

再審査報告書

平成 31 年 1 月 22 日

独立行政法人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	<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における鎮痛</u> <u>(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 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	(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) 4 年（中等度から高度の疼痛を伴う各種癌） (2) 4 年（中等度から高度の慢性疼痛）
承認条件	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じること。
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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（別紙参照）。

なお、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、本承認条件に関する医療従事者向け資料の提供や e-learning の実施等は今後も継続することが適切と判断した。

[承認条件]

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じること。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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」) の医薬品リスク管理計画書<sup>1)</sup>において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。また、表 2 に示す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が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性等事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物依存</li> <li>・呼吸抑制</li> <li>・意識障害</li> <li>・アナフィラキシー</li> <li>・痙攣</li> <li>・セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</li> </ul>	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の長期使用における有効性 (慢性疼痛)</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査 (慢性疼痛)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査 (慢性疼痛)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者向け資材の作成、配布</li> <li>・医療従事者向け資材 (適切な慢性疼痛治療に関する適正使用ガイド) の作成、配布</li> <li>・慢性疼痛治療の教育プログラム (e-learning) の実施</li> <li>・慢性疼痛治療における流通管理対策の実施</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

本剤の長期使用に関する特定使用成績調査 (慢性疼痛)	
目的	中等度から高度の慢性疼痛患者を対象として、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。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物依存</li> <li>・呼吸抑制</li> <li>・意識障害</li> <li>・アナフィラキシー</li> <li>・痙攣</li> <li>・セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</li> </ul>
有効性に関する検討事項	長期使用における有効性
調査方法	中央登録方式

<sup>1)</sup> 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」(平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号)に基づく、医薬品医療機器等情報提供ホームページには掲載されていない。

対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛を目的とした患者（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。）</li> <li>・本剤を初めて投与された患者</li> </ul>
実施期間	平成 26 年 1 月～平成 28 年 4 月
目標症例数	280 例
観察期間	本剤の貼付開始日より 12 ヶ月。ただし、本剤による治療を終了又は中止した場合は終了又は中止より 1 週間後 <sup>*1</sup> までとした。
実施施設数	63 施設
収集症例数	286 例
安全性解析対象症例数	282 例
有効性解析対象症例数	220 例
備考	※1：終了又は中止後 1 週間は、薬剤離脱症候群の発現状況を確認する。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤においては、表 4 から表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成、配布

患者向け資材の作成、配布	
目的	本剤の注意事項や適正使用遵守に関して、患者の確実な理解を促すための情報を提供する。また医師と患者の間で適切な慢性疼痛治療の維持・継続を促すため、治療目標の達成度や服薬状況を記入できる治療日誌を提供する。
安全性検討事項	薬物依存、呼吸抑制、意識障害、アナフィラキシー、痙攣
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療用麻薬の取扱いや副作用に関する注意事項（譲渡、熱源への接触、保管、廃棄方法等）、患者が治療経過を記入できる治療日誌を、患者向け資材として作成する。</li> <li>・医療機関に本資材を提供し、服薬指導を通じて資材の配布・活用を依頼する。</li> </ul>
実施期間	平成 25 年 12 月～（継続中）
備考	

表 5 医療従事者向け資材（適切な慢性疼痛治療に関する適正使用ガイド）の作成、配布

医療従事者向け資材（適切な慢性疼痛治療に関する適正使用ガイド）の作成、配布	
目的	適切な慢性疼痛治療を行うために必要な情報や、本剤の安全性に関する包括的な情報を提供する。
安全性検討事項	薬物依存、呼吸抑制、意識障害、アナフィラキシー、痙攣、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の「慢性疼痛に対する適正使用ガイド」を作成する。</li> <li>・記載内容に関しては、痛みの原因や病態生理、標準的な診断方法や治療ガイドライン、薬物依存・乱用に関する情報等や本剤の安全性に関する注意事項を記載する。</li> <li>・e-learning による教育プログラムを終了した医師に、医療情報担当者が提供、説明し、適切な慢性疼痛治療の実施を依頼する。</li> <li>・本資材を企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 25 年 12 月～（継続中）
備考	

表 6 慢性疼痛治療の教育プログラム（e-learning）の実施

慢性疼痛治療の教育プログラム（e-learning）の実施	
目的	適切な慢性疼痛治療に関する教育プログラムの提供と、その受講確認のため、e-learning による教育プログラムを提供する。
安全性検討事項	薬物依存、呼吸抑制、意識障害、アナフィラキシー、痙攣、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群

