

審査報告書

令和 2 年 5 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] フェントステープ 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] 令和元年 8 月 29 日
- [剤形・含量] 1 枚中にフェンタニルクエン酸塩 0.5、1、2、4、6 又は 8 mg を含有する経皮吸収型製剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(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、他のオピオイド鎮痛剤未使用の場合における、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がん疼痛の鎮痛に係る本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、慢性疼痛は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がん

○中等度から高度の慢性疼痛

（下線部追加、取消線部削除）

[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。のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。

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。

＜がん疼痛＞

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5 mg より開始する。

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。

＜慢性疼痛＞

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告 (1)

令和 2 年 3 月 19 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] 令和元年 8 月 29 日
- [剤形・含量] 1 枚中にフェンタニルクエン酸塩 0.5、1、2、4、6 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、慢性疼痛は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

(下線部追加)

- [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。~~のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。
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。
○癌性疼痛
本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5 mg より開始する。
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。
○慢性疼痛
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える。

本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案し
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。
(下線部追加、取消線部削除)

[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	4
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	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15

[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

本剤は、選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイドであるフェンタニルクエン酸塩を有効成分として含有する経皮吸収型製剤である。本剤 1、2、4、6 及び 8 mg 製剤は、非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度のがん疼痛及び慢性疼痛に対して、それぞれ 2010 年 4 月及び 2014 年 6 月に、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り承認されている。また、2018 年 7 月に本剤 0.5 mg 製剤が剤形追加に係る医薬品として承認されている。

がん疼痛に対する初回申請時において、オピオイド鎮痛剤未使用患者に関する効能・効果及び用法・用量も申請内容に含まれていたが、承認審査の過程で、当該患者では、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者と比較して有害事象の発現割合が高く、重度の呼吸抑制も認められていること等から、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することが適切と判断された（平成 22 年 2 月 3 日付けフェントステープ 1 mg 他審査報告書）。

申請者は、本剤は経皮吸収型製剤であり、オピオイド鎮痛剤未使用患者に使用可能な既存のオピオイド鎮痛剤とは投与経路が異なるため、がん化学療法等のがんに対する治療の副作用等により経口投与困難な患者等に対して医療上の必要性があると考え、オピオイド鎮痛剤未使用患者に対して本剤を使用可能とすることを目的とした臨床開発をあらためて行った。今般、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本邦では、がん疼痛に対してフェンタニルを含有する貼付剤が 3 製剤承認されているが、いずれも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り承認されている。また、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛に対して使用可能な強オピオイド鎮痛剤として、モルヒネ塩酸塩及び同硫酸塩、ペチジン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、タペンタドール塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩等が承認されている。

なお、海外では、2019 年 7 月時点で、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

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 1 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

表 1 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	国内	16 試験	Ⅲ	非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られないオピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者	209	本剤 0.5 mg より投与開始後、適宜増減し、最大 6 mg を 1 日 1 回、最長 14 日間投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1: 16 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない¹⁾オピオイド鎮痛剤未使用²⁾のがん疼痛患者で、貼付剤による治療が有益であると考えられる患者³⁾（目標症例数：200例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤を1日1回投与することとされ、1日投与量として0.5 mgから開始し、その後、0.5、1、1.5、2、3、4及び6 mgの範囲で、症状や状態により1段階ずつ増量⁴⁾又は減量⁵⁾し、最長14日間投与すると設定された。突出痛に対しては、適宜レスキュー薬（オキシコドン塩酸塩水和物の散剤又は注射剤）を投与することとされた。投与4～15日目に有効判定を行い、投与14日目までに「有効」と判定された場合は治験薬の投与を終了（有効終了）することとされた。

本登録された 209 例のうち、治験薬投与前に中止した 1 例を除く 208 例が主要な有効性解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団とされた。本登録後の中止例は 22 例であり、主な中止理由は有害事象（10 例）であった。

本剤の投与期間（平均値±標準偏差）は 5.3±2.8 日であり、最終投与量は表 2 のとおりであった。

表 2 本剤の最終投与量（16 試験、FAS）

最終投与量 (mg)	0.5	1	1.5	2	3	4	6
有効例（181 例）	99 (54.7)	49 (27.1)	19 (10.5)	11 (6.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	0
無効例（27 例）	8 (29.6)	7 (25.9)	3 (11.1)	4 (14.8)	2 (7.4)	0	3 (11.1)

例数（割合（％））

- 1) 本登録前 24 時間の安静時における平均的な痛みの程度が VAS 値で 35 mm 以上
- 2) 治験薬投与前 30 日間以内にオピオイド鎮痛剤を使用していない。
- 3) 経口摂取困難、経口剤では薬物吸収への影響に懸念がある、治験責任医師若しくは治験分担医師が貼付剤の使用を推奨、自ら貼付剤を希望する患者等
- 4) 治験薬投与 3 日目以降、以下の増量基準のいずれかに該当した場合に 1 段階増量することとされた。ただし、連日の増量は禁止とされ、また、安全性上不適当と判断された場合は増量しないこととされた。
 - a) 治験薬投与 1 日間（増量前日の治験薬投与開始時刻から増量当日の治験薬投与開始前まで）のレスキュー薬の使用回数が 3 回以上の場合
 - b) 治験薬投与 1 日間（増量前日の治験薬投与開始時刻から増量当日の治験薬投与開始前まで）のレスキュー薬の使用回数は 3 回未満であるが、鎮痛改善度が「軽度改善」、「不変」又は「悪化」であり、治験責任医師又は治験分担医師が鎮痛効果不十分と判断した場合
- 5) 治験責任医師又は治験分担医師の判断で減量可能とされた。減量は 1 段階ずつ行い、0.5 mg からの減量が必要とされた場合は治験薬の投与を中止することとされた。

