

審査報告書

平成 31 年 2 月 4 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] ラフェンタテープ 1.38 mg、同テープ 2.75 mg、同テープ 5.5 mg、同テープ 8.25 mg、同テープ 11 mg
- [一 般 名] フェンタニル
- [申 請 者] 日本臓器製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 5 月 31 日
- [剤形・含量] 1 枚中にフェンタニル 1.38 mg、2.75 mg、5.5 mg、8.25 mg 又は 11 mg を含有する経皮吸収型製剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (5) 新剤形医薬品
- [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がんにおける鎮痛（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がん

[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、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1.38 mg（12.5 µg/hr）、2.75 mg（25 µg/hr）、5.5 mg（50 µg/hr）、8.25 mg（75 µg/hr）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。

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 3 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〕 ラフェンタテープ 1.38 mg、同テープ 2.75 mg、同テープ 5.5 mg、同テープ 8.25 mg、同テープ 11 mg
- 〔一 般 名〕 フェンタニル
- 〔申 請 者〕 日本臓器製薬株式会社
- 〔申請年月日〕 平成 30 年 5 月 31 日
- 〔剤形・含量〕 1 枚中にフェンタニル 1.38 mg、2.75 mg、5.5 mg、8.25 mg 又は 11 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がんにおける鎮痛
- 〔申請時の用法・用量〕 本テープ剤は、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、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本テープ剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1.38 mg（12.5 µg/hr）、2.75 mg（25 µg/hr）、5.5 mg（50 µg/hr）、8.25 mg（75 µg/hr）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。

〔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	4
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	7
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	18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

[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、1959年にベルギーのJanssen社において合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の麻薬性鎮痛剤である。本邦では、本薬を有効成分とする経皮吸収型製剤¹⁾として、3日間貼付型製剤であるデュロテップMTパッチが2008年3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・効果として承認されている。なお、その他にも本薬を有効成分とする1日間貼付型の経皮吸収型製剤として、ワンデュロパッチが2010年10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・効果として承認されている。

本剤は、海外では、[]により、Durogesic及びDuragesic（デュロテップMTパッチの欧州及び米国での販売名）の後発医薬品として開発され、2017年2月時点で米国、英国等を含む29の国又は地域で承認されている。

申請者は、20[]年より本剤の開発に着手し、20[]年からがん性疼痛患者を対象とした臨床試験（NZL-228-II/III-1試験）を開始した。今般、当該試験の成績を含む臨床試験成績等に基づき、新剤形医薬品として製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のフェンタニルは、[]によりMFに登録されており（登録番号[]）、既承認の他社製剤の製造に使用されている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1枚中に原薬1.38 mg、2.75 mg、5.5 mg、8.25 mg又は11 mgを含有するリザーバー型の経皮吸収型製剤である。製剤には、[]、ジプロピレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジメチルポリシロキサン、[]及びエチレン・酢酸ビニル共重合体[]が添加剤として、ポリエチレンテレフタレートフィルムが支持体として、ポリエステルフィルムがライナーとして含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、受入試験、調製、展延、裁断・打抜き、充填、包装・表示及び保管・試験工程からなり、重要工程として、[]工程が設定されている。また、[]工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、TLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（[]）〕、製剤均一性、粘着性、放出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

1) 本邦において本薬を有効成分とするリザーバーシステムの経皮吸収型製剤（販売名：デュロテップパッチ、リザーバー製剤）が2001年10月に「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されているが、2010年4月に薬価基準から削除されている（平成21年3月19日付け厚生労働省告示第93号）。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された安定性試験は表 1 のとおりである。本剤 1.38 mg 及び 11 mg 製剤の実生産スケールで製造された 3 ロットの試験結果が提出され、本剤 2.75 mg、5.5 mg 及び 8.25 mg 製剤については、ブラACKETING法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット ^{a)}	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25℃	60% RH	アルミパウチ包装	36 カ月
加速試験	実生産/3 ロット	40℃	75% RH		6 カ月

a) 本剤 2.75 mg、5.5 mg 及び 8.25 mg 製剤は各 1 ロット測定。測定時点は、開始時、6、12、24 及び 36 カ月。

以上より、製剤の有効期間は、アルミパウチに包装し、室温で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 製剤について

機構は、本剤が 3 日毎に貼り替えて使用するリザーバー型製剤であることから、本剤の放出特性に影響を及ぼす放出調節膜の規格の妥当性に関し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。

放出調節膜として使用するエチレン・酢酸ビニル共重合体 [] の [] の含量及び [] が放出速度に影響を及ぼすことから、エチレン・酢酸ビニル共重合体 [] の規格及び試験方法により [] の含量及び [] を管理している。放出調節膜の [] が規格値の上限值及び下限値付近となる製剤における放出試験の結果から、規格値の範囲内で放出調節膜の [] によって製剤の放出性に大きな相違はなく、 [] に関する規格値は妥当であると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、外用剤において使用前例のない新添加剤であるエチレン・酢酸ビニル共重合体 []、並びに [] 及び [] が含有されている。

機構は、いずれの新添加剤についても、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はなく、安全性についても、提出された資料から、製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

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

本申請は新剤形医薬品に係るものであり、「薬理作用に関する資料」はデュロテップパッチ承認時に評価済みであるとされ、非臨床薬理に関する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

フェンタニル経皮吸収型製剤に関する臨床経験等を踏まえ、本申請にあたり、本薬の新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の経皮投与時の薬物動態について、本剤が既承認製剤であるデュロテップ MT パッチと同一の有効成分及び投与経路であることから、新たな非臨床薬物動態試験を実施する必要はないと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、本剤とデュロテップ MT パッチでは本薬の放出機構が異なる旨が説明されていることから、本剤の臨床試験成績に基づき、本剤とデュロテップ MT パッチで本薬の吸収について明らかな差異がないことを説明する必要があると考える(6.2.1 及び 6.2.2 参照)。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形医薬品に係るものであり、「毒性試験に関する資料」はデュロテップパッチ承認時に評価済みであるとされ、毒性に関する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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、健康成人男性を対象とした本剤と既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤間の生物学的同等性試験 (NZL-228- I -1 試験) の成績が提出された。ヒト血漿中本薬濃度は、LC-MS/MS 法 (定量下限 : 50.0 pg/mL) により定量された。なお、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。

