

イーフェンバッカル錠 50 μ g, 同バッカル錠 100 μ g, 同バッカル錠 200 μ g, 同バッカル錠 400 μ g, 同バッカル錠 600 μ g, 同バッカル錠 800 μ g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、帝國製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

帝國製薬株式会社

**イーフェンバッカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg**

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝國製薬株式会社

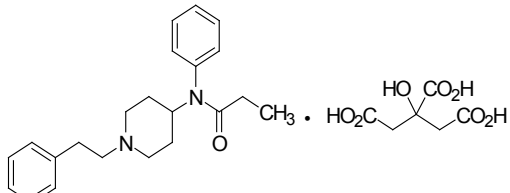
目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	1
1.5.1.1	申請医薬品の薬理学的分類.....	1
1.5.1.2	目標適応症の臨床的・病態生理学的側面.....	1
1.5.1.3	目標適応症に対し申請医薬品を開発することを支持する科学的背景.....	2
1.5.2	開発の経緯.....	4
1.5.2.1	品質に関する試験.....	5
1.5.2.2	非臨床開発の経緯.....	5
1.5.2.3	臨床開発の経緯.....	6
1.5.3	臨床試験結果のまとめ.....	15
1.5.4	特徴及び有用性.....	16
1.5.5	開発経緯図.....	16
1.5.6	参考文献.....	17

略号一覧表

略号（用語）	内 容 （定義）
OTFC*	米国 Cephalon 社のフェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の商標
AUC	area under the concentration-time curve 血清中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）
BTP	breakthrough pain 突出痛
C _{max}	maximum concentration 最高血清中濃度又は最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 シトクロム P450
EAPC	European Association for Palliative Care
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
OVF	フェンタニルクエン酸塩含有口腔粘膜吸収剤（本剤） （米国における治験薬コード名：OraVescent [®] Fentanyl Citrate）
PI	pain intensity 疼痛強度
PID	pain intensity difference 疼痛強度変化量
PID%	percentage pain intensity difference 疼痛強度変化率
PK	pharmacokinetic 薬物動態
PR	pain relief 疼痛改善度
QOL	quality of life
RH	relative humidity 相対湿度
ROO	rapid onset opioid
SpO ₂	動脈血酸素飽和度
t _{max}	time to maximum concentration C _{max} 到達時間
WHO	World Health Organization 世界保健機関
総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
バ ッ カ ル 投 与	buccal administration 頬と大臼歯の上にある上歯茎との間への投与
低 ATC 群	経口モルヒネ換算 30～<60 mg/day 相当量の強オピオイドを定時投与している患者群
高 ATC 群	経口モルヒネ換算 60～1000 mg/day 相当量の強オピオイドを定時投与している患者群
#010 試験	10039010 試験
#040 試験	10039040 試験
#050 試験	10039050 試験
#060 試験	10039060 試験

化学名及び構造式

名称	化学名（一般名）	構造式	由来
フェンタニルクエン酸塩	N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)- N-phenylpropanamide monocitrate (フェンタニルクエン酸塩 別名：クエン酸フェンタニル)		原薬

*新薬情報提供時に置き換え

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

フェンタニルクエン酸塩（図 1.5.1.1-1）は、静脈内投与した場合、モルヒネの約 50～100 倍の鎮痛効果を示す強オピオイド鎮痛剤であり¹⁾、脳、脊髄及び平滑筋に存在する μ オピオイド受容体に作用して鎮痛効果を示す。主な作用部位は中枢神経系である。

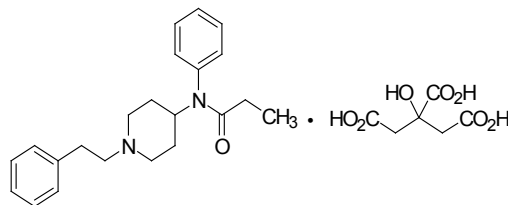


図 1.5.1.1-1 フェンタニルクエン酸塩の構造式

1.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

1.5.1.2.1 目標適応症

本剤（OVF）の目標適応症は、強オピオイド鎮痛剤を定時投与中のがん患者における突出痛である。

1.5.1.2.2 がん疼痛（突出痛）の病態

医学・医療の急速な進歩にもかかわらず、がんによる死亡数は増加しつづけ、進行がんや末期がん患者に対するサポータティブケアが十分でないことも指摘されている。がん患者が訴える症状は様々であるが、全身倦怠感、食欲不振、痛みが最も多く（がん患者の3大主訴）、このうち最も辛いのが痛みである²⁾。

がん疼痛とは、がん患者に生じる痛みのすべてを含み、がん自体（腫瘍の浸潤や増大及び転移など）が直接の原因となる痛み、がん治療に伴って生じる痛み（術後痛や術後の慢性疼痛、化学療法による神経障害に伴う疼痛など）、がんに関連した痛み（長期臥床に伴う腰痛、リンパ浮腫、褥創など）及びがん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛み（変形性脊椎症、片頭痛など）の4種類に分類される³⁾。

痛みの出現頻度はがんの原発部位、病期、病態及び転移などにより異なるが、がんの進行に伴って高くなる⁴⁾。がんと診断された時点で痛みを経験する患者は30%といわれるが⁵⁾、進行がんにおいては60%～90%、末期がんにおいては65%と報告されている^{5,6,7,8)}。

痛みの神経学的分類としては、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛（末梢、中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛み）及びそのどちらも併発する混合痛の大きく3つに分類される。侵害受容性疼痛は、更に内臓痛（食道、胃、小腸及び大腸などの管腔臓器の炎症や閉塞、肝臓、腎臓及び脾臓などの炎症や腫瘍による圧迫、臓器被膜の急激な伸展が原因で発生する痛み）及び体性痛（皮膚や骨、関節、筋肉、結合組織といった体性組織への、切る、刺すなどの機械的刺激が原因で発生する痛み）に分類される⁹⁾。

がん疼痛の多くは持続痛であり、その治療には定時投与鎮痛薬が使用される。しかし、持続痛がコントロールされている患者でも、突然一時的に疼痛が出現することがあり、breakthrough pain : BTP（突出痛）ともいわれ、ホスピスでは 89%の患者にみられるとの報告や¹⁰⁾、入院患者の 50%～60%にみられるとの報告がある^{11,12)}。突出痛は、ピーク時の痛みに達するまでの時間が平均 3～5 分間であり、痛みの持続時間も平均 15～30 分間と比較的短い、中等度以上の（激しく耐え難い）痛みである¹³⁾。海外では、1 日当たりの突出痛の発現回数（中央値）は 4 回であると報告されている¹¹⁾。突出痛の分類としては、incident pain〔運動、排便、排尿、深呼吸、咳、くしゃみ等に付随して起こる一時的な痛み（体動時痛）〕、idiopathic pain（原因不明の突発的に生じる痛み）及び end-of-dose pain（定期的な鎮痛薬の切れ際の痛み）に分類され、突出痛の 40%～50%が予測できない痛みである¹³⁾。

つまり、がん疼痛は常に一定ではなく、病状や経過によって変化するため、持続痛には定時投与鎮痛薬、突出痛に対してはレスキュー薬が臨時追加投与されているのが現状である。

1.5.1.3 目標適応症に対し申請医薬品を開発することを支持する科学的背景

1.5.1.3.1 がん疼痛（突出痛）治療の意義

がん疼痛緩和の基本方針は、速やかな治療の開始、十分な副作用対策及び患者が満足できる痛みからの解放である。がん疼痛は治療可能な病態であり、がん患者の quality of life（QOL）の向上のためには、がんの痛みからの解放が必須である。

がんの痛みに対する治療として、1986 年、世界保健機関（World Health Organization : WHO）より「Cancer Pain Relief（1996 年改訂）」が出版された。

「WHO 方式がん疼痛治療法」が作成された意図は、全世界のがん患者を痛みから解放することである。これは、貧しい国でも、医療が十分に行き渡っていない国でも、痛みを苦しんでいるがん患者が存在するため、誰にでもできる疼痛治療法を普及させるということを意味している。この治療法は世界各国で翻訳されており、がん患者を痛みから解放することに貢献している。

本邦では 2007 年 4 月に施行されたがん対策基本法¹⁴⁾にて「国及び地方公共団体は、がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにする」（第 16 条一部抜粋）ことが求められている。また、がん対策推進基本計画¹⁵⁾ががん対策基本法第 9 条第 1 項に基づき策定され、がん患者及びその家族が可能な限り質の高い療養生活を送れるようにするため、治療の初期段階からの緩和ケアの実施が推進されてきた。

上述のように、がん患者の痛みを軽減することががん患者の QOL の向上につながるものであり、緩和ケアが、がんと診断されたときから提供されるとともに、診断、治療及び在宅医療など様々な場面で切れ目なく実施される必要がある。しかし、本邦では、欧米先進諸国に比べ、がん疼痛の緩和等に用いられる医療用麻薬の消費量は少なく、がん疼痛の緩和がまだ十分でないと推測されること、患者においても緩和ケアに対する正しい理解や周知が十分でないなどから緩和ケアはまだ十分にがん医療に浸透していないと考えられる。したがって、今後がん疼痛で苦しむ患者をなくすため、多様化する医療用麻薬をはじめとした身体的苦痛緩和のための薬剤の迅速かつ適正な使用と普及を図ることが望まれている。

以上より、本邦では、今後がん疼痛治療を含めた緩和ケアがより一層推進されることが想定されることから、がん疼痛（突出痛）治療の意義は高いものとする。

1.5.1.3.2 がん疼痛（突出痛）治療の現状と問題点

がんの痛みに対する治療として、1986 年、WHO より「Cancer Pain Relief（1996 年改訂）」が出版され、武田文和氏によって日本語に翻訳されている¹⁶⁾。WHO 方式三段階除痛ラダーでは、第 1 段階として非オピオイド鎮痛剤の投与、第 2 段階として弱オピオイドの追加、第 3 段階として第 1 段階の薬剤に強オピオイドの追加投与が基本とされている。本邦では、2010 年に「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版」が作成され、がん疼痛に対する薬物療法の標準的治療を示す指標とされている。なお、このガイドラインでは、WHO 方式がん疼痛治療法は公表から 20 年以上が経過しており、今後検証されるべき部分を含んではいるが、がん疼痛の緩和治療において指針となる重要な役割を有していると考えられている。

がん疼痛の中で中等度から高度の強さの痛みには第 3 段階の強オピオイドによる治療が有効とされており、本邦ではモルヒネ、オキシコドン及びフェンタニルが使用されている。モルヒネは経口、直腸内、皮下、静脈内、硬膜外、くも膜下投与など多彩な投与が可能であり、オキシコドンは経口、皮下、静脈内投与が可能である。WHO がん疼痛治療法の鎮痛薬使用の 5 原則の一つとして、簡便で、用量調節が容易で、安定した血中濃度が得られる経口投与が推奨されており、それぞれの薬剤には経口の定時投与鎮痛薬及び経口のレスキュー薬がある。一方、フェンタニルは定時投与鎮痛薬として経皮吸収型持続性製剤と注射剤があり、レスキュー薬として注射剤が使用できるものの、モルヒネやオキシコドンのように在宅患者が簡便に使用でき、非侵襲的に投与できる剤形は販売されていない。また、副作用により鎮痛効果を得るだけの用量のオピオイドを投与できないときや鎮痛効果が不十分なときに、投与中のオピオイドの種類を変更する（オピオイドローテーション）ことが推奨されている¹⁾。レスキュー薬は定時投与鎮痛薬の鎮痛効果が不十分な場合に備えて処方されることが多く、そのレスキュー薬は定時投与鎮痛薬と同じ種類のオピオイドを投与するという考えがある¹⁷⁾。これは、同じ種類のオピオイドを投与することで、定時投与鎮痛薬の増量やオピオイドの副作用の評価が容易になるためである。しかし、本邦での現状は、フェンタニルのレスキュー薬として注射剤しかないことから、在宅患者がオピオイドローテーションにより定時投与鎮痛薬をフェンタニル経皮吸収型製剤へ変更する場合、レスキュー薬として、同一のオピオイドではなく速放性のモルヒネ製剤又はオキシコドン製剤を用いるしかないという問題点がある。

更に、がん突出痛に対するレスキュー薬には即効性が強く求められるが、既存のレスキュー薬である経口モルヒネ製剤の効果発現時間は投与後 30～40 分、経口オキシコドン製剤は 30 分と報告されており¹⁸⁾、突然起こり予期できないような突出痛に対しては効果発現が遅く、十分でない¹⁸⁾とされている。なお、欧米では、既に rapid onset opioid（ROO）と呼ばれる効果発現が速く、持続時間が短い製剤であるバツカル又は経鼻吸収型のフェンタニル製剤が臨床使用されている。

以上のことから、本邦においては、在宅で簡便に使用できるフェンタニルのレスキュー薬や既存の鎮痛薬よりも、より即効性が期待できる突出痛治療薬が望まれている。

1.5.1.3.3 本剤の臨床的意義

本剤は、米国 Cephalon/CIMA 社が開発した製剤技術である OraVescent[®]システムをフェンタニルクエン酸塩に応用した新規口腔粘膜吸収剤である¹⁹⁾。本剤には、添加剤として炭酸水素ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム及び無水クエン酸が配合されており、本剤が唾液中に溶解すると炭酸水素ナトリウムとクエン酸が中和反応して炭酸ガスを生成する。炭酸ガスの発泡と吸収部位の pH

調節を行うことにより、口腔粘膜からの有効成分の速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティ (BA) が得られる。

本剤は、口腔粘膜吸収剤として、フェンタニルを非侵襲的に投与でき、かつ、口腔粘膜から吸収されたフェンタニルは、初回通過効果を受けないで体内循環するため、通常の経口投与と比較して良好な体内動態を示す投与方法の薬剤である^{20,21)}。

フェンタニルのような脂溶性のオピオイドは、水溶性のものに比べ、口腔粘膜からより効率的に吸収される²²⁾。また、フェンタニルは体内循環の際、血液脳関門を通過して中枢神経系に速やかに作用し、6分間で血液と中枢神経系との間で平衡状態となる²³⁾。一方、モルヒネは約17分間を要する²⁴⁾。

海外で得られた臨床試験の結果からは、本剤投与後10分からプラセボに比較して有意な鎮痛効果が認められている。European Association for Palliative Care (EAPC) ガイドライン²⁵⁾では、「がん突出痛治療に対しては即効性のオピオイド経口剤若しくはバツカル又は経鼻吸収型のフェンタニル製剤を用いるが、患者によっては、より速やかに効果を発現し持続時間が短いバツカル又は経鼻吸収型のフェンタニル製剤が望ましい。」と記載されていることから、早期の鎮痛効果発現が期待できる本剤はがん突出痛に広く用いられるものと考ええる。

本邦においても、実施した10039060試験(#060試験)において、主要エンドポイントの本剤投与後30分の疼痛強度変化量(PID₃₀)で、プラセボに対する優越性が検証され、OVFのがん突出痛に対する鎮痛効果が確認された。また、PID₁₅で本剤はプラセボに対して有意差を認めなかったものの、疼痛強度変化率(PID₁₅%)及び疼痛改善度(PR₁₅)では、プラセボに対して有意差を認めており、本剤投与後15分からの早期の除痛が期待できる。

国内第III相試験(#060, 10039040試験:#040及び10039050試験:#050試験)の用量漸増期間でのOVF有効用量は、定時投与されている強オピオイドの種類(モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)にかかわらず、約80%の患者で決定した。また、米国の添付文書で対象となっていない経口モルヒネ換算30~<60 mg/day相当量を定時投与している患者と、米国の添付文書で対象となっている経口モルヒネ換算60~1000 mg/day相当量を定時投与している患者との間で有効用量決定率の差はほとんどなかった。

上述したように、本剤はがん突出痛に対するフェンタニル製剤のレスキュー薬として、バツカル投与により口腔粘膜からの速やかな吸収と高いBAを有しており、即効性の鎮痛効果が得られる。また、非侵襲的に投与できるバツカル錠であり、在宅でも簡便に使用できる。更に、定時投与されている強オピオイドの種類(モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)にかかわらず、本剤の有効性が期待できることより、新たながん突出痛治療薬となる可能性が示唆される。

1.5.2 開発の経緯

本剤の製剤技術であるOraVescent[®]システムはCIMA社によって創案され、臨床開発が開始された。その後、2005年にCephalon社がCIMA社に資本参入し、引き続き米国での開発が進められた。なお、CTD内の海外臨床試験のスポンサーを記載する場合はCephalon/CIMA社、欧米での申請・販売元を記載する場合はCephalon社の社名を用いた。

1.5.2.1 品質に関する試験

OVFの規格及び試験方法は[]年[]月より検討を開始し、実測値及び安定性試験に使用したロットの試験結果「2.3.P.5.4 ロット分析」、実測値「2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性」及び「2.3.P.8 安定性」、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日 医薬審発第568号）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日 医薬審発第0624001号）及び「「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改訂について」（平成18年7月3日 薬食審査発第0703004号）に基づいて設定した。

安定性試験は、長期保存試験〔25℃/60%相対湿度（RH）・両面アルミニウムブリスター包装〕を[]年[]月～[]年[]月に、加速試験（40℃/75%RH・両面アルミニウムブリスター包装）を[]年[]月～[]年[]月に、苛酷試験（50℃・開封、D65 ランプ・両面アルミニウムブリスター包装及び開封）を[]年[]月～[]年[]月に[]社で実施した。その結果、長期保存試験で36ヶ月まで、加速試験で6ヶ月まで、安定性データの経時的な変化及び変動をほとんど示さず安定であった。また、苛酷試験では熱に対して不安定であった。光に対してはやや不安定であったが、両面アルミニウムブリスター包装を施すことにより[]でも品質を確保できることが確認された。これらの結果から、OVFは、両面アルミニウムブリスター包装を施すことにより、室温で3年間の品質を保証できると判断した。

1.5.2.2 非臨床開発の経緯

フェンタニルは欧米で長年にわたり様々な剤形や投与経路にて使用され、本邦でも40年の臨床使用経験があり、既に承認されているフェンタニル製剤の情報が本剤投与時の評価に利用可能と考えられる。OVFは新規口腔粘膜吸収型のフェンタニル製剤であり、口腔粘膜吸収後の薬物動態（PK）は静脈内投与のデータで評価でき、一部消化管吸収された後のPKは経口投与のデータで評価できるものとする。更に、本剤の適用投与経路であるバックル投与を用いた動物実験は特殊な投与方法が必要で、実験手技及びその評価は難しく、特に反復投与では困難さを伴う。これらの理由から、非臨床薬理試験及び毒性試験については、フェンタニルに関する公知の情報〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準外（非GLP）〕を主に用いて評価したが、非臨床薬理試験では、食道結紮ウサギを用い本剤の口腔粘膜投与による効力試験を新たに実施し評価に加えた。安全性薬理試験については安全性薬理コアバッテリー試験〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）〕を実施した。また、毒性試験の評価では、異なる投与経路による毒性の比較試験（口腔粘膜投与／経口投与／皮下投与、いずれも単回投与）、遺伝毒性試験及び不純物の毒性試験（GLP）を実施し、更に、本剤が口腔粘膜吸収剤であることから口腔内の局所刺激性試験（GLP）のみ反復投与を適用した試験を行い評価に加えた。

非臨床PKについては、フェンタニルクエン酸塩の口腔粘膜投与、経口投与及び静脈内投与時の実験結果をまとめ、そのほかに必要な非臨床PK試験の概略を公知の情報と併せて評価した。

1.5.2.2.1 非臨床試験

1.5.2.2.1.1 薬理試験（2.4.2 参照）

フェンタニルの主な薬理作用は、中枢神経系に存在する μ オピオイド受容体を介して発現する。 μ オピオイド受容体に作用することで鎮痛作用を示すが、高用量では麻酔作用も発現する。過量投与時には、鎮痛作用に加え、 μ オピオイド受容体を介してオピオイド一般にみられる呼吸抑制又は心血管系を抑制する危険性があると考えられている。また、フェンタニルは反復投与でモルヒネ同様に鎮痛作用に対する耐性や身体依存を示す。

1.5.2.2.1.2 薬物動態試験（2.4.3 参照）

フェンタニルの口腔粘膜投与時の薬物代謝動態は、静脈内投与時と同様の特徴を示し、動物種差もみられなかった。また、フェンタニルの口腔粘膜投与では、フェンタニルの速やかな吸収と高い BA が確認された。一方、経口投与ではフェンタニルの BA は極めて低く、初回通過効果の大きな影響が示された。口腔粘膜投与後のフェンタニルは、血液中から高灌流性の組織に速やかに分配され、更に時間経過と共にその他の組織に分配された。また、移行に関しては胎盤通過性も示されている。

フェンタニルは主に肝臓で代謝され、*N*-脱アルキル体であるノルフェンタニルが、ヒト及び動物の血中又は尿中の主な代謝物である。ヒトではシトクロム P450（CYP）3A4/5 分子種がフェンタニルからノルフェンタニルへの代謝を触媒することが示された。ラットにおけるマスバランス試験において、尿中及び糞中への未変化体の排泄は極めて小さく、大部分が代謝物として排泄された。

In vitro 試験において、フェンタニルが CYP2D6 を阻害することが示されたが、血中濃度を考慮すると、併用薬物の PK に影響する可能性は低いと考えられる。また、*in vitro* での CYP 分子種に対するフェンタニルの酵素誘導はみられなかった。しかしながら、CYP3A4/5 を阻害するような薬剤との併用は、フェンタニルの代謝クリアランスを減少させ、全身曝露の増大を引き起こす可能性がある。

1.5.2.2.1.3 毒性試験（2.4.4 参照）

フェンタニルの重要な毒性としては、モルヒネと同様に呼吸抑制、心血管系への影響や鎮静作用がある。遺伝毒性は認められず、生殖発生毒性としてラットで胚吸収の増加や死産数の増加が報告されているが、催奇形性は認められていない。誤って嚥下したときの毒性を評価するために実施した本剤の経口投与試験では、初回通過効果の影響で血中フェンタニル濃度は低く、毒性発現はみられなかった。また、本剤を口腔粘膜の同一部位へ繰り返し投与することにより刺激性が認められたが休薬により回復性が認められ、臨床上頻回投与する場合は同一部位への繰り返し投与を避けることでヒトへのリスクを最小限に留めることができるものと考えられる。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

本剤は、海外にて Generation 1 の製剤で第 I 相試験を開始し、賦形剤の変更、製剤中の主薬含有量の変更を経て現在欧米で販売されている Generation 3 の製剤に至っている。なお、臨床データ

パッケージに含まれる評価資料及び参考資料の試験はいずれも Generation 3 の製剤を用いて実施された。

米国での第 I 相試験により生物薬剤学的及び PK プロフィールが明らかにされている。その結果、OVF はバツカル投与することにより経口投与よりも速やかに吸収され、かつ、初回通過効果を回避することができること^{20,21)}、及び口腔粘膜からの吸収性は発泡成分の存在により増加すること²⁶⁾が示唆されている。

第 III 相試験では、オピオイドに対し忍容性を有するがん患者を対象としたがん突出痛に対するプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験 (099-14 及び 3039 試験) 及び長期投与試験 (099-15 試験) が実施され、OVF 投与後 10 又は 15 分からプラセボに比較して有意な鎮痛効果が認められており、OVF の有効性及び安全性が確認された。

これらの結果をもとに、本剤は米国において、Cephalon 社ががん突出痛治療薬として Food and Drug Administration (FDA) に申請し、2006 年 9 月に承認され (商品名 : FENTORA[®])、その後 2008 年 4 月に欧州においても承認されている (商品名 : EFFENTORA[®])。現在、海外では、米国、欧州 (フランス、ドイツ、英国等の欧州連合加盟国、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン、スイスの計 31 ヶ国) 及びコロンビアの計 33 ヶ国で承認されている。

1.5.1.3.2 項に問題点を示したとおり、本邦では、在宅で簡便に使用できるフェンタニルのレスキュー薬や既存の鎮痛薬よりも、より即効性が期待できる突出痛治療薬が望まれており、OVF はそのプロフィールを有しているものと考えられた。以上のことから、大鵬薬品工業株式会社が CIMA 社より本剤を導入し、本邦での開発に着手した。

1.5.2.3.1 本申請における臨床データパッケージ

本申請での臨床データパッケージを表 1.5.2.3-1 に示した。

本申請では、日本人健康者を対象とした生物薬剤学試験及び臨床薬理試験 5 試験 (099-19, 099-20, 099-21, 1053 及び 1054 試験)、日本人がん患者を対象とした OVF の単回投与試験 (#010 試験)、並びに日本人がん患者を対象としたがん突出痛に対するプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験 (#040 及び #060 試験) 及び長期投与試験 (#050 試験) を評価資料とする。

その他、外国人健康者を対象とした生物薬剤学試験及び臨床薬理試験 7 試験 (099-11, 099-18, 1026, 1027, 1028, 1029 及び 1037 試験)、外国人がん患者を対象とした臨床薬理試験 (099-16 試験)、外国人がん患者を対象としたがん突出痛に対するプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験 (099-14 及び 3039 試験) 及び長期投与試験 (099-15 試験)、並びに外国人非がん患者を対象とした第 III 相長期投与試験 (■試験) を参考資料とする。

以上の OVF の臨床データパッケージについては、■年■月■日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (総合機構) との■相談 (受付番号 #■) により判断した。

表 1.5.2.3-1 臨床データパッケージ一覧

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象	症例数	投与量	投与期間	実施国	試験期間	評価/参考 (CTD番号)
第I相 1028	無作為化 非盲検 4期交叉	外国人 健康者	32名	OVF 400µg フェンタニル 400µg(iv) OVF 800µg OTFC* 800µg	単回投与	米国		参考資料 (5.3.1.1.1)
第I相 099-21	無作為化 非盲検 3期交叉	日本人 健康者	29名	OVF 400 µg OVF 200 µg×2錠 OVF 200 µg×2回	単回投与及び 2回連続投与 (30分間隔)	米国		評価資料 (5.3.1.2.1)
第I相 1053	無作為化 非盲検 2期交叉	日本人 健康者	37名	OVF 200 µg OVF 50 µg×4錠	単回投与	米国		評価資料 (5.3.1.2.2)
第I相 1026	無作為化 非盲検 3期交叉	外国人 健康者	30名	OVF 400 µg OVF 100 µg×4錠	単回投与	米国		参考資料 (5.3.1.2.3)
第I相 1054	無作為化 非盲検 4期交叉	日本人 健康者	42名	OVF 50 µg×2錠 OVF 200 µg OVF 600 µg OVF 800 µg	単回投与	米国		評価資料 (5.3.3.1.1)
第I相 099-19	無作為化 非盲検 4期交叉	日本人 健康者	25名	OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 800 µg	単回投与	米国		評価資料 (5.3.3.1.2)
第I相 099-18	無作為化 非盲検 4期交叉	外国人 健康者	28名	OVF 200 µg OVF 500 µg OVF 810 µg OVF 1080 µg	単回投与	米国		参考資料 (5.3.3.1.3)
第I相 1027	無作為化 非盲検 4期交叉	外国人 健康者	32名	OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 800 µg	単回投与	米国		参考資料 (5.3.3.1.4)
第I相 1037	無作為化 非盲検 4期交叉	外国人 健康者	30名	OVF 600 µg OVF 800 µg OVF 1000 µg OVF 1200 µg	単回投与	米国		参考資料 (5.3.3.1.5)
第I相 099-20	非盲検	日本人 健康者	14名	OVF 400 µg×10回	10回連続投与 (6時間間隔)	米国		評価資料 (5.3.3.1.6)
第I相 1029	非盲検	外国人 健康者	24名	OVF 400 µg OVF 400 µg ×5日間	単回投与及び 連続投与 (6時間間隔)	米国		参考資料 (5.3.3.1.7)
第I相 099-11	無作為化 非盲検 3期交叉	外国人 健康者	42名	OVF 1080µg OTFC* 1600µg OVF 1300µg OVF 810g OVF 270µg	単回投与	米国		参考資料 (5.3.3.1.8)
第I相 #010	非盲検	日本人 がん患者	21名	OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg	単回投与	日本		評価資料 (5.3.3.2.1)
第I相 099-16	非盲検	外国人 がん患者	19名	OVF 200 µg	単回投与	米国		参考資料 (5.3.3.2.2)
第III相 #060	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 交叉比較	日本人 がん患者	136名	OVF 50 µg OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 600 µg OVF 800 µg OVF プラセボ錠	3日以上6日以内 (観察期間) 最大21日間 (用量漸増) 最大14日間 (二重盲検)	日本		評価資料 (5.3.5.1.1)
第III相 #040	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 交叉比較	日本人 がん患者	71名	OVF 50 µg OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 600 µg OVF 800 µg OVF プラセボ錠	最大18日間 (用量漸増) 最大14日間 (二重盲検)	日本		評価資料 (5.3.5.1.2)
第III相 099-14	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 交叉比較	外国人 がん患者	123名	OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 600 µg OVF 800 µg OVF プラセボ錠	最大21日間 (用量漸増) 最大21日間 (二重盲検)	米国		参考資料 (5.3.5.1.3)
第III相 3039	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 交叉比較	外国人 がん患者	129名	OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 600 µg OVF 800 µg OVF プラセボ錠	約7日間 (用量漸増) 最大21日間 (二重盲検)	米国		参考資料 (5.3.5.1.4)
第III相 #050	非盲検 長期投与	日本人 がん患者	82名	OVF 50 µg OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 600 µg OVF 800 µg	最大18日間 (用量漸増) 最大3ヶ月間 (長期投与) 最長2010年3月31 日まで(継続投与)	日本		評価資料 (5.3.5.2.1)
第III相 099-15	非盲検 長期投与	外国人 がん患者	232名	OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 600 µg OVF 800 µg	最大21日間 (用量漸増) 12ヶ月 (長期投与) 最長2006年11月 30日まで (継続投与)	米国		参考資料 (5.3.5.2.2)
第III相 [redacted]	非盲検 長期投与	外国人 非がん患者	731名	OVF 100 µg OVF 200 µg OVF 400 µg OVF 600 µg OVF 800 µg	7日間 (用量漸増) 最大18ヶ月 (長期投与)	米国		参考資料 (5.3.5.4.1)