有効性について、鎮痛改善度は本登録時と有効性評価時の VAS 値を比較し、表 3 に従って「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価された。主要評価項目である鎮痛改善度に基づく有効率⁶⁾ [95%CI] は 87.0 [81.7, 91.3] % (181/208 例) であり、95%CI の下限値は事前に規定された閾値 (60%) を上回った。有効判定までの日数 (中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位]) は 6.0 [4.0, 8.0] 日であった。

表 3 鎮痛改善度の効果判定基準 (治験薬投与 1 日間^{a)}のレスキュー薬の使用回数が 3 回未満の場合)^{b)}

		有効性評価時の VAS 値 (mm)										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
本登録時の VAS 値 (mm)	35~44											
	45~54											
	55~64								不変		悪化	
	65~74	著明改善		中等度改善		軽度改善						
	75~84											
	85~94											
	95~100											

a) 前日の治験薬投与開始時刻から当日の治験薬投与開始前 (最終投与時の場合は治験薬剥離時) まで

b) 有効性評価日における治験薬投与 1 日間 (前日の治験薬投与開始時刻から当日の治験薬投与開始前 (最終投与時の場合は治験薬剥離時) まで) のレスキュー薬の使用回数が 3 回以上の場合は、当日の鎮痛改善度を 1 段階下げて評価することとされた。

安全性について、有害事象⁷⁾は 56.7% (118/208 例) に認められた。死亡例は 3 例 (肝細胞癌、乳癌及び膵癌各 1 例) に認められ、いずれも治験薬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 9 例 (脳梗塞、血小板数減少、悪性新生物進行、腸閉塞、感染性胆管炎、血中ブドウ糖減少、悪性新生物・骨転移、発熱性好中球減少症・腸管皮膚瘻及び譫妄各 1 例) に認められ、譫妄の 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 44.2% (92/208 例) に認められ、主な事象は傾眠 (36 例)、便秘 (31 例)、悪心 (25 例) 及び嘔吐 (14 例) であった。

バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数及び呼吸数) について、17 例 (体温上昇 14 例、血圧上昇 2 例、洞性頻脈⁸⁾、呼吸数減少及び呼吸抑制⁸⁾各 1 例 (重複例あり)) で有害事象として報告され、体温上昇、洞性頻脈⁸⁾、呼吸数減少及び呼吸抑制⁸⁾の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない。また、心電図検査について、上室性期外収縮⁸⁾・心電図 ST 部分上昇 1 例が有害事象として報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、16 試験の試験デザインの妥当性を説明した上で、当該試験成績に基づき、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の有効性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。

16 試験の対象は中等度から高度のがん疼痛患者であるため、プラセボを対照とすることは倫理的に許容されないこと、本剤は安全性の観点から連日の増量を行わないよう添付文書で注意喚起されている一方、16 試験の対照薬の候補であった既存の経口オピオイド鎮痛剤は連日の増量が許

6) 以下の 2 要件をいずれも満たした場合に「有効」と判定され、解析対象例数に対する有効例数の割合が有効率とされた。

a) 3 日間連続で鎮痛改善度が「著明改善」又は「中等度改善」に該当する場合

b) a) に合致した 3 日間において、治験薬の用量が一定である場合

7) MedDRA/J Version ■■■

8) 自覚症状及び他覚所見により収集された事象

容されているため、実薬を対照とした二重盲検比較試験を適切に実施することが困難であったこと等を考慮し、非盲検非対照試験として実施した。

16 試験はオピオイド鎮痛剤未使用患者に対して本剤を適切に導入できるか評価することを目的としており、オピオイド鎮痛剤の導入にあたっては、同一用量で一定期間継続して疼痛管理可能な至適用量を決定することが重要である。これを踏まえ、主要評価項目として、鎮痛改善度が 3 日間継続して「著明改善」又は「中等度改善」であることに加え、当該 3 日間の本剤の用量が一定であった場合を「有効」と定義した「鎮痛改善度に基づく有効率」を設定することとした。なお、「有効」の判定基準⁹⁾では、1 日あたりのレスキュー薬の使用回数の上限を規定しなかったが、以下の対応により、レスキュー薬の使用回数や使用量を考慮した有効性評価が可能であったと考える。

