に対してのみ使用可能であるのに対し、本剤はオピオイド鎮痛剤の投与経験がない患者に対しても適用可能であることから、本剤は癌性疼痛治療におけるフェンタニル製剤として新たな選択肢を提供するものと考えていることを説明した。

機構は、既承認の3日製剤に加えて24時間毎に貼り替えて使用する他のフェンタニルクエン酸塩貼付剤（フェントス[®]テープ）が承認されており、本剤は3日製剤とは用法（貼り替え期間）が異なること、本剤と用法が同一のフェンタニルクエン酸塩貼付剤ではモルヒネ経口剤との切り替え換算比が異なる（本剤：モルヒネ経口剤=150:1に対して、フェンタニルクエン酸塩貼付剤：モルヒネ経口剤=100:1）ことから、本剤の適正使用を推進するための方策について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と3日製剤の用法（貼り替え期間）の違いについては、本剤の支持体、一次包装及び二次包装それぞれに1日毎に貼り替えて使用する旨を明記するとともに、既承認の3日製剤にも同様に3日毎に貼り替える旨を明記するよう表示を変更する予定であること、本剤と用法が同一のフェンタニルクエン酸塩貼付剤との違いについては、有効成分の塩類が異なることに加えて、モルヒネ製剤及びオキシコドン製剤からの切り替え換算比が異なることを医療従事者向けの資料を作成して周知していく予定であることを説明した。

機構は、本剤はフェンタニルクエン酸塩貼付剤（フェントス[®]テープ）と同様に1日（約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、癌性疼痛治療における新たな選択肢を与えるものとするが、用法や切り替え換算比が異なる複数の製剤が流通することとなるため、各製剤の違いを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、オピオイド鎮痛剤非使用患者に対しては本剤の適用を推奨することは困難と考えるが、この点については専門協議後での検討を踏まえて判断したい。

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: JNS020QD-JPN-C02 試験、5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-C01 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（治験薬の貼付方法の不遵守）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は困難であると考えており、専門協議での検討を踏まえて慎重に判断したい。また、前治療オピオイド鎮痛剤から特に高用量の本剤へ切り替えた際の安全性、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査において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 8 月 9 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg
〔一 般 名〕	フェンタニル
〔申 請 者 名〕	ヤンセン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 2 月 25 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) 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対する本剤の適用について」の項参照）について、専門協議では、本剤は経皮吸収型製剤（貼付剤）であるため、経口摂取が困難な患者等では他のオピオイド鎮痛剤を経ることなく適用することが有用な場合もあるとの意見が出されたが、一方で、本剤は薬物動態学的な観点から用量調節に適した製剤とは言い難く、既承認の 1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用するフェンタニルクエン酸塩貼付剤（フェントス®テープ）と薬物動態学的特性に大きな違いはないため、既承認製剤と同様に他のオピオイド鎮痛剤で適切に用量調節を行った上で切り替えて使用することが適切であるとの意見も多く認められた。

これらの意見を踏まえて機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者では、因果関係が否定されていない呼吸抑制に関連した有害事象や高度のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（傾眠、悪心、嘔吐等）が認められていること、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貼付用量の変更が必要とされた症例が多く認められるが、本剤の薬物動態学的特性は既承認のフェンタニルクエン酸塩貼付剤とほぼ同様で、用量調節に適した製剤とは言い難いこと、オピオイド鎮痛剤非使用患者における安全性上のリスクは本剤と既承認製剤（デュロテップ®MT パッチ及びフェントス®テープ）で大きく異ならないと考えることから、本剤は既承認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した。その上で機構は、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) 本剤と3日製剤の違いに関する注意喚起について

本剤と3日製剤の違い（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）について、専門協議では、本剤の適応症は癌性疼痛のみであるが、3日製剤では癌性疼痛及び慢性疼痛であることから、臨床現場の混乱を来さないよう、両製剤の異同を適切に情報提供すべきであるとの意見が出された。これを踏まえ機構は、両製剤の適応症の違いや特に貼付開始初期における薬物動態プロファイルの違いを医療従事者又は患者に適切に情報提供するとともに、両製剤の使用方法を混同し、誤って使用されることがないように、適切な対策を講じるよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の適正使用推進の方策として、既承認の3日製剤と同様の医療従事者又は患者向けの資料を作成する予定であり、当該資料において本剤と3日製剤の違いが明確となるよう、各資料の冒頭に太字、枠囲みで注意喚起すること、麻薬としての取り扱いに関する周知や流通管理については3日製剤と同様に対応を行っていくことを説明した。

また申請者は、本剤と3日製剤を切り替える際の共通の指標となる定常状態における推定平均吸収速度（審査報告（1）「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、＜審査の概略＞（1）本剤と3日製剤の薬物動態学的特性の違いについて、2）放出速度について」の項参照）について、2009年7月に申請者が医療従事者407例（医師205例、看護師100例、薬剤師100例）を対象に実施したWebを介したアンケート調査では、推定平均吸収速度（ $\mu\text{g/h}$ ）の表記よりも推定平均吸収量（ mg/日 ）の表記がより好まれるとの結果が得られたことを踏まえ、本剤の添付文書（案）においては、「定常状態における推定平均吸収量（ mg/日 ）」を記載することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤と3日製剤の取り違いや使用方法の混同等が生じないように、医療現場に対する情報提供を徹底して行うことが重要であると考ええる。

(3) 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（呼吸抑制に関連した有害事象、傾眠、便秘、悪心、嘔吐、下痢等）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及びレスキュー・ドーズの投与状況、貼付部位の違いによる安全性及び有効性への影響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・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は4年、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、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 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。