

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イーフェンバッカル錠 50 µg、同バッカル錠 100 µg、同バッカル錠 200 µg、同バッカル錠 400 µg、同バッカル錠 600 µg、同バッカル錠 800 µg

[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩

[申請者名] 帝國製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 7 月 12 日

[審議結果]

平成 25 年 4 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された。

審査報告書

平成 25 年 4 月 4 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]	イーフェンバッカル錠 50 µg、同バッカル錠 100 µg、同バッカル錠 200 µg、同バッカル錠 400 µg、同バッカル錠 600 µg、同バッカル錠 800 µg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	帝國製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 7 月 12 日
[剤 形・含 量]	1 錠中にフェンタニルクエン酸塩 79、157、314、628、943 又は 1,257 µg (フェンタニル遊離塩基として 50、100、200、400、600 又は 800 µg) を含有するバッカル錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 4 月 4 日

[販 売 名]	イーフエンバッカル錠 50 µg、同バッカル錠 100 µg、同バッカル錠 200 µg、同バッカル錠 400 µg、同バッカル錠 600 µg、同バッカル錠 800 µg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	帝國製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 12 日
[審 査 結 果]	

提出された資料から、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本剤の有効性及び安全性は示され、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、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、恶心、嘔吐、傾眠、便秘等）の発現状況、本剤の 1 日当たりの投与回数及び追加投与回数、本剤の追加投与及び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、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子等については、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 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 50 又は 100 µg を開始用量とし、上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 50、100、200、400、600、800 µg の順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 1 回 50～600 µg のいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から 30 分後以降に同一用量までの本剤を 1 回のみ追加投与できる。 至適用量決定後の維持期には、1 回の突出痛に対して至適用量を 1 回投与することとし、1 回用量の上限はフェンタニルとして 800 µg とする。 ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から 4 時間以上の投与間隔をあけ、1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

審査報告 (1)

平成 25 年 2 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イーフェンバッカル錠 50 µg、同バッカル錠 100 µg、同バッカル錠 200 µg、同バッカル錠 400 µg、同バッカル錠 600 µg、同バッカル錠 800 µg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	帝國製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 12 日
[剤形・含量]	1 錠中にフェンタニルクエン酸塩 79、157、314、628、943 又は 1,257 µg (フェンタニル遊離塩基として 50、100、200、400、600 又は 800 µg) を含有するバッカル錠
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	通常、成人にはフェンタニルとして 1 回 50 又は 100 µg を開始用量とし、1 回の突出痛に対して本剤をバッカル部位に投与する。また、症状に応じフェンタニルとして 1 回 50、100、200、400、600、800 µg の順に一段階ずつ適宜漸増して用量を調節する。 用量調節時に 1 回の突出痛に対して十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から 30 分後以降に同一用量の本剤を 1 回追加投与できるが、1 回の突出痛に対して最大 2 回の投与を限度とする。 なお、本剤は 1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

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バッカル錠である。本邦において、フェンタニルクエン酸塩を有効成分として含有し、口腔粘膜から吸収させる製剤（販売名：アクリエフ[®]口腔粘膜吸収剤）は、2010 年 10 月に「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」を効能・効果として承認されている。

本剤は、海外において ■ 年 ■ 月より臨床試験が開始され、2006 年 9 月に米国で承認されて以来、2012 年 12 月現在、がん性突出痛を適応症として 33 カ国で承認されている。本邦においては、■ 年 ■ 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。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬（フェンタニルクエン酸塩）は、既承認製剤「[REDACTED] ■ ■ ■ (承認番号: [REDACTED])」、「[REDACTED] ■ ■ ■ (承認番号: [REDACTED])」、「[REDACTED] ■ ■ ■ (承認番号: [REDACTED])」及び「[REDACTED] ■ ■ ■ (承認番号: [REDACTED])」で用いている原薬¹⁾（MF登録番号 [REDACTED]）と同じである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬をフェンタニル遊離塩基として50、100、200、400、600又は800 μg含有するバッカル錠である。製剤にはD-マンニトール、炭酸水素ナトリウム、無水クエン酸、乾燥炭酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム（植物性）が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合、滑沢剤混合、打錠、包装及び試験・保管からなる工程により製造される。打錠工程及び包装工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観、[REDACTED]）、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、乾燥減量（乾燥減量試験法）、製剤均一性（含量均一性試験〈HPLC〉）、崩壊性（崩壊試験法L [REDACTED]、及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において [REDACTED] (HPLC) 及び [REDACTED] が追加設定された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に対してやや不安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	50及び100 μg錠: パイロット各3ロット	25±2°C	60±5%RH	両面アルミニウム	36カ月
加速試験	200、400、600及び800 μg錠: 実生産 各3ロット	40±2°C	75±5%RH	ブリスター包装	6カ月

以上より、製剤の有効期間は、両面アルミニウムブリスター ([REDACTED]
[REDACTED] からなる [REDACTED] したブリスターPOCKETと、[REDACTED]
[REDACTED] からなるアルミニウムシートを貼り合わせた形態)
に包装し、室温保存するとき3年と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

(1) 発泡性について

機構は、本剤の目標製品品質プロファイルは発泡性を有するバッカル錠であると考えられることから、本剤の重要品質特性をどのように管理しているのか、申請者に説明を求めた。

¹⁾ 本剤では、[REDACTED] 製造された原薬 [REDACTED] が用いられている。

申請者は、性状の規格及び試験方法として [] を設定していること、規定分量の [] が含有される本剤において、[] 及び [] が少なくとも ■%以上存在すれば [] を有することを説明した。その上で申請者は、[] の確認のみでは [] に限界があることから、有効期間にわたり臨床試験で使用した製剤と同等の製剤であることを担保するため、規格及び試験方法に [] を設定すること、また、[] において、[] を測定して管理することを回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 新添加剤について

本剤には、新添加剤として、D-マンニトール、無水クエン酸、乾燥炭酸ナトリウム及びデンプングリコール酸ナトリウムが使用されている。

安定性について、いずれの添加剤も日局収載品であり、特段の問題はないと考える。また、提出された資料から、いずれの添加剤も今回の使用量において安全性上の問題ないと判断した。

以上より機構は、本剤におけるこれらの添加剤の使用について、特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

本薬の投与量はフェンタニル遊離塩基として示されている。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) ウサギ歯髄刺激モデルにおける鎮痛作用

歯髄に電極を植え込んだウサギ²⁾ に本剤³⁾ 100、200 又は 300 µg を口腔粘膜に単回投与したとき、プラセボ群と比較し、いずれの用量においても投与 5 分後から歯髄電気刺激による体性感覚野誘発電位の抑制が認められ、本剤 200 及び 300 µg 群では、それぞれ投与 60 及び 120 分後まで有意に抑制された（4.2.1.1.1）。

2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに本薬（0.002、0.019 又は 0.191 mg/kg）を単回皮下投与したとき、本薬 0.019 mg/kg では常同行動（リッキング）が認められた。本薬 0.191 mg/kg では握力、筋緊張及び疼痛に対する反応性の低下、自発運動の減少等が認められたが、いずれも一過性であった（4.2.1.3.3）。

2) 心血管系に及ぼす影響

無麻酔イヌに本薬（0.0006、0.006 又は 0.032 mg/kg）を単回皮下投与したとき、本薬 0.032 mg/kg で収縮期血圧及び平均血圧の上昇、一過性の拡張期血圧低下、心拍数の減少、並びに QTc 間隔及び QRS 時間の延長が認められた（4.2.1.3.1）。

²⁾ 本薬を口腔粘膜から吸収させることを目的として、頸部の食道が結紮された。

³⁾ 用量に応じて本剤 100 又は 200 µg 錠、あるいはプラセボ錠を組み合わせて合計 2 錠投与された。

3) 呼吸器系に及ぼす影響

無麻酔ラットに本薬（0.002、0.019 又は 0.191 mg/kg）を単回皮下投与したとき、本薬 0.191 mg/kg で呼吸数及び 1 回換気量の減少が認められた（4.2.1.3.2）。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績等から本剤の鎮痛効果が示唆されていると考える。また機構は、本剤の臨床最大用量投与時の曝露量が既承認のフェンタニル製剤使用時の曝露量を著しく上回る可能性は低く、薬理学的な観点から本薬の安全性に新たな問題は認められないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計（定量下限: 0.05 ng/mL）により測定された。放射標識体（¹⁴C 標識体）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（検出限界：バックグラウンド値の 2 倍）により測定された。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

雄性ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾ したとき、血漿中放射能及び未変化体の最高濃度到達時間（T_{max}）はいずれも 0.5 時間、最高濃度（C_{max}）はそれぞれ 30.74 ng eq./mL 及び 27.59 ng/mL、消失半減期（t_{1/2}）はそれぞれ 6.38 及び 1.17 時間、0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）はそれぞれ 144.73 ng eq·hr/mL 及び 31.87 ng·hr/mL であった。¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の AUC_{0-∞}（29.64 ng·hr/mL）から算出した口腔粘膜投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は 107.5% であった（4.2.2.2.1）。

雄性ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能及び未変化体の T_{max} はそれぞれ 1.0 及び 0.25 時間、C_{max} はそれぞれ 8.67 ng eq./mL 及び 0.22 ng/mL、t_{1/2} はそれぞれ 5.77 及び 3.42 時間、AUC_{0-∞} はそれぞれ 82.58 ng eq·hr/mL 及び 0.34 ng·hr/mL であった（4.2.2.2.2）。

雄性イヌに本剤 400 µg 錠を単回口腔粘膜（舌下）又は経口投与、本薬 400 µg を単回静脈内又は皮下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、経口投与時と比較し、口腔粘膜投与時の BA は高かった（4.2.2.2.3）。

表 2 雄性イヌに本剤又は本薬 400 µg/kg を投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	BA (%) ^{d)}
静脈内	-	19.3 ± 2.9 ^{a)}	11.6 ± 2.0	2.25 ± 0.25	-
口腔粘膜	0.13 ± 0.08	14.3 ± 0.6	11.3 ± 3.4	2.77 ± 0.98	99.4 ± 29.4
経口	0.17 ± 0.10	0.30 ± 0.24	0.18 ± 0.21	0.81 ^{b)}	1.57 ± 1.79
皮下	0.38 ± 0.14	5.04 ± 2.97	10.5 ± 3.0	3.69 ^{c)}	91.3 ± 20.6

評価例数 4 例、平均値 ± 標準偏差

a) 投与終了直後の値、b) 2 例、c) 1 例、d) 静脈内投与時の AUC_{0-8hr} から算出

⁴⁾ 食道を結紮したラットの下顎の歯肉の外側間隙に 1.5 %カルボキシメチルセルロース/50 mmol/L リン酸緩衝液（pH7.0～7.1）に溶解した ¹⁴C 標識体（本薬）を投与し、30 分間保定された。投与 30 分後に食道の結紮が解除された。

(2) 分布

雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾し、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布を検討したとき、検討したすべての組織・臓器で投与5分後に放射能が確認された。いずれの組織・臓器においても放射能濃度は投与30分後又は2時間後に最高値を示し、投与30分後の放射能濃度は投与部位である口腔内において最も高く、その他にハーダー氏腺、脾臓、脾臓及び腎臓（皮質）で高値を示した。投与2時間後において、唾液腺、ハーダー氏腺、肝臓、腎臓（髓質）、白色脂肪及び精巣の放射能濃度は投与30分後の2倍以上高値を示したが、いずれの組織・臓器においても投与24時間後では放射能濃度の減少が認められ、最大値の15%未満又は定量下限以下となった（4.2.2.2.1）。

雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾したとき、組織・臓器中放射能濃度は脳、心臓、肺及び筋肉（大腿部）では投与30分後、その他に検討した組織・臓器では投与2時間後に最高値を示した。投与24時間後には全ての組織・臓器で放射能濃度の減少が認められ、組織・臓器への残存性は低いと考えられた（4.2.2.2.1、4.2.2.2.2）。

(3) 代謝

雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾したとき、投与5～30分後において血漿中放射能の90%以上は未変化体であったが、投与4時間後において血漿中放射能の90%以上はノルフェンタニル及びその他の代謝物であった（4.2.2.2.1）。

雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾したとき、投与48時間後までの尿中及び糞中で認められた未変化体はわずかであり、大部分は代謝物であった。また、脳、肝臓及び腎臓において、投与2時間後の放射能に占める未変化体の割合は、それぞれ71.3±5.7、9.2±3.7及び17.1±5.7%であった（4.2.2.2.2）。

胆管カニューレを施した雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾したとき、投与48時間後までの胆汁中で認められた未変化体はわずかであり、大部分は代謝物であった（4.2.2.2.2）。

(4) 排泄

雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾したとき、投与48時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の63.86±0.39及び30.41±1.45%が排泄された（4.2.2.2.1）。

胆管カニューレを施した雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）100 µg/kg を単回口腔粘膜投与⁴⁾したとき、投与48時間後までの胆汁、尿及び糞中に、それぞれ投与放射能の50.98±1.32、43.20±2.35及び2.64±0.16%が排泄された。胆汁を採取しない場合（4.2.2.2.1）と比較して尿への放射能排泄率が約20%低下したことから、胆汁排泄された放射能の一部が再吸収される腸肝循環の可能性が示唆された（4.2.2.2.2）。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態の試験成績から、本薬を口腔粘膜投与したときの薬物動態に新たな問題は認められていないと考える。なお、本剤のヒトにおける薬物動態は、臨床試験成績に基づき評価する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬は新剤型・新用量医薬品であり、本薬の全身への影響については既存の製剤における安全性情報から担保できるものと判断される。本申請においては、剤形の違いによる安全性プロファイルの変化を検討することを目的として、製剤を用いた局所刺激性試験が実施された。またその他に遺伝毒性試験、不純物の毒性試験及び異なる投与経路による毒性の比較試験が実施された。

(1) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験について、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験としてマウス小核試験が実施された。いずれも陰性結果が得られ、本薬が遺伝毒性誘発能を有する可能性は極めて低いものと判断された。

(2) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1)

NZW ウサギ（雄 5 例/群）に本剤 50 µg、プラセボ又は [REDACTED]（陽性対照）を口腔粘膜の同一部位に約 90 分間隔で計 5 回、各 15 分間留置する試験により本剤の刺激性⁵⁾が検討された。本剤及びプラセボ投与群では投与 4 回目以降に軽度の刺激性が見られ、投与後 1 から 2 日にかけて軽度から中等度の刺激性が認められたが、認められた刺激性は投与後 5 から 6 日に回復することが確認された。一方、陽性対照*投与群では、投与 4 回目以降に認められた刺激性が投与後 1 から 4 日にかけて悪化し、軽度、重度の刺激性が認められた。回復は本剤及びプラセボ投与群に比べて遅く、投与後 14 日においても 2 例の動物で軽度の刺激性が認められた。

以上の結果より、本剤を同一部位に頻回投与した場合、基剤に起因すると考えられる刺激性が発現すると考えられるが、回復性を有する変化であり、臨床上頻回投与が必要な場合は、同一部位に対する繰り返し投与を避けることにより、リスクは最小化できるものと判断された。

(3) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6.1、4.2.3.7.6.2、4.2.3.7.6.3、4.2.3.7.6.4、4.2.3.7.6.5、4.2.3.7.6.6)

本剤に含有される不純物のうち、フェンタニル不純物 A [REDACTED]、フェンタニル不純物 B [REDACTED]、フェンタニル不純物 C* [REDACTED]

[REDACTED] の 3 種類について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。いずれも陰性結果が得られており、これらの不純物が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いものと判断された。