- ・ 増量基準に「1 日のレスキュー薬の使用回数が 3 回以上の場合」を含めることにより、1 日のレスキュー薬の使用回数が 3 回以上である場合は、増量が安全性上不適当と判断された場合を除き、上記の「有効」の判定基準⁹⁾のうち、「3 日間の本剤の用量が一定である場合」に合致しない規定としたこと。
- ・ 1 日のレスキュー薬の使用回数が 3 回以上であるが、増量が安全性上不適当と判断され増量されなかった場合は、有効判定に使用する鎮痛改善度の効果判定を 1 段階下げて評価し、より厳しい効果判定を行ったこと。
- ・ 1 日あたりのレスキュー薬の使用量が、2 日間連続で本剤の 1 日量に相当する用量を超えた患者は試験中止とし、無効例と判定したこと。

16 試験における有効性の判断基準については、主要評価項目である鎮痛改善度に基づく有効率の 95%CI の下限値が、臨床的に少なくとも達成すべき有効率（閾値）を上回ったときに有効性が示されたと判断することとし、閾値は類薬（タペンタドール塩酸塩及びオキシコドン塩酸塩水和物）のオピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者を対象とした臨床試験において、各薬剤が少なくとも約 60%の導入成功率を示していること⁹⁾及び医学専門家の意見を踏まえ、「60%」と設定した。

以上のような試験デザインとした 16 試験において、主要評価項目である鎮痛改善度に基づく有効率 [95%CI] は 87.0 [81.7, 91.3] %であり、95%CI の下限値が閾値を上回ったこと、また、有効判定までの日数の中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位] は 6.0 [4.0, 8.0] 日であり、約 80%の患者で投与開始後 1 週間以内に「有効」と判定されていたことから、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の有効性を評価する上では、当該患者に広く用いられている経口オピオイド鎮痛剤を対照薬として比較検討することが望ましかったが、申請者の説明を踏まえると、16 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。その上で、16 試験の主要評価項目及び閾値設定に関する申請者の説明は受入れ可能であり、結果として主要評価項目である鎮痛改善度に基づく有効率の 95%CI の下限値が閾値を上回ったこと等から、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

9) 「申請資料概要 タペンタ錠 25 mg 他」、「申請資料概要 オキシコンチン錠 5 mg 他」等参照

7.R.2 安全性について

機構は、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者における本剤の安全性プロファイルについて、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者とも比較した上で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。

16 試験及び初回申請時に提出した臨床試験における有害事象の発現状況は表 4 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤未使用患者を対象とした臨床試験（07 試験及び 11 試験）と前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした臨床試験（04 試験及び 06 試験）の結果を比較すると、オピオイド鎮痛剤未使用患者において、死亡以外の重篤な有害事象、重症度が中等度の有害事象、呼吸抑制を含むオピオイド関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。以上を踏まえ、オピオイド鎮痛剤未使用患者を対象とした新たな臨床試験（16 試験）では、初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間以内の増量を禁止するとともに、本剤の低用量製剤（0.5 mg 製剤）を用いて、より低い初回貼付用量及び緩徐な増量方法を設定した（7.R.4 参照）。その結果、16 試験における有害事象の発現割合は、初回申請時に提出したオピオイド鎮痛剤未使用患者を対象とした臨床試験（07 試験及び 11 試験）よりも全般的に低く、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした臨床試験（04 試験及び 06 試験）と比較しても、すべての有害事象及び重症度が中等度の有害事象の発現割合が低く、その他の有害事象の発現割合についても大きな差異は認められなかった（表 4）。

表 4 オピオイド鎮痛剤未使用患者及び前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした
国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		オピオイド鎮痛剤未使用			前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え	
		16 試験	07 試験	11 試験	04 試験	06 試験
投与期間		最大 14 日間 ^{a)}	9 日間	9 日間	9 日間	9 日間
初回貼付用量		0.5 mg	1 mg	1 mg	前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて決定	前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて決定
増量間隔		連日増量不可	連日増量可	連日増量可	連日増量可	連日増量可
増量幅		2 mg までは 0.5 mg ずつ、2~4 mg では 1 mg ずつ、以降は 2 mg 増量	4 mg までは 1 mg ずつ、以降は 2 mg ずつ増量	1 mg ずつ増量	4 mg までは 1 mg ずつ、以降は 2 mg ずつ増量	4 mg までは 1 mg ずつ、以降は 2 mg ずつ増量
最大用量		6 mg	12 mg	8 mg	20 mg	24 mg
評価例数		208	62	125	118	76
すべての有害事象		118 (56.7)	55 (88.7)	121 (96.8)	102 (86.4)	64 (84.2)
死亡		3 (1.4)	0	2 (1.6)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		9 (4.3)	10 (16.1)	11 (8.8)	6 (5.1)	7 (9.2)
投与中止に至った有害事象		10 (4.8)	4 (6.5)	5 (4.0)	4 (3.4)	4 (5.3)
重症度別の有害事象	軽度	86 (41.3)	21 (33.9)	21 (16.8)	39 (33.1)	21 (27.6)
	中等度	15 (7.2)	29 (46.8)	91 (72.8)	57 (48.3)	36 (47.4)
	高度	17 (8.2)	5 (8.1)	9 (7.2)	6 (5.1)	7 (9.2)
呼吸に関連する有害事象 ^{c)}		4 (1.9)	2 (3.2)	11 (8.8)	8 (6.8)	6 (7.9)
呼吸抑制		1 (0.5)	1 (1.6)	5 (4.0)	2 (1.7)	0
オピオイド関連事象 ^{d)}						
傾眠		38 (18.3)	19 (30.6)	52 (41.6)	15 (12.7)	9 (11.8)
便秘		32 (15.4)	16 (25.8)	60 (48.0)	10 (8.5)	3 (3.9)
悪心		29 (13.9)	14 (22.6)	48 (38.4)	16 (13.6)	12 (15.8)
嘔吐		16 (7.7)	18 (29.0)	39 (31.2)	26 (22.0)	13 (17.1)

