

再審査報告書

平成 30 年 11 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アブストラル舌下錠 100 µg ② アブストラル舌下錠 200 µg ③ アブストラル舌下錠 400 µg
有 効 成 分 名	フェンタニルクエン酸塩
申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
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 100 µg を開始用量として舌下投与する。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 100、200、300、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 100～600 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 2 時間以上の投与間隔をあげ、1 日あたり 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 9 月 20 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

アブストラル舌下錠 100 µg、同舌下錠 200 µg 及び同舌下錠 400 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	使用実態下での未知の副作用の検出、副作用発生状況の把握、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	「強オピオイド鎮痛剤を定期投与中の癌患者における突出痛の鎮痛」に使用された患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤を投与開始後 8 週間
実施施設数	140 施設
収集症例数	605 例
安全性解析対象症例数	585 例
有効性解析対象症例数	567 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

本調査における副作用発現割合は 9.4% (55/585 例) であり、国内臨床試験の 38.4% (43/112 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。

主な副作用（発現割合 0.5%以上）の発現状況を表 2 に示すが、承認時までには認められているオピオイド特有な副作用、原疾患の増悪等であり、特段の問題は認められなかった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用名	発現例数（発現割合）
悪心	12 例（2.1%）
便秘	10 例（1.7%）
傾眠	9 例（1.5%）
嘔吐	4 例（0.7%）
悪性新生物進行	3 例（0.5%）
疾患進行	3 例（0.5%）

MedDRA/J version (20.0)

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 63 例 86 件で、使用上の注意から予測できない未知・重篤な副作用は 28 例 36 件であった。

再審査期間中に収集した未知の副作用は 59 例 83 件であった。主な未知の副作用（3 例以上発現）を表 3 に示す。

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	59	83	28	36	36	47
神経系障害	14	16	4	4	11	12
味覚異常	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	15	15	12	12	3	3
死亡	5	5	5	5	0	0
疾患進行	4	4	4	4	0	0
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）	4	4	4	4	0	0
悪性新生物進行	3	3	3	3	0	0
精神障害	8	9	0	0	8	9
不眠症	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	16	19	4	5	12	14
口の感覚鈍麻	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (20.0)

死亡・疾患進行・状態悪化関連の事象は、死亡（5 例）、疾患進行（4 例）、状態悪化及び全身健康状態低下（各 1 例）の計 11 例集積した。いずれの症例も転帰は死亡であったが、原疾患の悪化による死亡症例又は情報不足のため評価困難な症例であり、新たな安全対策は不要と判断した。その他の未知の副作用に関しても、原疾患等本剤以外の要因が考えられる症例や本剤との関連性が明確ではない症例の集積であること、又は現時点では評価可能な症例の集積が少ないことから、新たな安全対策は不要と判断した。

本剤は、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を適応とし、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患者に 1 日あたり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめて使用することとされており、本剤の添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」及び「適用上の注意」の項において、使用方法や不適切な使用を行った際に起こり得るリスクについて注意喚起している。

再審査申請時点で、本剤の用法・用量から逸脱した投与症例における副作用を 115 例 160 件収集した。これらの用法・用量から逸脱した投与症例に係る情報を入手した際は、使用上の注意で注意喚起している程度を超える重症度や転帰に至っていないかについて確認するとともに、それぞれの症例について用法・用量からの逸脱が副作用発現の要因となった可能性を検討し、追加調査や訪問調査を行い、追加の安全対策の必要性について検討した。追加調査の結果、非癌性疼痛に対する投与が行われた 1 例で依存が報告されたが、医療従事者により介入を受け、適切な管理

が行われており、乱用による呼吸抑制や過量投与等に起因した生命に関わる副作用の発現は認められなかった。その他の症例では、用法・用量からの逸脱が副作用発現の要因となった可能性が明確ではなく、新たな安全性上の懸念は認められていないため、現時点で新たな安全対策は不要と考えるが、今後も適応外使用情報や適応外使用による副作用情報の収集に努め、追加の安全対策の可否についての検討を継続する。

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

本剤投与期間中における疼痛緩和の程度を 6 段階の Pain Relief Score (PRS ; 0 : 完全に治まった、1 : かなり治まった、2 : まあまあ治まった、3 : あまり治まっていない、4 : まったく治まっていない、5 : 不明) で評価した。有効性解析対象症例 567 例における疼痛緩和の評価結果を表 4 に示す。「まあまあ治まった」以上を有効としたときの有効率は 85.9% (487/567 例) であった。評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験 (2246-004 試験) の継続投与期における「まあまあ治まった」以上の割合は 89.1% (2,628/2,948 回) であり、本調査における有効率は承認時までの臨床試験の結果と同程度であった。