6.1.1 生物学的同等性 (CTD5.3.1.2.1、5.3.1.2.2 : NZL-228- I -1 試験)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤 11.0 mg 又はデュロテップ MT パッチ 16.8 mg 1 枚を上腕部に 72 時間単回貼付し、2 期クロスオーバー法にて両製剤における生物学的同等性を検討したとき、血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-144} の幾何平均値の比 (本剤/デュロテップ MT パッチ) [90%CI] は、それぞれ 1.01 [0.93, 1.10]、0.99 [0.95, 1.04] であり、いずれも 90%CI は予め設定した生物学的同等性の許容域である 0.8~1.25 の範囲内であった。また、貼付期間中の AUC について、血漿中本薬の AUC_{0-24} 、 AUC_{24-48} 、 AUC_{48-72} 及び AUC_{0-72} の幾何平均値の比 (本剤/デュロテップ MT パッチ) [90%CI] は、それぞれ 0.85 [0.73, 0.98]、1.04 [0.98, 1.12]、1.04 [0.98, 1.10] 及び 1.00 [0.94, 1.06] であった。なお、72 時間貼付後の製剤中における本薬残存率から算出した本剤及びデュロテップ MT パッチにおける本薬の吸収率 (100-残存率) はそれぞれ $67.8 \pm 9.95\%$ 及び $41.4 \pm 9.84\%$ であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験 (NZL-228- I -2 試験)、国内でがん性疼痛患者を対象に実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験) の成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討 (CTD5.3.3.1.1 : NZL-228- I -2 試験)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 29 例) を対象に、本剤 1.38、2.75、5.50、8.25 又は 11.0 mg 1 枚を上腕部に 72 時間単回貼付し、3 期クロスオーバー法にて各製剤における薬物動態を検討したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、貼付された用量 (1.38~11.0 mg) の範囲内で血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は本剤貼付量に伴って増加した。本剤 1.38 mg 群のみで $t_{1/2}$ が遅延した理由として、 $t_{1/2}$ が極端に遅延した被験者が 1 例 (1594 時間) 含まれていたことが考えられるが、当該被験者において $t_{1/2}$ が遅くなった理由は不明であると申請者は説明している。なお、本剤 1.38、2.75、5.50、8.25 又は 11.0 mg における 72 時間貼付後の製剤中薬物残存率から算出した本薬の吸収率 (100-残存率) はそれぞれ $70.3 \pm 9.26\%$ 、 $74.4 \pm 8.08\%$ 、 $72.4 \pm 7.47\%$ 、 $77.1 \pm 8.70\%$ 及び $78.7 \pm 8.34\%$ であった。

表 2 日本人健康成人男性に本剤を 72 時間単回貼付したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量	評価例数	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)
1.38 mg	18	296 ± 92.6	48.0	$126 \pm 379^a)$	17040 ± 5093
2.75 mg	17	761 ± 375	24.0	22.7 ± 4.32	41254 ± 9618
5.50 mg	18	1384 ± 479	24.0	23.7 ± 8.15	81971 ± 19544
8.25 mg	17	2257 ± 852	24.0	25.7 ± 5.18	127724 ± 28631
11.0 mg	17	3372 ± 971	24.0	26.4 ± 12.8	180649 ± 32165

a) 17 例

6.2.2 患者における検討 (CTD5.3.5.2.1 : NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験)

先行オピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤又はフェンタニルクエン酸塩製剤) を投与中²⁾の日本人がん性疼痛患者 (薬物動態評価例数 94 例) を対象に、先行オピオイド鎮痛剤の用法・用量に応じて本剤 1.38~8.25 mg から開始し、本剤 1.38~11.0 mg の範囲内で適宜増減して、胸部、腹部、上腕部、大腿部又は背部へ 72 時間毎に貼り替えて 3 回反復貼付した。先行オピオイド鎮痛剤としてフェンタニル経皮吸収型製剤を投与されていた 39 例 (フェントステープ : 34 例、デュロテップ MT パッチ : 4 例、フェンタニル 3 日用テープ「HMT」 : 1 例) のうち、試験期間を通じて本剤の用量が変更されなかった 37 例における血漿中本薬濃度 (トラフ値) は、表 3 のとおりであった。

2) 本剤貼付開始前の 3 日間、先行オピオイド鎮痛剤の投与量が以下に該当し、かつ投与量が「前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え換算表」の用量 (幅) の範囲内で投与されている患者が組み入れられた。

- モルヒネ製剤 (314 mg/日以下の経口剤、104 mg/日以下の注射剤)
- オキシコドン製剤 (209 mg/日以下の経口剤、104 mg/日以下の注射剤)
- フェンタニル経皮吸収型製剤 (12.6 mg (75 µg/時) 以下の 3 日間貼付型製剤、5 mg (75 µg/時) 以下の 1 日貼付型製剤)
- フェンタニルクエン酸塩製剤 (6 mg (75 µg/時) 以下の 1 日貼付型経皮吸収型製剤、2.0 mg/日以下の注射剤)

表3 既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤から本剤へ切り替えた被験者のうち、試験期間を通じて本剤の用量が変更されなかった被験者の血漿中本薬トラフ濃度

用量	評価例数	血漿中本薬トラフ濃度 (pg/mL)			
		第1回目 ^{a)}	第2回目 ^{b)}	第3回目 ^{c)}	貼付終了日 ^{d)}
1.38 mg	24	393.78 ± 188.37	287.06 ± 120.29	365.04 ± 338.04	317.68 ± 224.23 ^{e)}
2.75 mg	5	860.22 ± 356.05	444.38 ± 148.17	382.90 ± 171.43 ^{f)}	475.90 ± 182.48
4.13 mg ^{g)}	1	1724.90	918.90	854.70	1324.30
5.50 mg	6	2193.93 ± 2808.77	974.62 ± 658.30	1133.72 ± 950.19	1507.33 ± 1690.37
8.25 mg	1	4984.10	2514.90	2517.70	2435.00

