

ジクトルテープ 75mg

2.5

臨床に関する概括評価

久光製薬株式会社

## 目次

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5 臨床に関する概括評価 .....                                                           | 6  |
| 2.5.1 製品開発の根拠 .....                                                            | 6  |
| 2.5.1.1 本剤の薬理学的分類 .....                                                        | 6  |
| 2.5.1.2 本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 .....                                            | 6  |
| 2.5.1.2.1 がん疼痛の臨床的側面 .....                                                     | 6  |
| 2.5.1.2.2 WHO方式がん疼痛治療法 .....                                                   | 7  |
| 2.5.1.2.3 国内のがん疼痛治療の現状と問題点 .....                                               | 9  |
| 2.5.1.2.4 国内の臨床的位置付け .....                                                     | 10 |
| 2.5.1.3 本剤と既存治療薬の適応範囲 .....                                                    | 11 |
| 2.5.1.4 臨床試験の経緯 .....                                                          | 11 |
| 2.5.1.4.1 健康成人を対象とした単回投与試験（01試験）（資料番号：5.3.3.1-1）<br>（参考資料） .....               | 12 |
| 2.5.1.4.2 健康成人を対象とした反復投与試験（02試験）（資料番号：5.3.3.1-2）<br>（参考資料） .....               | 12 |
| 2.5.1.4.3 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（05試験）<br>（資料番号：5.3.3.1-3） .....               | 12 |
| 2.5.1.4.4 治験相談（医薬品 ██████████ 相談） .....                                        | 12 |
| 2.5.1.4.5 本省相談 .....                                                           | 13 |
| 2.5.1.4.6 治験相談（医薬品 ██████████ 相談） .....                                        | 13 |
| 2.5.1.4.7 がん疼痛患者を対象とした第II / III相試験（03試験）（資料番号：5.3.5.1-1） .....                 | 13 |
| 2.5.1.4.8 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（04試験）（資料番号：5.3.5.2-1） .....                       | 14 |
| 2.5.1.4.9 治験相談（医薬品 ██████████ 相談） .....                                        | 14 |
| 2.5.1.4.10 がん疼痛患者を対象とした第III相試験（06試験）（資料番号：5.3.5.1-2） .....                     | 14 |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 .....                                                      | 15 |
| 2.5.2.1 製剤処方及び製造法 .....                                                        | 15 |
| 2.5.2.2 個々の試験結果の要約 .....                                                       | 15 |
| 2.5.2.2.1 HP-3150のHP-3150-E2に対する相対的バイオアベイラビリティ（05試験）<br>（資料番号：5.3.3.1-3） ..... | 15 |
| 2.5.2.3 HP-3150のジクロフェナクナトリウム錠に対する相対的バイオアベイラビリティ .....                          | 16 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 .....                                                       | 17 |
| 2.5.3.1 臨床薬理試験の概略 .....                                                        | 17 |
| 2.5.3.2 ヒト生体試料を用いた試験（参考文献） .....                                               | 17 |
| 2.5.3.2.1 血漿蛋白結合 .....                                                         | 17 |
| 2.5.3.2.2 推定代謝経路 .....                                                         | 17 |
| 2.5.3.2.3 代謝酵素の同定 .....                                                        | 18 |
| 2.5.3.2.4 皮膚における代謝 .....                                                       | 18 |
| 2.5.3.2.5 薬物動態学的相互作用 .....                                                     | 18 |

|              |                                                |    |
|--------------|------------------------------------------------|----|
| 2.5.3.2.5.1  | 代謝酵素阻害作用 .....                                 | 18 |
| 2.5.3.2.5.2  | トランスポーターを介した薬物相互作用 .....                       | 18 |
| 2.5.3.3      | HP-3150の薬物動態 .....                             | 19 |
| 2.5.3.3.1    | 健康成人における薬物動態 .....                             | 19 |
| 2.5.3.3.1.1  | 単回投与及び反復投与試験（05試験）（資料番号：5.3.3.1-3） .....       | 19 |
| 2.5.3.3.2    | がん疼痛患者における薬物動態 .....                           | 19 |
| 2.5.3.3.2.1  | がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（04試験）（資料番号：5.3.5.2-1） ..... | 19 |
| 2.5.3.3.3    | 薬物動態特性 .....                                   | 20 |
| 2.5.3.3.4    | 定常状態 .....                                     | 20 |
| 2.5.3.3.5    | 線形性 .....                                      | 20 |
| 2.5.3.3.6    | 投与部位別 .....                                    | 21 |
| 2.5.3.3.7    | 個体間変動 .....                                    | 21 |
| 2.5.3.3.8    | 使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収量及び吸収率 .....         | 21 |
| 2.5.3.3.9    | 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 .....                      | 22 |
| 2.5.3.3.10   | 母集団薬物動態解析 .....                                | 22 |
| 2.5.3.3.11   | 内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態 .....                      | 23 |
| 2.5.3.3.11.1 | 年齢別 .....                                      | 23 |
| 2.5.3.3.11.2 | 性別 .....                                       | 23 |
| 2.5.3.3.11.3 | 体重別 .....                                      | 23 |
| 2.5.3.3.11.4 | 肝機能障害の影響 .....                                 | 24 |
| 2.5.3.3.11.5 | 腎機能障害の影響 .....                                 | 24 |
| 2.5.3.3.11.6 | 前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別 .....                    | 25 |
| 2.5.3.3.11.7 | 薬物動態学的相互作用 .....                               | 25 |
| 2.5.3.4      | 臨床薬理に関する結論 .....                               | 25 |
| 2.5.4        | 有効性の概括評価 .....                                 | 28 |
| 2.5.4.1      | 対象となった患者集団の特性 .....                            | 28 |
| 2.5.4.2      | 試験デザイン及び有効性評価項目 .....                          | 29 |
| 2.5.4.3      | 個々の試験結果の要約 .....                               | 30 |
| 2.5.4.3.1    | 03試験及び03試験の追加解析 .....                          | 30 |
| 2.5.4.3.2    | 06試験 .....                                     | 32 |
| 2.5.4.3.3    | 04試験 .....                                     | 33 |
| 2.5.4.4      | 部分集団における結果の比較 .....                            | 34 |
| 2.5.4.5      | 効果の持続、耐薬性 .....                                | 35 |
| 2.5.4.6      | 有効性のまとめ .....                                  | 36 |
| 2.5.5        | 安全性の概括評価 .....                                 | 37 |
| 2.5.5.1      | 被験者集団の特徴及び曝露の程度 .....                          | 37 |
| 2.5.5.2      | 比較的によくみられる有害事象 .....                           | 38 |
| 2.5.5.2.1    | 03試験 .....                                     | 38 |

|           |                                  |    |
|-----------|----------------------------------|----|
| 2.5.5.2.2 | 06試験                             | 39 |
| 2.5.5.2.3 | 04試験                             | 39 |
| 2.5.5.3   | 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象 | 40 |
| 2.5.5.3.1 | 死亡                               | 40 |
| 2.5.5.3.2 | 死亡以外の重篤な有害事象                     | 40 |
| 2.5.5.3.3 | 治験薬の投与中止に至った有害事象                 | 42 |
| 2.5.5.4   | 本剤に特徴的な有害事象                      | 43 |
| 2.5.5.4.1 | 注目すべき有害事象                        | 43 |
| 2.5.5.4.2 | 治験薬投与部位に発現した有害事象                 | 44 |
| 2.5.5.5   | 臨床検査値                            | 45 |
| 2.5.5.6   | バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目    | 47 |
| 2.5.5.6.1 | バイタルサイン                          | 47 |
| 2.5.5.6.2 | 12誘導心電図                          | 48 |
| 2.5.5.7   | 長期投与における安全性に関する検討                | 48 |
| 2.5.5.8   | 特別な患者集団及び状況下における安全性              | 50 |
| 2.5.5.8.1 | 内因性要因                            | 50 |
| 2.5.5.8.2 | 外因性要因                            | 51 |
| 2.5.5.8.3 | 薬物相互作用                           | 51 |
| 2.5.5.8.4 | 妊娠及び授乳時の使用                       | 52 |
| 2.5.5.8.5 | 過量投与                             | 52 |
| 2.5.5.8.6 | 薬物乱用                             | 52 |
| 2.5.5.8.7 | 離脱症状及び反跳現象                       | 52 |
| 2.5.5.8.8 | 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害       | 52 |
| 2.5.5.9   | 市販後データ                           | 52 |
| 2.5.5.10  | 安全性のまとめ                          | 53 |
| 2.5.6     | ベネフィットとリスクに関する結論                 | 54 |
| 2.5.6.1   | 治療の背景                            | 54 |
| 2.5.6.1.1 | 現行の治療                            | 54 |
| 2.5.6.2   | ベネフィット                           | 55 |
| 2.5.6.3   | リスク                              | 57 |
| 2.5.6.4   | ベネフィット・リスク評価                     | 60 |
| 2.5.7     | 参考文献                             | 61 |

## 略号一覧

| 略号         | 省略していない表現又は定義                                                                                                                                                                        |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HP-3150    | ジクロフェナクナトリウムを 1cm <sup>2</sup> あたり 1.07mg 含有 (1.07mg/cm <sup>2</sup> ) するテープ剤<br>(申請製剤は、1 枚 (70cm <sup>2</sup> ) 中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤)<br>[03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤] |
| HP-3150-E1 | 同上<br>[01 試験及び 02 試験で用いた製剤]                                                                                                                                                          |
| HP-3150-E2 | 同上 (HP-3150-E1 とは付着性に関する添加剤の含量が異なる製剤)<br>[02 試験及び 05 試験で用いた製剤]                                                                                                                       |
| 4'-OH DF   | ジクロフェナク代謝物<br>4'-hydroxydiclofenac : 4'-水酸化ジクロフェナク                                                                                                                                   |
| 5-OH DF    | ジクロフェナク代謝物<br>5-hydroxydiclofenac : 5-水酸化ジクロフェナク                                                                                                                                     |

| 略号                  | 省略していない表現又は定義                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| ABC                 | ATP-binding cassette : ATP 結合カセット                          |
| AUC                 | 血中濃度-時間曲線下面積                                               |
| AUC <sub>0-24</sub> | 0~24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積                                     |
| AUC <sub>τ</sub>    | 反復投与時の投与間隔における血中濃度-時間曲線下面積                                 |
| BCRP                | breast cancer resistance protein : 乳癌耐性蛋白質                 |
| <sup>14</sup> C     | Carbon 14 : C の放射性同位体                                      |
| CL/F                | apparent total body clearance : 静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス |
| C <sub>max</sub>    | 単回又は反復投与時における最高血中濃度                                        |
| CYP                 | cytochrome P450 : チトクローム P450                              |
| eCL <sub>CR</sub>   | Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス                    |
| FAS                 | full analysis set : 最大の解析対象集団                              |
| GMR                 | geometric mean ratio : 幾何平均値の比                             |
| <sup>3</sup> H      | Hydrogen 3 (tritium) : H の放射性同位体                           |
| IC <sub>50</sub>    | 50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度                     |
| K <sub>a</sub>      | absorption rate constant : 吸収速度定数                          |
| K <sub>i</sub>      | inhibition constant : 阻害定数                                 |
| MDCK-II 細胞          | Madin-Darby canine kidney cell : イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株          |
| MRP                 | multidrug resistance-associated protein : 多剤耐性関連蛋白質        |
| NSAIDs              | non-steroidal anti-inflammatory drugs : 非ステロイド性抗炎症薬        |
| OAT                 | organic anion transporter : 有機アニオントランスポーター                 |
| OATP                | organic anion transporting polypeptide : 有機酸輸送タンパク         |
| OCT                 | organic cation transporter : 有機カチオントランスポーター                |
| PAH                 | para-aminohippuric acid : パラアミノ馬尿酸                         |
| PG                  | prostaglandin : プロスタグランジン                                  |
| PGF <sub>2α</sub>   | prostaglandin F <sub>2α</sub> : プロスタグランジン F <sub>2α</sub>  |
| P-gp                | P-glycoprotein : P-糖蛋白質                                    |
| PPK                 | population pharmacokinetics : 母集団薬物動態                      |
| PPS                 | per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団                        |

| 略号               | 省略していない表現又は定義                                     |
|------------------|---------------------------------------------------|
| PT               | preferred term：基本語                                |
| PTP              | press through pack：プラスチックとアルミで挟んだシート状のもの          |
| QOL              | quality of life：生活の質                              |
| QT               | 心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間                       |
| QTc              | corrected QT：補正 QT                                |
| R <sub>obs</sub> | 実際に薬物を反復投与した結果として得られた累積係数                         |
| SLC              | solute carrier：溶質輸送体                              |
| SOC              | system organ class：器官別大分類                         |
| t <sub>1/2</sub> | log 濃度-時間曲線における終末相の傾き ( $\lambda_z$ ) から算出した消失半減期 |
| TEA              | tetraethylammonium：テトラエチルアンモニウム                   |
| t <sub>max</sub> | 最高血中濃度到達時間                                        |
| UGT              | UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素        |
| VAS              | visual analog scale：視覚アナログスケール                    |
| V/F              | apparent distribution volume：見かけの分布容積             |
| WHO              | World Health Organization：世界保健機関                  |

## 用語の定義一覧

| 用語    | 定義                                                      |
|-------|---------------------------------------------------------|
| 01 試験 | 健康成人を対象とした単回投与試験<br>(治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01)           |
| 02 試験 | 健康成人を対象とした反復投与試験<br>(治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02)           |
| 03 試験 | がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験<br>(治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03) |
| 04 試験 | がん疼痛患者を対象とした長期投与試験<br>(治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04)         |
| 05 試験 | 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験<br>(治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05)     |
| 06 試験 | がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験<br>(治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06)      |

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

本剤は、ジクロフェナクナトリウムを有効成分として、白色～淡黄色の支持体に膏体が展延された長方形のテープ剤である。

NSAIDs であるジクロフェナクナトリウムの作用機序は、マクロファージ、好中球、血管内皮細胞から放出され、発赤、腫脹、発熱等の炎症と痛みに関与する PG の合成を抑制し、鎮痛、炎症性浮腫を軽減させることである。また、PG は発痛物質であるブラジキニンの知覚神経への感受性を高めることにより、痛みの発生と維持に関与している。NSAIDs は PG 産生を抑制することにより、炎症による末梢性感作を抑え、疼痛閾値を上昇させることにより鎮痛効果を持つことが認められている<sup>1)</sup>。

一般的名称、申請効能・効果及び申請用法・用量を表 2.5.1.1-1 に示した。

表 2.5.1.1-1 本剤の一般的名称、申請効能・効果及び申請用法・用量

|         |                                                                                                                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般的名称   | ジクロフェナクナトリウム<br>Diclofenac sodium                                                                                                                        |
| 申請効能・効果 | 疼痛を伴う各種癌における鎮痛                                                                                                                                           |
| 申請用法・用量 | 通常、成人に対し、1 日 1 回、2 枚(ジクロフェナクナトリウムとして 150mg)を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に貼付し、1 日(約 24 時間)毎に貼り替える。なお、症状や状態により適宜増減する。ただし、1 日 3 枚(ジクロフェナクナトリウムとして 225mg)を超えないこととする。 |

#### 2.5.1.2 本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

##### 2.5.1.2.1 がん疼痛の臨床的側面

本邦におけるがんの死亡数は 1947 年から一貫して上昇を続け、1981 年から本邦における死因の第 1 位となり、2016 年では死亡数が 372986 人、人口 10 万人対死亡率が 298.3 人を示し、死亡総数に占めるがんの割合は 28.5%を占めている<sup>2)</sup>。がん患者における最も苦しい症状の一つである「痛み」の出現頻度はがんの進行に伴って高くなり、がんの診断時には 20～50%であるのに対し、進行がん患者では 75%に上り<sup>3)</sup>、その痛みは身体的苦痛だけでなく、心理的・社会的・精神的に影響を及ぼし患者の QOL を著しく低下させる。

がん疼痛は、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類される。侵害受容性疼痛には、「皮膚、骨、関節、筋肉、結合組織といった体性組織を切る、刺す等の機械的刺激が原因で発生する痛み」である体性痛と、「食道、胃、小腸、大腸等の管腔臓器の炎症や閉塞、肝臓、腎臓、膵臓等の炎症や腫瘍による圧迫、臓器被膜の急激な伸展が原因で発生する痛み」である内臓痛があり、神経障害性疼痛は、「痛覚を伝える神経の直接的な損傷やこれらの神経の疾患に起因する痛み」である<sup>4)</sup>。

また、痛みにはパターンがあり、「24 時間のうち 12 時間以上経験される平均的な痛み」である持続痛と、「持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無に関わらず発生する一過性の痛みの増強」である突出痛に分類される<sup>4)</sup>。

痛みをマネジメントするためには、がん疼痛治療の目標を設定することが重要であり、第一の目標は痛みを妨げられない夜間の睡眠を確保すること、第二の目標は日中の安静時に痛みがない状態で過ごせること、第三の目標は起立時や体動時の痛みが消失することである。最終的には鎮痛効果の継続と平常の日常生活に近づけることが求められる<sup>5)</sup>。そのためにも、がん患者の痛みのマネジメントの重要な第一歩は痛みの診断である。

### 2.5.1.2.2 WHO 方式がん疼痛治療法

本邦においては、日本緩和医療学会により「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」が作成され、がん疼痛に対する薬物療法の標準的治療として WHO 方式がん疼痛治療法が示されている<sup>5)</sup>。WHO 方式がん疼痛治療法とは、鎮痛薬の使用に加え、鎮痛補助薬、副作用対策、心理社会的支援などを包括的に用いた鎮痛法である。

本療法では、薬物療法をがん疼痛治療の基本としており、鎮痛薬による治療において守るべきこととして(1) 経口的に、(2) 時刻を決めて規則正しく、(3) 除痛ラダーにそって効力の順に、(4) 患者ごとの個別的な量で、(5) その上で細かい配慮を、の 5 原則が示されている<sup>5)</sup>。また、各種がんにおけるがん疼痛の強さによる鎮痛薬の選択及び鎮痛薬の使用方法として、[図 2.5.1.2-1](#) に示した WHO 方式がん疼痛三段階除痛ラダーに基づき、第 1 段階の薬を使って効果がなければ第 2 段階、さらに第 3 段階へと痛みの程度に応じて段階的に進めていく治療法が推奨されている<sup>5)</sup>。

がん疼痛に用いる鎮痛剤には、安定した血中濃度が得られることが望まれ、鎮痛薬の血中濃度低下に伴う痛みの出現を防ぐため、時刻を決めた一定の使用間隔で投与することが推奨されている<sup>5)</sup>。さらに、痛みの程度に応じた鎮痛薬を選択すること、オピオイド鎮痛薬使用時は必要に応じて非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬を併用することが重要であり、がん疼痛治療による痛みの変化を観察し続けていくことが大切で、適宜、適切な鎮痛剤への変更、追加を考慮することが重要であるとされている<sup>5)</sup>。