MedDRA/J Version ■■■、発現例数（発現割合（%））

a) 「有効」と判定された時点で投与終了（有効終了）とされたため、平均投与期間は 5.3 日

b) 医師が必要と判断した場合は 2 mg から 4 mg へ増量可能

c) MedDRA PT の呼吸抑制、呼吸数減少、酸素飽和度低下、呼吸数増加、呼吸困難、労作性呼吸困難、過換気、低換気、低酸素症、呼吸障害、呼吸窮迫及び呼吸不全

d) MedDRA PT の便秘、傾眠、悪心及び嘔吐

以上から、オピオイド鎮痛剤未使用患者において、初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間以内の増量を禁止するとともに、より低い初回貼付用量及び緩徐な増量方法を設定することで、有害事象の発現割合及び重症度は前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者と同程度まで軽減し、良好な安全性プロファイルを示したと考える。

機構は、オピオイド鎮痛剤未使用患者における呼吸抑制のリスク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。

16 試験における呼吸抑制を含む呼吸に関連する有害事象の発現割合は、オピオイド鎮痛剤未使用患者又は前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした過去の臨床試験（07 試験、11 試験、04 試験及び 06 試験）と比較して低い傾向であった（表 4）。16 試験では呼吸困難 2 例、呼吸抑制及び呼吸数減少各 1 例の計 4 例で呼吸に関連する有害事象が認められ、呼吸困難の 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、呼吸数減少以外は重症度が軽度又は中等度であり、呼吸数減少は高度であったものの、重篤とは判断されなかった。各症例の患者背景（年齢、性別、体重、合併症、既往歴及び併用薬）を比較した結果、4 例ともに 16 試験で多く組み入れられた 65 歳以上の高齢者であったこと以外に一定の傾向は認められなかった。さらに、いずれ

の事象も本剤の増量後に発現したが、増量後早期（48 時間以内）の発現ではなく、有害事象の発現時における用量も 1 mg が 2 例、1.5 mg 及び 4 mg が各 1 例であり、増量時からの経過期間及び有害事象の発現時における用量に一定の傾向は認められなかった。一般にオピオイド鎮痛剤による呼吸抑制は、疼痛治療に必要な量を大きく上回る過量投与を行った場合等に起こりうる副作用であり、過量投与とならないよう効果と副作用を確認しながら増量を行う必要があるとされている（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン第 2 版、金原出版; 2014; p60-3）。16 試験において認められた呼吸に関連する有害事象はいずれも重篤な事象ではなかったが、いずれも増量後に発現していたことから、増量後の呼吸抑制の発現については注意が必要である。

以上より、16 試験成績等を踏まえると、特に増量後には呼吸抑制の発現に十分注意する必要があるが、添付文書において当該内容を注意喚起するとともに、16 試験の設定を踏まえて推奨される増量方法（増量幅及び増量間隔）等についても注意喚起を行うことで（7.R.4 参照）、本剤をオピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に使用する際の呼吸抑制のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間以内の増量を禁止するとともに、より低い初回貼付用量及び緩徐な増量方法を設定した 16 試験において、呼吸に関連する事象も含めて有害事象の発現割合及び重症度は前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者と同程度であったこと等を踏まえると、本剤をオピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に使用する際に呼吸抑制が臨床上大きな問題となる可能性は低い。

以上から、添付文書において、呼吸抑制を含めたオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（傾眠、便秘、悪心、嘔吐等）に関する現在の注意喚起に加え、オピオイド鎮痛剤未使用患者の用法・用量に関する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、オピオイド鎮痛剤未使用患者に本剤を投与したときの安全性は許容可能である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、オピオイド鎮痛剤未使用患者に対する本剤の初回貼付用量及び増量方法の適切性については、「7.R.4 用法・用量について」の項にて引き続き議論する。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

WHO 方式がん疼痛治療法では、オピオイド鎮痛剤を含む鎮痛剤の使用方法としては経口投与が原則とされているが、以下の点等を踏まえると、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対して、既存の経口強オピオイド鎮痛剤よりも貼付剤である本剤を使用することが有益である患者が存在すると考える。

- 消化管障害やがんに対する化学療法等の副作用等により、経口投与が困難な患者が存在すること（Palliative Care Research 2008; 3: 201-8 等）。
- 強オピオイド鎮痛剤による疼痛治療で貼付剤による治療が有益であると判断された患者を対象とした 16 試験において、貼付剤による治療が有益であると判断された理由及びその割合は表 5 のとおりであり、経口投与が困難な場合以外にも、既存の経口強オピオイド鎮痛剤の投