- a) 治験薬貼付第1回目の貼付1日目（貼付前）
b) 治験薬貼付第2回目の貼付1日目（貼付第1回目の治験薬剥離直後）
c) 治験薬貼付第3回目の貼付1日目（貼付第2回目の治験薬剥離直後）
d) 治験薬貼付終了日（貼付第3回目の治験薬剥離直後）
e) 23例
f) 4例
g) 1.38 mg 製剤と 2.75 mg 製剤が使用された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤との薬物動態の差異について

機構は、NZL-228- I -1 試験において本剤及びデュロテップ MT パッチの貼付開始直後における血中本薬濃度がデュロテップ MT パッチと比較して本剤で低値を示した理由、及び貼付開始直後における血中本薬濃度の差異が本剤とデュロテップ MT パッチの薬物動態プロファイルに及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

NZL-228- I -1 試験における本剤及びデュロテップ MT パッチの貼付開始後の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 17332 ± 11473 及び 21906 ± 17301 pg·h/mL であり、デュロテップ MT パッチと比較して本剤で AUC₀₋₂₄ が低値を示した理由について、本剤は放出制御膜を有することから、デュロテップ MT パッチと比較して貼付開始初期における本薬の放出量が制限されたためであると考え。海外で承認されている本剤（販売名：XXXXXXXXXX）とデュロテップ MT パッチはいずれも3回目の貼付時までに定常状態に達することが報告されており（XXXXXXXXXX 及び平成20年2月6日付審査報告書 デュロテップ MT パッチ）、定常状態に達するまでの期間に本剤とデュロテップ MT パッチで明らかな差異はない。また、NZL-228- I -1 試験において、本薬の AUC₂₄₋₄₈、AUC₄₈₋₇₂ 及び AUC₀₋₇₂ の幾何平均値の比の 90%CI は、いずれも予め設定した生物学的同等性の許容域である 0.8～1.25 の範囲内であったことから、本剤とデュロテップ MT パッチの貼付開始初期における本薬の吸収の差異は、薬剤間で臨床問題となるような薬物動態プロファイルの差異とならないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す第I相試験2試験及び国内第II/III相試験1試験の成績が提出された。

表4 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	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	NZL-228- I -1 試験	I	日本人健康成人男性	30	本剤 11.0 mg 又はデュロテップ MT パッチ 16.8 mg を単回貼付	薬物動態 安全性
		NZL-228- I -2 試験	I	日本人健康成人男性	30	本剤 1.38、2.75、5.50、8.25、11.0 mg のいずれかを単回貼付	薬物動態 安全性
	国内	NZL-228- II/III-1 試験	II/III	がん性疼痛患者	94	本剤 1.38、2.75、5.50 又は 8.25 mg より開始し、最大 11.0 mg まで 3 日毎に貼り替え、計 9 日間反復貼付	有効性 安全性

7.1 日本人第 I 相試験

7.1.1 生物学的同等性試験 (CTD5.3.1.2.1、5.3.1.2.2: NZL-228- I -1 試験<20 年 月～ 月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤 11.0 mg 及びデュロテップ MT パッチ 16.8 mg の生物学的同等性を検討するため、非盲検クロスオーバー試験が実施された（薬物動態に関する試験成績は、6.1.1 参照）。

用法・用量は、本剤 11.0 mg 又はデュロテップ MT パッチ 16.8 mg を 72 時間上腕に単回貼付することとされた。また、依存のリスクを含む副作用の発現を軽減するためにオピオイド拮抗薬であるナルトレキソン塩酸塩錠 50 mg（本邦未承認）を治験薬貼付 2 時間前から治験薬剥離 22 時間後まで 12 時間間隔で投与することとされた。

本試験に登録された 30 例全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（検査値異常を含む）³⁾は 73.3%（22/30 例）（本剤貼付時 53.3%（16/30 例）、デュロテップ MT パッチ貼付時 46.7%（14/30 例）、以下同順）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い主な有害事象は悪心 6 例（3 例、6 例）、傾眠 4 例（3 例、1 例）、浮動性めまい 4 例（2 例、2 例）、食欲減退 4 例（1 例、3 例）、頭痛 3 例（2 例、1 例）、腹痛 2 例（1 例、1 例）、腹部不快感 2 例（1 例、1 例）、適用部位そう痒感 2 例（0 例、2 例）、嘔吐 2 例（0 例、2 例）であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、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 用量比例性試験 (CTD5.3.3.1.1: NZL-228- I -2 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 30 例）に、本剤単回貼付時の用量間における薬物動態の用量比例性を検討するため、非盲検クロスオーバー試験が実施された（薬物動態に関する試験成績は、6.2.1 参照）。

用法・用量は、本剤 1.38、2.75、5.5、8.25 又は 11.0 mg を上腕に単回貼付し、貼付 72 時間後に剥離することとされた。また、依存のリスクを含む副作用軽減のため、オピオイド拮抗薬であるナルトレキソン塩酸塩錠 50 mg（本邦未承認）を治験薬貼付 2 時間前から治験薬剥離 22 時間後まで 12 時間間隔で投与することとされた。

登録された 30 例全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 1 例（中止理由は同意撤回のため）認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）³⁾は 63.3%（19/30 例）に認められた。死亡、死亡以外の重篤

3) MedDRA/J ver. 20.0

な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った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 63.3% (19/30 例) に認められ、全体で 2 例以上で認められた事象の内訳は悪心 10 例 (本剤 1.38 mg 貼付時 1 例、本剤 2.75 mg 貼付時 4 例、本剤 5.5 mg 貼付時 3 例、本剤 8.25 mg 貼付時 5 例、本剤 11.0 mg 貼付時 5 例、以下同順)、腹痛 5 例 (1 例、2 例、1 例、1 例、2 例)、頭痛 4 例 (0 例、1 例、1 例、2 例、1 例)、便秘 3 例 (0 例、1 例、2 例、0 例、0 例)、食欲減退 3 例 (1 例、1 例、1 例、0 例、0 例)、傾眠 2 例 (0 例、0 例、1 例、0 例、1 例)、浮動性めまい 2 例 (1 例、0 例、0 例、0 例、1 例) であった。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) について、1 例で本剤 11.0 mg 貼付時に立位で臨床的に問題となる血圧の異常変動⁴⁾が認められ、起立性低血圧⁵⁾の有害事象とされた。重症度は中等度で、治験薬との因果関係は恐らくありとされた。心電図検査については臨床的な問題は認められなかった。