2) 異なる投与経路による毒性の比較試験 (4.2.3.7.7.1)

ビーグル犬（雄 3 例/群）に本剤 100 及び 800 µg を単回口腔粘膜投与（舌下投与）、本剤 800 µg を単回経口投与又は本薬 0.032 mg/kg (331 µg)⁶⁾ を単回皮下投与したとき⁷⁾、100 µg 口腔粘膜投与群及び経口投与群では一般状態に異常は認められなかつたが、800 µg 口腔粘膜投与群では歩行異常と自発運動の減少が観察された。皮下投与群においても歩行異常と自発運動の減少が認められ、800 µg 口腔粘膜投与に比べて長時間持続し、粘液便の所見も認められた。

⁵⁾ 刺激性は、刺激性スコア（軽度：軽度発赤（紅斑）、中等度：浮腫、腫脹、白斑、び爛、重度：出血、潰瘍）により評価された。

⁶⁾ 本薬皮下投与時の平均体重（10.4 kg）より算出。

⁷⁾ 本剤 100 µg を口腔粘膜投与、本剤 800 µg を口腔粘膜投与、本剤 800 µg を単回経口投与及び本薬 0.032 mg/kg を単回皮下投与時の血漿中未変化体の C_{max} は、それぞれ 2.24 ± 1.37 、 8.37 ± 4.64 、 0.554 ± 0.338 及び 15.9 ± 10.9 ng/mL、AUC₀₋₁₂ は、それぞれ 1.50 ± 0.32 、 12.6 ± 4.2 、 0.519 ± 0.525 、 26.3 ± 8.2 ng·hr/mL であった。

＜審査の概略＞

申請者は、本剤の口腔粘膜投与により引き起こされる毒性反応として、他の投与経路と同様に本薬の過剰な薬理作用に起因する徐脈を伴う血圧の低下、呼吸抑制や鎮静作用等が認められ、それらに加えて本剤の基剤に起因すると考えられる口腔粘膜への刺激性の発現が予測されると説明している。

機構は、本剤の投与局所における刺激性について以下のように考える。本剤による口腔粘膜への刺激は同一部位への繰り返し投与を避けることにより回避可能であり、添付文書（案）の適用上の注意の項において、「本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右のバッカル部位を交互に使用することを推奨する。」と注意喚起されていることから、臨床上大きな問題となることはないと考える。また、本薬の生殖発生毒性について、胎児死亡や出生児における退薬症候の出現が知られていることから、本薬の既承認製剤と同様に、十分な注意喚起が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

本剤の投与量は、フェンタニル遊離塩基の投与量として記載されている。

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜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生物学的同等性試験 2 試験（5.3.1.2.1: 099-21 試験、5.3.1.2.2: 1053 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バイオアベイラビリティ試験（参考 5.3.1.1.1: 1028 試験）及び生物学的同等性試験（参考 5.3.1.2.3: 1026 試験）の成績が提出された。血漿又は血清中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法（定量下限: 0.010～0.050 ng/mL）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。なお、開発過程の一部の臨床試験において、■ 及び ■ μg 錠は申請製剤と異なる処方の製剤（■ 製剤）が用いられているが、この処方変更の程度は ■ 及び ■ であることから、本剤（申請製剤）と ■ 製剤は生物学的に同等とみなせると申請者は説明している。本剤の服用方法について、本剤投与後 30 分に薬剤が残存する場合は嚥下すると規定された場合（5.3.1.2.2: 1053 試験、参考 5.3.1.2.3: 1026 試験）と特に規定されていない場合（5.3.1.2.1: 099-21 試験）の 2 通りの方法で実施された。

(1) バイオアベイラビリティ (参考 5.3.1.1.1: 1028 試験)

外国人健康成人を対象に、交叉比較法により 400 µg 錠⁸⁾ 1錠をバッカル投与、800 µg 錠⁹⁾ 1錠を経口投与、他のフェンタニル口腔粘膜吸収剤（海外における販売名: OTFC*）800 µg 1本を口腔粘膜投与及びフェンタニル 400 µg を静脈内投与し、薬物動態を検討したとき（薬物動態評価例数¹⁰⁾ はそれぞれ 21、24、26 及び 25 例）、血漿中未変化体の 0 時間から無限大時間までの時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）はそれぞれ 6.48 ± 2.98 、 6.60 ± 4.47 、 9.58 ± 3.91 及び 10.29 ± 2.88 ng·hr/mL であり、フェンタニル 400 µg 静脈内投与時の AUC_{0-∞}から算出した本剤 400 µg バッカル投与、本剤 800 µg 経口投与及び OTFC* 800 µg 口腔粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）はそれぞれ 65、31 及び 47%であった。

⁸⁾ 市販予定製剤 400 µg の処方に [REDACTED] 製剤

9) 市販予定製剤 800 µg の処方に [REDACTED] 製剤

¹⁰⁾ AUC_{0-∞}が算出可能であった例数

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

(2) 生物学的同等性

1) 本剤 400 µg 錠 1錠と本剤 200 µg 錠 2錠の比較 (5.3.1.2.1: 099-21 試験)

海外在住日本人健康成人（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、交叉比較法により本剤を 3 種類の投与方法（400 µg 錠⁸⁾ 1錠を 1 回投与、200 µg 錠 2錠を同時に投与又は 200 µg 錠 2錠を 1錠ずつ 30 分間隔で 2 回投与）によりバッカル投与したときの薬物動態を検討した結果、400 µg 錠 1錠 1回投与に対する 200 µg 錠 2錠同時投与の血清中未変化体の最高値 (C_{max}) 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.92 [0.83, 1.02] 及び 1.06 [1.01, 1.12] であり、いずれも 90%信頼区間が 0.80～1.25 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た。また、200 µg 錠 2錠を 30 分間隔で 2 回投与したときの 400 µg 錠⁸⁾ 1錠 1回投与、200 µg 錠 2錠同時投与に対する血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.85 [0.77, 0.95] 及び 1.07 [1.01, 1.12]、0.93 [0.84, 1.03] 及び 1.01 [0.96, 1.06] であり、200 µg 錠 2錠を 30 分間隔 2 回投与では 400 µg 錠 1錠 1回投与と比較して C_{max} が低値を示す傾向が認められた。

2) 本剤 200 µg 錠 1錠と本剤 50 µg 錠 4錠の比較 (5.3.1.2.2: 1053 試験)

海外在住日本人健康成人（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、交叉比較法により 200 µg 錠 1錠又は 50 µg 錠 4錠をバッカル投与し、200 µg 錠と 50 µg 錠の生物学的同等性を検討した結果、200 µg 錠 1錠に対する 50 µg 錠 4錠の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.03 [0.86, 1.23] 及び 1.02 [0.88, 1.19] であり、いずれも 90%信頼区間が 0.80～1.25 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た。

3) 本剤 400 µg 錠 1錠と本剤 100 µg 錠 4錠の比較 (参考 5.3.1.2.3: 1026 試験)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、交叉比較法により本剤 400 µg 錠⁸⁾ 1錠又は 100 µg 錠 4錠をバッカル投与し、400 µg 錠と 100 µg 錠の生物学的同等性を検討した結果、400 µg 錠 1錠に対する 100 µg 錠 4錠の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.12 [1.00, 1.26] 及び 1.11 [1.03, 1.20] であり、 C_{max} の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲外であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の含量違い製剤間の生物学的同等性について

機構は、本剤の低用量から漸増する用法・用量（（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）を踏まえると、本剤は複数錠から同一用量の単錠への切り替えが想定されることから、含量違いの製剤間の生物学的同等性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、含量違いの製剤間での切り替えについて以下のように説明した。

本剤は同時に 4錠まで使用できる製剤であり、本剤の含量違いの製剤間の生物学的同等性を検討した試験（5.3.1.2.1: 099-21 試験、5.3.1.2.2: 1053 試験、参考 5.3.1.2.3: 1026 試験）において、本剤 400 µg 錠と 200 µg 錠、200 µg 錠と 50 µg 錠の生物学的同等性が示されている。また、本剤 400 µg 錠と 100 µg 錠間の生物学的同等性は、血漿中未変化体の C_{max} が基準範囲を満たさなかったものの、両製剤間の差はわずかであり、臨床使用上の影響はほとんどないと考えられる。また、生物学的同等性試験が検討されていない製剤の組み合わせ（50 µg 錠と 100 µg 錠、100 µg 錠と 200 µg 錠、200 µg 錠と 600 µg 錠、200 µg 錠と 800 µg 錠）について、生物学的同等性試験（5.3.1.2.1: 099-21 試験、5.3.1.2.2: 1053 試験）より製剤の投与個数は本剤の ■ に影響はしないと考えられたこと、海外在住日本人健康成人を対象とした単回投与試験（5.3.3.1.2: 099-19 試験、5.3.3.1.1: 1054 試験）において、■

■していることから（「(ii) 臨床薬理の概要<提出された資料の概略>」の項参照）、各製剤投与時の薬物動態は [REDACTED] と考えられる。

その上で、同一用量で錠数を変更したときの有効性及び安全性について、国内第III相試験② (5.3.5.1.1: 10039060 試験〈以下、#060 試験〉) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 10039050 試験〈以下、#050 試験〉) では、用量調節期において複数の錠剤を用いて用量調節し、二重盲検期又は長期投与期において用量調節期終了時と同一用量の単錠投与へ切り替えられたが、切り替え前後の投与後 30 分における疼痛強度変化量 (PID₃₀) 及び切り替え直後の有害事象の発現割合は表 3 のとおりであり、錠数変更しなかった場合を含めて全体的に用量調節終了後に PID₃₀ が低下する傾向が認められ、その要因は明らかでないものの、生物学的同等性が示されていない変更パターン (50 µg 錠と 100 µg 錠、100 µg 錠と 200 µg 錠、200 µg 錠と 600 µg 錠、200 µg 錠と 800 µg 錠) においても特に異なる傾向は示していないこと、切り替え直後に重篤な有害事象や中止に至った有害事象は認められておらず、変更パターンによって発現した有害事象が大きく異なる傾向は認められなかったことから、生物学的同等性が検討されていない含量違いの製剤間で切り替えた場合においても、臨床上大きな問題となることはないと考える。

表 3 国内臨床試験における本剤の錠数切り替え前後の PID₃₀ (5.3.5.1.1: #060 試験、5.3.5.2.1: #050 試験)

試験	切り替え錠数 (例数)	切り替えパターン (例数)	切り替え前の評価	切り替え後の評価	切り替え前-切り替え後 [95%信頼区間]
#060	2錠→1錠 (37)	50 µg×2→100 µg (6)	3.25 ± 0.69	2.00 ± 0.71	1.25 [0.73, 1.77]
		100 µg×2→200 µg (14)	3.34 ± 1.09	3.02 ± 0.92	0.32 [-0.17, 0.80]
		200 µg×2→400 µg (17)	2.49 ± 0.55	1.85 ± 0.88	0.64 [0.14, 1.13]
	3錠→1錠 (11)	200 µg×3→600 µg (11)	3.36 ± 1.03	2.54 ± 1.13	0.83 [0.51, 1.14]
	4錠→1錠 (6)	200 µg×4→800 µg (6)	3.08 ± 0.86	2.47 ± 0.96	0.61 [0.07, 1.15]
	変更なし (18)	—	2.95 ± 1.07	2.55 ± 0.86	0.40 [0.07, 0.73]
#050	2錠→1錠 (7)	50 µg×2→100 µg (5)	2.80 ± 1.02	2.07 ± 1.09	0.73 [-0.20, 1.67]
		200 µg×2→400 µg (2)	4.00 ± 2.12	4.67 ± 4.71	-0.67 [-24.0, 22.6]
	3錠→1錠 (3)	200 µg×3→600 µg (3)	2.67 ± 1.15	1.56 ± 0.69	1.11 [-0.15, 2.38]
	4錠→1錠 (10)	50 µg×4→200 µg (10)	3.25 ± 1.19	2.57 ± 1.35	0.68 [0.10, 1.27]
	変更なし (4)	—	3.75 ± 2.02	2.08 ± 0.17	1.67 [-1.71, 5.04]

平均値 ± 標準偏差

機構は、一部の製剤間における生物学的同等性は検討されていないものの、含量違いの製剤への切り替えが有効性及び安全性に著しい影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(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、海外在住日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 3 試験 (5.3.3.1.1: 1054 試験、5.3.3.1.2: 099-19 試験、5.3.3.1.6: 099-20 試験) 及び日本人がん患者を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.2.1: 10039010 試験〈以下、#010 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第 I 相試験 5 試験 (参考 5.3.3.1.3: 099-18 試験、参考 5.3.3.1.4: 1027 試験、参考 5.3.3.1.5: 1037 試験、参考 5.3.3.1.7: 1029 試験、参考 5.3.3.1.8: 099-11 試験) 及び外国人がん患者を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.3.2.2: 099-16 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.2.3) の成績も提出された。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。

本剤の服用方法について、本剤投与後 30 分に薬剤が残存する場合は嚥下すると規定する場合 (5.3.3.1.1: 1054、参考 5.3.3.1.4: 1027、参考 5.3.3.1.5: 1037 及び参考 5.3.3.1.7: 1029 試験) と特に規定しない場合 (参

考 5.3.3.1.8: 099-11、参考 5.3.3.1.3: 099-18、5.3.3.1.2: 099-19、5.3.3.1.6: 099-20 試験及び 5.3.3.2.1: #010 試験) の 2 通りの方法で実施された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

1) 肝代謝酵素の同定 (5.3.2.2.1)

*in vitro*において、ヒト肝ミクロソームにフェンタニル (100 μmol/L) を添加したとき、主にノルフェンタニルが生成し、わずかに脱プロピオニルフェンタニル及び水酸化フェンタニルが確認された。また、各種 CYP 阻害剤¹¹⁾によるフェンタニルの代謝阻害を検討したとき、CYP3A4 阻害剤（トロレアンドマイシン及びミダゾラム）によってフェンタニルの代謝が阻害された。ヒト十二指腸ミクロソームを用いた検討においても、ヒト肝ミクロソームと同様の結果が得られた。

各種 CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) ミクロソームを用いてフェンタニルの代謝に関与する CYP 分子種を検討したとき、代謝活性は CYP3A4 発現系のみで認められた。

2) 各種 CYP 分子種に対する酵素阻害作用及び酵素誘導作用 (5.3.2.2.2、5.3.2.2.3)

*in vitro*において、ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0.1~10 μmol/L) の各種 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する酵素阻害作用を検討したとき、いずれの CYP 分子種においても臨床的に影響のある酵素阻害作用は認められなかった。

*in vitro*において、ヒト初代培養肝細胞を用いて本薬 (0.001~0.3 μmol/L) の CYP1A2 及び CYP3A4 に対する酵素誘導作用を検討したとき、いずれの CYP 分子種においても酵素誘導作用は認められなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 単回投与試験① (5.3.3.1.1: 1054 試験)

海外在住日本人健康成人（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、本剤 50 μg 錠 2 錠 (100 μg)、200 μg 錠 1 錠、600 μg 錠 1 錠及び 800 μg 錠 1 錠を空腹時に単回バッカル投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞}は投与量に伴って増加した。

表 4 海外在住日本人健康成人に本剤を単回バッカル投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ (5.3.3.1.1: 1054 試験)

