

審議結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg
[一 般 名] フェンタニル
[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 21 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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 年とされた。

[承認条件]

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 25 年 11 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、 同パッチ 6.7 mg
[一 般 名]	フェンタニル
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 21 日
[剤形・含量]	1 枚中にフェンタニルを 0.84、1.7、3.4、5 又は 6.7 mg 含有する経皮吸収型製 剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[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 11 月 18 日

[販 売 名] ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、
同パッチ 6.7 mg
[一 般 名] フェンタニル
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の中等度から高度の慢性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。しかしながら、中等度から高度の慢性疼痛に対する効能・効果を有する既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と同様に、本剤の適用に際しては、患者を適切に選択でき、副作用や依存等に対する十分な知識を有する医師のみによって使用されるよう体制整備する必要があると考える。また、本剤を含むフェンタニル経皮吸収型製剤の適正使用及びオピオイド鎮痛剤による慢性疼痛治療に関する新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に周知することを継続して実施していく必要があると考える。なお、既存のオピオイド鎮痛剤から切り替えた際の本剤の有効性及び安全性、疼痛分類が本剤の安全性に及ぼす影響、非がん性慢性疼痛患者における薬物依存及び薬剤離脱症候群を含む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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）
中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
中等度から高度の慢性疼痛

（下線部今回追加、二重取消線部今回削除）

[用法・用量] 本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。
通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 mg のいずれかの用量を選択する。
その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

（変更なし）

[承認条件] 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管

理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg
〔一 般 名〕	フェンタニル
〔申 請 者 名〕	ヤンセンファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 12 月 21 日
〔剤形・含量〕	1 枚中にフェンタニルを 0.84、1.7、3.4、5 又は 6.7 mg 含有する経皮吸収型製剤
〔申請時効能・効果〕	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 <u>中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛</u>

（下線部今回追加）

〔申請時用法・用量〕	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 mg のいずれかの用量を選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。
------------	--

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。なお、本申請は新効能に係るものであるが、本剤の有効成分及び投与経路は「デュロテップ MT パッチ」と同じであり、「デュロテップ MT パッチ」の慢性疼痛に対する新効能に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時（「デュロテップ MT パッチ」一変承認申請時）に、効力を裏付ける試験である神経障害性疼痛モデルを用いた試験成績（「デュロテップ MT パッチ」一変承認申請時添付資料 参考 4.2.1.1.1）及びがん原性に関する試験成績（「デュロテップ MT パッチ」一変承認申請時添付資料 4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.3.1 及び 4.2.3.4.3.2）が提出されていることから、本申請において新たな薬理試験及び毒性試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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、1960 年にベルギー Janssen 社で合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛剤であるフェンタニルを有効成分として含有するマトリックスシステムの経皮吸収型 1 日製剤である。

本邦において、本剤は 2010 年 10 月に「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）：中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されている。本剤は、2013 年 8 月現在、海外において承認されていない。本邦においては、慢性疼痛について 2008 年 11 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）：中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態試験の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、日本人慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS020QD-JPN-N01 試験（以下、「N01 試験」））の成績が提出された。血清中未変化体濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限: 0.01 ng/mL）によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）日本人慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: N01 試験）

日本人慢性疼痛患者（薬物動態解析対象集団 218 例）を対象に、本剤 0.84 mg から開始し、適宜増量して用量調節した後（用量調節期、詳細については「（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞」の項参照）、決定した至適用量の本剤を 1 日（約 24 時間）毎に 12 週間反復貼付したとき（二重盲検期）、貼付量毎の血清中未変化体濃度の散布図は図 1 のとおりであった。血清中未変化体のトラフ濃度（貼付開始後 22.1～26.0 時間に得られた血清中未変化体濃度）と貼付用量との関係は図 2 のとおりであり、血清中未変化体濃度は、ばらつきは大きかったものの、貼付用量の増量に伴って上昇する傾向が認められた。

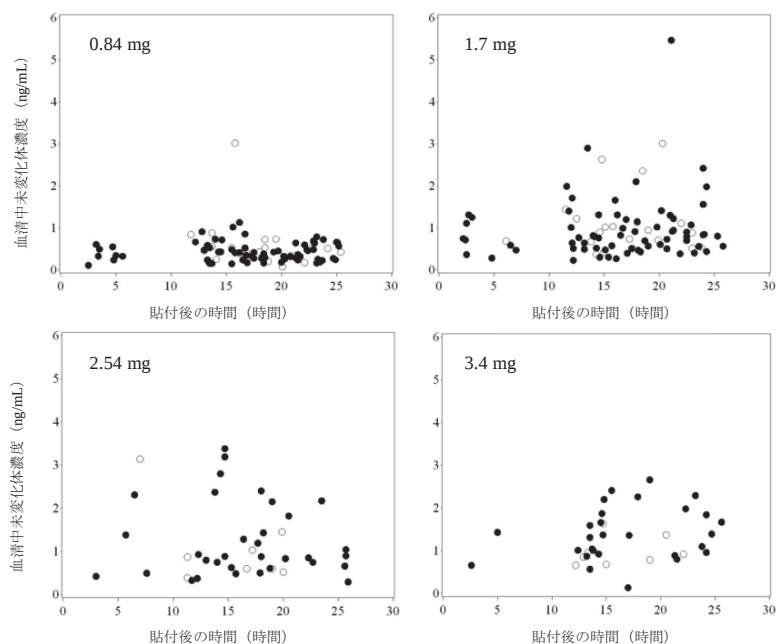


図 1 本剤を反復貼付した時の貼付用量毎の血清中未変化体濃度の分布（●：第Ⅰ期最終時、○：第Ⅱ期終了時）

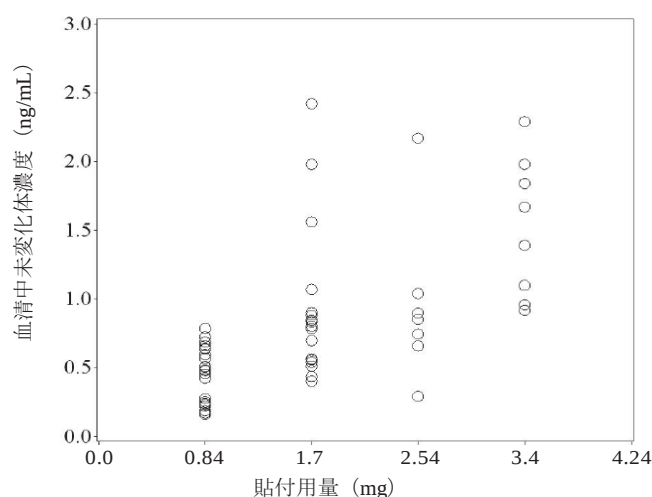


図2 本剤を反復貼付した時の貼付用量と血清中未変化体のトラフ濃度との関係

なお申請者は、非がん性慢性疼痛患者を対象とした N01 試験（5.3.5.1.1）とがん性疼痛患者を対象とした JNS020QD-JPN-C02 試験（以下、「C02 試験」、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1.1）における貼付量別の血清中未変化体のトラフ濃度に大きな違いは認められていないことを説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料等から、非がん性慢性疼痛患者における本剤貼付時の薬物動態に新たな問題は認められていないと判断した。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、申請効能・効果の対象患者であるオピオイド鎮痛剤定時投与中の日本人慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験（5.3.5.2.4: JNS020QD-JPN-N04 試験〈以下、「N04 試験」〉）及び日本人慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 1 試験（5.3.5.2.1: JNS020QD-JPN-N03 試験〈以下、「N03 試験」〉）、並びに申請効能・効果の対象患者とは異なるが、オピオイド鎮痛剤未使用の日本人慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.1: N01 試験、5.3.5.1.2: JNS020QD-JPN-N02 試験〈以下、「N02 試験」〉）の成績が提出された。また、参考資料として、日本人慢性疼痛患者を対象とした「デュロテップ MT パッチ」の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: JNS005-JPN-B01 試験）の成績が提出された。

（1）オピオイド鎮痛剤定時投与中の患者を対象とした第Ⅲ相試験

1) 日本人慢性疼痛患者を対象とした試験（5.3.5.2.4: N04 試験〈2011 年 9 月～2013 年 3 月〉）

オピオイド鎮痛剤（コデインリン酸塩経口剤 120 mg/日以上、モルヒネ塩酸塩経口剤 20 mg/日以上 315 mg/日未満、フェンタニル経皮吸収型製剤の 3 日製剤（以下、「フェンタニル 3 日製剤」）2.1 mg/3 日、4.2 mg/3 日、8.4 mg/3 日又は 12.6 mg/3 日、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠（以下、「TRAM/APAP 配合錠」）4 錠/日以上 8 錠/日以下、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 7 日製剤 10 mg/7 日以上 20 mg/7 日以下）の定時投与により疼痛コントロールが得られている（VAS 値が 45 mm 以下）日本人慢性疼痛患者（目標症例数 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対

照試験が実施された。

用法・用量は、本剤貼付前日に投与されていたオピオイド鎮痛剤（先行オピオイド鎮痛剤）の投与量（レスキュー・ドーズを除く）に基づき換算表（表 1）に従って本剤の初回貼付量を決定した上で、表 2 の先行オピオイド鎮痛剤の投与間隔に応じた切り替え方法に従って、胸部、腹部、上腕部、大腿部等に 1 日（約 24 時間）毎に本剤を貼付すると設定された。用量調節確認期（3 週間）に増量基準¹⁾に従って至適用量を決定し、用量固定評価期（1 週間）²⁾では用量調節確認期に決定した用量を変更せずに貼付し、その後の長期投与期（48 週間）では、20.1 mg を上限として適宜増減して貼付すると設定された。また、本剤投与開始後、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分になった場合のレスキュー・ドーズとして、本剤の貼付用量に基づき、速放性のコデインリン酸塩経口剤又はモルヒネ塩酸塩経口剤を投与すると設定された。

表 1 本剤の初回貼付用量への換算表（5.3.5.2.4: N04 試験）

先行オピオイド鎮痛剤の投与量（mg/日）	本剤初回貼付用量			
	0.84	1.7	3.4	5
モルヒネ塩酸塩経口剤	< 45	45～134	135～224	225～314
コデインリン酸塩経口剤	< 270	270～	-	-
フェンタニル 3 日製剤	2.1	4.2	8.4	12.6
TRAM/APAP 配合錠 ^{a)}	4～5 錠 (150～187.5 mg) ^{b)}	6～8 錠 (225～300 mg) ^{b)}	-	-
ブプレノルフィン経皮吸収製剤（7 日製剤）	10～20	-	-	-

a) 1 錠中にトラマドール塩酸塩 37.5 mg、アセトアミノフェン 325 mg を含有する

b) トラマドール塩酸塩の用量

表 2 先行オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え方法（5.3.5.2.4: N04 試験）

先行オピオイド鎮痛剤の投与回数	切り替え方法
1 日 2～3 回投与	治験薬の貼付開始と同時に切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤 1 回量を投与する
1 日 4～6 回投与	治験薬の貼付開始と同時に及び 4～6 時間後に切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤 1 回量を投与する
3 日に 1 回投与 （フェンタニル 3 日製剤）	フェンタニル 3 日製剤の剥離後、ただちに治験薬を貼付する
7 日に 1 回投与 （ブプレノルフィン経皮吸収型製剤）	ブプレノルフィン経皮吸収型製剤を剥離後、24 時間以上の間隔をあけてから治験薬を貼付する

総投与症例数 77 例全例が Full Analysis Set（FAS）1 とされ、安全性解析対象集団及び用量調節確認期における有効性解析対象集団であった。また、用量固定評価期に移行した 68 例全例が FAS2 とされ、用

¹⁾ 以下のいずれかに該当した場合、治験薬の増量を可能とした。

- 増量判断日前 2 日間の各日の VAS 値のいずれかが 45 mm を超えている
- 増量判断日前 2 日間の各日の VAS 値のいずれかが、ベースラインの VAS 平均値（治験薬貼付開始前 7 日間の VAS 平均値）+ 15 mm を超えている
- 増量判断日前 2 日間の各日のレスキュー投与回数のいずれかが 2 回を超えている

