

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フェントステープ1 mg、同テープ2 mg、同テープ4 mg、同
 テープ6 mg、同テープ8 mg
[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 5 月 30 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。

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 26 年 5 月 7 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]	フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、 同テープ 8 mg
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	久光製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 31 日
[剤形・含量]	1 枚中にフェンタニルクエン酸塩 1、2、4、6 又は 8 mg を含有する経皮吸収型 製剤（テープ剤）
[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 26 年 5 月 7 日

[販 売 名] フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、
 同テープ 8 mg
[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 31 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。ただし、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、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えたときの前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤の安全性及び有効性、原疾患別の安全性、疼痛の分類別の安全性、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、1 mg、2 mg、4 mg、6 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 26 年 3 月 20 日

I. 申請品目

- [販 売 名] フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg
- [一 般 名] フェンタニルクエン酸塩
- [申 請 者 名] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 7 月 31 日
- [剤形・含量] 1 枚中にフェンタニルクエン酸塩 1、2、4、6 又は 8 mg を含有する経皮吸収型製剤（テープ剤）
- [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
中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

（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、1 mg、2 mg、4 mg、6 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）

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、フェンタニルクエン酸塩の薬理作用及び全身毒性を示す活性本体はフェンタニルであり、フェンタニル又はその塩類の鎮痛作用が各種疼痛モデルにおいて確認されていること（初回承認申請時添付資料 参考 4.2.1.1-1、参考 4.2.1.1-2 及び 4.2.1.1-3、Martin TJ et al, *Eur J Pharmacol*, 357: 25-32, 1998、Vissers K et al, *Anesth Analg*, 101: 457-464, 2005、Vissers KC et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 84: 479-486, 2006）、非がん性慢性疼痛では長期使用が想定され、がん原性に関する検討が必要となるが、フェンタニルを有効成分として含有する経皮吸収型製剤である「デュロテップ MT パッチ」が非がん性慢性疼痛に対する適応を有しており、「デュロテップ MT パッチ」と本剤の定常状態における血清中フェンタニル濃度に大きな違いはないと考えられること、フェンタニル又はその塩類は既に国内外において臨床使用経験が蓄積されており、その安全性については周知であることから、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、選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイドであるフェンタニルクエン酸塩を有効成分として含有するマトリックス型の経皮吸収型製剤であり、2010 年 4 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・効果として本邦において承認されている。本剤の非がん性慢性疼痛に対する開発については、久光製薬株式会社によって 20 年 月より臨床試験が開始され、今般、「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が行われた。なお、本剤は、2014 年 2 月現在、海外において承認されていない。また本邦においては、フェンタニルを有効成分として含有する経皮吸収型製剤である「デュロテップ MT パッチ」及び「ワンデュロパッチ」のがん性疼痛に係る効能・効果がそれぞれ 2008 年 3 月及び 2010 年 10 月、非がん性慢性疼痛に係る効能・効果がそれぞれ 2010 年 1 月及び 2013 年 12 月に承認されている。

2. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験（5.3.5.2-1: HFT-290-14 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: 5.00 pg/mL）により測定された。

（1）患者における検討

日本人非がん性慢性疼痛患者（薬物動態評価例数 149 例）を対象に、前治療オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に応じて設定した用量（本剤 1、2、4 又は 6 mg）から開始し、適宜増減して胸部、腹部、上腕部又は大腿部に 1 日毎に 52 週間反復貼付したとき（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）、定常状態¹⁾における血清中未変化体濃度は図 1 のとおりであり、投与量の増加に伴って増加した（5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験）。

なお申請者は、非がん性慢性疼痛患者を対象とした HFT-290-14 試験とがん性疼痛患者を対象とした 99290111 試験、HFT-290-04 試験及び HFT-290-08 試験（初回承認申請時添付資料 5.3.3.2-3、5.3.5.2-1 及び 5.3.4.2-1）における投与量別の定常状態における血清中未変化体濃度に大きな違いはなかったことを説明している。

¹⁾ 治験薬投与開始 6 日目以降、直前 4 回の投与量が一定の場合に採血するとされた。

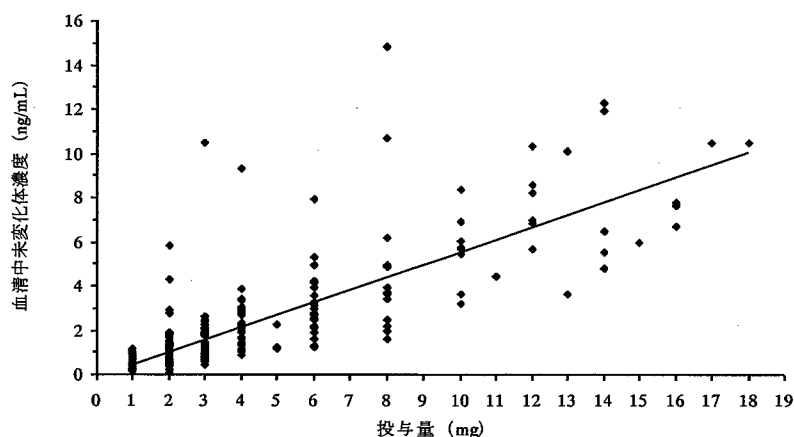


図1 本剤貼付時の定常状態における血清中未変化体濃度（5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、薬物動態解析対象集団）

<審査の概略>

機構は、提出された臨床試験成績等から、非がん性慢性疼痛患者における本剤の薬物動態について新たな問題点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、日本人非がん性慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験）の成績が提出された。なお、モルヒネ塩酸塩経口剤（以下、「モルヒネ経口剤」）及びコデインリン酸塩経口剤（以下、「コデイン経口剤」）の投与量は、それぞれモルヒネ塩酸塩水和物及びコデインリン酸塩水和物の量として示されている。

（1）第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験<20■年■月～20■年■月>）

モルヒネ経口剤（209 mg/日以下）又はフェンタニル経皮吸収型製剤（12.6 mg/3 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（疼痛に対する Visual Analog Scale（以下、「VAS」）値が 45 mm 以下）日本人非がん性慢性疼痛²⁾ 患者（目標症例数（前観察期登録例数として）289 例）を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、モルヒネ経口剤を対照として無作為化・二重盲検法による検証的臨床試験が実施された³⁾。

用法・用量は、用量調節期（2 週間）では同意取得前 7 日間から前観察期にかけて投与された先行オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に基づき表 1 に従って治験薬の初回投与量を決定した。その上で、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、本剤又は本剤のプラセボを胸部、腹部、上腕部又は大腿部に 1 日（約 24 時間）毎に貼付し、モルヒネ経口剤又はモルヒネ経口剤のプラセボを経口投与する⁴⁾ と設定された。また、治験薬投与開始 3 日目以降、患者の状態に応じて増量可能とし⁵⁾、1 段階増量したにもかかわらず十分な鎮痛効果が得られず、再度増量を必要とする場合は中止する

²⁾ 帯状疱疹後神経痛、慢性腰痛又は変形性関節症

³⁾ 疼痛コントロールの評価は患者の主観的評価である VAS 値に基づく評価であるため盲検下で評価することが適切と判断され、実施可能性等を考慮してモルヒネ経口剤を対照とした無作為化・二重盲検法による検証的臨床試験とされた。

⁴⁾ 投与量に応じて 1 日 1 回又は複数回に分割すると設定された。

⁵⁾ 増量前の投与量において問題となる有害事象が発現しておらず、以下を目安に治験責任医師又は治験分担医師の診察により増量が必要と判断された場合に増量可能とされた。

と設定された。その後の用量固定期（10 週間）では、用量調節期の最終用法・用量で投与すると設定された。なお、有害事象により医師の判断で減量された場合、減量後は、増量の目安⁵⁾に従って用量調節期には治験薬投与開始時より 1 段階上の投与量まで、用量固定期には減量前の投与量まで増量が可能とされた⁶⁾。治験薬投与開始以降、突出痛が発現した場合はレスキュー・ドーズとしてモルヒネ経口剤又はコデイン経口剤を投与する⁷⁾と設定された。

表 1 治験薬の初回投与量への換算表（5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験）

治験薬の初回投与量	本剤 (mg/日)	1	2	4	6
	モルヒネ経口剤 (mg/日) ^{a)}	30	60	120	180
先行オピオイド鎮痛剤の投与量	モルヒネ経口剤 (mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209
	フェンタニル経皮吸収型製剤 (mg/3 日)	2.1	4.2	8.4	12.6

a) モルヒネ経口剤から切り替える場合は、切り替え前と同一投与量とされた。

表 2 先行オピオイド鎮痛剤から治験薬への切り替え方法（5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験）

