

再審査報告書

平成 27 年 11 月 12 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	<u>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は限る。）</u> 1. 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 2. <u>中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛</u>
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	1. 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】 2. 平成 22 年 1 月 20 日 【 <u>中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛</u> 】
再 審 査 期 間	1. 【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 mg 及び同パッチ 10 mg（再審査期間 8 年）の残余期間* 2. <u>【中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛】</u> ：4 年
備 考	*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 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

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、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」）の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、調査予定症例数（登録症例数）を 500 例、観察期間を貼付開始日から本剤による治療を終了又は中止後 1 週間¹、最長観察期間（本剤による治療を継続している場合）を 1 年間とし、平成 22 年 2 月から平成 25 年 3 月に実施された。登録は中央登録方式にて行われ、国内 146 施設から 508 例が収集された。

なお、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。

¹ 薬物離脱症候群の発現状況を確認するため、終了又は中止後 1 週間と設定された。

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

2-1. 安全性

収集された 508 例から、契約期間外回収症例² 2 例、登録違反症例³ 4 例、本剤投与未確認症例 3 例の計 9 例を除外した 499 例が安全性解析対象症例とされた。なお、安全性解析対象除外症例に有害事象は認められなかった。

観察期間中の副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は、52.5%（262/499 例、604 件）であり、承認時までの試験における副作用発現率 89.8%（167/186 例、821 件）と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用（器官別大分類）の発現率は、胃腸障害 35.9%（179/499 例）、神経系障害 26.3%（131/499 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 7.6%（38/499 例）、精神障害 4.6%（23/499 例）等であった。また、主な副作用の内訳は、悪心 121 件、傾眠 112 件、便秘 91 件、嘔吐 45 件、浮動性めまい 23 件であり、承認時までの試験と比較して、発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。このうち、重篤な副作用は 39 例に 75 件認められ、内訳は嘔吐及び薬剤離脱症候群各 7 件、悪心 6 件、譫妄、薬物依存、傾眠、便秘各 3 件等であった。転帰が死亡であった症例は、2 例 3 件（急性胆嚢炎、心不全、肺炎各 1 件）認められた。

副作用発現までの日数別では、30 日未満 38.0%（188/495 例）、30 日以上 60 日未満 10.8%（44/408 例）、60 日以上 90 日未満 7.7%（27/350 例）、90 日以上 180 日未満 11.4%（35/308 例）、180 日以上 270 日未満 8.3%（21/252 例）、270 日以上 360 日未満 10.4%（23/222 例）、360 日以上 2.3%（4/174 例）、不明 100%（13/13 例）であった。不明を除くと 30 日未満の副作用発現率が最も高かったが、発現した副作用の種類に発現時期による特段の違いは認められなかった。

安全性解析対象症例 499 例のうち、242 例で本剤の貼付が中止された。貼付期間別の中止状況は、30 日未満 82 例、30 日以上 90 日未満 81 例、90 日以上 180 日未満 33 例、180 日以上 360 日未満 44 例、360 日以上 2 例であった。主な中止理由の内訳は、患者の希望 76 例、原疾患の進行・悪化 8 例、合併症及びその随伴症状 9 例、有害事象 69 例、死亡 4 例であった。死亡により中止に至った 4 例のうち 3 例では本剤との因果関係が否定され、1 例では因果関係不明とされた。有害事象により中止に至った 69 例のうち、中止までの日数は、30 日未満が 36 例（43.9%）と最も多く、有害事象の内訳は、悪心 27 件、傾眠 11 件、嘔吐 10 件、浮動性めまい 6 件等であり、発現した副作用の種類に中止の有無による特段の違いは認められなかった。

慢性疼痛が対象である本調査の副作用発現状況について、癌性疼痛を対象に実施された使用成績調査と比較したところ、副作用発現率は癌性疼痛 17.6%（443/2518 例）、慢性疼痛 52.5%（262/499 例）であり、主な副作用の発現状況は表 1 のとおりであった。

表 1 製造販売後調査における主な副作用の発現状況

主な副作用	癌性疼痛（2518 例）	慢性疼痛（499 例）
傾眠	5.3%（133 例）	22.4%（112 例）
悪心	5.0%（126 例）	24.2%（121 例）
便秘	4.2%（107 例）	18.2%（91 例）
嘔吐	2.7%（68 例）	9.0%（45 例）

表 1 について、効能・効果により本剤の貼付用量及び貼付時間が異なるため単純に比較するこ

² 契約開始日より前から本剤の貼付が開始された症例

³ 登録期限を超過して登録された症例

とはできないが、いずれの調査においても主な副作用はオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象であり、発現した副作用の種類に特段の違いは認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、本剤の使用理由⁴、入院・外来区分、診療科、診断名／原疾患名、慢性疼痛部位、慢性疼痛の分類⁵、罹病期間、オピオイド鎮痛剤の使用期間、既往歴の有無、合併症の有無、前治療薬（オピオイド鎮痛剤）の有無、本剤への切替え理由、初発副作用発現までの貼付用量、初発副作用発現までの期間、併用薬剤の有無、1回平均貼付用量、初回貼付用量、貼付開始前後のオピオイド鎮痛剤レスキューの有無、併用療法の有無について検討された。その結果、慢性疼痛の分類、既往歴の有無、1回平均貼付用量、診療科、合併症の有無、併用薬剤の有無において、副作用発現率に有意差が認められたが、申請者は発現状況について以下のように説明した。

