

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アブストラル舌下錠 100 µg、同舌下錠 200 µg、同舌下錠
400 µg
[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩
[申請者名] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 13 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 22 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 8 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アブストラル舌下錠 100 µg、同舌下錠 200 µg、同舌下錠 400 µg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 13 日
[剤形・含量]	1 錠中にフェンタニルクエン酸塩 157.1、314.2 又は 628.4 µg（フェンタニル遊離塩基として 100、200 又は 400 µg）を含有する舌下錠
[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 8 月 5 日

[販 売 名]	アブストラル舌下錠 100 µg、同舌下錠 200 µg、同舌下錠 400 µg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 13 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、悪心、嘔吐、傾眠、便秘等）の発現状況、本剤の 1 日あたりの投与回数、本剤の追加投与量が安全性に及ぼす影響、定時投与オピオイド鎮痛剤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 100 µg を開始用量として舌下投与する。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 100、200、300、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 100～600 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 2 時間以上の投与間隔をあげ、1 日あたり 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 6 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アブストラル舌下錠 100 µg、同舌下錠 200 µg、同舌下錠 400 µg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 13 日
[剤形・含量]	1 錠中にフェンタニルクエン酸塩 157.1、314.2 又は 628.4 µg（フェンタニル遊離塩基として 100、200 又は 400 µg）を含有する舌下錠
[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 100 µg より開始し、症状に応じて適宜漸増し、1 回の突出痛に対して 100～800 µg を舌下投与する。 用量調節時に 1 回の突出痛に対して 600 µg 以下の投与で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与 30 分後以降に直前の投与量に応じて 100 又は 200 µg を追加投与できるが、1 回の突出痛に対して本剤の投与は 2 回を限度とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、選択的オピオイド μ 受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬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舌下錠である。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：アクレフ[®]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 20 年 月より臨床試験が開始され、2008 年 2 月にスウェーデンで承認されて以来、2013 年 5 月現在、がん性突出痛を適応症として 35 カ国で承認されている。本邦においては、20 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

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

機構は、原薬の製造方法及び安定性について、いずれも妥当であると判断した。

(2) 製劑

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 100、200 又は 400 µg 含有する舌下錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄（200 µg 錠のみ）及び三二酸化鉄（400 µg 錠のみ）が添加物として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、■■■■、■■■■、打錠、包装、試験、保管からなる工程により製造される。■■■■工程及び■■■■工程が重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法＜UV＞）、製剤均一性（含量均一性試験）、XXXXXXXXXX、定量法（液体クロマトグラフィー＜HPLC＞）が設定されている。なお、審査の過程において、類縁物質（HPLC）が追加されている。

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	実生産	25℃	60%RH	片面透明のストリップ包装	48 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	+ アルミニウム袋包装	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、片面透明のストリップ包装

＜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。

機構は、低含量の速放性製剤である本剤は、含量均一性及び溶出性／崩壊性が重要品質特性として考えられることを踏まえて、恒常的に本剤の特性を担保するための管理手法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、速やかな溶出性／崩壊性が得られるよう、
原薬を
というコンセプトに基づいて開発された。原薬を長期保存した際に、一部のロットで
が認められているものの、から、製剤の製造工程及び規格値において、
工程の及びが重要であり、この条件下であれば、使用した原薬の保
管期間（）に依存せず、製剤品質が再現良く確保されていることを確認している。したがって、
これらを重要工程パラメータとして設定し、また原材料のについても承認申請書に追記して管理す
る。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 新添加剤について

本剤には、新添加剤として、D-マンニトール及び結晶セルロースと軽質無水ケイ酸が賦形剤の目的で、クロスカルメロースナトリウムが崩壊剤の目的で使用されている。また 200 µg 製剤では黄色三二酸化鉄が着色剤の目的で使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

D-マンニトール及びクロスカルメロースナトリウムは日局適合品、黄色三二酸化鉄は医薬品添加物規格適合品である。また結晶セルロースと軽質無水ケイ酸は、日局適合品の結晶セルロース及び軽質無水ケイ酸ため、いずれの添加物においても規格及び試験方法並びに安定性について問題ないものと判断した。

2) 安全性について

いずれの添加物についても、提出された資料から、今回の使用量における安全性上の問題点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) 安全性薬理試験

1) 呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

イヌに本薬 (3、10 及び 30 µg/kg) を静脈内投与したとき、本薬 3 µg/kg 以上で自発運動量の低下等の中枢抑制作用、本薬 10 µg/kg 以上で動脈血炭酸ガス分圧増加及び動脈血 pH 低下、本薬 30 µg/kg で心拍数減少、QT 間隔及び QTc 間隔の延長が認められた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の薬理作用に関する新たな問題は認められていないこと、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いことから、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及び公表文献が提出された。血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限: 0.02 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。放射標識体 (³H 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 (各群 3 例) に本薬 0.01 mg/kg を単回静脈内投与、本薬 0.01、0.03、0.1 及び 0.2 mg/kg を単回舌下投与¹⁾ 又は本薬 0.2 及び 2.0 mg/kg を単回経口投与、雌性ラット (3 例) に本薬 0.2 mg/kg を単

¹⁾ 本薬又は ³H 標識体 (本薬) を生理食塩液に溶解した溶液を、麻酔下で舌下投与し、投与後は覚醒するまで顎を下方に向けて固定した。

回舌下投与¹⁾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、単回静脈内投与時の無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）に基づき算出したバイオアベイラビリティ（BA）は経口投与より舌下投与の方が高かった（4.2.2.2-1）。

表2 ラットに本薬を単回静脈内投与、単回舌下投与及び単回経口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	投与量 (mg/kg)	性	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	BA (%) ^{b)}
静脈内	0.01	雄	-	-	3.32 ± 0.62	1.27 ± 0.14	-
舌下	0.01	雄	1.32 ± 1.26	0.83 ± 0.29	2.42 ± 1.87	4.40 ± 2.86	72.9 ± 56.4
	0.03	雄	1.68 ± 0.23	0.53 ± 0.46	3.64 ± 0.34	1.62 ± 0.28	36.6 ± 3.4
	0.1	雄	7.34 ± 2.00	0.50 ± 0.00	16.4 ± 2.00	2.18 ± 0.10	49.3 ± 6.1
	0.2	雄	13.2 ± 6.40	0.67 ± 0.29	33.6 ± 14.6	2.99 ± 1.16	50.7 ± 21.9
		雌	8.45 ± 2.90	0.75 ± 0.43	31.8 ± 9.10	7.75 ± 0.40	-
経口	0.2	雄	0.98 ± 1.39	1.2 ± 0.8	3.23 ^{a)}	34.2 ^{a)}	4.9 ^{a)}
	2.0	雄	0.78 ± 0.35	2.2 ± 1.8	7.48 ± 2.80	4.49 ± 1.90	1.1 ± 0.4

評価例数各3例、平均値 ± 標準偏差

a) 2例、b) 静脈内投与時の AUC_{0-∞}から算出

雄性ラット（3例）に³H 標識体（本薬）0.1 mg/kg を単回舌下投与¹⁾したとき、血漿中放射能は投与後 2.0 ± 0.0 時間に最高濃度（C_{max}: 16.1 ± 2.6 ng eq./mL）に達し、消失半減期（t_{1/2}）は 5.62 ± 0.78 時間であった。AUC_{0-∞}は 117 ± 14 ng eq. hr/mL であった（4.2.2.2-2）。

雄性イヌ（各群3例）に本薬 0.04 mg/kg を単回静脈内投与、本剤 100、200 及び 400 µg を単回舌下投与²⁾、並びに本薬 1.00 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。単回静脈内投与時の AUC_{0-∞}に基づき算出した BA は 400 µg 舌下投与時及び 1 mg/kg 経口投与時でそれぞれ 119.1 ± 15.7 及び 3.5 ± 0.8%であり、経口投与よりも舌下投与時の方が高かった（4.2.2.2-3）。

表3 雄性イヌに本薬 0.04 mg/kg を単回静脈内投与、本剤 100、200 及び 400 µg を単回舌下投与、並びに 1.00 mg/kg を単回経口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	投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
静脈内	0.04 mg/kg	-	-	11.7 ± 2.5	3.70 ± 1.25
舌下	100 µg	2.41 ± 0.47	0.18 ± 0.03	2.79 ± 0.22	4.18 ± 1.32
	200 µg	4.96 ± 1.09	0.17 ± 0.03	5.83 ± 1.44	2.93 ± 0.86
	400 µg	9.60 ± 2.12	0.15 ± 0.05	13.9 ± 1.8	3.14 ± 1.53
経口	1.00 mg/kg	3.15 ± 0.73	0.83 ± 0.29	10.2 ± 2.2	4.47 ± 1.12

評価例数各3例、平均値 ± 標準偏差

雄性イヌ（3例）に³H 標識体（本薬）400 µg を単回舌下投与³⁾したとき、血漿中放射能は投与後 0.83 ± 0.29 時間に C_{max}（8.79 ± 1.11 ng eq./mL）に達し、t_{1/2}は 14.8 ± 2.4 時間であった。AUC_{0-∞}は 91.9 ± 6.9 ng eq. ·hr/mL であった（4.2.2.2-5）。

(2) 分布

雄性ラットに³H 標識体（本薬）0.1 mg/kg を単回舌下投与¹⁾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、投与 0.5 時間後に放射能濃度を測定したすべての組織・臓器に放射能が認められ、肝臓で最も高値であり、次いで腎臓、脾臓、膵臓、顎下腺、心臓内血液の順に高値であった。投与 24 時間後及び 48 時間後には消化管内容物を除くすべての組織・臓器において放射能は認められなかった（4.2.2.3-1）。

²⁾ 麻酔下で舌下に錠剤を置き、水で溶解して投与した。

³⁾ プラセボ錠に³H 標識体（本薬）水溶液を添加して調製し、麻酔下で舌下に錠剤を置いて水で溶解して投与した。

(3) 代謝

雄性ラット（3 例）に ^3H 標識体（本薬）0.1 mg/kg を単回舌下投与¹⁾したとき、投与後 0.5 時間の血漿中において、未変化体、N-phenylpropanamide（M2）、ノルフェンタニル（M4）及び 4-anilinopiperidine（M5）が認められ、それぞれ血漿中放射能の 40.5 ± 25.1 、 3.1 ± 3.2 、 19.6 ± 7.0 及び $3.3 \pm 2.9\%$ であった。投与後 8 時間では血漿中放射能のほとんどが代謝物であった。また、投与後 48 時間までの尿中及び糞中に排泄された放射能の大部分は代謝物であった（4.2.2.4-1）。

雄性イヌ（3 例）に ^3H 標識体（本薬）400 μg を単回舌下投与³⁾したとき、投与後 0.2 時間の血漿中放射能の $90.8 \pm 14.8\%$ が未変化体であったが、投与後 1 及び 4 時間ではそれぞれ 62.9 ± 38.6 及び $20.1 \pm 11.3\%$ であり、代謝物として M2 及び M4 が認められた。また、投与後 168 時間までの尿中及び糞中に排泄された放射能の大部分は代謝物であった（4.2.2.2-5）。

(4) 排泄

雄性ラット（3 例）に ^3H 標識体（本薬）0.1 mg/kg を単回舌下投与¹⁾したとき、投与後 48 時間までの尿中及び糞中に、それぞれ投与した放射能の 58.9 ± 3.3 及び $45.3 \pm 1.5\%$ が排泄された（4.2.2.2-2）。

雄性イヌ（3 例）に麻酔下で ^3H 標識体（本薬）400 μg を単回舌下投与³⁾したとき、投与後 168 時間までの尿中及び糞中に、それぞれ投与した放射能の 51.7 ± 3.7 及び $48.6 \pm 2.7\%$ が排泄された（4.2.2.2-5）。

<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、本薬を舌下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>

本剤は新剤型・新用量医薬品であり、本剤舌下投与時の未変化体の全身への曝露は、既存の製剤と比べて増大しないと判断される。本申請においては、臨床における誤飲を想定した単回経口投与毒性試験及び製剤を用いた局所刺激性試験成績が提出された。

(1) 単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-1）

ビーグル犬（雄 2 例）に本薬 35 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡は認められなかった。投与日に起立不能、呼吸緩徐、徐脈、筋緊張の低下、体位の異常、口腔粘膜及び結膜の蒼白化、音及び接触に対する反応の消失、失調歩行、強直性痙攣、攣縮、散瞳、縮瞳、傾眠、昏睡、対光反射の消失、並びに鎮静状態が認められたが、これらの症状は投与後 4 日までに消失した。投与後 2 日には体重の減少が認められたが、投与後 5 日には回復した。

(2) 局所刺激性試験（4.2.3.6-2）

ハートレー系白色モルモット（雌 10 例/群）の下顎口腔前庭部に本剤（処方 1 製剤⁴⁾）400 μg 錠 1 錠を約 2 時間間隔で 1 日 4 回、4 日間投与したとき⁵⁾、肉眼的な観察及び病理組織学検査において、前歯

⁴⁾ 最終製剤と着色剤の有無、崩壊剤が異なる製剤。

⁵⁾ CTFA 法（中村恒彰・増田光輝、*香粧会誌* 18: 1-5, 1994）に従って、1 錠を下顎口腔前部にのせ、注射用水を 0.1 mL 滴下して溶解させた後に、絵筆を用いて 30 秒間塗擦した。

部歯肉及び下唇部粘膜に刺激性を示唆する所見は認められず、本剤に口腔粘膜刺激性はないものと判断されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の毒性に関して新たな問題は認められていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