先行オピオイド鎮痛剤	投与間隔	治験薬への切り替え方法
モルヒネ経口剤	1 日 1 回	最終投与 12 時間後に治験薬の投与を開始する。
	1 日 2~3 回	治験薬の投与開始と同時に、切り替え用治験薬 ^{a)} を投与する。
	1 日 4~6 回	治験薬の投与開始と同時及び 4~6 時間後に、切り替え用治験薬 ^{a)} を投与する。
フェンタニル経皮吸収型製剤	3 日 1 回	剥離と同時に本剤又はそのプラセボを貼付し、モルヒネ塩酸塩錠又はそのプラセボは剥離 8 時間後から投与を開始する。

a) 本剤群では切り替え前の 1 回量に相当するモルヒネ塩酸塩、モルヒネ群ではプラセボとされた。

無作為化された 286 例（本剤群 214 例、モルヒネ経口剤群（以下、「モルヒネ群」）72 例）全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団から重大な GCP 不遵守（未契約の医師による治験データの収集）1 例（モルヒネ群）を除いた 285 例（本剤群 214 例、モルヒネ群 71 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）であり、有効性解析対象集団であった。用量調節期における中止例 15 例（本剤群 13 例、モルヒネ群 2 例）の主な理由は有害事象 6 例（本剤群 5 例、モルヒネ群 1 例）、患者の申し出 5 例（本剤群 5 例）等、用量固定期における中止例 29 例（本剤群 20 例、モルヒネ群 9 例）の主な理由は患者の申し出 12 例（本剤群 8 例、モルヒネ群 4 例）、有害事象 11 例（本剤群 10 例、モルヒネ群 1 例）等であった。

主要評価項目である FAS における本剤群の疼痛コントロール達成率（%）⁸⁾とその 95%信頼区間は 86.4 [81.1, 90.7]（185/214 例）であり、本剤群における 95%信頼区間の下限値は試験開始前に設定された閾値（60%⁹⁾）を上回った。なお、モルヒネ群の疼痛コントロール達成率（%）とその 95%信頼区間は 90.1 [80.7, 95.9]（64/71 例）であった。

・VAS 値が治験薬投与開始前 3 日間の平均 VAS 値と比較して 15 mm 以上悪化している場合

・レスキュー・ドーズを 1 日 3 回以上使用した場合

⁶⁾ 減量後 2 日間の増量及び連日の増量は禁止された。

⁷⁾ 1 回あたりの投与量は、治験薬投与開始前からレスキュー・ドーズを使用していた患者はそれまでに使用していた投与量を参考に、初めてレスキュー・ドーズを使用する患者は先行オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量（モルヒネ経口剤換算）の 1/6 を目安に決定された。なお、コデイン経口剤では 60 mg までの使用が目安とされた。

⁸⁾ 用量固定期開始 2 週間後に以下の（1）及び（2）の両方を満たした場合に疼痛コントロール達成とし、疼痛コントロール達成に至った被験者の割合を評価した。

（1）VAS 値変化量（用量固定期開始 2 週間後の直前 3 日間の平均 VAS 値－治験薬投与開始直前 3 日間の平均 VAS 値）が +15 mm 以下

（2）用量固定期開始 2 週間後の直前 3 日間における各日のレスキュー投与回数が 2 回以下、かつレスキュー投与回数の増加（当該期間のレスキュー投与回数－治験薬投与開始直前 3 日間のレスキュー投与回数）が 1 日あたり 1 回以下

⁹⁾ 本試験における本剤群の疼痛コントロール達成率の期待達成率と閾値については、類薬である「デュロテップ MT パッチ」の慢性疼痛患者を対象とした非盲検非対照試験（B03 試験）成績（用量調節期の全症例 58 例における投与 4 週後の疼痛コントロール達成率とその 95%信頼区間 75.9 [62.8, 86.1]）：「デュロテップ MT パッチ」の非がん性慢性疼痛にかかる効能追加申請の審査報告書、平成 21 年 12 月）が参考とされた。本試験は無作為化と二重盲検法による試験であることから、B03 試験と比較して疼痛コントロール達成率が低下する可能性があることを考慮しても類薬と同程度の効果を示す必要があると判断し、閾値は 60%と設定された。なお、本剤群の期待達成率は 70%と想定して目標症例数が設定された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁰⁾ は、本剤群 76.6% (164/214 例)、モルヒネ群 84.7% (61/72 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は本剤群 4 例（嘔吐・回転性めまい、嘔吐、薬剤離脱症候群及び憩室炎 各 1 例）、モルヒネ群 3 例（傾眠・うっ血性心不全、腎盂腎炎及び心筋梗塞 各 1 例）に認められ、モルヒネ群の腎盂腎炎及び心筋梗塞を除き治験薬との因果関係は否定されていない。投与中止に至った有害事象は、表 3 のとおりであり、本剤群における関節炎 1 例以外の治験薬との因果関係は否定されていない。

表 3 投与中止に至った有害事象 (5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、安全性解析対象集団)

本剤群 15 例	悪心 2 例、血中尿素増加・血中クレアチニン増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悪心・振戦・光線過敏性反応、倦怠感・傾眠、関節炎・全身浮腫、悪心・倦怠感、傾眠、食欲減退、胃炎、発疹、嘔吐、不安、房室ブロック及び便秘 各 1 例
モルヒネ群 2 例	悪心・便秘・嘔吐・悪寒・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・血中ビリルビン増加・血中アルカリホスファターゼ増加・C-反応性蛋白増加・γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び倦怠感 各 1 例

MedDRA/J ver.15.1

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁰⁾ は、本剤群 60.3% (129/214 例)、モルヒネ群 65.3% (47/72 例) に認められ、主な事象は傾眠（本剤群 21.0% (45/214 例)、モルヒネ群 26.4% (19/72 例)）、悪心（本剤群 13.6% (29/214 例)、モルヒネ群 18.1% (13/72 例)）、便秘（本剤群 11.2% (24/214 例)、モルヒネ群 37.5% (27/72 例)）、浮動性めまい（本剤群 8.4% (18/214 例)、モルヒネ群 8.3% (6/72 例)）、嘔吐（本剤群 7.5% (16/214 例)、モルヒネ群 8.3% (6/72 例)）、食欲減退（本剤群 3.7% (8/214 例)、モルヒネ群 5.6% (4/72 例)）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）について、本剤群 2 例（血圧低下及び血圧上昇 各 1 例）で有害事象として報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。心電図について、本剤群 1 例（房室ブロック）、モルヒネ群 1 例（期外収縮）で有害事象として報告され、本剤群の房室ブロックの治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、モルヒネ経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から本剤へ切り替えたときの有効性が確認され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験<20 年 月～20 年 月>)

モルヒネ経口剤 (209 mg/日以下)、フェンタニル経皮吸収型製剤 (12.6 mg/3 日以下) 又はコデイン経口剤を定時投与中である日本人非がん性慢性疼痛¹¹⁾ 患者（目標症例数 100 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、治験薬投与開始直前 3 日間に投与された先行オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に基づき表 4 に従って初回投与量を決定した上で、表 5 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、本剤を胸部、腹部、上腕部又は大腿部に 1 日（約 24 時間）毎に貼付すると設定された。また、本剤投与開始 3 日目以降、患者の状態に応じて増量可能とされ¹²⁾、最大投与量は 24 mg/日と設定さ

¹⁰⁾ MedDRA/J ver.15.1

¹¹⁾ 帯状疱疹後神経痛、慢性腰痛、変形性関節症、複合性局所疼痛症候群、術後疼痛症候群等

¹²⁾ 増量前の投与量で問題となる有害事象が発現しておらず、以下の (1) 又は (2) を目安に医師が必要と判断した場合に増量可能とされた。なお、連日の増量は禁止された。

(1) VAS 値が 45 mm を超える

(2) レスキューを 1 日 3 回以上使用

れた。第Ⅰ期（本剤投与開始から4週後まで）において基準を満たした患者¹³⁾が第Ⅱ期に移行すると設定され、投与期間は52週間（第Ⅰ期4週間、第Ⅱ期48週間）と設定された。本剤投与開始以降、突出痛が発現した場合はレスキュー・ドーズとしてモルヒネ経口剤又はコデイン経口剤を投与する¹⁴⁾と設定された。