²⁾ 用量調節確認期（3 週間）終了時に次の基準をすべて満たした場合、用量固定評価期へ移行した。

- 用量調節確認期終了前 3 日間の治験薬投与量が一定である。
- 用量調節確認期終了前 3 日間の VAS 平均値のベースライン（治験薬貼付開始前 7 日間の VAS 平均値）からの変化量が（1 日あたり）+ 15 mm 以下である。
- 用量調節確認期終了前 3 日間の各日のレスキュー投与回数が 2 回以下、かつ用量調節確認期終了前 3 日間の平均レスキュー投与回数のベースライン（治験薬貼付開始前 7 日間における平均レスキュー投与回数）からの差が（1 日あたり）+ 1.0 回以下である。
- 用量調節確認期中に貼付した治験薬の用量が、いずれも次に規定した上限用量以下である。

初回貼付用量別の治験薬上限用量	
初回貼付用量	上限用量
0.84 mg	2.54 mg
1.7 mg	3.4 mg
3.4 mg	7.54 mg
5 mg	10.94 mg

量固定評価期における有効性解析対象集団であった。

本試験における中止例は、用量調節確認期 9 例（用量固定評価期への移行基準満たさず 7 例等）であり、用量固定評価期 4 例（有害事象 2 例等）、長期投与期 14 例（治験責任医師等の判断 6 例、同意撤回 4 例等）であった。

主要評価項目である FAS2 における貼付 4 週後（又は中止日）の疼痛コントロール維持率³⁾ [95%信頼区間⁴⁾] は 92.6% (63/68 例) [86.4, 98.9] であり、95%信頼区間の下限値は予め設定した閾値 (77.4%⁵⁾) を上回った。先行オピオイド鎮痛剤別の疼痛コントロール維持率は、モルヒネ塩酸塩経口剤 90.9% (10/11 例)、コデインリン酸塩経口剤 100% (6/6 例)、フェンタニル 3 日製剤 96.2% (25/26 例)、TRAM/APAP 配合錠 91.3% (21/23 例)、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 50.0% (1/2 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁶⁾ は、93.5% (72/77 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象としては、急性胆管炎、睡眠時無呼吸症候群、倦怠感、食欲減退・体重減少、低血糖症・胃前庭部毛細血管拡張症、白内障、椎間板突出、うつ病、転移性肺癌、検査、適応障害・薬剤離脱症候群、脊椎手術及び椎間関節症候群が各 1 例に認められ、このうち急性胆管炎、倦怠感、食欲減退・体重減少及び薬剤離脱症候群 各 1 例の本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、急性胆管炎、傾眠、浮動性めまい、胆嚢炎、椎間板突出、便秘・適用部位そう痒感及び適応障害・薬剤離脱症候群 各 1 例 (7 例) であり、椎間板突出及び適応障害 各 1 例以外の事象と本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤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）⁶⁾ は、79.2% (61/77 例) に認められ、主な事象は便秘 35.1% (27/77 例)、悪心 29.9% (23/77 例)、傾眠 26.0% (20/77 例)、適用部位そう痒感 18.2% (14/77 例)、嘔吐 11.7% (9/77 例)、浮動性めまい 11.7% (9/77 例)、不眠症 7.8% (6/77 例)、倦怠感 7.8% (6/77 例)、食欲減退 6.5% (5/77 例) 等であった。

バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図について、上室性期外収縮及び心室性期外収縮 各 1 件が有害事象として報告され、心室性期外収縮の本剤との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、先行オピオイド鎮痛剤（コデインリン酸塩経口剤、モルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル 3 日製剤、TRAM/APAP 配合錠、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤）から本剤へ切り替えたときの慢性疼痛に対する有効性が確認されたこと、52 週間貼付したときに本剤の効果が維持され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) オピオイド鎮痛剤未使用の患者を対象とした第Ⅲ相試験

³⁾ 以下のすべての基準を満たす被験者の割合と定義された。

- ・ 用量固定評価期 7 日間の治験薬投与量が一定である。
- ・ 用量固定評価期 7 日間の VAS 平均値のベースライン（治験薬貼付開始前 7 日間の VAS 平均値）からの変化量が (1 日あたり) + 15 mm 以下である。
- ・ 用量固定評価期 7 日間の各日のレスキュー投与回数が 2 回以下、かつ用量固定評価期 7 日間の平均レスキュー投与回数のベースライン（治験薬貼付開始前 7 日間における平均レスキュー投与回数）からの差が (1 日あたり) + 1.0 回以下である。

⁴⁾ 正規近似により算出

⁵⁾ デュロテップ MT パッチの B03 試験（承認事項一部変更承認申請時添付資料 5.3.5.2.2）における疼痛コントロール維持率の 95%信頼区間の下限値 87.4%を本試験における最小期待値とし、推定精度 ±10%以内で推定可能かつ脱落割合を踏まえた症例数として目標症例数を 60 例、閾値として 77.4%が設定された。

⁶⁾ MedDRA/J ver.14.1

1) 日本人変形性関節症又は腰痛症患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: N01 試験<2009 年 1 月～2010 年 2 月>)

変形性関節症又は腰痛症と診断され、非オピオイド鎮痛剤の投与により鎮痛効果不十分な慢性疼痛 (VAS 値が 50 mm 以上) を有する患者 (目標症例数:用量調節期 223 例、二重盲検期 134 例 (各群 67 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された (薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態試験の概要」の項参照)。

用法・用量は、用量調節期 (10～29 日間) に非盲検下で本剤 0.84 mg (1 日 (約 24 時間) 毎に貼付) より開始し、48 時間以降に適宜増量⁷⁾して最終貼付用量を決定した後、二重盲検期 (12 週間)⁸⁾に用量調節期の最終貼付用量の本剤又はプラセボを 1 日 (約 24 時間) 毎に貼付すると設定された。また、用量調節期の本剤貼付開始後、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、本剤の貼付用量に基づき、速効性の経口モルヒネ製剤を投与すると設定された。

総投与症例 218 例全例が FAS1 とされ、用量調節期の有効性及び安全性の解析対象集団であった。二重盲検期に移行した 150 例 (本剤群 73 例、プラセボ群 77 例) 全例が FAS とされ、二重盲検期における有効性及び安全性の解析対象集団であった。

用量調節期における中止例は 68 例であり、主な理由は有害事象 33 例、二重盲検期への移行基準を満たさず 20 例、同意撤回 11 例等であった。また、二重盲検期における中止例は 74 例 (本剤群 36 例、プラセボ群 38 例) であり、効果不十分以外の主な中止理由は有害事象 13 例 (本剤群 11 例、プラセボ群 2 例)、同意撤回 5 例 (本剤群 3 例、プラセボ群 2 例) 等であった。

主要評価項目である FAS における「二重盲検期の治験薬貼付開始日から鎮痛効果不十分による中止までの期間 (日数)⁹⁾」の Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであった。二重盲検期における鎮痛効果不十分による中止例は本剤群 30.1% (22/73 例)、プラセボ群 44.2% (34/77 例)、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95%信頼区間は 0.624 [0.365, 1.066] (Cox 比例ハザードモデルに基づき算出) であり、鎮痛効果不十分による中止までの期間について両群間で統計学的な有意差は認められなかった (p=0.0846、log-rank 検定)。

⁷⁾ 診察により患者の状態を確認しながら、以下の基準を目安に増量が判断された。増量は 0.84 mg ずつ行い、最大貼付用量は 3.4 mg と設定された。

① レスキュー投与回数が 1 日あたり 3 回以上。

② VAS 値が 45 mm を超えている又は前観察期終了前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15 mm を超える改善が認められない。

⁸⁾ 用量調節期において次の基準をすべて満たした場合、二重盲検期に移行した。

- ・ 用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値が 45 mm 以下。
- ・ 用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値が、前観察期終了前 3 日間の VAS 値の平均値より、15 mm を超えて改善。
- ・ 用量調節期終了前 3 日間の本剤貼付用量が一定。
- ・ 用量調節期終了前 3 日間のレスキューの投与回数が 2 回/日以下。

⁹⁾ 次のいずれかの基準に該当する場合を鎮痛効果不十分による中止とし、中止までの期間は中止基準に該当した時点とされた。

- ・ 二重盲検期の連続する 3 日間の VAS 値の平均値が用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値より 15 mm を超えて悪化。
- ・ 二重盲検期 5 日目以降で 1 日あたりのレスキュー投与回数が 3 回以上。
- ・ 二重盲検期 5 日目以降で連続する 3 日間のレスキュー平均投与回数が、用量調節期終了前 3 日間のレスキュー平均投与回数から 1 を超えて増加。
- ・ 被験者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を希望。
- ・ 治験薬を増量。

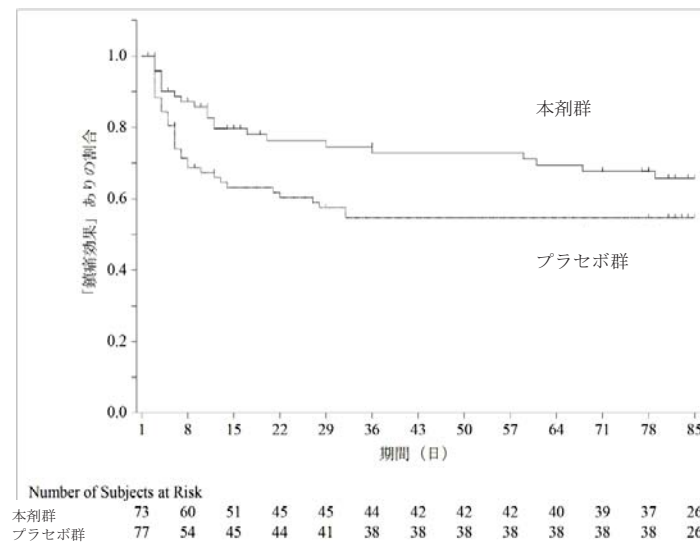


図3 二重盲検期における「鎮痛効果不十分」による中止をイベントとしたKaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1.1: N01 試験、FAS)

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁰⁾ は、用量調節期では 81.7%（178/218 例）、二重盲検期では本剤群 68.5%（50/73 例）、プラセボ群 46.8%（36/77 例）に認められた。死亡例は 1 例（用量調節期に発現した間質性肺疾患）認められたが、治験薬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投与中止に至った有害事象は表 3 のとおりであった。死亡以外の重篤な有害事象のうち、用量調節期における疼痛 1 例以外の事象と治験薬との因果関係は否定されなかった。また、投与中止に至った有害事象のうち、用量調節期における変形性関節症及び間質性肺疾患（死亡例と同一症例）各 1 例以外の事象と治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 3 死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (5.3.5.1.1: N01 試験 安全性解析対象集団)

死亡以外の重篤な有害事象	用量調節期 (11 例)		悪心 2 例、譫妄・幻覚、浮動性めまい・悪心、傾眠、頭位性回転性めまい、喘息、腹部不快感、腹痛、嘔吐、疼痛 各 1 例
	二重盲検期	本剤群 (3 例)	嚥下性肺炎、疼痛、胃潰瘍 各 1 例
		プラセボ群 (2 例)	倦怠感、不安 各 1 例
投与中止に至った有害事象 (中止時で集計)	用量調節期 (34 例)		悪心 6 例、嘔吐 3 例、浮動性めまい・悪心 3 例、呼吸困難 3 例、悪心・嘔吐 2 例、傾眠 2 例、頭位性回転性めまい、便秘、変形性関節症、腹痛、全身性皮疹、異常感、間質性肺疾患（死亡例と同一症例）、頭痛、幻覚、適用部位疼痛、浮動性めまい・悪心・嘔吐、譫妄・幻覚、便秘・発疹、不眠症・浮動性めまい・悪心、浮動性めまい・高血圧・悪心、各 1 例
	二重盲検期	本剤群 (11 例)	悪心 3 例、傾眠 2 例、血尿・尿閉、呼吸困難、腹部不快感、悪心・嘔吐、傾眠・呼吸困難、傾眠・悪心 各 1 例
		プラセボ群 (2 例)	不安、浮動性めまい・腹部不快感 各 1 例

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象¹⁰⁾ は、用量調節期 78.0%（170/218 例）、二重盲検期では本剤群 52.1%（38/73 例）、プラセボ群 36.4%（28/77 例）に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

¹⁰⁾ MedDRA/J ver.13.0

表 4 治験薬との因果関係が否定されなかった主な有害事象 (5.3.5.1.1: N01 試験 安全性解析対象集団)

