

再審査報告書

平成 29 年 5 月 29 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ワンデュロパッチ 0.84 mg ② ワンデュロパッチ 1.7 mg ③ ワンデュロパッチ 3.4 mg ④ ワンデュロパッチ 5 mg ⑤ ワンデュロパッチ 6.7 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。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 中等度から高度の慢性疼痛
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、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、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 mg のいずれかの用量を選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1. 平成 22 年 10 月 27 日 【中等度から高度の疼痛を伴う各種癌】 2. 平成 25 年 12 月 20 日 【中等度から高度の慢性疼痛】
再 審 査 期 間	1. 【中等度から高度の疼痛を伴う各種癌】：4 年 2. 【中等度から高度の慢性疼痛】：4 年

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

ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg 及び同パッチ 6.7 mg（以下、「本剤」）の使用成績調査として、使用実態下における長期（1 カ月以上）貼付時の安全性及び有効性を検討することを目的に、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛を要する患者を対象に、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 12 週間（本剤貼付終了又は中止例では、終了又は中止後 1 週間を含む）とし、平成 23 年 4 月から平成 25 年 12 月に実施された。登録は中央登録方式にて行われ、75 施設において 535 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

2-1. 安全性

収集された 535 例から、登録違反症例 1 例（登録期限を超過して登録された 8 例のうち、有害事象が認められなかった患者）を除外した 534 例が安全性解析対象症例とされた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）が発現した患者の割合（以下、「発現割合」）は 13.5%（72/534 例）であり、8 例以上に発現した副作用の内訳は、傾眠（23 例）、

便秘（19例）、悪心（16例）及び嘔吐（8例）であった。重篤な副作用は14例に認められ、事象の内訳は譫妄（4例）、肺炎、悪性腹水、前立腺癌、好中球減少症、悪液質、低ナトリウム血症、意識レベルの低下、第二度房室ブロック、徐脈、洞不全症候群、呼吸障害、腹水、嘔吐、尿閉、倦怠感、疾患進行及び体重減少（各1例）であった。転帰が死亡であった副作用は、2例（悪性腹水／悪液質／意識レベルの低下及び前立腺癌（各1例））に認められ、死因はいずれの例も原疾患の進行又は悪化とされた。386例で本剤の貼付が中止された。死亡により本剤の貼付が中止に至った258例のうち20例に副作用が発現したが、死因はいずれの例においても原疾患の進行又は悪化であった。有害事象により本剤の貼付が中止された12例のうち、2例以上に発現した事象の内訳は、呼吸困難及び肺の悪性新生物（各3例）、悪心、傾眠、嘔吐、倦怠感及び譫妄（各2例）であった。承認時までに実施された臨床試験（JNS020QD-JPN-C01試験）と比較して、副作用発現割合が高くなる傾向は認められず、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。

貼付期間別の副作用発現割合について、安全性解析対象症例のうち、副作用発現までの貼付期間が不明であった7例を除いた527例では、7日未満7.0%（37/527例）、7日以上14日未満4.2%（20/475例）、14日以上28日未満3.6%（14/392例）、28日以上56日未満2.3%（7/299例）、56日以上84日未満3.4%（6/178例）、84日以上0%（0/127例）及び貼付終了後100.0%（2/2例）であり、貼付期間別の副作用発現割合に大きな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（10歳毎で区分）、年齢（65歳未満、65歳以上）、本剤の使用理由¹⁾、診療区分、癌診断名（重複あり）、転移の有無、転移部位（重複あり）、癌性疼痛持続時間、本剤貼付開始前一般状態（Performance Status：PS）²⁾、本剤貼付開始前の疼痛の程度、既往歴の有無、合併症の有無、前治療歴の有無³⁾、本剤への切替え理由⁴⁾、総貼付用量、併用薬剤（オピオイド鎮痛剤によるレスキューを除く）の有無、併用療法（薬物療法以外）の有無について検討された。その結果、年齢（65歳未満、65歳以上）、診療区分、癌性疼痛持続時間、本剤貼付開始前一般状態（PS）、既往歴の有無、合併症の有無、前治療歴の有無、併用薬剤（オピオイド鎮痛剤によるレスキューを除く）の有無及び併用療法（薬物療法以外）の有無について、背景因子別の部分集団解析で各部分集団間の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた。