慢性疼痛の分類別の副作用発現率は、侵害受容性疼痛 38.6% (34/88 例)、神経障害性疼痛 57.2% (135/236 例)、非器質的疼痛 100% (1/1 例)、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛 53.2% (92/173 例)、その他複数 0% (0/1 例)であった。侵害受容性疼痛において認められた副作用 (81 件)の内訳は、悪心 18 件、傾眠 16 件、嘔吐 9 件等であった。同様に、神経障害性疼痛において認められた副作用 (301 件)では傾眠、悪心各 58 件、便秘 50 件等、非器質的疼痛において認められた副作用 (2 件)では便秘、悪心各 1 件、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛において認められた副作用 (220 件)では悪心 44 件、傾眠 38 件、便秘 32 件等であった。

既往歴の有無別では、有 62.7% (104/166 例)、無 47.4% (158/333 例)であった。

1回平均貼付用量別では、2.1 mg 未満 85.7% (6/7 例)、2.1 mg 以上 4.2 mg 未満 48.5% (181/373 例)、4.2 mg 以上 6.3 mg 未満 66.2% (45/68 例)、6.3 mg 以上 58.8% (30/51 例)であった。いずれの用量においても、主な副作用は、悪心、便秘、傾眠、嘔吐、倦怠感であった。

診療科別では、麻酔科・ペインクリニック系 58.1% (226/389 例)、整形外科系 33.3% (28/84 例)、その他 30.8% (8/26 例)、合併症の有無別では、有 55.0% (213/387 例)、無 43.8% (49/112 例)、併用薬剤の有無別では、有 54.9% (259/472 例)、無 11.1% (3/27 例)であった。いずれの患者背景についても、発現した副作用の種類に特段の違いは認められず、副作用発現率に有意差が認められた原因の特定には至らなかった。

本剤は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用されることから、本剤への切替え前後における安全性に先行オピオイド鎮痛剤が及ぼす影響についても検討された。安全性解析対象 499 例における先行オピオイド鎮痛剤別の副作用発現率⁶は、モルヒネ製剤単独 36.4% (48/132 例)、コデイン製剤単独 41.2% (96/233 例)、その他オピオイド鎮痛剤単独 36.2% (34/94 例)、2剤以上使用 22.2% (2/9 例)であり、発現した副作用の種類が先行オピオイド鎮痛剤により異なる傾向は認められなかった。先行オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えた症例 468 例におけるオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象 (便秘、眠気、嘔気、嘔吐)の発現状況について、切替え前後で比較したところ、本剤開始前では便秘 190 件、眠気 64 件、嘔気 49 件、嘔吐 19 件、観察期間中⁷では便秘 164 件、眠気 131 件、嘔気 120 件、嘔吐 41 件であり、眠気、嘔気、嘔吐は本剤開始前と比べて開始後に発現症

⁴ 「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」、「その他」

⁵ 「侵害受容性疼痛」、「神経障害性疼痛」、「非器質的疼痛」、「侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛」、「その他複数」

⁶ 本剤貼付 1 週間前までに使用されたオピオイド鎮痛剤を「先行オピオイド鎮痛剤」とし、本剤貼付開始 1 ヶ月後までに発現した副作用を対象とした。

⁷ 本剤貼付開始から 3 ヶ月後までに発現した副作用を対象とした。

例数が増加した。本剤貼付開始 7 日以内に新たに発現又は悪化がみられた事象は悪心 47 件、嘔吐 17 件、便秘 32 件、傾眠 42 件であり、そのうち重篤症例は 2 例 5 件（悪心、嘔吐各 2 件、便秘 1 件）であった。転帰は未回復 8 例 10 件、不明 2 例 4 件を除き、全て回復又は軽快であり、申請者は、切替え前後の安全性に問題はなかったと判断している。

なお、先行オピオイド鎮痛剤未使用症例が 31 例認められた⁸。先行オピオイド鎮痛剤未使用症例における副作用発現率は 38.7%（12/31 例）であり、内訳は悪心 10 件、傾眠 6 件、便秘 4 件等であった。発現した副作用の種類に先行オピオイド鎮痛剤使用例と異なる傾向は認められず、全て非重篤であった。

本剤への切替え 1 週間後におけるレスキュー薬の使用の有無別の副作用発現率は有 24.1%（33/137 例⁹）、無 22.4%（80/358 例）であり、本剤への切替え後にレスキュー薬を使用した患者において副作用発現率が高くなる傾向は認められず、発現した副作用の種類が異なる傾向も認められなかった。

本剤は 3 日ごとに貼り替える製剤であるが、3 日未満で貼り替えた症例が 124 例認められた。このうち、貼替え日又は副作用発現日が不明の 6 例を除く 118 例において副作用が認められたが（貼替え前：40 例 101 件、貼替え後：52 例 141 件）、3 日未満で貼り替えた症例と 3 日間貼付した症例とで発現した副作用の種類が異なる傾向は認められなかった。申請者は、3 日未満で貼り替えた症例における副作用発現率は 66.9%（83/124 例）であり、3 日間貼付した症例における副作用発現率の 47.7%（179/375 例）よりも高い傾向が認められたが、有害事象発現のため貼り替えた症例が 33.9%（42/124 例）であったことが影響していると考えられること、不適切な貼替えに関する情報を入手した場合、速やかに医薬情報担当者による医療従事者への注意喚起を行っている」と説明した。