7.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.1: NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験<20■年■月~20■年■月>)

オピオイド鎮痛剤 (モルヒネ経口剤として 314 mg/日以下、モルヒネ注射剤として 104 mg/日以下、オキシコドン経口剤として 209 mg/日以下、オキシコドン注射剤として 104 mg/日以下、フェンタニルクエン酸塩注射剤として 2.0 mg/日以下、又はフェンタニル経皮吸収型製剤の推定平均吸収量として 1.8 mg/日以下) の投与により、疼痛コントロールが良好な日本人がん性疼痛患者⁶⁾ (目標症例数 90 例) を対象に、本剤へ切り替えた際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、初回貼付用量を本剤貼付前に使用していた先行オピオイド鎮痛剤に応じた換算表 (表 5) を基に決定し、胸部、腹部、上腕部、大腿部又は背部に、3 日 (約 72 時間) 毎に貼り替えて計 3 回使用することとされた⁷⁾。2 回目以降の貼付用量は被験者の症状や状態により適宜増減された。なお、治験薬貼付中の疼痛の増強や突出痛に対しては、速効性モルヒネ製剤 (経口剤、坐剤又は注射剤)、又は速効性オキシコドン製剤 (経口剤又は注射剤) のレスキュー・ドーズにより鎮痛すると設定された。レスキュー・ドーズのモルヒネ換算量の目安は、本剤 1.38、2.75、5.50、8.25 及び 11.0 mg に対してそれぞれモルヒネ 5、10、20、30 及び 40 mg とされた。

4) 次の a)~c)のいずれかを満たす場合と定義された。

- a) 収縮期血圧が 90 mmHg より小さい、又は 140 mmHg より大きい、
- b) 拡張期血圧が 40 mmHg より小さい、又は 90 mmHg より大きい
- c) 脈拍が 40 回/分を下回る、又は 100 回/分を上回る

5) 仰臥位から立位になり 1 分後の血圧測定で、収縮期血圧の 20 mmHg を超える低下又は拡張期血圧の 10 mmHg を超える低下のうち 1 つ以上が認められた場合と定義された。

6) 前観察期間 (本剤への切替え直前の 3 日間) 中のレスキュー・ドーズとしてのオピオイド鎮痛剤の 1 回投与量が定時オピオイド鎮痛剤としての投与量の 1/6~1/4 (注射剤の場合は 1/12) 以下で 1 日 2 回以下の使用に収まり、かつスクリーニング検査時の NRS 値が 11 段階評価で 0~3 であって、前観察期間中の NRS 値の変動がスクリーニング検査時の NRS 値の ±1 以内で、前観察期間 3 日間の平均 NRS 値が 3.0 以下である、がん性疼痛患者とされた。

7) 本剤への切替え方法は以下のように設定された。

- ・ モルヒネ経口剤の 1 日 1 回投与型製剤は、投与 12 時間後に本剤の貼付を開始する
- ・ モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤の 1 日 2 回投与型製剤は、本剤の貼付開始と同時に 1 回量を投与する
- ・ モルヒネ注射剤、オキシコドン注射剤及びフェンタニル注射剤は、本剤の貼付開始後 6 時間まで持続投与する
- ・ フェンタニル経皮吸収型製剤は、放出速度が同一の用量を選択して本剤の貼付を開始する

表 5 先行オピオイド鎮痛剤 1 日使用量に基づく本剤の推奨貼付用量

先行オピオイド鎮痛剤						本剤	
モルヒネ		オキシコドン		フェンタニル		推定平均吸収量 (mg/日) ^{a)}	3 日貼付用量 (mg)
経口剤 (mg/日)	注射剤 (mg/日)	経口剤 (mg/日)	注射剤 (mg/日)	注射剤 (mg/日)	経皮吸収型製剤 (mg/日) ^{a)}		
<45	<15	<30	<15	<0.3	0.3 (12.5 µg/時)	0.3 (12.5 µg/時)	1.38
45~134	15~44	30~89	15~44	0.3~0.8	0.6 (25 µg/時)	0.6 (25 µg/時)	2.75
135~224	45~74	90~149	45~74	0.9~1.4	1.2 (50 µg/時)	1.2 (50 µg/時)	5.50
225~314	75~104	150~209	75~104	1.5~2.0	1.8 (75 µg/時)	1.8 (75 µg/時)	8.25

a) 定常状態における推定平均吸収量 (括弧内は定常状態における推定平均吸収速度)

本試験に登録された 113 例のうち、本剤が貼付された 94 例が安全性解析対象集団及び有効性解析集団の FAS であった。中止例は 5 例であり、中止理由は有害事象 (3 例)、本人又は家族の希望 (1 例)、治験責任医師による判断 (1 例) であった。

有効性の主要評価項目である FAS における有効率 [95%CI] は以下のすべてを満たす被験者の割合と定義され、83.0 [75.4, 90.6] % (78/94 例) であった。

- 本剤貼付第 2 回目から第 3 回目の間に貼付用量に変更がないこと。ただし、フェンタニル経皮吸収型製剤から本剤に切り替えた場合は、切替え前の用量が本剤の貼付第 1 回目から貼付第 3 回目までを通して変更なく維持されていること。
- ベースライン及び本剤貼付第 3 回目の 3 日間の平均 NRS 値が 3.0 以下、かつベースライン値からの変動幅が NRS 値の平均で +2.0 以内であること。
- 貼付第 3 回目の 3 日間の平均レスキュー・ドーズ回数が 2.0 回以下であること。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) ⁸⁾ は 54.3% (51/94 例) に認められた。死亡は 2 例 (悪性新生物進行 2 例) で認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 3 例 (腎盂腎炎、脊椎圧迫骨折及び骨髓機能不全各 1 例) で認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 3 例 (悪性新生物進行、筋骨格痛及び全身健康状態低下各 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係が否定された。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 18.1% (17/94 例) に認められ、主な事象は傾眠 (9 例)、そう痒症 (3 例)、悪心及び嘔吐 (各 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) について、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図検査により 2 例 (右脚ブロック及び第一度房室ブロック各 1 例) で異常所見が認められた。右脚ブロックについて、重症度は軽度で非重篤な有害事象とされ、本剤との因果関係は不明であった。第一度房室ブロックについて、医師により臨床症状がなく治療を要さない程度と判断され、有害事象として取り扱われなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