申請者は、統計学的な有意差が認められた背景因子について、各部分集団間における副作用発現割合に影響を及ぼした要因の特定には至らなかったが、いずれの背景因子別の部分集団においても、発現した主な副作用は傾眠、便秘、悪心等であり、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかったことから、新たな安全性上の懸念は生じていないと考えると説明した。

また、申請者は、承認時に、製造販売後に引き続き検討が必要とされた事項である、①オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制に関連した有害事象、傾眠、便秘、悪心、嘔吐、下痢）、

1) 「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」、「その他」

2) 一般状態（Performance Status：PS）は、以下の5区分に分類された。

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。

3) 「前治療歴の有無」、及び前治療歴の種類別に「前治療歴（オピオイド鎮痛剤）の有無」、「前治療歴（その他の薬物療法）の有無」に分類された。

4) 本剤への切替え理由は、「1日毎に貼り替える貼付剤が望ましいため」、「前治療薬でコントロール不十分のため」、「前治療薬の副作用のため」、「その他」の4区分に分類された。

②前治療オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた際の安全性、③レスキュー薬の投与状況、④貼付部位別での安全性について、以下のように説明した。

①について、安全性解析対象症例における副作用発現割合は、呼吸困難 0.2% (1/534 例)、傾眠 4.3% (23/534 例)、便秘 3.6% (19/534 例)、悪心 3.0% (16/534 例)、嘔吐 1.5% (8/534 例) 及び下痢 0.9% (5/534 例) であった。このうち重篤な副作用は嘔吐 (1 例) のみであり、当該事象が認められた 3 日後に回復した。なお、いずれの事象についても、添付文書において注意喚起済である。

②について、安全性解析対象症例において、前治療オピオイド鎮痛剤は 478/534 例で使用され、前治療オピオイド鎮痛剤の種類別での本剤貼付開始 7 日後までの副作用発現割合は、モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤、コデイン製剤及びその他のオピオイド鎮痛剤の単独投与例でそれぞれ 6.9% (4/58 例)、8.1% (23/285 例)、10.1% (8/79 例)、0% (0/5 例) 及び 6.3% (2/32 例) であり、2 剤以上の投与例で 10.5% (2/19 例) であった。いずれの部分集団においても、2 例以上に発現した副作用は、傾眠、便秘、下痢、悪心、嘔吐、譫妄及び疼痛であり、前治療オピオイド鎮痛剤の種類により副作用の発現状況に明らかな差異は認められなかった。なお、添付文書において「オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する」旨が注意喚起されているが、前治療オピオイド鎮痛剤が 56 例で未使用であった。

③について、本剤貼付開始 14 日後までに、レスキュー薬は 62.7% (335/534 例) で投与され、レスキュー薬の使用例における副作用発現割合は 13.4% (45/335 例) であった。レスキュー薬の未使用例における副作用発現割合が 5.0% (10/199 例) であったことを踏まえると、レスキュー薬の使用例で副作用発現割合は高くなる傾向が認められたが、レスキュー薬の使用の有無別のいずれの集団においても 2 件以上発現した副作用は、傾眠、悪心及び便秘であり、レスキュー薬の使用の有無で副作用が異なる傾向は認められなかった。