1.5.2.3.2 進行中及び計画中の臨床試験

本申請適応症及びそれ以外の適応症について現在進行中及び計画中の臨床試験はない。

1.5.2.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本申請でのすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の下に実施した。

1.5.2.3.4 臨床試験

1.5.2.3.4.1 日本人を対象とした臨床試験（評価資料）

試験の実施に先立ち、大鵬薬品工業株式会社は 年 月 日に総合機構と 相談（受付番号 # ）を行い、 などについて助言を得た。主な助言内容を以下に示した。

- (1) に異論はない。
- (2) を勧める。
- (3) を勧める。
- (4) 必要がある。

これらの助言をもとに、Cephalon/CIMA 社が米国在住の日本人健康者を対象とした生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の 3 試験（099-19、099-20 及び 099-21 試験）を実施した。099-19 試験は用量比例性を検討する目的で実施し、OVF 100～800 µg の投与量範囲では、最高血清中濃度到達時間（ t_{max} ）は投与量にかかわらずほぼ一定であり、フェンタニルの曝露量は、ほぼ投与量に従って増加した（2.7.2.2.2.1.1.2 参照）。099-20 試験は反復投与による蓄積性を検討する目的で実施し、OVF 400 µg を 6 時間ごとに 10 回反復投与したとき、血清中のフェンタニル濃度（トラフ値）は投与を繰り返すことによって上昇したが、8 回投与までに定常状態に達しているものと考えられた（2.7.2.2.2.1.3.1 参照）。099-21 試験は生物学的同等性を検討する目的で実施し、200 µg 製剤 2 錠と 400 µg 製剤 1 錠の生物学的同等性が確認できた（2.7.1.2.2.1 参照）。また、いずれの試験でも重篤な副作用の発現はなかった（2.7.6.6.2、2.7.6.10.2 及び 2.7.6.2.3 参照）。

一方、国内では、大鵬薬品工業株式会社は 099-19 試験の結果を踏まえて、#010 試験でがん疼痛患者を対象に単回投与時の安全性を検討する目的で実施した。#010 試験では、オピオイド耐性のがん患者への OVF 100、200 及び 400 µg の単回投与により、十分な忍容性が確認された（2.7.6.13.9 参照）。また、PK の解析により、各投与量の間で用量比例性が確認され、健康者とがん疼痛患者の間でフェンタニルの曝露量に差はないと考えられた（2.7.2.2.2.2.1.1 及び 2.7.2.3.6.5 参照）。更に、血清中フェンタニル濃度の増加に伴い疼痛強度（PI）は低下した（2.7.6.13.7.1.1.1 参照）。これらの結果より、次相の臨床試験を実施できると判断した。

その後、[redacted]試験の実施に先立ち、大鵬薬品工業株式会社は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に総合機構と[redacted]相談（受付番号 # [redacted]）を行い、[redacted]について助言を得た。主な助言内容を以下に示した。なお、[redacted]試験の名称で助言を受けた。

- (1) [redacted]と考える。
- (2) [redacted]と考える。
- (3) [redacted]に異論はない。
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- (4) [redacted]と考える。
- (5) [redacted]と考える。ただし、[redacted]と考える。また、[redacted]と考える。
- (6) [redacted]と考える。
 - 1) [redacted]
 - 2) [redacted]
- (7) [redacted]と考える。

これらの助言を踏まえ、大鵬薬品工業株式会社はプラセボ対照試験の実施可能性について治験調整委員会と協議した上で、第 III 相試験として、米国と同様にがん突出痛に対するプラセボ対照二重盲検比較試験（#040 試験）及び長期投与試験（#050 試験）を実施することとした。また、Cephalon/CIMA 社が米国在住の日本人健康者を対象とした生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の 2 試験（1053 及び 1054 試験）を実施した。

1053 試験は生物学的同等性を検討する目的で実施し、50 µg 製剤 4 錠と 200 µg 製剤 1 錠の生物学的同等性が証明された（2.7.1.2.2.2 参照）。1054 試験は申請製剤の用量比例性を検討する目的

で実施し、OVF 100 (50 µg×2 錠) ～800 µg の投与量範囲では、 $t_{\max}$ は投与量にかかわらずほぼ一定であり、フェンタニルの曝露量は、ほぼ投与量に従って増加した (2.7.2.2.1.1.1 参照)。また、安全性については、2 試験とも重篤な副作用の発現はなかった (2.7.6.3.2 及び 2.7.6.5.2 参照)。

#040 試験の対象患者は、がんの持続的な痛みに対して経口モルヒネ換算で 30～1000 mg/day 相当量の強オピオイドが定時投与され忍容性に問題なく、持続痛がコントロールされている患者、及び通常レスキュー薬によってコントロールされている突出痛を 1 日平均 1～4 回を有することとした。試験デザインは、用量漸増期間及び二重盲検期間で構成され各期間中入院を必須とした。用量漸増期間では、がん突出痛に対して OVF 50 又は 100 µg から用量漸増を開始し、患者ごとの有効用量が決定するまで最高 800 µg までの漸増を行い有効性及び安全性を検討した。また、漸増は各規格の製剤により単錠投与することにより行った。二重盲検期間では、6 回のがん突出痛に対して決定した有効用量の治験薬 (OVF 又はプラセボ) を 1 錠ずつ計 6 錠投与し有効性を検討した。二重盲検期間用の 6 錠の治験薬は、4 錠の OVF と 2 錠のプラセボを無作為に割り付け、割り付けられた順番に患者へ投与した。#040 試験の結果、主要エンドポイントである PID_{30} では OVF のプラセボに対する優越性を検証することができなかった (2.7.3.2.1.2.2 参照)。しかし、副次エンドポイントにおいては、 PR_{30} で OVF はプラセボに対して有意差が認められ、OVF 投与後の通常レスキュー薬の追加投与回数はプラセボに比べて有意に少なかった (2.7.3.2.1.2.3 参照)。#040 試験は日本人がん患者における OVF の有効性を否定するものではなく、PI の評価方法に十分慣れていなかった患者がいたこと、適切な OVF 有効用量に達する前に用量が決定した患者がいたこと等により、本試験の主要エンドポイントで OVF の有効性を検証することができなかったものと考えられた。また、本試験で発現した比較的良好に見られる副作用は、オピオイドに共通して発現する事象のみであり、全試験期間を通じて本剤に特異的な副作用の発現はなかった (2.7.4.2.1.1.1 参照)。

#050 試験の対象患者の基準は、#040 試験と同様であった。本試験では、#040 試験において二重盲検期間を終了した患者 (移行患者)、及び新規患者として新たに OVF 50 又は 100 µg より用量漸増を開始し、最高 800 µg までで患者個々の有効用量を決定した患者に対して最長 3 ヶ月の長期投与を行い、更に継続投与を希望する患者には投与を継続し、本剤を長期にわたって投与した際の有効性及び安全性について検討した。ただし、本試験では入院を必須としなかった。#050 試験の結果、有効用量 (50～800 µg) 決定後、OVF を継続的に長期投与 (平均 122.7 日、最長 92 週間) したが、投与期間が長くなるに従って発現割合が増加する有害事象は認められなかった。なお、副作用についても同様の結果であった (2.7.4.2.1.1.1 参照)。また、有効性評価では投与期間が長くなることで、OVF の突出痛に対する効果が低下する傾向は認められず、長期投与でも用量を調節することで安定した有効性を保つことから、疼痛コントロールの長期間の維持が可能であることが示唆された (2.7.3.2.1.3.3 参照)。

#040 試験での種々の事後解析の結果より、患者が疼痛スコアの評価方法に慣れる目的で観察期間を設け、適切な OVF 有効用量を決定する有効用量判断基準に改善し、二重盲検期間の治験薬投与回数を増やすなどを #040 試験から変更し、二重盲検期間の疼痛スコアの評価方法の精度を高め正確なデータを収集することを目指した。大鵬薬品工業株式会社は再度実施する [] 試験に先立ち、[] 年 [] 月 [] 日に総合機構と [] 相談 (受付番号 # []) を行った。[] についての主な助言内容を以下に示した。なお、相談中は #040 試験を [] 試験の名称としている。

- (1) [redacted] 特に異論はない。
- (2) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] 必要がある。
- (3) [redacted] 特に異論はない。
- (4) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] が適切である。
- (5) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] 必要がある。
- (6) [redacted] 特に異論はない。
- (7) [redacted] が適切である。
- (8) [redacted]
[redacted] が適切である。

- (9) [redacted]
[redacted]
[redacted]は否定しない.
- (10) [redacted]
[redacted]
[redacted]に特に異論はない.
- (11) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]が必要である.
- (12) [redacted]
[redacted]特に異論はない.
- (13) [redacted]
[redacted]
[redacted]必要がある
と考える.
- (14) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]が必要と考える.
- (15) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]が適切である.
- (16) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]必要がある.

これらの助言を踏まえ、大鵬薬品工業株式会社は第 III 相試験として、がん突出痛に対するプラセボ対照二重盲検比較試験（#060 試験）を#040 試験から以下の内容を変更し実施した。

- (1) 通常レスキュー薬を使用する際に患者日誌による疼痛評価を行うことで患者が疼痛スコアの評価方法に慣れること及び治験責任医師又は治験分担医師が患者の疼痛状況を確認し、本試験の評価に適していることを判断する目的で観察期間を設けた。
- (2) OVF の有効性と安全性に関するデータを正確かつ客観的に収集することを目的に、患者日誌をより分かりやすく簡潔にするとともに、患者への疼痛スコアの評価方法の説明及び教育を一律化するため「疼痛評価に関する患者説明マニュアル」を作成した。
- (3) 適切な OVF 有効用量を決定することを目的に、有効用量決定回数の基準を同一用量で 4 回中 2 回連続して有効と判断した場合を有効用量とすることとした。また、有効の判断基

準である「OVF 投与後 30 分の PI が開始時に比べて改善」から「PID₃₀ が OVF 投与後 0 分（投与直前）の PI と比べて 33%以上改善」に変更した。なお、有効用量決定回数の基準である同一用量で 4 回中 2 回連続して有効と判断した場合を有効用量としたことに関して、当初は 2 回中 2 回連続して有効と判断した場合に有効用量とすることを考えたが、
相談（受付番号#）で総合機構より、実臨床での用量決定に準じて各患者の有効用量を決定することが適切であるとの意見を踏まえ、更に、総合機構の有効用量決定方法の変更案を考慮し設定した。

- (4) #040 試験の二重盲検期間では、治験薬の投与を 6 回（OVF 4 回、プラセボ 2 回）としたが、#060 試験では患者個々のデータの精度を高めるため OVF 6 回、プラセボ 3 回の計 9 回投与とした。また、プラセボの回数を患者に伝えることによるバイアスを少なくするため、患者への「説明・同意文書」に、プラセボの回数を明記しないこととした。

#060 試験の対象患者の基準は、#040 及び#050 試験と同様とした。また、試験デザインは、観察期間、用量漸増期間及び二重盲検期間で構成された。#060 試験の結果、主要エンドポイントの PID₃₀ で、プラセボに対する優越性が検証され、OVF のがん突出痛に対する鎮痛効果が確認された（2.7.3.2.1.1.2 参照）。また、PID₁₅ で本剤はプラセボに対して有意差を認めなかったものの、PID₁₅% 及び PR₁₅ では、プラセボに対して有意差を認めており（2.7.3.2.1.1.3 参照）、本剤投与後 15 分からの早期の除痛が期待できる。また、本試験で発現した比較的良好に見られる副作用は傾眠であり、全試験期間を通じて本剤に特異的な副作用の発現はなかった（2.7.4.2.1.1.1 参照）。

国内第 III 相試験（#060、#040 及び#050 試験）で 3 試験併合した用量漸増投与期間の有効用量決定率は、79.7%（161/202 名）であった。#050 試験の外来患者では 87.5%（14/16 名）であった。有効用量決定までの平均期間（範囲）は、3 試験併合で 6.2 日（1～21 日）であった（2.7.3.2.1.3.1 及び 2.7.3.3.2.1.1 参照）。定時投与オピオイド用量（経口モルヒネ換算）と OVF 有効用量との間及び登録時の通常レスキュー薬用量（経口モルヒネ換算）と OVF 有効用量との間に、強い相関性は認められなかった（2.7.3.3.2.1.1 参照）。副作用を 3 試験併合した結果は、比較的良好に見られる副作用（5.0%以上）はオピオイド鎮痛剤として予測しうる事象であった。更に、これらの比較的良好に見られる副作用の程度がすべて軽度及び中等度であったことを鑑みると、これらの副作用が大きな問題となることはないと考え（2.5.5.12 及び 2.7.4.2.1.1.2 参照）。

以上の臨床試験結果から、本剤はがん突出痛に対するフェンタニル製剤のレスキュー薬として、バツカル投与により口腔粘膜からの速やかな吸収と高い BA を有しており、即効性の鎮痛効果が得られる。また、非侵襲的に投与できるバツカル錠であり、在宅でも簡便に使用できる。更に、定時投与されている強オピオイドの種類（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）にかかわらず、本剤の有効性が期待できることより、新たながん突出痛治療薬となる可能性が示唆される。

1.5.2.3.4.2 外国人を対象とした臨床試験（参考資料）

外国人健康者を対象とした 099-11、099-18、1027 及び 1037 試験では OVF 100～1300 µg の用量を用いて用量比例性が検討された。その結果、100～1000 µg の用量でフェンタニルの血中濃度は、

ほぼ投与量に従って増加することが確認された。また、099-11 試験では、米国で既に販売されていた OTFC* 1600 μg と OVF 1080 μg との相対的 BA も検討され、血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) では生物学的同等性の必要条件を満たしたが、最高血清中濃度 (C_{max}) では OTFC* より約 20%高かった。

連続投与における蓄積性の検討としては、外国人健康者を対象とした 1029 試験が実施された。その結果、反復投与によって血中濃度は上昇するが、6 時間ごとの 21 回目の投与までに定常状態に達していると考えられた。

OTFC*の絶対的 BA 及び OVF との相対的 BA の検討としては、外国人健康者を対象とした 1028 試験が実施された。OVF 単回投与時の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) (中央値) が約 45 分に対して、OTFC* では約 90 分であった。OTFC* ($F=0.47$) と比べると、OVF ではより高い絶対的 BA ($F=0.65$) を示し、経粘膜的に吸収されたフェンタニルは、OVF 投与では投与量の約 50%であったのに対して、OTFC* 投与では約 22%と見積もられた。

含量の異なる製剤間の生物学的同等性の検討として、外国人健康者を対象とした 1026 試験を実施し、同一用量となる複数錠と単錠での曝露量がおおむね同等の値が得られることを確認した。また、1026 試験では、動脈と静脈との血中濃度比較を行った。動脈血で観察された t_{max} は静脈血より約 15 分早く、最高血漿中濃度 (C_{max}) は約 60%高かった。

更に、外国人がん患者を対象とした 099-16 試験では、口内炎の有無別による OVF の PK に統計的有意差はないことを確認した。

上記臨床薬理試験のうち、初期に実施された 099-11 及び 099-18 試験の結果を踏まえ、米国において、がん患者を対象とした第 III 相試験 3 試験が実施された (099-14, 3039 及び 099-15 試験)。がん突出痛に対するプラセボ対照の二重盲検比較試験として、099-14 及び 3039 試験が実施され、がん突出痛に対する OVF の有効性が確認された。また、これら 2 試験から移行した症例も含めた長期投与試験 (099-15 試験) が実施され、長期投与による安全性が確認された。なお、いずれの試験においても重篤な副作用は認められず、呼吸抑制も認められなかった。

1.5.3 臨床試験結果のまとめ

以下に臨床試験結果のまとめを示した。

- (1) 本剤は、バツカル投与のため、フェンタニルを非侵襲的に投与でき、かつ、口腔粘膜から吸収されたフェンタニルは、初回通過効果を受けないで体内循環するため、通常の経口投与と比較して良好な体内動態を示した。また、本剤の絶対的 BA は 65%であり、口腔粘膜投与した OTFC* (47%) と比べて、高い BA が得られた。
- (2) 本剤は、定時投与オピオイド用量に応じて開始用量を設定した用量漸増法を用いて有効用量を決定することで突出痛に対して鎮痛効果を示した。また、外来患者も適切に用量漸増を行うことが可能であった。
- (3) 本剤は、経口モルヒネ換算 30 mg/day 相当量以上の強オピオイドが定時投与され忍容性に問題のないがん患者に対して使用可能であった。
- (4) 本剤は、主要エンドポイントである PID_{30} で、OVF のプラセボに対する優越性が検証された。 $\text{PID}_{15}\%$ 及び PR_{15} で OVF はプラセボに対して有意差が認められたことから、OVF 投与後 15 分から鎮痛効果が期待できる。
- (5) 本剤は、用量を調節することで疼痛コントロールの長期間の維持が可能であった。

*新薬情報提供時に置き換え

- (6) 本剤は、国内臨床試験で OVF に特異的な副作用の発現はなかったこと及び長期投与での安全性が確認された。

1.5.4 特徴及び有用性

期待される臨床での特徴及び有用性を以下に示した。

- (1) 本剤はバツカル投与により口腔粘膜からの速やかな吸収と高い BA を有しており、がん突出痛に対するレスキュー薬として、即効性の鎮痛効果が得られる。
- (2) 本剤は非侵襲的に投与できる剤形であり、在宅でも簡便に使用できる。
- (3) 定時投与とされている強オピオイドの種類にかかわらず、OVF の有効性が期待できる。
- (4) 本剤はがん突出痛を有しオピオイドに忍容性のある患者には長期間安全に使用できる。

以上から、帝國製薬株式会社は、Cephalon/CIMA 社及び大鵬薬品工業株式会社が実施した非臨床試験及び臨床試験結果により、以下の販売名、効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

- (1) 販売名：イーフェン[®]バツカル錠 50 μ g
イーフェン[®]バツカル錠 100 μ g
イーフェン[®]バツカル錠 200 μ g
イーフェン[®]バツカル錠 400 μ g
イーフェン[®]バツカル錠 600 μ g
イーフェン[®]バツカル錠 800 μ g

- (2) 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

- (3) 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 μ g 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 μ g 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 μ g 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 μ g 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。

1.5.5 開発経緯図

開発の経緯図を図 1.5.5-1 に示した。

実施者	評価/参考 (CTD番号)	試験の種類 試験番号	対象	試験期間
Cephalon/CIMA社	3.2.S, 3.2.P			
大腸薬品工業株式会社	4.2.1			
大腸薬品工業株式会社	4.2.2			
大腸薬品工業株式会社 Cephalon/CIMA社	4.2.3			
実施者	評価/参考 (CTD番号)	試験の種類 試験番号	対象	試験期間
Cephalon/CIMA社	評価資料 (5.3.1.2.1)			
Cephalon/CIMA社	評価資料 (5.3.1.2.2)			
Cephalon/CIMA社	評価資料 (5.3.3.1.1)			
Cephalon/CIMA社	評価資料 (5.3.3.1.2)			
Cephalon/CIMA社	評価資料 (5.3.3.1.6)			
大腸薬品工業株式会社	評価資料 (5.3.3.2.1)			
大腸薬品工業株式会社	評価資料 (5.3.5.1.1)			
大腸薬品工業株式会社	評価資料 (5.3.5.1.2)			
大腸薬品工業株式会社	評価資料 (5.3.5.2.1)			
Cephalon/CIMA社	参考資料 (5.3.1.1.1, 5.3.1.2.3, 5.3.3.1.3, 5.3.3.1.4, 5.3.3.1.5, 5.3.3.1.7, 5.3.3.1.8)			
Cephalon/CIMA社	参考資料 (5.3.3.2.2)			
Cephalon/CIMA社	参考資料 (5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4)			
Cephalon/CIMA社	参考資料 (5.3.5.2.2)			
Cephalon/CIMA社	参考資料 (5.3.5.4.1)			

図 1.5.5-1 開発経緯図

1.5.6 参考文献

1. 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版. 東京: 金原出版株式会社; 2010. p.41-43.
2. 山室誠. がん患者の痛みの治療 第2版. 東京: 株式会社中外医学社; 1998. p.1.
3. 医療用麻薬適正使用ガイダンス作成検討会委員. 医療用麻薬適正使用ガイダンス. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課: 2012. p.1.
4. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. Pain. 1982;14:303-310.
5. Bonica JJ. Cancer pain: Current status and future needs. The management of pain (2nd ed). Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia; 1990.p.400-445.
6. Kane RL, Wales J, Bernstein L, Leibowitz A, Kaplan S. A randomised controlled trial of hospice care. Lancet. 1984;21:890-894.

7. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med*. 1985;313:84-95.
8. 恒藤暁, 池永昌之, 細井順, 柏木哲夫. 末期がん患者の現状に関する研究. *ターミナルケア*. 1996;6:482-490.
9. 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編. *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン* 2010 年版. 東京: 金原出版株式会社; 2010. p.14.
10. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:87-92.
11. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41:273-281.
12. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81:129-134.
13. Bennett D, Burton AW, Fishman S, Fortner B, McCarberg B, Miaskowski C, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain: Part 1 assessment. *P&T*. 2005;30:296-301.
14. 厚生労働省発表. *がん対策基本法* 平成 18 年.
15. 厚生労働省発表. *がん対策推進基本計画* 平成 19 年 6 月.
16. 世界保健機関編 (武田文和 訳). *がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法—*第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 1996. p.14-19.
17. 医療用麻薬適正使用ガイダンス作成検討会委員. *医療用麻薬適正使用ガイダンス*. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課: 2012. p.31.
18. Bennett D, Burton AW, Fishman S, Fortner B, McCarberg B, Miaskowski C, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain: Part 2 management. *P&T*. 2005;30:354-361.
19. 日本国特許庁. 公表特許公報(A). 2002. 特表 2002-540141.
20. Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:661-680.
21. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Tracewell W, Jiang JG. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:343-350.
22. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44:335-342.
23. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1985;62:234-241.
24. Kramer TH, d'Amours RH, Buettner C. Pharmacodynamic model of the effects of morphine and morphine-6-glucuronide during patient-controlled analgesia [abstract]. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59:132.
25. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-e68.
26. Durfee S, Messina J, Khankari R. Fentanyl effervescent buccal tablets: enhanced buccal absorption. *Am J Drug Deliv*. 2006;4:1-5.

イーフェンバツカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

帝國製薬株式会社

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	1
1.6.1	外国における使用状況	1
1.6.2	外国での開発の経緯.....	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は 2006 年 9 月に米国で承認になり、Cephalon 社における企業中核データシート (CCDS) に記載されている効能・効果は「がん持続痛に対するオピオイド療法を既に受けており、オピオイドに忍容性のあるがん患者の突出痛に対する鎮痛」である。

また、現在までに承認を取得している国は米国、欧州（フランス、ドイツ、英国等の欧州連合加盟国、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン、スイスの計 31 ヶ国）及びコロンビアの計 33 ヶ国である（定期的安全性最新報告：PSUR, CTD5.3.6.7）。

米国と欧州で承認されている剤形・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6.1-1 に示した。

表 1.6.1-1 外国における許可取得等の状況（2013 年 3 月調査）

国名 (販売名) 承認年月日	剤形・含量	効能・効果（概略）	用法・用量（概略）	備考
米国 (FENTORA®) 2006 年 9 月 25 日	バッカル錠 (フェンタニルと して) 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg 及び 800 µg)	がん持続痛に対するオピ オイド治療を受けており、オピ オイドに忍容性のあるがん 患者の突出痛に対する鎮痛	ACTIQ®を使用中外の患者 は初回用量を FENTORA®100 µg とする。初回用量から適切 な鎮痛効果が得られ、副作用 に耐えられる用量まで漸増 する。また、次の突出痛に対 して使用する場合には少な くとも 4 時間の間隔をあける こと。	米国添付文書 (2013 年 2 月改 訂) 参照。
欧州 (EFFENTORA®) 2008 年 4 月 4 日	バッカル錠 (フェンタニルと して) 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg 及び 800 µg)	がん持続痛に対するオピ オイド治療を受けており、オピ オイドに忍容性のあるがん 患者の突出痛に対する鎮痛	他のフェンタニル含有製剤 を使用中外の患者は初回 用量を EFFENTORA®100 µg とする。初回用量から十分な 除痛が得られ、かつ有害な作 用を最小限に抑える用量ま で漸増する。また、次の突出 痛に対して使用する場合に は少なくとも 4 時間の間隔を あけること。	欧州添付文書 (2008 年 4 月作 成) 参照。

最新の外国の添付文書（米国及び欧州）の原文及びその和訳を別添 1.6.1 に添付した。また、2011 年 1 月現在の Cephalon 社における CCDS を別添 1.6.2 に添付した。

1.6.2 外国での開発の経緯

本剤は米国 Cephalon/CIMA 社の新製剤技術 OraVescent®システムを応用した口腔粘膜吸収型のフェンタニルクエン酸塩製剤（バッカル錠）であり、海外にて Generation 1 の製剤で臨床第 I 相試験を開始し、賦形剤の変更、製剤中の主薬含有量の変更を経て現在欧米で販売されている Generation 3 の製剤に至っている。Generation 3 を用いて実施された臨床薬理試験は 13 試験であり、これらの試験により生物薬学的及び薬物動態プロファイルが明らかにされている。13 試験の一覧を表 1.6.2-1 に示した。このうち実施時期の関係により、米国では 4 試験（099-21, 1037, 1053 及び 1054 試験）を除いた臨床パッケージで申請がなされ、欧州では 2 試験（1053 及び 1054 試験）を除いた臨床パッケージで申請がなされている。

表 1.6.2-1 海外の臨床薬理試験一覧（表 2.7.2.1-1 を一部改変）

試験番号	試験デザイン	薬物動態上の目的	対象	症例数	治験薬・用量・投与方法	施設数 実施国	CTD 番号
1028	無作為化 非盲検 4期交叉	相対的 BA 絶対的 BA	外国人健康者	32 名	OVF 400 µg 単回(パッカル) OVF 800 µg 単回(経口) OTFC* 800 µg 単回(口腔) フェンタニル 400 µg 単回(iv)	1 施設 米国	5.3.1.1.1
099-21	無作為化 非盲検 3期交叉	同等性	日本人健康者	29 名	A: OVF 400 µg 単回 B: OVF 200 µg×2 同時単回 C: OVF 200 µg×2 30 分間隔	1 施設 米国	5.3.1.2.1
1053	無作為化 非盲検 2期交叉	同等性	日本人健康者	37 名	A: OVF 50 µg×4 単回 B: OVF 200 µg 単回	1 施設 米国	5.3.1.2.2
1026	無作為化 非盲検 3期交叉	同等性	外国人健康者	30 名	A: OVF 400 µg 単回 B: OVF 100 µg×4 単回 C: OVF 400 µg 単回	1 施設 米国	5.3.1.2.3
1054	無作為化 非盲検 4期交叉	用量比例性	日本人健康者	42 名	A: OVF 50 µg×2 単回 B: OVF 200 µg 単回 C: OVF 600 µg 単回 D: OVF 800 µg 単回	1 施設 米国	5.3.3.1.1
099-19	無作為化 非盲検 4期交叉	用量比例性	日本人健康者	25 名	A: OVF 100 µg 単回 B: OVF 200 µg 単回 C: OVF 400 µg 単回 D: OVF 800 µg 単回	1 施設 米国	5.3.3.1.2
099-18	無作為化 非盲検 4期交叉	用量比例性	外国人健康者	28 名	A: OVF 200 µg 単回 B: OVF 500 µg 単回 C: OVF 810 µg 単回 D: OVF 1080 µg 単回	1 施設 米国	5.3.3.1.3
1027	無作為化 非盲検 4期交叉	用量比例性	外国人健康者	32 名	A: OVF 100 µg 単回 B: OVF 200 µg 単回 C: OVF 400 µg 単回 D: OVF 800 µg 単回	1 施設 米国	5.3.3.1.4
1037	無作為化 非盲検 4期交叉	用量比例性の検討	外国人健康者	30 名	A: OVF 600 µg 単回 B: OVF 800 µg 単回 C: OVF 1000 µg 単回 D: OVF 1200 µg 単回	1 施設 米国	5.3.3.1.5
099-20	非盲検	反復投与蓄積性	日本人健康者	14 名	OVF 400 µg 6時間ごと 10 回反復	1 施設 米国	5.3.3.1.6
1029	非盲検	反復投与蓄積性	外国人健康者	24 名	OVF 400 µg 単回及び 6時間ごと 21 回反復	1 施設 米国	5.3.3.1.7
099-11	無作為化 非盲検 3期交叉	相対的 BA, 予備的用量比例性	外国人健康者	42 名	A: OVF 1080 µg 単回 B: OTFC* 1600 µg 単回 C: OVF 1300 µg 単回 D: OVF 810 µg 単回 D: OVF 270 µg 単回	1 施設 米国	5.3.3.1.8
099-16	非盲検	口内炎の影響	外国人がん患者	19 名	OVF 200 µg 単回	2 施設 米国	5.3.3.2.2