	用量調節期	二重盲検期	
		本剤群	プラセボ群
安全性解析対象例数	218	73	77
すべての有害事象	178 (81.7)	50 (68.5)	36 (46.8)
因果関係が否定されなかった有害事象	170 (78.0)	38 (52.1)	28 (36.4)
傾眠	59 (27.1)	3 (4.1)	0
浮動性めまい	27 (12.4)	1 (1.4)	2 (2.6)
頭痛	12 (5.5)	0	0
食欲減退	3 (1.4)	1 (1.4)	5 (6.5)
不眠症	4 (1.8)	5 (6.8)	3 (3.9)
悪心	92 (42.2)	5 (6.8)	6 (7.8)
便秘	62 (28.4)	6 (8.2)	2 (2.6)
嘔吐	30 (13.8)	3 (4.1)	1 (1.3)
腹部不快感	11 (5.0)	1 (1.4)	1 (1.3)
適用部位そう痒感	12 (5.5)	0	0
倦怠感	9 (4.1)	3 (4.1)	4 (5.2)
薬剤離脱症候群	2 (0.9)	4 (5.5)	1 (1.3)

発現例数 (割合 %)

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図について、用量調節期で心電図 ST 部分上昇 1 例、二重盲検期の本剤群で洞性徐脈及び心電図 QT 延長 各 1 例、プラセボ群で心室性期外収縮 1 例が有害事象として報告され、二重盲検期の本剤群における洞性徐脈 1 例の治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤の投与により十分な鎮痛効果が得られない変形性関節症又は腰痛症患者において、プラセボに対する本剤の優越性は示されなかったものの、プラセボ群と比較して本剤群では鎮痛効果不十分による中止例は少ない傾向が認められたこと、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 日本人帯状疱疹後神経痛、複合性局所疼痛症候群又は術後疼痛症候群患者を対象とした試験 (5.3.5.1.2: N02 試験<2008 年 12 月～2010 年 3 月>)

帯状疱疹後神経痛、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) 又は術後疼痛症候群と診断され、非オピオイド鎮痛剤により鎮痛効果不十分な慢性疼痛 (VAS 値が 50 mm 以上) を有する患者 (目標症例数: 用量調節期 254 例、二重盲検期 152 例 (各群 76 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、用量調節期 (10～29 日間) に非盲検下で本剤 0.84 mg (1 日 (約 24 時間) 毎に貼付) より開始し、48 時間以降に適宜増量⁷⁾して最終貼付用量を決定した後、二重盲検期 (12 週間)⁸⁾に用量調節期の最終貼付用量の本剤又はプラセボを 1 日 (約 24 時間) 毎に貼付すると設定された。また、用量調節期の本剤貼付開始後、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、本剤の貼付用量に基づき、速効性の経口モルヒネ製剤を投与すると設定された。

総投与症例 258 例全例が FAS1 とされ、用量調節期における有効性及び安全性の解析対象集団であった。二重盲検期に移行した 163 例 (本剤群 84 例、プラセボ群 79 例) 全例が FAS とされ、二重盲検期における有効性及び安全性の解析対象集団であった。

用量調節期における中止例は 95 例であり、主な理由は有害事象 33 例、二重盲検期への移行基準満たさず 50 例、同意撤回 6 例等であった。また、二重盲検期における中止例は 88 例 (本剤群 37 例、プラセボ群 51 例) であり、効果不十分以外の主な中止理由は有害事象 18 例 (本剤群 14 例、プラセボ群 4 例)、

同意撤回 4 例（本剤群 2 例、プラセボ群 2 例）等であった。

主要評価項目である FAS における「二重盲検期の治験薬貼付開始日から鎮痛効果不十分による中止までの期間（日数）⁹⁾」の Kaplan-Meier 曲線は図 4 のとおりであった。二重盲検期における鎮痛効果不十分による中止例は本剤群 27.4%（23/84 例）、プラセボ群 55.7%（44/79 例）、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95%信頼区間は 0.408 [0.246, 0.676]（Cox 比例ハザードモデルに基づき算出）であり、鎮痛効果不十分による中止までの期間について両群間で統計学的な有意差が認められた（ $p=0.003$ 、log-rank 検定）。

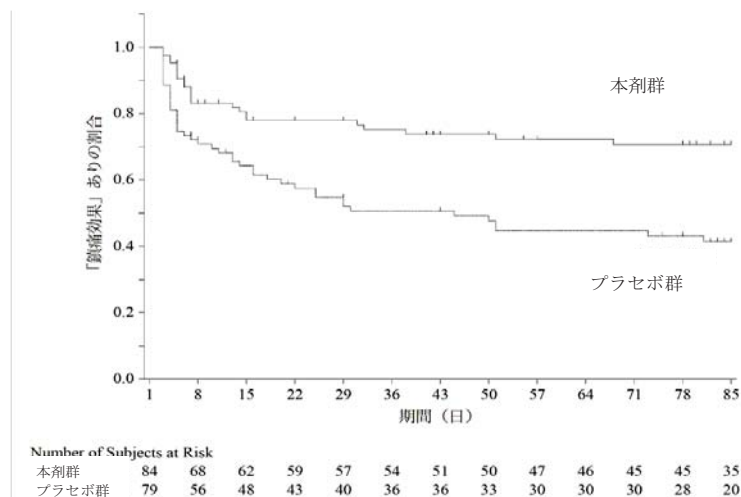


図 4 二重盲検期における「鎮痛効果不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（5.3.5.1.2: N02 試験、FAS）

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁰⁾ は、用量調節期では 89.5%（231/258 例）、二重盲検期では本剤群 85.7%（72/84 例）、プラセボ群 70.9%（56/79 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 5 のとおりであった。死亡以外の重篤な有害事象のうち、用量調節期における食欲減退、うつ血性心不全及び逆流性食道炎 各 1 例、二重盲検期の本剤群における膵癌、閉塞性動脈硬化症、出血性胃潰瘍及び筋断裂 各 1 例、プラセボ群における転倒、薬物相互作用及び肺炎 各 1 例以外の事象の治験薬との因果関係は否定されなかった。また、投与中止に至った有害事象のうち、用量調節期におけるうつ血性心不全 1 例、二重盲検期の本剤群における慢性気管支炎、膵癌、うつ病及び閉塞性動脈硬化症 各 1 例、プラセボ群における筋肉痛・薬物相互作用 1 例以外の事象の治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 5 死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（5.3.5.1.2: N02 試験 安全性解析対象集団）

死亡以外の 重篤な有害事象	用量調節期（13 例）		浮動性めまい、肺炎、尿路感染・ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、抗利尿ホルモン不適合分泌、低血糖症、食欲減退、失見当識・浮動性めまい、異常行動・健忘・発疹、うつ血性心不全、痔核、悪心・逆流性食道炎、排尿困難、発熱 各 1 例
	二重盲検期	本剤群（8 例）	膵癌、閉塞性動脈硬化症、出血性胃潰瘍、悪心、尿閉、腎機能障害、無力症、筋断裂 各 1 例
		プラセボ群（4 例）	肺炎、薬物相互作用、薬剤離脱症候群、転倒 各 1 例
投与中止に至った 有害事象 （中止時で集計）	用量調節期（33 例）		悪心 7 例、浮動性めまい・悪心 3 例、浮動性めまい、呼吸困難、便秘及び傾眠 各 2 例、肺炎、傾眠・便秘、低血糖症、うつ血性心不全、食欲減退・悪心、排尿困難、浮動性めまい・傾眠・腹部膨満・倦怠感、傾眠・悪心・倦怠感、落ち着きのなさ、食欲減退、紅斑、譫妄、嘔吐、異常行動・健忘、失見当識・浮動性めまい 各 1 例
	二重盲検期	本剤群（14 例）	悪夢・健忘、膵癌、不安・傾眠、うつ病、閉塞性動脈硬化症、慢性気管支炎、悪心、傾眠・悪心、尿閉、腎機能障害、無力症、倦怠感、血中アルカリホスファターゼ増加、末梢性浮腫 各 1 例
		プラセボ群（4 例）	浮動性めまい・傾眠、筋肉痛・薬物相互作用、倦怠感、薬剤離脱症候群 各 1 例

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象¹⁰⁾は、用量調節期 86.4% (223/258 例)、二重盲検期では本剤群 69.0% (58/84 例)、プラセボ群 48.1% (38/79 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

表 6 治験薬との因果関係が否定されなかった主な有害事象 (5.3.5.1.2: N02 試験 安全性解析対象集団)

	用量調節期	二重盲検期	
		本剤群	プラセボ群
評価例数	258	84	79
すべての有害事象	231 (89.5)	72 (85.7)	56 (70.9)
因果関係が否定されなかった有害事象	223 (86.4)	58 (69.0)	38 (48.1)
食欲減退	17 (6.6)	7 (8.3)	2 (2.5)
傾眠	117 (45.3)	8 (9.5)	4 (5.1)
浮動性めまい	54 (20.9)	5 (6.0)	2 (2.5)
悪心	102 (39.5)	11 (13.1)	7 (8.9)
便秘	121 (46.9)	10 (11.9)	7 (8.9)
下痢	8 (3.1)	4 (4.8)	5 (6.3)
嘔吐	24 (9.3)	5 (6.0)	1 (1.3)
そう痒症	11 (4.3)	5 (6.0)	0
倦怠感	12 (4.7)	6 (7.1)	2 (2.5)
適用部位そう痒感	15 (5.8)	2 (2.4)	1 (1.3)

発現例数 (割合 %)

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図について、二重盲検期の本剤群で右脚ブロック、上室性期外収縮及び心電図異常 各 1 例、プラセボ群で心房細動及び心電図 ST-T 部分異常 各 1 例が有害事象として報告され、本剤群における右脚ブロック 1 例の治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤の投与により十分な鎮痛効果が得られない帯状疱疹後神経痛、CRPS 又は術後疼痛症候群患者において、プラセボ群に対する本剤群の優越性は示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 長期投与試験

1) 日本人慢性疼痛患者を対象とした試験 (5.3.5.2.1: N03 試験<2008 年 11 月～2010 年 11 月>)

慢性疼痛に対する薬物療法（非オピオイド鎮痛剤、コデイン製剤、モルヒネ製剤、フェンタニル製剤）により鎮痛効果不十分（VAS 値が 50 mm 以上）な日本人慢性疼痛患者（目標症例数 120 例）を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、貼付期①（4 週間）に本剤 0.84 mg（24 時間毎）より開始し、48 時間以降に適宜増量¹¹⁾を行い、本剤を胸部、腹部、上腕部、大腿部等に 1 日（24 時間）毎に貼付すると設定された。先行オピオイド鎮痛剤を使用している患者では表 7 の切り替え方法に従って本剤へ切り替えると設定された。貼付期②（48 週間）¹²⁾では貼付期①の最終貼付用量から開始し、診察日直前の 7 日間のうち、レスキュー・ドーズを 1 日 3 回以上使用した日が 4 日以上あった場合にのみ増量可能とされた。また、貼付期①開始後、突出痛及び疼痛の増強により鎮痛効果が不十分となった場合のレスキュー・ドーズとして、本剤の貼付用量に基づき、速効性のモルヒネ経口剤を投与すると設定された。

¹¹⁾ 貼付期①では、患者の症状や状態を確認し、必要に応じて適宜増量、貼付期②では、診察日直前の 7 日間のうちレスキューを 1 日 3 回以上使用した日が 4 日以上あった場合のみ増量可能と設定された。いずれも最大貼付用量は 20.1 mg とした。

¹²⁾ 貼付期①の治験薬貼付開始 4 週後に次の基準をすべて満たした場合、貼付期②に移行した。

- 貼付期①終了前 3 日間の VAS 値の平均値が、前観察期終了前 3 日間の平均値未満。
- 治験責任医師又は治験分担医師により、治験薬貼付開始 4 週後の医師による総合評価が「有効」である。

表 7 先行オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え方法 (5.3.5.2.1: N03 試験)

先行オピオイド鎮痛剤の投与回数	切り替え方法
1 日 1 回投与	投与 12 時間後に治験薬の貼付を開始する
1 日 2～3 回投与	治験薬貼付開始と同時に 1 回量を投与する
1 日 4～6 回投与	治験薬貼付開始と同時に及び 4～6 時間後に 1 回量を投与する
持続注射	治験薬貼付開始後 6 時間まで継続して持続点滴する

総投与症例 142 例全例が FAS とされ、有効性及び安全性の解析対象集団であった。

本試験における中止例は、貼付期①31 例（有害事象 18 例、貼付期②への移行基準満たさず 9 例、同意撤回 4 例）であり、貼付期②32 例（有害事象 13 例、同意撤回 9 例等）であった。