本剤の投与量は、フェンタニル遊離塩基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>

評価資料として外国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: EN3267-003 試験、5.3.1.2-2: EN3267-010 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バイオアベイラビリティ試験 3 試験 (参考 5.3.1.2-3: EN3267-001 試験、参考 5.3.1.2-4: EN3267-013 試験、参考 5.3.1.2-5: EN3267-012 試験) の成績が提出された。血漿中未変化体、並びに尿中未変化体及び代謝物 (ノルフェンタニル) 濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限: 血漿中未変化体 0.010~0.025 ng/mL、尿中未変化体 0.100 ng/mL 及び代謝物 0.102 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、開発過程の試験において最終製剤とは処方異なる処方 1 製剤及び処方 3 製剤が使用されているが、処方 3 製剤と最終製剤の処方変更の程度は 200 µg 錠及び 400 µg 錠への微量の着色剤の追加のみであり、わずかな変更であること等から、処方 3 製剤と最終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。

(1) バイオアベイラビリティ (参考 5.3.1.2-5: EN3267-012 試験)

外国人健康成人を対象に、本剤 800 µg 錠⁶⁾ (処方 3 製剤) 1 錠を舌下投与⁷⁾、他のフェンタニル口腔粘膜吸収剤① (海外における販売名: FENTORA[®]) 800 µg 錠 1 錠をバツカル投与、他のフェンタニル口腔粘膜吸収剤② (海外における販売名: ACTIQ[®]) 1600 µg 1 本を口腔粘膜投与及びフェンタニル 600 µg を静脈内投与し、交叉比較法により薬物動態を検討したとき (薬物動態評価例数⁸⁾ はそれぞれ 23、23、26 及び 25 例)、投与量で補正した血漿中未変化体の 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 11.28 ± 3.76、13.55 ± 5.02、11.21 ± 4.08 及び 20.01 ± 4.74 pg·hr/mL/µg であり、フェンタニル 600 µg 静脈内投与時に対する本剤 800 µg 舌下投与時、FENTORA[®] 800 µg バツカル投与時及び ACTIQ[®] 1600 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 54.2、67.5 及び 51.8% であった。

(2) 生物学的同等性

1) 本剤 200 µg 4 錠、400 µg 2 錠と 800 µg 1 錠の比較 (5.3.1.2-1: EN3267-003 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、交叉比較法により本剤 (処方 3 製剤) 6¹⁾ 200 µg 錠 4 錠、400 µg 錠 2 錠及び 800 µg 錠 1 錠を絶食下で舌下投与⁹⁾ したとき、800 µg 錠 1 錠に対する 200 µg

⁶⁾ 800 µg 錠は申請されていない。

⁷⁾ 口腔内滞留時間 (評価例数) : 7.3 ± 6.4 分 (33 例)

⁸⁾ AUC_{0-∞} が算出可能であった例数。

⁹⁾ 口腔内滞留時間 (評価例数) : 200 µg 錠 4 錠投与時 8.2 ± 4.5 分 (32 例)、400 µg 錠 2 錠投与時 6.5 ± 3.2 分 (32 例)、及び 800 µg 1 錠投与時 7.4 ± 3.2 分 (33 例)

錠 4 錠及び 400 µg 錠 2 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、 C_{max} でそれぞれ 0.997 [0.91, 1.09] 及び 1.002 [0.92, 1.10]、 AUC_{0-t} で 1.033 [0.96, 1.11] 及び 1.086 [1.01, 1.16]、400 µg 錠 2 錠に対する 200 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 0.995 [0.91, 1.09] 及び 0.951 [0.89, 1.02] 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、200 µg 錠、400 µg 錠及び 800 µg 錠は生物学的に同等と判断された。

<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。

まず申請者は、海外在住日本人健康成人¹⁰⁾ と外国人健康成人における本剤（処方 1 製剤）単回舌下投与時の薬物動態に大きな差はなく（表 6 参照）、海外在住日本人健康成人¹⁰⁾ と外国人健康成人に本剤（処方 3 製剤）を単回舌下投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、異なる試験の比較であるものの、大きな違いは認められなかったことから、日本人と外国人における本剤舌下投与時の薬物動態は大きく異ならないと考えることを説明した。

表 4 海外在住日本人及び外国人健康成人健康成人に本剤（処方 3 製剤）を単回舌下投与したときの薬物動態パラメータ
（5.3.1.2-1: EN3267-003 試験、5.3.1.2-2: EN3267-010 試験、5.3.3.1-2: 2246-EU-005 試験）

	400 µg		800 µg ^{a)}	
	日本人 ^{c)}	外国人 ^{d)}	日本人 ^{c)}	外国人 ^{e)}
評価例数	12	33	12	30
T_{max} (hr) ^{b)}	1.00 (0.50-1.99)	2.00 (0.75-4.00)	0.50 (0.25-1.00)	2.00 (0.33-3.03)
C_{max} (ng/mL)	0.765 ± 0.288	0.771 ± 0.250	1.42 ± 0.47	1.52 ± 0.69
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	5.49 ± 1.93	5.31 ± 2.07 ^{f)}	8.95 ± 2.97	9.12 ± 3.56 ^{g)}
$t_{1/2}$ (hr)	13.5 ± 5.0	9.3 ± 4.0 ^{f)}	10.1 ± 3.4	11.6 ± 2.4 ^{g)}

平均値 ± 標準偏差、

a) 400 µg 錠を 2 錠投与、b) 中央値（最小値-最大値）

c) 5.3.3.1-2: 2246-EU-005 試験、d) 5.3.1.2-2: EN3267-010 試験、e) 5.3.1.2-1: EN3267-003 試験

f) 23 例、g) 22 例

その上で申請者は、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。

外国人健康成人を対象に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: EN3267-003 試験）において、本剤（処方 3 製剤）200 µg 錠と 400 µg 錠の生物学的同等性が確認されている。また、本剤 100 µg 錠と 200 µg 錠及び 400 µg 錠の生物学的同等性は検討されていないが、海外在住日本人健康成人に本剤（処方 3 製剤）を単回投与した試験（5.3.3.1-2: 2246-EU-005 試験）において、血漿中未変化体濃度は用量の増加に伴って増加していること（「（ii）臨床薬理の概要<提出された資料の概略>（1）健康成人における検討」の項、表 8 参照）、生物学的同等性試験（5.3.1.2-1: EN3267-003 試験）より 4 錠までの投与錠数の違いは本剤の薬物動態に影響はしないと考えことから、各製剤投与時の薬物動態は著しく異ならないと考える。

国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 2246-003 試験）において、同一用量で錠数を変更したときの変更前後 2 週間の有効性及び安全性は表 5 のとおりであり、疼痛緩和評価¹¹⁾ 及び追加レスキューを必要とした割合

¹⁰⁾ 父方及び母方の祖父母がともに日本人である者のうち、英国又は日本国外への滞在が 5 年未満の者が対象とされた。

¹¹⁾ 治験薬投与 30 分後に、患者により「0: 完全に治まった」、「1: かなり治まった」、「2: まあまあ治まった」、「3: あまり治まっていない」、「4: 全く治まっていない」の 5 段階で評価された。

は、投与錠数の変更前後で明らかな相違は認められなかった。また、投与錠数の切り替え前後ですべての有害事象及び本剤との因果関係が否定されていない有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められず、2錠投与時に重篤な有害事象として発熱1例（本剤400 µg投与時）、中止に至った有害事象として全身状態悪化（本剤200 µg投与時）が認められているがいずれも本剤との因果関係が否定されており、その他に特段問題となる有害事象の発現はなかった。以上より、本剤を含量違いの製剤間で切り替えた場合に、臨床上大きな問題となることはないと考ええる。

表5 国内長期投与試験における本剤錠数切り替え前後2週間の有効性及び安全性（5.3.5.2-1: 2246-03試験）

変更パターン（例数 ^{a)} ）	100 µg×2→200 µg (8)		200 µg×2→400 µg (7)	
	2錠投与時	1錠投与時	2錠投与時	1錠投与時
投与日数	12.4 ± 2.4	12.6 ± 6.2	12.7 ± 4.2	11.7 ± 4.1
投与回数	20.8 ± 12.3	31.5 ± 29.2	23.3 ± 10.2	24.4 ± 14.8
疼痛緩和評価の時点別平均	1.11 ± 0.59	1.25 ± 0.71	1.54 ± 0.47	1.70 ± 0.39
追加レスキューが必要であった患者数（例）	0	1	2	3
追加レスキューが必要であった患者における追加レスキューを実施した割合（%）	0	8.1	7.50 ± 6.04	11.62 ± 14.70
すべての有害事象 ^{b)}	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (71.4)	3 (42.9)
因果関係が否定されていないすべての有害事象 ^{b)}	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

平均値 ± 標準偏差、

a) 治験開始時の用量が200又は400 µgの患者のうち、同一用量で投与錠数が増え、変更前2週間に1度でも2錠の投与を受け、変更後2週間に1度でも1錠の投与を受けた患者

b) 発現例数（割合 %）

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が、含量違い製剤間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、海外在住日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験3試験（5.3.3.1-1: 2246-EU-001試験、5.3.3.1-2: 2246-EU-005試験、5.3.3.1-3: 2246-EU-006試験）、日本人がん性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 2246-02試験）、並びに2246-02試験（5.3.5.1-2）からの継続患者を対象とした国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 2246-03試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外在住日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験2試験（参考5.3.3.1-4: 2246-EU-002試験、参考5.3.3.1-5: 2246-EU-004試験）、外国人がん性疼痛患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（参考5.3.3.2-1: SuF-001試験）及び日本人がん性疼痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（参考5.3.5.1-3: 2246-01試験）の成績が提出された。

（1）健康成人における検討

1) 単回投与試験①（5.3.3.1-1: 2246-EU-001試験）

海外在住日本人¹⁰⁾及び外国人健康成人男性（薬物動態評価例数: 日本人及び外国人各10例）を対象に、本剤（処方1製剤）50、100、150及び200 µg¹²⁾を絶食下で用量漸増法により単回舌下投与¹³⁾したとき、血漿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、C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量に伴って増加し、投与量により最高濃度到達時間（T_{max}）に大きな差は認められなかった。また、日本人と外国人の薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

¹²⁾ 50、100及び200 µgはそれぞれ50 µg錠、100 µg錠及び200 µg錠1錠、150 µgは50 µg錠及び100 µg錠各1錠が投与された。

¹³⁾ 口腔内滞留時間（評価例数）: 50 µg投与時4.9 ± 3.0分（21例）、100 µg投与時3.5 ± 1.8分（20例）、150 µg投与時4.7 ± 2.9分（20例）、200 µg投与時5.4 ± 5.7分（20例）

表 6 海外在住日本人及び外国人健康成人男性に本剤を単回舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ
(5.3.3.1-1: 2246-EU-001 試験)

投与量		50 µg	100 µg	150 µg	200 µg
評価例数 (日本人/外国人)		10/10	10/10	10/10	10/10
C _{max} (ng/mL)	日本人	0.110 ± 0.039	0.219 ± 0.065	0.301 ± 0.071	0.412 ± 0.148
	外国人	0.097 ± 0.031	0.219 ± 0.061	0.292 ± 0.098	0.452 ± 0.144
T _{max} (hr) ^{a)}	日本人	0.63 (0.33-1.50)	0.50 (0.25-2.00)	0.50 (0.25-2.00)	0.88 (0.33-2.00)
	外国人	1.00 (0.33-2.00)	0.50 (0.33-4.00)	0.75 (0.33-2.00)	0.63 (0.33-1.25)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	日本人	0.672 ± 0.222 ^{b)}	1.06 ± 0.74 ^{c)}	1.77 ± 1.13 ^{c)}	1.97 ± 1.01 ^{d)}
	外国人	0.544 ± 0.066 ^{e)}	1.03 ± 0.23 ^{f)}	1.66 ± 0.61 ^{d)}	2.80 ± 1.31 ^{f)}
t _{1/2} (hr)	日本人	3.33 ± 0.92 ^{g)}	4.13 ± 3.60 ^{c)}	4.86 ± 3.78 ^{c)}	5.79 ± 3.37 ^{d)}
	外国人	3.46 ± 1.32 ^{d)}	3.05 ± 0.97 ^{f)}	4.71 ± 2.47 ^{d)}	7.61 ± 3.78 ^{f)}

平均値 ± 標準偏差、

a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 3 例、c) 9 例、d) 7 例、e) 5 例、f) 8 例、g) 6 例

2) 単回投与試験② (5.3.3.1-3: 2246-EU-006 試験)

海外在住日本人健康成人¹⁰⁾ (薬物動態評価例数 24 例、各群 12 例 (男性 6 例、女性 6 例)) を対象に、本剤 (最終製剤) 100 µg 又は 400 µg¹⁴⁾ を絶食下で単回舌下投与¹⁵⁾ したとき、血漿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、投与量により T_{max} に大きな差は認められなかった。また、薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表 7 海外在住日本人健康成人に本剤を単回舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ
(5.3.3.1-3: 2246-EU-006 試験)

投与量		100 µg	400 µg
評価例数 (男性/女性)		6/6	6/6
C _{max} (ng/mL)	男性	0.169 ± 0.036	0.756 ± 0.139
	女性	0.186 ± 0.072	0.671 ± 0.334
T _{max} (hr) ^{a)}	男性	1.50 (0.50-2.00)	0.63 (0.50-2.00)
	女性	0.75 (0.25-2.00)	0.75 (0.50-4.00)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	男性	1.06 ± 0.42	5.14 ± 1.93
	女性	1.09 ± 0.49	3.91 ± 2.23
t _{1/2} (hr)	男性	5.86 ± 3.90	9.06 ± 4.07
	女性	7.28 ± 4.95	9.07 ± 2.61

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値-最大値)

3) 単回及び反復投与試験 (5.3.3.1-2: 2246-EU-005 試験)