用量比例性の検討が、外国人健康者を対象とした 099-11, 099-18, 1027 及び 1037 試験では OVF 100～1300 µg の用量を用い、米国在住の日本人健康者を対象とした 1054 及び 099-19 試験では OVF 100～800 µg の用量を用いて実施された。その結果、100～1000 µg の用量でフェンタニルの血中濃度は、ほぼ投与量に従って増加することが確認された。また、099-11 試験では、米国で既に販売されていた OTFC* 1600 µg と OVF 1080 µg との相対的バイオアベイラビリティも検討され、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）では生物学的同等性の必要条件を満たしたが、最高血清中濃度（C_{max}）では OTFC* より約 20%高かった。連続投与における蓄積性の検討としては、外国人健康者を対象とした 1029 試験、及び米国在住の日本人健康者を対象とした 099-20 試験が実施され

た。その結果、反復投与によって血中濃度は上昇するが、それぞれ 6 時間ごとの 21 回目の投与、及び 6 時間ごとの 8 回目の投与までに定常状態に達していると考えられた。バイオアベイラビリティ (BA) の検討としては、外国人健康者を対象とした 1028 試験で実施され、OVF の絶対的 BA ($F=0.65$) が明らかになった。また、含量の異なる製剤間の生物学的同等性の検討として、外国人健康者を対象とした 1026 試験、並びに米国在住の日本人健康者を対象とした 099-21 及び 1053 試験を実施し、同用量となる複数錠と単錠での血中濃度がほぼ同等の値が得られることを確認し、1026 試験では、動脈と静脈との血中濃度比較を行った。更に、外国人がん患者を対象とした 099-16 試験では、口内炎の有無別による OVF の薬物動態を確認した。

上記臨床薬理試験のうち、初期に実施された 099-11 及び 099-18 試験の結果を踏まえ、米国において、がん患者を対象とした臨床第 III 相試験 3 試験が実施された (表 1.6.2-2)。がん突出痛に対するプラセボ対照の二重盲検交叉比較試験として、099-14 及び 3039 試験が実施され、がん突出痛に対する OVF の有効性が確認された。また、これら 2 試験から移行した症例も含めた長期投与試験 (099-15 試験) が実施され、長期投与による安全性が確認された。なお、いずれの試験においても重篤な副作用は認められず、呼吸抑制も認められなかった。

これらの結果をもとに、Cephalon 社は 2005 年に OVF をがん疼痛の突出痛治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) に申請し、2006 年 9 月に承認を取得した。また、欧州においても 2008 年 4 月に承認を取得した。

なお、米国では、Cephalon 社が非がん患者 (慢性疼痛) における突出痛の鎮痛の適応症を FDA に承認申請している。

表 1.6.2-2 海外の臨床第 III 相試験一覧 (表 2.7.3.1-1 を一部改変)

試験番号	試験デザイン	対象	症例数	投与量	投与期間	実施国	CTD 番号
099-14	無作為化二重盲検プラセボ対照交叉比較	外国人がん患者	123 名	A:OVF 100 µg B:OVF 200 µg C:OVF 400 µg D:OVF 600 µg E:OVF 800 µg F:OVF プラセボ錠	最大21日間(用量漸増) 最大 21 日間(二重盲検)	米国	5.3.5.1.3
3039	無作為化二重盲検プラセボ対照交叉比較	外国人がん患者	129 名	A:OVF 100 µg B:OVF 200 µg C:OVF 400 µg D:OVF 600 µg E:OVF 800 µg F:OVF プラセボ錠	約7日間 (用量漸増) 最大 21 日間(二重盲検)	米国	5.3.5.1.4
099-15	非盲検長期投与	外国人がん患者	232 名	A:OVF 100 µg B:OVF 200 µg C:OVF 400 µg D:OVF 600 µg E:OVF 800 µg	最大21日間(用量漸増) 12 ヶ月(長期投与) 最長 2006 年 11 月 30 日まで (継続投与)	米国	5.3.5.2.2

**イーフェンバッカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg**

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6.1 最新の外国の添付文書

別添 1.6.1.1 米国の添付文書（FENTORA[®]）

別添 1.6.1.2 欧州の添付文書（EFFENTORA[®]）

別添 1.6.1.1 米国の添付文書
(FENTORA[®])

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FENTORA safely and effectively. See full prescribing information for FENTORA.

FENTORA® (fentanyl buccal tablet), CH
Initial U.S. Approval: 1968

WARNING: RISK OF RESPIRATORY DEPRESSION, MEDICATION ERRORS, ABUSE POTENTIAL

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Due to the risk of fatal respiratory depression, FENTORA is contraindicated in opioid non-tolerant patients (1) and in management of acute or postoperative pain, including headache/migraines. (4)
- Keep out of reach of children. (5.3)
- Use with CYP3A4 inhibitors may cause fatal respiratory depression. (7)
- When prescribing, do not convert patients on a mcg per mcg basis from any other oral transmucosal fentanyl product to FENTORA. (2.1, 5.2)
- When dispensing, do not substitute with any other fentanyl products. (5.1)
- Contains fentanyl, a Schedule II controlled substance with abuse liability similar to other opioid analgesics. (9.1)
- FENTORA is available only through a restricted program called the TIRF REMS Access program. Outpatients, healthcare professionals who prescribe to outpatients, pharmacies, and distributors are required to enroll in the program. (5.11)

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Maintenance Dosing (2.3)	02/2013
Dosage and Administration, Administration of FENTORA (2.4)	02/2013
Dosage and Administration, Discontinuation of FENTORA (2.5)	02/2013

INDICATIONS AND USAGE

FENTORA is an opioid agonist indicated for the management of breakthrough pain in cancer patients 18 years of age and older who are already receiving and who are tolerant to around-the-clock opioid therapy for their underlying persistent cancer pain. (1)

Limitations of Use:

FENTORA may be dispensed only to patients enrolled in the TIRF REMS Access program. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Patients must require and use around-the-clock opioids when taking FENTORA. (1)
- Initial dose of FENTORA: 100 mcg. (2.1)
- Initiate titration using multiples of 100 mcg FENTORA tablet. Limit patient access to only one strength of FENTORA at any one time. (2.1)
- Individually titrate to a tolerable dose that provides adequate analgesia using single FENTORA tablet. (2.1)
- No more than two doses can be taken per breakthrough pain episode. (2.1)

- Wait at least 4 hours before treating another episode of breakthrough pain with FENTORA. (2.1)
- Place entire tablet in buccal cavity or under the tongue; tablet is not to be split, crushed, sucked, chewed or swallowed whole. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, and 800 mcg strengths as fentanyl base. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Opioid non-tolerant patients. (4)
- Management of acute or postoperative pain, including headache/migraine and dental pain. (4)
- Intolerance or hypersensitivity to fentanyl or components of FENTORA. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Clinically significant respiratory and CNS depression can occur. Monitor patients accordingly. (5.1)
- Fentora is not bioequivalent to other fentanyl products. Do not convert from other fentanyl products on a mcg per mcg basis. (5.2)
- Use with other CNS depressants and cytochrome P450 3A4 inhibitors may increase depressant effects including hypoventilation, hypotension, and profound sedation. Consider dosage adjustments if warranted. (5.4)
- Titrate FENTORA cautiously in patients with chronic obstructive pulmonary disease or preexisting medical conditions predisposing them to respiratory depression and in patients susceptible to intracranial effects of CO₂ retention. (5.6, 5.7)
- Application site reactions occurred in 10% of patients in clinical trials and ranged from paresthesia to ulceration and bleeding. (5.8)

ADVERSE REACTIONS

Most common (frequency ≥10%): nausea, dizziness, vomiting, fatigue, anemia, constipation, edema peripheral, asthenia, dehydration and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Teva Pharmaceuticals at 1-800-896-5855 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- See Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.4, 7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Administer FENTORA with caution to patients with hepatic or renal impairment. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 02/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF RESPIRATORY DEPRESSION, MEDICATION ERRORS, ABUSE POTENTIAL

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Initial Dose
- 2.2 Dose Titration
- 2.3 Maintenance Dosing
- 2.4 Administration of FENTORA
- 2.5 Discontinuation of FENTORA

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Respiratory Depression
- 5.2 Important Information Regarding Prescribing and Dispensing
- 5.3 Patient/Caregiver Instructions
- 5.4 Additive CNS Depressant Effects
- 5.5 Effects on Ability to Drive and Use Machines
- 5.6 Chronic Pulmonary Disease
- 5.7 Head Injuries and Increased Intracranial Pressure
- 5.8 Application Site Reactions
- 5.9 Cardiac Disease

5.10 MAO Inhibitors

5.11 Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Access Program

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy – Category C
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Renal or Hepatic Impairment
- 8.7 Gender
- 8.8 Race

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Clinical Presentation
- 10.2 Immediate Management

- 10.3 Treatment of Overdosage (Accidental Ingestion) in the Opioid Non-Tolerant Person
- 10.4 Treatment of Overdose in Opioid Tolerant Patients
- 10.5 General Considerations for Overdose
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 Storage and Handling
- 16.2 Disposal of FENTORA
- 16.3 How Supplied

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Patient/Caregiver Instructions
- 17.2 Disposal of Unopened FENTORA Blister Packages When No Longer Needed

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF RESPIRATORY DEPRESSION, MEDICATION ERRORS, ABUSE POTENTIAL

RESPIRATORY DEPRESSION

Fatal respiratory depression has occurred in patients treated with FENTORA, including following use in opioid non-tolerant patients and improper dosing. The substitution of FENTORA for any other fentanyl product may result in fatal overdose.

Due to the risk of respiratory depression, FENTORA is contraindicated in the management of acute or postoperative pain including headache/migraine and in opioid non-tolerant patients. [see *Contraindications (4)*]

FENTORA must be kept out of reach of children. [see *Patient Counseling Information (17.1)* and *How Supplied/Storage and Handling (16.1)*]

The concomitant use of FENTORA with CYP3A4 inhibitors may result in an increase in fentanyl plasma concentrations, and may cause potentially fatal respiratory depression [see *Drug Interactions (7)*].

MEDICATION ERRORS

Substantial differences exist in the pharmacokinetic profile of FENTORA compared to other fentanyl products that result in clinically important differences in the extent of absorption of fentanyl that could result in fatal overdose.

- When prescribing, do not convert patients on a mcg per mcg basis from any other fentanyl products to FENTORA. [see *Dosage and Administration (2.1)*]

- When dispensing, do not substitute a FENTORA prescription for other fentanyl products.

ABUSE POTENTIAL

FENTORA contains fentanyl, an opioid agonist and a Schedule II controlled substance, with an abuse liability similar to other opioid analgesics. FENTORA can be abused in a manner similar to other opioid agonists, legal or illicit. This should be considered when prescribing or dispensing FENTORA in situations where the physician or pharmacist is concerned about an increased risk of misuse, abuse or diversion.

Because of the risk for misuse, abuse, addiction, and overdose, FENTORA is available only through a restricted program required by the Food and Drug Administration, called a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Under the Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) REMS Access program, outpatients, healthcare professionals who prescribe to outpatients, pharmacies, and distributors must enroll in the program. [see *Warnings and Precautions (5.11)*] Further information is available at www.TIRFREMSAccess.com or by calling 1-866-822-1483.

1 INDICATIONS AND USAGE

FENTORA is indicated for the management of breakthrough pain in cancer patients 18 years of age and older who are already receiving and who are tolerant to around-the-clock opioid therapy for their underlying persistent cancer pain. Patients considered opioid tolerant are those who are taking around-the-clock medicine consisting of at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 mcg/hr of transdermal fentanyl, at least 30 mg of oral oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily, at least 25 mg oral oxymorphone daily, or an equianalgesic dose of another opioid daily for a

week or longer. Patients must remain on around-the-clock opioids while taking FENTORA.

This product **must not** be used in opioid non-tolerant patients because life-threatening hypoventilation and death could occur at any dose in patients not on a chronic regimen of opioids. For this reason, FENTORA is contraindicated in the management of acute or postoperative pain.

FENTORA is intended to be used only in the care of opioid tolerant cancer patients and only by healthcare professionals who are knowledgeable of and skilled in the use of Schedule II opioids to treat cancer pain.

Limitations of Use:

As a part of the TIRF REMS Access program, FENTORA may be dispensed only to outpatients enrolled in the program [see *Warnings and Precautions (5.11)*]. For inpatient administration of FENTORA (e.g., hospitals, hospices, and long-term care facilities that prescribe for inpatient use), patient and prescriber enrollment is not required.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Healthcare professionals who prescribe FENTORA on an outpatient basis must enroll in the TIRF REMS Access program and comply with the requirements of the REMS to ensure safe use of FENTORA [see *Warnings and Precautions (5.11)*].

As with all opioids, the safety of patients using such products is dependent on health care professionals prescribing them in strict conformity with their approved labeling with respect to patient selection, dosing, and proper conditions for use.

It is important to minimize the number of strengths available to patients at any time to prevent confusion and possible overdose.

2.1 Initial Dose

FENTORA is not bioequivalent with other fentanyl products. Do not convert patients on a mcg per mcg basis from other fentanyl products. There are no conversion directions available for patients on any other fentanyl products other than Actiq. (Note: This includes oral, transdermal, or parenteral formulations of fentanyl.) All patients should be titrated from the 100 mcg dose.

Patients on Actiq

The initial dose of FENTORA is **always** 100 mcg with the only exception being patients already using Actiq.

- a. For patients being converted from Actiq, prescribers must use the **Initial Dosing Recommendations for Patients on Actiq** table below (Table 1). The doses of FENTORA in this table are starting doses and not intended to represent equianalgesic doses to Actiq. Patients must be instructed to stop the use of Actiq and dispose of any remaining units.

Table 1. Initial Dosing Recommendations for Patients on Actiq

Current Actiq Dose (mcg)	Initial FENTORA Dose*
200	100 mcg tablet
400	100 mcg tablet
600	200 mcg tablet
800	200 mcg tablet
1200	2 x 200 mcg tablets
1600	2 x 200 mcg tablets

*From this initial dose, titrate patient to effective dose.

- b. For patients converting from Actiq doses equal to or greater than 600 mcg, titration should be initiated with the 200 mcg FENTORA tablet and should proceed using multiples of this tablet strength.

All Other Patients

The initial dose of FENTORA is 100 mcg.

Repeat Dosing

- a. In cases where the breakthrough pain episode is not relieved after 30 minutes, patients may take **ONLY ONE** additional dose using the same strength for that episode. Thus patients should take a maximum of two doses of FENTORA for any episode of breakthrough pain.
- b. Patients **MUST** wait **at least 4 hours** before treating another episode of breakthrough pain with FENTORA.

2.2 Dose Titration

- a. From an initial dose, patients should be closely followed by the prescriber and the dosage strength changed until the patient reaches a dose that provides adequate analgesia with tolerable side effects. Patients should record their use of FENTORA over several episodes of breakthrough pain and discuss their experience with their physician to determine if a dosage adjustment is warranted.
- b. Patients whose initial dose is 100 mcg and who need to titrate to a higher dose, can be instructed to use two 100 mcg tablets (one on each side of the mouth in the buccal cavity) with their next breakthrough pain episode. If this dosage is not successful, the patient may be instructed to place two 100 mcg tablets on each side of the mouth in the buccal cavity (total of four 100 mcg tablets). Titrate using multiples of the 200 mcg FENTORA tablet for doses above 400 mcg (600 mcg and 800 mcg). Note: Do not use more than 4 tablets simultaneously.
- c. In cases where the breakthrough pain episode is not relieved after 30 minutes, patients may take **ONLY ONE** additional dose of the same strength for that episode. Thus patients should take a maximum of two doses of FENTORA for any breakthrough pain episode. During titration, one **dose** of FENTORA may include administration of 1 to 4 tablets of the same dosage strength (100 mcg or 200 mcg).
- d. Patients **MUST** wait **at least 4 hours** before treating another episode of breakthrough pain with FENTORA. To reduce the risk of overdose during titration, patients should have only one strength of FENTORA tablets available at any time.
- e. Patients should be strongly encouraged to use all of their FENTORA tablets of one strength prior to being prescribed the next strength. If this is not practical, unused FENTORA should be disposed of safely [see *How Supplied/Storage and Handling* (16.2)]. Dispose of any unopened FENTORA tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.

2.3 Maintenance Dosing

- a. Once titrated to an effective dose, patients should generally use **only ONE** FENTORA tablet of the appropriate strength per breakthrough pain episode.
- b. On occasion when the breakthrough pain episode is not relieved after 30 minutes, patients may take **ONLY ONE** additional dose using the same strength for that episode.
- c. Patients **MUST** wait **at least 4 hours** before treating another episode of breakthrough pain with FENTORA.
- d. Dosage adjustment of FENTORA may be required in some patients. Generally, the FENTORA dose should be increased only when a single administration of the current dose fails to adequately treat the breakthrough pain episode for several consecutive episodes.
- e. If the patient experiences greater than four breakthrough pain episodes per day, the dose of the around-the-clock opioid used for persistent pain should be re-evaluated.
- f. Once an effective dose is determined using the titration scheme outlined above, an alternate route of administration is sublingual (placing the tablet under the tongue.)

2.4 Administration of FENTORA

Opening the Blister Package:

1. Instruct patients not to open the blister until ready to administer FENTORA.
2. Separate a single blister unit from the blister card by bending and tearing apart at the perforations.
3. Bend the blister unit along the line where indicated.
4. Peel back the blister backing to expose the tablet. **Patients should NOT attempt to push the tablet through the blister as this may cause damage to the tablet.**
5. Do not store the tablet once it has been removed from the blister package as the tablet integrity may be compromised and, more importantly, because this increases the risk of accidental exposure to the tablet.

Tablet Administration:

Once the tablet is removed from the blister unit, the patient should **immediately** place the entire FENTORA tablet in the buccal cavity (above a rear molar, between the upper cheek and gum) or place the entire FENTORA tablet under the tongue. **Patients should not split the tablet.**

The FENTORA tablet should not be crushed, sucked, chewed or swallowed whole, as this will result in lower plasma concentrations than when taken as directed.

The FENTORA tablet should be left between the cheek and gum or under the tongue until it has disintegrated, which usually takes approximately 14-25 minutes.

After 30 minutes, if remnants from the FENTORA tablet remain, they may be swallowed with a glass of water.

It is recommended that patients alternate sides of the mouth when administering subsequent doses of FENTORA in the buccal cavity.

2.5 Discontinuation of FENTORA

For patients requiring discontinuation of opioids, a gradual downward titration is recommended because it is not known at what dose level the opioid may be discontinued without producing the signs and symptoms of abrupt withdrawal.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

FENTORA tablets are flat-faced, round, beveled-edge in shape; are white in color; and are available in 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg and 800 mcg strengths as fentanyl base. Each tablet strength is marked with a unique identifier [see *How Supplied/Storage and Handling* (16.3)].

4 CONTRAINDICATIONS

FENTORA is contraindicated in opioid non-tolerant patients.

FENTORA is contraindicated in the management of acute or postoperative pain including headache/migraine and dental pain. Life-threatening respiratory depression and death could occur at any dose in opioid non-tolerant patients.

Patients considered opioid tolerant are those who are taking around-the-clock medicine consisting of at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 mcg of transdermal fentanyl/hour, at least 30 mg of oral oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily, at least 25 mg oral oxymorphone daily, or an equianalgesic dose of another opioid daily for a week or longer.

FENTORA is contraindicated in patients with known intolerance or hypersensitivity to any of its components or the drug fentanyl.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

See Boxed Warning

5.1 Respiratory Depression

Respiratory depression is the chief hazard of opioid agonists, including fentanyl, the active ingredient in FENTORA. Respiratory depression is more likely to occur in patients with underlying respiratory disorders and elderly or debilitated patients, usually following large initial doses in opioid non-tolerant patients, or when opioids are given in conjunction with other drugs that depress respiration.

Respiratory depression from opioids is manifested by a reduced urge to breathe and a decreased rate of respiration, often associated with the "sighing" pattern of breathing (deep breaths separated by abnormally long pauses). Carbon dioxide retention from opioid-induced respiratory depression can exacerbate the sedating effects of opioids. This makes overdoses involving drugs with sedative properties and opioids especially dangerous.

5.2 Important Information Regarding Prescribing and Dispensing

FENTORA is not bioequivalent with other fentanyl products. Do not convert patients on a mcg per mcg basis from other fentanyl products. There are no conversion directions available for patients on any other fentanyl products other than Actiq. (Note: This includes oral, transdermal, or parenteral formulations of fentanyl.) For patients being converted from Actiq, it is necessary to follow the instructions found in Table 1 in Section 2.1, as Actiq and FENTORA are not equivalent on a microgram per microgram basis. FENTORA is NOT a generic version of Actiq. All patients should be titrated from the 100 mcg dose.

The initial dose of FENTORA should be 100 mcg. Titrate each patient individually to provide adequate analgesia while minimizing side effects. [see *Dosage and Administration* (2.1)]

When dispensing, DO NOT substitute a FENTORA prescription for an Actiq prescription under any circumstances. FENTORA and Actiq are not equivalent. Substantial differences exist in the pharmacokinetic profile of FENTORA compared to other fentanyl products including Actiq that result in clinically important differences in the rate and extent of absorption of fentanyl. **As a result of these differences, the substitution of the same dose of FENTORA for the same dose of Actiq or any other fentanyl product may result in a fatal overdose.**

5.3 Patient/Caregiver Instructions

Patients and their caregivers must be instructed that FENTORA contains a medicine in an amount which can be fatal to a child. Patients and their caregivers must be instructed to keep tablets out of the reach of children. [see *How Supplied/Storage and Handling* (16.1)]

5.4 Additive CNS Depressant Effects

The concomitant use of FENTORA with other CNS depressants, including other opioids, sedatives or hypnotics, general anesthetics, phenothiazines, tranquilizers, skeletal muscle relaxants, sedating antihistamines, and alcoholic beverages may produce increased depressant effects (e.g., hypoventilation, hypotension, and profound sedation). Concomitant use with potent inhibitors of cytochrome P450 3A4 isoform (e.g., erythromycin, ketoconazole, and certain protease inhibitors) may increase fentanyl levels, resulting in increased depressant effects [see *Drug Interactions* (7)].

Patients on concomitant CNS depressants must be monitored for a change in opioid effects. Consideration should be given to adjusting the dose of FENTORA if warranted.

5.5 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Opioid analgesics impair the mental and/or physical ability required for the performance of potentially dangerous tasks (e.g., driving a car or operating machinery). Warn patients taking FENTORA of these dangers and counsel them accordingly.

5.6 Chronic Pulmonary Disease

Because potent opioids can cause respiratory depression, titrate FENTORA with caution in patients with chronic obstructive pulmonary disease or pre-existing medical conditions predisposing them to respiratory depression. In such patients, even normal therapeutic doses of FENTORA may further decrease respiratory drive to the point of respiratory failure.

5.7 Head Injuries and Increased Intracranial Pressure

Administer FENTORA with extreme caution in patients who may be particularly susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention such as those with evidence of increased intracranial pressure or impaired consciousness. Opioids may obscure the clinical course of a patient with a head injury and should be used only if clinically warranted.

5.8 Application Site Reactions

In clinical trials, 10% of all patients exposed to FENTORA reported application site reactions. These reactions ranged from paresthesia to ulceration and bleeding. Application site reactions occurring in ≥1% of patients were pain (4%), ulcer (3%), and irritation (3%). Application site reactions tended to occur early in treatment were self-limited and only resulted in treatment discontinuation for 2% of patients.

5.9 Cardiac Disease

Intravenous fentanyl may produce bradycardia. Therefore, use FENTORA with caution in patients with bradyarrhythmias.

5.10 MAO Inhibitors

FENTORA is not recommended for use in patients who have received MAO inhibitors within 14 days, because severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported with opioid analgesics.

5.11 Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) Risk

Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Access Program

Because of the risk for misuse, abuse, addiction, and overdose [see *Drug Abuse and Dependence* (9)], FENTORA is available only through a restricted program called the TIRF REMS Access program. Under the TIRF REMS Access program, outpatients, healthcare professionals who prescribe for outpatient use, pharmacies, and distributors must enroll in the program. For inpatient administration (e.g., hospitals, hospices, and long-term care facilities that prescribe for inpatient use) of FENTORA, patient and prescriber enrollment is not required.

Required components of the TIRF REMS Access program are:

- Healthcare professionals, who prescribe FENTORA for outpatient use, must review the prescriber educational materials for the TIRF REMS Access program, enroll in the program, and comply with the REMS requirements.
- To receive FENTORA, outpatients must understand the risks and benefits and sign a Patient-Prescriber Agreement.
- Pharmacies that dispense FENTORA must enroll in the program and agree to comply with the REMS requirements.
- Wholesalers and distributors that distribute FENTORA must enroll in the program, and distribute only to authorized pharmacies.

Further information, including a list of qualified pharmacies/distributors, is available at www.TIRFREMSAccess.com or by calling 1-866-822-1483.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of FENTORA has been evaluated in 304 opioid-tolerant cancer patients with breakthrough pain. The average duration of therapy was 76 days with some patients being treated for over 12 months.

The most commonly observed adverse events seen with FENTORA are typical of opioid side effects. Opioid side effects should be expected and managed accordingly.

The clinical trials of FENTORA were designed to evaluate safety and efficacy in treating patients with cancer and breakthrough pain; all patients were taking concomitant opioids, such as sustained-release morphine, sustained-release oxycodone or transdermal fentanyl, for their persistent pain.

The adverse event data presented here reflect the actual percentage of patients experiencing each adverse effect among patients who received FENTORA for breakthrough pain along with a concomitant opioid for persistent pain. There has been no attempt to correct for concomitant use of other opioids, duration of FENTORA therapy or cancer-related symptoms.

Table 2 lists, by maximum dose received, adverse events with an overall frequency of 5% or greater within the total population that occurred during titration. The ability to assign a dose-response relationship to these adverse events is limited by the titration schemes used in these studies.

Table 2.

Adverse Events Which Occurred During Titration at a Frequency of ≥ 5%

System Organ Class MedRA preferred term, n (%)	100 mcg (N=45)	200 mcg (N=34)	400 mcg (N=53)	600 mcg (N=56)	800 mcg (N=113)	Total (N=304)*
Gastrointestinal disorders						
Nausea	4 (9)	5 (15)	10 (19)	13 (23)	18 (16)	50 (17)
Vomiting	0	2 (6)	2 (4)	7 (13)	3 (3)	14 (5)
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	3 (7)	1 (3)	9 (17)	1 (2)	5 (4)	19 (6)
Nervous system disorders						
Dizziness	5 (11)	2 (6)	12 (23)	18 (32)	21 (19)	58 (19)
Somnolence	2 (4)	2 (6)	6 (12)	7 (13)	3 (3)	20 (7)
Headache	1 (2)	3 (9)	4 (8)	8 (14)	10 (9)	26 (9)

* Three hundred and two (302) patients were included in the safety analysis.

Table 3 lists, by successful dose, adverse events with an overall frequency of ≥5% within the total population that occurred after a successful dose had been determined.