本剤の有効成分であるジクロフェナクナトリウムを含む非オピオイド鎮痛薬は、第 1 段階として軽度の痛みに対して用いられており、さらに第 2 段階から第 3 段階として使用されるオピオイド鎮痛薬と併用されうる薬物である。WHO 方式がん疼痛治療法の鎮痛薬リスト ([表 2.5.1.2-1](#)) において、非オピオイド鎮痛薬の代表薬としてアスピリン及びアセトアミノフェン等、代替薬としてジクロフェナク及びナプロキセン等の NSAIDs が記載されている<sup>5)</sup>。



図 2.5.1.2-1 WHO 方式がん疼痛三段階除痛ラダー

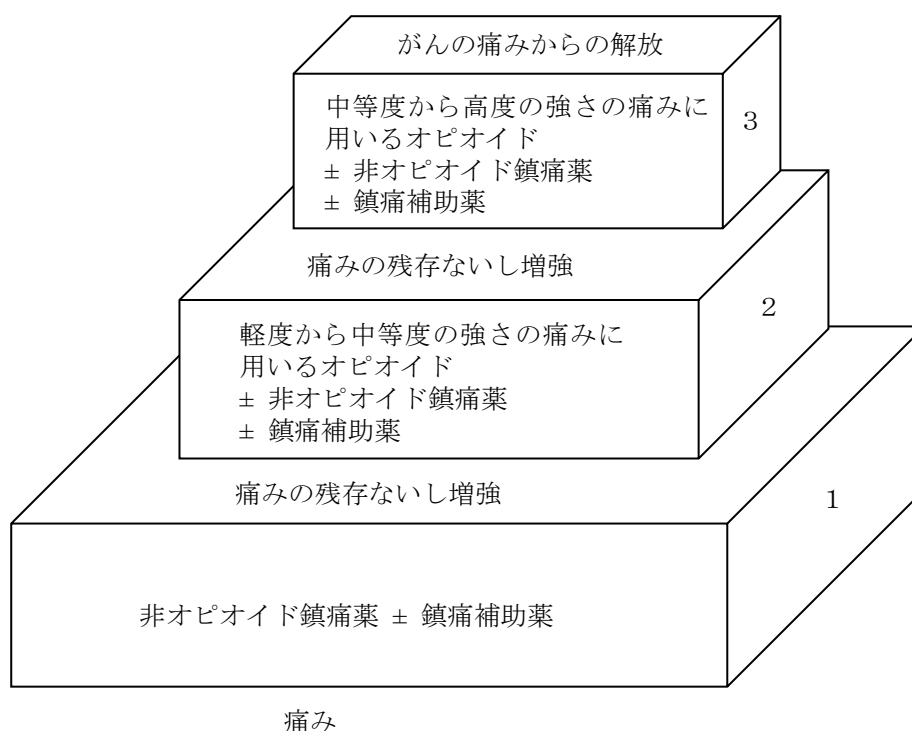


表 2.5.1.2-1 WHO 方式がん疼痛治療法の鎮痛薬リスト

| 薬剤群       | 代表薬                                      | 代替薬                                                                                                                                        |
|-----------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 非オピオイド鎮痛薬 | アスピリン<br>アセトアミノフェン<br>イブプロフェン<br>インドメタシン | コリン・マグネシウム・トリサルチレート <sup>a)</sup><br>ジフルニサル <sup>a)</sup><br>ナプロキセン<br>ジクロフェナク<br>フルルビプロフェン <sup>b)</sup>                                  |
| 弱オピオイド鎮痛薬 | コデイン                                     | デキストロプロポキシフェン <sup>a)</sup><br>ジヒドロコデイン<br>アヘン末<br>トラマドール                                                                                  |
| 強オピオイド鎮痛薬 | モルヒネ                                     | メサドン <sup>c)</sup><br>ヒドロモルファン<br>オキシコドン<br>レボルファノール <sup>a)</sup><br>ベチジン <sup>d)</sup><br>ブプレノルフィン <sup>e)</sup><br>フェンタニル <sup>f)</sup> |

a：日本では入手できない薬剤。

b：非オピオイド鎮痛薬の注射剤としてはフルルビプロフェンの注射剤がある。

c：日本では経口剤のみ入手可能。

d：がん疼痛での継続的な使用（反復投与）は推奨されていないが、他のオピオイドが入手できない国があるため、表に残された薬。

e：経口投与で著しく効果が減弱する薬。

f：経皮吸収型製剤、注射剤及び経口腔粘膜吸収型製剤が使用できる。

なお、WHO 方式がん疼痛治療法の基となる WHO より出版された「Cancer pain relief」は、2018 年に改訂され「WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain

in adults and adolescents. (以下、WHO 改訂ガイドライン)」として新たに出版された。WHO 改訂ガイドラインでは、上述の薬物療法の 5 原則から「除痛ラダーにそって効力の順に」に該当する記述が削除され、広く使用されてきた三段階除痛ラダーは疼痛マネジメントの一般的なガイドにすぎないとされている<sup>6)</sup>。しかしながら、WHO 改訂ガイドラインにおいても、NSAIDs はアセトアミノフェン、オピオイドとともに、がん疼痛のマネジメントを開始する段階から単独又は併用して一般的に用いられるとされており、がん疼痛治療における NSAIDs の位置づけは変わっていない<sup>7)</sup>。

### 2.5.1.2.3 国内のがん疼痛治療の現状と問題点

がん疼痛の治療は薬物療法と非薬療法の組み合わせが必要となるが、薬物療法では非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬の使用が主役となる<sup>5)</sup>。

現在、本邦でがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する非オピオイド鎮痛剤は、アセトアミノフェン経口剤（カロナール錠等）、フルルビプロフェンアキセチル注射液（ロピオン静注）及びケトプロフェン注射液（カピステン筋注等）のみであり、テープ剤等の外用剤はなく、剤形及び用法・用量に制限がある。

経口剤は投与が簡便であり、用量調節が比較的容易であるという利点を有するが、悪心や嘔吐、嚥下困難、消化管閉塞などがみられる患者では経口剤によるがん疼痛治療は困難な場合がある。例えば、抗がん剤による薬物療法の有害事象として、又は消化器がん患者における進行病態として、悪心・嘔吐を伴うことが知られており、そのリスクに応じて予防的に制吐薬の投与が行われるが<sup>8)</sup>、嘔吐のために嚥下又は消化できない患者においては経口剤によるがん疼痛治療は困難な場合がある。また、高齢者では嚥下に係る筋力低下等により嚥下困難につながりやすく、病院、介護施設では経口摂取している高齢者の平均 17～30%程度が嚥下障害者であると報告されている<sup>9)</sup>。さらに、腸管内の腫瘍、腹部・骨盤腫瘍からの外圧迫などにより消化管閉塞が起きた場合、消化管の正常な流れが妨げられること、嘔吐刺激が惹起されることから経口剤の投与は困難である<sup>10)</sup>。

注射剤は、肝臓での初回通過効果による生体内利用率の影響を考慮する必要がなく、血漿中薬物濃度の上昇が速やかで投与から効果発現までの時間が短いこと及び経口摂取が困難な状況であっても投与できる等の特長を有するが、穿刺時に苦痛が生じること、持続投与を行う場合には拘束的になること及び患者自身又は介護者が投与することができない等の解決すべき課題がある<sup>11)</sup>。

一方、WHO 改訂ガイドラインにおいて NSAIDs と同様にがん疼痛のマネジメントを開始する段階から用いることができるとされているオピオイド鎮痛剤では、上記の剤形に加え、ブプレノルフィン塩酸塩坐剤（レペタン坐剤）やフェンタニルクエン酸塩テープ剤（フェントステープ等）といった外用剤があり、剤形の選択肢が広い。しかしながら、オピオイドに対する患者の認識について、国内では、医学的事実と一致しない誤解（麻薬中毒になる、寿命が縮まる等）を持たれており、副作用への不安や、最後の手段といった死を連想させることに対して、十分な説明、精神症状への配慮等、精神的なサポートが必要となる<sup>12)</sup>。

このような中、非オピオイド鎮痛剤である NSAIDs においては、がん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有していない経口剤が適応外でがん疼痛に対して処方されている実態があり、各 NSAIDs



局への注意喚起及び周知依頼に関する通知を発出しているが<sup>18)</sup>、テープ剤である本剤は PTP 包装を誤飲するようなことがない。

### 2.5.1.3 本剤と既存治療薬の適応範囲

本剤の予定される効能・効果は既承認の非オピオイドがん疼痛治療薬と同様の「疼痛を伴う各種癌における鎮痛」であり、本剤の適応範囲は既承認のがん疼痛治療薬と共通になる。しかしながら、本邦における既承認の非オピオイドがん疼痛治療薬の剤形は経口剤又は注射剤であるのに対して本剤はテープ剤であることから、抗がん剤の薬物療法の有害事象として知られる悪心・嘔吐に苦しむ患者や、嚥下機能の低下等により経口剤の服用が難しい患者への適用が可能であり、刺入時に苦痛が生じること、持続投与時のように拘束的になることもない。一方、テープ剤にかぶれやすい患者や投与部位に皮膚疾患を有する患者には本剤を適用しない又は十分注意しながら適用する必要がある。

### 2.5.1.4 臨床試験の経緯

本邦で実施した臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に示した。本邦において実施した全ての臨床試験は「ヘルシンキ宣言」の倫理的原則に基づき、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して実施した。また、各試験の有効性及び安全性の統計解析については「臨床試験のための統計的原則」を参考にした。

表 2.5.1.4-1 HP-3150 臨床試験一覧

| 対象     | 試験名                 | 治験デザイン                      | 治験薬                                                    | 投与期間                                                                        | 評価項目               | 資料番号                |
|--------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| 健康成人男性 | 01 試験 <sup>a)</sup> | 非盲検、クロスオーバー                 | HP-3150-E1<br>ジクロフェナクナトリウムカプセル                         | 24 時間                                                                       | 薬物動態<br>安全性        | 5.3.3.1-1<br>(参考資料) |
|        | 02 試験 <sup>a)</sup> | 非盲検、並行群間比較                  | HP-3150-E1<br>HP-3150-E2                               | 14 日間                                                                       | 薬物動態<br>安全性        | 5.3.3.1-2<br>(参考資料) |
|        | 05 試験               | 非盲検                         | 単回投与期：<br>HP-3150-E2<br>反復投与期：<br>HP-3150              | 単回投与期：<br>24 時間<br>反復投与期：<br>14 日間                                          | 薬物動態<br>安全性        | 5.3.3.1-3<br>(評価資料) |
| がん疼痛患者 | 03 試験               | 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止 | 用量調節期：<br>HP-3150<br>二重盲検期：<br>HP-3150<br>HP-3150 プラセボ | 用量調節期：<br>6～22 日<br>二重盲検期：<br>4 週間                                          | 有効性<br>安全性         | 5.3.5.1-1<br>(評価資料) |
|        | 06 試験               |                             | 用量調節期：<br>HP-3150<br>二重盲検期：<br>HP-3150<br>HP-3150 プラセボ | 用量調節期：<br>2～4 週間<br>二重盲検期：<br>4 週間                                          |                    | 5.3.5.1-2<br>(評価資料) |
|        | 04 試験               | 多施設共同、非盲検、非対照               | HP-3150                                                | 最長 12 週間<br>なし <sup>b)</sup> ：<br>最長 12 週間<br>あり <sup>b)</sup> ：<br>最長 8 週間 | 安全性<br>有効性<br>薬物動態 | 5.3.5.2-1<br>(評価資料) |

a：データの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

b：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

2.5.1.4.1 健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）（参考資料）

健康成人男性 12 例を対象に、クロスオーバー法にて HP-3150-E1 150 及び 450mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性を、ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を対照に検討した。

2.5.1.4.2 健康成人を対象とした反復投与試験（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）（参考資料）

健康成人男性 32 例を対象に、付着性の異なる HP-3150-E1 150mg 又は HP-3150-E2 150mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

01 試験及び 02 試験の結果より、以後の開発は HP-3150-E2 を用いることとした。また、患者の症状・状態にあわせた用量調節を可能にするため、1 枚あたりのジクロフェナクナトリウム含有量を 150mg (HP-3150-E2、面積 140cm<sup>2</sup>) から 75mg (HP-3150、面積 70cm<sup>2</sup>) に変更した。

変更後の製剤（HP-3150）の薬物動態を確認するため、単回投与及び反復投与試験（05 試験）を計画した。

2.5.1.4.3 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（05 試験）（資料番号：[5.3.3.1-3](#)）

健康成人男性 14 例を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。また、同一被験者に HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

#### 2.5.1.4.4 治験相談（医薬品 ██████████ 相談）

本剤の承認申請のための臨床データパッケージ構築に際し、20 年 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と対面助言（医薬品 相談）を行い、以下の助言を得た。

- [redacted] することについて  
は受け入れ可能と考える。
- ● [redacted] を踏まえると、 [redacted]  
[redacted] についても [redacted] [redacted] することが適切と考える。
- [redacted] は、本剤が [redacted] されることも想定  
されることから、 [redacted] [redacted] することが適切と考える。
- [redacted] として [redacted] [redacted]、そのうち [redacted] [redacted] [redacted]  
[redacted] 及び [redacted] [redacted] をそれぞれ [redacted] [redacted] することは受け入れ可能と  
考える。

- ・ [ ] 及び [ ]、[ ] [ ]  
[ ] に基づき、本剤の [ ] と考える。
- ・ [ ] [ ] [ ] ことについては受け入れ可能である。

以上の助言を踏まえ、第Ⅱ/Ⅲ相の探索/検証試験（03試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（04試験）を計画した。

#### 2.5.1.4.5 本省相談

01試験及び02試験において、実施医療機関の不適切な実施体制によりデータの信頼性に疑義が生じたことから、20[ ]年[ ]月に厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課と相談を行った。その結果、01試験及び02試験におけるデータの信頼性の担保が困難であることから、当該2試験を参考資料として取り扱うこととした。

#### 2.5.1.4.6 治験相談（医薬品[ ]相談）

01試験及び02試験の成績を参考資料として取り扱う場合の製造販売承認申請資料の作成方法について、20[ ]年[ ]月までに書面にて対面助言（医薬品[ ]相談）を行い、以下の助言を得た。

- ・ [ ] 及び [ ] における、製剤の [ ] 及び [ ]  
[ ]、[ ] 及び [ ] において、[ ]  
[ ] 及び [ ] と考える。なお、[ ] 及び [ ]  
[ ] することは可能と考える。
- ・ [ ] については、[ ] 及び [ ] する必要があると考える。

#### 2.5.1.4.7 がん疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（03試験）（資料番号：[5.3.5.1-1](#)）

がん疼痛患者 212 例を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 75～225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回反復投与したときの有効性及び安全性を確認した。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。用量調節期は 6～22 日で、HP-3150 75mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（75、150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。

03試験の探索的な追加解析の結果から、二重盲検期移行時の HP-3150 の投与量の増加に伴い、ハザード比が小さくなる傾向がみられ、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられた。そこで、HP-3150 の開始用量を 150mg、最大用量を 225mg とし 06 試験を実施することとした。



がん疼痛患者 109 例を対象に、HP-3150 75～225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与した。

- ・ [ ] を受けて、[ ]、[ ]、[ ]  
[ ] [ ] することは受け入れ可能と考える。
- ・ [ ] 場合であっても、[ ] [ ] ( [ ]  
[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] ) で受け入れ  
られる可能性はあると考える。

がん疼痛患者 341 例を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 150 又は 225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。用量調節期は 2~4 週間で、HP-3150 150mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150 (150 又は 225mg) 又は HP-3150 プラセボを投与した。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 製剤処方及び製造法

臨床試験を通して処方成分の変更は行わなかったが、01 試験で使用した HP-3150-E1 の粘着力向上を目的として、XXXXXXXXXXの配合量をXXXXし、HP-3150-E2 を確立した。臨床試験間で全て同一の製剤処方成分であったため、製剤変更に伴うヒトにおける生物学的利用率、生物学的同等性に関する臨床試験は実施しなかった。02 試験で HP-3150-E1 と HP-3150-E2 の両方を用いて反復投与試験を実施した結果を参考に、以降の試験では HP-3150-E2 を使用することとした。また、03 試験、04 試験、05 試験（反復投与期のみ）及び 06 試験では、XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXXを考慮し、HP-3150-E2 と同一の処方にて製剤面積を 140cm<sup>2</sup> から 70cm<sup>2</sup> に変更した。

なお、01 試験、02 試験及び 05 試験（HP-3150-E2 のみ）で使用した製剤はXXXXXXXXXX（XXkg、鳥栖研究所）で製造し、03 試験、04 試験、05 試験（HP-3150 のみ）及び 06 試験で使用した製剤はXXXXXXXXXX（XXkg、宇都宮工場）で製造した。スケールアップによる大型機への変更は、同一原理を有する設備を用いて実施し、全ての製剤で品質試験の規格項目に適合することを確認した。

以上より、03 試験、04 試験、05 試験（反復投与期のみ）及び 06 試験で用いた製剤と同一処方の HP-3150（ジクロフェナクナトリウム 75mg 含有、70cm<sup>2</sup>）を市販予定製剤として承認申請することとした（[2.7.1.1.2](#) 参照）。

### 2.5.2.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は、健康成人男性を対象に 01 試験、02 試験及び 05 試験の 3 試験を実施した。01 試験は、クロスオーバー法にて HP-3150-E1 150 及び 450mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を対照に検討した。02 試験は、健康成人男性を対象に、HP-3150-E1 150mg 又は HP-3150-E2 150mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について比較した。05 試験は、健康成人男性を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態と、HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。

なお、01 試験及び 02 試験は、データの信頼性の担保が困難であり参考資料として取り扱うこととしたため、試験結果は評価資料である 05 試験のみ記載した（[2.7.1.2.1](#) 参照）。

#### 2.5.2.2.1 HP-3150 の HP-3150-E2 に対する相対的バイオアベイラビリティ (05 試験) (資料番号：[5.3.3.1-3](#))

健康成人男性 14 例を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について検討した。また、同一被験者に HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。



HP-3150-E2 に対する HP-3150 を反復投与した際の投与 1 回目の薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$ ) の GMR [推定値 (90%信頼区間)] は、 $C_{\max}$  が 0.414 (0.384, 0.448)、 $AUC_{0-24}$  が 0.413 (0.377, 0.453) であった。

よって、HP-3150 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量に比例し、HP-3150-E2 のおおむね 1/2 であると考えられた (2.7.1.2.4 参照)。

### 2.5.2.3 HP-3150 のジクロフェナクナトリウム錠に対する相対的バイオアベイラビリティ

HP-3150 の本邦既承認ジクロフェナクナトリウム経口剤に対する相対的バイオアベイラビリティの評価は 01 試験で実施したが、試験データの信頼性の担保が困難であったため、01 試験結果は用いず、文献情報等を用いて検討することとした。

