

## 審査報告書

平成 30 年 5 月 16 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] ①フェントステープ 0.5 mg  
②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] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 8 月 31 日
- [剤形・含量] 1 枚中にフェンタニルクエン酸塩 0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg 又は 8 mg を含有する経皮吸収型製剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)  
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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疼痛を伴う各種癌及び中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛（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。）に関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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

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

(変更なし)

[用法及び用量]

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.5 mg、  
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。

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 23 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] フェントステープ 0.5 mg、同テープ 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] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 8 月 31 日
- [剤形・含量] 1 枚中にフェンタニルクエン酸塩 0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg 又は 8 mg を含有する経皮吸収型製剤

- [申請時の効能・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は限る。）
- 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

(変更なし)

- [申請時の用法・用量] 本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。
- 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。
- 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.5 mg、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。

(下線部今回追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
8. 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.....	12
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、1962年にベルギーで合成された選択的 $\mu$ オピオイド受容体作動薬である。

本剤1、2、4、6及び8mg製剤は、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」の効能・効果で、また2014年6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」の効能追加が承認されている。

本剤の初回貼付用量の選択肢に0.5mgを追加すること、及びより小さい増減量幅(0.5mg単位)で本剤の用量調節を可能とすることを目的に、申請者は本剤0.5mg製剤を開発し、がん性疼痛患者を対象とした臨床試験(HFT-290-17試験)を20■年■月に開始した。以上の経緯を踏まえ、今般、本剤の用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請及び本剤0.5mg製剤の剤形追加に係る製造販売承認申請が行われた。なお海外では、2017年7月時点で、本剤の開発は行われていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、本剤0.5mg製剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に関する資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、健康成人男性を対象とした薬物動態試験(CTD 5.3.1.2-1: HFT-290-15試験)の成績が提出された。血清中本薬濃度は、LC/MS/MS法(定量下限: 2.00 pg/mL)により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち $t_{max}$ は中央値を、その他は平均値±標準偏差を示す。



表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	HFT-290-15 試験	III	健康成人男性	20	本剤 0.5 又は 1 mg 製剤 1 枚を 24 時間単回貼付	安全性 薬物動態
	国内	HFT-290-17 試験	III	がん性疼痛患者	49	本剤 0.5 mg 製剤を 1 日 1 回計 7 日間反復貼付	有効性 安全性

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 24 時間単回貼付試験 (CTD 5.3.1.2-1: HFT-290-15 試験<20 年 月 月>)

健康成人男性（目標被験者数 20 例）を対象に、本剤 0.5 又は 1 mg 製剤 1 枚を単回貼付したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態については、6.1 参照）。

用法・用量は、本剤 0.5 又は 1 mg 製剤 1 枚を 24 時間胸部に単回貼付することとされた。

登録された 20 例全例が、本剤を貼付され、安全性解析対象集団であった。このうち治験中止例は 2 例であり、中止理由は被験者による採血拒否（0.5 mg 製剤貼付時）及び有害事象（1 mg 製剤貼付時）各 1 例であった。

安全性について、有害事象は 0.5 mg 製剤貼付時の 57.9%（11/19 例）、1 mg 製剤貼付時の 31.6%（6/19 例）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、0.5 mg 製剤及び 1 mg 製剤貼付時のそれぞれ 57.9%（11/19 例）及び 31.6%（6/19 例）に認められ、複数例に認められた事象は、適用部位紅斑（0.5 mg 製剤貼付時 4 例、1 mg 製剤貼付時 4 例、以下同順）、悪心（3 例、1 例）及び腹部膨満（2 例、0 例）、腹痛（1 例、1 例）及び傾眠（1 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

### 7.1.2 他のオピオイド鎮痛剤からの切替え試験 (CTD 5.3.5.2-1: HFT-290-17 試験<20 年 月 月>)

他のオピオイド鎮痛剤により疼痛がコントロールされている日本人がん性疼痛患者<sup>2)</sup>（目標症例数 45 例）を対象に、本剤 0.5 mg 製剤へ切り替え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、本剤 0.5 mg 製剤を胸部に 24 時間毎に貼付することとされ、貼付期間は 7 日間と設定された。なお、突出痛に対するレスキュー薬として、オキシコドン塩酸塩水和物散 2.5 mg/回が投与可能とされた。