Table 3.
Adverse Events Which Occurred During Long-Term Treatment at a Frequency of $\geq 5\%$

System Organ Class MedDRA preferred term, n (%)	100 mcg (N=19)	200 mcg (N=31)	400 mcg (N=44)	600 mcg (N=48)	800 mcg (N=58)	Total (N=200)
Blood and lymphatic system disorders						
Anemia	6 (32)	4 (13)	4 (9)	5 (10)	7 (13)	26 (13)
Neutropenia	0	2 (6)	1 (2)	4 (8)	4 (7)	11 (6)
Gastrointestinal disorders						
Nausea	8 (42)	5 (16)	14 (32)	13 (27)	17 (31)	57 (29)
Vomiting	7 (37)	5 (16)	9 (20)	8 (17)	11 (20)	40 (20)
Constipation	5 (26)	4 (13)	5 (11)	4 (8)	6 (11)	24 (12)
Diarrhea	3 (16)	0	4 (9)	3 (6)	5 (9)	15 (8)
Abdominal pain	2 (11)	1 (3)	4 (9)	7 (15)	4 (7)	18 (9)
General disorders and administration site conditions						
Edema peripheral	6 (32)	5 (16)	4 (9)	5 (10)	3 (5)	23 (12)
Asthenia	3 (16)	5 (16)	2 (5)	3 (6)	8 (15)	21 (11)
Fatigue	3 (16)	3 (10)	9 (20)	9 (19)	8 (15)	32 (16)
Infections and infestations						
Pneumonia	1 (5)	5 (16)	1 (2)	1 (2)	4 (7)	12 (6)
Investigations						
Weight decreased	1 (5)	1 (3)	3 (7)	2 (4)	6 (11)	13 (7)
Metabolism and nutrition disorders						
Dehydration	4 (21)	0	4 (9)	6 (13)	7 (13)	21 (11)
Anorexia	1 (5)	2 (6)	4 (9)	3 (6)	6 (11)	16 (8)
Hypokalemia	0	2 (6)	0	1 (2)	8 (15)	11 (6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Back pain	2 (11)	0	2 (5)	3 (6)	2 (4)	9 (5)
Arthralgia	0	1 (3)	3 (7)	4 (8)	3 (5)	11 (6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)						
Cancer pain	3 (16)	1 (3)	3 (7)	2 (4)	1 (2)	10 (5)
Nervous system disorders						
Dizziness	5 (26)	3 (10)	5 (11)	6 (13)	6 (11)	25 (13)
Headache	2 (11)	1 (3)	4 (9)	5 (10)	8 (15)	20 (10)
Somnolence	0	1 (3)	4 (9)	4 (8)	8 (15)	17 (9)
Psychiatric disorders						
Confusional state	3 (16)	1 (3)	2 (5)	3 (6)	5 (9)	14 (7)
Depression	2 (11)	1 (3)	4 (9)	3 (6)	5 (9)	15 (8)
Insomnia	2 (11)	1 (3)	3 (7)	2 (4)	4 (7)	12 (6)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders						
Cough	1 (5)	1 (3)	2 (5)	4 (8)	5 (9)	13 (7)
Dyspnea	1 (5)	6 (19)	0	7 (15)	4 (7)	18 (9)

In addition, a small number of patients (n=11) with Grade 1 mucositis were included in clinical trials designed to support the safety of FENTORA. There was no evidence of excess toxicity in this subset of patients.

The duration of exposure to FENTORA varied greatly, and included open-label and double-blind studies. The frequencies listed below represent the $\geq 1\%$ of patients (and not listed in Tables 2 and 3 above) from three clinical trials (titration and post-titration periods combined) who experienced that event while receiving FENTORA. Events are classified by system organ class.

Adverse Events ($\geq 1\%$)

Blood and Lymphatic System Disorders: Thrombocytopenia, Leukopenia

Cardiac Disorders: Tachycardia

Gastrointestinal Disorders: Stomatitis, Dry Mouth, Dyspepsia, Upper Abdominal Pain, Abdominal Distension, Dysphagia, Gingival Pain, Stomach Discomfort, Gastroesophageal Reflux Disease, Glossodynia, Mouth Ulceration

General Disorders and Administration Site Conditions: Pyrexia, Application Site Pain, Application Site Ulcer, Chest Pain, Chills, Application Site Irritation, Edema, Mucosal Inflammation, Pain

Hepatobiliary Disorders: Jaundice

Infections and Infestations: Oral Candidiasis, Urinary Tract Infection, Cellulitis, Nasopharyngitis, Sinusitis, Upper Respiratory Tract Infection, Influenza, Tooth Abscess

Injury, Poisoning and Procedural Complications: Fall, Spinal Compression Fracture

Investigations: Decreased Hemoglobin, Increased Blood Glucose, Decreased Hematocrit, Decreased Platelet Count

Metabolism and Nutrition Disorders: Decreased Appetite, Hypoalbuminemia, Hypercalcemia, Hypomagnesemia, Hyponatremia, Reduced Oral Intake

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Pain in Extremity, Myalgia, Chest Wall Pain, Muscle Spasms, Neck Pain, Shoulder Pain

Nervous System Disorders: Hypoesthesia, Dysgeusia, Lethargy, Peripheral Neuropathy, Paresthesia, Balance Disorder, Migraine, Neuropathy

Psychiatric Disorders: Anxiety, Disorientation, Euphoric Mood, Hallucination, Nervousness

Renal and Urinary Disorders: Renal Failure

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Pharyngolaryngeal Pain, Exertional Dyspnea, Pleural Effusion, Decreased Breathing Sounds, Wheezing

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus, Rash, Hyperhidrosis, Cold Sweat

Vascular Disorders: Hypertension, Hypotension, Pallor, Deep Vein Thrombosis

7 DRUG INTERACTIONS

Fentanyl is metabolized mainly via the human CYP3A4 isoenzyme system; therefore potential interactions may occur when FENTORA is given concurrently with agents that affect CYP3A4 activity.

The concomitant use of FENTORA with CYP3A4 inhibitors (e.g., indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, saquinavir, telithromycin, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit juice, verapamil, or cimetidine) may result in a potentially dangerous increase in fentanyl plasma concentrations, which could increase or prolong adverse drug effects and may cause potentially fatal respiratory depression. Patients receiving FENTORA who begin therapy with, or increase the dose of, CYP3A4 inhibitors should be carefully monitored for signs of opioid toxicity over an extended period of time. Dosage increase should be done cautiously [see *Warnings and Precautions* (5.4)]. The concomitant use of FENTORA with CYP3A4 inducers (e.g., barbiturates, carbamazepine, efavirenz, glucocorticoids, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pioglitazone, rifabutin, rifampin, St. John's wort, or troglitazone) may result in a decrease in fentanyl plasma concentrations, which could decrease the efficacy of FENTORA. Patients receiving FENTORA who stop therapy with, or decrease the dose of, CYP3A4 inducers should be monitored for signs of increased FENTORA activity and the dose of FENTORA should be adjusted accordingly.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy – Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. FENTORA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. No epidemiological studies of congenital anomalies in infants born to women treated with fentanyl during pregnancy have been reported.

Chronic maternal treatment with fentanyl during pregnancy has been associated with transient respiratory depression, behavioral changes, or seizures characteristic of neonatal abstinence syndrome in newborn infants. Symptoms of neonatal respiratory or neurological depression were no more frequent than expected in most studies of infants born to women treated acutely during labor with intravenous or epidural fentanyl. Transient neonatal muscular rigidity has been observed in infants whose mothers were treated with intravenous fentanyl.

Fentanyl is embryocidal as evidenced by increased resorptions in pregnant rats at doses of 30 mcg/kg IV or 160 mcg/kg SC. Conversion to human equivalent doses indicates this is within the range of the human recommended dosing for FENTORA.

Fentanyl (25, 50 or 100 mcg/kg) was administered subcutaneously to pregnant rats during the period of organogenesis (Gestation Day, GD 6-17). Maternal toxicity and a decrease in fetal weights were observed at 100 mcg/kg but no teratogenicity was seen in the study (100 mcg/kg dose is equivalent to 1.4-times the exposure of a single human dose of 800 mcg per pain episode, based on an AUC comparison). Fentanyl (50, 100 or 250 mcg/kg) was also administered subcutaneously to pregnant rabbits during the period of organogenesis (GD 6-18). Maternal toxicity was noted at doses ≥ 100 mcg/kg. No teratogenicity was seen in the study (250 mcg/kg dose is equivalent to 7.5-times the exposure of a single human dose of 800 mcg per pain episode, based on an AUC comparison).

Published studies concur with the conducted studies regarding the lack of teratogenic potential for fentanyl. One literature report showed that administration of fentanyl (10, 100, or 500 mcg/kg) to pregnant rats from GD 7-21, via implanted osmotic minipumps, was not teratogenic (the high dose was approximately 6-times the single human dose of 800 mcg per pain episode on a mg/m² basis). Another report showed that intravenous administration of fentanyl (10 or 30 mcg/kg) to pregnant rats from GD 6-18 was embryotoxic in the 30 mcg/kg group, but was not teratogenic. Conversion to human equivalent doses indicates this is within the range of the human recommended dosing for FENTORA.

In a postnatal development study, pregnant rats were treated from GD 6 through lactation day (LD) 20 with subcutaneous doses of fentanyl (25, 50, 100 and 400 mcg/kg). Maternal toxicity was noted at doses ≥ 100 mcg/kg. A reduction in pup growth and delayed attainment of developmental indices were observed at ≥ 100 mcg/kg. No difference in the number of live pups/litter was seen at birth, however, pup survival at LD 4 was reduced to

48% at 400 mcg/kg and by LD 21 pup survival was reduced to 30% and 26% at 100 and 400 mcg/kg, respectively. During lactation, fentanyl-related clinical signs (decreased activity, skin cold to touch, and moribund appearance) were noted in the F1 pups, most prominently in the 400 mcg/kg group. Pups from this group also had significantly reduced body weights throughout the lactation period. The dose of fentanyl administered to rats at which no developmental toxicity in the F1 generation was seen was 50 mcg/kg which is approximately equal the exposure of a single human dose of 800 mcg per pain episode, based on an AUC comparison.

8.2 Labor and Delivery

Fentanyl readily passes across the placenta to the fetus; therefore, do not use FENTORA for analgesia during labor and delivery (including caesarean section) since it may cause respiratory depression in the fetus or in the newborn infant.

8.3 Nursing Mothers

Fentanyl is excreted in human milk; therefore do not use FENTORA in nursing women because of the possibility of sedation and/or respiratory depression in their infants. Symptoms of opioid withdrawal may occur in infants at the cessation of nursing by women using FENTORA.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of FENTORA have not been established in pediatric patients below the age of 18 years.

8.5 Geriatric Use

Of the 304 patients with cancer in clinical studies of FENTORA, 69 (23%) were 65 years of age and older.

Patients over the age of 65 years tended to titrate to slightly lower doses than younger patients.

Patients over the age of 65 years reported a slightly higher frequency for some adverse events specifically vomiting, constipation, and abdominal pain. Therefore, caution should be exercised in individually titrating FENTORA in elderly patients to provide adequate efficacy while minimizing risk.

8.6 Patients with Renal or Hepatic Impairment

Insufficient information exists to make recommendations regarding the use of FENTORA in patients with impaired renal or hepatic function. Fentanyl is metabolized primarily via human cytochrome P450 3A4 isoenzyme system and mostly eliminated in urine. If the drug is used in these patients, it should be used with caution because of the hepatic metabolism and renal excretion of fentanyl.

8.7 Gender

Both male and female opioid tolerant patients with cancer were studied for the treatment of breakthrough cancer pain. No clinically relevant gender differences were noted either in dosage requirement or in observed adverse reactions.

8.8 Race

The pharmacokinetic effects of race with the use of FENTORA have not been systematically evaluated. In studies conducted in healthy Japanese subjects, systemic exposure was generally higher than that observed in U.S. subjects.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

FENTORA contains fentanyl, a *mu*-opioid agonist and a Schedule II controlled substance with high potential for abuse similar to other opioids including hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone, and oxymorphone. Fentanyl can be abused and is subject to misuse and criminal diversion.

9.2 Abuse

All patients treated with opioids require careful monitoring for signs of abuse and addiction, since use of opioid analgesic products carries the risk of addiction even under appropriate medical use.

Prescription drug abuse is the intentional non-therapeutic use of a prescription drug, even once, for its rewarding psychological or physiological effects.

Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that develop after repeated abuse of a prescription drug and include: a strong desire to take the drug, difficulties in controlling its use, persisting in its use despite harmful consequences, a higher priority given to drug use than to other activities and obligations, and sometimes tolerance and/or physical dependence.

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance (see section 9.3). Physicians should be aware that addiction may not be accompanied by concurrent tolerance and physical dependence in all addicts. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction.

Proper assessment of patients, proper prescribing practices, periodic re-evaluation of therapy, and proper dispensing and storage are appropriate measures that help to limit abuse of opioid drugs.

Abuse of FENTORA poses a risk of overdose and death. This risk is increased with concurrent abuse of FENTORA with alcohol and other substances.

FENTORA, like other opioids, may be diverted for non-medical use. Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests is strongly advised.

9.3 Dependence

Both tolerance and physical dependence can develop during chronic opioid therapy.

Tolerance is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect such as analgesia (in the absence of disease progression or other external factors). Tolerance may occur to both the desired and undesired effects of drugs, and may develop at different rates for different effects.

Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use. Withdrawal symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug constitute evidence of physical dependence. Withdrawal also may be precipitated through the administration of drugs with opioid antagonist activity, e.g., naloxone, nalmefene, or mixed agonist/antagonist analgesics (pentazocine, butorphanol, buprenorphine, nalbuphine). Clinically significant physical dependence may not occur until after several days to weeks of continued opioid usage.

FENTORA should not be abruptly discontinued [see *Dosage and Administration* (2.5)]. If FENTORA is abruptly discontinued, or the dosage is rapidly reduced, in a physically-dependent patient, an abstinence syndrome may occur. Some or all of the following can characterize this syndrome: restlessness, lacrimation, rhinorrhea, yawning, perspiration, chills, myalgia, and mydriasis. Other signs and symptoms also may develop, including: irritability, anxiety, backache, joint pain, weakness, abdominal cramps, insomnia, nausea, anorexia, vomiting, diarrhea, increased blood pressure, respiratory rate, or heart rate.

Infants born to mothers physically dependent on opioids will also be physically dependent and may exhibit respiratory difficulties and withdrawal symptoms [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

10 OVERDOSAGE

10.1 Clinical Presentation

The manifestations of FENTORA overdose are expected to be similar in nature to intravenous fentanyl and other opioids, and are an extension of its pharmacological actions with the most serious significant effect being hypoventilation [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

10.2 Immediate Management

Immediate management of opioid overdose includes removal of the FENTORA tablet, if still in the mouth, ensuring a patent airway, physical and verbal stimulation of the patient, and assessment of level of consciousness, as well as ventilatory and circulatory status.

10.3 Treatment of Overdosage (Accidental Ingestion) in the Opioid Non-Tolerant Person

Provide ventilatory support, obtain intravenous access, and employ naloxone or other opioid antagonists as clinically indicated. The duration of respiratory depression following overdose may be longer than the effects of the opioid antagonist's action (e.g., the half-life of naloxone ranges from 30 to 81 minutes) and repeated administration may be necessary. Consult the package insert of the individual opioid antagonist for details about such use.

10.4 Treatment of Overdose in Opioid Tolerant Patients

Provide ventilatory support and obtain intravenous access as clinically indicated. Judicious use of naloxone or another opioid antagonist may be warranted in some instances, but it is associated with the risk of precipitating an acute withdrawal syndrome.

10.5 General Considerations for Overdose

Management of severe FENTORA overdose includes: securing a patent airway, assisting or controlling ventilation, establishing intravenous access, and GI decontamination by lavage and/or activated charcoal, once the patient's airway is secure. In the presence of hypoventilation or apnea, ventilation should be assisted or controlled and oxygen administered as indicated.

Patients with overdose should be carefully observed and appropriately managed until their clinical condition is well-controlled.

Although muscle rigidity interfering with respiration has not been seen following the use of FENTORA, this is possible with fentanyl and other opioids. If it occurs, manage by the use of assisted or controlled ventilation, by an opioid antagonist, and as a final alternative, by a neuromuscular blocking agent.

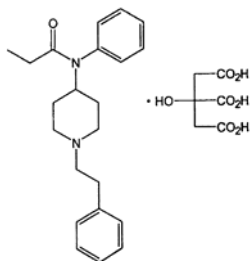
11 DESCRIPTION

FENTORA (fentanyl buccal tablet) is a potent opioid analgesic, intended for buccal mucosal administration.

FENTORA is designed to be placed and retained within the buccal cavity for a period sufficient to allow disintegration of the tablet and absorption of fentanyl across the oral mucosa.

FENTORA employs the OraVescent® drug delivery technology, which generates a reaction that releases carbon dioxide when the tablet comes in contact with saliva. It is believed that transient pH changes accompanying the reaction may optimize dissolution (at a lower pH) and membrane permeation (at a higher pH) of fentanyl through the buccal mucosa.

Active Ingredient: Fentanyl citrate, USP is N-(1-Phenethyl-4-piperidyl) propionanilide citrate (1:1). Fentanyl is a highly lipophilic compound (octanol-water partition coefficient at pH 7.4 is 816:1) that is freely soluble in organic solvents and sparingly soluble in water (1:40). The molecular weight of the free base is 336.5 (the citrate salt is 528.6). The pKa of the tertiary nitrogens are 7.3 and 8.4. The compound has the following structural formula:



All tablet strengths are expressed as the amount of fentanyl free base, e.g., the 100 microgram strength tablet contains 100 micrograms of fentanyl free base.

Inactive Ingredients: Mannitol, sodium starch glycolate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, citric acid, and magnesium stearate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fentanyl is an opioid agonist whose principal therapeutic action is analgesia. Other members of the class known as opioid agonists include substances such as morphine, oxycodone, hydromorphone, codeine, and hydrocodone.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacological effects of opioid agonists include anxiolysis, euphoria, feelings of relaxation, respiratory depression, constipation, miosis, cough suppression, and analgesia. Like all opioid agonist analgesics, with increasing doses there is increasing analgesia, unlike with mixed agonist/antagonists or non-opioid analgesics, where there is a limit to the analgesic effect with increasing doses. With opioid agonist analgesics, there is no defined maximum dose; the ceiling to analgesic effectiveness is imposed only by side effects, the more serious of which may include somnolence and respiratory depression.

Analgesia

The analgesic effects of fentanyl are related to the blood level of the drug, if proper allowance is made for the delay into and out of the CNS (a process with a 3- to 5-minute half-life).

In general, the effective concentration and the concentration at which toxicity occurs increase with increasing tolerance with any and all opioids. The rate of development of tolerance varies widely among individuals. As a result, the dose of FENTORA should be individually titrated to achieve the desired effect [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Central Nervous System

The precise mechanism of the analgesic action is unknown although fentanyl is known to be a μ opioid receptor agonist. Specific CNS opioid receptors for endogenous compounds with opioid-like activity have been identified throughout the brain and spinal cord and play a role in the analgesic effects of this drug.

Fentanyl produces respiratory depression by direct action on brain stem respiratory centers. The respiratory depression involves both a reduction in the responsiveness of the brain stem to increases in carbon dioxide and to electrical stimulation.

Fentanyl depresses the cough reflex by direct effect on the cough center in the medulla. Antitussive effects may occur with doses lower than those usually required for analgesia. Fentanyl causes miosis even in total darkness. Pinpoint pupils are a sign of opioid overdose but are not pathognomonic (e.g., pontine lesions of hemorrhagic or ischemic origin may produce similar findings).

Gastrointestinal System

Fentanyl causes a reduction in motility associated with an increase in smooth muscle tone in the antrum of the stomach and in the duodenum. Digestion of food is delayed in the small intestine and propulsive contractions are decreased. Propulsive peristaltic waves in the colon are decreased, while tone may be increased to the point of spasm resulting in constipation. Other opioid-induced effects may include a reduction in gastric, biliary and pancreatic secretions, spasm of the sphincter of Oddi, and transient elevations in serum amylase.

Cardiovascular System

Fentanyl may produce release of histamine with or without associated peripheral vasodilation. Manifestations of histamine release and/or peripheral vasodilation may include pruritus, flushing, red eyes, sweating, and/or orthostatic hypotension.

Endocrine System

Opioid agonists have been shown to have a variety of effects on the secretion of hormones. Opioids inhibit the secretion of ACTH, cortisol, and luteinizing hormone (LH) in humans. They also stimulate prolactin, growth hormone (GH) secretion, and pancreatic secretion of insulin and glucagon in humans and other species, rats and dogs. Thyroid stimulating hormone (TSH) has been shown to be both inhibited and stimulated by opioids.

Respiratory System

All opioid μ -receptor agonists, including fentanyl, produce dose-dependent respiratory depression. The risk of respiratory depression is less in patients receiving chronic opioid therapy who develop tolerance to respiratory depression and other opioid effects. During the titration phase of the clinical trials, somnolence, which may be a precursor to respiratory depression, did increase in patients who were treated with higher doses of another oral transmucosal fentanyl citrate (Actiq). Peak respiratory depressive effects may be seen as early as 15 to 30 minutes from the start of oral transmucosal fentanyl citrate product administration and may persist for several hours.

Serious or fatal respiratory depression can occur even at recommended doses. Fentanyl depresses the cough reflex as a result of its CNS activity. Although not observed with oral transmucosal fentanyl products in clinical trials, fentanyl given rapidly by intravenous injection in large doses may interfere with respiration by causing rigidity in the muscles of respiration. Therefore, physicians and other healthcare providers should be aware of this potential complication.

See *Boxed Warning, Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2) and Overdosage (10)*.

12.3 Pharmacokinetics

Fentanyl exhibits linear pharmacokinetics. Systemic exposure to fentanyl following administration of FENTORA increases linearly in an approximate dose-proportional manner over the 100- to 800-mcg dose range.

Absorption

Following buccal administration of FENTORA, fentanyl is readily absorbed with an absolute bioavailability of 65%. The absorption profile of FENTORA is largely the result of an initial absorption from the buccal mucosa, with peak plasma concentrations following venous sampling generally attained within an hour after buccal administration. Approximately 50% of the total dose administered is absorbed transmucosally and becomes systemically available. The remaining half of the total dose is swallowed and undergoes more prolonged absorption from the gastrointestinal tract.

In a study that compared the absolute and relative bioavailability of FENTORA and Actiq (oral transmucosal fentanyl citrate), the rate and extent of fentanyl absorption were considerably different (approximately 30% greater exposure with FENTORA) (Table 4).

Table 4. Pharmacokinetic Parameters* in Adult Subjects Receiving FENTORA or Actiq

Pharmacokinetic Parameter (mean)	FENTORA 400 mcg	Actiq 400 mcg (adjusted dose)**
Absolute Bioavailability	65% ± 20%	47% ± 10.5%
Fraction Absorbed Transmucosally	48% ± 31.8%	22% ± 17.3%
T _{max} (minute)**	46.8 (20-240)	90.8 (35-240)
C _{max} (ng/mL)	1.02 ± 0.42	0.63 ± 0.21
AUC _{0-tmax} (ng·hr/mL)	0.40 ± 0.18	0.14 ± 0.05
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	6.48 ± 2.98	4.79 ± 1.96

* Based on venous blood samples.

** Data for T_{max} presented as median (range).

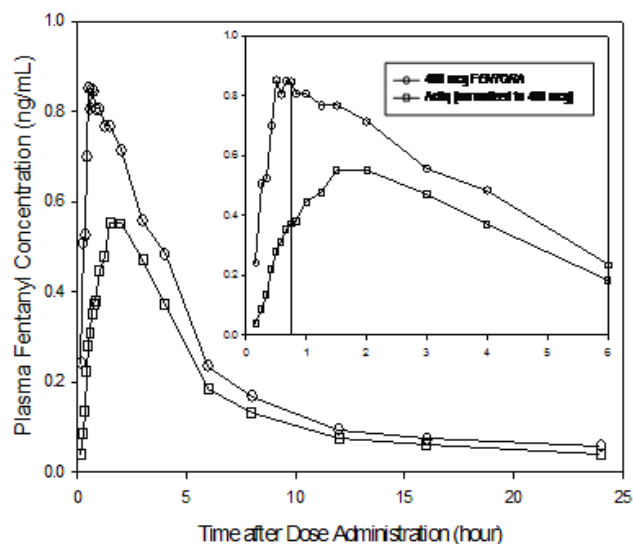
*** Actiq (OTFC) data was dose adjusted (800 mcg to 400 mcg).

Similarly, in another bioavailability study exposure following administration of FENTORA was also greater (approximately 50%) compared to Actiq.

Due to differences in drug delivery, measures of exposure (C_{max}, AUC_{0-tmax}, AUC_{0-inf}) associated with a given dose of fentanyl were substantially greater with FENTORA compared to Actiq (see Figure 1). Therefore, caution must be exercised when switching patients from one product to another [see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.1)].

Figure 1 includes an inset which shows the mean plasma concentration versus time profile to 6 hours. The vertical line denotes the median T_{max} for FENTORA.

Figure 1. Mean Plasma Concentration Versus Time Profiles Following Single Doses of FENTORA and Actiq in Healthy Subjects



Actiq data was dose adjusted (800 mcg to 400 mcg).

Mean pharmacokinetic parameters are presented in Table 5. Mean plasma concentration versus time profiles are presented in Figure 2.

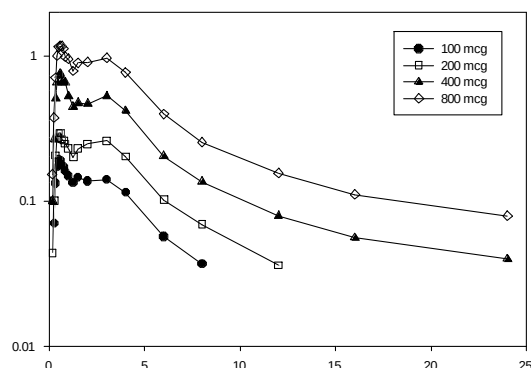
Table 5. Pharmacokinetic Parameters* Following Single 100, 200, 400, and 800 mcg Doses of FENTORA in Healthy Subjects

Pharmacokinetic Parameter (mean±SD)	100 mcg	200 mcg	400 mcg	800 mcg
C _{max} (ng/mL)	0.25 ± 0.14	0.40 ± 0.18	0.97 ± 0.53	1.59 ± 0.90
T _{max} minute** (range)	45.0 (25.0 - 181.0)	40.0 (20.0 - 180.0)	35.0 (20.0 - 180.0)	40.0 (25.0 - 180.0)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	0.98 ± 0.37	2.11 ± 1.13	4.72 ± 1.95	9.05 ± 3.72
AUC _{0-tmax} (ng·hr/mL)	0.09 ± 0.06	0.13 ± 0.09	0.34 ± 0.23	0.52 ± 0.38
T1/2, hr**	2.63 (1.47 - 13.57)	4.43 (1.85 - 20.76)	11.09 (4.63 - 20.59)	11.70 (4.63 - 28.63)

* Based on venous sampling.

** Data for T_{max} presented as median (range).

Figure 2. Mean Plasma Concentration Versus Time Profiles Following Single 100, 200, 400, and 800 mcg Doses of FENTORA in Healthy Subjects



Dwell time (defined as the length of time that the tablet takes to fully disintegrate following buccal administration), does not appear to affect early systemic exposure to fentanyl.

The effect of mucositis (Grade 1) on the pharmacokinetic profile of FENTORA was studied in a group of patients with (N = 8) and without mucositis (N = 8) who were otherwise matched. A single 200 mcg tablet was administered, followed by sampling at appropriate intervals. Mean summary statistics (standard deviation in parentheses, expected t_{max} where range was used) are presented in Table 6.

Table 6. Pharmacokinetic Parameters in Patients with Mucositis

Patient status	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	AUC _{0-tmax} (ng·hr/mL)	AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)
Mucositis	1.25 ± 0.78	25.0 (15 - 45)	0.21 ± 0.16	2.33 ± 0.93
No mucositis	1.24 ± 0.77	22.5 (10 - 121)	0.25 ± 0.24	1.86 ± 0.86

Following sublingual tablet placement, systemic exposure (as measured by AUC and C_{max}) of fentanyl is equivalent to systemic exposure following buccal tablet placement.

Distribution

Fentanyl is highly lipophilic. The plasma protein binding of fentanyl is 80-85%. The main binding protein is alpha-1-acid glycoprotein, but both albumin and lipoproteins contribute to some extent. The mean oral volume of distribution at steady state (V_{ss}/F) was 25.4 L/kg.

Metabolism

The metabolic pathways following buccal administration of FENTORA have not been characterized in clinical studies. The progressive decline of fentanyl plasma concentrations results from the uptake of fentanyl in the tissues and biotransformation in the liver. Fentanyl is metabolized in the liver and in the intestinal mucosa to norfentanyl by cytochrome P450 3A4 isoform. In animal studies, norfentanyl was not found to be pharmacologically active [see Drug Interactions (7)].