表4 本剤の初回投与量への換算表（5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験）

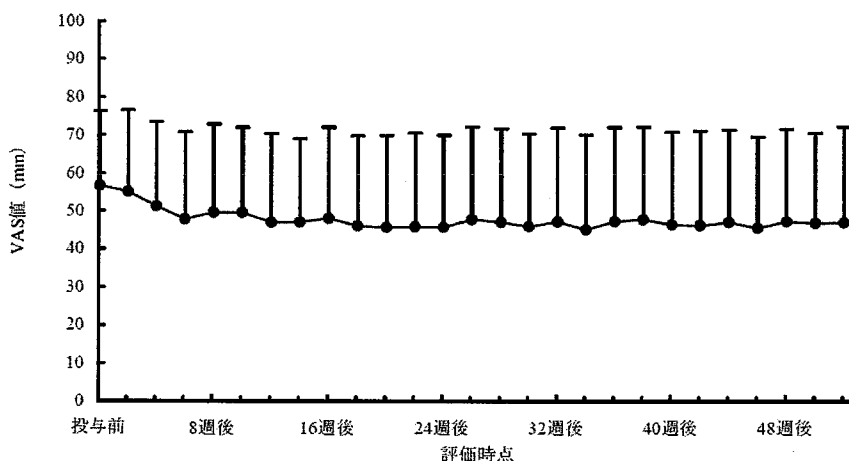
本剤の初回投与量（mg/日）		1	2	4	6
先行オピオイド 鎮痛剤の投与量	モルヒネ経口剤（mg/日）	≤29	30～89	90～149	150～209
	フェンタニル経皮吸収型製剤（mg/3日）	2.1	4.2	8.4	12.6
	コデイン経口剤（mg/日）	≤179	180≤	-	-

表5 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: HFT-290-14 試験）

先行オピオイド鎮痛剤	投与間隔	本剤への切り替え方法
モルヒネ経口剤 コデイン経口剤	1日1回	最終投与12時間後に本剤を貼付する。
	1日2～3回	本剤の投与開始と同時に、切り替え前の1回量を投与する。
	1日4～6回	本剤の投与開始と同時及び4～6時間後に、切り替え前の1回量を投与する。
フェンタニル経皮吸収型製剤	3日1回	剥離と同時に本剤を貼付する。

総投与症例154例全例が安全性解析対象集団1及びFAS1であった。第Ⅰ期における中止例は21例であり、理由は有害事象8例、第Ⅱ期への移行基準を満たさず5例、患者の申し出4例、医師による判断（有害事象除く）3例、併用禁止薬又は併用禁止療法の施行1例であった。第Ⅱ期における中止例は21例であり、理由は患者の申し出9例、有害事象及び医師による判断（有害事象除く）各6例であった。

有効性の評価項目であるVAS値の推移は図2のとおりであった。



評価時点	投与前	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週
評価例数	154	140	130	124	123	121	118	116	117	116	115	112	113	111

図2 VAS値の推移（5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、FAS1、Observed Case（以下、「OC」））

¹³⁾ 以下の（1）及び（2）の両方を満たす場合に第Ⅱ期へ移行可能とされた。

（1）VAS値変化量（第Ⅰ期の後半3日間の平均VAS値－本剤投与開始直前3日間の平均VAS値）が+15 mm以下

（2）医師による総合評価で「有効」と判断

¹⁴⁾ 1回あたりの投与量は、本剤1日投与量（モルヒネ経口剤換算）の1/6を目安に決定された。なお、コデインリン酸塩では60 mgまでの使用が目安とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁰⁾は95.5%（147/154例）に認められた。死亡例は認められず¹⁵⁾、死亡以外の重篤な有害事象は17例、投与中止に至った有害事象は14例に認められ（表6）、死亡以外の重篤な有害事象のうち薬剤離脱症候群3例、倦怠感2例、両麻痺・脊椎炎・白血球数増加・C-反応性蛋白増加・リンパ球百分率減少、悪心及び憩室炎 各1例、投与中止に至った有害事象のうち、脳梗塞2例及び胆石症1例以外の治験薬との因果関係は否定されていない。

表6 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（5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、安全性解析対象集団1）

死亡以外の重篤な有害事象 17例	薬剤離脱症候群3例、脳梗塞及び倦怠感 各2例、両麻痺・脊椎炎・白血球数増加・C-反応性蛋白増加・リンパ球百分率減少・脱水・血中尿素増加・血中クレアチニン増加、悪心・嘔吐・処置による疼痛・イレウス、背部痛、心筋虚血、憩室炎、腰椎骨折、頸髄症、狭窄性腱鞘炎、単麻痺及び悪心 各1例
投与中止に至った有害事象 14例	嘔吐、失見当識及び脳梗塞 各2例、傾眠・便秘・適用部位そう痒感・悪心・浮動性めまい・嘔吐、下痢・悪心、悪心・嘔吐、過換気・不安障害、胆石症、食欲減退及び末梢性浮腫 各1例

MedDRA/J ver.15.1

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁰⁾は、74.7%（115/154例）に認められ、主な事象は悪心33.1%（51/154例）、便秘及び傾眠 各27.9%（各43/154例）、嘔吐18.2%（28/154例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）について、2例（呼吸数減少及び血圧低下・呼吸数増加 各1例）で有害事象として報告され、呼吸数減少の治験薬との因果関係は否定されていない。心電図について、4例（心筋虚血、心室性期外収縮、心房細動及び上室性期外収縮 各1例）で有害事象として報告され、心室性期外収縮及び上室性期外収縮の治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、モルヒネ経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデイン経口剤から本剤へ切り替えて長期投与したときの有効性が確認され、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) 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、検証的試験である HFT-290-13 試験の試験デザインの設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

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」が非がん性慢性疼痛患者に対して他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する薬剤として承認されていることを踏まえると、本剤の有効性は、他のオピオイド鎮痛剤で疼痛コントロールが得られている非がん性慢性疼痛患者において「デュロテップ MT パッチ」と同様に切り替えられることを確認することによって評価が可能と考えた。したがって、HFT-290-13 試験における主要評価項目を「デュロテップ MT パッチ」の B03 試験と同様に疼痛コントロール達成率とし、その95%信頼区間の下限値が「デュロテップ MT パッチ」の B03 試験を参考に予め設定した閾値を上回ることを確認する計画とした。その上で、疼痛コントロールの評価は患者の主観的評価である VAS 値に基づく評価であるため盲検下で評価することが適切と考え、実施可能性等を考慮してモルヒネ経口剤を対照薬とした二重盲検比較試験とし、他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合とモルヒネ経口剤に切り替えた場合の有効性の異同についても確認することとした。

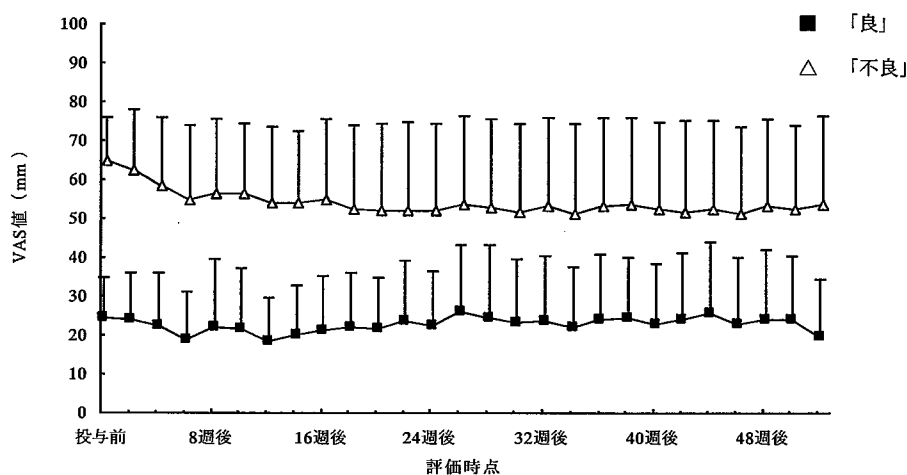
機構は、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

¹⁵⁾ 1例が重篤な有害事象の追跡調査中に死亡したが、有害事象に起因する死亡ではないと判断されている。

申請者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について、以下のように説明した。

HFT-290-13 試験において、本剤群における疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間の下限値は予め設定した閾値を上回り、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¹⁶⁾。また、モルヒネ群における疼痛コントロール達成率 (90.1 [80.7, 95.9] (64/71 例)) と大きく異なるものではなかった。

