

フェントステープ[°]0.5mg

フェントステープ[°]1mg

フェントステープ[°]2mg

フェントステープ[°]4mg

フェントステープ[°]6mg

フェントステープ[°]8mg

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	5
2.5.1	製品開発の根拠	5
2.5.1.1	薬理学的分類	5
2.5.1.2	小児がん疼痛患者へのフェンタニル貼付剤の使用に関する現状及び臨床試験を行った ことを支持する科学的背景	5
2.5.1.2.1	小児がん疼痛の臨床的側面	5
2.5.1.2.2	本邦における小児がん疼痛治療	6
2.5.1.2.3	本剤の医療上の必要性	7
2.5.1.2.4	臨床試験を行ったことを支持する科学的背景	8
2.5.1.3	臨床開発計画及びガイダンス	9
2.5.1.3.1	小児がん患者を対象としたHFT-290の第Ⅲ相試験（C01試験） （資料番号：5.3.5.2-1）	11
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	13
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	14
2.5.3.1	臨床薬理試験の概略	14
2.5.3.2	HFT-290の薬物動態	14
2.5.3.2.1	小児がん疼痛患者における薬物動態（C01試験）（資料番号：5.3.5.2-1）	14
2.5.3.2.2	小児がん疼痛患者及び成人がん疼痛患者における薬物動態の比較 （資料番号：5.3.5.3-1）	15
2.5.3.2.3	海外フェンタニル経皮吸収型製剤における薬物動態	15
2.5.3.2.4	オピオイド鎮痛剤から切り替え後の初回投与量及び増量	16
2.5.3.3	臨床薬理に関する結論	17
2.5.4	有効性の概括評価	19
2.5.4.1	対象となった患者集団の特性	19
2.5.4.2	試験デザイン及び有効性評価項目	20
2.5.4.3	個々の試験結果の要約	20
2.5.4.3.1	C01試験（資料番号：5.3.5.2-1）	20
2.5.4.3.2	部分集団における結果の比較	21
2.5.4.4	全有効性試験の結果の比較検討	21
2.5.4.4.1	成人との比較	21
2.5.4.4.2	類薬における小児での臨床試験成績	22
2.5.4.5	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	24
2.5.4.6	効果の持続、耐薬性	25
2.5.4.7	有効性のまとめ	26
2.5.5	安全性の概括評価	27
2.5.5.1	被験者集団の特徴及び曝露の程度	27
2.5.5.2	比較的によくみられる有害事象	28

2.5.5.3	死亡、死亡以外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	32
2.5.5.3.1	死亡	32
2.5.5.3.2	死亡以外の重篤な有害事象	32
2.5.5.3.3	治験薬の投与中止に至った有害事象	32
2.5.5.4	本剤に特徴的な有害事象	32
2.5.5.4.1	オピオイド関連事象（嘔吐、便秘、悪心、傾眠）	32
2.5.5.4.2	呼吸に関連する有害事象	32
2.5.5.4.3	治験薬投与部位の有害事象	32
2.5.5.4.4	臨床検査値	33
2.5.5.5	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	33
2.5.5.5.1	バイタルサイン	33
2.5.5.5.2	12誘導心電図	33
2.5.5.6	長期投与における安全性に関する検討	33
2.5.5.7	特別な患者集団及び状況下における安全性	34
2.5.5.7.1	内因性要因	34
2.5.5.7.2	外因性要因	34
2.5.5.7.3	薬物相互作用	34
2.5.5.7.4	妊娠及び授乳時の使用	34
2.5.5.7.5	過量投与	34
2.5.5.7.6	薬物乱用	34
2.5.5.7.7	離脱症状及び反跳現象	34
2.5.5.7.8	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	35
2.5.5.8	市販後データ	35
2.5.5.8.1	製造販売後に報告された小児使用例での有害事象	35
2.5.5.8.2	小児がん患者におけるオピオイド鎮痛剤処方実態調査	35
2.5.5.9	類薬における小児での安全性	36
2.5.5.10	安全性のまとめ	37
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	39
2.5.6.1	治療の背景	39
2.5.6.1.1	疾患又は症状	39
2.5.6.1.2	現行の治療	39
2.5.6.2	ベネフィット	40
2.5.6.3	リスク	41
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	43
2.5.7	参考文献	44

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェントステープ（フェンタニルクエン酸塩を含有するテープ剤） フェントステープ 0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg、8mg： 1枚（5、5、10、20、30、40cm ² ）中にフェンタニルクエン酸塩をそれぞれ 0.5、1、2、4、6、8mg 含有
HFT-290-0.5	1枚（5cm ² ）中にフェンタニルクエン酸塩を 0.5mg 含有するテープ剤
HFT-290-1	1枚（5cm ² ）中にフェンタニルクエン酸塩を 1mg 含有するテープ剤
HFT-290-2	1枚（10cm ² ）中にフェンタニルクエン酸塩を 2mg 含有するテープ剤
HFT-290-4	1枚（20cm ² ）中にフェンタニルクエン酸塩を 4mg 含有するテープ剤
HFT-290-6	1枚（30cm ² ）中にフェンタニルクエン酸塩を 6mg 含有するテープ剤
HFT-290-8	1枚（40cm ² ）中にフェンタニルクエン酸塩を 8mg 含有するテープ剤

略号	省略していない表現又は定義
AUC ₀₋₁₄₄	0～144 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
CL/F/kg	体重で補正した静脈投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
C _{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FPS	Face Pain Scale-Revised：フェイススケール改訂版
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
PPS	play-performance scale：プレイパフォーマンススケール
PT	preferred term：基本語
QOL	quality of life：生活の質
SOC	system organ class：器官別大分類
VAS	visual analog scale：視覚アナログスケール
WHO	World Health Organization：世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
C01 試験	小児がん疼痛患者を対象とした薬物動態試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-C01)
04 試験	がん疼痛患者を対象としたモルヒネからの切替え投与試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-04、がん疼痛承認申請時資料)
06 試験	がん疼痛患者を対象としたデュロテップパッチからの切替え投与試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-06)
08 試験	がん疼痛患者を対象とした薬物動態および薬力学検討試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-08、がん疼痛承認申請時資料)
09 試験	がん疼痛患者を対象とした用量換算試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-09、がん疼痛承認申請時資料)
10 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-10、がん疼痛承認申請時資料)
17 試験	がん疼痛患者を対象とした切替え換算試験 (治験実施計画書番号：HFT-290-17、0.5mg 製剤及び既存製剤新用量承認申請時資料)
海外フェンタニル経皮吸収型製剤	海外にて販売されている有効成分としてフェンタニルを含有する経皮吸収型製剤

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 薬理学的分類

フェンタニルクエン酸塩は、オピオイド鎮痛剤の一種であり、1962年にベルギーの Janssen 社がペチジンをリード化合物として見出したピペリジン系の合成麻薬である。オピオイドは、脊髄後角からの侵害刺激の上行性伝達を直接的に抑制するとともに中脳から脊髄後角に下行する疼痛抑制系を賦活することにより鎮痛効果を示すことが知られている¹⁾。

2.5.1.2 小児がん疼痛患者へのフェンタニル貼付剤の使用に関する現状及び臨床試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.2.1 小児がん疼痛の臨床的側面

小児がんは、小児が罹る様々ながんの総称であり、本邦においては年間 2000～2500 人が診断されており、「がん（悪性新生物）」は小児の病死原因の上位である²⁾。

痛みはがんにおいて最も一般的な症状の一つであり、多くの患者が最も苦しむ症状である。小児がん患者においては、半数近くが診断時に痛みがある³⁾、痛みがある患者の 39.1%は高度の苦痛を感じている⁴⁾、終末期には 90%以上に痛みがある⁵⁾という報告がある。

「小児緩和ケアの理念」としては、1997年に英国小児緩和ケア協会と英国小児科学会の合同で出版された「小児緩和ケア・サービスの発展に向けての指針」に示された「小児緩和ケアの定義」（表 2.5.1.2-1）が国際的に広く取り入れられてきた⁶⁾。また、WHO は緩和ケアを、「生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処（治療・処置）を行うことによって、苦しみを予防し、和らげることで、QOL を改善するアプローチである」⁷⁾と定義し、がんの終末期だけでなく早期から提供されるべき取り組みであると強調している。

本邦においては、2007年4月に施行されたがん対策基本法に「疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること」と明記され、同年6月に策定されたがん対策推進基本計画の中にも、がん患者とその家族が可能な限り質の高い療養生活を送ることができるようにするため、治療の初期段階から緩和ケアが行われることが必要であるとされた⁸⁾。2012年6月に策定された第2期がん対策推進基本計画では、小児がんが重点項目となったことで小児がん拠点病院が整備され、小児がん患者への緩和ケアの提供も国の政策課題になった。さらに、2018年3月に策定された第3期がん対策推進基本計画においてもライフステージに応じたがん対策が取りまとめられているが、緩和ケアについては小児を含む全ての年代でまだ十分届いておらず、引き続き緩和ケアを推進していくとされている⁹⁾。

表 2.5.1.2-1 小児緩和ケアの定義

生命を制限する（脅かす）病気とともに生きる子どものための緩和ケアとは、身体的、情緒的、社会的、スピリチュアルな要素を含む全人的かつ積極的な取り組みである。それは子どもたちの QOL の向上と家族のサポートに焦点を当て、苦痛を与える症状の緩和、ショートブレイク（レスパイトケア）、臨死期のケア、死別後のケアの提供を含むものである

2.5.1.2.2 本邦における小児がん疼痛治療

(1) ガイドライン等について

本邦では小児がん疼痛治療のガイドラインはないため、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」¹⁰⁾に則った治療が行われている。本ガイドラインでは、薬による痛み治療の基本原則として、以下 4 つが挙げられている。

- 二段階除痛ラダーの考え方を守る (by the ladder)
- 時刻を決めて規則正しく薬を反復投与する (by the clock)
- 適切な投与経路である経口投与を用いる (by mouth)
- それぞれの小児に適合する個別的な量を用いる (by the individual)

成人では、WHO 方式がん疼痛治療法¹¹⁾に従い三段階除痛ラダーが用いられているが、成人で用いられる弱オピオイド鎮痛剤については、小児における有用性と安全性が確立されていないことから推奨されていないため¹⁰⁾、小児では成人と異なり二段階除痛ラダーが用いられている。二段階除痛ラダーでは、軽度の痛みの治療には、アセトアミノフェンや NSAIDs 等の非オピオイド鎮痛剤が、非オピオイド鎮痛剤で十分な効果が得られない又は中等度から高度の痛みの場合には、強オピオイド鎮痛剤が用いられる。

また、至適な経路による鎮痛剤の投与として、最も簡便で、安価で、痛みを伴わない経口投与が第一選択とされている。しかし、経口投与が不可能な場合の代替投与経路の選択は、臨床的判断、製剤の入手のしやすさ、実施のしやすさ、患者の好みに基づいて行うべき¹⁰⁾とされている。

海外においては小児がん疼痛に関するガイドラインや指針¹²⁾⁻¹⁴⁾等があるが、その内容は原則、WHO 方式がん疼痛治療法又は 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」に則ったものである。投与経路としてはいずれも経口投与が推奨されているが、経口投与できない場合¹²⁾、痛みが比較的一定である場合¹³⁾、消化管機能を気にすることなく投与したい場合¹⁴⁾等では貼付剤を選択すべきとされている。

(2) 本邦における治療実態について

本邦ではフェンタニル経皮吸収型製剤の小児への適応はなく、用法・用量の設定はないものの小児に対して使用可能と思われる強オピオイド鎮痛剤は、モルヒネ塩酸塩経口剤、注射剤及び坐剤、同硫酸塩経口剤並びにフェンタニルクエン酸塩注射剤のみである。一方で、欧米等 6 カ国（米国、英国、独国、仏国、加国及び豪国）のうち、米国、英国、独国及び仏国では、フェンタニル経皮吸収型製剤が 2 歳以上の小児に対する適応を有しており、小児がん疼痛治療における非経口投与の選択肢の一つとなっている。また、豪国でも、一部の小児（12 歳以上で、体重 50kg 以上の患者）で承認されている。本邦では、小児がん疼痛患者に対して承認されている経皮吸収型製剤はなく、成人がん疼痛患者や外国人小児がん疼痛患者と比較し、がん疼痛治療の選択肢が少ない。

本邦における小児がん疼痛の治療について、C01 試験の治験責任医師及び医学専門家に意見聴取したところ、患者の年齢や受診区分により治療方法が若干異なるものの、入院している小児がん疼痛患者では、がん化学療法等のために中心静脈カテーテルを留置していることが多く、成人がん疼痛患者に比べ注射剤への抵抗が小さいことから、注射剤を使用することが多くなる。一方、

外来診療や在宅診療の小児がん疼痛患者では、注射剤を使用する場合、薬液を取り出せない形で交付しなければならないこと、ポンプ等の機材の管理が必要になること、医師等による投与が必要であること等、手間がかかることから、経口剤が用いられることが多いが、低年齢であるほど、錠剤の大きさや味の問題から、服用できなかつたり服用を希望しなかつたりすることがある。このような場合には、成人がん疼痛の適応を有するフェンタニル経皮吸収型製剤を適応外で使用することもあるとの意見であった。

以上のような医師意見に基づき、小児がん疼痛患者における強オピオイド鎮痛剤の使用実態を把握するため、2010年6月～2011年12月における医療情報データベース（メディカル・データ・ビジョン株式会社）を用いた調査を実施した。その結果、期間中に強オピオイド鎮痛剤が投与された2～19歳の小児がん疼痛患者1071例のうち、フェンタニル注射剤が投与されていた患者は45.9%（492例）、モルヒネ注射剤が投与されていた患者は20.4%（219例）、オキシコドン経口剤が投与されていた患者は9.8%（105例）、モルヒネ経口剤が投与されていた患者は3.9%（42例）、フェントステープが投与されていた患者は5.7%（61例）であった（5.3.6-3 参照）。このことから、フェンタニル経皮吸収型製剤は、小児がん疼痛治療の選択肢の一つとなっていると考えられた（2.7.4.6 参照）。

さらに、小児がん患者を診察している医師を対象に2011年12月に実施したアンケート調査では、アンケートに回答した54名の医師のうち24名が、直近1年間にフェンタニル経皮吸収型製剤を処方していた。貼付剤のオピオイド鎮痛剤が他の剤型のオピオイド鎮痛剤より評価が高かったのは、「効果持続時間が長い」、「侵襲が少ない」、「手間がかからない」であった。また、貼付剤のオピオイド鎮痛剤のメリットは、「機材等を使わずに投与でき、管理が簡便」、「長時間血中濃度が維持されることで投与回数を減らすことができる」、「投薬の有無を保護者等が確認できる」、「外来や在宅で使いやすい」が上位であった（5.3.6-4 参照）。