具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の e-learning 「慢性疼痛に関するトレーニング」を作成する。</li> <li>・内容に関しては、適正使用ガイドの内容から、適切な慢性疼痛治療に最低限必要な情報として、痛みの鑑別、患者選択、定期的なモニタリング、本剤の安全性情報、流通管理対策の情報を e-learning 形式の学習プログラムとしてまとめ、企業の開設する WEB サイトに公開する。</li> <li>・慢性疼痛に対し、本剤を処方または処方を希望する医師に、e-learning の受講を依頼する。</li> </ul>
実施期間	平成 25 年 12 月～（継続中）
備考	

表 7 慢性疼痛治療における流通管理対策の実施

慢性疼痛治療における流通管理対策の実施	
目的	薬物依存や薬物乱用を防止するためには、適切な慢性疼痛治療が実施される必要があるため、適切な慢性疼痛治療の教育プログラムを終了した医師のみが本剤を使用できる体制を構築する。
安全性検討事項	薬物依存
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の慢性疼痛に処方する医師を対象に実施する。</li> <li>・本剤を慢性疼痛に処方するためには、企業が開設する e-learning の受講が必須であること、医療用麻薬の取り扱いに関する注意事項（本剤が医療用麻薬であること、他人への譲渡、海外渡航、残薬の返却等に関する注意）について必ず患者指導が必要なことを企業は医師に周知し、協力依頼を行う（流通管理説明資料）。</li> <li>・企業は処方医の e-learning 受講を確認し、受講完了を証明する書類（確認書）を公布する。</li> <li>・処方医は確認書を用いて必ず患者指導を行う。患者指導が行われたことの証明として、処方医と患者は確認書を用いて書名を取り交わす。</li> <li>・企業は薬剤師に対して、患者が持参する確認書を確認した上で本剤を調剤する必要があることを周知し、協力依頼を行う。また処方医の e-learning 受講が確認できない場合は、調剤を拒否する必要があることを伝える（流通管理説明資料）。</li> <li>・企業は薬剤師が円滑に医師の受講状況を確認するための手段（問い合わせ窓口、確認用 WEB サイトの開設）を提供する。</li> <li>・企業は e-learning 未受講での処方や確認書未確認の調剤が行われた医療機関に対して、流通管理への協力と適性使用を依頼する。</li> </ul>
実施期間	平成 25 年 12 月～（継続中）
備考	

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用について、特定使用成績調査における発現状況は表 8 のとおりであった。

本調査の副作用発現割合は 35.1%（99/282 例）であり、重篤な副作用は 6 例 9 件にみられた。その内訳は食欲減退、不眠症、意識レベルの低下、意識消失、徐脈、呼吸抑制、転倒、交通事故及び手首関節骨折が各 1 例であった（転帰はいずれも回復又は軽快）。オピオイド鎮痛剤に特徴的な事象については、悪心 13.5%（38/282 例）、便秘 9.9%（28/282 例）及び傾眠 6.4%（18/282 例）、嘔吐 6.0%（17/282 例）であり、重篤な副作用はみられなかった。薬剤離脱症候群はみられなかった。承認時の臨床試験における副作用発現状況 [84.1%（95/113 例）] と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。感染症の発現はなかった。また、副作用発現までの

日数別の主な副作用の種類に大きな違いはなく、長期使用することによる発現が懸念される副作用は認められなかった。

**表 8** 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	282 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
薬物依存	0	0
呼吸抑制	1 (0.4)	0
意識障害	2 (0.7)	0
アナフィラキシー	0	0
痙攣	0	0
セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	0	0

MedDRA/J version 20.1

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告された副作用は（癌性疼痛の症例含む）、27 例 48 件（未知<sup>2)</sup>・重篤 18 例 24 件、既知<sup>3)</sup>・重篤 13 例 24 件、未知・非重篤 28 例 36 件）であった。このうち、慢性疼痛における報告数は 15 例 30 件であった。添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用<sup>4)</sup>は表 9 のとおりであった。

これらの副作用に関し、集積状況、事象の重大性、症例経過等に基づき、「使用上の注意」の改訂要否及びその他の安全確保措置の実施の必要性について検討を行ったが、現時点では新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。また、「使用上の注意」から予測できる副作用についても、新たな安全対策上の懸念は認められないことから、「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と考えた。感染症報告はなかった。