与により副作用発現のおそれがある場合、多剤併用により貼付剤の投与が望まれる場合等における本剤のニーズが存在すると考えられること。

表5 貼付剤による治療が有益であると判断された理由（16 試験、FAS）

カテゴリー	例数	理由	例数 ^{a)}
経口投与困難	47 (22.6)	重度の食欲不振	14 (6.7)
		合併症による影響	13 (6.3)
		原疾患やがん化学療法に伴う嘔気、嘔吐	12 (5.8)
		がんの状態悪化による嚥下能力低下	10 (4.8)
		頭頸部がん、食道がんによる影響	9 (4.3)
		高齢による嚥下能力低下又は誤嚥に対する懸念	6 (2.9)
		その他	3 (1.4)
経口剤では薬物吸収への懸念がある	29 (13.9)	胃がん、大腸がん、小腸がんによる影響	27 (13.0)
		その他	2 (1.0)
経口剤の副作用に対する懸念等により医師が推奨、又は患者自ら希望	148 (71.2)	消化器関連の副作用（便秘等）回避を期待	92 (44.2)
		多剤併用により経口剤の追加を望まない	50 (24.0)
		経口オピオイド鎮痛剤に対する抵抗感	14 (6.7)
		過去のオピオイド鎮痛剤での副作用に対する懸念	4 (1.9)
		その他	4 (1.9)

該当例数（該当割合（％））

a) 重複あり

その上で、16 試験成績から、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、オピオイド鎮痛剤未使用の中等度から高度のがん疼痛を有し、既存の経口強オピオイド鎮痛剤よりも貼付剤である本剤を使用することが有益と考えられる患者において、本剤は新たな治療選択肢となると考える。

以上を踏まえ、本剤のがん疼痛に対する効能・効果については、これまで「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。）」と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定していたが、この限定を外し、オピオイド鎮痛剤未使用患者への使用を含めた、「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における鎮痛」に変更することとした。なお、オピオイド鎮痛剤未使用患者に対する本剤の投与は、WHO 方式がん疼痛治療法に従い、経口オピオイド鎮痛剤の投与を優先することを前提とした上で、経口投与が困難な患者、経口剤による副作用発現のおそれがある患者、多剤併用等により貼付剤の投与が望まれる患者等、経口オピオイド鎮痛剤に比べ本剤による治療が有益であると考えられる場合にのみ行われるべきであるため、添付文書において当該内容を注意喚起することとした。当該内容については添付文書に加えて、資材等も用いて医療現場に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

一部のオピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対して貼付剤である本剤の投与を可能とすることに一定の医療ニーズが存在することは理解できる。今般、初回承認以降に承認を取得した本剤 0.5mg 製剤を使用し、より安全性に配慮した用法・用量を設定した上で、あらためて実施された 16 試験において、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。したがって、本剤をオピオイド鎮痛剤未使用の中等度から高度のがん疼痛に対する新たな治療選択肢と位置付けることは可能であり、申請効能・効果に大きな問題はない。ただし、本剤は、貼付後の血中濃度の上昇が緩徐であり、数日間に亘り持続的に上昇する薬物動態学的特性を有しており、用量調節に適した製剤とは言い難いため、WHO 方式

がん疼痛治療法に従い、経口オピオイド鎮痛剤の投与を優先した上で、経口オピオイド鎮痛剤よりも本剤による治療が有益と判断される場合にのみ使用されるよう添付文書における注意喚起及び資材等による情報提供を適切に行う必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法・用量について

機構は、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者における本剤の用法・用量の適切性について、16 試験における初回貼付用量及び増量方法の設定根拠を含め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。

16 試験では以下の点を踏まえ、本剤の初回貼付用量を 0.5 mg とした上で、初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間以内の増量を禁止するとともに、増量幅を 2 mg までは 0.5 mg ずつ、2～4 mg までは 1 mg ずつ、4 mg の場合は 2 mg とすることとした。

- 本剤の初回貼付用量及び増量幅の最小単位を 1 mg とし、連日増量を許容した過去の臨床試験において、オピオイド鎮痛剤未使用患者では前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者と比較し、有害事象の発現割合及び重症度が高かったこと（表 4）。
- オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対して推奨されている経口オキシコドン塩酸塩水和物製剤の最小初回用量は 10 mg/日であり、これに相当する本剤の用量は 0.5 mg であること。
- 本剤の添付文書において、初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間以内の増量は行わない旨が注意喚起されていること。
- 本邦のガイドラインにおいて、オピオイド鎮痛剤の増量幅は原則定期投与量の 30～50%とする旨が記載されていること（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン第 2 版. 金原出版; 2014: p159-60）。

上記の用法・用量で実施した 16 試験、並びに本剤の初回貼付用量及び増量幅の最小単位を 1 mg とし、連日増量を許容した過去のオピオイド鎮痛剤未使用患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（11 試験）における各有効性評価項目の結果は表 6 のとおりであり、上述のように 16 試験ではより安全性に配慮した用法・用量としたが、いずれの有効性評価項目においても、11 試験成績に少なくとも劣る傾向は認められなかった。

