

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

2.7.1

生物薬剤学試験及び関連する分析法

久光製薬株式会社

目 次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	4
2.7.1.1 背景及び概観	4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	5
2.7.1.4 付録	5

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェンタニルクエン酸塩を 1cm^2 あたり 0.2mg 含有 ($0.2\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤（総称）

略号	省略していない表現又は定義
ESI	electrospray ionization : エレクトロスプレーイオン化
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム型マスマススペクトロメトリー
MRM	multiple reaction monitoring : 多重反応モニタリング

用語の定義一覧

用語	定義
第Ⅲ相長期投与試験	慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 (治験実施計画書番号 : HFT-290-14)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

HFT-290 は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り、2010 年 4 月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として製造販売承認を取得し、販売名フェントステープとして現在市販している。

今般、効能・効果として「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を追加する一変申請にあたり、製剤の変更は行っていない。

2.7.1.1.1 分析法の概観

ヒト生体試料の分析方法に関する試験の一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。

HFT-290 の第Ⅲ相長期投与試験（2.7.2.2.2 参照）では、ヒト生体試料を用いた分析（血清中フェンタニル濃度測定）を実施した。以下に、ヒト生体試料の分析に用いた方法のバリデーション試験について要約した。

表 2.7.1.1-1 ヒト生体試料の分析方法に関する試験の一覧

試験番号	試験名	資料番号
■-17002	LC/MS/MS によるヒト血清中フェンタニル濃度測定法の検量線濃度範囲変更に伴う部分バリデーション試験	5.3.1.4-1
■-17003	ヒト血清中フェンタニルの長期安定性試験	5.3.1.4-2

ヒト生体試料の分析方法に関するバリデーション試験の結果を以下に要約した（詳細は 5.3.1.4-1～5.3.1.4-2 に示した）。

2.7.1.1.1.1 ■-17002 試験及び■-17003 試験（資料番号：5.3.1.4-1、5.3.1.4-2）

本定量法バリデーションは、ヒト血清中フェンタニル濃度測定における検量線範囲及び測定機器の変更を目的とした部分バリデーション及び長期安定性である。ヒト血清中フェンタニル濃度は液-液抽出による前処理後、LC/MS/MS 法で定量した。イオン化は ESI 法で、検出は MRM 法で行った。内標準物質として重水素標識フェンタニル（フェンタニル- d_5 ）を用いた。本定量法のバリデーションのために、特異性、検量線の直線性、日内及び日間再現性における真度及び精度、並びに血清中フェンタニルの安定性を評価した。その結果、定量に影響を与える妨害ピークは認められず、本定量法は以下の基準 (1) 設定濃度からの乖離が $\pm 15\%$ 以内（定量下限は $\pm 20\%$ 以内）、(2) 日内及び日間再現性における真度が $\pm 15\%$ 以内（定量下限は $\pm 20\%$ 以内）及び (3) 日内及び日間再現性における精度が 15%以下（定量下限は 20%以下）を満たすことを確認した。また、ブランク血清にフェンタニルを添加後、凍結保存（ -15°C 以下及び -65°C 以下）で 123 日間安定であり、凍結及び解凍を 3 回繰り返しても安定であった。なお、本定量法による定量下限濃度は 5.00pg/mL であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

効能・効果として「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を追加する一変申請にあたり、生物学的利用率、生物学的同等性に関する臨床試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

効能・効果として「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を追加する一変申請にあたり、生物学的利用率、生物学的同等性に関する臨床試験は実施していないため、全試験を通しての結果の比較と解析は実施しなかった。

2.7.1.4 付録

該当資料なし

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

2.7.2

臨床薬理試験

久光製薬株式会社

目 次

2.7.2 臨床薬理試験.....	5
2.7.2.1 背景及び概観.....	5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	9
2.7.2.4 特別な試験.....	16
2.7.2.5 付録.....	16
2.7.2.6 参考文献.....	16

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェンタニルクエン酸塩を 1cm^2 あたり 0.2mg 含有 ($0.2\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤 (総称)

略号	省略していない表現又は定義
ALB	albumin : アルブミン
BIL	total bilirubin : 総ビリルビン
CL/F	見かけのクリアランス
CV	coefficient of variation : 変動係数
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
F	相対的生物学的利用率
HEK293	human embryonic kidney 293 : ヒト胎児腎細胞由来の細胞株
hERG	human ether-a-go-go related gene : ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
ka	吸収速度定数
lag	吸収のラグタイム
PPK	population pharmacokinetics : 母集団薬物動態
QT	心電図の QT 間隔
QTc	補正 QT 間隔
V/F	見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
第Ⅲ相長期投与試験	慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-14)
HFT-290-01 試験	癌性疼痛患者を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (既承認資料：5.3.3.2-1)
99290101 試験	癌性疼痛患者を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (既承認資料：5.3.3.2-2)
99290111 試験	癌性疼痛患者を対象とした第Ⅰ相反復投与試験 (既承認資料：5.3.3.2-3)
HFT-290-04 試験	癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（モルヒネからの切替え貼付） (既承認資料：5.3.5.2-1)
HFT-290-08 試験	癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相薬物動態及び薬力学検討試験 (既承認資料：5.3.4.2-1)

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観

「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を効能・効果とする一変申請にあたり、新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

HFT-290 の臨床薬理評価を実施し、本承認申請資料として採用した試験の構成を表 2.7.2.1-1 に示した。治験の臨床薬理評価の要約及び結果を付録 表 2.7.2.5-1 に示した。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価を実施した試験の構成

試験名	試験の目的	治験デザイン	投与期間	投与量	対象	資料番号
第Ⅲ相長期投与試験	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非対照試験	52 週間 (第Ⅰ期：4 週間、 第Ⅱ期：48 週間)	1～18mg	非がん性慢性疼痛 (PHN、LBP、OA、 CRPS 及び術後疼痛 症候群等)	5.3.5.2-1

2.7.2.1.2.1 非がん性慢性疼痛患者における薬物動態

第Ⅲ相長期投与試験において、非がん性慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者における薬物動態を検討した。

2.7.2.1.2.2 Thorough QT/QTc試験

既承認時に HFT-290 における QT/QTc 間隔の延長については評価済みであるが（既承認資料：2.4.5 及び 2.6.2.6）、その後「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日、薬食審査発 1023 第 1 号）が発出されたことから、効能・効果を追加する一変申請にあたり、ガイドラインに沿い、改めて HFT-290 における QT/QTc 間隔延長を考察した。

HFT-290 の安全性薬理試験〔イヌの呼吸循環器系に及ぼす影響（既承認資料：4.2.1.3-10）〕において、フェンタニルクエン酸塩は 30μg/kg 以上の皮下投与で QT 間隔を延長したが、QTc 及び心電図波形に対しては 100μg/kg の用量でも影響しなかったことから、QT 間隔の延長は心拍数減少に起因した変化であると考えられた。

hERG K⁺ チャネルを発現させた HEK293 細胞（ヒト胎児腎細胞由来の細胞株）を用いた検討において、フェンタニルクエン酸塩は hERG K⁺ 電流を抑制し、その IC₅₀ 値は 1.8×10^{-6} mol/L（フェンタニルとして 606ng/mL）であることが報告されている¹⁾。第Ⅲ相長期投与試験において HFT-290 18mg を反復経皮投与したときの血清中フェンタニル濃度が 10.5ng/mL（2.7.2.2.1 参照）であることから、HFT-290 の臨床最大用量（24mg）における血清中フェンタニル濃度は 14.0ng/mL 程度であると推測される。hERG K⁺ 電流を抑制した濃度（IC₅₀）は臨床最大用量 24mg 投与時の血清中フェンタニル濃度の約 43 倍（非結合型濃度としては約 430 倍）となり、臨床適用時の血清中フェン

タニル濃度を大きく上回ると予測されることから、再分極に関連した不整脈の誘発リスクは極めて低いと推察された。

HFT-290 のイヌを用いた 2、4、13 及び 39 週間反復経皮投与毒性試験において、雌雄ともに全ての投与量（2 週間：0.453～2.059mg/kg/day、4 週間：0.463～2.128mg/kg/day、13 週間：0.442～1.916mg/kg/day、39 週間：0.231～0.994mg/kg/day）で QTc 値の延長は認められなかった（既承認資料：4.2.3.2-4～4.2.3.2-7 参照）。

以上の非臨床試験から得られている知見より、HFT-290 24mg 投与時において、ヒトで QTc 延長を惹起する可能性は低いものと考えられた。

本邦既承認のフェンタニルテープ剤の市販後報告について、QT/QTc 間隔延長及びその関連性が考えられる有害事象〔QT/QTc 間隔延長、トルサード・ド・ポアンツ、心停止、心臓突然死、心室性不整脈（心室細動、心室粗動）〕を調査した結果（調査対象期間：2004 年 4 月 1 日～2013 年 4 月 30 日）^{注)}、フェンタニルテープ剤との関連性を示す上述の有害事象報告は認められなかった。

EMBASE及びMEDLINEデータベースによるフェンタニルのQT/QTc間隔延長に関する文献調査を行った結果（調査対象期間：EMBASE；1993 年～2013 年 3 月及びMEDLINE；1990 年～2013 年 3 月）、フェンタニル投与とQT/QTc間隔延長に関して 2 報の研究報告^{2) 3)}があったが、いずれもフェンタニルのQT/QTc間隔延長発現リスクを示唆する報告ではなかった。

本剤既承認の効能・効果である癌性疼痛に対する臨床試験にて、QT 延長を疑わせる有害事象の発現は認められなかった。また、効能・効果を追加するための一変申請にあたり実施した非がん性慢性疼痛に対する臨床試験においても、QT 延長を疑わせる有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.4.3 参照）。

以上のとおり、現在までに得られている HFT-290 の非臨床及び臨床試験成績並びに市販後の情報及びフェンタニルテープ剤の臨床試験成績並びに市販後の情報を踏まえて、HFT-290 の QT 延長への影響に懸念がないと推察された。

注) 副作用が疑われる症例報告に関する情報、独立行政法人医薬品医療機器総合機構；

http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約

「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を効能・効果とする一変申請にあたり、新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.2.2 個々の臨床薬理試験の要約

2.7.2.2.2.1 非がん性慢性疼痛患者における薬物動態（第Ⅲ相長期投与試験、資料番号：5.3.5.2-1）

PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等による非がん性慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象とし、HFT-290 を 1 日 1 回 52 週間投与（第Ⅰ期：4 週間、第Ⅱ期：48 週間）したときの血清中フェンタニル濃度を評価した（非盲検非対照試験）。薬物動態解析対象集団は 149 例（男性 68 例、女性 81 例）であった。

薬物動態解析対象集団における、各投与量の定常状態での血清中フェンタニル濃度を表 2.7.2.2-1、2mg 基準化時の血清中フェンタニル濃度を表 2.7.2.2-2、パワーモデルによる血清中フェンタニル濃度の用量比例性の検討を図 2.7.2.2-1 に示した。

2mg 基準化時の血清中フェンタニル濃度（平均値 ± 標準偏差）は、 $1.03 \pm 0.681 \text{ ng/mL}$ であった。

パワーモデル [$Y = A \cdot X^\beta$ 、対数変換後の回帰式： $\log(Y) = \alpha + \beta \cdot \log(X)$ 、 $\alpha = \log(A)$ 、 X ：投与量、 Y ：血清中フェンタニル濃度] による血清中フェンタニル濃度の用量比例性の検討では、 β 推定値（95%信頼区間）は 1.08（0.997～1.15）であり、1 に近い値を示したことから、1～18mg において血清中フェンタニル濃度の用量比例性が確認された。

表 2.7.2.2-1 各投与量における定常状態での血清中フェンタニル濃度（薬物動態解析対象集団）

採血前投与量	例数	採血時点数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1mg	77	77	0.460	0.219	0.154	0.430	1.14
2mg	90	90	1.08	0.766	0.0853	0.947	5.85
3mg	46	47	1.55	1.44	0.433	1.25	10.5
4mg	43	43	2.02	1.41	0	1.70	9.29
5mg	3	3	1.54	0.617	1.13	1.24	2.25
6mg	30	30	3.06	1.47	1.26	2.72	7.92
7mg	0	-	-	-	-	-	-
8mg	14	14	4.77	3.70	1.61	3.66	14.8
9mg	0	-	-	-	-	-	-
10mg	9	9	5.61	1.56	3.17	5.65	8.34
11mg	1	1	4.45	-	4.45	4.45	4.45
12mg	6	6	7.77	1.61	5.70	7.58	10.3
13mg	2	2	6.87	4.57	3.63	6.87	10.1
14mg	5	5	8.20	3.62	4.80	6.48	12.3
15mg	1	1	5.95	-	5.95	5.95	5.95
16mg	3	3	7.37	0.580	6.70	7.65	7.75
17mg	1	1	10.5	-	10.5	10.5	10.5
18mg	1	1	10.5	-	10.5	10.5	10.5

単位：ng/mL

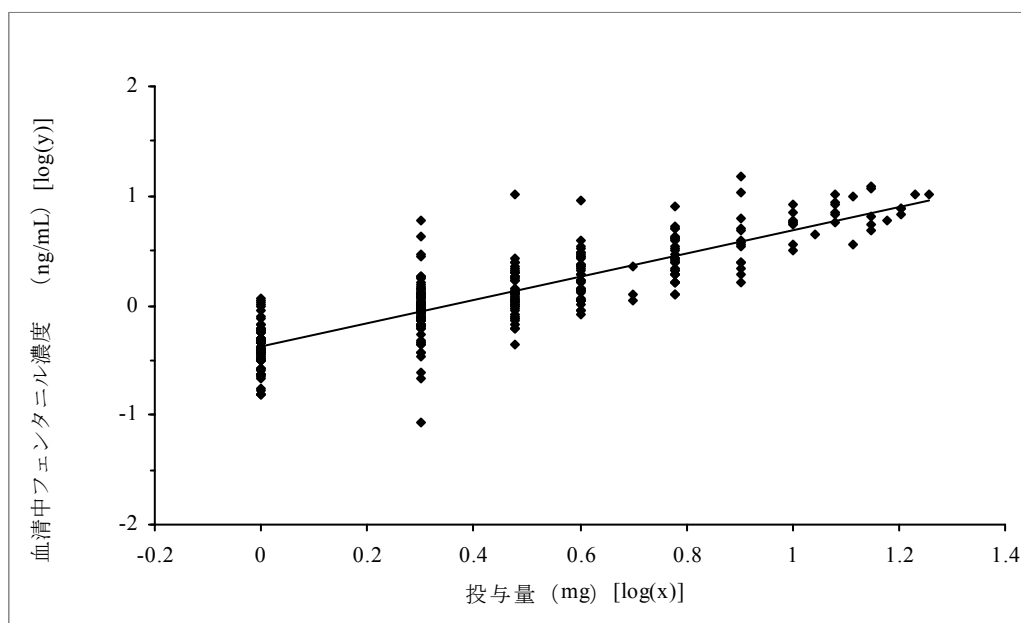
総括報告書表 11.4-16（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.2.2-2 2mg 基準化時の血清中フェンタニル濃度（薬物動態解析対象集団）

例数	採血時点数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
149	333	1.03	0.681	0	0.902	7.00

単位：ng/mL

総括報告書表 11.4-17（5.3.5.2-1）から引用

図 2.7.2.2-1 パワーモデルによる血清中フェンタニル濃度の用量比例性の検討
（薬物動態解析対象集団）

総括報告書図 11.4-6（5.3.5.2-1）から引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬理試験の解析対象集団

臨床薬理を評価した第Ⅲ相長期投与試験の薬物動態解析対象集団及び 2.7.2.3.2 で比較を行った癌性疼痛患者を対象に薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1 人口統計学的特性（薬物動態解析対象集団）

解析対象例数		非がん性慢性疼痛患者	癌性疼痛患者
		149	75
性別	男	68	43
	女	81	32
年齢（歳）	平均値	61.7	61.6
	標準偏差	13.9	11.9
	最小値	28	38
	中央値	64.0	62.0
	最大値	91	84
体重（kg）	平均値	59.1	52.5
	標準偏差	13.0	10.6
	最小値	34	34
	中央値	58.0	52.0
	最大値	117	80

非がん性慢性疼痛患者の成績は総括報告書表 14.1.3-5（5.3.5.2-1）

及び癌性疼痛患者の成績は薬物動態解析報告書表 1（5.3.5.3-2）より作成

2.7.2.3.2 非がん性慢性疼痛患者及び癌性疼痛患者の薬物動態

第Ⅲ相長期投与試験における非がん性慢性疼痛患者の定常状態の血清中フェンタニル濃度〔治験薬投与開始 120 時間以降の 2mg で基準化した血清中フェンタニル濃度（採血前 4 回の投与量が一定）〕について、既承認資料（99290111 試験、HFT-290-04 試験及び HFT-290-08 試験）における癌性疼痛患者での定常状態の血清中フェンタニル濃度（固定用量で投与したときの投与 120 時間以降の 2mg で基準化した血清中フェンタニル濃度の平均値）と比較した（表 2.7.2.3-2）。

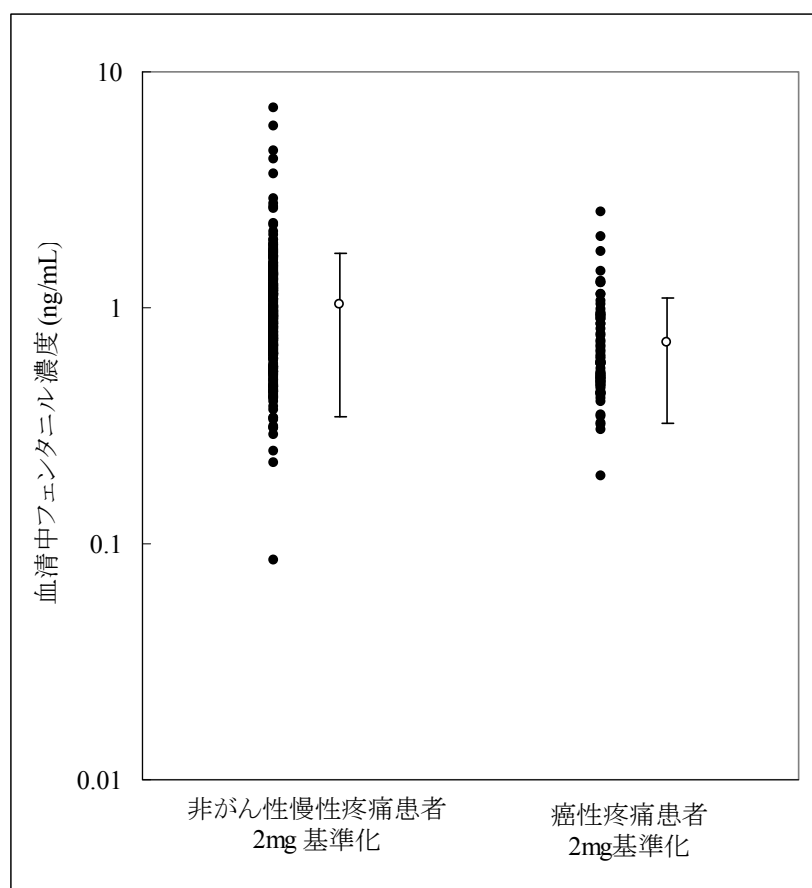
非がん性慢性疼痛患者の血清中フェンタニル濃度は癌性疼痛患者に比べやや高い傾向を示したものの、個別値の分布には顕著な違いはないものと考えられた（図 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-2 非がん性慢性疼痛患者及び癌性疼痛患者における 2mg で基準化した
定常状態の血清中フェンタニル濃度（薬物動態解析対象集団）

	非がん性慢性疼痛患者	癌性疼痛患者
例数	149	75
採血時点数	333	75
平均値	1.03	0.714
標準偏差	0.681	0.392
最小値	0	0.193
中央値	0.902	0.580
最大値	7.00	2.54

単位：ng/mL

非がん性慢性疼痛患者の成績は総括報告書表 11.4-17（5.3.5.2-1）及び
癌性疼痛患者の成績は薬物動態解析報告書表 2（5.3.5.3-2）より作成



● 個別値、○ 平均値 ± 標準偏差

図 2.7.2.3-1 非がん性慢性疼痛患者と癌性疼痛患者における 2mg で基準化した
定常状態の血清中フェンタニル濃度の散布図
薬物動態解析報告書図 1（5.3.5.3-2）から引用

また、2.7.2.3.3 に示す PPK 解析においても疾患（非がん性慢性疼痛及び癌性疼痛患者）の違いは有意な共変量として選択されなかった。

したがって、非がん性慢性疼痛患者と癌性疼痛患者の薬物動態に大きな違いはないものと考えられた。

2.7.2.3.3 PPK解析

PPK解析（5.3.5.3-1）の要約を付録 表 2.7.2.5-2 に示した。

2.7.2.3.3.1 PPK解析の対象

癌性疼痛患者を対象とした 5 試験（既承認資料：HFT-290-01 試験、99290101 試験、99290111 試験、HFT-290-04 試験及びHFT-290-08 試験）における癌性疼痛患者 169 例及び第Ⅲ相長期投与試験における非がん性慢性疼痛患者 149 例を解析対象とした（表 2.7.2.3-3）。なお、本解析ではHFT-290 を 24 時間投与したときの血清中フェンタニル濃度データを用いたため、72 時間投与している 99290101 試験においては投与後 24 時間までのデータを採用した。PPK解析対象集団の患者背景因子を表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-3 解析対象とした試験の一覧（濃度が 0 の時点を除く）

試験名	対象	投与量（mg/回）	例数	採血時点数
HFT-290-01 試験 （第Ⅰ相単回） ^{a)}	癌性疼痛患者	2, 4	14	134
99290101 試験 （第Ⅰ相単回） ^{a)}	癌性疼痛患者	2, 4, 8	19	63
99290111 試験 （第Ⅰ相反復） ^{a)}	癌性疼痛患者	2, 4	12	127
HFT-290-04 試験 （第Ⅱ相） ^{a)}	癌性疼痛患者	2～8	114	740
HFT-290-08 試験 （第Ⅱ相） ^{a)}	癌性疼痛患者	2	10	60
第Ⅲ相長期投与試験	非がん性慢性疼痛患者	1～18	149	332
			計 318	計 1456

a：既承認資料

表 2.7.2.3-4 解析対象集団の患者背景因子

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
体重 (kg)	318	55.6	12.4	30.0	55.0	117
年齢 (歳)	318	61.9	12.9	28.0	63.0	91.0
性別	男性	171	-	-	-	-
	女性	147	-	-	-	-
疾患の違い	非がん性慢性疼痛患者	149	-	-	-	-
	癌性疼痛患者	169	-	-	-	-

PPK 解析報告書表 1 (5.3.5.3-1) より作成

2.7.2.3.3.2 PPKモデルの共変量の影響

PPK モデルには、CL/F 及び F (胸部に対する相対的生物学的利用率) に個体間変動を仮定した 1 次吸収及び吸収のラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルを用いた。PPK パラメータの共変量候補として、体重、性別、年齢、疾患 (非がん性慢性疼痛及び癌性疼痛患者) の違い、投与部位、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬、BIL 及び ALB の影響を検討した結果、CYP3A4 誘導薬の併用が CL/F、投与部位が F の共変量として選択された。

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-5 に示す。CL/F、V/F、ka 及び lag の母集団推定値 (95%信頼区間) はそれぞれ 70.8 (64.3~77.2) L/hr、2378 (918~3839) L、0.0585 (0.0279~0.0891) hr⁻¹ 及び 2.62 (1.23~4.00) hr であった。また CL/F 及び F の変動係数はそれぞれ 80.3%、68.1% であった。個体内変動の変動係数は 23.7% であった。また、CL/F は CYP3A4 誘導薬の併用時に 1.24 (0.97~1.50) 倍になること、F は胸部投与時に比べ、腹部、上腕部、大腿部及びその他の部位への投与時にそれぞれ 1.15 (0.95~1.35)、1.32 (1.13~1.51)、1.05 (0.90~1.20) 及び 1.29 (0.80~1.77) 倍になることが推測された。

表 2.7.2.3-5 最終モデルにおける PPK パラメータ

最終モデル		推定値	標準誤差	CV (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
CL/F (L/hr) = 01		70.8	3.3	-	64.3	77.2
V/F (L) = 02		2378	745	-	918	3839
ka (hr ⁻¹) = 03		0.0585	0.0156	-	0.0279	0.0891
lag (hr) = 04		2.62	0.71	-	1.23	4.00
CL/F (CYP3A4 誘導薬併用なし)		1.00	-	-	-	-
CL/F = 05 (CYP3A4 誘導薬併用あり)		1.24	0.13	-	0.97	1.50
F = 1 (胸部)		1.00	-	-	-	-
F (腹部) = 06		1.15	0.10	-	0.95	1.35
F (上腕部) = 07		1.32	0.10	-	1.13	1.51
F (大腿部) = 08		1.05	0.08	-	0.90	1.20
F (その他) = 09		1.29	0.25	-	0.80	1.77
個体間変動	ω_{CL}^2	0.645	0.411	80.3	-0.161	1.451
	ω_F^2	0.464	0.172	68.1	0.127	0.800
個体内変動	σ^2	0.0564	0.0046	23.7	0.0474	0.0655

PPK 解析報告書表 6 (5.3.5.3-1) より作成

2.7.2.3.4 内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態

第Ⅲ相長期投与試験の薬物動態解析対象集団における、背景因子別（性別、年齢、体重、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、CYP3A4 阻害薬併用の有無、CYP3A4 誘導薬併用の有無）の血清中フェンタニル濃度（2mg基準化時）を表 2.7.2.3-6に示した。

フェンタニルの体内動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響について本成績及び PPK 解析結果を踏まえ、以下に記述する。

表 2.7.2.3-6 2mg 基準化時における背景因子別の血清中フェンタニル濃度
(薬物動態解析対象集団)

背景因子		例数	採血 時点数	平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値
性別	男	68	154	1.01	0.791	0.0853	0.858	7.00
	女	81	179	1.04	0.572	0	0.926	4.65
年齢	65 歳未満	75	187	1.00	0.606	0	0.920	7.00
	65 歳以上	74	146	1.06	0.767	0.308	0.887	5.85
体重	低体重 (43kg 以下)	12	29	1.21	1.02	0	0.850	4.65
	低体重以外 (43kg 超)	137	304	1.01	0.639	0.0853	0.911	7.00
肝機能障害	肝機能障害なし	143	318	1.03	0.692	0	0.903	7.00
	肝機能障害あり	6	15	0.937	0.370	0.0853	0.850	1.44
腎機能障害	腎機能障害なし	134	298	1.05	0.705	0	0.920	7.00
	腎機能障害あり	15	35	0.828	0.373	0.289	0.741	2.28
CYP3A4 阻害薬 併用の有無	併用なし	129	294	1.03	0.701	0	0.900	7.00
	併用あり	20	39	1.04	0.517	0.0853	0.930	2.88
CYP3A4 誘導薬 併用の有無	併用なし	133	299	1.06	0.705	0	0.928	7.00
	併用あり	16	34	0.698	0.228	0.289	0.675	1.21

単位：ng/mL

総括報告書表 14.2.9-2 (5.3.5.2-1) から引用

2.7.2.3.4.1 年齢別

2mg 基準化時における血清中フェンタニル濃度に関して、65 歳未満群及び 65 歳以上群で大きな違いは認められなかった。また、PPK 解析において CL/F 及び F に対する年齢の影響を検討したところ、有意な共変量とはならなかった。

2.7.2.3.4.2 性別

2mg 基準化時における血清中フェンタニル濃度に関して、男女間で大きな違いは認められなかった。また、PPK 解析において CL/F 及び F に対する性別の影響を検討したところ、有意な共変量とはならなかった。