HP-3150 を反復投与した際のジクロフェナクの曝露量について、既承認のジクロフェナクナトリウム錠を対照に検討した。比較は、本剤の予定される 1 日最大投与量 225mg を投与した際の薬物動態パラメータと、文献情報より得られたジクロフェナクナトリウム錠 25mg の本邦 1 日最大承認用量 100mg を投与した際の薬物動態パラメータを用い比較検討を行った。

05 試験結果より推定された、HP-3150 225mg を反復投与した際の定常状態における  $C_{\max}$  及び  $AUC_{\tau}$  は、それぞれ 192ng/mL 及び 3210ng·hr/mL であった。また、本剤を投与した際の血漿中ジクロフェナク濃度に基づいて母集団薬物動態解析を実施し、得られた POSTHOC パラメータを用い推定した HP-3150 225mg を反復投与した際の定常状態における  $C_{\max}$  及び  $AUC$  はそれぞれ 294.16ng/mL 及び 3052.2ng·hr/mL であった。これらの値はいずれも、ジクロフェナクナトリウム錠の 1 日用量 100mg を反復投与した際の定常状態における  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  (それぞれ 415ng/mL より大きい及び 3992ng·hr/mL、いずれも文献<sup>19)</sup>からの推定値) を上回らないと推察された。 $AUC$  について、HP-3150 225mg のジクロフェナクナトリウム錠 100mg に対する相対バイオアベイラビリティは約 76%と推定された (2.7.1.3.1 参照)。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1 臨床薬理試験の概略

ヒト生体試料を用いた試験は実施しなかったが、ジクロフェナクの血漿蛋白結合、推定代謝経路、代謝酵素の同定、皮膚における代謝及び薬物動態学的相互作用の評価については、参考文献を用いて評価した。

HP-3150 の薬物動態を検討するため、健康成人における単回及び反復投与試験（05 試験）を実施した。なお、健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）及び反復投与試験（02 試験）は、データの信頼性の担保が困難であるため参考資料として取り扱うこととした。また、がん疼痛患者における長期投与試験（04 試験）を実施し、がん疼痛患者の薬物動態を評価した。HP-3150 を各投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等）へ投与した際の薬物動態は、04 試験結果を用いて評価した。さらに、HP-3150 の薬物動態に影響を与える要因の検討及び HP-3150 を投与した際の薬物動態パラメータを推定するために母集団薬物動態解析を実施した。

HP-3150 投与時の QT/QTc 間隔延長のリスクについては、HP-3150 の最大用量である 225mg 投与時の  $C_{max}$  及び AUC は、本邦既承認のジクロフェナクナトリウム錠の 1 日最大用量 100mg 投与時の  $C_{max}$  及び AUC に比べ著しく高くないと推察されること、実施した HP-3150 の臨床試験において、QT/QTc 間隔を著しく延長する事例はほとんどなかったこと、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の市販後安全性情報にて心電図 QT 延長及び心電図異常に関する副作用の報告があったものの、添付文書への注意喚起の追加や措置報告はなかったこと、*in vitro* 電気生理学的試験結果及びジクロフェナク関連化合物をヒトに単回静脈内投与した Thorough QT/QTc 試験にて、QTc 延長は認められなかったとの論文報告<sup>20)</sup>を踏まえ、HP-3150 を投与した際には QT/QTc 間隔に影響を及ぼさないと推察したため、HP-3150 を用いた Thorough QT/QTc 試験の実施は不要であると判断した。

#### 2.5.3.2 ヒト生体試料を用いた試験（参考文献）

##### 2.5.3.2.1 血漿蛋白結合

ヒト血漿におけるジクロフェナクの蛋白結合率は平衡透析法にて検討されており、 $[^{14}C]$ ジクロフェナクナトリウム 2~10 $\mu$ g/mL の濃度範囲において結合率は 99.5%であったと報告されている。また、ジクロフェナクのヒトにおける主要な結合蛋白はアルブミンであることが報告されている<sup>21)</sup>。

##### 2.5.3.2.2 推定代謝経路

ジクロフェナクはカルボキシル基のグルクロン酸抱合、タウリン抱合、ベンゼン環の水酸化とその抱合などの経路で代謝されることが推定されている。ヒトはジクロフェナクの他に 4'-OH DF 及び 5-OH DF がグルクロン酸抱合を受け、これらの抱合体が尿中の主代謝物であることが報告されている<sup>22)-25)</sup>。

ヒトに $[^{14}C]$ ジクロフェナクナトリウム 50mg を静脈内又は経口投与時の投与後 96 時間までの尿中に、いずれも投与量の約 60%の放射能が排泄されたことが報告されている<sup>26)</sup>。

### 2.5.3.2.3 代謝酵素の同定

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、ジクロフェナクの 4'-OH DF 及び 5-OH DF への代謝にはそれぞれ CYP2C9 及び CYP3A4 が関与することが報告されている<sup>27)-30)</sup>。また、ヒト肝臓においてジクロフェナクのグルクロン酸抱合を担う主な代謝酵素は UGT2B7 であることが報告されている<sup>31)</sup>。

### 2.5.3.2.4 皮膚における代謝

[<sup>14</sup>C]ジクロフェナクナトリウムの水溶液あるいはローションをヒト皮膚に塗布した *in vitro* 皮膚透過試験において、ジクロフェナクはヒト皮膚で代謝をほとんど受けないことが示唆されている<sup>32)</sup>。

### 2.5.3.2.5 薬物動態学的相互作用

#### 2.5.3.2.5.1 代謝酵素阻害作用

ヒトの CYP 分子種に対するジクロフェナクの阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いた試験にて、ジクロフェナクの代謝物は CYP2C9 への阻害作用は持たないと報告されている<sup>33)</sup>。

ジクロフェナクは CYP3A4 に対して時間依存的阻害 (TDI) 作用を有すると考えられたが、テストステロンの 6β-水酸化活性阻害における  $K_i$  値は 1mmol/L (296μg/mL) 以上であり<sup>34)</sup>、ヒトに本剤の最大用量 (225mg) を反復投与した際の定常状態における  $C_{max}$  は約 294ng/mL と推定され、 $K_i$  値と比較して十分に低いことから、臨床現場においてジクロフェナクの CYP3A4 阻害作用に起因する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えた。

#### 2.5.3.2.5.2 トランスポーターを介した薬物相互作用

各 ABC トランスポーター (P-gp、MRP2、BCRP 及びマウス Bcrp1) を発現させた MDCK-II 細胞を用いて [<sup>14</sup>C]ジクロフェナクの輸送能が検討されており、ジクロフェナクは BCRP やマウス Bcrp1 を介して輸送されるが P-gp や MRP2 の基質にはならないことが報告されている<sup>35)</sup>。また、OAT2 の基質になることや、代謝物の DF-acyl-β-D-glucuronide (DF-AG) は、OATs (OAT2、OAT1、OAT4 及び OAT3)、OATPs (OATP1B1、OATP2B1)、BCRP、MRP2、MRP3 の基質になることも報告されている<sup>36)</sup>。

Sf9-BCRP の膜ベシクルを用いた検討において、BCRP の典型的基質である [<sup>3</sup>H]メトトレキサートの輸送能に及ぼすジクロフェナクの阻害作用が検討されており、ジクロフェナクは濃度依存的に輸送能を阻害し  $IC_{50}$  は 71μmol/L (21μg/mL) 以上であった。また、ジクロフェナクは MRP2 の基質であるパクリタキセル、ドセタキセル及びサキナビルの輸送能を 50μmol/L (14.8μg/mL) で亢進させたことが報告されている<sup>35)</sup>。

各ヒト SLC トランスポーター (hOATs 及び hOCTs) を発現させた S<sub>2</sub> 細胞を用いて、各基質の輸送能に及ぼすジクロフェナクの阻害作用が検討されている。ジクロフェナクは hOAT1、hOAT2、hOAT3 及び hOAT4 を介する PAH、PGF<sub>2α</sub> 及びエストロン硫酸 (それぞれ hOAT1、hOAT2 及び hOAT3

/ hOAT4 の基質) の取り込みを阻害し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ、4.46、14.3、7.78 及び 34.5µmol/L (1.32 ~10.2µg/mL) を示した。また、ジクロフェナクは hOCT1 及び hOCT2 を介する TEA (hOCT1 / hOCT2 の基質) の取り込みを 2.0mmol/L (592µg/mL) で阻害したことが報告されている<sup>37)</sup>。いずれも、ヒトに本剤の最大用量 (225mg) を反復投与した際の定常状態における C<sub>max</sub> (約 294ng/mL) に比べ十分に高いことから、臨床現場において本剤は各トランスポーターを介する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えた。

### 2.5.3.3 HP-3150 の薬物動態

01 試験及び 02 試験は、データの信頼性の担保が困難であり参考資料として取り扱うこととしたため、試験結果は評価資料である 04 試験及び 05 試験のみ記載した。

#### 2.5.3.3.1 健康成人における薬物動態

##### 2.5.3.3.1.1 単回投与及び反復投与試験 (05 試験) (資料番号 : 5.3.3.1-3)

健康成人男性 14 例を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について検討した。また、同一被験者に HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。

HP-3150-E2 150mg を単回投与後、血漿中ジクロフェナク濃度は緩やかに上昇し、血漿中ジクロフェナクの t<sub>max</sub> は 10hr (最頻値) であった。治験薬剥離後、血漿中からジクロフェナクは速やかに消失し、t<sub>1/2</sub> は 2.85hr (平均値) であった。

HP-3150 75mg を反復投与時の投与 1、7 及び 14 回目における血漿中ジクロフェナク濃度の t<sub>max</sub> はそれぞれ 16、10 及び 4hr (いずれも最頻値) であった。最終投与時の治験薬剥離後、血漿中からジクロフェナクは速やかに消失し、t<sub>1/2</sub> は 2.86hr (平均値) であった。よって、HP-3150 の吸収は緩やかで、消失は速やかであると考えられた (2.7.2.2.2.1.3 参照)。

#### 2.5.3.3.2 がん疼痛患者における薬物動態

##### 2.5.3.3.2.1 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 (04 試験) (資料番号 : 5.3.5.2-1)

がん疼痛患者 109 例を対象に、HP-3150 75~225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回最長 12 週間 (症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間) 反復投与した際の薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与した。なお、投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とし、原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。

各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度 (平均値) は、投与量 75mg で 22.1ng/mL、投与量 150mg で 40.2ng/mL、投与量 225mg で 57.2ng/mL であり、投与量におおむね比例して増加した (2.7.2.2.2.2.1 参照)。

### 2.5.3.3.3 薬物動態特性

健康成人男性を対象とした 05 試験の単回投与の結果より、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナクの  $t_{\max}$  の平均値（最頻値）は 13.6hr（10hr）であった。既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルを単回経口投与した際の  $t_{\max}$  はそれぞれ 2.72hr<sup>38)</sup>及び 6.4hr<sup>39)</sup>と報告があることから、経口投与時と比較して、経皮投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の上昇は緩やかであると考えられた。また、HP-3150 投与時の製剤剥離後の  $t_{1/2}$  は 2.85hr であり、既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルを単回経口投与した際の  $t_{1/2}$  はそれぞれ 1.2hr<sup>38)</sup>及び 1.44hr<sup>39)</sup>と報告されていることから、製剤剥離後の血漿中ジクロフェナクは、経口剤と同様に速やかに消失すると考えられた。

また、HP-3150 を反復投与した際の定常状態における血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比は、既承認のジクロフェナクナトリウムカプセル及びジクロフェナクナトリウム錠を反復投与した際の定常状態における血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比と比較して小さいことから、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度は経口投与時に比べ安定しているものと推察された。

がん疼痛患者を対象とした 04 試験より、投与後 1 週間以降において投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度に大きな変化はなく、長期投与において血漿中ジクロフェナク濃度が維持されることを確認した（2.7.2.3.2.1 参照）。

### 2.5.3.3.4 定常状態

健康成人を対象とした 05 試験における、HP-3150 反復投与時の治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間（最終剥離時点）に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比（トラフ比）は、投与後 168 時間（投与 7 回目）以降、投与後 312 時間（投与 13 回目）までおおむね同程度の値を示した。また HP-3150 を 14 日間反復投与した際の投与 1 回目に対する投与 7 及び 14 回目の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の比（累積係数、 $R_{\text{obs}}$ ）は、投与 7 回目と投与 14 回目で大きく変わらなかった。

さらに、がん疼痛患者を対象とした 04 試験において、各測定時点及び最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は投与 1 週後から 12 週後及び最終測定時点において同程度であった。

以上より、HP-3150 は反復投与後 7 回目（1 週間）以降に定常状態に達すると考えられた（2.7.2.3.2.2 参照）。

### 2.5.3.3.5 線形性

健康成人を対象とした 05 試験において、HP-3150-E2 150mg（140cm<sup>2</sup> 1 枚）単回投与時に対する HP-3150 75mg（70cm<sup>2</sup> 1 枚）反復投与時の治験薬投与 1 回目の血漿中ジクロフェナクの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の GMR を算出した結果、HP-3150-E2 に対する HP-3150 の治験薬投与 1 回目の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の GMR はいずれも約 0.4 であったことから、HP-3150 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は製剤面積に比例し、HP-3150-E2 のおおむね半分であると考えられた。



また、がん疼痛患者を対象とした 04 試験において、各患者の各投与量における最終測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度より、血漿中ジクロフェナク濃度は投与量におおむね比例していたことから、HP-3150 75～225mg において線形性が確認された。

さらに、PPK 解析の結果より、推定された薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$  及び AUC) は投与量比に応じて増大した。

以上より、HP-3150 は 75～225mg で薬物動態に線形性を示すと考えられた (2.7.2.3.2.3 参照)。

#### 2.5.3.3.6 投与部位別

04 試験において、投与部位が血漿中ジクロフェナク濃度に与える影響を検討した。

投与部位ごとの投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は、胸部 15.3ng/mL、腹部 23.1ng/mL、上腕部 26.9ng/mL、背部 23.0ng/mL、腰部 22.5ng/mL、大腿部 13.9ng/mL、その他 14.4ng/mL、2 部位以上 19.5ng/mL であった。なお、「その他」の部位としては、肩、下腿部等が認められた。また、「2 部位以上」の組み合わせとしては、胸部と大腿部、胸部と上腕部、上腕部と大腿部、胸部と背部と腰部等、複数認められた。各部位の血漿中ジクロフェナク濃度にばらつきがみられたものの、健康成人を対象とした 05 試験における投与部位の一部である腰部を基準とした場合、腰部以外の部位に投与された際の血漿中ジクロフェナク濃度の分布は、おおむね腰部と同程度であった。また、投与部位「2 部位以上」でも単一投与部位の濃度と同程度であったことより、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはなかった。

さらに、後述するとおり、投与 1 週後の使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した投与部位別の治験薬 1 枚あたりの推定薬物吸収率は同程度であり、投与部位の違いによる推定薬物吸収率に大きな違いはなかった。

以上より、単一投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部、その他）における血漿中ジクロフェナク濃度に大きな差はなく、また、投与部位「2 部位以上」でも単一投与部位の濃度と同程度であったことより、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはないこと及び投与部位の違いにより使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率に大きな違いがなかったことから、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に投与可能と判断した (2.7.2.3.2.4 参照)。

#### 2.5.3.3.7 個体間変動

HP-3150 及び HP-3150-E2 を単回又は反復投与したときの血漿中ジクロフェナクの  $C_{\max}$  及び AUC の変動係数は、それぞれ 22.7～34.0%及び 20.7～37.7%であった (2.7.2.3.2.5 参照)。

#### 2.5.3.3.8 使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収量及び吸収率

05 試験において、HP-3150 75mg を反復投与時の投与 1 回目より投与 7 回目の推定薬物吸収率は高い値を示したが、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であることから、投与 7 回目以降には推定薬物吸収率はほぼ一定になると考えられた。

04 試験において、HP-3150 75 及び 150mg を投与した際の投与 1 週間後時点の平均推定吸収率は、投与量によって大きな違いはなかった。

また、各投与部位における推定薬物吸収率は、いずれの投与部位においても大きな違いはなかった。

以上より、HP-3150 は投与量及び投与部位によらず推定薬物吸収率に大きな差はないと考えられた。反復投与において、投与 1 回目より 7 回目の推定薬物吸収率は高い値を示したが、その後投与 14 回目まで大きく変わらなかった (2.7.2.3.2.6 参照)。

#### 2.5.3.3.9 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

05 試験にて、HP-3150-E2 を単回投与時の血漿中ジクロフェナク濃度から予測される HP-3150 を反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度予測値と、05 試験にて HP-3150 を反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の実測値を比較した。

HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の実測値は、投与 7 回目においては予測される最大値範囲内であったが、投与 14 回目では予測される最大値よりも高い傾向がみられた。

HP-3150 75mg の使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率においても、投与 1 回目に比べ投与 7 回目以降はやや上昇していた。これは、反復投与では投与部位が腰部部に限定されていたことにより、投与後半では同一箇所を繰り返し製剤が投与され、投与部位の角質が徐々に剥離し、皮膚からの薬物吸収が増加した可能性が考えられた。しかしながら、反復投与時の最終投与後における  $t_{1/2}$  は 2.86hr であり、単回投与時の  $t_{1/2}$  2.85hr と同程度であり、製剤剥離後の血漿中ジクロフェナク濃度の消失は速やかであったことから、反復投与による血漿中ジクロフェナク濃度の蓄積はないと考えられた (2.7.2.3.2.7 参照)。

#### 2.5.3.3.10 母集団薬物動態解析

健康成人を対象とした 05 試験における薬物動態解析対象集団 14 例及びがん疼痛患者を対象とした 04 試験における薬物動態解析対象集団 105 例の計 119 例を解析対象とした PPK 解析を実施した。

HP-3150 を投与した際の血漿中ジクロフェナク濃度推移は、1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデルで  $K_a$  にシグモイド関数を、個体内変動誤差モデルとして混合誤差モデルを仮定したモデルで表すことができた。

最終モデルに組み込まれた共変量は、CL/F に「年齢」、「腰部投与の有無」、「投与回数割合」及び「体重」であり、V/F に「投与回数割合」及び「健康成人／がん疼痛患者」であった。

共変量である「年齢」、「投与回数割合」、「体重」、「腰部投与の有無」の変化により CL/F 及び V/F へ与える影響は 20%以内の小さい変化であった。

モデルに一番大きな影響を与える共変量は V/F に組み込まれた「健康成人／がん疼痛患者 (TUMOR)」であったが、共変量の「TUMOR」は健康成人とがん疼痛患者の違いを示すと同時に 04 試験と 05 試験との違いを示す意味もあり交絡した因子であった。最終モデルに「TUMOR」が組み込まれたことは、健康成人とがん疼痛患者の動態の違いというより、04 試験では剥離後の消失相を示す濃度データが採られていないことに対し、05 試験では全被験者において剥離後の消