有効性評価項目である FAS における VAS 値の経時的推移は、図 5 のとおりであった。

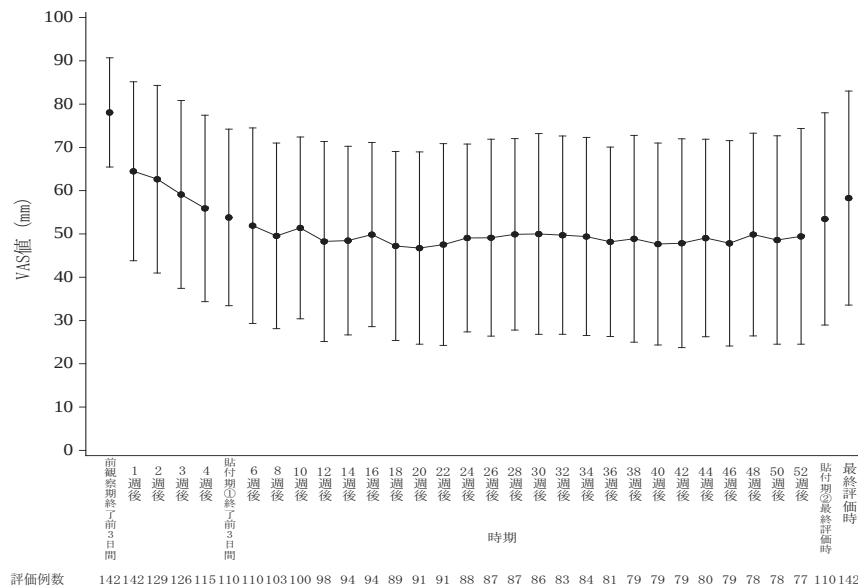


図 5 VAS 値の経時的推移 (5.3.5.2.1: N03 試験、FAS、OC: Observed Case)

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁰⁾ は、99.3%（141/142 例）に認められた。死亡例は膵癌及び自殺既遂 各 1 例が認められたが、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は、表 8 のとおりであった。死亡以外の重篤な有害事象のうち、悪心 5 例、肺炎 3 例、食欲減退、傾眠及び嘔吐 各 2 例、脱水・浮動性めまい、排尿困難、メレナ、回転性めまい・悪心、汗腺障害、倦怠感、うつ病、2 型糖尿病、意識変容状態各 1 例の本剤との因果関係は否定されなかった。また、中止に至った有害事象のうち、骨壊死、胸腺腫、膵癌（死亡例と同一症例）、機械的イレウス及び急性肝炎 各 1 例以外の本剤との因果関係は否定されなかった。

表 8 死亡以外の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

死亡以外の重篤な有害事象 (37 例)	悪心 5 例、肺炎 4 例、嘔吐及び傾眠 各 2 例、脱水・浮動性めまい、クラミジア性肺炎、排尿困難・胆管癌、メレナ（死亡例（膵癌）と同一症例）、意識消失、発熱、急性扁桃炎・咽頭炎、回転性めまい・悪心、汗腺障害、脊椎圧迫骨折、熱傷、骨壊死、胸腺腫、倦怠感、食欲減退、処置による疼痛、うつ病、機械的イレウス、脊椎圧迫骨折・食欲減退、帯状疱疹、精巣の良性新生物・2 型糖尿病、急性肝炎、細菌性肺炎、意識変容状態 各 1 例
中止に至った有害事象 (32 例)	悪心 8 例、傾眠 3 例、浮動性めまい及び食欲減退 各 2 例、筋肉痛、浮動性めまい・異常感、肺炎、浮動性めまい・悪心、呼吸困難、足のもつれ、骨壊死、頭痛・悪心・嘔吐・胸痛・倦怠感、脱水・傾眠、胸腺腫、健忘、膵癌（死亡例と同一症例）、不安、嘔吐、機械的イレウス、浮動性めまい・末梢性浮腫・血中クレアチニン増加、急性肝炎 各 1 例

本剤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）¹⁰⁾ は、96.5%（137/142 例）に認められ、主な事象は傾眠 55.6%（79/142 例）、悪心 51.4%（73/142 例）、便秘 50.7%（72/142 例）、浮

動性めまい 26.1% (37/142 例)、嘔吐 13.4% (19/142 例)、食欲減退 12.7% (18/142 例)、そう痒症 9.9% (14/142 例)、適用部位そう痒感 9.2% (13/142 例)、排尿困難 7.7% (11/142 例)、口渇 7.7% (11/142 例)、倦怠感 7.0% (10/142 例)、頭痛 6.3% (9/142 例)、下痢 6.3% (9/142 例)、不眠症 5.6% (8/142 例) 等であった。

バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図について、第一度房室ブロック、心室性期外収縮及び心電図 ST-T 部分異常 各 1 例が有害事象として報告され、第一度房室ブロック及び心室性期外収縮 各 1 例の本剤との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、慢性疼痛に対する薬物療法により十分な鎮痛効果が得られない日本人慢性疼痛患者に対して本剤を長期投与したときに鎮痛効果が維持され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 非がん性慢性疼痛治療における本剤の臨床的位置づけについて

機構は、非がん性慢性疼痛治療における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、以下のように説明した。

米国疼痛学会及び米国疼痛医学会の「非がん性慢性疼痛に対する長期的なオピオイド治療」に関する診療ガイドライン (Chou R et al, *The Journal of Pain*, 10: 113-130, 2009)、並びに本邦におけるペインクリニック学会の「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」(日本ペインクリニック学会非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編、真興交易株式会社、2012)において、オピオイド鎮痛剤はオピオイド以外の治療効果が不十分であった場合の選択肢とされている。本邦では、フェンタニル 3 日製剤である「デュロテップ MT パッチ」が中等度から高度の強さの痛みに対して先行オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する薬剤として既に用いられており、用法・用量のみが異なる本剤も同様に位置づけられると考える。

がん性疼痛においては、既に本剤と「デュロテップ MT パッチ」等のフェンタニル 3 日製剤が選択可能であり、がん性疼痛患者がフェンタニル経皮吸収型製剤のうち 3 日製剤を選択する理由として、「貼り替える手間が少ない」、「介護をしてくれる看護師や家族の手間にならない」、「薬を使っていることを忘れることができる」、「使い慣れている」等が挙げられている(行田泰明ほか、*新薬と臨床*, 59: 1012-1016, 2010)。一方、毎日の貼り替えの方が服薬コンプライアンスを維持できる患者、汗を多くかく患者、毎日の入浴時に貼り替えを望む患者など、比較的活動性が高い患者では 3 日製剤よりも 1 日製剤が選択され则认为られており(奥野滋子ほか、*新薬と臨床*, 60: 1295-1301, 2011)、個々の患者の病態、治療状況、身体症状、生活背景などに加え、その介護者、家族の希望や状況を考慮して薬剤が選択されていると考えられる。非がん性慢性疼痛の場合、患者の多くは病院外で社会生活を営み、活動性が高いこと、患者自身が自分の生活スタイルに合わせて貼付剤を選択することにより、疼痛管理が良好となりアドヒアランス向上に結び付くことを示唆する報告もあることから(山田正実ほか、*日病薬誌*, 48: 1213-1216, 2012)、非がん性疼痛患者においてもがん性疼痛患者と同様に個々の患者に適した薬剤が選択され则认为る。

機構は、フェンタニル経皮吸収型製剤の 1 日製剤である本剤は、3 日製剤である「デュロテップ MT パッチ」と同様に先行オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する薬剤に位置づけられ、患者の生活様式

等に応じた製剤の使い分けが可能となることから、非がん性慢性疼痛治療における新たな選択肢となると考える。本邦では、既に「デュロテップ MT パッチ」について「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に対する使用実績が蓄積されていることを踏まえると、本剤についても「デュロテップ MT パッチ」と同様に適正使用が遵守される限りにおいて、臨床上の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。なお、本剤の適正使用については「(6) 本剤の適正使用について」において議論することとする。

(2) 非がん性慢性疼痛に対する本剤の開発の経緯、並びに先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替え時の有効性及び安全性について

1) 非がん性慢性疼痛に対する本剤の開発の経緯について

機構は、非がん性慢性疼痛に対する本剤の開発の経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の開発当初は、オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者のみならず、オピオイド鎮痛剤未使用の患者も本剤の対象とする計画であった。そのため、オピオイド鎮痛剤未使用の患者における有効性及び安全性を確認するための第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1.1: N01 試験、5.3.5.1.2: N02 試験)、オピオイド鎮痛剤未使用の患者及びオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者 (切り替え患者) を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2.1: N03 試験) を実施した。しかしながら、非がん性慢性疼痛に先行して進めていた本剤のがん性疼痛に対する承認審査の過程において、安全性及び薬物動態の観点から、先行オピオイド鎮痛剤からの切り替え使用に限定することが適切と判断されたため、非がん性慢性疼痛についても同様に先行オピオイド鎮痛剤から切り替え使用する薬剤として開発することが適切と判断した。

N03 試験 (5.3.5.2.1) では、先行オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者として本剤の初回貼付用量が最小の 0.84 mg となる低用量オピオイド製剤 (コデイン製剤、モルヒネ製剤及びフェンタニル製剤¹³⁾) を定時投与中の患者を対象としており、0.84 mg を超える用量の本剤に切り替えた際の有効性及び安全性は確認できていなかった。したがって、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性、並びに切り替え後 52 週間貼付した際の有効性及び安全性を評価するために、新たに第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.4: N04 試験) を実施することとした。

なお申請者は、オピオイド鎮痛剤未使用の腰痛症及び変形性関節症を対象とした N01 試験 (5.3.5.1.1) では、推定していたよりも VAS 値の悪化による中止が多く、鎮痛効果不十分による中止までの期間についてプラセボ群と本剤群で統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤群の Kaplan-Meier 曲線はプラセボ群よりも良好な傾向が認められていたこと (図 3)、VAS 値の悪化により中止した患者においても試験開始時に比べ VAS 値の改善が認められていたことから、腰痛症及び変形性関節症における本剤の有効性は示唆されていると考えることを併せて説明している。

2) 先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの有効性及び安全性について

機構は、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は有効性について、以下のように説明した。

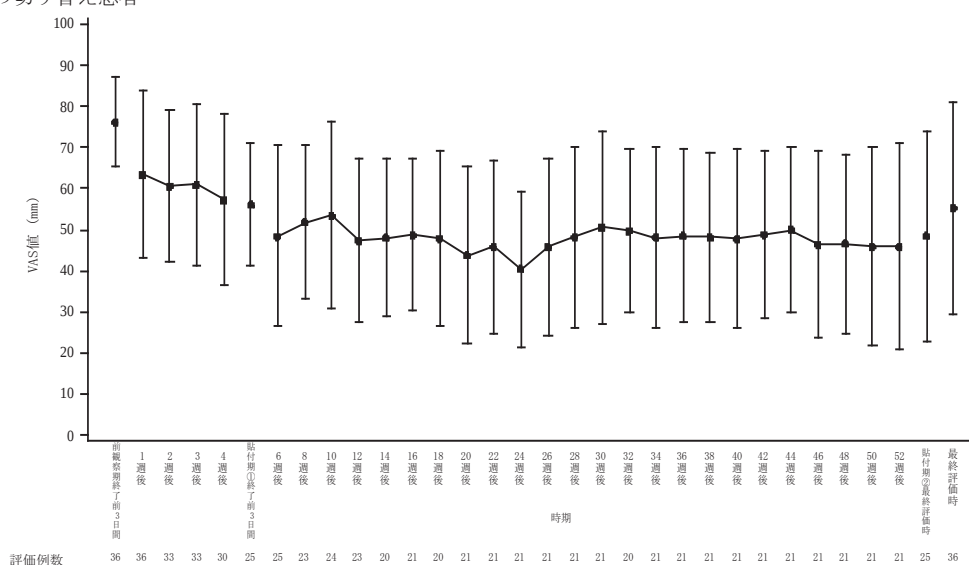
「デュロテップ MT パッチ」の B03 試験 (「デュロテップ MT パッチ」一変承認申請時添付資料 5.3.5.2.2)

¹³⁾ N03 試験 (5.3.5.2.1) において、先行オピオイド鎮痛剤がフェンタニル製剤の患者は組み入れられなかった。

を参考に計画した N04 試験（5.3.5.2.4）において、主要評価項目である治験薬貼付用量、疼痛強度及びレスキュー投与回数に基づく疼痛コントロール維持率の95%信頼区間の下限値はB03試験成績に基づき設定した閾値（77.4%）を上回り、本剤は「デュロテップ MT パッチ」と同様に非がん性慢性疼痛患者において先行オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用した場合に有効であることが確認された。