2.7.2.3.4.3 体重の影響

2mg 基準化時における血清中フェンタニル濃度に関して、「低体重 (43kg 以下)」と「低体重以外 (43kg 超)」で大きな違いは認められなかった。

また、PPK 解析において CL/F に対する体重の影響を検討したところ、有意な共変量とはならなかった。

2.7.2.3.4.4 投与部位別

PPK 解析において F に対する投与部位の影響を検討したところ、腹部、上腕部、大腿部及びその他の部位への投与時の血清中フェンタニル濃度は胸部投与時に比べ、それぞれ 1.15、1.32、1.05 及び 1.29 倍になることが推測された。

このことより、投与部位を変更した場合、同じ部位への長期使用時に比べて血清中フェンタニ

ル濃度の変動が一時的に大きくなることが推測された。しかし、その変動は各部位で同じ部位に長期使用した際の濃度の差の範囲内であり、安全性及び有効性に影響を与える可能性は低いものと考えられたことから、胸部、腹部、上腕部及び大腿部等を投与部位として選択可能であると考えられた。

2.7.2.3.4.5 肝機能障害の影響

2mg 基準化時における血清中フェンタニル濃度に関して、肝機能障害ありの群〔「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日、薬安第80号）の重篤度分類にて Grade 2 以上に該当〕の症例が少ないため、厳密な比較は困難であるものの、肝機能障害ありの群及び肝機能障害なしの群で大きな違いは認められなかった。

また、PPK 解析において、CL/F に対する BIL 及び ALB の影響を検討したところ、いずれも有意な共変量とはならなかった。

2.7.2.3.4.6 腎機能障害の影響

2mg 基準化時における血清中フェンタニル濃度に関して、腎機能障害ありの群〔「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日、薬安第80号）の重篤度分類にて Grade 2 以上に該当〕及び腎機能障害なしの群で大きな違いは認められなかった。

2.7.2.3.4.7 CYP3A4 阻害薬併用の影響

2mg 基準化時における血清中フェンタニル濃度に関して、CYP3A4 阻害薬併用の有無の「併用あり」と「併用なし」で大きな違いは認められなかった。

PPK 解析において CL/F に対する CYP3A4 阻害薬併用の影響を検討したところ、有意な共変量とはならなかった。

2.7.2.3.4.8 CYP3A4 誘導薬併用の影響

2mg 基準化時における血清中フェンタニル濃度に関して、CYP3A4 誘導薬併用の有無の「併用あり」では $0.698 \pm 0.228 \text{ ng/mL}$ と、「併用なし」の $1.06 \pm 0.705 \text{ ng/mL}$ と比較しやや低かったものの、「併用あり」の血清中フェンタニル濃度は「併用なし」の血清中フェンタニル濃度の分布の範囲内であった（図 2.7.2.3-2）。

PPK 解析において CL/F に対する CYP3A4 誘導薬併用の影響を検討したところ、CL/F は CYP3A4 誘導薬の併用時に 1.24 倍になることが推測された。

本剤の臨床試験においては CYP3A4 誘導薬併用時の有効性及び安全性に問題はなかったと考えられたが、CYP3A4 誘導薬併用時にはフェンタニルの血中濃度が低下することから、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性が考えられる。

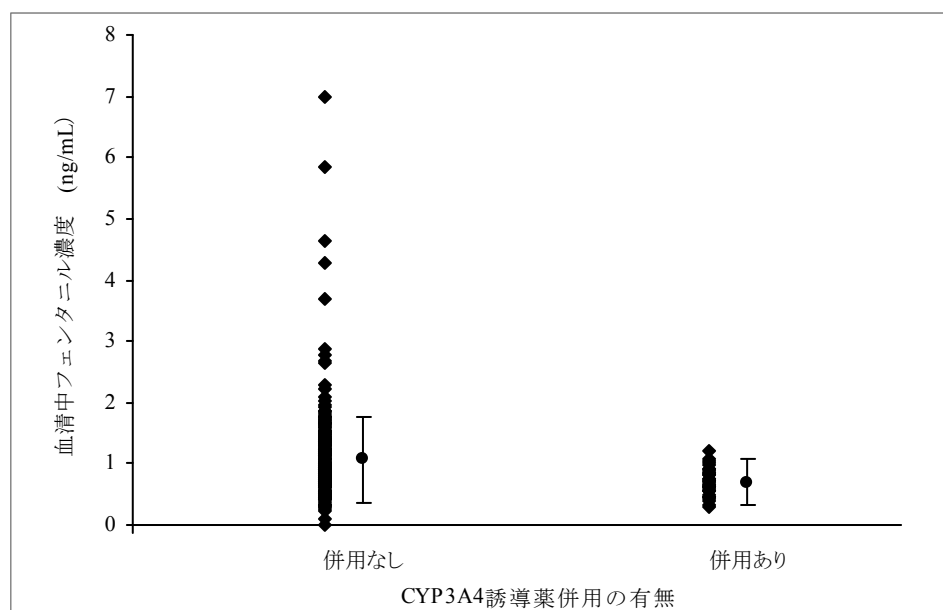


図 2.7.2.3-2 2mg 基準化時における CYP3A4 誘導薬併用有無別の血清中フェンタニル濃度
(薬物動態解析対象集団)

総括報告書図 14.2.9-1 (5.3.5.2-1) から引用

2.7.2.4 特別な試験

HFT-290 の臨床試験に際して、実施した臨床薬理試験は表 2.7.2.1-1に示したとおりであり、特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理評価を実施した試験の要約及び結果

表 2.7.2.5-2 PPK解析の要約

2.7.2.6 参考文献

- 1) Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K^+ currents. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 688-94. (参考文献 5.4.2-12)
- 2) Chang DJ, Kweon TD, Nam SB, Lee JS, Shin CS, Park CH, et al. Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. Anaesthesia 2008; 63: 1056-60. (参考文献 5.4.2-13)
- 3) Tekin I, Aksu H, Çökmez Z. Atropin ve fentanilin QT aralığı üzerine etkileri (The effect of atropine and fentanyl on QT interval). Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon 1997; 25: 185-7. (参考文献 5.4.2-14)

表 2.7.2.5-1 臨床薬理評価を実施した試験の要約及び結果

試験名 治験実施 計画書番号	対象	治験 デザイン	例数	用法・用量 投与期間	臨床薬理（薬物動態）の 評価項目	臨床薬理（薬物動態）の 評価結果	資料 番号
第Ⅲ相 長期投与試験 HFT-290-14	非がん性慢性疼痛 （PHN、LBP、OA、 CRPS 及び術後疼痛 症候群等）	非盲検 非対照試験	149 例	胸部、腹部、上腕部又は大腿部に投与し、 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えた。 初回投与量は、治験薬投与開始直前 3 日 間に投与されたオピオイド鎮痛剤の 1 日投与量を基に切替え換算表に従って 換算し、1、2、4 又は 6mg のいずれかを 選択した。増量は増量基準に従って行っ た。最大投与量は 24mg までとした。 投与期間：52 週間（第Ⅰ期 4 週間、第 Ⅱ期 48 週間）	血清中フエンタニル濃度	2mg 基準化時の 血清中フエンタニル濃度 $1.03 \pm 0.68 \text{ ng/mL}$ （平均値 ± 標準偏差）	5.3.5.2-1

表 2.7.2.5-2 PPK 解析の要約

解析対象とした試験、被験者、例数			測定対象	検討した共変量候補	資料番号	
治験実施 計画書番号	被験者の種類	例数				
HFT-290-01 ^{a)}	癌性疼痛患者	14	フェン タニル	体重、性別、年齢、 疾患の違い、投与部 位、CYP3A4 阻害薬 及び誘導薬、BIL 及 び ALB	5.3.5.3-1	
99290101 ^{a)}	癌性疼痛患者	19				
99290111 ^{a)}	癌性疼痛患者	12				
HFT-290-04 ^{a)}	癌性疼痛患者	114				
HFT-290-08 ^{a)}	癌性疼痛患者	10				
HFT-290-14	非がん性慢性疼痛患者	149				
最終モデル式						
最終モデル	推定値	標準誤差	CV (%)	95%信頼区間		
				下限	上限	
CL/F (L/hr) = 01	70.8	3.3	-	64.3	77.2	
V/F (L) = 02	2378	745	-	918	3839	
ka (hr ⁻¹) = 03	0.0585	0.0156	-	0.0279	0.0891	
lag (hr) = 04	2.62	0.71	-	1.23	4.00	
CL/F (CYP3A4 誘導薬併用なし)	1.00	-	-	-	-	
CL/F = 05 (CYP3A4 誘導薬併用あり)	1.24	0.13	-	0.97	1.50	
F = 1 (胸部)	1.00	-	-	-	-	
F (腹部) = 06	1.15	0.10	-	0.95	1.35	
F (上腕部) = 07	1.32	0.10	-	1.13	1.51	
F (大腿部) = 08	1.05	0.08	-	0.90	1.20	
F (その他) = 09	1.29	0.25	-	0.80	1.77	
個体間変動	ω_{CL}^2	0.645	0.411	80.3	-0.161	1.451
	ω_F^2	0.464	0.172	68.1	0.127	0.800
個体内変動	σ^2	0.0564	0.0046	23.7	0.0474	0.0655

a : 既承認資料

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

2.7.3

臨床的有効性

久光製薬株式会社

目 次

2.7.3 臨床的有効性	4
2.7.3.1 背景及び概観	4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	5
2.7.3.2.1 第Ⅲ相検証試験	5
2.7.3.2.2 第Ⅲ相長期投与試験	7
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	9
2.7.3.3.1 試験対象集団	9
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	43
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	49
2.7.3.4.1 各臨床試験の有効性に関する主要な結果	49
2.7.3.4.2 初回投与量	50
2.7.3.4.3 用量調整方法	51
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	52
2.7.3.6 付録	53
2.7.3.7 参考文献	53

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェンタニルクエン酸塩を 1cm^2 あたり 0.2mg 含有 ($0.2\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤 (総称)

略号	省略していない表現又は定義
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CRPS	complex regional pain syndrome : 複合性局所疼痛症候群
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
LBP	low back pain : 慢性腰痛
OA	osteoarthritis : 変形性関節症
PHN	post herpetic neuralgia : 帯状疱疹後神経痛
PPS	per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	quality of life : 生活の質
SF-36v2	MOS 36-Item Short-Form Health Survey : SF-36 健康調査 (包括的健康関連 QOL 尺度) 日本語版バージョン 2
VAS	visual analog scale : 視覚アナログスケール

用語の定義一覧

用語	定義
第Ⅲ相検証試験	帯状疱疹後神経痛、慢性腰痛、変形性関節症患者を対象とした検証的試験 (治験実施計画書番号 : HFT-290-13)
第Ⅲ相長期投与試験	慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 (治験実施計画書番号 : HFT-290-14)

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性を評価するために実施した治験の一覧を表 2.7.3.1-1に示した。また、これらの有効性試験の要約を付録 表 2.7.3.6-1に示した。

表 2.7.3.1-1 HFT-290 の有効性を評価するために実施した治験の一覧

対象	治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	資料番号
非がん性慢性疼痛 (PHN、LBP 及び OA)	HFT-290-13	第Ⅲ相 検証試験	ランダム化二重盲検試験	5.3.5.1-1
非がん性慢性疼痛 (PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等)	HFT-290-14	第Ⅲ相 長期投与試験	非盲検非対照試験	5.3.5.2-1

HFT-290 の臨床的有効性を評価するために実施した 2 試験のうち、第Ⅲ相検証試験はランダム化二重盲検試験であり、第Ⅲ相長期投与試験は非盲検非対照試験であった。

今回の承認申請は、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」の効能・効果に「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を追加するものであり、臨床データパッケージの構築に先立ち、2 回にわたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言（20 年 月、20 年 月）を実施した。その結果、機構より以下の見解を得た。

と考える。

と考える。

これらの助言を踏まえ、第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験の 2 試験を実施し、オピオイド鎮痛剤から HFT-290 に切り替えた際の有効性を検討した。

第Ⅲ相検証試験では、PHN、LBP 及び OA に対し強オピオイド鎮痛剤で疼痛コントロールが良好な患者を対象に、ダブルダミー法による最長 12 週間（用量調節期：2 週間、用量固定期：10 週間）投与のランダム化二重盲検法により、HFT-290 の有効性及び安全性を確認した。主要評価項目として、VAS 値及びレスキュー使用回数の前後の変化量を基にした疼痛コントロール達成率を設定し、対照には HFT-290 と同じ強オピオイド鎮痛剤であるモルヒネ塩酸塩錠を設定した。

第Ⅲ相長期投与試験は、非がん性慢性疼痛（PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等）に対し弱オピオイド鎮痛剤で疼痛コントロール不良もしくは強オピオイド鎮痛剤で疼痛コントロール良好及び不良の患者を対象とし、非盲検非対照による最長 52 週間（第Ⅰ期：4 週間、第Ⅱ期：48 週間）投与した際の安全性及び有効性を確認した。有効性評価項目として、VAS 値の推移、

SF-36v2 等を設定した。また、定常状態における血清中フェンタニル濃度を確認した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

非がん性慢性疼痛患者を対象とした 2 試験の有効性評価項目の結果の要約を付録 表 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.2.1 第Ⅲ相検証試験（資料番号：5.3.5.1-1）

2.7.3.2.1.1 試験デザイン

PHN、LBP 及び OA による非がん性慢性疼痛に対し強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象とし、HFT-290 とモルヒネ塩酸塩錠のダブルダミー法による最長 12 週間投与のランダム化二重盲検試験を実施した。

なお、対照薬として、慢性疼痛に対して使用可能なオピオイド鎮痛剤で有効性及び安全性について十分な確認が行われているモルヒネ塩酸塩錠を設定した。

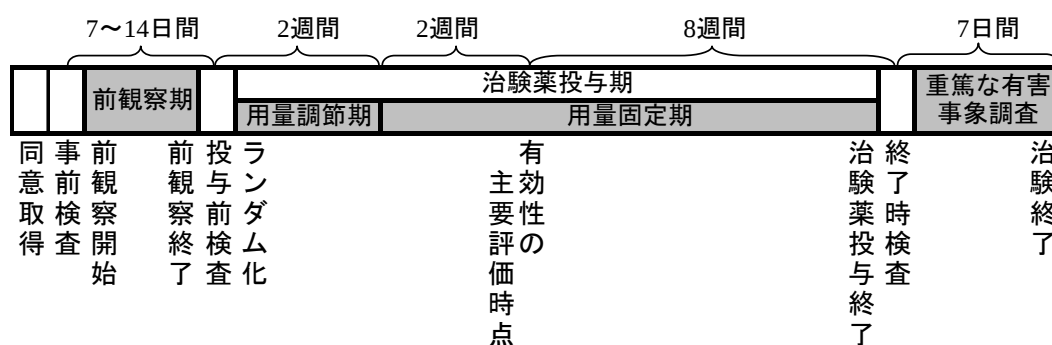


図 2.7.3.2-1 第Ⅲ相検証試験の治験期間

2.7.3.2.1.2 有効性評価項目

有効性の主要解析対象集団は FAS とし、主要評価項目は用量固定期開始 2 週間後に HFT-290 群で疼痛コントロールができていない患者の割合である「HFT-290 群の疼痛コントロール達成率」とした。

「疼痛コントロール達成率」は、用量固定期開始 2 週間後、HFT-290 群が以下の (1) 及び (2) の基準をいずれも満たした場合に「疼痛コントロール達成」とし、有効性解析対象集団における疼痛コントロール達成症例の割合とした。

(1) VAS 値変化量が+15mm 以下である。

(2) 用量固定期開始 2 週間後の前 3 日間各日のレスキュー投与回数は 2 回以下であり、同期間のレスキュー投与回数と治験薬投与開始直前 3 日間におけるレスキュー投与回数との差（増加分）が 1 日あたり 1 回以下である。

「疼痛コントロール達成率」は次に示す根拠に基づき設定した。

Toddらの急性疼痛を対象としたVAS疼痛スコアの臨床的意義に関する研究¹⁾では、VAS値が

18mm以上の差を伴う場合は、臨床的に意義があると報告しており、18mm未満の差は臨床的に同程度と結論付けている。これを踏まえ、HFT-290 の癌性疼痛における切替え換算表の妥当性について確認した臨床試験²⁾では、医学専門家及び治験調整医師の意見を集約し、前後のVAS値変化量が $\pm 15\text{mm}$ 以下のとき、疼痛コントロールができていたものとして試験を計画し、評価した。さらに、このときの救済措置（レスキュー）の使用回数は、切替え前の先行オピオイド鎮痛剤使用時が2回以下で、切替え後のHFT-290 使用時の増加量は1回/day未満であった。また、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の有効性を評価した類薬の報告³⁾でもVAS値の変化量が $+15\text{mm}$ 以下、かつ救済措置（レスキュー）の使用回数が切替え前後いずれも2回以下で、その差が1日あたり1回以下であれば、他のオピオイド鎮痛剤からの切替えは良好であったと判断している。以上より、切替え前後のVAS値の変化量が $+15\text{mm}$ 以下、かつ救済措置（レスキュー）の使用回数が切替え前後いずれも2回以下で、その差（増加分）が1日あたり1回以下を満たした患者を有効と判断する疼痛コントロール達成率を用い、HFT-290 の有効性を確認するための項目として設定した。

類薬の臨床試験は単群非盲検の試験であるのに対し、本治験は二重盲検下で実施することから疼痛コントロール達成率が低下する可能性が考えられたため、HFT-290 の疼痛コントロール期待達成率を70%と設定した。また、盲検化に伴い疼痛コントロール達成率が低下する可能性を考慮しても、類薬における95%信頼区間の下限值と同程度の効果を示す必要があるものと考え、閾値達成率を60%と設定し、疼痛コントロール達成率の95%信頼区間の下限值が閾値達成率（60%）以上であった場合、HFT-290 の有効性が認められたと判断した。

副次評価項目としては、VAS 値、救済措置（レスキュー）の使用状況〔使用回数（各評価時点の来院前3日間におけるレスキュー使用回数の平均値）、使用量（各評価時点の来院前3日間におけるレスキュー使用量を経口モルヒネ換算した量の平均値）、使用率（各評価時点の来院前3日間のうち、レスキューを使用した日数の割合）〕及びその推移、SF-36v2、睡眠の質を評価した。

2.7.3.2.1.3 結果の概略

用量調節期登録例として286例が登録され、HFT-290 群に214例、モルヒネ塩酸塩錠群に72例がランダム化された。FASは、用量調節期登録例からFAS不採用例1例（モルヒネ塩酸塩錠群）を除いたHFT-290 群214例、モルヒネ塩酸塩錠群71例であった。PPSは、FASからPPS不採用例52例（HFT-290 群42例、モルヒネ塩酸塩錠群10例）を除いたHFT-290 群172例、モルヒネ塩酸塩錠群61例であった。

HFT-290 群の疼痛コントロール達成率及びその95%信頼区間は、FASで86.4（81.1～90.7）%（185/214例）であり、95%信頼区間の下限值が閾値達成率（60%）以上であることから、HFT-290 の有効性が確認された。

また、副次評価項目であるモルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率及びその95%信頼区間は、FASで90.1（80.7～95.9）%（64/71例）であり、HFT-290 群と比較して大きな違いはみられなかった。

HFT-290 群の各評価時点のVAS値及びVAS値変化量（平均値）の推移では、投与前から用量固定期10週後（投与開始12週後）までほとんど変化はみられなかった。

HFT-290 群の各評価時点のレスキュー使用回数（平均値）の推移では、投与前から用量固定期 10 週後まで大きな変動はみられず、1 回未満の推移を示し、使用回数（中央値）では全ての評価時点で 0 回であった。レスキュー使用量（平均値）は、投与前 1.42mg、用量固定期 2 週後又は中止時 2.22mg、10 週後又は中止時 3.06mg、レスキュー使用率は 10.6～18.2%であった。

SF-36v2 及び睡眠の質による QOL の評価において、SF-36v2 ではいずれの尺度も投与後に大きな変化はみられず、スコアが維持され、睡眠の質では投与後も「まあまあ眠れる」以上の割合で 90%程度を維持した。疼痛コントロールだけではなく、QOL の維持も示唆され、HFT-290 の有効性が裏付けられた。

2.7.3.2.2 第Ⅲ相長期投与試験（資料番号：5.3.5.2-1）

2.7.3.2.2.1 試験デザイン

非がん性慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象とし、HFT-290 を長期投与したときの安全性、有効性及び定常状態における血清中フェンタニル濃度の確認を目的として、1 日 1 回 52 週間投与（第Ⅰ期：4 週間、第Ⅱ期：48 週間）の非盲検非対照試験を実施した。

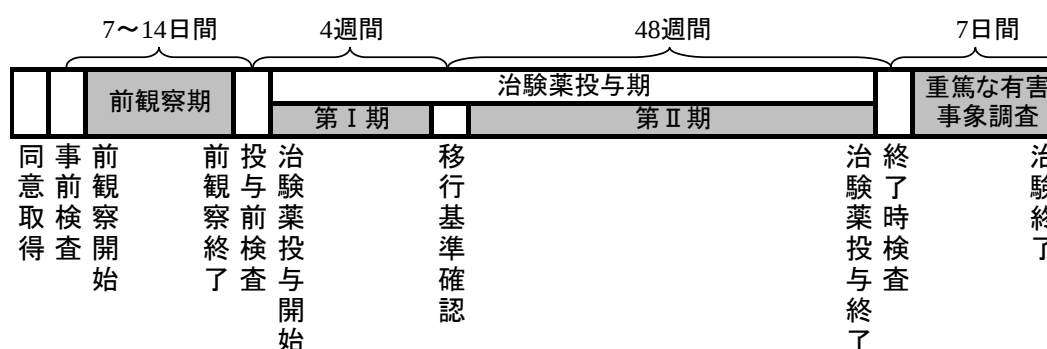


図 2.7.3.2-2 第Ⅲ相長期投与試験の治験期間

2.7.3.2.2.2 有効性評価項目

有効性の主要解析対象集団は FAS とし、症例登録を行い、第Ⅰ期に治験薬が少なくとも 1 回投与され、第Ⅰ期の有効性の評価が少なくとも 1 回行われた症例による集団を FAS1 とした。第Ⅰ期の有効性評価は FAS1 で行った。また、FAS1 のうち、第Ⅱ期に移行し、第Ⅱ期に治験薬が少なくとも 1 回投与され、第Ⅱ期の有効性の評価が行われた症例による集団を FAS2 とした。通期の有効性評価は FAS2 で行った。

有効性の評価項目は各評価日の VAS 値及びその推移、各評価日の救済措置（レスキュー）の使用状況〔使用回数（各評価時点の来院前 3 日間におけるレスキュー使用回数の平均値）、使用量（各評価時点の来院前 3 日間におけるレスキュー使用量を経口モルヒネ換算した量の平均値）、使用率（各評価時点の来院前 3 日間のうち、レスキューを使用した日数の割合）〕及びその推移、治療目標の達成度、医師による総合評価、SF-36v2 及び睡眠の質とした。

2.7.3.2.2.3 結果の概略

前観察期に登録された 169 例のうち、第Ⅰ期登録例は 154 例であり、第Ⅱ期登録例は 133 例で

あった。FAS1 は、不採用例はなく、第 I 期登録例全例の 154 例であった。PPS1 は、PPS1 不採用 31 例を除いた 123 例であった。FAS2 も、不採用例はなく、第 II 期登録例全例の 133 例であった。PPS2 は、PPS2 不採用 25 例を除いた 108 例であった。

通期（FAS2）において、VAS 値（平均値）の推移は、6 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。VAS 値（平均値）は投与前が 57.46mm であったのに対し、6 週後 47.8mm、52 週後又は中止時 47.8mm であった。先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では投与前から 12 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では一定の推移を示した。コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では投与期間を通して減少した。

レスキューの使用状況では、レスキュー使用回数（平均値）は、投与前から 52 週後まで 1 回未満の推移を示した。52 週後又は中止時は 0.77 回であった。使用回数（中央値）は全ての評価時点で 0 回であった。また、レスキュー使用量（平均値）は、投与前 4.99mg、52 週後又は中止時 11.12mg、レスキュー使用率は 22.6～38.5% であった。先行オピオイド鎮痛剤別では、レスキュー使用回数（平均値）はいずれも投与前から 52 週後まで 1 回未満の推移を示し、使用回数（中央値）はほぼ 0 回であった。

QOL の評価指標として設定した「治療目標の達成度」、「SF-36v2」及び「睡眠の質」は、いずれも期間を通してほぼ一定であり QOL は維持された。

第 I 期（FAS1）の 4 週後において、医師による総合評価は、「有効」の割合は 95% 以上であり、高い有効率であった。また、先行オピオイド鎮痛剤別では、いずれも同様に高い有効率であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準

有効性を評価するために実施した2試験について、疾患及び選択基準を表2.7.3.3-1に示した。

第Ⅲ相検証試験の対象はPHN、LBP及びOAにおける非がん性慢性疼痛とし、第Ⅲ相長期投与試験ではPHN、LBP及びOA以外にCRPS等を含む非がん性慢性疼痛を対象とした。

第Ⅲ相検証試験では、既に強オピオイド鎮痛剤を使用しており、HFT-290へ切り替える前の平均的な痛みの程度及びレスキュー使用回数が一定以下となる疼痛状態が安定している患者（疼痛コントロール良好な患者）のみを対象とした。

一方、第Ⅲ相長期投与試験では、既に強オピオイド鎮痛剤又は弱オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象とした。また、特にHFT-290へ切り替える前の疼痛状態に関する基準は設けず、切替え前に疼痛コントロール不良の患者も組入れ可能とし、第Ⅲ相検証試験よりも広く一般的な非がん性慢性疼痛を有する患者を対象とした。

また、いずれの試験もHFT-290へ切り替える前の強オピオイド鎮痛剤の投与量は一定以下となるよう基準を設けた。

なお、除外基準は2.7.4.1.3.1に示した。

表 2.7.3.3-1 有効性を評価するために実施した2試験における疾患及び選択基準

	第Ⅲ相検証試験	第Ⅲ相長期投与試験
疾患	PHN、LBP 及び OA	慢性疼痛又は慢性疼痛をきたす疼痛（PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等）
選択基準	(1) 同意取得時 20 歳以上の患者 (2) 同意取得前 12 週間以上持続している慢性疼痛を有する患者で治験期間中、疼痛の状態が大きく変化しないと予想される患者 (3) 同意取得前 14 日間以上継続して下記のいずれかの薬剤を投与されている患者（救済措置としての用量は除く） 1) モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day 以下） 2) フェンタニル経皮吸収型製剤（12.6mg/3days 以下） (4) PHN、LBP 又は OA に対し、同意取得前 7 日間以上にわたり下記のいずれかの薬剤を使用しており、1 日投与量が括弧内の範囲で一定の患者（救済措置としての用量は除く） 1) モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day 以下） 2) フェンタニル経皮吸収型製剤（2.1、4.2、8.4 又は 12.6mg/3days） (5) 同意取得前 1 日を振り返ったときの平均的な痛みの程度が VAS 値で 45mm 以下の患者 (6) 同意取得前 3 日間のレスキュー使用回数が各日で 2 回/day 以下の患者 (7) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者	(1) 同意取得時 20 歳以上の患者 (2) 同意取得前 12 週間以上持続している慢性疼痛を有する患者 (3) 同意取得前 14 日間以上継続して下記のいずれかの薬剤を投与されている患者（救済措置としての用量は除く） 1) モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day 以下） 2) コデインリン酸塩経口剤 3) フェンタニル経皮吸収型製剤（2.1、4.2、8.4 又は 12.6mg/3days） (4) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者