④について、胸部のみ 13.4% (60/449 例)、腹部のみ 10.3% (3/29 例)、上腕部のみ 9.7% (3/31 例)、大腿部のみ 50.0% (3/6 例)、その他 1 箇所 0% (0/3 例)、複数箇所 18.8% (3/16 例) であった。承認時までに実施された臨床試験 (JNS020QD-JPN-C01 試験) において、胸部貼付例が 63.6% (42/66 例) であり、胸部及び胸部以外の貼付例における有害事象発現割合はそれぞれ 92.9% (39/42 例) 及び 95.8% (23/24 例) であった。使用成績調査における胸部及び胸部以外の集団における副作用発現割合はそれぞれ 13.4% (60/449 例) 及び 13.0% (9/69 例) であった。胸部以外への貼付例は限られたが、貼付部位により副作用発現割合が異なる傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、上記①～④のいずれの事項についても、承認時までに実施された臨床試験 (JNS020QD-JPN-C01 試験) と比較して副作用発現割合が高くなる傾向は認められておらず、承認時に引き続き検討が必要とされた安全性に係る事項について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないことを説明した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 534 例から、登録違反症例 7 例、適応外症例 49 例 (前治療オピオイド鎮痛剤を使用していない患者)、有効性判定不能症例 30 例、有効性評価未実施症例 38 例の計 124 例を除外した 410 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、担当医師による総合評価にて「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で評価された。

その結果、95.9% (393/410 例) が有効であり、承認時まで実施された臨床試験 (JNS020QD-JPN-C01 試験) における担当医師による総合評価の有効例の割合 95.5% (63/66 例) と同様であった。

また、申請者は、承認時に、製造販売後に引き続き検討が必要とされた事項である、①本剤投与開始後のレスキュー薬の投与状況、②貼付部位別の有効性について、以下のように説明した。

①について、レスキュー薬使用の有無別の部分集団における貼付開始前及び貼付開始 2 週間後の疼痛の程度⁵⁾ が中等度以上であった患者の割合は、レスキュー薬使用「有」で 77.5% (169/218 例) 及び 23.4% (51/218 例)、「無」で 59.6% (53/89 例) 及び 13.5% (12/89 例) であった。レスキュー薬の使用の有無によらず貼付開始前から貼付開始 2 週間後の中等度以上の割合は同様に減少していることから、本剤投与開始後のレスキュー薬投与は本剤の有効性に影響を及ぼさないと考える。

②について、承認時まで実施された臨床試験 (JNS020QD-JPN-C01 試験) では、本剤を「胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付する」と規定されたが、63.6% (42/66 例) では胸部に貼付されたことから、使用成績調査において貼付部位の違いによる有効性の差異について検討した。その結果、貼付部位別の有効例の割合は、胸部のみ 96.0 % (332/346 例)、腹部のみ 94.1 % (16/17 例)、上腕部のみ 92.9 % (26/28 例)、大腿部のみ 100.0 % (6/6 例)、その他 1 箇所 100.0 % (2/2 例)、複数箇所 100.0 % (11/11 例) であり、部分集団間の有効例の割合に差異は認められなかった。

以上より申請者は、承認時に引き続き検討が必要とされた有効性に係る事項について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないことを説明した。

2-3. 特別な背景を有する患者

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) については、使用成績調査で収集した患者より抽出され、それぞれ安全性について検討された。なお、使用成績調査において小児 (15 歳未満) 及び妊産婦は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) について、安全性解析対象症例として 353 例が収集された。高齢者での副作用発現割合は 10.2% (36/353 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) 19.9% (36/181 例) と比較して統計学的な有意差が認められた (2-1 参照)。高齢者で 7 例以上に認められた副作用の内訳は、便秘 (12 例)、悪心 (9 例) 及び傾眠 (7 例) であった。

腎機能障害を有する患者について、安全性解析対象症例として 7 例が収集された。腎機能障害を有する患者では副作用は認められず、腎機能障害を有しない患者での副作用発現割合は 13.7% (72/527 例) であった。

肝機能障害を有する患者について、安全性解析対象症例として 29 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割合は 27.6% (8/29 例) であり、肝機能障害を有しない患者 12.7% (64/505 例) と比較して統計学的な有意差が認められた。肝機能障害を有する患者で 2 例以上に認められた副作用の内訳は、便秘 (3 例)、不眠症及び悪心 (各 2 例) であった。