失を示す濃度データが十分に採られていることの違いによるものと考えられ、剥離後の消失を示す濃度データがある被験者となない被験者の違いが見かけ上、健康成人とがん疼痛患者の違いのように見えたものと考えられた。

最終モデルの POSTHOC パラメータ (CL/F、Ka、V/F) より算出した定常状態における AUC の推定値 (平均値) は 75mg 投与時で 1114.5ng·hr/mL、150mg 投与時で 2349.4ng·hr/mL 及び 225mg 投与時で 3052.2ng·hr/mL であった。また、定常状態における  $C_{max}$  の推定値は 75mg 投与時で 98.06ng/mL、150mg 投与時で 196.12ng/mL、225mg 投与時で 294.16ng/mL であった (2.7.2.3.3 参照)。

### 2.5.3.3.11 内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態

HP-3150 の体内動態に影響を及ぼす内因性要因 (性別、年齢、体重、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無) 及び外因性要因 [前治療 (ジクロフェナクナトリウム) の有無、CYP2C9 阻害薬併用の有無、CYP2C9 誘導薬併用の有無] について、04 試験の薬物動態解析対象集団を対象とした背景因子別の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度及び PPK 解析結果を用いて考察した。

#### 2.5.3.3.11.1 年齢別

04 試験において、各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度について、患者の年齢を「< 65 歳」、「65～< 75 歳」及び「75 歳～」の 3 カテゴリに分けて年齢の影響を検討した結果、年齢区分により血漿中ジクロフェナク濃度に顕著な差は認められなかった。また、PPK 解析において、年齢は CL/F に対する共変量として選択されたものの、検討した 55～75 歳において、その変化量は大きくないと推定された。さらに、ジクロフェナクの体内動態に年齢は大きく影響しないと報告されている<sup>40)</sup>。

以上より、HP-3150 の体内動態において年齢の影響は大きくないと考えられた (2.7.2.3.4.1.1 参照)。

#### 2.5.3.3.11.2 性別

04 試験において、各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は性別により明らかな差異は認められなかった。また、PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する性別の影響を検討したところ、性別は有意な共変量とはならなかった。

以上より、性別の違いにより HP-3150 の体内動態に差異はないと考えられた (2.7.2.3.4.1.2 参照)。

#### 2.5.3.3.11.3 体重別

04 試験において、各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度について患者の体重を「< 50kg」、「50～< 70kg」及び「70kg～」の 3 カテゴリに分けて体重の影響を検討した結果、「< 50kg」、「50～< 70kg」では血漿中ジクロフェナク濃度に体重の影響はなかった。「70kg～」で血漿中ジクロフェナク濃度は低い値を示したが、例数が 7 例と少数であったため、体重「70kg～」による血漿中ジクロフェナク濃度へ与える影響は明確ではなかった。また、



PPK 解析において、体重は CL/F に対する共変量として選択されたものの、検討した 45～65kg において、その変化量は大きくないと推定された。

体重「70kg～」による血漿中ジクロフェナク濃度へ与える影響は明確ではなかったものの、04 試験及び有効性を検証した 06 試験において、いずれの体重区分でも臨床上特記すべき有効性の差は認められていないことから、体重による薬物動態の変動に臨床的意義はなく、体重による HP-3150 の用量調節は必要ないと考えられた (2.7.2.3.4.1.3 参照)。

#### 2.5.3.3.11.4 肝機能障害の影響

04 試験において、肝機能障害のグレード別[「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(薬安第 80 号、平成 4 年 6 月 29 日)の重篤度分類に従う]の各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は、「グレード 0」、「グレード 1」、「グレード 2」及び「グレード 3」において、グレードが高くなるにつれて血漿中ジクロフェナク濃度が著しく高くなる傾向はみられなかった。

PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する肝機能障害のグレードの影響を検討したところ、肝機能障害のグレードは有意な共変量とはならなかったことより、肝機能障害のグレードによりジクロフェナクの体内動態に差異は無いと考えられた。

しかしながら、ジクロフェナクは主に肝臓で代謝されることが知られていること<sup>41)</sup>、また、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書において、肝障害又はその既往歴のある患者へは慎重投与とされていること及び副作用として肝障害が報告されていることから肝障害を悪化させることがあるため、重篤な肝障害のある患者へは禁忌とされていることから<sup>38),42)</sup>、HP-3150 においても肝機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた (2.7.2.3.4.1.4 参照)。

#### 2.5.3.3.11.5 腎機能障害の影響

04 試験において、腎機能障害の指標としてクレアチニンクリアランス (eCL<sub>CR</sub>) を指標にした腎機能分類別の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は、「90mL/min～(正常者)」、「60～<90mL/min (軽度腎機能低下)」、「30～<60mL/min (中等度腎機能低下)」及び「<30mL/min (高度腎機能低下)」において、腎機能障害分類の程度による大きな差はみられず、腎機能障害分類の程度が大きくなるにつれて、血漿中ジクロフェナク濃度が著しく高くなる傾向はみられなかった。

PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する腎機能障害のグレードの影響を検討したところ、腎機能障害のグレードは有意な共変量とはならなかったことより、腎機能障害のグレードにより HP-3150 の体内動態に差異はないと考えられた。

しかしながら、ジクロフェナクナトリウムを経口投与した際には、肝臓で代謝された後に主に尿中に排泄されること<sup>22),41)</sup>、及び既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書において腎血流量低下作用があり腎障害を悪化させることがあるため重篤な腎障害のある患者には禁忌、腎障害又はその既往歴のある患者には慎重投与となっていることから<sup>38),42)</sup>、HP-3150 においても腎機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた (2.7.2.3.4.1.5 参照)。

### 2.5.3.3.11.6 前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別

04 試験において、前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、「前治療なし」は「前治療あり」に比べ高い傾向を示したものの、「前治療なし」が 102 例であったのに対して「前治療あり」は 3 例と少数であったこと、「前治療なし」の変動係数が 82.7%とばらつきが大きかったことから見かけ上差が大きかったと考えられる。前治療の有無別による影響は明確ではないが、各部分集団における血漿中ジクロフェナク濃度の中央値に大きな違いはみられなかったこと及びジクロフェナクナトリウム経口剤の  $t_{1/2}$  は 1.2～1.44hr<sup>38),39)</sup>と短いことから、前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別による HP-3150 投与時のジクロフェナクの体内動態への影響は大きくないと考えられた（2.7.2.3.4.2.1 参照）。

### 2.5.3.3.11.7 薬物動態学的相互作用

本剤は主に CYP2C9 で代謝される。

#### (1) CYP2C9 阻害及び誘導薬

04 試験にて CYP2C9 阻害薬を併用した際の各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は、CYP2C9 阻害薬及び誘導薬の併用有無により明らかな差異はみられなかった。PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する CYP2C9 阻害薬併用の有無及び CYP2C9 誘導薬併用の有無の影響を検討したところ、CYP2C9 阻害薬又は誘導薬の併用の有無は有意な共変量とはならなかった。

しかしながら、ジクロフェナクは主に CYP2C9 で代謝されることから、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書においても、ポリコナゾール等 CYP2C9 を阻害する薬剤はジクロフェナクの  $C_{max}$  及び AUC を増加させることがある<sup>43)</sup>ことから併用注意となっている<sup>38),42)</sup>。そのため、HP-3150 においてもこれら薬剤との併用は注意すべきと考えた。

#### (2) アスピリン

アスピリンとジクロフェナクナトリウムを同時併用すると、相互の血漿中薬物濃度及び AUC が顕著に減少することが報告されている<sup>44),45)</sup>。また、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書においてもアスピリンとの併用は相互に作用を減弱させるため併用注意となっていることから<sup>38),42)</sup>、HP-3150 においてもアスピリンとの併用は注意すべきと考えた（2.7.2.3.4.2.2 参照）。

### 2.5.3.4 臨床薬理に関する結論

- 05 試験結果及び既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルの情報より、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナクの  $t_{max}$  は既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルを経口投与した際の  $t_{max}$  と比較し遅いことから、経皮投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の上昇は経口投与時と比較して緩やかであると考えられた。また、HP-3150 投与時の製剤剥離後の  $t_{1/2}$  は既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルを経口投与した際の  $t_{1/2}$  と同程度であることから、製剤剥離後の血漿中ジクロフェナクは、経口剤と同様に速やかに消失すると考えられた。

- 05 試験結果、既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルの情報より、HP-3150 を反復投与した際の定常状態における血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比は、既承認のジクロフェナクナトリウムカプセル及びジクロフェナクナトリウム錠を反復投与した際の定常状態における血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比と比較して小さく、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度は経口投与時に比べ安定しているものと推察された。
- 05 試験及び 04 試験の結果より、HP-3150 は反復投与後 7 回目（1 週間）以降に定常状態に達すると考えられ、長期投与においても血漿中ジクロフェナク濃度が維持されることを確認した。また、反復投与による血漿中ジクロフェナク濃度の蓄積性はないと考えられた。
- PPK 解析より、定常状態における AUC は 75mg 投与時で 1114.5ng·hr/mL、150mg 投与時で 2349.4ng·hr/mL 及び 225mg 投与時で 3052.2ng·hr/mL、C<sub>max</sub> は 75mg 投与時で 98.06ng/mL、150mg 投与時で 196.12ng/mL、225 mg 投与時で 294.16ng/mL であると推定された。
- HP-3150 は 75～225mg で薬物動態に線形性を示すと考えられた。
- 04 試験の結果において、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度及び使用済み治験薬中の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率に大きな違いはないことから、HP-3150 は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に投与可能と判断した。
- 05 試験及び 04 試験の結果より、HP-3150 は投与量及び投与部位によらず推定薬物吸収率に大きな差はないと考えられた。反復投与において、投与 1 回目より 7 回目の推定薬物吸収率は高い値を示したが、その後投与 14 回目まで大きく変わらなかった。
- HP-3150 投与時の薬物動態に対する内因性要因の影響を検討した結果、年齢、性別及び体重が HP-3150 の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。
- HP-3150 の薬物動態に対する内因性要因の影響を検討した結果、04 試験結果において、肝機能障害のグレードにより HP-3150 投与時のジクロフェナクの体内動態に差異は無いと考えられたものの、ジクロフェナクは主に肝臓で代謝されること、ジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書において、肝障害又はその既往歴のある患者へは慎重投与とされていること及び重篤な肝障害のある患者へは禁忌とされていることから、HP-3150 においても肝機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた。
- HP-3150 の薬物動態に対する内因性要因の影響を検討した結果、04 試験結果において、腎機能障害分類の程度が大きくなるにつれて、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度が著しく高くなる傾向はみられなかったものの、ジクロフェナクナトリウムを経口投与した際には、肝臓で代謝された後に主に尿中に排泄されること及び既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書において重篤な腎障害のある患者には禁忌、腎障害又はその既往歴のある患者には慎重投与となっていることから、HP-3150 においても腎機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた。
- HP-3150 の薬物動態に対する外因性要因の影響を検討した結果、04 試験の結果において、がん疼痛患者における前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別による HP-3150 投与時のジクロフェナクの体内動態への影響は大きくないと考えられた。
- HP-3150 の薬物動態学的相互作用について、04 試験結果において CYP2C9 を阻害又は誘導する薬物の併用有無により、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度に明らかな差異はみられなかったものの、ジクロフェナクは主に CYP2C9 で代謝されること及び既承認のジクロフェナ

クナトリウム経口剤の添付文書において、CYP2C9 を阻害する薬剤はジクロフェナクの  $C_{\max}$  及び AUC を増加させることがあることがあり併用注意となっていることから、HP-3150 においてもこれら薬剤との併用は注意すべきと考えた。

- HP-3150 の薬物動態学的相互作用について、公表文献及び既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書より、アスピリンとジクロフェナクを同時併用すると、相互の血漿中薬物濃度及び AUC が顕著に減少することが報告されていること及び相互に作用を減弱させることがあり併用注意となっていることから、HP-3150 においてもアスピリンとの併用は注意すべきと考えた。

### 2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性に関し、がん疼痛患者を対象とした比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）の結果に基づき概括評価を記述した。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「[2.7.6 個々の試験のまとめ](#)」に記載した。

#### 2.5.4.1 対象となった患者集団の特性

各試験の対象及び治験デザインの概要を[表 2.5.4.1-1](#)に示した。

対象は、いずれの試験も 20 歳以上のがん疼痛患者とし、03 試験及び 06 試験では、がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者でかつ治験期間中に非オピオイド鎮痛剤のみでがん疼痛治療の継続が期待される患者を対象とした。04 試験は、がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要又は投与中の患者を対象とした（[2.7.3.1.3.1 参照](#)）。

除外基準として、03 試験及び 06 試験では、同意取得前 7 日以降にがん疼痛に対する鎮痛剤又は鎮痛補助剤が投与されている患者、原疾患に対する治療を用法・用量の変更なく継続できないと予想される患者、放射線療法又は疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術もしくは神経ブロック等を施行した患者については、有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから対象から除外した。また、投与前（事前検査時）の検査結果において、痛みの強度尺度が「なし」の患者、評価部位の VAS 値が 03 試験では 20mm 以下又は 80mm 以上、06 試験では 20mm 未満又は 80mm を超える患者は本剤の有効性を評価するために必要な一定の痛みを有していないと考えられることから対象から除外した。

04 試験では、症例登録前 7 日間にがん疼痛に対する鎮痛剤の新規追加や変更を行った患者は有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから対象から除外した。

その他、いずれの試験においても、精神神経系疾患を合併し患者自身が評価を行うことが困難と判断された患者、一般状態が Grade 3 又は 4 の患者は有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから対象から除外した。また、HP-3150 は皮膚に適用する製剤であることから、有効性評価への影響を除くため投与予定部位に異常（湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患又は術後の創傷等）のある患者を除外した（[2.7.3.1.3.2 参照](#)）。

また、比較対照試験（03 試験、06 試験）では、用量調節期において、03 試験では HP-3150 75～225mg、06 試験では HP-3150 150～225mg の範囲で適宜増量した。二重盲検期への移行基準（[表 2.7.3.1.4 参照](#)）を全て満たした患者を一定の鎮痛効果が得られた患者とし、二重盲検期への移行を可とした（[2.7.3.1.3.3 参照](#)）。

表 2.5.4.1-1 各試験の対象及び治験デザインの概要

| 試験名   | 対象     | 治験デザイン                      | 投与群     |                 | 用量                                                 | 投与期間                                                          |
|-------|--------|-----------------------------|---------|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 03 試験 | がん疼痛患者 | 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止 | 用量調節期   | HP-3150         | HP-3150 75、150、225mg<br>漸増投与（最大 225mg/day）         | 6～22 日                                                        |
|       |        |                             | 二重盲検期   | HP-3150<br>プラセボ | HP-3150 75、150、225mg 又は各プラセボ<br>固定用量（二重盲検期移行直前と同量） | 4 週間                                                          |
| 06 試験 |        |                             | 用量調節期   | HP-3150         | HP-3150 150、225mg<br>漸増投与（最大 225mg/day）            | 2～4 週間                                                        |
|       |        |                             | 二重盲検期   | HP-3150<br>プラセボ | HP-3150 150、225mg 又は各プラセボ<br>固定用量（二重盲検期移行直前と同量）    | 4 週間                                                          |
| 04 試験 |        | 多施設共同、非盲検、非対照               | HP-3150 |                 | HP-3150 75、150、225mg<br>漸増投与（最大 225mg/day）         | 最長 12 週間<br>なし <sup>a)</sup> ：12 週間<br>あり <sup>a)</sup> ：8 週間 |

a：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

比較対照試験（03 試験、06 試験）の用量調節期及び二重盲検期の各群並びに非対照試験（04 試験）の有効性の主要解析対象集団における、主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

いずれにおいても女性の割合が低く（31.6～48.3%）、平均年齢は約 70 歳（66.1～68.9 歳）、平均体重は約 55kg（53.71～57.57kg）であった。一般状態は Grade 0 又は Grade1、がんの進行期分類はステージ III 又は IV が大部分を占めた。

いずれの項目でも、試験間における著しい差はみられなかった（2.7.3.3.1.3 参照）。

## 2.5.4.2 試験デザイン及び有効性評価項目

### (1) 試験デザイン

03 試験は、がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 75～225mg を 1 日 1 回反復投与したときの有効性及び安全性を確認した。用量調節期は 6～22 日で、HP-3150 75mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（75、150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した（2.7.3.2.1 参照）。

04 試験は、がん疼痛患者を対象に、HP-3150 75～225mg を 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与した（2.7.3.2.3 参照）。

03 試験の主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった。03 試験の探索的な追加解析の結果から、二重盲検期移行時の HP-3150 の投与量の増加に伴い、ハザード比が小さくなる傾向がみられ、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられた（2.5.4.3.1 (2) 参照）。そこで、HP-3150 の開始用量を 150mg、最大用量を 225mg とし 06 試験を実施することとした（2.7.3.3.2.1.1 (2) 参照）。



06 試験は、がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 150 又は 225mg を 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った。用量調節期は 2～4 週間で、HP-3150 150mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150 (150 又は 225mg) 又は HP-3150 プラセボを投与した (2.7.3.2.2 参照)。

## (2) 有効性評価項目

03 試験及び 06 試験ではいずれも、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を主要評価項目として設定した。なお、鎮痛効果不十分の定義は、03 試験では連続する 2 日間の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15mm を超えて悪化した場合又は患者が鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出た場合、06 試験では鎮痛効果不十分を理由に患者より中止の申し出があり、かつ申し出ることを決めた時点の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15mm を超えて悪化した場合とした。

副次評価項目は、いずれの試験においても二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合、VAS、患者の疼痛改善度、痛みの強度尺度、睡眠の質、患者満足度、医師満足度とした。加えて、03 試験ではアセトアミノフェンレスキュー量及び回数、06 試験では患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS についても評価した。

04 試験では、有効性の評価項目として、VAS、アセトアミノフェンレスキュー量及び回数、痛みの強度尺度、睡眠の質、患者満足度、医師満足度を評価した (2.7.3.1.7 参照)。

## (3) 評価対象集団

03 試験及び 06 試験では、用量調節期については用量調節期の有効性解析対象集団、二重盲検期については FAS を主要解析対象集団、PPS を副次解析対象集団とした。04 試験では FAS を主要解析対象集団、PPS を副次解析対象集団とした (2.7.3.1.8.1 参照)。

### 2.5.4.3 個々の試験結果の要約

比較対照試験 (03 試験、06 試験) 及び非対照試験 (04 試験) の主な試験結果を以下に記載した。

#### 2.5.4.3.1 03 試験及び 03 試験の追加解析

##### (1) 03 試験

以下に用量調節期の有効性解析対象集団又は FAS の主な結果を示した。

主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが (HP-3150 群 62.8%、プラセボ群 57.3%)、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった (HP-3150 群 51.4%、プラセボ群 50.0%)。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差はみられなかった ( $p = 0.5696$ 、Log-rank 検定)。



