

再審査報告書

平成 24 年 8 月 7 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① デュロテップ MT パッチ 2.1 mg ② デュロテップ MT パッチ 4.2 mg ③ デュロテップ MT パッチ 8.4 mg ④ デュロテップ MT パッチ 12.6 mg ⑤ デュロテップ MT パッチ 16.8 mg
有効成分名	フェンタニル
申請者名	ヤンセン ファーマ株式会社
承認の 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疾患における鎮痛（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。） <u>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</u> 中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛
承認の 用 法 ・ 用 量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1 mg (12.5 µg/hr)、4.2 mg (25 µg/hr)、8.4 mg (50 µg/hr)、12.6 mg (75 µg/hr) 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。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	平成 20 年 3 月 19 日 【中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛】 平成 22 年 1 月 20 日 【中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛】
再 審 査 期 間	【中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛】： デュロテップパッチ 2.5 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 7.5 m 及び同パッチ 10 mg（再審査期間 8 年）の残余期間* 【中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛】：4 年
備 考	* デュロテップパッチ 2.5mg、同パッチ 5mg、同パッチ 7.5m 及び同パッチ 10mg は平成 13 年 10 月 2 日に承認され、平成 22 年 4 月 1 日付で承認整理された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

デュロテップ MT パッチ 2.1 mg、同 MT パッチ 4.2 mg、同 MT パッチ 8.4 mg、同 MT パッチ 12.6 mg 及び同 MT パッチ 16.8 mg（以下「本剤」という。）はマトリックスシステムの貼付剤である。本剤の使用成績調査として、使用実態下における長期貼付時の安全性及び有効性を検討することを目的に、中等度から高度の癌性疼痛患者を対象に、目標症例数を 1,000 例、観察期間を 12 週間とし、平成 20 年 7 月から平成 22 年 7 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 242 施設から 1,042 例が収集された。

承認時の審査の過程において、本剤の有効性及び安全性について、本剤との生物学的同等性が示されているリザーバーシステムの貼付剤であるデュロテップパッチ 2.5 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 7.5 mg 及び同パッチ 10 mg（以下「旧製剤」という。）と比較するよう指示されたことから、旧製剤の使用成績調査の結果が併せて提出された。旧製剤の使用成績調査として、使用実態下における安全性及びモルヒネ製剤からの切り替え状況を検討することを目的に、モルヒネ製剤を投

与中の癌性疼痛患者を対象に、目標症例数を 1,000 例、観察期間を 2 週間¹⁾ とし、平成 14 年 10 月から平成 17 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 311 施設から 1,691 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要について

2-1 本剤（デュロテップ MT パッチ）の使用成績調査

2-1-1 安全性

収集された 1,042 例から契約期間外 5 例及び登録違反 5 例の計 10 例を除外した 1,032 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例 10 例に副作用は認められなかった。

副作用発現率（以下「副作用発現率」という。）は 11.6 %（120/1,032 例）であり、投与期間、患者背景等が異なる²⁾ものの、承認時までの試験（第Ⅱ相試験、承認時添付資料 5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01 試験）における副作用発現率 60.5 %（52/86 例）及び旧製剤の使用成績調査における副作用発現率 21.7 %（323/1,486 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用は、胃腸障害 6.4 %（66 例）、神経系障害 4.2 %（43 例）等であり、主な副作用発現件数は、傾眠 38 件、悪心 36 件、便秘 29 件等であり、承認時までの試験及び旧製剤の使用成績調査と比較して発現した副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 15 例 21 件に認められ、嘔吐 4 件、呼吸不全、便秘、悪心 各 3 件、傾眠 2 件、食欲減退、譫妄、嚥下性肺炎、腹水、直腸穿孔、腎不全 各 1 件であり、このうち呼吸不全 3 件は転帰未回復であったが、転帰死亡は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、受診区分、使用理由、診断名、癌性疼痛の持続時間及び罹病期間、アレルギー歴、既往歴、合併症、一般状態（Performance Status : PS）³⁾、先行オピオイド鎮痛剤、切り替え理由⁴⁾、総貼付期間⁵⁾、総貼付量、初発副作用発現までの貼付期間及び貼付量、併用薬剤、並びに併用療法の計 19 項目について検討された。その結果、受診区分、診断名、癌性疼痛の罹病期間、アレルギー歴、既往歴、合併症、切り替え理由、総貼付期間、総貼付量及び併用薬剤において副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