さらに、HFT-290-14 試験における本剤投与開始前の疼痛コントロール別¹⁷⁾ の VAS 値の推移は図 3 のとおりであった。疼痛コントロール「良」の場合では VAS 値は本剤投与後 52 週まで安定して維持され、疼痛コントロール「不良」の場合では VAS 値が第 I 期において低下する傾向が認められた後、52 週まで安定して維持された。したがって、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。



評価時点	投与前	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週
評価例数														
良	31	28	26	24	25	25	25	24	24	23	23	23	23	22
不良	123	112	104	100	98	96	93	92	93	93	92	89	90	89

図 3 疼痛コントロール別の VAS 値の推移 (5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、FAS1、OC)

また申請者は、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの安全性について以下のように説明した。

HFT-290-13 試験において、本剤への切り替え後に認められた有害事象は主にオピオイドに特徴的な事象であり、多くの事象は投与 2 週後までに発現する傾向が認められた (表 7)。本剤群とモルヒネ群における安全性プロファイルは同様であり、モルヒネ群と比較し、本剤群における有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった。また、HFT-290-14 試験における時期別の有害事象発現状況は表 8 のとおりであり、オピオイドに特徴的な有害事象等の発現割合は投与開始初期に高い傾向が認められ、長期投与により増加する傾向は認められなかった。

¹⁶⁾ HFT-290-13 試験 (5.3.5.1-1) の本剤群において、「デュロテップ MT パッチ」の B03 試験における疼痛コントロール達成基準 (用量固定期に移行した患者が対象) に基づいて算出した疼痛コントロール達成率 (%) とその 95%信頼区間 (91.0 [86.2, 94.6] (183/201 例)) についても B03 試験における「デュロテップ MT パッチ」の結果 (86.3 [77.3, 94.3] (44/51 例)) と大きな違いがないことが確認されている。

¹⁷⁾ 本剤投与開始直前 3 日間の平均 VAS 値が 45 mm 以下の場合は疼痛コントロールが「良」、本剤投与開始直前 3 日間の平均 VAS 値が 45 mm 超の場合は疼痛コントロールが「不良」とされた。

表7 HFT-290-13 試験における有害事象発現状況 (5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、安全性解析対象集団)

		HFT-290-13 試験			
		本剤群		モルヒネ群	
評価例数		214		72	
期間		投与 2 週後まで	全体	投与 2 週後まで	全体
すべての有害事象		90 (42.1)	164 (76.6)	46 (63.9)	61 (84.7)
死亡以外の重篤な有害事象		0	4 (1.9)	1 (1.4)	3 (4.2)
投与中止に至った有害事象		7 (3.3)	15 (7.0)	1 (1.4)	2 (2.8)
重症度別の 有害事象	軽度	79 (36.9)	130 (60.7)	38 (52.8)	46 (63.9)
	中等度	11 (5.1)	32 (15.0)	6 (8.3)	12 (16.7)
	高度	0	2 (0.9)	2 (2.8)	3 (4.2)
オピオイドに 特徴的な有害事象	悪心	25 (11.7)	32 (15.0)	10 (13.9)	16 (22.2)
	嘔吐	13 (6.1)	16 (7.5)	6 (8.3)	6 (8.3)
	便秘	11 (5.1)	24 (11.2)	21 (29.2)	29 (40.3)
	傾眠	29 (13.6)	45 (21.0)	17 (23.6)	20 (27.8)
	浮動性めまい	14 (6.5)	19 (8.9)	5 (6.9)	8 (11.1)
主な有害事象 ^{a)}		鼻咽頭炎	7 (3.3)	25 (11.7)	3 (4.2)
				3 (4.2)	7 (9.7)

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合 %)

a) オピオイドに特徴的な有害事象以外で、いずれかで発現割合が 10%以上の事象

表8 HFT-290-14 試験における時期別の有害事象発現状況 (5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、安全性解析対象集団 1)

期間		4 週後まで	5～12 週後	13～24 週後	25～36 週後	37 週後～	全体
評価例数		154	140	125	118	116	154
すべての有害事象		104 (67.5)	97 (69.3)	85 (68.0)	76 (64.4)	91 (78.4)	147 (95.5)
死亡以外の重篤な有害事象		4 (2.6)	5 (3.6)	2 (1.6)	2 (1.7)	7 (6.0)	17 (11.0)
投与中止に至った有害事象		7 (4.5)	5 (3.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	14 (9.1)
重症度別の 有害事象	軽度	78 (50.6)	73 (52.1)	75 (60.0)	65 (55.1)	75 (64.7)	80 (51.9)
	中等度	23 (14.9)	21 (15.0)	9 (7.2)	10 (8.5)	12 (10.3)	56 (36.4)
	高度	3 (1.9)	3 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.4)	11 (7.1)
オピオイドに 特徴的な 有害事象	悪心	36 (23.4)	16 (11.4)	13 (10.4)	3 (2.5)	3 (2.6)	56 (36.4)
	嘔吐	19 (12.3)	11 (7.9)	8 (6.4)	1 (0.8)	4 (3.4)	33 (21.4)
	便秘	18 (11.7)	11 (7.9)	9 (7.2)	4 (3.4)	8 (6.9)	46 (29.9)
	傾眠	29 (18.8)	9 (6.4)	9 (7.2)	4 (3.4)	11 (9.5)	52 (33.8)
	浮動性めまい	8 (5.2)	4 (2.9)	5 (4.0)	2 (1.7)	4 (3.4)	17 (11.0)
主な有害事象 ^{a)}	鼻咽頭炎	12 (7.8)	13 (9.3)	12 (9.6)	8 (6.8)	17 (14.7)	47 (30.5)
	挫傷	2 (1.3)	5 (3.6)	6 (4.8)	1 (0.8)	7 (6.0)	20 (13.0)
	食欲減退	3 (1.9)	9 (6.4)	3 (2.4)	2 (1.7)	1 (0.9)	16 (10.4)

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合 %)

a) 1 つ以上の時期区分で発現割合 10%以上の事象

機構は、申請者の説明を了承し、HFT-290-13 試験の結果から本剤は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合の有効性が示されていると考える。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、本剤への切り替え後の早期に傾眠、悪心、浮動性めまい、嘔吐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、有害事象発現時には適切に対応するよう注意喚起する必要があると考える。

(2) 疼痛の分類別の有効性及び安全性について

機構は、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。

まず申請者は、HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験に組み入れられた患者の主な原疾患を示し (表 9)、多くは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、神経障害性疼痛の代表的疾患であると考えられるヘルペス後神経痛、複合性局所疼痛症候群等、及び慢性腰痛に分類されたと考えられる腰部脊柱管狭窄症、椎間板突出等の患者であったことを説明した。その上で、慢性腰痛は患者によっては侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の双方が存在していることがあるとされていること (飯田良司他, ペインクリニック, 29: 599-605, 2008) を説明した。

表9 HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験に組み入れられた患者の主な原疾患
(5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、安全性解析対象集団、5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、安全性解析対象集団 1)

	HFT-290-13 試験		HFT-290-14 試験
	本剤群	モルヒネ群	
評価例数	214	72	154
障害、中毒および処置合併症	8 (3.7)	1 (1.4)	25 (16.2)
椎弓切除後症候群	5 (2.3)	0	3 (1.9)
処置による疼痛	2 (0.9)	1 (1.4)	18 (11.7)
筋骨格系および結合組織障害	120 (56.1)	43 (59.7)	68 (44.2)
背部痛	8 (3.7)	4 (5.6)	3 (1.9)
腰部脊柱管狭窄症	44 (20.6)	16 (22.2)	18 (11.7)
変形性関節症	20 (9.3)	8 (11.1)	15 (9.7)
側弯症	1 (0.5)	1 (1.4)	6 (3.9)
変形性脊椎症	8 (3.7)	3 (4.2)	5 (3.2)
椎間板突出	23 (10.7)	5 (6.9)	7 (4.5)
脊椎すべり症	7 (3.3)	1 (1.4)	2 (1.3)
神経系障害	86 (40.2)	28 (38.9)	58 (37.7)
ヘルペス後神経痛	85 (39.7)	27 (37.5)	21 (13.6)
複合性局所疼痛症候群	0	0	28 (18.2)
その他	0	0	3 (1.9) ^{a)}

