

再審査報告書

平成 30 年 4 月 9 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① フェントステープ 1 mg ② フェントステープ 2 mg ③ フェントステープ 4 mg ④ フェントステープ 6 mg ⑤ フェントステープ 8 mg
有 効 成 分 名	フェンタニルクエン酸塩
申 請 者 名	久光製薬株式会社
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限る。) <u>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌</u> 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貼付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、1 mg、2 mg、4 mg、6 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	<u>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌：平成 22 年 4 月 16 日</u> 中等度から高度の慢性疼痛：平成 26 年 6 月 20 日
再 審 査 期 間	<u>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌：6 年</u> 中等度から高度の慢性疼痛：4 年
備 考	

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

使用成績調査は、フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg 及び同テープ 8 mg (以下、「本剤」) について、使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的に、目標症例数を 500 例とし、平成 22 年 8 月から平成 25 年 12 月までの間に中央登録方式にて実施され、国内 133 施設から 714 例の症例が収集された。

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

安全性については、収集された 714 例から、計 34 例 (信頼性が保証できない症例 28 例、期間外登録症例 5 例、本剤の投与歴がある症例 1 例) を除外した 680 例が解析対象とされた。本調査における副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 23.2% (158/680 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 57.1% (236/413 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調

査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 14.1% (96 例)、神経系障害 7.4% (50 例)、精神障害 3.5% (24 例) で、発現した主な副作用は、悪心 (49 件)、傾眠 (43 件)、便秘 (39 件)、嘔吐 (25 件) で、いずれもオピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 34 例のうち 3 例に 7 件の副作用が認められた。発現した副作用は、便秘 (2 件)、悪心、嘔吐、白血球増加症、肝酵素上昇及び腎機能障害 (各 1 件) で、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分、癌の種類、疼痛部位、癌性疼痛罹病期間、癌性疼痛持続時間、本剤貼付開始時の疼痛強度、併用薬剤の有無、合併症 (癌を除く) の有無、本剤貼付期間、主な貼付部位、本剤初回貼付用量、増量方法* (「適正使用」、「連日増量」、「増量幅が大きい」、「連日増量かつ増量幅が大きい」)、前治療オピオイド鎮痛剤の有無・種類、貼付期間 (初発副作用発現まで) 及び貼付用量 (初回副作用発現まで) について検討された。その結果、合併症 (癌を除く) の有無及び増量方法における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

合併症 (癌を除く) の有無別の副作用発現率は、それぞれ 26.1% (134/514 例) 及び 14.7% (24/163 例) であり、合併症「あり」症例で高かった (不明・未記載 3 例を除く)。合併症「あり」症例で発現した主な副作用は、悪心 (44 件)、傾眠 (36 件)、便秘 (33 件)、嘔吐 (23 件) で、合併症「なし」症例と同様な傾向であり、オピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用であった。主な合併症は、便秘 (208 例)、不眠症 (120 例)、高血圧 (110 例)、胃潰瘍 (62 例)、悪心 (58 例) であり、このうち合併症として悪心を有する症例では副作用発現率が 41.4% (24/58 例) と高く、特に悪心の発現が 11 件と多かったことが、合併症「あり」症例の副作用発現率が高かった要因のひとつであると考えられた。増量方法については、「適正使用」症例の副作用発現率は 21.8% (138/634 例)、「連日増量」症例では 46.7% (7/15 例)、「増量幅が大きい」症例では 44.8% (13/29 例) であり、「連日増量」及び「増量幅が大きい」症例で高かった (「連日増量かつ増量幅が大きい」症例は 2 例)。「連日増量」、「増量幅が大きい」症例で発現した主な副作用は、いずれもオピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用であったが、急激な増量により発現することがある呼吸抑制や重篤な副作用は認められなかった。本剤の増量方法については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起していること、重篤な副作用が発現していないことから、現時点において追加の措置は必要ないとする。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について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。

* : 「連日増量」とは、本剤初回貼付後及び増量後 2 日間以内に増量している症例

「増量幅が大きい」とは、1 mg 又は 2 mg よりも多く増量している症例

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から、最終判定 : 「判定不能」症例 163 例、最終判定 : 「未記載」症例 1 例及び適応外使用症例 2 例 (癌性腹膜炎による倦怠感及び鎖骨下膿瘍各 1 例)

