

再審査報告書

令和5年1月27日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① タペンタ錠 25 mg ② タペンタ錠 50 mg ③ タペンタ錠 100 mg
有 効 成 分 名	タペンタドール塩酸塩
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはタペンタドールとして1日 50～400 mg を2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
承 認 年 月 日	平成26年3月24日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

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、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タペンタ錠 25 mg、同錠 50 mg 及び同錠 100 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、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。なお、再審査期間中に新たに重要な潜在的リスクとして「錯乱状態・譫妄」が設定されている（平成 26 年 8 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討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"> 呼吸抑制 薬物依存 痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> アナフィラキシー セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群 錯乱状態・譫妄 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

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"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（癌性疼痛）	
目的	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、本剤の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	<医薬品リスク管理計画に基づく事象> 呼吸抑制、薬物依存、痙攣、アナフィラキシー、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群、錯乱状態・譫妄 <その他の事象> 精神障害、間質性肺疾患、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用に関連する事象、攻撃的反応、妄想、振戦
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性（医師の総合評価等）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である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において、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 26 年 10 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始日より 12 週間
実施施設数	134 施設
収集症例数	1,065 例
安全性解析対象症例数	1,060 例
有効性解析対象症例数	994 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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、「医薬品リスク管理計画に基づく事象」である本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、使用成績調査における発現状況は表4のとおりであった。なお、重篤な副作用の痙攣（1例）の転帰は回復であった。錯乱状態・譫妄の内訳は、譫妄（28例）及び肝性脳症（1例）であった。肝性脳症の症例は、末期直腸癌の進行による多発肝転移の影響が考えられた。また、錯乱状態・譫妄については、承認時より「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、追加の対応は不要と考える。

また、「その他の事象」に関連する副作用の発現割合は、精神障害 3.6%（38/1,060例、譫妄 28例、うつ病及び幻覚各 2例等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用に関連する事象 13.6%（144/1,060例、悪心 63例、便秘 57例、傾眠 24例、嘔吐 19例、食欲減退 9例等）、振戦 0.1%（1/1,060例）であった。なお、間質性肺疾患、攻撃的反応及び妄想の発現は認められなかった。

以上、安全性検討事項について、発現割合及び重篤度について臨床上懸念となる事項はなかった。

表4 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	1,060	
	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	-	-
呼吸抑制※1	0	0
薬物依存※2	0	0
痙攣※3	1(0.1)	0
重要な潜在的リスク	-	-
アナフィラキシー※4	0	0
セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群※5 （セロトニン作用薬併用例：67例）	0	0
錯乱状態・譫妄※6	29(2.7)	0

MedDRA/J version (23.0)

※1: MedDRA SMQ 急性中枢性呼吸抑制に包含される PT

※2: MedDRA SMQ 薬物乱用、依存および離脱に包含される PT

※3: MedDRA SMQ 痙攣に包含される PT

※4: MedDRA SMQ アナフィラキシー反応に包含される PT

※5: セロトニン作用薬の併用があり、セロトニン症候群に該当する PT を持つ症例

※6: MedDRA SMQ 非感染性脳症／譫妄に包含される PT

SMQ：標準検索式、PT：基本語

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は90例104件、予測できない重篤な副作用は184例249件、予測できない非重篤な副作用は145例191件であった。なお、感染症の報告はなかった。

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のうち、基本語で総数5件以上収集された副作用は表5のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患進行による可能性がある事象、症例経過等の詳細情報が不明のため、本剤との因果関係評価が困難な事象等であることから、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も安全性情報に留意し、安全対策の要否について適宜検討を行っていくこととする。

表5 「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	296	440	184	249	145	191
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	50	56	50	56	0	0
悪性新生物	6	6	6	6	0	0
癌疼痛	5	5	5	5	0	0
代謝および栄養障害	27	28	6	6	21	22
過少食	15	15	1	1	14	14
精神障害	29	44	8	10	21	34
幻覚	11	11	5	5	6	6
幻視	7	7	3	3	4	4
神経系障害	37	38	27	28	10	10
意識変容状態	5	5	5	5	0	0
セロトニン症候群	5	5	5	5	0	0
胃腸障害	69	71	30	31	39	40
嚥下障害	33	33	6	6	27	27
イレウス	10	10	10	10	0	0
肝胆道系障害	10	10	7	7	3	3
肝機能異常	5	5	3	3	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	73	78	39	42	36	36
死亡	29	29	29	29	0	0
疼痛	19	19	3	3	16	16
発熱	5	5	3	3	2	2
臨床検査	23	34	11	13	16	21
血中乳酸脱水素酵素増加	6	6	0	0	6	6
残留製品存在	6	6	0	0	6	6
外科および内科処置	18	18	18	18	0	0
入院	17	17	17	17	0	0

MedDRA/J version (24.1)

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

医師の総合評価：観察期間における医師の総合判定にて、本剤の治療効果を「有効」、「無効」及び「判定不能」の3区分で評価し、「有効」の症例割合を有効率とした。その結果、最終観察時の有効率は78.8%（783/994例）であった。

NRS (Numerical Rating Scale) ¹⁾ の経時的な推移：NRS の経時的な推移を表 6 に示す。いずれの観察時期においても、本剤投与前から NRS の減少が認められた。承認時までの試験（実薬対照二重盲検比較試験）とは患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、承認時までの試験において、ベースラインから投与最終 3 日間までの NRS の平均変化量（平均±標準偏差）は、本剤群で-2.7±2.2 であり、本調査の変化量は承認時までの試験と同程度であった。

表 6 NRS の経時的な推移

評価時期	症例数	NRS		
		開始前 NRS (平均±標準偏差)	NRS (平均±標準偏差)	開始前からの変化量 (平均±標準偏差)
本剤投与開始前	907	—	6.0±2.3	—
本剤投与開始 1 週間後	812	6.0±2.3	3.4±2.4	-2.5±2.4
本剤投与開始 2 週間後	669	5.9±2.3	2.9±2.3	-3.0±2.5
本剤投与開始 4 週間後	528	6.0±2.4	2.6±2.2	-3.4±2.6
本剤投与開始 8 週間後	339	6.0±2.2	2.1±1.8	-3.9±2.6
本剤投与開始 12 週間後	233	6.2±2.2	2.1±1.9	-4.1±2.7
本剤投与終了・中止時点	551	5.9±2.3	3.1±2.7	-2.8±3.0
最終観察時	907	6.0±2.3	2.8±2.5	-3.3±2.9

6. 措置報告及び研究報告

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。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 13 件であった（研究報告なし）。それらの概要を表 7 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂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 7 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国等の外国添付文書の改訂情報（7 件*） ② カナダ等における薬物乱用に対する規制に関する情報（3 件*） ③ 英国医薬品医療製品規制庁による、抗うつ剤併用時のセロトニン症候群のリスク等に対する注意喚起の情報（平成 31 年 1 月） ④ 英国等の規制当局が、オピオイド含有製剤の外箱へ依存に関する注意喚起を記載するよう要請したとの情報（2 件） ⑤ 企業中核データシートの改訂情報（令和 4 年 2 月）
備考	*重複あり

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、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、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施されたものと判断した。

¹⁾ 患者が感じている痛みを「0」～「10」の 11 段階で評価。まったく痛みがなければ「0」、今まで経験したことのない痛みや、治療前の痛みを「10」として評価。

以上