MedDRA/J ver.15.1 該当例数 (割合 %)

a) 動静脈奇形、疼痛及び分節ヒアリン血管炎 各 1 例

次に申請者は、疼痛の分類別¹⁸⁾の本剤の有効性について以下のように説明した。

HFT-290-13 試験における疼痛の分類別の疼痛コントロール達成率は表 10 のとおりであり、疼痛の分類により疼痛コントロール達成率が異なる傾向は認められなかった。

表 10 疼痛の分類別の疼痛コントロール達成率 (5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、FAS)

	本剤群	モルヒネ群
侵害受容性疼痛	89.5 [75.2, 97.1] (34/38 例)	88.9 [65.3, 98.6] (16/18 例)
神経障害性疼痛	85.0 [77.0, 91.0] (96/113 例)	88.9 [73.9, 96.9] (32/36 例)
混合性疼痛	87.3 [76.5, 94.4] (55/63 例)	94.1 [71.3, 99.9] (16/17 例)

割合 (%) [95%信頼区間] (疼痛コントロール達成例数/評価例数)

また、HFT-290-14 試験の第 I 期における本剤投与開始前の疼痛コントロール別¹⁷⁾の VAS 値及び VAS 値変化量は表 11 のとおりであった。疼痛コントロール「良」の患者集団において、侵害受容性疼痛及び混合性疼痛の患者では本剤への切り替え後に VAS 値が悪化する傾向が認められたものの、該当患者数が少なく、侵害受容性疼痛では 2 例が有害事象により中止し、うち 1 例では有害事象による試験中止前に患者の判断で治験薬の投与を中止しており、VAS 値の悪化傾向が認められていたこと、混合性疼痛では中止した 1 例で VAS 値の悪化傾向が認められたことが影響したと考えており、第 I 期に中止しなかった患者における 4 週後の VAS 値変化量 (平均値 ± 標準偏差) は侵害受容性疼痛及び混合性疼痛の患者でそれぞれ -6.08 ± 2.60 mm (4 例) 及び -1.33 ± 9.01 mm (4 例) であった。疼痛コントロール「不良」の患者集団においては、疼痛の分類によらず、本剤への切り替え後の VAS 値が改善する傾向が認められた。したがって、疼痛の分類によらず本剤の有効性が期待できると考える。

表 11 第 I 期における疼痛コントロール別の VAS 値及び VAS 値変化量 (5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、FAS1)

	疼痛コントロール「良」				疼痛コントロール「不良」			
	評価例数	投与前の VAS 値	4 週後又中止時の VAS 値	VAS 値変化量	評価例数	投与前の VAS 値	4 週後又中止時の VAS 値	VAS 値変化量
侵害受容性疼痛	6	22.6 ± 5.79	23.8 ± 15.6	1.22 ± 16.3	33	63.5 ± 10.0	57.3 ± 17.9	-6.15 ± 15.9
神経障害性疼痛	20	23.6 ± 11.5	21.5 ± 14.1	-2.12 ± 11.8	75	65.7 ± 11.4	60.0 ± 18.3	-5.70 ± 15.8
混合性疼痛	5	29.8 ± 11.2	32.0 ± 15.2	2.20 ± 11.1	15	63.2 ± 12.5	56.0 ± 18.6	-7.20 ± 10.4

平均値 ± 標準偏差 (mm)

¹⁸⁾ 変形性関節症は侵害受容性疼痛、帯状疱疹後神経痛、局所疼痛症候群及び術後疼痛症候群は神経障害性疼痛とされ、慢性腰痛及びその他の疾患は医師による評価 (侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛又は混合性疼痛) により分類された。

また申請者は、疼痛の分類別の安全性について以下のように説明した。

HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験における有害事象発現状況はそれぞれ表 12 及び表 13 のとおりであり、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛と比較して混合性疼痛では、HFT-290-13 試験におけるすべての有害事象及び中等度以上の有害事象の発現割合、並びに HFT-290-14 試験における中等度以上の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた事象に大きな違いはなく、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合が特に高い傾向は認められなかった。したがって、疼痛の分類により本剤投与時の安全性が大きく異なることはないと考える。

表 12 疼痛の分類別の有害事象発現状況 (5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、安全性解析対象集団)

		本剤群			モルヒネ群		
		侵害受容性疼痛	神経障害性疼痛	混合性疼痛	侵害受容性疼痛	神経障害性疼痛	混合性疼痛
評価例数		38	113	63	18	37	17
すべての有害事象		30 (78.9)	79 (69.9)	55 (87.3)	14 (77.8)	33 (89.2)	14 (82.4)
死亡以外の重篤な有害事象		1 (2.6)	1 (0.9)	2 (3.2)	0	3 (8.1)	0
投与中止に至った有害事象		3 (7.9)	7 (6.2)	5 (7.9)	0	1 (2.7)	1 (5.9)
重症度別の有害事象	軽度	25 (65.8)	67 (59.3)	38 (60.3)	12 (66.7)	23 (62.2)	11 (64.7)
	中等度	4 (10.5)	12 (10.6)	16 (25.4)	2 (11.1)	7 (18.9)	3 (17.6)
	高度	1 (2.6)	0	1 (1.6)	0	3 (8.1)	0
オピオイドに特徴的な有害事象	悪心	7 (18.4)	13 (11.5)	12 (19.0)	2 (11.1)	10 (27.0)	4 (23.5)
	嘔吐	4 (10.5)	7 (6.2)	5 (7.9)	1 (5.6)	4 (10.8)	1 (5.9)
	便秘	11 (28.9)	7 (6.2)	6 (9.5)	6 (33.3)	17 (45.9)	6 (35.3)
	傾眠	9 (23.7)	16 (14.2)	20 (31.7)	5 (27.8)	9 (24.3)	6 (35.3)
	浮動性めまい	3 (7.9)	9 (8.0)	7 (11.1)	3 (16.7)	2 (5.4)	3 (17.6)
主な有害事象 ^{a)}	下痢	3 (7.9)	2 (1.8)	3 (4.8)	2 (11.1)	3 (8.1)	2 (11.8)
	鼻咽頭炎	3 (7.9)	13 (11.5)	9 (14.3)	1 (5.6)	4 (10.8)	2 (11.8)
	食欲減退	3 (7.9)	3 (2.7)	3 (4.8)	0	2 (5.4)	2 (11.8)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	0	0	4 (10.8)	0

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合 %)

a) オピオイドに特徴的な有害事象以外で、発現割合がいずれかの群全体で 5%以上かついずれかの疼痛の分類で 10%以上の事象

表 13 疼痛の分類別の有害事象発現状況 (5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、安全性解析対象集団 1)

		侵害受容性疼痛	神経障害性疼痛	混合性疼痛
評価例数		39	95	20
すべての有害事象		36 (92.3)	93 (97.9)	18 (90.0)
死亡以外の重篤な有害事象		6 (15.4)	9 (9.5)	2 (10.0)
投与中止に至った有害事象		5 (12.8)	8 (8.4)	1 (5.0)
重症度別の有害事象	軽度	22 (56.4)	52 (54.7)	6 (30.0)
	中等度	11 (28.2)	35 (36.8)	10 (50.0)
	高度	3 (7.7)	6 (6.3)	2 (10.0)
オピオイドに特徴的な有害事象	悪心	13 (33.3)	37 (38.9)	6 (30.0)
	嘔吐	10 (25.6)	19 (20.0)	4 (20.0)
	便秘	6 (15.4)	34 (35.8)	6 (30.0)
	傾眠	7 (17.9)	37 (38.9)	8 (40.0)
	浮動性めまい	2 (5.1)	14 (14.7)	1 (5.0)
主な有害事象 ^{a)}	鼻咽頭炎	10 (25.6)	29 (30.5)	8 (40.0)
	食欲減退	6 (15.4)	8 (8.4)	2 (10.0)
	腹部不快感	6 (15.4)	5 (5.3)	1 (5.0)
	末梢性浮腫	6 (15.4)	7 (7.4)	1 (5.0)
	挫傷	5 (12.8)	12 (12.6)	3 (15.0)
	下痢	5 (12.8)	10 (10.5)	0
	倦怠感	2 (5.1)	11 (11.6)	2 (10.0)
	薬剤離脱症候群	1 (2.6)	11 (11.6)	1 (5.0)
	適用部位そう痒感	1 (2.6)	10 (10.5)	1 (5.0)
	好中球百分率増加	1 (2.6)	5 (5.3)	2 (10.0)
	リンパ球百分率減少	4 (10.3)	5 (5.3)	2 (10.0)