2.5.1.2.3 本剤の医療上の必要性

本邦で用法・用量の設定はないものの小児に対して使用可能と思われる強オピオイド鎮痛剤は、モルヒネ塩酸塩経口剤、注射剤及び坐剤、同硫酸塩経口剤並びにフェンタニルクエン酸塩注射剤のみであることから、本剤は小児がん疼痛の適応を有する本邦初の経皮吸収型製剤となり、以下のような小児がん患者の疼痛治療における新たな選択肢の一つとして医療上の必要性があるものと考えられる。

(1) 簡便な投与方法を希望する患者

ガイドライン等では経口剤が第一選択とされているが、入院中の小児がん患者では、がん化学療法等のために中心静脈カテーテルを留置していることが多く、注射剤を使用することが多い。しかし、外来診療や在宅診療における薬物療法は、病院での医療と異なり、1日複数回の薬剤の点滴は実施が難しい場合もある¹⁵⁾。さらに、注射剤を使用する場合、薬液を取り出せない形で交付しなければならないこと、ポンプ等の機材の管理が必要になること、医師等による投与が必要であること等、手間がかかることから、外来診療や在宅診療における薬物療法では、より簡便な投与方法が望まれている。成人がん疼痛患者では簡便な非侵襲的な投与方法として経口剤だけでな

く経皮吸収型製剤も用いられていることから、小児がん疼痛患者においても経皮吸収型製剤での治療は有用である。

(2) 経口摂取が困難な患者、又は経口剤を希望しない患者

年齢を問わず、多くのがん患者は、病態により経口摂取が不安定になることや、がん治療期においてはがん化学療法、放射線療法等による副作用、特に嘔気や嘔吐により経口摂取が不安定又は困難となることが多い。そのため、重症患者は薬剤がうまく服用できないことも多く、工夫を要するため¹⁵⁾、経口剤以外で非侵襲的な経皮吸収型製剤が非常に有用であると考えられている¹⁶⁾。また、小児の場合、一般的に6歳になれば錠剤が服用できると考えられているが、実際には6歳では錠剤を服用できる子供が半数しかいない¹⁷⁾、ともいわれている。加えて、錠剤が服用できるか否かは個人差も大きく、味、色、におい、口腔内でのざらつき、後味等の嗜好により、服用を拒むこともある¹⁸⁾。このように経口摂取が困難な小児がん疼痛患者又は経口剤を希望しない小児がん疼痛患者に対しては、経皮吸収型製剤での治療は有用である。

2.5.1.2.4 臨床試験を行ったことを支持する科学的背景

本剤は、久光製薬株式会社で開発された1日1回投与の経皮吸収型製剤であり、フェントステープの販売名で成人のがん疼痛及び慢性疼痛における鎮痛剤として使用されている。現在、フェンタニルクエン酸塩として0.5、1、2、4、6及び8mgを含有する6規格の製剤を有する(表 2.5.1.2-2)。

表 2.5.1.2-2 フェントステープの効能又は効果、用法及び用量

販売名	フェントステープ 0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg、8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩
剤形	テープ剤
効能又は効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） ○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん ○中等度から高度の慢性疼痛
用法及び用量	通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 〈がん疼痛〉 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg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。

本邦ではフェンタニル経皮吸収型製剤の小児への適応はないが、米国等ではフェンタニル経皮吸収型製剤が2歳以上の小児に対する適応を有しており、小児がん疼痛治療における非経口投与の選択肢の一つとなっている。

海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児を対象とした臨床試験では、小児慢性疼痛（がん疼痛を含む）患者を対象としたオピオイド鎮痛剤からの切替え試験として3試験が実施された。投与期間はいずれの試験においても15日のPrimary治療期の後にExtension治療期を設け、希望する患者にはPrimary治療期終了後も投与を継続した。有害事象発現割合はPrimary治療期で87%（255/293例）、Extension治療期79%（133/168例）であり、各時期における有害事象の発現割合とその内容に大きな違いはみられなかった（2.7.4.7 参照）。

以上より、成人がん疼痛患者に使用可能な本剤も小児がん疼痛患者に対して適応拡大することが可能と考えられ、上記で述べた本剤の医療上の必要性も踏まえ、小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験に着手した。

2.5.1.3 臨床開発計画及びガイダンス

今回、小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験を1試験実施した。実施した臨床試験を表2.5.1.3-1に示した。

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」及び本剤は麻薬のため「麻薬及び向精神薬取締法」を遵守して実施した。また、小児臨床試験の実施については「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」を参考に、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 2.5.1.3-1 臨床試験一覧

試験名	開発の相	治験 デザイン	対象	投与期間	評価項目	資料番号
小児がん患者の がん疼痛を対象とした 第III相試験 (C01試験)	第III相	非盲検 非対照	小児がん疼痛患者	14日間	薬物動態 安全性 有効性	5.3.5.2-1

小児がん疼痛患者への適応拡大を目指した開発の臨床データパッケージの立案に先立ち、20 年 月 日に表 2.5.1.3-2 に示した相談内容について機構との医薬品 相談を行い、以下の助言を得た。なお、機構との医薬品 相談時点では しており、 及び 。

表 2.5.1.3-2 機構との対面助言の一覧

相談区分	実施日	主な相談内容	資料番号
医薬品 相談 (薬機審長発第 号)	20 年 月 日	- の適切性について - C01試験の の適切性について - の適切性について	1.13.2-1
医薬品 相談 (薬機審長発第 号)	20 年 月 日	C01試験における の適切性について	1.13.2-2

機構からの助言を以下に示す。

- C01 試験を評価資料とし、
ことは可能である（表 2.5.1.3-3 参照）。

表 2.5.1.3-3 臨床データパッケージ

	評価資料	に用いる試験成績及び資料
薬物動態	・ 本邦小児がん疼痛の臨床試験結果 C01 試験	・ 本邦成人がん疼痛の臨床試験結果 04 試験 06 試験 08 試験
安全性	・ 本邦小児がん疼痛の臨床試験結果 C01 試験	・ 本邦成人がん疼痛の臨床試験結果 04 試験 06 試験 08 試験 09 試験 10 試験 17 試験 ・ 海外フェンタニル経皮吸収型製剤の 外国人小児臨床試験結果 FEN-USA-87 試験 FEN-INT-24 試験 FEN-GBR-14 試験 FEN-FRA-4 試験

- ・ と考えることから、
C01 試験では、
を行うべきである。
- ・ C01 試験の として、
ことに特に異論はないが、 については、
を踏まえると、 とす
べきである。
- ・ C01 試験では、 が望ま
しいと考える。
- (1) すべきである。
- (2)
- (3) が望ましい。
- ・ について、C01 試験は
を踏まえると、
を勧める。
- ・ C01 試験の 及び について、特に異論はない。

- C01 試験において、[REDACTED] [REDACTED] が望ましいと考える。また、[REDACTED] [REDACTED] が望ましいと考える。
- C01 試験において、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] が必要であると考え。例えば、[REDACTED] [REDACTED] と考える。[REDACTED] [REDACTED] について、特に異論はない。なお、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] を検討すべきであると考え。

以上の助言を踏まえ、表 2.5.1.3-1 に示した臨床試験を実施した。なお、臨床試験は国内にて行った。

また、C01 試験 [REDACTED] の 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日には表 2.5.1.3-2 に示した相談内容について機構との医薬品 [REDACTED] 相談を行い、以下の助言を得た。なお、機構との医薬品 [REDACTED] 相談時点では、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]。

- C01 試験の [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ことについて、特に異論はない。
- C01 試験において、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] することについて、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] と考えるのであれば、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ことはやむを得ないと考える。
- 本承認申請時には小児がん疼痛患者に対する本剤の [REDACTED] [REDACTED] の適切性については、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 等、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 説明すること。
- 本承認申請時には本邦における [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 説明すること。

2.5.1.3.1 小児がん患者を対象とした HFT-290 の第 III 相試験（C01 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

強オピオイド鎮痛剤で疼痛がコントロールされている小児がん疼痛患者 11 例を対象に、本剤に切り替えた際の薬物動態、安全性及び有効性を確認するため、前観察期 7 日間、治験薬投与期 14 日間、後観察期 7 日間の臨床薬理試験を行った。薬物動態は定常状態における血清中フェンタニル濃度、安全性は有害事象及び副作用の内容及び発現割合を評価した。本剤の投与量は、治験薬投与期直前に投与されていた前治療オピオイド鎮痛剤の投与量から換算表に従い 6～19 歳は 0.5

フェントステープ

2.5 臨床に関する概括評価

～6mg、2～5 歳は 0.5～2mg から決定し、1 日 1 回胸部、腹部、上腕部、大腿部又は背部に投与することとした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

HFT-290 の小児がん疼痛患者に対する適応拡大を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行うにあたり、製剤の変更は行っていない。したがって、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。

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。

本剤の小児における薬物動態を検討するため、小児がん疼痛患者を対象とした臨床薬理試験（C01 試験）を実施した。また、成人がん疼痛患者を対象とした過去の国内臨床試験（04 試験、06 試験及び 08 試験）との統合解析を実施し、小児と成人の薬物動態を比較した。さらに、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の試験成績も参考にした。

2.5.3.2 HFT-290 の薬物動態

2.5.3.2.1 小児がん疼痛患者における薬物動態（C01 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

強オピオイド鎮痛剤で疼痛がコントロールされている小児（2～19 歳）がん疼痛患者 11 例（2～5 歳：4 例、6～19 歳：7 例）を対象に、本剤を 1 日 1 回反復投与した際の薬物動態を検討した。本登録時に強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤を使用した。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、大腿部又は背部とした。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又は頻回投与を避けた。また、血清中フェンタニル濃度は、成人において 3 回程度で定常状態に達するため、同一投与量を 3 日間反復投与した際の 3 回目の治験薬剥離直前に採血を実施した。その後も、患者から協力を得られた場合のみ継続して採血を実施した。途中で投与量を変更した際にも同様に、同一投与量を 3 日間反復投与した際の 3 回の治験薬剥離直前に採血を実施した。同一患者において、同一投与量で複数回採血を実施した場合は、その平均値を当該患者の当該投与量の血清中フェンタニル濃度とした（2.7.2.2 参照）。

なお、治験実施計画書においては、前治療オピオイド鎮痛剤から換算した HFT-290 の初回投与量を、2～5 歳の患者は本剤 0.5～2mg、6～19 歳の患者は本剤 0.5～6mg とし、患者の症状や状態から増量又は減量する用法及び用量としたが、6～19 歳において切替え後の初回投与量に本剤 4 及び 6mg を使用した患者はいなかった。治験薬投与例は 11 例（2～5 歳：4 例、6～19 歳：7 例）であり、薬物動態解析対象集団は 10 例（2～5 歳：3 例、6～19 歳：7 例）であった（2.7.2.2 参照）。

小児がん疼痛患者に本剤を反復投与した際の定常状態における血清中フェンタニル濃度（平均値）は、本剤 0.5mg で 144pg/mL、本剤 1mg で 277pg/mL、本剤 2mg で 2070pg/mL であり、0.5 及び 1mg 投与時の血清中フェンタニル濃度（平均値）は、投与量比に応じて増加した。2mg 投与時の血清中フェンタニル濃度は、0.5mg 投与時の血清中フェンタニル濃度と比較し、投与量比以上に高い値を示した。投与量 0.5mg に基準化した血清中フェンタニル濃度（平均値）は、本剤 0.5mg で 144pg/mL、本剤 1mg で 139pg/mL、本剤 2mg で 518pg/mL であり、0.5 及び 1mg 投与時の投与量を 0.5mg に基準化した血清中フェンタニル濃度は同程度であった。2mg 投与時の投与量 0.5mg に基準化した血清中フェンタニル濃度は、その他の投与量と比較して高かった（2.7.2.2 参照）。

小児の年齢及び投与量別にみた血清中フェンタニル濃度（平均値）は、2～5 歳において、本剤 0.5mg で 186pg/mL、本剤 1mg で 310pg/mL、本剤 2mg で 2570pg/mL であり（以下、同順）、6～19 歳において 130pg/mL、261pg/mL、1580pg/mL であった。2～5 歳における血清中フェンタニル濃度（平均値）は、同一投与量の 6～19 歳と比較して高い傾向を示した。また年齢区分内において、本剤 0.5 及び 1mg 投与時の血清中フェンタニル濃度（平均値）はおおむね投与量比に応じているが、本剤 2mg 投与時の血清中フェンタニル濃度は投与量比以上に高い値を示した。これは、2～5 歳で 2 例中 1 例（男性）、6～19 歳で 2 例中 1 例（女性）が他の患者に比べ高い血清中フェンタニル濃度を示しており、平均値が高くなったためと考えられた（2.7.2.2 参照）。

2.5.3.2.2 小児がん疼痛患者及び成人がん疼痛患者における薬物動態の比較（資料番号：5.3.5.3-1）

年齢別にみた投与量 0.5mg に基準化した血清中フェンタニル濃度（平均値）は、2～5 歳で 302.6pg/mL、6～14 歳で 202.7pg/mL、15～19 歳で 122.4pg/mL、成人で 185.5pg/mL であった。成人に対する小児の各年齢の血清中フェンタニル濃度の平均値の比は、2～5 歳で 1.6、6～14 歳で 1.1、15～19 歳で 0.7 であり、2～5 歳は成人に比べ血清中フェンタニル濃度が高く、6～19 歳は成人と同程度であった（2.7.2.3 参照）。

年齢及び投与量別にみた投与量 0.5mg に基準化した血清中フェンタニル濃度の平均値（最小値、最大値）は、本剤 1mg を 2～5 歳及び 6～19 歳に投与した際にはそれぞれ 155.0（134.0, 183.0）及び 143.5（91.5, 188.0）pg/mL であり、いずれも成人の値 [197.9（60.5, 796.0）pg/mL] の範囲内であった。成人がん疼痛患者に本剤 0.5mg を投与した歳の血清中フェンタニル濃度のデータはないものの、健康成人に HFT-290 0.5mg を投与した際の血清中フェンタニル濃度は本剤 1mg 投与時の約 1/2 であり、さらに各年齢の小児において、本剤 0.5mg 投与時の血清中フェンタニル濃度は本剤 1mg 投与時の値のおおむね 1/2 であったことから、小児がん疼痛患者に本剤 0.5mg 投与時においても同様に成人の値の範囲内であると推察できる（2.7.2.3 参照）。

一方、小児に本剤 2mg を 2～5 歳及び 6～19 歳に投与した際の投与量 0.5mg に基準化した血清中フェンタニル濃度の平均値（最小値、最大値）はそれぞれ 641.3（292.5, 990.0）及び 345.9（197.8, 537.5）pg/mL であり、2～5 歳においては成人の値 [165.7（36.0, 529.3）pg/mL] に比べ高く、6～19 歳における血清中フェンタニル濃度は成人の値のほぼ範囲内であった（2.7.2.3 参照）。

