

再審査報告書

令和 8 年 7 月 27 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	成人： 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、慢性疼痛は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がん 中等度から高度の慢性疼痛 小児： <u>非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。）</u> <u>中等度から高度の疼痛を伴う各種がん</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人： 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のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。 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。 ＜がん疼痛＞ 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5 mg より開始する。 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。 ＜慢性疼痛＞ 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。 本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。 小児： ＜がん疼痛＞ <u>他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。</u> <u>通常、小児（2 歳以上）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。</u> <u>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及び用量を勘案して、6 歳以上の場合、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択し、2 歳以上 6 歳未満の場合は、0.5 mg、1 mg、2 mg のいずれかの用量を選択する。</u> <u>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。</u>
承 認 年 月 日	成人： 中等度から高度の疼痛を伴う各種がん：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

	小児： <u>中等度から高度の疼痛を伴う各種がん：令和3年8月25日</u>
再 審 査 期 間	成人： 中等度から高度の疼痛を伴う各種がん：6年 中等度から高度の慢性疼痛：4年 小児： <u>中等度から高度の疼痛を伴う各種がん：4年</u>
承 認 条 件	(1) <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> (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・使用されるとき、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	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性検討事項及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フェントステープ 0.5 mg、同テープ 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
・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	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

下線部：今回の再審査対象

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（小児）	・該当なし	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（慢性疼痛） ・患者向け資材（フェントステープの使い方、慢性疼痛にフェントステープを使用される皆様とご家族の方へ）の作成及び提供（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）

下線部：今回の再審査対象

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（小児）	
目的	2 歳以上 20 歳未満のがん疼痛患者における、本剤の使用実態下での安全性を確認する。
安全性検討事項	呼吸抑制、意識障害、依存性、傾眠、痙攣
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	各種がんの疼痛に対して、承認日（令和 3 年 8 月 25 日）から令和 6 年 5 月 31 日までの間に、本剤を初めて投与する 2 歳以上 20 歳未満の患者
実施期間	令和 4 年 1 月～令和 7 年 2 月
目標症例数	55 例
観察期間	本剤投与開始日から起算して 2 週間とする。 ただし、2 週間未満で本剤の投与を中止した症例は中止時までとする。

実施施設数	51 施設
収集症例数	84 例
安全性解析対象症例数	82 例
有効性解析対象症例数	該当なし
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、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査（以下、「本調査」）における発現状況は表 4 のとおりであった。承認時までの臨床試験の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。

また、重要な潜在的リスクに設定した、「ショック・アナフィラキシー」及び「セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群」については、再審査期間中の副作用報告を基に検討したが、いずれの事象についても報告はなかった。なお、患者背景要因別解析を行った結果、統計学的に有意差が認められた項目はなく、新たな対応が必要な問題はなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況（注）

安全性解析対象症例数	82	
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※1	0	0
意識障害※2	1（1.2）	0
依存性※3	0	0
傾眠※4	0	8（9.8）
痙攣※5	0	0

（注）：特定使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。 MedDRA/J version（28.0）

※1：使用上の注意の「重大な副作用 呼吸抑制」の記載から予測できる副作用

※2：使用上の注意の「重大な副作用 意識障害」の記載から予測できる副作用

※3：使用上の注意の「重大な副作用 依存性」又は「薬剤離脱症候群」の記載から予測できる副作用

※4：使用上の注意の「傾眠」の記載から予測できる副作用

※5：使用上の注意の「重大な副作用 痙攣」の記載から予測できる副作用

ただし、症状の程度等が使用上の注意の記載内容と一致せず予測できない場合は、安全性検討事項に含める（例：死亡事例）。

本調査における副作用発現割合は 20.7%（17/82 例）であり、承認時までの国内第Ⅲ相試験における副作用発現割合 45.5%（5/11 例）と比較して高くはなく、本調査で発現した主な副作用は「傾眠」であり、国内第Ⅲ相試験と同様であった。

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 2 例 2 件（意識変容状態及び呼吸抑制各 1 件）、予測できない重篤な副作用は 4 例 4 件（肝細胞癌、呼吸不全、死亡及び入院各 1 件）、予測できない非重篤な副作用は 9 例 10

件（発熱性好中球減少症、錯覚、頻脈、潮紅、排便回数増加、尿失禁、状態悪化、適用部位疼痛、歩行障害及び心拍数増加各 1 件）であった（MedDRA/J version 28.0）。なお、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない副作用については、いずれも本剤との関連が強く疑われる症例がないこと等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