表 4 疼痛緩和評価の結果

PRS	評価結果	症例数 (割合)
0	完全に治まった	50 (8.8%)
1	かなり治まった	260 (45.9%)
2	まあまあ治まった	177 (31.2%)
3	あまり治まっていない	54 (9.5%)
4	まったく治まっていない	10 (1.8%)
5	不明	16 (2.8%)

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、本剤の回収、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措置報告は 27 件 (再審査期間終了前に入手し、再審査期間終了後に報告した 1 件を含む)、研究報告は 20 件 (再審査期間終了前に入手し、再審査期間終了後に報告した 1 件を含む) であった。それらの概要を表 5 に示すが、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核安全性情報 (CCSI) の改訂に関する情報 (3 件) : 「禁忌」の項に、「重度の呼吸抑制又は閉塞性肺疾患を有する患者」が追記されたとの情報 (平成 27 年 8 月) 等 ② フェンタニル経粘膜吸収型製剤の適正使用推進のための措置情報 (7 件) : フ
------	---

	ランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）による、経粘膜吸収型フェンタニル製剤の副作用及び適応症遵守の必要性に関する注意喚起（平成 25 年 10 月）等 ③ フェンタニルと中枢神経系抑制剤等との併用に関する情報（3 件）：米国食品医薬品局（FDA）による、オピオイドとベンゾジアゼピン系薬剤及び中枢神経系抑制剤との併用に関する注意喚起（平成 28 年 9 月）等 ④ フェンタニル経皮吸収製剤の適正使用推進のための措置情報（10 件）：FDA は、Duragesic（フェンタニル）痛み止めパッチの偶発的曝露によって死亡に至る可能性があることから、安全性向上のため当該パッチの色の変更を要求したとの情報（平成 26 年 8 月）等 ⑤ 回収情報（3 件）：Pharmedium Services, LLC が製造する静注用フェンタニルクエン酸注射の特定ロット製剤が、薬効不良のため米国にて自主回収されたとの情報（平成 28 年 10 月）等 ⑥ セロトニン（5-HT₃）受容体拮抗剤の添付文書改訂に関する情報（1 件）：米国において、5-HT₃受容体拮抗剤の添付文書の「Warnings & Precautions」の項に、セロトニン症候群が追記され、フェンタニル併用によりセロトニン症候群のリスクが増大する旨が記載されたとの情報（平成 26 年 11 月）
研究報告	① 新生児薬物離脱症候群（NAS）に関する情報（4 件）：非維持療法のオピオイド鎮痛剤の妊娠中の使用により、乳児の NAS 発現リスクが増加したとの情報（平成 27 年 6 月）等 ② 新生児呼吸窮迫に関する情報（1 件）：分娩時に母体の硬膜外麻酔に曝露した妊娠後期早産児及び満期産児では、早期新生児期に呼吸窮迫を発症する傾向が高くなるとの情報（平成 26 年 7 月） ③ 早産児における小脳への傷害に関する情報（1 件）：早産児におけるフェンタニルの累積投与量と小脳出血及び小脳径減少のリスク増加との関連が示されたとの情報（平成 27 年 12 月） ④ 小児の薬剤離脱症候群に関する情報（1 件）：小児へのフェンタニルを含む鎮静剤使用例での薬剤離脱症候群におけるリスク因子が同定されたとの情報（平成 29 年 2 月） ⑤ 非がん性疼痛患者での安全性に関する情報（2 件）：非癌性疼痛に対する長時間作用型オピオイド鎮痛剤の使用が、外来患者における全死亡率及び心血管死亡率を上昇させるとの情報（平成 29 年 7 月）等 ⑥ 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者での安全性に関する情報（1 件）：COPD 患者のうち、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用患者で死亡率が高く、フェンタニル等の麻薬製剤は高用量使用者で死亡率が高いとの情報（平成 26 年 3 月） ⑦ 過量投与に関する情報（3 件）：薬物及びオピオイド過量投与による死亡の増加（平成 28 年 1 月）等 ⑧ 不適正使用に関する情報（2 件）：オピオイド乱用による救急科受診と死亡について、アルコールとの併用によりそのリスクが上昇するとの情報（平成 26 年 10 月）等 ⑨ オピオイド受容体拮抗剤との併用による薬剤離脱症候群に関する情報（1 件）：オピオイド鎮痛剤とナルメフェン（選択的オピオイド受容体拮抗剤）の相互作用により重篤な離脱症状を生じるとの情報（平成 28 年 2 月） ⑩ その他（4 件）：オピオイド使用時の副作用発現傾向に性差が認められたとの情報（平成 26 年 11 月）等
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