8) MedDRA/J ver. XXXXXXXXXX

申請者は、以下のように説明した。

フェンタニル経皮吸収型製剤は、がん疼痛治療に対し他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する薬剤として位置付けられており、その中でも3日間貼付型製剤については在宅医療や介護を受けているがん患者において、貼替えの頻度が少ないことに対するニーズがある。したがって、既承認の3日間貼付型製剤であるデュロテップ MT パッチ及びその後発品と同様に、本剤は、医療現場におけるフェンタニル経皮吸収型製剤（3日間貼付型製剤）の新たな選択肢となると考える。なお、フェンタニル経皮吸収型製剤では、有効性を維持するため一般的に推定吸収量よりも過剰量の有効成分を製剤中に含有するが、偶発的な曝露防止や乱用防止等の観点から、製剤中の含量及び使用後における残存量が少ない製剤の開発が望まれている（Guidance for Industry Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems. CDER; 2011. p1-3、Guideline on quality of transdermal patches. EMA; 2014. p4）。本剤は既承認の3日間貼付型製剤と比較して、製剤中の本薬の含量が約35%少なく、使用済み製剤中における本薬の残存量も約60%少ないことから（6.1.1 参照）、偶発的な曝露等のリスク低減の観点から有用な薬剤となると考える。

機構は、以下のように考える。

デュロテップ MT パッチを含む既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤（3日間貼付型製剤）と本剤の有効性及び安全性を同一の試験で比較した成績は提出されていないことから、これらの薬剤間での有効性及び安全性を厳密に比較することはできない。しかしながら、健康成人男性を対象とした薬物動態試験（NZL-228- I -1 試験及び NZL-228- I -2 試験）の結果から、本剤とデュロテップ MT パッチに臨床問題となるような薬物動態の差異は認められないこと（6.R.1 参照）、がん性疼痛患者における本剤の有効性及び安全性のプロファイルは既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と大きく異ならないこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本剤をがん性疼痛患者におけるフェンタニル経皮吸収型製剤の選択肢の一つとして医療現場に提供することは可能である。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性について

① NZL-228- II/III-1 試験における本剤の有効性の評価方法及び症例数の設定について

機構は、NZL-228- II/III-1 試験における本剤の有効性の評価方法及び目標症例数の設定根拠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。

NZL-228- I -1 試験において本剤 11.0 mg とデュロテップ MT パッチ 16.8 mg との生物学的同等性が認められていたこと、及び NZL-228- I -2 試験において本剤の全規格間で用量比例性が示されていたことから、本剤とデュロテップ MT パッチの治療効果は同等であると考えた。以上から、NZL-228- II/III-1 試験の計画時には、本剤投与時の有効率が臨床的に達成すべき基準（閾値）を上回ることを統計学的な評価により示すのではなく、有効率を推定することに重点をおいた。本剤と用法が同一であるデュロテップパッチ（リザーバー型フェンタニル貼付剤）の成績を参考に本剤の期待される有効率を70%と想定し、その推定精度を±10%（両側95%CIの幅）とする場合に必要な症例数として81例と算出した。さらに、早期の中止や脱落等により解析対象から除外される被験者の割合を10%と見込んで目標症例数を90例とした。

②NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における本剤の有効性の結果について

機構は、既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と本剤の有効性の差異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。

既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤の臨床試験のうち、本剤の NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験と同様にがん性疼痛患者を対象として VAS や NRS 等の数値による疼痛評価を行っていた試験において、疼痛評価やレスキュー・ドーズ回数等に基づく有効率は、フェンタニルの 1 日間貼付型製剤であるワンデュロパッチ (JNS020QD-JPN-C01 試験) で 81.8% [70.4, 90.2] (54/66 例、FAS)、フェンタニルクエン酸塩の 1 日間貼付型製剤であるフェントステープ (HFT-290-06 試験) で 86.0% [72.1, 94.7] (37/43 例、PPS) であった (ワンデュロパッチ 0.84 mg 他及びフェントステープ 0.5 mg 他添付文書)。なお、これら既承認製剤の試験ではいずれも疼痛評価に VAS を用いたのに対して、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験では NRS を用いた等の違いはあったが、有効性の判断基準は試験間で概ね類似していた。以上の点等から、本剤と既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤の有効性は大きく異ならないと考える。

機構は、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験で主要評価項目とされた有効率と判定するための 3 つの基準 (①投与量の維持 (本剤の貼付用量に増量がないこと)、②持続痛の疼痛強度のベースライン値 (本剤貼付前の持続痛の平均 NRS 値) に対する本剤貼付後の持続痛の平均 NRS 値の変化、③本剤貼付後の平均レスキュー・ドーズ回数) について、その設定根拠とそれぞれの基準ごとの達成割合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。

NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における①の投与量に関する基準については、フェンタニル経皮吸収型製剤以外からの切替えでは、貼付第 3 回目の投与量が第 2 回目の投与量と比較して増量がないこととし、フェンタニル経皮吸収型製剤からの切替えでは、有効成分と投与経路が同じであることから、切替え後の貼付第 1 回目から第 3 回目までを通して増量がないこととした。②の持続痛の基準については、NRS による疼痛強度の評価にはばらつきが生じる可能性があることから、1 時点の NRS 値ではなく、貼付第 3 回目の 3 日間の平均 NRS 値について、ベースライン値である本剤貼付開始前の 3 日間の平均 NRS 値と比較することとした。また、国内外の診療ガイドライン (NCCN Guidelines Adult Cancer Pain Version 2. NCCN; 2016、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版; 2010. p32-3) において、NRS 値 1~3 は痛みの程度が軽度とされていることから、3 日間の持続痛の平均 NRS 値が 3.0 以下であった場合を「疼痛コントロール維持状態良好」とした上で、国際的な痛みの臨床研究評価のコンセンサス (Pain 2009; 146: 238-44) を参考に、臨床的に意味のある変動幅として、ベースライン値からの平均 NRS 値の変動幅を +2.0 以内と設定した。さらに、疼痛コントロールの維持には定時投与鎮痛剤のみならず追加投与のレスキュー薬の使用が必要であることから、③のレスキュー・ドーズ回数の基準を設定し、NRS 値の評価と同様に評価のばらつきを考慮して、貼付第 3 回目の 3 日間の平均レスキュー回数を設定した。NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における本剤の増量規定として、貼付 3 日間の 1 日平均レスキュー・ドーズ回数が 2.0 回を超える場合を規定としたことから、③のレスキュー・ドーズ回数の基準を貼付第 3 回目の 3 日間における平均レスキュー・ドーズ回数を平均 2.0 回以下と設定した。なお、被験者の選択基準においても、前観察期間中 (本剤貼付開始前 3 日間) のレスキュー・ドーズ回数の規定を