また、本剤貼付開始後に鎮痛効果が不十分な場合はレスキュー・ドーズの使用を許容する条件下で実施された、先行オピオイド鎮痛剤により十分な疼痛コントロールが得られていない患者を対象としたN03試験（5.3.5.2.1）及び先行オピオイド鎮痛剤により疼痛コントロールが得られている患者を対象としたN04試験（5.3.5.2.4）において、いずれも本剤貼付後のVAS値は52週まで安定して維持される傾向がそれぞれ認められた（図6）。したがって、必要に応じてレスキュー・ドーズを併用することにより、本剤は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用された場合に良好な疼痛コントロールが得られると考える。

A: N03 試験の切り替え患者



B: N04 試験

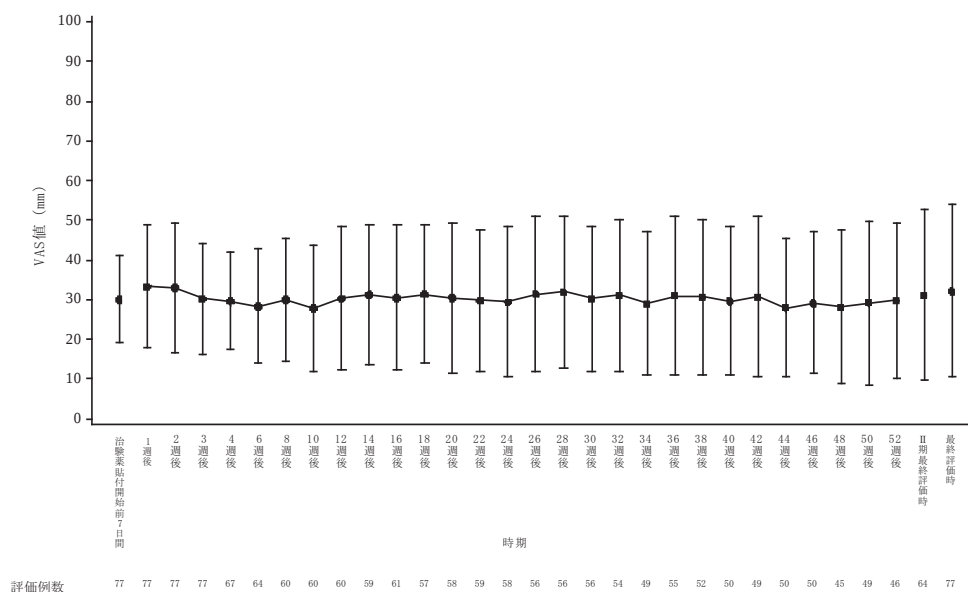


図6 N03試験の切り替え患者及びN04試験における長期投与時のVAS値の推移
（5.3.5.2.1、5.3.5.2.4、有効性解析対象集団、OC）

また申請者は、安全性について以下のように説明した。

N03 試験 (5.3.5.2.1) の切り替え患者及び N04 試験 (5.3.5.2.4) における、前観察期 (又はスクリーニング期)、貼付 1～7 日目及び貼付 1～14 日目に認められた有害事象は表 9 のとおりであり、いずれの試験においても本剤への切り替え後にオピオイドに特徴的な有害事象である傾眠、便秘、悪心、嘔吐、浮動性めまい等の発現割合が増加したが、高度の事象は N03 試験 (5.3.5.2.1) における 1 例 (悪心) のみであり、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。また、貼付 1～7 日目と比較して貼付 1～14 日目で発現割合の大きな増加は認められておらず、多くの患者で本剤の貼付が継続された。N03 試験 (5.3.5.2.1) の切り替え患者では死亡以外の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象も認められたが、本剤貼付 1～14 日目の重篤な有害事象 (悪心 3 例、脱水・浮動性めまい、排尿困難及び発熱 1 例) 及び中止に至った有害事象 (筋肉痛、浮動性めまい・異常感、浮動性めまい・悪心、悪心、浮動性めまい・末梢性浮腫・血中クレアチニン増加、各 1 例) の転帰はいずれも回復であった。

表 9 本剤切り替え前後の有害事象発現割合の比較
(5.3.5.2.1: N03 試験 (切り替え患者のみ)、5.3.5.2.4: N04 試験、安全性解析対象集団)

評価例数 (安全性解析対象集団)		N03 試験 36			N04 試験 77		
期間		前観察期 (最長 2 週間)	本剤貼付 1～7 日目	本剤貼付 1～14 日目	スクリー ニング期 (最長 2 週間)	本剤貼付 1～7 日目	本剤貼付 1～14 日目
すべての有害事象		0	31 (86.1)	31 (86.1)	5 (6.5)	27 (35.1)	34 (44.2)
因果関係が否定されていないすべての有害事象		0	30 (83.3)	30 (83.3)	0	24 (31.2)	29 (37.7)
死亡以外の重篤な有害事象		0	4 (11.1)	6 (16.7)	0	0	0
投与中止に至った有害事象		0	5 (13.9)	5 (13.9)	0	0	0
重症度別	軽度	0	21 (58.3)	19 (52.8)	4 (5.2)	25 (32.5)	28 (36.4)
	中等度	0	9 (25.0)	11 (30.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	6 (7.8)
	重度	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0
オピオイド に特徴的な 有害事象	傾眠	0	13 (36.1)	14 (38.9)	0	9 (11.7)	13 (16.9)
	便秘	0	6 (16.7)	7 (19.4)	1 (1.3)	4 (5.2)	7 (9.1)
	悪心	0	11 (30.6)	14 (38.9)	0	10 (13.0)	12 (15.6)
	嘔吐	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
	浮動性めまい	0	4 (11.1)	5 (13.9)	0	3 (3.9)	3 (3.9)
その他、本剤 切り替え後 に増加した 主な有害事 象 ^{a)}	鼻咽頭炎	0	2 (5.6)	3 (8.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)
	下痢	0	3 (8.3)	3 (8.3)	0	0	2 (2.6)
	口内炎	0	1 (2.8)	2 (5.6)	0	0	0
	発疹	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0
	接触性皮膚炎	0	1 (2.8)	2 (5.6)	0	0	0
	背部痛	0	3 (8.3)	3 (8.3)	0	0	0
	適用部位そう痒感	0	1 (2.8)	2 (5.6)	0	3 (3.9)	3 (3.9)

発現例数 (割合 %)

MedDRA/J version 14.1

a) 前観察期に比べて貼付 1～7 日目又は貼付 1～14 日目の発現割合が 5%以上増加した有害事象

本剤 52 週間貼付時のオピオイドに特徴的な有害事象の発現時期別推移は表 10 のとおりであり、すべての有害事象の発現割合は、本剤への切り替え後に増加したものの、貼付期間に伴う発現割合の増加傾向は認められなかった。また、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、N03 試験 (5.3.5.2.1) の切り替え患者では貼付初期に高く、これらの事象が認められた患者 8 例中 5 例で有害事象の発現前又は本剤貼付中止前に本剤の増量が行われていたことから、本剤への切り替え初期の増量の影響と考えている。その他の時期及び N04 試験 (5.3.5.2.4) では発現時期に特定の傾向は認められなかった。また、オピオイドに特徴的な有害事象 (傾眠、便秘、悪心、嘔吐、浮動性めまい) の発現割合は、いずれも本剤への切り替え後 4 週までは高いものの、5 週目以降は低下し、その後増加する傾向は認められなかった。

表 10 N03 試験の切り替え患者及び N04 試験における本剤 52 週間貼付時のオピオイドに特徴的な有害事象の発現時期別推移
(5.3.5.2.1: N03 試験、5.3.5.2.4: N04 試験、安全性解析対象)

		前観察期 ^{a)}	貼付後 0～4週	貼付後 5～8週	貼付後 9～12週	貼付後 13～20週	貼付後 21～28 週	貼付後 29～36週	貼付後 37～44週	貼付後 45～52週
N03 試験 (切り替 え患者)	評価例数	36	36	30	24	23	21	21	21	21
	すべての有害事象	0	32 (88.9)	6 (20.0)	7 (29.2)	9 (39.1)	11 (52.4)	10 (47.6)	12 (57.1)	7 (33.3)
	因果関係が否定されなかつた有害事象	0	31 (86.1)	4 (13.3)	4 (16.7)	7 (30.4)	8 (38.1)	6 (28.6)	9 (42.9)	3 (14.3)
	死亡以外の重篤な有害事象	0	7 (19.4)	1 (3.3)	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.8)	3 (14.3)
	投与中止に至った有害事象	0	6 (16.7)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
	傾眠	0	17 (47.2)	2 (6.7)	0	2 (8.7)	0	2 (9.5)	0	0
	便秘	0	10 (27.8)	1 (3.3)	1 (4.2)	0	0	1 (4.8)	0	0
	悪心	0	14 (38.9)	1 (3.3)	1 (4.2)	2 (8.7)	0	1 (4.8)	0	0
	嘔吐	0	2 (5.6)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
	浮動性めまい	0	5 (13.9)	0	0	1 (4.3)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
N04 試験	評価例数	77	77	67	63	61	60	57	55	51
	すべての有害事象	5 (6.5)	48 (62.3)	34 (50.7)	30 (47.6)	38 (62.3)	41 (68.3)	25 (43.9)	26 (47.3)	24 (47.1)
	因果関係が否定されなかつた有害事象	0	41 (53.2)	19 (28.4)	12 (19.0)	18 (29.5)	18 (30.0)	4 (7.0)	3 (5.5)	5 (9.8)
	死亡以外の重篤な有害事象	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.5)	3 (5.5)	2 (3.9)
	投与中止に至った有害事象	0	2 (2.6)	1 (1.5)	0	0	2 (3.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	0
	傾眠	0	14 (18.2)	2 (3.0)	1 (1.6)	4 (6.6)	2 (3.3)	1 (1.8)	2 (3.6)	0
	便秘	1 (1.3)	13 (16.9)	4 (6.0)	2 (3.2)	4 (6.6)	5 (8.3)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.9)
	悪心	0	18 (23.4)	3 (4.5)	0	4 (6.6)	4 (6.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (2.0)
	嘔吐	0	4 (5.2)	3 (4.5)	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	2 (3.9)
	浮動性めまい	0	5 (6.5)	0	0	6 (9.8)	3 (5.0)	0	2 (3.6)	4 (7.8)

発現例数 (割合 %) MedDRA/J version 14.1

a) N04 試験ではスクリーニング期

したがって、先行オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後にはオピオイドに特徴的な有害事象である傾眠、便秘、悪心、嘔吐、浮動性めまい等の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行う必要があると考えるが、これらが臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、非がん性慢性疼痛に対して、既にフェンタニル経皮吸収型製剤である「デュロテップ MT パッチ」がオピオイド鎮痛剤からの切り替えにおいて使用されていることを踏まえると、N03 試験 (5.3.5.2.1) 及び N04 試験 (5.3.5.2.4) の結果から、切り替え患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

有効性について、N04 試験 (5.3.5.2.4) において、「デュロテップ MT パッチ」承認申請時の試験成績と同程度の疼痛コントロール達成率が得られることが確認されたこと及び N03 試験 (5.3.5.2.1) の成績から、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替え後も鎮痛効果は維持され、また長期間持続する傾向が認められていることから、本剤の有効性は示されていると考える。なお、申請効能・効果の対象患者とは異なるオピオイド未使用の腰痛症及び変形性関節症患者を対象とした N01 試験 (5.3.5.1.1) において、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されていないものの、Kaplan-Meier 曲線はプラセボ群よりも良好な傾向が認められていること (図 3) 等を踏まえると、当該試験成績が腰痛症及び変形性関節症患者における本剤の有効性を否定するものではないと考える。ただし、本剤の対象は他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え患者に限定するべきと考える (「<審査の概略> (1) 非がん性慢性疼痛治療における本剤の臨床的位置づけについて」の項参照)。

安全性については、現時点では他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて本剤を使用することに関して臨床的に特段の問題はないと考えるが、本剤への切り替え直後に傾眠、便秘、悪心、嘔吐、浮動性めまい等のオピオイドに特徴的な有害事象の発現が認められることから、本剤への切り替え時には患者の状態を十分観察し、有害事象発現時に適切に対応するよう注意喚起する必要があると考える。