表 6 オピオイド鎮痛剤未使用患者を対象とした臨床試験における各有効性評価項目の結果（16 試験及び 11 試験、FAS）

		16 試験	11 試験
評価例数 ^{a)}		208	124
鎮痛改善度に基づく有効率（%） [95%CI]		87.0 [81.7, 91.3]	68.5 [59.6, 76.6]
有効判定までの日数（中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位]）		6.0 [4.0, 8.0]	7.0 [4.0, ^{b)}]
VAS 値（mm） （平均値±標準偏差）	ベースライン	53.7 ± 13.1	58.1 ± 15.6
	最終評価時	19.2 ± 13.4	22.2 ± 19.3
	変化量	-34.5 ± 16.6	-35.9 ± 20.6
最終評価時の鎮痛改善度 ^{c)}		188 (90.8)	100 (81.3)
最終評価時のレスキュー薬の使用状況	投与例数	39 (18.8)	32 (26.0)
	回数/日 ^{d)}	0.3 ± 0.8	0.4 ± 0.8

a) 最終評価時の鎮痛改善度は 16 試験 207 例、11 試験 123 例で評価

b) 治験期間中の累積有効率が 75%に達していないため、算出不可

c) 鎮痛改善度が「著明改善」又は「中等度改善」であった症例数（割合（%））

d) 平均値±標準偏差

また、16 試験では連日増量を禁止するため、前日に増量した場合は、増量基準⁴⁾に合致した場合でも増量しない規定としており、当該規定により増量しなかった症例¹⁰⁾が 29.8% (62/208 例) 存在し、これらの症例における有効判定までの日数の中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位] は 10.0 [8.0, 12.0] 日であった。以上から、連日増量を禁止することにより、疼痛コントロールを得るまでに時間を要する患者が存在することが示唆された。一方、16 試験の全体集団 (表 6) と比較し、これらの症例において延長した有効判定までの日数 (中央値) は 4 日程度であること、これらの症例における鎮痛改善度に基づく有効率は 71.0% (44/62 例) であり、11 試験の全体集団における有効率 (68.5%) と比較しても同程度であることから、臨床上大きな問題はなく、連日増量を禁止することによる有効性への影響は小さいものと考ええる。

次に、16 試験及び初回申請時に提出した臨床試験における投与初期 (投与 3 日目まで) の有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。投与初期 (投与 3 日目まで) の有害事象の発現割合は、オピオイド鎮痛剤未使用患者を対象とした臨床試験 (07 試験、11 試験及び 10 試験 c 群) 併合時と比較して 16 試験で全般的に低い傾向であり、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした臨床試験 (04 試験、06 試験、並びに 10 試験 a 群及び b 群) 併合時と 16 試験で大きな差異は認められなかった。投与初期 (投与 3 日目まで) に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、オピオイド鎮痛剤未使用患者を対象とした臨床試験と比較して、16 試験でやや高い傾向が認められたものの、投与中止に至った 1 例及び高度な有害事象の 5 例は治験薬との因果関係が否定され、投与中止に至った残りの 1 例も非重篤かつ中等度であり、投与中止により軽快した。以上から、オピオイド鎮痛剤未使用患者に対する本剤の初回貼付用量を 0.5 mg とすることで、投与初期における有害事象の発現割合及び重症度は全般的に軽減されていると考える。

10) 増量しなかった理由として、「前日に治験薬を増量した場合」又は「治験薬の増量が安全性上不適当と判断した場合」のいずれに該当するかのデータは収集されなかったことから、増量基準に合致したものの増量しなかった症例において、前日に治験薬を増量した場合は「前日に治験薬を増量したため増量できなかった場合」、それ以外の場合は「治験薬の増量が安全性上不適当と判断され増量できなかった場合」とされた。

表 7 16 試験及び過去の国内臨床試験における投与初期（投与 3 日目まで）の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	16 試験	オピオイド鎮痛剤未使用患者 対象試験併合（07 試験、11 試験 及び 10 試験 ^{a)} c 群）	前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者 対象試験併合（04 試験、06 試験、並びに 10 試験 ^{a)} a 群及び b 群）
評価例数	208	215	284
すべての有害事象	78 (37.5)	151 (70.2)	134 (47.2)
死亡	1 (0.5)	0	1 (0.4)
死亡以外の重篤な有害事象	4 (1.9)	6 (2.8)	7 (2.5)
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	0	4 (1.4)
重症度別の 有害事象	軽度	63 (30.3)	61 (21.5)
	中等度	10 (4.8)	66 (23.2)
	高度	5 (2.4)	7 (2.5)
呼吸に関連する有害事象 ^{b)}	0	3 (1.4)	6 (2.1)
呼吸抑制	0	0	0
オピオイド関連事象 ^{c)}			
傾眠	18 (8.7)	46 (21.4)	16 (5.6)
便秘	18 (8.7)	42 (19.5)	5 (1.8)
悪心	13 (6.3)	42 (19.5)	17 (6.0)
嘔吐	8 (3.8)	38 (17.7)	20 (7.0)

