

## 審議結果報告書

令和 3 年 8 月 5 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] フェントステープ0.5mg、同テープ1mg、同テープ2mg、  
同テープ4mg、同テープ6mg、同テープ8mg  
[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩  
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月10日

### [審 議 結 果]

令和3年7月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和3年7月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] フェントステープ 0.5 mg、同テープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg
- [一般名] フェンタニルクエン酸塩
- [申請者] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年9月10日
- [剤形・含量] 1枚中にフェンタニルクエン酸塩 0.5、1、2、4、6 又は 8 mg を含有する経皮吸収型製剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、2歳以上の小児患者における非オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度のがん疼痛に対して、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合の本品目の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

#### 成人：

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

#### 小児：

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

(下線部追加)

### [用法及び用量]

成人：

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。  
初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。  
その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

<がん疼痛>

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

<慢性疼痛>

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

小児：

<がん疼痛>

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

通常、小児（2歳以上）に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6歳以上の場合は、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mgのいずれかの用量を選択し、2歳以上6歳未満の場合は、0.5 mg、1 mg、2 mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和3年5月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] フェントステープ 0.5 mg、同テープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg

[一般名] フェンタニルクエン酸塩

[申請者] 久光製薬株式会社

[申請年月日] 令和2年9月10日

[剤形・含量] 1枚中にフェンタニルクエン酸塩 0.5、1、2、4、6 又は 8 mg を含有する経皮吸収型製剤

[申請時の効能・効果] 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛  
(ただし、慢性疼痛及び小児におけるがん疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

<がん疼痛>

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

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

小児(2歳以上)においては、他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6歳以上の患者の場合は、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択し、2歳以上6歳未満の場合は、0.5 mg、1 mg、2 mg のいずれかの用量を選択する。

なお、患者の年齢や認知能力の発達状況等により偶発的誤用の可能性がある場合は、背部等、患者の手の届かないところに貼付する。

<慢性疼痛>

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

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	16
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、選択的 $\mu$ オピオイド受容体作動性の強オピオイドであるフェンタニルクエン酸塩を有効成分として含有する経皮吸収型製剤である。成人における、非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度のがん疼痛に対して、2010年4月に他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限り承認され、2020年6月にオピオイド鎮痛剤未使用の場合にも使用可能とする適応で承認されている。また、成人における、非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛に対して、2014年6月に他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限り承認されている。

今般、申請者は、オピオイド鎮痛剤既治療の小児がん疼痛患者を対象に、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用したときの本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外では、2020年7月時点で、本剤が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に係る臨床試験では本剤（既承認製剤）が使用されたため、「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血清中フェンタニル濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（定量下限：2.00 pg/mL）により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人小児がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：C01試験）の成績が提出された。

## 6.2.1 小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験 (CTD 5.3.5.2-1 : C01 試験)

2歳以上19歳以下の日本人小児がん疼痛患者（薬物動態評価例数10例<sup>1)</sup>、3～5歳：3例、6～17歳：7例）を対象に、前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて設定された本剤の1日用量（2～5歳：0.5～2mg、6～19歳：0.5～6mg）から投与を開始し、その後、症状や状態により適宜増減しながら、1日1回14日間反復経皮投与したときの定常状態における各用量別の血清中フェンタニル濃度は、表1のとおりであった（試験デザインについては7.1参照）。

表1 本剤を1日1回14日間反復経皮投与したときの定常状態における血清中フェンタニル濃度<sup>a)</sup>

用量 <sup>b)</sup> (mg)	評価例数 <sup>c)</sup>	血清中フェンタニル濃度
0.5	4	144 ± 87
		149 [39.3, 237]
1	3	277 ± 83
		310 [183, 339]
2	4	2070 ± 1360
		1660 [1000, 3960]

単位：pg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

a) 同一用量で3回以上反復投与したときの3回目以降の本剤剥離直前の血清中フェンタニル濃度。なお、同一患者に同一用量の複数の濃度データが存在する場合は、平均値が用いられた。

b) 本剤2mg超が投与された患者はいなかった。

c) 同一患者に異なる用量の濃度データが存在する場合は、用量別に評価された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本剤の薬物動態に対する年齢の影響について

申請者は、本剤の薬物動態に対する年齢の影響について、以下のように説明している。

本剤の薬物動態に対する年齢の影響について、2歳以上19歳以下の日本人小児がん疼痛患者を対象としたC01試験における薬物動態データ及び過去に実施した20歳以上の日本人成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験（04試験<sup>2)</sup>、06試験<sup>3)</sup>及び08試験<sup>4)</sup>）（「平成22年2月3日付け審査報告書 フェントステープ1mg他」参照）から得られた薬物動態の統合解析データ<sup>5)</sup>を用いて比較検討した（CTD 5.3.5.3-1）。その結果、年齢別の用量0.5mgに基準化した血清中フェンタニル濃度は表2のとおりであり、平均値を比較した場合、年齢区分が6～14歳及び15～19歳の小児では成人と同程度であったが、年齢区分が2～5歳の小児では成人と比べて約1.6倍高値であった。なお、C01試験では、2歳の小児1例（0.5mg投与例）の血清中フェンタニル濃度データが輸血実施翌日に採血されたことを考慮し解析対象から除外されているが、得られた値（648pg/mL）は年齢区分が2～5歳の小児（実際の年齢は3～5歳）における結果の範囲内であったこと等を踏まえると、本剤は2歳においても3～5歳と同様の薬物動態を示すと考えられる。

1) 治験薬が投与された1例（2歳、0.5mg投与例）について、輸血実施翌日である投与4日目の血清中フェンタニル濃度データ及び剥離後の治験薬中のフェンタニルクエン酸塩残存量データが治験実施計画書の規定に従い不採用となり、利用できる薬物濃度データがないため、薬物動態評価例から除外された。

2) モルヒネ製剤から本剤1～8mgに切り替えた後、適宜増減しながら、1日1回9日間反復投与された。

3) リザーバー型フェンタニル貼付剤から本剤2～8mgに切り替えた後、適宜増減しながら、1日1回9日間反復投与された。

4) モルヒネ製剤から本剤2mg又はリザーバー型フェンタニル貼付剤2.5mgに切り替えた後、本剤を1日1回（H1群）若しくは3日に1回（H3群）又はリザーバー型フェンタニル貼付剤を3日に1回（D3群）、それぞれ9日間反復投与された。