登録された 49 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。このうち治験中止例は 1 例であり、中止理由は治験実施計画書からの逸脱により治験の継続が困難となったためであった。

1) MedDRA/J Ver

2) 以下をすべて満たす患者と定義された。

- 同意取得時にオキシコドン経口剤 10 mg/日以下、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下又はモルヒネ注射剤（静脈内投与に限る）5 mg/日以下（レスキューの用量を除く）が投与されている。
- 同意取得時前日 24 時間のレスキュー使用回数が 2 回以下である。
- 観察期登録前 24 時間の安静時の平均的な痛みの程度が VAS 値で 35 mm 未満にコントロールされている。

有効性について、主要評価項目である本剤貼付開始後 7 日目におけるベースラインからの VAS 値の変化量<sup>3)</sup>の平均値 [95%CI] (mm) は 1.4 [-0.8, 3.6] であり、95%CI の上限及び下限の絶対値は予め設定された有効性の閾値 (15 mm 以下) の範囲内であった。また、本剤貼付開始後 7 日目においてレスキュー薬投与は 48 例中 13 例 (27.1%) で行われ、レスキュー投与回数 (平均値±標準偏差) は 0.4±0.9 回/日であった。

安全性について、有害事象<sup>4)</sup>は 24.5% (12/49 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 10.2% (5/49 例) に認められ、事象の内訳は適用部位紅斑、出血性直腸潰瘍・リンパ球百分率減少、血中 ALP 増加、運動失調及び傾眠各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) 並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、HFT-290-17 試験において、本剤貼付開始後 7 日目におけるベースラインからの VAS 値の変化量を主要評価項目として設定した経緯、及び当該評価項目の臨床的意義、並びに HFT-290-17 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

HFT-290-17 試験では、日本人がん性疼痛患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 (HFT-290-09 試験)<sup>4)</sup>と同様に、貼付開始後 7 日目におけるベースラインからの VAS 値の変化量を主要評価項目として設定した。また、当該変化量 (平均値) について、95%CI の上限及び下限の絶対値がいずれも 15 mm 以下であるときに、前治療オピオイド鎮痛剤と本剤投与時における VAS 値は同程度であると判断した。

HFT-290-17 試験において主要評価項目とされた本剤貼付開始後 7 日目におけるベースラインからの VAS 値の変化量について、当該変化量 (平均値) の 95%CI の上限及び下限の絶対値がいずれも 15 mm 以下であったことから (7.1.2 参照)、予め設定された本剤 0.5 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量は妥当であり、本剤 0.5 mg の有効性は示されたと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の初回貼付用量を 0.5 mg としたときの安全性について、以下のように説明している。

他のオピオイド鎮痛剤を使用中の日本人がん性疼痛患者を対象に本剤 0.5 mg を貼付した HFT-290-17 試験、並びに他のオピオイド鎮痛剤を使用中の日本人がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼

3) 治験薬投与開始後 7 日目における VAS 値が欠測している場合、治験薬投与後の VAS 値において最も悪化したデータで欠測を補完した。

4) 「平成 22 年 2 月 3 日付け審査報告書 フェントステープ 1 mg 他」参照

痛患者を対象に本剤を 1 mg 以上の初回貼付用量から貼付した臨床試験<sup>5)</sup>における、本剤の初回貼付用量別の有害事象の発現状況は表 3 のとおりであった。本剤の初回貼付用量が 1 mg 以上の場合と比較して 0.5 mg の場合、すべての有害事象、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び高度の有害事象の発現割合は低い傾向を示した。また、0.5 mg のみで認められた有害事象は、出血性直腸潰瘍、末梢腫脹及び運動失調（各 1 例）であり、このうち出血性直腸潰瘍及び運動失調は本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれの事象も非重篤であった。