2-2. 有効性

安全性解析対象 499 例から、登録違反症例 10 例、適応外症例（オピオイド鎮痛剤以外からの切替え症例）30 例、有効性判定不能症例 38 例、有効性評価未実施症例 3 例の計 81 例を除外した 418 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で担当医師により総合的に評価された。有効性解析対象 418 例のうち、323 例が有効であり、有効率¹⁰は 77.3%であった。承認時まで実施された試験のうち、長期投与試験における有効率は 84.0%（89/106 例）であり、本調査と比較して有意差は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、本剤の使用理由、入院・外来区分、診療科、診断名、慢性疼痛部位、慢性疼痛の分類⁵、罹病期間、前治療薬（オピオイド鎮痛剤）の有無、前治療薬（オピオイド鎮痛剤）の使用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、本剤への切替え理由、貼付開始前後のオピオイド鎮痛剤レスキューの有無、1 回平均貼付用量、総貼付用量、貼付終了までの期間、併用薬剤の有無、初回貼付用量、併用療法の有無、貼付開始前 VAS 値について

⁸ 本剤貼付開始 1 ヶ月前から 1 週間前までにオピオイド鎮痛剤が使用されていた 11 例、本剤貼付開始 1 ヶ月前までにオピオイド鎮痛剤が使用されていなかった 20 例

⁹ レスキュー薬使用症例のうち、副作用発現時期が不明の症例 3 例が除かれた。

¹⁰ 有効率 (%) = 有効症例数 / (有効症例数 + 無効症例数) × 100

検討された。その結果、入院・外来区分、慢性疼痛の分類⁵、総貼付用量、貼付終了までの期間、併用療法の有無において有効率に有意差が認められ、申請者は有意差が認められた原因について以下のように説明した。

有効率について、入院・外来区分別では、外来 75.3% (274/364 例)、入院 84.6% (11/13 例)、外来⇄入院¹¹ 92.7% (38/41 例)であった。同様に、慢性疼痛の分類別では侵害受容性疼痛 85.1% (63/74 例)、神経障害性疼痛 70.2% (144/205 例)、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛 83.3% (115/138 例)、その他複数 100% (1/1 例)であった。いずれの背景因子についても、有意差が認められた原因は特定できなかった。総貼付用量別では、63 mg 未満 47.8% (54/113 例)、63 mg 以上 126 mg 未満 78.7% (37/47 例)、126 mg 以上 189 mg 未満 86.2% (25/29 例)、189 mg 以上 378 mg 未満 85.3% (93/109 例)、378 mg 以上 567 mg 未満 98.5% (64/65 例)、567 mg 以上 756 mg 未満 89.5% (17/19 例)、756 mg 以上 91.7% (33/36 例)であった。63 mg 未満の有効率が最も低かったが、十分な貼付用量に達する前に本剤を中止したことが原因と考えられた。貼付終了までの期間別では、30 日未満 36.7% (18/49 例)、30 日以上 60 日未満 52.1% (25/48 例)、60 日以上 90 日未満 68.4% (26/38 例)、90 日以上 180 日未満 80.0% (40/50 例)、180 日以上 270 日未満 78.6% (22/28 例)、270 日以上 360 日未満 89.7% (35/39 例)、360 日以上 94.6% (157/166 例)であった。30 日未満及び 30 日以上 60 日未満において有効率が低かったが、これらの部分集団における総貼付用量 63 mg 未満の割合はそれぞれ 100% (49/49 例) 及び 89.5% (43/48 例) であり、十分な貼付用量に達する前に本剤を中止したことが原因と考えられた。併用療法の有無別では、有 83.8% (124/148 例)、無 73.7% (199/270 例) であり、主な併用療法の内訳はリハビリテーション療法 62 例、神経ブロック 46 例、中枢神経系刺激 14 例であった。

本剤への切替え前後のオピオイド鎮痛剤レスキュー薬の使用状況は表 2 のとおりであり、本剤への切替えによりレスキュー回数が増加する傾向は認められなかった。

表 2 本剤への切替え前後のオピオイド鎮痛剤レスキュー薬の使用状況

観察時期	レスキュー薬 使用症例	レスキュー回数		投与回数不明 症例数
		症例数	投与回数	
貼付開始前 1 週間	93	92	9.98±10.33	1
貼付開始 1 週間目	140	138	8.77±10.04	2
貼付開始 2 週間目	127	124	10.18±12.45	3
貼付開始 3 週間目	115	112	9.74±10.31	3
貼付開始 4 週間目	110	108	9.42±9.40	2

平均値±標準偏差

2-3. 重点調査項目

本剤はオピオイド鎮痛剤であり、オピオイド鎮痛剤投与時に特徴的に認められる呼吸抑制に関連する副作用、薬物依存、薬物離脱症候群の情報を確実に収集する必要があることから、これらが重点調査項目として設定され、申請者は以下のように説明した。

呼吸抑制に関連する副作用の発現率は 0.4% (2/499 例) であり、事象はいずれも呼吸抑制であり非重篤であった。1 例は本剤継続中に軽快、他の 1 例は本剤の減量により翌日には回復した。なお、重篤な呼吸抑制が自発報告で 9 例報告されている。

