

再審査報告書

平成 30 年 10 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イーフェンバツカル錠 50 µg ② イーフェンバツカル錠 100 µg ③ イーフェンバツカル錠 200 µg ④ イーフェンバツカル錠 400 µg ⑤ イーフェンバツカル錠 600 µg ⑥ イーフェンバツカル錠 800 µg
有 効 成 分 名	フェンタニルクエン酸塩
申 請 者 名	帝國製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 50 又は 100 µg を開始用量とし、上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 50、100、200、400、600、800 µg の順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 1 回 50～600 µg のいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から 30 分後以降に同一用量までの本剤を 1 回のみ追加投与できる。 至適用量決定後の維持期には、1 回の突出痛に対して至適用量を 1 回投与することとし、1 回用量の上限はフェンタニルとして 800 µg とする。 ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から 4 時間以上の投与間隔をあげ、1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。
承 認 年 月 日	平成 25 年 6 月 28 日
再 審 査 期 間	4 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）。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イーフェンバツカル錠 50 µg、同錠 100 µg、同錠 200 µg、同錠 400 µg、同錠 600 µg 及び同錠 800 µg（以下、「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。

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	
目的	本剤について以下の事項を把握することを目的とする。 ① 使用実態下における安全性（副作用の発現状況）及び有効性の確認 ② 安全性及び有効性に影響を及ぼす背景因子の確認 ③ 使用状況の把握
重点調査項目	依存性、呼吸抑制、意識障害、ショック・アナフィラキシー、痙攣
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査の登録期間内に本剤の使用を開始する患者
実施期間	平成 25 年 11 月～平成 27 年 12 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤使用開始から 2 カ月（2 カ月以内に本剤の使用を中止した場合は使用開始から使用中止時まで）
実施施設数	138 施設
収集症例数	504 例
安全性解析対象症例数	502 例
有効性解析対象症例数	497 例
備考	

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

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 16.1%（81/502 例、120 件）であり、承認時までの臨床試験の 41.5%（85/205 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用（10 例以上発現）の発現状況を表 2 に示す。これらの副作用は承認時までの臨床試験で発現していた主な副作用と同様であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類（基本語）	発現例数（割合）
傾眠	39（7.8%）
悪心	22（4.4%）
便秘	14（2.8%）
口内炎	11（2.2%）

嘔吐	10 (2.0%)
----	-----------

MedDRA/J version (20.0)

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目（依存性、呼吸抑制、意識障害、ショック・アナフィラキシー、痙攣）の副作用発現状況は、依存性及び呼吸抑制（各 1 例）、意識障害（6 例：譫妄 4 例及び意識変容状態 2 例）が認められ、ショック・アナフィラキシー及び痙攣は認められなかった。依存性については、非重篤と評価されており、患者素因の影響が考えられること、呼吸抑制及び意識障害については、重篤な症例は 1 例のみであり、また、いずれの症例も併用薬や原疾患の進行により発現した可能性が考えられること等から、現時点で新たな対応は不要と判断した。

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」）に報告した副作用は 2 例 4 件（口内炎、意識変容状態、誤嚥性肺炎、呼吸抑制）であり、いずれも使用成績調査から入手した症例であった。これらの症例の転帰は、口内炎の症例は未回復、意識変容状態、誤嚥性肺炎及び呼吸抑制を発現した症例は死亡であった。再審査期間中に感染症報告はなかった。

当該死亡症例は、食道癌の患者で、本剤投与開始後に意識障害及び意識変容状態が発現し、最終的に誤嚥性肺炎で死亡した。死因とされた誤嚥性肺炎に関して、本剤による意識障害の影響は否定できないが、患者素因（食道ステント留置）や併用薬の影響も考えられ、関連性は明確ではないこと、集積は当該症例のみであることから、現時点で使用上の注意の改訂等は不要と考える。

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」から予測できない副作用は 2 例 2 件であった（表 3）。誤嚥性肺炎については前述のとおりである。動悸については 1 例のみであり、現時点で使用上の注意の改訂等は不要と考えるが、今後の集積状況を踏まえて対応を検討する。

なお、再審査期間中に、発現した副作用の原因が本剤の過量投与によるものであると判断された症例の報告はなかった。

表 3 「使用上の注意」から予測できない副作用

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	2	2	1	1	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1	1	0	0
誤嚥性肺炎	1	1	1	1	0	0
心臓障害	1	1	0	0	1	1
動悸	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (20.0)