海外在住日本人健康成人¹⁰⁾ (薬物動態評価例数 48 例、各群 12 例 (男性 6 例、女性 6 例)) を対象に、本剤 (処方 3 製剤) 100、200、400 又は 800 µg¹⁶⁾ を絶食下で単回舌下投与¹⁷⁾ 及び単回投与 3 日後から 6 時間間隔で 13 回反復舌下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、13 回反復舌下投与後の C_{max} は単回舌下投与後と比較して 1.5~2.0 倍の高値を示した。また、投与後 72 時間までの尿中における未変化体及びノルフェンタニルの排泄率は、男性でそれぞれ投与量の 1.06~1.41 及び 23.8~40.1%、女性でそれぞれ投与量の 0.482~1.37 及び 27.0~33.2%であった。

¹⁴⁾ 100 µg は 50 µg 錠 2 錠、400 µg は 400 µg 錠 1 錠が投与された。

¹⁵⁾ 口腔内滞留時間 (評価例数) : 100 µg 投与時 18.9 ± 12.3 分 (12 例)、400 µg 投与時 10.7 ± 8.2 分 (12 例)

¹⁶⁾ 100、200 及び 400 µg はそれぞれ 100 µg 錠、200 µg 錠及び 400 µg 錠 1 錠、800 µg は 400 µg 錠 2 錠が投与された。

¹⁷⁾ 口腔内滞留時間 (評価例数) : 100 µg 投与時 5.3 ± 2.7 分 (12 例)、200 µg 投与時 9.4 ± 7.6 分 (12 例)、400 µg 投与時 15.2 ± 13.6 分 (12 例)、800 µg 投与時 7.0 ± 1.9 分 (12 例)

表 8 日本人健康成人に本剤を単回及び反復舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (5.3.3.1-2: 2246-EU-005 試験)

投与量		100 µg	200 µg	400 µg	800 µg
単回舌下投与後					
評価例数 (男性/女性)		6/6	6/6	6/6	6/6
C_{max} (ng/mL)	男性	0.221 ± 0.067	0.250 ± 0.060	0.737 ± 0.181	1.38 ± 0.51
	女性	0.153 ± 0.031	0.355 ± 0.093	0.793 ± 0.384	1.45 ± 0.46
T_{max} (hr) ^{a)}	男性	0.50 (0.49-1.00)	1.50 (0.75-4.00)	1.00 (0.50-1.00)	0.37 (0.25-1.00)
	女性	0.50 (0.31-2.00)	0.62 (0.27-1.99)	1.00 (0.50-1.99)	0.50 (0.50-1.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	男性	1.01 ± 0.38	1.89 ± 0.71	5.90 ± 1.96	8.02 ± 3.34
	女性	0.941 ± 0.305	1.95 ± 0.31	5.09 ± 1.99	9.87 ± 2.49
$t_{1/2}$ (hr)	男性	4.38 ± 1.91	5.89 ± 1.84	11.6 ± 2.3	8.33 ± 2.06
	女性	5.67 ± 3.17	7.45 ± 2.03	15.4 ± 6.4	11.8 ± 3.8
6 時間ごとに 13 回反復舌下投与後					
評価症例数 (男性/女性)		6/6	5/6	6/6	6/6
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	男性	0.270 ± 0.059	0.477 ± 0.121	1.25 ± 0.35	2.04 ± 0.53
	女性	0.271 ± 0.074	0.703 ± 0.159	1.19 ± 0.39	2.03 ± 0.61
$T_{max,ss}$ (hr) ^{a)}	男性	0.50 (0.08-1.99)	2.00 (0.50-2.00)	2.00 (0.50-4.00)	0.75 (0.50-4.00)
	女性	0.63 (0.49-4.00)	0.87 (0.50-4.00)	2.00 (0.50-4.00)	4.00 (0.75-4.00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	男性	1.20 ± 0.28	2.31 ± 0.71	5.95 ± 1.69	9.49 ± 2.80
	女性	1.25 ± 0.41	2.94 ± 0.49	5.17 ± 1.39	9.85 ± 3.40
$t_{1/2,ss}$ (hr)	男性	14.2 ± 7.9	21.9 ± 3.9	17.4 ± 4.2	15.2 ± 2.3
	女性	22.5 ± 7.2	25.9 ± 5.9	24.7 ± 3.5	26.2 ± 4.8

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値-最大値)

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

オピオイド鎮痛剤が定時投与されている日本人がん性疼痛患者を対象に、本剤 (最終製剤) 100、200、300、400 及び 800 µg¹⁸⁾ を舌下投与したとき、定時投与オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ又はオキシコドン製剤が投与されている患者 (薬物動態評価例数 8 例)¹⁹⁾ における、単回投与時及び反復投与時²⁰⁾ の投与後 1 時間の血漿中未変化体濃度は図 1 のとおりであった (5.3.5.1-2: 2246-02 試験)。

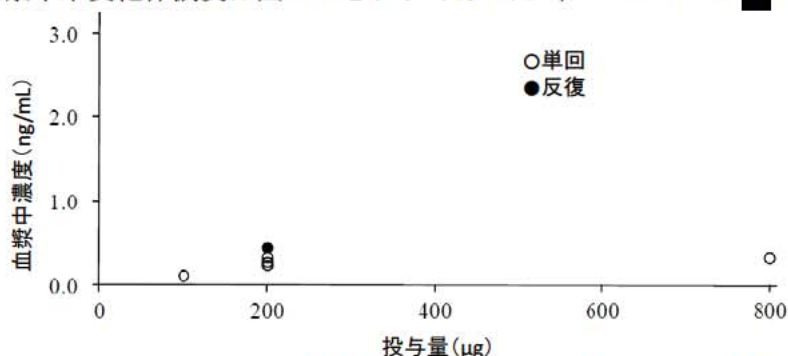


図 1 日本人がん性疼痛患者における単回投与時及び反復投与時の本剤投与 1 時間後の血漿中未変化体濃度 (5.3.5.1-2: 2246-02 試験)

日本人がん性疼痛患者 (薬物動態評価例数 11 例) を対象に、本剤 (処方 3 製剤) 100、200、400、600 又は 800 µg²¹⁾ を 1 日 4 回反復舌下投与したとき、1 日目及び 4 日目における投与後 1 時間及び 6 時間の血漿中未変化体濃度は図 2 のとおりであった (参考 5.3.5.1-3: 2246-01 試験)。

¹⁸⁾ 突出痛に対して使用していたモルヒネ速放性製剤の 1 回量に基づき、以下の換算式により算出された本剤の 1 回投与量が投与された
 本剤の 1 回投与量 = 突出痛に対するモルヒネ速放性製剤 1 回量 × 6 × 換算比 (1/37.5 又は 1/75) × 1/4

¹⁹⁾ 定時投与されているオピオイド製剤がフェンタニル貼付剤以外で、かつ本剤が投与された患者。

²⁰⁾ 1 例で、「75:1 投与期」の 3 回目投与後 1 時間の血漿中未変化体濃度が測定された。

²¹⁾ 1 回あたり定時投与のオピオイド鎮痛剤の 1 日量に基づき、100:1、75:1、50:1 又は 37.5:1 の換算比により算出した本剤の 1 日投与量の 1/4 量が投与された。なお、本剤 800 µg 投与時に薬物動態が評価された患者はいなかった。

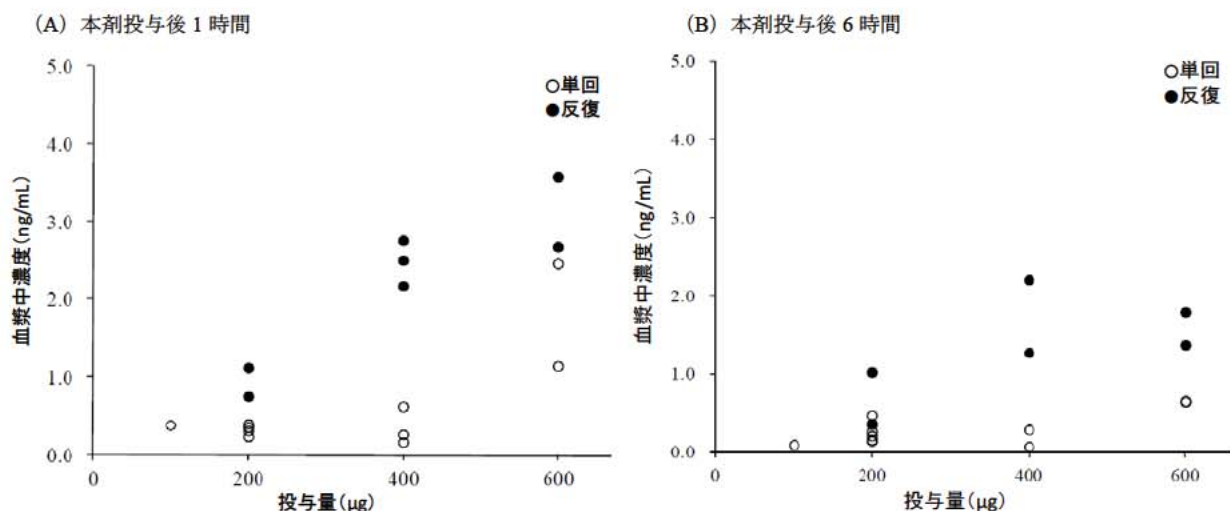


図2 日本人がん性疼痛患者における本剤投与1日目及び4日目の本剤投与1時間 (A) 及び6時間 (B) 後の血漿中未変化体濃度 (参考 5.3.5.1-3: 2246-001 試験)

<外国人における成績>

外国人がん性疼痛患者（薬物動態評価例数8例）を対象に、本剤（処方1製剤）100 μg 錠、200 μg 錠又は400 μg 錠1錠を絶食下で単回舌下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表9のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に伴って増加し、投与量により T_{max} に大きな違いは認められなかった（参考 5.3.3.2-1: SuF-001 試験）。

表9 外国人がん性疼痛患者に本剤を単回舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（参考 5.3.3.2-1: SuF-001 試験）

投与量	100 μg	200 μg	400 μg
C_{max} (ng/mL)	0.24 ± 0.14	0.47 ± 0.16	0.96 ± 0.44
T_{max} (hr) ^{a)}	0.51 (0.28-1.00)	1.00 (0.30-1.50)	1.00 (0.17-1.50)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1.24 ± 0.52	2.65 ± 0.65	4.85 ± 1.54
$t_{1/2}$ (hr)	6.08 ± 2.04	6.28 ± 1.59	5.37 ± 1.71

評価例数8例、平均値 ± 標準偏差、a) 中央値（最小値-最大値）

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤舌下投与時の薬物動態について、新たな問題は認められていないと判断した。

(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Ⅲ相試験2試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験、5.3.5.1.2: 2246-002 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 2246-003 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（参考 5.3.5.1.4: EN3267-005 試験）及び海外長期投与試験（参考 5.3.5.2.2: EN3267-007 試験）の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、日本人がん性疼痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.3: 2246-001 試験）の成績が提出された。

本邦における開発計画について、突出痛に対するオピオイド鎮痛剤を経口モルヒネ製剤から本剤へ切り替える際の推奨換算比を検討し、推奨換算比に基づき他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために国内第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.3: 2246-001 試験）及び国内第Ⅲ相

試験（5.3.5.1.2: 2246-002 試験）が実施されたが、海外での承認用法・用量は、類薬（Actiq[®]）と同様に全ての患者で本剤 100 µg から開始し、漸増法により患者ごとに至適用量を決定するとされていること等を踏まえ、申請者は、本邦でも低用量から開始し、十分な鎮痛効果が得られるまで漸増することによって至適用量を決定しすることが適切と考え、新たに国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2276-004 試験）が実施されている。

国内試験において、「疼痛強度（Pain Intensity: PI）」は、患者により治験薬投与直前とそれ以後の各時点の痛みの強さが疼痛 Visual analogue scale（VAS）値で評価され、「疼痛緩和評価（Pain relief: PR）」は「0: 完全に治まった」、「1: かなり治まった」、「2: まあまあ治まった」、「3: あまり治まっていない」及び「4: 全く治まっていない」の 5 段階で評価された。

なお、有害事象について、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Ⅲ相プラセボ対照比較試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

1 日 1～4 回のオピオイド鎮痛剤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、定時投与オピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤又は坐剤 20 mg/日以上²²⁾、オキシコドン経口剤 10 mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤 12.5 µg/hr 相当以上）が使用されており、その 1 日量が一定である患者のうち、観察期（4 日間）に前治療レスキュー薬投与に関する基準²³⁾を満たした患者（目標症例数 48 例、二重盲検期投与例として 32 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、プラセボ対照無作為化二重盲検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 100 µg から開始し、200、300、400、600 及び 800 µg の順に一段階ずつ漸増して舌下投与すると設定された。用量漸増期で至適用量²⁴⁾が決定した患者が二重盲検期に移行し、二重盲検期では 9 回の突出痛に対し、用量漸増期で決定した至適用量の本剤又はプラセボをそれぞれ 6 又は 3 回舌下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。二重盲検期終了後は継続投与期に移行し、突出痛に対し本剤を至適用量から開始し、必要に応じて増減して舌下投与、投与期間は 12 週間と設定された。投与開始後 30 分で十分な除痛が得られない場合は、用量漸増期及び継続投与期には本剤 100 又は 200 µg²⁵⁾を、二重盲検期には前治療レスキュー薬を追加投与することが可能と設定され、さらに 30 分後に十分な除痛が得られない場合、前治療レスキュー薬の追加投与が可能と設定された。各突出痛に対する本剤の投与間隔は 2 時間以上あけると設定され、用量漸増期は、1 日最大 4 回の突出痛に対して評価が実施された²⁶⁾。

総投与症例 42 例のうち全例が安全性解析対象集団及び用量漸増期の有効性解析対象集団であった。用

²²⁾ 定時投与オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ坐剤を使用していた患者はいなかった。

²³⁾ 観察期に突出痛に対するレスキュー薬投与前後の VAS 及びレスキュー薬投与後の PR 評価を 2 回以上実施し、そのうち 3 分の 2 以上で、以下の 2 つの基準をいずれも満たしていることとされた。

