

タペンタ<sup>®</sup>錠 25mg

タペンタ<sup>®</sup>錠 50mg

タペンタ<sup>®</sup>錠100mg

に係る

## 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はヤンセンファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

タペンタ<sup>®</sup>錠 25mg、同 50mg、同 100mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	タペンタ <sup>®</sup> 錠 25mg タペンタ <sup>®</sup> 錠 50mg タペンタ <sup>®</sup> 錠100mg	有効成分	タペンタ ドール塩酸塩
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	821
提出年月		平成27年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
呼吸抑制	3	アナフィラキシー	6	該当なし	
薬物依存	4	セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	7		
痙攣	5	錯乱状態・譫妄	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	9				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		10
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		11

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		12
追加のリスク最小化活動		
該当なし		

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 4 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田 3-5-2  
氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社 印  
ブルース・マイケル・グッドウィン

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年3月24日	薬効分類	821
再審査期間	2014年3月24日 ～2022年3月23日	承認番号	22600AMX00537000 22600AMX00538000 22600AMX00539000
国際誕生日	2008年11月20日		
販売名	①タペンタ錠 25mg ②タペンタ錠 50mg ③タペンタ錠 100mg		
有効成分	タペンタドール塩酸塩		
含量及び剤型	①25mg 錠 : 1 錠中にタペンタドール塩酸塩 29.12mg (タペンタドールとして 25mg) を含有。 ②50mg 錠 : 1 錠中にタペンタドール塩酸塩 58.24mg (タペンタドールとして 50mg) を含有。 ③100mg 錠 : 1 錠中にタペンタドール塩酸塩 116.48mg (タペンタドールとして 100mg) を含有。		
用法及び用量	通常, 成人にはタペンタドールとして1日50～400mgを2回に分けて経口投与する。なお, 症状により適宜増減する。		
効能又は効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛		
承認条件	なし		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：  
2014年8月14日

変更内容の概要：  
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市販直後調査を削除。

変更理由：  
市販直後調査終了のため。

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
呼吸抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： オピオイド製剤の副作用として知られており，国内第 II 相試験（JPN-C01 試験）にて重篤症例が 1 例認められているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 内容： ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。</p> <p>選択理由： 呼吸抑制やその要因となるおそれがある過量投与，不適正使用（投薬過誤，偶発的曝露，薬物乱用等）に関して，製造販売後の発現状況をより詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 内容： ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「慎重投与」，「重大な副作用」の項に呼吸抑制の注意を記載するとともに，適切な使用方法に関する情報を「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に，過量投与の注意や対処方法を「過量投与」の項に，また，呼吸抑制の要因となるおそれがある不適切な使用に関する注意を「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項に記載する。また，患者向医薬品ガイドに，自覚症状等の情報を記載して注意喚起を図る。</p> <p>選択理由： 使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し，必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。</p>

## 薬物依存

重要な特定されたリスクとした理由：

オピオイド製剤の副作用として知られており、海外では発現事例が集積されているため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

選択理由：

薬物依存や薬物依存と関連する事象である過量投与、不適正使用（投薬過誤、偶発的曝露、薬物乱用等）に関して、製造販売後の発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・ 通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に薬物依存に関する注意を記載する。過量投与の注意や対処方法を「過量投与」の項に、薬物依存と関連する不適切な使用に関する注意を「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項に記載する。また、患者向医薬品ガイドに、医師の指示に従うことや自覚症状等の情報を記載して注意喚起を図る。

選択理由：

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

## 痙攣

重要な特定されたリスクとした理由：

非臨床試験において、高用量投与で痙攣を引き起こすことが報告されている。 $\mu$  オピオイド受容体作動薬は一般的に中枢神経系の興奮作用を有することが知られており、海外では発現症例が報告されているため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

選択理由：

痙攣やその要因と考えられる過量投与に関して、製造販売後の発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」に痙攣に関する注意を記載し、「過量投与」の項に徴候・症状として、痙攣があらわれることがあることを記載する。また、患者向医薬品ガイドに、自覚症状等の情報を記載して注意喚起を図る。

選択理由：

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

重要な潜在的リスク

アナフィラキシー

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤とアナフィラキシーとの因果関係は明確でないが、海外で製造販売後にアナフィラキシーを発現した症例が報告されているため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

選択理由：

製造販売後の発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・ 通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項にアナフィラキシーに関する注意を記載する。また患者向医薬品ガイドに、自覚症状等の情報を記載して注意喚起を図る。

選択理由：

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。



## セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群

重要な潜在的リスクとした理由：

セロトニン作用薬の副作用としてセロトニン症候群が知られている。セロトニン作用薬と本剤の併用により、セロトニン症候群の発現リスクが増加するかは明らかではないものの、タペンタドールは非臨床試験においてセロトニン再取り込み阻害作用が認められており、また海外で製造販売後にセロトニン作用薬と本剤を併用した症例でセロトニン症候群を発現した例が報告されているため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

選択理由：

製造販売後の発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項に「セロトニン作用薬」を記載し、発現時の症状に関する情報を記載する。

選択理由：

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

錯乱状態・譫妄

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤と錯乱状態、譫妄との因果関係は明確でないが、類薬において発現症例が報告されているため、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

選択理由：

製造販売後の発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

内容：

- ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に錯乱状態と譫妄に関する注意を記載する。また患者向医薬品ガイドに、自覚症状等の情報を記載して注意喚起を図る。

選択理由：

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

重要な不足情報

該当なし

## 1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は国内の日常診療における使用実態下での有効性に関する情報は得られていないことから、検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： タペンタ錠使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤は国内臨床において癌性疼痛における有効性に関する情報が十分得られていないことから、本剤の使用実態下における有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施する。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 呼吸抑制，薬物依存，痙攣，アナフィラキシー，セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群、錯乱状態・譫妄</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下における安全性及び有効性の確認</p> <p><b>【調査計画案】</b> 実施期間：調査期間は2014年10月から2018年6月末（登録期間は2014年10月から2107年9月末） 目標症例数：1050例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始日より12週間とする。但し、本剤による治療を終了又は中止した場合、終了又は中止より1週間までとする。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 本剤は国内臨床において癌性疼痛における安全性及び有効性に関する情報が十分得られていないことから、使用実態下における安全性及び有効性について把握する目的で使用成績調査を実施する。</p> <p>症例数設定根拠：タペンタドール臨床試験（JNS024PR-JPN-C01, JNS024ER-KAJ-C02, JNS024ER-JPN-C03 試験）において、最も低頻度で認められた副作用は0.3%（1/296例）であった。製造販売後の安全性プロファイルを確認するために、副作用発現率0.3%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例検出するには、1000例の症例収集が必要であることから、脱落例を考慮し目標登録症例数を1050例と設定する。</p> <p>観察期間設定根拠：本剤の国内臨床試験の長期使用データは限られたものであるため、12週間投与された際の安全性及び有効性を検討する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 「安全性定期報告」により定期的に報告を行い、「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容も含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」 「追加の医薬品安全性監視活動」の「使用成績調査」を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始日より6ヶ月間	終了	作成済み (2015年3月提出)
使用成績調査	1050例(登録例数として)	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中	安全性定期報告時，再審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	1050例(登録例数として)	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中	安全性定期報告時，再審査申請時

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後6ヶ月間 報告予定時期：調査期間終了2ヶ月以内	<u>終了</u> 報告書作成済み(2015年3月提出)