Elimination

Disposition of fentanyl following buccal administration of FENTORA has not been characterized in a mass balance study. Fentanyl is primarily (more than 90%) eliminated by biotransformation to N-dealkylated and hydroxylated inactive metabolites. Less than 7% of the administered dose is excreted unchanged in the urine, and only about 1% is excreted unchanged in the feces. The metabolites are mainly excreted in the urine, while fecal excretion is less important.

The total plasma clearance of fentanyl following intravenous administration is approximately 42 L/h.

Gender

Systemic exposure was higher for women than men (mean C_{max} and AUC values were approximately 28% and 22% higher, respectively). The observed differences between men and women were largely attributable to differences in weight.

Race

In studies conducted in healthy Japanese subjects, systemic exposure was generally higher than that observed in US subjects (mean C_{max} and AUC values were approximately 50% and 20% higher, respectively). The observed differences were largely attributed to the lower mean weight of the Japanese subjects compared to U.S. subjects (57.4 kg versus 73 kg).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Fentanyl was evaluated for carcinogenic potential in a 104-week rat study and in a 6-month Tg.AC transgenic mouse study. In rats, doses up to 50 mcg/kg in males and 100 mcg/kg in females were administered subcutaneously and no treatment-related neoplasms were observed (doses are equivalent to 2.3- and 3.4-times the exposure of a single human dose of 800 mcg per pain episode, respectively, based on an AUC comparison). In mice, at topical doses up to 50 mcg/dose/day, no increase in the occurrence of treatment-related neoplasms was observed.

Mutagenesis

Fentanyl citrate was not mutagenic in the Ames reverse mutation assay in *S. typhimurium* or *E. coli*, or the mouse lymphoma mutagenesis assay. Fentanyl citrate was not clastogenic in the *in vivo* mouse micronucleus assay.

Impairment of Fertility

In a fertility study, female rats were administered fentanyl subcutaneously for 14 days prior to mating with untreated males at doses up to 300 mcg/kg and no effects on female fertility were observed. The systemic exposure at the dose of 300 mcg/kg was approximately 8.6-times the exposure of a single human dose of 800 mcg per pain episode, based on an AUC comparison. Males were administered fentanyl subcutaneously for 28 days prior to mating with untreated females at doses up to 300 mcg/kg. At 300 mcg/kg, adverse effects on sperm parameters, which affected fertility, were observed. These effects included decreased percent mobile sperm, decreased sperm concentrations as well as an increase in the percent abnormal sperm. The dose in males at which no effects on fertility were observed was 100 mcg/kg, which is approximately 5.7- times the exposure of a single human dose of 800 mcg per pain episode, based on an AUC comparison.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of FENTORA was demonstrated in a double-blind, placebo-controlled, cross-over study in opioid tolerant patients with cancer and breakthrough pain. Patients considered opioid tolerant were those who were taking at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 mcg/hour of transdermal fentanyl, at least 30 mg of oral oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid daily for a week or longer.

In this trial, patients were titrated in an open-label manner to a successful dose of FENTORA. A successful dose was defined as the dose in which a patient obtained adequate analgesia with tolerable side effects.

Patients who identified a successful dose were randomized to a sequence of 10 treatments with 7 being the successful dose of FENTORA and 3 being placebo. Patients used one tablet of study drug (either FENTORA or Placebo) per breakthrough pain episode.

Patients assessed pain intensity on a scale that rated the pain as 0=none to 10=worst possible pain. With each episode of breakthrough pain, pain intensity was assessed first and then treatment was administered. Pain intensity (0-10) was then measured at 15, 30, 45 and 60 minutes after the start of administration. The sum of differences in pain intensity scores at 15 and 30 minutes from baseline (SPID₃₀) was the primary efficacy measure.

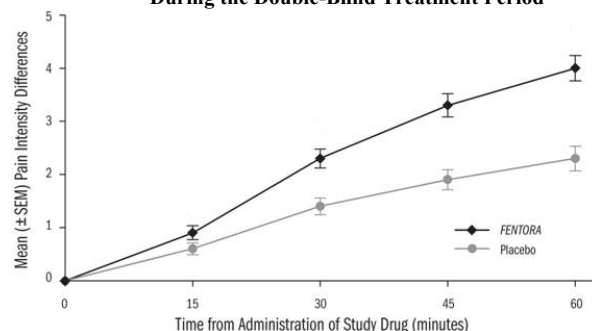
Sixty-five percent (65%) of patients who entered the study achieved a successful dose during the titration phase. The distribution of successful doses is shown in Table 7. The median dose was 400 mcg.

Table 7. Successful Dose of FENTORA Following Initial Titration

FENTORA Dose	n (%) (N=80)
100 mcg	13 (16)
200 mcg	11 (14)
400 mcg	21 (26)
600 mcg	10 (13)
800 mcg	25 (31)

The LS mean (SE) SPID₃₀ for FENTORA-treated episodes was 3.0 (0.12) while for placebo-treated episodes it was 1.8 (0.18).

Figure 3. Mean Pain Intensity Differences (PID) at Each Time Point During the Double-Blind Treatment Period



PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 Storage and Handling

FENTORA is supplied in individually sealed, child-resistant blister packages. The amount of fentanyl contained in FENTORA can be fatal to a child. **Patients and their caregivers must be instructed to keep FENTORA out of the reach of children.** [see Boxed Warning, Overdosage (10), and Patient Counseling Information (17.1)]

Store at 20 to 25°C (68 to 77°F) with excursions permitted between 15° and 30°C (59° to 86°F) until ready to use. (See USP Controlled Room Temperature.)

Protect FENTORA from freezing and moisture. Do not use if the blister package has been tampered with.

16.2 Disposal of FENTORA

Patients and members of their household must be advised to dispose of any tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed [see Patient Counseling Information (17.2)]. If additional assistance is required, call Teva Pharmaceuticals at 1-800-896-5855.

To dispose of unused FENTORA, remove FENTORA tablets from blister packages and flush down the toilet. Do not flush FENTORA blister packages or cartons down the toilet. If you need additional assistance with disposal of FENTORA, call Teva Pharmaceuticals at 1-800-896-5855.

16.3 How Supplied

Each carton contains 7 blister cards with 4 white tablets in each card. The blisters are child-resistant, encased in peelable foil, and provide protection from moisture. Each tablet is debossed on one side with , and the other side of each dosage strength is uniquely identified by the debossing on the tablet as described in the table below. In addition, the dosage strength

is indicated on the blister package and the carton. See blister package and carton for product information.

Dosage Strength	Debossing	Carton/Blister Package Color	NDC Number
100 mcg	1	Blue	NDC 63459-541-28
200 mcg	2	Orange	NDC 63459-542-28
400 mcg	4	Sage green	NDC 63459-544-28
600 mcg	6	Magenta (pink)	NDC 63459-546-28
800 mcg	8	Yellow	NDC 63459-548-28

Note: Carton/blister package colors are a secondary aid in product identification. Please be sure to confirm the printed dosage before dispensing.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

17.1 Patient/Caregiver Instructions

- Before initiating treatment with FENTORA, explain the statements below to patients and/or caregivers. Instruct patients to read the Medication Guide each time FENTORA is dispensed because new information may be available.
- TIRF REMS Access Program
 - o Outpatients must be enrolled in the TIRF REMS Access program before they can receive FENTORA.
 - o Allow patients the opportunity to ask questions and discuss any concerns regarding FENTORA or the TIRF REMS Access program.
 - o As a component of the TIRF REMS Access program, prescribers must review the contents of the FENTORA Medication Guide with every patient before initiating treatment with FENTORA.
 - o Advise the patient that FENTORA is available only from pharmacies that are enrolled in the TIRF REMS Access program, and provide them with the telephone number and website for information on how to obtain the drug.
 - o Advise the patient that only enrolled healthcare providers may prescribe FENTORA.
 - o Patient must sign the Patient-Prescriber Agreement to acknowledge that they understand the risks of FENTORA.
 - o Advise patients that they may be requested to participate in a survey to evaluate the effectiveness of the TIRF REMS Access program.
- **Patients and their caregivers must be instructed that children, especially small children, exposed to FENTORA are at high risk of FATAL RESPIRATORY DEPRESSION.** Patients and their caregivers must be instructed to keep FENTORA tablets out of the reach of children. [see How Supplied/Storage and Handling (16.1) and Warnings and Precautions (5.3)]
- Instruct patients not to take FENTORA for acute pain, postoperative pain, pain from injuries, headache, migraine or any other short-term pain, even if they have taken other opioid analgesics for these conditions.
- Instruct patients on the meaning of opioid tolerance and that FENTORA is only to be used as a supplemental pain medication for patients with pain requiring around-the-clock opioids, who have developed tolerance to the opioid medication, and who need additional opioid treatment of breakthrough pain episodes.
- Instruct patients that, if they are not taking an opioid medication on a scheduled basis (around-the-clock), they should not take FENTORA.
- Instruct patients that the titration phase is the only period in which they may take more than ONE tablet to achieve a desired dose (e.g., two 100 mcg tablets for a 200 mcg dose).
- Instruct patients that, if the breakthrough pain episode is not relieved after 30 minutes, they may take **ONLY ONE ADDITIONAL DOSE OF FENTORA USING THE SAME STRENGTH FOR THAT EPISODE. Thus, patients should take a maximum of two doses of FENTORA for any breakthrough pain episode.**
- Instruct patients that they MUST wait at least 4 hours before treating another episode of breakthrough pain with FENTORA.
- Instruct patients NOT to share FENTORA and that sharing FENTORA with anyone else could result in the other individual's death due to overdose.
- Make patients aware that FENTORA contains fentanyl which is a strong pain medication similar to hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone, and oxymorphone.
- Instruct patients that the active ingredient in FENTORA, fentanyl, is a drug that some people abuse. FENTORA should be taken only by the patient it was prescribed for, and it should be protected from theft or misuse in the work or home environment.
- Instruct patients not to open the blister until ready to use FENTORA and not to store the tablet in a temporary container such as a pill box, once it has been removed from the blister package.
- Instruct patients that FENTORA tablets are not to be swallowed whole; this will reduce the effectiveness of the medication. Tablets are to be placed between the cheek and gum above a molar tooth or under the tongue and allowed to dissolve. After 30 minutes if remnants of the tablet still remain, patients may swallow it with a glass of water.
- Caution patients to talk to their doctor if breakthrough pain is not alleviated or worsens after taking FENTORA.
- Instruct patients to use FENTORA exactly as prescribed by their doctor and not to take FENTORA more often than prescribed.
- Caution patients that FENTORA can affect a person's ability to perform activities that require a high level of attention (such as driving or using heavy machinery). Warn patients taking FENTORA of these dangers and counsel them accordingly.
- Warn patients to not combine FENTORA with alcohol, sleep aids, or tranquilizers except by the orders of the prescribing physician, because dangerous additive effects may occur, resulting in serious injury or death.
- Inform female patients that if they become pregnant or plan to become pregnant during treatment with FENTORA, they should ask their doctor about the effects that FENTORA (or any medicine) may have on them and their unborn children.
- Physicians and dispensing pharmacists must specifically question patients or caregivers about the presence of children in the home (on a full time or visiting basis) and counsel them regarding the dangers to children from inadvertent exposure.

17.2 Disposal of Unopened FENTORA Blister Packages When No Longer Needed

Patients and members of their household must be advised to dispose of any unopened blister packages remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.

To dispose of unused FENTORA, remove FENTORA tablets from blister packages and flush down the toilet. Do not flush the FENTORA blister packages or cartons down the toilet.

Detailed instructions for the proper storage, administration, disposal, and important instructions for managing an overdose of FENTORA are provided in the FENTORA Medication Guide. Instruct patients to read this information in its entirety and provide an opportunity to have their questions answered.

In the event that a caregiver requires additional assistance in disposing of excess unusable tablets that remain in the home after a patient has expired, instruct them to call the Teva Pharmaceuticals toll-free number (1-800-896-5855) or seek assistance from their local DEA office.

FENT-008

Distributed By:

Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
North Wales, PA 19454

©2006-2013 Cephalon, Inc., a wholly owned subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd. All rights reserved.

MEDICATION GUIDE

FENTORA® (fen-tor-a) CII
(fentanyl buccal tablet)
100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg

IMPORTANT:

Do not use FENTORA unless you are regularly using another opioid pain medicine around-the-clock for your cancer pain and your body is used to these medicines (this means you are opioid tolerant). You can ask your healthcare provider if you are opioid tolerant.

Keep FENTORA in a safe place away from children.

Get emergency help right away if:

- **a child takes FENTORA. FENTORA can cause an overdose and death in any child who takes it.**
- **an adult who has not been prescribed FENTORA uses it**
- **an adult who is not already taking opioids around-the-clock, uses FENTORA.**

These are medical emergencies that can cause death. If possible, try to remove FENTORA from the mouth.

Read this Medication Guide completely before you start using FENTORA, and each time you get a new prescription. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment. Share this important information with members of your household and other caregivers.

What is the most important information I should know about FENTORA?

FENTORA can cause life-threatening breathing problems which can lead to death.

1. **Do not use FENTORA if you are not opioid tolerant.**
2. If you stop taking your around-the-clock opioid pain medicine for your cancer pain, **you must stop** using FENTORA. You may no longer be opioid tolerant. Talk to your healthcare provider about how to treat your pain.
3. **Use FENTORA exactly as prescribed by your healthcare provider.**
 - You must not use more than 2 doses of FENTORA for each episode of breakthrough cancer pain.
 - You must wait at least 4 hours before treating a new episode of breakthrough pain with FENTORA. **See the Medication Guide section “How should I use FENTORA?” and the Instructions for Use at the end of this Medication Guide for detailed information about how to use FENTORA the right way.**
4. **Do not switch from FENTORA to other medicines that contain fentanyl without talking with your healthcare provider.** The amount of fentanyl in a dose of FENTORA is not the same as the amount of fentanyl in other medicines that contain fentanyl. Your healthcare provider will prescribe a starting dose of FENTORA that may be different than other fentanyl containing medicines you may have been taking.
5. **Do not** use FENTORA for short-term pain that you would expect to go away in a few days, such as:
 - pain after surgery
 - headache or migraine

- dental pain
6. **Never give FENTORA to anyone else**, even if they have the same symptoms you have. It may harm them or even cause death.
- FENTORA is a federally controlled substance (CII) because it is a strong opioid (narcotic) pain medicine that can be misused by people who abuse prescription medicines or street drugs.
- **Prevent theft, misuse or abuse. Keep FENTORA in a safe place** to protect it from being stolen. FENTORA can be a target for people who abuse (narcotic) medicines or street drugs.
 - **Selling or giving away this medicine is against the law.**
7. FENTORA is available only through a program called the **Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)** Access program. To receive FENTORA, you must:
- talk to your healthcare provider
 - understand the benefits and risks of FENTORA
 - agree to all of the instructions
 - sign the Patient-Prescriber Agreement form.

What is FENTORA?

- FENTORA is a prescription medicine that contains the medicine fentanyl.
- FENTORA is used to manage breakthrough pain in adults with cancer who are already routinely taking other opioid pain medicines around-the-clock for cancer pain.
- FENTORA is started only after you have been taking other opioid pain medicines and your body has become used to them (you are opioid tolerant). Do not use FENTORA if you are not opioid tolerant.
- You must stay under your healthcare provider's care while using FENTORA.
- FENTORA is only:
 - o available through the TIRF REMS Access program
 - o given to people who are opioid tolerant

It is not known if FENTORA is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not use FENTORA?

Do not use FENTORA:

- **if you are not opioid tolerant. Opioid tolerant means that you are already taking other opioid pain medicines around-the-clock for your cancer pain, and your body is used to these medicines.**
- for short-term pain that you would expect to go away in a few days, such as:
 - o pain after surgery
 - o headaches or migraine
 - o dental pain
- if you are allergic to any of the ingredients in FENTORA. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in FENTORA.

What should I tell my healthcare provider before using FENTORA?

Before using FENTORA, tell your healthcare provider if you:

- have trouble breathing or lung problems such as asthma, wheezing, or shortness of breath
- have or had a head injury or brain problem
- have liver or kidney problems

- have seizures
- have a slow heart rate or other heart problems
- have low blood pressure
- have mental problems including major depression, schizophrenia or hallucinations (seeing or hearing things that are not there)
- have a past or present drinking problem (alcoholism), or a family history of drinking problems
- have a past or present drug abuse problem or addiction problem, or a family history of a drug abuse problem or addiction problem
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. FENTORA may cause serious harm to your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. FENTORA passes into your breast milk. It can cause serious harm to your baby. You should not take FENTORA while breastfeeding.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines may cause serious or life-threatening side effects when taken with FENTORA. Sometimes, the doses of certain medicines and FENTORA need to be changed if used together.

- **Do not take any medicine while using FENTORA until you have talked to your healthcare provider. Your healthcare provider will tell you if it is safe to take other medicines while you are using FENTORA.**
- Be very careful about taking other medicines that may make you sleepy, such as other pain medicines, anti-depressant medicines, sleeping pills, anti-anxiety medicines, antihistamines, or tranquilizers.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use FENTORA?

Before you can begin to use FENTORA:

- Your healthcare provider will explain the TIRF REMS Access program to you.
- You will sign the TIRF REMS Access program Patient-Prescriber Agreement form.
- FENTORA is only available at pharmacies that are part of the TIRF REMS Access program. Your healthcare provider will let you know the pharmacy closest to your home where you can have your FENTORA prescription filled.

Using FENTORA:

- **Use FENTORA exactly as prescribed. Do not use FENTORA more often than prescribed.**
- Your healthcare provider will change the dose until you and your healthcare provider find the right dose for you.
- **See the detailed Instructions for Use at the end of this Medication Guide for information about how to use FENTORA the right way.**
- **Use FENTORA tablets whole.**
- **Do not crush, split, suck, or chew FENTORA tablets, or swallow the tablets whole. You will get less relief for your breakthrough cancer pain.**
- Wait 30 minutes after using FENTORA. If there is any of the FENTORA tablet left in your mouth, you may drink a glass of water to help you swallow the left over medicine.
- You must not use more than 2 doses of FENTORA for each episode of breakthrough cancer pain.

- o Use **1** dose of FENTORA for an episode of breakthrough cancer pain.
- o If your breakthrough cancer pain does not get better 30 minutes after taking the first dose of FENTORA, you can use **only 1** more dose of FENTORA as instructed by your healthcare provider.
- o If your breakthrough pain does not get better after the second dose of FENTORA, call your healthcare provider for instructions. **Do not use another dose of FENTORA at this time.**
- Wait at least **4** hours before treating a new episode of breakthrough cancer pain with FENTORA.
 - o If you only need to take 1 dose of FENTORA for an episode of breakthrough pain, you must wait 4 hours from the time of that dose to take a dose of FENTORA for a **new** episode of breakthrough pain.
 - o If you need to use 2 doses of FENTORA for an episode of breakthrough pain, you must wait 4 hours after the second dose to take a dose of FENTORA for a **new** episode of breakthrough pain.
- It is important for you to keep taking your around-the-clock opioid pain medicine while using FENTORA.
- Talk to your healthcare provider if your dose of FENTORA does not relieve your breakthrough cancer pain. Your healthcare provider will decide if your dose of FENTORA needs to be changed.
- Talk to your healthcare provider if you have more than 4 episodes of breakthrough cancer pain per day. The dose of your around-the-clock opioid pain medicine may need to be adjusted.
- If you begin to feel dizzy, sick to your stomach, or very sleepy before the tablet is completely dissolved, rinse your mouth with water and spit the remaining pieces of the tablet into a sink or toilet right away. Rinse the sink or flush the toilet to dispose of any remaining tablet pieces.
- If you use too much FENTORA or overdose, you or your caregiver should call for emergency medical help or have someone take you to the nearest hospital emergency room.

What should I avoid while using FENTORA?

- **Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities** until you know how FENTORA affects you. FENTORA can make you sleepy. Ask your healthcare provider when it is okay to do these activities.
- **Do not drink alcohol while using FENTORA.** It can increase your chance of getting dangerous side effects.

What are the possible side effects of FENTORA?

FENTORA can cause serious side effects, including:

1. **Breathing problems that can become life-threatening.** See “**What is the most important information I should know about FENTORA?**”
Call your healthcare provider or get emergency medical help right away if you:
 - have trouble breathing
 - have drowsiness with slowed breathing
 - have slow, shallow breathing (little chest movement with breathing)
 - feel faint, very dizzy, confused, or have unusual symptoms

These symptoms can be a sign that you have taken too much FENTORA or the dose is too high for you. **These symptoms may lead to serious problems or death if not treated**

right away. If you have any of these symptoms, do not take any more FENTORA until you have talked to your healthcare provider.

2. **Decreased blood pressure.** This can make you feel dizzy or lightheaded if you get up too fast from sitting or lying down.
3. **Physical dependence. Do not stop using FENTORA or taking any other opioid without talking to your healthcare provider.** You could become sick with uncomfortable withdrawal symptoms because your body has become used to these medicines. Physical dependency is not the same as drug addiction.
4. **A chance of abuse or addiction.** This chance is higher if you are or have been addicted to or abused other medicines, street drugs, or alcohol, or if you have a history of mental health problems.
5. **Pain, irritation, or sores at the application site (on your gum, on the inside of your cheek, or under your tongue).** Tell your healthcare provider if this is a problem for you.

The most common side effects of FENTORA are:

- nausea
- vomiting
- dizziness
- low red blood cell count
- tiredness
- swelling of the arms, hands, legs and feet
- headache

Constipation (not often enough or hard bowel movements) is a very common side effect of pain medicines (opioids) including FENTORA and is unlikely to go away without treatment. Talk to your healthcare provider about dietary changes, and the use of laxatives (medicines to treat constipation) and stool softeners to prevent or treat constipation while taking FENTORA.

Talk to your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of FENTORA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store FENTORA?

- **Always keep FENTORA in a safe place away from children and from anyone for whom it has not been prescribed.** Protect FENTORA from theft.
- Store FENTORA at room temperature, 59°F to 86°F (15°C to 30°C) until ready to use. Do not freeze FENTORA.
- Keep FENTORA in the original blister unit. Do not remove FENTORA from its blister packaging for storage in a temporary container, such as a pill box.
- Keep FENTORA dry.

How should I dispose of unused FENTORA tablets when they are no longer needed?

- Dispose of any unused FENTORA tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.
 - o Remove the tablets from blister packages and flush them down the toilet.
- Do not flush the FENTORA packaging (card, blister units or cartons) down the toilet.

- If you need help with disposal of FENTORA, call Teva Pharmaceuticals at 1-800-896-5855 or call your local Drug Enforcement Agency (DEA) office.

General information about FENTORA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. **Use FENTORA only for the purpose for which it was prescribed. Do not give FENTORA to other people, even if they have the same symptoms you have.** FENTORA can harm other people and even cause death. Sharing FENTORA is against the law.

This Medication Guide summarizes the most important information about FENTORA. If you would like more information, talk with your healthcare provider or pharmacist. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about FENTORA that is written for health professionals.

For more information about the TIRF REMS Access program, go to www.TIRFREMSAccess.com or call 1-866-822-1483.

What are the ingredients in FENTORA?

Active Ingredient: fentanyl citrate

Inactive Ingredients: mannitol, sodium starch glycolate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, citric acid, and magnesium stearate.

Instructions for Use

Before you use FENTORA, it is important that you read the Medication Guide and these Instructions for Use. Be sure that you read, understand, and follow these Instructions for Use so that you use FENTORA the right way. Ask your healthcare provider or pharmacist if you have any questions about the right way to use FENTORA.

When you get an episode of breakthrough cancer pain, use the dose of FENTORA prescribed by your healthcare provider as follows:

- FENTORA comes packaged as a blister card containing 4 blister units. Each blister unit contains 1 FENTORA tablet. **Do not open a blister until ready to use.**
- Separate one of the blister units from the blister card by tearing apart at the perforations. Bend the blister unit along the line where indicated. The product strength of your FENTORA tablets will be printed in the boxed area shown as

XXX mcg (See Figure 1).

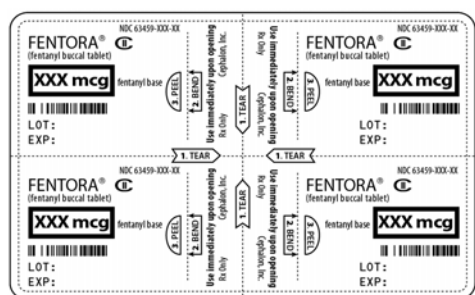


Figure 1

- Peel back foil on blister unit to expose tablet (See Figure 2).

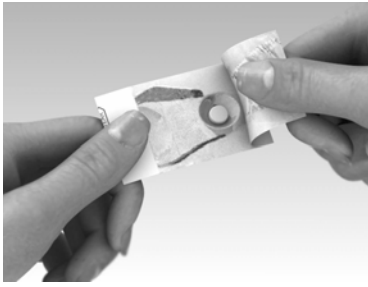


Figure 2

- Do not push the tablet through the foil on the blister unit because this could damage the tablet.
- When removed from the blister unit, FENTORA tablet must be used right away.
- **Use FENTORA tablets whole.**
- **Do not crush, split, suck, or chew FENTORA tablets, or swallow the tablets whole. You will get less relief for your breakthrough cancer pain.**
- You can place a FENTORA tablet:
 - in your mouth above a rear molar tooth between the upper cheek and gum (See Figure 3). Switch (alternate) sides of your mouth for each dose.



Figure 3

OR,

- on the floor of your mouth, under your tongue (See Figures 4a, 4b, 4c, 4d).
- When placing the tablet under your tongue, first lift your tongue (4b), then place the tablet under your tongue (4c), and lower your tongue over the tablet (4d).

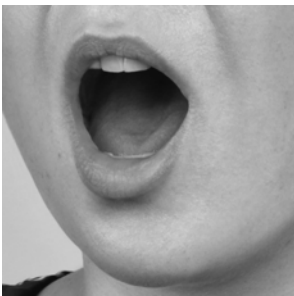


Figure 4a

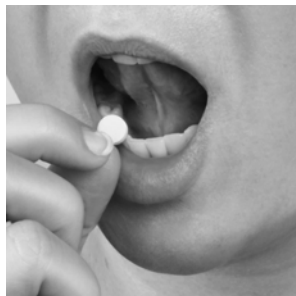


Figure 4b

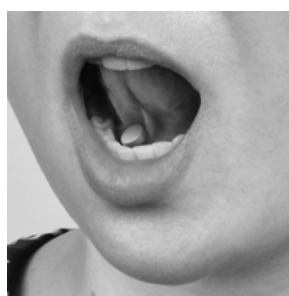


Figure 4c

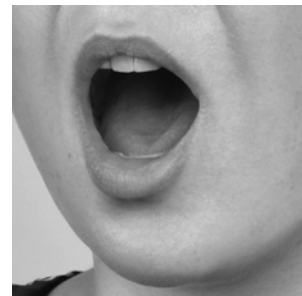


Figure 4d

- **Leave the tablet in place until it dissolves.** A FENTORA tablet generally takes between 14 to 25 minutes to dissolve.
- After 30 minutes, if there is any FENTORA left in your mouth, you may drink a glass of water to help you swallow the left over medicine.

- If you cannot use FENTORA in this manner, tell your healthcare provider. Your healthcare provider will tell you what to do.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed By:
Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
North Wales, PA 19454

Revised February 2013
FENTMG-007

FENTORA is a trademark of Cephalon, Inc. or its affiliates.
©2006-2013 Cephalon, Inc., a wholly owned subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
All rights reserved.

