

再審査報告書

令和元年 6 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フェントステープ 0.5 mg* フェントステープ 1 mg フェントステープ 2 mg フェントステープ 4 mg フェントステープ 6 mg 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は限る。) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 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、0.5 mg、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	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌：平成 22 年 4 月 16 日 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	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌：6 年 中等度から高度の慢性疼痛：4 年
承 認 条 件	(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。** (2) 慢性疼痛の診断、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	*「フェントステープ 0.5 mg」については、今回の再審査期間終了後の平成 30 年 7 月 2 日 に承認されている。なお、再審査期間は指定されていない。 **「フェントステープ 0.5 mg」の承認時に承認条件として付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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、承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されているものと判断した。ただし、慢性疼痛への使用に際しては、本剤の適正使用の重要性等に鑑み、再審査期間終了後も承認条件に基づき追加のリスク最小化活動（医療関係者向け資材の作成及び配布、患者向け資材の作成及

び配布、適正使用推進のための流通管理体制の構築）の実施が必要と考える。

[承認条件]

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 慢性疼痛の診断、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

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」）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設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施された。

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
- 呼吸抑制 - 意識障害 - 依存性 - 傾眠 - 痙攣	- ショック、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	なし
有効性に関する検討事項		
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
特定使用成績調査（長期使用）	特定使用成績調査（長期使用）	- 医療関係者向け資材の作成及び配布（慢性疼痛） - 患者向け資材の作成及び配布（慢性疼痛） - 適正使用推進のための流通管理体制の構築（慢性疼痛）

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	本剤の使用実態下での未知の副作用の検出、副作用発現状況の把握、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討し、安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	呼吸抑制、意識障害、依存性、傾眠、痙攣、ショック、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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式 症例データは Electronic Data Capture（EDC）システムにて収集
対象患者	本剤の効能・効果（慢性疼痛）に従って本剤を新たに使用する患者
実施期間	平成 27 年 1 月～平成 30 年 5 月
目標症例数	500 例
観察期間	52 週 ただし、貼付期間が 52 週未満の場合は、貼付中止 1 カ月後までを観察期間とする。

実施施設数	112 施設
収集症例数	540 例
安全性解析対象症例数	532 例
有効性解析対象症例数	485 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4、表 5 及び表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療関係者向け資材の作成及び配布の概要

医療関係者向け資材の作成及び配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、重大な副作用である呼吸抑制等の発現状況及び副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	呼吸抑制、意識障害、依存性、傾眠、痙攣、ショック、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
具体的な方法	適正使用ガイドを作成し、医薬情報担当者（MR）が医療機関へ提供・説明し、資材の活用を依頼している。
実施期間	平成 26 年 6 月 20 日～平成 30 年 6 月 19 日（継続実施中）
備考	

表 5 患者向け資材の作成及び配布の概要

患者向け資材の作成及び配布	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。また、オピオイドに特徴的な副作用を患者に周知させるため。
安全性検討事項	呼吸抑制、意識障害、依存性、傾眠、痙攣、ショック、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
具体的な方法	患者指導箋、患者及び患者家族向け資材を作成し、MR が医療機関へ提供・説明し、資材の活用を依頼している。
実施期間	平成 26 年 6 月 20 日～平成 30 年 6 月 19 日（継続実施中）
備考	

表 6 適正使用推進のための流通管理体制の構築の概要

適正使用推進のための流通管理体制の構築	
目的	本剤の適正な使用を推進するため。
安全性検討事項	呼吸抑制、意識障害、依存性、傾眠、痙攣、ショック、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
具体的な方法	1. 医師が本剤に関するトレーニングを受講 2. 確認テストに合格した医師に確認書を発行 3. 医師が本剤を処方する際に確認書を患者に交付 4. 患者による確認書の薬局への提示 5. 薬剤師による確認書の確認後、調剤を行う（確認書がなくトレーニングの受講が確認できない場合は調剤しない） なお、トレーニングの内容としては、以下を実施する。 ・慢性疼痛について ・オピオイド治療 ・薬物乱用・依存 ・フェントステープの適正使用 ・管理体制
実施期間	平成 26 年 6 月 20 日～平成 30 年 6 月 19 日（継続実施中）
備考	

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 特定使用成績調査（長期使用）

特定使用成績調査（長期使用）における副作用発現割合は 33.1%（176/532 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 66.3%（244/368 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本特定使用成績調査で発現した主な副作用は、悪心（50 例、9.4%）、便秘（40 例、7.5%）、傾眠（26 例、4.9%）、嘔吐（19 例、3.6%）であり、いずれもオピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用であり、承認時までの臨床試験における主な副作用の種類と同様であった。なお、本剤貼付日数が長い症例で副作用発現割合が高くなる傾向は認められず、本剤長期使用（360 日超）において認められた主な副作用は便秘、悪心、傾眠であり、本剤の長期使用の安全性に特段の問題は認められなかった。

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等について、特定使用成績調査における発現状況は表 7 のとおりであった。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	532 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	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	0	1 (0.2)
意識障害	0	0
依存性	0	3 (0.6)
傾眠	1 (0.2)	25 (4.7)
痙攣	0	1 (0.2)
重要な潜在的リスク		
ショック、アナフィラキシー	0	0
セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	0	0