2 回以下とした。NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における各基準の達成割合は①91.5% (86/94 例)、②89.4% (84/94 例) 及び③91.5% (86/94 例) といずれも同程度であった。

機構は、以下のように考える。

本剤についてデュロテップ MT パッチとの生物学的同等性及び用量比例性が示されていたことを以て、本剤がデュロテップ MT パッチの治療効果は同等であると考えた旨を申請者は説明しているが、本剤とデュロテップ MT パッチの治療効果に差異が生じないことを検討するための検証的試験である NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験の計画に際しては、本剤の有効性を判断するための閾値を検討した上で、閾値との統計学的な比較に対する十分な検出力が担保される目標症例数を設定すべきであった。

本剤の有効性については、既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤における臨床試験成績を用いた外部対照との比較に留まるものの、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における有効性の主要評価項目とされていた有効率において既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤との間に明らかな差異が認められなかったこと等を踏まえると、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験の成績から本剤の有効性を過大評価する可能性は低いことから、がん性疼痛患者における本剤の有効性は期待できる。

7.R.2.2 先行オピオイド鎮痛剤別での本剤の有効性について

申請者は、先行オピオイド鎮痛剤別の本剤の有効性について、以下のように説明している。

NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における先行オピオイド鎮痛剤別の有効率は表 6 のとおりであった。モルヒネ経口剤 (7 例)、モルヒネ注射剤 (3 例)、オキシコドン注射剤 (5 例) 及びフェンタニル注射剤 (2 例) での有効率は 50.0～100.0%とばらついたが、症例数が少ないこと等に起因するものであり、先行オピオイド鎮痛剤別で有効率の成績に差異はないと考えられた。

表 6 先行オピオイド鎮痛剤別の有効率 (NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験、FAS)

先行オピオイド 鎮痛剤	モルヒネ経 口剤	モルヒネ 注射剤	オキシコド ン経口剤	オキシコド ン注射剤	フェンタニ ル経皮吸収 型製剤	フェンタニ ル注射剤	合計
有効率 [95%CI] (例数/評価例数)	57.1 [20.5, 93.8] (4/7 例)	100.0 [36.8, -] (3/3 例)	84.2 [72.6, 95.8] (32/38 例)	60.0 [17.1, 100.0] (3/5 例)	89.7 [80.2, 99.3] (35/39 例)	50.0 [0.0, 100.0] (1/2 例)	83.0 [75.4, 90.6] (78/94 例)

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤との安全性の比較について

機構は、本剤と既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤における安全性プロファイルの差異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。

がん性疼痛患者を対象に、オピオイド鎮痛剤から既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤に切り替えた臨床試験における副作用の発現割合は、デュロテップ MT パッチで 60.5% (52/86 例)、ワンデュロパッチで 81.8% (54/66 例)、フェントステープで 57.1% (236/413 例) であった⁹⁾。主な副

9) デュロテップ MT パッチ 2.1 mg 他、ワンデュロパッチ 0.84 mg 他及びフェントステープ 0.5 mg 他添付文書

作用の発現割合は、傾眠（デュロテップ MT パッチ 23.3%、ワンデュロパッチ 47.0%、フェントステープ 12.6%、以下同順）、悪心又は嘔気（19.8%、25.8%、11.6%）、便秘（14.0%、47.0%、9.9%）、嘔吐（10.5%、21.2%、10.4%）であった。本剤の NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験において、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（嘔気（悪心）、嘔吐、便秘及び傾眠）の発現割合が既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と比較して少なかった理由としては、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験では先行オピオイド鎮痛剤のうちフェンタニル製剤であった患者の割合が多かったため、本薬に起因する新たな有害事象の発現に影響を及ぼした可能性がある（7.R.3.2 参照）。いずれの臨床試験においてもオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象である傾眠、嘔気（悪心）、嘔吐及び便秘が主に発現していたこと、及び既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と比較して本剤に特記すべき有害事象の発現は認められなかったことから、本剤と既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤との安全性プロファイルに差異は認められないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤で既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤を上回る安全性のリスクは認められていないと考えるものの、有害事象の発現に対しては既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤と同様に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.2 先行オピオイド鎮痛剤別の安全性について

機構は、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの先行オピオイド鎮痛剤別で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。

NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における先行オピオイド鎮痛剤別の有害事象の発現状況を表 7 に示した。

表 7 先行オピオイド鎮痛剤別の有害事象の発現状況（NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験、安全性解析対象集団）

先行オピオイド鎮痛剤	モルヒネ経口剤	モルヒネ注射剤	オキシコドン経口剤	オキシコドン注射剤	フェンタニル経皮吸収型製剤	フェンタニル注射剤	合計
評価例数	7	3	38	5	39	2	94
すべての有害事象	3 (42.9)	3 (100.0)	20 (52.6)	5 (100.0)	19 (48.7)	1 (50.0)	51 (54.3)
死亡	0	0	0	1 (20.0)	1 (2.6)	0	2 (2.1)
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (50.0)	3 (3.2)
重症度：軽度	1 (14.3)	2 (66.7)	12 (31.6)	4 (80.0)	11 (28.2)	0	15 (16.0)
重症度：中等度	2 (28.6)	2 (66.7)	13 (34.2)	4 (80.0)	13 (33.3)	1 (50.0)	35 (37.2)
重症度：高度	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (1.1)
使用中に至った有害事象	1 (14.3)	0	0	2 (40.0)	0	0	3 (3.2)
治療薬と関連のある有害事象	0	1 (33.3)	8 (21.1)	4 (80.0)	4 (10.3)	0	17 (18.1)
重要な有害事象	0	1 (33.3)	8 (21.1)	4 (80.0)	3 (7.7)	0	16 (17.0)
悪心	0	1 (33.3)	4 (10.5)	0	1 (2.6)	0	6 (6.4)
嘔吐	0	0	2 (5.3)	2 (40.0)	0	0	4 (4.3)
便秘	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
傾眠	0	1 (33.3)	4 (10.5)	2 (40.0)	2 (5.1)	0	9 (9.6)
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