2.7.3.3.1.2 前観察期から治験薬投与期への移行基準

第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験で設定した前観察期から治験薬投与期へ移行する際の移行基準を表 2.7.3.3-2 示した。

表 2.7.3.3-2 前観察期から治験薬投与期への移行基準

移行基準の項目	第Ⅲ相検証試験	第Ⅲ相長期投与試験
前観察期におけるオピオイド鎮痛剤とその投与量	同意取得前 7 日間に使用した強オピオイド鎮痛剤の種類と 1 日投与量を変更せず継続使用した患者（救済措置としての用量は除く） (1) モルヒネ塩酸塩経口剤 (209mg/day 以下) (2) フェンタニル経皮吸収型製剤 (2.1、4.2、8.4 又は 12.6mg/3days)	継続して下記のいずれかのオピオイド鎮痛剤を使用しており、治験薬投与開始直前 3 日間以上にわたり 1 日投与量が一定の患者（救済措置としての用量は除く）。ただし、(1) 及び (3) については 1 日投与量が括弧内の範囲とする。 (1) モルヒネ塩酸塩経口剤 (209mg/day 以下) (2) コデインリン酸塩経口剤 (3) フェンタニル経皮吸収型製剤 (2.1、4.2、8.4 又は 12.6mg/3days)
前観察期中に実施した臨床検査	以下の範囲内である患者 ・ AST 値：臨床検査測定機関基準値上限の 3 倍以下 ・ ALT 値：臨床検査測定機関基準値上限の 3 倍以下 ・ 血清クレアチニン値：臨床検査測定機関基準値上限の 1.5 倍以下	同左
投与前検査時の体温	35.0℃を超え、40.0℃未満の患者	同左
治験薬投与開始直前 3 日間の平均 VAS 値	45mm 以下で、かつ変動幅が平均値±15mm 以下	モルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤使用患者：≤85mm コデインリン酸塩経口剤使用患者：45mm 以下、≤85mm
治験薬投与開始直前 3 日間のレスキュー使用回数	各日で 2 回/day 以下	不問
前観察期中の投薬及び手術	麻薬拮抗剤又は麻薬拮抗性鎮痛剤等のオピオイド鎮痛剤（選択基準 (3)、(4) のオピオイド鎮痛剤を除く）の投与、副腎皮質ステロイド（ただし、評価に影響を及ぼさない局所治療目的の使用は可とする）の投与、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術（神経ブロックを除く）を実施していない患者	治験薬投与開始直前 7 日間以内に麻薬拮抗剤又は麻薬拮抗性鎮痛剤等のオピオイド鎮痛剤（選択基準 (3) のオピオイド鎮痛剤を除く）の投与、副腎皮質ステロイド（ただし、評価に影響を及ぼさない局所治療目的の使用は可とする）の投与、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術（神経ブロックを除く）を実施していない患者
VAS 値変化量 ^{a)}	—	[(第Ⅰ期の後半 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+15mm 以下である
医師による総合評価 ^{a)}	—	「有効」と判断された患者

a：第Ⅲ相長期投与試験での第Ⅱ期移行基準

2.7.3.3.1.3 試験対象集団

有効性を評価するために実施した第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験における組み入れられた患者の内訳をそれぞれ表 2.7.3.3-3及び表 2.7.3.3-4に示した。

表 2.7.3.3-3 第Ⅲ相検証試験における患者の内訳

投与群	HFT-290 群	モルヒネ塩酸塩錠群
同意取得例	328	
同意取得後、登録不可となった症例	10	
前観察期登録例	318	
前観察期中止例	32	
用量調節期登録例	214	72
用量調節期中止例	13	2
用量固定期移行例	201	70
用量固定期 2 週後より前中止例	4	2
用量固定期 2 週後完了例	197	68
用量固定期 2 週後以降中止例	16	7
用量固定期完了例	181	61

例数

総括報告書図 10.1-1 (5.3.5.1-1) より作成

表 2.7.3.3-4 第Ⅲ相長期投与試験における患者の内訳

同意取得例	173
同意取得後、登録不可となった症例	4
前観察期登録例	169
前観察期中止例	15
第Ⅰ期登録例	154
第Ⅰ期中止例	16
第Ⅰ期完了例	138
第Ⅱ期に移行しなかった症例	5
第Ⅱ期登録例	133
第Ⅱ期中止例	21
第Ⅱ期完了例	112

例数

総括報告書図 10.1-1 (5.3.5.2-1) より作成

第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験の治験薬投与期における中止理由の内訳をそれぞれ表 2.7.3.3-5及び表 2.7.3.3-6に示した。

第Ⅲ相検証試験では、HFT-290 群の治験薬投与期中止例は用量調節期に比べ、用量固定期でわずかに増加しているものの、モルヒネ塩酸塩錠群も同様の傾向であった。また、有害事象発現による中止例は用量調節期に比べ、用量固定期でわずかに増加した。

第Ⅲ相長期投与試験では、治験薬投与期中止例は第Ⅰ期に比べ、第Ⅱ期でわずかに増加したものの、有害事象発現による中止例は、第Ⅰ期に比べ、第Ⅱ期でわずかに減少した。また、第Ⅰ期登録例における中止例のKaplan-Meier曲線を図 2.7.3.3-1に示した。第Ⅲ相長期投与試験において有

害事象の発現による中止例の割合が著明に上昇する傾向はみられなかった。

表 2.7.3.3-5 第Ⅲ相検証試験における治験薬投与期中止理由の内訳

投与群		HFT-290 群	モルヒネ 塩酸塩錠群
用量調節期登録例		214	72
用量調節期中止例		13	2
理由	患者より治験中止の申し出があった	5	0
	有害事象の発現（合併症の悪化、新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	5	1
	用量調節期に切替え直後の投与量から 2 段階以上の増量が必要となった	1	0
	併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	1	0
	その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	1	1
用量固定期移行例		201	70
用量固定期 2 週後より前中止例		4	2
理由	患者より治験中止の申し出があった	1	1
	有害事象の発現（合併症の悪化、新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	3	0
	その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	0	1
用量固定期 2 週後完了例		197	68
用量固定期 2 週後以降中止例		16	7
理由	患者より治験中止の申し出があった	7	3
	有害事象の発現（合併症の悪化、新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	7	1
	用量固定期に増量が必要となった（有害事象により減量した後に減量前の用量まで増量する場合は除く）	1	0
	併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	1	1
	患者の都合で、治験実施計画書どおりの観察・検査の実施が著しく困難となった	0	1
	その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	0	1

例数

総括報告書図 10.1-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.3.3-6 第Ⅲ相長期投与試験における治験薬投与期中止理由の内訳

第Ⅰ期登録例		154
第Ⅰ期中止例		16
理 由	患者より治験中止の申し出があった	4
	有害事象の発現（合併症の悪化、新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	8
	併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	1
	その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	3
第Ⅰ期完了例		138
第Ⅱ期に移行しなかった症例		5
第Ⅱ期登録例		133
第Ⅱ期中止例		21
理 由	患者より治験中止の申し出があった	9
	有害事象の発現（合併症の悪化、新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	6
	その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	6

例数

総括報告書図 10.1-1（5.3.5.2-1）より作成

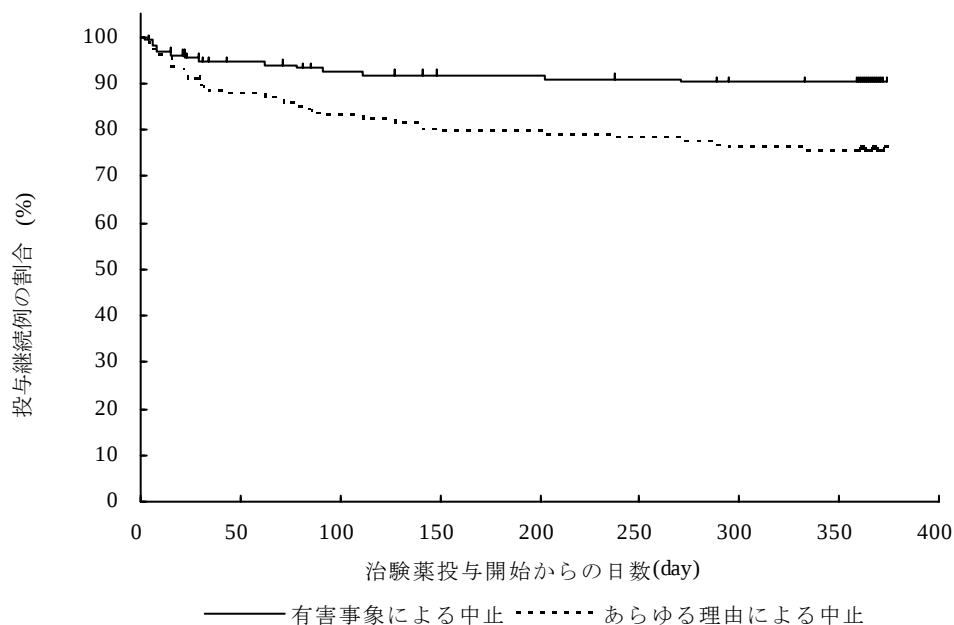


図 2.7.3.3-1 第Ⅲ相長期投与試験における中止例の Kaplan-Meier 曲線（第Ⅰ期登録例）

総括報告書図 14.1.1-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.3.3.1.4 人口統計学的及びベースライン特性

有効性を評価するために実施した臨床試験における有効性解析対象集団の主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

各試験の選択基準で対象とした疾患が異なるため、PHN が第Ⅲ相検証試験の HFT-290 群で 39.7% (85/214 例)、第Ⅲ相長期投与試験 (FAS1) で 13.6% (21/154 例) 及び同 (FAS2) で 15.0% (20/133 例)、以下同順、LBP が 50.9% (109/214 例)、31.8% (49/154 例) 及び 31.6% (42/133 例)、OA が 9.3% (20/214 例)、9.1% (14/154 例) 及び 9.8% (13/133 例) と第Ⅲ相検証試験で PHN 及び LBP の割合が高い傾向がみられ、これらの疾患の他に第Ⅲ相長期投与試験では CRPS 及び術後疼痛症候群等が組み入れられた。「疾患分類」における「混合性疼痛」の割合は、第Ⅲ相検証試験の HFT-290 群で 29.4% (63/214 例)、第Ⅲ相長期投与試験 (FAS1) で 13.0% (20/154 例) 及び同 (FAS2) で 12.8% (17/133 例) であり、第Ⅲ相検証試験で高い傾向がみられた。

また、「疼痛部位」及び「評価部位」では、いずれの試験においても「下肢・腰下肢」が 6～7 割を占めていたものの、「上肢」が第Ⅲ相検証試験の HFT-290 群で 5.6% (12/214 例) 及び 5.1% (11/214 例)、第Ⅲ相長期投与試験 (FAS1) で 22.1% (34/154 例) 及び 16.2% (25/154 例) 並びに同 (FAS2) で 23.3% (31/133 例) 及び 16.5% (22/133 例) と第Ⅲ相検証試験で低い傾向がみられた。慢性疼痛持続期間 (中央値) では、第Ⅲ相検証試験の HFT-290 群で 3.17 年、第Ⅲ相長期投与試験 (FAS1) で 5.13 年及び同 (FAS2) で 5.00 年と第Ⅲ相検証試験で短い傾向がみられた。

第Ⅲ相検証試験の HFT-290 群で「HFT-290 初回投与量」は、「低用量 (1、2mg)」94.9% (203/214 例)、「高用量 (4、6mg)」5.1% (11/214 例) であった。第Ⅲ相長期投与試験の「用量による規定」は、「強オピオイド鎮痛剤の低用量群」が FAS1 52.6% (81/154 例) 及び FAS2 54.1% (72/133 例)、以下同順、「強オピオイド鎮痛剤の高用量群」が 20.1% (31/154 例) 及び 21.1% (28/133 例)、「弱オピオイド鎮痛剤群」が 27.3% (42/154 例) 及び 24.8% (33/133 例) であった。

その他の項目ではほぼ同様の分布を示しており、試験間における著しい差異はみられなかった。

表 2.7.3.3-7 有効性を評価するために実施した臨床試験の主な人口統計学的及び
ベースライン特性（続く）

対象試験		第Ⅲ相検証試験		第Ⅲ相長期投与試験	
解析対象集団		FAS	FAS	FAS1	FAS2
投与群		HFT-290 群	モルヒネ 塩酸塩錠群		
解析対象例数		214	71	154	133
性別	男	109 (50.9)	35 (49.3)	70 (45.5)	62 (46.6)
	女	105 (49.1)	36 (50.7)	84 (54.5)	71 (53.4)
年齢 (歳)	30 歳未満	1 (0.5)	1 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.8)
	30～40 歳未満	9 (4.2)	3 (4.2)	9 (5.8)	7 (5.3)
	40～50 歳未満	19 (8.9)	7 (9.9)	25 (16.2)	23 (17.3)
	50～60 歳未満	21 (9.8)	11 (15.5)	23 (14.9)	22 (16.5)
	60～70 歳未満	63 (29.4)	17 (23.9)	38 (24.7)	34 (25.6)
	70 歳以上	101 (47.2)	32 (45.1)	58 (37.7)	46 (34.6)
	65 歳未満	74 (34.6)	30 (42.3)	77 (50.0)	70 (52.6)
	65 歳以上	140 (65.4)	41 (57.7)	77 (50.0)	63 (47.4)
	例数	214	71	154	133
	平均値 ± 標準偏差	66.4 ± 13.0	64.8 ± 13.4	62.0 ± 13.8	61.2 ± 13.5
体重 (kg)	中央値	69.0	67.0	64.5	63.0
	最小値～最大値	25～89	29～85	28～91	28～91
	40kg 未満	5 (2.3)	1 (1.4)	8 (5.2)	6 (4.5)
	40～50kg 未満	41 (19.2)	9 (12.7)	32 (20.8)	29 (21.8)
	50～60kg 未満	64 (29.9)	18 (25.4)	44 (28.6)	35 (26.3)
	60～70kg 未満	53 (24.8)	24 (33.8)	45 (29.2)	40 (30.1)
	70～80kg 未満	33 (15.4)	13 (18.3)	17 (11.0)	15 (11.3)
	80kg 以上	18 (8.4)	6 (8.5)	8 (5.2)	8 (6.0)
	例数	214	71	154	133
	平均値 ± 標準偏差	60.6 ± 14.7	62.9 ± 11.8	58.9 ± 13.0	59.5 ± 13.2
肝機能障害の有無	なし	202 (94.4)	65 (91.5)	147 (95.5)	127 (95.5)
	あり	12 (5.6)	6 (8.5)	7 (4.5)	6 (4.5)
腎機能障害の有無	なし	189 (88.3)	65 (91.5)	138 (89.6)	119 (89.5)
	あり	25 (11.7)	6 (8.5)	16 (10.4)	14 (10.5)
CYP3A4 阻害薬 併用の有無	なし	211 (98.6)	67 (94.4)	134 (87.0)	113 (85.0)
	あり	3 (1.4)	4 (5.6)	20 (13.0)	20 (15.0)
CYP3A4 誘導薬 併用の有無	なし	209 (97.7)	70 (98.6)	138 (89.6)	117 (88.0)
	あり	5 (2.3)	1 (1.4)	16 (10.4)	16 (12.0)
疾患分類	侵害受容性疼痛	38 (17.8)	18 (25.4)	39 (25.3)	34 (25.6)
	神経障害性疼痛	113 (52.8)	36 (50.7)	95 (61.7)	82 (61.7)
	混合性疼痛	63 (29.4)	17 (23.9)	20 (13.0)	17 (12.8)
対象疾患	帯状疱疹後神経痛 (PHN)	85 (39.7)	26 (36.6)	21 (13.6)	20 (15.0)
	慢性腰痛 (LBP)	109 (50.9)	37 (52.1)	49 (31.8)	42 (31.6)
	変形性関節症 (OA)	20 (9.3)	8 (11.3)	14 (9.1)	13 (9.8)
	複合性局所疼痛症候群 (CRPS)	—	—	28 (18.2)	25 (18.8)
	術後疼痛症候群	—	—	13 (8.4)	10 (7.5)
	その他	—	—	29 (18.8)	23 (17.3)

表 2.7.3.3-7 有効性を評価するために実施した臨床試験の主な人口統計学的及び
ベースライン特性（続き）

対象試験		第Ⅲ相検証試験		第Ⅲ相長期投与試験	
解析対象集団		FAS	FAS	FAS1	FAS2
投与群		HFT-290 群	モルヒネ 塩酸塩錠群		
解析対象例数		214	71	154	133
疼痛部位 ^{a)}	頭頸部	27 (12.6)	6 (8.5)	17 (11.0)	15 (11.3)
	上肢	12 (5.6)	4 (5.6)	34 (22.1)	31 (23.3)
	体幹部	49 (22.9)	14 (19.7)	28 (18.2)	24 (18.0)
	下肢・腰下肢	136 (63.6)	49 (69.0)	101 (65.6)	86 (64.7)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価部位 ^{a)}	頭頸部	26 (12.1)	6 (8.5)	12 (7.8)	10 (7.5)
	上肢	11 (5.1)	4 (5.6)	25 (16.2)	22 (16.5)
	体幹部	42 (19.6)	12 (16.9)	22 (14.3)	19 (14.3)
	下肢・腰下肢	135 (63.1)	49 (69.0)	97 (63.0)	83 (62.4)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性疼痛持続期間 (年)	2 年未満	85 (39.7)	24 (33.8)	28 (18.2)	23 (17.3)
	2～4 年未満	29 (13.6)	16 (22.5)	36 (23.4)	32 (24.1)
	4～6 年未満	38 (17.8)	11 (15.5)	21 (13.6)	20 (15.0)
	6～8 年未満	17 (7.9)	8 (11.3)	18 (11.7)	17 (12.8)
	8 年以上	45 (21.0)	12 (16.9)	51 (33.1)	41 (30.8)
	例数	214	71	154	133
	平均値 ± 標準偏差	5.29 ± 6.49	4.76 ± 4.71	6.90 ± 6.93	6.92 ± 7.14
	中央値	3.17	3.08	5.13	5.00
	最小値～最大値	0.3～50.1	0.3～19.4	0.3～46.8	0.3～46.8
HFT-290 初回投与量 ^{b)}	低用量（1、2mg）	203 (94.9)	64 (90.1)	—	—
	高用量（4、6mg）	11 (5.1)	7 (9.9)	—	—
用量による規定	強オピオイド鎮痛剤の低用量群	—	—	81 (52.6)	72 (54.1)
	強オピオイド鎮痛剤の高用量群	—	—	31 (20.1)	28 (21.1)
	弱オピオイド鎮痛剤群	—	—	42 (27.3)	33 (24.8)

例数 (%)

a : 重複あり

b : モルヒネ塩酸塩錠群は HFT-290 プラセボの初回投与量

総括報告書表 11.2-1、表 11.3-3、表 11.3-4 (5.3.5.1-1) 及び表 11.2-1、表 11-2-2 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 第Ⅲ相検証試験における疼痛コントロール達成率の結果

(1) HFT-290 群の疼痛コントロール達成率

主要解析対象集団であるFASにおけるHFT-290 群の疼痛コントロール達成率を表 2.7.3.3-8に、PPSにおける結果を付録 表 2.7.3.6-3に示した。

主要評価項目であるHFT-290 群の疼痛コントロール達成率及びその95%信頼区間は、FASで86.4（81.1～90.7）%（185/214 例）であり、疼痛コントロール達成率の95%信頼区間の下限値が閾値達成率（60%）以上であることから、HFT-290 の有効性が確認された。先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者78.6（67.1～87.5）%、フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者90.3（84.2～94.6）%であり、いずれの製剤からの切替えにおいても95%信頼区間の下限値が閾値達成率（60%）以上であった。また、PPSでも同様な結果が得られ、結果の頑健性が確認された。

表 2.7.3.3-8 HFT-290 群の疼痛コントロール達成率（FAS）

先行オピオイド鎮痛剤	例数	疼痛コントロール 達成例数	疼痛コントロール 達成率	95%信頼区間
全体	214	185	86.4	81.1～90.7
モルヒネ塩酸塩経口剤	70	55	78.6	67.1～87.5
フェンタニル経皮吸収型製剤	144	130	90.3	84.2～94.6

単位：%

総括報告書表 11.4-1（5.3.5.1-1）から引用

(2) モルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率

FASにおけるモルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率を表 2.7.3.3-9に示した。

モルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率及びその95%信頼区間は、FASで90.1（80.7～95.9）%（64/71 例）であり、HFT-290 群と比較して大きな違いはみられなかった。先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者95.5（77.2～99.9）%、フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者87.8（75.2～95.4）%であった。

表 2.7.3.3-9 モルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率（FAS）

先行オピオイド鎮痛剤	例数	疼痛コントロール 達成例数	疼痛コントロール 達成率	95%信頼区間
全体	71	64	90.1	80.7～95.9
モルヒネ塩酸塩経口剤	22	21	95.5	77.2～99.9
フェンタニル経皮吸収型製剤	49	43	87.8	75.2～95.4

単位：%

総括報告書表 11.4-2（5.3.5.1-1）から引用

2.7.3.3.2.2 各評価日のVAS値及びその推移

(1) 第Ⅲ相検証試験

FASにおける各評価時点のVAS値の記述統計量を表 2.7.3.3-10に示した。

FAS の VAS 値（平均値 ± 標準偏差）は、HFT-290 群で投与前 28.63 ± 11.40mm、用量調節期 2 週後 27.27 ± 13.19mm、用量固定期 2 週後 26.76 ± 14.88mm、10 週後 25.6 ± 18.0mm であり、投与前から用量固定期 10 週後まで一定の推移を示した。用量固定期 2 週後又は中止時 27.39 ± 15.95mm、10 週後又は中止時 27.0 ± 19.1mm であった。モルヒネ塩酸塩錠群では、投与前 29.37 ± 10.70mm、用量調節期 2 週後 27.25 ± 11.44mm、用量固定期 2 週後 24.48 ± 12.24mm、10 週後 23.0 ± 16.8mm であり、投与前から用量固定期 10 週後まで一定の推移を示した。用量固定期 2 週後又は中止時 25.23 ± 12.41mm、10 週後又は中止時 25.5 ± 18.2mm であった。モルヒネ塩酸塩錠群での推移は、HFT-290 群とほぼ同様であった。

先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者の HFT-290 群で投与前 29.76 ± 11.69mm、用量調節期 2 週後 29.42 ± 13.39mm、用量固定期 2 週後又は中止時 32.80 ± 18.76mm、10 週後又は中止時 30.5 ± 21.6mm であった。モルヒネ塩酸塩錠群では、投与前 30.62 ± 8.34mm、用量調節期 2 週後 28.50 ± 8.71mm、用量固定期 2 週後又は中止時 25.52 ± 12.48mm、10 週後又は中止時 28.2 ± 20.6mm であった。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では、HFT-290 群で投与前 28.09 ± 11.26mm、用量調節期 2 週後 26.31 ± 13.02mm、用量固定期 2 週後又は中止時 24.76 ± 13.71mm、10 週後又は中止時 25.3 ± 17.6mm であった。モルヒネ塩酸塩錠群では、投与前 28.81 ± 11.64mm、用量調節期 2 週後 26.67 ± 12.54mm、用量固定期 2 週後又は中止時 25.11 ± 12.50mm、10 週後又は中止時 24.3 ± 17.2mm であった。先行オピオイド鎮痛剤別で、大きな違いはみられなかった。

また、FAS の VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HFT-290 群で用量調節期 2 週後-1.40 ± 8.38mm、用量固定期 2 週後又は中止時-1.24 ± 11.87mm、10 週後又は中止時-1.60 ± 16.11mm であり、投与前から用量固定期 10 週後までほとんど変化はみられなかった。モルヒネ塩酸塩錠群では、用量調節期 2 週後-2.42 ± 7.84mm、用量固定期 2 週後又は中止時-4.14 ± 9.91mm、10 週後又は中止時-3.85 ± 17.77mm であり、大きな変化はみられなかった。

先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者の HFT-290 群で用量調節期 2 週後-0.47 ± 6.95mm、用量固定期 2 週後又は中止時 3.04 ± 14.79mm、10 週後又は中止時 0.79 ± 18.51mm、モルヒネ塩酸塩錠群で用量調節期 2 週後-2.12 ± 5.62mm、用量固定期 2 週後又は中止時-5.11 ± 9.08mm、10 週後又は中止時-2.44 ± 19.39mm であった。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では、HFT-290 群で用量調節期 2 週後-1.82 ± 8.95mm、用量固定期 2 週後又は中止時-3.33 ± 9.53mm、10 週後又は中止時-2.75 ± 14.74mm、モルヒネ塩酸塩錠群で用量調節期 2 週後-2.56 ± 8.72mm、用量固定期 2 週後又は中止時-3.70 ± 10.32mm、10 週後又は中止時-4.48 ± 17.16mm であった。先行オピオイド鎮痛剤別で、大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-10 各評価時点の VAS 値の記述統計量 (FAS)

投与群			HFT-290 群						モルヒネ塩酸塩錠群					
先行オピ オイド 鎮痛剤	評価時点		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値
全体	投与前		214	28.63	11.40	1.7	30.00	45.0	71	29.37	10.70	1.3	31.33	44.7
	用量 調節期	1 週後	211	28.52	14.74	1.0	28.00	99.7	70	27.52	12.87	1.0	29.33	65.0
		2 週後	206	27.27	13.19	1.0	27.50	60.0	70	27.25	11.44	0.0	26.83	54.0
	用量 固定期	1 週後	200	27.14	14.19	0.3	25.00	72.3	69	26.90	11.84	0.0	27.00	51.0
		2 週後	197	26.76	14.88	0.7	25.00	73.0	66	24.48	12.24	0.0	24.67	58.7
		2 週後 又は中止時	214	27.39	15.95	0.7	25.00	100.0	71	25.23	12.41	0.0	24.67	58.7
		4 週後	191	26.8	16.6	0	25.0	84	65	23.4	13.0	0	23.0	58
		6 週後	187	26.8	17.7	0	22.0	75	64	24.2	16.1	0	22.0	78
		8 週後	183	26.3	18.0	0	23.0	83	62	23.6	14.3	0	21.0	66
		10 週後	181	25.6	18.0	0	22.0	79	61	23.0	16.8	0	20.0	67
		10 週後 又は中止時	214	27.0	19.1	0	22.5	100	71	25.5	18.2	0	21.0	78
モルヒネ 塩酸塩 経口剤	投与前		70	29.76	11.69	1.7	30.17	45.0	22	30.62	8.34	11.0	30.00	44.7
	用量 調節期	1 週後	67	31.57	17.34	1.0	30.33	99.7	22	26.44	13.01	5.7	30.50	43.7
		2 週後	64	29.42	13.39	1.7	30.67	58.0	22	28.50	8.71	12.0	27.50	43.3
	用量 固定期	1 週後	62	30.80	15.30	0.3	30.33	72.3	22	28.35	9.81	10.7	27.83	51.0
		2 週後	61	31.61	16.65	0.7	31.00	73.0	22	25.52	12.48	8.3	24.33	58.7
		2 週後 又は中止時	70	32.80	18.76	0.7	31.33	100.0	22	25.52	12.48	8.3	24.33	58.7
		4 週後	59	32.0	18.1	0	33.0	71	22	23.7	13.2	4	22.5	41
		6 週後	57	32.1	20.1	0	29.0	75	22	26.1	17.9	3	21.5	73
		8 週後	57	29.4	18.9	0	28.0	80	21	25.3	15.0	3	21.0	51
		10 週後	57	28.1	18.8	0	24.0	78	21	26.0	18.5	2	20.0	65
		10 週後 又は中止時	70	30.5	21.6	0	24.5	100	22	28.2	20.6	2	20.5	73
フェンタ ニル 経皮吸収 型製剤	投与前		144	28.09	11.26	1.7	29.67	44.7	49	28.81	11.64	1.3	32.00	44.3
	用量 調節期	1 週後	144	27.09	13.19	2.7	25.83	60.0	48	28.01	12.91	1.0	28.83	65.0
		2 週後	142	26.31	13.02	1.0	25.00	60.0	48	26.67	12.54	0.0	26.00	54.0
	用量 固定期	1 週後	138	25.50	13.39	1.0	24.00	66.3	47	26.22	12.72	0.0	25.67	48.0
		2 週後	136	24.58	13.52	1.0	23.33	56.3	44	23.96	12.23	0.0	24.83	49.7
		2 週後 又は中止時	144	24.76	13.71	1.0	23.33	56.3	49	25.11	12.50	0.0	25.00	49.7
		4 週後	132	24.5	15.4	0	23.0	84	43	23.3	13.0	0	23.0	58
		6 週後	130	24.5	16.1	1	22.0	71	42	23.2	15.3	0	22.0	78
		8 週後	126	24.9	17.5	1	22.0	83	41	22.8	14.0	0	21.0	66
		10 週後	124	24.5	17.5	1	20.5	79	40	21.4	15.9	0	19.5	67
		10 週後 又は中止時	144	25.3	17.6	1	22.0	81	49	24.3	17.2	0	22.0	78