Printed in USA

処方情報の主要部分

これらの主要部分には、FENTORA を安全かつ有効に使用するために必要な情報すべてが含まれているわけではない。FENTORA の全処方情報を参照すること。

FENTORA® (フェンタニルクエン酸塩) バッカル錠, CII

米国初回承認：1968 年

警告：呼吸抑制，誤用，乱用の可能性のリスク

完全な囲み警告を理解するためには、全処方情報の記載を参照すること。

- 致命的な呼吸抑制のリスクのため、FENTORA は、オピオイドに対する忍容性のない患者 (1)、頭痛、片頭痛を含む急性又は術後疼痛の治療における使用は禁忌である。(4)
- 小児の手の届かない場所に保管すること。(5.3)
- CYP3A4 阻害剤との併用は、致命的な呼吸抑制を引き起こす可能性がある。(7)
- 処方時には、他のあらゆる口腔粘膜フェンタニル製剤から FENTORA へ同用量で切り替えをしないこと。(2.1, 5.1)
- 調剤時、他のフェンタニル製剤の代わりとして処方しないこと。(5.1)
- 規制薬物 II (Schedule II) に該当するフェンタニルを含有しており、他のオピオイド鎮痛薬と同様に乱用の危険性がある。(9.1)
- FENTORA は、TIRF REMS アクセスプログラムと呼ばれる制限されたプログラムを介してのみ使用することができる。外来患者、処方者、薬局及び販売業者には、プログラムに登録することが要求されている。(5.11)

最近の主要な変更

用法及び用量，維持用量 (2.3)	02/2013
用法及び用量，FENTORA の投与 (2.4)	02/2013
用法及び用量，FENTORA の中止 (2.5)	02/2013

適応症及び用法

FENTORA は、基礎疾患のがん持続痛に対して、既に定時投与オピオイドによる治療を受けており、オピオイドに対する忍容性のある 18 歳以上のがん患者の突出痛の治療に適応とされるオピオイド作動薬である。(1)

使用制限：

FENTORA は、TIRF REMS アクセスプログラムに登録されている患者に対してのみ調剤することができる。(1)

用法及び用量

- FENTORA を使用する場合、患者は定時投与オピオイドによる治療を受けなければならない。(1)
- FENTORA の初回用量は 100 µg とする。(2.1)
- 用量漸増は FENTORA 100 µg 複数錠で開始する。追加する FENTORA は同用量で 1 回のみとする。(2.1)
- FENTORA 錠 1 錠で十分な除痛が得られる忍容用量まで、患者個々に用量漸増を行うこと。

(2.1)

- 1回の突出痛エピソードにつき、2回を超えて使用をしないこと。(2.1)
- 次の突出痛のエピソードに対して FENTORA を投与する前には少なくとも4時間待たなければならない。(2.1)
- 1錠を口腔内又は舌下に留置する。錠剤は割らない、砕かない、舐めない、噛まない又は丸ごと飲み込まないこと。(2.4)

剤形及び含量

- フェンタニルとして 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg 及び 800 µg を含有する錠剤。(3)

禁忌

- オピオイドに対する忍容性のない患者。(4)
- 頭痛・片頭痛及び歯痛を含む急性又は術後疼痛の治療。(4)
- フェンタニル若しくは FENTORA の成分に対して忍容性がない又は過敏症を有する患者。(4)

警告及び注意

- 臨床的に意義のある呼吸抑制及び中枢神経系抑制が発現することがある。したがって患者をモニタリングすること。(5.1)
- FENTORA は他のフェンタニル製剤と生物学的に同等ではない。他のフェンタニル製剤から同用量で切り替えをしないこと。(5.2)
- 他の中枢神経系抑制薬及び CYP3A4 阻害剤との併用により、低換気、低血圧及び著明な鎮静をはじめとする中枢神経系抑制作用が増強されることがある。必要があれば用量調節を検討すること。(5.4)
- 慢性閉塞性肺疾患又は呼吸抑制を促進する病状を有する患者及び CO₂ の蓄積が頭蓋内圧に影響しやすい患者では FENTORA の用量漸増は慎重に行うこと。(5.6, 5.7)
- 臨床試験において、患者の 10%が投与部位反応を報告した。これらの反応は錯感覚、潰瘍形成及び出血であった。(5.8)

有害反応

最もよくみられた有害反応（発現頻度 10%以上）：悪心、浮動性めまい、嘔吐、疲労、貧血、便秘、末梢性浮腫、無力症、脱水及び頭痛。(6.1)

因果関係が疑われる有害反応を報告する場合は、Cephalon Inc. (1-800-896-5855), FDA (1-800-FDA-1088) 又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

薬物相互作用

- 囲み警告、警告及び注意を参照すること。(5.4, 7)

特殊集団における使用

- 妊婦：動物試験データに基づく、胎児へ悪影響を及ぼすおそれがある。(8.1)
- 肝機能又は腎機能障害を有する患者には FENTORA の投与は慎重に行うこと。(8.6)

患者カウンセリング情報及びメディケーションガイドについては、17 項を参照すること。

2013 年 2 月改訂

全処方情報：内容*

警告：呼吸抑制，誤用，乱用の可能性のリスク

1 適応症及び用法

2 用法及び用量

2.1 初回用量

2.2 用量漸増

2.3 維持用量

2.4 FENTORA の投与

2.5 FENTORA の中止

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 呼吸抑制

5.2 処方及び調剤に関する重要な情報

5.3 患者及びその介護者向けの指示

5.4 相加的中枢神経抑制作用

5.5 運転及び機械の操作に対する影響

5.6 慢性肺疾患

5.7 頭部損傷及び頭蓋内圧亢進

5.8 投与部位反応

5.9 心疾患

5.10 MAO 阻害薬

5.11 経粘膜即放性フェンタニル（TIRF）リスク評価緩和戦略（REMS）アクセスプログラム

6 有害反応

6.1 臨床試験経験

7 薬剤相互作用

8 特殊集団における使用

8.1 妊娠 - カテゴリ C

8.2 分娩及び出産

8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝又は腎障害の患者

8.7 性別

8.8 人種

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制薬物

9.2 乱用

9.3 依存

10 過量投与

10.1 臨床症状

- 10.2 救急治療
 - 10.3 オピオイド非耐性者における過量投与の治療（誤飲）
 - 10.4 オピオイド耐性患者における過量投与の治療
 - 10.5 過量投与の一般的要件
 - 11 解説**
 - 12 臨床薬理**
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
 - 13 非臨床毒性**
 - 13.1 がん原性，変異原性，生殖発生毒性
 - 14 臨床試験**
 - 16 供給形態/保管及び取り扱い**
 - 16.1 保管及び取り扱い
 - 16.2 FENTORA の廃棄
 - 16.3 供給形態
 - 17 患者カウンセリング情報**
 - 17.1 患者及びその介護者向けの指示
 - 17.2 未開封 FENTORA ブリスター包装の不要時の廃棄
- メディケーションガイド**

*全処方情報から削除されたセクション及びサブセクションは記載していない。

警告：呼吸抑制，誤用，乱用の可能性のリスク

呼吸抑制

オピオイドに対する忍容性のない患者に対する投与及び不適切な投与を含め，FENTORA 使用後に致命的な呼吸抑制の発現が報告されている．他のフェンタニル製剤の代わりに FENTORA を用いることは致命的な結果をもたらす過量投与となる可能性がある．

呼吸抑制のリスクのため，FENTORA を頭痛及び片頭痛を含む急性又は術後疼痛，並びにオピオイドに対する忍容性のない患者の治療に使用することは禁忌である．〔「禁忌」の項 (4) 参照〕

FENTORA は、小児の手の届かない場所に保管すること．〔「患者カウンセリング情報」(17.3) 及び「供給形態/保管及び取り扱い」(16.1) の項参照〕

CYP3A4 阻害剤と FENTORA を併用することにより，フェンタニルの血漿中濃度が上昇し，致命的な呼吸抑制が起こる可能性がある 〔「薬物相互作用」の項 (7) 参照〕．

誤用

FENTORA の薬物動態プロファイルは、他のフェンタニル製剤と比べて大きく異なるため、フェンタニルの吸収の程度に臨床的に重要な差が生じることがあり、致死的な結果をもたらす過量投与につながる可能性がある．

-処方時，他のフェンタニル製剤から FENTORA へ同用量で切り替えをしないこと．
〔「用法及び用量」の項 (2.1) 参照〕

-調剤時，他のフェンタニル製剤の代わりとして FENTORA を処方しないこと．

乱用の可能性

FENTORA はオピオイド作動薬である規制薬物 II (Schedule II) に該当するフェンタニルを含有しており，他のオピオイド鎮痛薬と同様に乱用の危険性がある．FENTORA は合法又は違法にかかわらず，他のオピオイド作動薬と同様の方法で乱用される可能性がある．医師又は薬剤師が，誤用，乱用又は譲渡のリスクが高いことが懸念される状況下において FENTORA の処方又は調剤を行う場合は，これらを考慮すること．

誤用，乱用，中毒及び過量投与のリスクがあるため，FENTORA は，FDA によって要求されるリスク評価緩和戦略 (REMS) と呼ばれる制限されたプログラムを介してのみ利用することができる．経粘膜即放性フェンタニル (TIRF) REMS アクセスプログラムにおいて，外来患者，処方者，薬局及び販売業者には，プログラムに登録することが要求されている．

〔「警告及び注意」の項 (5.11) 参照〕．詳細については，www.TIRFREMSAccess.com 又は 1-866-822-1483 に連絡すること．

1 適応症及び用法

FENTORA は、基礎疾患のがん持続痛に対して、既に定時投与オピオイドによる治療を受けており、オピオイドに対する忍容性のある 18 歳以上のがん患者の突出痛の治療に適応とされている。定時投与薬として少なくとも経口モルヒネ 60 mg/day，経皮型フェンタニル 25 µg/hr，経口オキシコドン 30 mg/day，経口ヒドロモルホン 8 mg/day，経口オキシモルホン 25 mg/day 又は別のオピオイドで同等用量を 1 週間以上使用している患者は、オピオイドに対する忍容性があると見なされる。患者は、FENTORA の投与期間中もオピオイドの定時投与を継続しなければならない。

本剤は、オピオイド薬剤の長期投与を受けていない患者においては、いかなる用量であっても生命を脅かす低換気又は死亡につながる可能性があるため、オピオイドに対する忍容性のない患者に投与してはならない。このため、FENTORA を急性又は術後疼痛の治療に使用することは禁忌である。

FENTORA は、オピオイドに対する忍容性のあるがん患者の治療のみに使用すること。また、本剤は、がん疼痛治療の分野で、Schedule II オピオイドの使用に十分な知識・経験を持つ医療従事者のみが使用すること。

使用の制限：

FENTORA は、TIRF REMS アクセスプログラムの一環としてプログラムに登録された外来患者に対してのみ調剤することができる〔「警告及び注意」の項 (5.11) 参照〕。入院患者に対する FENTORA の投与では（例：入院患者に処方する病院、ホスピス及び長期ケア施設）、患者及び処方者の登録は要求されない。

2 用法及び用量

外来において FENTORA を処方する医療従事者は、FENTORA の安全な使用を保証するため、TIRF REMS アクセスプログラムに登録し、REMS の要求事項を遵守しなければならない〔「警告及び注意」の項 (5.11) 参照〕。

他のすべてのオピオイドと同様、患者の安全のためには、処方する医療従事者が患者の選択、投与方法及び適切な使用条件について承認された条件を厳守して処方することが不可欠である。

患者の混乱や過量投与の可能性を防ぐために、有効用量の数をいつも最小数にすることが重要である。

2.1 初回用量

FENTORA は他のフェンタニル製剤と生物学的に同等ではない。他のフェンタニル製剤から FENTORA へ同用量で切り替えをしないこと。Actiq 以外のフェンタニル製剤を使用中の患者に向けた切り替えの指示はない(注:これには経口、経皮又は非経口フェンタニル製剤が含まれる)。すべての患者が 100 µg から用量漸増を行う必要がある。

Actiq を使用中の患者

既に Actiq を使用中の患者を除き、FENTORA の初回用量は常に 100 µg とする。

- Actiq から切り替える患者に対しては、処方医は下記の **Actiq 使用患者の初回投与量推奨表** (表 1) を用いること。この表の FENTORA の投与量は開始投与量であって Actiq と同じ程度の鎮痛が得られる量を表しているわけではない。Actiq の使用を中止し、残りの Actiq を廃棄するように患者に指示すること。

表 1. Actiq 使用中の患者における推奨される初回投与量換算

現行の Actiq の用量 (μg)	FENTORA の初期用量*
200	100 μg 錠
400	100 μg 錠
600	200 μg 錠
800	200 μg 錠
1200	2×200 μg 錠
1600	2×200 μg 錠

*この初回用量から有効量まで漸増する

- b. 投与量が 600 μg 又はそれ以上の Actiq から切り替える患者に対して用量漸増は FENTORA 200 μg 錠より開始し、同用量の FENTORA を複数錠使用して継続すること。

その他のすべての患者

FENTORA の初回用量は 100 μg とする。

反復投与

- a. 30 分経過しても突出痛が緩和されない場合に、そのエピソードに対して同用量の FENTORA を **1 回のみ**追加投与できる。したがって、1 回の突出痛のエピソードに対する FENTORA の投与は最大でも 2 回とすべきである。
- b. 次の突出痛のエピソードに対して FENTORA を投与する前には**少なくとも 4 時間**待たなければならない。

2.2 用量漸増

- a. 初回投与から、処方医が患者を厳密に観察し、適切な鎮痛効果が得られ、副作用に耐えられる用量に達するまで用量を変更すること。患者は数回の突出痛エピソードに対する FENTORA の使用を記録し、医師と用量の調節が必要であるかどうかを相談する。
- b. 初回用量が 100 μg でそれ以上の用量漸増を要する患者に、次の突出痛のエピソードに対して 100 μg 錠 2 錠（口腔内の両側に 1 つずつ）を用いるよう指示することができる。この用量によって突出痛を制御できない場合、口腔内の両側に 100 μg 錠を 2 錠ずつ入れるよう患者に指示することがある（100 μg 錠を計 4 錠）。400 μg を超える投与量（600 μg と 800 μg）に対しては 200 μg FENTORA を複数錠用いて用量漸増すること。注:同時に 4 錠を超えて使用しないこと。
- c. 30 分経過しても突出痛が緩和しない場合には、そのエピソードに対して同用量の FENTORA を **1 回のみ**追加投与できる。このように、1 回の突出痛のエピソードに対する、FENTORA の投与は最大でも 2 回でなければならない、用量漸増中、FENTORA の 1 回の**投与**は同用量（100 又は 200 μg）を 1 錠から 4 錠の間で使用することができる。
- d. 次の突出痛のエピソードに対して FENTORA を投与する前には**少なくとも 4 時間**待たなければならない。用量漸増中の過量投与のリスクを軽減するために、患者には常に同じ用量の FENTORA を持たせること。
- e. 次の用量の FENTORA が処方される前に以前処方された用量の FENTORA をすべて使用するよう強く促すこと。これが実際に不可能である場合、安全性のために未使用の FENTORA を廃棄すること〔「供給形態/保管及び取り扱い」(16.2)の項参照〕。処方されて残っている未開封の FENTORA 錠が不要になった時にはすぐに廃棄すること。

2.3 維持用量

- a. 一度有効用量に用量漸増されたら 1 回の突出痛のエピソードに対して適切な用量の FENTORA を通常 **1 錠のみ**使用するべきである。
- b. 突出痛のエピソードが 30 分経過しても緩和しない時、同一エピソードに対して同用量を **1 回**

のみ追加投与できる。

- c. 次の突出痛のエピソードに対して FENTORA を投与する前には**少なくとも4時間**待たなければならない。
- d. 一部の患者では FENTORA 用量調節を要することがある。通常は、現行の用量の1錠投与により突出痛エピソードを数回連続で十分に緩和できない場合にのみ、FENTORA 用量を増量すること。
- e. 患者が1日に4回を超えて突出痛を経験した場合には、持続性疼痛のために使用した定時投与オピオイドの用量を再検討すること。
- f. 前項で記述した用量漸増を用いて一度有効用量が決定されたら、舌下投与（本錠を舌の下に留置する）を代替の投与経路としてよい。

2.4 FENTORA の投与

ブリスター包装の開封

1. 患者に FENTORA の投与の準備ができるまでブリスターを開封しないよう指示すること。
2. ブリスターカードのミシン目を折り曲げたり、引き裂くことによって単一のブリスターユニットを切り離す。
3. 指示された線に沿ってブリスターユニットを曲げる。
4. その後、ブリスターのシールを剥がし、錠剤を取り出す。**錠剤が傷つくことがあるため、ブリスターから錠剤を押し出そうとしないこと。**
5. 錠剤の品質が損なわれる可能性があり、更に重要な点として偶発的に錠剤に曝露されるリスクが増すため、錠剤をブリスター包装から取り出した後は錠剤を保存しないこと。

錠剤の投与

一度、ブリスターユニットから錠剤を取り出したら、患者は**直ちに**口腔内（後臼歯の上、上頬と歯茎の間）又は舌下に FENTORA をそのまま留置すること。**錠剤を割ろうとしないこと。**

指示どおり使用した場合より血漿中濃度が低下するため、FENTORA を舐めない、砕かない、噛まない又は丸ごと飲み込まないこと。

崩壊するまで、FENTORA を頬と歯茎の間又は舌下にとどめること。崩壊には通常約 14～25 分を要する。

30 分後に FENTORA の残渣が残っている場合、コップ 1 杯の水でそれを嚥下する。

FENTORA を頬側口腔内で連続して使用する場合には口腔内で左右交互に使用することが推奨される。

2.5 FENTORA の中止

オピオイドの中止が必要な患者に対しては、突然の離脱による徴候や症状を生じさせずにオピオイドを中止できる用量が不明なため、用量漸減が推奨される。

3 剤形及び含量

FENTORA は端を面取りしたフラットフェイスの丸い白色の錠剤であり、100 µg 錠、200 µg 錠、400 µg 錠、600 µg 錠及び 800 µg 錠がある。各含量は独自の識別子で表示される〔「供給形態/保管及び取り扱い」(16.3)の項参照〕。

4 禁忌

FENTORA はオピオイドに対する忍容性のない患者には禁忌である。

FENTORA を頭痛及び片頭痛を含む急性又は術後疼痛、並びに歯痛の治療に使用することは禁忌である。オピオイドに対する忍容性のない患者では、どの用量においても生命を脅かす呼吸抑

制又は死亡につながる可能性がある。

定時投与薬として少なくとも経口モルヒネ 60 mg/day, 経皮型フェンタニル 25 µg/hr, 経口オキシコドン 30 mg/day, 経口ヒドロモルホン 8 mg/day, 経口オキシモルホン 25 mg/day 又は別のオピオイドで同等用量を 1 週間以上使用している患者は、オピオイドに対する忍容性があるとみなされる。

FENTORA はその成分若しくはフェンタニルに対して忍容性がない又は過敏症を有することが知られている患者には禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

「罂み警告- 警告：呼吸抑制、誤用、乱用の可能性のリスク」の項参照

5.1 呼吸抑制

呼吸抑制は FENTORA の有効成分フェンタニルを含むオピオイド作動薬の主な有害作用である。呼吸抑制は基礎疾患に呼吸障害のある患者及び高齢者又は衰弱患者に生じる可能性が高く、通常、オピオイド非耐性患者に初回に大量を投与した後又は呼吸を抑制する他の薬剤とオピオイドを併用した場合に生じる。

オピオイドによる呼吸抑制は切迫呼吸の減少及び呼吸数の減少によって顕在化し、「ため息」型の呼吸（間隔が異常に長い深呼吸）を伴うことが多い。オピオイド誘発性呼吸抑制による二酸化炭素蓄積はオピオイドの鎮静作用を悪化させる可能性がある。このため鎮静作用を有する薬剤とオピオイドが関連する過量投与は特に危険である。

5.2 処方及び調剤に関する重要な情報

FENTORA は他のフェンタニル製剤と生物学的に同等ではない。他のフェンタニル製剤から FENTORA へ同用量で切り替えをしないこと。Actiq 以外のフェンタニル製剤を使用中の患者に向けた切り替えの指示はない(注:これには経口、経皮又は非経口フェンタニル製剤が含まれる)。Actiq から切り替えを行う患者は、Actiq と FENTORA が同用量で同じ鎮痛効果を発揮しないため、セクション 2.1 の表 1 に記載の指示に従う必要がある。FENTORA は Actiq のジェネリックではない。すべての患者が 100 µg から用量漸増を行う必要がある。

FENTORA の初回用量は 100 µg とする。最小限の副作用で、適切な除痛が得られるまで各々の患者は個別に用量漸増を行うべきである〔「用法及び用量」(2.1)の項参照〕。

調剤時、いかなる事情においても、Actiq の処方箋を FENTORA の処方箋に代用しないこと。FENTORA と Actiq は同等ではない。フェンタニルの吸収の速度及び程度に臨床的に重要な違いがあるため、Actiq などの他のフェンタニル製剤と比較すると、FENTORA の薬物動態プロファイルに大きな違いがある。これらの違いの結果、同用量の Actiq 又は他のいかなるフェンタニル製剤からも、同用量の FENTORA への切り替えは致命的な結果をもたらす過量投与となる可能性がある。

5.3 患者及びその介護者向けの指示

患者及びその介護者に、FENTORA が小児にとって致命的な結果につながる量の薬剤を含有していることを必ず知らせること。患者及びその介護者に小児の手の届かない場所に FENTORA 錠を保管するよう指示すること〔特殊患者への指示については「供給形態/保管及び取り扱い」(16.1)及びメディケーションガイドを参照〕。

5.4 相加的中枢神経抑制作用

他のオピオイド、鎮静剤又は睡眠薬、全身麻酔薬、フェノチアジン系薬剤、トランキライザー、骨格筋弛緩剤、鎮静性抗ヒスタミン剤を含む他の中枢神経系抑制薬及びアルコール飲料と FENTORA の併用により、中枢神経系抑制作用（低換気、低血圧及び著明な鎮静など）が増強さ

れることがある。強力な CYP3A4 阻害剤（例えば、エリスロマイシン、ケトコナゾール、ある種のプロテアーゼ阻害剤）との併用によりフェンタニル濃度が上昇し、抑制作用が高まる可能性がある〔「薬物相互作用」(7) の項参照〕。

中枢神経系抑制薬を併用中の患者はオピオイド作用の変化を監視しなければならない。必要があれば FENTORA の用量調節を検討すること。

5.5 運転及び機械の操作に対する影響

オピオイド鎮痛薬は危険な可能性のある作業（例えば、自動車の運転又は機械の操作）を行う場合に必要な精神及び/又は身体能力を損なう。FENTORA を使用している患者にこれらの危険に関して警告し、適宜指導すること。

5.6 慢性肺疾患

強オピオイドは呼吸抑制を引き起こす可能性があるため、慢性閉塞性肺疾患の患者又は呼吸抑制を促進する病状を有する患者には FENTORA の用量漸増は慎重に行うこと。そのような患者では、至適用量であっても、FENTORA によって呼吸機能が呼吸不全まで低下する可能性がある。

5.7 頭部損傷及び頭蓋内圧亢進

頭蓋内圧上昇又は意識障害のある患者のような CO₂ の蓄積が頭蓋内圧に影響しやすい患者に FENTORA を投与する場合は、極めて慎重に行うこと。オピオイドは頭部損傷の患者の臨床経過をわかりにくくする可能性があるため、臨床的に必要とされる場合に限り用いること。

5.8 投与部位反応

臨床試験において、FENTORA を投与された患者の 10%が投与部位反応を報告した。これらの反応は錯感覚、潰瘍形成及び出血であった。患者 1%以上で発現した投与部位反応は疼痛（4%）、潰瘍（3%）及び刺激（3%）であった。投与部位反応は治療早期に生じる傾向があり、自然治癒性であり、治療中止に至った患者は 2%にとどまった。

5.9 心疾患

静脈内フェンタニルは徐脈を生じることがある。したがって、徐脈性不整脈の患者に FENTORA を投与する場合は慎重に行うこと。

5.10 MAO 阻害薬

MAO 阻害薬によるオピオイド鎮痛剤の作用の重篤かつ予測できない増強が報告されているため、14 日以内に MAO 阻害薬を投与した患者に FENTORA を使用することは推奨しない。

5.11 経粘膜即放性フェンタニル（TIRF）リスク評価緩和戦略（REMS）

アクセスプログラム

誤用、乱用、中毒及び過量投与のリスクがあるため〔「薬物乱用及び依存」の項 (9) 参照〕、FENTORAは、TIRF REMSアクセスプログラムと呼ばれる制限されたプログラムを介してのみ利用することができる。TIRF REMSアクセスプログラムにおいて、外来患者、処方者、薬局及び販売業者は、プログラムに登録しなければならない。FENTORAの入院患者に対する投与では（例：入院患者用に処方する病院、ホスピス及び長期ケア施設）、患者及び処方者の登録は要求されない。

TIRF REMSアクセスプログラムでは以下が要求される：

- FENTORAの処方者は、TIRF REMSアクセスプログラムの処方者向け教材をレビューし、プログラムに登録し、REMS要求事項を遵守しなければならない。
- FENTORAの投与を受けるためには、外来患者は、リスク及びベネフィットを理解し、患者・処方者同意書に署名しなければならない。
- FENTORAを調剤する薬局は、プログラムに登録し、REMSの要求事項を遵守することに同意しなければならない。
- FENTORAを供給する卸業者及び販売業者は、プログラムに登録し、認可された薬局に対して

のみ供給しなければならない。

認可された薬局／販売業者に関する情報などの詳細については、www.TIRFREMSAccess.com又は1-866-822-1483に連絡すること。

6 有害反応

6.1 臨床試験経験

FENTORA の安全性は突出痛のあるオピオイド耐性のがん患者 304 名において評価されている。平均治療期間は 76 日であり、一部の患者は 12 ヶ月間にわたって治療を受けた。

FENTORA によって最もよく観察された有害事象はオピオイドに一般的な副作用である。オピオイドの副作用を予測し、適宜治療すること。

FENTORA の臨床試験は突出痛のあるがん患者の治療に対する安全性及び有効性を評価するためにデザインされた；すべての患者が持続性疼痛に対して徐放性モルヒネ、徐放性オキシコドン又は経皮フェンタニルといったオピオイドを併用していた。

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害反応発現率を、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、臨床の現場で認められる発現率を反映しないことがある。

ここに示す有害事象データは持続性疼痛に対するオピオイドと併用して突出痛に対して FENTORA を投与した患者と各副作用を経験した患者間の実際の比を表す。他のオピオイドの併用、FENTORA 治療期間又はがん関連症状についての補正は行われていない。

表 2 に、用量漸増期間に総集団内での全体発生頻度が 5%以上の有害事象を最大投与量別に記載する。これらの試験において用量漸増法が用いられたことから、これらの有害事象に対して用量-反応関係を完全に特定することはできない。

表 2. 用量漸増期間における発現率 5%以上の有害事象

器官別大分類 MedDRA 基本用語 n (%)	100 µg (N=45)	200 µg (N=34)	400 µg (N=53)	600 µg (N=56)	800 µg (N=113)	計 (N=304) *
胃腸障害						
悪心	4 (9)	5 (15)	10 (19)	13 (23)	18 (16)	50 (17)
嘔吐	0	2 (6)	2 (4)	7 (13)	3 (3)	14 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	3 (7)	1 (3)	9 (17)	1 (2)	5 (4)	19 (6)
神経系障害						
浮動性めまい	5 (11)	2 (6)	12 (23)	18 (32)	21 (19)	58 (19)
傾眠	2 (4)	2 (6)	6 (12)	7 (13)	3 (3)	20 (7)
頭痛	1 (2)	3 (9)	4 (8)	8 (14)	10 (9)	26 (9)

*患者 302 名が安全性解析に含まれる。

表 3 に、有効用量が決定された後に生じた総集団内での全体発生頻度が 5%以上の有害事象を用量漸増により決定された有効用量別に記載する。

表 3. 長期投与期間における発現率 5%以上の有害事象

器官別大分類 MedDRA 基本用語 n (%)	100 µg (N=19)	200 µg (N=31)	400 µg (N=44)	600 µg (N=48)	800 µg (N=58)	計 (N=200)
血液およびリンパ系障害						
貧血	6 (32)	4 (13)	4 (9)	5 (10)	7 (13)	26 (13)
好中球減少症	0	2 (6)	1 (2)	4 (8)	4 (7)	11 (6)
胃腸障害						
悪心	8 (42)	5 (16)	14 (32)	13 (27)	17 (31)	57 (29)
嘔吐	7 (37)	5 (16)	9 (20)	8 (17)	11 (20)	40 (20)
便秘	5 (26)	4 (13)	5 (11)	4 (8)	6 (11)	24 (12)
下痢	3 (16)	0	4 (9)	3 (6)	5 (9)	15 (8)
腹痛	2 (11)	1 (3)	4 (9)	7 (15)	4 (7)	18 (9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	6 (32)	5 (16)	4 (9)	5 (10)	3 (5)	23 (12)
無力症	3 (16)	5 (16)	2 (5)	3 (6)	8 (15)	21 (11)
疲労	3 (16)	3 (10)	9 (20)	9 (19)	8 (15)	32 (16)
感染症および寄生虫症						
肺炎	1 (5)	5 (16)	1 (2)	1 (2)	4 (7)	12 (6)
臨床検査						
体重減少	1 (5)	1 (3)	3 (7)	2 (4)	6 (11)	13 (7)
代謝および栄養障害						
脱水	4 (21)	0	4 (9)	6 (13)	7 (13)	21 (11)
食欲不振	1 (5)	2 (6)	4 (9)	3 (6)	6 (11)	16 (8)
低カリウム血症	0	2 (6)	0	1 (2)	8 (15)	11 (6)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	2 (11)	0	2 (5)	3 (6)	2 (4)	9 (5)
関節痛	0	1 (3)	3 (7)	4 (8)	3 (5)	11 (6)
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）						
がん疼痛	3 (16)	1 (3)	3 (7)	2 (4)	1 (2)	10 (5)
神経系障害						
浮動性めまい	5 (26)	3 (10)	5 (11)	6 (13)	6 (11)	25 (13)
頭痛	2 (11)	1 (3)	4 (9)	5 (10)	8 (15)	20 (10)
傾眠	0	1 (3)	4 (9)	4 (8)	8 (15)	17 (9)
精神障害						
錯乱状態	3 (16)	1 (3)	2 (5)	3 (6)	5 (9)	14 (7)
うつ病	2 (11)	1 (3)	4 (9)	3 (6)	5 (9)	15 (8)
不眠	2 (11)	1 (3)	3 (7)	2 (4)	4 (7)	12 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	1 (5)	1 (3)	2 (5)	4 (8)	5 (9)	13 (7)
呼吸困難	1 (5)	6 (19)	0	7 (15)	4 (7)	18 (9)