投与量 (μg)	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100 (50 μg 錠 2 錠)	0.59 (0.3-2.0)	0.36 ± 0.16	1.25 ± 0.37 ^{b)}	3.37 ± 2.71 ^{b)}
200 (200 μg 錠 1 錠)	0.67 (0.3-2.0)	0.63 ± 0.29	2.04 ± 0.67	3.04 ± 1.64
600 (600 μg 錠 1 錠)	0.67 (0.3-2.0)	1.89 ± 0.72	8.00 ± 2.74	10.17 ± 5.42
800 (800 μg 錠 1 錠)	0.67 (0.3-3.0)	2.34 ± 1.06	10.44 ± 4.45	10.49 ± 5.19

評価例数 22 例、平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 21 例

2) 単回投与試験② (5.3.3.1.2: 099-19 試験)

海外在住日本人健康成人を対象に、本剤 100 μg 錠、200 μg 錠、400 μg 錠⁸⁾ 及び 800 μg 錠⁹⁾ 各 1 錠を空腹時に単回バッカル投与したとき、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、C_{max} 及び AUC_{0-∞}は投与量に伴って増加した。

¹¹⁾ 各種 CYP 阻害剤として、CYP1A 阻害剤 (furaflyline)、CYP2A 阻害剤 (Coumarin)、CYP2B 阻害剤 (Orphenadrine)、CYP2C 阻害剤 (Sulfaphenazole)、CYP2D 阻害剤 (Quinidine)、CYP2E/2A 阻害剤 (DDC)、CYP2E 阻害剤 (4-methylpyrazole)、CYP3A4 阻害剤 (トロレアンドマイシン及びミダゾラム) を用いて検討された。

表5 海外在住日本人健康成人に本剤を単回バッカル投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ（5.3.3.1.2: 099-19 試験）

投与量 (μg)	評価例数	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100	21	1.50 (0.5-3.0)	0.45 ± 0.17	1.86 ± 0.47	2.60 ± 0.94
200	21	1.50 (0.5-3.0)	0.91 ± 0.22	4.21 ± 0.95	5.56 ± 3.24
400	22	1.50 (0.5-2.0)	1.62 ± 0.43	9.18 ± 2.24	10.44 ± 3.58
800	21	1.50 (0.5-3.0)	2.99 ± 0.80	17.45 ± 3.88	10.06 ± 2.95

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値-最大値)

3) 反復投与試験（5.3.3.1.6: 099-20 試験）

海外在住日本人健康成人（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、本剤 400 μg 錠⁸⁾ 1 回 1 錠を 6 時間ごとに 10 回反復投与したとき、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、最終投与時の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-6hr} は初回投与時と比較してそれぞれ 1.23 倍及び 1.55 倍高値を示した。

表6 海外在住日本人健康成人に本剤を反復バッカル投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ（5.3.3.1.6: 099-20 試験）

	評価例数	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
初回投与時	14	0.83 (0.50-1.83)	1.70 ± 0.49	4.46 ± 1.14	NA	NA
最終（10回目）投与時	13	0.50 (0.25-2.00)	1.97 ± 0.42	6.81 ± 0.90	16.09 ± 2.26	10.29 ± 1.53

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値-最大値)

(3) 患者における検討

1) がん性疼痛患者における単回投与試験（5.3.3.2.1: #010 試験）

オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤又はオキシコドン製剤）を使用している日本人がん性疼痛患者 18 例（各群 6 例）を対象に、本剤 100 μg、200 μg 又は 400 μg⁸⁾ 錠 1 錠を単回バッカル投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量に伴って増加した。

表7 日本人がん性疼痛患者に本剤を単回バッカル投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ（5.3.3.2.1: #010 試験）

投与量 (μg)	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100	0.75 (0.5-1)	0.46 ± 0.36	2.46 ± 1.14	7.69 ± 5.67
200	1.25 (0.5-1.5)	0.94 ± 0.60	3.43 ± 1.10 ^{b)}	5.03 ± 1.00 ^{b)}
400	1.50 (0.5-2)	1.55 ± 0.67	7.26 ± 1.76	5.25 ± 1.87

評価例数 6 例、平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 5 例

<審査の概略>

(1) 本剤の口腔内滞留時間及び服薬方法が薬物動態に及ぼす影響について

機構は、本剤は口腔内で溶解させる製剤であることから、本剤の口腔内滞留時間¹²⁾ 及び本剤投与後 30 分の時点で残存する薬剤を嚥下すること¹³⁾ 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、口腔内滞留時間¹²⁾ を記録した日本人健康成人を対象とした試験 3 試験（5.3.3.1.2: 099-19 試験、5.3.3.1.6: 099-20 試験、5.3.1.2.1: 099-21 試験）における口腔内滞留時間と薬物動態パラメータ（血清中未変化体濃度の T_{max}、C_{max} 及び AUC_{0-60min}）の関係は図 1 のとおりであり、口腔内滞留時間と T_{max} の間に正の相関が認められたが、口腔内滞留時間と C_{max} 及び AUC_{0-60min} に関連性は認められなかったこと、外国人健康成人を対象とした試験（参考 5.3.3.1.8: 099-11 試験、参考 5.3.3.1.3: 099-18 試験）においても、口腔内滞留時間と C_{max} 及び AUC_{0-tmax} に関連性は認められなかったこと（Darwish M et al, *Expert Opin Pharmacother*, 2007: 2011-2016）を説明した。

¹²⁾ 錠剤を留置してから目視検査で判断してその錠剤が残存することなく口腔から完全に消失するまでの時間¹³⁾ 本剤の「適用上の注意」として「30 分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい」とされている。

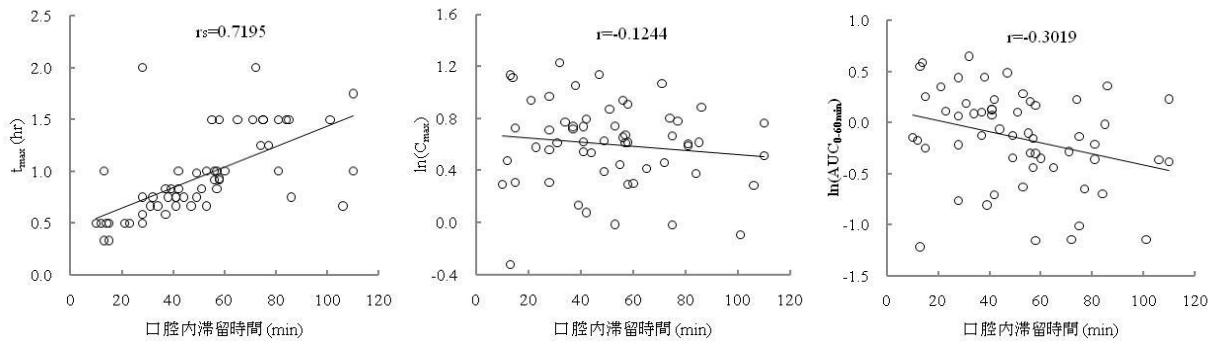


図1 日本人健康成人における本剤の口腔内滞留時間と薬物動態パラメータ（A: T_{max} 、B: C_{max} 、C: $AUC_{0-60min}$ ）の関係
(5.3.3.1.2: 099-19 試験、5.3.3.1.6: 099-20 試験、5.3.1.2.1: 099-21 試験)

その上で申請者は、口腔内滞留時間及び T_{max} が有効性（鎮痛効果）に及ぼす影響について、突出痛に対する鎮痛効果を評価した試験ではないものの、日本人がん性疼痛患者対象の試験（5.3.3.2.1: #010 試験）において、口腔内滞留時間が 30 分を超えていても鎮痛効果発現時間¹⁴⁾が 30 分以下の患者が複数存在すること及び多くの患者においては血清中未変化体濃度が T_{max} に達する前に鎮痛効果発現が認められることから、口腔内滞留時間及び T_{max} が鎮痛効果の発現時間に直接影響することはないと考えることを説明した。

次に申請者は、投与 30 分後に本剤が残存した場合に嚥下することが本剤の薬物動態に及ぼす影響について、日本人健康成人を対象とした試験（5.3.1.2.2: 1053 試験、5.3.3.1.1: 1054 試験）において、87.1%（122/140 例）の被験者で投与後 30 分に本剤が残存していたこと、日本人健康成人を対象とし、本剤が完全に崩壊するまでの口腔内滞留時間を記録した試験（5.3.1.2.1: 099-21 試験、5.3.3.1.2: 099-19 試験）と本剤投与後 30 分を経過しても薬剤が口腔内に残っていた場合は嚥下した試験（5.3.1.2.2: 1053 試験、5.3.3.1.1: 1054 試験）における血清中未変化体の薬物動態パラメータ（併合解析）は表 8 のとおりであり、本剤を投与後 30 分の時点で嚥下した場合では、嚥下しなかった場合と比較して T_{max} が短く、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が低値を示したことを説明した。

表8 日本人健康成人対象試験における服用方法別の血清中未変化体の薬物動態パラメータ
(5.3.1.2.1: 099-21 試験、5.3.3.1.2: 099-19 試験、5.3.1.2.2: 1053 試験及び 5.3.3.1.1: 1054 試験の併合解析、投与量 100 µg で正規化)

服用方法（例数）	T_{max} (hr) ^{a)}	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
A (139)	1.00 (0.33-3.03)	0.46 ± 0.15	2.14 ± 0.53 ^{b)}
B (140)	0.67 (0.33-3.00)	0.32 ± 0.11	1.21 ± 0.47 ^{c)}

服用方法 A: 錠剤が完全に崩壊するまで口腔内に留める。

服用方法 B: 投与 30 分後に錠剤を嚥下する。

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値（最小値-最大値）、b) 125 例、c) n = 135 例

以上より申請者は、本剤は口腔内滞留時間及び T_{max} に関わらず投与 30 分以内に効果を発現すると考えられ、投与 30 分後に残存する本剤を嚥下することが有効性に影響を及ぼす可能性は低いこと、投与 30 分後に口腔内に本剤が残存する場合には嚥下可能とした国内臨床試験（5.3.5.1.1: #060 試験、5.3.5.1.1: 10039040 試験（以下、#040 試験）、5.3.5.2.1: #050 試験）において特段の問題は認められなかったことを説明し、本剤を嚥下することにより受ける初回通過効果のため血清中未変化体の曝露量が低下するものの（「(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 (1) バイオアベイラビリティ」の項参照）、投与 30 分後に口腔内に残存する本剤を嚥下することが臨床上大きな問題となることはないと考えることを説明した。

¹⁴⁾ 疼痛強度を「0: 痛みなし」から「10: 耐えられない痛み」の 11 段階で評価し、投与前と比較し、最初に疼痛強度変化量が-1 以下となる測定時間を「鎮痛効果発現時間」と定義。

機構は、以上の申請者の説明について、特に問題はないと考える。

(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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人がん性疼痛患者を対象とした第I相試験(5.3.3.2.1:#010試験)、第III相試験2試験(5.3.5.1.1:#060試験、5.3.5.1.2:#040試験)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.1:#050試験)の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第I相試験5試験(5.3.3.1.2:099-19試験、5.3.3.1.6:099-20試験、5.3.1.2.1:099-21試験、5.3.1.2.2:1053試験、5.3.3.1.1:1054試験)の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人がん性疼痛患者を対象とした第III相試験2試験(参考5.3.5.1.3:099-14試験、参考5.3.5.1.4:3039試験)の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、外国人健康成人を対象とした第I相試験8試験(参考5.3.3.1.8:099-11試験、参考5.3.3.2.2:099-16試験、参考5.3.3.1.3:099-18試験、参考5.3.1.2.3:1026試験、参考5.3.3.1.4:1027試験、参考5.3.1.1.1:1028試験、参考5.3.3.1.7:1029試験、参考5.3.3.1.5:1037試験)、外国人がん性疼痛患者を対象とした長期投与試験(参考5.3.5.2.2:099-15試験)及び外国人非がん患者を対象とした第III相試験(参考5.3.5.4.1:■試験)の成績が提出された。

国内臨床試験において、疼痛強度(Pain Intensity: PI)は治験薬投与直前とそれ以後の各時点の痛みの強さを患者自らが「0: ぜんぜん痛くない(又は、痛みなし)」から「10: もうこれ以上考えられない位すごく痛い(又は、耐えられない痛み)」(1~9は説明文なし)までの11段階で、疼痛改善度(Pain relief: PR)は「0: 痛みが全く軽減しなかった(又は、痛みが軽減しなかった)」、「1: 痛みが少し軽減した(又は、痛みがわずかに軽減した)」、「2: 痛みが適度に軽減した」、「3: 痛みが大きく軽減した」、「4: 痛みが完全になくなった(又は、痛みがなくなった)」までの5段階で評価された。

なお、有害事象について、因果関係が否定されていない有害事象は、治験薬との関連性があると判断された有害事象が示されており、特に記載がない投与群は発現例数が0例であることを示す。

(1) 第I相試験(5.3.3.2.1:#010試験<■年■月～■年■月>)

日本人がん性疼痛患者で、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30mg/日以上、モルヒネ坐剤15mg/日以上、モルヒネ注射剤10mg/日以上、オキシコドン経口剤20mg/日以上)の1週間以上の投与経験があり、本剤投与開始時に弱～中等度(PI: 2~6)のがん性疼痛を有する症例(目標症例数18例、各群6例)を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するために、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤100、200又は400μg錠1錠を単回バッカル投与すると設定された。

総投与症例20例(100μg群6例、200μg群7例、400μg群7例)全例が安全性解析対象集団であり、選択・除外基準違反2例(200μg群及び400μg群各1例)を除外した18例がFAS(Full Analysis Set)であった。

有効性評価項目について、FASにおける本剤100、200及び400μg投与30分後のPI(平均値±標準偏差)は、それぞれ 2.3 ± 1.8 、 3.2 ± 1.9 及び 3.5 ± 1.6 であり、いずれの投与群においても投与前(それぞれ 3.7 ± 1.5 、 4.0 ± 1.3 及び 4.2 ± 1.6)と比較して低値を示した。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、100μg群50.0%(3/6例)、200μg群100%(7/7例)、400μg群85.7%(6/7例)に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は100μg群に2例(好酸球性肺炎及び肺炎、各1例)で認められたが、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、認められなかった。

因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、100 µg 群 33.3% (2/6 例)、200 µg 群 42.9% (3/7 例)、400 µg 群 42.9% (3/7 例) に認められた。主な事象は、傾眠（100 µg 群 16.7% (1/6 例)、200 µg 群 42.9% (3/7 例)、400 µg 群 28.6% (2/7 例)）、呼吸数減少（200 µg 群 28.6% (2/7 例)、400 µg 群 28.6% (2/7 例)）、リンパ球数減少（100 µg 群 16.7% (1/6 例)、400 µg 群 28.6% (2/7 例)）等であつた。

バイタルサイン及び心電図検査について、発熱（100 µg 群 1 例）、血圧上昇（200 µg 群 2 例）、呼吸数減少（200 µg 群 2 例、400 µg 群 2 例）、低酸素症（100 µg 群 2 例）、呼吸抑制（400 µg 群 1 例）が有害事象として報告され、このうち血圧上昇（200 µg 群 1 例）、呼吸数減少（200 µg 群 2 例、400 µg 群 2 例）、低酸素症（100 µg 群 1 例）、呼吸抑制（400 µg 群 1 例）は因果関係が否定されなかつた。

以上より申請者は、がん性疼痛患者において本剤 100、200 又は 400 µg を単回バッカル投与したときの鎮痛効果が確認され、安全性に大きな問題はないと考えられることを説明した。