単位：mm

総括報告書表 11.4-3 (5.3.5.1-1) から引用

(2) 第Ⅲ相長期投与試験

FAS1 の第Ⅰ期及びFAS2 の通期における、各評価時点のVAS値の記述統計量を表 2.7.3.3-11及び表 2.7.3.3-12に、VAS値の推移を図 2.7.3.3-2及び図 2.7.3.3-3にそれぞれ示した。

FAS1 の第Ⅰ期における VAS 値 (平均値 ± 標準偏差) は、投与前 56.66 ± 19.62mm、4 週後 51.17 ± 22.28mm、4 週後又は中止時 51.71 ± 22.44mm であった。VAS 値は、投与前から 4 週後で一定の

推移を示した。

先行オピオイド鎮痛剤別におけるモルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では、投与前 $57.39 \pm 18.00\text{mm}$ 、4 週後 $52.38 \pm 22.32\text{mm}$ 、4 週後又は中止時 $52.73 \pm 22.51\text{mm}$ であった。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では、投与前 $53.03 \pm 22.37\text{mm}$ 、4 週後 $50.65 \pm 23.84\text{mm}$ 、4 週後又は中止時 $50.35 \pm 23.66\text{mm}$ であった。コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では、投与前 $63.76 \pm 10.86\text{mm}$ 、4 週後 $51.63 \pm 18.67\text{mm}$ 、4 週後又は中止時 $53.93 \pm 19.99\text{mm}$ であった。先行オピオイド鎮痛剤別では、投与前から 4 週後で、コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者で減少し、モルヒネ塩酸塩経口剤及びフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では一定の推移を示した。

FAS2 の通期における VAS 値（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、投与前が $57.46 \pm 19.87\text{mm}$ であった。投与後は、4 週後 $50.34 \pm 22.27\text{mm}$ 、6 週後 $47.8 \pm 22.9\text{mm}$ 、24 週後 $45.7 \pm 24.2\text{mm}$ 、52 週後 $46.9 \pm 25.2\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $47.8 \pm 24.7\text{mm}$ であった。VAS 値は投与前から 6 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。

先行オピオイド鎮痛剤別におけるモルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では、投与前 $57.07 \pm 19.55\text{mm}$ 、4 週後 $50.17 \pm 21.65\text{mm}$ 、12 週後 $39.1 \pm 21.7\text{mm}$ 、24 週後 $41.5 \pm 26.8\text{mm}$ 、52 週後 $41.5 \pm 24.9\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $41.8 \pm 24.5\text{mm}$ であった。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では、投与前 $54.68 \pm 22.08\text{mm}$ 、4 週後 $50.23 \pm 23.96\text{mm}$ 、12 週後 $47.2 \pm 25.0\text{mm}$ 、24 週後 $47.3 \pm 24.7\text{mm}$ 、52 週後 $49.1 \pm 26.7\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $49.2 \pm 25.9\text{mm}$ であった。コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では、投与前 $64.45 \pm 11.29\text{mm}$ 、4 週後 $50.73 \pm 18.71\text{mm}$ 、12 週後 $51.6 \pm 18.0\text{mm}$ 、24 週後 $43.6 \pm 21.2\text{mm}$ 、52 週後 $43.7 \pm 20.5\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $47.9 \pm 21.6\text{mm}$ であった。モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では投与前から 12 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では一定の推移を示した。コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では期間を通して減少した。

また、FAS1 の第 I 期における VAS 値変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、1 週後 $-1.55 \pm 11.20\text{mm}$ 、4 週後 $-6.03 \pm 13.94\text{mm}$ 、4 週後又は中止時 $-4.95 \pm 14.75\text{mm}$ であった。VAS 値変化量は、ほとんど変化はみられなかった。

先行オピオイド鎮痛剤別では、コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者で減少方向に推移し、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者ではほとんど変化はみられなかった。

FAS2 の通期における VAS 値変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、4 週後 $-7.12 \pm 13.24\text{mm}$ 、24 週後 $-10.92 \pm 19.64\text{mm}$ 、52 週後 $-10.17 \pm 19.99\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $-9.71 \pm 19.90\text{mm}$ であった。VAS 値変化量は、投与前から 6 週後まで経時的に減少方向に推移し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。

先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤又はコデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では減少方向に推移し、フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者ではほとんど変化はみられなかった。

表 2.7.3.3-11 第 I 期における各評価時点の VAS 値の記述統計量 (FAS1)

先行オピオイド 鎮痛剤	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	投与前	154	56.66	19.62	3.3	59.83	85.0
	1 週後	152	55.59	21.09	2.3	58.17	96.3
	2 週後	148	55.14	21.33	2.0	56.83	96.7
	3 週後	143	53.49	21.66	1.3	55.00	90.3
	4 週後	140	51.17	22.28	1.3	52.17	90.0
	4 週後又は中止時	154	51.71	22.44	1.3	53.17	93.3
モルヒネ塩酸塩 経口剤	投与前	25	57.39	18.00	18.0	61.00	85.0
	1 週後	25	57.35	21.34	9.7	60.00	96.3
	2 週後	24	57.64	23.09	16.0	62.00	94.0
	3 週後	23	51.28	22.47	10.0	52.67	89.3
	4 週後	22	52.38	22.32	8.0	56.00	90.0
	4 週後又は中止時	25	52.73	22.51	8.0	56.67	90.0
フェンタニル 経皮吸収型製剤	投与前	87	53.03	22.37	3.3	56.33	84.0
	1 週後	85	53.94	23.65	2.3	57.00	96.3
	2 週後	84	53.27	22.92	2.0	56.33	88.3
	3 週後	84	53.57	23.56	1.3	55.33	90.3
	4 週後	83	50.65	23.84	1.3	51.67	89.7
	4 週後又は中止時	87	50.35	23.66	1.3	51.67	89.7
コデインリン酸塩 経口剤	投与前	42	63.76	10.86	46.0	61.83	84.7
	1 週後	42	57.89	14.55	26.3	57.67	85.7
	2 週後	40	57.58	16.30	16.3	56.50	96.7
	3 週後	36	54.74	16.29	10.3	54.33	85.0
	4 週後	35	51.63	18.67	11.7	52.00	82.7
	4 週後又は中止時	42	53.93	19.99	11.7	53.50	93.3

単位：mm

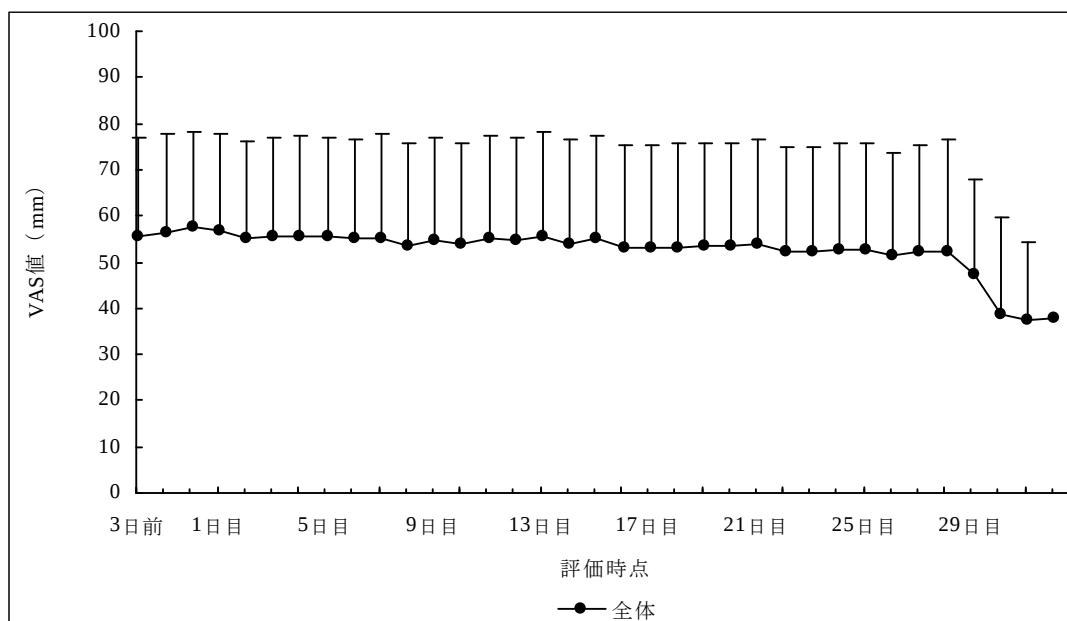
総括報告書表 11.4-1 (5.3.5.2-1) より作成

表 2.7.3.3-12 通期における各評価時点の VAS 値の記述統計量 (FAS2)

先行オピオイド 鎮痛剤	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	投与前	133	57.46	19.87	3.3	61.00	85.0
	2 週後	133	53.69	21.07	2.0	54.67	94.0
	4 週後	133	50.34	22.27	1.3	52.00	89.7
	6 週後	131	47.8	22.9	1	50.0	91
	8 週後	130	49.5	23.2	1	49.5	94
	10 週後	129	49.6	22.5	1	52.0	89
	12 週後	124	47.0	23.3	1	48.0	90
	24 週後	118	45.7	24.2	2	46.0	93
	36 週後	116	47.3	24.7	2	49.5	94
	52 週後	111	46.9	25.2	1	48.0	94
	52 週後又は中止時	133	47.8	24.7	1	50.0	94
モルヒネ塩酸塩 経口剤	投与前	20	57.07	19.55	18.0	60.17	85.0
	2 週後	20	56.77	23.08	16.0	62.00	94.0
	4 週後	20	50.17	21.65	8.0	53.67	77.7
	6 週後	20	44.7	20.6	13	40.5	77
	8 週後	20	49.9	19.8	10	48.0	80
	10 週後	19	44.9	22.2	7	43.0	78
	12 週後	19	39.1	21.7	4	34.0	70
	24 週後	16	41.5	26.8	9	36.0	90
	36 週後	16	38.5	22.9	7	34.0	80
	52 週後	15	41.5	24.9	4	33.0	89
	52 週後又は中止時	20	41.8	24.5	4	36.5	89
フェンタニル 経皮吸収型製剤	投与前	80	54.68	22.08	3.3	58.17	84.0
	2 週後	80	52.47	22.73	2.0	55.33	88.3
	4 週後	80	50.23	23.96	1.3	51.50	89.7
	6 週後	80	47.8	24.9	1	50.5	91
	8 週後	80	48.8	25.2	1	50.0	91
	10 週後	80	49.9	23.9	1	54.0	89
	12 週後	77	47.2	25.0	1	48.0	90
	24 週後	77	47.3	24.7	2	48.0	93
	36 週後	75	48.5	25.6	2	49.0	94
	52 週後	73	49.1	26.7	1	54.0	94
	52 週後又は中止時	80	49.2	25.9	1	54.0	94
コデインリン酸塩 経口剤	投与前	33	64.45	11.29	46.0	63.67	84.7
	2 週後	33	54.80	15.11	16.3	52.33	77.3
	4 週後	33	50.73	18.71	11.7	52.00	82.7
	6 週後	31	50.0	19.0	15	50.0	90
	8 週後	30	51.2	20.1	22	48.0	94
	10 週後	30	51.6	18.6	17	52.0	80
	12 週後	28	51.6	18.0	19	50.5	88
	24 週後	25	43.6	21.2	12	47.0	89
	36 週後	25	49.1	22.7	11	52.0	92
	52 週後	23	43.7	20.5	11	43.0	82
	52 週後又は中止時	33	47.9	21.6	7	49.0	83

単位：mm

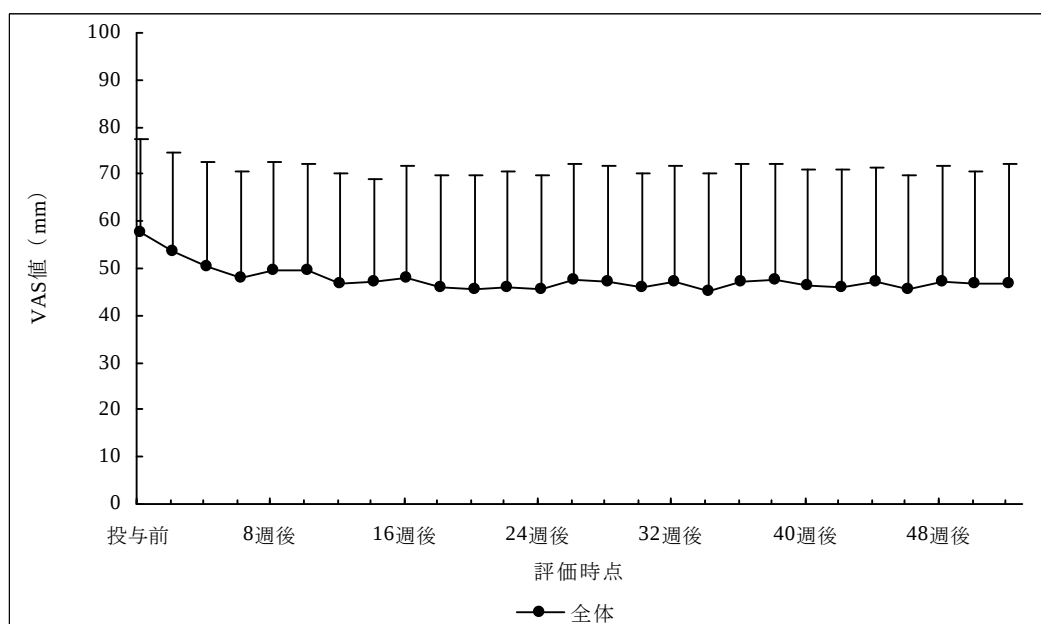
総括報告書表 11.4-2 (5.3.5.2-1) より作成



評価時点 (日目)	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
全体 (例数)	154	154	154	154	154	153	152	152	152	150	150	148	147	148	148	148	148	148

評価時点 (日目)	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
全体 (例数)	144	144	144	144	143	143	142	140	140	140	140	133	124	28	13	8	1

図 2.7.3.3-2 第 I 期における VAS 値の推移 (平均値 + 標準偏差) (FAS1)
 総括報告書図 11.4-1 (5.3.5.2-1) より作成



評価時点 (週後)	Pre	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
全体 (例数)	133	133	133	131	130	129	124	123	123	122	121	118	118	117

評価時点 (週後)	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
全体 (例数)	116	117	117	117	116	115	115	115	112	113	113	112	111

図 2.7.3.3-3 通期における VAS 値の推移 (平均値 + 標準偏差) (FAS2)
 総括報告書図 11.4-2 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.3.2.3 各評価日の救済措置（レスキュー）の使用状況〔使用回数、使用量（経口モルヒネ換算）、使用率〕及びその推移

(1) 第Ⅲ相検証試験

FASの各評価時点のレスキュー使用回数、使用量及び使用率を表 2.7.3.3-13に示した。

HFT-290 群のレスキュー使用回数（平均値）は、FAS で投与前 0.15 回、用量調節期 2 週後 0.18 回、用量固定期 2 週後 0.26 回、10 週後 0.35 回であり、投与前から用量固定期 10 週後まで大きな変動はみられず、1 回未満の推移を示した。用量固定期 2 週後又は中止時は 0.24 回、10 週後又は中止時は 0.33 回であった。なお、使用回数（中央値）は全ての評価時点で 0 回であった。また、レスキュー使用量（平均値）は、投与前 1.42mg、用量固定期 2 週後又は中止時 2.22mg、10 週後又は中止時 3.06mg、レスキュー使用率は 10.6～18.2%であった。先行オピオイド鎮痛剤別では大きな違いはみられなかった。モルヒネ塩酸塩錠群での結果も HFT-290 群と比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-13 各評価時点のレスキュー使用回数、使用量及び使用率（FAS）

投与群	評価時点		例数	レスキュー使用回数					レスキュー使用量					レスキュー 使用率 ^{a)}
				平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	
HFT- 290 群	投与前		214	0.15	0.46	0.0	0.00	2.0	1.42	4.97	0.0	0.00	50.0	10.6
	用量 調節期	1 週後	211	0.17	0.48	0.0	0.00	2.7	1.60	5.08	0.0	0.00	50.0	11.7
		2 週後	206	0.18	0.48	0.0	0.00	2.7	1.61	5.18	0.0	0.00	50.0	12.3
	用量 固定期	1 週後	200	0.23	0.56	0.0	0.00	3.0	2.14	6.03	0.0	0.00	50.0	14.8
		2 週後	197	0.26	0.65	0.0	0.00	4.7	2.30	6.73	0.0	0.00	50.0	14.9
		2 週後 又は中止時	214	0.24	0.63	0.0	0.00	4.7	2.22	6.51	0.0	0.00	50.0	14.6
		4 週後	192	0.27	0.68	0.0	0.00	3.7	2.37	6.60	0.0	0.00	50.0	15.1
		6 週後	187	0.26	0.65	0.0	0.00	3.3	2.29	6.45	0.0	0.00	50.0	15.3
		8 週後	183	0.33	0.79	0.0	0.00	4.3	2.83	7.72	0.0	0.00	50.0	18.2
		10 週後	182	0.35	0.88	0.0	0.00	6.7	3.27	9.13	0.0	0.00	66.7	17.9
		10 週後 又は中止時	214	0.33	0.83	0.0	0.00	6.7	3.06	8.55	0.0	0.00	66.7	17.6
モルヒネ 塩酸塩 錠群	投与前		71	0.16	0.45	0.0	0.00	2.0	1.74	5.00	0.0	0.00	23.3	11.7
	用量 調節期	1 週後	70	0.16	0.39	0.0	0.00	1.7	1.60	4.61	0.0	0.00	26.7	12.9
		2 週後	70	0.19	0.57	0.0	0.00	3.0	1.87	6.50	0.0	0.00	43.3	11.0
	用量 固定期	1 週後	69	0.17	0.44	0.0	0.00	2.3	2.05	6.51	0.0	0.00	46.7	13.0
		2 週後	66	0.15	0.38	0.0	0.00	2.0	1.59	4.65	0.0	0.00	20.0	12.6
		2 週後 又は中止時	71	0.18	0.50	0.0	0.00	3.0	1.69	4.77	0.0	0.00	20.0	13.1
		4 週後	65	0.15	0.35	0.0	0.00	1.3	1.67	4.61	0.0	0.00	26.7	12.8
		6 週後	64	0.16	0.40	0.0	0.00	2.0	1.59	4.18	0.0	0.00	20.0	13.5
		8 週後	62	0.17	0.43	0.0	0.00	2.0	2.04	5.96	0.0	0.00	33.3	13.4
		10 週後	61	0.14	0.50	0.0	0.00	3.3	1.33	4.91	0.0	0.00	33.3	8.7
		10 週後 又は中止時	71	0.20	0.60	0.0	0.00	3.3	1.75	5.34	0.0	0.00	33.3	12.2

単位：使用回数（回）、使用量（mg）、使用率（%）

a：患者ごとの来院前 3 日間のレスキュー使用率の平均値

総括報告書表 11.4-5（5.3.5.1-1）より作成

(2) 第Ⅲ相長期投与試験

FAS1 の第Ⅰ期及びFAS2 の通期における、レスキュー使用回数（来院前3日間の平均値）、使用量（来院前3日間の平均値）及び使用率をそれぞれ表 2.7.3.3-14及び表 2.7.3.3-15に示した。

FAS1 の第Ⅰ期のレスキュー使用回数（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 0.44 ± 0.91 回、4 週後 0.65 ± 1.09 回、4 週後又は中止時 0.65 ± 1.10 回であった。レスキュー使用回数は、投与前から 4 週後まで 1 回未満の推移を示した。なお、使用回数（中央値）は全ての評価時点で 0 回であった。レスキュー使用量（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 4.46 ± 10.66mg、4 週後 7.18 ± 14.90mg、4 週後又は中止時 7.04 ± 15.02mg であった。レスキュー使用率は、投与前 20.8%、4 週後 34.0%、4 週後又は中止時 33.1%であった。

先行オピオイド鎮痛剤別では、レスキュー使用回数（平均値）はいずれの先行オピオイド鎮痛剤も投与前から 4 週後まで 1 回未満の推移を示し、使用回数（中央値）は 0 回であった。レスキュー使用量は、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では、コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者よりも使用量が多い傾向がみられた。レスキュー使用率はいずれの先行オピオイド鎮痛剤も大きな違いはみられなかった。

FAS2 の通期におけるレスキュー使用回数（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 0.48 ± 0.95 回、4 週後 0.65 ± 1.09 回、24 週後 0.72 ± 1.20 回、52 週後 0.85 ± 1.31 回、52 週後又は中止時 0.77 ± 1.26 回であった。レスキュー使用回数は、投与前から 52 週後まで 1 回未満の推移を示した。なお、使用回数（中央値）は全ての評価時点で 0 回であった。レスキュー使用量（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 4.99 ± 11.29mg、4 週後 7.36 ± 15.23mg、24 週後 11.12 ± 26.87mg、52 週後 12.25 ± 23.97mg、52 週後又は中止時 11.12 ± 23.16mg であった。レスキュー使用率は、投与前 22.6%、4 週後 34.1%、24 週後 35.0%、52 週後 38.4%、52 週後又は中止時 34.8%であった。

先行オピオイド鎮痛剤別では、レスキュー使用回数（平均値）はいずれの先行オピオイド鎮痛剤も投与前から 52 週後まで 1 回未満の推移を示し、使用回数（中央値）はほぼ 0 回であった。レスキュー使用量は、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では、コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者よりも使用量が多い傾向がみられた。レスキュー使用率はいずれの先行オピオイド鎮痛剤も大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-14 第Ⅰ期における各評価時点のレスキュー使用回数、使用量及び使用率（FAS1）

評価時点	例数	レスキュー使用回数					レスキュー使用量					レスキュー使用率 ^{a)}
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
投与前	154	0.44	0.91	0.0	0.00	4.0	4.46	10.66	0.0	0.00	66.7	20.8
1 週後	150	0.70	1.27	0.0	0.00	8.3	7.01	14.07	0.0	0.00	83.3	33.1
2 週後	148	0.68	1.08	0.0	0.00	4.7	7.23	13.74	0.0	0.00	73.3	34.7
3 週後	143	0.68	1.09	0.0	0.00	5.3	7.59	14.48	0.0	0.00	63.3	34.5
4 週後	140	0.65	1.09	0.0	0.00	6.0	7.18	14.90	0.0	0.00	86.7	34.0
4 週後又は中止時	154	0.65	1.10	0.0	0.00	6.0	7.04	15.02	0.0	0.00	86.7	33.1

単位：使用回数（回）、使用量（mg）、使用率（%）

a：患者ごとの来院前3日間のレスキュー使用率の平均値

総括報告書表 11.4-5（5.3.5.2-1）より作成

表 2.7.3.3-15 通期における各評価時点のレスキュー使用回数、使用量及び使用率（FAS2）

評価時点	例数	レスキュー使用回数					レスキュー使用量					レスキュー 使用率 ^{a)}
		平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	
投与前	133	0.48	0.95	0.0	0.00	4.0	4.99	11.29	0.0	0.00	66.7	22.6
4 週後	133	0.65	1.09	0.0	0.00	6.0	7.36	15.23	0.0	0.00	86.7	34.1
24 週後	118	0.72	1.20	0.0	0.00	7.0	11.12	26.87	0.0	0.00	146.7	35.0
52 週後	112	0.85	1.31	0.0	0.00	5.7	12.25	23.97	0.0	0.00	144.0	38.4
52 週後又は 中止時	133	0.77	1.26	0.0	0.00	5.7	11.12	23.16	0.0	0.00	144.0	34.8

単位：使用回数（回）、使用量（mg）、使用率（%）

a：患者ごとの来院前 3 日間のレスキュー使用率の平均値

総括報告書表 11.4-6（5.3.5.2-1）より作成

2.7.3.3.2.4 SF-36v2

(1) 第Ⅲ相検証試験

FASのSF-36v2 の概要（平均値）を図 2.7.3.3-4に示した。

FAS の SF-36v2 は、HFT-290 群でいずれの尺度も投与前と比較して用量固定期 2、6 及び 10 週後に大きな変化はみられず、スコアは維持された。モルヒネ塩酸塩錠群でもほぼ同様の結果であった。先行オピオイド鎮痛剤別の結果でも大きな違いはみられなかった。