(3) 疼痛の分類別の本剤の有効性及び安全性について

機構は、先行オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者における疼痛の分類別の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、N03 試験（5.3.5.2.1）及び N04 試験（5.3.5.2.4）において組み入れられた患者の原疾患は表 11 のとおりであり、主に痛みの主因が侵害受容性疼痛と考えられる変形性関節症及び腰痛症の患者、神経障害性疼痛の代表的疾患であると考えられる帯状疱疹後神経痛、CRPS 及び術後疼痛症候群患者が組み入れられたことを説明した。

表 11 N03 試験（切り替え患者）及び N04 試験に組み入れられた被験者の原疾患
（5.3.5.2.1: N03 試験、5.3.5.2.4: N04 試験、安全性解析対象集団）

	N03 試験（切り替え患者）	N04 試験
評価例数	36	77
変形性関節症	0	7 (9.1)
腰痛症	0	31 (40.3)
帯状疱疹後神経痛	4 (11.1)	11 (14.3)
CRPS	11 (30.6)	10 (13.0)
術後疼痛症候群	4 (11.1)	18 (23.4)
その他 ^{a)}	17 (47.2)	0

該当例数（割合 %）

a) MedDRA/J version 14.1 による分類は、視床痛 4 例、線維筋痛症候群、脊髄係留症候群、肩関節周囲炎、脊柱管狭窄症、非定型性顔面痛、頸髄神経根症候群、脊髄損傷の後遺症、中枢性卒中後痛、筋膜疼痛症候群、後縦靱帯骨化症、腰部脊柱管狭窄症、脊髄空洞症及び椎弓切除後症候群 各 1 例

その上で申請者は、疼痛分類別¹⁴⁾の本剤の有効性について、以下のように説明した。

N04 試験（5.3.5.2.4）における疼痛コントロール維持率及び用量調節達成率に疼痛の分類により顕著な違いは認められなかった（表 12）。N03 試験（5.3.5.2.1）の切り替え患者における貼付 28 日目までの VAS 値の推移は表 13 のとおりであった。侵害受容性疼痛は対象患者数が 2 例と少数であるため厳密な評価は困難であるが、2 例の患者ごとの前観察期終了前 3 日間（平均値）から 28 日目の VAS 値は、1 例では 91.0 mm から 93.0 mm へ一定に推移し、1 例は 75.6 mm から 29.0 mm（22 日目、中止時）と改善した。また、神経障害性疼痛及び混合型の患者で本剤への切り替えにより VAS 値が改善する傾向が認められた。したがって、本剤は疼痛の分類によらず有効であると考えられる。

表 12 N04 試験における疼痛コントロール維持率及び用量調節達成率（5.3.5.2.4: N04 試験）

	用量調節達成率（FAS1） ^{a)}			疼痛コントロール維持率（FAS2） ^{b)}		
	評価例数	該当例数	割合 (%) [95%信頼区間 ^{c)}]	評価例数	該当例数	割合 (%) [95%信頼区間 ^{c)}]
侵害受容性疼痛	38	35	92.1 [78.6, 98.3]	35	32	91.4 [76.9, 98.2]
神経障害性疼痛	39	33	84.6 [69.5, 94.1]	33	31	93.9 [79.8, 99.3]

a) 用量調節達成基準²⁾を満たした患者

b) 疼痛コントロール維持基準³⁾を満たした患者

c) 二項分布に基づく正確な信頼区間

¹⁴⁾ N04 試験（5.3.5.2.4）では、原疾患により変形性関節症及び腰痛症が侵害受容性疼痛、帯状疱疹後神経痛、CRPS 及び術後疼痛症候群が神経障害性疼痛に分類された。N03 試験（5.3.5.2.1）では医師により慢性疼痛分類（侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛+神経障害性疼痛（混合型））が評価された。なお、N03 試験（5.3.5.2.1）の切り替え患者において、原疾患が帯状疱疹後神経痛の患者の 75.0%が神経障害性疼痛、25.0%が混合型、CRPS 患者の 90.9%が神経障害性疼痛、9.1%が混合型、術後疼痛症候群患者の 75.0%が神経障害性疼痛、25.0%が混合型に分類されていた。

表 13 N03 試験の切り替え患者における投与 28 日目までの VAS 値の推移 (5.3.5.2.1: N03 試験、FAS (切り替え患者))

	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛		侵害受容性疼痛 +神経障害性疼痛 (混合型)	
	評価例数	VAS 値 ^{a)}	評価例数	VAS 値 ^{b)}	評価例数	VAS 値 ^{b)}
前観察期	2	76、91	28	75.1 ± 9.47	6	79.1 ± 17.53
7 日目	2	60、85	26	60.1 ± 17.40	5	48.8 ± 37.18
14 日目	2	52、77	26	64.5 ± 15.04	5	51.0 ± 25.35
21 日目	2	38、83	26	57.9 ± 20.25	5	50.8 ± 23.79
28 日目	1	93	22	60.5 ± 18.00	3	50.7 ± 26.73

VAS 値 (mm)

前観察期：前観察期終了前 3 日間の平均値

a) 個々の患者における値、b) 平均値 ± 標準偏差

次に申請者は、疼痛の分類別¹⁴⁾の本剤の安全性について以下のように説明した。

N03 試験 (5.3.5.2.1) の切り替え患者及び N04 試験 (5.3.5.2.4) における有害事象は表 14 のとおりであり、N03 試験 (5.3.5.2.1) の切り替え患者では侵害受容性疼痛の患者が 2 例と少なく、評価することは困難であったが、N04 試験 (5.3.5.2.4) において疼痛の分類別のいずれの部分集団においても、発現割合の高かった主な有害事象としてオピオイドに特徴的な有害事象である、悪心、嘔吐、便秘、傾眠、浮動性めまいが認められ、オピオイドに特徴的な有害事象のうち、悪心、嘔吐、便秘の発現割合に疼痛の分類により一定の傾向は認められなかった。傾眠及び浮動性めまいの発現割合は神経障害性疼痛で高い傾向が認められたが、重症度は主に軽度又は中等度であり、投与中止した患者の転帰は回復であったことから、傾眠及び浮動性めまいが神経障害性疼痛患者において臨床上大きな問題になる可能性は低いと考える。

表 14 疼痛の分類別の有害事象 (5.3.5.2.1: N03 試験、5.3.5.2.4: N04 試験)

		N03 試験の切り替え患者			N04 試験	
		侵害受容性疼痛	神経障害性疼痛	混合型	侵害受容性疼痛	神経障害性疼痛
評価例数 (安全性解析対象)		2	28	6	38	39
すべての有害事象		2 (100)	27 (96.4)	6 (100)	34 (89.5)	36 (92.3)
因果関係が否定されていないすべての有害事象		2 (100)	26 (92.9)	6 (100)	30 (78.9)	31 (79.5)
死亡以外の重篤な有害事象		2 (100)	7 (25.0)	2 (33.3)	3 (7.9)	0
投与中止に至った有害事象		1 (50.0)	5 (17.9)	1 (16.7)	2 (5.3)	2 (5.1)
重症度別	軽度	0	12 (42.9)	3 (50.0)	25 (65.8)	22 (56.4)
	中等度	2 (100)	10 (35.7)	3 (50.0)	9 (23.7)	14 (35.9)
	重度	0	5 (17.9)	0	0	0
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	2 (100)	17 (60.7)	2 (33.3)	6 (15.8)	15 (38.5)
	便秘	0	10 (35.7)	4 (66.7)	13 (34.2)	13 (33.3)
	悪心	1 (50.0)	15 (53.6)	3 (50.0)	10 (26.3)	14 (35.9)
	嘔吐	1 (50.0)	2 (7.1)	0	5 (13.2)	5 (12.8)
	浮動性めまい	2 (100)	6 (21.4)	0	5 (13.2)	11 (28.2)

発現例数 (割合 %) MedDRA/J version 14.1

機構は、提示された臨床試験 (5.3.5.2.1: N03 試験及び 5.3.5.2.4: N04 試験) 成績から、疼痛の分類別により本剤の有効性及び安全性に臨床上問題となるような大きな違いは認められず、非がん性慢性疼痛患者において疼痛の分類によらず本剤を使用することについて、現時点で大きな問題はないと考える。なお、一部の有害事象の発現割合は疼痛の分類により異なる傾向が認められており、切り替え患者を対象として実施された臨床試験において検討された症例数は限られることから、疼痛の分類別の本剤の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(4) 非がん性慢性疼痛及びがん性疼痛における本剤の安全性プロファイルの異同について

機構は、がん性疼痛患者と非がん性慢性疼痛患者における本剤の安全性プロファイルの異同について、

申請者に説明を求めた。

申請者は、がん性疼痛患者を対象とした JNS020QD-JPN-C01 試験（以下、「C01 試験」、初回承認申請時添付資料 5.3.5.2.1）における本剤貼付期間が 10 日間であったことを踏まえ、C01 試験と非がん性慢性疼痛患者を対象とした N03 試験（5.3.5.2.1）及び N04 試験（5.3.5.2.4）における本剤投与開始から貼付後 10 日目までの有害事象の発現状況を比較し（表 15）、以下のように説明した。

- 死亡例は C01 試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.2.1）では認められたが、N03 試験（5.3.5.2.1）の切り替え患者及び N04 試験（5.3.5.2.4）では認められなかった。
- 死亡以外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は、C01 試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.2.1）と比較し、N03 試験（5.3.5.2.1）で高い傾向が認められたが、死亡以外の重篤な有害事象のうち因果関係が否定されなかったのは悪心 3 例及び排尿困難 1 例であり、本剤の中止、減量等により回復している。また、投与中止に至った有害事象のうち複数例に認められたのは悪心及び浮動性めまいであり、重症度はいずれも軽度又は中等度、転帰はいずれも回復であった。
- 重症度別の有害事象の発現割合は、C01 試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.2.1）と比較し、N03 試験（5.3.5.2.1）及び N04 試験（5.3.5.2.4）では同程度又は低かった。
- 非がん性慢性疼痛患者において、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、その多くは悪心等のオピオイドに特徴的な有害事象であり、これらの事象が臨床的に特に問題となる可能性は低いと考える。

以上より、がん性慢性疼痛患者と非がん性慢性疼痛患者において、本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

表 15 がん性疼痛及び非がん性慢性疼痛患者における、本剤貼付開始日から貼付後 10 日目までの有害事象発現状況（初回承認申請時添付資料 5.3.5.2.1: C01 試験、5.3.5.2.1: N03 試験、5.3.5.2.4: N04 試験）

		がん性疼痛患者	非がん性慢性疼痛患者	
		C01 試験	N03 試験 (切り替え患者)	N04 試験
評価例数（安全性解析対象）		66	36	77
死亡		1 (1.5)	0	0
その他の重篤な有害事象		1 (1.5)	4 (11.1)	0
中止に至った有害事象		1 (1.5)	5 (13.9)	0
すべての有害事象		61 (92.4)	31 (86.1)	30 (39.0)
重症度別	軽度	46 (69.7)	21 (58.3)	26 (33.8)
	中等度	11 (16.7)	9 (25.0)	4 (5.2)
	重度	4 (6.1)	1 (2.8)	0
オピオイドに 特徴的な有害事 象	傾眠	32 (48.5)	14 (38.9)	13 (16.9)
	便秘	31 (47.0)	6 (16.7)	6 (7.8)
	悪心	20 (30.3)	14 (38.9)	11 (14.3)
	嘔吐	16 (24.2)	2 (5.6)	1 (1.3)
呼吸抑制		0	0	0

発現例数（割合 %）

機構は、非がん性慢性疼痛患者における本剤による薬物依存及び薬物離脱症候群に関連した有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験 4 試験（5.3.5.1.1: N01 試験、5.3.5.1.2: N02 試験、5.3.5.2.1: N03 試験、5.3.5.2.4: N04 試験）における薬物乱用及び薬物離脱に関連する有害事象¹⁵⁾として薬物離脱症候群の発現が認められ（表 16）、

¹⁵⁾ MedDRA/J Ver.14.1 の SMQ（Standardised MedDRA Query）において薬物乱用、依存及び離脱に該当する有害事象とされた。