¹¹ 観察期間中の 3 時点 (本剤貼付開始時、3 ヶ月後、12 ヶ月後) において、入院から外来、又は、外来から入院に変更された症例

薬物依存の発現率は0.6% (3/499例)であった。1例は治療開始時に感情面の不安定さが認められ、オピオイド鎮痛剤の増量に注意しながら治療が行われていたが薬物依存が発現した。他の2例はモルヒネ依存と考えられたこと、本剤中止後に離脱症候群が認められたことから、本剤による薬物依存の可能性は低いと考えられた。いずれの症例も死亡等の重大な転帰には至っていない。

薬物離脱症候群¹²の発現率は1.8% (9/499例)であり、内訳は離脱症候群2例、薬剤離脱症候群7例であった。全例で本剤の減量又は中止後に退薬症候が発現したが、発汗、冷汗、ふるえ、悪寒、動悸、倦怠感、発熱、イライラ感等が主な症状であり、重大と考えられる症状はなかった。なお、申請者は、呼吸抑制、薬物依存、薬剤離脱症候群のいずれについても、使用上の注意の「重要な基本的注意」又は「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に記載済みであり、新たな注意喚起は不要と説明している。

2-4. 特別な背景を有する患者

高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者について、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において収集された症例より抽出し、安全性及び有効性に関する検討が行われた。なお、小児（15歳未満）については、再審査期間中に収集された症例はなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として262例、有効性解析対象症例として218例が収集された。高齢者での副作用発現率は50.8% (133/262例)であり、非高齢者（65歳未満）54.4% (129/237例)と比較して有意差は認められなかった。高齢者に認められた主な副作用の内訳は、悪心58件、便秘53件、傾眠49件、嘔吐23件であり、非高齢者と比較して発現した副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。高齢者における有効率は76.6% (167/218例)であり、非高齢者78.0% (156/200例)と比較して有意差は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として1例が収集された。本剤貼付開始翌日に傾眠と嘔吐が認められたが、いずれも非重篤であった。当該症例は、先行オピオイド鎮痛剤を使用していない適応外使用の症例であったため、有効性解析対象から除外された。なお、自発報告で10例の集積があった。2例は他人の製剤に接触したもので、転帰等の経過は不明である。他の8例のうち、4例は妊娠中を通して使用、2例は使用中に妊娠判明、2例は32週以降に使用した症例であった。本剤曝露による母親の副作用発現は認められず、新生児に関する転帰は、不明4例、異常なし3例、ダウン症候群2例、離脱症候群及び哺乳障害等1例であったが、離脱症候群及び哺乳障害等が認められた1例は1週間で症状が改善した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として21例、有効性解析対象症例として15例が収集された。腎機能障害を有する患者での副作用発現率は38.1% (8/21例)であり、腎機能障害を有しない患者53.1% (254/478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おける有効率は86.7% (13/15例)であり、腎機能障害を有しない患者76.9% (310/403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：安全性解析対象症例として17例、有効性解析対象症例として11例が収集された。肝機能障害を有する患者での副作用発現率は70.6% (12/17例)であり、肝機能障害

¹² 申請者により定義された重点調査項目名

を有しない患者 51.9% (250/482 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おける有効率は 54.5% (6/11 例) であり、肝機能障害を有しない患者 77.9% (317/407 例) と比較して有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用の発現例数と件数は、121 例 228 件（特定使用成績調査 39 例 75 件、自発報告及び文献・学会情報 82 例 153 件）であった。このうち使用上の注意から予測できる既知の副作用の発現例数と件数は 84 例 134 件であり、主な副作用の内訳は、薬剤離脱症候群及び離脱症候群計 20 件、嘔吐 13 件、意識変容状態及び意識レベルの低下並びに意識消失計 12 件、悪心 10 件、呼吸抑制 7 件、薬物依存及び依存計 6 件、譫妄 7 件であった。使用上の注意から予測できない未知の副作用の発現例数と件数は 63 例 94 件であり、主な副作用の内訳は、意識変容状態¹³及び意識レベルの低下¹³及び意識消失¹³並びに昏迷計 5 件であった。また、重篤な呼吸抑制は自発報告でのみ報告され、本剤の不適正な使用¹⁴が原因と考えられる症例が認められた。

転帰が死亡であった症例において副作用は 10 例に 12 件認められ、内訳は急性心不全、死亡各 2 件、肺炎、急性心筋梗塞、心不全、心筋梗塞、急性呼吸不全、各種物質毒性、間質性肺疾患、急性胆嚢炎各 1 件であり、心臓障害（急性心不全、心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞）による死亡症例の割合が高かった。

以上の死亡例について、申請者は以下のように説明した。急性心不全、心筋梗塞が認められた症例（各 1 例）はオピオイド鎮痛剤への忍容性確認をせずに本剤が処方された症例であったものの、いずれも本剤使用の有無が不明であり、糖尿病や高コレステロール血症等の合併症を有していたことから、これらの合併症が副作用発現に寄与した可能性が示唆される症例であった。急性呼吸不全及び各種物質毒性が認められた症例（1 例）は、8.4 mg パッチ 7 枚を使用した過量投与による呼吸抑制から呼吸停止に至った不適正使用に関連した死亡例と考えられるが、過量投与の原因は特定されていない。残りの症例は、経過詳細を含めて死因が不明であり、心不全等の診断がなされた症例や本剤使用の有無が不明の症例であった。以上より、転帰が死亡であったいずれの症例も死亡と本剤使用との関連が明確ではなかった。