5) 各試験における以下のデータが用いられ、同一患者に複数の濃度データが存在する場合は、すべての濃度データが解析対象とされた。

C01試験：同一用量で3回以上反復投与したときの3回目以降の本剤剥離直前の血清中フェンタニル濃度データ

04試験及び06試験：同一用量で3回反復投与したときの3回目の本剤剥離直前の血清中フェンタニル濃度データ

08試験：投与開始96時間後以降の本剤剥離直前ごとの血清中フェンタニル濃度データ（H1群のみ）

表2 年齢別の用量 0.5mg に基準化した血清中フェンタニル濃度

年齢区分	2～5 歳 <sup>a)</sup>	6～14 歳 <sup>a)</sup>	15～19 歳 <sup>a)</sup>	成人 (20 歳以上) <sup>b)</sup>
例数	3	5	2	176
血清中 フェンタニル濃度	302.6 ± 307.4 183.0 [134.0, 990.0]	202.7 ± 93.7 188.0 [91.5, 407.0]	122.4 ± 203.6 41.9 [25.9, 537.5]	185.5 ± 129.9 148.0 [30.9, 1220.3]

単位：pg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

a) C01 試験における薬物動態データ

b) 04 試験、06 試験及び 08 試験における薬物動態の統合解析データ

C01 試験にて組み入れられた患者は少数であったことから、当該検討結果の妥当性を考察するため、海外で承認されているフェンタニル貼付剤における薬物動態の情報を参考にした。当該製剤において、1.5～5 歳の小児に 25 µg/h (放出速度、以下同様、本剤 2 mg に相当) を単回投与したときと、成人に 50 µg/h (本剤 4 mg に相当) を単回投与したときの血漿中フェンタニル濃度は同程度であったことが報告されており (Anaesthesia 2000; 55: 1202-7)、また同製剤の米国の添付文書<sup>6)</sup>においても、1.5～5 歳の小児では成人と比較し血漿中フェンタニル濃度が約 2 倍になり、より年齢の高い小児の薬物動態パラメータは成人と類似するとされている。以上の海外で承認されているフェンタニル貼付剤に関する情報は、上記の本剤の臨床試験において認められた薬物動態に対する年齢の影響の結果と同様の傾向であった。

以上より、C01 試験及び成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験における薬物動態データの結果に加えて、海外で承認されているフェンタニル貼付剤に関する情報も参考にすると、本剤を 2～5 歳に投与した際の血清中フェンタニル濃度は同一用量における成人の 2 倍程度になる可能性があり、また 6 歳以上の小児においては成人と同程度になると推察された。

機構は、本剤を 2～5 歳に投与した際の血清中フェンタニル濃度は同一用量における成人の 2 倍程度になる可能性があり、また 6 歳以上の小児においては成人と同程度になると推察されるとの申請者の説明を了承した。なお、本剤の用法・用量の適切性については、本剤の薬物動態に対する年齢の影響を踏まえて 7.R.4 項で引き続き検討する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	C01 試験	III	2 歳以上 19 歳以下の小児がん疼痛患者	11	前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切替え換算表により算出された 1 日用量で投与開始後、適宜増減しながら、1 日 1 回 14 日間経皮投与	薬物動態 安全性 有効性

6) DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) package insert, Revised: 03/2021.

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：C01 試験<20 年 月～20 年 月>）

強オピオイド鎮痛剤<sup>7)</sup>により痛みがコントロールされている<sup>8)</sup>2歳以上19歳以下<sup>9)</sup>の小児がん疼痛患者（目標症例数14例<sup>10)</sup>（2～5歳：7例、6～19歳：7例）を対象に、前治療オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えたときの薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については6.2.1参照）。

本試験は前観察期7日間、治験薬投与期14日間及び後観察期7日間で構成された。

用法・用量は、本剤を1日1回経皮投与<sup>11)</sup>することとされ、前治療オピオイド鎮痛剤の用量から換算表（表4）を基に算出された本剤の1日用量より開始し、その後、症状や状態により増量<sup>12)</sup>又は減量・休薬<sup>13)</sup>しながら、14日間<sup>14)</sup>投与することとされた。なお、2～5歳の患者の開始用量は2mg以内とされた。また、突出痛に対しては、適宜レスキュー薬（フェンタニル製剤以外の速効性オピオイド鎮痛剤）を投与することとされた。

表4 前治療オピオイド鎮痛剤から本剤初回貼付用量への換算表

前治療オピオイド鎮痛剤						本剤 初回貼付用量
モルヒネ製剤			オキシコドン 経口剤	フェンタニル 貼付剤 (3日用) a)		
経口剤	坐剤	注射剤 (静脈内投与)				
～15	—	～5	～10	—	→	0.5
16～29	～10	6～9	11～19	2.1	→	1
30～89	20～40	10～29	20～59	4.2	→	2
90～149	50～70	30～49	60～99	8.4	→	4
150～209	80～100	50～69	100～139	12.6	→	6

1 日用量 (mg/日)、—: 設定なし

a) 3 日用量 (mg/3 日)

本登録され治験薬が投与された11例全例（2～5歳：4例、6～17歳：7例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であるFASとされた。中止例は3例であり、中止理由は治験担当医師の判断（2例）及び被験者又は代諾者の申し出（1例）であった。