表 3 初回貼付用量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象患者	がん性疼痛患者						非がん性慢性疼痛患者			
	0.5 mg <sup>a)</sup>	1 mg <sup>b)</sup>	2 mg <sup>b)</sup>	4 mg <sup>b)</sup>	6 mg <sup>b)</sup>	8 mg <sup>b)</sup>	1 mg <sup>c)</sup>	2 mg <sup>c)</sup>	4 mg <sup>c)</sup>	6 mg <sup>c)</sup>
本剤初回貼付用量	0.5 mg <sup>a)</sup>	1 mg <sup>b)</sup>	2 mg <sup>b)</sup>	4 mg <sup>b)</sup>	6 mg <sup>b)</sup>	8 mg <sup>b)</sup>	1 mg <sup>c)</sup>	2 mg <sup>c)</sup>	4 mg <sup>c)</sup>	6 mg <sup>c)</sup>
評価例数	49	118	208	64	27	28	202	124	29	13
すべての有害事象	12 (24.5)	102 (86.4)	184 (88.5)	60 (93.8)	23 (85.2)	25 (89.3)	168 (83.2)	102 (82.3)	28 (96.6)	13 (100)
死亡	0	2 (1.7)	5 (2.4)	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	19 (16.1)	22 (10.6)	10 (15.6)	7 (25.9)	4 (14.3)	11 (5.4)	7 (5.6)	2 (6.9)	1 (7.7)
投与中止に至った有害事象	0	2 (1.7)	9 (4.3)	6 (9.4)	1 (3.7)	1 (3.6)	14 (6.9)	13 (10.5)	2 (6.9)	0
高度の有害事象	3 (6.1)	12 (10.2)	16 (7.7)	11 (17.2)	2 (7.4)	3 (10.7)	7 (3.5)	4 (3.2)	2 (6.9)	0
個別の有害事象 <sup>d)</sup>										
白血球数減少	3 (6.1)	12 (10.2)	19 (9.1)	5 (7.8)	2 (7.4)	1 (3.6)	1 (0.5)	3 (2.4)	1 (3.4)	0
好中球百分率減少	2 (4.1)	6 (5.1)	6 (2.9)	2 (3.1)	1 (3.7)	1 (3.6)	0	1 (0.8)	0	0
傾眠	1 (2.0)	23 (19.5)	29 (13.9)	14 (21.9)	4 (14.8)	4 (14.3)	54 (26.7)	31 (25.0)	9 (31.0)	3 (23.1)
悪心	1 (2.0)	24 (20.3)	49 (23.6)	8 (12.5)	7 (25.9)	7 (25.0)	43 (21.3)	32 (25.8)	8 (27.6)	5 (38.5)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.0)	4 (3.4)	5 (2.4)	2 (3.1)	1 (3.7)	2 (7.1)	3 (1.5)	1 (0.8)	0	0
適用部位紅斑	1 (2.0)	2 (1.7)	10 (4.8)	6 (9.4)	1 (3.7)	0	5 (2.5)	4 (3.2)	1 (3.4)	0
AST 増加	1 (2.0)	6 (5.1)	17 (8.2)	4 (6.3)	2 (7.4)	2 (7.1)	2 (1.0)	3 (2.4)	0	0
リンパ球百分率減少	1 (2.0)	3 (2.5)	14 (6.7)	6 (9.4)	3 (11.1)	2 (7.1)	8 (4.0)	4 (3.2)	1 (3.4)	2 (15.4)
血中 ALP 増加	1 (2.0)	3 (2.5)	12 (5.8)	2 (3.1)	3 (11.1)	0	3 (1.5)	3 (2.4)	0	0
背部痛	1 (2.0)	2 (1.7)	6 (2.9)	2 (3.1)	0	1 (3.6)	3 (1.5)	3 (2.4)	0	1 (7.7)
体温上昇	1 (2.0)	1 (0.8)	5 (2.4)	3 (4.7)	0	2 (7.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (2.0)	2 (1.7)	5 (2.4)	3 (4.7)	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (0.5)	4 (3.2)	0	0
脱水	1 (2.0)	1 (0.8)	3 (1.4)	3 (4.7)	0	1 (3.6)	1 (0.5)	3 (2.4)	0	0
転倒	1 (2.0)	2 (1.7)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0	5 (2.5)	1 (0.8)	2 (6.9)	0
血中ナトリウム減少	1 (2.0)	0	1 (0.5)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
腸炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (7.7)
出血性直腸潰瘍	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) HFT-290-17 試験

b) HFT-290-01 試験、99290101 試験、99290111 試験、HFT-290-04 試験、HFT-290-06 試験、HFT-290-08 試験、HFT-290-09 試験、HFT-290-10 試験

c) HFT-290-13 試験、HFT-290-14 試験

d) HFT-290-17 試験で認められた有害事象

機構は、以下のよう考える。

これまでに実施した本剤の臨床試験における初回貼付用量別の有害事象の発現状況から、初回貼付用量を 0.5 mg としたときに新たに注目すべき安全性上の懸念は生じていない。本剤は患者の状態や症状に応じて貼付用量を調節することが想定される薬剤であることから、本剤を 1 mg 以上