また、申請者は、再審査期間中に認められた重篤な副作用の中には本剤の不適正な使用が原因の可能性のある症例が認められているが、本剤の適正使用については、承認時より継続的に周知活動を実施しており、現時点で新たな対応は不要と考えたと説明した（「7. 適正使用について」参照）。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

¹³ 致命的/生命を脅かす症例のため、申請者により未知と評価された。

¹⁴ オピオイド鎮痛剤忍容性未確認（1 例）、熱源接触又は発熱等による過量吸収（3 例）、併用注意薬の併用（1 例）、過量投与（1 例）等があった可能性が考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、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。

4. 相互作用

相互作用による副作用発現とされた症例は6例7件収集された。このうち本剤との相互作用が疑われたのは5件で、他の2件は本剤以外の薬物の相互作用と考えられた。5件の併用薬の内訳はクラリスロマイシン、フルボキサミン、トリアゾラム、ワルファリン、シルニジピン各1件であり、呼吸抑制や眠気、ふらつき、プロトンポンプ阻害剤等時間延長等の症状が発現したが、いずれも本剤又は併用薬の中止により症状は速やかに改善した。

申請者は、いずれの薬剤も本剤と同様に代謝酵素 CYP3A4 により代謝されることから、代謝酵素競合による本剤又は併用薬の血中濃度の上昇に伴い発現した症状と考えられるが、既に本剤の添付文書の相互作用／併用注意の項に「CYP3A4 阻害作用を有する薬剤：リトナビル、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、フルボキサミン等」を記載し、本剤の代謝が阻害されることにより呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがある旨を注意喚起しており、また、集積症例からは現時点で新たな安全性上の懸念は認められないが、今後も情報の収集に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 25 年 4 月現在、「癌性疼痛」又は「慢性疼痛」の効能・効果で、イギリス、フランス等を含む世界 80 カ国以上で承認されている。再審査期間中に機構に行われた措置報告は 17 件あり（いずれも海外措置報告）、その概要は表 3 のとおりであった。

表 3 再審査期間中の海外措置報告の概要

No.	報告年月日	公表国	概要
1	2010/3/18	カナダ	カナダにて、フェンタニル経皮剤の投与量換算表が改訂され、医療従事者、病院、一般消費者に通知された。
2	2012/4/27	カナダ	Health Canada は、フェンタニルとセロトニン症候群の関連についてレビュー中であり、以下の3点が公表された。 ①フェンタニルとセロトニン作用薬との併用によりセロトニン症候群を生じるおそれがあること ②過去10年間で併用例でのセロトニン症候群が疑われる症例が5例報告されていること ③フェンタニルによるセロトニン症候群が疑われる症例については Health Canada へ報告すること
3	2012/4/27	アメリカ	FDA は、フェンタニルへの意図しない曝露により生命を脅かす被害を防ぐため、患者、介護者、医療専門家に対してフェンタニルパッチを適切に保管、使用、廃棄することの重要性について再度注意喚起した。FDA は過去15年間に報告された小児におけるフェンタニルパッチへの意図しない曝露例26例を評価した。26例中10例が死亡、12例が入院で、16例は2歳以下であった。幼児は不適切に保管、廃棄されたフェンタニルパッチに触れる可能性があり、意図しない曝露のリスクが特に高い。医療従事者は患者へ適正使用・廃棄について促し、意図しない曝露症例を FDA に報告することとしている。
4	2012/6/22	アメリカ	米国で製造されたフェンタニル経皮吸収システムの1ロットに白い斑点があり、フェンタニルが結晶化したものであることが確認され、自主回収された。