総貼付期間⁵⁾別及び総貼付量別の副作用発現率は、総貼付期間「3 日未満」20.0 %（2/10 例）、「3 日以上 6 日未満」2.6 %（1/38 例）、「6 日以上 9 日未満」3.0 %（2/67 例）、「9 日以上 12 日未満」10.9 %（6/55 例）、「12 日以上 15 日未満」7.1 %（3/42 例）、「15 日以上 28 日未満」7.2 %（13/181

¹⁾ 旧製剤（デュロテップパッチ）の使用成績調査では、観察期間は 2 週間と設定されたが、当該期間を超えて使用された症例も含めて集計され、初回貼付日から最終判定日までの総貼付期間（平均値 ± 標準偏差）は 20.3 ± 20.9 日であった。

²⁾ 承認時までの試験（第Ⅱ相試験、承認時添付資料 5.3.5.2.1: NS005-JPN-A01 試験）では、経口モルヒネ換算量として 45 mg/日未満のオピオイド鎮痛剤を投与中の癌性疼痛患者を対象とし、投与期間は 10 日間と設定された。

³⁾ 一般状態（Performance Status : PS）は、以下の 5 区分で分類された。

0 : 全く問題なく行動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

1 : 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。

2 : 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50 %以上はベッド外で過ごす。

3 : 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50 %以上をベッドか椅子で過ごす。

4 : 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

⁴⁾ 切り替え理由は、「貼付剤が望ましいため」、「前治療薬の副作用のため」、「前治療薬でコントロール不十分のため」、「その他」の 4 区分で集計された。

⁵⁾ 総貼付期間は、安全性解析対象については休薬期間を除く実貼付期間、有効性解析対象については初回貼付日から有効性の最終判定日（貼付終了日 ± 7 日）までの期間を用いて集計された。

例)、「28 日以上 56 日未満」12.6 % (32/254 例)、「56 日以上 84 日未満」15.8 % (19/120 例)、「84 日以上」15.9 % (42/265 例)、総貼付量「20 mg 未満」5.6 % (14/250 例)、「20 mg 以上 40 mg 未満」16.8 % (26/155 例)、「40 mg 以上 60 mg 未満」10.6 % (15/141 例)、「60 mg 以上 80 mg 未満」6.4 % (7/109 例)、「80 mg 以上 100 mg 未満」14.0 % (8/57 例)、「100 mg 以上」15.6 % (50/320 例) であり、総貼付期間及び総貼付量に依存した傾向は認められず、発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

その他の患者背景要因における副作用発現率は、受診区分別では、「外来」20.9 % (18/86 例)、「入院」9.1 % (60/660 例)、「入院⇄外来」14.7 % (42/286 例)、診断名別では、癌転移「あり」10.8 % (96/893 例)、癌転移「なし」17.3 % (24/139 例)、癌性疼痛の罹病期間別では、「3 ヶ月未満」9.8 % (61/624 例)、「3 ヶ月以上 6 ヶ月未満」11.2 % (22/196 例)、「6 ヶ月以上 1 年未満」17.2 % (16/93 例)、「1 年以上」19.3 % (17/88 例) (不明 31 例を除く)、アレルギー歴の有無別では、アレルギー歴「あり」23.8 % (10/42 例)、アレルギー歴「なし」11.3 % (110/970 例) (不明 20 例を除く)、既往歴の有無別では、既往歴「あり」17.8 % (23/129 例)、既往歴「なし」11.0 % (96/872 例) (不明 31 例を除く)、合併症の有無別では、合併症「あり」13.6 % (85/627 例)、合併症「なし」8.7 % (34/390 例) (不明 15 例を除く)、切り替え理由別では、「貼付剤が望ましかったため」8.0 % (48/603 例)、「前治療薬の副作用のため」15.0 % (24/160 例)、「前治療薬でコントロール不十分のため」20.0 % (39/195 例)、「その他」12.2 % (9/74 例)、併用薬剤の有無別では、併用薬剤「あり」12.4 % (117/942 例)、併用薬剤「なし」3.3 % (3/90 例) であった。いずれの患者背景要因においても、副作用発現率に差が認められた要因は明確に特定されなかったが、発現した副作用はオピオイド鎮痛剤の主な副作用である神経系障害、胃腸障害等であり、副作用の種類及び重篤度に大きな違いは認められなかったことから、臨床上大きな問題にはならないと考える。

また、承認時に更に検討が必要とされた事項について、申請者は以下のように説明した。

先行オピオイド鎮痛剤の影響について、先行オピオイド鎮痛剤別の副作用発現率は、モルヒネ製剤 10.1 % (21/209 例)、オキシコドン製剤 11.9 % (67/564 例)、フェンタニルクエン酸塩注射剤 13.9 % (5/36 例) であり、発現した副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。