(2) 第Ⅲ相プラセボ対照交叉比較試験① (5.3.5.1.2: #040 試験<■ 年 ■ 月～■ 年 ■ 月>)

1 日 1~4 回のオピオイド鎮痛剤¹⁵⁾によりコントロールされている突出痛を有する日本人がん性疼痛患者で、持続性疼痛治療薬としてオピオイド鎮痛剤（経口モルヒネ換算で 30~1,000 mg/日相当量）の 1 週間以上の投与経験がある症例（目標症例数 70 例、二重盲検登録例として 39 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、用量漸増期に 1 回の突出痛に対して本剤を 50（経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量未満のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合）又は 100 µg（経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量以上のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合）から開始し、100、200、400、600 及び 800 µg の順に有効用量が決定するまで一段階ずつ漸増してバッカル投与すると設定された。用量漸増期に有効用量¹⁶⁾が決定した症例が二重盲検期へ移行し、二重盲検期では 6 回の突出痛（本剤 4 回、プラセボ 2 回）に対し、突出痛毎に用量漸増期で決定した有効用量の本剤又はプラセボをバッカル投与すると設定され、投与順序は各患者に無作為に割付けられた。なお、用量漸増期及び二重盲検期において、治験薬の効果が不十分な場合は、治験薬投与後 30 分より、必要に応じて本剤投与開始前に突出痛に対して使用していたオピオイド鎮痛剤（通常レスキュー薬）を投与可能と設定された。

総投与症例 71 例のうち 59 例が二重盲検期登録例であった。全例（用量漸増期 71 例、二重盲検期 59 例）が安全性解析対象集団であり、二重盲検期の投与前に重篤な有害事象（腸管瘻）により治験中止となつた 1 例を除外した 58 例が有効性解析対象集団であった。

安全性解析対象集団の用量漸増期及び二重盲検期における持続性疼痛治療薬及びレスキュー薬の投与状況は表 9 のとおりであった。

¹⁵⁾ 経口、直腸内又は静脈内/皮下モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、経皮又は静脈内/皮下フェンタニル製剤

¹⁶⁾ 有効用量は、突出痛に対して本剤を投与し、同一用量で 3 回の突出痛のうち 2 回有効であった場合とされ、以下に示す基準をすべて満たした場合に有効と定義された。

- ・本剤投与後 30 分の PI が開始時に比べて改善
- ・本剤投与後 30 分の PR (PR₃₀) が「2=痛みが適度に軽減した」以上
- ・本剤投与後、通常レスキュー薬を追加投与していない
- ・許容できない副作用が発現していない
- ・除痛に対する満足感「あり」

表9 用量漸増期及び二重盲検期における持続性疼痛治療薬及びレスキュー薬の投与状況 (5.3.5.1.2: #040 試験、安全性解析対象集団)

持続性疼痛治療薬	評価例数	定時投与量 ^{a)} (mg/日)	投与期間(日)	レスキュー薬			
				本剤		通常レスキュー薬	
				投与回数 (回/日)	投与量 (μg/日)	投与回数 (回/日)	投与量 ^{a)} (mg/日)
用量漸増期^{b)}							
経皮フェンタニル	30	59.0 ± 41.1	7.0 ± 3.9	1.0 ± 0.4	217 ± 187	1.9 ± 1.2	50.9 ± 66.9
経口オキシコドン	30	95.5 ± 66.1	6.0 ± 3.9	0.9 ± 0.4	152 ± 117	1.6 ± 1.2	19.0 ± 20.2
経口モルヒネ	5	104 ± 103	6.2 ± 2.6	0.9 ± 0.2	172 ± 142	1.4 ± 0.5	27.4 ± 25.3
静脈内/皮下モルヒネ	1	720	7.0	1.0	140	3.1	94.3
その他(2種類以上併用)	2	143 ± 94.6	7.7 ± 6.3	0.5 ± 0.1	139 ± 95.6	1.1 ± 0.4	33.0 ± 12.7
合計	68	90.3 ± 99.3	7.6 ± 5.8	0.9 ± 0.4	182 ± 153	1.7 ± 1.2	35.2 ± 49.4
二重盲検期^{c)}							
経皮フェンタニル	26	59.6 ± 44.1	6.6 ± 2.8	0.9 ± 0.5	273 ± 262	1.9 ± 1.2	46.9 ± 48.0
経口オキシコドン	26	98.0 ± 70.2	7.0 ± 2.9	0.8 ± 0.5	211 ± 226	1.7 ± 1.2	22.1 ± 19.5
経口モルヒネ	5	104 ± 103	7.0 ± 2.2	0.7 ± 0.4	237 ± 316	0.8 ± 0.7	9.2 ± 8.7
静脈内/皮下モルヒネ	1	720	7.0	1.3	267	3.3	100
合計	58	92.1 ± 106	7.3 ± 3.1	0.9 ± 0.5	242 ± 246	1.8 ± 1.2	33.5 ± 38.1

—: 該当なし、平均値 ± 標準偏差、a) 経口モルヒネ換算、b) 用量漸増期末投与 (プラセボのみ投与) 3例を除く、

c) 二重盲検期実験薬未投与例 1例を除く

主要評価項目である治験薬投与後 30 分の疼痛強度変化量 (Pain Intensity Difference: PID₃₀ 平均値 ± 標準偏差) は、本剤投与時 2.5 ± 1.3、プラセボ投与時 2.2 ± 1.6、群間差 (本剤投与時-プラセボ投与時) とその 95%信頼区間は 0.24[-0.14, 0.62]であり、本剤投与時のプラセボ投与時に対する統計学的な有意差は認められなかった(治験薬を固定効果、患者を変量効果とした線形混合効果モデルによる解析、p=0.207)。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、全試験期間において 88.7% (63/71 例) に認められ、期間別では用量漸増期 71.8 % (51/71 例)、二重盲検期 74.6% (44/59 例) であった。死亡例は二重盲検期に 1 例(悪性新生物進行<有効用量本剤 100 μg>)認められたが、本剤との因果関係は否定されている。他の重篤な有害事象は、用量漸増期に 5 例(肺炎、嚥下性肺炎、低酸素症、腸管瘻及び結核 各 1 例<用量漸増期の本剤最大投与量はそれぞれ 200、600、100、200 及び 50 μg>)、二重盲検期に 2 例(間質性肺疾患及び感染 各 1 例<有効用量はそれぞれ本剤 200 及び 100 μg>)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用量漸増期に 5 例(肺炎、嚥下性肺炎、膀胱炎、腸管瘻及び結核 各 1 例<それぞれ本剤 200、400、100、100 及び 50 μg 投与時>)、二重盲検期に 1 例(間質性肺疾患<有効用量は本剤 200 μg>)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なかつた有害事象(臨床検査値異常を含む)は、全試験期間において 32.4% (23/71 例) で認められ、期間別では用量漸増期 22.5% (16/71 例)、二重盲検期 18.6% (11/59 例) であった。主な事象は恶心(用量漸増期 9.9% (7/71 例)、二重盲検期 1.7% (1/59 例))、嘔吐(用量漸増期 7.0% (5/71 例)、二重盲検期 3.4% (2/59 例))、浮動性めまい(用量漸増期 5.6% (4/71 例)、二重盲検期 1.7% (1/59 例))等であった。

バイタルサイン及び心電図検査について、用量漸増期に高血圧及び発熱 3 例、呼吸数減少、低酸素症、低血圧及び頻脈 各 1 例、二重盲検期に、発熱 2 例、低酸素症、心室性期外収縮及び血圧上昇 各 1 例が有害事象として報告され、このうち用量漸増期の呼吸数減少 1 例、二重盲検期の心室性期外収縮 1 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者に本剤 50~800 μg をバルカル投与したときの突出痛に対する有効性は検証されなかつたが、安全性に大きな問題はないと考えられることを説明した。

(3) 第Ⅲ相プラセボ対照交叉比較試験② (5.3.5.1.1: #060 試験<■年■月～■年■月>)

1 日 1~4 回のオピオイド鎮痛剤¹⁵⁾によりコントロールされている突出痛を有する日本人がん性疼痛

患者で、持続性疼痛治療薬としてオピオイド鎮痛剤（経口モルヒネ換算で30～1,000mg/日相当量）の1週間以上の投与経験がある症例のうち、観察期（3日間以上6日間以内）に患者日誌の記載及び痛みの評価が実施可能であり、通常レスキュー薬投与に関する基準¹⁷⁾を満たした症例（目標症例数140例、うち二重盲検登録例として72例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、用量漸増期に各突出痛に対して、本剤を50（経口モルヒネ換算60mg/日相当量未満のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合）又は100μg（経口モルヒネ換算60mg/日相当量以上のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合）から開始し、100、200、400、600及び800μgの順に一段階ずつ漸増してバッカル投与すると設定された。用量漸増期において有効用量¹⁸⁾を決定した症例が二重盲検期へ移行し、二重盲検期では9回の突出痛（本剤6回、プラセボ3回）に対し、突出痛毎に用量漸増期で決定した有効用量の本剤又はプラセボをバッカル投与すると設定され、投与順序は各患者に無作為に割付けられた。なお、用量漸増期及び二重盲検期において、治験薬の効果が不十分な場合は、治験薬投与後30分より、必要に応じて通常レスキュー薬の投与が可能と設定された。

総投与症例103例のうち73例が二重盲検期登録例であった。全例（用量漸増期103例、二重盲検期73例）が安全性解析対象集団であり、二重盲検期において割付けられた投与順序に従って治験薬（本剤又はプラセボ）をそれぞれ少なくとも1回投与されていない患者1例を除外した72例がFASであった。

安全性解析対象集団の用量漸増期及び二重盲検期における持続性疼痛治療薬及びレスキュー薬の投与状況は表10のとおりであった。

表10 用量漸増期及び二重盲検期における持続性疼痛治療薬及びレスキュー薬の投与状況
(5.3.5.1.1:#060 試験、安全性解析対象集団)

持続性疼痛治療薬	評価例数	定時投与量 ^{a)} (mg/日)	投与期間 (日)	レスキュー薬			
				本剤		通常レスキュー薬	
				投与回数 (回/日)	投与量 (μg/日)	投与回数(回) /日)	投与量 ^{a)} (mg/日)
用量漸増期^{b)}							
経皮フェンタニル	48	71.6±75.6	8.6±5.1	0.9±0.4	233±219	2.1±1.3	43.9±59.8
経口オキシコドン	44	121±165	6.7±4.5	1.1±0.5	240±183	1.8±0.9	34.8±50.2
経口モルヒネ	4	205±127	7.3±2.9	1.2±0.5	256±108	2.0±0.6	25.9±12.1
その他（2種類以上併用）	6	75.9±61.7	9.8±6.9	0.9±0.3	164±87.2	2.2±0.9	55.2±77.8
合計	102	98.5±126	7.8±4.9	1.0±0.4	233±194	2.0±1.1	39.9±55.5
二重盲検期^{c)}							
経皮フェンタニル	35	68.5±71.4	8.9±2.8	0.8±0.3	270±247	1.7±1.6	35.2±63.2
経口オキシコドン	30	114±116	8.4±3.1	0.9±0.5	297±213	1.6±1.1	23.5±31.5
経口モルヒネ	3	233±219	8.3±2.5	0.9±0.1	216±167	2.2±2.0	21.0±9.6
その他（2種類以上併用）	4	82.6±75.3	13.0±2.6	0.9±0.2	225±176	1.0±0.7	20.9±26.1
合計	72	95.3±104	8.9±3.1	0.9±0.4	276±224	1.6±1.4	29.0±49.0

ー：該当なし、平均値 ± 標準偏差

a) 経口モルヒネ換算、b) 用量漸増期末投与1例を除く、c) 二重盲検期末投与（プラセボのみ投与）1例を除く

¹⁷⁾「通常レスキュー薬投与に関する基準」は、用量漸増登録前直近3回の評価で、以下の基準をすべて満たしていることとされた。

- ・通常レスキュー薬投与直前のPIが3回すべて「4」以上であった。
- ・通常レスキュー薬の種類、用法及び用量を変更していない。
- ・通常レスキュー薬により、通常レスキュー薬投与後60分のPIが投与後0分（投与直前）のPIと比較（疼痛強度変化率:PID_{60%}）して、3回すべて33%以上改善している。

¹⁸⁾有効用量は、突出痛に対して本剤を投与し、同一用量で評価可能な最大4回の突出痛のうち2回連続で有効であった場合とされ、以下に示す基準をすべて満たした場合に有効と定義された。

- ・本剤投与後30分のPIが本剤投与直前のPIと比較（PID_{30%}）して33%以上改善している
- ・PR₃₀が「2=痛みが適度に軽減した」以上
- ・本剤投与後30分の除痛に対する満足感が「あり」
- ・本剤投与後、通常レスキュー薬を追加投与していない
- ・許容できない副作用が発現していない

主要評価項目である PID₃₀（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与時 2.4 ± 1.0、プラセボ投与時 2.0 ± 1.1、群間差（本剤投与時-プラセボ投与時）とその 95%信頼区間は 0.40 [0.17, 0.64]であり、本剤投与時のプラセボ投与時に対する統計学的な有意差が認められた（治験薬、割付順列、時期効果、持ち越し効果を固定効果、患者を変量効果とした線形混合効果モデルによる解析、p=0.001）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、全試験期間において 95.1%（98/103 例）に認められ、期間別では用量漸増期 82.5%（85/103 例）、二重盲検期 82.2%（60/73 例）であった。死亡例は用量漸増期に 3 例（悪性新生物、ニューモシスティスジロヴェン肺炎及び肝不全 各 1 例 <用量漸増期の本剤最大投与量はそれぞれ 50、400 及び 100 μg>）、二重盲検期に 4 例（悪性新生物 3 例 <有効用量は本剤 100、200 及び 800 μg> 及び髄膜転移 1 例 <有効用量は本剤 200 μg>）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に 6 例（食欲減退、水腎症、誤嚥性肺炎、呼吸困難、乏尿・腹水・大静脈血栓症及び倦怠感 各 1 例 <用量漸増期の本剤最大投与量はそれぞれ本剤 800、600、200、400、800 及び 50 μg>）、二重盲検期に 5 例（無気肺、低酸素症、急性腎不全、医療機器関連感染及び不全単麻痺各 1 例 <有効用量はそれぞれ本剤 200、200、800、200 及び 50 μg>）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、用量漸増期に 3 例（血中カルシウム增加・貧血・認知障害、誤嚥性肺炎及び低酸素症 各 1 例 <それぞれプラセボ、200 及び 200 μg>）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なかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、全試験期間において 41.7%（43/103 例）に認められ、期間別では用量漸増期 36.9%（38/103 例）、二重盲検期 19.2%（14/73 例）であった。主な事象は傾眠（用量漸増期 19.4%（20/103 例）、二重盲検期 8.2%（6/73 例））、口内炎（用量漸増期 4.9%（5/103 例））等であった。

バイタルサイン及び心電図検査について、用量漸増期に発熱 4 例、呼吸数減少 4 例、低酸素症、頻脈及び血圧低下 各 3 例、呼吸抑制、頻呼吸、徐脈、血圧上昇、高血圧及び低血圧 各 1 例、二重盲検期に発熱 6 例、血圧上昇、無呼吸、低酸素症、上室性期外収縮及び心室性期外収縮 各 1 例が認められ、このうち用量漸増期の呼吸数減少 3 例、低酸素症、徐脈及び低血圧 各 1 例、二重盲検期の発熱 1 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者に本剤 50～800 μg をバックカル投与したときの突出痛に対する有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えられることを説明した。