No.	報告年月日	公表国	概要
5	2012/7/26	アメリカ	<p>CCDS が以下のとおり改訂された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リザーバー製剤に関する記載が削除された。 ・ Special warnings and special precautions for use から Contraindications の項に急性期及び手術後の疼痛管理に使用すべきでない旨の記載が移項した。 ・ Special warnings and special precautions for use に本剤剥離後の患者モニタリング及び小児の偶発的曝露リスクが強調され、消化管運動障害に関する慎重投与が追記された。 ・ Interaction with other medicinal products and other forms of interaction に記載のある CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等）との併用による治療効果減弱についての注意の記載が強調された。 ・ Undesirable effects に発熱が追記された。
6	2012/7/24	アメリカ	<p>FDA は、長期間にわたり治療が必要な中等度～重度の持続性疼痛に使用する極めて強力な医薬品である徐放性（ER）及び長時間作用型（LA）オピオイドに対するリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）を承認した。</p> <p>ER/LA オピオイド鎮痛薬の REMS の基本要素は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 処方者の教育 ・ Medication Guide 及び患者カウンセリング用文書の改訂 ・ 処方者の理解度の評価
7	2012/7/26	アメリカ	<p>CCDS 改訂に伴い、Medication guide が以下のとおり改訂された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与量を変更する前に医師に相談すること、過量投与の徴候や医療機関を緊急に受診すること、偶発的曝露を回避するため適切に保管することが追記された。 ・ 「Do not use if you have」の項に腸閉塞又は胃腸狭窄のある患者が追記された。 ・ 「Get emergency medical help if you have」の項にアナフィラキシーが追記された。
8	2012/7/26	アメリカ	<p>CCDS 改訂に伴い、米国において添付文書が以下のとおり改訂された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Boxed Warning に偶発的曝露の項が追記された。 ・ Indications and Usage の Boxed Warning との重複した記載内容が削除された。 ・ Contraindications にアナフィラキシーに関する記載が追記された。 ・ Warning and Precautions の耐性、身体依存が Drug Abuse and Dependence に移項された。 ・ Warning and Precautions の Information for Patients が移項された。
9	2012/12/27	ニュージーランド	<p>ニュージーランド医薬品副作用委員会は、フェンタニル、オンダンセトロン及びドネペジルとセロトニン作動薬併用時におけるセロトニン症候群発現の関連についてレビューを開始した。</p>
10	2013/1/11	アメリカ	<p>CCDS が以下のとおり改訂された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Special warnings and special precautions for use, Interaction with other medicinal products and other forms of interaction の項に SNRI、SSRI 等のセロトニン作動薬又はモノアミン酸化酵素阻害剤を含むセロトニン代謝阻害剤と併用した際にセロトニン症候群を生じる可能性がある旨が追記された。
11	2013/3/26	ドイツ	<p>BfArM は、フェンタニル製剤とセロトニン作動薬との併用によりセロトニン症候群が発現する可能性があることについて、医療関係者に対してレターを発出した。</p>
12	2013/3/26	アメリカ	<p>FDA のホームページに以下の内容が掲載された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ フェンタニル貼付剤は、誤使用又は不適正使用した場合単回投与でも致死的転帰に至る可能性があること。 ・ 1997 年～2012 年の間、小児において偶発的なフェンタニル中毒例が 26 例報告されており、うち 10 例は死亡に至ったこと。 ・ 安全な使用と廃棄のための継続的な活動を指導すること。
13	2013/5/24	イギリス	<p>フェンタニルとセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群の発現リスクに関して欧州及び米国の医療従事者に対して Direct Healthcare professionals Communications の配布による情報提供を行うことが決定された。</p>
14	2013/7/9	アメリカ	<p>フェンタニルを含むすべての製品に対してクラスラベリングが要求された。カナダのフェンタニル経皮吸収型製剤の Product Monograph にフェンタニルとセロトニン作動薬の併用によるセロトニン症候群の潜在的リスクに関する文章が追加された。</p>

No.	報告年月日	公表国	概要
15	2013/9/24	アメリカ	<p>FDA は、疼痛治療に用いられた全ての徐放性及び長時間作用型オピオイド鎮痛剤について、市販承認取得者に対して、クラス全体における安全性に関する添付文書改訂及び新たな市販後調査を要求したことを発表した。</p> <p>新たな Boxed Warning として、新生児オピオイド離脱症候群（NOWS）が追加された。症状としては哺育不良、呼吸促進、振戦及び過度の泣き又は高調号泣が挙げられた。</p> <p>妊娠期間中にオピオイド鎮痛剤を長期使用した場合、新生児が母親の子宮内でオピオイドに曝露して、致命的となるおそれのある NOWS を引き起こす可能性がある旨が記載された。その他、添付文書の用法用量、警告及び使用上の注意、相互作用、特定集団への投与などの項目、及び Medication Guide を改訂するよう通知した。</p> <p>また、長時間作用型オピオイド鎮痛剤の長期使用と誤用、乱用、依存、過量投与及び死亡との関連を評価する市販後調査と、1年以上の長時間作用型オピオイド鎮痛剤使用における痛覚過敏の発症リスクを検討する臨床試験の実施を指示した。</p>
16	2013/10/7	アメリカ	<p>FDA は、フェンタニルパッチの製造会社に商品名や用量などをパッチに印刷する場合、長持ちするインクで、患者や介護者がはっきりと見ることが出来る色で記載するよう要求した。</p> <p>上記の要求は、フェンタニルパッチは強力な麻酔薬を高用量含有することから、使用後であっても危険なものであり、偶発的に曝露することで、小児やペットなどに重篤な危害又は死亡をもたらす恐れがあるため、偶発的な曝露によるリスクを低減することを目的としたものである。</p>
17	2014/1/6	イギリス	<p>欧州医薬品庁ヒト医薬品委員会（CHMP）によって、フェンタニル製剤（バツカル錠及び経鼻スプレー）の製品概要及び添付文書について、以下のような見解が出された。</p> <p>①オピオイド維持療法を行っていない患者及び突出痛以外の急性疼痛の治療に対する禁忌を追加する。</p> <p>②徐脈性不整脈に対する警告を追加する。</p> <p>③セロトニン症候群リスクを含める。</p> <p>④有害反応（転倒、潮紅、ほてり、下痢、疲労、呼吸抑制、倦怠感、末梢性浮腫、痙攣、幻覚）を追加する。</p> <p>⑤動物における発癌性試験や脳病変に関する前臨床の安全性データを追加する。</p>

以上の 17 件の措置報告のうち、1 件（No.4）は製品回収に関する報告であったが、本邦においては当該回収対象製剤は流通していないため、特段の措置を講じる必要はなかった。

また、再審査期間終了以降、平成 27 年 4 月 30 日までの期間に機構に行われた海外措置報告は 4 件あり、内訳は 3 件が適正使用に関する報告、残り 1 件は USPI 改訂に関する報告であった。