評価例数が 30 例以上であったオキシコドン経口剤及びフェンタニル経皮吸収型製剤からの切

替え集団におけるすべての有害事象の発現割合はそれぞれ 52.6%及び 48.7%と同程度であり、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重症度別の有害事象、及び使用中止に至った有害事象についても明らかな差異はなかった。NZL-228-II/III-1 試験の治験実施計画書で規定された重要な有害事象（悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び呼吸抑制）の発現割合は、オキシコドン経口剤からの切替え集団で 21.1%、フェンタニル経皮吸収型製剤からの切替え集団で 7.7%であり、先行オピオイド鎮痛剤がオキシコドン経口剤である集団において発現割合が高かった。先行オピオイド鎮痛剤がフェンタニル経皮吸収型製剤である集団においては、同一有効成分の製剤から本剤への切替えであったことから、本薬に起因する有害事象が新たに発現することが少なかったためと考えられた。

オキシコドン経口剤及びフェンタニル経皮吸収型製剤以外の先行オピオイド鎮痛剤からの切替え集団については、評価例数が 2～7 例と少なく、すべての有害事象や重要な有害事象等の発現割合にばらつきがみられたものの、明らかな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

NZL-228-II/III-1 試験の結果からは先行オピオイド鎮痛剤別で安全性が大きく異なる傾向は認められなかったとの申請者の説明は受入れ可能である。ただし、本剤と同様のフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた場合と比較して、フェンタニル経皮吸収型製剤以外の薬剤から本剤に切り替えた場合に、重要な有害事象として規定された悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び呼吸抑制を含む有害事象の発現割合が高くなったことについては注意が必要であり、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.3 本剤の初回貼付用量別での安全性について

機構は、先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの本剤の初回貼付用量別で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。

初回の有害事象発現時の本剤の貼付用量別での有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、貼付用量により有害事象の発現状況に明らかな差異はなかった。

表 8 初回の有害事象発現時の貼付用量別での主な有害事象の発現状況 (NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験、安全性解析対象集団)

貼付用量	1.38 mg	2.75 mg	4.13 mg	5.50 mg	8.25 mg	11.0 mg
評価例数	65	19	3	10	5	1
すべての有害事象	32 (49.2)	13 (68.4)	1 (33.3)	5 (50.0)	3 (60.0) ^{a)}	0
発熱	5 (7.7)	2 (10.5)	0	2 (20.0)	0	0
傾眠	4 (6.2)	3 (15.8)	0	2 (20.0)	0	0
悪性新生物進行	3 (4.6)	3 (15.8)	0	0	0	0
悪心	3 (4.6)	2 (10.5)	1 (33.3)	0	0	0
下痢	4 (6.2)	0	0	1 (10.0)	0	0
倦怠感	2 (3.1)	1 (5.3)	0	2 (20.0)	0	0
好中球数減少	3 (4.6)	1 (5.3)	0	0	0	0
嘔吐	2 (3.1)	2 (10.5)	0	0	0	0
発疹	3 (4.6)	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (3.1)	1 (5.3)	0	0	0	0
貧血	2 (3.1)	1 (5.3)	0	0	0	0
頭痛	2 (3.1)	0	0	1 (10.0)	0	0
ALT 増加	2 (3.1)	0	0	1 (10.0)	0	0
AST 増加	2 (3.1)	0	0	1 (10.0)	0	0
食欲減退	1 (1.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
不眠症	1 (1.5)	1 (5.3)	0	0	0	0
しゃっくり	1 (1.5)	1 (5.3)	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	0	0	1 (10.0)	0	0
譫妄	0	2 (10.5)	0	0	0	0
紅斑	0	2 (10.5)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 8.25 mg 貼付時の有害事象は腹部不快感、顎骨壊死及び尿路感染各 1 例であった。

機構は、以下のように考える。

得られた成績の範囲では本剤の初回貼付用量別での有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められていない。ただし、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験において高用量の本剤に切り替えた例数は極めて限られており、高用量の本剤への切替えに際しては患者の症状を注意深く観察する必要があることから、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における本剤の初回貼付用量別での安全性の結果 (NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験において高用量の本剤に切り替えた例数は極めて限られた旨を含む) については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験において各種がん性疼痛に対し既承認のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた際の疼痛コントロール維持状態を主要評価項目として良好な結果を得たこと (7.R.2 参照)、及び本剤投与後に認められた有害事象の発現割合及び種類ともにデュロテップ MT パッチと比較して大きく異なる傾向はなかったこと (7.R.3 参照) から、デュロテップ MT パッチと同様に、本剤の効能・効果を「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がんにおける鎮痛」と設定したと説明した。

機構は、本剤の効能・効果のうち「中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛」との記載について「中等度から高度の疼痛を伴う各種がん」と記載整備することを前提に、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 初回貼付用量の設定根拠の妥当性について

機構は、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の初回貼付用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル注射剤及びワンデュロパッチ並びにこれらの後発品からの切替えは、NZL-228-Ⅰ-1 試験の結果より、本剤とデュロテップ MT パッチの生物学的同等性が示されたことから、デュロテップ MT パッチの切替え換算表に準じて初回貼付用量の換算比を設定した。オキシコドン注射剤からの切替えは、海外で承認されている本剤（販売名：