使用済み治験薬中薬物残存量より算出した年齢及び投与量別にみたフェンタニルクエン酸塩の推定薬物吸収率（平均値）は、2～5 歳で 71.6～81.2%、6～19 歳で 64.1～77.9%、成人で 63.1%であり、2～5 歳において、その他の年齢より推定薬物吸収率が高い傾向を示した（2.7.2.3 参照）。

2.5.3.2.3 海外フェンタニル経皮吸収型製剤における薬物動態

海外フェンタニル経皮吸収型製剤において、小児（1.5～5 歳）に 25µg/h を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-144} は成人に 50µg/h を投与した時のそれぞれ約 1.5 倍及び 1.2 倍であったが、公表されている文献においては、1.5～5 歳に 25µg/h を投与した際の血中フェンタニル濃度は、成人に 50µg/h を投与した血中フェンタニル濃度と同程度であり、同一投与量を投与した成人に比べ 2 倍程度高

い値を示すと考察されている¹⁹⁾。6歳以上においては、同一投与量を投与した成人の血清中フェンタニル濃度と同程度であった(2.7.2.3 参照)。

また、9歳未満のCL/F/kgは成人に比べ大きくなる傾向があるが、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の小児における最終的な用法及び用量は9歳で区別せず、2～5歳において血清中フェンタニル濃度が成人に比べ2倍となることを考慮するのみとなっており、6歳以上の小児における用法及び用量は成人と同じとしている²⁰⁾(2.7.2.3 参照)。

2.5.3.2.4 オピオイド鎮痛剤から切り替え後の初回投与量及び増量

医療情報データベース(メディカル・データ・ビジョン株式会社)を用いた本剤の販売開始(2010年6月)～20■年■月までの、小児がん疼痛患者におけるオピオイド処方実態調査を実施した(2.7.4.6 参照)。

本剤を処方された2～19歳の患者は61例であり、そのうち2～5歳は4例、6～19歳は57例であった。本剤の初回投与量は、2～5歳で1mg(4例)、6～19歳で0.5mg(3例)、1mg(32例)、2mg(11例)、4mg(8例)及び8mg以上(3例)であった。本剤4mgにおける多剤併用例1例(モルヒネ塩酸塩注に本剤を追加処方した翌日に呼吸抑制イベントが発生)では呼吸抑制がみられたが、本剤のみを使用した症例ではみられなかったことから、本剤へ切替え後にオピオイド鎮痛剤における臨床上重要な副作用の一つである呼吸抑制の発現は示唆されなかったと推察できた。本剤6mgは使用実態が得られなかったものの、本剤8mg以上にて前治療から本剤へ切替え後に呼吸抑制の発現が示唆されていないことから、換算表に基づき本剤6mgに切り替えた際の安全性も問題ないと推察できる(2.7.2.3 参照)。

海外フェンタニル経皮吸収型製剤の試験において、小児患者の初回投与量は、大部分が12.5µg/h(本剤1mg相当、38%、111例)又は25µg/h(本剤2mg相当、42%、123例)からであった。FEN-USA-87試験においては、前治療オピオイド鎮痛剤の用量が、モルヒネ換算で30～44mg/dの場合は12.5µg/h、45～134mg/dの場合は25µg/hから使用を開始した。FEN-INT-24試験においては、全例が12.5µg/hから投与予定であったが、1例のみ37.5µg/h(本剤3mg相当)から投与を開始した。FEN-GBR-14試験においては、大部分(83%、34例)が25µg/hから投与を開始したが、5例は50µg/h(本剤4mg相当)、1例が75µg/h(HFT-290 6mg相当)、1例が150µg/h(本剤8mg相当以上)から投与を開始した。FEN-GBR-14試験における海外フェンタニル経皮吸収型製剤の初回投与量の中央値(最小値, 最大値)は1.31(0.37, 2.38) µg/kg/hであった(2.7.2.3 参照)。

これらの海外フェンタニル経皮吸収型製剤の臨床試験において、オピオイド鎮痛剤から切り替えた際の海外フェンタニル経皮吸収型製剤に関連する予期せぬ副作用情報はなく、安全性は小児と成人で同程度であった^{21),22)}(2.7.2.3 参照)。

また、経口モルヒネ30～200mg/dを使用している3～18歳の小児がん患者13例を対象に実施した臨床研究において、換算表に基づき、海外フェンタニル経皮吸収型製剤への切替え試験を実施した報告によると、11例が開始用量25µg/h(本剤2mg相当)であり、2例が50µg/h(本剤4mg相当)であった。最大500µg/h(本剤8mg相当以上)まで増量した結果、いずれの患者も海外フェ

ンタニル経皮吸収型製剤への忍容性に問題はなく、オピオイド鎮痛剤特有の有害事象による中断はなく、副作用は最小限であったと報告がある²³⁾ (2.7.2.3 参照)。

さらに、経口モルヒネ 45～1080mg/d 相当を使用している 7～18 歳未満の小児がん疼痛患者 13 例において、換算表に従い海外フェンタニル経皮吸収型製剤を初回投与量 25～300µg/h (本剤 2～8mg 相当以上) に切り替えた際の切替え後の血清中フェンタニル濃度より推定された薬物動態パラメータは成人と相違ないと報告があることから²⁴⁾、7 歳程度以上の小児においては、いずれの投与量へ切り替えた際においても血清中フェンタニル濃度は成人と同程度であると推察できる。切替え後において、フェンタニル静注 115µg/h より海外フェンタニル経皮吸収型製剤 100µg/h (本剤 8mg 相当) へ切り替えた 1 例のみ退薬症候に類した症状が現れたが、25µg/h を増量(合計 125µg/h 投与) することにより症状は減退し、いずれの患者においても海外フェンタニル経皮吸収型製剤の忍容性に問題ないことが確認されている²⁴⁾ (2.7.2.3 参照)。

2.5.3.3 臨床薬理に関する結論

- C01 試験より、2～5 歳における血清中フェンタニル濃度は、同一投与量の 6～19 歳と比較して高い傾向を示した。また年齢区分内において、本剤 0.5 及び 1mg 投与時の血清中フェンタニル濃度はおおむね投与量比に応じて増加しているが、本剤 2mg 投与時の血清中フェンタニル濃度は投与量比以上に高い値を示した。これは、2～5 歳で 2 例中 1 例 (男性)、6～19 歳で 2 例中 1 例 (女性) が他の患者に比べ高い血清中フェンタニル濃度を示しており、平均値が高くなったためと考えられた。
- 小児及び成人がん疼痛患者における統合解析より、成人に対する小児の各年齢の血清中フェンタニル濃度の平均値の比は、2～5 歳で 1.6、6～14 歳で 1.1、15～19 歳で 0.7 であり、2～5 歳は成人に比べ血清中フェンタニル濃度が高く、6～19 歳は同程度であった。
- 海外フェンタニル経皮吸収型製剤において、1.5～5 歳における血中フェンタニル濃度は、同一投与量を投与した成人の約 2 倍、6 歳以上は成人と同程度と報告されているが、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の小児における最終的な用法及び用量は、2～5 歳において血清中フェンタニル濃度が成人に比べ 2 倍となることを考慮するのみとなっており、6 歳以上の小児における用法及び用量は成人と同じとしている。
- 医療情報データベース (メディカル・データ・ビジョン株式会社) を用いた市販後における本剤の、小児がん疼痛患者におけるオピオイド処方実態調査により、本剤を処方された 2～19 歳の患者は 61 例であり、そのうち 2～5 歳は 4 例、6～19 歳は 57 例であった。本剤の初回投与量は、2～5 歳で 1mg (4 例)、6～19 歳で 0.5mg (3 例)、1mg (32 例)、2mg (11 例)、4mg (8 例) 及び 8mg 以上 (3 例) であった。本剤 4mg における多剤併用例 1 例 (モルヒネ塩酸塩注に本剤を追加処方した翌日に呼吸抑制イベントが発生) では呼吸抑制がみられたが、本剤のみを使用した症例ではみられなかったことから、本剤へ切替え後にオピオイド鎮痛剤における临床上重要な副作用の一つである呼吸抑制の発現は示唆されなかったと推察できた。本剤 6mg は使用実態が得られなかったものの、本剤 8mg 以上にて前治療から本剤へ切替え後に呼吸抑制の発現が

示唆されていないことから、換算表に基づき本剤 6mg に切り替えた際の安全性も問題ないと推察できる。

- 海外フェンタニル経皮吸収型製剤の試験において、小児患者の初回投与量は、大部分が 12.5µg/h（本剤 1mg 相当）又は 25µg/h（本剤 2mg 相当）であった。37.5µg/h（本剤 3mg 相当）、50µg/h（本剤 4mg 相当）、75µg/h（本剤 6mg 相当）、150µg/h（本剤 8mg 相当以上）から投与を開始した患者もいたが、これらの海外フェンタニル経皮吸収型製剤の臨床試験において、オピオイド鎮痛剤から切り替えた際の海外フェンタニル経皮吸収型製剤に関連する予期せぬ副作用情報はなく、安全性は小児と成人で同程度であった。また、経口モルヒネ 30～200mg/d を使用している 3～18 歳の小児がん患者 13 例を対象に実施した臨床研究において、換算表に基づき、海外フェンタニル経皮吸収型製剤への切替え試験を実施した報告によると、11 例が開始用量 25µg/h（本剤 2mg 相当）であり、2 例が 50µg/h（本剤 4mg 相当）であった。最大 500µg/h（本剤 8mg 相当以上）まで増量した結果、いずれの患者も海外フェンタニル経皮吸収型製剤への忍容性に問題はなく、オピオイド鎮痛剤特有の有害事象による中断はなく、副作用は最小限であったとの報告がある。さらに、経口モルヒネ 45～1080mg/d 相当を使用している 7～18 歳未満の小児がん疼痛患者 13 例において、換算表に従い海外フェンタニル経皮吸収型製剤を初回投与量 25～300µg/h（本剤 2～8mg 相当以上）に切り替えた際の切替え後の血清中フェンタニル濃度より推定された薬物動態パラメータは成人と相違ないと報告があることから、7 歳程度以上の小児においては、いずれの投与量へ切り替えた際においても血清中フェンタニル濃度は成人と同程度であると推察できる。切替え後において、フェンタニル静注 115µg/h より海外フェンタニル経皮吸収型製剤 100µg/h（本剤 8mg 相当）へ切り替えた 1 例のみ退薬症候に類した症状が現れたが、25µg/h を増量（合計 125µg/h 投与）することにより症状は減退し、いずれの患者においても海外フェンタニル経皮吸収型製剤の忍容性に問題ないことが確認されている。
- C01 試験結果及び統合解析結果より、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成人の 2 倍程度、6～19 歳は同程度であり、海外フェンタニル経皮吸収型製剤における情報も踏まえると、本剤を小児に投与後の血清中フェンタニル濃度は、成人の結果から推察可能な範囲内であった。加えて、本邦における処方実態調査結果及び小児がん疼痛管理に関する調査結果より、前治療のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切替え後の初回投与量として、2～5 歳は本剤 0.5～2mg、6～19 歳は本剤 0.5～6mg とすることは妥当であると考えた。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の小児がん疼痛患者における有効性に関し、小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験成績（C01 試験）に基づき概括評価を記述した。また、参考として比較可能な有効性評価については、成人がん疼痛患者を対象とした過去の国内臨床試験での有効性及び海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児慢性疼痛（がん疼痛を含む）患者での有効性との比較を行った。

C01 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

C01 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。

C01 試験の対象は 2～19 歳の小児がん疼痛患者であり、オピオイド鎮痛剤に対して忍容性があると判断された患者とした。

前治療オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ塩酸塩製剤、モルヒネ硫酸塩製剤、オキシコドン塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤（3 日用）を投与し、疼痛コントロールされている患者を本登録した。本登録前（本登録前 3 日間及び本登録日）のがん疼痛治療について、疼痛コントロールされていない患者を除外するため、以下の患者を除外した。

- ・ 前治療オピオイド鎮痛剤（レスキューを除く）の投与量を変更した患者
- ・ 前治療オピオイド鎮痛剤（レスキューを除く）の投与量が表 2.5.4.1-2 を超えた患者
- ・ レスキューを一日定時投与量の 50%以上使用した患者

有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから、本登録前（3 日前以内）にがん化学療法、がん疼痛に対する非薬物療法又は非オピオイド鎮痛剤の新規追加や変更を行った患者、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、神経ブロック等を施行した患者等については、対象から除外した（2.7.3.1 参照）。

表 2.5.4.1-1 C01 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	用量	治験薬投与期間
C01 試験	小児がん疼痛患者	非盲検非対照	初回投与量： 前治療オピオイド鎮痛剤の用量をもとに換算表を用いて本剤 0.5、1、2、4 又は 6mg に切替え ただし、2～5 歳の初回投与量は 2mg 以内 増量幅： 本剤 0.5、1、1.5 又は 2mg	14 日間

表 2.5.4.1-2 本登録前のオピオイド鎮痛剤投与量（上限量）

	モルヒネ			オキシコドン	フェンタニル
	経口剤	坐剤	注射剤 静脈内投与	経口	経皮吸収型製剤 (3 日用)
2～5 歳	89mg/d	40mg/d	29mg/d	59mg/d	4.2mg/3d
6～19 歳	209mg/d	100mg/d	69mg/d	139mg/d	12.6mg/3d

レスキューを除く投与量

C01 試験の有効性解析対象集団 (FAS) 11 例における人口統計学的及び他の基準値の特性は、男性が 9 例、女性が 2 例であり、男性が多かった。年齢の平均値 (最小値, 最大値) は 8.5 (2, 17) 歳であり、2~5 歳が 4 例、6~19 歳が 7 例であった。前治療オピオイド鎮痛剤はモルヒネ製剤が 8 例、オキシコドン経口剤が 1 例、フェンタニル経皮吸収型製剤が 2 例であった。

4 歳以上の患者 (8 例) を対象に評価したベースラインの FPS 疼痛スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 1.3 ± 1.5 、8 歳以上の患者 (5 例) を対象に評価したベースラインの VAS 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は $25.4 \pm 26.3\text{mm}$ であった。また、11 例におけるベースラインの痛みの強度尺度は、なしが 18.2% (2/11 例)、軽度が 81.8% (9/11 例) であり、中等度及び高度の患者はみられなかった (2.7.3.3 参照)。