申請者は、現時点において必要な対応はなされており、使用上の注意の改訂等の安全性確保措置の必要はないと説明し、機構はこれを了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に行われた安全性に関する研究報告は 3 件あり、内訳は過量投与による死亡リスクに関する報告 2 件、代謝酵素の遺伝子多型と副作用発現率増加に関する報告 1 件であった。過量投与による死亡リスクについては、使用上の注意の項での注意喚起及び流通管理等の実施により、薬物依存や乱用目的での過量投与等、特に問題となるような症例は集積されていない。また、副作用発現率の増加については、特定の遺伝子を保有する患者での研究であるが、副作用との関連は明らかではない。

申請者は、現時点において直ちに使用上の注意の改訂等の安全性確保措置を講じる必要はないと考えるが、今後も同様の情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討すると説明し、機構はこれを了承した。

7. 適正使用について

7-1. 過量投与

再審査期間中に、過量投与症例は 21 例収集され、内訳は本剤の減量／中止で副作用が改善したため過量と判断された症例 8 例、発熱等による過量吸収 2 例、誤って多く貼付 2 例、詳細不明 9 例（転帰が死亡であった症例 1 例を含む）であった。なお、認められた症状のほとんどは、本剤の減量又は中止により改善した。

申請者は、詳細不明の 9 例について、過量投与の発生要因を特定できなかったものの、薬物依存や乱用等の重大な事実は特定されなかったと説明した。その上で、過量投与に関しては依存・乱用や投薬過誤等、原因を特定し、安全対策の要否を検討するため、可能な限り追加情報の入手を試みていること、現時点では薬物依存及び乱用目的での過量投与症例は認められておらず、追加の安全対策は不要と考えるが、適宜追加対策の必要性について検討していくと説明した。

7-2. 熱源曝露

再審査期間中に、熱源曝露症例は 10 例収集され、内訳は入浴 6 例、発熱 2 例、湯たんぽ、電気毛布への接触各 1 例であった。発現した主な副作用は、意識変容状態、意識消失、傾眠、呼吸抑制、呼吸困難等であり、オピオイド鎮痛剤でよく知られた副作用であった。なお、本剤の減量、中止又はナロキソン投与により回復している。

申請者は、熱源曝露に関する注意喚起として警告の項及び使用上の注意の項（「慎重投与」、「重要な基本的注意」）に記載済みであること、集積症例のいずれも速やかに処置が行われ回復していることから、追加の安全対策は不要であるが、同様の副作用の発現防止に努めると説明した。

7-3. 薬物依存及び乱用

再審査期間中に、薬物依存に関連する症例として 16 例収集され、このうち 8 例に副作用が認められた。8 例の内訳は、本剤以外の薬剤に対する依存症状の疑い、本剤に対する依存症状の疑い（各 3 例）、詳細不明（2 例）であった。死亡例はなかった。なお、いずれの症例も本剤の不適正処方によるものではなかった。

申請者は、不適正使用は薬物依存リスクを誘発する行為であることから、適正使用に係る資材の配布や処方医を対象としたウェブサイトを介した講習（e-learning）の実施により、継続的に適正使用に関する情報を提供していると説明した（「8. 承認条件」参照）。その上で、既に使用上の注意の項において依存リスクのある患者への使用に関する注意喚起等を行っており、新たな対応は不要と考えると説明した。

7-4. 忍容性確認の実施

再審査期間中に、オピオイド鎮痛剤忍容性未確認で処方された症例は 174 例収集された。そのうち 21 例は実際の使用は確認されておらず、コールセンターへの問い合わせ等により調剤拒否された症例と推察された。副作用が発現した可能性がある症例は 26 例で、発現した主な副作用は、悪心、嘔吐、傾眠、便秘、浮動性めまい、呼吸困難、異常感であった。これらの症状は、本剤の継

続中又は中止後に改善が認められている。また、慢性疼痛に係る市販直後調査中にオピオイド鎮痛剤忍容性未確認による重大な副作用が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）に認められ、そのうち転帰が死亡であった症例は2例であった。

申請者は、再審査期間中、オピオイド鎮痛剤忍容性未確認症例の発生を防ぐために実施した追加の安全対策を示し（表4）、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製剤である旨の情報提供を行っていること、市販直後調査中に死亡を含む重篤な副作用が発現したことへの対応として「適正使用徹底のお願い」を配布し、その後も定期的に医師及び薬剤師に情報提供を行う等、注意喚起の徹底を図っていると説明した。