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合 %)

a) オピオイドに特徴的な有害事象以外で、発現割合がいずれかの群全体で 5%以上かついずれかの疼痛の分類で 10%以上の事象

機構は、提示された臨床試験成績から、疼痛の分類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現時点で大きな問題はないと考える。しかしながら、有害事象の重症度及び一部の有害事象の発現割合は疼痛の分類別で異なる傾向が認められていることから、疼痛の分類別の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(3) 非がん性慢性疼痛患者とがん性疼痛患者における安全性プロファイルの異同について

機構は、非がん性慢性疼痛患者とがん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、以下のように説明した。

がん性疼痛患者を対象とした HFT-290-10 試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.2-5）における他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた患者と、非がん性慢性疼痛患者を対象とした HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験における投与 8 週後までの有害事象の発現状況を比較した¹⁹⁾（表 14）。がん性疼痛患者と非がん性慢性疼痛患者では投与量が異なることから厳密な比較は困難であるものの、がん性疼痛患者と比較して、非がん性慢性疼痛患者における有害事象の発現割合や重症度が高い傾向は認められなかった。

表 14 非がん性慢性疼痛患者及びがん性疼痛患者における投与 8 週後までの有害事象発現状況¹⁹⁾
(5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、安全性解析対象集団、5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、安全性解析対象集団 1、
初回承認申請時添付資料 5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、安全性解析対象集団)

		がん性疼痛患者	非がん性慢性疼痛患者		
		HFT-290-10 試験 ^{a)}	HFT-290-13 試験 ^{b)}		HFT-290-14 試験 ^{b)}
			本剤群	モルヒネ群	
治験薬の初回投与量 (mg/日) ^{c)}		2.7 ± 2.0	1.6 ± 0.9	44.6 ± 32.1	2.0 ± 1.5
評価例数		90	214	72	154
すべての有害事象		83 (92.2)	145 (67.8)	60 (83.3)	122 (79.2)
死亡		3 (3.3)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		28 (31.1)	3 (1.4)	2 (2.8)	5 (3.2)
投与中止に至った有害事象		7 (7.8)	14 (6.5)	2 (2.8)	9 (5.8)
重症度別の有害事象	軽度	12 (13.3)	117 (54.7)	48 (66.7)	89 (57.8)
	中等度	60 (66.7)	26 (12.1)	9 (12.5)	29 (18.8)
	高度	11 (12.2)	2 (0.9)	3 (4.2)	4 (2.6)
オピオイドに特徴的な有害事象	悪心	31 (34.4)	28 (13.1)	16 (22.2)	42 (27.3)
	嘔吐	31 (34.4)	16 (7.5)	6 (8.3)	25 (16.2)
	便秘	21 (23.3)	23 (10.7)	26 (36.1)	25 (16.2)
	傾眠	26 (28.9)	42 (19.6)	20 (27.8)	32 (20.8)
	浮動性めまい	5 (5.6)	18 (8.4)	7 (9.7)	9 (5.8)

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合 %)

a) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた被験者のみ、b) 投与開始 8 週後まで、c) 平均値 ± 標準偏差

機構は、非がん性慢性疼痛患者における離脱症状に関連した有害事象の発現状況及び本剤による薬物依存について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非がん性慢性疼痛患者を対象とした HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験とがん性疼痛患者を対象とした HFT-290-10 試験における離脱症状関連事象²⁰⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、非がん性慢性疼痛

¹⁹⁾ HFT-290-10 試験における本剤投与期間が 8 週間であったことから、非がん性慢性疼痛患者を対象とした 2 試験についても投与後 8 週までの発現状況を比較した。

²⁰⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象とされた。

薬物離脱性痙攣、薬物離脱性頭痛、薬剤離脱症候群、新生児薬物離脱症候群、薬物離脱維持療法、心拍数増加、頻脈、腹痛、悪心、下痢、嘔吐、悪寒、ほてり、多汗症、振戦、アカシジア、あくび、散瞳、不安、易刺激性、下腹部痛、顎痛、関節痛、胸痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、骨痛、骨盤痛、恥骨上痛、恥骨痛、中足骨痛、転移部痛、背部痛、尾骨痛、立毛、流涙増加、鼻漏

痛患者ではがん性疼痛患者と比較して、投与終了後のすべての離脱症状関連事象の発現割合が高い傾向が認められ、薬剤離脱症候群は非がん性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験で認められた。この要因として、非がん性慢性疼痛患者を対象とした試験では、退薬症候及び薬物依存を重点的に調査するために、それぞれ Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) を用いた評価及び薬物関連の異常行動一覧²¹⁾ を用いた評価 (HFT-290-14 試験のみ) を行ったこと、がん性疼痛患者を対象とした臨床試験と比較して非がん性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験では試験期間が長かったことが考えられる。非がん性慢性疼痛患者で認められた離脱症状関連事象について、重篤とされた事象は HFT-290-13 試験の本剤群で 3 例 (嘔吐 2 例及び薬物離脱症候群 1 例)、HFT-290-14 試験で 5 例 (薬物離脱症候群 3 例、悪心・嘔吐及び背部痛、各 1 例) に認められたが、HFT-290-13 試験の嘔吐 1 例は本剤増量直後に発現していること、HFT-290-14 試験の悪心・嘔吐及び背部痛 各 1 例は本剤増量後に認められた事象であり、原疾患の悪化、合併症に対する治療等、本剤投与以外の要因が考えられることから離脱症状の可能性は低いと考えられる。その他の事象は本剤の投与中止、減量又は貼り忘れの後に認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度で、転帰は消失であった。

薬物依存について、HFT-290-14 試験では、投与開始 24 週後、投与終了時又は投与中止時に、医師によって薬物依存の有無を判断する計画としていたが、当該試験において、薬物乱用及び薬物依存に関連する有害事象は認められなかった。

表 15 離脱症状関連事象の発現状況 (5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、安全性解析対象集団、5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、安全性解析対象集団 1、初回承認申請時添付資料 5.3.5.2-5: HFT-290-10 試験、安全性解析対象集団)

		がん性疼痛患者			非がん性慢性疼痛患者								
		HFT-290-10 試験 ^{a)}			HFT-290-13 試験						HFT-290-14 試験		
		本剤群			本剤群			モルヒネ群			本剤群		
評価例数		90			214			72			154		
発現時期		投与中		投与終了後	投与中		投与終了後	投与中		投与終了後	投与中		投与終了後
		3日目まで	4日目以降		3日目まで	4日目以降		3日目まで	4日目以降		3日目まで	4日目以降	
すべての離脱症状関連事象		12 (13.3)	46 (51.1)	2 (2.2)	17 (7.9)	37 (17.3)	9 (4.2)	10 (13.9)	17 (23.6)	3 (4.2)	13 (8.4)	78 (50.6)	15 (9.7)
主な事象 ^{b)}	悪心	6 (6.7)	25 (27.8)	0	12 (5.6)	20 (9.3)	0	9 (12.5)	7 (9.7)	0	9 (5.8)	51 (33.1)	1 (0.6)
	嘔吐	4 (4.4)	27 (30.0)	0	5 (2.3)	10 (4.7)	2 (0.9)	5 (6.9)	3 (4.2)	0	4 (2.6)	27 (17.5)	3 (1.9)
	薬剤離脱症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	4 (2.6)	9 (5.8)
	下痢	2 (2.2)	16 (17.8)	1 (1.1)	4 (1.9)	4 (1.9)	0	0	6 (8.3)	1 (1.4)	1 (0.6)	14 (9.1)	1 (0.6)

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合%)

a) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた被験者のみ

b) 発現割合が 10%以上の事象

以上より、特に本剤への切り替え直後及び投与中止時には離脱症状の発現に注意が必要と考えるが、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、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、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の注意喚起を行っており、非がん性慢性疼痛に対する適応が追加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、非がん性慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して治療期間が長期間に及ぶこと、また症状に応じて本剤から他剤への切り替えが行われる可能性も想定されることから、離脱症状の発現リスクが高くなる可能性がある。

²¹⁾ 米国疼痛学会ガイドライン (Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain, 米国疼痛学会 2009) より引用改変して作成

ると考えられる。したがって、非がん性慢性疼痛に対する本剤の使用においては、既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤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。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性プロファイルが非がん性慢性疼痛患者とがん性疼痛患者とで明らかに異なる傾向は認められていないものの、臨床試験において非がん性慢性疼痛患者における投与終了後の離脱症状関連事象の発現割合はがん性疼痛患者と比較して高い傾向が認められていること、非がん性慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者に比べて本剤の投与期間が長期となることが想定されることから、既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と同様に、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十分なリスク管理が必要と考える（「(5) 非がん性慢性疼痛治療における臨床的位置づけ及び適正使用推進のための方策について」の項参照）。なお、離脱症状並びに薬物乱用及び薬物依存を含む非がん性慢性疼痛患者における本剤の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