2.5.4.2 試験デザイン及び有効性評価項目

C01 試験では、オピオイド鎮痛剤に対して忍容性があると判断され、強オピオイド鎮痛剤により疼痛がコントロールされている 2~19 歳の小児がん疼痛患者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際の薬物動態、安全性及び有効性の確認を目的として、非盲検非対照の臨床薬理試験を実施した。換算表に従って前治療オピオイド鎮痛剤から本剤 0.5、1、2、4 又は 6mg に切り替え、1 日 1 回 14 日間投与した。2~5 歳の初回投与量は 2mg 以下とした。患者の症状や状態により本剤の用量を増減した (2.7.3.2 参照)。

有効性解析対象集団は FAS とし、有効性評価項目は FPS、VAS 値、レスキュー使用量、レスキュー使用率、痛みの強度尺度及び PPS とした。FPS 及び VAS 値の評価は理解可能な患者を対象とした。FPS は 4 歳以上、VAS 値は 8 歳以上の患者を対象とした (2.7.3.1 参照)。

2.5.4.3 個々の試験結果の要約

2.5.4.3.1 C01 試験 (資料番号 : 5.3.5.2-1)

(1) FPS

FAS の 4 歳以上の患者 8 例において、FPS 疼痛スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) はベースラインが 1.3 ± 1.5 、最終評価時が 0.8 ± 1.5 、最終評価時の変化量が -0.5 ± 1.4 であり、FPS 疼痛スコアに大きな変化はみられなかった。ベースラインと最終評価時の FPS の評価をクロス集計したシフトテーブルにおいても大きな変化はみられなかった。8 例全例が 1 段階以内の変化であった (2.7.3.3 参照)。

(2) VAS 値

FAS の 8 歳以上の患者 5 例において、VAS 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) はベースラインが $25.4 \pm 26.3\text{mm}$ 、最終評価時が $10.8 \pm 23.0\text{mm}$ 、最終評価時の変化量が $-14.6 \pm 8.3\text{mm}$ であり、大きな変化はみられなかった (2.7.3.3 参照)。

(3) レスキュー使用量 (モルヒネ経口剤換算)

FAS において、モルヒネ経口剤換算でのレスキュー使用量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) はベースラインが $0.196 \pm 0.651\text{mg}$ 、最終評価時が $4.955 \pm 15.780\text{mg}$ であり、最終評価時にレスキュー使用量の

増加が認められた。平均レスキュー使用量の推移を確認したところ、投与 14 日目から増加し、本剤投与終了後の後観察期にも引き続き増加し、投与 21 日目（平均値 ± 標準偏差）には $16.875 \pm 47.730\text{mg}$ （中央値：0.000mg）まで増加した。

患者個々のレスキュー使用量を確認した結果、11 例中 1 例においてレスキュー使用量が著しく増加したためであると考えられた。その他の患者では大きな変化はみられなかった。当該患者においてベースラインから投与 7 日目まではレスキューの使用がなく、本剤投与終了に近い投与 14 日目から後観察期にかけて増加していることから、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替えというよりも原疾患の進行による影響が考えられた（2.7.3.3 参照）。

(4) レスキュー使用率

FAS において、レスキュー使用率はベースラインが 9.1%（1/11 例）、最終評価時が 18.2%（2/11 例）であり、大きな変化はみられなかった（2.7.3.3 参照）。

(5) 痛みの強度尺度

FAS のベースラインと最終評価時の痛みの強度尺度の評価をクロス集計したシフトテーブルにおいて、大きな変化はみられなかった。11 例全例が 1 段階以内の変化であった（2.7.3.3 参照）。

(6) PPS

FAS において、PPS スコア（平均値 ± 標準偏差）はベースラインが 60.9 ± 19.7 、最終評価時が 67.3 ± 22.8 、最終評価時の変化量が 6.4 ± 18.0 であり、PPS スコアに大きな変化はみられなかった。ベースラインと最終評価時の PPS の評価をクロス集計したシフトテーブルにおいても大きな変化はみられなかった。11 例中 10 例が 2 段階以内の変化であった（2.7.3.3 参照）。

2.5.4.3.2 部分集団における結果の比較

FPS、VAS 値、痛みの強度尺度及び PPS について、背景因子（性別、体重、前治療オピオイド鎮痛剤、ベースラインの痛みの強度尺度）別に解析を行った。

FAS が 11 例と少なく、いずれの背景因子においてもカテゴリ間の比較は困難であったものの、FPS、VAS 値、痛みの強度尺度及び PPS の結果に影響を与える、特筆すべき背景因子はみられなかった（2.7.3.3 参照）。

2.5.4.4 全有効性試験の結果の比較検討

2.5.4.4.1 成人との比較

成人がん疼痛で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過去の国内臨床試験（04 試験、06 試験、08 試験 H1 群、09 試験、10 試験 a, b 群、17 試験及び 6 試験併合）においても C01 試験と同様に設定している有効性評価項目（VAS 値、レスキュー使用量及び使用率、痛みの強度尺度）については、成人での結果との比較を行った。なお、痛みの強度尺度については、同一の評価項目ではないが、成人試験で類似する評価項目である疼痛強度の結果と比較した。

(1) VAS 値

C01 試験の平均 VAS 値はベースライン 25.4mm、最終評価時 10.8mm であったのに対し、成人を対象とした過去の国内臨床試験の平均 VAS 値はベースライン及び最終評価時でおおむね 10～30mm であり、同程度の値であった (2.7.3.3 参照)。

(2) レスキュー使用量及び使用率

C01 試験の最終評価時の平均レスキュー使用量 (モルヒネ経口剤換算) は成人を対象とした過去の国内臨床試験 (0.4～1.1mg) よりも高く、5.0mg であった。C01 試験の 11 例中 1 例においてレスキュー使用量が著明に増加したためと考えられた。この 1 例でレスキュー使用量が著明に増加する前の期間 (投与 2～13 日目) の平均レスキュー使用量 (モルヒネ経口剤換算) は 0.000～1.667mg の間を推移しており、成人との大きな違いはみられなかった (2.7.3.3 参照)。

C01 試験の最終評価時のレスキュー使用率は 18.2% (2/11 例) であり、成人を対象とした過去の国内臨床試験よりも高くなる傾向はみられなかった。成人を対象とした過去の国内臨床試験では 17 試験 (12.2%) を除き、おおむね 30～40% であった (2.7.3.3 参照)。

(3) 痛みの強度尺度

C01 試験の痛みの強度尺度について、成人を対象とした過去の国内臨床試験で類似する有効性評価項目である疼痛強度の結果との比較を行った。

ベースラインと最終評価時の痛みの強度尺度の評価をクロス集計したシフトテーブルにおいて、11 例全例が 1 段階以内の変化であった。成人を対象とした過去の国内臨床試験のベースラインと最終評価時の疼痛強度の評価をクロス集計したシフトテーブルにおいてもおおむね 1 段階以内の変化であり、C01 試験の結果と類似していると考えられた (2.7.3.3 参照)。

2.5.4.4.2 類薬における小児での臨床試験成績

海外フェンタニル経皮吸収型製剤では、他のオピオイド鎮痛剤が投与され、忍容性が確認された 2 歳以上の慢性疼痛 (がん疼痛を含む) 患者に対して使用が認められている。海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児を対象とした臨床試験では、小児慢性疼痛 (がん疼痛を含む) 患者を対象としたオピオイド鎮痛剤からの切替え試験として FEN-USA-87 試験、FEN-INT-24 試験及び FEN-GBR-14 試験の 3 試験が実施された²⁵⁾。

参考として上述の臨床試験での有効性に関する成績を示した。評価方法が C01 試験と類似する有効性の成績については、C01 試験の結果と比較した。

(1) FPS

FEN-INT-24 試験で用いられた Bieri Faces Pain Scale^{26),27)}は、C01 試験で用いた FPS のオリジナルのフェイススケールであり類似することから、C01 試験 (最終評価時の FPS 平均スコア : 0.8) と FEN-INT-24 試験 (Primary 治療期の最終評価時の Bieri Faces Pain Scale での平均スコア : 1.3) の平均スコアを比較したところ、いずれの試験においても低い疼痛レベルに抑えられており、試験薬投与後の疼痛レベルに大きな違いはないと考えられた (2.7.3.3 参照)。

FEN-GBR-14 試験では McGrath Facial Affective Scale^{22),28)}が用いられ、0.59 (category E) 以下のスコアは許容できる疼痛レベルとみなした。0.59 を超えるスコアは許容できないとした。Primary 治療期 (15 日) において、許容できない疼痛レベルを示した患者の例数は減少した²⁵⁾ (2.7.3.3 参照)。

(2) VAS 値

FEN-USA-87 試験では 6 歳以上の小児が 0 (no pain) ~10 (most pain) の colored, vertical VAS を用いて痛みを評価した²⁹⁾。FEN-INT-24 試験では C01 試験と同様に VAS が用いられた^{25),26)}。ベースラインの平均 VAS 値について、C01 試験 (25.4mm) と比較すると FEN-USA-87 試験 (男性: 3.5、女性: 4)、FEN-INT-24 試験 (38.2mm) とともに痛みの強い集団であったと考えられた。最終評価時においても両試験とも C01 試験と比較して疼痛レベルは高いと推測されるが、おおむね colored, vertical VAS 値で 3 又は VAS 値で 30mm 以下に軽減されており、疼痛コントロールされていると考えられた (2.7.3.3 参照)。

(3) レスキュー使用量

FEN-USA-87 試験の平均レスキュー使用量 (モルヒネ経口相当) は Primary 治療期において 1.35mg/kg であり、C01 試験及び本剤の成人を対象とした過去の国内臨床試験と比較して高用量であるものの、同治療期を通して 1.5mg/kg (モルヒネ経口相当) 前後ではほぼ一定に推移した^{25),29)}。また、FEN-INT-24 試験及び FEN-GBR-14 試験のレスキュー使用量については、データが示されていないが、全般的なレスキュー使用量は試験を通してほとんど一定であったと報告している²⁵⁾ (2.7.3.3 参照)。

(4) 痛みの強度尺度

C01 試験の痛みの強度尺度について、FEN-INT-24 試験で類似する有効性評価項目である疼痛強度の結果との比較を行った。

FEN-INT-24 試験において、大部分の患者がベースラインに中等度 (40%) 又は高度 (32%) と評価されたが、Primary 治療期の最終評価時には大部分の患者が疼痛なし (57%) 又は軽度 (14%) であった²⁵⁾。ベースラインの疼痛強度は、C01 試験 (11 例全例がなし又は軽度) と比較すると痛みの強い集団であったと考えられるが、最終評価時には C01 試験 (11 例中 8 例がなし又は軽度) に類似した結果となった (2.7.3.3 参照)。

(5) PPS

海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児を対象とした試験において、FEN-USA-87 試験、FEN-INT-24 試験及び FEN-GBR-14 試験ともに C01 試験と同様に Lansky らの PPS³⁰⁾が用いられた²⁵⁾。治験薬投与後の平均 PPS スコアはおおむね 60 前後であり、C01 試験の結果 (最終評価時の平均 PPS スコア: 67.3) と比較して大きな違いはないと考えられた (2.7.3.3 参照)。

2.5.4.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は成人での「中等度から高度の疼痛を伴う各種がん」及び「中等度から高度の慢性疼痛」に対する効能又は効果、用法及び用量を有するものの、小児に対する適応はない。今回小児がん疼痛に対する適応を追加するため、C01 試験を実施した。

C01 試験では、オピオイド鎮痛剤に対して忍容性があると判断され、強オピオイド鎮痛剤により疼痛がコントロールされている 2～19 歳の小児がん疼痛患者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際の薬物動態、安全性及び有効性を確認した。成人で用いている換算表に従って前治療オピオイド鎮痛剤から本剤 0.5、1、2、4 又は 6mg に切り替え、1 日 1 回 14 日間投与した。2～5 歳では初回投与量を 2mg 以下とした。患者の症状や状態により本剤の用量を増減することとした。

小児がん疼痛患者 11 例（2～5 歳：4 例、6～19 歳：7 例）に本剤を投与した。両年齢ともに 14 日間の投与期間中に増量し、用量が 2mg を超えた患者はみられなかった。6～19 歳の患者では 2mg 超の初回投与量も可としていたが、実際に投与された患者はみられなかった（2.7.3.3 参照）。

海外フェンタニル経皮吸収型製剤において、小児の血中フェンタニル濃度は 1.5～5 歳で成人の 2 倍程度、6 歳以上の小児で成人と同程度であった²⁵⁾。

C01 試験と成人を対象とした過去の国内臨床試験の薬物動態に関する統合解析結果から、6～19 歳における血清中フェンタニル濃度は成人と同程度であり、2～5 歳における血清中フェンタニル濃度は同一投与量における成人と比較して約 1.6 倍高い傾向を示し、推測される範囲内であった（2.5.3.2 参照）。

C01 試験の FAS（11 例）において、4 歳以上の患者（8 例）で評価した平均 FPS 疼痛スコアはベースライン 1.3、最終評価時 0.8 であった。ベースラインからの FPS の変化は 8 例全例が 1 段階以内であった。8 歳以上の患者（5 例）で評価した平均 VAS 値はベースライン 25.4mm から最終評価時 10.8mm に減少した。最終評価時における平均 VAS 値変化量は -14.6mm であり、大きな変化はみられなかった。痛みの強度尺度は 11 例全例が 1 段階以内の変化であった。また、レスキュー使用状況及び PPS の結果においても大きな変化はみられなかった（2.7.3.3 参照）。

C01 試験の有効性評価項目（VAS 値、レスキュー使用量及び使用率、痛みの強度尺度）の結果について、成人を対象とした過去の国内臨床試験の有効性に関する統合解析結果と比較したところ、いずれの項目においても類似していた。C01 試験の FPS、VAS 値、痛みの強度尺度及び PPS の結果は、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児慢性疼痛（がん疼痛を含む）患者を対象とした臨床試験の結果と比較して大きな違いはみられなかった（2.7.3.3 参照）。

安全性では、C01 試験において呼吸抑制の発現はなく、小児がん疼痛患者において安全性に大きな問題はみられなかった。例数が少数での検討であるが、年齢別（2～5 歳及び 6～19 歳の 2 区分）の有害事象発現割合を確認したところ 2～5 歳の小児では、傾眠の発現が多い傾向がみられた（2.7.4.2 参照）。また、背景因子別の有害事象発現割合において、傾眠の発現が体重の 20kg 未満に偏る傾向がみられた（2.7.4.5 参照）。

C01 試験の有害事象発現状況について、成人を対象とした過去の国内臨床試験と比較したところ、傾眠、嘔吐の発現割合が高い傾向がみられた (2.7.4.5 参照)。発現した嘔吐の多く (4 例中 3 例) は 6～19 歳で発現した軽度の嘔吐であり、投与開始初期 (投与 3 日目まで) に発現した有害事象ではなかった。一方、傾眠については 2～5 歳に偏っており [2～5 歳 : 75.0% (3/4 例)、6～19 歳 : 0.0% (0/7 例)]、投与開始初期に中等度の傾眠がみられた (2.7.4.2 参照)。また、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児慢性疼痛 (がん疼痛を含む) 患者を対象とした臨床試験で報告された有害事象の種類、各事象の発現割合と比較して C01 試験で臨床上、問題となる事象はみられなかった (2.7.4.7 参照)。