切り替え後のレスキュー薬による影響について、貼付開始後 3 日間のレスキュー薬の有無別の副作用発現率は、レスキュー薬「あり」3.5 % (20/568 例)、レスキュー薬「なし」4.5 % (21/464 例) であり、レスキュー薬の使用により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

貼付部位による影響について、貼付部位別の副作用発現率は、「胸部」11.9 % (95/799 例)、「腹部」3.9 % (3/77 例)、「上腕部」19.6 % (10/51 例)、「大腿部」9.5 % (2/21 例)、「背部」28.6 % (4/14 例)、「腰部」0 % (0/1 例)、「貼付部位混合」10.0 % (6/60 例) 及び「貼付部位不明」0 % (0/9 例) であり、発現した副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。

3 日未満での貼り替え時の安全性について、3 日未満での貼り替え「あり」の副作用発現率 15.2 % (10/66 例⁶⁾) は、3 日未満での貼り替え「なし」11.4 % (110/966 例) と同程度であり、発現した副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

⁶⁾ 3 日未満での貼り替えが行われた理由は、66 例中「効果不十分のため」17 例、「途中剥離のため」15 例、「増量のため」10 例、「貼り替え日間違いのため」3 例、「転院のため」2 例、「有害事象のため」1 例、「その他」11 例、「不明」10 例であった。

2-1-2 有効性

安全性解析対象 1,032 例から有効性判定不能 238 例、オピオイド鎮痛剤以外からの切り替え 170 例（非ステロイド性消炎鎮痛剤 63 例、非麻薬性オピオイド鎮痛剤 12 例、副腎ホルモン剤 10 例等、重複あり）、登録違反 6 例、適応外使用 5 例（呼吸不全・免疫不全末期の胸膜痛・全身痛、化学療法に伴う神経障害、骨壊死、左上肢痛、帯状疱疹後神経痛 各 1 例）及び契約期間外 4 例の計 423 例を除外した 609 例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、「疼痛の程度」を担当医師により「重度（我慢できない程度。無目的な体の動きや呼吸の乱れを認め、自発的に痛みを訴える。）、中等度（痛い我慢できる程度。痛みが表情に現れる。）、軽度（少し痛い気にならない程度。痛みが表情に現れない。）、無痛（全く痛みがない。）」の 4 段階で評価され、貼付開始 12 週間後（又は中止時）に貼付開始時と比較して 1 段階以上悪化した症例及び「重度又は中等度」から改善しなかった症例の割合が「無効率」とされた。無効率は 24.1 %（147/609 例）であった。患者背景、投与期間等が異なる²⁾ものの、承認時までの試験（第Ⅱ相臨床試験、承認時添付資料 5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01 試験）における無効率は 32.9 %（28/85 例）⁷⁾であり、旧製剤の使用成績調査における無効率 18.2 %（218/1,201 例）と比較しても、大きな違いは認められなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、受診区分、使用理由、診断名、癌性疼痛の持続時間及び罹病期間、アレルギー歴、既往歴、合併症、一般状態（PS）³⁾、先行オピオイド鎮痛剤、切り替え理由⁴⁾、総貼付期間⁵⁾、総貼付量、併用薬剤、並びに併用療法の計 17 項目について検討された。その結果、年齢、癌性疼痛の罹病期間及び総貼付期間⁵⁾において無効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢別では、無効率は「20 歳以上 30 歳未満」25.0 %（1/4 例）、「30 歳以上 40 歳未満」38.5 %（5/13 例）、「40 歳以上 50 歳未満」35.9 %（14/39 例）、「50 歳以上 60 歳未満」24.2 %（31/128 例）、「60 歳以上 70 歳未満」26.4 %（48/182 例）、「70 歳以上 80 歳未満」24.6 %（41/167 例）、「80 歳以上 90 歳未満」9.9 %（7/71 例）、「90 歳以上」0 %（0/5 例）であり、年齢に依存した傾向は認められず、調査例数の偏りが大きいため、明確な結論を得ることは困難と考える。

癌性疼痛の罹病期間別では、無効率は「3 ヶ月未満」21.8 %（77/354 例）、「3 ヶ月以上 6 ヶ月未満」22.8 %（28/123 例）、「6 ヶ月以上 1 年未満」40.0 %（26/65 例）、「1 年以上」25.4 %（15/59 例）（不明 8 例を除く）であり、「6 ヶ月以上 1 年未満」で無効率が高値を示したが、切り替え理由として「前治療薬でコントロール不十分のため」の占める割合が 33.9%（22/65 例）と他の区分（13.6～17.9%）と比較して高かったことが影響した可能性があると考ええる。