5) がん性疼痛患者を対象とした臨床試験： HFT-290-01 試験、99290101 試験、99290111 試験、HFT-290-04 試験、HFT-290-06 試験、HFT-290-08 試験、HFT-290-09 試験、HFT-290-10 試験

非がん性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験： HFT-290-13 試験、HFT-290-14 試験

の初回貼付用量から貼付したときに注意を要する呼吸抑制、意識障害、依存性、ショック、アナフィラキシー、及び痙攣の有害事象の発現に対しては、本剤の初回貼付用量を 0.5 mg とする場合においても同様に注意喚起する必要がある。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、がん性疼痛及び非がん性慢性疼痛の薬物療法における本剤 0.5mg 製剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、がん性疼痛及び非がん性慢性疼痛の治療において、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用され、添付文書に記載されている前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切替え換算表に基づいて本剤 1～6 mg の範囲で初回貼付用量が決定される。しかしながら、オピオイドスイッチングに際して、副作用の発現により切り替える場合、全身状態が不良である場合等には、切替え前後のオピオイド鎮痛剤が等力価となる目安の用量と比較して低用量への切替えを考慮することがある旨が報告されている（薬局 2015; 66: 1933-8、慢性疼痛治療 初版. 医薬ジャーナル社; 2015. p126）。以上より、本剤の貼付開始に際して本剤 0.5 mg 製剤が新たな選択肢として使用可能となることは、本剤を 1 mg よりも少量から開始することが望ましいと考えられる患者に対して有益であると考えられる。

HFT-290-17 試験においてがん性疼痛患者に対する本剤 0.5 mg の有効性及び忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、並びに非がん性慢性疼痛患者においても、がん性疼痛患者と同様に本剤 0.5 mg から開始することは可能と考えられること（7.R.4.1 参照）から、本剤 0.5 mg 製剤は、本剤を 1 mg よりも少量から開始することが望ましいと考えられる患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 7.R.4 用法・用量について

#### 7.R.4.1 初回貼付用量について

申請者は、本剤の初回貼付用量に 0.5 mg を追加すること、及び前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切替え換算表のうち、本剤 0.5mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量設定の適切性について、以下のように説明している。

HFT-290-17 試験における本剤の用量について、HFT-290-15 試験の結果（6.1 参照）に基づき算出した本剤 0.5 mg 貼付時の定常状態における推定平均吸収量（0.15 mg/日）は、本剤と同一成分を含有するフェンタニルクエン酸塩注射剤における、がん性疼痛に対する持続静脈内投与の維持用量の下限（0.1 mg/日）を上回ったことを踏まえ、0.5 mg と設定した。また、本剤 0.5 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量を、本剤 1 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量の 1/2（モルヒネ経口剤 15 mg/日、モルヒネ注射剤 5 mg/日及びオキシコドン経口剤 10 mg/日）以下と設定した。なお、モルヒネ坐剤及びフェンタニル経皮吸収型製剤については、本剤 0.5 mg に対応する用量を投与可能な製剤が承認されていないことから、HFT-290-17 試験の前治療オピオイド鎮痛剤として設定しなかった。

HFT-290-17 試験において本剤 0.5 mg の有効性が確認されたこと及び忍容可能な安全性プロフ

ファイルが示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、がん性疼痛患者に対する本剤の初回貼付用量に 0.5 mg を追加すること、及び HFT-290-17 試験で設定した本剤 0.5 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量設定は適切であると考え。また、非がん性慢性疼痛患者を対象として本剤 0.5 mg の有効性及び安全性を確認するための臨床試験は実施していないが、以下の理由から、非がん性慢性疼痛患者においても、本剤の初回貼付用量に 0.5 mg を追加すること、並びに本剤 0.5 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量を、本剤 1 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量の 1/2（モルヒネ経口剤 15 mg/日及びコデイン経口剤 90 mg/日）以下と規定することは可能と考える。

- がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者に対する本剤の既承認の初回貼付用量に差異はないこと。
- 本剤の添付文書において、非がん性慢性疼痛患者に対する前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切替え換算表は、がん性疼痛患者に対する切替え換算表と同じ換算比に基づき規定されていること。
- 非がん性慢性疼痛患者に対する切替え換算表のみに規定されているオピオイド鎮痛剤であるコデイン経口剤については、モルヒネ経口剤に対するコデイン経口剤の効力比が 6:1 であること（緩和医療薬学. 南江堂; 2013. p59）。

機構は、HFT-290-17 試験では、モルヒネ注射剤及びモルヒネ経口剤により前治療が行われた患者数が極めて限られたことを踏まえ、本剤 0.5 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量設定のうち、モルヒネ注射剤及びモルヒネ経口剤の用量設定の適切性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。

HFT-290-17 試験のがん性疼痛患者における前治療オピオイド鎮痛剤<sup>6)</sup>の内訳は、49 例のうち 48 例がオキシコドン経口剤、1 例がモルヒネ注射剤であり、モルヒネ注射剤及びモルヒネ経口剤から本剤 0.5 mg への切替え例は限られた。しかしながら、国内の診療ガイドライン（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014. p50）等において、モルヒネ経口剤のオキシコドン経口剤及びモルヒネ注射剤に対する効力比はそれぞれ 1:1.5 及び 1:2~3 とされていることを踏まえると、本剤 0.5 mg へ切り替えるモルヒネ注射剤及びモルヒネ経口剤の用量として、HFT-290-17 試験で規定した用量（それぞれ 5 mg/日以下及び 15 mg/日以下）を設定することは可能と考える。なお、モルヒネ注射剤により前治療が行われた 1 例について、貼付開始後 7 日目におけるベースラインからの VAS 値の変化量は 18.0 mm であり、予め設定された有効性の閾値である 15 mm を上回ったものの、当該患者におけるベースラインからの VAS 値の変化量の経時推移は、本剤貼付開始後 6 日目まで 15 mm を下回っており、貼付開始前と比較して疼痛の改善傾向が認められ、有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

HFT-290-17 試験等の成績に基づく申請者の説明を了承し、本剤の初回貼付用量に 0.5 mg を追加

---

6) HFT-290-17 試験では、前治療オピオイド鎮痛剤としてオキシコドン経口剤 10 mg/日以下、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下又はモルヒネ注射剤（静脈内投与に限る）5 mg/日以下が使用されている患者が対象とされた。

すること、及び添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項における前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切替え換算表において、本剤 0.5 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量を、本剤 1 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量の 1/2 以下と規定することは可能であると判断した。ただし、本剤 0.5 mg 製剤の使用経験が極めて限られる、非がん性慢性疼痛患者、並びにモルヒネ経口剤及びモルヒネ注射剤により前治療が行われたがん性疼痛患者における本剤の安全性情報等については引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.4.2 モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える際の初回貼付用量について

機構は、本剤の添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合、患者の状態に応じて本剤 0.5 又は 1 mg の 2 用量を選択可能とする旨が記載されていることから、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg へ切り替えたときの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

他のオピオイド鎮痛剤を使用中の日本人がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験<sup>5)</sup>における、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg への切替え例、及びモルヒネ経口剤 15 mg/日超相当のオピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg への切替え例における有害事象の発現状況は表 4 のとおりであった。がん性疼痛患者では前治療オピオイド鎮痛剤の用量によって有害事象の発現割合に明らかな差異は認められなかったが、非がん性慢性疼痛患者では、モルヒネ経口剤 15 mg/日超相当のオピオイド鎮痛剤から切り替えた集団と比較して、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当の場合、すべての有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現割合は高値を示した。非がん性慢性疼痛患者において認められた死亡以外の重篤な有害事象 6 例について、事象の内訳は心筋虚血、憩室炎、腰椎骨折、頸髄症、薬剤離脱症候群及び脳梗塞各 1 例であり、このうち憩室炎及び薬剤離脱症候群<sup>7)</sup>については本剤との因果関係が否定されなかった。

表 4 本剤を 1 mg から開始した集団における  
前治療オピオイド鎮痛剤の用量別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