（4）長期投与試験（5.3.5.2.1: #050 試験<■ 年 ■ 月～■ 年 ■ 月>）

1 日 1～4 回のオピオイド鎮痛剤¹⁵⁾によりコントロールされている突出痛を有する日本人がん性疼痛患者で、持続性疼痛治療薬としてオピオイド鎮痛剤（経口モルヒネ換算で 30～1,000 mg/日相当量）により 1 週間以上の投与経験がある症例（新規例）又は国内第Ⅲ相試験①（5.3.5.1.1: #040 試験）の二重盲検期間を終了した症例（移行例）（目標症例数 60 例以上、そのうち新規登録例として 30 例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、新規例では、用量漸増期において、各突出痛に対して本剤を 50（経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量未満のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合）又は 100 μg（経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量以上のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合）から開始し、100、200、400、600 及び 800 μg の順に一段階ずつ增量して有効用量を決定した¹⁶⁾。投与期間は最長 18 日間と設定され、有効用量が決定した患者が長期投与期に移行した。本剤の効果が不十分な場合は、本剤投与後 30 分より通常レスキュー薬の投与が可能と設定された。長期投与期では、新規例は用量漸増期で決定した有効用量、移行例

は国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: #040 試験）において決定した有効用量を基本とし、必要に応じて増減してバッカル投与、投与期間は最長 3 カ月間と設定され、その後患者が投与を希望した場合には、継続投与期において本剤投与が継続された。本剤の効果が不十分な場合は、本剤投与後 30 分より、用量漸増期では通常レスキュー薬、長期・継続投与期では同一用量の本剤 1 錠又は通常レスキュー薬が投与可能と設定された。

総投与症例 81 例（新規例 31 例、移行例 50 例）全例が安全性解析対象集団¹⁹⁾（用量漸増期：新規例全例〈31 例〉、長期・継続投与期：用量漸増期に中止した 6 例を除いた 75 例）であり、長期・継続投与期の安全性解析対象集団のうち、長期投与期で本剤未投与の 1 例を除いた 74 例が有効性解析対象集団であった。

安全性解析対象集団における持続性疼痛治療薬及びレスキュー薬の投与状況は表 11 のとおりであった。

表 11 持続性疼痛治療薬及びレスキュー薬の投与状況（5.3.5.2.1: #050 試験、安全性解析対象集団）

持続性疼痛治療薬	評価 例数	定時投与量 ^{a)} (mg/日)	投与期間 (日)	レスキュー薬			
				本剤		通常レスキュー薬	
				投与回数 (回/日)	投与量 (μg/日)	投与回数 (回/日)	投与量 ^{a)} (mg/日)
用量漸増期間（新規登録例） ^{b)}							
経皮フェンタニル	10	50.0 ± 39.2	10.4 ± 8.0	0.9 ± 0.4	147 ± 79.9	1.3 ± 0.4	19.5 ± 17.3
経口オキシコドン	16	136 ± 157	6.3 ± 5.0	1.0 ± 0.4	169 ± 96.3	1.7 ± 1.2	23.7 ± 20.4
その他（2 種類以上併用）	1	35.0	16.0	1.3	233	2.5	25.0
合計	27	100 ± 129	8.1 ± 6.6	1.0 ± 0.4	163 ± 88.8	1.4 ± 0.4	21.1 ± 18.8
長期投与・継続投与期 ^{c)}							
経皮フェンタニル	30	85.8 ± 73.0	108 ± 96.3	1.8 ± 1.1	684 ± 503	1.1 ± 0.9	28.0 ± 31.8
経口オキシコドン	30	194 ± 429	81.1 ± 81.0	1.8 ± 1.2	524 ± 736	1.0 ± 0.6	26.2 ± 55.5
経口モルヒネ	5	287 ± 278	208 ± 226	1.5 ± 0.8	463 ± 537	0.5 ± 0.3	19.3 ± 31.5
その他（2 種類以上併用）	1	42.2	49.0	1.2	233	2.1	18.9
合計	66	149 ± 306	103 ± 106	1.7 ± 1.1	588 ± 618	1.0 ± 0.8	26.5 ± 43.3

平均値 ± 標準偏差

a) 経口モルヒネ換算、b) 用量漸増期末投与（プラセボのみ投与）2 例、過剰評価 1 例、薬剤種別変更 1 例を除く、c) 過剰評価例 4 例、持続性疼痛治療薬剤種別変更 5 例を除く

有効性評価項目である PID₃₀ は表 12 のとおりであった。

表 12 長期投与期における PID₃₀ の経時的推移（5.3.5.2.1: #050 試験、有効性解析対象集団）

投与期間	1 回目投与後 ^{a)}	～2 週後	～4 週後	～6 週後	～8 週後	～10 週後	～12 週後
評価例数	74	72	61	53	48	45	41
突出痛回数（回）	74	1,388	1,498	1,303	1,203	1,122	991
PID ₃₀ （平均値 ± 標準偏差）	2.4 ± 1.7	2.5 ± 1.5	2.7 ± 1.6	2.8 ± 1.7	2.9 ± 1.7	2.9 ± 1.8	3.1 ± 1.8

a) 長期投与期における初回投与時

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、用量漸増期 67.7% (21/31 例)、長期・継続投与期 98.7% (74/75 例) に認められた。死亡例は 10 例（悪性新生物進行 6 例 < 本剤 200 及び 800 μg 各 2 例、400 及び 600 μg 各 1 例 >、敗血症、肺膿瘍、間質性肺疾患及び消化管裂孔 各 1 例 < それぞれ本剤 400、800、600 μg 及び本剤投与前 >）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表 13 のとおりであり、このうち 1 例（恶心・嘔吐 < 600 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表 13 のとおりであり、いずれも因果関係は否定されている。

¹⁹⁾ 移行例では、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: #040 試験）における有効用量決定後の二重盲検登録期登録以降に発現したすべての有害事象、新規例では用量漸増登録以降に発現したすべての有害事象がそれぞれ集計対象とされた。

表 13 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.2.1: #050 試験、安全性解析対象集団)

死亡以外の重篤な有害事象 (40 例)	用量漸増期 (2 例) : 胃腸出血 (200 µg)、食欲減退 (100 µg) 各 1 例
	長期・継続投与期 (39 例) : 癌疼痛 4 例 (200 µg 2 例、100 及び 400 µg 各 1 例)、呼吸困難 2 例 (200 µg 及び 400 µg 各 1 例)、食欲減退 (200 µg)、低酸素症 (400 µg)、末梢性浮腫 (800 µg)、尿閉 (400 µg)、胃腸出血 (100 µg)、両麻痺・悪心・嘔吐 (いずれも 600 µg)、発熱・食欲減退 (いずれも 200 µg)、水腎症・感染 (200 µg・400 µg)、譫妄 (200 µg)、低酸素症・気道感染 (いずれも 200 µg)、前立腺出血 (600 µg)、肺炎 (200 µg)、ウイルス性胃腸炎 (200 µg)、胸腔内出血・出血性ショック (いずれも 800 µg)、病的骨折 (400 µg)、蜂巣炎・ミオクローネス・発熱 (200 µg・800 µg・600 µg)、倦怠感 (400 µg)、嘔吐 (400 µg)、イレウス (200 µg)、肛門直腸障害 (100 µg)、適応障害 (800 µg)、乳癌 (200 µg)、胃腸出血・食欲減退 (600 µg・400 µg)、医療機器リーク・医療機器閉塞 (いずれも 600 µg)、脱水 (400 µg)、貧血・倦怠感 (400 µg・600 µg)、呼吸困難・末梢性浮腫・癌疼痛 (いずれも 100 µg)、倦怠感・呼吸困難 (400 µg・600 µg)、末梢性浮腫 (600 µg)、食欲減退・腫瘍出血・癌疼痛 (いずれも 100 µg)、腫瘍浸潤 (400 µg)、貧血・腫瘍出血・機械的イレウス (いずれも 600 µg)、イレウス・低血糖性意識消失 (いずれも 200 µg) 各 1 例
中止に至った有害事象 (17 例)	用量漸増期 (1 例) : 食欲減退 (100 µg)
	長期・継続投与期 (16 例) : 癌疼痛 2 例 (400 µg 及び 200 µg 各 1 例)、譫妄 (200 µg)、血中カリウム增加 (800 µg)、低酸素症 (400 µg)、口内乾燥 (400 µg)、尿閉 (400 µg)、胃腸出血 (100 µg)、リンパ節炎 (600 µg)、倦怠感・食欲減退 (200 µg)、出血性ショック (800 µg)、病的骨折 (400 µg)、過小食 (600 µg)、譫妄・倦怠感・γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加・血中アルカリホスファターゼ増加 (600 µg)、意識レベルの低下 (100 µg) 及び低血糖性意識消失 (200 µg) 各 1 例

因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、用量漸増期 19.4% (6/31 例)、長期・継続投与期 41.3% (31/75 例) に認められ、主な事象は傾眠（用量漸増期 3.2% (1/31 例)、長期・継続投与期 14.7% (11/75 例)）、恶心（用量漸増期 3.2% (1/31 例)、長期・継続投与期 10.7% (8/75 例)）、浮動性めまい（長期・継続投与期 8.0% (6/75 例)）、便秘（長期・継続投与期 6.7% (5/75 例)）、嘔吐（用量漸増期 6.5% (2/31 例)、長期・継続投与期 5.3% (4/75 例)）、口内炎（用量漸増期 3.2% (1/31 例)、長期・継続投与期 5.3% (4/75 例)）等であった。

バイタルサイン並びに心電図検査について、新規例における用量漸増期に頻脈及び発熱 各 1 例、長期・継続投与期に発熱 18 例、低酸素症 11 例、頻脈及び血圧低下 各 4 例、心室性期外収縮 3 例、高血圧及び血圧上昇 各 2 例、低血圧、呼吸数減少、心電図低電位、心房細動、右脚ブロック、洞性頻脈、上室性頻脈及び上室性期外収縮各 1 例が認められ、このうち心室性期外収縮及び上室性期外収縮 1 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者における突出痛に対して本剤 50～800 µg をバッカル部位に投与したとき、がん性疼痛に対する効果が維持され、安全性に大きな問題はないと考えられることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

機構は、#040 試験 (5.3.5.1.2)において、本剤の有効性が検証されなかつた要因を説明した上で、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: #060 試験、5.3.5.1.2: #040 試験) 成績から本剤の有効性が検証されたと判断した理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、#040 試験 (5.3.5.1.2) は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験）と類似の試験デザインで実施したが、#040 試験 (5.3.5.1.2) では、本剤の有効性が確認できなかつたこと、#040 試験 (5.3.5.1.2) 成績について種々の事後解析を実施した結果、その要因の一部として以下の可能性が考えられたことを説明した。

① 有効用量決定時の基準について

#040 試験 (5.3.5.1.2) における有効用量決定時の各因子について部分集団解析を行った結果は表 14 のとおりであり、有効用量決定時の評価回数が 3 回だった患者集団及び PID₃₀% や PR₃₀ が低値の患

者集団における本剤の PID₃₀ は、プラセボ投与時と同程度又は低値を示す傾向が認められたことから、このような患者では適切な有効用量が決定できていなかった。

表 14 有効用量決定時の基準に関する検討 (5.3.5.1.2: #040 試験、FAS)

		評価 例数	PID ₃₀		
			本剤	プラセボ	本剤-プラセボ [95%信頼区間]
評価回数	2 回 ^{a)}	44	2.62 ± 1.35	2.23 ± 1.55	0.39 [-0.05, 0.83]
	3 回 ^{b)}	14	2.09 ± 1.21	2.29 ± 1.82	-0.20 [-1.01, 0.62]
PR ₃₀	2 回のうちいずれかが 2	28	2.14 ± 0.78	2.02 ± 1.34	0.13 [-0.45, 0.70]
	2 回とも 3 又は 4	16	3.45 ± 1.72	2.59 ± 1.84	0.86 [0.18, 1.54]
PID _{30%}	2 回のうちいずれかが 33%未満	3	2.08 ± 0.38	2.50 ± 0.50	-0.42 [-2.41, 1.58]
	2 回とも 33%以上	41	2.66 ± 1.39	2.21 ± 1.60	0.45 [-0.01, 0.91]

平均値 ± 標準偏差

a) (有効・有効) で決定した場合、b) (有効・無効・有効) 又は (無効・有効・有効) で決定した場合

② 患者による有効性の評価方法への影響について

#040 試験 (5.3.5.1.2) の二重盲検期における PR₃₀ (疼痛改善度: 5 段階評価、平均値 ± 標準偏差) は、本剤投与時 (1.8 ± 0.6) がプラセボ投与時 (1.4 ± 0.9) を上回っていた。プラセボ投与時と比較し、本剤投与時の PID₃₀ が低値を示した患者は 36.2% (21/58 例) であったのに対し、PR₃₀ では 27.6% (16/58 例) であったことから、患者が疼痛強度 (PI : 11 段階) の評価に慣れていなかった。

③ 二重盲検期における投与回数について

海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験) では本剤及びプラセボの投与回数はそれぞれ 7 及び 3 回 (計 10 回) であったのに対し、#040 試験 (5.3.5.1.2) では実施可能性を考慮し、プラセボの投与回数を可能な限り少なくするため、それぞれ 4 及び 2 回 (計 6 回) と設定しており、二重盲検期におけるプラセボの投与回数が少なかったことが患者評価に影響を与えた。

その上で申請者は、新たに実施した#060 試験 (5.3.5.1.1) では、以下の方策を講じた結果、プラセボ投与時の PID₃₀ が本剤投与時を上回った症例の割合 (23.6%) は#040 試験 (5.3.5.1.2: 36.2%) と比較して 10%以上減少したこと、プラセボ投与時と比較して本剤投与時の PID₃₀ が統計学的に有意に高値を示したことを説明した。

- ① 用量漸増期における有効用量の決定方法について、同一用量においてがん性突出痛 4 回中 2 回連続して有効と判断された場合を有効用量とし、有効と判断する基準の一つとして「PID_{30%}が 33 %以上改善」を設定。
- ② 患者への疼痛スコアの評価方法に関するマニュアルを作成するとともに、患者が疼痛スコアの評価方法に慣れることを目的として、観察期間を設定し、通常レスキュー薬を使用する際に患者日誌による疼痛評価を行い、患者教育を実施。
- ③ 患者個々のデータの精度を高めるために、二重盲検期における本剤及びプラセボの投与回数をそれぞれ 6 及びプラセボ 3 回 (計 9 回) と設定。

以上を踏まえて申請者は、#040 試験 (5.3.5.1.2) では本剤の有効性は確認されていないものの、試験内容を再検討し実施した#060 試験 (5.3.5.1.1) において本剤のプラセボに対する優越性が認められたことから、日本人がん性疼痛患者における突出痛に対する本剤の有効性が検証されたと考えることを説明した。

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある因子について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、#060 試験 (5.3.5.1.1) における患者背景別の有効用量決定率及び PID₃₀ は表 15 のとおりで

あり、症例数が限られているため厳密な評価はできないが、定時投与オピオイド鎮痛薬の用量が低い患者では高い患者よりも本剤投与時の PID₃₀ が小さい傾向が認められたものの、いずれの集団においても、プラセボ投与時と比較し本剤投与時の PID₃₀ は高値を示しており、特に有効性に影響を及ぼした背景因子は認められないと考えることを説明した。