の計 165 例（1 例重複）を除いた 515 例が解析対象とされた。有効性の評価は、調査担当医師により、本剤貼付開始時と調査終了時の Visual Analogue Scale（VAS）値及び疼痛強度の変化を参考に 3 区分（「有効」、「無効」、「判定不能」）で判定が行われ、「有効」の症例割合が有効率とされた。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験：長期投与試験）と患者背景等が異なることから、有効率を直接比較することは困難であるが、本調査の有効率は 90.3%（465/515 例）で、承認時までの臨床試験の 68.5%（61/89 例）と比較して低くなる傾向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、入院・外来区分、癌の種類、疼痛部位、癌性疼痛罹病期間、癌性疼痛持続時間、本剤貼付開始時の疼痛強度、併用薬剤の有無、合併症（癌を除く）の有無、本剤貼付期間、主な貼付部位、本剤初回貼付用量、前治療オピオイド鎮痛剤の有無・種類及びレスキュー薬の種類について検討された。その結果、入院・外来区分及び本剤貼付期間における解析で有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

入院及び外来区分別の有効率は、それぞれ 91.8%（403/439 例）及び 81.6%（62/76 例）であり入院症例で高かった。この要因について検討したが、要因を特定することができなかった。本剤貼付期間別の有効率は、「<3 日」100%（2/2 例）、「3 日～<14 日」80.9%（76/94 例）、「14 日～<28 日」87.4%（104/119 例）、「28 日～<42 日」94.4%（68/72 例）、「42 日～<56 日」92.7%（38/41 例）、「56 日～<70 日」90.0%（27/30 例）、「70 日～<84 日」100%（22/22 例）及び「84 日～」94.8%（128/135 例）であり、本剤貼付期間が短い症例で有効率が低かった。本剤貼付初期に無効な症例は脱落してしまうため、長期使用症例での有効率が高くなり、有効率に差が生じたと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について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。

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、長期使用患者）については、使用成績調査で収集された症例より抽出され、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 444 例、有効性解析対象症例として 327 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 21.6%（96/444 例）であり、非高齢者の 26.4%（62/235 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。高齢者で発現した主な副作用は、悪心及び便秘（各 25 件）、傾眠（24 件）、譫妄（12 件）で、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、高齢者の有効率は 91.1%（298/327 例）であり、非高齢者の 88.8%（166/187 例）と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 106 例、有効性解析対象症例として 80 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 24.5%（26/106 例）及び 23.1%（132/572 例）で同程度であった。腎機能障害を有する患者で発現した主な副作用は、嘔吐（9 件）、悪心（8 件）、便秘（7 件）、傾眠（6 件）で、腎機能障害を有する患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、腎機能障害の有無別の有効率は、それぞれ 88.8%（71/80 例）及び 90.6%

(393/434 例) で同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 129 例、有効性解析対象症例として 96 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 21.7% (28/129 例) 及び 23.7% (130/549 例) で同程度であった。肝機能障害を有する患者で発現した主な副作用は、傾眠 (9 件)、悪心 (7 件)、便秘及び嘔吐 (各 4 件) で、肝機能障害を有する患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、肝機能障害の有無別の有効率は、それぞれ 91.7% (88/96 例) 及び 90.0% (376/418 例) で同程度であった。

長期使用患者 (28 日以上)：安全性解析対象症例として 349 例、有効性解析対象症例として 300 例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は 23.8% (83/349 例) で、非長期使用患者の 22.7% (75/331 例) と同程度であった。長期使用患者で発現した主な副作用は、悪心 (33 件)、便秘 (27 件)、傾眠 (23 件)、嘔吐 (16 件) で、長期使用患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、長期使用患者における有効率は 94.3% (283/300 例) で、非長期使用患者の 84.7% (182/215 例) と比較して高かった (「2-2 有効性」の項参照)。

以上より、機構は、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、長期使用患者) について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用は 596 例 866 件 (使用成績調査：158 例 257 件、自発報告：438 例 609 件) で、このうち機構に報告された重篤な副作用は 60 例 89 件 (既知：45 例 60 件、未知：18 例 29 件) であった (重複症例 3 例)。これら重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

既知・重篤な副作用のうち、報告件数が多かった事象は、意識変容状態、呼吸抑制及び悪心 (各 5 件) であったが、これらの事象については、承認時より「重大な副作用」、又は「その他の副作用」の項に記載し注意喚起しており、使用上の注意の改訂等の措置を必要とする新たな情報は入手されなかった。過量投与 (本剤 2 mg を 10 枚以上貼付) による死亡例が 1 例報告されたが、過量投与については、「重要な基本的注意」及び「過量投与」の項に記載し注意喚起を行っている。また、未知・重篤な副作用として、肺炎、譫妄 (使用上の注意に記載はあるが、致死的な転帰に至った、又は医師から障害のおそれと報告されたため未知と評価)、誤嚥性肺炎及び死亡 (各 2 件)、その他の副作用は各 1 件の計 29 件が認められ、未知・重篤な副作用が発現した 18 例のうち 11 例が転帰死亡であった。未知・重篤な副作用は、いずれもそれぞれの報告件数が少なく、死亡に至った症例は原疾患等の他の要因による影響が考えられ、本剤との関連は明らかでないため、現時点で使用上の注意の改訂等の措置は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について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