総貼付期間⁵⁾別では、無効率は「3 日未満」100 %（1/1 例）、「3 日以上 6 日未満」60.0 %（9/15 例）、「6 日以上 9 日未満」20.3 %（15/74 例）、「9 日以上 12 日未満」45.5 %（5/11 例）、「12 日以上 15 日未満」13.3 %（4/30 例）、「15 日以上 28 日未満」27.8 %（30/108 例）、「28 日以上 56 日未満」30.5 %（36/118 例）、「56 日以上 84 日未満」18.8 %（15/80 例）、「84 日以上」18.6 %（32/172 例）であった。調査例数の偏りが大きいため、明確な結論を得ることは困難であるものの、無効率が高値を示した総貼付期間 6 日未満の主な中止理由は、16 例中「死亡」8 例（50.0 %）、「効果不十

⁷⁾ 承認時までの試験（第Ⅱ相臨床試験、承認時添付資料 5.3.5.2.1: JNS005-JPN-A01 試験）では、副次評価項目として、「疼痛強度（疼痛の程度）」が本剤の使用成績調査と同様の基準で評価され、当該結果に基づき「無効率」が再集計された。

分」7例(43.8%)等であり、効果不十分例で早期に中止されたこと、死亡により貼付期間が十分ではなかったことが影響した可能性があると考える。

また、承認時に更に検討が必要とされた事項について、申請者は以下のように説明した。

先行オピオイド鎮痛剤の影響について、先行オピオイド鎮痛剤別の無効率は、モルヒネ製剤 25.2% (35/139 例)、オキシコドン製剤 23.7% (97/409 例)、フェンタニルクエン酸塩注射剤 14.8% (4/27 例) であり、大きな差は認められなかった。

切り替え後のレスキュー薬による影響について、貼付開始後 3 日間のレスキュー薬の有無別の貼付開始 1 週間後における無効率(安全性解析対象から除外された有効性判定不能 238 例のうち、1 週後の有効性判定がなされた 101 例を含む) は、レスキュー薬「あり」24.5% (100/408 例)、レスキュー薬「なし」16.9% (51/302 例) であった。切り替え理由として「コントロール不十分のため」の占める割合がレスキュー薬「あり」では 20.3% (83/408 例) と、レスキュー薬「なし」16.6% (50/302 例) と比較して高かったことが影響した可能性があると考える。

貼付部位による影響について、貼付部位別の無効率は、「胸部」23.4% (112/479 例)、「腹部」30.0% (12/40 例)、「上腕部」20.0% (7/35 例)、「大腿部」0% (0/12 例)、「背部」0% (0/8 例)、「貼付部位混合」50.0% (16/32 例)、「貼付部位不明」0% (0/3 例) であった。「貼付部位混合」で無効率が高値を示した要因は特定されなかったが、その他の部位で大きな違いは認められなかった。

以上より申請者は、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

2-2 旧製剤（デュロテップパッチ）の使用成績調査

2-2-1 安全性

収集された 1,691 例から登録違反 202 例及び未貼付 3 例の計 205 例を除外した 1,486 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例 205 例に副作用は認められなかった。

副作用発現症例率は 21.7% (323/1,486 例) であった。発現した器官別大分類別の主な副作用は、胃腸障害 10.0% (149 例)、神経系障害 6.9% (102 例)、臨床検査 6.1% (90 例) 等であり、主な副作用発現件数は、傾眠 95 件、悪心 90 件、便秘 78 件等であった。重篤な副作用は 13 例 20 件に認められ、呼吸不全 3 件、呼吸抑制 2 件、急性呼吸不全、高カルシウム血症、譫妄、肺水腫、悪心、嘔吐、肝不全、疼痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血小板数減少、動脈血酸素飽和度 (PO₂) 低下、血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加、転倒・転落 各 1 件であり、このうち 13 件 (呼吸不全 3 件、呼吸抑制、急性呼吸不全、肺水腫、AST 増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血小板数減少、PO₂ 低下、血中 ALP 増加、転倒・転落 各 1 件) は転帰死亡であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、本剤の使用成績調査と同様の計 19 項目について検討された。その結果、既往歴、合併症、併用薬剤及び併用療法の有無において副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

副作用発現率は、既往歴の有無別では、既往歴「あり」25.9% (157/607 例)、既往歴「なし」19.0% (163/857 例) (不明 22 例を除く)、合併症の有無別では、合併症「あり」28.8% (179/621 例)、合併症「なし」16.5% (142/860 例) (不明 5 例を除く)、併用薬剤の有無別では、併用薬剤