前治療オピオイド鎮痛剤の 用量	がん性疼痛 <sup>a)</sup>		非がん性慢性疼痛 <sup>b)</sup>	
	15 mg/日以下	15 mg/日超 29 mg/日以下	15 mg/日以下	15 mg/日超 29 mg/日以下
評価例数	40	94	41	30
すべての有害事象	34 (85.0)	81 (86.2)	38 (92.7)	23 (76.7)
死亡	0	3 (3.2)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	5 (12.5)	16 (17.0)	6 (14.6)	0
投与中止に至った有害事象	1 (2.5)	5 (5.3)	6 (14.6)	1 (3.3)
高度の有害事象	3 (7.5)	8 (8.5)	4 (9.8)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) HFT-290-01 試験、99290101 試験、99290111 試験、HFT-290-04 試験、HFT-290-06 試験、HFT-290-08 試験、HFT-290-09 試験、HFT-290-10 試験

b) HFT-290-13 試験、HFT-290-14 試験

7) 薬剤離脱症候群については、本剤を 8 mg まで増量し、投与中止後に発現した事象であった。

機構は、以下のように考える。

以下の理由等を踏まえると、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項における、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合に本剤 0.5 又は 1 mg の 2 用量を選択可能とする旨を削除し、がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者に対する前治療オピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg への切替え換算表については、モルヒネ経口剤 15 mg/日を超え、29 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から切り替える旨を注意喚起すべきである。

- 非がん性慢性疼痛患者では、モルヒネ経口剤 15 mg/日超相当のオピオイド鎮痛剤からの切替え例と比較して、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg への切替え例では重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと（表 4 参照）。
- 他のオピオイド鎮痛剤を使用中の日本人がん性疼痛患者を対象に本剤 0.5 mg を貼付した HFT-290-17 試験、並びに他のオピオイド鎮痛剤を使用中の日本人がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者を対象に本剤を 1 mg 以上の初回貼付用量から貼付した臨床試験<sup>5)</sup>における本剤の初回貼付用量別の有害事象発現状況について、初回貼付用量が 0.5 mg の場合と比較して 1 mg 以上の場合の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと（7.R.2 参照）。

#### 7.R.4.3 用量調節について

申請者は、本剤の用量調節を 0.5 mg 単位で行うことの適切性について、以下のように説明している。

本剤の用量調節を 0.5 mg 単位で行った臨床試験成績はない。しかしながら、オピオイド鎮痛剤の投与後に用量調節が必要となった場合、オピオイド鎮痛剤の用量を増減量する目安として、患者の状態に応じて定時投与の 1 日量の 10～50%とする旨の報告があることから（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014. p159-60、薬局 2015;66: 1928-32、慢性疼痛治療 初版. 医薬ジャーナル社; 2015. p56 及び 145）、より小さい増減量幅（0.5 mg 単位）で本剤の用量調節を可能とすることは有用であると考え。また、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項における本剤増量時の増量幅として、1 及び 2 mg に加えて、0.5 及び 1.5 mg を追記することが適切であると考え。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、HFT-290-17 試験の成績を踏まえると、本剤を 0.5 mg から開始したときの安全性プロファイルについて、1 mg 以上から開始したときと比較してリスクが高くなる傾向は認められないこと（7.R.2 参照）から、本申請に関するリスク管理計画において、既承認の用法・用量における医薬品リスク管理計画書で設定されている追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更は、現時点では不要と考える。したがって、本申請の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常の医薬品安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

## 8. 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

### 8.1 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。

### 8.2 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。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤を 0.5 mg から開始したとき、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疼痛を伴う各種癌及び中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤の初回貼付用量に 0.5 mg を追加することは、本剤を 1 mg よりも少量から開始することが望ましいと考えられる患者に対して新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

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。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 5 月 14 日

### 申請品目

- [販 売 名] フェントステープ 0.5 mg、同テープ 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] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 8 月 31 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」のうち、「7.R.4.1 初回貼付用量について」及び「7.R.4.3 用量調節について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員から「7.R.4.2 モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える際の初回貼付用量について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg への切替え例、及びモルヒネ経口剤 15 mg/日超相当のオピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg への切替え例における本剤投与初期(経験的に 2 日以内)の有害事象の発現状況等は不明であるものの、有効性の観点からモルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤からの切替えであっても本剤 0.5 mg ではなく本剤 1 mg への切替えを許容すべきである旨の意見が示された。