いずれの特別な背景を有する患者についても、発現した主な副作用は傾眠、便秘、悪心等であり、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められず、また、高齢者及び肝機能障害を有する患者における副作用発現割合について、それ以外の集団と差異が生じた要因の特定には至らなかった。

5) 疼痛の程度は、「無痛」、「軽度」、「中等度」、「重度」に区分された。

った。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における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ことを説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の使用成績調査に関する申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

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及び件数は、21 例 28 件（使用成績調査 14 例 21 件、自発報告 7 例 7 件）であった。このうち、譫妄が 6 例に認められ、他の副作用（肺炎、悪性腹水／悪液質／意識レベルの低下、新生物、前立腺癌、腹膜の悪性新生物、好中球減少症、低ナトリウム血症、幻覚、第二度房室ブロック／徐脈／洞不全症候群、呼吸抑制、呼吸障害、腹水、嘔吐、丘疹状蕁麻疹、尿閉、倦怠感／体重減少及び疾患進行）が各 1 例に認められた。転帰が死亡であった副作用は 4 例（悪性腹水／悪液質／意識レベルの低下、新生物、前立腺癌及び腹膜の悪性新生物（各 1 例））に認められた。

申請者は、譫妄（6 例）については、いずれの患者においても、原疾患（癌性疼痛）の自然経過、併用薬剤の影響等の本剤以外の要因が考えられたことから本剤との因果関係が明らかでなく、また、原疾患の進行により死亡に至った 2 例を除き譫妄は速やかに回復又は改善したと説明した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は、27 例 37 件（重篤 12 例 15 件、非重篤 15 例 22 件）認められ、2 例以上で認められた副作用の内訳は、疼痛（4 例）、呼吸障害及び悪液質（各 2 例）であった。

申請者は、未知の副作用について以下のように説明した。

転帰が死亡であった副作用（悪性腹水／悪液質／意識レベルの低下、新生物、前立腺癌及び腹膜の悪性新生物（各 1 例））は、いずれも原疾患の自然経過又は末期癌患者での疾患進行に伴う事象と考えられた。また、未知の副作用については、集積された件数が少なく、特徴的な集積傾向は認められなかったことから、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。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、使用成績調査において前治療オピオイド鎮痛剤の未使用例が認められたことから（2-1 参照）、本剤の用法・用量を遵守するための安全対策の実施状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の承認時から、添付文書において、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認されたオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする患者にのみ使用する旨を注意喚起している。また、平成 25 年 12 月の本剤の慢性疼痛の適応追加承認時に、オピオイド鎮痛剤に対する忍容性確認を含む適正使用情報を医療現場に周知し、その後も本剤を新たに処方する医師及び新規納入施設の薬剤師に対して、忍容性を確認することの必要性を情報提供している。なお、再審査期間中に、前治療オピオイド鎮痛剤の未使用例は使用成績調査で認められた 56 例（2-1 参照）

を含む 150 例認められ、当該 150 例のうち 2 例以上に発現した副作用は、悪心（7 例）、傾眠（7 例）、便秘（6 例）、嘔吐（3 例）及び意識レベルの低下（2 例）であった。また、原疾患（癌性疼痛）の自然経過を除き、重篤な副作用は 4 例（意識レベルの低下（2 例）、尿閉、徐脈／第二度房室ブロック／洞不全症候群（各 1 例））に認められた。

以上より、前治療オピオイド鎮痛剤の未使用例が認められたことから、忍容性が確認されたオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする患者のみに本剤が使用されるよう、引き続き本剤の適正使用推進を図っていく。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