二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比(HP-3150 群 / プラセボ群) (95%信頼区間、p 値) は、0.872 (0.553, 1.376、p = 0.5558、Cox の比例ハザードモデル) であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群 47.4%、プラセボ群 48.1% であり、同程度であった。

用量調節期における VAS 値 (平均値) は、4 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。二重盲検期最終評価時における二重盲検期開始時からの VAS 値変化量 (平均値) は、HP-3150 群で 6.08mm、プラセボ群で 5.50mm であった。

用量調節期における 1 日のアセトアミノフェンレスキュー量 (平均値) は、治験薬投与開始以降大きく変動することなく、21 日目までおよそ 60~150mg の間で推移した。なお、1 日のアセトアミノフェンレスキュー量 (中央値) は、治験薬投与開始以降 21 日目までのいずれの評価時点においても 0.0mg であった。また、用量調節期におけるアセトアミノフェンレスキュー回数 (平均値) は、治験薬投与開始以降 21 日目まで 1 回未満で推移した。

患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時 81.9%と高かった。二重盲検期においては、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、用量調節期においては、投与前が 32.5%、用量調節期最終評価時が 83.3%であり、改善がみられた。二重盲検期においては、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期治験薬投与以降も 80%以上の高い割合を維持した。二重盲検期においては、いずれの群も二重盲検期開始時以降 90%以上の高い割合で維持した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 74.8%と高かった。二重盲検期においては、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

医師満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 71.9%と高かった。二重盲検期においては、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった (2.7.3.2.1 参照)。

## (2) 03 試験の探索的な追加解析

二重盲検期における鎮痛効果不十分の定義を「患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出た場合」とした場合の、治験中止を申し出るまでの期間のハザード比 (HP-3150 群 / プラセボ群) を算出した。加えて、二重盲検期移行時の投与量 (75、150 又は 225mg) 別にもハザード比を算出した。

患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比 (95%信頼区間) は 0.482 (0.261, 0.887) であり、プラセボに対する HP-3150 の有効性が示唆された。

また、投与量別の鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比（95%信頼区間）は、75mg で 0.720 (0.278, 1.868)、150mg で 0.487 (0.187, 1.271)、225mg で 0.245 (0.049, 1.218) であり、二重盲検期移行時の投与量の増加に伴いハザード比が小さくなる傾向がみられた。

03 試験の探索的な追加解析の結果から、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられた (2.7.3.3.2.1.1 (2) 参照)。

#### 2.5.4.3.2 06 試験

以下に用量調節期の有効性解析対象集団又は FAS の主な結果を示した。

主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 80.4%、プラセボ群 63.3%であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した ( $p = 0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定)。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比 (HP-3150 群 / プラセボ群) (95%信頼区間、 $p$  値) は、0.459 (0.275, 0.768、 $p = 0.0030$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル) であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向がみられた。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群 19.2%、プラセボ群 33.9%であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群で低かった。

用量調節期における VAS 値 (平均値) は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。二重盲検期において、患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS 値の二重盲検期開始時からの変化量 (平均値) は、HP-3150 群 47.76mm、プラセボ群 39.82mm であった。

患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 77.9%と高く、改善がみられた。二重盲検期においては、患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上であることが二重盲検期への移行基準の一つであるため、HP-3150 群及びプラセボ群の全ての患者で開始時の評価が「中等度改善」以上であったが、二重盲検期最終評価時には HP-3150 群 75.6%、プラセボ群 59.0%と HP-3150 群でより高く維持された。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、用量調節期においては、投与前が 36.9%、用量調節期最終評価時が 77.9%であり、改善がみられた。二重盲検期においては、二重盲検期開始時が HP-3150 群 94.2%、プラセボ群 93.2% (以下同順)、二重盲検期最終評価時が 75.6%、58.1%であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群でより高く維持された。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、用量調節期においては、投与前が 77.6%、用量調節期最終評価時が 84.6%であり、改善がみられた。特に「よく眠れる」の割合は、投与前が 19.8%、用量調節期最終評価時が 33.4%と大きく改善した。二重盲検期においては、「まあまあ眠れる」以上の割合は二重盲検期開始時が HP-3150 群で 90.8%、プラセボ群 88.1% (以下同順)、二重盲検期最終評価時が 81.4%、78.6%と両群で同様の傾向であったものの、「よく眠れる」の割合は二重盲検期開始時が 31.7%、45.8%、二重盲検期最終評価時が 36.4%、33.3%と HP-3150 群ではわずかに増加し、プラセボ群では 10%以上減少した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 73.1% であり大部分を占めた。二重盲検期においては、二重盲検期開始時が HP-3150 群 90.8%、プラセボ群 88.1% (以下同順)、二重盲検期最終評価時が 73.7%、53.8% と、プラセボ群と比較して HP-3150 群で高かった。

医師満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 72.5% であり大部分を占めた。二重盲検期においては、二重盲検期開始時が HP-3150 群で 92.5%、プラセボ群 92.4% (以下同順)、二重盲検期最終評価時が 76.3%、64.4% と、プラセボ群と比較して HP-3150 群で高かった (2.7.3.2.2 参照)。

#### 2.5.4.3.3 04 試験

以下に FAS における主な結果を示した。

VAS 値 (平均値) は、投与前 (27.1mm) から 21 日目 (16.3mm) 付近まで経時的に減少し、以降 56 日目 (8 週目) までは 15~19mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目 (12 週目) までの VAS 値 (平均値) は 9~15mm の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」における VAS 値 (平均値) は、投与前 (27.7mm) から 21 日目 (15.0mm) 付近まで経時的に減少し、以降 84 日目まで 9~17mm の範囲で推移した。「あり」における VAS 値 (平均値) は、投与前 (26.7mm) から 21 日目 (17.3mm) 付近まで経時的に減少し、以降 56 日目まで 16~22mm の範囲で推移した。

1 日のアセトアミノフェンレスキュー量 (平均値) は、治験薬投与開始以降大きく変動することとはなく、56 日目までは 75~160mg の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目までは 155~310mg の範囲で推移した。なお、治験薬投与開始から 84 日目までの中央値は全て 0.0mg であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、FAS の結果と同様に、オピオイド鎮痛剤使用の有無に関わらず治験薬投与開始以降アセトアミノフェンレスキュー量 (平均値) が大きく変動することとはなかったが、「あり」と比較し、「なし」でアセトアミノフェンレスキュー量 (平均値) が多かった。「あり」ではアセトアミノフェン経口剤のほかに速放性のオピオイド鎮痛剤もレスキュー薬として許容しており、その影響が考えられた。

1 日のアセトアミノフェンレスキュー回数 (平均値) は、治験薬投与開始以降 84 日目まで大きく変動することとはなく 1 回未満で推移した。なお、中央値は全て 0.0 回であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、FAS の結果と同様に、オピオイド鎮痛剤使用の有無に関わらず治験薬投与開始以降アセトアミノフェンレスキュー回数 (平均値) が大きく変動することとはなく、84 日目まで 1 回未満で推移した。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前 (62.4%) から 3 週後 (79.4%) まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70~95% の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では投与前 (64.0%) から 2 週後 (87.0%) まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 75~95% の範囲で推移した。「あり」では投与前 (61.0%) から 3 週後 (75.5%) まで経時的に増加し、以降 8 週後まで 65~75% の範囲で推移した。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（85.3%）から3週後（91.8%）まで増加傾向で、以降12週後まで90%程度を維持した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では投与前（78.0%）から4週後（92.9%）まで増加傾向で、以降12週後まで90～95%の範囲で維持した。「あり」では投与前（91.5%）から大きな変動はなく8週後まで80～95%の範囲で推移した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、6週後（67.0%）まで経時的に増加し、以降12週後まで60～80%の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では6週後（77.5%）まで経時的に増加し、以降12週後まで70～80%の範囲で推移した。「あり」では3週後（62.3%）まで経時的に増加し、以降8週後まで50～65%の範囲で推移した。

医師満足度が「満足」以上の割合は、6週後（71.4%）まで経時的に増加傾向で、以降12週後まで65～90%の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では6週後（80.0%）まで経時的に増加し、以降12週後まで70～90%の範囲で推移した。「あり」では3週後（67.9%）まで経時的に増加し、以降8週後まで60～70%の範囲で推移した（2.7.3.2.3 参照）。

#### 2.5.4.4 部分集団における結果の比較

有効性の主な評価項目は、比較対照試験（03 試験、06 試験）では二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間、非対照試験（04 試験）では VAS であった。03 試験、06 試験及び 04 試験における主な評価項目について、背景因子別の部分集団解析の結果を以下に示した。

##### (1) 比較対照試験

03 試験について、背景因子別（性別、年齢、体重、評価部位、二重盲検期開始時の VAS 値、二重盲検期の治験薬投与量）の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比を検討した結果、例数が 20 例以上の部分集団のうち、ハザード比が 1 以上のカテゴリは「年齢」の「< 65 歳」、「体重」の「50～< 70kg」、「評価部位」の「胸部」、「腹部」及び「腰部」であった。その他の部分集団ではハザード比は 1 未満であり、HP-3150 群 / プラセボ群のハザード比（95% 信頼区間）0.872（0.553, 1.376）と同様の傾向であった。

06 試験について、背景因子別（性別、年齢、体重、評価部位、二重盲検期開始時の VAS 値）の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比を検討した結果、背景因子のいずれの部分集団においてもハザード比は 1 未満で、HP-3150 群 / プラセボ群のハザード比（95% 信頼区間）0.459（0.275, 0.768）と大きく乖離するものがなく、有効性に影響を与えられられる部分集団はみられなかった（2.7.3.3.3 (1) 参照）。

##### (2) 非対照試験

04 試験について、背景因子別〔性別、年齢、体重、評価部位、事前検査時の VAS 値、前治療（非オピオイド鎮痛剤）の有無〕の VAS 値（平均値）を確認した結果、背景因子のいずれの部分集団においても、投与前からの経時的な VAS 値（平均値）の減少がみられ、有効性に影響を与えられられる部分集団はみられなかった（2.7.3.3.3 (2) 参照）。



#### 2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

長期投与試験として実施した 04 試験は、開始用量が 75mg、投与期間が最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）であったため、申請用量である 150mg を開始用量とした際の効果の持続、耐薬性について検討した。

04 試験の FAS における VAS 値（平均値）は、投与前（27.1mm）から 21 日目（16.3mm）付近まで経時的に減少し、以降 56 日目（8 週目）までは 15～19mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目（12 週目）までの VAS 値（平均値）は 9～15mm の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の VAS 値は、「なし」では、投与前（27.7mm）から 21 日目（15.0mm）付近まで経時的に減少し、以降 84 日目まで 9～17mm の範囲で推移した。「あり」では、投与前（26.7mm）から 21 日目（17.3mm）付近まで経時的に減少し、以降 56 日目まで 16～22mm の範囲で推移した。

FAS のうち、治験薬投与期間中 1 回でも増量した患者（HP-3150 150 又は 225mg を 1 回でも投与された患者）における VAS 値（平均値）は、投与前（34.8mm）から 21 日目（20.6mm）付近まで減少し、以降 56 日目までは 17～23mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目までの VAS 値（平均値）は 12～20mm の範囲で推移した。

また、開始用量が 150mg、投与期間が 2～4 週間である 06 試験の用量調節期における VAS 値（平均値）は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。

HP-3150 の申請用量である 150mg を開始用量とした 06 試験では、投与期間が 2～4 週間の用量調節期において、投与開始 3 日目以降継続した VAS 値の低下がみられた。

開始用量が 75mg である 04 試験においては、投与開始から 21 日目付近まで経時的に VAS 値の低下がみられ、以降最長 12 週目まで変動はあるものの VAS 値の低下が維持された。また、治験期間中 1 回以上増量し、HP-3150 150 又は 225mg を 1 回でも投与された患者においても同様に、投与開始から最長 12 週目まで VAS 値の低下が維持された。

以上より、長期投与に伴う効果の減弱はみられず、耐薬性の問題はないと考えられた（[2.7.3.5](#) 参照）。

### 2.5.4.6 有効性のまとめ

これまで実施した臨床試験結果から有効性の主な結果をまとめた。

- 03 試験の主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差はみられなかった ( $p = 0.5696$ 、Log-rank 検定)。また、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比 (HP-3150 群 / プラセボ群) (95%信頼区間、 $p$  値) は、0.872 (0.553, 1.376、 $p = 0.5558$ 、Cox の比例ハザードモデル) であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった。
- 03 試験から開始用量及び二重盲検期における鎮痛効果不十分の定義を変更した 06 試験では、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高かった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した ( $p = 0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定)。また、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比 (HP-3150 群 / プラセボ群) (95%信頼区間、 $p$  値) は、0.459 (0.275, 0.768、 $p = 0.0030$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル) であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向がみられた。
- 04 試験の FAS における VAS 値 (平均値) は、投与前 (27.1mm) から 21 日目 (16.3mm) 付近まで経時的に減少し、以降 56 日目 (8 週目) までは 15~19mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目 (12 週間) までの VAS 値 (平均値) は 9~15mm の範囲で推移した。
- HP-3150 の申請用量である 150mg を開始用量とした 06 試験では、投与期間が 2~4 週間の用量調節期において、投与開始 3 日目以降継続した VAS 値の低下がみられた。また、開始用量が 75mg である 04 試験においては、投与開始から 21 日目付近まで経時的に VAS 値の低下がみられ、以降最長 12 週目まで変動はあるものの VAS 値の低下が維持された。加えて、治験期間中 1 回以上増量した患者においても同様に、投与開始から最長 12 週目まで VAS 値の低下が維持された。よって、HP-3150 の長期投与に伴う効果の減弱はみられず、耐薬性の問題はないと考えられた。



### 2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性に関し、がん疼痛患者を対象とした比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）の結果に基づき概括評価を記述した。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

#### 2.5.5.1 被験者集団の特徴及び曝露の程度

##### (1) 各試験の患者集団の特徴

各試験の対象は「2.5.4.1 対象となった患者集団の特性」に記載した。

各試験の安全性解析対象集団の定義を表 2.5.5.1-1 に、各集団の安全性解析対象集団を表 2.5.5.1-2 に示した。

表 2.5.5.1-1 各試験の安全性解析対象集団の定義

| 試験名   | 解析対象集団          | 定義                         |
|-------|-----------------|----------------------------|
| 03 試験 | 用量調節期の安全性解析対象集団 | 用量調節期用治験薬が 1 回でも投与された患者    |
|       | 安全性解析対象集団       | 二重盲検期用治験薬が 1 回でも投与された患者    |
| 06 試験 | 用量調節期の安全性解析対象集団 | 用量調節期移行後に治験薬が 1 回でも投与された患者 |
|       | 安全性解析対象集団       | 二重盲検期移行後に治験薬が 1 回でも投与された患者 |
| 04 試験 | 安全性解析対象集団       | 治験薬が 1 回でも投与された患者          |

表 2.5.5.1-2 各試験の安全性解析対象集団

| 試験名   | 対象               | 投与群（治験薬） |      | 合計  |
|-------|------------------|----------|------|-----|
|       |                  | HP-3150  | プラセボ |     |
| 03 試験 | 用量調節期            | 211      |      | 211 |
|       | 二重盲検期            | 77       | 79   | 156 |
| 06 試験 | 用量調節期            | 339      |      | 339 |
|       | 二重盲検期            | 120      | 118  | 238 |
| 04 試験 | 全体               | 109      |      | 109 |
|       | なし <sup>a)</sup> | 50       |      | 50  |
|       | あり <sup>a)</sup> | 59       |      | 59  |

例数

a：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

各試験の安全性解析対象集団における主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期及び二重盲検期の各群並びに非対照試験（04 試験）では、いずれも女性の割合が低く（31.6～48.3%）、平均年齢は約 70 歳（66.1～68.9 歳）、平均体重は約 55kg（53.71～57.57kg）であった。また、受診区分は外来が多く、一般状態は Grade 0 又は Grade 1、がんの進行期分類はステージ III 又は IV が大部分を占めた。

いずれの項目でも、試験間における著しい差はみられなかった（2.7.4.1.3 参照）。

## (2) 各試験の治験薬の曝露状況

## 1) 治験薬の投与期間及び投与量

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における治験薬の投与期間（平均値）は、03 試験で 12.0day、06 試験で 17.7day であった。最終投与量は、03 試験では「75mg」、06 試験では「225mg」が最も多かった。二重盲検期における投与期間（平均値）は、03 試験で HP-3150 群が 20.3day、プラセボ群が 16.5day、06 試験で HP-3150 群が 22.7day、プラセボ群が 16.5day であった。二重盲検期における初回投与量は、いずれの投与群においても 03 試験では「75mg」、06 試験では「225mg」が最も多かった。

04 試験における治験薬の投与期間（平均値）は 56.2day、平均投与量（平均値）は 112.41mg/day であった。最終投与量は「75mg」が最も多かった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」で治験薬の投与期間（平均値）64.6day で、平均投与量（平均値）は 113.91mg/day（以下同順）、「あり」で 49.0day、111.15mg/day であった（2.7.4.1.2.2 (1) 参照）。

## 2) 治験薬遵守率

03 試験の治験薬遵守率（平均値）は、用量調節期で 99.66%、二重盲検期の HP-3150 群で 99.32%、プラセボ群で 99.64% であった。06 試験では、用量調節期で 98.63%、二重盲検期の HP-3150 群で 99.78%、プラセボ群で 99.72% であった。

04 試験の治験薬遵守率（平均値）は 98.40% であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」で 99.55%、「あり」で 97.43% であった。

いずれの試験においても、治験薬遵守率は高かった（2.7.4.1.2.2 (2) 参照）。

## 2.5.5.2 比較的良好にみられる有害事象

## 2.5.5.2.1 03 試験

用量調節期における有害事象発現率は 48.3%（102/211 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 13.3%（28/211 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、白血球数減少 10.4%、血小板数減少 5.7%、適用部位そう痒感、上咽頭炎が各 4.7%、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、食欲減退が各 3.8%、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加、単球百分率増加が各 3.3%、倦怠感、リンパ球百分率減少が各 2.8%、便秘、嘔吐、適用部位紅斑、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2.4% であった。

二重盲検期における有害事象発現率は、HP-3150 群で 58.4%（45/77 例）、プラセボ群で 53.2%（42/79 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3150 群で 11.7%（9/77 例）、プラセボ群で 26.6%（21/79 例）であった。

HP-3150 群で発現率 2%以上の有害事象は、血小板数減少 7.8%、単球百分率増加 6.5%、口内炎、尿中蛋白陽性が各 5.2%、適用部位そう痒感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、抱合ビリルビン増加、好中球百分率減少、脱毛症が各 3.9%、下痢、悪心、嘔吐、上咽頭炎、肺炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血小

板数増加、白血球数減少、尿中血陽性、白血球数増加、血中尿素増加、末梢性ニューロパチー、高血圧が各 2.6%であった。このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象は、尿中蛋白陽性、血小板数減少であった (2.7.4.2.1.1.1 (I) 参照)。