C01 試験では 6～19 歳に初回投与量として 4 又は 6mg を投与した実績は得られなかったものの、医療情報データベース (メディカル・データ・ビジョン株式会社) を用いた小児がん患者におけるオピオイド鎮痛剤処方実態調査では、6～19 歳の初回投与量として本剤 4mg が処方されていた患者が 8 例、8mg 以上が処方されていた患者が 3 例報告された。これらの患者のうち、本剤単独処方例では呼吸抑制イベントの発生はみられなかった。本剤 4mg における多剤併用例で呼吸抑制イベントが 1 例にみられたが、モルヒネ塩酸塩注に本剤が追加処方された症例であった (2.7.2.3 及び 2.7.4.6 参照)。よって、C01 試験での投与実績はなかったものの、小児がん患者における本剤の処方実績より 8mg 以上まで呼吸抑制の発現が示唆されていないことから、成人で用いている換算表に基づき 6mg まで切り替えた際の安全性においても大きな問題はないと推察した (2.5.3.3 参照)。

以上より、C01 試験において 2～5 歳における血清中フェンタニル濃度は同一投与量における成人と比較して約 1.6 倍高い傾向を示したものの、推測される範囲内であり、安全性に大きな問題はみられていないことから、成人で用いている換算表に基づき、2～5 歳に本剤 0.5～2mg を初回投与量として選択することは妥当であると考えられた。

また、6～19 歳において初回投与量 0.5～2mg 投与時の血清中フェンタニル濃度は成人と同程度であり、安全性に大きな問題はみられなかった。初回投与量として 4 又は 6mg を投与した実績は得られなかったものの、医療情報データベースを用いた小児がん患者におけるオピオイド鎮痛剤処方実態調査の結果から、成人で用いている換算表に基づき 6mg まで切り替えた際の安全性においても大きな問題はないと推察した。

C01 試験の有効性において、2～5 歳 4 例、6～19 歳 7 例 (全体で 11 例) と少数の患者集団での結果であるものの、疼痛コントロール、PPS スコアとも維持され、有効性が確認された。C01 試験で確認された有効性の結果について、成人を対象とした過去の国内臨床試験における有効性の結果と比較したところ、類似していた。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

本剤では小児がん疼痛患者を対象とした長期投与試験を実施していないが、成人がん疼痛患者を対象とした過去の国内臨床試験において長期投与試験 (10 試験) を実施し、前治療オピオイド

鎮痛剤からの切替え患者を含む集団を対象に 1 日 1 回最長 8 週間投与した際の本剤の効果の持続性を検討した。

C01 試験と異なり、成人がん疼痛患者を対象とし、本剤の最小単位が 1mg、連日増量を可とした試験であるが、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替え患者において、長期投与に伴う効果の減弱はみられず、持続的な鎮痛効果を示していた。また、治験薬の曝露状況は、前治療オピオイド鎮痛剤により疼痛がコントロールされている患者では、本剤の平均投与量が 8 週間を通しておおむね 2~3mg と安定した推移であった。また、前治療オピオイド鎮痛剤で疼痛が残存している患者においても本剤の平均投与量が投与開始初期の約 4mg から 8 週間後には 8mg 近くまで増量していたものの、4~8 週間後の推移はおおむね 7~8mg であり、安定した推移であった (2.7.3.5 参照)。

2.5.4.7 有効性のまとめ

- C01 試験において、強オピオイド鎮痛剤により疼痛コントロールされている患者 2~19 歳の小児がん疼痛患者 11 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、有効性を評価した。その結果、FPS、VAS 値、痛みの強度尺度及び PPS において、切替え前後で大きな変化はみられなかった。
- レスキュー使用量では、最終評価時にレスキュー使用量の増加がみられたが、11 例中 1 例においてレスキュー使用量が著しく増加したためであると考えられた。当該患者においてベースラインから投与 7 日目まではレスキューの使用がなく、本剤投与終了に近い投与 14 日目から後観察期にかけて増加していることから、前治療オピオイド鎮痛剤からの切替えというよりも原疾患の進行による影響が考えられた。その他の患者ではレスキュー使用量の大きな変化はみられなかった。また、レスキュー使用率では、切替え前後で大きな変化はみられなかった。
- C01 試験での有効性の結果 (VAS 値、レスキュー使用量及び使用率、痛みの強度尺度) について、成人がん疼痛で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過去の国内臨床試験 (04 試験、06 試験、08 試験 H1 群、09 試験、10 試験 a, b 群、17 試験及び 6 試験併合) の結果と比較したところ、いずれの項目においても類似した結果であった。
- C01 試験での本剤投与後の有効性 (FPS、VAS 値、痛みの強度尺度及び PPS) の成績について、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の慢性疼痛 (がん疼痛を含む) を有する外国人小児患者を対象とした臨床試験の結果と比較したところ、大きな違いはみられなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の小児がん疼痛患者における安全性に関し、小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験成績（C01 試験）に基づき概括評価を記述した。また、参考として成人がん疼痛患者を対象とした過去の国内臨床試験での有害事象発現状況との比較を行い、さらに「2.5.5.9 類薬における小児での安全性」で海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児での安全性を示した。

C01 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) 患者集団の特徴

C01 試験の対象は 2～19 歳の小児がん疼痛患者であり、オピオイド鎮痛剤に対して忍容性があると判断された患者とした。前治療オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ塩酸塩製剤、モルヒネ硫酸塩製剤、オキシコドン塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤（3 日用）を投与し、疼痛コントロールされている患者を本登録した。

本剤は皮膚に適用する製剤であることから、投与部位に皮膚異常のある患者を除外した。また、体重が 10kg 未満の患者、体温が 35.0℃ 以下又は 40.0℃ 以上の患者等については、対象から除外した（2.7.3.3 及び 2.7.4.1 参照）。

C01 試験の安全性解析対象集団の定義は、本登録された患者のうち、治験薬が 1 回でも投与された患者とした。C01 試験において、治験薬が投与された患者は 11 例であった（2.7.4.1 参照）。

C01 試験の安全性解析対象集団において、性別は男性 9 例、女性 2 例で男性が多かった。年齢の平均値（最小値，最大値）は 8.5（2，17）歳であり、2～5 歳が 4 例、6～19 歳が 7 例であった。体重の平均値は 14.23kg であり、20kg 未満が 6 例、20kg 以上 40kg 未満が 2 例、40kg 以上が 3 例であった。がん進行期分類（ステージ 0～IV、その他）は 7 例が IV であり、その他の 4 例は急性骨髄性白血病等のため「その他」に分類された。前治療オピオイド鎮痛剤はモルヒネ製剤 8 例、オキシコドン経口剤 1 例、フェンタニル経皮吸収型製剤 2 例であった（2.7.4.1 参照）。

(2) 治験薬の曝露の程度

C01 試験において、11 例中 8 例が 14 日間の投与を完了した。投与を中止した 3 例の投与期間は 3 日間が 2 例（いずれも 2～5 歳）、11 日間が 1 例（6～19 歳）であった。

初回投与量は 2～5 歳では 4 例中 0.5 及び 1mg が各 1 例、2mg が 2 例、6～19 歳では 7 例中 0.5mg が 3 例、1 及び 2mg が各 2 例であった。本剤投与開始から投与終了又は中止までの間に投与量を変更した患者は、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（2～5 歳）のみであった。

C01 試験において、6～19 歳では 2mg 超の初回投与量も可としていたが、実際に投与された患者はみられなかった。また、C01 試験において投与期間中に用量が 2mg を超えた患者はみられなかった（2.7.4.1 参照）。

2.5.5.2 比較的良好にみられる有害事象

(1) C01 試験で発現した有害事象

C01 試験における有害事象の要約を表 2.5.5.2-1 に示した。

C01 試験における有害事象発現割合は全体 90.9% (10/11 例)、2～5 歳 100.0% (4/4 例)、6～19 歳 85.7% (6/7 例) であった。因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現割合は全体 45.5% (5/11 例)、2～5 歳 75.0% (3/4 例)、6～19 歳 28.6% (2/7 例) であった。

主な (2 例以上) 有害事象の内訳は、血小板数減少が 54.5% (6/11 例)、嘔吐が 36.4% (4/11 例)、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、傾眠が各 27.3% (3/11 例)、発熱性好中球減少症、適用部位そう痒感、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、頭痛、そう痒症が各 18.2% (2/11 例) であった (2.7.4.2 参照)。

表 2.5.5.2-1 C01 試験における有害事象の要約 (安全性解析対象集団)

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体	2～5 歳	6～19 歳	全体	2～5 歳	6～19 歳
	(N = 11) n (%)	(N = 4) n (%)	(N = 7) n (%)	(N = 11) n (%)	(N = 4) n (%)	(N = 7) n (%)
有害事象全体 (全ての有害事象)	10 (90.9)	4 (100.0)	6 (85.7)	5 (45.5)	3 (75.0)	2 (28.6)
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (18.2)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	0	0
投与中止に至った有害事象 ^{a)}	0	0	0	0	0	0
重症度別の有害事象						
軽度	2 (18.2)	0	2 (28.6)	3 (27.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
中等度	3 (27.3)	3 (75.0)	0	2 (18.2)	2 (50.0)	0
高度	5 (45.5)	1 (25.0)	4 (57.1)	0	0	0
呼吸に関連する有害事象 ^{b)}	0	0	0	0	0	0
オピオイド関連事象						
嘔吐	4 (36.4)	1 (25.0)	3 (42.9)	2 (18.2)	1 (25.0)	1 (14.3)
便秘	1 (9.1)	0	1 (14.3)	1 (9.1)	0	1 (14.3)
悪心	1 (9.1)	0	1 (14.3)	0	0	0
傾眠	3 (27.3)	3 (75.0)	0	3 (27.3)	3 (75.0)	0

a : 重篤を含む

b : SOC の「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する有害事象のうち、呼吸に関連すると考えられる有害事象

事象名 : MedDRA/J Ver. [REDACTED]

因果関係の判定基準 : 治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

C01 試験総括報告書表 14.3.1-4、表 14.3.1-5、表 14.3.2a、表 14.3.2-1 及び表 14.3.2-3 より作成

C01 試験における発現時期別の有害事象の要約を表 2.5.5.2-2 に示した。

発現時期別の有害事象発現割合は、投与 3 日目まで 54.5% (6/11 例)、投与 4 日目以降 36.4% (4/11 例)、発現時期別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、投与 3 日目まで 27.3% (3/11

例)、投与4日目以降18.2% (2/11例)であり、投与開始初期 (投与3日目まで) の発現割合が高い傾向がみられた。オピオイド関連事象 (嘔吐、便秘、悪心、傾眠) では、発現が投与開始初期に偏る傾向はみられなかった (2.7.4.2 参照)。

表 2.5.5.2-2 C01 試験における発現時期別の有害事象の要約 (安全性解析対象集団)

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	(N = 11)			(N = 11)		
	発現時期 ^{a)}			発現時期 ^{a)}		
	全体 n (%)	～3d n (%)	4d～ n (%)	全体 n (%)	～3d n (%)	4d～ n (%)
対象例数	11	11	11	11	11	11
有害事象全体 (全ての有害事象)	10 (90.9)	6 (54.5)	4 (36.4)	5 (45.5)	3 (27.3)	2 (18.2)
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (18.2)	0	2 (18.2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	0	0	0	0	0	0
重症度別の有害事象 ^{c)}						
軽度	9 (81.8)	3 (27.3)	6 (54.5)	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)
中等度	7 (63.6)	3 (27.3)	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	0
高度	5 (45.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	0	0	0
呼吸に関連する有害事象 ^{d)}	0	0	0	0	0	0
オピオイド関連事象						
嘔吐	4 (36.4)	1 (9.1)	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)
便秘	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	1 (9.1)
悪心	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	0	0
傾眠	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)

a: ～3d; 投与3日目まで、4d～; 投与4日目以降

b: 重篤を含む

c: 重症度ごとに初発の有害事象を集計

d: SOCの「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する有害事象のうち、呼吸に関連すると考えられる有害事象

事象名: MedDRA/J Ver. ■■■

因果関係の判定基準: 治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の4段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの (「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」) を因果関係が否定できない有害事象 (副作用) として取り扱った。

C01 試験総括報告書表 12.2-2 及び HFT-290 小児申請時で使用する成人の統合解析 統計解析報告書表 2-3 及び表 2-4 より作成

(2) 成人との比較

C01 試験と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過去の国内臨床試験との有害事象発現状況を比較した。

C01 試験及び成人を対象とした長期投与以外の試験 (04 試験、06 試験、08 試験の H1 群、09 試験、17 試験及び成人対象 5 試験併合) について、有害事象発現割合を集計した結果を表 2.5.5.2-3 に示した。

有害事象発現割合について、C01 試験の例数が少なく比較は困難であったものの、C01 試験において死亡以外の重篤な有害事象、高度の有害事象、傾眠、嘔吐の発現割合が高い傾向がみられ

た。C01 試験で発現した死亡以外の重篤な有害事象の内容は、血小板数減少、皮膚感染（各 1 例）であり、治験薬との因果関係はいずれも否定された。また、C01 試験で発現した高度の有害事象は、いずれもがん化学療法によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。傾眠、嘔吐については因果関係が否定できない有害事象においても C01 試験で発現割合が高い傾向がみられた（2.7.4.5 参照）。

C01 試験で発現した嘔吐の多く（4 例中 3 例）は 6～19 歳で発現しており、重症度は軽度であった。また、投与開始初期（投与 3 日目まで）に発現した有害事象ではなかった。一方、傾眠については 2～5 歳に偏っており [2～5 歳 75.0%（3/4 例）、6～19 歳 0.0%（0/7 例）]、投与開始初期に中等度の傾眠がみられた（2.7.4.2 参照）。

表 2.5.5.2-3 C01 試験及び成人を対象とした過去の国内臨床試験（長期投与を除く）における有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