重篤と判断された2例（N02試験プラセボ群1例、N04試験1例）の重症度はいずれも中等度で、転帰は回復であった。N02試験プラセボ群における1例は二重盲検期の本剤の漸減終了後、N04試験における1例は本剤の漸減中に薬物離脱症候群が認められており、既に添付文書において注意喚起しているとしており、本剤貼付を中止する場合には十分な期間において漸減する必要があると考える。非重篤とされた薬物離脱症候群の重症度とその転帰は、多くが軽度及び回復であった。依存性に関する調査では、治験担当医師により、すべての患者について「依存または乱用が起きていると考えない」と判断された。また、N01試験（5.3.5.1.1）、N02試験（5.3.5.1.2）及びN03試験（5.3.5.2.1）では退薬症候に関する調査を実施し、95%以上の患者が「離脱症状なし」と判定された。離脱症状ありと判断された患者について、ほとんどは軽度の離脱症状であり、重度の離脱症状と判断された患者はいなかった。N04試験（5.3.5.2.4）では、漸減期及び本剤貼付終了後のフォローアップ期 各1例において退薬症候の発現が確認されたが、いずれも回復性が確認されている。本剤の添付文書では、既に「重要な基本的注意」の項において、薬物依存に関しては観察を十分に行い慎重に投与する旨、退薬症候に関しては連用中における貼付用量の急激な減量を行わない旨及び患者の状態を観察しながら適切な処置を行う旨の注意喚起を行っており、非がん性慢性疼痛に対して本剤の適応が拡大されることに伴って新たに注意喚起すべき事項は認められないと考える。しかしながら、本剤の投与対象疾患が拡大されることにより、不適切な使用による薬物依存のリスクが高まることも懸念されることから、非がん性慢性疼痛に対する本剤の使用においては、「デュロテップMTパッチ」と同様に適正使用のための対策を実施することが必要と考える。

表 16 国内臨床試験における薬物乱用、依存及び離脱に関連する有害事象の発現状況
(5.3.5.1.1: N01試験、5.3.5.1.2: N02試験、5.3.5.2.1: N03試験、5.3.5.2.4: N04試験、安全性解析対象集団)

	N01 試験			N02 試験			N03 試験	N04 試験
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期			
	全体	本剤群	プラセボ群	全体	本剤群	プラセボ群		
評価例数	218	73	77	258	84	79	142	77
薬物離脱症候群	2 (0.9)	4 (5.5)	1 (1.3)	3 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.3)	6 (4.2)	2 (2.6)

発現例数 (割合 %)

MedDRA/J Ver14.1

機構は、以下のように考える。

N03試験（5.3.5.2.1）において死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められるが、N03試験（5.3.5.2.1）ではN04試験（5.3.5.2.4）と異なり先行オピオイド鎮痛剤による疼痛コントロールが十分でなかった患者を対象としており、多くの患者が切り替え直後に本剤を増量する結果であったことを考慮すると、C01試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.2.1）及びN04試験（5.3.5.2.4）とN03試験（5.3.5.2.1）は患者背景が異なると考えられ、単純に比較し議論することは適切ではないと考える。その上で、N03試験（5.3.5.2.1）でみられる事象は、悪心等のオピオイドに関連する有害事象が主な事象であり、また全て回復していること、N04試験（5.3.5.2.4）の安全性はC01試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.2.1）と比較して大きく異なることから、がん性疼痛患者と比較し、非がん性慢性疼痛患者における安全性プロファイルに特段の問題となる点は認められず、がん性疼痛と同様に個々の患者における有害事象の発現に十分注意しながら使用する限りにおいて、特に臨床上の問題が生ずる可能性は低いと考える。しかしながら、非がん性慢性疼痛患者における本剤の適正使用に関しては、「デュロテップMTパッチ」と同様に、継続的なリスク管理が必要と考えており、製造販売後も適正使用の状況について継続して情報を収集することが必要と考える（適正使用については「(6) 適正使用について」の項参照）。なお、非がん性慢性疼痛患者における薬物依存及び薬物離脱症候群を含む有

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が必要と考える。

(5) 切り替え換算表の妥当性について

機構は、他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の本剤初回貼付用量（切り替え換算表）の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、N04 試験（5.3.5.2.4）における本剤の初回貼付用量の切り替え換算表の設定根拠は以下のとおりであり、モルヒネ経口剤及び「デュロテップ MT パッチ」からの切り替え換算量はがん性疼痛と同一であることを説明した。

- 「デュロテップ MT パッチ」からの切り替えは、「定常状態における推定平均吸収量（mg/日）」が同一の製剤間（花岡一雄ほか、*麻酔*, 60: 147-156, 2011）で切り替えることとした。
- モルヒネ経口剤及びコデイン経口剤からの切り替え換算は、「定常状態における推定平均吸収量（mg/日）」を考慮し、モルヒネ経口剤及びコデイン経口剤から「デュロテップ MT パッチ」への切り替え換算表に基づき設定した。
- TRAM/APAP 配合錠からの切り替えは、モルヒネ経口剤とトラマドール経口剤の等鎮痛用量比（モルヒネ経口剤：トラマドール経口剤＝1：5）（平賀一陽ほか、*臨床医薬*, 26: 555-568, 2010）に基づき、TRAM/APAP 配合錠 4～5 錠（トラマドール塩酸塩として 150～187.5 mg）はモルヒネ経口剤 30～37.5 mg に相当することから、本剤 0.84 mg（0.3 mg/日）、TRAM/APAP 配合錠 6～8 錠（トラマドール塩酸塩として 225～300 mg）はモルヒネ経口剤 45～60 mg に相当することから、本剤 1.7 mg（0.6 mg/日）とした。
- ブプレノルフィン経皮吸収型製剤の各貼付用量（5～20 mg）からの切り替え用量は、モルヒネ経口剤とブプレノルフィン経皮吸収型製剤の等鎮痛用量比に基づいて設定することを検討した。当該等鎮痛用量比は 75：1 又は 100：1 とされており（Stilt R et al, *Clin Ther*, 27: 225-237, 2005、Freye E et al, *Pain Practice*, 7: 123-129, 2007）、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 20 mg から切り替える場合の本剤の貼付用量は、100：1 の比を用いると 1.7 mg（0.6 mg/日）、75：1 の比を用いると 0.84 mg（0.3 mg/日）に相当したが、安全性の観点から本剤 0.84 mg（0.3 mg/日）に切り替えることが妥当と考えた。ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 10 mg から切り替える場合にはいずれの等鎮痛用量比を用いても本剤 0.84 mg（0.3 mg/日）に相当した。ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 5 mg から切り替える場合にはいずれの等鎮痛用量比を用いてもモルヒネ経口剤 15 mg/日未満に相当することから、安全性を考慮し、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 5 mg からの切り替えは行わないこととした。

次に申請者は、先行オピオイド鎮痛剤別の有効性及び安全性について以下のとおり説明した。

N04 試験（5.3.5.2.4）において、モルヒネ経口剤、コデイン経口剤、フェンタニル 3 日製剤、及び TRAM/APAP 配合錠から本剤へ切り替えた場合の用量調節達成率及び疼痛コントロール維持率に異なる傾向は認められなかった。一方、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤から本剤に切り替えた患者は 3 例と少数であるため、有効性の評価は困難であった（表 17）。

表 17 先行オピオイド鎮痛剤別の疼痛コントロール維持率及び用量調節達成率 (5.3.5.2.4: N04 試験)

先行オピオイド鎮痛剤	疼痛コントロール維持率 (FAS2)			用量調節達成率 (FAS1)		
	評価 例数	疼痛コントロール維持基準 ³⁾ を 満たした患者		評価 例数	用量調節達成基準 ²⁾ を 満たした患者	
		該当例数	割合 (%) [95%信頼区間 ^{a)}]		該当例数	割合 (%) [95%信頼区間 ^{a)}]
モルヒネ経口剤	11	10	90.9 [58.7, 99.8]	13	11	84.6 [54.6, 98.1]
コデイン経口剤	6	6	100.0 [54.1, 100.0]	7	6	85.7 [42.1, 99.6]
フェンタニル 3 日製剤	26	25	96.2 [80.4, 99.9]	28	26	92.9 [76.5, 99.1]
TRAM/APAP 配合錠	23	21	91.3 [72.0, 98.9]	26	23	88.5 [69.8, 97.6]
ブプレノルフィン 経皮吸収型製剤	2	1	50.0 [1.3, 98.7]	3	2	66.7 [9.4, 99.2]

a) 二項分布に基づく正確な信頼区間

また N03 試験 (5.3.5.2.1) 及び N04 試験 (5.3.5.2.4) における先行オピオイド鎮痛剤別の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、先行オピオイド鎮痛剤として弱オピオイドであるコデイン経口剤及び TRAM/APAP 配合錠を使用していた患者では、強オピオイド鎮痛剤であるモルヒネ経口剤及びフェンタニル 3 日製剤を使用していた患者と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、認められた事象は主にオピオイドに特徴的な有害事象であり、先行オピオイド鎮痛剤により安全性が大きく異なることはないと考えられた。

表 18 先行オピオイド鎮痛剤別の本剤貼付 7 日後までの有害事象発現状況 (5.3.5.2.1: N03 試験、5.3.5.2.4: N04 試験)

		N03 試験 (切り替え患者)		N04 試験				
先行オピオイド鎮痛剤		モルヒネ 経口剤	コデイン 経口剤	モルヒネ 経口剤	コデイン 経口剤	フェンタニル 3 日製剤	TRAM/APAP 配合錠	ブプレノルフィン 経皮吸収型製剤
評価例数 (安全性解析対象)		23	13	13	7	28	26	3
すべての有害事象		19 (82.6)	12 (92.3)	4 (30.8)	3 (42.9)	8 (28.6)	11 (42.3)	1 (33.3)
因果関係が否定されていない有害事象		18 (78.3)	12 (92.3)	3 (23.1)	2 (28.6)	7 (25.0)	11 (42.3)	1 (33.3)
死亡以外の重篤な有害事象		1 (4.3)	3 (23.1)	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		1 (4.3)	4 (30.8)	0	0	0	0	0
オピオイド に特徴的な 有害事象	傾眠	7 (30.4)	6 (46.2)	2 (15.4)	1 (14.3)	2 (7.1)	4 (15.4)	0
	便秘	5 (21.7)	1 (7.7)	0	0	0	4 (15.4)	0
	悪心	6 (26.1)	5 (38.5)	1 (7.7)	1 (14.3)	3 (10.7)	4 (15.4)	1 (33.3)
	嘔吐	1 (4.3)	1 (7.7)	0	0	1 (3.6)	0	0
		浮動性めまい	2 (8.7)	2 (15.4)	0	1 (3.6)	1 (3.8)	0

発現例数 (割合 %)

以上より申請者は、N04 試験 (5.3.5.2.4) で用いたモルヒネ経口剤、コデイン経口剤、フェンタニル 3 日製剤、TRAM/APAP 配合錠から本剤への切り替え換算量に特に問題はないと考え添付文書に記載すること、一方、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤からの切り替えについては、安全性に特段の問題は認められていないものの、検討された患者は 3 例と少数であり、換算量の適切性について判断することは困難と考えることから添付文書に記載しないことを説明した。

機構は、臨床試験成績から、非がん性慢性疼痛患者において添付文書案に示された切り替え換算表に基づき本剤を使用することに現時点で臨床で大きな問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、先行オピオイド鎮痛剤の種類によらず本剤への切り替え直後に傾眠、便秘、悪心、嘔吐、浮動性めまい等のオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合が高い傾向が認められており (「(3) 切り替え時の有効性及び安全性について」の項を参照)、弱オピオイドであるコデイン経口剤及び TRAM/APAP 配合錠から切り替えた場合は強オピオイド鎮痛剤から切り替えた場合よりも有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることから、特に弱オピオイド鎮痛剤からの切り替え時には患者の状況を十分に観察する必要があると考える。なお、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、先行オピオイド

鎮痛剤別の本剤に切り替えた際の有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(6) 本剤の適正使用について

機構は、非がん性慢性疼痛に対する「デュロテップ MT パッチ」の適正使用の実態及び本剤の適正使用のための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

「デュロテップ MT パッチ」において非がん性慢性疼痛に対する適応が追加された時に検討された安全性のリスクは、「薬物依存のおそれ」、「オピオイドの使用に精通した医師が少なく適切な治療方法や治療指針が国内で十分に普及していないこと」、「患者の服薬コンプライアンスの不遵守」等であった。これらを踏まえ、以下の適正使用推進のための方策を実施するとともに、流通管理体制を構築し、適切な非がん性慢性疼痛治療に関する情報提供の強化、不適正使用実態の把握と各不正使用実態への対応を継続的に実施している。