他）の添付文書において、先行オピオイド鎮痛剤の1日量をモルヒネ経口剤の等鎮痛用量に換算するための乗算係数を基に設定したオキシコドン非経口剤で3、オキシコドン経口剤で1.5とされていることから、オキシコドン非経口剤と経口剤の効力比を3:1.5とし、デュロテップ MT パッチのオキシコドン経口剤に対する換算表に当該効力比を当てはめて設定した。フェンタニル経皮吸収型製剤のうち、デュロテップ MT パッチ及びこれらの後発品からの切替えは同等の吸収速度を有する規格を選択することとした。フェントステープからの切替えは、フェントステープの切替え換算表において同じ吸収速度を有するデュロテップ MT パッチからフェントステープへの切替え方法に準じて設定した。なお、モルヒネ坐剤については、がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の処方割合を調査した結果、がん性疼痛に対する使用が少ないため、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験における先行オピオイド鎮痛剤として設定する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。

本剤とデュロテップ MT パッチとの生物学的同等性を確認した後に NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験を開始していることから、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験において、モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル注射剤、及びフェントステープ以外のフェンタニル経皮吸収型製剤についてはデュロテップ MT パッチの添付文書での切替え換算表、フェントステープについてはフェントステープの添付文書での切替え換算表に準じて、他の鎮痛剤から本剤に切り替える際の初回貼付用量を設定したことは理解可能である。また、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験において、先行オピオイド鎮痛剤の種類別で本剤の有効性に差異は認められなかったこと（7.R.2 参照）、安全性についても特段の懸念が認められなかったこと（7.R.3 参照）等を踏まえると、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験で使用された切替え換算表を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において示し、注意喚起する必要がある。

ただし、当該切替え換算表のうち既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤について、定常状態における推定平均吸収量及び推定平均吸収速度は本剤と異ならないが、1枚当たりの製剤中の有効成分含有量が本剤（1.38 mg、2.75 mg、5.5 mg 又は 8.25 mg）と異なることから、本剤の初回貼付用量に対応する既承認の3日間貼付型製剤及び1日間貼付型製剤の貼付用量を明記すべきである。また、NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験では本剤の初回貼付用量として 4.13 mg 以上とされた患者が少なく、有効性及び安全性を評価された患者に限られることから、高用量での切替え時は患者の症状を注意深く観察する必要がある旨について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.5.2 申請用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明している。

NZL-228-II/III-1 試験において、デュロテップ MT パッチの用法・用量に準じた¹⁰⁾初回貼付用量、先行オピオイド鎮痛剤からの切替え方法、及び用量調節方法により、本剤の有効性等を検討した（7.2 参照）ことから、デュロテップ MT パッチと同様に、本剤の用法・用量を「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、大腿部などに貼付し、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1.38 mg (12.5 µg/hr)、2.75 mg (25 µg/hr)、5.5 mg (50 µg/hr)、8.25 mg (75 µg/hr) 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。」と設定した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤との取違えを防止する方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の各製剤（1.38 mg、2.75 mg、5.5 mg、8.25 mg 及び 11 mg）を貼付したときの定常状態における推定平均吸収速度はデュロテップ MT パッチ（2.1 mg、4.2 mg、8.4 mg、12.6 mg 及び 16.8 mg）と同一であることから、本剤の製剤、内袋及び個装箱の外観は、それぞれの推定平均吸収速度毎にデュロテップ MT パッチと同系統の色調とすると説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤の製剤等の外観をデュロテップ MT パッチと同系統の色調とすることに加えて、先行オピオイド鎮痛剤から本剤への換算表等の本剤への切替えに際して重要な情報については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

本剤は、デュロテップ MT パッチと比較して、有効成分が同一であること、製剤からの有効成分の放出速度が同一となるよう設計されていること、製剤中の有効成分の含量が異なることを除いて用法・用量は変わらないこと、両剤の生物学的同等性が示されていること（6.R.1 参照）、提出された臨床試験成績等からデュロテップ MT パッチと本剤との間で有効性及び安全性について明らかな差異は認められていないこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動は現時点では不要である。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

10) フェントステープから本剤への切替えについてはフェントステープから既承認のフェンタニル経皮吸収型製剤（3 日間貼付型製剤）への切替え換算表に準じた。

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、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がんにおける鎮痛に関する本剤の有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、がん患者の疼痛治療においてフェンタニル経皮吸収型製剤の選択肢を広げるものであり、臨床的意義はあると考える。

専門協議での議論を踏まえて、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 31 年 2 月 1 日

申請品目

[販 売 名] ラフェンタテープ 1.38 mg、同テープ 2.75 mg、同テープ 5.5 mg、同テープ 8.25 mg、同テープ 11 mg

[一 般 名] フェンタニル

[申 請 者] 日本臓器製薬株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 5 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

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) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

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
8	表 4	NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験 登録例数: <u>94</u>	NZL-228-Ⅱ/Ⅲ-1 試験 登録例数: <u>108</u>
10	1	<u>113</u> 例	<u>108</u> 例

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、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影

響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬増量に係る規定の不遵守）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[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がん

[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、3日毎（約72時間）に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1.38 mg（12.5 µg/hr）、2.75 mg（25 µg/hr）、5.5 mg（50 µg/hr）、8.25 mg（75 µg/hr）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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	血漿中濃度－時間曲線下面積
CDER	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research	米国食品医薬品局医薬品評価研究センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL _w	Weight-adjusted Clearance	体重補正したクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NRS	Numerical Rating Scale	数値評価尺度
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
RH	Relative Humidity	相対湿度
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	Time to Maximum Concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	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
デュロテップパッチ	－	デュロテップパッチ 2.5 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 7.5 mg 及び同パッチ 10 mg
デュロテップ MT パッチ	－	デュロテップ MT パッチ 2.1 mg、同 MT パッチ 4.2 mg、同 MT パッチ 8.4 mg、同 MT パッチ 12.6 mg 及び同 MT パッチ 16.8 mg

フェンタニル経皮吸収型製剤	—	フェンタニル及びフェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤
フェントステープ	—	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 及び同テープ 8 mg
本剤	—	ラフェンタテープ 1.38 mg、同テープ 2.75 mg、同テープ 5.5 mg、同テープ 8.25 mg、同テープ 11 mg
本薬	—	フェンタニル
ワンデュロパッチ	—	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg 及び同パッチ 6.7 mg