対象	因果関係を問わない									
	小児	成人								
試験名	C01 試験	04 試験	06 試験	08 試験 H1 群	09 試験	17 試験	長期以外併合 (成人対象 5 試験併合 ^{a)})			
投与期間	14 日間	9 日間	9 日間	9 日間	7 日間	7 日間				
例数	(N = 11) n (%)	(N = 118) N (%)	(N = 76) n (%)	(N = 10) n (%)	(N = 65) n (%)	(N = 49) n (%)	(N = 318) n (%)			
有害事象全体	10 (90.9)	102 (86.4)	64 (84.2)	10 (100.0)	57 (87.7)	12 (24.5)	245 (77.0)			
死亡	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (4.6)	0 0	3 (0.9)			
死亡以外の重篤な有害事象	2 (18.2)	6 (5.1)	7 (9.2)	0 0	6 (9.2)	0 0	19 (6.0)			
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	0 0	4 (3.4)	4 (5.3)	0 0	1 (1.5)	0 0	9 (2.8)			
重症度別の有害事象										
軽度	2 (18.2)	39 (33.1)	21 (27.6)	5 (50.0)	15 (23.1)	7 (14.3)	87 (27.4)			
中等度	3 (27.3)	57 (48.3)	36 (47.4)	5 (50.0)	36 (55.4)	2 (4.1)	136 (42.8)			
高度	5 (45.5)	6 (5.1)	7 (9.2)	0 0	6 (9.2)	3 (6.1)	22 (6.9)			
呼吸に関連する有害事象 ^{c)} 全体	0 0	8 (6.8)	6 (7.9)	0 0	4 (6.2)	0 0	18 (5.7)			
呼吸抑制	0 0	2 (1.7)	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.6)			
呼吸困難	0 0	2 (1.7)	2 (2.6)	0 0	3 (4.6)	0 0	7 (2.2)			
呼吸数減少	0 0	2 (1.7)	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.6)			
呼吸数増加	0 0	0 0	1 (1.3)	0 0	0 0	0 0	1 (0.3)			
労作性呼吸困難	0 0	0 0	2 (2.6)	0 0	1 (1.5)	0 0	3 (0.9)			
過換気	0 0	1 (0.8)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3)			
低換気	0 0	1 (0.8)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3)			
呼吸窮迫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0			
呼吸不全	0 0	0 0	1 (1.3)	0 0	0 0	0 0	1 (0.3)			
オピオイド関連事象										
傾眠	3 (27.3)	15 (12.7)	9 (11.8)	2 (20.0)	8 (12.3)	1 (2.0)	35 (11.0)			
便秘	1 (9.1)	10 (8.5)	3 (3.9)	4 (40.0)	11 (16.9)	0 0	28 (8.8)			
悪心	1 (9.1)	16 (13.6)	12 (15.8)	2 (20.0)	8 (12.3)	1 (2.0)	39 (12.3)			
嘔吐	4 (36.4)	26 (22.0)	13 (17.1)	1 (10.0)	10 (15.4)	0 0	50 (15.7)			

a: 04 試験、06 試験、08 試験 H1 群、09 試験及び 17 試験併合

b: 重篤を含む

c: SOC の「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する有害事象のうち、呼吸に関連すると考えられる有害事象
事象名: C01 試験 MedDRA/J Ver. ■■■、04 試験、06 試験、08 試験、09 試験及び 17 試験 MedDRA/J Ver. ■■■

HFT-290 小児申請時で使用する成人の統合解析 統計解析報告書表 2-1 より作成

C01 試験と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過去の国内臨床試験との投与開始初期（投与 3 日目まで）の有害事象発現状況を比較した。

C01 試験及び成人を対象とした過去の国内臨床試験（成人対象 6 試験併合）について、発現時期別の有害事象発現割合を集計した結果を表 2.5.5.2-4 に示した。

投与 3 日目までの有害事象発現割合について、C01 試験の例数が少なく比較は困難であったものの、C01 試験において高度の有害事象、傾眠の発現割合が高い傾向がみられた。C01 試験で発現した高度の有害事象は、いずれもがん化学療法によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。傾眠については因果関係が否定できない有害事象においても C01 試験で発現割合が高い傾向がみられた（2.7.4.5 参照）。

表 2.5.5.2-4 C01 試験及び成人を対象とした過去の国内臨床試験における
発現時期別の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

対象 試験名	因果関係を問わない					
	小児			成人		
時期区分 ^{b)}	C01 試験			成人対象 6 試験併合 ^{a)}		
	全体 (N = 11) n (%)	～3d (N = 11) n (%)	4d～ (N = 11) n (%)	全体 (N = 408) n (%)	～3d (N = 408) n (%)	4d～ (N = 398) n (%)
有害事象全体	10 (90.9)	6 (54.5)	4 (36.4)	328 (80.4)	187 (45.8)	141 (35.4)
死亡	0	0	0	6 (1.5)	3 (0.7)	3 (0.8)
死亡以外の重篤な有害事象	2 (18.2)	0	2 (18.2)	46 (11.3)	8 (2.0)	38 (9.5)
投与中止に至った有害事象 ^{c)}	0	0	0	16 (3.9)	4 (1.0)	12 (3.0)
重症度別の有害事象 ^{d)}						
軽度	9 (81.8)	3 (27.3)	6 (54.5)	279 (68.4)	108 (26.5)	171 (43.0)
中等度	7 (63.6)	3 (27.3)	4 (36.4)	221 (54.2)	104 (25.5)	117 (29.4)
高度	5 (45.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	33 (8.1)	8 (2.0)	25 (6.3)
呼吸に関連する有害事象 ^{e)} 全体	0	0	0	24 (5.9)	7 (1.7)	17 (4.3)
呼吸抑制	0	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
呼吸困難	0	0	0	12 (2.9)	3 (0.7)	9 (2.3)
呼吸数減少	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.3)
呼吸数増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)
過換気	0	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
低換気	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
オピオイド関連事象						
傾眠	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	61 (15.0)	22 (5.4)	39 (9.8)
便秘	1 (9.1)	0	1 (9.1)	49 (12.0)	13 (3.2)	36 (9.0)
悪心	1 (9.1)	0	1 (9.1)	70 (17.2)	23 (5.6)	47 (11.8)
嘔吐	4 (36.4)	1 (9.1)	3 (27.3)	81 (19.9)	27 (6.6)	54 (13.6)

a： 04 試験、06 試験、08 試験 H1 群、09 試験、10 試験 a, b 群及び 17 試験併合

b： ～3d；投与 3 日目まで、4d～；投与 4 日目以降

c： 重篤を含む

d： 重症度ごとに初発の有害事象を集計

e： SOC の「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する有害事象のうち、呼吸に関連すると考えられる有害事象

事象名：C01 試験 MedDRA/J Ver. ■■■、04 試験、06 試験、08 試験、09 試験、10 試験及び 17 試験 MedDRA/J Ver. ■■■

HFT-290 小児申請時で使用する成人の統合解析 統計解析報告書表 2-3 より作成

2.5.5.3 死亡、死亡以外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

C01 試験において死亡の報告はなかった (2.7.4.2 参照)。

2.5.5.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

C01 試験において、死亡以外の重篤な有害事象発現割合は 18.2% (2/11 例) 2 件であった。年齢別の発現割合は 2～5 歳 25.0% (1/4 例) 1 件、6～19 歳 14.3% (1/7 例) 1 件であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は血小板数減少、皮膚感染が各 1 例 1 件であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。患者の年齢は血小板数減少が 6 歳、皮膚感染が 3 歳であった (2.7.4.2 参照)。

2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

C01 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった (2.7.4.2 参照)。

2.5.5.4 本剤に特徴的な有害事象

2.5.5.4.1 オピオイド関連事象（嘔吐、便秘、悪心、傾眠）

C01 試験において、オピオイド関連事象の発現割合は嘔吐が 36.4% (4/11 例)、傾眠が 27.3% (3/11 例)、便秘、悪心が各 9.1% (1/11 例) であった。

年齢別（2～5 歳、6～19 歳の 2 区分）の発現割合を検討したところ、傾眠を発現した 3 例はいずれも 2～5 歳の患者であり、2～5 歳において傾眠の発現割合が高い傾向がみられた。傾眠の重症度の内訳は、中等度が 2 例、軽度が 1 例であった。

嘔吐、便秘、悪心の発現が投与開始初期（投与 3 日目まで）に偏る傾向はみられなかった。傾眠を発現した 3 例中 2 例が投与開始初期の発現であった。投与開始初期に発現した傾眠 2 例の重症度は、いずれも中等度であった (2.7.4.2 参照)。

2.5.5.4.2 呼吸に関連する有害事象

C01 試験において、呼吸抑制及びその他の呼吸に関連する有害事象（SOC の「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する有害事象のうち、呼吸に関連すると考えられる有害事象）の発現はみられなかった (2.7.4.2 参照)。

2.5.5.4.3 治験薬投与部位の有害事象

C01 試験において、適用部位そう痒感が 18.2% (2/11 例) にみられた。いずれも軽度であった (2.7.4.2 参照)。

2.5.5.4.4 臨床検査値

(1) 臨床検査値の異常変動

C01 試験において、臨床検査値の異常変動発現割合は 81.8% (9/11 例) であった。年齢別の発現割合は 2～5 歳 75.0% (3/4 例)、6～19 歳 85.7% (6/7 例) であった。

2 例以上の患者に発現した臨床検査値の異常変動は、血小板数減少が 54.5% (6/11 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少が 27.3% (3/11 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少が 18.2% (2/11 例) であった。全ての臨床検査値の異常変動において治験薬との因果関係が否定された (2.7.4.3 参照)。

(2) 重要な臨床検査値異常

重要な臨床検査値異常として、高度の臨床検査値の異常変動について検討した。

C01 試験において、高度の臨床検査値の異常変動発現割合は 45.5% (5/11 例) であった。年齢別の発現割合は 2～5 歳 25.0% (1/4 例)、6～19 歳 57.1% (4/7 例) であった。

高度の臨床検査値の異常変動の内訳は、血小板数減少が 36.4% (4/11 例)、好中球百分率減少が 27.3% (3/11 例)、白血球数減少が 18.2% (2/11 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.1% (1/11 例) であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された (2.7.4.3 参照)。

2.5.5.5 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

2.5.5.5.1 バイタルサイン

C01 試験において、バイタルサインの異常変動の内訳は、血圧上昇、体重増加が各 9.1% (1/11 例) であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。バイタルサインにおいて、高度の異常変動はみられなかった (2.7.4.4 参照)。

2.5.5.5.2 12 誘導心電図

C01 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 参照)。

2.5.5.6 長期投与における安全性に関する検討

本剤では小児がん疼痛患者を対象とした長期投与試験を実施していない。なお、本剤の成人がん疼痛患者を対象とした 8 週間の長期投与試験 (10 試験) では有害事象発現割合の投与期間に依存的な上昇や依存性形成、乱用及び反跳現象等を示唆する所見はみられていない。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

C01 試験における年齢別（2～5 歳及び 6～19 歳の 2 区分）の有害事象発現割合については、前述各項目に示した。また、C01 試験について性別及び体重別の有害事象発現割合を検討したところ、安全性解析対象集団が 11 例と少なく、カテゴリ間の比較は困難であったものの、有害事象全体の発現例数及び発現割合に影響を与える特筆すべき背景因子はないと考えられた。事象名ごとの集計では、体重別の傾眠の発現割合が 20kg 未満 50.0% (3/11 例)、20kg 以上 40kg 未満 0.0% (0/11 例)、40kg 以上 0.0% (0/11 例) であり、20kg 未満の体重に偏る傾向がみられた（2.7.4.5 参照）。

2.5.5.7.2 外因性要因

C01 試験について前治療オピオイド鎮痛剤別の有害事象発現割合を検討したところ、安全性解析対象集団が 11 例と少なく、カテゴリ間の比較は困難であったものの、有害事象の発現状況に影響を与えるオピオイド鎮痛剤はないと考えられた（2.7.4.5 参照）。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

本剤の臨床試験では薬物－薬物相互作用の検討を目的とする試験を実施していない。

C01 試験について CYP3A4 阻害薬併用の有無別の有害事象発現割合を検討したところ、安全性解析対象集団が 11 例と少なく、カテゴリ間の比較は困難であったものの、有害事象の発現状況に CYP3A4 阻害薬併用の有無による違いはないと考えられた（2.7.4.5 参照）。

2.5.5.7.4 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（2.7.4.5 参照）。

2.5.5.7.5 過量投与

本剤の過量投与に関して、臨床試験成績は有していない（2.7.4.5 参照）。

2.5.5.7.6 薬物乱用

C01 試験において、薬物乱用及び薬物依存に関連する有害事象の報告はなかった（2.7.4.5 参照）。

2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象

C01 試験の後観察期において、PT「薬剤離脱症候群」や離脱症状及び反跳現象と考えられる事象はみられなかった（2.7.4.5 参照）。

2.5.5.7.8 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

本剤では眠気、めまいが起こることがあるので、使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起されている³¹⁾。C01 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現状況について検討した。

2～5 歳において傾眠が 75.0% (3/4 例)、頭痛が 25.0% (1/4 例)、6～19 歳において耳鳴、頭痛が各 14.3% (1/7 例) にみられた (2.7.4.5 参照)。

2.5.5.8 市販後データ

2.5.5.8.1 製造販売後に報告された小児使用例での有害事象

本剤は小児に対する適応を有していないが、小児使用例での有害事象が報告されている。

本剤の販売開始 (2010 年 6 月) から 20 年 月月末までに 20 歳未満の小児等の使用による有害事象は 6 例報告されており、その内訳は 2 歳未満が 1 例、2～5 歳が 1 例及び 6～19 歳が 4 例であった。2 歳未満の 1 例 (9 ヶ月、女性) は、家族が投与している本剤 2mg を誤って投与した原疾患のない症例であった。

事象名 (PT) の内訳は、傾眠が 2 例、骨肉腫、ジスキネジア、眼振、譫妄、眼瞼浮腫、適用部位紅斑、喉頭不快感、皮膚疼痛、適用部位乾燥、嘔吐、血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例であった。これらの事象のうち、骨肉腫、眼瞼浮腫、適用部位紅斑、喉頭不快感、皮膚疼痛、傾眠 (2 例中 1 例)、血中アルカリホスファターゼ増加は重篤と判断された。骨肉腫については死亡に至ったものの、薬剤との因果関係は否定された。重篤と判断された有害事象のうち、傾眠、血中アルカリホスファターゼ増加は家族が投与している本剤 2mg を誤って投与した原疾患のない症例 (9 ヶ月、女性) で発現した事象であった (2.7.4.6 参照)。

2.5.5.8.2 小児がん患者におけるオピオイド鎮痛剤処方実態調査

医療情報データベース (メディカル・データ・ビジョン株式会社) を用いた本剤の販売開始 (2010 年 6 月) から 20 年 月における小児がん患者におけるオピオイド処方実態調査を実施した。また、その処方実態における呼吸抑制イベントの発生状況を検討した。

2～19 歳の患者は 61 例 (2～5 歳 : 4 例、6～19 歳 : 57 例) であった。

平均投与量は 2～5 歳 1.42mg、6～19 歳 2.55mg であった。初回投与量は 2～5 歳で全例 (4 例) が 1mg、6～19 歳で 57 例中 3 例が 0.5mg、32 例が 1mg、11 例が 2mg、8 例が 4mg、3 例が 8mg 以上であった。最大投与量は 2～5 歳で 3.00mg、6～19 歳で 17.00mg であった。