- ・投与 30 分後及び 60 分後の VAS 値が、いずれも前治療レスキュー薬投与直前の VAS 値に対して 18 mm 以上、かつ 1/3 以上減少
- ・前治療レスキュー薬投与後 30 分及び 60 分の PR（PR30 及び PR60）がいずれも 2 以下

²⁴⁾ 至適用量は、突出痛に対して本剤を投与し、本剤 100～300 µg の場合 2 回の有効判定のいずれにおいても有効、400～800 µg の場合、2 回又は 3 回の有効判定のうち 2 回の判定で有効とされた用量と設定され、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。無効だった場合及び追加レスキューされた場合、次の用量に増量された。

- ・本剤投与後 2 時間未満に通常レスキュー薬を追加投与していない
- ・投与後 30 分及び 60 分の PR が 0、1 又は 2 のいずれか
- ・本剤投与後 30 分及び 60 分後の VAS 値が、いずれも投与直前の VAS の値に対して 18 mm 以上、かつ 1/3 以上減少
- ・許容できない副作用が発現しておらず、かつ治験責任医師等が投与継続可能と判断

なお、通常レスキュー薬の追加投与は、本剤投与後 30 分の評価終了後より必要に応じて可能と設定された。

²⁵⁾ 至適用量が 100、200 及び 300 µg の場合には本剤 100 µg を、至適用量が 400 及び 600 µg の場合には本剤 200 µg を追加投与すると設定された。なお、至適用量が 800 µg の場合には、前治療レスキュー薬を追加投与すると設定された。

²⁶⁾ 就寝中等の疼痛強度評価ができないときに突出痛が発現した場合、用量漸増期及び二重盲検期には前治療レスキュー薬、継続投与期には本剤を投与すると設定された。

量漸増期で至適用量が決定し二重盲検期に移行した 37 例が Full Analysis Set (FAS) であった。また、二重盲検期を完了した 32 例が継続投与期に移行した。

治験中止例は、用量漸増期 5 例（有害事象、医師の判断各 2 例、効果不十分 1 例）、二重盲検期 5 例（評価未完遂、医師の判断各 2 例、有害事象 1 例）、継続投与期 19 例（有害事象 9 例、被験者の申し出 4 例、医師の判断 3 例、併用薬違反 2 例、効果不十分 1 例）であった。

安全性解析対象集団の用量漸増期、二重盲検期及び継続投与期における本剤及び他のオピオイド鎮痛剤の投与状況は表 10 のとおりであった。

表 10 用量漸増期、二重比較期及び継続投与期における
定時投与オピオイド鎮痛剤及びレスキュー薬の投与状況（5.3.5.1.1: 2246-004 試験、安全性解析対象集団）

定時投与 オピオイド鎮痛剤	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		前治療レスキュー薬	
				投与回数 (回/日)	投与量 (μ g/日)	投与回数 (回/日)	投与量 ^{a)} (mg/日)
用量漸増期							
モルヒネ	4	345.0 $\pm$ 298.5	9.5 $\pm$ 6.2	1.8 $\pm$ 0.8	441.7 $\pm$ 284.3	1.4 $\pm$ 0.7	116.7 $\pm$ 101.0
オキシコドン	18	44.2 $\pm$ 27.0	6.1 $\pm$ 4.2	1.5 $\pm$ 0.5	230.6 $\pm$ 124.8	1.9 $\pm$ 0.9	18.0 $\pm$ 15.3
フェンタニル	20	132.0 $\pm$ 87.3	6.8 $\pm$ 7.8	1.9 $\pm$ 0.6	356.3 $\pm$ 208.2	1.9 $\pm$ 0.9	29.1 $\pm$ 28.5
全体	42	114.6 $\pm$ 133.6	6.7 $\pm$ 6.3	1.7 $\pm$ 0.6	310.6 $\pm$ 194.9	1.9 $\pm$ 0.9	31.5 $\pm$ 42.3
二重盲検期							
モルヒネ	4	345.0 $\pm$ 298.5	13.5 $\pm$ 4.7	1.1 $\pm$ 0.1	361.9 $\pm$ 242.3	1.3 $\pm$ 0.5	83.0 $\pm$ 87.8
オキシコドン	16	45.9 $\pm$ 28.2	9.8 $\pm$ 5.5	1.5 $\pm$ 0.5	201.5 $\pm$ 115.4	1.8 $\pm$ 0.7	16.0 $\pm$ 10.9
フェンタニル	17	137.6 $\pm$ 91.4	11.3 $\pm$ 6.3	1.5 $\pm$ 0.6	276.2 $\pm$ 203.9	1.8 $\pm$ 1.0	28.6 $\pm$ 29.2
全体	37	120.4 $\pm$ 140.3	10.9 $\pm$ 5.8	1.5 $\pm$ 0.5	253.2 $\pm$ 178.0	1.7 $\pm$ 0.8	29.1 $\pm$ 38.3
継続投与期							
モルヒネ	4	324.5 $\pm$ 287.8	62.3 $\pm$ 58.0	2.2 $\pm$ 0.8	1052.8 $\pm$ 743.0	1.2 $\pm$ 0.2	93.5 $\pm$ 78.5
オキシコドン	13	63.3 $\pm$ 31.3	61.7 $\pm$ 28.1	3.0 $\pm$ 1.3	641.5 $\pm$ 505.6	1.5 $\pm$ 0.5	13.5 $\pm$ 7.4
フェンタニル	15	161.7 $\pm$ 110.6	38.3 $\pm$ 35.7	3.3 $\pm$ 1.9	917.1 $\pm$ 677.0	1.7 $\pm$ 0.9	24.6 $\pm$ 20.9
全体	32	142.1 $\pm$ 144.9	50.8 $\pm$ 36.7	3.1 $\pm$ 1.6	822.1 $\pm$ 619.9	1.6 $\pm$ 0.8	29.1 $\pm$ 37.4

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 経口モルヒネ換算量、試験途中で定時投与オピオイド鎮痛剤の種類を変更した患者は試験開始時に投与していた薬剤で集計

主要評価項目である二重盲検期の FAS における治験薬投与後 30 分の疼痛強度変化量（Pain Intensity Difference: PID30、平均値 $\pm$ 標準偏差）は、本剤投与時 41.11 $\pm$ 23.03、プラセボ投与時 33.85 $\pm$ 25.39 であった。本剤投与時とプラセボ投与時の PID30 の群間差とその 95%信頼区間は 7.19 [2.59, 11.79] 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、投与前 VAS 値を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデルによる解析、 $p=0.002$ ）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、全試験期間において 95.2%（40/42 例）に認められ、期間別では、用量漸増期 47.6%（20/42 例）、二重盲検期 51.4%（19/37 例）、継続投与期 93.8%（30/32 例）であった。死亡例は二重盲検期に 1 例（肺感染 $< 200 \mu\text{g}^{27)}$ ）に認められたが、治験薬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（ $< >$ 内は有害事象発現直前の本剤投与量）、二重盲検期に 1 例（神経根炎 $< 100 \mu\text{g}>$ ）、継続投与期に 5 例（肺炎、尿閉、胃腸炎、感染性胸水、便秘 $< \text{それぞれ } 600 \mu\text{g}^{27)}$ 、 $400 \mu\text{g}$ 、 $800 \mu\text{g}$ 、 $100 \mu\text{g}$ 及び $100 \mu\text{g}>$ 各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。有害事象による中止²⁸⁾（ $< >$ 内は中止時の本剤投与量）は、用量漸増期に 2 例（全身健康状態低下 $< 200 \mu\text{g}>$ 及び痙攣 $< 400 \mu\text{g}>$ 各 1 例）、継続投与期に 9 例（全身健康状態低下 5 例 $< 100 \mu\text{g}$: 1 例、 $300 \mu\text{g}$: 2 例、 $400 \mu\text{g}$: 2 例 $>$ 、全身健康状態低下・貧血・血小板減少症・倦怠感 $< 100 \mu\text{g}>$ 、中枢神

²⁷⁾ 悪化が認められた直前の本剤投与量。なお、有害事象は本剤投与開始前に発現した。

²⁸⁾ 死亡例を除く。

経系転移＜400 µg＞、尿閉＜400 µg＞及び肺炎＜600 µg＞各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との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 26.2%（11/42 例）に認められ、期間別では、用量漸増期 11.9%（5/42 例）、二重盲検期 10.8%（4/37 例）、継続投与期 18.8%（6/32 例）に認められ、主な事象は傾眠（用量漸増期 3 例、継続投与期 1 例）、便秘（用量漸増期 1 例、二重盲検期 1 例、継続投与期 1 例）、悪心（継続投与期 3 例）、嘔吐（用量漸増期 1 例、二重盲検期 2 例、継続投与期 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）について、有害事象として継続投与期に血圧上昇が 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者に本剤 100～800 µg を舌下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。

（2）第Ⅲ相プラセボ対照交叉比較試験（5.3.5.1.2: 2246-02 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

1 日平均 0.5 回以上 3 回以下のレスキュー薬投与を必要とする突出痛が見込まれる日本人がん性疼痛患者で、定時投与オピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル貼付剤）が使用されており、突出痛に対するレスキュー薬としてモルヒネ速放性製剤（1 回量 5、10、15 又は 20 mg）が使用されている患者のうち、観察期（4 日間）に前治療レスキュー薬投与に関する基準²⁹⁾を満たした患者（目標症例数 48 例、各群 8 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）が実施された。

用法・用量は、観察期における前治療レスキュー薬である経口モルヒネ速放性製剤の 1 回量を基に、37.5: 1 の換算比で算出した量³⁰⁾の本剤を舌下投与する「37.5: 1 投与期」、75: 1 の換算比で算出した量の本剤を舌下投与する「75: 1 投与期」、観察期と同一用量の経口モルヒネ速放性製剤を投与する「実対照薬投与期」の 3 期が設定され、各投与期の順序は各患者に無作為に割付けられた。起床時から就寝前までに発生した 3 回の突出痛に対し、「37.5: 1 投与期」及び「75: 1 投与期」には、本剤又はプラセボをそれぞれ 2 回又は 1 回の計 3 回、無作為に割り付けられた順番に二重盲検下で舌下投与、実対照薬投与期には非盲検下で経口モルヒネ速放性製剤を投与すると設定された。投与開始後 30 分で十分な除痛が得られない場合は、観察期と同一用量の経口モルヒネ速放性製剤の追加投与が可能と設定された。各突出痛に対する本剤の投与間隔は 2 時間以上あけると設定された。

総投与症例 51 例全例が安全性解析対象集団であり、FAS であった。

治験中止例は 4 例（有害事象 2 例、被験者の申し出及び医師の判断 各 1 例）であった。

安全性解析対象集団における本剤及び他のオピオイド鎮痛剤の投与状況は表 11 のとおりであった。

²⁹⁾ 観察期に突出痛に一定用量の前治療モルヒネ速放性製剤を投与し、以下の基準を 2 回以上満たしていることとされた。

・レスキュー直前に実施した VAS による疼痛強度評価がすべて 3 cm 以上であり、レスキュー後 30 分の VAS による疼痛強度の値が、レスキュー直前に対して平均 1.8 cm 以上、かつ平均 1/3 以上減少

³⁰⁾ 本剤の 1 回投与量は、以下の換算式により算出された。

本剤の 1 回投与量＝モルヒネ速放性製剤レスキュー 1 回量×6×換算比（1/37.5 又は 1/75）×1/4 として計算

表 11 定時投与オピオイド鎮痛剤の投与量別の本剤及び実対照薬の投与状況 (5.3.5.1.2: 2246-02 試験、安全性解析対象集団)

定時投与 オピオイド鎮痛剤	評価 例数	定時投与量 ^{a)} (mg/日)	投与期間 (日)	レスキュー薬				
				投与期	本剤		経口モルヒネ速放性製剤	
					投与回数 (回/日)	投与量 (μ g/回)	投与回数 (回/日)	投与量 (mg/回)
モルヒネ	7	54.3 $\pm$ 37.8	8.6 $\pm$ 5.0	75: 1 投与期	1.3 $\pm$ 0.5	200.0 $\pm$ 115.5	1.8 $\pm$ 0.7	11.7 $\pm$ 7.6
				37.5: 1 投与期	1.0 $\pm$ 0.0	400.0 $\pm$ 230.9	1.0 $\pm$ 0.0	9.2 $\pm$ 5.8
				実対照薬投与期 ^{b)}	—	—	1.8 $\pm$ 0.8	9.2 $\pm$ 5.8
オキシコドン	19	50.1 $\pm$ 35.7	10.0 $\pm$ 5.5	75: 1 投与期	1.2 $\pm$ 0.4	147.1 $\pm$ 51.4	1.2 $\pm$ 0.5	7.0 $\pm$ 2.6
				37.5: 1 投与期	1.2 $\pm$ 0.4	305.3 $\pm$ 122.4	1.1 $\pm$ 0.3	7.7 $\pm$ 3.3
				実対照薬投与期 ^{b)}	—	—	1.8 $\pm$ 0.6	7.8 $\pm$ 3.1
フェンタニル	25	160.2 $\pm$ 114.8	8.2 $\pm$ 4.2	75: 1 投与期	1.3 $\pm$ 0.5	232.0 $\pm$ 98.8	1.5 $\pm$ 0.7	11.7 $\pm$ 5.1
				37.5: 1 投与期	1.2 $\pm$ 0.5	464.0 $\pm$ 197.7	1.4 $\pm$ 0.5	12.1 $\pm$ 5.4
				実対照薬投与期 ^{b)}	—	—	1.9 $\pm$ 0.9	11.7 $\pm$ 5.0
全体	51	104.7 $\pm$ 99.9	8.9 $\pm$ 4.8	75: 1 投与期	1.2 $\pm$ 0.4	198.0 $\pm$ 94.6	1.4 $\pm$ 0.6	10.4 $\pm$ 5.1
				37.5: 1 投与期	1.2 $\pm$ 0.4	396.1 $\pm$ 189.7	1.2 $\pm$ 0.4	10.2 $\pm$ 5.2
				実対照薬投与期 ^{b)}	—	—	1.8 $\pm$ 0.8	9.9 $\pm$ 4.8