表 15 #060 試験における有効用量決定率、有効用量 PID₃₀
(#060 試験: 5.3.5.1.1 用量漸増期: 安全性解析対象集団、二重盲検期: FAS)

		用量漸増期における 有効用量決定率 (%)	二重盲検期における PID ₃₀ (評価例数)		
			プラセボ投与時	本剤投与時	本剤-プラセボ [95%信頼区間]
年齢	65 歳未満	80.4 (45/56 例)	1.9 ± 1.1 (44)	2.4 ± 1.0 (44)	0.5 [0.23, 0.76]
	65 歳以上	66.7 (30/45 例)	2.1 ± 1.1 (28)	2.4 ± 1.0 (28)	0.4 [0.05, 0.66]
性別	男性	77.0 (47/61 例)	2.1 ± 1.0 (46)	2.5 ± 0.9 (46)	0.3 [0.12, 0.57]
	女性	70.0 (28/40 例)	1.7 ± 1.2 (26)	2.3 ± 1.1 (26)	0.6 [0.21, 0.99]
定時投与 (ATC) オピオイド鎮痛薬の種類	モルヒネ製剤	60.0 (3/5 例)	1.8 ± 0.8 (3)	2.1 ± 0.2 (3)	0.3 [-1.10, 1.77]
	オキシコドン製剤	72.1 (31/43 例)	2.1 ± 0.9 (30)	2.3 ± 0.9 (30)	0.2 [-0.06, 0.44]
	フェンタニル製剤	77.1 (37/48 例)	1.9 ± 1.1 (36)	2.5 ± 1.0 (36)	0.7 [0.35, 0.99]
	その他 (2 種類以上併用)	80.0 (4/5 例)	2.6 ± 2.3 (3)	2.8 ± 1.9 (3)	0.3 [-2.42, 2.97]
定時投与 (ATC) オピオイド鎮痛薬の用量	低 ATC 群 ^{a)}	76.5 (26/34 例)	1.9 ± 1.0 (24)	2.1 ± 1.0 (24)	0.2 [-0.16, 0.54]
	高 ATC 群 ^{b)}	73.1 (49/67 例)	2.0 ± 1.1 (48)	2.6 ± 0.9 (48)	0.6 [0.32, 0.81]

平均値 ± 標準偏差

a) ATC オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量未満のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合

b) ATC オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量以上のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合

機構は、#040 試験 (5.3.5.1.2) 成績を踏まえ適切に計画された#060 試験 (5.3.5.1.1) において、本剤投与時にプラセボ投与時を上回る PID₃₀ の改善が認められており、日本人がん性疼痛患者における本剤の突出痛に対する有効性は示されていると考える。また機構は、国内臨床試験では検討された患者数が限られている部分集団も存在することから、患者背景が本剤の有効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。

(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、本剤投与時のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合) 及び海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験及び参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験の併合) における有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、国内外いづれにおいてもオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象²⁰⁾ である傾眠、恶心、嘔吐等が認められたことを説明した。また申請者は、個別の事象では、海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験及び参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験の併合) と比較し国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合) において傾眠の発現割合が高かったこと、その理由として、本剤の過量投与による呼吸抑制への懸念から、国内臨床試験では用量設定の際に傾眠について投与ごとに問診すると規定していた点が海外臨床試験とは異なることを説明した上で、国内臨床試験で認められた傾眠のほとんどは軽度から中等度であり、重篤な事象や傾眠による投与中止例は認められていないことを説明した。以上より申請者は、本

²⁰⁾ オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象として恶心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠、便秘及び呼吸器関連事象（呼吸抑制、低酸素症、呼吸数減少及び呼吸困難）が収集された。

剤投与時のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象について、外国人と比較して日本人で特に注意喚起が必要な事象はないと考えることを説明した。

表 16 国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験併合) 及び
海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験及び参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験の併合) における
有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国内臨床試験 3 試験併合 ^{a)}		海外臨床試験 3 試験併合 ^{b)}	
	用量漸増期	用量漸増後の期間 ^{c)}	用量漸増期	用量漸増後の期間 ^{c)}
評価例数	205	157	358	239
すべての有害事象	96 (46.8)	100 (63.7)	206 (58.0)	217 (91.0)
因果関係が否定されていない有害事象	53 (25.9)	32 (20.4)	124 (35)	92 (38)
死亡	5 (2.4)	13 (8.3)	10 (2.8)	63 (26.3)
その他の重篤な有害事象	19 (9.3)	51 (32.5)	25 (7.0)	111 (46.4)
中止に至った有害事象	13 (6.3)	24 (15.3)	32 (8.9)	79 (33.1)
オピオイド鎮痛剤に特徴的な何らかの有害事象	76 (37.1)	93 (59.2)	126 (35.2)	115 (48.1)
オピオイド鎮痛剤に 特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	悪心	24 (11.7)	34 (21.7)	59 (16.5)
	傾眠	29 (14.1)	38 (24.2)	21 (5.9)
	嘔吐	27 (13.2)	34 (21.7)	19 (5.3)
	浮動性めまい	10 (4.9)	17 (10.8)	64 (17.9)
	便秘	7 (3.4)	26 (16.6)	15 (4.2)
	低酸素症	4 (2.0)	12 (7.6)	0
	呼吸困難	2 (1.0)	9 (5.7)	6 (1.7)
発現例数 (割合 %)				

a) 5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合、

b) 参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験及び参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験の併合

c) 第Ⅲ相試験では二重盲検期、長期投与試験では長期・継続投与期

次に申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合) の用量漸増期、二重盲検期及び長期・継続投与期における投与量別の主な有害事象は表 17 のとおりであり、用量漸増期におけるすべての有害事象及び因果関係が否定されていない有害事象は、高用量で発現割合が高い傾向が認められたこと、しかしながら、投与量に依存して増加傾向が認められる事象はなかったこと、さらに死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合に、用量依存的な傾向は認められなかったことを説明した。

表 17-1 国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験) における
用量別の有害事象発現状況 (安全性解析対象集団) (1/2)

投与量 (μg)	未投与	50	100	200	400	600	800
国内臨床試験 3 試験併合 ^{a)} (用量漸増期、最大投与量別)							
評価例数	6	16	44	58	30	31	20
すべての有害事象	5 (83.3)	7 (43.8)	19 (43.2)	20 (34.5)	14 (46.7)	16 (51.6)	15 (75.0)
因果関係が否定されていない有害事象	0	2 (12.5)	9 (20.5)	15 (25.9)	7 (23.3)	10 (32.3)	10 (50.0)
死亡	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (4.5)	0	1 (3.3)	0	0
その他の重篤な有害事象	0	2 (12.5)	2 (4.5)	4 (6.9)	1 (3.3)	2 (6.5)	2 (10.0)
中止に至った有害事象	1 (16.7)	1 (6.3)	3 (6.8)	3 (6.9)	1 (3.3)	0	0
オピオイド鎮痛剤に 特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	嘔吐	0	3 (18.8)	3 (6.8)	6 (10.3)	2 (6.7)	7 (22.6)
	悪心	1 (16.7)	0	5 (11.4)	6 (10.3)	3 (10.0)	4 (12.9)
	傾眠	1 (16.7)	2 (12.5)	6 (13.6)	9 (15.5)	4 (13.3)	2 (6.5)
	便秘	1 (16.7)	0	1 (2.3)	2 (3.4)	1 (3.3)	0
	浮動性めまい	0	0	1 (2.3)	4 (6.9)	1 (3.3)	3 (9.7)
	呼吸数減少	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.5)
	低酸素症	0	0	2 (4.5)	1 (1.7)	0	1 (5.0)
発現例数 (割合 %)							

a) 5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験

表 17-2 国内臨床試験（5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験）における
用量別の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（2/2）

投与量 (μg)	未投与	50	100	200	400	600	800
国内臨床試験 2 試験併合 ^{a)} （二重盲検期、決定有効量別）							
評価例数	-	8	31	40	24	21	8
すべての有害事象	-	6 (75.0)	24 (77.4)	33 (82.5)	20 (83.3)	14 (66.6)	7 (87.5)
因果関係が否定されていない有害事象	-	1 (12.5)	4 (12.9)	7 (17.5)	5 (20.8)	4 (19.0)	1 (12.5)
死亡	-	0	1 (3.2)	2 (5.0)	0	0	1 (12.5)
その他の重篤な有害事象	-	1 (12.5)	1 (3.2)	4 (10.0)	0	0	1 (12.5)
中止に至った有害事象	-	0	1 (3.2)	1 (2.5)	0	0	0
オピオイド鎮痛剤に 特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	嘔吐	-	1 (12.5)	3 (9.7)	1 (2.5)	3 (12.5)	4 (19.0)
	悪心	-	0	2 (6.5)	2 (5.0)	3 (12.5)	2 (9.5)
	傾眠	-	0	3 (9.7)	1 (2.5)	3 (12.5)	2 (9.5)
	便秘	-	1 (12.5)	0	2 (5.0)	2 (8.3)	0
	浮動性めまい	-	1 (12.5)	0	1 (2.5)	1 (4.2)	2 (9.5)
	呼吸困難	-	0	0	1 (2.5)	0	0
	低酸素症	-	0	0	2 (5.0)	0	0
国内長期投与試験 ^{b)} （長期・継続投与期、有害事象発現時の投与量別）							
評価例数	-	5	25	44	34	30	10
すべての有害事象	-	3 (60.0)	24 (96.0)	38 (86.4)	30 (88.2)	28 (93.3)	9 (90.0)
因果関係が否定されていない有害事象	-	1 (20.0)	8 (32.0)	12 (27.3)	8 (23.5)	7 (23.3)	3 (30.0)
死亡	-	0	0	2 (4.5)	2 (5.9)	2 (6.7)	3 (30.0)
その他の重篤な有害事象	-	0	5 (20.0)	15 (34.1)	13 (38.2)	9 (30.0)	4 (40.0)
中止に至った有害事象	-	0	2 (8.0)	4 (9.1)	5 (14.7)	3 (10.0)	2 (20.0)
オピオイド鎮痛剤に 特徴的な有害事象 (因果関係を問わない)	悪心	-	2 (40.0)	5 (20.0)	14 (31.8)	6 (17.6)	7 (23.3)
	嘔吐	-	0	5 (20.0)	10 (22.7)	9 (26.5)	10 (33.3)
	便秘	-	1 (20.0)	5 (20.0)	6 (13.6)	2 (5.9)	7 (23.3)
	浮動性めまい	-	0	2 (8.0)	6 (13.6)	4 (11.8)	4 (13.3)
	傾眠	-	0	2 (8.0)	15 (34.1)	9 (26.5)	6 (20.0)
	呼吸困難	-	0	2 (8.0)	2 (4.5)	2 (5.9)	2 (6.7)
	低酸素症	-	0	1 (4.0)	4 (9.1)	3 (8.8)	3 (10.0)

発現例数（割合 %）

a) 5.3.5.1.2: #040 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験、b) 5.3.5.2.1: #050 試験

さらに申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: #050 試験）の長期・継続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期間別の発現状況は表 18 のとおりであり、本剤継続投与により特に発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 18 国内長期投与試験の長期・継続投与期における投与時期別の有害事象発現状況
(5.3.5.2.1: #050 試験、安全性解析対象集団)

投与期間 (週)	0～2 週未満	2～4 週未満	4～8 週未満	8～12 週未満	12～24 週未満	24～48 週未満	48 週以上
評価例数	75	71	59	48	40	19	4
すべての有害事象	65 (86.7)	50 (70.4)	51 (86.4)	39 (81.3)	37 (92.5)	18 (94.7)	3 (75.0)
悪心	12 (16.0)	5 (7.0)	7 (11.9)	3 (6.3)	6 (15.0)	0	0
嘔吐	12 (16.0)	1 (1.4)	5 (8.5)	4 (8.3)	8 (20.0)	1 (5.3)	0
便秘	6 (8.0)	2 (2.8)	6 (10.2)	2 (4.2)	4 (10.0)	1 (5.3)	0
傾眠	11 (14.7)	6 (8.5)	7 (11.9)	1 (2.1)	4 (10.0)	2 (10.5)	0
浮動性めまい	6 (8.0)	3 (4.2)	2 (3.4)	1 (2.1)	2 (5.0)	0	1 (25.0)
低酸素症	2 (2.7)	3 (4.2)	2 (3.4)	2 (4.2)	2 (5.0)	0	0
呼吸困難	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (4.2)	3 (7.5)	0	0
呼吸数減少	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0

発現例数（割合 %）

なお申請者は、海外製造販売後の安全性情報²¹⁾において、呼吸抑制に関連する事象として 29 件（無呼吸 1 件、呼吸困難 16 件、減呼吸 3 件、低酸素症 6 件、呼吸停止 2 件、呼吸抑制 1 件）の報告があり、そのうちオピオイド鎮痛剤の過量投与による呼吸低下を伴う事象は 10 件（平均 2 件/年）であったことを説明した上で、呼吸抑制に関連する事象は、オピオイド鎮痛剤を過量に摂取した場合に認められ、死

²¹⁾ 報告期間: 2006 年 9 月 25 日から 2011 年 9 月 30 日まで、推定患者数 [REDACTED] 例

亡に至る可能性もあることから、本剤投与において最も注意が必要な事象であると考えられること、したがって、医師の管理下で適切に使用されるよう周知することを説明した。

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、投与部位における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の口腔内における有害事象の発現状況及び安全性について以下のように説明した。

- 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.6: 099-20 試験）において、本剤 400 μg を 6 時間毎に 1 日 4 回、10 回連続バッカル投与したところ、投与部位の口腔粘膜所見の変化は投与 3 回目以降で認められたことから、その後に実施した国内臨床試験（5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験）では「錠剤の投与部位は定期的に変更すること」と規定して実施した。
- 国内臨床試験（5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験）では、バッカル投与という本剤の特徴を考慮し、特に口内炎に関する有害事象の発現状況を収集したところ、認められた投与部位局所の有害事象はすべて口内炎であった。一方、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験、参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験）では口内炎に限定した情報収集を行っていないが、投与部位疼痛、投与部位刺激感、投与部位潰瘍等が認められた。
- 国内臨床試験（5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合）及び海外第Ⅲ相試験 3 試験（参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験及び参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験の併合）における投与部位局所に発現した何らかの有害事象は、用量漸増期及び用量漸増後の期間²²⁾でそれぞれ 1.5%（3/205 例）及び 6.0%（22/358 例）、用量漸増後の期間ではそれぞれ 3.8%（6/157 例）及び 5.0%（12/239 例）であり、国内臨床試験において発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、国内臨床試験では、用量漸増期よりも用量漸増後の期間において発現割合が高くなつたが、用量漸増後の期間に発現した 6 例中 4 例は本剤の投与期間及び投与部位との関係等から因果関係は否定されている。
- 海外製造販売後の安全性情報²¹⁾において、102 件の口腔内に関連する事象及び投与部位に関連する事象²³⁾が報告され、重篤な事象として複数例に口腔内潰瘍形成が認められたものの、いずれも本剤投与部位とは異なる部位に発現していることから、本剤の直接の関与は不明である。また口腔内に関連する事象及び投与部位に関連する事象は年間 20 件程度であり、その多くの事象は非重篤（88 件）であった。

以上より、国内外臨床試験において本剤の投与部位である口腔内に口内炎等の有害事象の発現が認められたものの、投与部位を定期的に変更することにより、長期間継続使用した場合でも口腔内において大きな問題を生じる可能性は低いと考える。なお、添付文書の適用上の注意の項に「本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右のバッカル部位を交互に使用することを推奨する」と記載する予定である。