(4) 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。

まず申請者は、HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験における本剤の初回投与量の切り替え換算表の設定根拠について、以下のように説明した。

- ・ モルヒネ経口剤及びフェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え換算量について、類薬である「デュロテップ MT パッチ」では薬物動態及び安全性のプロファイルは非がん性慢性疼痛患者とがん性疼痛患者で大きな違いがないことが確認されており（「デュロテップ MT パッチ」の非がん性慢性疼痛にかかる効能追加申請の審査報告書、平成 21 年 12 月）、本剤についても非がん性慢性疼痛患者とがん性疼痛患者における薬物動態及び安全性のプロファイルに大きな違いはないと考え、がん性疼痛患者と同一の設定とした。
- ・ コデイン経口剤からの切り替え換算量について、コデイン経口剤には有効限界があり、200～300 mg/日を超え、かつ増量しても鎮痛効果が不十分である場合にはモルヒネに移行することが推奨されているため（加藤実ら、ペインクリニック, 29: S597-S600, 2008）、切り替え後の本剤の初回投与量はコデイン経口剤 200～300 mg/日に相当すると考えられる 2 mg/日が上限と考えたこと、モルヒネ経口剤から本剤への切り替え換算量として本剤 2 mg/日を初回投与量とするのはモルヒネ経口剤の投与量が 30 mg/日以上 89 mg/日以下の場合と設定したこと、コデイン経口剤の鎮痛効果はモルヒネ経口剤の約 1/6 に相当するとされていること（加藤実ら、ペインクリニック, 29: S597-S600, 2008）を踏まえ、コデイン経口剤 179 mg/日以下（モルヒネ経口剤 29 mg/日以下に相当）の場合は本剤 1 mg、コデイン経口剤 180 mg/日以上（モルヒネ経口剤 30 mg/日以上に相当）の場合は本剤 2 mg を初回投与量と設定とした。

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、以下のように説明した。

有効性について、HFT-290-13 試験における先行オピオイド鎮痛剤別の疼痛コントロール達成率は表 16 のとおりであり、本剤群における先行オピオイド鎮痛剤がモルヒネ経口剤の患者ではフェンタニル経皮吸収型製剤の患者よりも疼痛コントロール達成率が低い傾向が認められたが、いずれの先行オピオイド鎮痛剤においても期待達成率（70%）を上回っており、有効性は示唆されていると考える。先行オピオイド鎮痛剤がモルヒネ経口剤の患者における疼痛コントロール達成率が低くなった要因として、疼痛

コントロール達成の有無を判定する用量固定期2週後までに中止した患者の割合がフェンタニル経皮吸収型製剤の患者よりも高かったことが一因と考えられた（モルヒネ経口剤:12.9%（9/70例）、フェンタニル経皮吸収型製剤:5.6%（8/144例））。モルヒネ経口剤から本剤に切り替えた患者において用量固定期2週後までに中止した患者の中止理由²²⁾は有害事象に関連するものが多かったが、中等度の関節炎（転帰:不変、本剤との因果関係:なし）・全身性浮腫（転帰:消失、本剤との因果関係:あるかもしれない）1例を除き、原因となった有害事象は軽度又は中等度のオピオイドに特徴的な有害事象であり、いずれも転帰は消失であった。

表 16 先行オピオイド鎮痛剤別の疼痛コントロール達成率（5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、FAS）

先行オピオイド鎮痛剤	本剤群	モルヒネ群
モルヒネ経口剤	78.6 [67.1, 87.5] (55/70 例)	95.5 [77.2, 99.9] (21/22 例)
フェンタニル経皮吸収型製剤	90.3 [84.2, 94.6] (130/144 例)	87.8 [75.2, 95.4] (43/49 例)

割合 (%) [95%信頼区間] (疼痛コントロール達成例数/評価例数)

また HFT-290-14 試験の第 I 期における本剤投与開始前の疼痛コントロール¹⁷⁾別の先行オピオイド鎮痛剤毎の VAS 値及び VAS 値変化量は表 17 のとおりであり、先行オピオイド鎮痛剤によらず、疼痛コントロール「不良」の場合は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、疼痛コントロール「良」の場合は本剤への切り替えにより明らかに VAS 値が悪化する傾向はなかった。

表 17 第 I 期における疼痛コントロール別の先行オピオイド鎮痛剤毎の VAS 値及び VAS 値変化量（5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、FAS1）

先行オピオイド鎮痛剤	疼痛コントロール「良」				疼痛コントロール「不良」			
	評価例数	投与前	4 週後又は中止時	変化量	評価例数	投与前	4 週後又は中止時	変化量
モルヒネ経口剤	5	29.9 ± 10.2	30.1 ± 22.2	0.13 ± 12.3	20	64.3 ± 11.8	58.4 ± 19.2	-5.85 ± 16.5
フェンタニル経皮吸収型製剤	26	23.3 ± 10.5	22.4 ± 12.9	-0.95 ± 12.6	61	65.7 ± 11.2	62.3 ± 15.8	-3.42 ± 12.4
コデイン経口剤	—	—	—	—	42	63.8 ± 10.9	53.9 ± 20.0	-9.83 ± 17.6

平均値 ± 標準偏差 (mm)

安全性について、HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験における切り替え2週後までの先行オピオイド鎮痛剤別の有害事象発現状況は表 18 のとおりであり、いずれの試験においても先行オピオイド鎮痛剤がフェンタニル経皮吸収型製剤の患者と比較してモルヒネ経口剤又はコデイン経口剤の患者では有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、先行オピオイド鎮痛剤により発現した事象が異なる傾向はなく、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。また、本剤への切り替え2週後までに投与中止に至った有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度、転帰は消失であった。したがって、HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験で設定した切り替え換算表に基づきモルヒネ経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤及びコデイン経口剤から本剤に切り替えた場合の安全性に特段の問題はないと考える。

以上より、HFT-290-13 試験及び HFT-290-14 試験において用いた切り替え換算表を目安としてモルヒネ経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤及びコデイン経口剤から本剤に切り替える際の初回投与量を設定することに特段の問題はないと考えることから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において当該切り替え換算表を記載することとする。

²²⁾ 本剤群における用量固定期2週後までの中止例における中止理由は、先行オピオイド鎮痛剤がモルヒネ経口剤の患者では同意撤回 5 例（有害事象 3 例、前治療の方が効果がある 1 例、痛みが気になる 1 例）、有害事象 3 例及び併用薬剤・療法違反 1 例、フェンタニル経皮吸収型製剤の患者では有害事象 5 例、同意撤回（有害事象）、2 段階以上の増量及び服薬不遵守 各 1 例であった。

表 18 先行オピオイド鎮痛剤別の切り替え 2 週間までの有害事象発現状況
(5.3.5.1-1: HFT-290-13 試験、安全性解析対象集団、5.3.5.2-1: HFT-290-14 試験、安全性解析対象集団 1)

	HFT-290-13 試験				HFT-290-14 試験		
	本剤群		モルヒネ群				
	モルヒネ 経口剤	フェンタニル 経皮吸収型 製剤	モルヒネ 経口剤	フェンタニル 経皮吸収型 製剤	モルヒネ 経口剤	フェンタニル 経皮吸収型 製剤	コデイン 経口剤
評価例数	70	144	23	49	25	87	42
すべての有害事象	34 (48.6)	56 (38.9)	8 (34.8)	38 (77.6)	15 (60.0)	38 (43.7)	26 (61.9)
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)
投与中止に至った有害事象	3 (4.3)	4 (2.8)	0	1 (2.0)	1 (4.0)	2 (2.3)	3 (7.1)
重症度別の 有害事象	軽度	30 (42.9)	49 (34.0)	7 (30.4)	31 (63.3)	11 (44.0)	33 (37.9)
	中等度	4 (5.7)	7 (4.9)	1 (4.3)	5 (10.2)	4 (16.0)	5 (5.7)
	高度	0	0	0	2 (4.2)	0	1 (2.4)
オピオイドに 特徴的な 有害事象	悪心	8 (11.4)	17 (11.8)	2 (8.7)	8 (16.3)	4 (16.0)	13 (14.9)
	嘔吐	4 (5.7)	9 (6.3)	0	6 (12.2)	3 (12.0)	7 (8.0)
	便秘	0	11 (7.6)	2 (8.7)	19 (38.8)	3 (12.0)	6 (6.9)
	傾眠	9 (12.9)	20 (13.9)	3 (13.0)	14 (28.6)	6 (6.9)	6 (14.3)
	浮動性めまい	5 (7.1)	9 (6.3)	1 (4.3)	4 (8.2)	2 (8.0)	3 (3.4)
主な有害事象 ^{a)}	下痢	4 (5.7)	0	1 (4.3)	1 (2.0)	3 (12.0)	1 (1.1)