今後も本剤の安全性情報に関して、注意深く観察を行い、適切に検討を行っていくこととする。

**表 9** 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	9	11	8	10	1	1
精神障害	1	1	1	1	0	0
統合失調症	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1	1	0	0
横紋筋融解症	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1	1	0	0
死亡	1	1	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4	6	3	5	1	1
顔面骨折	1	1	1	1	0	0
転倒	3	3	2	2	1	1
交通事故	1	1	1	1	0	0
手首関節骨折	1	1	1	1	0	0
外科および内科処置	2	2	2	2	0	0
入院	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version 20.1

<sup>2)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>3)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>4)</sup> 重篤な事象が認められた副作用をまとめた

### 4.3 適正使用

#### 4.3.1 流通管理対策の実施

再審査期間中において、本剤の薬物乱用や薬物依存による不適正使用に起因した重大な副作用の発現等の報告はなかったことから、本剤の流通管理体制及びそれに伴う措置の実施は有効であったと考える。しかし、e-learning 未受講の医師による処方（44 件）、薬剤師による調剤阻止もれ（13 件）ともに、その要因は本剤の流通管理体制が周知されていなかったことであった。このことから、医師及び薬剤師に対して、今後も現状の周知活動（医薬情報担当者による流通管理伝達、違反事例に対する個別の是正活動）を継続的に実施していくとともに、新規に本剤が納入される施設の医師には周知活動の内容を直接説明し、e-learning の受講を徹底することとし、また、薬剤師による調剤阻止もれを防止するため、取り扱う施設に対して確認書の確認の徹底等、流通管理の厳守を直接説明していくことにした。

#### 4.3.2 オピオイド忍容性確認の実施

本剤は、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後に使用開始する必要がある。本剤使用前のオピオイド忍容性確認については、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に注意を記載しているが、再審査期間中にオピオイド忍容性未確認で本剤が処方された慢性疼痛の症例は表 10 に示すとおり 56 例あった。忍容性未確認が判明した場合には、忍容性確認を行わなかった医療従事者に速やかに注意喚起し、再周知の実施などの是正対応を行っている。

なお、56 例のうち 6 例に 7 件の副作用が認められたが、オピオイド投与時に認められる便秘、悪心や嘔吐であり、重篤な副作用はなく、いずれも軽快又は回復した。

表 10 先行オピオイドの投与状況

先行オピオイドの投与状況	症例数	備考
先行オピオイド投与なし	8	1 例は経口困難
先行オピオイド投与が 1 週間未満	4	1 例は経口困難
先行オピオイド投与と本剤投与が連続していない	44	1 例は経口困難
合計	56	

#### 4.3.3 不適正使用

再審査期間中の不適正使用のうち、慢性疼痛の症例（使用理由不明、その他の使用理由の症例を含む）で生じた不適正使用は79例85件あり、その内容を表11に示す。不適正使用が原因と考えられる副作用は9例に認められた。発現した副作用のうち重篤なものは、離脱症候群、薬剤離脱症候群、状態悪化、呼吸困難、意識レベルの低下、各種物質毒性（報告事象名：急性薬物中毒）各1件であり、詳細情報が得られなかった状態悪化の症例を除き、回復が確認されている。不適正使用情報を入手した際には、不適正使用を行った医療従事者に対し、速やかに注意喚起を行っている。なお、現時点では、依存・乱用目的による不適正使用事例は報告されていない。

表 11 不適正使用の内容

不適正使用の内容	件数
貼付面積の調整	34
テープ等で覆う	14
1日以上使用	9
治療非遵守	6
不適切な用量の薬剤投与	3
本剤への切り替え方法が不適切	3
隔日貼付	3
頓服（頓用）	4
誤って多めに貼付	3
その他	6
合計	85

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査（長期投与）

本剤の治療効果は、患者の印象を参考に、調査担当医師が総合評価を行い、「有効」、「無効」、「判定不能」の3段階で判定した。各評価時期の有効性の推移は表 12 に示すとおり、本剤により改善がみられた。

表 12 有効性の推移

評価時期	症例数	有効率 <sup>※1</sup> (%)	治療効果	
			有効	無効
1ヶ月	163	86.5	141	22
3ヶ月	119	93.3	111	8
6ヶ月	101	93.1	94	7
12ヶ月	82	95.1	78	4
最終観察時 <sup>※2</sup>	220	84.5	186	34