3) 定時投与オピオイドの種類別の安全性について

機構は、定時投与オピオイド鎮痛剤の種類が本剤投与時の安全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。

²²⁾ 第Ⅲ相試験では二重盲検期、長期投与試験では長期・継続投与期

²³⁾ 口内炎、口腔内潰瘍形成、適用部位疼痛、適用部位刺激感及び適用部位潰瘍等

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験）の用量漸増期及び二重盲検期における定時投与オピオイド鎮痛剤の種類別の主な有害事象の発現割合は表 19 のとおりであり、モルヒネ製剤及び 2 種以上併用している患者は限定的であるため厳密な評価は困難であるものの、定時投与オピオイド鎮痛剤の種類により発現割合が大きく異なる傾向は認められず、また発現した事象も同様であったことを説明した。

表 19 国内臨床試験における定時投与オピオイド鎮痛剤の種類別の有害事象発現状況
(5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験、安全性解析対象集団)

		用量漸増期 ^{a)}				二重盲検期 ^{b)}			
		モルヒネ 製剤	オキシコド ン製剤	フェンタニ ル製剤	その他 (2 種類以上 併用)	モルヒネ 製剤	オキシコド ン製剤	フェンタニ ル製剤	その他 (2 種類以上 併用)
評価例数		12	94	90	9	9	56	64	3
すべての有害事象		7 (58.3)	47 (50.0)	37 (41.1)	5 (55.6)	2 (22.2)	20 (35.7)	26 (40.6)	2 (66.7)
因果関係が否定されていない 有害事象		3 (25.0)	19 (20.2)	30 (33.3)	1 (11.1)	0	3 (5.4)	10 (15.6)	0
オピオイド 鎮痛剤に 特徴的な 有害事象 (因果関係を 問わない)	便秘	0	4 (4.3)	2 (2.2)	1 (11.1)	0	2 (3.6)	2 (3.1)	1 (33.3)
	傾眠	2 (16.7)	7 (7.4)	18 (20.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (5.4)	3 (4.7)	0
	悪心	2 (16.7)	9 (9.6)	12 (13.3)	1 (11.1)	0	4 (7.1)	4 (6.3)	0
	嘔吐	1 (8.3)	12 (12.8)	12 (13.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (7.1)	3 (4.7)	0
	浮動性めまい	2 (16.7)	5 (5.3)	3 (3.3)	0	0	1 (1.8)	3 (4.7)	0
	呼吸数減少	1 (8.3)	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0
	呼吸困難	0	0	1 (1.1)	1 (11.1)	0	0	1 (1.6)	0
低酸素症		0	0	4 (4.4)	0	0	0	2 (3.1)	0

発現例数（割合 %）

a) 5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合

b) 5.3.5.1.2: #040 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合

以上の申請者の説明を踏まえ機構は、本剤の安全性について、国内外臨床試験成績から臨床上大きな問題となる事象は認められていないものの、本剤はフェンタニルを含有するオピオイド製剤であり、呼吸抑制等の重大なリスクがあることから、特に高用量投与時には十分注意する必要があると考える。また、本剤の口腔内投与に関連した有害事象（口内炎等）が認められたことから、連續して使用する場合は左右のバッカル部位を交互に使用するよう医療従事者等が適切に指導することが重要と考える。なお、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、浮動性めまい、呼吸抑制に関連する事象等）、投与部位局所の有害事象については、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1回あたりの投与量について

機構は、本剤の有効用量の決定方法及び用法・用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験における有効用量の決定方法及び開始用量の設定について、以下のように説明した。

- 海外臨床試験（参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験、参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験）において、定時投与オピオイド鎮痛剤の1日投与量が同じであっても有効用量には 100～800 μg の幅があり（図 2）、有効用量と定時投与オピオイド鎮痛剤の1日投与量に強い相関はなかったことから、海外における本剤の用法・用量は、開始用量を 100 μg とし、200 μg、400 μg、600 μg、800 μg の順に漸増して患者個々の有効用量を決定することとされている。本邦においても同様に低用量から開始し、漸増して有効用量を決定することが適切と考えられた。

- 海外臨床試験（参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験、参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験）は持続性鎮痛薬として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当以上のオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象として実施された。一方、本邦では、経口モルヒネ 60 mg/日相当未満のオピオイド鎮痛剤でがん性疼痛をコントロールしている患者が比較的多いと考えられることから、これらの患者における安全性を考慮し、国内臨床試験（5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験）では、経口モルヒネ 30mg/日以上 60 mg/日未満相当のオピオイド鎮痛剤を使用している患者（低 ATC 群）では本剤 50 μ g、経口モルヒネ 60 mg/日以上相当のオピオイド鎮痛剤を使用している患者（高 ATC 群）では本剤 100 μ g を開始用量とした。

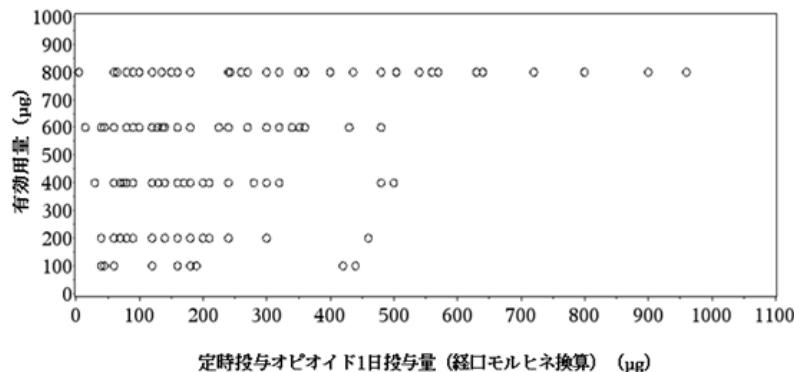


図 2 海外第Ⅲ相試験 3 試験（参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験、参考 5.3.5.2.2: 099-15 試験）における定期投与オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量と本剤の有効用量の関係（FAS）

その上で申請者は、#060 試験（5.3.5.1.1）における定期投与オピオイドの 1 日投与量（経口モルヒネ換算）と本剤の有効用量の関係は図 3 のとおりであり、#060 試験（5.3.5.1.1）においても持続性疼痛治療薬の 1 日投与量と本剤の有効用量に強い相関は認められなかったこと、低 ATC 群及び高 ATC 群における有効用量までの投与回数（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 4.4 ± 2.3 及び 6.1 ± 2.9 回であり、高 ATC 群で高い傾向が認められたものの、各群における有効用量決定までの投与期間（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 6.3 ± 4.7 及び 6.7 ± 4.1 日、有効用量決定率はそれぞれ 76.5%（26/34 例）及び 73.1%（49/67 例）であり、両群で大きな差は認められなかったことを説明した。

また申請者は安全性に関して、国内臨床試験（5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合）の用量漸増期における有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象のうち浮動性めまいは低 ATC 投与群で発現頻度が高い傾向にあったが軽度又は中等度であったこと、低 ATC 群、高 ATC 群のいずれにおいても安全性に特段の問題は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、定期投与オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に応じて本剤 50 又は 100 μ g から開始し、漸増して個々の患者の有効用量を決定することにより本剤を安全に使用することができる考えることを説明した。

なお申請者は、ATC オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量未満のオピオイド鎮痛剤を定期投与されている日本人がん性疼痛患者に本剤 100 μ g を単回投与した試験（#010 試験）においても安全性の大きな問題は認められなかったことを併せて説明した。

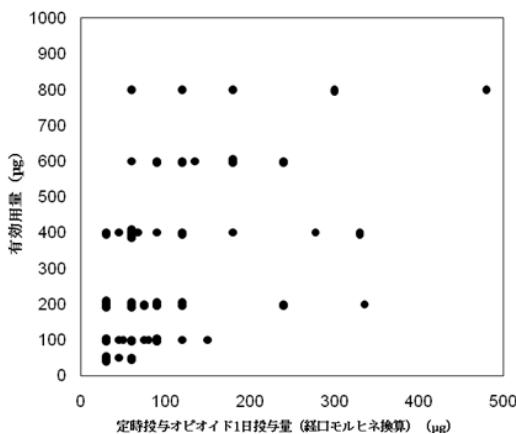


図3 #060 試験 (5.3.5.1.1) における定時投与オピオイドの1日投与量（経口モルヒネ換算）と本剤の有効用量の関係

表20 国内臨床試験の用量漸増期における定時投与オピオイド用量別の有害事象
(5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び5.3.5.1.1: #060 試験の併合、安全性解析対象集団)

		ATC 投与区分	
		低 ATC 投与群 ^{a)}	高 ATC 投与群 ^{b)}
評価例数		64	141
すべての有害事象		30 (46.9)	66 (46.8)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	10 (15.6)	19 (13.5)
	悪心	9 (14.1)	15 (10.6)
	嘔吐	8 (12.5)	19 (13.5)
	浮動性めまい	6 (9.4)	4 (2.8)
	貧血	4 (6.3)	12 (8.5)
	白血球数減少	5 (7.8)	11 (7.8)
	倦怠感	5 (7.8)	3 (2.1)
	血中アルブミン減少	1 (1.6)	9 (6.4)
	下痢	2 (3.1)	9 (6.4)
	血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	9 (6.4)
	血中アルカリフィオスファターゼ増加	1 (1.6)	9 (6.4)
	血中ナトリウム減少	4 (6.3)	1 (0.7)
	好中球数減少	2 (3.1)	8 (5.7)
	発熱	1 (1.6)	7 (5.0)

発現例数 (割合 %)

- a) ATC オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量未満のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合
b) ATC オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量以上のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合

機構は、本剤の1回の突出痛に対する最大用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、#060 試験 (5.3.5.1.1) における1回の突出痛に対する最大用量は海外第III相試験 (参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験) と同様に 800 μg と設定したこと、#060 試験 (5.3.5.1.1) 及び海外第III相試験 (参考 5.3.5.1.4: 3039 試験、参考 5.3.5.2.2: 099-14 試験) における本剤の有効用量決定率及び有効用量分布は表21のとおりであり、#060 試験 (5.3.5.1.1) における有効用量分布は海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.4: 3039 試験) より低い傾向が認められたが、有効用量決定率に国内外で大きな差はなく、ほとんどの患者で本剤 800 μg までの用量で有効用量が決定すると考えられること、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験) において、用量依存的に安全性上の懸念が高まる傾向は認められなかったこと (「(2) 安全性について」の項参照) から、最大用量を 800 μg と設定したことを説明した。

表 21 #060 試験及び海外第III相試験における有効用量決定率と決定有効用量の分布
(5.3.5.1.1: #060 試験、参考 5.3.5.1.3: 099-14 試験、参考 5.3.5.1.4: 3039 試験)

	#060 試験			海外第III相試験	
	全体	低 ATC 群 ^{b)}	高 ATC 群 ^{c)}	3039 試験	099-14 試験
評価例数 ^{a)}	101	34	67	125	123
有効用量決定例数	75 (74.3)	26 (76.5)	49 (73.1) *	87 (69.6)	80 (65.0)
決定有効用量 (μg)	50	7 (6.9)	7 (20.6)	0	—
	100	14 (13.9)	7 (20.6)	7 (10.4)	7 (5.6)
	200	20 (19.8)	5 (14.7)	15 (22.4)	10 (8.0)
	400	17 (16.8)	6 (17.6)	11 (16.4)	16 (12.8)
	600	11 (10.9)	1 (2.9)	10 (14.9)	24 (19.2)
	800	6 (5.9)	0 (0)	6 (9.0)	30 (24.0)
	平均値 ± 標準偏差 (中央値、最小 - 最大)	319.3 ± 227.5 (200.0, 50-800)	194.2 ± 158.3 (100, 50 - 600)	385.7 ± 231.8 (400.0, 100 - 800)	546.0 ± 239.6 (600.0, 100 - 800)
発現例数 (割合 %)					

a) #060 試験は、用量漸増期に本剤を投与した患者、海外第III相試験は安全性解析対象集団

b) ATC オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量未満のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合

c) ATC オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当量以上のオピオイド鎮痛剤を定時投与されている場合

なお申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: #050 試験) における長期・継続投与期の開始時及び終了時の本剤投与量の分布は表 22 のとおりであり、55.4% (41/74 例) の症例において投与量が增量されていることから、長期間の投与においては增量が必要な患者がいることが想定されるものの、800 μg を超えた用量の有効性及び安全性は確認されていないことから、添付文書において「1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 800 μg で十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること」と注意喚起すると説明した。

表 22 国内長期投与試験の長期・継続投与期における本剤投与量の分布 (5.3.5.2.1: #050 試験、有効性解析対象集団)

投与量 (μg)	50	100	200	400	600	800
開始時	5 (6.8)	21 (28.4)	27 (36.5)	7 (9.5)	12 (16.2)	2 (2.7)
最終	1 (1.4)	9 (12.2)	21 (28.4)	16 (21.6)	19 (25.7)	8 (10.8)

例数 (評価例数全体に対する割合 %)

2) 本剤の追加投与について

機構は、1 回の突出痛に対して本剤投与から 30 分以降に本剤を 1 回追加投与できると設定されていることから、追加投与したときの安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本剤は低用量から漸増し有効用量を決定すること、一度有効用量が決定しても本剤投与が必要な突出痛の程度が増強する場合があることから、1 回の突出痛に対して投与した本剤の用量が不十分な場合が想定されること、そのための対処法の一つとして、初回投与と同一用量の本剤の追加投与が考えられることを説明した。さらに申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験) では、確実に除痛が得られることが確認されている通常レスキュー薬を使用することが臨床試験を実施する上での倫理的配慮として重要と考え、用量漸増期における本剤の追加投与は許容しなかったこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: #050 試験) の長期・継続投与期では初回投与による効果が不十分な場合に初回投与から 30 分後以降に同一用量の本剤の追加投与を可能としたことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験、5.3.5.1.1: #060 試験)において、本剤投与 30 分後に鎮痛薬の追加投与が必要とされた症例数 (割合) は用量漸増期 (5.3.5.1.2: #040 試験、5.3.5.2.1: #050 試験及び 5.3.5.1.1: #060 試験の併合) 68/205 例 (33.2%) 、長期・継続投与期 (#050 試験) 53/75 例 (70.7%) であったこと、個々の患者における使用割合 (本剤投与後に鎮痛薬の追加投与を行った突出痛の回数/本剤を投与した突出痛の回数、平均値 ± 標準偏差) は用量漸増期及び長期・継続投与期にそれぞれ 13.2 ± 22.5 及び $7.1 \pm 11.1\%$ であったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: #050 試験) の長期・継続投与期において初回投与から 30 分以降に同一用量の本

剤が追加投与された例数及び追加投与された症例において有害事象が発現した時の投与量別の有害事象発現例数（割合）は表 23 のとおりであり、全体で 29 例（39.2%）が追加投与されたこと、当該症例における有害事象発現時の投与量別の有害事象発現例数及び割合に各用量間で大きな差異はなく、また認められた事象のほとんどは因果関係が否定されたものであったことを説明した。

なお申請者は、最大用量である 800 μg を追加投与したときの薬物動態は検討していないものの、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1: 1054 試験）成績に基づきシミュレートした本剤 800 μg 追加投与時の血中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC は、既承認のフェンタニル製剤使用時（Miller RS et al, *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 40: 553-556, Solassol I et al, *Ther Drug Monit*, 2005, 27: 491-498, Miser AW et al, *Pain*, 1989, 37: 15-21、水口ら, *医薬ジャーナル*, 2001, 37: 123-136）の範囲内であり、薬物動態学的観点から本剤追加投与時の曝露量は、既承認製剤の曝露量を大きく上回らないと考えることを併せて説明した。