- 7) モルヒネ製剤（経口剤（2～5歳：～89mg/日、6～19歳：～209mg/日）、坐剤（2～5歳：～40mg/日、6～19歳：～100mg/日）、注射剤（2～5歳：～29mg/日、6～19歳：～69mg/日）、オキシコドン経口剤（2～5歳：～59mg/日、6～19歳：～139mg/日）、フェンタニル貼付剤（3日用）（2～5歳：～4.2mg/3日、6～19歳：～12.6mg/3日）
- 8) 本登録前（本登録前3日間及び本登録日）に前治療オピオイド鎮痛剤の投与量を変更した患者及びレスキュー薬を1日定時投与量の50%以上使用した患者は除外することとされた。
- 9) 海外で承認されているフェンタニル貼付剤の小児患者を対象とした臨床試験では2歳以上18歳以下の患者が対象とされたこと、過去に実施した成人患者を対象とした本剤の臨床試験において、被験者本人による同意が単独で可能な年齢である20歳以上の患者を対象としていたことを踏まえ、C01試験では2歳以上19歳以下の患者が対象とされた。
- 10) 各年齢区分における薬物動態を評価するために必要な例数として設定された。なお、本試験実施に際しては、XXXXXXXXXXにて症例組入れの可能性がある施設（18施設）を選定した上で、XXXX年間の登録期間（20 年 月～20 年 月）を設け、治験実施中も治験実施施設への定期的な訪問等、症例組入れ促進についての方策を講じたが、2～5歳の年齢区分の被験者は目標症例数を達成できなかった旨が申請者より説明されている。
- 11) 投与部位は、1回目の薬物動態採血までは原則胸部とし、それ以降は胸部、腹部、上腕部、大腿部又は背部とされた。ただし、外来又は外泊の際、患者の年齢や認知能力の発達状況等により偶発的誤用の可能性がある場合の投与部位は、原則背部とされた。
- 12) 治験薬投与3日目以降、以下の増量基準のいずれかに該当した場合、増量を検討することとされた。ただし、連日の増量は禁止とされ、安全性上不適当と判断された場合は増量しないこととされた。
- a) 1日定時投与量の50%以上、レスキュー薬を使用した場合
- b) 有効性評価で前日より悪化している場合
- c) その他、治験責任医師又は治験分担医師が増量が必要と判断した場合
- 本剤の増量幅は0.5mg、1mg、1.5mg又は2mgとされた。ただし、0.5mgから増量する場合は1mgに、1mgから増量する場合は1.5mg又は2mgに、1.5mgから増量する場合は2mg、2.5mg又は3mgに増量することとされた。
- 13) 有害事象の発現等により、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は減量又は休薬が可能とされた。減量又は休薬は、十分に観察を行いながら慎重に行い、0.5mgからの減量が必要とされた患者は試験を中止することとされた。
- 14) 成人において血清中フェンタニル濃度は3日程度で定常状態に達することから、用量が安定するまで増量された後に、定常状態における薬物動態を評価できる期間として14日間が設定された。

治験薬が投与された各被験者の年齢、体重及び初回貼付用量は表5のとおりであり、投与開始から最終評価時（投与15日目又は中止時）までの間に本剤の用量を変更した被験者は、投与11日目に有害事象（傾眠）により1mgから0.5mgへ減量した1例のみであり、また本剤2mg超が投与された被験者はいなかった。

表5 各被験者の年齢、体重及び初回貼付用量（安全性解析対象集団）

被験者番号	E*	D*	H*	F*	B*	C*	J*	K*	I*	G*	A*
年齢（歳） <sup>a)</sup>	2	3	3	5	6	7	11	11	13	16	17
体重（kg） <sup>b)</sup>	13.7	12.7	13.7	16.8	17.9	15.1	23.7	57.1	37.9	61.6	51.0
初回貼付用量（mg/日）	0.5	2	1	2	2	1	0.5	0.5	1	0.5	2

a) 同意取得時、b) 前観察期

安全性について、有害事象<sup>15)</sup>（臨床検査値異常を含む）は90.9%（10/11例）に認められ、主な事象は血小板数減少（6例）、嘔吐（4例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（3例）、好中球百分率減少（3例）及び傾眠（3例）であった。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は2例（血小板数減少及び皮膚感染各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は45.5%（5/11例）に認められ、主な事象は傾眠（3例）、嘔吐（2例）及び適用部位そう痒感（2例）であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図について、発熱（2例）、徐脈（1例）、動悸（1例）及び血圧上昇（1例）が有害事象として報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

有効性について、4歳以上の患者で評価したFPS疼痛スコア<sup>16)</sup>（平均値±標準偏差）（評価例数）は、ベースラインで1.3±1.5（8例）、最終評価時で0.8±1.5（8例）であり、8歳以上の患者で評価したVAS値<sup>17)</sup>（平均値±標準偏差）（評価例数）は、ベースラインで25.4±26.3mm（5例）、最終評価時で10.8±23.0mm（5例）であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、小児がん疼痛患者を対象としたC01試験の実施目的を含めて小児がん疼痛に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

成人がん疼痛に対する他のオピオイド鎮痛剤からの本剤の切替え使用については、主に表6に示す臨床試験の結果に基づき承認されており（「平成22年2月3日付け審査報告書 フェントステープ1mg他」及び「平成30年5月16日付け審査報告書 フェントステープ0.5mg他」参照）、本邦における豊富な使用経験があることから、その臨床的有用性は確立されていると考えられる。

15) MedDRA/J Ver. ■■■

16) 被験者自身が評価時点における評価部位（最もがん疼痛のある部位）の痛みを表している表情を選択することとされ、「『0：全く痛みがない時の表情』～『10：とても痛い時の表情』」の6段階（2刻み）で数値化された。

17) 被験者自身が評価時点から24時間を振り返ったときの評価部位（最もがん疼痛のある部位）の安静時における平均的な痛みの程度を0mm（全く痛みはない）から100mm（これ以上の痛みは考えられない、又は想像できる最高の痛み）の間で評価することとされた。

表 6 成人がん疼痛患者を対象とした本剤の主な臨床試験の一覧

試験名	04 試験	06 試験	09 試験	17 試験	10 試験	
対象患者	20 歳以上の成人がん疼痛患者					
前治療 オピオイド鎮痛剤	モルヒネ	リザーバー型 フェンタニル 貼付剤	モルヒネ又は オキシコドン	モルヒネ又は オキシコドン	モルヒネ、オキシコ ドン又はフェンタニル	
治験デザイン	非盲検非対照					
投与期間	9 日間		7 日間		最長 8 週間	
本剤の用 法・用量	投与間隔	1 日 1 回				
	初回 貼付用量 <sup>a)</sup>	1、2、4、6 又は 8 mg	2、4、6 又は 8 mg	1 又は 2 mg	0.5 mg	1、2、4、6 又は 8 mg
	増量	可	可	不可	不可	可
投与例数	118 例	76 例	65 例	49 例	90 例 <sup>b)</sup>	
主要評価項目	有効率 <sup>c)</sup>	有効率 <sup>c)</sup>	VAS 値の 変化量	VAS 値の 変化量	長期コントロール 良好率 <sup>c)</sup>	

a) 前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて決定

b) 対象患者のうち、前治療オピオイド鎮痛剤が使用されており、疼痛がコントロールされている患者及び疼痛が残存している患者の合計

c) 本剤投与前後の VAS 値を基に評価された

国立研究開発法人国立がん研究センターより公表されている地域がん登録全国推計によるがんの罹患数データでは、2015 年における 0～19 歳のがんの罹患数は 2790 人と報告されており（国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん罹患モニタリング集計）<sup>18)</sup>）、小児がん患者数は成人がん患者に比べて極めて少ない。そのような背景も踏まえ、小児がん疼痛に対する臨床開発にあたっては、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）（ICHE11 ガイドライン）及び「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」（平成 29 年 12 月 27 日付け薬生薬審発 1227 第 5 号）（ICHE11(R1)ガイドライン）を参考にし、以下の理由から、本剤を小児がん疼痛患者に投与した際の血清中フェンタニル濃度が成人がん疼痛患者の範囲内であることが確認できれば、成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験（表 6）の有効性データを小児がん疼痛患者に外挿することができると考えた。この考えに基づき、小児がん疼痛患者を対象とした C01 試験においては主に薬物動態及び安全性について検討し、有効性については補足的に検討することとした。