更に、登録された FENTORA の安全性を裏付けるために設計された臨床試験でグレード 1 の口内炎が認められた少数の患者（n=11）が組み入れられた。この患者集団において過度の毒性は認められていない。

FENTORA への投与期間は大きく異なり、その期間に非盲検及び二重盲検試験を含めた。以下に記載した発現頻度は 3 つの臨床試験（用量漸増期間及び用量漸増後期間の合計）において 1%以上の患者（並びに上記表 2 及び 3 に記載されていない患者）が FENTORA の投与中にその事象を

発現したことを表している。事象を器官別大分類によって分類する。

有害事象（ $\geq 1\%$ ）

血液およびリンパ系障害：血小板減少症，白血球減少症

心臓障害：頻脈

胃腸障害：口内炎，口内乾燥，消化不良，上腹部痛，腹部膨満，嚥下障害，歯肉痛，胃不快感，胃食道逆流疾患，舌痛，口腔内潰瘍形成

一般・全身障害および投与部位の状態：発熱，投与部位疼痛，投与部位潰瘍，胸痛，悪寒，投与部位刺激感，浮腫，口内炎，疼痛

肝胆道系障害：黄疸

感染症および寄生虫症：口腔カンジダ症，尿路感染，蜂巣炎，鼻咽頭炎，副鼻腔炎，上気道感染，インフルエンザ，歯膿瘍

傷害，中毒，処置および合併症：転倒，脊椎圧迫骨折

臨床検査：ヘモグロビン減少，血中グルコース増加，ヘマトクリット減少，血小板数減少

代謝および栄養障害：食欲不振，低アルブミン血症，高カルシウム血症，低マグネシウム血症，低ナトリウム血症，経口摂取減少

筋骨格系および結合組織障害：四肢痛，筋肉痛，胸壁痛，筋攣縮，頸部痛，肩部痛

神経系障害：感覚鈍麻，味覚異常，嗜眠，末梢性ニューロパシー，錯感覚，平衡障害，片頭痛，ニューロパシー

精神障害：不安，失見当識，多幸気分，幻覚，神経過敏

腎および尿路障害：腎不全

呼吸器，胸郭および縦隔障害：咽喉頭疼痛，労作性呼吸困難，胸水，呼吸音減弱，喘鳴

皮膚および皮下組織障害：そう痒症，発疹，多汗症，冷汗

血管障害：高血圧，低血圧，蒼白，深部静脈血栓症

7 薬物相互作用

フェンタニルは主にヒト CYP 3A4 を介して代謝される。したがって，CYP3A4 活性に影響する薬剤と FENTORA を併用した場合，相互作用が生じる可能性がある。

FENTORA と CYP3A4 阻害剤（インジナビル，ネルフィナビル，リトナビル，クラリスロマイシン，イトラコナゾール，ケトコナゾール，ネファゾドン，サキナビル，テリスロマイシン，アプレピタント，ジルチアゼム，エリスロマイシン，フルコナゾール，グレープフルーツジュース，ペラパミル又はシメチジン）の併用によりフェンタニルの血漿中濃度が危険な濃度まで上昇する可能性があり，これは副作用を増強又は延長し，致命的な呼吸抑制を引き起こす可能性がある。FENTORA を投与中の患者で，CYP3A4 阻害剤の投与を開始するか用量を増量する場合は，オピオイド毒性の徴候を長期にわたって注意深く監視すること。用量の増量は注意深く行うこと〔「警告及び注意」(5.4)の項参照〕。FENTORA と CYP3A4 誘導剤（バルビツール酸系薬剤，カルバマゼピン，エファビレンツ，グルココルチコイド，モダフィニル，ネビラピン，オキスカルバゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ピオグリタゾン，リファブチン，リファンピン，セントジョンズワート又はトログリタゾン）との併用は，フェンタニルの血漿中濃度を低下させ，FENTORA の有効性を低下させる可能性がある。FENTORA を投与中の患者で，CYP3A4 誘導剤の投与を中止するか用量を減量する場合は，FENTORA の活性上昇の徴候を監視し，FENTORA の用量を適宜調節すること。

8 特殊集団における使用

8.1 妊娠－カテゴリ C

妊婦を対象とした十分に管理された条件下での臨床試験は行われていない。潜在的なベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回ることが説明できる場合に限り、妊娠中に FENTORA を投与すること。妊娠中にフェンタニルによる治療を受けた女性から生まれた乳児における先天異常に関する疫学研究は報告されていない。

妊娠中にフェンタニルによる長期治療を行うと、新生児における新生児離脱症候群の特徴である一過性の呼吸抑制、行動変化又は痙攣発作が引き起こされる。新生児呼吸抑制又は神経抑制の症状は、分娩中に静脈内又は硬膜内フェンタニルによる緊急治療を受けた女性から生まれた乳児を対象とした試験の大半で、予測されたほど高頻度には生じなかった。静脈内フェンタニルによって治療された母親から生まれた乳児に一過性の新生児筋硬直が観察されている。

フェンタニルは胎児致死性があり、これは妊娠ラットにおいて 30 µg/kg 静脈内投与又は 160 µg/kg 皮下投与の用量で吸収が増加したことによって証明された。ヒト等価用量に換算すると、これは FENTORA のヒト推奨用量の範囲内にあることが示唆される。

フェンタニル (25, 50 又は 100 µg/kg) を器官形成期 (妊娠 6-17 日) の妊娠マウスに皮下投与した。100 µg/kg で母動物への影響と胎児体重の減少が観察されたが、本試験で催奇形性は認められなかった (AUC の比較に基づく、100 µg/kg はヒトでの疼痛エピソード 1 回における 800 µg 単回投与時の曝露の 1.4 倍に相当する)。また、フェンタニル (50, 100, 又は 250 µg/kg) を器官形成期 (妊娠 6-18 日) の妊娠ウサギに皮下投与した。100 µg/kg 以上で母動物への影響が認められた。本試験で催奇形性は認められなかった (AUC の比較に基づく、250 µg/kg はヒトでの疼痛エピソード 1 回における 800 µg 単回投与時の曝露の 7.5 倍に相当する)。

フェンタニルに催奇形性が認められなかったという今回実施された試験の結果は、公表された試験の所見と一致している。1 件の文献報告では、皮下移植した浸透圧ミニポンプを用いてフェンタニル (10, 100, 又は 500 µg/kg) を妊娠ラットに妊娠 7-21 日目に投与したところ、催奇形性はみられなかったことが示された (体表面積あたりの投与量 [mg/m²] の比較では、高用量はヒトでの疼痛エピソード 1 回における 800 µg 単回投与時の約 6 倍の投与量であった)。もう 1 件の報告では、妊娠ラットに妊娠 6-18 日目にフェンタニル (10 又は 30 µg/kg) を静脈内投与したところ、30 µg/kg で胎児毒性がみられたが、催奇形性はみられなかった。ヒトでの用量に換算すると、これは FENTORA のヒト推奨用量の範囲内にあることが示唆される。

出生後発生試験において、妊娠ラットに妊娠 6 日から哺育 20 日までフェンタニル (25, 50, 100 及び 400 µg/kg) を皮下投与した。100 µg/kg 以上で母動物への影響が認められた。100 µg/kg 以上で児の発育低下及び発達指標到達の遅れが観察された。出生時には一腹当たりの生存児数に影響はなかったが、哺育 4 日では 400 µg/kg 群における児の生存率は 48% まで低下し、哺育 21 日までに 100 及び 400 µg/kg 群の児の生存率は、それぞれ 30% 及び 26% まで低下した。哺育期間中、F1 出生児にフェンタニルに関連した一般症状 (自発運動低下、皮温低下、及び瀕死状態) が認められたが、400 µg/kg 群で最も顕著であった。この群の児では哺育期間を通して有意な体重減少もみられた。F1 世代の発生に関するラットでのフェンタニルの無毒性量は 50 µg/kg であったが、これは AUC の比較に基づく、ヒトでの疼痛エピソード 1 回における 800 µg 単回投与時の曝露にほぼ等しい。

8.2 分娩及び出産

フェンタニルは胎盤を容易に通過し、胎児まで達する；したがって、胎児又は新生児において呼吸抑制を引き起こす可能性があるため、分娩及び出産 (帝王切開を含む) 中の鎮痛効果を図り FENTORA を用いることは推奨されない。

8.3 授乳婦

フェンタニルはヒト乳汁中に排泄される；したがって、乳児に鎮静及び/又は呼吸抑制が生じる可能性があるため、授乳婦には FENTORA を投与しないこと。FENTORA を使用している女性が授乳を中止すると、乳児にオピオイド離脱症状が生じることがある。

8.4 小児への投与

18 歳未満の小児患者において FENTORA の有効性及び安全性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

FENTORA の臨床試験におけるがん患者 304 名例中 69 名例（23%）が 65 歳以上であった。

用量漸増により 65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者よりわずかに低い用量に調整される傾向があった。

65 歳以上の患者では、一部の有害事象、特に嘔吐、便秘及び腹痛を報告する頻度がわずかに高かった。したがって、リスクを最小にとどめながら適切な効果を得るために高齢者に対して個別に FENTORA を用量漸増する際には慎重に行うこと。

8.6 肝又は腎障害の患者

腎機能又は肝機能障害の患者に対する FENTORA の使用に関して推奨し得る情報が不足している。フェンタニルは主にヒト CYP3A4 を介して代謝され、主として尿中に排泄される。フェンタニルが肝で代謝され、腎から排泄されるため、腎機能又は肝機能障害の患者にフェンタニルを投与する場合は慎重に用いること。

8.7 性別

オピオイドに対する忍容性を有する男性及び女性がん患者を対象に、がん突出痛の治療の試験を実施した。至適用量又は有害反応の発現といった臨床的に重大な性差は認められなかった。

8.8 人種

FENTORA の使用による人種に対する薬動学的影響は系統的に評価されていない。日本人健康者を対象に実施した試験において、全身曝露は米国人被験者に観察された曝露よりおおむね高かった。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制薬物

FENTORA はフェンタニルを含有し、これは μ オピオイド作動薬で、Schedule II 規制薬物でもあり、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン及びオキシモルホンと同様に乱用の可能性が高い。フェンタニルは乱用される可能性があるうえに、誤用又は違法に譲渡されることがある。

9.2 乱用

適切に使用されている場合であってもオピオイド鎮痛剤の使用によって薬物依存のリスクがもたらされるため、オピオイド治療を受けたすべての患者に対して、乱用及び薬物依存の徴候について慎重にモニタリングする必要がある。

処方せん医薬品の乱用とは、たとえ一度であっても、精神的又は生理的作用の報酬を求めて、ある処方せん医薬品を故意に治療以外の目的で使用するものである。

薬物依存とは処方せん医薬品の乱用を繰り返した後に生じる行動上、認知上及び生理的な現象の一群であり、次のものを含む：その薬物を摂取したいという強い欲求がある、その使用を制御することが困難である、有害な結果にもかかわらずその使用を継続する、他の活動や義務より薬物使用を優先させる、及び時として耐性及び/又は身体的依存を生じる。

乱用と薬物依存は異なり、その違いは身体的依存及び耐性で区別される（9.3 項を参照）。医

師はすべての薬物依存患者において薬物依存が耐性及び身体的依存症状を同時に引き起こさないことを知る必要がある。更に、オピオイドの乱用は真の薬物依存の非存在下でも生じ得る。

患者の適切な評価、適切な処方業務、治療の定期的再評価、適切な調剤及び保存はオピオイド薬剤の乱用を制限するのに役立つ適切な手段である。

FENTORA の乱用により過量投与及び死亡のリスクが生じる。このリスクは FENTORA とアルコール及び他の物質との同時併用により上昇する。

FENTORA は、他のオピオイドと同様に、医療目的以外で譲渡される可能性がある。使用量、投与頻度を含む処方情報について慎重に記録を保持し、その更新を依頼することを強く勧める。

9.3 依存

慢性オピオイド療法中には耐性及び身体的依存の双方が発現し得る。

耐性とは、(病勢進行又は他の外的要因の非存在下で)鎮痛作用などの確定された作用を維持するためにオピオイド投与量を増量したいという欲求のことである。耐性は医薬品の望ましい作用及び望ましくない作用の双方に対して生じる可能性があり、作用により発現率が異なる場合がある。

身体的依存とは、薬剤の反復使用に反応した生理的順応の結果として生じる状態のことである。薬物を突然中止したり、投与量を著しく減らしたりした後に生じる離脱症状は、身体的依存の証拠の一つである。オピオイド拮抗活性のある薬剤、例えば、ナロキソン、ナルメフェン又はオピオイド/オピオイド拮抗剤配合剤(ペンタゾシン、ブトルファノール、ブプレノルフィン、ナルブフィン)の投与によっても離脱が促進されることがある。オピオイドを数日～数週間持続的に使用した後でも臨床的に重大な身体的依存が生じない場合もある。

FENTORA は突然中止しないこと〔用法及び用量 (2.5) の項参照〕。身体的依存患者において FENTORA を突然中止、又は用量を急速に減量した場合、離脱症候群が起きることがある。この症候群は次の症状の一部又は全てにより特徴づけられる：落ち着きのなさ、流涙、鼻漏、あくび、発汗、悪寒、筋肉痛、及び散瞳。他にも、次のような徴候又は症状が発現する可能性がある：いらいら感、不安、背部痛、関節痛、脱力、腹部仙痛、不眠症、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢；血圧上昇、呼吸数増加、又は心拍数増加。

オピオイドに身体的に依存している母親から生まれた乳児も身体的に依存しており、呼吸困難や離脱症状を示す場合がある〔「特殊集団における使用」(8.1)の項を参照〕。

10 過量投与

10.1 臨床症状

FENTORA の過量投与の症状は、静脈内投与フェンタニルや他のオピオイドに似ていると予測され、最も重篤で重大な副作用を伴う薬理作用は低換気にまで及ぶ〔「臨床薬理」(12.2)の項参照〕。

10.2 救急治療

オピオイドの過量投与が生じた場合、口腔内に FENTORA 錠が残っていれば、直ちにそれを除去し、患者の気道を確保し、患者を身体及び言語的に刺激し、意識レベル、呼吸及び循環状態を診察する。

10.3 オピオイド非耐性者における過量投与の治療(誤飲)

換気支持を行い、静脈内投与経路を確保し、臨床上必要とされた場合、ナロキソン又は他のオピオイド拮抗薬を用いること。過量投与後の呼吸抑制時間がオピオイド拮抗薬の作用時間より長いことがあり(例えば、ナロキシソンの半減期は 30～81 分である)、反復投与を要することがある。そのような使用の詳細については個々のオピオイド拮抗薬の添付文書を参考にする。

10.4 オピオイド耐性患者における過量投与の治療

臨床上必要とされた場合、補助呼吸を行い、静脈内投与経路を確保する。一部の例でナロキソン又は他のオピオイド拮抗薬の適切な使用を要することがあるが、それは急性離脱症候群を促進するリスクを伴う。

10.5 過量投与の一般的要件

重度の FENTORA 過量投与の治療は次のとおりである：患者の気道の確保、換気の補助又は調節、静脈内投与経路の確保、患者の気道確保後、洗浄及び/又は活性炭による消化管除染を行う。低換気又は無呼吸があれば、補助呼吸又は人工呼吸を行い、必要に応じて酸素を投与すること。

過量投与の患者を慎重に観察し、臨床状態が十分コントロールされるまで適切に治療する。

FENTORA の使用後にはみられていないが、フェンタニルや他のオピオイドによって呼吸を妨げる筋硬直が生じる可能性がある。筋硬直が生じた場合、補助呼吸又は人工呼吸の使用やオピオイド拮抗薬によって治療し、最終的な治療選択肢として、神経筋遮断剤によって治療すること。

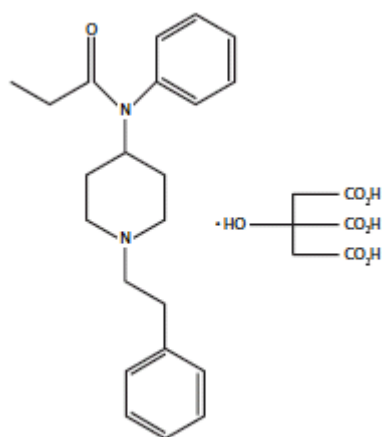
11 解説

FENTORA（フェンタニルバツカル錠）は強力なオピオイド鎮痛薬であり、口腔粘膜に投与される。

FENTORA は口腔内に留置したのち十分な時間保持することで、錠剤が崩壊し、口腔粘膜を通じてフェンタニルが吸収されるようにデザインされている。

FENTORA は錠剤が唾液と接触するときに炭酸ガスが発生し、反応するという OraVescent®薬物送達技術を用いており、反応に伴う一過性の pH の変化は溶解（低い pH において）と口腔粘膜からのフェンタニルの膜透過（高い pH において）を最大限に高めると考えられる。

有効成分：フェンタニルクエン酸塩の米国薬局方は *N*-(1-フェンタニル-4-ピペリジル)プロピオンアニリドシトレート（1:1）である。フェンタニルは親油性の高い化合物であり（pH 7.4 におけるオクタノール-水分配係数は 816:1 である）、有機溶媒によく溶け、水にやや溶けにくい（1:40）。遊離塩基の分子量は 336.5 である（クエン酸塩は 528.6）。第 3 級窒素の pKa は 7.3 及び 8.4 である。この化合物の構造式は次のとおりである：



錠剤の含量はいずれもフェンタニル遊離塩基の量として表され、例えば、100 µg 錠は 100 µg のフェンタニル遊離塩基を含有する。

不活性成分：マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸及びステアリン酸マグネシウム

12 臨床薬理

12.1 作用機序

フェンタニルはオピオイド作動薬であり、その主な治療効果は鎮痛である。他にオピオイド作動薬として知られている分類の薬剤として、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルホン、コデイン及びヒドロコドンのような物質がある。

12.2 薬力学

オピオイド作動薬の薬理作用には抗不安、多幸気分、緩和感、呼吸抑制、便秘、縮瞳、鎮咳及び鎮痛が含まれる。すべてのオピオイド鎮痛薬と同様に、用量の増量とともに鎮痛作用が増強し、増量に伴って鎮痛効果に限界のあるオピオイド/オピオイド拮抗剤配合剤又は非オピオイド鎮痛薬とは異なる。オピオイド鎮痛薬を用いる場合、最大用量は規定されていない；鎮痛の最大効果の限度は副作用によってのみ規定され、それらの副作用のなかでより重篤な副作用としては、傾眠及び呼吸抑制が含まれる。

鎮痛

中枢神経系への痛み信号の入出力による遅れを適切に考慮に入れると（半減期が3～5分の過程）、フェンタニルの鎮痛作用は血中薬物濃度と関係する。

一般に、いかなるオピオイドにおいて有効濃度及び毒性が発現する濃度は忍容性の増強とともに上昇する。忍容性発現率は大幅に個人差がある。結果として、望ましい効果が得られるまでFENTORAの用量を個別に漸増する必要がある〔「用法及び用量」(2.1)の項参照〕。

中枢神経系

鎮痛作用の正確な機序は不明であるが、フェンタニルは μ オピオイド受容体作動薬であることが知られている。オピオイド様活性を有する内因性化合物の特異的な中枢神経系オピオイド受容体は脳や脊髄全体で確認されており、本剤の鎮痛作用に役割を果たしている。

フェンタニルは脳幹呼吸中枢に直接作用して呼吸抑制を起こす。呼吸抑制は脳幹の二酸化炭素濃度上昇に対する反応性低下と電気刺激に対する反応性低下のいずれにも関係している。

フェンタニルは骨髄の咳嗽中枢に直接作用して咳嗽反射を抑制する。鎮咳作用は鎮痛に通常要するより少ない用量で生じると思われる。フェンタニルは暗闇であっても縮瞳を引き起こす。縮瞳はオピオイドの過量投与の徴候であるが、特徴的な徴候ではない（例えば、出血性又は虚血性の橋病変は同様の所見を呈する）。

胃腸系

フェンタニルは胃前庭及び十二指腸の平滑筋の緊張増大に付随して、その運動性を減退させる。小腸での食物の消化を遅延させ、推進収縮を低下させる。結腸における蠕動運動は減少する一方、緊張は痙攣まで増大し、便秘が引き起こされる。その他のオピオイド誘発作用として、胃、胆及び膵の分泌減少、オディ括約筋の痙攣及び血清アミラーゼの一過性上昇が生じる可能性がある。

心血管系

フェンタニルはヒスタミンの放出を生じることがあり、末梢血管拡張を伴う場合と伴わない場合がある。ヒスタミン放出及び/又は末梢血管拡張の症状として、そう痒症、潮紅、眼充血、発汗及び/又は起立性低血圧がある。

内分泌系

オピオイド作動薬はホルモンの分泌に対して種々の影響を及ぼすことが認められている。オピオイドはヒトにおいてACTH、コルチゾール及び黄体化ホルモン（LH）の分泌を阻害する。また、ヒト、ラット及びイヌにおいてプロラクチン、成長ホルモン（GH）分泌及びインスリンやグルカゴンの膵臓分泌も刺激する。甲状腺刺激ホルモン（TSH）はオピオイドによって阻害され、刺激されることも認められている。

呼吸器系

フェンタニルを含むオピオイド μ 受容体作動薬はいずれも用量依存性の呼吸抑制を引き起こ

す。長期オピオイド療法を受けている患者では、呼吸抑制や他のオピオイド作用に対する忍容性が認められ、呼吸抑制のリスクは低くなる。治験の用量漸増期間中、呼吸抑制の前兆であると思われる傾眠が他の口腔粘膜フェンタニルクエン酸塩製剤（Actiq）の高用量で治療を受けた患者で多くみられた。呼吸抑制のピークは口腔粘膜フェンタニルクエン酸塩製剤の投与開始から 15～30 分という早期にみられ、数時間持続すると思われる。

推奨用量でさえ重篤又は致命的な呼吸抑制が起きる可能性がある。フェンタニルは中枢神経系活性の結果としての咳嗽反射を抑制する。口腔粘膜フェンタニル製剤の治験では観察されなかったが、フェンタニルを静脈内注射にて急速に大量投与した場合、呼吸筋が硬直することによって、呼吸が阻害される可能性がある。ゆえに、医師及び他の医療従事者はこの潜在的合併症を認識しておく必要がある。

〔囲み警告を参照 - 「警告：呼吸抑制、誤用、乱用の可能性のリスク」、 「禁忌」 (4)、 「警告及び注意」 (5.2) 及び「過量投与」 (10) の項を参照〕

12.3 薬物動態

フェンタニルは線形の薬物動態を示す。FENTORA 投与後のフェンタニルの全身曝露は 100～800 µg の用量範囲内ではほぼ用量比例的に増加する。

吸収

FENTORA の口腔粘膜投与後、フェンタニルは容易に吸収され、絶対的バイオアベイラビリティは 65%である。FENTORA の吸収プロファイルは主に口腔粘膜からの初期吸収の結果であり、静脈血採血後の最高血漿中濃度はおおむね口腔粘膜投与後 1 時間以内に到達した。

総投与量の約 50%が粘膜から吸収され、全身的で利用可能である。総投与量の残り半分は嚥下され、消化管からより長時間にわたって吸収される。

FENTORA と Actiq（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤）の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを比較した試験において、フェンタニルの吸収速度と吸収率は大幅に異なった（FENTORA の曝露は約 30%増であった）（表 4）。

表 4. FENTORA 又は Actiq を投与している成人被験者における薬物動態パラメータ*

薬物動態パラメータ（平均）	FENTORA 400 µg	Actiq 400 µg （補正用量）***
絶対的バイオアベイラビリティ	65%±20%	47%±10.5%
口腔粘膜で吸収された分画	48%±31.8%	22%±17.3%
t _{max} （分）**	46.8(20-240)	90.8(35-240)
C _{max} （ng/mL）	1.02±0.42	0.63±0.21
AUC _{0-tmax} （ng・hr/mL）	0.40±0.18	0.14±0.05
AUC _{0-inf} （ng・hr/mL）	6.48±2.98	4.79±1.96

* 静脈血試料に基づく

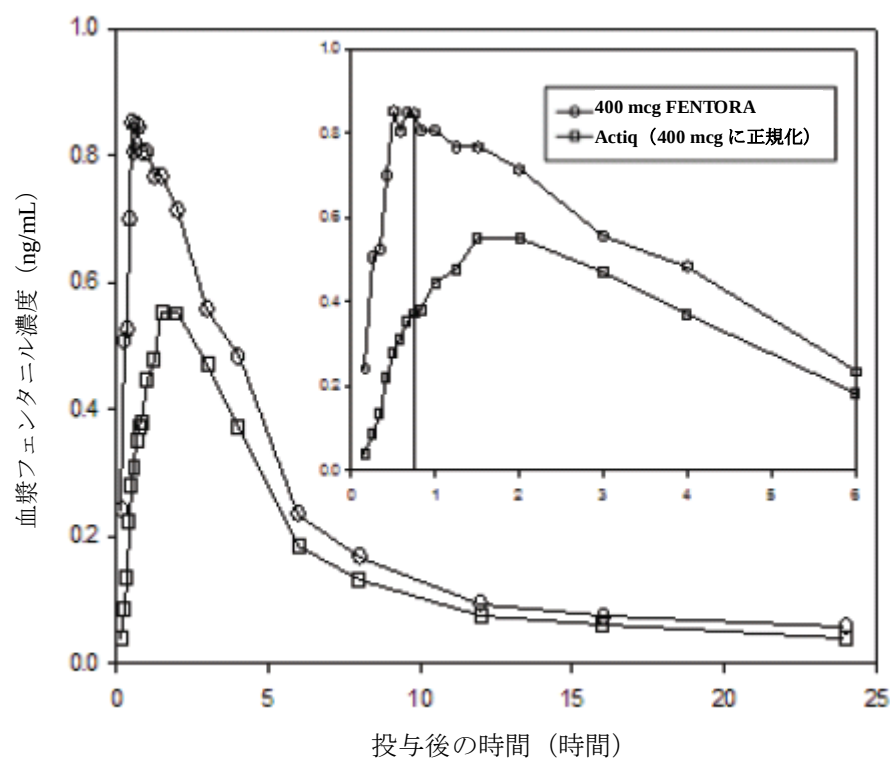
** 中央値（範囲）として表した t_{max} のデータ

*** Actiq（OTFC）のデータは用量を補正した（800 µg から 400 µg）。

また、別のバイオアベイラビリティ試験においても、FENTORA の投与後の曝露は Actiq よりも多かった（約 50%）。

薬物送達の差により、フェンタニルの投与量と関係する曝露の基準（C_{max}、AUC_{0-tmax}、AUC_{0-inf}）は FENTORA の方が Actiq より実質的に大きかった（図 1 を参照）。したがって、Actiq を FENTORA に切り換える場合は注意を払わねばならない〔「用法及び用量」(2.1) 及び「警告及び注意」(5.1) の項参照〕。図 1 は平均血漿中濃度対 6 時間までの時間プロファイルを示す図である。縦線は FENTORA の中央値 t_{max} を示す。

図 1. 健康被験者に FENTORA 及び Actiq を単回投与した後の
平均血漿中濃度対時間プロフィール



Actiq のデータは用量を補正した (800 μ g から 400 μ g)。

薬物動態パラメータの平均値を表 5 に示す. 平均血漿中濃度対時間プロフィールを図 2 に示す.