MedDRA/J Version ■■■、発現例数（発現割合（%））

a) 各群の対象患者及び初回貼付用量は以下のとおりとされ、投与期間（8 週間）、増量間隔（連日増量可）、増量幅（4 mg までは 1 mg ずつ（ただし、医師が必要と判断した場合は 2 mg から 4 mg へ増量可能）、以降は 2 mg ずつ増量）、最大用量（24 mg）は各群共通とされた。

a 群：前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者（VAS 値が 35 mm 未満）を対象に、初回貼付用量は前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて決定された。

b 群：前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者（VAS 値が 35 mm 以上）を対象に、初回貼付用量は前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて決定された。

c 群：オピオイド鎮痛剤未使用患者を対象に、初回貼付用量は 1 mg とされた。

b) MedDRA PT の呼吸抑制、呼吸数減少、酸素飽和度低下、呼吸数増加、呼吸困難、労作性呼吸困難、過換気、低換気、低酸素症、呼吸障害、呼吸窮迫及び呼吸不全

c) MedDRA PT の便秘、傾眠、悪心及び嘔吐

16 試験期間全体における有害事象の発現割合及び重症度は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした過去の臨床試験成績と同程度まで軽減し、良好な安全性プロファイルを示した（7.R.2 参照）。また、16 試験における増量及び隔日増量の有無別による有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、「隔日増量あり、増量後」の場合では、「隔日増量あり、増量前」及び「増量なし」の場合と比較して、有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められたが、「増量あり、隔日増量なし」の場合よりも高くなる傾向は認められなかったことから、増量間隔について、現行の添付文書における注意喚起（連日増量の禁止）以上の制限を行う必要はないと考える。

表 8 増量及び隔日増量の有無別の有害事象の発現状況（16 試験、安全性解析対象集団）

	増量なし	増量あり 隔日増量なし	隔日増量あり		
評価例数	104	11	93	93	93
観察期間	全期間	全期間	増量前	増量後 ^{a)}	全期間 ^{b)}
すべての有害事象	44 (42.3)	9 (81.8)	18 (19.4)	56 (60.2)	65 (69.9)
死亡	1 (1.0)	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)
死亡以外の重篤な有害事象	2 (1.9)	1 (9.1)	0	6 (6.5)	6 (6.5)
高度な有害事象	5 (4.8)	3 (27.3)	0	8 (8.6)	9 (9.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.9)	2 (18.2)	0	5 (5.4)	6 (6.5)
オピオイド関連 事象 ^{c)}	呼吸抑制	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
	傾眠	11 (10.6)	3 (27.3)	4 (4.3)	20 (21.5)
	便秘	9 (8.7)	2 (18.2)	2 (2.2)	19 (20.4)
	悪心	4 (3.8)	3 (27.3)	6 (6.5)	15 (16.1)
	嘔吐	4 (3.8)	2 (18.2)	3 (3.2)	10 (10.8)

MedDRA/J Version ■■■、発現例数（発現割合（%））

a) 初回の隔日増量当日から最終の隔日増量後 5 日目まで（5 日目までに観察を終了している症例については最終の観察時点まで）に発現した有害事象。ただし、増量前から継続して発現している有害事象は含まない。

b) 最終の隔日増量後 5 日目より後に発現した有害事象を含む。

c) MedDRA PT の呼吸抑制、便秘、傾眠、悪心及び嘔吐

以上より、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の用法・用量としては、16 試験の用法・用量に従って、初回貼付用量は 0.5 mg とし、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。また、増量間隔については、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者と同様に、添付文書において本剤の初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間は増量を行わないことを注意喚起することとした。なお、増量幅については、16 試験では 2 mg までは 0.5 mg ずつ増量すると規定していたが、以下の点を踏まえ、オピオイド鎮痛剤未使用患者においては、多くの患者で本剤の導入が完了すると想定される貼付開始後 1 週間は 0.5 mg ずつ増量することが望ましい旨を注意喚起し、これ以降は前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者と同様の注意喚起を行うこととした。

- 16 試験では約 80%の患者が貼付開始後 1 週間以内に有効と判定されたことから、オピオイド鎮痛剤未使用患者においては概ね貼付開始後 1 週間以内に本剤の導入は完了すると考えられること。
- オピオイド鎮痛剤未使用患者において本剤の導入が完了した後の用量調節方法は、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者において本剤の導入が完了した場合と同様とすることで大きな問題はないと考えられること。

機構は、以下のように考える。

16 試験等の成績及び申請者の説明を踏まえると、オピオイド鎮痛剤未使用患者に対する本剤の用法・用量について、初回貼付用量を 0.5 mg とし、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することは適切である。また、増量間隔について、初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間は増量を行わないよう注意喚起することも適切である。一方、増量幅に関して、オピオイド鎮痛剤未使用患者において本剤の導入が完了した後の用量調節方法については、申請者が説明しているように、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者において本剤の導入が完了した場合と同様とすることで大きな問題はないと考えるが、本剤の導入を完了するまでの用量調節方法としては、以下の点等を踏まえると、16 試験の増量規定に準じた増量幅とすることが適切である。

