

再審査報告書

令和 4 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	メサペイン錠 5 mg メサペイン錠 10 mg
有 効 成 分 名	メサドン塩酸塩
申 請 者 名	帝國製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛 剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として 1 回 5～15 mg を 1 日 3 回 経口投与する。 その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。
承 認 年 月 日	平成 24 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件 ※	がん性疼痛の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	※承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販 売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績 調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性 及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること」 については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（令和元年6月3日付け事務連 絡）。

提出された資料から、本品目について、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）。

また、以下の承認条件については、適正使用推進のため継続する必要があると考える。

〔承認条件〕

がん性疼痛の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

メサペイン錠 5 mg 及び同錠 10 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（全例調査）	
目的	本剤投与において、発現の可能性がある重篤な副作用である QT 間隔延長及び呼吸抑制の発現状況を十分把握し、国内におけるこれら重篤な副作用に関する本剤の安全性を評価し、日本人における有効性及び安全性全般の状況確認などを行う。
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤を投与する全ての患者
実施期間	平成 25 年 3 月～令和元年 12 月
目標症例数	600 例
観察期間	タイトレーション期間※、本剤投与開始から 3 カ月ごとの期間とし、最長本剤投与開始から 1 年まで。
実施施設数	204 施設
収集症例数	816 例
安全性解析対象症例数	816 例
有効性解析対象症例数	682 例
備考	※本剤投与開始から本剤の至適用量決定までの期間をタイトレーション期とし、各症例の観察を必要に応じて適宜実施した。特に本剤投与開始時、用量設定時、用量変更時、レスキュー薬剤の種類・用量の変更時及び本剤投与中止時は必ず観察した。また、本剤の至適用量決定後の継続治療期間においては、2 週間隔を目安に患者の観察を実施し、緊急時等、調査担当医師が観察を必要と判断した場合は適宜実施した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 44.1%（360/816 例）であり、主な副作用¹⁾は表 2 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験（TK-642-0201 及び TK-642-0301）の副作用発現割合は 76.9%（20/26 例）であり、本調査の副作用発現割合は承認時の国内臨床試験の副作用発現割合を上回らず、発現した副作用の種類は同様であった。

副作用が最も多く発現した時期は、投与後 1～7 日で発現件数は 248 件であった。この時期の主な副作用（上位 5 つの事象）は、傾眠 87 件、悪心 35 件、嘔吐 19 件、譫妄 18 件、便秘 17 件であった。なお、重篤な心電図 QT 延長を発現した症例は 3 症例あり、このうち 1 例は投与開始から 1 年を超えて発現した事象であった。

¹⁾ 副作用発現症例数が総計 10 例以上、あるいは重篤症例 1 例以上発現した事象（PT）を表にまとめた。

本剤の投与中止症例は 753 例 (92.3%) であった。主な中止理由 (上位 3 つ) は、病勢の悪化 550 例 (67.4%)、有害事象 92 例 (11.3%)、効果不十分 46 例 (5.6%) であった。本剤の投与中止症例のうち、41 例で投与中止後 1 カ月間に有害事象の発現がみられた。主な有害事象 (上位 3 つの事象) は、譫妄 7 例、意識変容状態 4 例、傾眠及び不眠症各 3 例であった。