- ① 流通管理を機能させるための e-learning、確認書、適正使用資材の提供等の対応
- ② 適切な非がん性慢性疼痛治療の普及を目的とした教育プログラムの実施
- ③ 使用実態の把握とその是正対応

これらの方策を構築した上で、2012 年までに収集された「デュロテップ MT パッチ」の不適正使用の状況は表 19 のとおりであり、各事例の詳細と実施した対応は以下のとおりである。

表 19 「デュロテップ MT パッチ」の非がん性慢性疼痛に対する使用における不適正使用事例（2010 年～2012 年）

不適正使用	合計件数
盗難	1
紛失	1
複数施設から処方箋入手	1
忍容性未確認・ナイーブ投与	131
依存関連の情報	4
患者自身による用法用量の逸脱	12
医師による貼付、処方期間の逸脱	41
e-learning 受講医の確認書未発行	113
e-learning 未受講での処方	408

・「依存関連の情報」

報告事例では詳細情報が得られない等の理由により「デュロテップ MT パッチ」との関連は明らかではなかった。対応として、薬物依存防止のポイントとして、オピオイド鎮痛剤の使用が適切な患者か否かの診断（患者選択）と定期的な患者のモニタリングをわかりやすい図表にまとめる等を行った。

・「忍容性未確認・ナイーブ投与」

死亡を含む 3 件の重篤な忍容性未確認事例が集積され、処方時に忍容性確認が必要であることが十分に普及していないと考えられた。よって、2010 年 7 月に不適正使用事例 3 件の公表を含む緊急の情報伝達を実施するとともに、必ずオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することを「デュロテップ MT パッチ」を処方すると想定されるすべての医師と納入施設に周知した。その後も同様の報告事例が続いたことから、先行オピオイド鎮痛剤を 1 週間以上投与してから本剤へ切り替えることを適正使用資材に明記した。現在まで、忍容性未確認に関連した重大な副作用事例の再発はない。毎月数件の報告があり、定期的に資材による情報提供及び注意喚起を実施している。

・「e-learning 受講医の確認書未発行」

e-learning 受講医が、患者に確認書を交付せずに「デュロテップ MT パッチ」を処方したものであった。医師が患者に確認書を交付していないとの情報を入手した場合、速やかに医薬情報担当者を処方医のもとに派遣し、確認書交付の徹底を依頼している。

- 「e-learning 未受講での処方」

主な原因は処方医が流通管理の実施を知らないこと、e-learning 受講が必須であることを忘れていたことであった。追加の防止策として、医師への e-learning 受講の周知に加え、薬剤師による確認書の確認の徹底を図り、e-learning 未受講医の処方を防止するための対策を定期的の実施している。e-learning 未受講で処方した医師やそれを調剤した薬剤師には、個別に医薬情報担当者が訪問し、流通管理を遵守するように説明し、合意を得ている。薬剤師に対する適正使用推進策を実施以降、e-learning 未受講医の処方に対する調剤阻止率が徐々に改善している。

- 「盗難」「紛失」「複数施設から処方箋入手」

「盗難」の事例はバッグの盗難に伴うもので不適正使用目的のものではないと考えられた。「紛失」の詳細は不明であるが、訪問看護ステーションで保管していた調剤済み「デュロテップ MT パッチ」を紛失したとのことであり、本件以外の報告はない。「複数施設から処方箋入手」は、パッチが剥がれやすい体質のため多めに入手しようとしたもので、依存、不正売買等の問題ではなかったことから、追加対応は実施していない。

- 「患者自身による用法用量の逸脱」「医師による貼付、処方期間の逸脱」

いずれの事例も患者の状態等に対応するために用法・用量等を逸脱したものであるが、情報入手後速やかに医薬情報担当者が医師を訪問し、患者への服薬指導の徹底及び適正な投与を行うよう依頼している。特段の問題は生じておらず、その他に追加対応は実施していない。

以上の「デュロテップ MT パッチ」における非がん性慢性疼痛に対する適正使用の現状のもと、本剤の非がん性慢性疼痛に対する適応が追加されることとなるが、「デュロテップ MT パッチ」の市販直後調査中における忍容性未確認による死亡を含む3件の重篤な事象の発現以降、様々な安全性対策を行い、その後、特段の問題となる副作用の発現は認められていない。本剤と「デュロテップ MT パッチ」の安全性プロファイルは類似しており、オピオイド鎮痛剤の治療指針や薬物依存に関する注意等は両剤を使用する上で共通して習得すべき内容であり、両剤の貼付期間の違いや、同時に使用しない等の注意点に関しては、いずれの製剤を扱う医療従事者にも重要な情報であると考ええる。したがって、「デュロテップ MT パッチ」の流通管理で判明している問題点である e-learning の未受講や忍容性未確認での投与に関する注意喚起を行うとともに、現在実施中の e-learning 及び適正使用資材に貼付期間等の本剤固有の情報及び「デュロテップ MT パッチ」と本剤の差異に関する情報を追加し、「デュロテップ MT パッチ」と共通の適正使用推進活動を行う予定である。

機構は、非がん性慢性疼痛患者では、患者の活動性やオピオイド鎮痛剤が必要とされる期間ががん性疼痛患者とは異なることが想定されるため、本剤についても「デュロテップ MT パッチ」と同様に、安易な使用及び漫然とした投与を避け、不適正使用に関連した事故等が発生しないよう医療従事者及び患者に対して十分な教育・指導を行うことが必要と考える。また、実臨床において「デュロテップ MT パッチ」に関する不適正使用の事例が報告されていることを踏まえると、本剤も含め、非がん性慢性疼痛に対するフェンタニル経皮吸収型製剤の使用実態について今後も情報収集するとともに、不適正使用に

対して適切に対応していく必要があると考える。現時点では、非がん性慢性疼痛に対する本剤及び「デュロテップ MT パッチ」の適正使用を周知し、e-learning の受講を再度徹底した上で、デュロテップ MT パッチと同様の対応とすることに特に問題はないと考えるが、適正使用推進のための方策、添付文書における更なる注意喚起の要否等については、専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後調査において、疼痛の分類が本剤の安全性に及ぼす影響、非がん性慢性疼痛患者における薬物依存及び薬物離脱症候群を含む有害事象の発現状況、先行オピオイド鎮痛剤から切り替えた際の本剤の有効性及び安全性について、引き続き検討が必要と考える。また、非がん性慢性疼痛患者における本剤の適正使用の状況については、「デュロテップ MT パッチ」と同様に、継続的に情報を収集し、更なる対策を講じることの必要性についても検討していくべきと考える。

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

審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、中等度から高度の慢性疼痛に対して既存のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用したときの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考える。オピオイド鎮痛剤である本剤は適正使用を遵守することが重要であり、医療従事者及び患者に対する教育・指導、並びに継続的な適正使用の状況の把握が必要と考えるが、既承認の「デュロテップ MT パッチ」の実状も踏まえ、その内容については専門協議において更に検討が必要と考える。なお、既存のオピオイド鎮痛剤から切り替えた際の本剤の有効性及び安全性等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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

審査報告（2）

平成 25 年 11 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、 同パッチ 6.7 mg
〔一 般 名〕	フェンタニル
〔申 請 者 名〕	ヤンセンファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 12 月 21 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、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）適正使用推進のための方策について

専門協議では、本剤の使用が想定される診療科においてオピオイド鎮痛剤による慢性疼痛の適切な治療方法や治療指針が十分に周知されていると言い難いと考えられること、今後、変形性関節症や変形性脊椎症等に起因する慢性疼痛患者に対するフェンタニル経皮吸収型製剤の使用頻度が高まる可能性があることを考慮すると、本剤を含むフェンタニル経皮吸収型製剤の適正使用に関する情報を医療現場に継続的に周知していく必要があるとの意見が示された。その上で、本剤について、「デュロテップ MT パッチ」と同様の確認書を用いた流通管理を実施することに特段の問題はないとされた。また、現在「デュロテップ MT パッチ」の処方を希望する医師に対して実施しているインターネットのウェブサイトを紹介した講習（e-learning）は、フェンタニル経皮吸収型製剤を慢性疼痛に対して使用する上で留意すべき事項等の十分な理解を目的としており、「デュロテップ MT パッチ」に対する e-learning を受講済みの医師が本剤の e-learning を改めて受講する必要性は低いと考えること、その一方で両製剤の使用方法の違いについては周知する必要があるとの意見が示された。

以上の議論を踏まえて機構は、「デュロテップ MT パッチ」と同様の適正使用のための管理体制を整備するとともに、本剤を含めたフェンタニル経皮吸収型製剤の適正使用及びオピオイド鎮痛剤による慢性疼痛の適切な治療方法や治療方針に関する情報について、継続的に周知するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の適正使用のための管理体制について、本剤を使用する際に必要となる慢性疼痛に対する適切な治療方法及び治療方針に関する情報は「デュロテップ MT パッチ」と同様であることから、貼付期間等の本剤固有の情報及び「デュロテップ MT パッチ」と本剤の差異に関する情報を現行の「デュロテップ MT パッチ」の e-learning 及び適正使用資材に追加し、管理体制は「デュロテップ MT パッチ」で構築した既存のシステムを用いることを説明した。その上で、① 本申請承認後に e-learning を受

講した医師に対しては本剤と「デュロテップ MT パッチ」で共通の確認書を配布すること、② 既に「デュロテップ MT パッチ」に対する e-learning を受講済みのすべての医師に対して、貼付期間等の本剤固有の情報及び「デュロテップ MT パッチ」と本剤の差異に関する情報を周知するとともに、既に発行されている確認書による本剤の処方・調剤は期限を設定した上で可能とすることを説明した。

また申請者は、慢性疼痛治療のガイドラインの変更等、適正使用情報に関する重要な変更があった場合には、e-learning を受講済みのすべての医師に対して、資材配布等による情報提供を実施すること、本邦におけるオピオイド鎮痛剤を用いた適切な慢性疼痛治療の普及及び専門医の育成を目的として、更に専門性の高い教育プログラムである J-PAT (Japan Pain Assessment & Treatment : 慢性疼痛治療における薬物の適正使用推進を目的とした学習プログラム) を用意しており、今後も継続的にオピオイド鎮痛剤を用いた慢性疼痛治療の教育機会を提供していくことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、「デュロテップ MT パッチ」と同様に以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。また、関連学会等とも協力し、継続的に慢性疼痛治療における本剤の適正使用に関する情報を周知していく必要があると考える。

[承認条件]

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果について、既承認の効能・効果を含めて以下のとおり整備することが適切であると判断した。

[効能・効果]

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

(二重取消線部削除)

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「(7) 製造販売後の検討事項について」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、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・薬物依存 ・呼吸抑制 ・意識障害 ・アナフィラキシー ・痙攣 ・セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	なし	なし
有効性検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 21 今回の効能追加における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 症例数: 280 例 調査方法: 中央登録方式 1 例あたりの観察期間: 12 ヶ月間	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び配布 ・患者及びその家族向けの資材の作成及び配布 ・適正使用の徹底を目的とした流通管理対策

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施し、以下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よう申請者に求めた。

- ・既存のオピオイド鎮痛剤から切り替えた際の本剤の有効性及び安全性
- ・疼痛分類が本剤の安全性に及ぼす影響

申請者は、表 22 に示す製造販売後調査を実施することを説明した。

表 22 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤を投与された患者を対象とし、製造販売後の使用実態下において、安全性（副作用の発生状況等）及び有効性に関する情報を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛患者（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）
観察期間	12 ヶ月間
予定症例数	280 例
主な調査項目	・患者背景（性別、体重、年齢、原疾患、疼痛分類） ・本剤貼付状況（貼付用量、投与期間） ・前治療歴（オピオイド鎮痛剤及びその他の薬物療法）、併用薬・併用療法 ・痛みの強度（NRS） ・有害事象の発現状況 ・重点調査項目：呼吸抑制に関する事象、薬物依存

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、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、保存すべき記録の一部が保存されていない事例が認められた。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

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。今回追加される効能・効果及びその用法・用量に対す
る再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患におけ
る鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）
中等度から高度の疼痛を伴う各種癌~~における鎮痛~~
中等度から高度の慢性疼痛

（下線部今回追加、二重取消線部今回削除）

[用法・用量] 本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。
通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）
毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を
勘案して、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 mg のいずれかの用量を選択する。
その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。
（変更なし）

[承認条件] 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるととも
に、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管
理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に
当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたっ
て必要な措置を講じること。