5. 有効性

該当なし。

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 10 件、研究報告は 16 件であった。それらの概要を表 5 に示すが、いずれも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、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州において、相互承認方式及び分散審査方式の調整グループが、ファーマコビジランスリスク評価委員会の結論に基づき、欧州製品概要の改訂（オピオイドの乱用又は意図的な誤用が死亡を引き起こす可能性、ガバペチノイドとの併用が死亡を引き起こす可能性、乱用／誤用及び依存により致死的な転帰を引き起こす可能性の追記等）について、欧州の各医薬品市販承認取得者に勧告したとの情報（2 件） ② ニュージーランド規制当局が、消費者向けにオピオイド使用に関するリスクと過量投与の徴候を記載したリーフレットを公開したとの情報（令和 4 年 3 月） ③ 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が、Drug Safety Communication（オピオイド鎮痛剤による薬物依存及び知覚過敏が致死的な転帰を引き起こす可能性がある旨）を発行したとの情報（令和 5 年 4 月） ④ FDA の女性健康局により、女性の鎮痛薬の使用に関する情報（治療方法の選択、鎮痛薬の管理等）が提供されたとの情報（令和 5 年 11 月） ⑤ スイス医薬品局が、すべてのオピオイドについて、重大なリスク（薬物依存と乱用、呼吸抑制等）を Boxed Warning に記載することを発表したとの情報（令和 6 年 4 月） ⑥ ドイツ連邦医薬品医療機器庁が、フェンタニル経粘膜性製剤の製品概要及びパッケージリーフレットの記載変更（偶発的な曝露、誤用・乱用による致死的な転帰を含むリスクがあるため他人の手の届かない場所に保管する旨の追記）を通知したとの情報（令和 6 年 5 月） ⑦ FDA が、フェンタニル経皮パッチにおいて、1 製品袋内でパッチが複数枚重なっている製剤があるため自主回収をしており、パッチを複数枚使用した患者で重篤な有害事象が報告されている旨を発表したとの情報（令和 7 年 2 月） ⑧ 英国医薬品・医療製品規制庁が、術後オピオイドの持続使用によるオピオイド誘発性換気障害のリスク増加のため、すべての徐放性オピオイドの承認から術後疼痛治療の適応を削除する旨を医療従事者に通知したとの情報（令和 7 年 3 月） ⑨ FDA が、オピオイド鎮痛剤のラベルの変更（長期使用による依存、乱用、過量投与とリスクの増加等の追記）を公表し、医療従事者、介護者へ注意喚起を行っ
------	---

	たとの情報（令和 7 年 8 月）
研究報告	① 脊髄くも膜下麻酔下で選択的帝王切開を受けた患者でのブピバカインとの併用時のフェンタニルの用量の違いによる有効性を評価する検討において、悪心及び嘔吐の発現頻度は低投与量群で有意に高かったとの研究報告（令和 4 年 4 月） ② ワルファリン投与患者におけるフェンタニル併用前後のプロトロンビン時間-国際標準化（以下、「PT-INR」）への影響を検討した研究において、フェンタニル併用後に PT-INR 値が有意に上昇し、血清アルブミン濃度が有意に低下したとの研究報告（令和 4 年 3 月） ③ フェンタニル誘発性咳嗽（以下、「FIC」）の軽減に対するリドカインの有効性を検討した研究において、フェンタニル投与前にリドカイン注射を受けていないこと等が FIC の危険因子であることが示唆されたとの研究報告（令和 4 年 6 月） ④ オピオイド非使用群と比較してフェンタニル単独使用群で院外心停止のリスクが高まったとの研究報告（令和 4 年 6 月） ⑤ 帝王切開分娩を受けている妊産婦における髄腔内フェンタニル低用量投与群と高用量投与群を比較した結果、高用量投与群でそう痒の発現率が高かったとの研究報告（令和 4 年 6 月） ⑥ 一次経皮的冠動脈インターベンションを受けている ST 上昇型心筋梗塞患者において、体重調整されたフェンタニルの投与量とチカグレロル負荷投与 2 時間におけるチカグレロル誘発性血小板抑制の増加との間に有意な関係が認められたとの研究報告（令和 5 年 10 月） ⑦ 硬膜動静脈瘻に対する液体塞栓物質（ONYX）塞栓術において、フェンタニル使用群で三叉神経心臓反射の発症が有意に多かったとの研究報告（令和 6 年 4 月） ⑧ 急性呼吸窮迫症候群を伴う COVID-19 患者における呼吸不全に伴う再挿管にフェンタニルが関連していたとの研究報告（令和 7 年 2 月） ⑨ 小児集中治療において、フェンタニルとフロセミドの併用で血圧低下、尿閉及び心拍数増加、フェンタニルとフェノバルビタールの併用で落ち着きのなさ及び発汗のオッズ比が増加するとの研究報告（令和 6 年 10 月） ⑩ フェンタニルの静脈内投与により QTc が有意に延長することが示唆されたとの研究報告（令和 6 年 10 月） ⑪ フェンタニルを過量摂取した成人における急性呼吸不全の発現リスクに関する研究において、週末入院、黒人、慢性閉塞性肺疾患患者等では急性呼吸不全発現のオッズ比が有意に高く、糖尿病患者、喫煙者、女性等では有意に低かったとの研究報告（令和 7 年 1 月） ⑫ 腹式子宮全摘術中のフェンタニル髄腔内投与群と静脈内投与群の血行動態への影響を検討した研究において、髄腔内投与群が静脈内投与群と比較して収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の有意な低下が認められたとの研究報告（令和 7 年 2 月） ⑬ 迅速導入気管挿管（以下、「RSI」）の前処置薬としてフェンタニル投与群と非投与群の RSI 中の平均動脈圧の変化との関連を検討した研究において、フェンタニル投与群は非投与群と比較して挿管後の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍数が有意に低かったとの研究報告（令和 7 年 2 月） ⑭ 処方薬の急性心血管系への影響について検討した研究において、フェンタニル曝露による心筋梗塞、虚血性脳卒中、心不全、静脈血栓塞栓症及び不整脈の有意なリスク増加が認められたとの研究報告（令和 7 年 7 月） ⑮ 周産期フェンタニル曝露と新生児オピオイド離脱症候群症状及び長期的な神経行動学的障害との関連性をラットを用いて検討した研究において、フェンタニル曝露群の子は非曝露群の子と比較して有意に生存率が低下することが示唆されたとの研究報告（令和 7 年 7 月） ⑯ ワルファリン投与患者において、フェンタニル併用後に PT-INR 値が有意に上昇したとの研究報告（令和 7 年 8 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。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性検討事項及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上