「あり」22.2 % (317/1,426 例)、併用薬剤「なし」10.0 % (6/60 例)、併用療法の有無別では、併用療法「あり」28.2 % (58/206 例)、併用療法「なし」20.6 % (263/1,276 例) (不明4例を除く)であり、既往歴「あり」、合併症「あり」、併用薬剤「あり」及び併用療法「あり」で副作用発現率が高値を示したが、いずれの患者背景要因においても、発現した副作用はオピオイド鎮痛剤の主な副作用である神経系障害、胃腸障害等であり、副作用の種類及び重篤度に異なる傾向は認められなかった。

2-2-2 有効性

安全性解析対象1,486例から有効性判定不能182例、オピオイド鎮痛剤以外からの切り替え(重複あり)135例(非ステロイド性消炎鎮痛剤91例、非麻薬性オピオイド鎮痛剤36例、副腎ホルモン剤8例)及び登録違反54例の計371例を除外した1,115例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、「疼痛の程度」を担当医師により「重度(我慢できない程度)、中等度(我慢できる程度)、軽度(気にならない程度)、なし(痛みはない)」の4段階で評価され、貼付開始2週間後(又は中止時)に貼付開始時と比較して1段階以上悪化した症例及び「重度又は中等度」から改善しなかった症例の割合が「無効率」とされた。無効率は17.8 % (198/1,115 例)であった。有効性に影響を及ぼす要因として、本剤の使用成績調査と同様の計17項目について検討された。その結果、癌性疼痛の罹病期間及び総貼付期間⁵⁾において無効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

癌性疼痛の罹病期間別では、無効率は「3ヶ月未満」15.2 % (109/718 例)、「3ヶ月以上6ヶ月未満」20.3 % (42/207 例)、「6ヶ月以上1年未満」27.5 % (30/109 例)、「1年以上」17.7 % (12/68 例) (不明13例を除く)であり、1年未満までは罹病期間が長いほど無効率が高値を示す傾向が認められたが、明確な要因は特定されず、いずれも30%未満であったことから、臨床的に大きな問題とはならないと考える。

総貼付期間⁵⁾別では、無効率は「3日未満」45.5 % (10/22 例)、「3日以上6日未満」35.2 % (25/71 例)、「6日以上9日未満」36.0 % (27/75 例)、「9日以上12日未満」22.5 % (18/80 例)、「12日以上15日未満」13.1 % (30/229 例)、「15日以上」13.8 % (88/638 例)であった。無効率が高値を示した総貼付期間12日未満の主な中止理由は、248例中「死亡」120例(48.4 %)、「有害事象」37例(14.9%)、「効果不十分」33例(13.3%)であり、死亡や有害事象の発現により貼付期間が十分ではなかったこと、効果不十分例で早期に中止されたことが影響した可能性があると考えられる。

医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)は、本剤は「オピオイド鎮痛剤」から切り替えて使用すると規定されているにもかかわらず、オピオイド鎮痛剤以外の前治療薬からの切り替え症例が認められることから、適正使用確保のための安全対策が適切に行われていたか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の使用成績調査において、安全性解析対象1,032例のうち、オピオイド鎮痛剤以外からの切り替え74例(7.2%)、前治療薬なし96例(9.3 %)が認められたこと、しかしながら、前治療薬が不適切(前治療薬「なし」を含む)であることに起因すると考えられる重篤な副作用は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、適正使用確保のための安全対策について、承認時より本剤は「既にオピオ

イド鎮痛剤を投与している患者のみに使用すること」を情報提供してきたこと、更に平成 22 年 7 月には、非癌性の慢性疼痛患者であるが、オピオイド忍容性が十分に確認されていない症例に投与したことによる、死亡を含む重篤な副作用 3 例（心筋梗塞、急性心不全、意識レベルの低下・呼吸抑制 各 1 例）が集積されたため、「適正使用徹底のお願い」を配布し、再度注意喚起の徹底を図ったこと、今後も継続的に安全対策を講じていくことを説明した。

機構は、本剤の使用成績調査において、オピオイド鎮痛剤以外からの切り替えや前治療なしの症例が全体の 1 割程度認められたことから、十分な安全対策が講じられたとは言い難いと考えるものの、癌性疼痛患者においては、前治療薬の不適切な使用による重篤な有害事象は報告されていないことから、今後も継続的に「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る」ことを含む適正使用に関する情報提供を行うこととし、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特別な背景を有する患者について