表4 オピオイド鎮痛剤忍容性未確認症例の発生を防ぐために申請者が実施した追加の安全対策

開始時期	対策	概要
平成22年7月	重大な不適正使用情報の公開による注意喚起	忍容性未確認による重大な副作用事例が確認され、その対応策として、本剤納入施設及び本剤を使用する医師に対して、不適正使用による重大な副作用事例の公開と注意喚起を実施。
平成23年1月	適正使用に係る資料改訂に伴うe-learning 受講医への情報提供	患者選択、先行オピオイド鎮痛剤からの切替え（1週間以上）、患者の定期的なモニタリング実施の遵守を目的に、適正使用ガイドを改訂。全てのe-learning 受講医に対して医薬情報担当者の訪問による情報提供を実施。
平成23年6月	薬剤師向け説明資料の改訂	e-learning 未受講医の処方薬局で調剤阻止できなかった事例や問題点を検討し、対策として流通管理の仕組みを分かりやすく説明した図や調剤時に注意するポイントとして忍容性確認を流通管理説明資料に追記し、医薬情報担当者の訪問による情報提供を実施。
平成23年8月	換算表のないオピオイド鎮痛剤からの切替え時の注意に係る情報提供	本剤への切替え時の換算表がない弱オピオイド鎮痛剤（トラムセット配合錠、ノルスバンテープ）からの切替え時の注意事項をまとめた資料を作成し、医薬情報担当者の訪問による情報提供を実施。
平成25年1月	使用成績調査での忍容性未確認事例に係る注意喚起	本剤の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）での忍容性未確認事例が多く集積されたため、中間報告書にてその状況を記載し、使用成績調査の参加医に注意喚起を実施。
平成25年12月	ワンデュロパッチの慢性疼痛の適応追加に伴う注意事項の再周知	本剤と同一の有効成分を含有する1日貼付型製剤であるワンデュロパッチの慢性疼痛の適応追加に伴い、過去に情報提供した医師、薬剤師に忍容性確認を含む注意事項の再周知を実施。

7-5. その他の不適正使用

その他の不適正使用としては、片面貼付（切断を含む）、半量処方、e-learning 未受講医師による処方、3日未満での貼り替え、3日以上貼付等が1349例報告されたが、大部分は片面貼付及び半量処方であった。

申請者は、片面貼付及び半量処方に関しては、本剤の切断や貼付面積の調整を行って使用しないことを促す資料を作成し、注意喚起していると説明した。

また、再審査期間終了以降、平成27年4月30日までの期間に、不適正使用として過量投与5例、薬物依存及び乱用5例、オピオイド鎮痛剤忍容性未確認19例、その他の不適正使用278例の報告が機構になされた。なお、再審査期間中と比較して発現傾向に変化はなく、オピオイド鎮痛剤忍容性未確認による副作用も認められていない。

機構は、オピオイド鎮痛剤忍容性未確認に起因する重篤な副作用は市販直後調査中に発生して以降は報告されておらず、過量投与や薬物依存リスクへの注意喚起等も含め、申請者による適正使用に関する方策は一定の効果がみられていると考える。しかしながら、オピオイド鎮痛剤未使用患者への貼付例が少なからず認められ、また、再審査期間中に認められた死亡を含む重篤な副作用症例には、本剤の不適正使用が原因となった症例が含まれていることも踏まえると、今後も継続的に資材等を用いた適正使用に関する情報提供を行い、注意喚起していくことが必要と判断した。

8. 承認条件

本剤は、承認時に「慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。」が承認条件として付与された。また、本剤の流通管理及び適正使用に係る留意事項に関して、「フェンタニル経皮吸収型製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 22 年 1 月 20 日付 薬食審査発 0120 第 9 号、薬食監麻発 0120 第 4 号）が発出された。

本承認条件への対応について、申請者は以下のように説明した。

承認条件に基づき、本剤の慢性疼痛への使用に際しては適正使用推進を目的とした流通管理体制を構築しており、これにはウェブサイトを介した講習（e-learning）や患者同意取得等が含まれている。当該体制の周知徹底のため、本剤の新規納入が確認された施設及び e-learning の受講を修了した医師に対する医薬情報担当者による説明及び協力依頼、不適正使用事例情報を入手した場合等の対応窓口の設置等を行っている。

再審査期間中の e-learning 未受講医師による処方 は平成 26 年 1 月までに 591 件集積され、その集積状況は表 5 のとおりであった。

表 5 e-learning 未受講医師による処方の集積状況（件数）

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
平成 22 年	1	4	7	5	8	8	11	11	9	9	9	9	91
平成 23 年	12	9	9	14	10	9	18	16	17	12	10	14	150
平成 24 年	5	12	15	19	14	11	18	10	16	23	10	14	167
平成 25 年	10	10	12	22	17	19	19	14	6	10	16	19	174
平成 26 年	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9

e-learning 未受講医師による処方の主な理由は、「e-learning 受講が必要であることを知らなかった」（287 件）、「受講医師が不在のため代理で処方してしまった」（71 件）、「流通管理を間違えて理解しており、継続処方はないと思っていた」（53 件）であった。e-learning 未受講医師による処方 591 件中 355 件が薬剤師により調剤拒否された。e-learning 未受講医師による処方のうち薬剤師による調剤拒否がなされなかった事例は再審査期間中に 236 件集積したが、e-learning 未受講医師による処方数に占める割合は平成 22 年 42.9%（39/91 件）、平成 23 年 50.7%（76/150 件）、平

成 24 年 36.5% (61/167 件)、平成 25 年 32.8% (57/174 件) と減少する傾向にある。e-learning 未受講医師による処方であるにも関わらず薬剤師が調剤したことが判明した場合には、医薬情報担当者により流通管理体制の説明及び確認書の確認徹底の依頼がなされており、現在までに同一薬剤師での複数事例は発生していない。

本剤の慢性疼痛への使用に関しては、今後も引き続き医療従事者に対する周知徹底活動を行い、不適正使用事例に対して速やかに是正活動を行う等、適正使用推進に向けた監視活動を行っていく。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の慢性疼痛に係る適応については、現在実施されている流通管理等の対応を通じ、継続的に適正使用を推進していくことが必要であると考え、本承認条件については今後も継続することが適切と判断した。

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（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