4.2 副作用及び感染症

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」）に報告した副作用は 152 例 205 件（「癌性疼痛」の症例も一部含む）で、その内訳は、未知・重篤 20 例 25 件、既知・重篤 51 例 74 件、未知・非重篤 90 例 106 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 106 例 129 件であり、主な副作用（基本語で 2 件以上発現）は表 8 のとおりであった。集積件数が少ないこと、本剤との因果関係が不明であること等から、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「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	106	129	23	27	86	102
感染症および寄生虫症	2	2	2	2	0	0
敗血症	2	2	2	2	0	0
内分泌障害	3	3	3	3	0	0
副腎機能不全	2	2	2	2	0	0
精神障害	6	6	2	2	4	4
落ち着きのなさ	2	2	0	0	2	2

譫妄	2	2	2	2	0	0
神経系障害	17	17	2	2	15	15
セロトニン症候群	3	3	0	0	3	3
ミオクロヌス	4	4	0	0	4	4
知覚過敏	2	2	1	1	1	1
認知障害	4	4	1	1	3	3
眼障害	5	5	1	1	4	4
縮瞳	2	2	1	1	1	1
心臓障害	4	4	1	1	3	3
頻脈	2	2	0	0	2	2
血管障害	5	5	1	1	4	4
ほてり	4	4	0	0	4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	3	3	6	6
誤嚥性肺炎	3	3	1	1	2	2
胃腸障害	10	13	4	5	6	8
イレウス	2	2	0	0	2	2
嚥下障害	3	3	1	1	2	2
皮膚および皮下組織障害	2	3	0	0	2	3
脱毛症	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	32	34	3	3	29	31
適用部位内出血	3	3	0	0	3	3
適用部位皮膚剥脱	4	4	0	0	4	4
適用部位疼痛	2	2	0	0	2	2
無力症	2	2	0	0	2	2
疼痛	13	13	0	0	13	13
臨床検査	9	9	1	1	8	8
プロトロンビン時間延長	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (21.0)

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。

特定使用成績調査（長期使用）における有効性については、本剤貼付開始時と比較した臨床症状の変化について、調査担当医師が5段階（「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「評価不能」）で全般的な改善度の判定を行い、「改善」又は「やや改善」と判定した症例を有効例として集計した。その結果、本特定使用成績調査における有効率は70.5%（342/485例）であった。患者背景、評価方法等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、承認時までの第Ⅲ相試験における疼痛コントロール達成率は86.4%（185/214例）であり、本特定使用成績調査の有効率は、承認時までの第Ⅲ相試験と比較して低い値であった。

承認時までの第Ⅲ相試験では、本剤への切替えにより疼痛が悪化していない症例は「疼痛コントロール達成」と判定している。一方、本特定使用成績調査では、全般改善度が「不変」と判定された症例を有効例として集計していないことから有効率が低い値であったと考える。なお、本特定使用成績調査において「不変」症例は126例であり、そのうち「効果不十分」で中止した35例を除いた91例を有効例として集計すると有効率は89.3%（433/485例）となり、第Ⅲ相試験の成績と同程度であることから、本特定使用成績調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。なお、本剤貼付日数が長い症例で有効率が高くなる傾向であり、本剤の長期使用の有効性に特段の問題は認められなかった。

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、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の措置報告は 12 件、研究報告は 7 件であった。それらの概要を表 9 に示すが、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、現時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国における措置情報 (6 件) : 米国、ロードアイランド州で報告された偶発的過量投与による死亡例のうち、フェンタニルの過量投与による死亡は約 30% を占めており、大半の死亡例では違法な入手であったことから、米国疾病管理予防センター (CDC) が、ロードアイランド州のすべての救急科に対して、致死的及び非致死的なオピオイド過量投与の症例を 48 時間以内にロードアイランド州保険局 (RIDOH) へ報告することを義務付けたとの情報 (平成 26 年 7 月) 等 ② カナダにおける措置情報 (2 件) : カナダ保健省が、DURAGESIC MAT (フェンタニル経皮システム) パッチの印字を製剤含量にかかわらず同色にすることによって起こりうる投薬過誤によって過量投与又は過小量投与となり、副作用が生じる可能性について情報提供したとの情報 (平成 26 年 8 月) 等 ③ イギリスの医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) 及びオーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA) が、フェンタニルパッチの偶発的曝露の危険性に関する注意喚起を行ったとの情報 (各 1 件、平成 26 年 7 月及び平成 26 年 8 月) ④ フランス医薬品・保健製品安全庁 (ANSM) が、経皮パッチの投薬過誤に対する啓発・周知キャンペーンを開始したとの情報 (平成 26 年 12 月) ⑤ 欧州医薬品庁 (EMA) のヒト用医薬品委員会 (CHMP) が、フェンタニル製剤の添付文書の「禁忌」の項に、急性又は術後疼痛における使用及び重度の呼吸抑制のある患者への使用について記載を追記するよう勧告したとの情報 (平成 28 年 10 月)
研究報告	過量投与による死亡リスク、新生児脳損傷リスク、高用量投与による痛覚過敏の増悪リスク、転倒関連損傷リスク、感染発症リスク、ワルファリン併用によるプロトロンビン時間延長リスク及び持続投与患者における譫妄リスクに関する報告 (各 1 件)
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。

また、機構は、承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されているものと判断した。ただし、慢性疼痛への使用に際しては、本剤の適正使用の重要性等に鑑み、再審査期間終了後も承認条件に基づき追加のリスク最小化活動（医療関係者向け資材の作成及び配布、患者向け資材の作成及び配布、適正使用推進のための流通管理体制の構築）の実施が必要と考える。

以上