- 成人では上皮細胞由来の悪性腫瘍（腺癌等）が多い一方、小児では胎児組織や前駆細胞由来の悪性腫瘍（芽細胞腫、肉腫、白血病、悪性リンパ腫等）が多い（小児口腔外科 2009; 19: 1-13）等、疼痛の原因となるがんの種類が異なるものの、がん疼痛はがんの種類によらず腫瘍による組織の圧迫や浸潤等により生じることから（国内がん疼痛ガイドライン、WHO 小児疼痛ガイドライン）、小児と成人におけるがん疼痛に病態生理学的な大きな違いはなく、がん疼痛の経過及び重症度等も小児と成人で類似していると考えられること。
- フェンタニルを含むオピオイド鎮痛剤のがん疼痛に対する作用機序は小児と成人で同一と考えられ、また、がん以外が原因の疼痛も含まれるものの、フェンタニルを含むオピオイド鎮痛剤の鎮痛に必要な血中濃度等に成人と小児で著しい違いはないことが報告されていること（Clin Pharmacokinet 1995; 28: 385-404）等を踏まえると、本剤の曝露－反応関係は成人と小児で類似していると考えられること。
- 本剤の成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験で主要評価項目に用いた指標である VAS は 8 歳以上の小児でその有用性が確認されており、また 3 歳以上の小児においても FPS 等の患者自身による疼痛強度を評価する指標の有用性が確認されていること（WHO 小児疼痛ガイドライン）を踏まえると、

18) [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)（最終確認日：2021 年 5 月 13 日）

成人がん疼痛患者における有効性データは小児がん疼痛患者にも適用可能と考えられること。

以上を踏まえ実施したC01試験から得られた薬物動態データ等から、本剤を2～5歳に投与した際の血清中フェンタニル濃度は同一用量における成人の2倍程度になる可能性があり、また6歳以上の小児においては成人と同程度になると推察された(6.R.1参照)。2歳以上の小児において、同一用量を投与することで少なくとも成人と同程度以上の血清中フェンタニル濃度が得られることが確認できたことから、成人の前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした臨床試験における有効性データは、2歳以上の小児がん疼痛患者に外挿可能と考える。

なお、C01試験における個々の患者の有効性評価項目の結果は表7のとおりであった。被験者番号 J\* では投与期間中に一時的にFPSスコア及びVAS値が増加したが、原疾患の治療のために実施された腰椎穿刺及び髄腔内投与に起因すると考えられ、また被験者番号 D\* では投与期間中にレスキュー薬使用量が増加したが、血清乳酸脱水素酵素(LDH)の上昇傾向から腫瘍の増大による影響と考えられた。その他の患者では前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切替え前後で大きな変化は認められなかった。以上から、少数例の結果ではあるものの、C01試験からも2歳以上の患者における本剤の有効性が確認されたと考える。

表7 個々の患者における有効性評価項目の結果 (C01 試験、FAS)

被験者番号	E*	D*	H*	F*	B*	C*	J*	K*	I*	G*	A*	
年齢 (歳) <sup>a)</sup>	2	3	3	5	6	7	11	11	13	16	17	
FPS スコア <sup>b)</sup>	ベースライン	-	-	-	0	0	2	0	2	0	2	4
	投与期間中の推移 <sup>c)</sup>	-	-	-	0	0~2	0~4	0~4	0~2	0	0	2~4
VAS 値 <sup>d)</sup> (mm)	ベースライン	-	-	-	-	-	0	16	21	20	70	
	投与期間中の推移 <sup>c)</sup>	-	-	-	-	-	0~24	0~14	2~11	0~5	38~59	
レスキュー薬 使用量 <sup>e)</sup>	ベースライン	0	0	0	0	2.16	0	0	0	0	0	
	投与期間中の推移 <sup>c)</sup>	0~2	0~52.5	0	0	0	0~7.5	0	0	0	0	
痛みの 強度尺度 <sup>f)</sup>	ベースライン	軽度	軽度	軽度	なし	軽度	軽度	なし	軽度	軽度	軽度	
	最終評価時	中等度	中等度	なし	なし	なし	なし	なし	軽度	なし	軽度	
PPS スコア <sup>g)</sup>	ベースライン	30	50	70	90	40	40	70	70	60	90	60
	最終評価時	20	40	90	70	60	80	60	80	80	100	60

- : 実施せず

- a) 同意取得時、b) 4歳以上で評価、c) 投与開始翌日から最終評価時の変動幅(最小値~最大値)、d) 8歳以上で評価
- e) mg/日(モルヒネ経口剤換算)
- f) 治験責任医師又は治験分担医師が被験者の評価部位における痛みの強度を「なし、軽度、中等度、高度」の4段階で評価
- g) 介護者が過去1週間の被験者の活動状態を「『0: 応答しない』~『100: 十分に活動的、正常』」の11段階(10点刻み)で評価

以上のこと等から、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合における2歳以上の小児がん疼痛患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明に加え、オピオイド鎮痛剤による薬力学的反応は2歳までに成熟すると考えられていること(Pediatrics 2012; 129: 354-64)等も踏まえると、2歳以上の小児患者における薬物動態データを基に、成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験成績を2歳以上の小児がん疼痛患者に外挿する方針に大きな問題はない。その上で、2歳以上の小児がん疼痛患者を対象としたC01試験における薬物動態データと成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験から得られた薬物動態の統合解析データ等を踏まえると、同一用量の本剤を投与するときに、2歳以上の小児においても少なくとも成人と同程度以上の曝露が得られると考えられることから(6.R.1参照)、2歳以上の小児がん疼痛患者に対して、成人の前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした臨床試験における有効性データを外挿することに大きな問題はない。なお、症例数は限られているものの、C01試験において2歳以上の各患者における前治療オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えたときの疼痛管理に大きな支障は生じていないことを確認した。

以上から、成人がん疼痛患者と同様に、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合における、2歳以上の小児がん疼痛患者に対する本剤の有効性は期待できる。

以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、小児がん疼痛患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