4. 相互作用

相互作用によると考えられる副作用として譫妄（1 例 1 件）が報告された。当該患者ではイトラコナゾールが併用され、本剤減量後に譫妄は改善した。

申請者は、当該相互作用例について以下のように説明している。

イトラコナゾールとの相互作用については、添付文書において、イトラコナゾールによる CYP3A4 阻害作用により本剤の代謝が阻害され、副作用が発現するおそれがある旨を注意喚起している。当該患者においても本剤の血中濃度が上昇したことにより譫妄が発現した可能性があるものの、合併症として認知障害が認められていること、及び本剤の血中濃度が測定されていないことから、CYP3A4 を介した相互作用の有無は不明である。以上より、追加の安全対策を講じる必要性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 27 年 1 月現在、海外において承認されていない。再審査期間中に機構に行われた海外措置報告は 20 件あり、その内訳は、適正使用に関する報告 7 件、相互作用に関する報告 3 件、企業中核データシート（以下、「CCDS」）改訂、フェンタニル（以下、「本薬」）貼付剤に係る米国添付文書改訂、定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」）及び海外規制当局による安全性見解に関する報告各 2 件、並びに Medikationガイド改訂及び回収に関する報告各 1 件であった。これらの措置報告の概要及び国内での対応について、申請者は以下のように説明した。

適正使用に関する報告 7 件については、いずれも本薬又は本薬を含むオピオイド鎮痛薬の非使用者（特に小児）への偶発的曝露（誤って他者に付着する）の防止に関する報告であった。相互作用に関する報告 3 件は、いずれも本薬及びセロトニン作用薬を併用した場合のセロトニン症候群の発現リスクに関する報告であった。CCDS 改訂 2 件及び米国添付文書改訂 2 件、並びに PSUR に関する報告 2 件は、本薬及びセロトニン作用薬を併用した場合のセロトニン症候群の発現リスク、偶発的曝露（誤って他者に付着する）に対する注意、投与終了後 24 時間以上のモニタリング、CYP3A4 誘導薬との相互作用、並びに新生児のオピオイド離脱症候群が追記されたこと等に関する

る報告であった。以上の措置に対して、新生児のオピオイド離脱症候群については国内では本剤承認時から添付文書において注意喚起しており、それ以外の措置については、添付文書を改訂し、注意喚起を行った（平成 24 年 12 月、平成 25 年 6 月）。

海外規制当局による安全性見解に関する報告 2 件は、中等度から重度の持続性疼痛に用いられる徐放性及び長時間作用型オピオイド鎮痛剤に対する、乱用・誤用を防止するための医療従事者への教育及び患者への情報提供等のためのリスク評価・緩和戦略の作成、並びに本剤と剤形が異なるフェンタニル製剤に対する、オピオイドの維持療法を行っていない患者等への投与を禁忌に設定すること等についての安全性見解に関する報告であった。国内では本剤承認時から添付文書において乱用・誤用、及び他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認されたオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする患者にのみ使用することを注意喚起している。

メディケーションガイド改訂に関する報告 1 件は、胃腸の狭窄が認められた場合に使用しない旨、及び呼吸困難等が認められた場合に速やかに相談をする旨が追記されたことに関する報告であったが、いずれの事象も添付文書において注意喚起済である。

回収に関する報告 1 件は、米国の製造所で製造された本薬に、本薬が結晶化したものに由来する斑点が認められたことから回収に至った報告であるが、米国で製造された製品は国内で流通していない。

以上より、申請者は、これまでに必要な対策は講じていることから、使用上の注意の改訂等の新たな安全性確保の措置は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、措置報告について現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

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、その内訳は、海外における過量投与による死亡リスクに関する報告 2 件、及び薬物代謝酵素の遺伝子多型と副作用発現との関連性についての報告 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、臨床上問題となる知見は国内では認められていない。

薬物代謝酵素の遺伝子多型と副作用発現との関連性については、CYP3A5 及び ABCB1 の遺伝子多型を保有する患者での研究であるが、解析対象患者数が限られており、遺伝子多型以外の患者背景（併用薬、癌の進行度等）の影響を評価することに限界があることから、当該遺伝子多型と副作用発現との関連性について明確な結論を得ることは困難である。

以上より、申請者は、当該報告に基づく新たな対応は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

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