#### 2.5.5.2.2 06 試験

用量調節期における有害事象発現率は 67.0% (227/339 例)、因果関係が否定できない有害事象発現率は 21.2% (72/339 例) であった。

発現率 2%以上の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加 8.8%、白血球数減少、リンパ球百分率減少が各 6.5%、単球百分率増加 5.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.6%、血小板数減少 5.3%、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%、尿中血陽性 4.1%、適用部位そう痒感、好中球百分率増加が各 3.8%、口内炎、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加が各 3.5%、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、体温上昇が各 3.2%、血中尿素増加、抱合ビリルビン増加が各 2.9%、上咽頭炎、尿中蛋白陽性、C-反応性蛋白増加が各 2.7%、末梢性浮腫、好中球数減少、好酸球百分率増加が各 2.4%、好中球百分率減少、血中クレアチニン増加が各 2.1%であった。

二重盲検期における有害事象発現率は、HP-3150 群で 60.8% (73/120 例)、プラセボ群で 60.2% (71/118 例)、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3150 群で 12.5% (15/120 例)、プラセボ群で 17.8% (21/118 例) であった。

HP-3150 群で発現率 2%以上の有害事象は、上咽頭炎 6.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各 5.0%、適用部位紅斑、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肺の悪性新生物が各 4.2%、下痢、血中クレアチニン増加が各 3.3%、適用部位そう痒感、血小板数増加、リンパ球百分率減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、背部痛、結腸癌、鼻出血が各 2.5%であった。このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった (2.7.4.2.1.1.1 (I) 参照)。

#### 2.5.5.2.3 04 試験

有害事象発現率は 78.0% (85/109 例)、因果関係が否定できない有害事象発現率は 20.2% (22/109 例) であった。

発現率 2%以上の有害事象は、白血球数減少 19.3%、下痢 12.8%、白血球数増加 11.9%、便秘、悪心、血小板数減少、リンパ球百分率減少が各 11.0%、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.2%、倦怠感、好中球百分率減少、単球百分率増加が各 7.3%、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、食欲減退、肺の悪性新生物が各 6.4%、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加が各 5.5%、適用部位そう痒感、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、傾眠、紅斑が各 4.6%、C-反応性蛋白増加、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、好酸球百分率増加、リンパ球百分率増加、不眠症、呼吸困難が各 3.7%、上腹部痛、適用部位紅斑、

末梢性浮腫、発熱、肺炎、尿路感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、体温上昇、血小板数増加、好酸球百分率減少、肺転移、末梢性ニューロパチー、発疹、血管炎が各 2.8%であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の有害事象発現率は、「なし」で 82.0% (41/50 例)、「あり」で 74.6% (44/59 例)、因果関係が否定できない有害事象発現率は「なし」で 22.0% (11/50 例)、「あり」で 18.6% (11/59 例) であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用が「なし」において発現率 5%以上の有害事象は、白血球数減少 26.0%、血小板数減少 20.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 16.0%、下痢、便秘、悪心、白血球数増加、リンパ球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、単球百分率増加が各 12.0%、嘔吐、鼻咽頭炎、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少が各 10.0%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、血中乳酸脱水素酵素増加、紅斑が各 8.0%、上腹部痛、倦怠感、適用部位そう痒感、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、リンパ球百分率増加、体温上昇、血小板数増加、食欲減退、肺の悪性新生物、発疹が各 6.0%であった。

また、「あり」において発現率 5%以上の有害事象は、下痢、白血球数減少が各 13.6%、白血球数増加 11.9%、便秘、悪心、リンパ球百分率減少が各 10.2%、嘔吐、倦怠感、血中アルカリホスファターゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好塩基球百分率増加が各 8.5%、食欲減退、肺の悪性新生物、傾眠が各 6.8%、発熱、好中球百分率減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、呼吸困難が各 5.1%であった (2.7.4.2.1.1.1 (2) 参照)。

### 2.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

#### 2.5.5.3.1 死亡

死亡例は、03 試験では用量調節期で消化管穿孔が 1 例、06 試験では用量調節期で胃癌が 1 例、二重盲検期の HP-3150 群で肺の悪性新生物が 1 例みられた。04 試験では肺の悪性新生物が 1 例(症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者) みられた。

因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は、03 試験の消化管穿孔 1 例であった (2.7.4.2.1.2 参照)。

#### 2.5.5.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

##### (1) 03 試験

用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は 4.3% (9/211 例) であった。その内訳は、白血球数減少、好中球百分率減少が各 2 例、播種性血管内凝固、うっ血性心不全、倦怠感、アンモニア増加、血小板数減少、肺の悪性新生物、骨転移、中枢神経系転移、肝転移が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、播種性血管内凝固、アンモニア増加、血小板数減少、肺の悪性新生物であった。

二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は、HP-3150 群で 10.4% (8/77 例)、プラセボ群で 1.3% (1/79 例) であった。その内訳は、HP-3150 群で肺の悪性新生物、胆管癌、肝転移、皮膚転移、膵癌、急性腎障害、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症が各 1 例、プラセボ群で骨転移が 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3150 群で発現した肺塞栓症であった (2.7.4.2.1.3 (1) 参照)。

## (2) 06 試験

用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は 7.7% (26/339 例) であった。その内訳は、肺の悪性新生物が 3 例、大腸穿孔、食欲減退、結腸癌、間質性肺疾患が各 2 例、貧血、腹痛、腸炎、イレウス、腸閉塞、悪心、胆管炎、胆嚢炎、胆汁うっ滞性黄疸、肝膿瘍、腹膜炎、体温上昇、脱水、骨転移、中枢神経系転移、前立腺癌、肝性脳症、てんかん重積状態が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、貧血、てんかん重積状態であった。

二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は、HP-3150 群で 6.7% (8/120 例)、プラセボ群で 1.7% (2/118 例) であった。その内訳は、HP-3150 群で肺の悪性新生物が 2 例、下痢、胃穿孔、直腸穿孔、倦怠感、細菌性肺炎、水腎症が各 1 例、プラセボ群で肺の悪性新生物、脳梗塞が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3150 群で発現した胃穿孔であった (2.7.4.2.1.3 (1) 参照)。

## (3) 04 試験

死亡以外の重篤な有害事象発現率は 31.2% (34/109 例) であった。その内訳は、肺の悪性新生物が 6 例、肺転移が 3 例、骨転移、悪心、尿路感染、リンパ節転移が各 2 例、頭位性回転性めまい、便秘、イレウス、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、脱水、四肢痛、軟部組織腫瘍、胆管癌、乳癌、悪性胸水、肝転移、皮膚転移、新生物、骨腫、形質細胞性骨髄腫、胸膜中皮腫、直腸癌、小細胞癌、小細胞肺癌、悪性新生物進行、中枢神経系転移、脳新生物、歯肉癌、肝細胞癌、感覚鈍麻、尿管狭窄、呼吸困難、リンパ浮腫が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は血中クレアチニン増加、四肢痛であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における死亡以外の重篤な有害事象発現率は「なし」32.0% (16/50 例)、「あり」30.5% (18/59 例) であった。その内訳は、「なし」で肺の悪性新生物、肺転移、骨転移が各 2 例、頭位性回転性めまい、悪心、尿路感染、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、リンパ節転移、胆管癌、乳癌、骨腫、胸膜中皮腫、小細胞癌、小細胞肺癌、中枢神経系転移、脳新生物、歯肉癌、肝細胞癌、感覚鈍麻、尿管狭窄が各 1 例、「あり」で肺の悪性新生物が 4 例、悪心、便秘、イレウス、尿路感染、脱水、四肢痛、軟部組織腫瘍、肺転移、リンパ節転移、悪性胸水、肝転移、皮膚転移、新生物、形質細胞性骨髄腫、直腸癌、悪性新生物進行、呼吸困難、リンパ浮腫が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「なし」で血中クレアチニン増加、「あり」で四肢痛であった (2.7.4.2.1.3 (2) 参照)。



### 2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

#### (1) 03 試験

用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 3.3% (7/211 例) であった。その内訳は、播種性血管内凝固、腹水、倦怠感、血中クレアチニン増加、血小板数減少、骨転移、肝転移、肺の悪性新生物、譫妄が各 0.5% であった。

二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3150 群で 2.6% (2/77 例)、プラセボ群で 3.8% (3/79 例) であった。その内訳は、HP-3150 群で上腹部痛、急性腎障害が各 1.3%、プラセボ群で脊椎圧迫骨折、骨転移、尿路結石が各 1.3% であった (2.7.4.2.1.4 (1) 参照)。

#### (2) 06 試験

用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 6.5% (22/339 例) であった。その内訳は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、結腸癌、間質性肺疾患が各 0.6%、貧血、腹痛、下痢、腸炎、腸閉塞、大腸穿孔、冷感、発熱、胆嚢炎、肝機能異常、腹膜炎、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体温上昇、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、悪性腹水、中枢神経系転移、傾眠、上気道の炎症、薬疹が各 0.3% であった。

二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3150 群で 5.8% (7/120 例)、プラセボ群で 2.5% (3/118 例) であった。その内訳は、HP-3150 群で肉離れ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、結腸癌、肺の悪性新生物、水腎症、咳嗽、低血圧が各 0.8%、プラセボ群で歯肉膿瘍、関節痛、脳梗塞が各 0.8% であった (2.7.4.2.1.4 (1) 参照)。

#### (3) 04 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 11.9% (13/109 例) であった。その内訳は、肺の悪性新生物 3.7%、胃食道逆流性疾患、嘔吐、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、四肢痛、胆管癌、中枢神経系転移、脳新生物、譫妄が各 0.9% であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、「なし」20.0% (10/50 例)、「あり」5.1% (3/59 例) であった。その内訳は、「なし」で肺の悪性新生物 6.0%、胃食道逆流性疾患、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、胆管癌、中枢神経系転移、脳新生物が各 2.0%、「あり」で嘔吐、四肢痛、肺の悪性新生物、譫妄が各 1.7% であった (2.7.4.2.1.4 (2) 参照)。



#### 2.5.5.4 本剤に特徴的な有害事象

安全性において注目すべき有害事象として、「消化管障害」、「肝障害」、「腎臓障害」、「心臓血管系障害」に関連する有害事象について検討した。また、HP-3150 は皮膚に適用する貼付剤であることから、治験薬投与部位に発現した有害事象について検討した。

##### 2.5.5.4.1 注目すべき有害事象

###### (1) 「消化管障害」に関連する事象

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 14.2%（30/211 例）、06 試験で 12.7%（43/339 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、下痢（03 試験 3.3%、06 試験 5.0%、以下同順）、悪心（3.8%、1.5%）、便秘（2.4%、0.9%）、嘔吐（2.4%、0.9%）であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 10.4%（8/77 例）、06 試験で 9.2%（11/120 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、下痢（2.6%、3.3%）、悪心（2.6%、0.8%）、嘔吐（2.6%、0.0%）であった。

04 試験の「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、36.7%（40/109 例）であった。2%以上発現した有害事象は、下痢 12.8%、悪心、便秘が各 11.0%、嘔吐 9.2%、上腹部痛 2.8%であった（2.7.4.2.1.5 (2) 参照）。

###### (2) 「肝障害」に関連する事象

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における「肝障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 6.6%（14/211 例）、06 試験で 12.7%（43/339 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（03 試験 2.4%、06 試験 5.6%、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.8%、5.0%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.9%、3.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加（1.9%、3.2%）、抱合ビリルビン増加（0.5%、2.9%）であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「肝障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 10.4%（8/77 例）、06 試験で 10.8%（13/120 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6%、4.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.9%、5.0%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.0%、2.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加（1.3%、4.2%）、抱合ビリルビン増加（3.9%、1.7%）であった。

04 試験の「肝障害」に関連する有害事象発現率は、20.2%（22/109 例）であった。2%以上発現した有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.2%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.4%であった（2.7.4.2.1.5 (2) 参照）。

## (3) 「腎臓障害」に関連する事象

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 3.3%（7/211 例）、06 試験で 7.4%（25/339 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、血中尿素増加（03 試験 1.4%、06 試験 2.9%、以下同順）、尿中蛋白陽性（0.9%、2.7%）、血中クレアチニン増加（0.9%、2.1%）であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 9.1%（7/77 例）、06 試験で 6.7%（8/120 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は血中尿素増加（2.6%、0.0%）、尿中蛋白陽性（5.2%、4.2%）、血中クレアチニン増加（2.6%、3.3%）であった。

04 試験の「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、9.2%（10/109 例）であった。2%以上発現した有害事象は、血中クレアチニン増加 2.8%であった（[2.7.4.2.1.5 \(2\)](#) 参照）。

## (4) 「心臓血管系障害」に関連する事象

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 2.8%（6/211 例）、06 試験で 4.7%（16/339 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、末梢性浮腫（03 試験 0.5%、06 試験 2.4%、以下同順）であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 1.3%（1/77 例）、06 試験で 4.2%（5/120 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.0%、2.5%）であった。

04 試験の「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、6.4%（7/109 例）であった。2%以上発現した有害事象は、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2.8%であった（[2.7.4.2.1.5 \(2\)](#) 参照）。

## 2.5.5.4.2 治験薬投与部位に発現した有害事象

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における治験薬投与部位の有害事象発現率は、03 試験で 6.2%（13/211 例）、06 試験で 7.7%（26/339 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、適用部位そう痒感（03 試験 4.7%、06 試験 3.8%、以下同順）、適用部位紅斑（2.4%、5.0%）であった。いずれの事象も重症度は軽度であった。治験薬投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象は、03 試験ではみられず、06 試験では適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各 2 例であった。

二重盲検期における HP-3150 群の治験薬投与部位の有害事象発現率は、03 試験で 3.9%（3/77 例）、06 試験で 6.7%（8/120 例）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、適用部位紅斑（1.3%、4.2%）、適用部位そう痒感（3.9%、2.5%）であった。

いずれの事象も重症度は軽度であった。また、治験薬投与部位の有害事象が理由で治験中止に至った患者はいなかった。

04 試験の治験薬投与部位の有害事象発現率は 5.5% (6/109 例) であった。発現率 2%以上の有害事象は、適用部位そう痒感 4.6%、適用部位紅斑 2.8%であった。いずれの事象も重症度は軽度であった。また、治験薬投与部位の有害事象が理由で治験中止に至った患者はいなかった (2.7.4.2.1.5 (3) 参照)。

### 2.5.5.5 臨床検査値

#### (1) 臨床検査値の異常変動

##### 1) 03 試験

用量調節期における臨床検査値の異常変動発現率は 26.1% (55/211 例)、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 4.3% (9/211 例) であった。

発現率 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少、リンパ球百分率減少、単球百分率増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少であった。発現率 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

二重盲検期における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 31.2% (24/77 例)、プラセボ群 17.7% (14/79 例)、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 1.3% (1/77 例)、プラセボ群 5.1% (4/79 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、単球百分率増加、血中クレアチニン増加、抱合ビリルビン増加、血小板数増加、白血球数減少、好中球百分率減少、尿中血陽性、白血球数増加、好酸球百分率増加、血中尿素増加であった。このうち、HP-3150 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は尿中蛋白陽性 (HP-3150 群 5.2%、プラセボ群 0.0%、以下同順)、血小板数減少 (7.8%、2.5%) であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (0.0%、2.5%) であった (2.7.4.3.1 (1) 参照)。

##### 2) 06 試験

用量調節期における臨床検査値の異常変動発現率は 43.7% (148/339 例)、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 10.0% (34/339 例) であった。

発現率 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少、リンパ球百分率減少、単球百分率増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿中血陽性、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、白血球数増加、好中球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿素増加、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、抱合ビリルビン増加、尿中蛋白陽性、C-反応性蛋白増加、好酸球百分率増加、血中クレアチニン増加であった。発現率 2%以上の

因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.1%であった。

二重盲検期における臨床検査値の異常変動発現率は HP-3150 群 30.0% (36/120 例)、プラセボ群 28.8% (34/118 例)、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 5.8% (7/120 例)、プラセボ群 3.4% (4/118 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、単球百分率増加、血中クレアチニン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血小板数増加、リンパ球百分率減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、好中球百分率増加であった。このうち、HP-3150 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動はみられなかった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった (2.7.4.3.1 (1) 参照)。

### 3) 04 試験

臨床検査値の異常変動発現率は 45.9% (50/109 例)、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 4.6% (5/109 例) であった。

発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、リンパ球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、単球百分率増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、C-反応性蛋白増加、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、好酸球百分率増加、リンパ球百分率増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血小板数増加、好酸球百分率減少であった。

発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった (2.7.4.3.1 (2) 参照)。

### (2) 重要な臨床検査値の異常変動

がん疼痛患者を対象とした臨床試験における重要な臨床検査値異常として、重症度が高度の臨床検査値の異常変動について検討した。

### 1) 03 試験

用量調節期における高度の臨床検査値の異常変動発現率は 9.5% (20/211 例)、因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動発現率は 0.9% (2/211 例) であった。

発現率 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少 4.7%、好中球百分率減少 2.8% であった。発現率 2%以上の因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

二重盲検期における高度の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群で 7.8% (6/77 例)、プラセボ群で 2.5% (2/79 例) であった。因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動は、いずれの投与群もみられなかった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少 (HP-3150 群 2.6%、プラセボ群 1.3%) であった (2.7.4.3.2 (1) 参照)。

## 2) 06 試験

用量調節期における高度の臨床検査値の異常変動発現率は 8.8% (30/339 例)、因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動発現率は 0.6% (2/339 例) であった。

発現率 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は白血球数減少 2.9%であった。発現率 2%以上の因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

二重盲検期における高度の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群で 4.2% (5/120 例)、プラセボ群で 3.4% (4/118 例)、因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群で 0.8% (1/120 例)、プラセボ群で 0.0% (0/118 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (HP-3150 群 2.5%、プラセボ群 0.8%) であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった (2.7.4.3.2 (1) 参照)。

## 3) 04 試験

重症度が高度の臨床検査値の異常変動発現率は 22.0% (24/109 例)、因果関係が否定できない重症度が高度の臨床検査値の異常変動発現率は 1.8% (2/109 例) であった。

発現率が 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少 10.1%、好中球数減少 4.6%、リンパ球百分率減少、好中球百分率減少、ヘモグロビン減少が各 2.8%であった。

発現率が 2%以上の高度の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった (2.7.4.3.2 (2) 参照)。

## 2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.5.5.6.1 バイタルサイン

#### (1) 03 試験

用量調節期におけるバイタルサインの異常変動発現率は 0.9% (2/211 例) であった。因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動はみられなかった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は血圧上昇 0.9%であった。

二重盲検期においてバイタルサインの異常変動はみられなかった (2.7.4.4.1 (1) 参照)。



## (2) 06 試験

用量調節期におけるバイタルサインの異常変動発現率は 5.0% (17/339 例) であった。因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は体温上昇 3.2%であった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、血圧上昇 0.6%、血圧低下 0.3%であった。