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 至適用量決定率

有効性解析対象症例 497 例における至適用量決定率は 74.6%（371/497 例）であり、承認時までに実施した国内第Ⅲ相試験（10039060 試験）の 74.3%（75/101 例）と同程度であった。

5.1.2 突出痛強度変化量（用量調節期）

「用量調節期」における本剤使用前、本剤使用後 30 分の突出痛強度¹⁾ 及び突出痛強度変化量を表 4 に示すが、本剤使用後に突出痛強度の改善が認められた。

表 4 突出痛強度変化量一覧（用量調節期）

項目		突出痛強度					
		例数 ^{注1)}	平均値 ± 標準偏差	最小値	中央値	最大値	変化量
用量調節期	本剤使用前	478	6.4 ± 2.1	0	7	10	-
	本剤使用後	480	2.3 ± 2.1	0	2	9	-4.1
	追加使用後	58	3.6 ± 2.2	0	3	9	-3.5

注 1)：突出痛回数及び突出痛強度が未記載、不明を除く

5.1.3 突出痛強度変化量（維持期）

「維持期」における本剤使用前、本剤使用後 30 分の突出痛強度及び突出痛強度変化量を表 5 に示すが、本剤使用後に突出痛強度の改善が認められた。

表 5 突出痛強度変化量一覧（維持期）

項目		突出痛強度					
		例数 ^{注2)}	平均値 ± 標準偏差	最小値	中央値	最大値	変化量
維持期	本剤使用前	323	6.1 ± 1.9	0	6.3	10	-
	本剤使用後	321	2.0 ± 1.7	0	1.7	8	-4.1

注 2)：本剤未使用、突出痛回数及び突出痛強度が未記載、不明を除く

5.1.4 本剤及び先行オピオイド鎮痛薬（レスキュー薬）の有効性評価

有効性評価は「著明改善」、「改善」、「不変・悪化」及び「評価不能」の 4 区分で判定し、「著明改善」及び「改善」を有効例として有効率を算出した。本剤使用前については、先行オピオイド鎮痛薬（レスキュー薬）有の症例のうち、本剤使用開始 1 週間前に突出痛を有し、レスキュー薬を投与した際の有効性を評価した。一方、本剤については、至適用量未決定例の使用中止時、至適用量決定例における至適用量決定時、突出痛評価 6 回完了時及び使用中止時の有効性を評価した。表 6 に有効性評価の結果を示すが、至適用量決定例においては、いずれも先行オピオイド鎮痛薬（レスキュー薬）の有効率を上回っていた。

表 6 本剤及び先行オピオイド鎮痛薬（レスキュー薬）の有効性評価

対象症例	評価項目	例数 ^{注3)}	有効例数（有効率）
至適用量決定例	至適用量決定時	371	367 (98.9%)
	6 回評価完了時	204	199 (97.5%)
	使用中止時（維持期）	109	92 (84.4%)
至適用量未決定例	使用中止時（用量調節期）	126	71 (56.3%)

¹⁾ 突出痛強度の評価は Numerical Rating Scale (NRS) により行った。NRS は、痛みを 0～10 段階に分け、痛みが全くないのを 0、考えられる最悪の痛みを 10 として、痛みの点数を問うものである。

先行オピオイド鎮痛薬 (レスキュー薬) 有の症例	本剤使用前	373	276 (74.0%)
-----------------------------	-------	-----	-------------

注 3) : 維持期に本剤未使用、有効性評価が未記載を除く

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等、安全性及び有効性に関する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措置報告は 6 件、研究報告は 1 件であったが (表 7)、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核安全性情報 (CCSI) の改訂情報 (4 件) : 副作用リストに「過敏症 (アナフィラキシーを含む)」の追記、セロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群の発現に関する注意喚起、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意喚起 (授乳された新生児の鎮静及び呼吸抑制を引き起こす可能性があること) (平成 26 年 5 月) 等 ② 米国食品医薬品局 (FDA) は、速放性オピオイド鎮痛薬について、誤用、乱用、中毒による、過量投与、死亡リスクに関する「Boxed Warnings」の項の記載の改訂を要求した (平成 28 年 4 月) ③ FDA は、オピオイド鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬剤及び中枢神経抑制剤 (アルコールを含む) との併用により、呼吸困難及び死亡を含む重大な副作用を発現するリスクについて「Boxed Warnings」の項への追記を要求した (平成 28 年 9 月)
研究報告	① フェンタニルを投与された早産児における小脳損傷リスク及び小脳サイズ低値に関する情報 (平成 27 年 12 月)
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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上