小児がん疼痛患者を対象とした C01 試験及び成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験 (04 試験、06 試験、08 試験 H1 群<sup>a)</sup>、09 試験及び 17 試験) の併合解析における有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、C01 試験の症例数が少なく比較は困難であるものの、成人患者と比較し小児患者で死亡以外の重篤な有害事象、嘔吐及び傾眠の発現割合が高い傾向にあった。死亡以外の重篤な有害事象は皮膚感染 (3 歳) 及び血小板数減少 (6 歳) であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

表 8 小児又は成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況  
(C01 試験、04 試験、06 試験、08 試験 H1 群、09 試験、17 試験、安全性解析対象集団)

年齢区分	小児 (C01 試験)			成人 (20 歳以上) (5 試験併合 <sup>a)</sup> )	
	全体	2~5 歳	6~14 歳		15~19 歳
投与期間	14 日間				7 又は 9 日間
評価例数	11	4	5	2	318
すべての有害事象	10 (90.9)	4 (100)	4 (80.0)	2 (100)	245 (77.0)
死亡	0	0	0	0	3 (0.9)
死亡以外の重篤な有害事象	2 (18.2)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	19 (6.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	9 (2.8)
呼吸に関連する有害事象 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	18 (5.7)
オピオイド関連事象					
嘔吐	4 (36.4)	1 (25.0)	3 (60.0)	0	50 (15.7)
傾眠	3 (27.3)	3 (75.0)	0	0	35 (11.0)
悪心	1 (9.1)	0	1 (20.0)	0	39 (12.3)
便秘	1 (9.1)	0	1 (20.0)	0	28 (8.8)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 04 試験、06 試験、08 試験 H1 群、09 試験及び 17 試験の併合解析

b) MedDRA SOC 「臨床検査」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象のうち、呼吸に関連すると思われる有害事象を抽出

嘔吐について、6~14 歳の患者で多く認められたが、いずれも軽度の事象であり、本剤が減量又は休薬されることなく投与継続されたことから、臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。

傾眠について、2~5 歳の患者の 4 例中 3 例で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されていないものの、当該 3 例における傾眠の発現状況等は以下のとおりであり、血清中フェンタニル濃度の高い患者で特異的に傾眠が発現したわけではなく、本剤以外の要因 (合併症、併用薬及び有害事象) も考えられた。

- 被験者番号 D\* (3 歳、体重 12.7 kg) では、本剤 2 mg への切替え時 (投与開始 2 日目) に中等度の傾眠を発現し、C01 試験において最も高い血清中フェンタニル濃度を示していたが、合併症の睡眠障害に対して抗精神病薬を継続している状況下で本剤へ切り替えたことにより傾眠が発現した可能性も考えられた。
- 被験者番号 F\* (5 歳、体重 16.8 kg) では、本剤 2 mg への切替え時 (投与開始 2 日目) に中等度の傾眠を発現したが、血清中フェンタニル濃度は特別高くはなく、本剤への切替えとほぼ同時期に発生した全身性の感染症 (ブドウ球菌検査陽性) が傾眠の発現に影響した可能性も考えられた。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

- 被験者番号 H\* (3歳、体重 13.7kg) では、本剤 1mg への切替え時ではなく、投与開始 11 日目に軽度の傾眠を発現し、減量に至ったものの、血清中フェンタニル濃度も特別高くはなかったことから、切替え時の過量投与による傾眠の可能性は低いと考えられた。

一方、小児の術後患者に対してモルヒネ又はフェンタニルの静脈内自己調節鎮痛法 (PCA) を使用した際に、低年齢の患者で傾眠の発現頻度が高い傾向が認められていることから (日小児麻酔会誌 2005; 11: 139-43)、オピオイド鎮痛剤による傾眠は低年齢の小児 (5~6 歳以下) で発現しやすい可能性もあると考えられた。また、傾眠が発現した患者はいずれも体重が 20 kg 未満であったことから、低体重による影響も考えられた。

傾眠はオピオイド鎮痛剤の重要な副作用である呼吸抑制の前駆症状であり、小児のうち特に 6 歳未満又は体重 20 kg 未満の患者では傾眠の発現に十分注意する必要があると考えるが、現行の添付文書で注意喚起されている内容 (他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切替え時には観察を十分に行い、慎重に使用する等) に加えて、C01 試験における傾眠の発現割合は、6 歳未満又は体重 20 kg 未満の小児において、成人や 6 歳以上の小児に比べ高かったことを注意喚起することにより、本剤を安全に使用できると考える。

なお、海外で承認されているフェンタニル貼付剤の小児慢性疼痛 (がん疼痛を含む) 患者を対象とした前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え使用に関する海外臨床試験の併合解析 (計 293 例、平均年齢 (最小値、最大値) : 9.7 (1, 18) 歳) において、傾眠や呼吸抑制を含む特に懸念される有害事象の年齢別 (2~5 歳、6~11 歳、12~15 歳、16~18 歳) の発現割合に大きな違いは認められなかった<sup>19)</sup>。

以上から、小児のうち特に 6 歳未満又は体重 20 kg 未満の患者では、傾眠の発現に注意する必要があると考えられたものの、適切な注意喚起の下であれば、小児がん疼痛患者に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

C01 試験における症例数は限られており、成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験との比較には限界があるものの、小児がん疼痛患者に対する本剤の使用において重大な安全性の懸念は認められていない。ただし、6 歳未満又は体重 20 kg 未満の患者で多く認められた傾眠について、本剤により発現した可能性は否定できず、傾眠は呼吸抑制の前駆症状とされていることを考慮すると、現行の添付文書における注意喚起に加えて、特に 6 歳未満又は体重 20 kg 未満の患者では、本剤への切替え時に傾眠の発現により注意するとともに、意識状態及び呼吸状態を含め患者の状態について観察を十分に行う旨を注意喚起する必要がある。また、医療従事者向け及び保護者向け資材においても同様の内容を情報提供する必要がある。以上の対応を行うことを前提とすれば、2 歳以上の小児がん疼痛患者における本剤の安全性は許容可能である。

以上について、添付文書における具体的な注意喚起の内容等を含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、本剤の用法・用量の適切性については、C01 試験における有害事象の発現状況を踏まえて 7.R.4 項で引き続き検討する。

19) DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) US FDA drug approval package (Application number: 19-813 / S-036). Medical Reviews, 2003

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、小児がん疼痛に対する薬物療法における本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