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合 %)

a) オピオイドに特徴的な有害事象以外で、発現割合がいずれかの群全体で 5%以上かついずれかの薬剤で 10%以上の事象

また、本剤の非がん性慢性疼痛に対する開発中に、本邦において非がん性慢性疼痛に対して使用可能なオピオイド鎮痛剤として、トラマドール塩酸塩を有効成分とする経口剤及びブプレノルフィン²³⁾を有効成分とする経皮吸収型製剤が新たに承認されており、これらの薬剤から本剤への切り替えも想定される。しかしながら、臨床試験において検討した薬剤以外のオピオイド鎮痛剤から切り替えて本剤を使用したときの安全性及び有効性は明らかではないことから、これらの薬剤について目安となる切り替え換算表を添付文書に提示することはできないと考える。したがって、モルヒネ経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤及びコデイン経口剤以外のオピオイド鎮痛剤から切り替える際には、安全性を重視し低用量から使用することが望ましい旨を資材等において注意喚起する。なお、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤を使用している患者については、ブプレノルフィンは麻薬拮抗性鎮痛薬であり（山村秀夫，ペインクリニック，29: S608-S611, 2008）、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, 2012）において、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤から強オピオイド鎮痛剤へ切り替える際には一定期間の休薬が必要とされていることから、当該ガイドラインに基づく使用方法が推奨されると考え、その旨を資材等において注意喚起する。

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よって臨床上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、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、臨床試験において検討されていないオピオイド鎮痛剤からの切り替えも想定されることから、切り替え前のオピオイド鎮痛剤別の安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

²³⁾ トラマドール塩酸塩を有効成分とする経口剤である「トラムセツト配合錠」の「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛: 非がん性慢性疼痛」、「トラマールカプセル」の「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛: 慢性疼痛」の効能・効果がそれぞれ 2011 年 4 月及び 2013 年 6 月、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤である「ノルspanテープ」の「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛: 変形性関節症、腰痛症」の効能・効果が 2011 年 2 月に承認されている。

(5) 非がん性慢性疼痛治療における臨床的位置づけ及び適正使用推進のための方策について

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。

非がん性慢性疼痛の治療においては、オピオイド鎮痛剤以外の治療法が優先され、それらで十分な効果が得られないときに、オピオイド鎮痛剤が選択される（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, 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, 2012）。本邦ではフェンタニル経皮吸収型製剤が弱オピオイドで効果不十分な場合及び強オピオイドから切り替えて使用する薬剤と位置づけられており、フェンタニルクエン酸塩を有効成分とする経皮吸収型製剤である本剤も同様の位置づけと考える。本剤と同様に1日毎に貼り替えるフェンタニル経皮吸収型製剤である「ワンデュロパッチ」が非がん性慢性疼痛に対して既に承認されているものの、本剤とは付着性等の製剤特性が異なる（大島新司ら, 日本緩和医療薬学雑誌, 5: 7-13, 2012）ことから、本剤を非がん性慢性疼痛治療における選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあると考える。

機構は、非がん性慢性疼痛に対する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。

本剤の非がん性慢性疼痛患者に対する適正使用のための方策として、類薬と同様に処方を希望する全ての医師を対象とした e-learning による講習を実施し、医師に非がん性慢性疼痛の診断及び治療計画において留意すべき事項、並びに本剤のリスク等について十分に情報提供を行い、講習を受講した医師のみが非がん性慢性疼痛に対して本剤の処方が可能となるよう、確認書（e-learning 受講医のみ発行可）を用いた流通管理体制を構築することとする。また、類薬では上記流通管理体制において不適正使用事例として忍容性未確認・ナীব投与、患者自身による用法・用量の逸脱、医師による貼付・処方期間の逸脱等が報告されており、このような不適正使用を是正するために、医薬情報担当者等を介して不適正使用事例の発生状況を収集し、不適正使用が確認された医療機関等に対し資材配付等を通じた注意喚起を継続的に実施するとともに、集積された情報を検討し必要に応じて医療関係者全般に向けた不適正使用防止策を講じることとする。

機構は、以下のように考える。

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と想定されること、既に非がん性慢性疼痛に対して承認されているフェンタニル経皮吸収型製剤で不適正使用の事例が報告されていることから、本剤についても安易な使用及び漫然とした投与を避けるよう医療従事者及び患者に対して十分な教育・指導を行うとともに、本剤の不適正使用を防止すべく適切かつ継続的に対応していく必要があると考える。適正使用推進のための方策については専門協議においてさらに議論したいと考える。

なお、効能・効果については、以下のとおり記載整備することが適切と考える。

〔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

中等度から高度の慢性疼痛

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、臨床試験において検討した患者数は限られていることから、非がん性慢性疼痛患者を対象とした特定使用成績調査（目標症例数: 500 例、観察期間: 52 週間）を実施し、使用実態下における安全性及び有効性を把握すると説明している。

機構は、本剤の製造販売後には、疼痛の分類別の安全性、薬物乱用及び薬物依存並びに離脱症状を含む有害事象の発現状況、前治療オピオイド鎮痛剤別の安全性及び有効性について、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継続的に情報を収集する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、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に対して他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。本剤は非がん性慢性疼痛における治療選択肢の一つとなり、臨床的意義があると考え。ただし、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、提示された適正使用推進のための方策については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。なお、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えたときの前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤の安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 30 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、 同テープ 8 mg
〔一 般 名〕	フェンタニルクエン酸塩
〔申 請 者 名〕	久光製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 7 月 31 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、本剤の製造販売後に類薬のフェンタニル経皮吸収型製剤と同様に確認書を用いた流通管理を実施することは適切であり、非がん性慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して本剤の投与期間の長期化が想定されること、臨床試験において離脱症状関連事象の発現割合が高い傾向であったことも踏まえると、十分なリスク管理が必要であるとの意見が出された。その上で、情報提供資材等の内容については、製造販売後の医療現場における使用実態、問題点等について情報収集し、最適化していく必要があるとの意見が出された。

機構は、適正使用推進のための流通管理体制を構築するとともに、使用実態下における有害事象の発現状況、不適正使用事例等について継続的に情報収集し、情報提供資材等を適宜改善することも含め、必要な対策を講じるよう申請者に求め、申請者は適切に対応することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。また、関連学会とも協力し、本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指針に関する情報について、継続的に情報を収集し、必要に応じて得られた情報を医療現場に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) 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、本剤の製造販売後には、疼痛の分類別のみならず、個々の患者の予後に影響すると考えられる原疾患別の安全性についても検討することが適切との意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「（6）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 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 20 に示す追加の医薬品安全性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 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
- 呼吸抑制 - 意識障害 - 依存性 - 傾眠 - 痙攣	- ショック、アナフィラキシー - セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における今回の追加効能・効果に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

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（長期使用） 予定症例数: 500 例 調査方法: 中央登録方式 1 例あたりの観察期間: 52 週間	- 市販直後調査による情報提供 - 医療関係者向け資材の作成及び配布 - 患者向け資材の作成及び配布 - 流通管理体制の構築

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、以下の点についても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。

- 前治療オピオイド鎮痛剤別の安全性及び有効性
- 原疾患別の安全性
- 疼痛の分類別の安全性

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中等度から高度の慢性疼痛を有する患者を対象に、表 21 に示す特定使用成績調査を実施することを説明し、機構はこれを了承した。

表 21 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
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を有する患者
観察期間	52 週間
予定症例数	500 例
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、体重、原疾患、疼痛の分類等） - 前治療歴（オピオイド鎮痛剤、その他の薬物療法等） - 本剤の投与状況（投与量、投与期間） - 併用薬・併用療法の実施状況 - 有害事象発現状況 - 痛みの強度（VAS）、治療目標の達成度、医師の総合評価 - 重点調査項目: 依存性

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、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

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。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であること
から、再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[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、1mg、2mg、4mg、6mg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。