投与期間については 2～5 歳の患者では 31～90d までみられた。6～19 歳の患者では 8～30d 及び 31～90d が多かった。

上述の処方実態において、投与期間中の麻薬拮抗薬の投与日を呼吸抑制イベントの発生日とし、呼吸抑制イベントを集計した結果、本剤単独処方例 (2～5 歳 : 4 例、6～19 歳 : 53 例) では「2～5 歳」及び「6～19 歳」のいずれにおいても 0 例であった。多剤併用例で呼吸抑制イベントが 1 例 (モルヒネ塩酸塩注及び本剤の 2 剤併用例、6～19 歳) にみられたが、本症例はモルヒネ塩酸塩注

が投与されていた患者であり、モルヒネ塩酸塩注に本剤が追加処方された翌日に呼吸抑制イベントが発生していた。

以上より、小児（2～19 歳）がん患者におけるオピオイド鎮痛剤処方実態調査において、本剤単独処方例（2～5 歳：4 例、6～19 歳：53 例）に呼吸抑制の発現は示唆されなかった。多剤併用例で呼吸抑制イベントが 1 例にみられたが、モルヒネ塩酸塩注に本剤が追加処方された患者であった（2.7.4.6 参照）。

2.5.5.9 類薬における小児での安全性

海外フェンタニル経皮吸収型製剤では、他のオピオイド鎮痛剤が投与され、忍容性が確認された 2 歳以上の慢性疼痛患者に対して使用が認められている。海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児を対象とした臨床試験では、小児慢性疼痛（がん疼痛を含む）患者を対象としたオピオイド鎮痛剤からの切替え試験として FEN-USA-87 試験、FEN-INT-24 試験及び FEN-GBR-14 試験の 3 試験が実施された²⁵⁾。

上述の 3 試験を併合した統合解析において、解析対象集団は 293 例であり、そのうち 218 例（74.4%）が悪性腫瘍の患者であった。人口統計学的特性は男性 176 例、女性 117 例、平均年齢（最小値、最大値）は 9.7（1, 18）歳、平均体重は 34.9kg であった²⁵⁾。

3 試験において、ほとんどの患者は 12.5µg/h（本剤 1mg に相当）又は 25µg/h（本剤 2mg に相当）のいずれかで治療を開始した。投与期間はいずれの試験においても 15 日の Primary 治療期の後に Extension 治療期を設け、継続可能な患者には Primary 治療期終了後も投与を継続した²⁵⁾。

3 試験でよくみられた有害事象は、嘔吐、悪心、便秘、傾眠等であり、成人患者集団でみられた有害事象と同様な事象であった。有害事象発現割合は Primary 治療期で 87%（255/293 例）、Extension 治療期 79%（133/168 例）であり、各時期における有害事象の発現割合とその内容に大きな違いはみられなかった²⁵⁾。

死亡は 293 例中 94 例報告された。転移性神経芽細胞腫の 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定された。ほとんどの死亡が治療中又は治療中止から 30 日以内に発生した。主に固形悪性腫瘍を有する小児患者集団であるためと考えられた。

重篤な有害事象の発現割合は 57%（166/293 例）であった。例数の多かった重篤な有害事象は、新生物が 77 例、発熱が 31 例、顆粒球減少症が 15 例、疼痛が 14 例、嘔吐が 11 例、呼吸困難、呼吸不全が各 9 例、血小板減少症、敗血症、貧血が各 8 例であった。新生物はいずれの患者においても新たな事象ではなかった。発熱、顆粒球減少症、疼痛については、悪性腫瘍を有する小児集団では予期しない事象ではないと考えられた²⁵⁾。

特に懸念される有害事象の年齢別発現割合を表 2.5.5.9-1 に示した。嘔吐、悪心、傾眠を発現した患者の大部分は、治験薬の減量又は中止、もしくは治療介入なしに回復した。呼吸不全（Respiratory insufficiency）について、呼吸抑制（Respiratory depression）は海外フェンタニル経皮吸収型製剤における既知の重篤なリスクであるが、この末期患者群では、大部分の患者において治験薬の使用と呼吸不全の有害事象との間に相関があることは明らかではない²⁵⁾。

海外フェンタニル経皮吸収型製剤の臨床試験における副作用 (Adverse reaction) 発現状況について、外国人での小児と成人との比較を行った。成人を対象とした臨床試験の対象疾患は、変形性膝関節症又は変形性股関節症による高度疼痛であり対象疾患が小児と異なるが、小児でみられた主な (発現割合 5%以上) 副作用は嘔吐、悪心、便秘、下痢、腹部痛、末梢性浮腫、頭痛、傾眠、不眠症、そう痒、発疹であり、成人でみられた主な副作用と類似していた²⁰⁾。海外フェンタニル経皮吸収型製剤において成人と比較して小児特有の事象はみられないと考えられた (2.7.4.7 参照)。

表 2.5.5.9-1 海外フェンタニル経皮吸収型製剤の小児慢性疼痛 (がん疼痛を含む) 患者を対象とした臨床試験 3 試験併合における特に懸念される有害事象の年齢別発現割合²⁵⁾

	年齢 (歳)				
	Total (n = 293)	2-<6 (n = 66)	6-<12 (n = 100)	12-<16 (n = 117)	16-18 (n = 9)
Gastrointestinal disorders					
Vomiting	98 (33%)	24 (36%)	31 (31%)	41 (35%)	2 (22%)
Nausea	69 (24%)	15 (23%)	26 (26%)	27 (23%)	1 (11%)
Constipation	38 (13%)	11 (17%)	11 (11%)	16 (14%)	0
Respiratory System disorders					
Dyspnea	17 (6%)	3 (5%)	3 (3%)	10 (9%)	1 (11%)
Respiratory insufficiency	5 (1%)	1 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	0
Respiratory depression	7 (3%)	3 (5%)	3 (3%)	1 (1%)	0
Bradypnea	2 (1%)	0	0	2 (2%)	0
Apnea	2 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Skin disorders					
Pruritis	39 (13%)	12 (18%)	12 (12%)	15 (13%)	0
Application site reaction	19 (6%)	3 (5%)	5 (5%)	11 (9%)	0
Diaphoresis	10 (3%)	2 (3%)	1 (1%)	7 (6%)	0
Psychiatric disorders					
Somnolence	21 (7%)	8 (12%)	7 (7%)	5 (4%)	1 (11%)
Agitation	13 (4%)	6 (9%)	4 (4%)	2 (2%)	1 (11%)
Nervousness	7 (3%)	1 (2%)	1 (1%)	4 (3%)	1 (11%)
Anxiety	12 (4%)	2 (3%)	9 (9%)	1 (1%)	0
Insomnia	20 (7%)	2 (3%)	7 (7%)	10 (9%)	1 (11%)
Delirium	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Paranoid reaction/paranoia	4 (1%)	1 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	0
Hallucinations	7 (3%)	1 (2%)	4 (4%)	2 (2%)	0
Systemic disorders					
Withdrawal syndrome	2 (1%)	0	0	2 (2%)	0

2.5.5.10 安全性のまとめ

- 2～19 歳の小児がん疼痛患者を対象とした C01 試験において、初回投与量は 2～5 歳の患者 (4 例) では 0.5 及び 1mg が各 1 例、2mg が 2 例、6～19 歳の患者 (7 例) では 0.5mg が 3 例、1 及び 2mg が各 2 例であった。6～19 歳の患者では 2mg 超の初回投与量も可としていたが、みられなかった。また、C01 試験において投与期間中に用量が 2mg を超えた患者はみられなかった。
- C01 試験において、有害事象発現割合は 90.9% (10/11 例)、因果関係が否定できない有害事象 (副作用) 発現割合は 45.5% (5/11 例) であった。主な (2 例以上) 有害事象は、発熱性好中球減少症、嘔吐、適用部位そう痒感、発熱、血小板数減少、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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトラン

スフェラーゼ増加、白血球数減少、傾眠、頭痛、そう痒症であった。これらの事象のうち、オピオイド関連事象（嘔吐、傾眠）、治験薬投与部位の有害事象（適用部位そう痒感）以外はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

- 年齢別の有害事象発現割合を集計した結果、傾眠の発現が2～5歳に偏っており[2～5歳 75.0% (3/4例)、6～19歳 0.0% (0/7例)]、投与開始初期（投与3日目まで）に中等度の傾眠がみられた。小児のうち特に「2～5歳」において、傾眠の発現が多い傾向がみられた。
- 年齢以外の背景因子別の有害事象発現割合を集計した結果、傾眠の発現が体重（20kg未満、20kg以上40kg未満、40kg以上の3区分）の20kg未満に偏る傾向がみられた。傾眠を発現した3例はいずれも体重が20kg未満の患者であった。
- C01試験において、投与開始初期（投与3日目まで）に有害事象発現割合が高い傾向がみられたものの、オピオイド関連事象（嘔吐、便秘、悪心、傾眠）の発現が投与開始初期に偏る傾向はみられなかった。投与開始初期の安全性に大きな問題はないと考えられた。
- C01試験において、呼吸に関連する有害事象はみられなかった。
- 投与部位の副作用については、一般に本剤は貼付剤であるため、経口オピオイド鎮痛剤と異なり注意が必要である。14日間の投与において、貼付剤や皮膚適用製剤で一般的にみられる軽度の皮膚症状（適用部位そう痒感）が11例中2例にみられた。
- C01試験と成人を対象とした過去の国内臨床試験との有害事象発現状況を比較したところ、C01試験の例数が少なく比較は困難であったものの、C01試験で傾眠、嘔吐の発現割合が高い傾向がみられた。その他の有害事象ではC01試験で特筆すべきものはみられなかった。C01試験で発現した嘔吐の多く（4例中3例）は6～19歳で発現しており、重症度は軽度であった。また、投与開始初期（投与3日目まで）に発現した有害事象ではなかった。一方、傾眠については上述のとおり2～5歳で発現し、投与開始初期に中等度の傾眠がみられた。
- 医療情報データベース（メディカル・データ・ビジョン株式会社）を用いた小児がん患者におけるオピオイド処方実態調査の結果より、2～19歳の患者61例（2～5歳：4例、6～19歳：57例）に本剤が処方されていた。2～5歳の患者4例において、本剤の初回投与量はいずれも1mgであった。6～19歳の患者57例において、本剤の初回投与量は0.5mgが3例、1mgが32例、2mgが11例、4mgが8例、8mg以上が3例であった。本剤の最大投与量は2～5歳で3.00mg、6～19歳で17.00mgであった。呼吸抑制イベントを集計した結果、本剤単独処方例（2～5歳：4例、6～19歳：53例）では2～5歳、6～19歳ともに0例であった。多剤併用例で呼吸抑制イベントが1例（6～19歳）にみられたが、モルヒネ塩酸塩注に本剤が追加処方された症例であった。
- 海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児慢性疼痛（がん疼痛を含む）患者を対象とした臨床試験で報告された有害事象の種類、各事象の発現割合と比較してC01試験で臨床上、問題となる事象はみられなかった。また、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児慢性疼痛（がん疼痛を含む）患者を対象とした臨床試験において、予想外の副作用はみられず、発現した重篤及び非重篤な副作用は、悪性腫瘍を有する成人を対象とした最初の試験でみられた有害事象を反映したと結論付けられている²⁵⁾。

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

本邦においては、2007 年 4 月に施行されたがん対策基本法に「疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること」と明記され、同年 6 月に策定されたがん対策推進基本計画の中にも、がん患者とその家族が可能な限り質の高い療養生活を送ることができるようにするため、治療の初期段階から緩和ケアが行われることが必要であるとされた⁸⁾。2012 年 6 月に策定された第 2 期がん対策推進基本計画では、小児がんが重点項目となったことで小児がん拠点病院が整備され、小児がん患者への緩和ケアの提供も国の政策課題になった。さらに、2018 年 3 月に策定された第 3 期がん対策推進基本計画においてもライフステージに応じたがん対策が取りまとめられているが、緩和ケアについては小児を含む全ての年代でまだ十分届いておらず、引き続き緩和ケアを推進していくとされている⁹⁾ (2.5.1.2 参照)。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

小児がんは、小児が罹る様々ながんの総称であり、本邦においては年間 2000～2500 人が診断されており、「がん（悪性新生物）」は小児の病死原因の上位である²⁾。

痛みはがんにおいて最も一般的な症状の一つであり、多くの患者が最も苦しむ症状である。小児がん患者においては、半数近くが診断時に痛みがある³⁾、痛みがある患者の 39.1%は高度の苦痛を感じている⁴⁾、終末期には 90%以上に痛みがある⁵⁾という報告がある (2.5.1.2 参照)。

2.5.6.1.2 現行の治療

本邦では小児がん疼痛治療のガイドラインはないため、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」¹⁰⁾に則った治療が行われている。本ガイドラインでは、薬による痛み治療の基本原則として、以下 4 つが挙げられている。

- 二段階除痛ラダーの考え方を守る (by the ladder)
- 時刻を決めて規則正しく薬を反復投与する (by the clock)
- 適切な投与経路である経口投与を用いる (by mouth)
- それぞれの小児に適合する個別的な量を用いる (by the individual)

成人では、WHO 方式がん疼痛治療法¹¹⁾に従い三段階除痛ラダーが用いられているが、成人で用いられる弱オピオイド鎮痛剤については、小児における有用性と安全性が確立されていないことから推奨されていないため¹⁰⁾、成人と異なり二段階除痛ラダーが用いられている。二段階除痛ラダーでは、軽度の痛みの治療には、アセトアミノフェンや NSAIDs 等の非オピオイド鎮痛剤が用いられる。非オピオイド鎮痛剤で十分な効果が得られない又は中等度から高度の痛みの場合には、強オピオイド鎮痛剤が用いられる。

また、至適な経路による鎮痛剤の投与として、最も簡便で、安価で、痛みを伴わない経口投与が第一選択とされている。しかし、経口投与が不可能な場合の代替投与経路の選択は、臨床的判

断、製剤の入手のしやすさ、実施のしやすさ、患者の好みに基づいて行うべき¹⁰⁾とされている(2.5.1.2 参照)。

本邦における小児がん疼痛の治療について、C01 試験の治験責任医師及び医学専門家に意見聴取したところ、患者の年齢や受診区分により治療方法が異なっていた。入院している小児がん疼痛患者では、がん化学療法等のために中心静脈カテーテルを留置していることが多く、成人がん疼痛患者に比べ注射剤への抵抗が小さいことから、注射剤を使用することが多くなる。一方、外来診療や在宅診療の小児がん疼痛患者では、注射剤を使用する場合、薬液を取り出せない形で交付しなければならないこと、ポンプ等の機材の管理が必要になること、医師等による投与が必要であること等、手間がかかることから、経口剤が用いられることが多いが、低年齢であるほど、錠剤の大きさや味の問題から、服用できなかつたり服用を希望しなかつたりすることがある。このような場合には、成人がん疼痛の適応を有するフェンタニル経皮吸収型製剤を適応外で使用することもあるとの意見であった(2.5.1.2 参照)。