がん疼痛に対する薬物療法は患者の疼痛強度等に応じて選択され、軽度の疼痛に対してはアセトアミノフェン又は非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）を最初に使用すること、中等度又は高度の疼痛に対しては強オピオイド鎮痛剤を使用することが推奨されており、また中等度の疼痛に対しては、強オピオイド鎮痛剤が使用できない場合等の条件付きで、弱オピオイド鎮痛剤を使用することが推奨されている（国内がん疼痛ガイドライン）。成人のがん疼痛に対しては、上記の推奨に基づき薬物療法が選択されていると考えられるが、小児のがん疼痛については、本邦では小児がん疼痛の薬物療法に関するガイドラインが作成されていないため、WHO小児疼痛ガイドラインを参考に薬物療法が選択されている。当該ガイドラインにおいては、成人で使用が推奨されている鎮痛剤のうち、弱オピオイド鎮痛剤であるコデイン及びトラマドールについては、小児における有用性及び安全性が確立されていないため、小児に対する使用は推奨されていないが、中等度又は高度の疼痛に対しては、成人と同様に、強オピオイド鎮痛剤の使用が推奨されている。

小児に対する鎮痛剤の投与経路としては、成人と同様に経口投与が原則とされているが（WHO小児疼痛ガイドライン）、年齢を問わず、がん患者においては、病態により経口摂取が不安定になることや化学療法、放射線療法等による副作用により経口摂取困難となることが多く、このような場合は経皮吸収型製剤が有用とされている（Palliative Care Research 2008; 3: 201-8）。また、小児におけるオピオイド鎮痛剤による疼痛治療は、基本的には入院時に注射剤で開始されることが多いが、その後の外来診療や在宅診療においてはより簡便な投与方法である経口投与が選択されることが多い。しかし、小児では錠剤が服用できない又は服用を拒む等により経口投与が困難な患者も存在する（YAKUGAKU ZASSHI 2015; 135: 245-7、Organ Biology 2018; 25: 51-5）。以上から、小児がん疼痛患者においても、簡便な投与方法である経皮投与が可能な強オピオイド鎮痛剤の医療ニーズがある。

小児がん疼痛患者を対象に、強オピオイド鎮痛剤からの切替え時における本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討するC01試験を実施した結果、本剤の2歳以上の小児がん疼痛患者における有効性は期待でき（7.R.1参照）、安全性も許容可能と考えられたことから（7.R.2参照）、本剤は他のオピオイド鎮痛剤の治療を受けている小児がん疼痛患者において、オピオイド鎮痛剤を変更する場合の新たな選択肢となり、特に経口投与が困難な患者、経口剤又は注射剤を希望しない患者等において有用な選択肢になると考える。

申請効能・効果では、効能・効果としての記載内容の重複を避けるため、本剤の小児の投与対象として、成人と同様に、非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の疼痛を伴う各種がん患者である旨を記載していた。一方、上記のように、小児がん患者における疼痛管理において弱オピオイド鎮痛剤の使用は推奨されておらず、代表的な弱オピオイド鎮痛剤であるコデインリン酸塩水和物（ジヒドロコデインリン酸塩を含む）の本邦における添付文書において12歳未満の小児に対しては禁忌とされていることを踏まえ、小児における投与対象を明確にする観点から再検討した結果、成人と小児の効能・効果は区別し、申請効能・効果を以下のように変更することとする。

[効能・効果]

<成人>

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

#### <小児>

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

(既承認効能・効果に下線部を追加)

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明並びに 7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討結果を踏まえると、本剤は、中等度から高度の小児がん疼痛における他のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合の新たな選択肢となり、特に経口投与が困難な患者、経口剤又は注射剤を希望しない患者等において有用な選択肢になる。

効能・効果については、成人と異なり小児では、弱オピオイド鎮痛剤の代表的な薬剤であるコデイン及びトラマドールの使用が推奨されておらず（WHO 小児疼痛ガイドライン）、また本邦においてこれらの薬剤は 12 歳未満の小児には禁忌とされていることを踏まえると、小児がん疼痛患者に対してコデインリン酸塩水和物（ジヒドロコデインリン酸塩を含む）及びトラマドール塩酸塩を含む弱オピオイド鎮痛剤は積極的には使用されていないと考えられることから、申請者から提示された小児がん疼痛に係る効能・効果の変更案は妥当である。

以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、C01 試験における用法・用量の設定根拠を含めて小児のがん疼痛患者における本剤の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

2歳以上19歳以下のがん疼痛患者を対象としたC01試験の計画時において、海外で承認されているフェンタニル貼付剤に関する情報から、本剤においても同一用量で投与した後の血清中フェンタニル濃度は6歳以上の小児では成人と同程度、2～5歳の小児では成人の2倍程度になると推測した（6.R.1参照）。これを踏まえ、C01試験では他のオピオイド鎮痛剤から切り替える際の本剤の初回貼付用量として、6歳以上の患者に対しては成人と同一の換算表（表4）を基に0.5～6 mgから選択することとした。また、6歳未満の患者については、成人と比較して曝露量が高くなる可能性はあるものの、海外で承認されているフェンタニル貼付剤の臨床試験成績<sup>19)</sup>において特段の問題は認められず、米国の添付文書<sup>6)</sup>では成人と2歳以上の小児で同一の切替え換算表を用いるとされていること等から、C01試験においても成人と同一の換算表（表4）を基に用量を選択することとした。ただし、本剤の添付文書で成人における推奨初回貼付用量の上限が6 mgとされていることを参考に、6歳未満の患者においては、過量投与を避けるため2 mgを初回貼付用量の上限とすることとした。また、C01試験における本剤投与開始以降の増量時期及び増量幅<sup>12)</sup>については、いずれの年齢層においても、本剤の添付文書における他のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合の規定と同様とし、用量の上限は設けなかった。

上記の用法・用量で実施したC01試験で得られた薬物動態データと成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験における薬物動態の統合解析データの結果（6.R.1参照）及びC01試験における安全性の結果（7.R.2

参照)を踏まえ、小児がん患者に対する本剤の申請用法・用量について以下のように考えた。

- 6歳以上の患者について、安全性に大きな問題は認められず、用量0.5mgに基準化した血清中フェンタニル濃度も成人と比較して同程度であったことから、本剤の初回貼付用量は成人と同様に0.5～6mgから選択する旨を規定し、切替えにあたっては成人と同一の換算表を用いることとした。C01試験では本剤4又は6mgを初回貼付用量とした実績は得られなかったものの、6歳以上の小児における曝露量は成人と同程度と推察され、安全性についても小児特有の懸念は認められなかったこと等を踏まえると、成人がん疼痛患者と同様に初回貼付用量として6mgを上限とすることに大きな問題はないと考えた。ただし、6歳以上の患者に対して初回貼付用量として4又は6mgを用いる場合には、患者の状態を観察しながら、慎重に投与するよう添付文書において注意喚起を行う。
- 6歳未満の患者について、傾眠の発現割合が高かったものの、その他に特筆すべき有害事象や安全性に関する懸念は認められなかったことから、適切な注意喚起の下であれば本剤の安全性は許容可能と考えられた。一方、6歳未満の患者では、用量0.5mgに基準化した血清中フェンタニル濃度が成人と比較して約1.6倍高く、海外で承認されているフェンタニル貼付剤に関する情報も加味すると、同一用量を投与したときの曝露量は成人患者の2倍程度に上昇する可能性があることから、臨床試験と同様に過量投与を避けるため本剤の初回貼付用量を最大2mgとした上で、0.5～2mgから選択する旨を規定し、切替えにあたっては成人と同一の換算表を用いることとした。