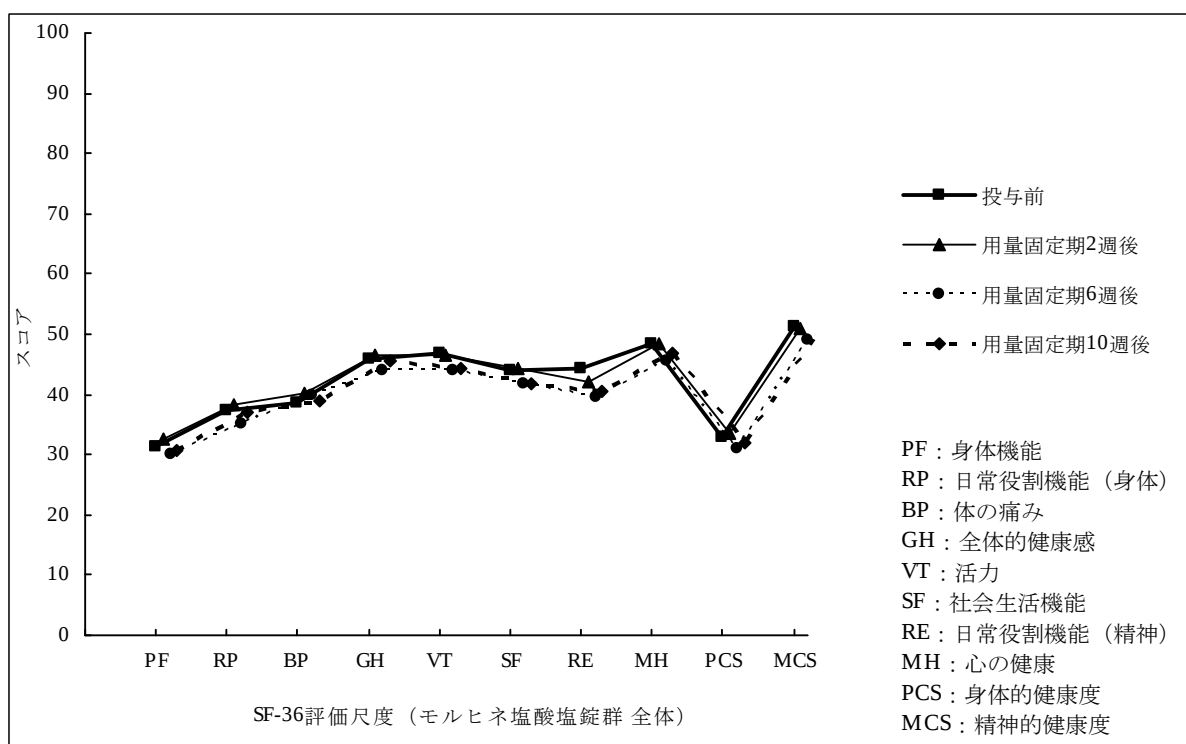
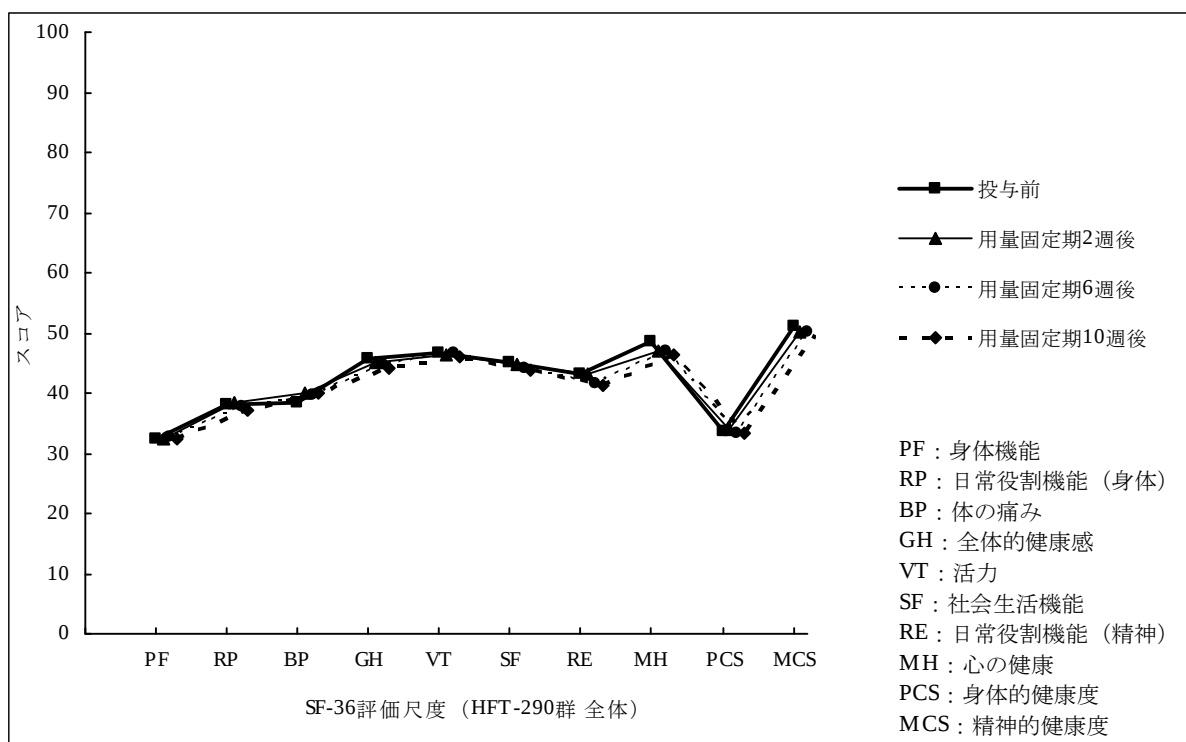


図 2.7.3.3-4 SF-36v2 の概要 (平均値) (FAS) (続く)

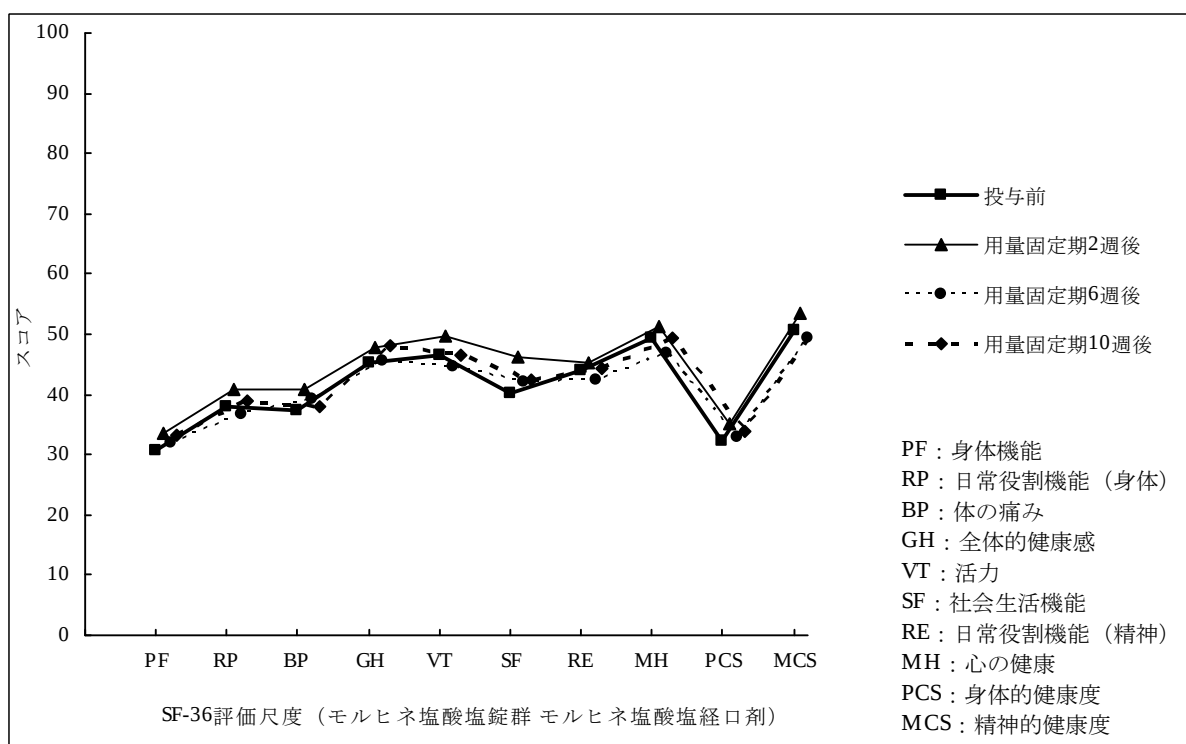
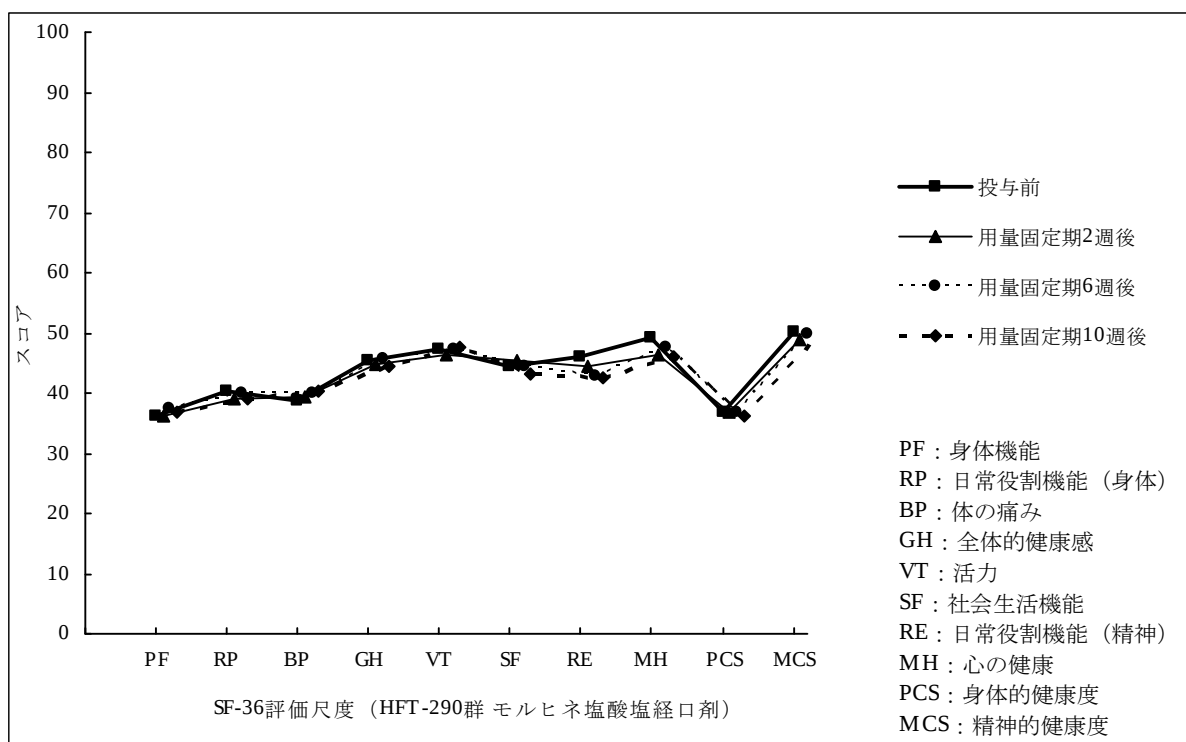


図 2.7.3.3-4 SF-36v2 の概要 (平均値) (FAS) (続く)

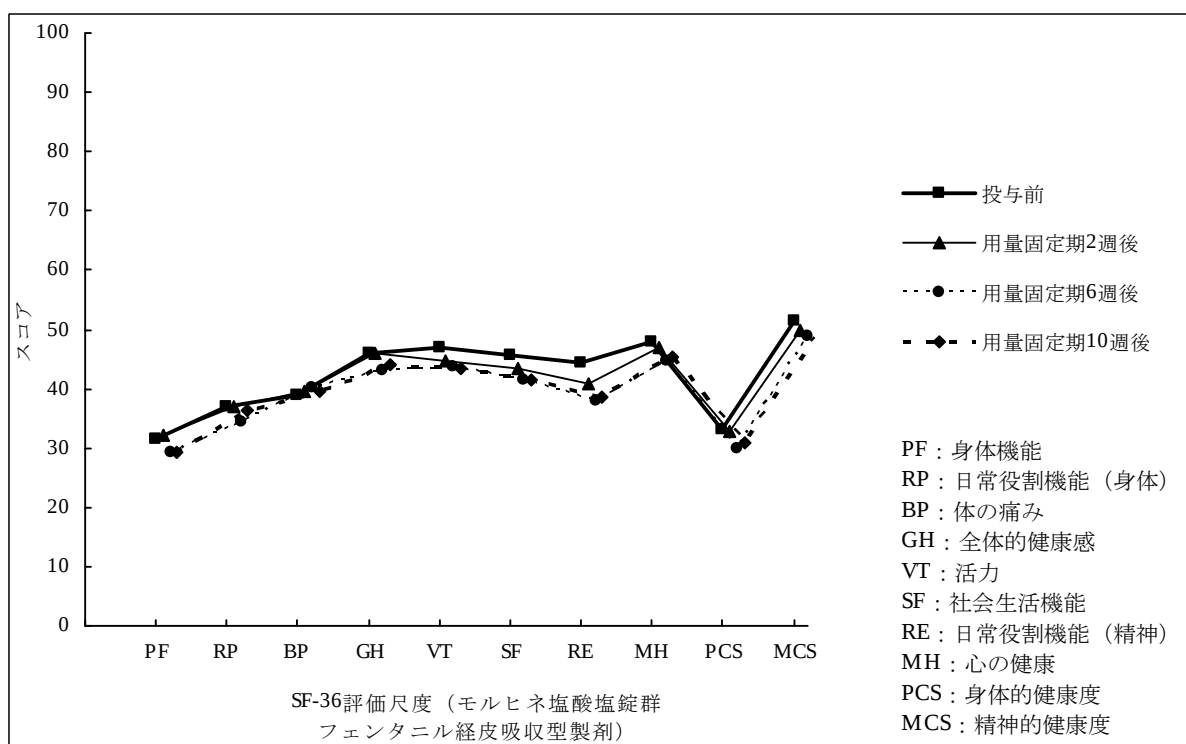
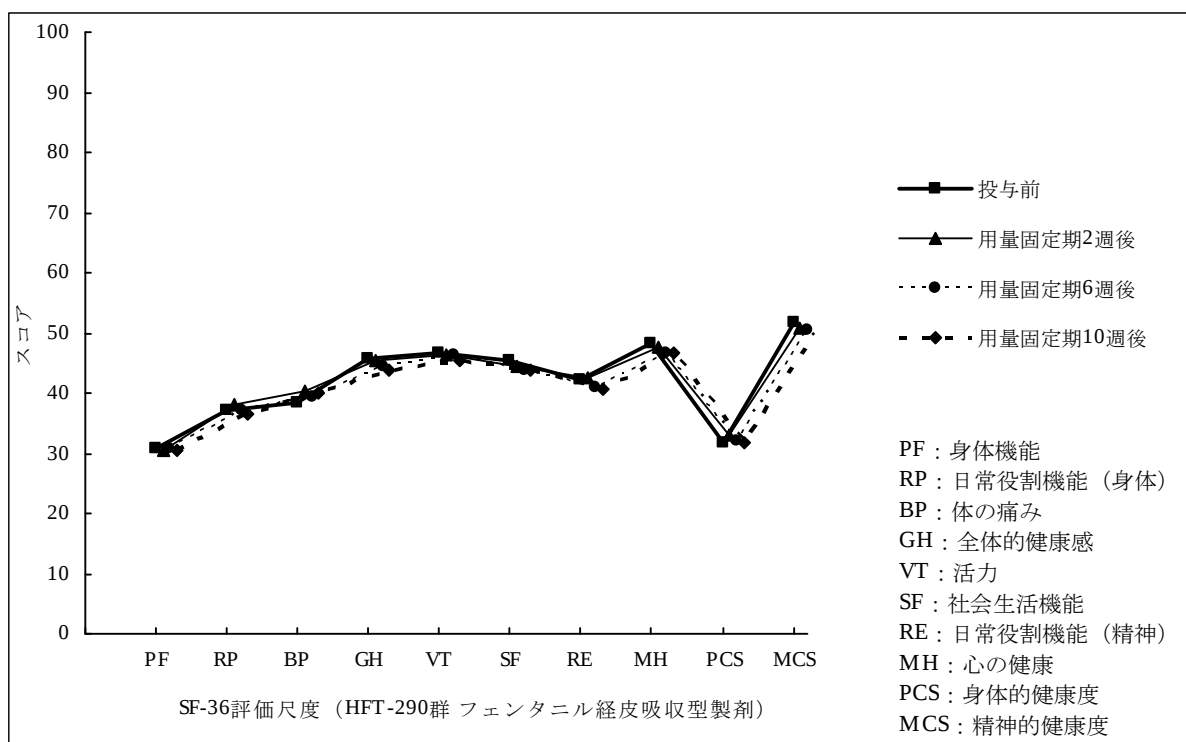


図 2.7.3.3-4 SF-36v2 の概要 (平均値) (FAS) (続き)

総括報告書図 14.2.2-15 (5.3.5.1-1) から引用

(2) 第Ⅲ相長期投与試験

FAS1 の第Ⅰ期及びFAS2 の通期における、SF-36v2 の概要（平均値）を図 2.7.3.3-5及び図 2.7.3.3-6 にそれぞれ示した。

FAS1 の第Ⅰ期における SF-36v2 の概要（平均値）では、いずれの SF-36 評価尺度も、投与前と比較し 4 週後又は中止時で変化はほとんどみられず、スコアは維持された。

FAS2 の通期における SF-36v2 の概要（平均値）では、いずれの SF-36 評価尺度も、投与前と比較し各評価時期で変化はほとんどみられず、52 週後又は中止時までスコアは維持された。

先行オピオイド鎮痛剤別においても、第Ⅰ期及び通期における SF-36v2 は、いずれの尺度も投与前と各評価時期で変化はほとんどみられず、スコアは維持された。

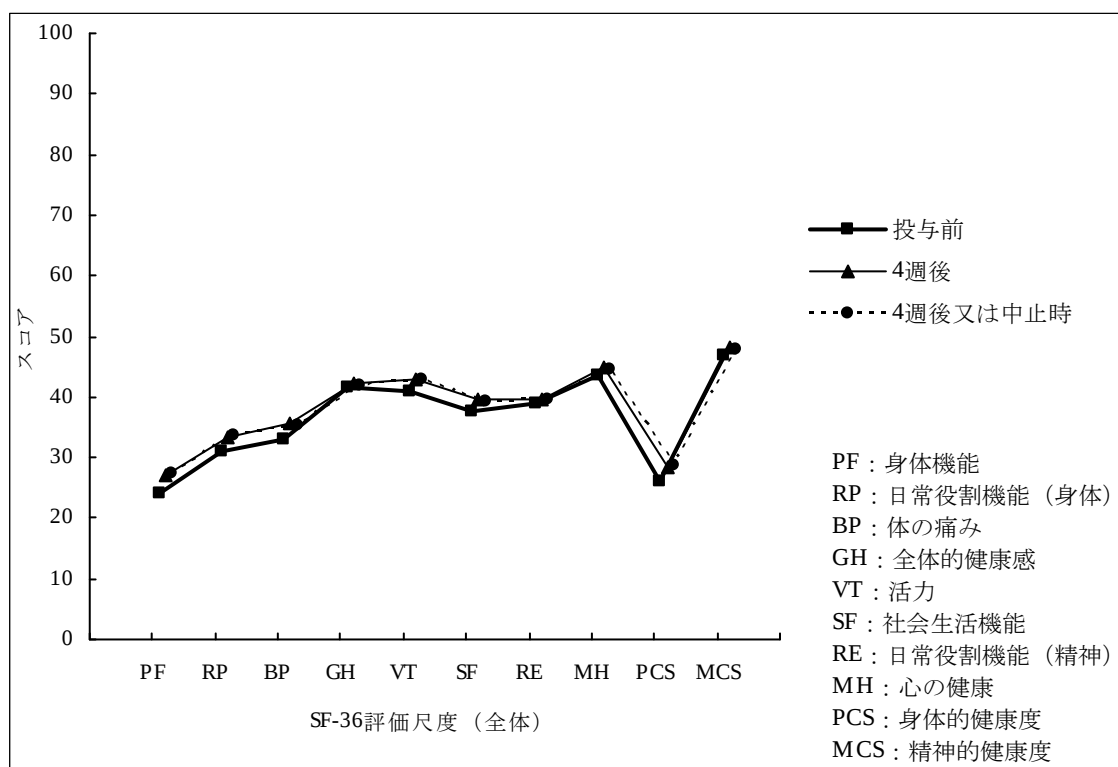


図 2.7.3.3-5 第Ⅰ期における SF-36v2 の概要（平均値）（FAS1）（続く）

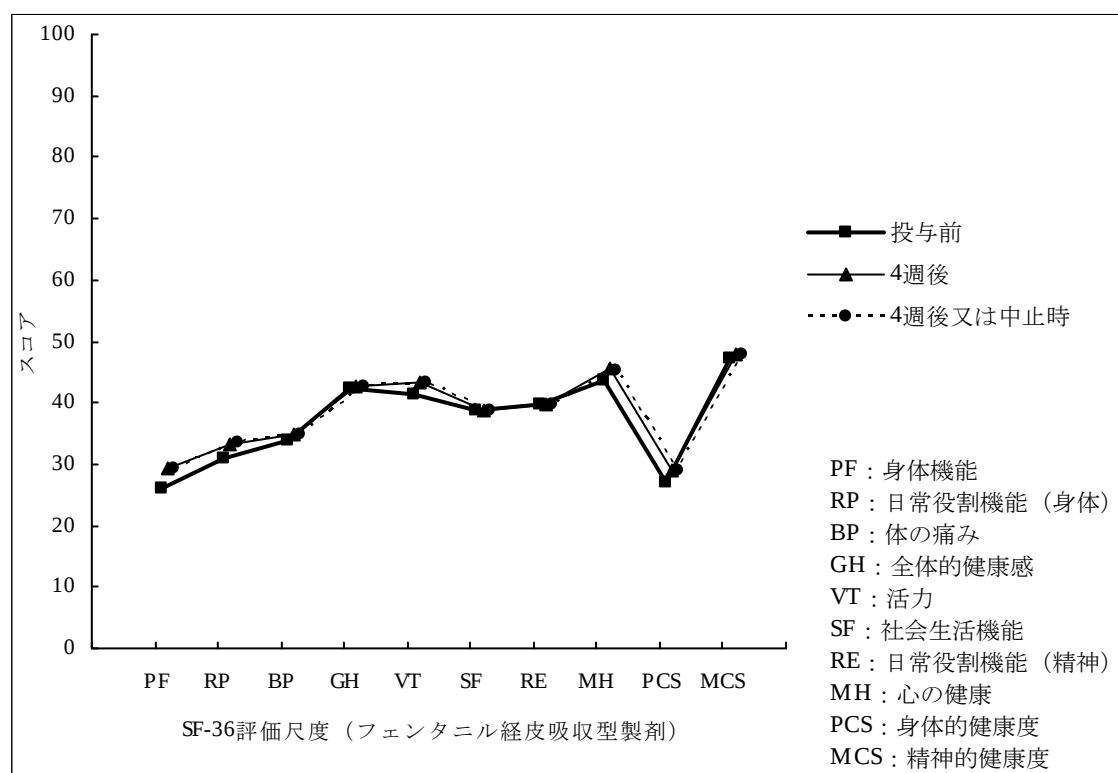
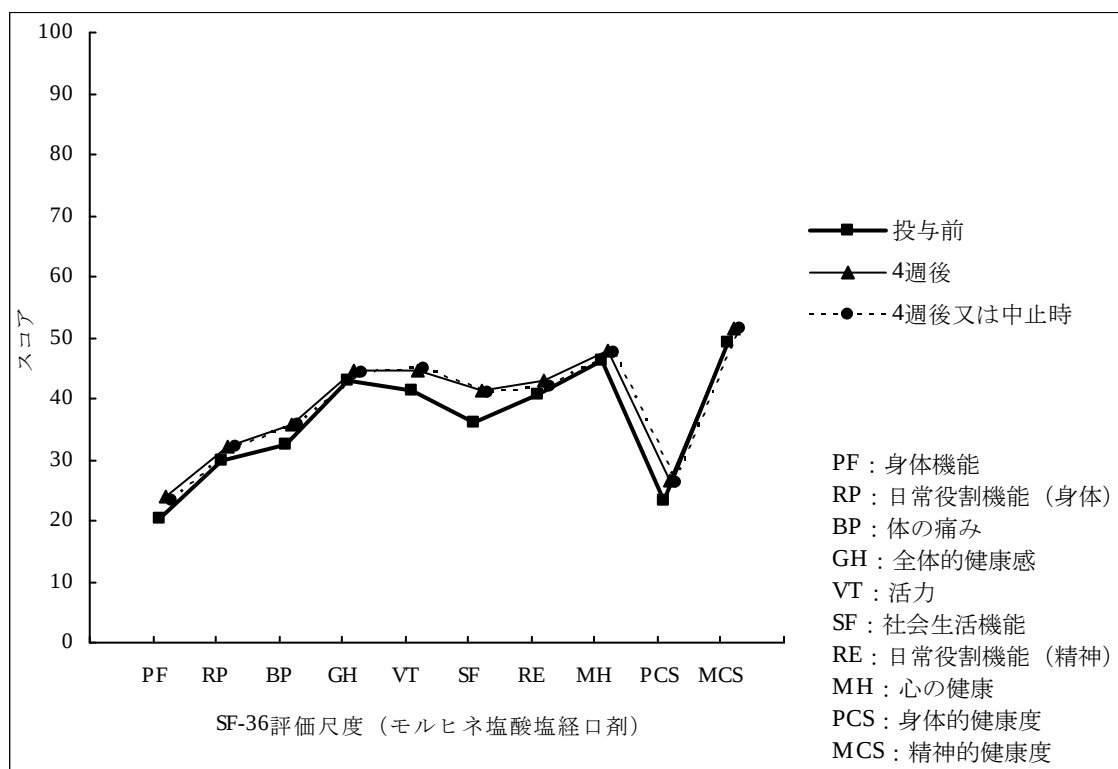


図 2.7.3.3-5 第 I 期におけるSF-36v2 の概要 (平均値) (FAS1) (続く)

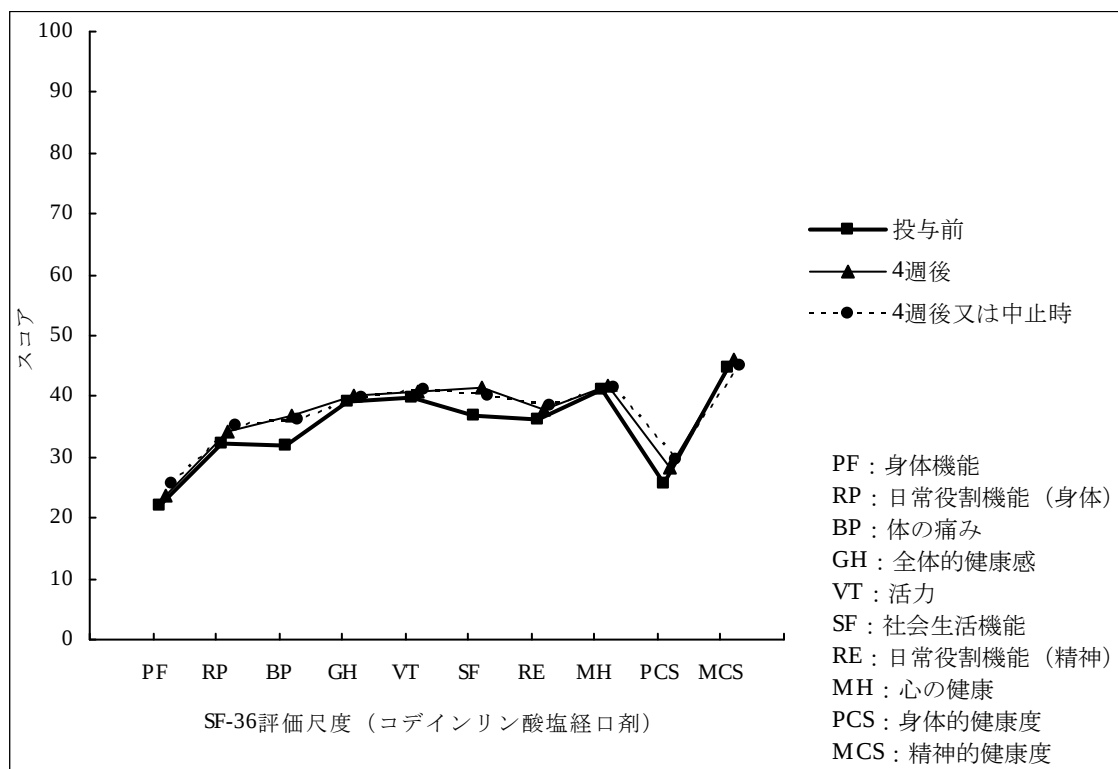


図 2.7.3.3-5 第 I 期における SF-36v2 の概要 (平均値) (FAS1) (続き)
 総括報告書図 14.2.6-1 (5.3.5.2-1) より作成