以上のような医師意見に基づき、小児がん疼痛患者における強オピオイド鎮痛剤の使用実態を把握するため、医療情報データベース(メディカル・データ・ビジョン株式会社)を用いた調査を実施したところ、期間中に強オピオイド鎮痛剤が投与された2～19歳の小児がん疼痛患者1071例のうち、フェンタニル注射剤が投与されていた患者は45.9%(492例)、モルヒネ注射剤が投与されていた患者は20.4%(219例)、オキシコドン経口剤が投与されていた患者は9.8%(105例)、モルヒネ経口剤が投与されていた患者は3.9%(42例)、フェントステープが投与されていた患者は5.7%(61例)であり、フェンタニル経皮吸収型製剤は、小児がん疼痛治療の選択肢の一つとなっていると考えられた(2.5.1.2 参照)。

さらに、小児がん患者を診察している医師を対象に20██年██月に実施したアンケート調査では、アンケートに回答した54名の医師のうち24名が、直近1年間にフェンタニル経皮吸収型製剤を処方していた。貼付剤のオピオイド鎮痛剤が他の剤型のオピオイド鎮痛剤より評価が高かったのは、「効果持続時間が長い」、「侵襲が少ない」、「手間がかからない」であった。また、貼付剤のオピオイド鎮痛剤のメリットは、「機材等を使わずに投与でき、管理が簡便」、「長時間血中濃度が維持されることで投与回数を減らすことができる」、「投薬の有無を保護者等が確認できる」、「外来や在宅で使いやすい」が上位であった(2.5.1.2 参照)。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤は、小児がん疼痛患者に対して以下2点のベネフィットを有する。

(1) 成人がん疼痛患者と同程度の有効性が期待できる。

C01 試験と成人がん疼痛患者の統合解析結果から、6～19歳における血清中フェンタニル濃度は成人と同程度であり、2～5歳における血清中フェンタニル濃度は同一投与量における成人に比べ、約1.6倍高い傾向を示し、成人の結果から推測される範囲内であった(2.5.3.2 参照)。

ICHE11「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」³²⁾に則り、小児がん疼痛患者と成人がん疼痛患者では疾患経過及び期待される本剤への反応(介入に対する反応、オピオイ

ド鎮痛剤の鎮痛当量)が類似しており、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から、成人がん疼痛患者で確認された本剤の有効性は、小児がん疼痛患者に対しても外挿が可能と考えられた。

(2) 臨床現場、患者、保護者等のニーズに応えることができる。

本邦で用法・用量の設定はないものの小児に対して使用可能と思われる強オピオイド鎮痛剤は、モルヒネ塩酸塩経口剤、注射剤及び坐剤、同硫酸塩経口剤並びにフェンタニルクエン酸塩注射剤のみであることから、本剤は小児がん疼痛の適応を有する本邦初の経皮吸収型製剤となり、以下のような小児がん患者の疼痛治療における新たな選択肢の一つとして有用と考えられる。

1) 簡便な投与方法での在宅治療を希望する患者

ガイドライン等では経口剤が第一選択とされているが、入院中の小児がん患者では、がん化学療法等のために中心静脈カテーテルを留置していることが多く、注射剤を使用することが多い。しかし、外来診療や在宅診療における薬物療法は、病院での医療と異なり、1日複数回の薬剤の点滴は実施が難しい場合もある¹⁵⁾。さらに、注射剤を使用する場合、薬液を取り出せない形で交付しなければならないこと、ポンプ等の機材の管理が必要になること、医師等による投与が必要であること等、手間がかかることから、外来診療や在宅診療における薬物療法では、より簡便な投与方法が望まれている。成人がん疼痛患者では簡便な非侵襲的な投与方法として経口剤だけでなく経皮吸収型製剤も用いられていることから、小児がん疼痛患者においても経皮吸収型製剤での治療は有用である (2.5.1.2 参照)。

2) 経口摂取が困難な患者、又は経口剤を希望しない患者

年齢を問わず、多くのがん患者は、病態により経口摂取が不安定になることや、がん治療期においてはがん化学療法、放射線療法等による副作用、特に嘔気や嘔吐により経口摂取が不安定又は困難となることが多い。そのため、重症患者は薬剤がうまく服用できないことも多く、工夫を要するため¹⁵⁾、経口剤以外で非侵襲的な経皮吸収型製剤が非常に有用であると考えられている¹⁶⁾。また、小児の場合、一般的に6歳になれば錠剤が服用できると考えられているが、実際には6歳では錠剤を服用できる子供が半数しかいない¹⁷⁾、ともいわれている。加えて、錠剤が服用できるか否かは個人差も大きく、味、色、におい、口腔内でのざらつき、後味等の嗜好により、服用を拒むこともある¹⁸⁾。このように経口摂取が困難な小児がん疼痛患者又は経口剤を希望しない小児がん疼痛患者に対しては、経皮吸収型製剤での治療は有用である (2.5.1.2 参照)。

2.5.6.3 リスク

(1) 小児への使用に伴う偶発的な誤用

C01 試験では、薬剤を医療従事者又は保護者等が適切に管理することとし、患者が勝手に剥がしてしまう可能性のある患者には、背部に貼付するという規定を設けることで、偶発的誤用は発生しなかった。

そこで、本剤の添付文書の適用上の注意に、「本剤を剥がす可能性がある患者には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。」と明記することで、安全に使用できると考えた。

(2) 有害事象

C01 試験にて、有害事象発現割合は 90.0% (10/11 例) であり、因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現割合は 45.5% (5/11 例) であった。主な（2 例以上）有害事象の内訳は、血小板数減少が 54.5% (6/11 例)、嘔吐が 36.4% (4/11 例)、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、傾眠が各 27.3% (3/11 例)、発熱性好中球減少症、適用部位そう痒感、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、頭痛、そう痒症が各 18.2% (2/11 例) であった (2.5.5.2 参照)。

投与部位の有害事象について、本剤は経皮吸収型製剤であるため、一般に経口オピオイド鎮痛剤よりも注意が必要である。治験薬投与部位の有害事象として、適応部位そう痒感が 18.2% (2/11 例) にみられた。いずれも軽度であった (2.5.5.10 参照)。

C01 試験と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過去の国内臨床試験との比較では、C01 試験において、傾眠、嘔吐の発現割合が高い傾向がみられた。C01 試験で発現した嘔吐の多く（4 例中 3 例）は 6～19 歳の患者であり、発現した事象の重症度は軽度であった。一方、傾眠については 2～5 歳に偏っており [2～5 歳 75.0% (3/4 例)、6～19 歳 0.0% (0/7 例)]、投与開始初期に中等度の傾眠がみとめられた。また、年齢以外の背景因子別の有害事象発現割合では、傾眠の発現が体重（20kg 未満、20～40kg、40kg 超の 3 区分）の 20kg 未満に偏る傾向がみられ、傾眠を発現した患者（3 例）の体重はいずれも 20kg 未満であった (2.5.5.10 参照)。傾眠について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ることから、小児のうち特に 6 歳未満又は体重が 20kg 未満の患者においては傾眠の発現に注意する必要があると考えられた。なお、オピオイド鎮痛剤による傾眠については、眠気の強度と苦痛の程度を評価し、他に要因がなければオピオイド鎮痛剤を減量する、オピオイド鎮痛剤の種類を変更する、オピオイド鎮痛剤の投与経路を変更するといった処置を行うことが推奨されている³³⁾。そのため、6 歳未満又は体重 20kg 未満の小児において、傾眠の発現割合が高いことを添付文書にて注意喚起することで、医療現場において安全に使用できると考える。

以上のことから、小児のうち特に 2～5 歳又は体重 20kg 未満の患者では、傾眠の発現割合が高く、投与開始初期に中等度の傾眠がみられていることから傾眠の発現には注意する必要があると考えられるものの、その他に特筆すべき有害事象や安全性に関する事項は認められず、小児がん疼痛患者に対する本剤の安全性は、許容可能と考えられた。また、6 歳以上の小児患者では、4 又は 6mg への初回切替えの実績がないことから、4 及び 6mg に切り替えて使用する場合には、投与開始初期の患者の状態に注意する必要がある。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は、小児がん疼痛治療において本邦初の経皮吸収型製剤であり、小児がん疼痛患者だけでなく、保護者等の生活パターンや利便性に合致した治療のための選択肢の一つになることが期待できる。

一方、小児がん疼痛患者による偶発的誤用の可能性があることから、保護者等による適切な管理下での投与が重要となる。さらに、2～5 歳（又は体重 20kg 未満）の患者では、投与開始初期に傾眠の発現割合が高くなる可能性がある。また、6 歳以上の小児患者では、4 又は 6mg への初回切替えの実績がないことから、4 及び 6mg に切り替えて使用する場合には、投与開始初期の患者の状態に注意する必要がある。これらについては、小児がん疼痛に対する注意喚起を添付文書に追加することで、リスクを管理することができると考えられた。

以上のことから、本剤の適応患者を小児がん疼痛患者に拡大することは、予想されるリスクを上回るベネフィットを有することから小児がん疼痛患者や保護者等にとって有益であると結論付けた。

2.5.7 参考文献

- 1) Gutstein HB, Akil H. 第 III 編 中枢神経に作用する薬物 第 21 章 オピオイド鎮痛薬. In: 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄, 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書 ―薬物治療の基礎と臨床―. 第 11 版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728.
- 2) 国立がん研究センター, 小児がん情報サービス, 小児がんとは, revised Mar. 31, 2020; https://ganjoho.jp/child/dia_tre/about_childhood/about_childhood.html (accessed 2020-06-09).
- 3) Ljungman G, Gordh T, Sörensen S, Kreuger A. Pain variations during cancer treatment in children: A descriptive survey. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 211-21.
- 4) Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, et al. The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 363-77.
- 5) Hewitt M, Goldman A, Collins GS, Childs M, Hain R. Opioid use in palliative care of children and young people with cancer. *J Pediatr* 2008; 152: 39-44.
- 6) 多田羅竜平. 第 I 部 小児緩和ケアの現状と展望 1 わが国の小児緩和ケアの現状と海外の状況. In: 志真泰夫, 恒藤 暁, 細川豊史, 宮下光令, 山崎章郎, 編集. ホスピス緩和ケア白書 2017 小児緩和ケアの現状と展望. 第 1 版. 東京: 青海社; 2017. p. 2-7.
- 7) World Health Organization : WHO definition of palliative care <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> (accessed 2020-06-09).
- 8) 厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成 19 年 6 月.
- 9) 厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成 30 年 3 月.
- 10) 的場元弘, 鳥越一宏. 第 3 章 薬による痛み治療の基本戦略. In: 世界保健機関, 編集. 武田文和, 監訳. 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. 第 1 版. 東京: 金原出版; 2013. p. 42-58.
- 11) 第一部 がんの痛みからの解放 いとぐち. In: 世界保健機関, 編集. 武田文和, 訳. がんの痛みからの解放 ―WHO 方式がん疼痛治療法―. 第 2 版. 東京: 金原出版; 1996. p. 4-5.
- 12) Chapter 4 Essential package of paediatric palliative care and symptom relief (ep pED). In: World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into paediatrics: a WHO guide for health care planners, implementers and managers. Geneva: WHO; 2018. p. 30.
- 13) Agency for health care policy and research. clinical practice guideline for the management of cancer pain, 7 Pain in special populations, 1994; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52307/> (accessed 2020-06-11)
- 14) 7 Pharmacological treatment of pain in children with cancer. In: Cris Foundation for Cancer Research. Clinical practice guideline for pain management in children with cancer. First edition Cris Foundation for Cancer Research; 2013. p. 104.
- 15) 前田浩利, 戸谷 剛. 小児がんの在宅緩和ケア. *The Japanese Journal of Pediatric Hematology / Oncology* 2016; 53: 419-27.
- 16) 渡辺法男, 安村幹央, 吉田直優, 加藤喜彦, 中川千草, 立山健一郎ほか. がん治療期から終末期におけるフェンタニルパッチの有効性および安全性の検討. *Palliative Care Research* 2008; 3: p. 201-8.
- 17) 小嶋 純. 小児用の経口製剤 : Acceptability and palatability. *YAKUGAKU ZASSHI* 2015; 135: 245-7.
- 18) 石川洋一. 小児に適した剤形の必要性と小児用製剤の開発. *Organ Biology* 2018, 25: 51-5.

- 19) Paut O, Camboulives J, Viard L, Lemoing JP, Levron JC. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl in the peri-operative period in young children. *Anaesthesia* 2000; 55: 1202-07.
- 20) DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) Highlights of prescribing information, Revised: 10/2019.
- 21) DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) US FDA drug approval package (application number: 19-813 S-036). Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Reviews (s) Reviews, 2003.
- 22) Hunt A, Goldman A, Devine T, Phillips M. Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. *Palliat Med* 2001; 15: 405-12.
- 23) Noyes M, Irving H. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 411-6.
- 24) John JC, Ira JD, Suneel KG, Charles EI, Jeanne L, Leab NP, et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: Feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr* 1999; 134: 319-23.
- 25) DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) US FDA drug approval package (application number: 19-813 / S-036). Medical Reviews, 2003.
- 26) Haute Autorité de Santé. Transparency committee, Opinion, 20 February 2008, Durogesic 12µg/h (2.1mg/5.25cm²), 25µg/h (4.2mg/10.5cm²), 50µg/h (8.4mg/21cm²), 75µg/h (12.6mg/31.5cm²), 100µg/h (16.8mg/42cm²) transdermal patch, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/durogesic_ct_4617.pdf (accessed 2020-05-15).
- 27) Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990; 41: 139-50.
- 28) McGrath PA, deVeber LL, Hearn MT. Multidimensional pain assessment in children. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, editors. *Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 9. New York: Raven Press; 1985. p. 387-93.
- 29) Finkel JC, Finley A, Greco C, Weisman SJ, Zeltzer L. Transdermal fentanyl in the management of children with chronic severe pain: results from an international study. *Cancer* 2005; 104: 2847-57.
- 30) Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60: 1651-6.
- 31) 久光製薬株式会社: 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 添付文書. 第 1 版, 2020.
- 32) 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) .
- 33) 松本禎久, 小笠原利枝, 川村三希子, 木下寛也, 細矢美紀. III 章 推奨 2 オピオイドの副作用 3 眠気. 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; 2014. p. 196-203.