以上より、小児のがん疼痛患者における本剤の用法・用量としては、初回貼付用量は前治療オピオイド鎮痛剤の用量を勘案し、2歳以上6歳未満の場合は0.5、1又は2mg、6歳以上の場合は0.5、1、2、4又は6mgのいずれかとする旨を規定し、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替えにあたっては、成人患者で用いられている換算表を小児でも用いるよう注意喚起することとした。

なお、小児に対する申請用法・用量に記載していた、偶発的誤用の可能性がある場合は、患者の手の届かないところに貼付する旨の記載については、当該内容は小児だけでなく認知能力の低下した高齢者等の使用においても当てはまること等を考慮し、成人を含め添付文書の使用上の注意において注意喚起することとし、情報提供用資材でも情報提供する。

機構は、6歳未満の患者に対して同一用量の本剤を投与した際の曝露量は成人患者の2倍程度に上昇する可能性があること、C01試験において6歳未満の患者で傾眠が高頻度に認められたことを踏まえ、6歳未満の患者において、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え時に、成人よりも低い換算量とする必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

6歳未満の患者において傾眠が高頻度で認められたものの、血清中フェンタニル濃度の高い患者で特異的に傾眠が発現したわけではなく、発現時期が本剤への切替え初期ではない傾眠も含み、傾眠の発現には本剤以外の要因による影響も考えられたことから(7.R.2参照)、C01試験で得られた6歳未満の患者における血清中フェンタニル濃度の結果及び傾眠の発現状況は、成人と同一の換算表を用いることの妥当性を否定するものではないと考える。

また、小児においては、本剤は他のオピオイド鎮痛剤からの切替え使用に限定することから、疼痛管理におけるオピオイドスイッチングで使用されると考えられる。オピオイドスイッチングは一般的にオピオイド鎮痛剤の副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイド鎮痛剤が投与できないときや、鎮痛効果が不十分なときに行われ(国内がん疼痛ガイドライン)、十分な鎮痛効果を得ることが第一の目的と考えられることから、オピオイドスイッチング時に安全性のみを考慮し低用量に切り替えることは疼痛

管理の観点から望ましくない。したがって、本剤への切替えにあたって安全性のみの観点から低用量の本剤に切り替えることは必ずしも適切ではなく、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて十分な鎮痛効果が得られると考えられる用量の本剤に切り替えた後、個々の患者の疼痛強度や副作用の発現状況を観察した上で用量調節を行うことが、がん疼痛治療の本来の考え方に即していると考えられる。

以上から、6歳未満の患者において同一用量の本剤を投与した際の曝露量は成人患者の2倍程度に上昇する可能性があり、C01試験において傾眠が高頻度に認められたものの、6歳未満の患者において本剤2mg以下に切り替える場合に成人よりも低い換算量とする必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明並びに6.R.1項、7.R.1項及び7.R.2項における検討結果を踏まえると、6歳以上の小児患者に対する初回貼付用量は、成人と同様に、前治療オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して0.5～6mgから選択することとした上で、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替えにあたっては、成人患者と同一の換算表を用いることに問題はない。また、6歳以上の小児患者に対して初回貼付用量を4又は6mgとする場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう注意喚起することは適切である。

また、2歳以上6歳未満の患者について、本剤の添付文書で成人における推奨初回貼付用量の上限が6mgとされていることを参考に、6歳未満の患者では同一用量を投与した際の血清中フェンタニル濃度が成人の2倍程度になる可能性があること(6.R.1参照)も踏まえ、6歳未満の患者においては、過量投与を避けるため初回貼付用量として2mg超を推奨しないことは適切である。その上で、C01試験で2歳以上6歳未満の患者に傾眠が多く認められ、特に初回貼付用量として2mgが投与された2例ではいずれも中等度の傾眠が生じているものの、これらの患者では本剤以外の傾眠を誘発しうる要因(合併症、併用薬及び有害事象)も有しており、呼吸に関連する有害事象は認められなかった。加えて、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて十分な鎮痛効果が得られると考えられる用量の本剤に切り替えた後、個々の患者の疼痛強度や副作用の発現状況を観察した上で用量調節を行うことが、がん疼痛治療の考え方に即しているとの申請者の説明も踏まえると、傾眠に関連する適切な注意喚起が行われること(7.R.2参照)を前提とすれば、初回貼付用量として0.5～2mgに切り替える際、基本的には成人と同一の換算表を用いることに大きな問題はない。ただし、C01試験における傾眠の発現状況を踏まえ、患者の管理状況、意識状態及び呼吸状態に影響を与える合併症や併用薬の有無を含む患者の状態等に応じて、換算表よりも低い用量への切替えも考慮する等、慎重に投与する必要がある、添付文書において適切な注意喚起を行う必要がある。

なお、偶発的誤用の可能性がある場合は、患者の手の届かないところに貼付する旨を添付文書の使用上の注意において注意喚起するとともに、情報提供用資材でも情報提供するとの申請者の対応は適切である。

以上については、添付文書における具体的な注意喚起の内容等を含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、臨床試験に組み入れられた症例数は限られていることから、本剤の小児がん疼痛患者における使用実態下での安全性を検討することを目的として、小児がん拠点病院及び小児がん連携病院等を対象に、当該施設での登録期間中の全投与症例(目標症例数55例)の情報を収集し、C01試験の治験薬投与期と同様に観察期間を2週間とする特定使用成績調査を実施する旨を説明している。

機構は、小児がん拠点病院及び小児がん連携病院等を対象に、当該施設での登録期間中の全投与症例の情報を収集し、観察期間を2週間とする特定使用成績調査を実施するとの申請者の方針に大きな問題はないと考えるが、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、2歳以上の患者における非オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度のがん疼痛に対して、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合の本品目の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は小児がん疼痛治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年7月6日