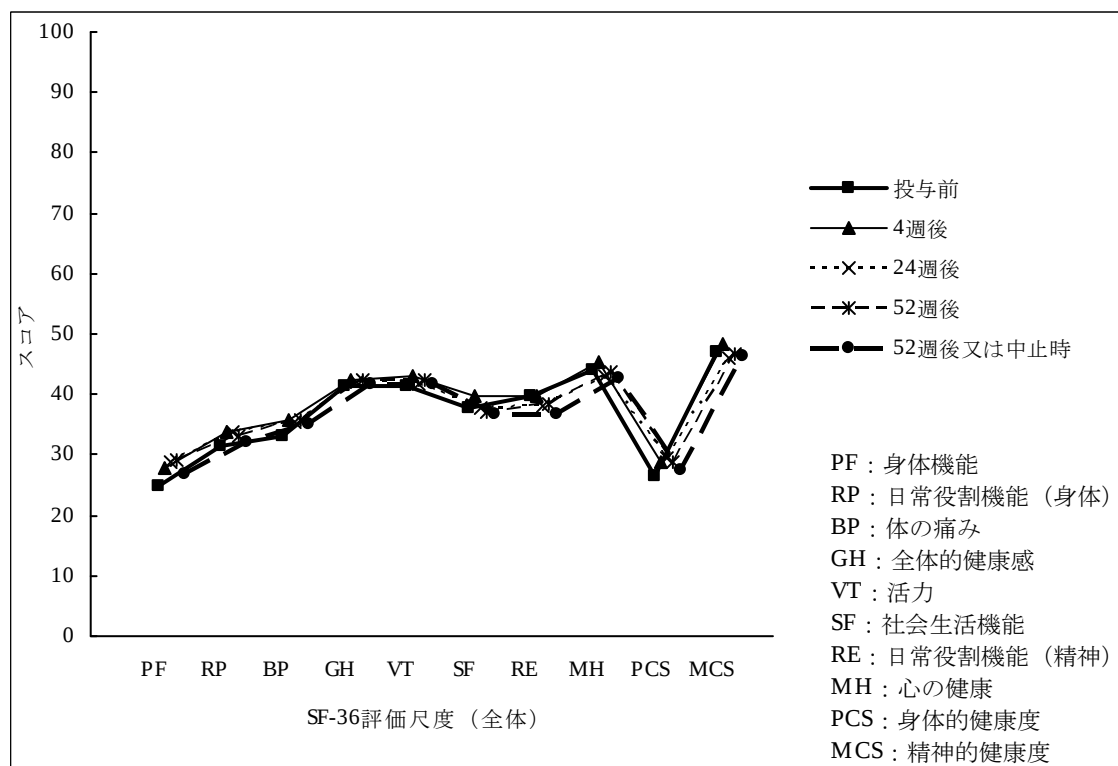


図 2.7.3.3-6 通期における SF-36v2 の概要 (平均値) (FAS2) (続く)

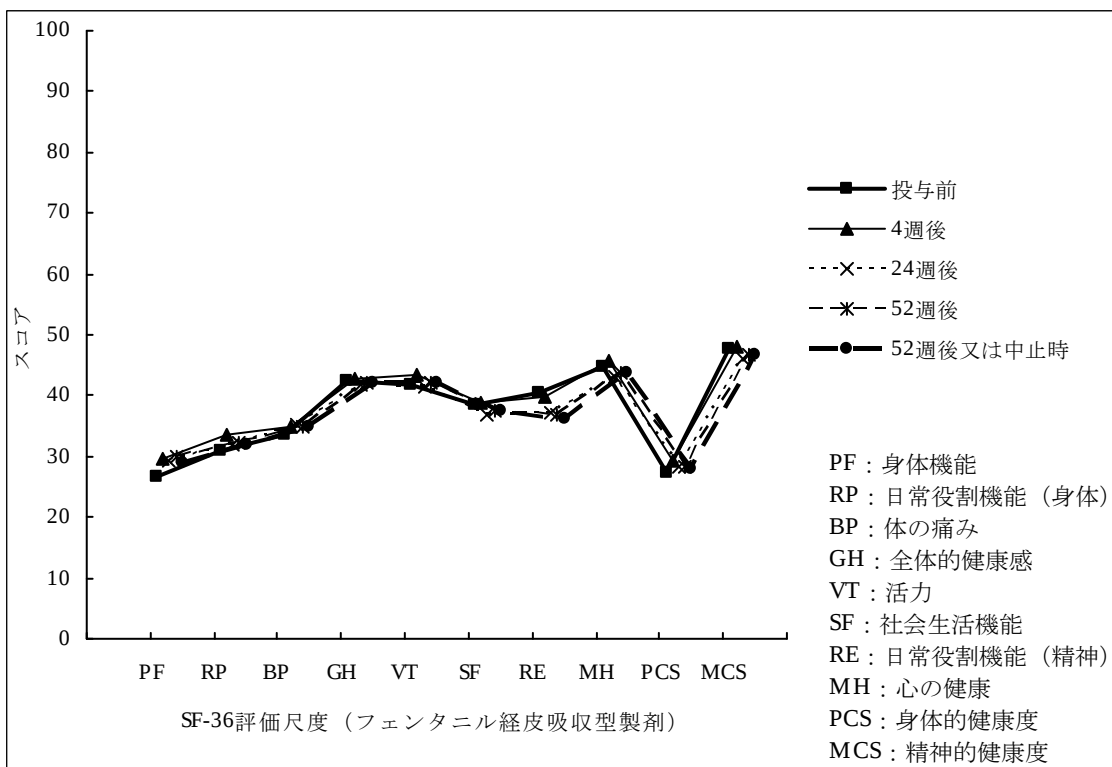
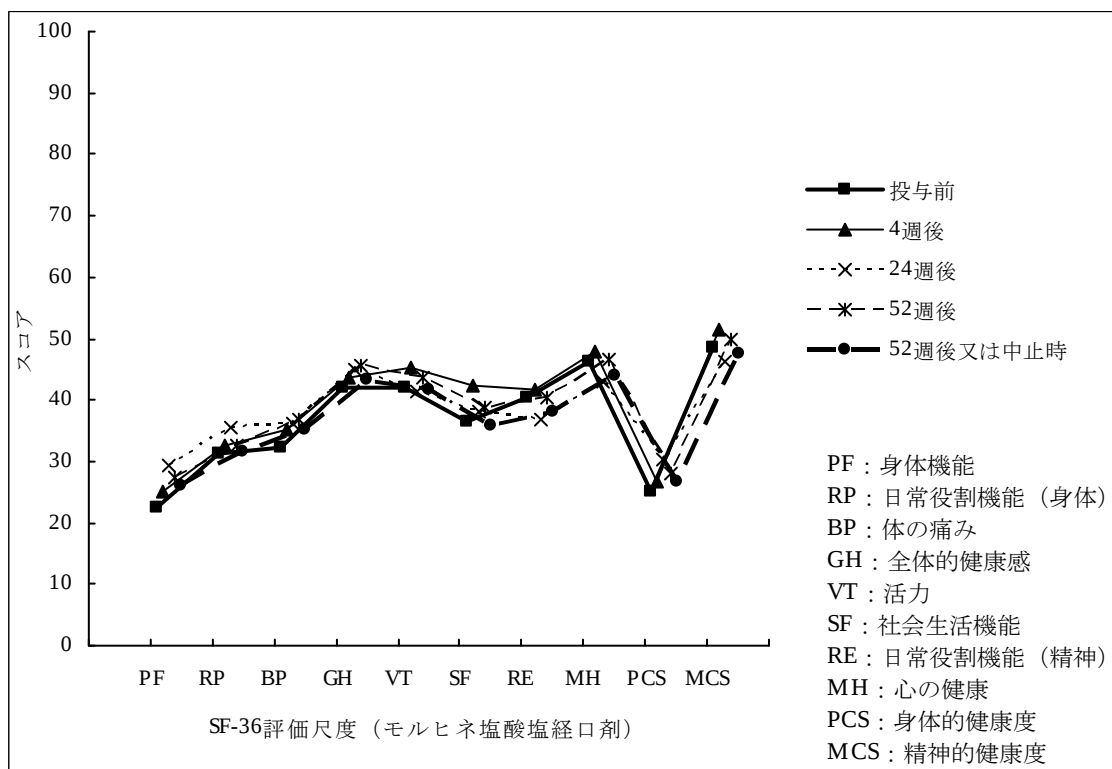


図 2.7.3.3-6 通期におけるSF-36v2 の概要 (平均値) (FAS2) (続く)

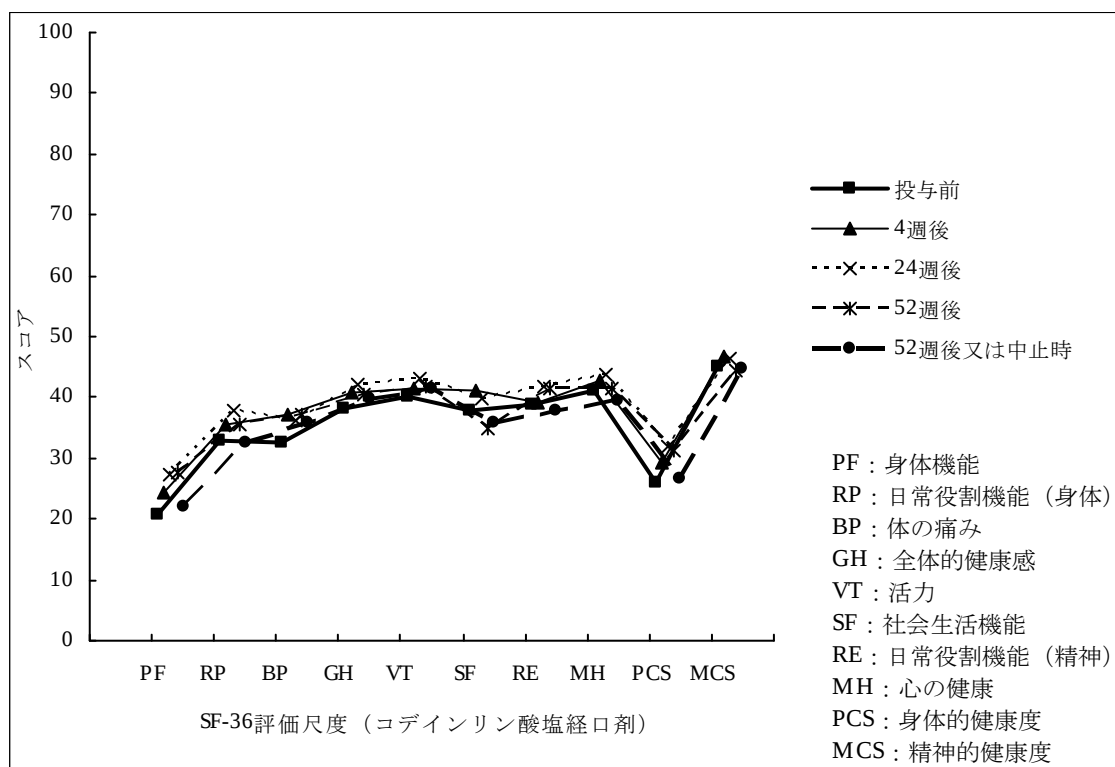


図 2.7.3.3-6 通期におけるSF-36v2 の概要 (平均値) (FAS2) (続き)

総括報告書図 14.2.6-3 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.3.2.5 睡眠の質

(1) 第Ⅲ相検証試験

FASの各評価時点における睡眠の質の集計を表 2.7.3.3-16に示した。

FAS の睡眠の質において、HFT-290 群は「よく眠れる」及び「まあまあ眠れる」の割合で投与前「よく眠れる」57.5% (123/214 例)、「まあまあ眠れる」32.7% (70/214 例) (以下同順)、用量調節期 2 週後 62.0% (127/205 例)、26.3% (54/205 例)、用量固定期 2 週後又は中止時 60.3% (129/214 例)、27.1% (58/214 例)、10 週後又は中止時 56.5% (121/214 例)、32.2% (69/214 例) であった。モルヒネ塩酸塩錠群では、投与前 50.7% (36/71 例)、42.3% (30/71 例)、用量調節期 2 週後 63.8% (44/69 例)、29.0% (20/69 例)、用量固定期 2 週後又は中止時 59.2% (42/71 例)、32.4% (23/71 例)、10 週後又は中止時 60.6% (43/71 例)、26.8% (19/71 例) であった。HFT-290 群では、投与時期による各カテゴリの割合に大きな違いはみられず、投与前より「まあまあ眠れる」以上の割合は 90%程度を推移した。モルヒネ塩酸塩錠群でも「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前より 90%程度を推移し、ほぼ同様の結果であった。

先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者の HFT-290 群は「まあまあ眠れる」以上の割合で 80%以上を推移した。モルヒネ塩酸塩錠群では 80%前後を推移した。また、フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者の HFT-290 群は「まあまあ眠れる」以上の割合で 90%程度を推移した。モルヒネ塩酸塩錠群では 90%以上を推移した。先行オピオイド鎮痛剤別の睡眠の質において大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-16 各評価時点の睡眠の質の集計 (FAS)

投与群		HFT-290 群						モルヒネ塩酸塩錠群					
先行オピオイド 鎮痛剤	評価時点	合計	よく 眠れる	まあまあ 眠れる	あまり 眠れない	全く 眠れない	不明	合計	よく 眠れる	まあまあ 眠れる	あまり 眠れない	全く 眠れない	不明
全体	投与前	214	123(57.5)	70(32.7)	21(9.8)	0(0.0)	0(0.0)	71	36(50.7)	30(42.3)	5(7.0)	0(0.0)	0(0.0)
	用量調節期	1 週後	211	128(60.7)	59(28.0)	24(11.4)	0(0.0)	70	41(58.6)	26(37.1)	3(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後	205	127(62.0)	54(26.3)	23(11.2)	1(0.5)	69	44(63.8)	20(29.0)	5(7.2)	0(0.0)	0(0.0)
	用量固定期	1 週後	200	125(62.5)	53(26.5)	22(11.0)	0(0.0)	69	41(59.4)	21(30.4)	7(10.1)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後	197	123(62.4)	53(26.9)	21(10.7)	0(0.0)	66	39(59.1)	22(33.3)	5(7.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後又は中止時	214	129(60.3)	58(27.1)	27(12.6)	0(0.0)	71	42(59.2)	23(32.4)	6(8.5)	0(0.0)	0(0.0)
		10 週後	181	108(59.7)	57(31.5)	14(7.7)	2(1.1)	61	38(62.3)	16(26.2)	7(11.5)	0(0.0)	0(0.0)
		10 週後又は中止時	214	121(56.5)	69(32.2)	22(10.3)	2(0.9)	71	43(60.6)	19(26.8)	9(12.7)	0(0.0)	0(0.0)
モルヒネ 塩酸塩経口剤	投与前	70	43(61.4)	17(24.3)	10(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	22	7(31.8)	12(54.5)	3(13.6)	0(0.0)	0(0.0)
	用量調節期	1 週後	67	37(55.2)	17(25.4)	13(19.4)	0(0.0)	22	8(36.4)	12(54.5)	2(9.1)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後	64	36(56.3)	17(26.6)	11(17.2)	0(0.0)	22	9(40.9)	10(45.5)	3(13.6)	0(0.0)	0(0.0)
	用量固定期	1 週後	62	35(56.5)	17(27.4)	10(16.1)	0(0.0)	22	10(45.5)	9(40.9)	3(13.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後	61	33(54.1)	20(32.8)	8(13.1)	0(0.0)	22	11(50.0)	8(36.4)	3(13.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後又は中止時	70	36(51.4)	22(31.4)	12(17.1)	0(0.0)	22	11(50.0)	8(36.4)	3(13.6)	0(0.0)	0(0.0)
		10 週後	57	30(52.6)	19(33.3)	8(14.0)	0(0.0)	21	10(47.6)	6(28.6)	5(23.8)	0(0.0)	0(0.0)
		10 週後又は中止時	70	34(48.6)	23(32.9)	13(18.6)	0(0.0)	22	10(45.5)	7(31.8)	5(22.7)	0(0.0)	0(0.0)
フェンタニル 経皮吸収型製剤	投与前	144	80(55.6)	53(36.8)	11(7.6)	0(0.0)	0(0.0)	49	29(59.2)	18(36.7)	2(4.1)	0(0.0)	0(0.0)
	用量調節期	1 週後	144	91(63.2)	42(29.2)	11(7.6)	0(0.0)	48	33(68.8)	14(29.2)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後	141	91(64.5)	37(26.2)	12(8.5)	1(0.7)	47	35(74.5)	10(21.3)	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
	用量固定期	1 週後	138	90(65.2)	36(26.1)	12(8.7)	0(0.0)	47	31(66.0)	12(25.5)	4(8.5)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後	136	90(66.2)	33(24.3)	13(9.6)	0(0.0)	44	28(63.6)	14(31.8)	2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
		2 週後又は中止時	144	93(64.6)	36(25.0)	15(10.4)	0(0.0)	49	31(63.3)	15(30.6)	3(6.1)	0(0.0)	0(0.0)
		10 週後	124	78(62.9)	38(30.6)	6(4.8)	2(1.6)	40	28(70.0)	10(25.0)	2(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
		10 週後又は中止時	144	87(60.4)	46(31.9)	9(6.3)	2(1.4)	49	33(67.3)	12(24.5)	4(8.2)	0(0.0)	0(0.0)

例数 (%)

総括報告書表 11.4-7 (5.3.5.1-1) より作成

(2) 第Ⅲ相長期投与試験

FAS1 の第Ⅰ期及びFAS2 の通期における、各評価時期の睡眠の質の全体での集計を表 2.7.3.3-17 及び表 2.7.3.3-18にそれぞれ示した。

FAS1 の第Ⅰ期の睡眠の質について、全体の「よく眠れる」の割合は、投与前 42.2% (65/154 例)、4 週後又は中止時 51.0% (77/151 例) であり、「まあまあ眠れる」の割合は、投与前 44.2% (68/154 例)、4 週後又は中止時 34.4% (52/151 例) であった。投与前より「まあまあ眠れる」以上の割合は 80%以上を維持しつつ、「よく眠れる」の割合は投与前に比べ高くなっていた。

先行オピオイド鎮痛剤別では、投与前より「まあまあ眠れる」以上の割合はモルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者で 70%以上、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者で 80%以上であった。

FAS2 の通期の睡眠の質について、全体の「よく眠れる」の割合は、投与前 42.1% (56/133 例)、52 週後又は中止時 47.4% (63/133 例) であり、「まあまあ眠れる」の割合は、投与前 42.1% (56/133 例)、52 週後又は中止時 36.1% (48/133 例) であった。評価時期ごとではばらつきがあるものの、投与前より「まあまあ眠れる」以上の割合は 80%以上であり、「よく眠れる」の割合は投与前に比べやや高くなっていた。

先行オピオイド鎮痛剤別では、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では、評価時期ごとではばらつきがあるものの、投与前より「まあまあ眠れる」以上の割合は 80～90%程度で推移した。モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では、「まあまあ眠れる」以上の割合は 60～90%程度で推移した。

表 2.7.3.3-17 第Ⅰ期における各評価時期の睡眠の質の集計（全体）（FAS1）

時期	睡眠の質					
	合計	よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	不明
投与前	154	65 (42.2)	68 (44.2)	21 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 週後	139	70 (50.4)	50 (36.0)	19 (13.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 週後 又は中止時	151	77 (51.0)	52 (34.4)	21 (13.9)	1 (0.7)	0 (0.0)

例数 (%)

総括報告書表 11.4-14 (5.3.5.2-1) より作成

表 2.7.3.3-18 通期における各評価時期の睡眠の質の集計（全体）（FAS2）

時期	睡眠の質					
	合計	よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	不明
投与前	133	56 (42.1)	56 (42.1)	21 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
12 週後	124	55 (44.4)	54 (43.5)	14 (11.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
24 週後	118	54 (45.8)	47 (39.8)	17 (14.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
52 週後	111	53 (47.7)	41 (36.9)	17 (15.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
52 週後 又は中止時	133	63 (47.4)	48 (36.1)	21 (15.8)	1 (0.8)	0 (0.0)

例数 (%)

総括報告書表 11.4-15 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.3.2.6 第Ⅲ相長期投与試験における治療目標の達成度

FAS1 の第 I 期及びFAS2 の通期における、治療目標の患者による達成度の全体での結果を図 2.7.3.3-7及び図 2.7.3.3-8にそれぞれ示した。

FAS1 の第 I 期における治療目標の患者による達成度は、「生活」、「ストレス」、「痛み」、「睡眠」及び「運動」の項目について評価され、全体における 4 週後又は中止時の「よくできた」の割合は、8.0～20.7%であり、「まあまあできた」の割合は、18.0～34.0%であった。また、「まあまあできた」以上の割合は「生活」、「ストレス」で 50%程度、「痛み」、「睡眠」、「運動」で 40%程度であった。

先行オピオイド鎮痛剤別では、「まあまあできた」以上の割合は、いずれも評価項目間で達成度のばらつきはあるものの 30～60%程度であった。モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では、「ストレス」、「痛み」が 60%程度、フェンタニル経皮吸収型製剤及びコデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では、いずれも「生活」、「ストレス」が 50%程度と、評価項目の中では高い達成度を示した。

FAS2 の通期における治療目標の患者による達成度は、「生活」、「ストレス」、「痛み」、「睡眠」及び「運動」の項目について評価され、全体における 52 週後又は中止時の「よくできた」の割合は、9.0～21.8%であり、「まあまあできた」の割合は、20.3～33.1%であった。また、52 週後まで期間を通して「まあまあできた」以上の割合は 50%程度であり、ほぼ一定であった。

先行オピオイド鎮痛剤別でも、「まあまあできた」以上の割合は、いずれの評価項目も評価時期ごとにばらつきはあるものの、低下傾向はみられず、期間を通して維持された。モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では、「生活」が 40～80%程度、「ストレス」が 40～70%程度、「痛み」が 50%程度、「睡眠」、「運動」が 30～50%程度であった。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では、「生活」、「痛み」、「運動」が 50%程度、「ストレス」が 40%程度、「睡眠」が 30%程度であった。コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では、「生活」、「ストレス」が 40%程度、「痛み」、「睡眠」が 20～30%程度、「運動」が 30～50%程度であった。

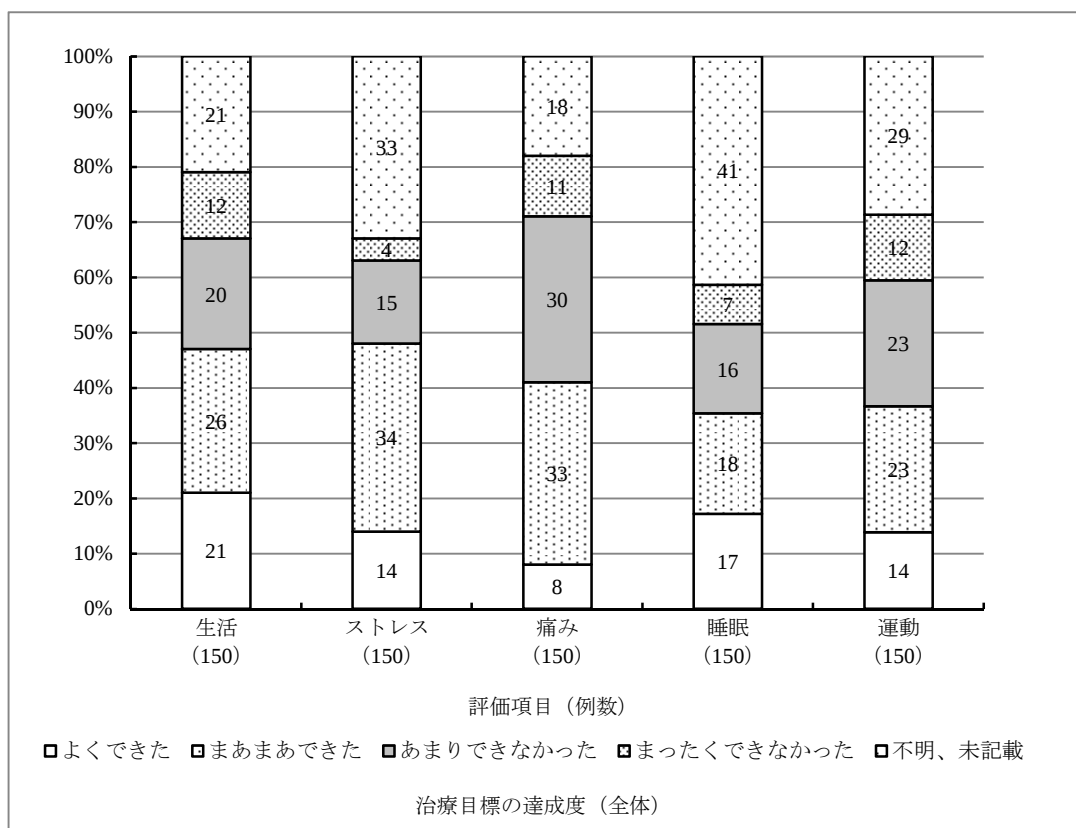


図 2.7.3.3-7 第 I 期における治療目標の患者による達成度 (全体) (FAS1)
 総括報告書図 11.4-3 (5.3.5.2-1) から引用

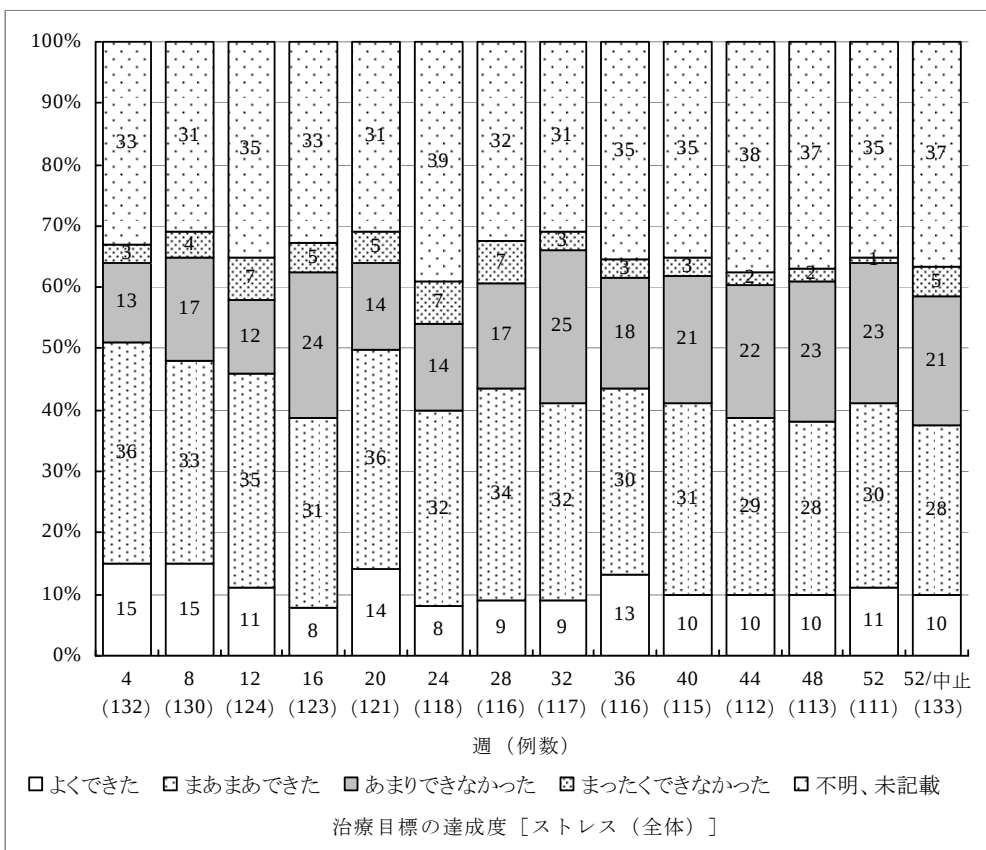
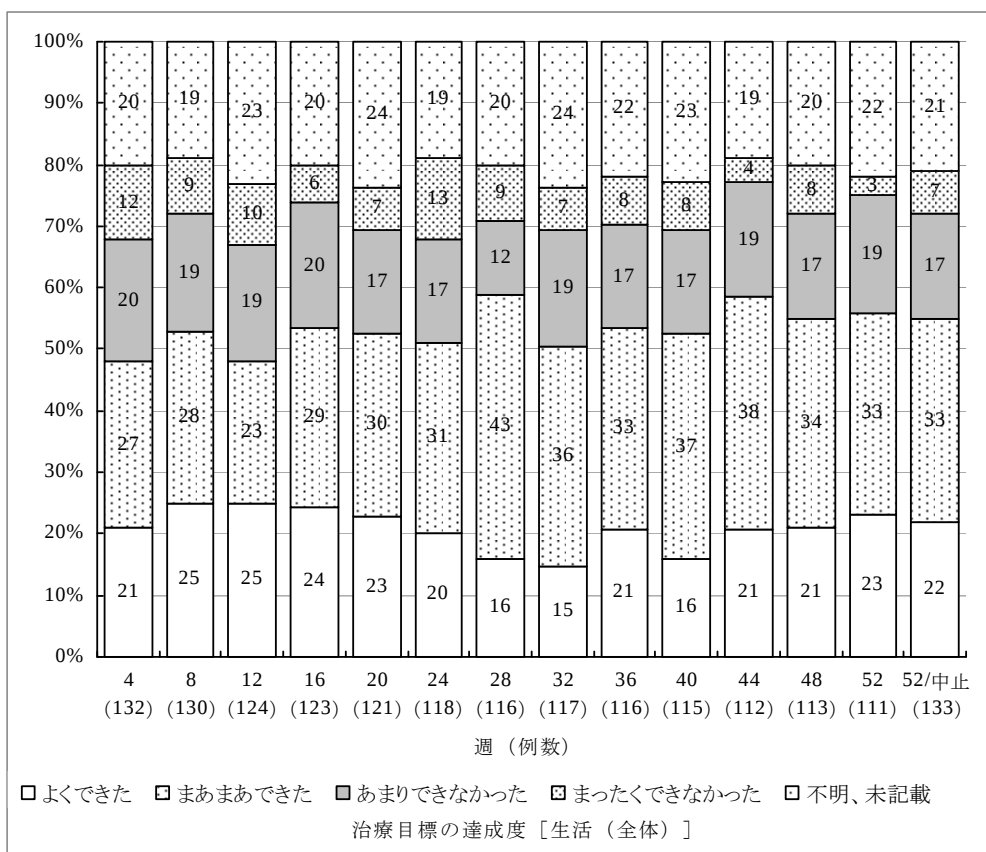