平均値 $\pm$ 標準偏差、a) 経口モルヒネ換算、b) 初回レスキュー及び追加レスキューの合計

主要評価項目である FAS における PID30 及び本剤とプラセボ又は実対照薬との差は、表 12 のとおりであり、本剤投与時では 37.5: 1 投与期及び 75: 1 投与期のいずれにおいてもプラセボ投与時と比較して統計学的有意差が認められた（治験薬、群、投与期、投与前 VAS 値を固定効果、患者を变量効果とした混合効果モデルによる解析、それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.014$ ）。また、本剤投与時では 37.5: 1 投与期及び 75: 1 投与期のいずれにおいても実対照薬に対する群間差（本剤投与時-プラセボ投与時）の 95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値 ($\Delta = -10$ mm) を上回った。

表 12 治験薬投与後 30 分の疼痛強度変化量 (PID30) 及びその本剤とプラセボ又は実対照薬との差 (5.3.5.1.2: 2246-02 試験、FAS)

		評価例数	平均値 $\pm$ 標準偏差	本剤とプラセボとの差 [95%信頼区間] (mm) ^{a)}	本剤と実対照薬との差 [95%信頼区間] (mm) ^{a)}
本剤	37.5: 1 投与期	50	34.83 $\pm$ 16.96	8.49 [4.89, 12.09]	2.22 [-1.11, 5.55]
	75: 1 投与期	49	31.83 $\pm$ 18.40	4.54 [0.94, 8.14]	-1.73 [-5.07, 1.60]
プラセボ		51	26.95 $\pm$ 19.45	-	-
実対照薬		48	33.21 $\pm$ 16.96	-	-

a) 治験薬、群、投与期、投与前 VAS 値を固定効果、患者を变量効果とした混合効果モデルにより算出

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、全試験期間において 58.8% (30/51 例) に認められ、期間別では、37.5: 1 投与期 29.4% (15/51 例)、75: 1 投与期 20.4% (10/49 例)、実対照薬投与期 22.9% (11/48 例) であった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象（＜＞内は有害事象発現直前の本剤投与量）は、37.5: 1 投与期に 2 例（食欲不振・脱水＜400 μ g＞及び癌疼痛＜400 μ g＞各 1 例）、実対照薬投与期に 1 例（悪心・嘔吐）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。有害事象による中止（＜＞内は中止時の本剤投与量）は、37.5: 1 投与期に 1 例（悪心・嘔吐＜200 μ g＞）、実対照薬投与期に 1 例（悪心・嘔吐）認められ、37.5: 1 投与期 1 例の治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との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 17.6% (9/51 例)、期間別では、37.5: 1 投与期 11.8% (6/51 例)、75: 1 投与期 6.1% (3/49 例)、実対照薬投与期 6.3% (3/48 例) に認められ、主な事象は傾眠（37.5: 1 投与期 3 例、75: 1 投与期 1 例、実対照薬投与期 1 例）、便秘（37.5: 1 投与期 1 例、75: 1 投与期 1 例、実対照薬投与期 1 例）、悪心（37.5: 1 投与期 1 例、75: 1 投与期 1 例、実対照薬投与期 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者に、前治療レスキュー薬である経口モルヒネ速放性製剤の投与量に基づき 37.5: 1 又は 75: 1 の換算比で算出した量の本剤を舌下投与したとき、本剤のがん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。

(3) 国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 2246-03 試験<20 年 月～20 年 月>)

第Ⅲ相プラセボ対照交叉比較試験 (5.3.5.1.2: 2246-02 試験) を終了した日本人がん性疼痛患者 (目標症例数 30 例) 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、第Ⅲ相プラセボ対照交叉比較試験 (5.3.5.1.2: 2246-02 試験) の観察期における前治療レスキュー薬である経口モルヒネ速放性製剤の 1 回量を基に、37.5: 1 の換算比で算出した本剤の用量³¹⁾から開始し、治験責任医師等の判断により適宜増減して舌下投与すると設定された。投与開始後 30 分で十分な除痛が得られない場合は、観察期と同一用量の経口モルヒネ速放性製剤の追加投与が可能と設定され、各突出痛に対する本剤の投与間隔は 2 時間以上あけると設定された。投与期間は 12 週間と設定され、患者が希望した場合さらに本剤投与が継続された。

総投与症例 43 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。

投与開始後 12 週までの治験中止例は、24 例 (有害事象、被験者の申し出及び医師の判断 各 6 例、臨床検査値異常 4 例、来院せず及び観察・検査の実施不可能 各 1 例) であった。

安全性解析対象集団における本剤の投与状況は表 13 のとおりであった。

表 13 定時投与オピオイド鎮痛剤及びレスキュー薬の投与状況 (5.3.5.2.1: 2246-03 試験、安全性解析対象集団)

定時投与 オピオイド鎮痛剤	評価例数	投与期間 (日)	本剤		本剤以外のオピオイド 鎮痛剤投与量 ^{a)} (mg/日)
			投与回数 (回/日)	投与量 (μg/日)	
モルヒネ	5	66.4 ± 47.5	1.8 ± 0.8	975.2 ± 743.5	158.0 ± 131.1
オキシコドン	14	197.0 ± 294.6	1.9 ± 0.9	684.2 ± 546.1	65.0 ± 38.8
フェンタニル	24	93.6 ± 88.8	2.5 ± 1.1	1,355.8 ± 843.1	294.1 ± 221.5
合計	43	124.1 ± 184.7	2.2 ± 1.1	1,092.9 ± 794.4	203.7 ± 200.7

平均値 ± 標準偏差

a) 定時投与量及びレスキュー投与量の合計、試験途中で定時投与オピオイド鎮痛剤の種類を変更した患者は試験開始時に投与していた薬剤群で集計

有効性評価項目である投与 30 分後の PR (PR30) は表 14 のとおりであり、本剤の継続投与による効果減弱を示唆する傾向は認められなかった。

表 14 本剤投与後30分のPRの投与期間別推移 (5.3.5.2.1: 2246-03試験、有効性解析対象集団)

投与期間	1～14 日	15～28 日	29～42 日	43～56 日	57～70 日	71 日以降
評価例数	43	32	28	24	22	22
PR30 ^{a)}	1.61 ± 0.57	1.54 ± 0.51	1.51 ± 0.65	1.40 ± 0.63	1.49 ± 0.67	1.56 ± 0.60

平均値 ± 標準偏差、a) 0 (完全に治まった)、1 (かなり治まった)、2 (まあまあ治まった)、3 (あまり治まっていない)、4 (全く治まっていない)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、97.7% (42/43 例) に認められた。死亡例 (< >内は中止時の本剤投与量) は 6 例 (悪性新生物 3 例<600 μg 1 例及び 800 μg 2 例>、播種性血管内凝固<400 μg>、意識変容状態<200 μg>及び髄膜転移・呼吸不全<800 μg> 各 1 例) 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。死亡以外の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象²⁸⁾ は表 15 のとおりであった。

³¹⁾本剤の 1 回投与量は、以下の換算式により算出された。

本剤の 1 回投与量 = モルヒネ速放性製剤レスキュー 1 回量 × 6 × 1/37.5 × 1/4

また、種々の製剤の組み合わせを使用した場合の有効性及び安全性を検討するため、継続開始時の用量が 200 及び 400 μg の被験者は、それぞれ 2 週間 100 μg 錠 2 錠、200 μg 錠 2 錠の期間を設けた後、200 μg 錠 1 錠、400 μg 錠 1 錠に変更、また 12 週間の投与期間中 100 μg へ減量された患者は、50 μg 錠 2 錠を次の観察日まで使用し、それ以降は 100 μg 錠 1 錠へ変更するとされた。

表 15 死亡以外の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象 (5.3.5.2.1: 2246-003 試験、安全性解析対象集団)

死亡以外の重篤な有害事象 ^{a)} (16 例)	肺炎 2 例 (いずれも 800 µg)、胃食道逆流性疾患 (200 µg)*、排尿困難 (800 µg)*、悪性新生物 (800 µg)、貧血 (800 µg)、発熱・脱水 (400 µg)、嘔吐・癌疼痛・高カルシウム血症・低ナトリウム血症・脱水 (200~600 µg)、転移性新生物・癌疼痛 (800 µg)、癌疼痛・十二指腸閉塞 (400 µg・800 µg)、医療機器関連感染・貧血 (400 µg・600 µg)、嘔吐・食欲減退 (200 µg)、悪心・嘔吐 (400 µg)、食欲減退 (300 µg)、癌疼痛 (200 µg)、卵巣摘除 (200 µg) 各 1 例
死亡以外の中止に至った有害事象 ^{b)} (14 例)	肝機能異常 2 例 (400 µg、800 µg)、転移性新生物・癌疼痛 (800 µg)、十二指腸閉塞 (800 µg)、呼吸抑制* (500 µg)、そう痒症* (600 µg)、不眠症*・失見当識* (800 µg)、嚥下障害 (600 µg)、悪性腹水・傾眠 (200 µg)、髄膜転移 (800 µg)、呼吸困難 (800 µg)、全身健康状態低下 (200 µg)、腎機能障害 (800 µg)、肺炎 (800 µg) 各 1 例

*: 因果関係が否定されていない有害事象、a) () 内は有害事象発現直前の本剤投与量、b) () 内は中止時の本剤投与量

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、51.2% (22/43 例) に認められ、主な事象は悪心 8 例、傾眠 8 例、便秘 7 例、嘔吐 7 例、回転性めまい 3 例等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数) について、有害事象として血圧上昇及び血圧低下が各 1 例に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者の突出痛に対して本剤を舌下投与したとき、良好な疼痛コントロールが維持され、安全性に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、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、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (5.3.5.1.1: 2246-004 試験) における主な患者背景別の至適用量決定率及び PID30 は表 16 のとおりであり、患者数が限られているため厳密な評価はできないが、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、特に有効性に顕著な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 16 国内第Ⅲ相試験における至適用量決定率及び至適用量 PID30
(2246-004 試験: 5.3.5.1.1 用量漸増期: 有効性解析対象集団、二重盲検期: FAS)

		用量漸増期における至適用量決定率 (%)	二重盲検期における PID30 (評価例数) ^{a)}			
			評価例数	プラセボ投与時	本剤投与時	群間差 [95%信頼区間] (本剤-プラセボ) ^{b)}
全体		90.5 (38/42)	37	33.9 ± 25.4	41.1 ± 23.0	7.2 [2.6, 11.8]
年齢	65 歳未満	84.6 (11/13)	11	35.0 ± 28.9	37.9 ± 26.9	2.1 [-8.5, 12.6]
	65 歳以上	93.1 (27/29)	26	33.4 ± 24.1	42.4 ± 21.3	9.1 [4.2, 14.1]
性別	男性	92.0 (23/25)	22	34.8 ± 26.5	43.2 ± 23.9	8.4 [2.0, 14.8]
	女性	88.2 (15/17)	15	32.5 ± 24.0	38.2 ± 21.6	5.4 [-1.0, 11.9]
定時投与オピオイド鎮痛剤の種類	モルヒネ製剤	100 (4/4)	4	41.4 ± 29.8	48.2 ± 25.6	6.6 [-12.0, 25.2]
	オキシコドン製剤	88.9 (16/18)	16	35.0 ± 26.3	39.2 ± 22.0	4.2 [-2.1, 10.5]
	フェンタニル製剤	90.0 (18/20)	17	30.8 ± 23.4	41.1 ± 23.2	10.2 [3.3, 17.2]
定時投与オピオイド鎮痛剤の投与量	中央値未満	85.7 (12/14)	11	35.3 ± 27.2	39.3 ± 20.7	3.4 [-4.5, 11.3]
	中央値以上	92.9 (26/28)	26	33.2 ± 24.7	41.9 ± 24.0	8.9 [3.2, 14.6]
観察期におけるレスキューオピオイド鎮痛剤の種類	モルヒネ製剤	93.8 (15/16)	14	37.5 ± 28.2	45.8 ± 20.9	7.4 [-1.4, 16.2]
	オキシコドン製剤	88.5 (23/26)	23	31.8 ± 23.6	38.5 ± 23.8	7.1 [1.8, 12.4]
観察期におけるレスキューオピオイド鎮痛剤の投与量	中央値未満	100 (10/10)	9	33.5 ± 28.6	42.4 ± 20.7	7.9 [-0.3, 16.1]
	中央値以上	87.5 (28/32)	28	34.0 ± 24.5	40.7 ± 23.8	6.9 [1.4, 12.4]

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 主要解析モデルによる最小二乗平均値の群間差 [95%信頼区間]

機構は、国内臨床試験では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

機構は、本剤投与時の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、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (5.3.5.1.1: 2246-004 試験) 及び類似の試験デザインで実施さ

れた海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.4: EN3267-005 試験）の各投与期に認められた主な有害事象を提示し（表 17）、以下のように説明した。EN3267-005 試験と比較し 2246-004 試験において傾眠、腫瘍熱、便秘、倦怠感及び全身健康状態低下の発現割合が高い傾向が認められたが、腫瘍熱、倦怠感及び全身健康状態低下は原疾患に関連すると考えられ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。2246-004 試験で認められたオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象である傾眠及び便秘の多くは軽度から中等度であり、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められていない。以上より、本剤投与時に認められる主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。

また申請者は、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象である呼吸抑制に関連する事象について、申請用法・用量と異なる用法・用量で実施した国内第Ⅲ相プラセボ対照交叉比較試験（5.3.5.1.2: 2246-002 試験）において因果関係が否定されていない重度の呼吸抑制 1 例が認められたこと、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 2246-003 試験）において呼吸抑制 1 例及び呼吸困難 6 例、低用量から本剤を漸増して投与を行った国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）において呼吸困難 3 例が認められたが、2246-003 試験の呼吸抑制 1 例（2246-002 試験で呼吸抑制を発現した患者と同一）を除き、治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