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）及びに長期使用例については、本剤及び旧製剤の使用成績調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦は使用成績調査では収集されなかったが、自発報告より 1 例収集され、小児（15 歳未満）は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）について、安全性解析対象として 1,434 例、有効性解析対象として 940 例が抽出された。高齢者の副作用発現率は 16.1 % (231/1,434 例) であり、非高齢者（65 歳未満）19.6 % (212/1,084 例) を上回らず、高齢者に特有の副作用は認められなかった。高齢者の無効率は 18.3 % (172/940 例) であり、非高齢者 22.1 % (173/784 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者について、安全性解析対象として 137 例、有効性解析対象として 82 例が抽出された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 18.3 % (25/137 例) であり、腎機能障害を有しない患者 17.6 % (418/2,381 例) と比較して有意差は認められず、腎機能障害を有する患者に特有の副作用は認められなかった。腎機能障害を有する患者の無効率は 23.2 % (19/82 例) であり、腎機能障害を有しない患者 19.9 % (326/1,642 例) と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者について、安全性解析対象として 517 例、有効性解析対象として 346 例が抽出された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 13.9 % (72/517 例) であり、肝機能障害を有しない患者 18.5 % (371/2,001 例) を上回らず、肝機能障害を有する患者に特有の副作用は認められなかった。肝機能障害を有する患者の無効率は 21.1 % (73/346 例) であり、肝機能障害を有しない患者 19.7 % (272/1,378 例) と比較して有意差は認められなかった。

長期使用例（総貼付期間⁵⁾ 28 日以上）について、安全性解析対象として 819 例、有効性解析対象として 465 例が抽出された。長期使用例における副作用発現率は 17.2 % (141/819 例) であり、非長期使用例（総貼付期間 28 日未満）17.8 % (302/1,698 例) と比較して有意差は認められなかった。長期使用例の無効率は 20.7 % (96/465 例) であり、非長期使用例 19.8 % (249/1,259 例) と比較して有意差は認められなかった。

妊産婦について、慢性（難治性）疼痛に対して旧製剤が適用外使用され、妊娠前から計 37 週間貼付され、出産後も貼付継続された 1 例が収集された。分娩時まで妊産婦、胎児及び新生児に有害事象は認められなかった。なお、申請者は当該報告医師に対して、適応外使用を控えるよう注

意を行った。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）及び長期使用例における安全性及び有効性について、高齢者及び肝・腎機能障害のある患者はいずれも「慎重投与」として既に注意喚起しており、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないことを説明した。

機構は、特別な背景を有する患者について、現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、188 例 257 件（本剤の使用成績調査 21 件、旧製剤の使用成績調査 58 件、自発報告 178 件）であった。このうち、重篤な副作用は 126 例 177 件であり、主な副作用発現件数は、呼吸抑制 24 件、悪心 16 件、嘔吐 13 件、意識変容状態 10 件、譫妄 9 件、傾眠 9 件、呼吸不全 7 件等であり、転帰死亡は 36 件（呼吸抑制 4 件、呼吸不全 4 件、急性呼吸不全 2 件等）であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤を含む）は、264 例 341 件（重篤 67 件、非重篤 274 件）であり、主な副作用発現件数は、血中尿素増加 22 件、接触性皮膚炎 19 件、ALP 増加 18 件、呼吸不全 7 件、呼吸抑制 4 件、無呼吸 3 件、急性呼吸不全 2 件、呼吸停止 1 件等であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

呼吸抑制とその関連事象（呼吸不全、無呼吸、急性呼吸不全、呼吸停止等）については、承認時より「重大な副作用」として「呼吸抑制」を記載し、「重要な基本的注意」の項に使用にあたっては慎重な患者選択と十分な観察が必要である旨を注意喚起しているが、致死的転帰は予測困難であり、17 件中 10 件が転帰死亡であった。しかしながら、転帰死亡 10 件のうち、4 件は貼付前より呼吸困難又は呼吸不全を認めており、「呼吸機能障害のある患者」は「慎重投与」として既に注意喚起していること、その他の症例は原疾患の悪化や合併症等が影響した可能性があり、死亡との関連性が明確ではないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考える。なお、平成 22 年 1 月に添付文書の改訂を行い、「呼吸抑制」の症状として「無呼吸」及び「換気低下」を追記した。

接触性皮膚炎については、平成 22 年 1 月に添付文書の改訂を行い、「その他の副作用」の項に「皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）」を追記した。