図 2.7.3.3-8 通期における治療目標の患者による達成度 (全体) (FAS2) (続く)

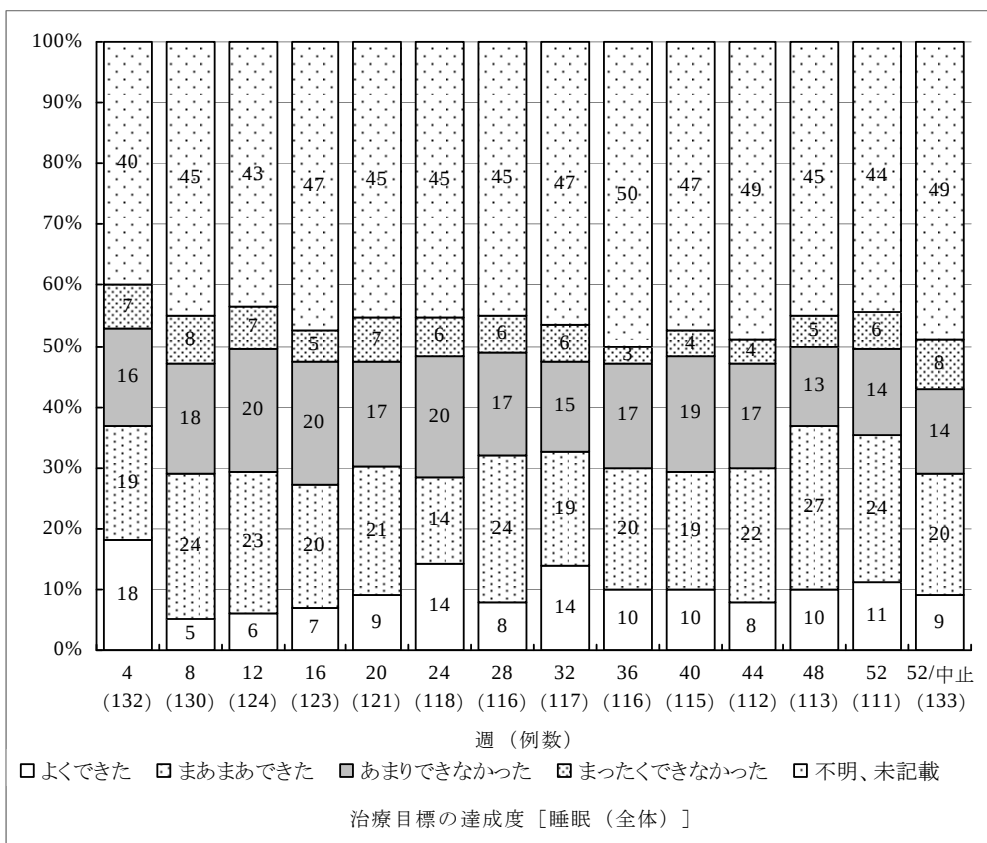
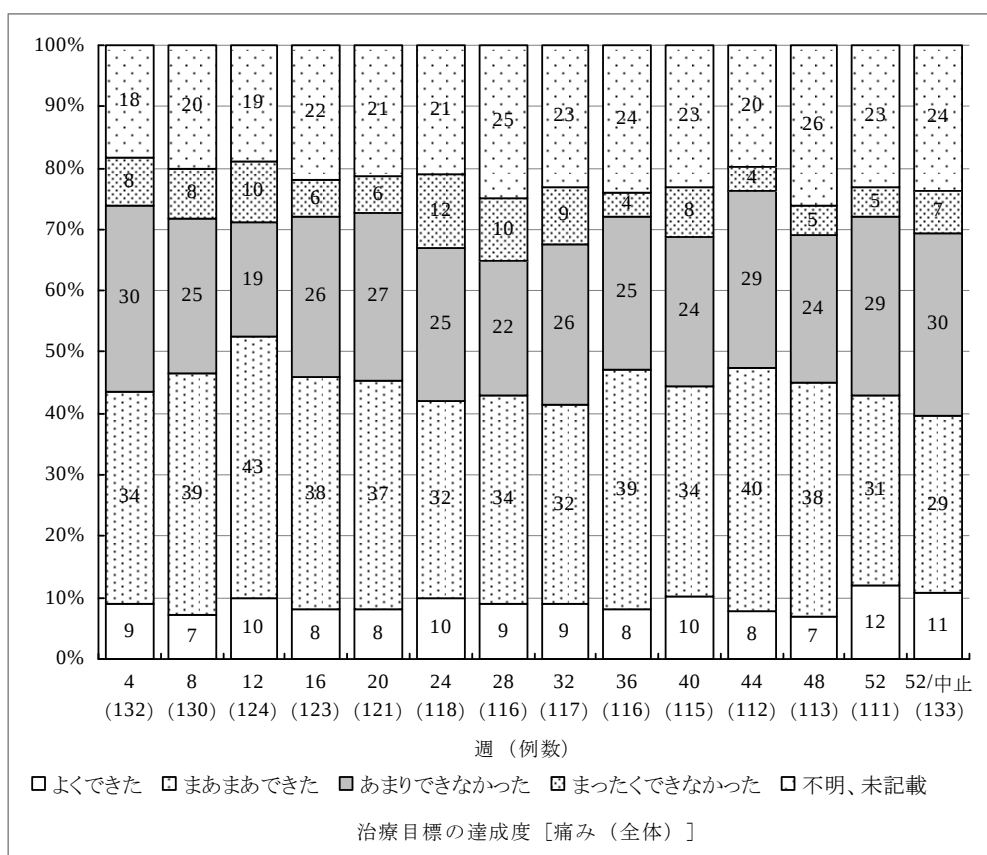


図 2.7.3.3-8 通期における治療目標の患者による達成度 (全体) (FAS2) (続く)

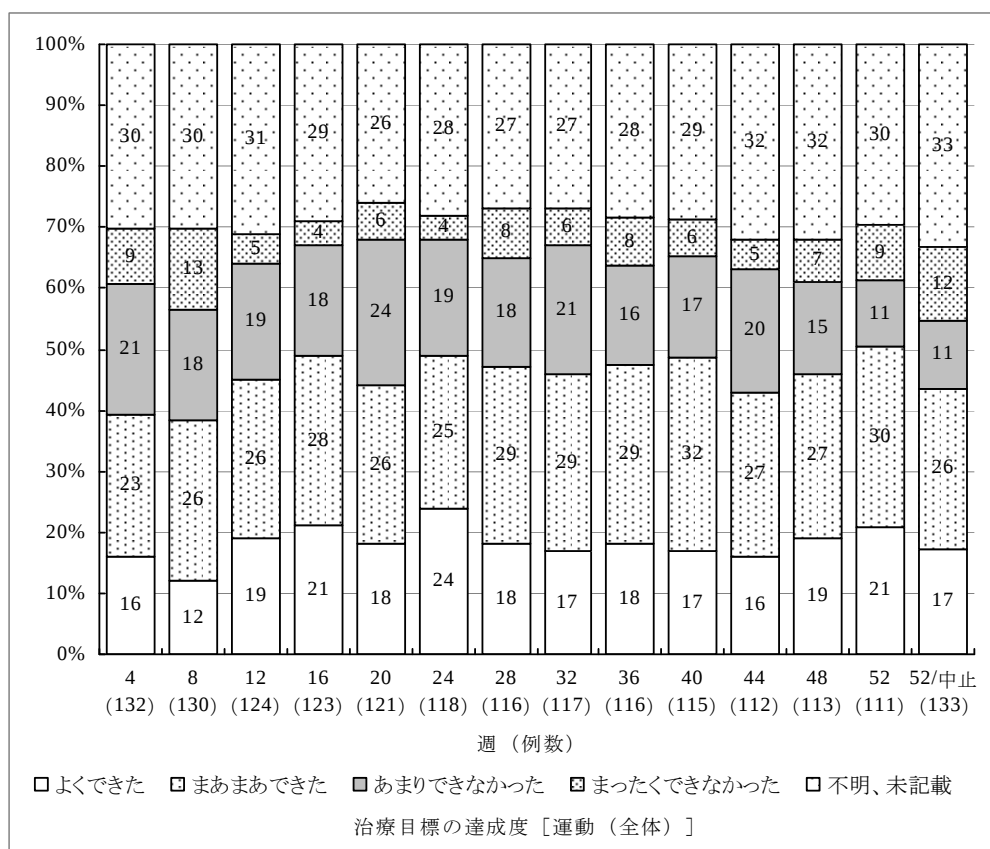


図 2.7.3.3-8 通期における治療目標の患者による達成度 (全体) (FAS2) (続き)
総括報告書図 11.4-4 (5.3.5.2-1) から引用

FAS2 の通期における、治療目標の医師による達成度の全体での結果を図 2.7.3.3-9に示した。

FAS1 の第 I 期の治療目標の医師による達成度について、全体における 4 週後又は中止時の「達成した」及び「まあまあ達成した」の割合は、それぞれ 28.9% (43/149 例)、53.7% (80/149 例)であり、「まあまあ達成した」以上の割合は、80%程度であった。

先行オピオイド鎮痛剤別でも、「まあまあ達成した」以上の割合は、80%程度であった。

FAS2 の通期の治療目標の医師による達成度について、全体における 52 週後又は中止時の「達成した」及び「まあまあ達成した」の割合は、それぞれ 39.1% (52/133 例)、38.3% (51/133 例)であり、「まあまあ達成した」以上の割合は、評価時期ごとにばらつきはあるものの、低下傾向はみられず、期間を通して 80%程度であった。

先行オピオイド鎮痛剤別でも、「まあまあ達成した」以上の割合は、評価時期ごとにばらつきはあるものの、低下傾向はみられず、期間を通して 80%程度であった。

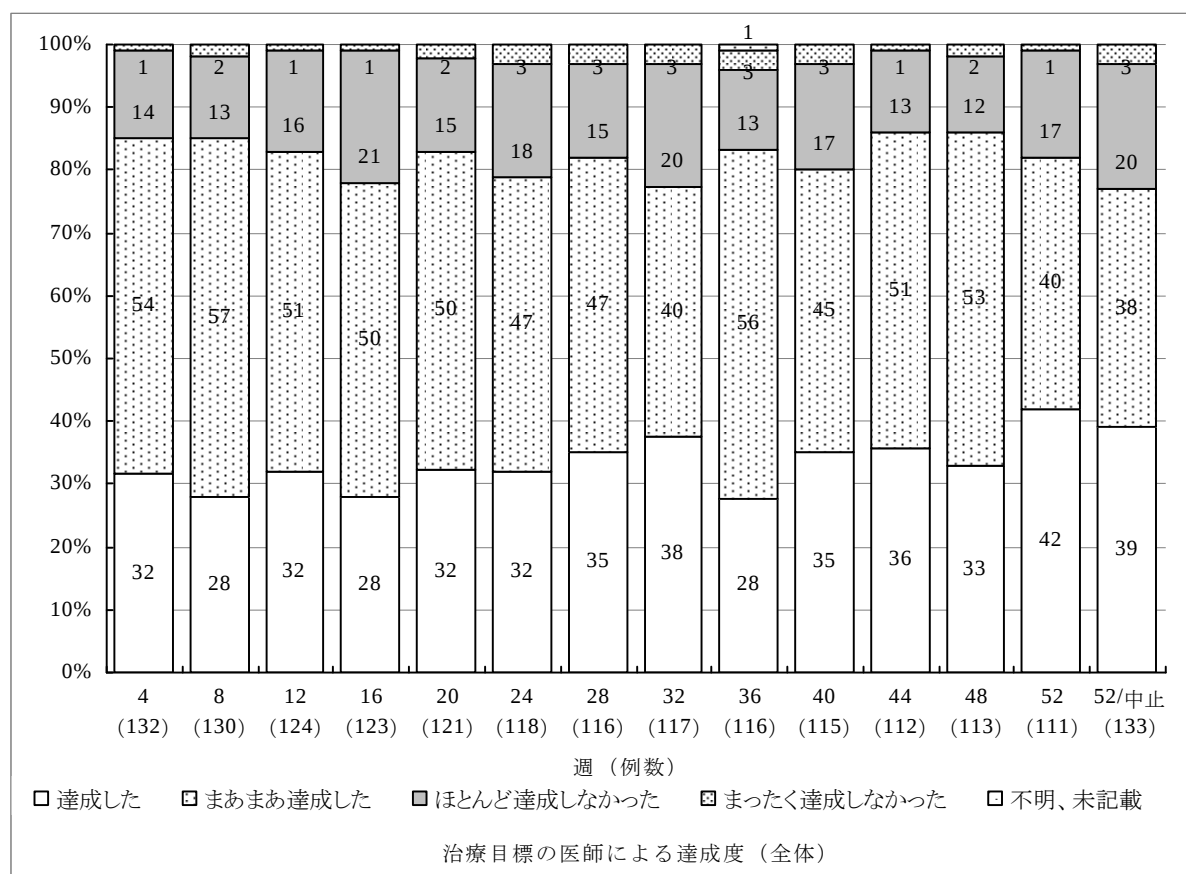


図 2.7.3.3-9 通期における治療目標の医師による達成度 (全体) (FAS2)
総括報告書図 11.4-5 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.3.2.7 第Ⅲ相長期投与試験における医師による総合評価

FAS1、投与4週後評価実施例での医師による総合評価を表2.7.3.3-19に示した。

医師による総合評価は、全体の「有効」の割合が98.6%（136/138例）であり、先行オピオイド鎮痛剤別における「有効」の割合はいずれも95%以上と高かった。

表 2.7.3.3-19 医師による総合評価（FAS1、治験薬投与4週後評価実施例）

先行オピオイド鎮痛剤	医師による総合評価			
	有効	無効	不明	合計
全体	136 (98.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	138
モルヒネ塩酸塩経口剤	21 (95.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	22
フェンタニル経皮吸収型製剤	82 (98.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	83
コデインリン酸塩経口剤	33 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33

例数 (%)

総括報告書表 11.4-11 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

有効性の主な評価項目として、第Ⅲ相検証試験では疼痛コントロール達成率及び投与前後のVAS値、第Ⅲ相長期投与試験では投与前後のVAS値について、背景因子別の部分集団解析の結果を以下に示す。

(1) 第Ⅲ相検証試験

FASについて、各投与群の背景因子別の疼痛コントロール達成率とその95%信頼区間を表2.7.3.3-20に、投与前後のVAS値の記述統計量を表2.7.3.3-21にそれぞれ示した。

HFT-290群では、性別における疼痛コントロール達成率は、男性で86.2%、女性で86.7%であった。また、性別における投与前及び10週後又は中止時のVAS値（平均値）は、男性で28.74mm及び28.5mm、女性で28.52mm及び25.5mmであった。

年齢別における疼痛コントロール達成率は、65歳未満で87.8%、65歳以上で85.7%であった。また、年齢別における投与前及び10週後又は中止時のVAS値は、65歳未満で29.33mm及び29.9mm、65歳以上で28.27mm及び25.5mmであった。

疾患分類別における疼痛コントロール達成率は、侵害受容性疼痛で89.5%、神経障害性疼痛で85.0%、混合性疼痛で87.3%であった。また、疾患分類別における投与前及び10週後又は中止時のVAS値は、侵害受容性疼痛で27.93mm及び24.4mm、神経障害性疼痛で28.37mm及び28.1mm、混合性疼痛で29.52mm及び26.7mmであった。

対象疾患別における疼痛コントロール達成率は、PHNで87.1%、LBPで86.2%、OAで85.0%であった。また、対象疾患別における投与前及び10週後又は中止時のVAS値は、PHNで27.62mm及び26.5mm、LBPで30.17mm及び28.2mm、OAで24.57mm及び22.9mmであった。

HFT-290初回投与量別における疼痛コントロール達成率は、「低用量（HFT-290 1、2mg）」で86.2%、「高用量（HFT-290 4、6mg）」で90.9%であった。また、HFT-290初回投与量別における投与前及び10週後又は中止時のVAS値は、「低用量（HFT-290 1、2mg）」で28.35mm及び26.8mm、「高用

量（HFT-290 4、6mg）」で 33.79mm 及び 31.4mm であった。

性別、年齢別、疾患分類別、対象疾患別及び HFT-290 初回投与量別の部分集団解析の結果では、HFT-290 の有効性に大きな差異はみられなかった。また、その疼痛コントロール達成率は、いずれも期待達成率（70%）を上回った。

表 2.7.3.3-20 背景因子別の疼痛コントロール達成率（FAS）

投与群		HFT-290 群				モルヒネ塩酸塩錠群			
背景因子		例数	疼痛コントロール			例数	疼痛コントロール		
			達成例数	達成率	95%信頼区間		達成例数	達成率	95%信頼区間
性別	男	109	94	86.2	78.3～92.1	35	33	94.3	80.8～99.3
	女	105	91	86.7	78.6～92.5	36	31	86.1	70.5～95.3
年齢	65 歳未満	74	65	87.8	78.2～94.3	30	27	90.0	73.5～97.9
	65 歳以上	140	120	85.7	78.8～91.1	41	37	90.2	76.9～97.3
体重	低体重 (43kg 以下)	18	13	72.2	46.5～90.3	2	2	100.0	22.4～100.0
	低体重以外 (43kg 超)	196	172	87.8	82.3～92.0	69	62	89.9	80.2～95.8
疾患分類	侵害受容性 疼痛	38	34	89.5	75.2～97.1	18	16	88.9	65.3～98.6
	神経障害性 疼痛	113	96	85.0	77.0～91.0	36	32	88.9	73.9～96.9
	混合性疼痛	63	55	87.3	76.5～94.4	17	16	94.1	71.3～99.9
対象疾患	帯状疱疹後 神経痛 (PHN)	85	74	87.1	78.0～93.4	26	23	88.5	69.8～97.6
	慢性腰痛 (LBP)	109	94	86.2	78.3～92.1	37	34	91.9	78.1～98.3
	変形性関節症 (OA)	20	17	85.0	62.1～96.8	8	7	87.5	47.3～99.7
HFT-290 初回 投与量 ^{a)}	低用量 (1、2mg)	203	175	86.2	80.7～90.6	64	58	90.6	80.7～96.5
	高用量 (4、6mg)	11	10	90.9	58.7～99.8	7	6	85.7	42.1～99.6

単位：％

a：モルヒネ塩酸塩錠群は HFT-290 プラセボの初回投与量

総括報告書表 14.2.2-7（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.3.3-21 背景因子別の投与前後の VAS 値 (FAS) (続く)

投与群				HFT-290 群						モルヒネ塩酸塩錠群					
背景因子		評価時点		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値
性別	男	投与前		109	28.74	11.25	4.0	29.67	45.0	35	31.26	10.24	1.3	32.33	44.7
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	109	28.35	14.96	2.7	25.67	75.0	35	27.10	13.08	0.0	24.67	58.7
			10 週後 又は中止時	109	28.5	18.9	0	24.0	81	35	27.0	18.3	0	22.0	73
	女	投与前		105	28.52	11.62	1.7	30.00	44.7	36	27.54	10.96	8.7	28.67	44.3
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	105	26.40	16.94	0.7	24.00	100.0	36	23.42	11.61	1.0	24.33	43.3
			10 週後 又は中止時	105	25.5	19.3	0	22.0	100	36	24.1	18.4	2	20.5	78
年齢	65 歳未満	投与前		74	29.33	11.45	4.0	29.67	45.0	30	32.22	7.74	13.3	32.50	44.3
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	74	31.01	17.85	3.7	29.33	100.0	30	28.81	10.73	2.7	27.17	49.7
			10 週後 又は中止時	74	29.9	20.7	1	29.0	100	30	30.6	18.1	2	28.0	73
	65 歳以上	投与前		140	28.27	11.40	1.7	30.00	44.7	41	27.28	12.10	1.3	30.00	44.7
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	140	25.47	14.55	0.7	24.33	75.0	41	22.62	13.01	0.0	22.00	58.7
			10 週後 又は中止時	140	25.5	18.2	0	22.0	81	41	21.8	17.7	0	19.0	78
疾患 分類	侵害受容性 疼痛	投与前		38	27.93	12.31	1.7	28.83	44.7	18	28.37	10.33	10.3	30.50	44.0
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	38	24.19	13.54	1.0	22.50	53.3	18	25.93	12.67	2.7	24.83	49.7
			10 週後 又は中止時	38	24.4	17.7	1	19.5	78	18	26.4	15.5	3	24.0	57
	神経障害性 疼痛	投与前		113	28.37	11.37	1.7	29.67	45.0	36	31.26	11.34	1.3	33.00	44.7
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	113	27.90	15.65	0.7	25.67	72.3	36	26.63	13.61	0.0	24.67	58.7
			10 週後 又は中止時	113	28.1	19.1	0	24.0	81	36	24.5	16.4	0	19.5	67
	混合性疼痛	投与前		63	29.52	11.02	4.0	30.67	44.7	17	26.43	9.37	9.0	27.67	43.3
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	63	28.40	17.73	1.3	24.67	100.0	17	21.55	8.87	9.7	19.67	39.3
			10 週後 又は中止時	63	26.7	20.1	0	23.0	100	17	26.8	24.7	0	20.0	78
対象 疾患	帯状疱疹後 神経痛 (PHN)	投与前		85	27.62	11.78	1.7	29.67	45.0	26	29.76	11.97	1.3	32.83	44.3
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	85	26.43	16.12	0.7	24.67	72.3	26	24.22	12.14	0.0	23.33	43.3
			10 週後 又は中止時	85	26.5	19.1	0	22.0	81	26	20.2	12.4	0	18.5	41
	慢性腰痛 (LBP)	投与前		109	30.17	10.48	4.0	30.67	44.7	37	30.23	9.20	9.0	31.33	44.7
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	109	29.19	16.00	1.3	28.33	100.0	37	28.08	12.32	8.3	26.00	58.7
			10 週後 又は中止時	109	28.2	19.3	0	24.0	100	37	31.2	21.1	0	26.0	78
	変形性 関節症 (OA)	投与前		20	24.57	13.58	1.7	25.33	42.7	8	24.17	12.75	10.3	21.67	44.0
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	20	21.67	13.77	1.0	16.50	53.3	8	15.38	8.63	2.7	18.17	24.7
			10 週後 又は中止時	20	22.9	18.4	1	16.5	78	8	16.4	10.7	3	17.5	34

表 2.7.3.3-21 背景因子別の投与前後のVAS値（FAS）（続き）

投与群				HFT-290 群						モルヒネ塩酸塩錠群					
背景因子		評価時点		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HFT-290 初回 投与量 ^{a)}	低用量 (1、2mg)	投与前		203	28.35	11.38	1.7	29.67	45.0	64	28.95	10.39	1.3	30.50	44.7
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	203	26.91	15.90	0.7	24.67	100.0	64	24.39	11.94	0.0	24.33	58.7
			10 週後 又は中止時	203	26.8	19.3	0	22.0	100	64	24.3	17.1	0	21.0	73
	高用量 (4、6mg)	投与前		11	33.79	11.09	10.0	38.33	44.7	7	33.24	13.50	9.0	40.00	44.3
		用量 固定期	2 週後 又は中止時	11	36.21	14.79	15.0	39.67	64.7	7	33.00	14.86	9.7	37.00	49.7
			10 週後 又は中止時	11	31.4	16.1	9	35.0	57	7	36.3	25.6	0	33.0	78

単位：mm

a：モルヒネ塩酸塩錠群は HFT-290 プラセボの初回投与量

総括報告書表 14.2.2-8（5.3.5.1-1）より作成

(2) 第Ⅲ相長期投与試験

背景因子別の投与前後のVAS値についてFAS1 の第Ⅰ期及びFAS2 の通期における集計を表 2.7.3.3-22及び表 2.7.3.3-23にそれぞれ示した。

FAS1 の第Ⅰ期では、性別における投与前及び4 週後又は中止時の VAS 値（平均値）は、男性で 54.07mm 及び 47.50mm、女性で 58.82mm 及び 55.23mm であった。

年齢別における投与前及び4 週後又は中止時の VAS 値は、65 歳未満で 56.26mm 及び 50.03mm、65 歳以上で 57.06mm 及び 53.39mm であった。

疾患分類別における投与前及び4 週後又は中止時の VAS 値は、侵害受容性疼痛で 57.17mm 及び 52.15mm、神経障害性疼痛で 56.83mm 及び 51.89mm、混合性疼痛で 54.87mm 及び 50.02mm であった。

対象疾患別における投与前及び4 週後又は中止時の VAS 値は、PHN で 52.73mm 及び 46.46mm、LBP で 58.65mm 及び 52.88mm、OA で 63.12mm 及び 56.71mm、CRPS で 58.30mm 及び 54.80mm、術後疼痛症候群で 62.44mm 及び 52.97mm、その他で 48.86mm 及び 47.59mm であった。