再審査期間中に、相互作用によると思われる報告が 7 例 8 件収集された（表 1）。

表 1. 相互作用が疑われる症例一覧

症例 No.	薬剤の種類	相互作用が疑われる薬剤	副作用（基本語）	重篤度
1	中枢神経抑制剤	エチゾラム	呼吸抑制	重篤
2	〃	エチゾラム、トリアゾラム	血圧低下	重篤
3	〃	オランザピン、エチゾラム、プレガバリン	傾眠	非重篤
4	三環系抗うつ薬	クロミプラミン塩酸塩	振戦	非重篤
4	選択的セロトニン再 取込み阻害剤（SSRI）	塩酸セルトラリン	振戦	非重篤
5	CYP3A4 阻害作用	スニチニブリンゴ酸塩、ジルチアゼム塩酸塩	意識変容状態	非重篤
6	〃	クラリスロマイシン	意識変容状態	非重篤
7	〃	アプレピタント	傾眠、幻視	非重篤

相互作用が疑われる副作用について、申請者は以下のように説明した。

本剤は、中枢神経抑制剤や三環系抗うつ薬との併用により相加的に中枢神経抑制作用が増強すること、SSRI との併用により相加的にセロトニン作用が増強することが知られている。また、本剤は肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることから、同じく CYP3A4 により代謝される薬剤の併用により本剤の代謝が抑制され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。これらの相互作用については、「相互作用」の項に記載し注意喚起を行っており、集積された件数も少数であるため、使用上の注意の改訂等の追加の措置は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について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。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 30 年 2 月 19 日時点で、本剤は海外で承認されておらず、国内販売のみである。

再審査期間中に機構に報告された海外措置報告は 19 件（海外規制当局等による患者、医療関係者への情報提供：12 件、使用上の注意の変更に関する情報：7 件）であった（表 2）。

表 2. 海外措置報告一覧

No.	報告年月日	概要	公表国
1	H22.7.16	使用上の注意の変更：小児の用法・用量にモルヒネからの切替え用量について新たに追記	ドイツ
2	H25.3.21	医療関係者向け注意喚起：フェンタニル含有医薬品とセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群発現の可能性について	ドイツ
3	H25.7.11	医療関係者向け注意喚起：フェンタニル含有医薬品とセロトニン作動薬との併用によ	英国

		るセロトニン症候群発現の可能性について	
4	H25.8.9	医療関係者向け注意喚起：フェンタニル含有医薬品とセロトニン作動性医薬品との併用によるセロトニン症候群発現の可能性について	英国
5	H25.10.7	医療関係者向け注意喚起：米国食品医薬品局（FDA）による、フェンタニル貼付剤による偶発的曝露リスクを最小化するための包装変更に係る製造業者への要求、また、偶発的曝露についての注意喚起	米国
6	H25.10.28	患者への注意喚起：カナダ保健省（Health Canada：HC）による、偶発的曝露を防ぐためのフェンタニル貼付剤の安全な使用と廃棄についての注意喚起	カナダ
7	H26.1.6	使用上の注意の変更：欧州医薬品庁ヒト医薬品委員会（CHMP）による、添付文書への禁忌（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患者）、警告（徐脈性不整脈について）、有害反応（転倒、潮紅、ほてり、下痢等）等の追記指示	英国
8	H26.2.12	使用上の注意の変更：FDA による、徐放性及び長時間作用型オピオイド鎮痛剤に対する Boxed Warning への新生児オピオイド症候群等の追記要求	米国
9	H26.5.13	使用上の注意の変更：PRAC（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee）による、致死的な偶発的曝露（特に小児）のリスクに関する使用上の注意変更の勧告	英国
10	H26.5.30	使用上の注意の変更：徐放性及び長時間作用型オピオイド鎮痛剤の使用上の注意の変更（新生児オピオイド離脱症候群及びアルコールとの相互作用の追記）	米国
11	H26.7.3	医療関係者向け注意喚起：米国疾病管理予防センター（CDC）による、ロードアイランド州すべての救急科に対する、致死的及び非致死的なオピオイド過量投与症例の48時間以内のロードアイランド州保険局（RIDOH）への報告の義務付け	米国
12	H26.7.31	医療関係者向け注意喚起：英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）による、フェンタニルパッチでの、特に小児における偶発的曝露による致死的事象発現の可能性に関する注意喚起	英国
13	H26.8.11	医療関係者向け注意喚起：豪州保健省薬品・医薬品行政局（TGA）による、フェンタニルパッチでの、特に小児における偶発的曝露の危険性に関する注意喚起	豪州
14	H26.8.12	医療関係者向け注意喚起：HC による、DURAGESIC MAT（フェンタニル経皮システム）パッチの印刷カラー変更に伴う投薬過誤の可能性に関する注意喚起	カナダ
15	H26.8.29	使用上の注意の変更：HC による、制御放出型オピオイド鎮痛剤の添付文書の改訂（偶発的曝露、過量投与等の追記）	カナダ
16	H26.11.13	使用上の注意の変更：フェンタニルを含むセロトニン作動薬併用によるセロトニン症候群発現の可能性があるため、FDA 医薬品評価研究センター（CDER）によるセロトニン-3（5-HT ₃ ）受容体拮抗薬の添付文書の警告の項等の改訂	米国
17	H26.12.9	患者、医療関係者への情報提供：フランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）による、経皮パッチ投薬過誤に関する啓発・周知キャンペーン及び治療フォローアップのためのリーフレットの配布	フランス
18	H28.3.29	患者、医療関係者への情報提供：CDC による慢性疼痛に対するオピオイドの処方に関するガイドラインの発表	米国