血中尿素増加及び ALP 増加については、関連性が明確ではないため、現時点では特段の対応を行わず、今後も情報の収集に努めることとする。

また、過量投与、依存及び乱用について、申請者は以下のように説明した。

過量投与について、貼付部位の温度上昇に伴い、フェンタニルの吸収量が増加したと疑われる過量投与が 7 件（いずれも自発報告）集積され、このうち 4 件が転帰死亡であった。貼付部位の温度が上昇した要因と発現した副作用は、入浴 3 件（脱水・低血圧・低酸素症、意識喪失、浮動性めまい）、発熱（心停止）、サウナ（死亡）、電気毛布（呼吸抑制）及び電気こたつ（意識障害・遅発性低酸素血症）各 1 件であった。貼付部位の温度上昇に伴う過量投与については、承認時より「重要な基本的注意」の項に「熱源に接しないようにすること」及び「熱い温度での入浴を避けさせるようにすること」と記載するとともに、「40℃以上の発熱が認められる患者」は「慎重投与」として注意喚起しているが、平成 22 年 1 月に新たに「警告」欄を設け、「貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある」旨を記載

して更なる注意喚起を行った。

依存及び乱用について、再審査期間中に誤用 1 件、依存 2 件（いずれも自発報告）が集積され、薬物乱用に関する報告は集積されなかった。誤用 1 件は、旧製剤を処方された癌性疼痛患者の家族が消炎鎮痛剤と誤認して貼付し、貼付 1 日後に電気こたつ使用下で意識障害及び遅発性低酸素血症（いずれも重篤）を発現したが、ナロキソン塩酸塩の投与により回復した症例であった。依存 2 件は、いずれも非重篤で、1 件は癌性疼痛に対して旧製剤 2.5 mg を、貼付 3 ヶ月後までは 3 日毎、それ以降は倦怠感等のため 2 日毎に貼付し、10 ヶ月後に身体依存が疑われた症例で、モルヒネ硫酸塩皮下投与併用下で減量・中止し、貼付 19 ヶ月後に回復した。他の 1 件は神経障害性疼痛に対して旧製剤が適用外使用された症例で、貼付直後の満足感があるため精神依存が疑われ、転帰は不明であった。依存及び乱用については、承認時より「重大な副作用」の項に「連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること」、平成 22 年 1 月より「乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するための観察を十分に行うこと」を記載して注意喚起を行っているが、今後も医療従事者に対する情報提供や流通管理を行い、適正使用の推進に努めることとする。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、不適正な使用は呼吸抑制や過量投与等の致死的な副作用を発現するおそれがあることから、今後も副作用の集積に努めるとともに、適正使用推進のための措置を適切に講じる必要があると考える。

5. 相互作用について

再審査期間中に相互作用と関連する副作用は 5 件（いずれも自発報告）収集された。リファンピシン（3 件）又はカルバマゼピン（1 件）併用による疼痛の増強、シクロスポリン（1 件）併用下でフェンタニル貼付剤を中止後に退薬症候（吐気、不穏、下痢、発汗）が認められた症例で、いずれも肝代謝酵素 CYP3A4 との相互作用による血中フェンタニル濃度の低下又は増加が疑われたが、血中濃度との相関は確認されていない。これについて申請者は、CYP3A4 との相互作用は、平成 18 年 8 月に「相互作用」の項の冒頭に「本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される」と記載するとともに、「併用注意」として「イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、フルボキサミン」を追記しているが、更にこれらの薬剤を「CYP3A4 阻害作用を有する薬剤」として例示する形式に記載整備する予定であること、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤に関しては、現時点では関連性が明確な報告はないため、今後も情報の収集に努めることを説明した。

機構は、相互作用について、現時点で必要な注意喚起はなされていると判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報について

平成 22 年 4 月現在、本剤又は旧製剤は、「癌性疼痛」又は「慢性疼痛」（非癌性疼痛を含む）の効能・効果で、米国、英国、ドイツ等を含む 92 ヶ国で承認されている。再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された措置報告は 22 件で、いずれも海外における措置報告であった。

このうち 9 件は旧製剤の薬液漏れによる製品回収に関する措置報告であり、本邦においては、同一ロットの製品は輸入されていないため、特段の措置を講じる必要はなかった。

8 件は適正使用に関する海外規制当局からの勧告又は使用上の注意の改訂であり、その概要は下表のとおりであった。8 件中 6 件は過量投与による死亡又は重篤な副作用が報告されたことを受け、適正使用を促すことを目的として講じられた措置であり、本邦においては既に注意喚起がなされていること、オピオイド放出制御製剤の添付文書の統一化に関しては本邦では該当しないこと、核磁気共鳴画像診断装置（MRI）検査時の皮膚の熱傷に関しては国内市販製剤の支持体には金属は含まれておらず、同様の事例は報告されていないことから、本邦においては、これらの海外措置報告に伴う新たな対応はなされなかった。