※1：有効率（%）＝有効症例数／評価時期ごとの有効解析対象症例数×100

※2：終了・中止症例の場合は「本剤投与終了・中止時点」の評価、継続症例の場合は調査期間内の最終評価

本剤への切り替え後の有効性として、本剤貼付開始前後の痛みの強度（NRS）及び健康アンケート [EQ-5D<sup>5)</sup> (QOL 効用値)] の推移を検討した。これらの結果は表 13 及び表 14 に示すとおり、改善がみられた。

表 13 NRS の推移

評価時期	症例数 <sup>※1</sup>	NRS	
		NRS (平均値±SD <sup>※2</sup> )	開始前からの 変化量 (平均値±SD)
開始前	190	7.2±2.0	—
2週	135	5.8±2.1	1.7±2.1
1ヶ月	143	5.4±2.2	1.9±2.3
3ヶ月	105	4.9±2.2	2.3±2.4
6ヶ月	71	4.9±2.4	2.5±2.7

<sup>5)</sup> EQ-5D : EuroQol 5 Dimension

12ヶ月	64	4.6±3.1	2.7±3.3
最終観察時	190	4.5±2.6	2.6±3.1

※1：開始前及び最終観察時の評価がある症例を対象

※2：標準偏差

表 14 ED-5D (QOL 効用値) の推移

評価時期	症例数※1	EQ-5D	
		EQ-5D (平均値±SD※2)	開始前からの 変化量 (平均値±SD)
開始前	187	0.5003±0.1846	—
2週	135	0.5706±0.1732	0.0850±0.1489
1ヶ月	140	0.6027±0.1883	0.1152±0.1502
3ヶ月	101	0.6009±0.1642	0.1270±0.1720
6ヶ月	73	0.6238±0.1605	0.1822±0.2126
12ヶ月	65	0.6611±0.1959	0.2085±0.2690
最終観察時	187	0.6485±0.1987	0.1482±0.2330

※1：開始前及び最終観察時の評価がある症例を対象

※2：標準偏差

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。外国の措置報告は7報、研究報告は1報であった。外国の措置報告及び研究報告の概要は表15に示すとおりである。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 15 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>①フェンタニルパッチ製剤の偶発的曝露に関する措置 (2件) 米国においてフェンタニルパッチ製剤の偶発的曝露に関する事例が集積し、意図しない曝露により生命を脅かす被害が生じる可能性について、米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) のホームページ等で注意喚起が行われた (平成 26 年 5 月) 等</p> <p>②他の剤形の安全性に関する措置 (1件) 欧州医薬品庁・ヒト用医薬品委員会 (CHMP) 会合において、フェンタニルの経鼻吸入スプレー剤及びバツカル錠に対し、添付文書等を改訂するよう見解が示された (平成 26 年 1 月)</p> <p>③海外添付文書改訂に関する措置 (1件) 米国において、フェンタニル経皮吸収剤の添付文書における警告欄の「乱用」に係る記載が「依存、乱用、誤用」に変更等が行われた (平成 26 年 5 月)</p> <p>④放出制御オピオイド鎮痛剤の適正使用強化をするためのクラスラベリング (1件) カナダ当局は安全性及び適正使用を強化するため、放出制御オピオイド鎮痛剤のクラスラベリングを実施したことについて、医療専門家及び国民に通知した (平成 26 年 8 月)</p> <p>⑤オピオイドの過量投与に関する措置 (1件) カナダ政府は、オピオイドの過量投与及び死亡に関連した危機に対処するため、新しくオピオイド乱用防止行動計画を公表した (平成 28 年 8 月)</p> <p>⑥ベンゾジアゼピン系薬剤や他の中枢神経抑制剤との併用に関する措置 (1件) FDA のレビューによりオピオイド医薬品とベンゾジアゼピン系薬剤や他の中枢神経抑制剤との併用により、呼吸緩慢や呼吸困難及び死亡を含む重篤な副作用が引き起こされることが判明したため、添付文書の警告欄に追記し、注意喚起を指示した (平成 28 年 9 月)</p>
研究報告	<p>①併用に関する研究報告 (1件) オピオイド鎮痛剤とベンゾジアゼピン系薬剤との併用下でオピオイド鎮痛剤の過量投与による死亡率が上昇する研究結果 (平成 28 年 10 月)</p>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

なお、機構は、慢性疼痛に係る適応について、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、本承認条件に関する医療従事者向け資材の提供や e-learning の実施等は今後も継続することが適切と判断した。

以上