19	H28.4.5	医療関係者への情報提供：FDA による Drug Safety Communication の発行（処方オピオイド鎮痛剤のセロトニン症候群、副腎機能不全及び性ホルモン濃度低下リスクについて注意喚起するための添付文書の改訂）	米国
----	---------	---	----

これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

海外規制当局等による国民、医療関係者への情報提供が、米国で 4 件、英国で 3 件、カナダで 2 件、ドイツ、豪州及びフランスで各 1 件（計 12 件）あった。No.2 の措置情報を踏まえ、本剤の使用上の注意の「相互作用」の項に、セロトニン作用薬との併用によるセロトニン症候群を追記し注意喚起を行った（平成 25 年 6 月）。No.14 の措置報告では、投薬過誤による過少量投与の可能性が情報提供されていたが、本措置報告入手時点で、国内において本剤の投薬過誤による過少量投与の情報は入手していなかったため新たな措置は不要と判断した。また、No.19 の措置報告で挙げられているリスクのうち、本剤の添付文書に記載のない、副腎機能不全及び性ホルモン濃度低下による症状についての副作用は、本措置報告入手時点で、国内報告がなかったため新たな措置は不要と判断した。その他の No.3、4、5、6、11、12、13、17、18 の各国規制当局等が国民、医療関係者に対して行った情報提供の内容は、既に本剤の使用上の注意に記載している内容であり追加の措置は不要と判断した。

使用上の注意の変更が、米国で 3 件、欧州連合（EU）で 2 件、ドイツ及びカナダで各 1 件（計 7 件）あった。No.8 の措置報告を踏まえ、本剤の使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。」を追記し注意喚起を行った（平成 26 年 6 月）。No.7 の措置内容のうち、本措置報告入手時点で、本剤の添付文書に記載のないほてりについては、国内において集積件数が少なく、また、転倒、潮紅、疲労、末梢性浮腫の副作用情報は入手されていなかったため新たな対応は不要と判断した。No.15 の措置内容のうち、本剤の添付文書に記載のない偶発的曝露や過量投与、薬物依存、誤用、妊娠への投与での死亡につながりうる副作用については、本措置報告入手時点で、国内において集積件数が少なかったため新たな対応は不要と判断した。No.16 について、本措置報告入手時点で、本剤とセロトニン-3 (5-HT₃) 受容体拮抗薬との併用によるセロトニン症候群の発現についての国内情報はなかったため新たな対応は不要と判断した。その他の No.1、9、10 の海外で追記された副作用については、使用上の注意に記載しており、追加の措置は不要と判断した。

なお、本剤の添付文書に記載がなく、措置情報入手時点で集積が少ない、あるいは入手していないため追加の措置を行わなかった副作用については、現時点においても、本剤と関連性の高い症例は入手しておらず、使用上の注意の改訂等の措置は不要と判断している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について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。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性に関する研究報告は 9 件であった（表 3）。