機構は、本剤 1 mg へ切り替えた患者のうち、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤からの切替え例とモルヒネ経口剤 15 mg/日超相当のオピオイド鎮痛剤からの切替え例について、切替え後早期の有害事象の発現状況を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。

両集団の発現時期別の有害事象の発現状況について、表 4 と同様の試験成績に基づき検討した。本剤への切替え後早期として、切替え後 2 日以内における有害事象の発現状況を表 5 に示す。非がん性慢性疼痛患者のうち、モルヒネ経口剤 15 mg/日超相当のオピオイド鎮痛剤からの切替え例

と比較して、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤からの切替え例では、本剤 1 mg への切替え後 2 日以内のすべての有害事象、重症度別の有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現割合が 5%以上高かった。また、がん性疼痛患者においても同様の傾向が認められた。

表 5 本剤を 1 mg から開始した集団における  
前治療オピオイド鎮痛剤の用量別の有害事象（本剤 1 mg への切替え後 2 日以内）の発現状況（安全性解析対象集団）

前治療オピオイド鎮痛剤の用量（モルヒネ経口剤相当量）	がん性疼痛 <sup>a)</sup>		非がん性慢性疼痛 <sup>b)</sup>	
	15 mg/日以下	15 mg/日超 29 mg/日以下	15 mg/日以下	15 mg/日超 29 mg/日以下
評価例数	40	94	41	30
すべての有害事象	11 (27.5)	21 (22.3)	9 (22.0)	3 (10.0)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (2.5)	0	0	0
高度の有害事象	1 (2.5)	0	0	0
中等度の有害事象	6 (15.0)	8 (8.5)	4 (9.8)	0
軽度の有害事象	5 (12.5)	14 (14.9)	7 (17.1)	3 (10.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	3 (7.3)	0

発現例数（発現割合（%））

a) HFT-290-01 試験、99290101 試験、99290111 試験、HFT-290-04 試験、HFT-290-06 試験、HFT-290-08 試験、HFT-290-09 試験、HFT-290-10 試験

b) HFT-290-13 試験、HFT-290-14 試験

機構は、以下のよう考える。

以下の理由等から、審査報告（1）の「7.R.4.2 モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える際の初回貼付用量について」の項に記載したとおり、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項における、がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者に対する前治療オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量に関する換算表では、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から切り替える際の本剤の用量を 0.5 mg のみに限定した上で、モルヒネ経口剤 15 mg/日を超え、29 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から切り替える際の本剤の用量を 1 mg とするよう記載すべきである。

- がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者のいずれにおいても、モルヒネ経口剤 15 mg/日超相当のオピオイド鎮痛剤からの切替え例と比較して、モルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤からの切替え例で、本剤 1 mg への切替え後 2 日以内における有害事象の発現割合が高いこと（表 5 参照）。
- HFT-290-17 試験における本剤 0.5 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量は、本剤 1 mg に対応する前治療オピオイド鎮痛剤の用量の 1/2（モルヒネ経口剤 15 mg/日、モルヒネ注射剤 5 mg/日及びオキシコドン経口剤 10 mg/日）以下と設定され、当該試験成績に基づき、本剤の初回貼付用量に 0.5 mg を追加すること。

機構は、以上のように用法・用量に関連する使用上の注意の項を変更すること、及びモルヒネ経口剤 15 mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤 1 mg への切替え時の有害事象の発現状況等について医療現場に情報提供することを申請者に指示し、申請者はこれらに従う旨を回答した。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
10	表 4	前治療オピオイド鎮痛剤の用量	前治療オピオイド鎮痛剤の用量 (モルヒネ経口剤相当量)

### 3. 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

#### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

#### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 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。

### 4. 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、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する。なお、本剤 0.5 mg 製剤について、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

#### [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

(変更なし)

#### [用法・用量]

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.5 mg、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。

(下線部今回追加)

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
LC/MS/MS	High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
t <sub>max</sub>	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	Elimination Half-Life	消失半減期
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	フェントステープ
本薬	—	フェンタニルクエン酸塩