- 過去の臨床試験成績を踏まえ、16 試験では本剤の導入が完了するまでは、2 mg までは 0.5 mg ずつ、以降 4 mg までは 1 mg ずつ増量するよう規定された結果、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者における本剤の安全性が確認されたこと（7.R.2 参照）。
- 本剤の導入を完了するまでの時間には個人差があることが想定され、16 試験においても本剤の導入完了までに 1 週間以上の時間を要した症例が存在したこと。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、16 試験成績等から、本剤をオピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に使用する際に呼吸抑制が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが（7.R.2 参照）、16 試験では呼吸抑制のハイリスク患者は除外されていたこと等を踏まえ、オピオイド鎮痛剤未使用患者における本剤の使用実態下での呼吸抑制の発現状況を確認することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

以下の点を踏まえると、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対して本剤を使用するにあたって、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施した上で明らかにすべき具体的な懸念事項は見出されていないことから、追加の医薬品安全性監視活動を実施する意義は低い。したがって、現時点では、本申請の承認取得後においては、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追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討することで大きな問題はない。

- 16 試験成績を踏まえると、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の使用にあたっては、特に増量後には呼吸抑制の発現に十分注意する必要があるものの、初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間以内の増量を禁止するとともに、より低い初回貼付用量及び緩徐な増量方法を設定することで、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者と同様の安全性プロファイルを示したこと（7.R.2 及び 7.R.4 参照）。
- 前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者に対する本剤の使用については、本邦において豊富な使用実績があるが、現時点では、呼吸抑制は臨床上大きな問題となっていないこと。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

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、他のオピオイド鎮痛剤未使用の場合における、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がん疼痛の鎮痛に係る本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和2年5月11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〕 令和元年8月29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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、非盲検非対照試験として実施された16試験において、主要評価項目である鎮痛改善度に基づく有効率の95%CIの下限値が閾値を上回ったこと等から、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、添付文書において、呼吸抑制を含めたオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（傾眠、便秘、悪心、嘔吐等）に関する現在の注意喚起に加え、オピオイド鎮痛剤未使用患者の用法・用量に関する注意喚起を適切に行うことで（1.4参照）、オピオイド鎮痛剤未使用患者に本剤を投与したときの安全性は許容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤をオピオイド鎮痛剤未使用の中等度から高度のがん疼痛に対する新たな治療

選択肢と位置付けることは可能であり、申請効能・効果に大きな問題はないと判断した。また、本剤は、用量調節に適した製剤とはいえないため、WHO 方式がん疼痛治療法に従い、経口オピオイド鎮痛剤の投与を優先した上で、経口オピオイド鎮痛剤よりも本剤による治療が有益と判断される場合にのみ使用されるよう添付文書における注意喚起及び資材等による情報提供を適切に行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備し、本剤の適切な投与対象について添付文書の効能・効果に関連する注意にて注意喚起を行うとともに、医療従事者向けの資材で情報提供を行うよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は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

○中等度から高度の慢性疼痛

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、オピオイド鎮痛剤未使用患者に対する本剤の用法・用量について、初回貼付用量を 0.5 mg とし、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することは適切と判断した。また、増量間隔について、初回貼付後及び増量後少なくとも 2 日間は増量を行わないよう添付文書において注意喚起することも適切であるが、増量幅に関しては、16 試験の増量規定に準じ、少なくとも至適用量を決定するまでは、0.5 mg から 1 mg へ増量する場合を除き貼付用量の 50%を超える増量を行わない旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤のがん疼痛に係る用法・用量を以下のように整備し、本剤の適切な増量方法について添付文書の用法・用量に関連する注意において注意喚起を行うよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

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のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。

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。

＜がん疼痛＞

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5 mg より開始する。

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討を踏まえ、オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対して本剤を使用するにあたって、新たな懸念事項は見出されておらず、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する意義は低いと考えることから、本申請の承認取得後においては、通常の医薬品安全性監視活動のみを実施し、当該活動で得られた情報に基づいて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討することで大きな問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2. 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

2.1 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。

2.2 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（CTD5.3.5.2-1）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。

3. 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・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[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、慢性疼痛は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がん

○中等度から高度の慢性疼痛

（下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量]

~~本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。~~

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

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。

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。

＜がん疼痛＞

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5 mg より開始する。

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。

＜慢性疼痛＞

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。

(下線部追加、取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence Interval	信頼区間
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大解析対象集団
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集日本語版
PT	Preferred Term	基本語
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
04 試験		HFT-290-04 試験（初回申請時資料 CTD5.3.5.2-1）
06 試験		HFT-290-06 試験（初回申請時資料 CTD5.3.5.2-2）
07 試験		HFT-290-07 試験（初回申請時資料 CTD5.3.5.2-3）
10 試験		HFT-290-10 試験（初回申請時資料 CTD5.3.5.2-5）
11 試験		HFT-290-11 試験（初回申請時資料 CTD5.3.5.1-1）
16 試験		HFT-290-16 試験
本剤		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