二重盲検期においてバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3150 群で 1.7% (2/120 例)、プラセボ群で 3.4% (4/118 例) であった。因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

いずれかの投与群で発現率 2%以上のバイタルサインの異常変動は、体温上昇[HP-3150 群 0.0%、プラセボ群 2.5%] であった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、HP-3150 群で血圧上昇 1.7%であった。プラセボ群において重症度が高度のバイタルサインの異常変動はみられなかった (2.7.4.4.1 (1) 参照)。

## (3) 04 試験

バイタルサインの異常変動の発現率は 6.4% (7/109 例) であった。因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

発現率 2%以上のバイタルサインの異常変動は体温上昇 2.8%であった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は血圧上昇 1.8%であった (2.7.4.4.1 (2) 参照)。

## 2.5.5.6.2 12 誘導心電図

03 試験において 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

06 試験の用量調節期における 12 誘導心電図の異常変動発現率は 0.6% (2/339 例) であり、その内訳は心電図 QT 延長、心電図異常 T 波が各 0.3%であった。重症度は心電図 QT 延長が高度、心電図異常 T 波が軽度であった。心電図 QT 延長は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

二重盲検期における 12 誘導心電図の異常変動発現率は HP-3150 群で 0.8% (1/120 例) であった。プラセボ群では 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。HP-3150 群でみられた事象は心電図 QT 延長であった。重症度は軽度であったが治験薬との因果関係は否定されなかった。

04 試験において 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった (2.7.4.4.3 参照)。

## 2.5.5.7 長期投与における安全性に関する検討

## (1) 04 試験 (長期投与試験) における発現時期別有害事象

04 試験の発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」45.0% (49/109 例)、「2 <～4 週」23.5% (24/102 例)、「4 <～6 週」8.6% (8/93 例)、「6 <～8 週」1.1% (1/91 例)、「8 <～10 週」2.9% (2/68 例)、「10 週 <」3.0% (1/33 例) であった。発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」が最も高く、次いで「2 <～4 週」であり、以降は減少した。

治験薬の長期投与に伴い、発現率が遅発的に上昇する有害事象はみられなかった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別においても、発現時期別の有害事象発現率は安全性解析対象集団全体の結果と同様であった (2.7.4.2.1.1.2 (1) 参照)。



## (2) 開始用量を 150mg とした際の長期投与時の安全性について

04 試験における発現時期別の有害事象発現率は投与開始後早期（～4 週）で高く、投与期間が長くなることで発現率が上昇する傾向はみられなかった。そこで、150mg を開始用量とした際の投与開始後早期の安全性を 06 試験の用量調節期（2～4 週間）における有害事象発現率より検討した。また、HP-3150 150 又は 225mg を長期投与した際の安全性を、04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率を用い検討した。

## 1) 投与開始後早期（06 試験の用量調節期）における有害事象

06 試験の用量調節期において、発現率 5%以上の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加、白血球数減少、リンパ球百分率減少、単球百分率増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

04 試験の発現時期別の有害事象発現率において、発現率 5%以上の有害事象のうち、「～2 週」及び「2 <～4 週」で発現が多い有害事象は、白血球数減少、下痢、白血球数増加、便秘、悪心、血小板数減少、単球百分率増加であった。

発現した有害事象は、06 試験、04 試験のいずれも SOC「胃腸障害」、「臨床検査」に属する事象が多く、発現状況に大きな違いはみられなかった。なお、いずれの試験においても発現した事象の多くは化学療法又は原疾患によるものと判断され、因果関係が否定できない有害事象発現率は 06 試験の用量調節期で 21.2% (72/339 例)、04 試験で「～2 週」11.9% (13/109 例)、「2 <～4 週」2.9% (3/102 例) であった。

06 試験と 04 試験では開始用量に違いがあるものの、投与開始後早期の安全性に大きな違いはないものと考えられた。

## 2) 04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象

04 試験期間中 1 回以上増量し、HP-3150 150 又は 225mg を 1 回でも投与された患者（以下、増量「あり」）と試験期間中に増量しなかった患者（以下、増量「なし」）における有害事象発現率を比較した。

増量「なし」と比較して増量「あり」において有害事象発現率が高い傾向がみられたものの[増量「なし」69.2% (36/52 例)、増量「あり」86.0% (49/57 例)]、発現した有害事象の多くが化学療法又は原疾患によるものと判断されており、因果関係が否定できない有害事象発現率は同程度であった[増量「なし」21.2% (11/52 例)、増量「あり」19.3% (11/57 例)]。よって、試験期間中の増量の有無によって HP-3150 長期投与時の安全性に大きな違いはないものと考えられた。

以上のことから、HP-3150 150mg を開始用量とした際の長期投与時の安全性について大きな問題はないと考えられた (2.7.4.2.1.1.2 (2) 参照)。

## 2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.5.5.8.1 内因性要因

#### (1) 年齢（「< 65 歳」、「65～< 75 歳」、「75 歳～」）

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期及び二重盲検期における年齢別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの年齢に応じた特定の傾向はみられなかった。

04 試験における年齢別の有害事象発現率は、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった（2.7.4.5.1.1 参照）。

#### (2) 性別（「男性」、「女性」）

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期及び二重盲検期における性別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

04 試験における性別の有害事象発現率は、「男性」と比較して「女性」において有害事象発現率がやや高かった（2.7.4.5.1.2 参照）。

#### (3) 体重（「< 50kg」、「50～< 70kg」、「70kg～」）

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における体重別の有害事象発現率は、03 試験ではカテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの体重に応じた特定の傾向はみられなかった。06 試験では低体重であるほど有害事象発現率が高くなる傾向がみられた。二重盲検期における HP-3150 群の体重別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの体重に応じた特定の傾向はみられなかった。

04 試験における体重別の有害事象発現率は、「70kg～」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったが、低体重であるほど有害事象発現率が高くなる傾向がみられた（2.7.4.5.1.3 参照）。

#### (4) 肝機能障害（グレード「0」、「1」、「2」、「3」）

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、「3」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったものの、グレードが高くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。二重盲検期における HP-3150 群の肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、03 試験の「2」及び「3」、06 試験の「3」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったが、いずれの試験においてもグレードが高くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向がみられた。

04 試験における肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、「2」及び「3」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったものの、グレードが高くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4.5.1.4 参照）。

## (5) 腎機能障害（「90mL/min～」、「60～&lt; 90mL/min」、「30～&lt; 60mL/min」、「&lt; 30mL/min」）

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における eCL<sub>CR</sub> 値別の有害事象発現率は、いずれの試験においても「< 30mL/min」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であるものの、eCL<sub>CR</sub> 値が低くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

二重盲検期における HP-3150 群の eCL<sub>CR</sub> 値別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの、eCL<sub>CR</sub> 値が低くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

04 試験における eCL<sub>CR</sub> 値別の有害事象発現率は、「< 30mL/min」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったものの、eCL<sub>CR</sub> 値が低くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4.5.1.5 参照）。

## (6) 心機能障害（心機能障害「あり」、「なし」）

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における心機能障害の有無別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

二重盲検期における HP-3150 群の心機能障害の有無別の有害事象発現率は、いずれの試験においても「あり」のカテゴリの例数が少数であったが、03 試験ではカテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。06 試験では「なし」と比較して「あり」で有害事象発現率が高かった。

04 試験における心機能障害の有無別の有害事象発現率は、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった（2.7.4.5.1.6 参照）。

## 2.5.5.8.2 外因性要因

外因性要因として、比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の二重盲検期における治験薬投与量（03 試験：「75mg」、「150mg」、「225mg」、06 試験：「150mg」、「225mg」）による影響を検討した。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の投与量別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった（2.7.4.5.2 参照）。

## 2.5.5.8.3 薬物相互作用

## (1) CYP2C9 阻害薬併用の有無

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期及び二重盲検期における CYP2C9 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

04 試験における CYP2C9 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率は、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった（2.7.4.5.3 (1) 参照）。

## (2) CYP2C9 誘導薬併用の有無

比較対照試験の用量調節期における CYP2C9 誘導薬併用の有無別の有害事象発現率は、いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。二重盲検期にお

ける HP-3150 群の CYP2C9 誘導薬併用の有無別の有害事象発現率は、03 試験では「なし」と比較して「あり」で有害事象発現率が高かった。06 試験ではカテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

04 試験における CYP2C9 誘導薬併用の有無別の有害事象発現率は、「なし」と比較して「あり」で有害事象発現率が高かった (2.7.4.5.3 (2) 参照)。

#### 2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時に関する臨床的検討は行っていない。なお、03 試験、04 試験及び 06 試験において治験期間中の患者及びそのパートナーの妊娠に関する報告はなかった。

#### 2.5.5.8.5 過量投与

HP-3150 の過量投与に関して、臨床試験成績は有していない。

#### 2.5.5.8.6 薬物乱用

HP-3150 における薬物依存性に関する検討は行っていない。

#### 2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象

HP-3150 における離脱反応及び反跳現象に関する検討は行っていない。

なお、HP-3150 を投与した患者において、PT「薬剤離脱症候群」の有害事象はみられなかった。

#### 2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するため、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象について検討した。

03 試験及び 06 試験の用量調節期において、発現率 2%以上の有害事象はみられなかった。二重盲検期において、いずれかの群で発現率 2%以上の有害事象は末梢性ニューロパチー [03 試験：HP-3150 群 2.6%、プラセボ群 0.0%、06 試験：HP-3150 群 0.8%、プラセボ群 0.8%] であった。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

04 試験において、発現率 2%以上の有害事象は傾眠 4.6%、不眠症 3.7%、末梢性ニューロパチー 2.8%であった。傾眠 1 例を除き、治験薬との因果関係は関連なしと判断された (2.7.4.5.8 参照)。

#### 2.5.5.9 市販後データ

HP-3150 は海外においても市販されていないため、市販後のデータを有していない。

### 2.5.5.10 安全性のまとめ

- 本剤投与例においてみられた有害事象の多くは、化学療法又は原疾患によると考えられる臨床検査値の異常や悪心、嘔吐、口内炎等の胃腸障害もしくは適用部位紅斑、適用部位そう痒感等の貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であった。
- 04 試験の発現時期別の有害事象発現率は「～2 週」が最も高く、次いで「2 <～4 週」であり、以降は減少した。治験薬の長期投与に伴い、発現率が遅発的に上昇する有害事象はみられなかった。
- 治験薬投与部位の主な有害事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感であり、貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であった。
- 治験薬投与部位の有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。治験薬投与部位の有害事象が理由で治験中止に至った患者は、06 試験の用量調節期で 2 例みられた。
- 本剤投与例における死亡例は、5 例 [03 試験：消化管穿孔 1 例（用量調節期）、06 試験：胃癌 1 例（用量調節期）、肺の悪性新生物 1 例（二重盲検期 HP-3150 群）、04 試験：肺の悪性新生物 1 例] みられた。因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は 03 試験の消化管穿孔であった。
- 本剤投与例における死亡以外の重篤な有害事象は、03 試験では用量調節期で 9 例、二重盲検期の HP-3150 群で 8 例、06 試験では用量調節期で 26 例、二重盲検期の HP-3150 群で 8 例、04 試験で 34 例であった。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

本邦におけるがんの死亡数は 1947 年から一貫して上昇を続け、1981 年から本邦における死因の第 1 位となり、2016 年では死亡数が 372986 人、人口 10 万人対死亡率が 298.3 人を示し、死亡総数に占めるがんの割合は 28.5%を占めている<sup>2)</sup>。がん患者における最も苦しい症状の一つである「痛み」の出現頻度はがんの進行に伴って高くなり、がんの診断時では 20～50%であるのに対し、進行がん患者全体では 75%に上り<sup>3)</sup>、その痛みは身体的苦痛だけでなく、心理的・社会的・精神的に影響を及ぼし患者の QOL を著しく低下させる。痛みをマネジメントするためには、がん疼痛治療の目標を設定することが重要であり、第一の目標は痛みによらせない夜間の睡眠を確保すること、第二の目標は日中の安静時に痛みがない状態で過ごせること、第三の目標は起立時や体動時の痛みが消失することである。最終的には鎮痛効果の継続と平常の日常生活に近づけることが求められる<sup>5)</sup>。そのためにも、がん患者の痛みのマネジメントの重要な第一歩は痛みの診断である (2.5.1.2.1 参照)。

#### 2.5.6.1.1 現行の治療

本邦においては、日本緩和医療学会により「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」が作成され、がん疼痛に対する薬物療法の標準的治療として WHO 方式がん疼痛治療法が示されている<sup>5)</sup>。本療法では、各種がんにおけるがん疼痛の強さによる鎮痛薬の選択並びに鎮痛薬の使用方法として、WHO 方式がん疼痛三段階除痛ラダーに基づき、第 1 段階の薬を使って効果がなければ第 2 段階、さらに第 3 段階へと痛みの程度に応じて段階的に進めていく治療法が推奨されている<sup>5)</sup>。

本剤の有効成分であるジクロフェナクナトリウムを含む非オピオイド鎮痛薬は、第 1 段階として軽度の痛みに対して用いられており、さらに第 2 段階から第 3 段階として使用されるオピオイド鎮痛薬と併用されうる薬物である。WHO 方式がん疼痛治療法の非オピオイド鎮痛薬リストにおいて、非オピオイド鎮痛薬の代表薬にはアスピリン及びアセトアミノフェン等、代替薬としてジクロフェナク及びナプロキセン等の NSAIDs が記載されている<sup>5)</sup>。また、2018 年に改訂された WHO 改訂ガイドラインにおいても、NSAIDs はアセトアミノフェン、オピオイドとともに、がん疼痛のマネジメントを開始する段階から単独又は併用して一般的に用いられるとされており、がん疼痛治療における NSAIDs の位置付けは変わっていない<sup>7)</sup> (2.5.1.2.2 参照)。

現在、本邦でがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する非オピオイド鎮痛剤は、アセトアミノフェン経口剤 (カロナール錠等)、フルルビプロフェンアキセチル注射液 (ロピオン静注) 及びケトプロフェン注射液 (カピステン筋注等) のみであり、テープ剤等の外用剤はなく、剤形及び用法・用量に制限がある。

経口剤は投与が簡便であり、用量調節が比較的容易であるという利点を有するが、悪心や嘔吐、嚥下困難、消化管閉塞などがみられる患者では経口剤によるがん疼痛治療は困難な場合がある。例えば、抗がん薬による薬物療法の有害事象として、又は消化器がん患者においての進行病態として、悪心・嘔吐を伴うことが知られており、そのリスクに応じて予防的に制吐薬の投与が行われるが<sup>8)</sup>、嘔吐のために嚥下又は消化できない患者においては経口剤によるがん疼痛治療は困



難な場合がある。また、高齢者では嚥下に係る筋力低下等により嚥下困難につながりやすく、病院、介護施設では経口摂取している高齢者の平均 17～30%程度が嚥下障害者であると報告されている<sup>9)</sup>。さらに、腸管内の腫瘍、腹部・骨盤腫瘍からの外圧迫などにより消化管閉塞が起きた場合、消化管の正常な流れが妨げられること、嘔吐刺激が惹起されることから経口剤の投与は困難である<sup>10)</sup>。

注射剤は、肝臓での初回通過効果による生体内利用率の影響を考慮する必要がなく、血漿中薬物濃度の上昇が速やかで投与から効果発現までの時間が短いこと及び経口摂取が困難な状況であっても投薬できる等の特長を有するが、穿刺時に苦痛が生じること、持続投与を行う場合には拘束的になること及び患者自身又は介護者が投与することができない等の解決すべき課題がある<sup>11)</sup>。

一方、WHO 改訂ガイドラインにおいて NSAIDs と同様にがん疼痛のマネジメントを開始する段階から用いることができるとされているオピオイド鎮痛剤では、上記の剤形に加え、ブプレノルフィン塩酸塩坐剤（レペタン坐剤）やフェンタニルクエン酸塩テープ剤（フェントステープ等）といった外用剤があり、剤形の選択肢が広い。しかしながら、オピオイドに対する患者の認識について、国内では、医学的事実と一致しない誤解（麻薬中毒になる、寿命が縮まる等）を持たれており、副作用への不安や、最後の手段といった死を連想させることに対して、十分な説明、精神症状への配慮等、精神的なサポートが必要となる<sup>12)</sup>（2.5.1.2.3 参照）。

### 2.5.6.2 ベネフィット

- (1) 本剤は、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能を有する非オピオイド鎮痛剤にはない有効成分、剤形及び用法（1 日 1 回）にて、がん疼痛に対し鎮痛効果を有する

06 試験では、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 80.4%、プラセボ群 63.3%であり、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（ $p = 0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。また、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、 $p$  値）は、0.459（0.275, 0.768、 $p = 0.0030$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であり、HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向がみられた。加えて、患者の疼痛改善度、患者満足度、医師満足度、痛みの強度尺度についても、プラセボ群より HP-3150 群で高い改善度を示し、がん疼痛に対する有効性が確認された（2.5.4.3.2 参照）。

最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与した 04 試験では、VAS 値は、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降増加傾向はみられず一定の範囲で推移し、鎮痛効果が継続した（2.5.4.3.3 参照）。

- (2) 本剤は、がん疼痛のマネジメントを開始する段階から継続して使用することができ、オピオイド鎮痛薬とも併用して使用することが可能である

同意取得前 7 日以降にがん疼痛に対する鎮痛剤又は鎮痛補助剤が投与されていない患者を対象とした 06 試験では、用量調節期において、就寝前に 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度を記録した VAS 値は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた (2.5.4.3.2 参照)。

04 試験では、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無によらず、いずれも投与前と比べて VAS 値の減少がみられた (2.5.4.3.3 参照)。

(3) 本剤は、がん疼痛を有する患者の睡眠の質を改善及び維持する

06 試験では、用量調節期において睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前が 77.6%、用量調節期最終評価時が 84.6%であり、改善がみられた。特に「よく眠れる」の割合は、投与前が 19.8%、用量調節期最終評価時が 33.4%と大きく改善した (2.5.4.3.2 参照)。

04 試験では、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前 (85.3%) から 3 週後 (91.8%) まで増加傾向であり、以降 12 週後まで 90%程度を維持した (2.5.4.3.3 参照)。

(4) 本剤は、本邦初となるジクロフェナクナトリウムを含有したがん疼痛治療に用いることのできる 1 日 1 回投与のテープ剤であることから以下のメリットを有する

1) 1 日 1 回投与のテープ剤であることから、生活習慣に合わせ、毎日同じ時刻に規則正しく使用できるため服薬遵守率の向上が期待でき、さらに安定した血漿中薬物濃度を維持することで 24 時間安定した効果が期待できる。