表 23 国内長期投与試験における各用量群における追加投与状況及び
有害事象発現時の投与量別有害事象の発現例数及び割合（5.3.5.2.1: #050 試験、長期安全性評価対象）

投与量 (μg)	50	100	200	400	600	800
評価例数	5	25	44	34	30	10
追加投与例数（割合） ^{a)}	2 (40.0)	11 (44.0)	10 (22.7)	7 (20.6)	10 (33.3)	5 (50.0)
有害事象発現例数（割合） ^{b)}	1 (50.0)	3 (27.3)	2 (20.0)	2 (28.6)	1 (10.0)	1 (20.0)

a) 投与例数に対する割合 (%)、b) 追加投与例数に対する割合 (%)

以上を踏まえ申請者は、本剤の初回投与により効果不十分な場合に初回投与後 30 分以降に同一用量の本剤を追加投与することにより安全性上特段の問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、本剤の追加投与が必要な突出痛が複数回に及ぶ場合には、本剤 1 回あたりの投与量を 800 μg を上限として增量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」においてその旨を注意喚起することを説明した。

3) 本剤の 1 日あたりの投与回数について

機構は、本剤の 1 日あたりの投与回数の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の 1 日あたりの投与回数について、1 日あたり 4 回を超える突出痛が認められる場合には、臨床的再評価を行うとともに定時投与オピオイド鎮痛剤の用量を考慮する必要があると考えられていることから（Bennett D et al, *P&T*, 2005, 30: 354-361、William L et al, *Drugs*, 2008, 68: 913-924）、海外添付文書において 1 日に 4 回を超える突出痛が発現する場合には、定時投与オピオイドの用量を見直すように記載されていることを説明した。また申請者は、#060 試験（5.3.5.1.1）において、1 日あたりの平均突出痛回数（平均値 ± 標準偏差）は用量漸増期間及び二重盲検期間でそれぞれ 2.5 ± 1.4 及び 2.6 ± 1.4 回、1 日平均突出痛回数が 4 回を超えた患者は、それぞれ 15 例（14.7%）及び 11 例（15.1%）であり、定時投与されるオピオイド鎮痛剤によりがん性疼痛がコントロールされている患者においては、本剤による突出痛の治療が 4 回を超える可能性は低いと考えることを説明した。

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り突出痛の回数が増加する場合には、定時投与オピオイド鎮痛薬の投与量を増加することが適切と考えることから、添付文書（案）において、本剤は 1 日あたり 4 回以下の突出痛に対する使用に留め、4 回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛薬の增量を検討するよう注意喚起することを説明した。

さらに申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: #050 試験）において、定時投与オピオイド鎮痛薬の用量を增量又は種類を変更した場合であっても、本剤の投与量又は投与回数の変更に大きな影響は認められなかったこと、また、いずれの場合においても有効性及び安全性の観点から臨床上大きな問題は認め

られなかつたことを説明した。しかしながら申請者は、オピオイド鎮痛剤の過量投与等による副作用発現が懸念されることから、定時投与オピオイド鎮痛薬の用量や種類を変更する場合には、有害事象の発現に十分注意し、本剤の減量を考慮する必要があると考えること、添付文書（案）においてその旨注意喚起することを説明した。

機構は、本剤の開始用量及び漸増法による有効用量の決定方法、1日あたりの投与回数について了承する。また機構は、本剤の追加投与について、初回投与で十分な鎮痛効果が得られない場合に有用であると考えていること、しかしながら、本剤は1回の突出痛に対して1回の投与により十分な鎮痛効果が得られる有効用量を見出すことが重要であることから、本剤の追加投与が必要な突出痛が複数回続く場合には、1回あたりの本剤の投与量を段階的に漸増する必要があると考えており、1回あたりの最高用量（800 μg）で十分な疼痛コントロールが得られない場合には、他の治療方法への切り替えを検討する必要があると考える。本剤の追加投与に関する用法・用量については、関連する使用上の注意の記載内容も含め、専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したいと考える。なお、本剤の1日あたりの投与回数、追加投与、並びに定時投与オピオイド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）本剤の臨床的位置づけ及び適正使用について

機構は、本剤の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、がん性疼痛患者における持続痛に対して持続性オピオイド鎮痛薬が使用されているが、持続痛の有無、その程度にかかわらず発生する一過性の痛みの増強（突出痛）に対しては速放性のオピオイド鎮痛薬が使用されていること（医療用麻薬適正使用ガイドライン作成検討会委員、医療用麻薬適正使用ガイドライン、厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課、31、2012）を説明した。その上で申請者は、本剤はバッカル投与により口腔粘膜からの速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティを有する速放性フェンタニル製剤であること、#060 試験（5.3.5.1.1）の主要評価項目である PID₃₀において本剤のプラセボに対する統計学的な有意差が認められ、定時投与オピオイドの種類によらず有効性が認められていること（「（1）有効性について」の項参照）、安全性に関しては、臨床試験において認められた事象は主にオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象と口内炎であり、特段問題となる事象は認められなかつたことから、本剤はがん性疼痛患者における突出痛の治療において新たな選択肢となり得ると考えることを説明した。

その上で申請者は、本剤の適正使用に関して以下のように説明した。

米国では、本剤の市販後に適応外使用等による過量投与が多数認められ、致死的な事故も発現しており、2009年2月に米国添付文書が改訂されたこと、その際、①本剤は定時投与オピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者におけるがん性突出痛に使用すること、②他のフェンタニル製剤の代替として本剤を用いることにより過量投与となる可能性があること、③新たな突出痛に対して本剤を投与するために少なくとも4時間待つ必要があることが新たに記載された。本邦においても、本剤は強オピオイド鎮痛剤により持続性疼痛が適切に管理されているがん患者における突出痛に対してのみ投与すること、がん性突出痛に用いる既承認のフェンタニル口腔粘膜吸収製剤とは薬物動態が異なることから、他のフェンタニル口腔粘膜吸収製剤から本剤に変更する場合でも開始用量は50又は100 μgとすること等の注意喚起を行うこととした。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、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・用量及び関連する使用上の注意等を遵守して適正に投与される限りにおいては、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る。また機構は、本剤の適正使用について、海外と同様の注意喚起を行うことで、現時点では特に問題ないと考えるが、具体的な内容については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

機構は、本剤について、他のフェンタニル製剤と比較して臨床上大きな問題となる安全性の懸念は認められていないと考えるが、レスキー・ドーズとして使用される既存のモルヒネ製剤又はオキシコドン製剤とは用法・用量が異なること、他のフェンタニル口腔粘膜吸収製剤から同一用量で切り替えて使用することができないこと等、医療従事者及び患者が本剤の使用方法に関して十分に理解することが必要と考える。したがって、本剤の使用方法及び関連する注意事項を記載した資材を医療従事者及び患者に提供することにより周知し、本剤の適正使用を推進する必要があると考える。なお、製造販売後調査において、本剤の投与部位局所における有害事象（口内炎等）及びオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、恶心、嘔吐、傾眠、便秘等）、追加投与及び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1日あたりの投与回数及び追加投与回数、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子について引き続き検討が必要と考える。

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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考える。また、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、本剤の投与部位局所における有害事象（口内炎等）及びオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、恶心、嘔吐、傾眠、便秘等）、追加投与及び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1日あたりの投与回数及び追加投与回数、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

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

審査報告（2）

平成 25 年 4 月 3 日

I. 申請品目

[販売名]	イーフェンバッカル錠 50 µg、同バッカル錠 100 µg、同バッカル錠 200 µg、同バッカル錠 400 µg、同バッカル錠 600 µg、同バッカル錠 800 µg
[一般名]	フェンタニルクエン酸塩
[申請者名]	帝國製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 12 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、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の用法・用量について

専門協議では、本剤は 50 又は 100 µg より開始し、1 回あたりの最高用量を 800 µg として漸増し、1 回の突出痛に対して本剤 1 回の投与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、用量調節期には同一用量の本剤を 1 回のみ追加投与できること、1 回あたりの最高用量（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こと、本剤の 1 日あたりの投与回数は 4 回以下とすること（「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略、＜審査の概略＞（3）用法・用量について」の項参照）とした用法・用量に関する機構の考えは支持された。

また本剤の投与間隔について、専門委員より、国内臨床試験においては直前の突出痛に対する本剤投与から 4 時間以上あけることと規定され安全性が確認されており、4 時間未満の間隔で投与した場合の安全性に関して十分なデータは得られていないこと、さらに米国においては「投与間隔を少なくとも 4 時間あけること（Patient MUST wait at least 4 hr before treating another episode of breakthrough pain with FENTORA.）」とされていることを踏まえると、「用量調節時における追加投与を除き、4 時間以上空けることが望ましい」との添付文書（案）の注意喚起では、4 時間よりも短い間隔で投与が繰り返されることによる過量投与及びそれによる重大な副作用発現への懸念があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の投与間隔に関する注意喚起を見直すこと、本剤の用法・用量が明確となるよう記載を整備することを申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与間隔を用法・用量に記載することが適切であると判断し、以下のとおり記載すること、併せて用法・用量に関連する使用上の注意の記載を整備することを説明した。

用法・用量

通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして50又は100 µgを開始用量とし、上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして1回50、100、200、400、600、800 µgの順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回50～600 µgのいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から30分後以降に同一用量までの本剤を1回のみ追加投与できる。

至適用量決定後の維持期には、1回の突出痛に対して至適用量を1回投与することとし、1回用量の上限はフェンタニルとして800 µgとする。

ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から4時間以上の投与間隔をあけ、1日当たり4回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

機構は、申請者が提示した本剤の用法・用量及び関連する注意喚起の内容は適切であると判断し、これを了承した。

(2) 本剤の適正使用について

専門協議では、申請者から提示された適正使用のための注意喚起に加えて、本剤は定時投与オピオイド量に基づき用量が決定される既存のレスキュー薬(モルヒネ製剤又はオキシコドン製剤)とは異なり、低用量(50又は100 µg)から漸増する方法により至適用量を決定する薬剤であることが医療従事者、患者等に十分に理解される必要があるとの意見が示された。また、本剤の異なる規格の取り違え及び本剤と他のフェンタニル速放性製剤の取り違えによる過量投与が懸念されることから、患者の手元に本剤の複数規格又は他のフェンタニル速放性製剤が混在することによる誤用防止のための適切な指導・措置を講じる必要があるとの意見も示された。

以上を踏まえ機構は、医療従事者、患者等に本剤の使用方法が十分に理解されるよう、添付文書及び適正使用に係る資材を用いた医療現場への情報提供を徹底すること、添付文書において、本剤及び他のフェンタニル速放性製剤の誤用防止に関する注意喚起を行うことについて、申請者に対応を求めた。

申請者は、医療従事者向け資材及び患者向け資材を用いて本剤の使用方法等について医療現場への情報提供を適切に行うこと、添付文書の適用上の注意の項において、誤用防止のために使用しなくなった用量の本剤及び他のフェンタニル速放性製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導するよう注意喚起することを説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、資材等により本剤の使用方法及び誤用防止のための注意事項を医療従事者、患者等に周知し、本剤の適正使用を推進することが重要と考える。

(3) 製造販売後の検討事項について

審査報告(1)の「(5) 製造販売後の安全対策について」の項で述べた事項に加え、専門委員からは、本剤は低用量(50又は100 µg)から漸増し至適用量を決定するが、臨床試験では至適用量が決定しなかった患者が認められたことから、既存のレスキュー薬(モルヒネ製剤又はオキシコドン製剤)と比べ、本剤が有効な患者は限定される可能性も考えられ、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については検討が必要と考えるとの意見が示された。

(4) 医薬品リスク管理計画（RMP）について

機構は、審査報告（1）の「(5) 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を検討すべきと考える。

- ・ オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、恶心、嘔吐、傾眠、便秘等）の発現状況
- ・ 本剤1日当たりの投与回数及び追加投与回数
- ・ 本剤の追加投与及び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
- ・ 有効性に影響を及ぼす背景因子
- ・ 投与部位局所における有害事象（口内炎等）の発現状況
- ・ 依存性、意識障害、ショック・アナフィラキシー及び痙攣の発現状況

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者はこれを了解し、目標症例数500例、1症例あたりの観察期間を2カ月間とする使用成績調査（表26）を実施し、上記の点について検討することを説明した。

表26 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	①使用実態下における安全性（副作用の発現状況）及び有効性の確認 ②安全性及び有効性に影響を及ぼす背景因子の確認 ③服薬状況の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与する症例
予定症例数	500例
主な調査項目	・突出痛に対する前治療薬等の患者背景 ・本剤の使用状況（1回投与量、1日投与回数、追加投与の有無等） ・持続性疼痛治療薬の使用状況 ・本剤投与中又は投与後に発現した有害事象、悪化した有害事象 ・本剤の有効性 ・前治療薬の有効性及び安全性

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画の概要について、以下のように判断した。

- ・ 安全性検討事項のうち、『重要な特定されたリスク』として、「呼吸抑制」、「依存性」及び「意識障害」、並びに『重要な潜在的リスク』として「ショック・アナフィラキシー」及び「痙攣」が挙げられる。
- ・ 有効性検討事項として、「有効性に影響を及ぼす背景因子」が挙げられる。
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査及び使用成績調査を実施することが妥当である。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド、患者及びその家族向けパンフレット）の作成及び配布、並びに市販直後調査による情報提供を実施することが妥当である。

機構は、上記内容を踏まえた医薬品リスク管理計画を検討するよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	20~21	また、光安定性試験の結果、製剤は光に対してやや不安定であった。	光安定性試験の結果、製剤は光に対してやや不安定であった。また、熱安定性試験の結果、製剤は熱に対して不安定であった。
5	5~6	■■■を測定して管理することを回答した。	■■■を測定して■■■として管理することを回答した。
9	8		
21	14		
26	32		
27	14		
20	7	用量漸増期に中止した 6 例	長期未投与例 6 例
24	表 17-1 国内臨床試験 3 試験併合 (用量漸増期、 最大投与量別)	その他の重篤な有害事象 600 µg 2 (6.5) 中止に至った有害事象 未投与 1 (16.7) 50 µg 1 (6.3) 200 µg 3 (6.9) 600 µg 0	その他の重篤な有害事象 600 µg 3 (9.7) 中止に至った有害事象 未投与 2 (33.3) 50 µg 2 (12.5) 200 µg 4 (6.9) 600 µg 1 (3.2)
25	表 17-2 国内長期投与試験 (長期・継続投与期、 有害事象発現時の投与量別)	中止に至った有害事象 200 µg 4 (9.1) 400 µg 5 (14.7) 600 µg 3 (10.0) 800 µg 2 (20.0)	中止に至った有害事象 200 µg 5 (11.4) 400 µg 7 (20.6) 600 µg 4 (13.3) 800 µg 4 (40.0)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量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 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] 強オピオイド鎮痛剤を定期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 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 50 又は 100 µg を開始用量とし、上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 50、100、200、400、600、800 µg の順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 1 回 50~600 µg のいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から 30 分後以降に同一用量までの本剤を 1 回のみ追加投与できる。

至適用量決定後の維持期には、1 回の突出痛に対して至適用量を 1 回投与することとし、1 回用量の上限はフェンタニルとして 800 µg とする。

ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から 4 時間以上の投与間隔をあけ、1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。