表 3. 研究報告一覧

No.	報告年月日	文献名等	概要
1	H22.6.21	Wong SC, et al. J Med Toxicol 2010 ; 6(1) : 9-11	検死データベースにおいて、2004 年及び 2005 年と比較して、2006 年はフェンタニル陽性死及びフェンタニル陽性薬物関連死の増加が示唆された。
2	H23.4.28	高科嘉章ら、日本薬学会第 131 年会（平成 23 年、静岡）	フェンタニル貼付剤への切替え後におけるその体内動態と有害事象及び鎮痛効果に及ぼす CYP3A5 と ABCB1 の遺伝子変異について評価した研究で、CYP3A5*3/*3 群では*1 キャリアと比較して中枢性有害反応の発現リスク上昇が示唆された。
3	H24.12.7	Pang G.S.Y. et al. PLoS ONE. 2012 Nov ; 7(11) : e48416	催吐剤リスクの低い標準的な麻酔薬の下、婦人科の外科手術を経験した中国人女性を対象としたプロスペクティブケースコントロール研究において、フェンタニル誘発性嘔吐 (FIE) と OPRM1 スプライス変異 SNP である rs540825 との有意な関連性が示唆された。
4	H25.3.21	Algren DA, et al. J Med Toxicol 2013 ; 9(1) : 106-115	米国ミシガン州の毒物学データベースを用いて、違法薬物使用者におけるフェンタニル混入ヘロイン関連死 (FHF) の特徴についてフェンタニルを含まないヘロイン関連死 (NFHF) と比較検討した結果、FHF に性差がみられ、年齢、既婚状態での変化が認められた。
5	H25.3.22	Ham SY, Lee J, et al. Anesthesiology 2012 ; 117(S) : A756	全身麻酔後にフェンタニルベースの経静脈的自己調節鎮痛法 (IV-PCA) を行った患者を対象としたレトロスペクティブ研究において、女性、非喫煙者、乗り物酔いの既往患者又は術後悪心・嘔吐 (PONV) の既往患者、300 分超の麻酔維持時間、デスフルランの使用及びフェンタニルの術前投与が PONV 発生のリスク因子になることが示された。
6	H26.7.24	Jane A. et al. JAMA Intern. Med 2014 ; 174(5) : 796-801	米国テネシー州管理薬物監視プログラム (TNC SMP) の 2007 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までのオピオイド処方データを用いたケースコントロール研究において、フェンタニルの過量投与と死亡リスクとの間に関連性があることが示唆された。
7	H27.12.3	McPherson C, et al. Ann. Pharmacother 2015 ; 49(12) : 1291-1297	米国での早産児におけるフェンタニルの累積投与量と脳損傷及び脳の直径との関連性を検討したコホート研究において、早産児におけるフェンタニルの累積投与量の増加が満期産相当時における小脳損傷の発現率の上昇及び小脳の横径の減少に相関することが示唆された。
8	H28.3.2	Mauermann E, et al. Anesthesiology 2016 ; 124(2) : 453-463	健康な男性被験者に低用量又は高用量のフェンタニルを投与し、疼痛知覚及び中枢性感作に対するフェンタニルの投与効果を調査したスイスの無作為化二重盲検クロスオーバー試験において、低用量と比較して、高用量のフェンタニルにより 4.5～6.5 時間後に痛覚過敏が増悪することが示唆された。
9	H28.3.10	Moller J, et al. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology 2015 ;	オピオイド治療の新規開始による転倒関連損傷のリスクについて、CYP2D6 阻害薬がどのように寄与するか検討したスウェーデンの全国症例クロスオーバー試験において、転倒関連損傷の前 112～140 日間のフェンタニル投与と比

		116(2): 134-139	較して、転倒関連損傷の前 28 日間で新規に投与されたフェンタニルの転倒関連損傷のリスク上昇が示唆された。
--	--	-----------------	---

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

No.1、4、6 について、これら研究報告入手時点で、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に、「乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性がある」と記載し、誤用や乱用による死亡の発生については注意喚起しており、これらの報告をもって追加の措置は不要と判断した。また、No.7、8、9 で示唆された事象については、研究報告入手時点で集積件数が少なかったため新たな措置は不要と判断した。その他の No.2、3、5 の研究報告では、特定の患者群において中枢性有害事象、嘔吐、PONV の発生が示唆されたが、これらの副作用については、既に使用上の注意の「重大な副作用」、あるいは「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。

なお、研究報告入手時点で集積件数が少ない、あるいは入手していないため措置を行わなかった副作用については、現時点においても、本剤と関連性の高い症例は入手しておらず、使用上の注意の改訂等の措置は不要と判断している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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