一般的に、アドヒアランス不良者の割合は服薬回数、薬剤の変更、服薬錠数が多くなることにより増加する傾向がみられ<sup>14)</sup>、1 日の服薬錠数、服薬回数を少なくすることは、アドヒアランス改善に有用であると報告されている<sup>15)</sup>。高齢者医薬品適正使用検討会により取りまとめられた「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」においても、服薬アドヒアランスを向上させる剤形等の工夫として貼付剤の活用が示されている<sup>16)</sup>。本剤は 1 日 1 回投与のテープ剤である。1 日 1 回投与であることから、生活習慣に合わせ、毎日同じ時刻に規則正しく使用でき、服薬遵守率が高く、03 試験、04 試験及び 06 試験における服薬遵守率はいずれも 98%を超える成績であった (2.5.5.1 (2) 参照)。さらにテープ剤であることから安定した血漿中薬物濃度を維持することにより、日中の痛みを抑えるのに加え、睡眠の質を確保するなど 24 時間安定した効果が期待できる。

2) テープ剤であることから、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する注射剤に比べ、刺入時の痛みや持続投与時の拘束がない

がん疼痛に対し注射剤は、肝臓での初回通過効果による生体内利用率の影響を考慮する必要がなく、血中濃度の上昇が速やかで投与から効果発現までの時間が短いこと及び経口摂取が困難な状況であっても投薬できる等の特長を有する一方、刺入時に苦痛が生じること、持続投与を行う場合には拘束的になること及び患者自身又は介護者が投与することができない等の解決すべき課題がある<sup>11)</sup>。それに対し本剤はテープ剤であることから、注射剤のような刺入時の痛みや持続投与時の拘束がなく、患者自身又は介護者が投与することができ、外来に加え在宅での使用も可能である。

- 3) テープ剤であることから、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する経口剤の投与が困難な患者にも投与が可能である

抗がん薬による薬物療法の有害事象として、あるいは消化器がん患者においての進行病態として、悪心・嘔吐を伴うことが知られており、そのリスクに応じて予防的に制吐薬の投与が行われるが<sup>8)</sup>、嘔吐のために嚥下又は消化できない患者においては経口剤によるがん疼痛治療は困難である。また、高齢者では嚥下に係る筋力低下などにより嚥下困難につながりやすく、病院、介護施設では経口摂取している高齢者の平均 17～30%程度が嚥下障害者であると報告されている<sup>9)</sup>。さらに、腸管内の腫瘍、腹部・骨盤腫瘍からの外圧迫などにより消化管閉塞がおきた場合、消化管の正常な流れが妨げられること、嘔吐刺激が惹起されることから経口剤の投与は困難である<sup>10)</sup>。それに対し本剤はテープ剤であることから、これら経口剤の投与が困難な患者にも投与が可能である。

- 4) テープ剤であることから、がん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する経口剤の PTP 包装とは異なり、PTP 包装シートごと服用するという誤飲を回避できる

経口剤においては、PTP 包装シートの誤飲が問題となり、独立行政法人国民生活センターから報告書「注意！高齢者に目立つ薬の包装シートの誤飲事故」が公表され<sup>17)</sup>、これを受けて厚生労働省も都道府県等を通じて医療機関や薬局への注意喚起及び周知依頼に関する通知を発出している<sup>18)</sup>。それに対し本剤はテープ剤であることから、PTP 包装を誤飲するようなことがない。

### 2.5.6.3 リスク

#### (1) よく見られる有害事象

03 試験において、用量調節期の有害事象発現率は 48.3% (102/211 例) であり、発現率 5%以上の有害事象は、白血球数減少 10.4%、血小板数減少 5.7%であった。また、二重盲検期の有害事象発現率は、HP-3150 群で 58.4% (45/77 例)、プラセボ群で 53.2% (42/79 例) であり、HP-3150 群において発現率が 5%以上だった有害事象は、血小板数減少 7.8%、単球百分率増加 6.5%、口内炎、尿中蛋白陽性が各 5.2%であった。このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象は、血小板数減少、尿中蛋白陽性であった (2.5.5.2.1 参照)。

06 試験において、用量調節期の有害事象発現率は 67.0% (227/339 例)、発現率 5%以上の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加 8.8%、白血球数減少、リンパ球百分率減少が各 6.5%、単球百分率増加 5.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.6%、血小板数減少 5.3%、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%であった。また、二重盲検期の有害事象発現率は HP-3150 群で 60.8% (73/120 例)、プラセボ群で 60.2% (71/118 例) であり、HP-3150 群において発現率が 5%以上だった有害事象は、上咽頭炎 6.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各 5.0%であった。このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった (2.5.5.2.2 参照)。

04 試験において、有害事象発現率は 78.0% (85/109 例) であり、発現率 5%以上の有害事象は、白血球数減少 19.3%、下痢 12.8%、白血球数増加 11.9%、便秘、悪心、血小板数減少、リンパ球百分率減少が各 11.0%、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%、嘔吐、アスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.2%、倦怠感、好中球百分率減少、単球百分率増加が各 7.3%、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、食欲減退、肺の悪性新生物が各 6.4%、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加が各 5.5%であった。また、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別において、有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった (2.5.5.2.3 参照)。

いずれの有害事象も、治験薬投与部位の有害事象を除いて、既存のジクロフェナクナトリウム製剤においてもみられる有害事象や、がん治療中においてみられる有害事象であり、臨床上許容できるものと考えられた。

## (2) 注目すべき有害事象

NSAIDs 特有のリスクとして、「消化管障害」、「肝障害」、「腎臓障害」、「心臓血管系障害」に関連する事象を注目すべき有害事象とした。

### 1) 「消化管障害」に関連する事象

用量調節期における「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 14.2% (30/211 例)、06 試験で 12.7% (43/339 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、下痢 (03 試験 3.3%、06 試験 5.0%、以下同順)、悪心 (3.8%、1.5%)、便秘 (2.4%、0.9%)、嘔吐 (2.4%、0.9%) であった。二重盲検期における HP-3150 群の「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 10.4% (8/77 例)、06 試験で 9.2% (11/120 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、下痢 (2.6%、3.3%)、悪心 (2.6%、0.8%)、嘔吐 (2.6%、0.0%) であった。

また、04 試験における「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、36.7% (40/109 例) であった。2%以上発現した有害事象は、下痢 12.8%、悪心、便秘が各 11.0%、嘔吐 9.2%、上腹部痛 2.8% であった (2.5.5.4.1 (1) 参照)。

### 2) 「肝障害」に関連する事象

用量調節期における「肝障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 6.6% (14/211 例)、06 試験で 12.7% (43/339 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (03 試験 2.4%、06 試験 5.6%、以下同順)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3.8%、5.0%)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (1.9%、3.5%)、血中アルカリホスファターゼ増加 (1.9%、3.2%)、抱合ビリルビン増加 (0.5%、2.9%) であった。二重盲検期における HP-3150 群の「肝障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 10.4% (8/77 例)、06 試験で 10.8% (13/120 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (2.6%、4.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3.9%、5.0%)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (0.0%、2.5%)、血中アルカリホスファターゼ増加 (1.3%、4.2%)、抱合ビリルビン増加 (3.9%、1.7%) であった。

また、04 試験における「肝障害」に関連する有害事象発現率は、20.2% (22/109 例) であった。2%以上発現した有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%、アスパラギン酸アミノト



ランスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.2%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.4%であった (2.5.5.4.1 (2) 参照)。

### 3) 「腎臓障害」に関連する事象

用量調節期における「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 3.3% (7/211 例)、06 試験で 7.4% (25/339 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、血中尿素増加 (03 試験 1.4%、06 試験 2.9%、以下同順)、尿中蛋白陽性 (0.9%、2.7%)、血中クレアチニン増加 (0.9%、2.1%) であった。二重盲検期における HP-3150 群の「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 9.1% (7/77 例)、06 試験で 6.7% (8/120 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、血中尿素増加 (2.6%、0.0%)、尿中蛋白陽性 (5.2%、4.2%)、血中クレアチニン増加 (2.6%、3.3%) であった。

また、04 試験における「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、9.2% (10/109 例) であった。2%以上発現した有害事象は、血中クレアチニン増加 2.8%であった (2.5.5.4.1 (3) 参照)。

### 4) 「心臓血管系障害」に関連する事象

用量調節期における「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 2.8% (6/211 例)、06 試験で 4.7% (16/339 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、末梢性浮腫 (03 試験 0.5%、06 試験 2.4%、以下同順) であった。二重盲検期における HP-3150 群の「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 1.3% (1/77 例)、06 試験で 4.2% (5/120 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (0.0%、2.5%) であった。

また、04 試験における「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、6.4% (7/109 例) であった。2%以上発現した有害事象は、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2.8%であった (2.5.5.4.1 (4) 参照)。

いずれの有害事象も、既存のジクロフェナクナトリウム製剤においてもみられる有害事象や、がん治療中においてみられる有害事象であり、臨床上許容できるものと考えられた。

### (3) 治験薬投与部位の有害事象

用量調節期における治験薬投与部位の有害事象発現率は、03 試験で 6.2% (13/211 例)、06 試験で 7.7% (26/339 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、適用部位そう痒感 (03 試験 4.7%、06 試験 3.8%、以下同順)、適用部位紅斑 (2.4%、5.0%) であった。二重盲検期における HP-3150 群の治験薬投与部位の有害事象発現率は、03 試験で 3.9% (3/77 例)、06 試験で 6.7% (8/120 例) であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、適用部位紅斑 (1.3%、4.2%)、適用部位そう痒感 (3.9%、2.5%) であった。

また、04 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率は、5.5% (6/109 例) であった。発現率 2%以上の有害事象は、適用部位そう痒感 4.6%、適用部位紅斑 2.8%であった (2.5.5.4.2 参照)。

いずれの事象も重症度は軽度であり、また 06 試験の用量調節期に 2 例が治験薬投与部位の有害事象により投与中止に至ったが、その他の患者では投与を中止することなく治験薬の投与を終了

したことより、本剤の治験薬投与部位の有害事象は治療継続の妨げとなる可能性が低く、臨床上許容できると考えられた。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は、WHO 方式がん疼痛三段階除痛ラダーの第 1 段階として使用可能なジクロフェナクナトリウムを含有する 1 日 1 回投与のテープ剤である。本剤は、がん疼痛に対して鎮痛効果を有し、がん疼痛のマネジメントを開始する段階から継続して使用することができ、さらに、中等度の痛みから使用されるオピオイド鎮痛薬と併用して使用することも可能である。また、本剤の使用により、がん疼痛患者における睡眠の質に対して、改善及び維持が確認された。

さらに、本剤は 1 日 1 回投与のテープ剤であることから、生活習慣に合わせ、毎日同じ時刻に規則正しく使用できるため服薬遵守率の向上が期待できる。また、注射剤のような刺入時の痛みや持続投与時の拘束がなく、患者自身又は介護者が投与することができ、経口剤の投与が困難な患者にも投与が可能といったメリットを有し、PTP 包装を誤飲するようなリスクもない。

一方、安全性については投与部位における皮膚症状が発現するものの、その程度は軽度であり、添付文書にて使用上の注意喚起を行うことで医療現場において安全に継続して使用できると考えられた。また、投与部位の他に発現した有害事象は臨床上許容できるものと考えられ、「消化管障害」、「肝障害」、「腎臓障害」、「心臓血管系障害」といった NSAIDs 特有のリスクについては、既承認の NSAIDs 経口剤を上回るリスクはないと考えられた。

以上のことから、本剤はがん疼痛治療における薬物治療の選択肢を広げ、予想されるリスクを上回るベネフィットを有する薬剤であると判断した。



### 2.5.7 参考文献

- 1) 細川豊史. NSAIDs. 薬局 2012; 63: 2287-91.
- 2) 厚生労働省政策統括官（統計・情報政策担当），編集. 平成 30 年我が国の人口動態 - 平成 28 年までの動向 -. 東京: 統計印刷工業株式会社; 2018.
- 3) 第 2 章 緩和薬物療法. A 疼痛マネジメント. In: 日本緩和医療薬学会, 編集. 緩和医療薬学. 東京: 株式会社南江堂; 2013. p. 12-4.
- 4) 富安志郎, 北條美能留. II 章 背景知識 1 がん疼痛の分類・機序・症候群. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 18-28.
- 5) 長 美鈴, 林 章敏. II 章 背景知識 3 WHO 方式がん疼痛治療法. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 37-41.
- 6) World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018; p. 21-4.
- 7) World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018; p. 25-9.
- 8) 一般社団法人 日本癌治療学会, 編集. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2018. p. 11-8.
- 9) 葛谷雅文. 嚥下困難. 日老医誌 2010; 47: 390-2.
- 10) 池垣淳一, 久永貴之. II 章 背景知識 1 悪心・嘔吐の病態生理. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会, 編集. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2017. p. 14-6.
- 11) 井上莊一郎, 竹内 護. NSAIDs 経静脈製剤の使用法と注意点. Mod Physician 2012; 32: 1378-81.
- 12) 廣岡佳代, 林あかり子, 安田俊太郎, 伊勢雄也. II 章 背景知識 6 患者のオピオイドについての知識. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 89-96.
- 13) 第 7 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料. 3-4 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価（抗菌・抗炎症 WG），厚生労働省, 平成 23 年 4 月 18 日; <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018x8g.html> (accessed 2020-10-01).
- 14) 齊藤郁夫. 服薬コンプライアンスと血圧コントロール - 降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響 -. 血圧 2006; 13: 1019-25.
- 15) Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care?. Arch Intern Med 2004; 164: 722-32.
- 16) 厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編. 2018. p. 14-6.
- 17) 注意！高齢者に目立つ薬の包装シートの誤飲事故 - 飲み込んだ PTP 包装が喉や食道などを傷つけるおそれも -, 独立行政法人国民生活センター, 平成 22 年 9 月 15 日; [http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20100915\\_1.html](http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20100915_1.html) (accessed 2019-12-04).
- 18) PTP 包装シート誤飲防止対策について（医療機関及び薬局への注意喚起及び周知徹底依頼）（医政総発 0915 第 2 号, 薬食総発 0915 第 5 号, 薬食安発 0915 第 1 号, 平成 22 年 9 月 15 日）.

- 19) 水島 裕, 丁 宗鉄, 矢船明史, 東尾尚宏, 稲上雅之, 岩堂俊雄ほか. 健康人におけるジクロフェナクナトリウム坐剤（ボルタレンサポ）および錠剤（ボルタレン錠）単回投与後の忍容性と生物学的利用性. 炎症 1988; 8: 475-82.
- 20) Daniel BC, Tara MM, Annie B, Craig RS, Douglas AH, Eric L, et al. Effects of injectable HPβCD-diclofenac on the human delayed rectifier potassium channel current *in vitro* and on proarrhythmic QTc *in vivo*. Clin Ther 2013; 35: 646-58.
- 21) Chan KKH, Vyas KH, Brandt KD. *In vitro* protein binding of diclofenac sodium in plasma and synovial fluid. J Pharm Sci 1987; 76: 105-8.
- 22) 野口英世. 13 ジクロフェナクナトリウム. In: 加藤隆一, 監修. 薬物動態研究会, 編集. シリーズ医薬品の比較生体内動態 Volume I 解熱・鎮痛・抗炎症薬編. 第1版. 東京: 有限会社清至書院; 1984. p. 113-20.
- 23) Stierlin H, Faigle JW. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man. II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. Xenobiotica 1979; 9: 611-21.
- 24) 加藤隆一, 野口英世, 土屋為弘, 寺川雅人. 薬物の生体内動態からみたジクロフェナク（ボルタレン）の安全性について. 臨床薬理 1974; 5: 393-4.
- 25) Degen PH, Dieterle W, Schneider W, Theobald W, Sinterhauf U. Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients. Xenobiotica 1988; 18: 1449-55.
- 26) John VA. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (voltarol) in animals and man. Rheumatol Rehabil 1979; 17: 22-37.
- 27) Leemann T, Transon C, Dayer P. Cytochrome P450TB (CYP2C): a major monooxygenase catalyzing diclofenac 4'-hydroxylation in human liver. Life Sci 1993; 52: 29-34.
- 28) Shen S, Marchick MR, Davis MR, Doss GA, Pohl LR. Metabolic activation of diclofenac by human cytochrome P450 3A4: role of 5-hydroxydiclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 214-22.
- 29) Tang W, Stearns RA, Wang RW, Chiu SH L, Baillie TA. Roles of human hepatic cytochrome P450s 2C9 and 3A4 in the metabolic activation of diclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 192-9.
- 30) Bort R, Macé K, Boobis A, Gómez-Lechón MJ, Pfeifer A, Castell J. Hepatic metabolism of diclofenac: Role of human CYP in the minor oxidative pathways. Biochem Pharmacol 1999; 58: 787-96.
- 31) King C, Tang W, Ngui J, Tephly T, Braun M. Characterization of rat and human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the *in vitro* glucuronidation of diclofenac. Toxicol Sci 2001; 61: 49-53.
- 32) Tanojo H, Wester RC, Shainhouse JZ, Maibach HI. Diclofenac metabolic profile following *in vitro* percutaneous absorption through viable human skin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1999; 24: 345-51.
- 33) Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Mechanism-based inactivation of CYP2C11 by diclofenac. Drug Metab Dispos 2001; 29: 1190-5.
- 34) Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Diclofenac-induced inactivation of CYP3A4 and its stimulation by quinidine. Drug Metab Dispos 2002; 30: 1143-8.
- 35) Lagas JS, van der Kruijssen CMM, van de Wetering K, Beijnen JH, Schinkel AH. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance

- protein 2 (ABCC2)-mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. Drug Metab Dispos 2009; 37: 129-36.
- 36) Zhang Y, Han YH, Putluru SP, Matta MK, Kole P, Mandlekar S, et al. Diclofenac and its acyl glucuronide: determination of *in vivo* exposure in human subjects and characterization as human drug transporter substrates *in vitro*. Drug Metab Dispos 2016; 44: 320-8.
- 37) Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 534-9.
- 38) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠 25mg 添付文書. 第 16 版, 2016.
- 39) 角尾道夫, 吉村敬治, 丸山洋子, 高橋正美, 及川隆幸, 岩佐 曜ほか. 徐放性ジクロフェナクナトリウムカプセル (SR-318) の単回投与ならびに連続投与におけるジクロフェナクおよび代謝物の体内動態. Prog Med 1989; 9: 877-92.
- 40) Willis JV, Kendall MJ. Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers. Scand J Rheumatol 1978; 22: 36-41.
- 41) 日本薬局方解説書編集委員会, 編集. 第十七改正薬局方解説書 医薬品各行 [あ行] ~ [さ行]. 初版. 東京: 株式会社廣川書店; 2016. p. 2054-9.
- 42) 久光製薬株式会社: ナボル SR カプセル 37.5 添付文書. 第 12 版, 2016.
- 43) Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21 : 651-6.
- 44) Müller FO, Hundt HKL, Müller DG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of long-term administration of non-steroidal anti-inflammatory agents. Int J Clin Pharmacol 1977; 15: 397-402.
- 45) Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. A study of the effect of aspirin on the pharmacokinetics of oral and intravenous diclofenac sodium. Eur J Clin Pharmacol 1980; 18: 415-8.