用量による規定別（HFT-290 の初回投与量別）における投与前及び4 週後又は中止時の VAS 値は、「強オピオイド鎮痛剤の低用量群（HFT-290 1、2mg）」で 51.92mm 及び 49.18mm、「強オピオイド鎮痛剤の高用量群（HFT-290 4、6mg）」で 59.43mm 及び 55.33mm、「弱オピオイド鎮痛剤群（HFT-290 4、6mg）」で 63.76mm 及び 53.93mm であった。

FAS2 の通期では、性別における投与前及び52 週後又は中止時の VAS 値は、男性で 54.96mm 及び 43.1mm、女性で 59.64mm 及び 51.8mm であった。

年齢別における投与前及び52 週後又は中止時の VAS 値は、65 歳未満で 56.12mm 及び 46.7mm、65 歳以上で 58.95mm 及び 49.0mm であった。

疾患分類別における投与前及び52 週後又は中止時の VAS 値は、侵害受容性疼痛で 59.53mm 及び 47.1mm、神経障害性疼痛で 56.60mm 及び 48.0mm、混合性疼痛で 57.47mm 及び 47.9mm であった。

対象疾患別における投与前及び52 週後又は中止時の VAS 値は、PHN で 51.70mm 及び 40.4mm、

LBP で 60.73mm 及び 48.5mm、OA で 66.33mm 及び 51.5mm、CRPS で 57.40mm 及び 52.8mm、術後疼痛症候群で 66.70mm 及び 54.3mm、その他で 47.54mm 及び 42.4mm であった。

用量による規定別（HFT-290 の初回投与量別）における投与前及び 52 週後又は中止時の VAS 値は、「強オピオイド鎮痛剤の低用量群（HFT-290 1、2mg）」で 53.23mm 及び 44.6mm、「強オピオイド鎮痛剤の高用量群（HFT-290 4、6mg）」で 60.10mm 及び 55.7mm、「弱オピオイド鎮痛剤群（HFT-290 1、2mg）」で 64.45mm 及び 47.9mm であった。

VAS 値は、FAS1 の第 I 期及び FAS2 の通期ともに背景因子による差異はみられなかった。

表 2.7.3.3-22 第 I 期における背景因子別の投与前後の VAS 値（FAS1）

背景因子		評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
性別	男	投与前	70	54.07	19.79	6.0	56.33	84.0
		4 週後又は中止時	70	47.50	20.87	1.3	49.17	87.3
	女	投与前	84	58.82	19.34	3.3	62.83	85.0
		4 週後又は中止時	84	55.23	23.22	4.0	59.50	93.3
年齢	65 歳未満	投与前	77	56.26	18.37	15.0	59.67	84.3
		4 週後又は中止時	77	50.03	22.19	4.0	51.67	90.0
	65 歳以上	投与前	77	57.06	20.91	3.3	61.00	85.0
		4 週後又は中止時	77	53.39	22.71	1.3	55.33	93.3
疾患分類	侵害受容性疼痛	投与前	39	57.17	17.67	15.0	59.33	85.0
		4 週後又は中止時	39	52.15	21.23	8.3	56.33	89.7
	神経障害性疼痛	投与前	95	56.83	20.65	3.3	61.67	84.3
		4 週後又は中止時	95	51.89	23.51	1.3	55.33	93.3
	混合性疼痛	投与前	20	54.87	19.03	18.0	55.83	84.7
		4 週後又は中止時	20	50.02	20.43	8.0	47.33	87.3
対象疾患	帯状疱疹後神経痛（PHN）	投与前	21	52.73	26.15	6.0	61.33	84.0
		4 週後又は中止時	21	46.46	27.98	1.3	46.67	93.3
	慢性腰痛（LBP）	投与前	49	58.65	18.41	18.0	60.00	84.7
		4 週後又は中止時	49	52.88	22.41	4.0	53.00	89.7
	変形性関節症（OA）	投与前	14	63.12	15.44	21.3	63.67	85.0
		4 週後又は中止時	14	56.71	15.94	19.0	57.17	82.7
	複合性局所疼痛症候群（CRPS）	投与前	28	58.30	19.37	3.3	63.67	83.0
		4 週後又は中止時	28	54.80	22.93	7.3	59.17	90.0
	術後疼痛症候群	投与前	13	62.44	13.43	43.3	57.67	83.7
		4 週後又は中止時	13	52.97	20.78	23.7	48.33	85.7
用量による規定	強オピオイド鎮痛剤の低用量群	投与前	29	48.86	19.09	15.0	53.00	81.7
		4 週後又は中止時	29	47.59	21.42	8.3	50.67	83.3
	強オピオイド鎮痛剤の高用量群	投与前	81	51.92	21.82	6.0	56.67	85.0
		4 週後又は中止時	81	49.18	23.44	1.3	51.33	90.0
	弱オピオイド鎮痛剤群	投与前	31	59.43	19.84	3.3	62.33	84.3
		4 週後又は中止時	31	55.33	22.79	7.3	63.67	87.3

単位：mm

総括報告書表 14.2.8-1（5.3.5.2-1）より作成

表 2.7.3.3-23 通期における背景因子別の投与前後の VAS 値 (FAS2)

背景因子		評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
性別	男	投与前	62	54.96	19.86	6.0	56.83	84.0
		52 週後又は中止時	62	43.1	23.7	1	44.5	92
	女	投与前	71	59.64	19.75	3.3	63.33	85.0
		52 週後又は中止時	71	51.8	25.0	3	54.0	94
年齢	65 歳未満	投与前	70	56.12	19.09	15.0	59.67	84.3
		52 週後又は中止時	70	46.7	25.1	4	48.0	94
	65 歳以上	投与前	63	58.95	20.75	3.3	61.33	85.0
		52 週後又は中止時	63	49.0	24.4	1	51.0	89
疾患分類	侵害受容性疼痛	投与前	34	59.53	16.44	15.0	62.17	85.0
		52 週後又は中止時	34	47.1	25.0	7	51.0	89
	神経障害性疼痛	投与前	82	56.60	21.52	3.3	61.33	84.3
		52 週後又は中止時	82	48.0	24.9	1	50.5	94
	混合性疼痛	投与前	17	57.47	18.44	18.0	56.33	84.7
		52 週後又は中止時	17	47.9	24.4	4	49.0	82
対象疾患	帯状疱疹後神経痛 (PHN)	投与前	20	51.70	26.39	6.0	58.33	84.0
		52 週後又は中止時	20	40.4	27.1	1	40.5	79
	慢性腰痛 (LBP)	投与前	42	60.73	17.67	18.0	63.00	84.7
		52 週後又は中止時	42	48.5	25.4	4	49.0	89
	変形性関節症 (OA)	投与前	13	66.33	10.07	52.3	64.00	85.0
		52 週後又は中止時	13	51.5	21.7	19	54.0	89
	複合性局所疼痛症候群 (CRPS)	投与前	25	57.40	20.33	3.3	63.67	83.0
		52 週後又は中止時	25	52.8	26.0	6	58.0	94
	術後疼痛症候群	投与前	10	66.70	12.17	51.3	67.17	83.7
		52 週後又は中止時	10	54.3	15.6	31	54.0	85
用量による規定	強オピオイド鎮痛剤の低用量群	投与前	72	53.23	21.64	6.0	57.00	85.0
		52 週後又は中止時	72	44.6	24.7	1	47.0	89
	強オピオイド鎮痛剤の高用量群	投与前	28	60.10	20.78	3.3	64.33	84.3
		52 週後又は中止時	28	55.7	26.9	6	58.5	94
	弱オピオイド鎮痛剤群	投与前	33	64.45	11.29	46.0	63.67	84.7
		52 週後又は中止時	33	47.9	21.6	7	49.0	83

単位：mm

総括報告書表 14.2.8-2 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

HFT-290 の類似薬である既承認のフェンタニルテープ剤 (3 日製剤) の薬物動態プロファイルは、癌性疼痛と非がん性慢性疼痛との間に大きな違いがないことが確認されている⁴⁾。このことから、経皮投与時のフェンタニルの薬物動態は癌性疼痛及び非がん性慢性疼痛で大きく異なることはないものと考えられ、HFT-290 の非がん性慢性疼痛患者においても癌性疼痛患者と同様な薬物動態プロファイルが得られるものと推測された。

そこで、非がん性慢性疼痛患者を対象にした第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験における用法・用量は癌性疼痛に対する用法・用量と同様に設定した。

当該推奨用法・用量の妥当性について、非がん性慢性疼痛患者を対象にした第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験の結果より検討した。

2.7.3.4.1 各臨床試験の有効性に関する主要な結果

(1) 第Ⅲ相検証試験

PHN、LBP 及び OA による非がん性慢性疼痛に対し強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、HFT-290 とモルヒネ塩酸塩錠のダブルダミー法による最長 12 週間投与 (用量調節期 : 2 週間、用量固定期 : 10 週間) のランダム化二重盲検法により HFT-290 の有効性、安全性を検討した。

先行オピオイド鎮痛剤のモルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えて、HFT-290 を胸部、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに投与した。初回投与量は HFT-290 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、HFT-290 1mg、2mg、4mg 又は 6mg のいずれかの用量を選択し、その後の投与量は用量調節期に 1 回のみ増量可能とし、用量固定期は増量不可とした。

主要評価項目である疼痛コントロール達成率において、達成率及びその 95%信頼区間は、FAS で 86.4 (81.1~90.7) % (185/214 例) であり、95%信頼区間の下限値が閾値達成率 (60%) 以上であることから、HFT-290 の有効性が確認された。先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者 78.6 (67.1~87.5) %、フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者 90.3 (84.2~94.6) % であり、いずれの先行オピオイド鎮痛剤からの切替えにおいても 95%信頼区間の下限値が閾値達成率 (60%) 以上であった。先行オピオイド鎮痛剤別及び初回投与量別の結果についても HFT-290 への切替えにより特定の先行オピオイド鎮痛剤又は初回投与量で効果の減弱する傾向はみられなかった。

(2) 第Ⅲ相長期投与試験

PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等による慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、HFT-290 に切り替え 1 日 1 回最長 52 週間 (第Ⅰ期 : 4 週間、第Ⅱ期 : 48 週間) 投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。先行オピオイド鎮痛剤のモルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤から切り替えて、HFT-290 を胸部、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに投与した。初回投与量は HFT-290 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、HFT-290 1mg、2mg、4mg 又は 6mg

のいずれかの用量を選択し、その後の投与量は患者の症状やレスキューの使用状況を鑑み、医師の判断で適宜増減した。

FAS1 の第 I 期における VAS 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、全体では投与前 $56.66 \pm 19.62\text{mm}$ 、4 週後 $51.17 \pm 22.28\text{mm}$ 、4 週後又は中止時 $51.71 \pm 22.44\text{mm}$ であった。VAS 値は、投与前から 4 週後で一定の推移を示した。先行オピオイド鎮痛剤別では、投与前から 4 週後で、コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者で減少し、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では一定の推移を示した。

FAS2 の通期における VAS 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、全体では投与前が $57.46 \pm 19.87\text{mm}$ であった。投与後は、4 週後 $50.34 \pm 22.27\text{mm}$ 、24 週後 $45.7 \pm 24.2\text{mm}$ 、52 週後 $46.9 \pm 25.2\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $47.8 \pm 24.7\text{mm}$ であった。VAS 値は投与前から 6 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。先行オピオイド鎮痛剤別では、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では投与前から 12 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では一定の推移を示した。コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者では期間を通して減少した。

2.7.3.4.2 初回投与量

HFT-290 1、2mg の低用量群については、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から HFT-290 1mg 又は 2mg へ切替え後、増量に制限を設けた第Ⅲ相検証試験の FAS にて検討した。また、モルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤から HFT-290 1mg 又は 2mg へ切替え後、投与開始 4 週後までの短期間の評価を行った第Ⅲ相長期投与試験の FAS1 にて検討した。

HFT-290 4、6mg の高用量群については、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から HFT-290 4mg 又は 6mg へ切替え後、増量に制限を設けた第Ⅲ相検証試験の FAS、同じくモルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から HFT-290 4mg 又は 6mg へ切替え後、投与開始 4 週後までの短期間の評価を行った第Ⅲ相長期投与試験の FAS1 にて検討した。

その結果、初回投与量別の切替えにおいて、HFT-290 の有効性が認められた。以下にその詳細を示す。

(1) HFT-290 1、2mg の低用量群

1) 第Ⅲ相検証試験

疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間は、86.2 (80.7~90.6) % (175/203 例) であり、95%信頼区間の下限值が臨床的、統計的に意義のある閾値達成率 (60%) 以上であったことから非がん性慢性疼痛に対し有効であった。

2) 第Ⅲ相長期投与試験

FAS1 の VAS 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) の推移は、「強オピオイド鎮痛剤の低用量群 (HFT-290 1、2mg)」で投与前 $51.92 \pm 21.82\text{mm}$ 、4 週後又は中止時 $49.18 \pm 23.44\text{mm}$ であり、投与前から 4 週後まで一定の推移を示した。「弱オピオイド鎮痛剤群 (HFT-290 1、2mg)」では、投与前 $63.76 \pm 10.86\text{mm}$ 、

4 週後又は中止時 $53.93 \pm 19.99\text{mm}$ であり、投与前から 4 週後まで減少の推移を示した。

(2) HFT-290 4、6mg の高用量群

1) 第Ⅲ相検証試験

HFT-290 の疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間は、90.9 (58.7~99.8) % (10/11 例) であり、95%信頼区間の下限値は閾値達成率 (60%) をわずかに下回った。HFT-290 4、6mg の高用量群の例数は少数であり、HFT-290 の有効性について考察することは困難であるものの閾値達成率 (60%) をわずかに下回っている程度であった。また、疼痛コントロール達成率は 90%を超えており、低用量 (HFT-290 1、2mg) も加えた全体の疼痛コントロール達成率である 86.4%を上回っていることから、非がん性慢性疼痛に対する有効性が示唆されたと考える。なお、対照薬としたモルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間は、85.7 (42.1~99.6) % (6/7 例) であり、HFT-290 と同様の結果であった。

2) 第Ⅲ相長期投与試験

FAS1 の VAS 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) の推移は、「強オピオイド鎮痛剤の高用量群 (HFT-290 4、6mg)」で投与前 $59.43 \pm 19.84\text{mm}$ 、4 週後又は中止時 $55.33 \pm 22.79\text{mm}$ であり、投与前から 4 週後まで一定の推移を示した。

2.7.3.4.3 用量調整方法

HFT-290 の用量調整方法は既承認のフェンタニルテープ剤 (3 日製剤) 等オピオイド鎮痛剤の臨床使用で通常実施されているように、患者の疼痛の状態及び副作用発現状況等を勘案し、医師の判断により調整することを予定している。

初回投与量で十分な鎮痛効果が得られなかった場合には、副作用が忍容できる範囲内で鎮痛効果が得られる投与量まで増量する必要がある、忍容できない副作用が認められた場合には、減量が必要であると考えられる。第Ⅲ相検証試験は有効性評価のために初回投与量からの増量期間及び増量の上限を規定していた試験であり、第Ⅲ相長期投与試験では、医師が被験者の疼痛の状態を観察し、必要に応じ増量していたことから、用量調整の妥当性に関しては、実際の臨床症状に応じて調整を行った第Ⅲ相長期投与試験の結果に基づいて検討した。なお、投与期間中、HFT-290 は胸部、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに 1 日 1 回投与した。

第Ⅲ相長期投与試験における治験薬の投与量の推移は経時的な増加傾向がみられたものの、その変動は 12 週以降でわずかであった。一方、長期投与時の有効性評価項目である FAS2 の VAS 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、投与前 $57.46 \pm 19.87\text{mm}$ 、4 週後 $50.34 \pm 22.27\text{mm}$ 、6 週後 $47.8 \pm 22.9\text{mm}$ 、24 週後 $45.7 \pm 24.2\text{mm}$ 、52 週後 $46.9 \pm 25.2\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $47.8 \pm 24.7\text{mm}$ であり、投与前から 6 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。

以上のことより、非がん性慢性疼痛に対し、HFT-290 を用量調整することにより長期にわたり有効に使用できることが確認された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第Ⅲ相長期投与試験でFAS2 の通期における治験薬投与量の推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.3.5-1に示した。治験薬投与量（平均値 + 標準偏差）は投与開始日 $2.1 \pm 1.5\text{mg}$ 、4 週後 $2.8 \pm 2.5\text{mg}$ 、12 週後 $3.2 \pm 3.1\text{mg}$ 、24 週後 $3.4 \pm 3.1\text{mg}$ 、52 週後 $3.5 \pm 3.1\text{mg}$ 、52 週後又は中止時 $3.4 \pm 3.0\text{mg}$ であり、経時的な増加傾向がみられたものの、その変動は 12 週以降でわずかであった。

第Ⅲ相長期投与試験の有効性評価項目のうち、FAS2 の通期におけるVAS値の推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.3.3-3に示した。FAS2 の通期におけるVAS値（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、投与前が $57.46 \pm 19.87\text{mm}$ であった。投与後は、4 週後 $50.34 \pm 22.27\text{mm}$ 、24 週後 $45.7 \pm 24.2\text{mm}$ 、52 週後 $46.9 \pm 25.2\text{mm}$ 、52 週後又は中止時 $47.8 \pm 24.7\text{mm}$ であった。VAS値は投与前から 6 週後まで経時的に減少し、その後は 52 週後まで一定の推移を示した。

また、FAS2 の通期におけるレスキューの使用状況では、レスキュー使用回数（平均値）は、投与前から 52 週後まで 1 回未満の推移を示した。52 週後又は中止時は 0.77 回であり、レスキュー使用量（平均値）は、投与前 4.99mg 、52 週後又は中止時 11.12mg 、レスキュー使用率は 22.6～38.5% であった。

さらに、QOL の評価指標として設定した「治療目標の達成度」、「SF-36v2」及び「睡眠の質」は、いずれも期間を通してほぼ一定であり QOL は維持された。

以上より、HFT-290 は 52 週の投与期間において、複数の有効性評価で長期投与に伴う効果の減弱は認められず、耐薬性の問題はないと考えられた。

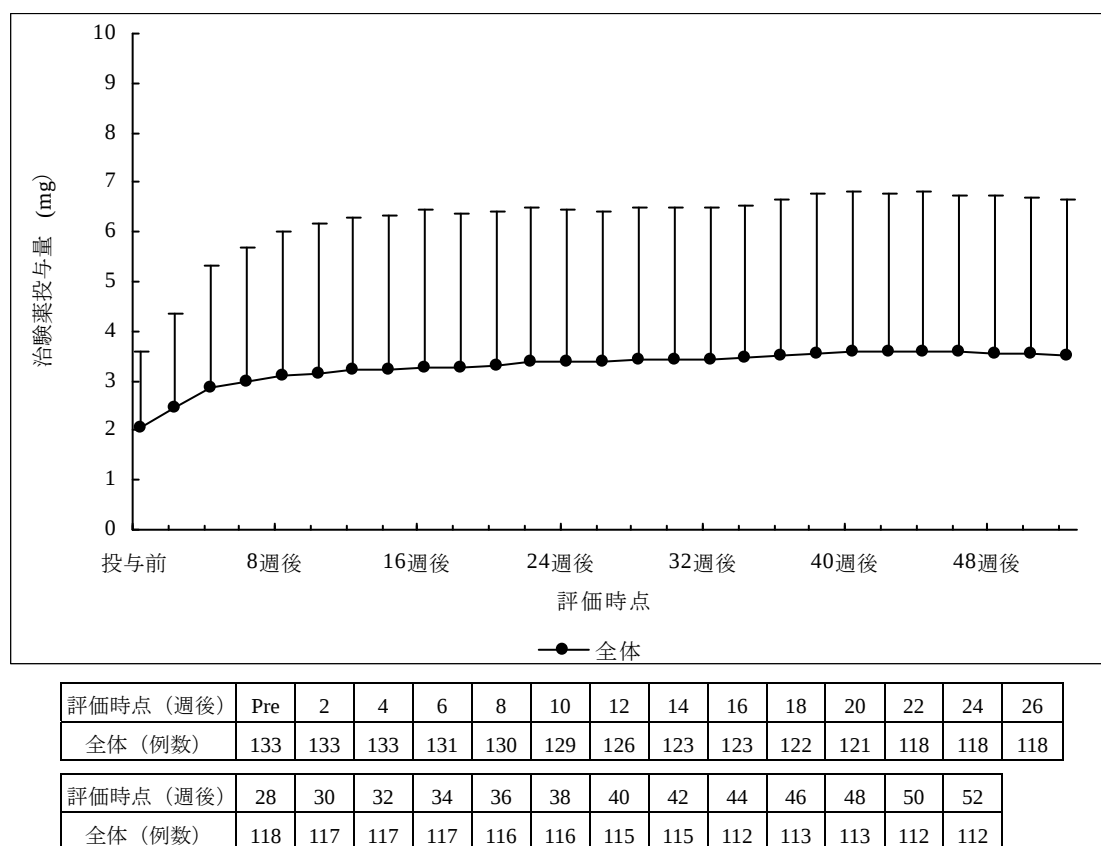


図 2.7.3.5-1 通期における各評価時点の治験薬投与量の推移 (平均値 + 標準偏差) (FAS2)
 総括報告書図 14.1.4-5 (5.3.5.2-1) より作成

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性試験の要約

表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果の要約 (主要解析対象集団)

表 2.7.3.6-3 第Ⅲ相検証試験におけるHFT-290 群の疼痛コントロール達成率 (PPS)

2.7.3.7 参考文献

- 1) Todd KH, Funk JP. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. Acad Emerg Med 1996; 3: 142-6. (参考文献 5.4.2-15)
- 2) 宮崎東洋, 並木昭義, 小川節郎, 北島敏光, 増田 豊, 巖 康秀ほか. がん疼痛に対する HFT-290 の第Ⅲ相臨床試験－用量換算検証試験－. 臨床医薬 2010; 26: 649-60. (参考文献 5.4.2-16)
- 3) 宮崎東洋, 花岡一雄, 小川節郎, 鈴木康正, 野上昌二, 田熊清貴. デュロテップ MT パッチの非癌性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験Ⅱ－多施設共同非盲検非対照試験－. 新薬と臨床 2010; 59: 181-200. (参考文献 5.4.2-17)
- 4) デュロテップ MT パッチ 2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mg 審査報告書. 平成 21 年 12 月. (参考文献 5.4.1-6)

表 2.7.3.6-1 有効性試験の要約

試験名 治験実施 計画書番号 資料番号	目標症例数 (計画時)	治験 期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	登録（ランダム化）例数 / 完了例数（解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値（最小 値～最大値） ^{a)}	主な選択基準	主たるエンド ポイント
第Ⅲ相 検証試験 HFT-290-13 5.3.5.1-1	前観察期登 録例数：289 解析対象例 数：260	20 年 月 ～ 20 年 月	ランダム化 二重盲検	有効性及び 安全性	HFT-290： 胸部、腹部、上腕部又は大腿部に投与し、1 日 （約 24 時間）ごとに貼り替えた。同意取得前 7 日間から前観察期にかけて投与されたオピ オイド鎮痛剤の 1 日投与量を基に切替え換算 表に従って換算し、1、2、4 又は 6mg のいづ れかを選択した。増量は用量調節期に増量基 準に従って 1 段階まで可とした。 モルヒネ塩酸塩錠： 投与量に応じて 1 日 1～複数回経口投与した。 同意取得前 7 日間から前観察期にかけて投与 されたオピオイド鎮痛剤の 1 日投与量を基に 切替え換算表に従って投与量を決定した。増 量は用量調節期に増量基準に従って 1 段階ま で可とした。 投与期間：12 週間（用量調節期 2 週間、用量 固定期 10 週間）	HFT-290 群： 用量調節期登録例 214 / 用量固定期 2 週後完了例 197 / 完了例 181 モルヒネ塩酸塩錠群： 用量調節期登録例 72 / 用量固定期 2 週後完了例 68 / 完了例 61	HFT-290 群： 109 / 105 69.0 歳（25～89 歳） モルヒネ塩酸塩錠 群：35 / 36 67.0 歳（29～85 歳）	年齢：20 歳以上 同意取得前 12 週間 以上持続している慢 性疼痛を有する	疼痛コントロ ール達成率
第Ⅲ相 長期投与試験 HFT-290-14 5.3.5.2-1	登録目標例 数：100	20 年 月 ～ 20 年 月	非盲検 非対照	長期投与時 の安全性、有 効性及び薬 物動態	胸部、腹部、上腕部又は大腿部に投与し、1 日 （約 24 時間）ごとに貼り替えた。 初回投与量は、治験薬投与開始直前 3 日間に 投与されたオピオイド鎮痛剤の 1 日投与量を 基に切替え換算表に従って換算し、1、2、4 又 は 6mg のいずれかを選択した。増量は増量基 準に従って行った。最大投与量は 24mg までと した。 投与期間：52 週間（第Ⅰ期 4 週間、第Ⅱ期 48 週間）	第Ⅰ期登録例 154 / 第Ⅰ 期完了例 138 / 第Ⅱ期登 録例 133 / 第Ⅱ期完了例 112	FAS1： 70 / 84 64.5 歳（28～91 歳） FAS2： 62 / 71 63.0 歳（28～91 歳）	年齢：20 歳以上 同意取得前 12 週間 以上持続している慢 性疼痛を有する	各評価日の VAS 値及びそ の推移

a：第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験の主要解析対象集団である FAS について記載した。

表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果の要約（主要解析対象集団）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	投与期間	主要解析 対象集団	投与群	主要解析 対象例数	有効性の主な評価結果		
第Ⅲ相検証試験 HFT-290-13 5.3.5.1-1	12 週間（用量調節期 2 週間、 用量固定期 10 週間）	FAS	HFT-290	214	疼痛コントロール達成率	86.4%	
					95%信頼区間	81.1～90.7%	
			モルヒネ塩酸塩錠	71	疼痛コントロール達成率	90.1%	
					95%信頼区間	80.7～95.9%	
第Ⅲ相長期投与試験 HFT-290-14 5.3.5.2-1	52 週間（第Ⅰ期 4 週間、 第Ⅱ期 48 週間）	FAS1		154	医師による総合評価	有効：98.6%（136/138 ^a 例） 無効：1.4%（2/138 ^a 例）	
					各評価時点の VAS 値 （平均値 ± 標準偏差） （mm）	投与前	56.66 ± 19.62
						4 週後	51.17 ± 22.28
						4 週後又は中止時	51.71 ± 22.44
		FAS2		133	各評価時点の VAS 値 （平均値 ± 標準偏差） （mm）	投与前	57.46 ± 19.87
						4 週後	50.34 ± 22.27
						8 週後	49.5 ± 23.2
						12 週後	47.0 ± 23.3
						24 週後	45.7 ± 24.2
						36 週後	47.3 ± 24.7
						52 週後	46.9 ± 25.2
						52 週後又は中止時	47.8 ± 24.7

a：投与 4 週後評価実施例

表 2.7.3.6-3 第Ⅲ相検証試験における HFT-290 群の疼痛コントロール達成率 (PPS)

先行オピオイド鎮痛剤	例数	疼痛コントロール 達成例数	疼痛コントロール 達成率	95%信頼区間
全体	172	162	94.2	89.6～97.2
モルヒネ塩酸塩経口剤	52	48	92.3	81.5～97.9
フェンタニル経皮吸収型製剤	120	114	95.0	89.4～98.1

単位：%

総括報告書表 14.2.1-1 (5.3.5.1-1) から引用