表 17 国内第Ⅲ相プラセボ対象試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.4: EN3267-005 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		国内第Ⅲ相試験（2246-004 試験）				海外第Ⅲ相試験（EN3267-005 試験）			
		全体	用量 漸増期	二重盲検 期	継続 投与期	全体	用量 漸増期	二重盲検 期	継続 投与期
評価例数		42	42	37	32	131	131	66	72
すべての有害事象		40 (95.2)	20 (47.6)	19 (51.4)	30 (93.8)	96 (73.3)	53 (40.5)	22 (33.3)	61 (84.7)
因果関係が否定されていない有害事象		11 (26.2)	5 (11.9)	4 (10.8)	6 (18.8)	56 (42.7)	31 (23.7)	9 (13.6)	28 (38.9)
死亡		1 (2.4)	0	1 (2.7)	0	10 (7.6)	2 (1.5)	0	8 (11.1)
死亡以外の重篤な有害事象		6 (14.3)	0	1 (2.7)	5 (15.6)	18 (13.7)	4 (3.1)	0	14 (19.4)
死亡以外の中止に至った有害事象 ^{a)}		11 (26.2)	2 (4.8)	0	9 (28.1)	23 (17.6)	14 (10.7)	2 (3.0)	7 (9.7)
主な有害事象 (因果関係を 問わない)	傾眠	9 (21.4)	4 (9.5)	0	5 (15.6)	8 (6.1)	5 (3.8)	0	3 (4.2)
	腫瘍熱	9 (21.4)	1 (2.4)	3 (8.1)	7 (21.9)	0	0	0	0
	便秘	8 (19.0)	2 (4.8)	3 (8.1)	3 (9.4)	6 (4.6)	4 (3.1)	1 (1.5)	3 (4.2)
	嘔吐	7 (16.7)	2 (4.8)	3 (8.1)	4 (12.5)	15 (11.5)	5 (3.8)	1 (1.5)	9 (12.5)
	倦怠感	7 (16.7)	4 (9.5)	1 (2.7)	2 (6.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.4)
	全身健康状態低下	7 (16.7)	1 (2.4)	0	6 (18.8)	0	0	0	0
悪心		6 (14.3)	1 (2.4)	0	5 (15.6)	29 (22.1)	12 (9.2)	2 (3.0)	15 (20.8)

発現例数（割合 %）、a) 中止時期別及び中止時の本剤投与量別に集計

その上で申請者は、本剤の投与量、投与期間及び定時投与オピオイド鎮痛剤の種類が有害事象の発現状況に及ぼす影響、並びに投与部位における安全性について、以下のように説明した。

1) 投与量別の安全性について

申請者は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）の用量漸増期、二重盲検期及び継続投与期、並びに国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 2246-003 試験）における発現時投与量別の有害事象発現状況は表 18 及び表 19 のとおりであり、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）では高用量が投与された患者数が限られるものの、用量の増加に伴い有害事象の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。また、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 2246-003 試験）で認められた死亡以外の重篤な有害事象や中止に至った有害事象のうち、因果関係が否定されなかったのは、死亡以外の重篤な有害事象では 200 µg 群及び 800 µg 群で各 1 例（それぞれ胃食道逆流性疾患及び排尿困難）、投与中止に至った有害事象では 400～500、600 及び 800 µg 群で各 1 例（それぞれ呼吸抑制、そう痒症及び不眠症・失見当識）であり、用量の増加に伴って発現割合が増加する事象は認められず、増量に伴い安全性の懸念が増加することはないと考えることを説明した。

表 18 国内第Ⅲ相試験における用量別の有害事象発現状況 (5.3.5.1.1: 2246-004 試験、安全性解析対象集団)

有害事象発現時の本剤投与量 (μg)		100	200	300	400	600	800	合計
用量漸増期								
評価例数 ^{a)}		42	31	20	9	4	2	42
すべての有害事象		3 (7.1)	8 (25.8)	9 (45.0)	1 (11.1)	0	0	20 (47.6)
因果関係が否定されていない有害事象		0	2 (6.5)	3 (15.0)	0	0	0	5 (11.9)
死亡以外の重篤な有害事象		0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の中止に至った有害事象 ^{b)}		0	1	0	1	0	0	2 (4.8)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	倦怠感	0	2 (6.5)	2 (10.0)	0	0	0	4 (9.5)
	傾眠	0	2 (6.5)	2 (10.0)	0	0	0	4 (9.5)
二重盲検期								
評価例数 ^{a)}		10	9	11	4	2	1	37
すべての有害事象		5 (50.0)	6 (66.7)	7 (63.6)	1 (25.0)	0	0	19 (51.4)
因果関係が否定されていない有害事象		0	1 (11.1)	3 (27.3)	0	0	0	4 (10.8)
死亡		0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (2.7)
死亡以外の重篤な有害事象		1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.7)
死亡以外の中止に至った有害事象 ^{b)}		0	0	0	0	0	0	0
主な有害事象 (因果関係を問わない)	便秘	1 (10.0)	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (8.1)
	嘔吐	1 (10.0)	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (8.1)
	腫瘍熱	0	2 (22.2)	0	1 (25.0)	0	0	3 (8.1)
継続投与期								
評価例数 ^{a)}		10	13	14	10	6	2	32
すべての有害事象		9 (90.0)	8 (61.5)	6 (42.9)	8 (80.0)	4 (66.7)	1 (50.0)	30 (93.8)
因果関係が否定されていない有害事象		0	2 (15.4)	2 (14.3)	2 (20.0)	1 (16.7)	0	6 (18.8)
死亡以外の重篤な有害事象		2 (20.0)	0	0	1 (10.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	5 (15.6)
死亡以外の中止に至った有害事象 ^{b)}		2	0	2	4	1	0	9 (28.1)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	腫瘍熱	1 (10.0)	3 (23.1)	0	2 (20.0)	1 (16.7)	0	7 (21.9)
	全身健康状態低下	2 (20.0)	0	2 (14.3)	2 (20.0)	0	0	6 (18.8)
	悪心	1 (10.0)	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (10.0)	1 (16.7)	0	5 (15.6)
	傾眠	1 (10.0)	1 (7.7)	2 (14.3)	0	1 (16.7)	0	5 (15.6)
	嘔吐	2 (20.0)	0	1 (7.1)	1 (10.0)	0	0	4 (12.5)

発現例数 (割合 %)

a) 当該投与量の本剤が 1 回以上投与された患者、b) 中止時期別及び中止時の本剤投与量別に集計した発現例数

表 19 国内長期投与試験における用量別の有害事象発現状況 (5.3.5.2.1: 2246-003 試験、安全性解析対象集団)

有害事象発現時の本剤投与量 (μg)		100	200	300	400~500	600	800	合計
投与量経験被験者数 ^{a)}		0	18	4	34	18	18	43
すべての有害事象		0	15 (83.3)	3 (75.0)	24 (70.6)	15 (83.3)	16 (88.9)	42 (97.7)
因果関係が否定されていない有害事象		0	6 (33.3)	3 (75.0)	10 (29.4)	8 (44.4)	7 (38.9)	22 (51.2)
死亡		0	1 (5.6)	0	2 (5.9)	1 (5.6)	2 (11.1)	6 (14.0)
死亡以外の重篤な有害事象		0	5 (27.8)	1 (25.0)	5 (14.7)	2 (11.1)	7 (38.9)	16 (37.2)
死亡以外の中止に至った有害事象 ^{b)}		0	2 (11.1)	0	2 (5.9)	2 (11.1)	8 (44.4)	14 (32.6)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	悪心	0	4 (22.2)	2 (50.0)	6 (17.6)	4 (22.2)	2 (11.1)	15 (34.9)
	嘔吐	0	6 (33.3)	3 (75.0)	7 (20.6)	3 (16.7)	1 (5.6)	14 (32.6)
	便秘	0	4 (22.2)	1 (25.0)	3 (8.8)	2 (11.1)	2 (11.1)	11 (25.6)
	口内炎	0	3 (16.7)	1 (25.0)	2 (5.9)	0	2 (11.1)	7 (16.3)
	下痢	0	2 (11.1)	0	3 (8.8)	2 (11.1)	0	5 (11.6)
	発熱	0	3 (16.7)	1 (25.0)	6 (17.6)	1 (5.6)	2 (11.1)	12 (27.9)
	倦怠感	0	2 (11.1)	1 (25.0)	5 (14.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	11 (25.6)
	末梢性浮腫	0	3 (16.7)	0	1 (2.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	8 (18.6)
	脱水	0	2 (11.1)	0	1 (2.9)	1 (5.6)	1 (5.6)	5 (11.6)
	食欲減退	0	2 (11.1)	2 (50.0)	0	2 (11.1)	0	4 (9.3)
	背部痛	0	1 (5.6)	0	2 (5.9)	0	1 (5.6)	4 (9.3)
	悪性新生物	0	0	0	1 (2.9)	1 (5.6)	2 (11.1)	4 (9.3)
	腫瘍熱	0	1 (5.6)	1 (25.0)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (9.3)
	癌疼痛	0	1 (5.6)	0	2 (5.9)	0	1 (5.6)	4 (9.3)
	傾眠	0	3 (16.7)	0	5 (14.7)	5 (27.8)	3 (16.7)	14 (32.6)
	頭痛	0	3 (16.7)	1 (25.0)	3 (8.8)	1 (5.6)	3 (16.7)	8 (18.6)
	感覚鈍麻	0	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (2.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	5 (11.6)
	不眠症	0	2 (11.1)	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (11.1)	6 (14.0)
	譫妄	0	0	0	1 (2.9)	0	4 (22.2)	5 (11.6)
	排尿困難	0	0	0	1 (2.9)	0	3 (16.7)	4 (9.3)
	呼吸困難	0	1 (5.6)	0	3 (8.8)	0	2 (11.1)	6 (14.0)

a) 当該投与量の本剤が 1 回以上投与された患者、b) 中止時の本剤投与量別に集計

2) 投与期間別の安全性について

申請者は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）の継続投与期及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1: 2246-003 試験）におけるオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象³²⁾の投与期間別の有害事象発現状況は表 20 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 20 国内第Ⅲ相試験の継続投与期及び国内長期試験における投与時期別の有害事象発現状況
(5.3.5.1.1: 2246-004 試験、5.3.5.2.1: 2246-003 試験、安全性解析対象集団)

	投与期間（日）	1～14	15～28	29～42	43～56	57～70	71～130	131～190	191～250	251～
国内 第Ⅲ相試験の 継続投与期	評価例数	32	23	20	16	15	13	0	0	0
	すべての有害事象	18 (56.3)	13 (56.5)	9 (45.0)	10 (62.5)	8 (53.3)	3 (23.1)	0	0	0
	オピオイドに特徴的な有害事象	7 (21.9)	3 (13.0)	2 (10.0)	2 (12.5)	2 (13.3)	0	0	0	0
	悪心	3 (9.4)	0	1 (5.0)	0	1 (6.7)	0	0	0	0
	嘔吐	2 (6.3)	1 (4.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
	便秘	0	1 (4.3)	1 (5.0)	1 (6.3)	0	0	0	0	0
	傾眠	3 (9.4)	1 (4.3)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
	呼吸困難	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
国内 長期試験	評価例数	43	35	29	24	22	22	10	9	7
	すべての有害事象	33 (76.7)	20 (57.1)	21 (72.4)	17 (70.8)	13 (59.1)	20 (90.9)	6 (60.0)	6 (66.7)	7 (100.0)
	オピオイドに特徴的な有害事象	19 (44.2)	5 (14.3)	5 (17.2)	3 (12.5)	4 (18.2)	8 (36.4)	4 (40.0)	3 (33.3)	4 (57.1)
	悪心	8 (18.6)	2 (5.7)	2 (6.9)	1 (4.2)	0	3 (13.6)	3 (30.0)	0	1 (14.3)
	嘔吐	9 (20.9)	4 (11.4)	1 (3.4)	1 (4.2)	2 (9.1)	4 (18.2)	1 (10.0)	2 (22.2)	2 (28.6)
	便秘	4 (9.3)	0	1 (3.4)	1 (4.2)	1 (4.5)	3 (13.6)	1 (10.0)	0	1 (14.3)
	傾眠	8 (18.6)	0	2 (6.9)	1 (4.2)	0	1 (4.5)	1 (10.0)	2 (22.2)	1 (14.3)
	呼吸困難	1 (2.3)	0	1 (3.4)	0	1 (4.5)	3 (13.6)	1 (10.0)	0	0
	呼吸抑制	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合 %）

3) 定時投与オピオイド鎮痛剤の種類別の安全性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）の用量漸増期、二重盲検期及び継続投与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 21 のとおりであり、モルヒネ製剤を使用している患者数は限られていることから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有害事象の発現割合及び発現した事象が大きく異なる傾向は認められないことを説明した。

表 21 国内第Ⅲ相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
(5.3.5.1.1: 2246-004 試験、安全性解析対象集団)

		用量漸増期			二重盲検期			継続投与期		
		モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
評価例数		4	18	20	4	16	17	4	12	14
すべての有害事象		0	8 (44.4)	12 (60.0)	2 (50.0)	8 (50.0)	9 (52.9)	3 (75.0)	12 (100)	13 (92.9)
因果関係が否定されていない有害事象		0	1 (5.6)	4 (20.0)	0	2 (12.5)	2 (11.8)	0	4 (33.3)	1 (7.1)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	便秘	0	2 (11.1)	0	0	1 (6.3)	2 (11.8)	1 (25.0)	0	1 (7.1)
	嘔吐	0	0	2 (10.0)	0	2 (12.5)	1 (5.9)	0	1 (8.3)	3 (21.4)
	不安	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	2 (14.3)
	悪心	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	4 (33.3)	1 (7.1)
	傾眠	0	1 (5.6)	3 (15.0)	0	0	0	0	3 (25.0)	1 (7.1)
	腫瘍熱	0	1 (5.6)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	1 (25.0)	3 (25.0)	2 (14.3)
	全身健康状態低下	0	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	3 (21.4)
倦怠感		0	1 (5.6)	3 (15.0)	0	1 (6.3)	0	0	2 (16.7)	0