### 申請品目

- [販 売 名] フェントステープ 0.5 mg、同テープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg
- [一 般 名] フェンタニルクエン酸塩
- [申 請 者] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年9月10日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、2歳以上の小児がん疼痛患者を対象としたC01試験及び成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験から得られた薬物動態データ等に基づき、2歳以上の小児がん疼痛患者に対して、成人の前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者を対象とした臨床試験における本剤の有効性データを外挿することに大きな問題はなく、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合における、2歳以上の小児がん疼痛患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、現行の添付文書における注意喚起に加えて、特に6歳未満又は体重20kg未満の患者では本剤への切替え時に傾眠の発現により注意するとともに、意識状態及び呼吸状態を含め患者の状態について観察を十分に行う旨を注意喚起する等の対応を行うことを前提とすれば、2歳以上の小児がん疼痛患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- C01試験における症例数は限られているものの、フェンタニル貼付剤の小児がん疼痛患者に対する使用経験が豊富な海外において、小児特有の安全性上の問題は報告されていないことを踏まえると、適正使用下であれば本剤の小児がん疼痛患者に対する安全性上の懸念は小さいと考える。

以上を踏まえ機構は、添付文書において 6 歳未満又は体重 20 kg 未満の小児では傾眠の発現により注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行う旨を注意喚起し、また同様の内容を医療従事者向け及び保護者向け資材においても情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれらに適切に対応した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤は、中等度から高度の小児がん疼痛における他のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合の新たな選択肢となり、特に経口投与が困難な患者、経口剤又は注射剤を希望しない患者等において有用な選択肢になると判断した。また、効能・効果について、小児がん疼痛患者に対しては弱オピオイド鎮痛剤は積極的には使用されていないと考えられたことから、以下に示す申請者から提示された効能・効果の変更案は妥当であると判断した。

[効能・効果]

<成人>

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種がん
- 中等度から高度の慢性疼痛

<小児>

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

(下線部追加)

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、2 歳以上の小児がん疼痛患者における本剤の用法・用量について、以下のように判断した。

- 6 歳以上の小児患者について、初回貼付用量は成人と同様に前治療オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して 0.5～6 mg から選択することとした上で、成人患者と同一の換算表を用いることに問題はなく、また 4 又は 6 mg を選択する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう注意喚起するとの申請者の対応は適切である。
- 2 歳以上 6 歳未満の患者について、過量投与を避けるため初回貼付用量として 2 mg 超を推奨しないとの申請者の対応は適切である。また、傾眠に関連する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば (1.2 参照)、初回貼付用量として 0.5～2 mg に切り替える際、基本的には成人と同一の換算表を用いることに大きな問題はないものの、患者の管理状況、意識状態及び呼吸状態に影響を与える合併症や併用薬の有無を含む患者の状態等に応じて慎重に投与する必要があることから、添付文書において、患者の状態等に応じて換算表よりも低い用量への切替えも考慮する旨を注意喚起する必

要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、2歳以上6歳未満の小児に対する初回貼付用量は換算表を目安に選択するが、2mgを超える用量は推奨されず、患者の状態等に応じて換算表よりも低い用量への切替えも考慮する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

また機構は、効能・効果を成人と小児で分けて設定すること（1.3参照）を踏まえ、用法・用量についても成人と小児を明確に分ける観点から、用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### [用法・用量]

##### 成人：

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

初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

##### <がん疼痛>

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mgより開始する。

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

##### <慢性疼痛>

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

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

##### 小児：

##### <がん疼痛>

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

通常、小児（2歳以上）に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6歳以上の場合は、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択し、2歳以上6歳未満の場合は、0.5mg、1mg、2mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

（下線部追加）

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの以下の意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表9に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表10に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

- C01試験における6歳未満の小児がん疼痛患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、6歳未満の小児がん疼痛患者における初回貼付用量別の安全性等については、製造販売後調査にお

いて詳細に情報収集することが望ましい。

表9 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>呼吸抑制</li> <li>意識障害</li> <li>依存性</li> <li>傾眠</li> <li>痙攣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要<sup>a)</sup>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

a) 今般の申請内容に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、小児がん疼痛患者を対象として、表11に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表11 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下での安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児がん疼痛患者
観察期間	2週間
目標症例数	小児がん拠点病院及び小児がん連携病院等の調査実施施設における本申請に係る承認日から起算して2年9か月後までの期間に本剤が新規に投与された全症例（登録目標症例数55例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（年齢又は生年月、体重、入院・外来の別、原疾患、合併症等）</li> <li>本剤の投与状況（初回貼付用量及びその選択理由、貼付用量の変更（中止を含む）の有無及びその理由、投与期間）</li> <li>前治療オピオイド鎮痛剤の使用状況</li> <li>併用薬・併用療法（レスキュー薬を含む）の使用・実施状況</li> <li>有害事象の発現状況</li> </ul>

機構は、以上について了承した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

成人：

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

小児：

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

(下線部追加)

[用法・用量]

成人：

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。  
初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。  
その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

<がん疼痛>

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

<慢性疼痛>

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

小児：

<がん疼痛>

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

通常、小児（2歳以上）に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6歳以上の場合は、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mgのいずれかの用量を選択し、2歳以上6歳未満の場合は、0.5 mg、1 mg、2 mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FPS	Faces pain scale-revised	フェイススケール改訂版
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
PPS	Play-performance scale	プレイパフォーマンススケール
SOC	System organ class	器官別大分類
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World health organization	世界保健機関
WHO 小児疼痛ガイドライン	WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses	WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療
オキシコドン	—	オキシコドン塩酸塩水和物
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内がん疼痛ガイドライン	—	がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版
C01 試験	—	HFT-290-C01 試験
04 試験	—	HFT-290-04 試験 (初回承認時資料 CTD 5.3.5.2-1)
06 試験	—	HFT-290-06 試験 (初回承認時資料 CTD 5.3.5.2-2)
08 試験	—	HFT-290-08 試験 (初回承認時資料 CTD 5.3.4.2-1)
09 試験	—	HFT-290-09 試験 (初回承認時資料 CTD 5.3.5.2-4)
10 試験	—	HFT-290-10 試験 (初回承認時資料 CTD 5.3.5.2-5)
17 試験	—	HFT-290-17 試験 (平成 30 年 7 月 2 日付け一部変更承認時資料 CTD 5.3.5.2-1)
本剤	—	フェントステープ 0.5 mg、同テープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg
モルヒネ	—	モルヒネ塩酸塩水和物及び同硫酸塩水和物