表 適正使用に関する海外規制当局からの勧告又は使用上の注意の改訂の概要

報告国	報告年月	概要
米国	平成 17 年 6 月	FDA からオピオイド放出制御製剤の添付文書を統一化（適応症を「慢性疼痛の管理」から「持続性の中等度から重度の慢性疼痛の管理」へ変更、オピオイド耐性患者限定の使用であることの追記等）の要請を受け、2005（平成 17）年 6 月に添付文書改訂に関する Dear Healthcare Professional Letter を配布した。
	平成 17 年 8 月	過量投与による死亡又は重篤な副作用が報告されていることを受け、FDA は 2005（平成 17）年 7 月に、最低用量での処方、持続性疼痛のみへの使用、保管及び廃棄方法の指導、過量投与の徴候の観察等の適正使用を促すため、医療従事者及び患者向けに Public Health Advisory を発出した。
	平成 20 年 1 月	過量投与による死亡又は重篤な副作用の報告が続いていることを受け、FDA は 2005（平成 17 年）7 月に続き、2007（平成 19）年 12 月に医療従事者向けに適正使用に関する Public Health Advisory を再度発出した。
	平成 20 年 6 月	企業は自発的に、2008（平成 20）年 6 月に適正使用を促すことを目的とした Dear Healthcare Professional Letter を配布した。
	平成 21 年 3 月 平成 21 年 4 月	FDA は 2009（平成 21）年 3 月に、核磁気共鳴画像診断装置（MRI）検査を実施した場合、皮膚の熱傷を引き起こす可能性があるため、医療従事者及び患者向けに検査中は貼付剤を取り外すよう指導する旨の Public Health Advisory を発出した。
カナダ	平成 17 年 9 月	誤用及び乱用を含む不適切な使用による死亡例が報告されていることを受け、企業は Health Canada と協議し、2005（平成 17）年 9 月に適正使用を促すため、医療従事者向けに Dear Doctor Letter、患者向けに Public Advisory をそれぞれ配布した。
	平成 21 年 1 月	企業は Health Canada と協議し、2009 年（平成 21）年 1 月に、モルヒネ及びヒドロモルフォンからの切り替え換算比を注射剤/経口剤/坐剤の等鎮痛比に基づき改訂し、適切な換算がなされないと重篤で生命を脅かす低換気を引き起こす可能性があること、オピオイド治療経験のない患者や急性疼痛の患者には禁忌であることを含め、医療従事者向けに Dear Healthcare Professional Letter を配布した。
英国	平成 20 年 9 月	誤投与や小児の偶発曝露を含む不適切な取扱いによる死亡又は重篤な有害事象の報告を受け、MHRA は医療従事者向けに 2008（平成 20）年 9 月発行の Drug Safety Update（定期的月刊電子的報告）にて、適切な使用方法、保管及び管理方法等の適正使用を促すための勧告を掲載した。

5 件は企業中核データシート（Company Core Data Sheet: CCDS）改訂に関する報告であり、オピオイドに忍容性がない患者に対する注意喚起、貼付部位の温度上昇を来す外部熱源の例示、CYP3A4 阻害剤との相互作用、妊娠中に使用した場合の新生児薬物離脱症候群、新たに集積された有害事象、パッチを分割・切断しないこと等が追記された。本邦においては、これらの CCDS 改訂を踏まえ、添付文書へ適切に反映された。

機構は、措置報告について、現時点で必要な対応はなされていると判断した。

7. 研究報告について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 3 件で、いずれも安全性に関する研究報告で、CYP3A4 阻害作用を有するトロレアンドマイシン（本邦未承認）との相互作用、ラットにおける腫瘍転移のリスク増大及びフェンタニル貼付剤の後発品に係る薬物乱用の規制プログラムの要請に関する報告 各 1 件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

トロレアンドマイシンとの相互作用については、「併用注意」の項に「CYP3A4 阻害作用を有す

る薬剤」として記載する（「5. 相互作用」の項参照）。

ラットにおける腫瘍転移のリスク増大については、フェンタニルの発がん性を示唆するものではなく、外来性の腫瘍細胞の転移が増加したとの報告であり、臨床上の影響は不明であるため、現時点では特段の対応は不要と判断した。

フェンタニルの後発品に係る規制プログラムの要請については、米国における先発品の承認取得企業（米国 ALZA 社）が、後発品が市販された場合に、製剤特性の違いを踏まえた薬物乱用の規制プログラムを講じるよう FDA に要請した嘆願書であり、乱用のリスク要因として挙げられた外部熱源への接触や分割・切断に関する注意喚起は既に行っていること、本邦においては、薬物乱用の報告はないことから、現時点では特段の対応は行わず、今後も情報の収集に努めることとした。

機構は、研究報告について、現時点で必要な対応はなされていると判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上