発現例数（割合 %）

³²⁾ 悪心、嘔吐、便秘、傾眠、呼吸困難、呼吸抑制

4) 本剤の口腔内投与に関連する安全性について

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験、5.3.5.1.2: 2246-002 試験及び 5.3.5.2.1: 2246-003 試験）において本剤が投与された 93 例中、舌下部位に関連する有害事象³³⁾は、2246-003 試験（5.3.5.2.1）の口の感覚鈍麻 1 例のみであり、本剤との因果関係は否定されていないものの重症度は軽度であり、本事象発現後も本剤の投与は継続されたこと、また、本剤の海外製造販売後安全性情報（報告期間: 2008 年 2 月 29 日～2012 年 2 月 29 日）において、投与部位局所の有害事象³⁴⁾は 11 例 18 件（舌腫脹 3 例、舌炎 2 例、適用部位疼痛 2 例等）報告されていることを説明した。その上で申請者は、本剤の使用により投与部位局所に有害事象が起こる可能性は否定できないと考えるが、これまでに国内外で得られた報告件数は少数であり、投与部位局所の忍容性が大きな問題となる可能性は低いと考えられること、製造販売後にも情報収集に努めることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験において認められた有害事象は主にオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象であり、現時点において臨床で大きな問題は認められていないことから、低用量から漸増し、個々の患者の至適用量を決定して使用した場合に安全性上の懸念が生ずる可能性は低いと考える。しかしながら、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、申請用法・用量とは異なる投与方法で実施された国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 2246-002 試験）において因果関係が否定されていない重度の呼吸抑制が認められていることから、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。なお、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（悪心、嘔吐、便秘、傾眠、呼吸抑制等）及び投与部位局所の有害事象の発現状況については、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) 至適用量の決定方法について

機構は、本剤の至適用量の決定方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本邦での用量設定について、当初、既存のオピオイドレスキュー製剤の 1 回用量は、モルヒネ速放性製剤であれば定時投与のモルヒネ 1 日量の 1/6、オキシコドン速放性製剤（オキノーム[®]散）であれば定時投与のオキシコドン 1 日量の 1/8～1/4 とされていること、モルヒネ、オキシコドン及びフェンタニルの定時投与薬剤間の換算比も求められていることから、本剤でもモルヒネとの換算比を用いてフェンタニル貼付剤を主としたオピオイドの定時投与量に応じたレスキューの開始用量を算出できると考えた。そのため、突出痛に対するオピオイド鎮痛剤を経口モルヒネ製剤から本剤へ切り替える際の推奨換算比を検討し、当該換算比における本剤の有効性及び安全性を検討するための国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 2246-002 試験）を実施した。その結果、本剤の有効性は検証されたが、安全性については、前治療レスキューのモルヒネ速放製剤の用量から 37.5: 1 の換算比を用いて本剤 800 µg に切り替えられた 1 例で、臨床的に重大な副作用として呼吸抑制が認められた。また、海外での承認用法・用量は、類薬（Actiq[®]）と同様に全ての患者で本剤 100 µg から開始し、漸増法により患者ごとに至適用量を決定するとされている。これらを踏まえ、安全性上の観点から、本邦でも低用量から開始し、十分な鎮痛効果が

³³⁾ 舌下部位又は舌に発現した事象が収集された。なお、口内炎はほとんどが原疾患治療に起因するものであったため、集計からは除外されている。

³⁴⁾ MedDRA/J SOC の「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「胃腸障害」に分類される事象のうち、「舌」、「口」、「適用部位」、「粘膜」のいずれかの単語を含む事象が収集された。

得られるまで漸増することによって至適用量を決定することが適切と考え、新たに国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）を実施した。その結果、海外と同様の漸増法を用いることによって、約 90%の患者において至適用量を決定することができた。また、当該試験（5.3.5.1.1：2246-004 試験）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）と本剤の至適用量の関係は図 3 のとおりであり、本剤の至適用量と定時投与オピオイド鎮痛剤の投与量に相関は認められなかったことを考慮すると、本邦においても漸増法により至適用量を決定することが適切であると考えた。

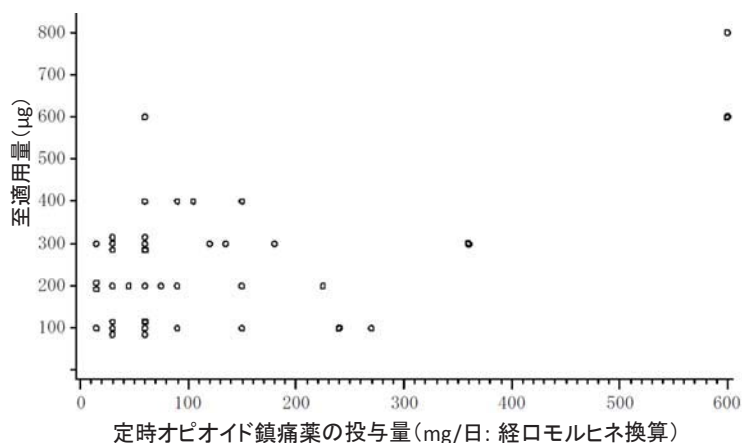


図 3 国内第Ⅲ相試験における定時投与オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量と本剤の至適用量の関係（5.3.5.1.1: 2246-004 試験、用量漸増期の有効性解析対象集団）

2) 開始用量及び最大用量について

機構は、本剤の開始用量及び最大用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、漸増法による本剤の開始用量を 100 μg と設定した根拠について、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.4: EN3267-005 試験）は定時投与オピオイド鎮痛剤として経口モルヒネ換算 60 mg/日相当以上の経口オピオイド製剤又は 50 μg/hr 相当以上のフェンタニル貼付剤を使用している患者を対象とし、開始用量を本剤 100 μg として実施し、有効性及び安全性が確認された。本邦では、経口モルヒネ 60 mg/日未満、経口オキシコドン 40 mg/日未満又はフェンタニル貼付剤 25 μg/hr 未満の低用量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、経口モルヒネとの換算比から本剤の投与量を設定した 2246-002 試験（5.3.5.1.2）において、これらの低用量の定時投与オピオイド鎮痛剤を用いている患者（18 例）においても、本剤 100 μg 以上投与時の安全性が確認されていることから、新たに実施した国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）では、低用量の定時投与オピオイド鎮痛剤でコントロールしている患者も対象とし、本剤 100 μg を開始用量とした。その結果、当該試験における定時投与オピオイドの用量別（低用量群: 経口モルヒネ 60 mg/日未満、経口オキシコドン 40 mg/日未満又はフェンタニル貼付剤 25 μg/hr 未満、高用量群: 経口モルヒネ 60 mg/日以上、経口オキシコドン 40 mg/日以上又はフェンタニル貼付剤 25 μg/hr 以上）の有効性は表 22 のとおりであり、定時投与オピオイド鎮痛剤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、いずれの集団もプラセボ投与時と比較し PID30 は高値を示す傾向が認められた。また有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、低用量群と高用量群で有害事象及び因果関係が否定されていない有害事象の発現割合、認められた事象に顕著な差は認められず、本剤 100 μg から開始し、漸増して個々の患者の至適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と考えることを説明した。

表 22 国内臨床試験における定時投与オピオイド鎮痛剤の用量別の PID30
(5.3.5.1.1: 2246-004 試験、用量漸増期: 有効性解析対象集団、二重盲検期: FAS)

定時投与オピオイド鎮痛剤		低用量 ^{a)}	高用量 ^{b)}
用量漸増期における至適用量決定割合		12/14 例 (85.7%)	26/28 例 (92.9 %)
二重盲検期における評価例数		11	26
PID30 ^{c)}	本剤投与時	39.06 [30.56, 47.57]	42.14 [37.68, 46.60]
	プラセボ投与時	35.71 [26.30, 45.12]	33.23 [27.76, 38.70]
	群間差 (本剤-プラセボ)	3.35 [-4.55, 11.25]	8.91 [3.23, 14.60]

a) 定時投与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投与されている場合

b) 定時投与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投与されている場合

c) 主要解析モデルによる最小二乗平均値 [95 %信頼区間]

表 23 国内臨床試験における定時投与オピオイド鎮痛剤の用量別の有害事象発現状況
(5.3.5.1.1: 2246-004 試験、安全性解析対象集団)

		定時投与オピオイド鎮痛剤	
		低用量 ^{a)}	高用量 ^{b)}
評価例数		14	28
すべての有害事象		14 (100)	26 (92.9)
因果関係が否定されていない有害事象		5 (35.7)	6 (21.4)
オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象		14 (100.0)	26 (92.9)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	4 (28.6)	5 (17.9)
	腫瘍熱	4 (28.6)	5 (17.9)
	便秘	3 (21.4)	5 (17.9)
	嘔吐	2 (14.3)	5 (17.9)
	倦怠感	2 (14.3)	5 (17.9)
	全身健康状態低下	2 (14.3)	5 (17.9)
	悪心	2 (14.3)	4 (14.3)

発現例数 (割合 %)

a) 定時投与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) 定時投与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

次に申請者は、本剤の 1 回あたりの最大用量について以下のように説明した。

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (5.3.5.1.1: 2246-004 試験) 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 2 試験 (参考 5.3.5.1.4: EN3267-005 試験、参考 5.3.5.2.2: EN3267-007 試験) と同一の 800 µg と設定した。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (5.3.5.1.1: 2246-004 試験) における本剤の至適用量決定率及び至適用量分布は表 24 のとおりであり、全体として 400 µg 未満の患者が多かったが、800 µg の患者も認められた。

表 24 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験における至適用量決定率と決定至適用量の分布
(5.3.5.1.1: 2246-004 試験、用量漸増期の有効性解析対象集団)

		全体	定時投与オピオイド鎮痛剤	
			低用量 ^{a)}	高用量 ^{b)}
評価例数		42	14	28
至適用量決定例数		38 (90.5)	12 (85.7)	26 (92.9)
決定至適用量 (μg)	100	11 (26.2)	4 (28.6)	7 (25.0)
	200	9 (21.4)	4 (28.6)	5 (17.9)
	300	11 (26.2)	4 (28.6)	7 (25.0)
	400	4 (9.5)	0 (0)	4 (14.3)
	600	2 (4.8)	0 (0)	2 (7.1)
	800	1 (2.4)	0 (0)	1 (3.6)
	平均値 ± 標準偏差 (中央値、最小 - 最大)	257.9 ± 158.8 (200.0、100-800)	200.0 ± 85.3 (100、100 - 300)	284.6 ± 178.2 (300.0、100 - 800)

a) 定時投与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投与されている場合

b) 定時投与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投与されている場合

また国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (5.3.5.1.1: 2246-004 試験) の継続投与期及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: 2246-003 試験) における 1 回投与量の分布は表 25 のとおりであり、それぞれ 46.9 及び 53.5% の患者で開始時より投与量が増量された。

表 25 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2 1: 2246-003 試験）の継続投与期における 1 回投与量の分布（安全性解析対象集団）

		評価 例数	投与量 (μg)					
			100	200	300	400～500	600	800
国内第Ⅲ相試験の 継続投与期	開始時	32	10 (31.3)	6 (18.8)	9 (28.1)	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.1)
	終了時	32	6 (18.8)	6 (18.8)	7 (21.9)	6 (18.8)	5 (15.6)	2 (6.3)
	各患者における最大投与量	32	6 (18.8)	5 (15.6)	8 (25.0)	6 (18.8)	5 (15.6)	2 (6.3)
長期投与試験	開始時	43	0	14 (32.6)	0	20 (46.5)	3 (7.0)	6 (14.0)
	終了時	43	0	5 (11.6)	0	14 (32.6)	8 (18.6)	16 (37.2)
	各患者における最大投与量	43	0	4 (9.3)	0	12 (27.9)	9 (20.9)	18 (41.9)

例数（評価例数全体に対する割合 %）

以上より、本剤の 1 回量として 800 μg を超える用量の必要性は低いと考えられる一方で、1 回量として 800 μg を必要とする患者も存在すること、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）において本剤 800 μg までを投与した時の有効性が確認されていること、低用量から漸増し、1 回量として 800 μg を投与した際の安全性（「(2) 安全性について」の項参照）に臨床上大きな問題は認められていないことから、本剤の 1 回あたりの最大用量は 800 μg と設定することが適切であると考えます。

3) 本剤の追加投与について

機構は、国内第Ⅲ相プラセボ対照臨床試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）では初回投与による効果が不十分な場合に追加投与が可能とされていたことから、追加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、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）の用量漸増期及び継続投与期では、初回投与による効果が不十分な場合に初回投与から 30 分後以降に本剤の追加投与を可能としており、用量漸増期では 66.7%（28/42 例）、継続投与期では 81.3%（26/32 例）の患者で本剤の追加投与が実施されたこと、追加投与を行った突出痛の回数の割合（追加投与を行った突出痛の回数/発現した全ての突出痛の回数）は、用量漸増期 36.7%（61/166 回）、継続投与期 21.5%（649/3,018 回）であったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）における追加投与の有無別の有害事象発現状況は表 26 のとおりであり、用量漸増期に追加投与のあった患者で有害事象の発現は多かったものの、死亡、その他の重篤な有害事象の発現割合が追加投与のあった患者で多い傾向は認められていないことを説明した。