表 2 使用成績調査における副作用発現状況

項目	総計	重篤症例	非重篤症例
症例数	816		
副作用発現症例数	360	36	346
副作用発現割合 (%)	44.1	4.4	42.4
副作用の種類	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	8 (1.0)	3 (0.4)	5 (0.6)
菌血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肺炎	5 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.4)
代謝および栄養障害	19 (2.3)	2 (0.2)	17 (2.1)
低血糖	1 (0.1)	1 (0.1)	0
低カリウム血症	5 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.5)
精神障害	65 (8.0)	8 (1.0)	57 (7.0)
不安	1 (0.1)	1 (0.1)	0
譫妄	45 (5.5)	6 (0.7)	39 (4.8)
うつ病	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
不眠症	10 (1.2)	0	10 (1.2)
神経系障害	224 (27.5)	8 (1.0)	217 (26.6)
意識変容状態	7 (0.9)	2 (0.2)	5 (0.6)
昏睡	1 (0.1)	1 (0.1)	0
浮動性めまい	12 (1.5)	0	12 (1.5)
ジスキネジア	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)
傾眠	205 (25.1)	5 (0.6)	200 (24.5)
心臓障害	6 (0.7)	1 (0.1)	5 (0.6)
トルサード ド ポアント	1 (0.1)	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (3.2)	4 (0.5)	22 (2.7)
呼吸困難	8 (1.0)	1 (0.1)	7 (0.9)
間質性肺疾患	1 (0.1)	1 (0.1)	0
呼吸抑制	10 (1.2)	2 (0.2)	8 (1.0)
胃腸障害	113 (13.8)	4 (0.5)	110 (13.5)
便秘	45 (5.5)	1 (0.1)	44 (5.4)
下痢	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	0
悪心	63 (7.7)	0	63 (7.7)
嘔吐	28 (3.4)	0	28 (3.4)
亜イレウス	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	4 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.4)
胆管炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	5 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.5)
排尿困難	1 (0.1)	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (2.6)	1 (0.1)	20 (2.5)
胸痛	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	35 (4.3)	4 (0.5)	31 (3.8)
血中ブドウ糖減少	1 (0.1)	1 (0.1)	0
心電図 QT 延長	23 (2.8)	3 (0.4)	20 (2.5)

MedDRA/J version 22.1

QT延長関連の有害事象は、心電図QT延長25例〔このうち重篤3例 (転帰：軽快1例、回復2例)〕、QT延長症候群1例 (非重篤) 及びトルサード ド ポアント1例 (重篤、転帰：軽快) であった。

呼吸抑制関連の有害事象は、呼吸困難17例〔このうち重篤4例 (転帰：回復1例、軽快1例、未回復2例)〕、呼吸抑制10例〔このうち重篤2例 (転帰：いずれも回復)〕、呼吸数減少、酸素飽和度低下及び無呼吸各2例 (以上、いずれも非重篤)、呼吸不全1例 (重篤、転帰：未回復)、睡眠時無呼吸症候群及び低酸素症各1例 (いずれも非重篤) であった。治験時には確認されなかった呼吸抑

制については、本調査では重篤な症例も含め確認されたが、致死的な転帰をたどる症例は確認されておらず、いずれも適切な処置により回復又は軽快しており、新たな注意喚起の必要はないと考えた。

本調査における死亡例数は 590 例であった。いずれの症例も死亡と本剤との因果関係はなく、死因のほとんどが原病死であった。

以上より、承認時までの臨床試験の結果と同様の安全性が確認でき、特に問題は認められなかった。

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、未知²⁾・重篤 18 例 21 件、既知³⁾・重篤 41 例 48 件、未知・非重篤 46 例 53 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 61 例 74 件であり、主な副作用⁴⁾は表 3 のとおりであった。ミオクロールスについては、添付文書に追記することとし、その他の事象については、本剤との関連性が不明確であること、あるいは集積例数が少ないことから、現時点で使用上の注意の改訂等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

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	61	74	18	21	46	53
感染症および寄生虫症	8	10	3	3	5	7
菌血症	1	1	1	1	0	0
肺炎	5	5	2	2	3	3
代謝および栄養障害	12	13	4	5	8	8
高カリウム血症	5	5	1	1	4	4
低血糖	4	4	4	4	0	0
精神障害	5	5	1	1	4	4
うつ病	2	2	1	1	1	1
神経系障害	12	12	3	3	9	9
アカシジア	2	2	1	1	1	1
ジスキネジア	1	1	1	1	0	0
ミオクロールス	8	8	0	0	8	8
傾眠	1	1	1	1	0	0
心臓障害	1	1	1	1	0	0
ストレス心筋症	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	3	3	6	6
間質性肺疾患	2	2	2	2	0	0
高炭酸ガス血症	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	4	4	2	2	2	2
穿孔性十二指腸潰瘍	1	1	1	1	0	0
巨大結腸	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	3	3	2	2	1	1
胆管炎	1	1	1	1	0	0
肝障害	1	1	1	1	0	0
臨床検査	5	6	1	1	4	5
血中ブドウ糖減少	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 23.0

²⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

³⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁴⁾ 副作用発現症例数が総数 5 例以上、あるいは重篤 1 例以上発現した事象（PT）を表にまとめた。

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 使用成績調査

5.1.1 切り替え完了割合及び切り替え完了までの日数

他の強オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えの成否は、至適用量到達の確認及び継続治療の可否により判定した。切り替えの成否及び切り替え完了までに要した日数は、表 4 のとおりであり、切り替え完了割合は 86.2%、切り替え完了までに要した日数は平均 17.4 日であった。承認時までの国内第Ⅱ相試験における他オピオイドから本剤への切り替えが成功した割合は、85.0% (17/20 例) であった⁵⁾。

以上より、承認時までの臨床試験の結果と同様の有効性が確認でき、特に問題は認められなかった。

表 4 本剤への切り替えの成否及び切り替え完了までに要した日数

項 目	切り替えの成否		切り替え完了までに要した日数※			
	完了症例	失敗症例	7 日以下	8 日以上 14 日以下	15 日以上 28 日以下	29 日以上
症例数 (症例割合%)	588 (86.2%)	94 (13.8%)	142 (24.1%)	214 (36.4%)	141 (24.0%)	91 (15.5%)

※切り替え完了症例における切り替え完了までに要した日数

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 17 件あり、研究報告はなかった (表 5)。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 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局による、疼痛に用いるオピオイド鎮痛剤の添付文書に新生児オピオイド離脱症候群やセロトニン作動薬との薬物相互作用等の注意喚起の追加など、添付文書改訂等に関する措置報告 (追加報告を含めて 11 件) ② 企業中核安全性情報の改訂に関する措置報告 (3 件) ③ カナダ保健省による、処方箋オピオイド含有製品を対象とした RMP の策定及び実施の製造販売業者への義務付けに関する措置報告 (平成 30 年 5 月) ④ オーストラリア治療製品局による、添付文書への呼吸抑制等の注意喚起の追加等、添付文書改訂に関する措置報告 (2 件)
研究報告	該当なし
備考	

⁵⁾ 国内第Ⅱ相試験では前治療薬から本剤への切り替えの成否を主要評価項目とし、タイトレート期 (至適用量設定期) から観察期へ移行した症例を成功例とした。本剤を投与開始した 20 例において、有害事象の発現で中止した 3 例を除く 17 例が切り替えに成功した。

7. 承認条件

本剤の安全管理及び適正使用について、申請者は以下のように説明した。

本剤の納入可能施設、処方可能医師及び調剤責任薬剤師は登録制としており、メサペイン適正使用情報サイト（以下、「適正使用情報サイト」）への登録案内、e-learning 実施等の手続き案内、流通管理体制の説明を申請者の担当 MR により実施している。

納入可能施設数、処方可能医師数、調剤責任薬剤師数及びイレギュラー事象の発生状況を、外部委託業者を介して月ごとに入手し、イレギュラー事象が発生した場合は、施設担当の販売会社と情報を共有し、事例ごとに対処している。

再審査期間中に、未登録医師による処方、登録医師による登録施設以外での処方、調剤責任薬剤師変更手続きの未実施、薬剤師による処方医師確認の未実施、卸・代理店による初回納品許可申請書未提出での納品などのイレギュラー事象が複数発生した。そのため、年 2 回の登録医師及び登録薬剤師の在籍確認に加え、適正使用情報サイトシステムを改善し、e-learning の受講案内、登録手続きや変更手続きなどの各種手続きの利便性を高めたほか、薬剤師や卸・代理店へ確認事項の実施徹底を依頼した。また、イレギュラー事象発生の当事者に対して、申請者の担当 MR による注意喚起（e-learning の受講案内、適正使用ガイドを用いた流通管理体制の説明、適正使用情報サイトの利用説明、調剤状況や患者の状態の確認など）を行った。

以上より、上記の承認条件に基づいた流通管理体制下での適正使用指導により、本剤が適正に使用され、またこの状況が維持されていると考える。今後も本剤の適正使用を目的に流通管理体制を維持する必要があると考える。

8. 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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件については、適正使用推進のため今後も継続する必要があると考えた。

以上