表 26 国内第Ⅲ相試験における追加投与有無別の有害事象発現状況（5.3.5.1.1: 2246-004 試験、安全性解析対象集団）

	用量漸増期		継続投与期	
	追加投与あり	追加投与なし	追加投与あり	追加投与なし
評価例数	28	14	26	6
すべての有害事象	18 (64.3)	2 (14.3)	24 (92.3)	6 (100)
因果関係が否定されていない有害事象	5 (17.9)	0	6 (23.1)	0
死亡	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	3 (11.5)	2 (33.3)
死亡以外の中止に至った有害事象	2 (7.1)	0	7 (26.9)	2 (33.3)
オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象	11 (39.3)	0	13 (50.0)	1 (16.7)

発現例数（割合 %）

なお申請者は、追加投与の用量について、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）では、3 例 4 件で規定の用量を超える本剤が追加投与されたものの（用量漸増期時に 1 回目の本剤 200 μg 投与後に追加投与として 200 μg が投与された 1 例、継続投与期に 1 回目の本剤 400 μg 投与後に追加投与として 400 μg が投与された 1 例、継続投与期に 1 回目の本剤 800 μg 投与後に追加投与として 800 μg が 2 度投与された 1 例）、服用日に新たな有害事象は発現しなかったことを説明した。また、米国における本剤の追加投与に関する規定は、既に販売されていた Actiq[®]及び Fentora[®]同様に、1 回目と同用量

が追加投与可能とされていること、海外製造販売後安全性情報（報告期間: 2008 年 2 月 29 日～2012 年 2 月 29 日）において、本剤の追加投与に関連する有害事象の報告はないことから、追加投与量として 1 回目と同一用量の本剤が投与された場合に、安全性上問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

4) 本剤の複数規格の処方について

機構は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）においては、含量規格の異なる製剤を組み合わせた処方が可能とされているが、薬剤の取り違い等の本剤の誤用のリスクを最小限とするため、同一規格の本剤を用いた用法・用量を設定する必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）では、申請製剤と同一の 100、200 及び 400 µg 錠の 3 規格の錠剤を用いて試験を実施したこと、複数規格の同時使用を可能³⁵⁾と設定したこと、追加投与は 100、200 及び 300 µg 投与時には 100 µg を、400 及び 600 µg 投与時には 200 µg を投与すると設定したことを説明した上で、当該試験（2246-004 試験）の継続投与期において、規格の取り違いにより規定された量と異なる用量を服用した 1 例³⁶⁾が認められたことを説明した。また申請者は、米国添付文書では、1 回の処方に 1 つの規格のみの製剤が用いられるよう、用量漸増期においては 1 回の服用に 100 µg 錠又は 200 µg 錠を複数個使用し、至適用量決定後には適切な含量の本剤を 1 回に 1 錠のみ使用するよう患者に指示すると記載されていることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の誤用の可能性を最小限とするため、1 回の突出痛に対して使用可能な製剤は一つの規格とすることが適切と考えること、本邦での類薬（販売名: アクレフ®口腔粘膜吸収剤）と同様に、添付文書（案）において誤用防止のため含量の異なる本剤を同時に処方しない旨を注意喚起することを説明した。

5) 本剤の投与間隔及び 1 日あたりの投与回数について

機構は、本剤の投与間隔及び 1 日あたりの投与回数について、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、本剤の投与間隔について、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験2試験（参考5.3.5.1-4: EN3267-005試験、参考5.3.5.2-2: EN3267-007試験）は本剤の投与間隔を少なくとも2時間以上あけることとして実施したところ、特段の問題は認められなかったことから、国内臨床試験においても本剤の投与間隔を2時間以上と設定した。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験

（5.3.5.1-1: 2246-004試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 2246-003試験）における本剤の投与間隔の分布は表27のとおりであり、多くが4時間以上であったが、全体の14.8%（1,237/8,364回）が2時間以上4時間未満の投与間隔であった。

表 27 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 2246-003 試験）における本剤の投与間隔の分布

		評価例数	評価回数	2 時間未満	2 時間以上 3 時間未満	3 時間以上 4 時間未満	4 時間以上
国内第Ⅲ相 プラセボ対照試験	用量漸増期	42	124	0	5 (4.0)	7 (5.6)	112 (90.3)
	二重盲検期	37	281	2 (0.7)	25 (8.9)	14 (5.0)	240 (85.4)
	継続投与期	32	2,991	15 (0.5)	196 (6.6)	294 (9.8)	2,486 (83.1)
国内長期投与試験（12 週間投与期）		41	4,899	33 (0.7)	252 (5.1)	443 (9.0)	4,171 (85.1)
全体		83	8,364	50 (0.6)	478 (5.7)	759 (9.1)	7,077 (84.6)

突出痛の回数（総評価回数に対する割合 %）

³⁵⁾ 1 回投与量として 300 µg は 100µg 錠及び 200 µg 錠 各 1 錠、600 µg は 200 µg 錠及び 400 µg 錠 各 1 錠の投与が可能であった。

³⁶⁾ 当該患者は、継続投与期で 400 µg 錠を服用すべきところ、誤って 200 µg 錠を服用した。なお、誤用された日に新たな有害事象は認められていない。

また、投与間隔を2時間以上4時間未満で投与した際の有害事象発現状況は表28のとおりであり、死亡以外の重篤な事象（癌疼痛及び医療機器関連感染・貧血 各1例）はいずれも本剤との因果関係が否定されており、また回復している。中止に至った有害事象（全身健康状態低下 2例、嚥下障害、呼吸抑制及びそう痒症 各1例）のうち、呼吸抑制について本剤との因果関係は否定されていないが、当該患者において呼吸抑制が発現した直前の投与間隔は4時間以上であったこと、その他の事象の本剤との因果関係は否定されていることから、本剤の投与間隔が2時間以上4時間未満であったときに安全性上の特段の問題は認められないと考える。以上の臨床試験結果及び海外添付文書では本剤の投与間隔として少なくとも2時間以上あけるよう記載されていることを踏まえると、本邦においても本剤の投与間隔は2時間以上あける必要があると考えることから、用法・用量においてその旨を記載する。

表28 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 2246-004試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 2246-003試験）において本剤を2時間以上4時間未満の投与間隔で投与した日の有害事象発現状況

評価例数		65
すべての有害事象		35 (53.8)
因果関係が否定されていない有害事象		9 (13.8)
死亡以外の重篤な有害事象		2 (3.1)
死亡以外の中止に至った有害事象		5 (7.7)
主な有害事象（5%以上の事象）	嘔吐	7 (10.8)
	悪心	5 (7.7)
	倦怠感	4 (6.2)

発現例数（割合 %）

次に申請者は、本剤の1日あたりの投与回数について、以下のように説明した。

国内臨床試験において、1日あたりの平均突出痛回数及び1日あたりの平均突出痛回数が4回を超えた患者数は表29のとおりであり、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1日4回を超える可能性は低いと考える。しかしながら、少数ではあるが1日あたりの平均突出回数が4回を超えた患者も認められたこと、欧州癌治療学会のガイドラインでは、突出痛の回数が増加し1日あたり4回を超える場合には、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の変更を行うことが適切であるとされていること（Ripamonti CI et al, *Ann Oncol*, 2011, 22 Suppl 6: vi69- 77）を踏まえ、添付文書（案）において、用法・用量として、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るよう記載するとともに、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剤の増量を検討するよう注意喚起する。

表29 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 2246-004試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 2246-003試験）における1日あたりの突出痛の回数（安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相プラセボ対照試験			国内長期試験
	用量漸増期	二重盲検期	継続投与期	
評価例数	42	37	32	43
1日あたりの平均突出痛回数（平均値 ± 標準偏差）	2.17 ± 1.17	2.55 ± 1.21	2.43 ± 1.08	2.21 ± 1.08
1日あたりの平均突出痛回数が4回を超えた患者数（割合）	2 (4.8%)	5 (13.5%)	3 (9.4%)	4 (9.3%)

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 2246-004 試験）の継続投与期において、定時投与オピオイド鎮痛剤の種類又は用量を変更した場合であっても、変更前後で本剤の投与量又は投与回数は大きく異ならなかったこと、また、いずれの場合においても安全性の観点から臨床上大きな問題は認められなかったことを説明した。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剤を増量する場合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。

以上について機構は、漸増法により本剤の至適用量を決定すること、本剤の開始用量及び最大投与量の設定、本剤の投与間隔及び1日あたりの投与回数について、申請者の説明を了承する。また、類薬(Actiq[®]及びFentora[®])と同様に、本剤の追加投与として1回目と同用量が投与された場合には安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられ、漸増時の本剤用量及び追加投与量については、誤用防止のため、同一規格の本剤を用いる必要があると考える。一方で、定時投与オピオイド鎮痛剤の用量が低い患者における本剤の使用経験は限られており、これらの患者においては本剤投与の必要性を慎重に検討すること及び副作用の発現に十分注意することが必要と考える。最終的な用法・用量及び関連する使用上の注意の記載については、専門協議での検討を踏まえ判断したいと考える。なお、本剤の1日あたりの投与回数、追加投与量が安全性に及ぼす影響、並びに定時投与オピオイド鎮痛剤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) 臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、定時投与オピオイド鎮痛剤がフェンタニル製剤である場合、突出痛に対するレスキュー薬においてもフェンタニルが使用されることが望ましいが、現在、レスキュー薬として使用可能なフェンタニル製剤は限られていることを説明した。その上で、本剤は舌下に置くだけの簡便な方法で服用することが可能であり、外来下で実施した国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(5.3.5.1.1: 2246-004 試験)の継続投与期における服薬コンプライアンス不良はすべての投与回数の0.2%(6/3,032回)と低かったこと、がん性疼痛患者を対象とした調査において、フェンタニル速放性製剤(舌下錠、バツカル錠、点鼻剤)のうち舌下錠が最も実用性が高いとの報告があり(England R et al, *BMJ Supportive & Palliative Care*, 10: 1136, 2011)、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。

機構は、本剤はオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者に対して用法・用量を遵守して投与され、かつ添付文書における注意事項が適切に遵守される限りにおいて、がん性突出痛の治療の選択肢の一つになるものと考ええる。

(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。したがって、既承認のフェンタニル口腔粘膜吸収製剤と同様に、既存のモルヒネ製剤又はオキシコドン製剤をレスキュー・ドーズとして使用する場合は用法・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、本剤がオピオイド鎮痛剤に忍容性のない患者等に投与された場合には呼吸抑制等の重大な副作用を発現するおそれがあること等を十分に周知すること、また医療従事者及び患者が残薬の保管・廃棄方法を含めた本剤の使用法に関して十分に理解することが必要と考える。そのため、本剤の使用方法及び関連する注意事項に関する資料を医療従事者及び患者に提供し、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、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象(悪心、嘔吐、便秘、傾眠、呼吸抑制等)及び投与部位局所における有害事象の発現状況、本剤の1日あたりの投与回数、追加投与量が安全性に及ぼす影響、定時投与オピオイド鎮痛剤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、実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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、最終的な用法・用量及び関連する使用上の注意の記載については、専門協議での検討を踏まえ判断したいと考える。なお、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、悪心、嘔吐、傾眠、便秘等）及び投与部位局所における有害事象、本剤の 1 日あたりの投与回数、追加投与量が安全性に及ぼす影響、定時投与オピオイド鎮痛剤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については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ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 8 月 1 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アブストラル舌下錠 100 µg、同舌下錠 200 µg、同舌下錠 400 µg
〔一 般 名〕	フェンタニルクエン酸塩
〔申 請 者 名〕	協和発酵キリン株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 11 月 13 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 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、本剤の投与間隔は 2 時間以上あけ、1 日あたりの投与回数を 4 回以下とすること、用量調節期には本剤を 1 回のみ追加投与できるとすること、誤用防止のため一つの規格の製剤を用いて本剤の用量調節及び追加投与が行われるよう、追加投与量として、同一用量までとすること（「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要、＜審査の概略＞ (3) 本剤の用法・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。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のとおり修正するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の記載を整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

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 100 µg を開始用量として舌下投与する。用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 100、200、300、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 100～600 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 2 時間以上の投与間隔をあけ、1 日あたり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

(2) 本剤の適正使用について

専門協議では、本剤は、強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている患者においてのみ使用する薬剤であること、レスキュー薬として用いる他のオピオイド製剤（モルヒネ製剤又はオキシコドン製剤）とは異なり、すべての患者で 100 µg から漸増する方法により至適用量を決定する必要があり、他のフェンタニル口腔粘膜吸収製剤（速放性製剤）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、誤用防止のため含量の異なる本剤を同時に処方しないこと等について、医療現場へ周知徹底する必要があるとの意見が示された。また、特に外来下で本剤を使用する場合には、患者の自己判断による用量調節が行われないよう注意が必要で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等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情報提供の方策について、申請者に対応を求めた。

申請者は、医療従事者向け資材を用いて本剤の投与対象、使用方法、処方時の注意事項等について情報提供を適切に行うことを説明した。また申請者は、本剤の服用方法、服用時の注意点、保管方法、本剤の副作用及び発現時の対応等について具体的に記載した患者向け資材を作成すること、医療従事者に対しては、添付文書の適用上の注意の項において、本剤交付時には、患者等へ対して本剤の服用方法、服用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分な説明をするよう注意喚起すること、外来下で用いる場合についても本剤が適正に使用されるよう、情報提供を行うことを説明した。

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) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、悪心、嘔吐、傾眠、便秘等）及び投与部位局所における有害事象、本剤の 1 日あたりの投与回数、追加投与量が安全性に及ぼす影響、定時投与オピオイド鎮痛剤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について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数 500 例を対象に、1 症例あたりの観察期間を 8 週間とした使用成績調査を実施し、上記の点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、以上について了承するが、本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、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 100 µg を開始用量として舌下投与する。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 100、200、300、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 100～600 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 2 時間以上の投与間隔をあけ、1 日あたり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。