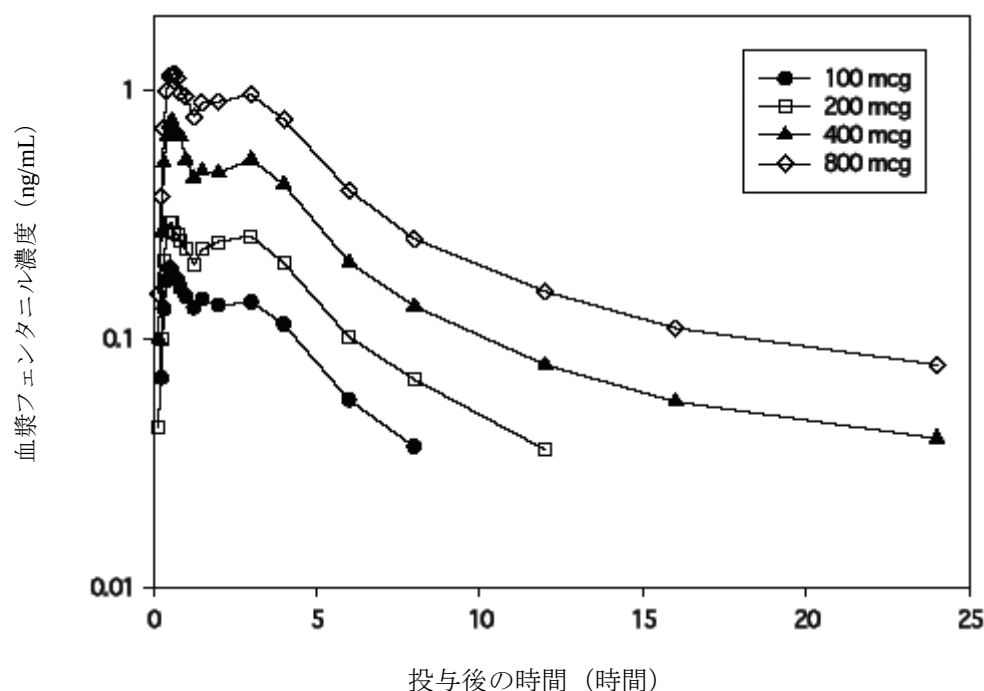
表 5. 健康被験者に 100, 200, 400 及び 800 μ g 用量の FENTORA を
単回投与した後の薬物動態パラメータ*

薬物動態パラメータ (平均±標準偏差)	100 mcg	200 mcg	400 mcg	800 mcg
C_{max} (ng/mL)	0.25 ± 0.14	0.40 ± 0.18	0.97 ± 0.53	1.59 ± 0.90
T_{max} minute** (範囲)	45.0 (25.0 - 181.0)	40.0 (20.0 - 180.0)	35.0 (20.0 - 180.0)	40.0 (25.0 - 180.0)
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	0.98 ± 0.37	2.11 ± 1.13	4.72 ± 1.95	9.05 ± 3.72
$AUC_{0-t_{max}}$ (ng•hr/mL)	0.09 ± 0.06	0.13 ± 0.09	0.34 ± 0.23	0.52 ± 0.38
$T_{1/2}$, hr**	2.63 (1.47 - 13.57)	4.43 (1.85 - 20.76)	11.09 (4.63 - 20.59)	11.70 (4.63 - 28.63)

* 静脈血試料に基づく

** 中央値として示す t_{max} 用データ (範囲)

図 2. 健康被験者に 100, 200, 400 及び 800 μg 用量の FENTORA を
単回投与した後の平均血漿中濃度対時間プロフィール



口内滞留時間（バックル投与後，錠剤が完全に崩壊するまでに要する時間の長さとして定義）がフェンタニルへの早期全身曝露に影響するとは思われない。

他の点では一致する口内炎ありの患者群（N=8）と口内炎なしの患者群（N=8）を対象に，FENTORA の薬物動態プロフィールに対する口内炎（グレード 1）の影響を調査した．200 μg 錠の単回投与後に適切な間隔で観察した．平均要約統計量（標準偏差，予測 t_{max} の括弧内には範囲を用いた）を表 6 に示す。

表 6. 口内炎を有する患者における薬物動態パラメータ

患者の状態	$C_{\text{max}}(\text{ng/mL})$	$t_{\text{max}}(\text{min})$	$\text{AUC}_{0-\text{tmax}}(\text{ng}\cdot\text{hr/mL})$	$\text{AUC}_{0-8}(\text{ng}\cdot\text{hr/mL})$
口内炎あり	1.25 ± 0.78	25.0(15-45)	0.21 ± 0.16	2.33 ± 0.93
口内炎なし	1.24 ± 0.77	22.5(10-121)	0.25 ± 0.24	1.86 ± 0.86

本錠を舌下に留置したときのフェンタニルの全身曝露量（AUC 及び C_{max} ）は，本錠を口腔内に留置したときの全身曝露量と同等である。

分布

フェンタニルは高い脂溶性を示す．フェンタニルの血漿タンパク結合率は 80%～85%である．主なタンパク結合は α_1 -酸性糖タンパクであるが，アルブミン及びリポタンパク質はいずれもある程度寄与する．定常状態における平均経口分布容積（ V_{ss}/F ）は 25.4 L/kg であった。

代謝

FENTORA の口腔粘膜投与後の代謝経路は臨床試験において明らかにされていない．フェンタニルの血漿中濃度はフェンタニルの組織内への取り込みと肝での生体内変換によって持続的に低下する．フェンタニルは肝及び腸粘膜において CYP450 3A4 によってノルフェンタニルに代謝される．動物試験において，ノルフェンタニルの薬理学的活性は認められなかった〔「薬物相互作用」(7) の項参照〕。

排泄

FENTORA の口腔粘膜投与後の消失はマスバランス試験では、明らかにされていない。フェンタニルは主に（90%以上）N-脱アルキル化及び水酸化により不活性代謝物に生体内変換されることによって排泄される。投与量の 7%未満が未変化のまま尿中に排泄され、便中に排泄される未変化体は約 1%にとどまる。代謝物は主に尿中に排泄され、便中にはほとんど排泄されない。

静脈内投与後のフェンタニルの総血漿クリアランスは約 42 L/h である。

性別

全身曝露は男性より女性の方が高かった（平均 C_{max} 及び AUC 値はそれぞれ、約 28%及び 22%高かった）。男性と女性の間で観察された差は主に体重の差に起因していた。

人種

日本人健康者を対象に実施した試験において、全身曝露は米国人被験者に観察された曝露よりおおむね高かった（平均 C_{max} 及び AUC 値はそれぞれ、約 50%及び 20%高かった）。この観察された差は主に日本人健康者の方が米国人被験者より平均体重が低いためであった（57.4 kg 対 73 kg）。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性及び生殖発生毒性

がん原性

フェンタニルのがん原性の可能性を 104 週間のラット試験及び 6 ヶ月の Tg.AC トランスジェニックマウス試験において評価した。ラットでは、雄で最高 50 µg/kg 及び雌で最高 100 µg/kg まで皮下投与したところ、薬剤起因性の腫瘍発生は観察されなかった（AUC の比較に基づくと、各投与量はヒトでの疼痛エピソード 1 回における 800 µg 単回投与時の、それぞれ 2.3 倍及び 3.4 倍の曝露量に相当する）。マウスでは、最高 50 µg/dose/day まで局所投与したが、薬剤起因性の腫瘍の発生増加は観察されなかった。

変異原性

サルモネラチフィウム菌 (*S. tryphimurium*) 若しくは大腸菌 (*E.coli*) を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 又はマウスリンフォーマ培養細胞を用いた突然変異試験ではフェンタニルクエン酸塩に変異原性は認められなかった。In vivo マウス小核試験においてフェンタニルクエン酸塩に染色体異常誘発性は認められなかった。

生殖発生毒性

受胎能試験において、無処置雄ラットとの交配前 14 日間にわたり、雌ラットに最高 300 µg/kg までフェンタニルを皮下投与したところ、雌の受胎能に対する影響は認められなかった。AUC の比較に基づくと、300 µg/kg における全身曝露量はヒトでの疼痛エピソード 1 回における 800 µg 単回投与時の曝露の約 8.6 倍であった。無処置雌ラットとの交尾前 28 日間にわたり、雄ラットに最高 300 µg/kg までフェンタニルを皮下投与した。300 µg/kg で、受胎能に影響を与える精子パラメータに対する毒性変化が観察された。この毒性変化には精子運動率の低下、精子濃度の減少とともに異常精子率の増加が含まれていた。雄ラットにおける受胎能への無影響量は 100 µg/kg であったが、これは AUC の比較に基づくと、ヒトでの疼痛エピソード 1 回における 800 µg 単回投与時の曝露の約 5.7 倍である。

14 臨床試験

オピオイドに対する忍容性があり、突出痛があるがん患者を対象とした二重盲検プラセボ対照交叉試験において、FENTORA の有効性が証明されている。少なくとも経口モルヒネを 60 mg/day,

経皮フェンタニル 25 µg/hr, 経口オキシコドン 30 mg/day, 経口ヒドロモルホン 8 mg/day 又は別のオピオイドで同等量を 1 週間以上使用している患者がオピオイドに対する忍容性があるとみなした。

この試験では、非盲検下で用量漸増し、FENTORA の有効用量を求めた。有効用量とは、適切な鎮痛が得られ、副作用に耐えられる用量として定義した。有効用量が確認された患者は無作為化された一連の 10 回の治療のうち、7 回は有効用量の FENTORA を投与され、3 回はプラセボを投与された。患者は 1 回の突出痛エピソード当たり試験薬 1 錠（FENTORA 又はプラセボのいずれか）を使用した。

患者は、0=なし～10=最悪の疼痛の可能性として疼痛を評価する尺度を用いて疼痛強度を評価した。突出痛のエピソードが生じるごとに、最初に疼痛強度を評価し、その後治療を施した。投与開始 15、30、45 及び 60 分後に疼痛強度（0～10）の測定を行った。ベースラインから 15 及び 30 分後の疼痛強度変化量の合計（累積疼痛強度変化量：SPID₃₀）が主要有効性評価項目であった。

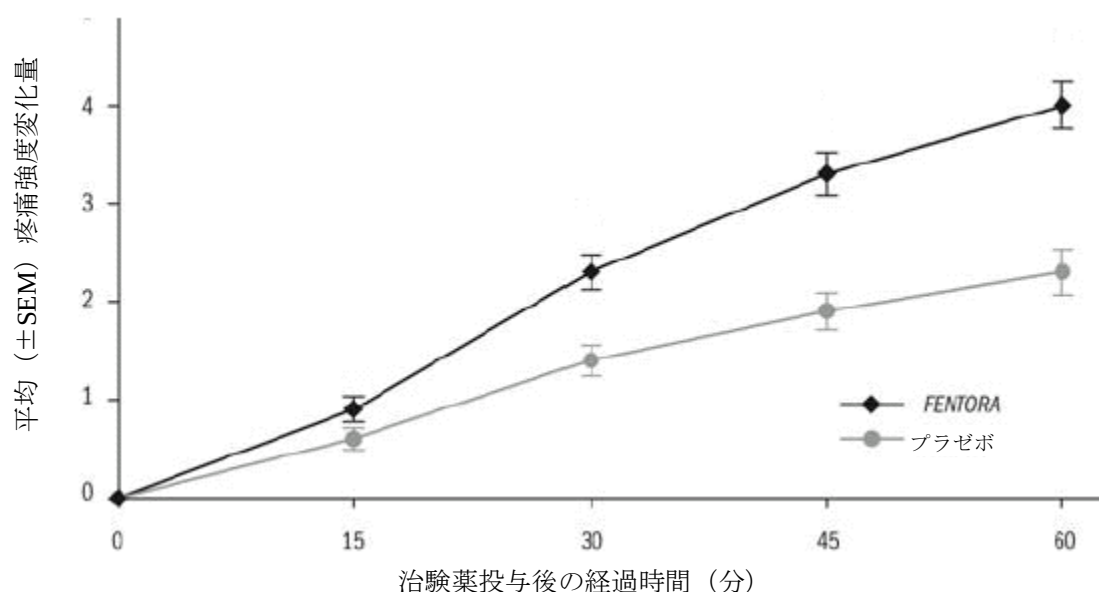
試験に組み入れた患者の 65% で用量漸増中に有効用量が得られた。有効用量の分布を表 7 に示す。用量の中央値は 400 µg であった。

表 7. 初期用量漸増後の FENTORA の有効用量

FENTORA の用量	n (%) (N=80)
100 µg	13 (16)
200 µg	11 (14)
400 µg	21 (26)
600 µg	10 (13)
800 µg	25 (31)

FENTORA によって治療した突出痛エピソードの LS 平均（SE）SPID₃₀ は 3.0（0.12）であったが、プラセボによって治療した突出痛エピソードでは 1.8（0.18）であった。

図 3. 二重盲検治療期間中の各時点における平均疼痛強度変化量（PID）



PID=疼痛強度変化量； SEM=平均の標準誤差

16 供給形態/保管及び取り扱い

16.1 保管及び取り扱い

FENTORA は個別に密封されたチャイルドレジスタントブルーブリスター包装として供給される。FENTORA に含有されているフェンタニル量は小児には致死的な量である。患者及びその介護者に小児の手の届かない場所に FENTORA を保管するよう指示しなければならない [「警告：呼吸抑制、誤用、乱用の可能性のリスク」、 「過量投与」 (10) 及び「患者及びその介護者向けの指示」 (17.1) の項参照]。

使用の準備ができるまで 20～25°C (68～77°F) で保存するが、15～30°C (59～89°F) の範囲内であれば許される (USP Controlled Room Temperature を参照)。

FENTORA は凍結せず、防湿すること。ブリスター包装に手加えられている場合は使用しないこと。

16.2 FENTORA の廃棄

患者及びその家族に、処方されて残っている FENTORA が不要になった時にはすぐに廃棄するよう助言しなければならない。情報は「患者カウンセリング情報」 (17.2) 及び「メディケーションガイド」を参照すること。追加的支援を要する場合、Cephalon (1-800-896-5855) に問い合わせること。

未使用の FENTORA を廃棄する際は、FENTORA の錠剤をブリスター包装から取り出し、トイレに流すこと。FENTORA のブリスター包装又は箱のままトイレに流さないこと。FENTORA の廃棄に関して更に支援が必要な場合は、Cephalon (1-800-896-5855) に連絡すること。

16.3 供給形態

箱には、各々4錠の白色錠が包装されているブリスターシートが7枚ずつ封入されている。ブリスターシートはチャイルドレジスタント包装となっており、また剥がすことのできるアルミニウムシートで、湿気を防いでいる。各錠剤の片面には「C」、もう片面には各用量を表す数字が型押しされている (以下の表を参照)。用量は各錠剤、ブリスター包装及び箱に表示されている。製品情報についてはブリスター包装及び箱を参照すること。

用量	型押しの数字	箱及びブリスター包装の色	NDC 番号
100 µg	1	青色	NDC 63459-541-28
200 µg	2	橙色	NDC 63459-542-28
400 µg	4	灰緑色	NDC 63459-544-28
600 µg	6	桃色	NDC 63459-546-28
800 µg	8	黄色	NDC 63459-548-28

注：箱及びブリスター包装の色は製品を識別する上での目安である。調剤する前には必ず表示された用量を確認すること。

17 患者カウンセリング情報

FDA によって承認された患者向け添付文書 (メディケーションガイド) を参照すること。

17.1 患者及びその介護者向けの指示

- FENTORAによる治療を開始する前に、患者及びその介護者に対して以下について説明すること。新しい情報が追加されている可能性があるため、FENTORAの調剤時には、毎回、患者にメディケーションガイドを読むように指示すること。
- TIRF REMSアクセスプログラム
 - 外来患者がFENTORAを受け取るためには、事前に、TIRF REMSアクセスプログラムに登

録しなければならない。

- 患者にFENTORA又はTIRF REMSアクセスプログラムに関するすべての懸念について質問及び協議する機会を与えること。
- TIRF REMSアクセスプログラムの要求事項として、処方者は、すべての患者において、FENTORAによる治療を開始する前に患者とFENTORAメディケーションガイドの内容を確認しなければならない。
- 患者に、FENTORAがTIRF REMSアクセスプログラムに登録された薬局からのみ入手することができることを説明し、薬剤の入手方法に関する情報のための電話番号及びウェブサイトを教えること。
- 患者に、登録した医師のみがFENTORAを処方することができることを忠告すること。
- 患者は、FENTORAのリスクを理解していること確認する患者・処方者同意書に署名しなければならない。
- 患者に、TIRF REMSアクセスプログラムの有効性を評価するための調査への参加が要請される可能性があることを説明すること。
- **患者及びその介護者に、FENTORAに曝露した小児、特に小さな小児では致命的な呼吸抑制のリスクが高くなることを説明しなければならない。患者及びその介護者に対しては、FENTORA錠を小児の手の届かない場所に保管するように指示しなければならない。〔特殊患者への指示については、「供給形態/保管及び取り扱い」(16.1), 「警告及び注意」(5.3) の項、及びメディケーションガイドを参照すること。〕**
- 患者に、急性疼痛、術後疼痛、負傷に起因する疼痛、頭痛、片頭痛又は他の短期的な疼痛の治療において、過去に他のオピオイド鎮痛薬を使用した経験があってもFENTORAを使用しないように指示すること。
- 患者にオピオイド耐性の意味を説明し、FENTORAは定時投与を必要とする疼痛を有する場合の補助的な疼痛治療薬としてのみ使用するように指示すること。オピオイド定時投与を必要とする疼痛を有する患者とはオピオイド耐性を示し、突出痛エピソードの治療に追加のオピオイド治療を必要とする患者である。
- 患者に、オピオイド薬剤を定期的に使用（定時投与）していない場合、FENTORAを使用すべきではないことを説明すること。
- 患者に、用量漸増期間が適当と思われる用量を達成するために複数の錠剤を使用することができる唯一の期間であることを説明すること（例：200 µg用量のために100 µg錠を2錠）。
- 患者に、突出痛エピソードが30分経過しても軽減されない場合、**当該エピソードに対しては同用量のFENTORAを1回しか追加で使用できないことを説明すること。したがって、患者は1回の突出痛エピソードにおいてFENTORAを最大2回までしか使用すべきではない。**
- 患者に、次の突出痛のエピソードに対してFENTORAを使用するまでには少なくとも4時間待たなければならないことを説明すること。
- 患者に、FENTORAを他人に譲渡しないこと、そして、FENTORAを他人に譲渡した場合、過量投与のために死亡する可能性があることを説明すること。
- FENTORAがヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン及びオキシモルホンと同様の強力な疼痛治療薬であるフェンタニルを含有していることを患者に理解させること。
- 患者に、FENTORAの有効成分であるフェンタニルには乱用のおそれがあることを説明すること。FENTORAは処方された患者のみが使用すべきであり、職場及び家庭においては盗難又は誤用から守るべきである。
- 患者に、FENTORAを使用する直前までブリスターを開封しないこと、及びブリスター包装か

ら取り出された錠剤をピルボックスなどの一時的な容器に保管しないように指示すること。

- 患者に、FENTORA錠を丸ごと嚥下しないように指示すること。嚥下した場合、有効性が低下する。錠剤は、大臼歯の上の頬と歯肉の間に置いて溶解させる。30分後に錠剤の残渣が残っている場合には、コップ1杯の水で嚥下することができる。
- 患者に、FENTORAの使用後に突出痛が軽減されない場合又は悪化した場合、医師に連絡するように注意すること。
- 患者に、FENTORAを医師の処方厳守して使用し、FENTORAを処方よりも頻用しないように指示すること。
- 患者に、FENTORAが高度の注意を要する作業（運転又は重機の操作）を行う能力に影響を及ぼすことを警告すること。FENTORA使用患者に、その危険性について警告し、必要に応じて説明すること。
- 患者に、重篤な傷害又は死亡につながる危険な相乗作用が発生する可能性があるため、処方医師の指示がある場合を除き、FENTORAをアルコール、睡眠導入剤又は精神安定剤と併用しないように警告すること。
- 女性患者に、FENTORAによる治療中に妊娠した場合又は妊娠を計画している場合、自身及び胎児に対するFENTORA（又は他の医薬品）の影響について医師に尋ねるように伝えること。
- 医師及び薬剤師は、患者及び介護者に自宅における小児の有無（常時又は訪問）について特に質問し、小児に対する偶発的な曝露の危険性について説明すること。

17.2 未開封 FENTORA ブリスター包装の不要時の廃棄

患者及びその家族に、処方された残り不要になった未開封のブリスター包装を速やかに廃棄するよう説明すること。

未使用の FENTORA の廃棄に関して、ブリスター包装から FENTORA 錠を取り出し、トイレに流すこと。FENTORA のブリスター包装又は箱をトイレに流してはならない。

適切な保管、投与、廃棄に関する詳細な指示、及び FENTORA の過量投与の防止に関する重要な指示を FENTORA メディケーションガイドに示す。患者にすべての情報に目を通すよう促し、患者の質問に答える機会を与えること。

介護者が患者の死亡後、自宅に余った未使用の錠剤を廃棄するに当たって追加的支援を要する場合、Cephalon フリーダイヤル（1-800-896-5855）に電話するか、又は地域の麻薬取締局（DEA）事務所の支援を求めるよう指示すること。

FENTORA® CII

(フェンタニルクエン酸塩) バッカル錠

100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg 及び 800 µg 錠

重要

がん疼痛に対する治療として定期的に他のオピオイド系疼痛治療薬の定時投与を受けており、身体がこれらの薬剤に慣れている（すなわち、オピオイドに対する忍容性がある）場合を除き、**FENTORA** を使用しないでください。オピオイド耐性であるかどうかについては担当の医師に確認してください。

FENTORA は、小児の手の届かない安全な場所に保管にしてください。

以下の場合には、直ちに救急通報してください：

- 小児が **FENTORA** を使用した場合。 **FENTORA** は、使用したすべての小児において過量投与及び死亡を引き起こす可能性があります。
- **FENTORA** を処方された患者以外の成人が使用した場合
- オピオイドの定時投与を受けていない成人が **FENTORA** を使用した場合

これらは、死亡につながる可能性がある医療緊急事態です。可能な場合には、**FENTORA** を口から取り出してください。

FENTORA を初めて使用する前、そして、新しい処方たびに、本メディケーションガイドをすべてお読みください。新しい情報が記載されている可能性があります。本メディケーションガイドは、病状又は治療についての医師への相談の代わりとなるものではありません。この重要な情報を家族及び他介護者と共有してください。

FENTORA について知っておくべき最も重要な情報は？

FENTORA は、呼吸器障害を引き起こすことがあり、死亡につながる可能性がある。

1. オピオイドに対する忍容性がない場合、**FENTORA** を使用しないでください。
2. がん疼痛の治療のためのオピオイド系疼痛治療薬の定時投与を止めた場合、**FENTORA** の使用を止めなければなりません。オピオイドに対する忍容性がなくなっている可能性があります。疼痛の治療方法について担当医に相談してください。
3. **FENTORA** は、担当医の処方を厳守して使用してください。
 - **FENTORA** は、1 回のがん突出痛エピソードにおいて 2 回を超えて使用してはいけません。
 - 次の突出痛のエピソードに対して **FENTORA** を使用するまでには少なくとも 4 時間待たなければなりません。**FENTORA** の正しい使い方の詳細については、メディケーションガイドの「**FENTORA** の使用方法は？」セクション及び本メディケーションガイドの最後に記載される患者向け使用説明を参照してください。
4. 担当医に相談することなく、**FENTORA** からフェンタニルを含有する他の薬剤に切り替えしないでください。**FENTORA** の 1 回用量に含まれるフェンタニルの量は、フェンタニルを含有する他薬剤のフェンタニルの量とは異なります。担当医が処方する **FENTORA** の開始用量は、使用している他のフェンタニル含有薬剤とは異なる可能性があります。

5. 次のような数日中に消失すると思われる短期の疼痛に対して FENTORA を使用しないでください：

- 手術後の疼痛
- 頭痛又は片頭痛
- 歯痛

6. たとえ同じ症状であっても、絶対に他の人に FENTORA を譲渡しないでください。健康を害する又は死亡することさえあります。

FENTORA は、処方薬又は違法薬物を乱用する人たちによって乱用される可能性がある強力なオピオイド系（麻薬性）疼痛治療薬であるため、連邦政府によって規制されています（CII）。

- 盗難、誤用又は乱用を防止してください。FENTORA は、盗まれないように安全な場所に保管してください。FENTORA は、（麻薬性）薬剤又は違法薬物を乱用する人たちの標的にされる可能性があります。

- 本剤を販売又は譲渡することは法律によって禁じられています。

7. FENTORA は、経粘膜即放性フェンタニル（TIRF）リスク評価緩和戦略（REMS）アクセスプログラムと呼ばれるプログラムを介してのみ利用することができます。FENTORA を受け取るためには次のことを行わなければなりません：

- 担当医に相談する
- FENTORA のベネフィット及びリスクを理解する
- すべての指示に同意する
- 患者・処方者同意書に署名する

FENTORA とは？

- FENTORA は、フェンタニルを含有する処方薬です。
- FENTORA は、既になん疼痛のために定期的に他のオピオイド系疼痛治療薬の定時投与を受けている成人がん患者における突出痛の治療に使用されます。
- FENTORA の使用は、他のオピオイド系疼痛治療薬を使用し、身体がそれらに慣れた後（オピオイドに対する忍容性がある）に開始します。オピオイドに対する忍容性がない場合、FENTORA を使用しないでください。
- FENTORA の使用中は、担当医のケアを受けなければなりません。
- FENTORA は、
 - TIRF REMS アクセスプログラムを介してのみ入手することができます
 - オピオイドに対する忍容性のある患者に対してのみ提供されます

18 歳未満の小児における FENTORA の安全性及び有効性は分かっていません。

FENTORA を使用すべきではない人は？

以下に該当する場合、FENTORA を使用しないでください：

- オピオイド耐性ではない場合。オピオイド耐性とは、既になん疼痛の治療のために他のオピオイド系疼痛治療薬の定時投与を受けていて、身体がこれらの薬剤に慣れていることを意味します。
- 次のような数日中に消失すると思われる短期の疼痛：
 - 手術後の疼痛
 - 頭痛又は片頭痛
 - 歯痛

- FENTORA のいずれかの成分に対するアレルギーを有している場合. FENTORA に含まれるすべての成分については、本メディケーションガイドの末尾の記載を参照してください。

FENTORA の使用を開始する前に担当医に伝えておくべきことは？

次のような場合、FENTORA の使用を開始する前に担当医に伝えてください：

- 呼吸が困難なことがある、又は喘息、喘鳴若しくは息切れなど肺に問題がある場合
- 頭部を負傷している若しくは脳に問題がある、又はこれらがあつた場合
- 肝臓又は腎臓に問題がある場合
- てんかん発作がある場合
- 心拍数が低い又は他の心疾患を有している場合
- 低血圧の場合
- 大うつ病、統合失調症又は幻覚（実際には存在しないものが見える又は聞こえる）を含む精神的問題を有している場合
- 飲酒問題（アルコール中毒）が過去にあつた若しくは現在ある場合、又は飲酒問題の家族歴がある場合
- 薬物乱用/中毒問題が過去にあつた若しくは現在ある場合、又は薬物乱用/中毒問題の家族歴がある場合
- 他に何らかの疾患に罹患している場合
- 妊娠している又は妊娠を計画している場合. FENTORA は、胎児に重篤な危害を及ぼす可能性があります。
- 授乳婦である又は授乳することを計画している場合. FENTORA は、乳汁中に移行します。乳児に対して重篤な危害を及ぼす可能性があります。授乳中は、FENTORA を使用すべきではありません。

処方薬、市販薬、ビタミン及びハーブ系サプリメントを含め、**使用中のすべての薬剤について担当医に知らせてください。**一部の薬剤は、FENTORA と併用した場合に重篤な又は生命を脅かす副作用を引き起こすことがあります。場合によっては、併用する場合、薬剤と FENTORA の用量を調整することが必要となる場合があります。

- **FENTORA の使用中は、担当医に相談するまで他の薬剤を一切使用しないでください。担当医が FENTORA の使用中に他の薬剤を使用しても安全であるか判断します。**
- 他の疼痛治療薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬又は精神安定剤などの眠くなる他の薬剤の使用には十分に注意してください。

使用する薬剤を把握してください。新たな薬剤を入手する際に担当医及び薬剤師に見せるリストを用意しておいてください。

FENTORA の使用方法は？

FENTORA の使用を開始するためには：

- 担当医が TIRF REMS アクセスプログラムについて説明します。
- TIRF REMS アクセスプログラム患者・処方者同意書に署名します。
- FENTORA は、TIRF REMS アクセスプログラムに参加している薬局においてのみ入手することができます。処方された FENTORA を受け取ることのできる最寄りの薬局を担当医が紹介します。

FENTORA の使用：

- **FENTORA は、処方厳守して使用してください。FENTORA を処方どおりの回数よりも頻繁に使用しないでください。**
- 担当医は、適切な用量が見つかるまで用量を変更します。
- **FENTORA の正しい使用法については本メディケーションガイドの最後に記載される詳しい患者向け使用説明を参照してください。**
- **FENTORA 錠は、割ったり、舐めたり、噛んだり、飲み込んだりしないでください。がん突出痛に対する効果が弱まります。**
- **FENTORA 錠は、そのまま使用してください。**
- FENTORA の使用後は 30 分間待ってください。口の中に FENTORA 錠のかけらが残っている場合、コップ 1 杯の水で残った薬剤を飲み込むことができます。
- 1 回のがん突出痛エピソードにおいて 2 回を超えて FENTORA を使用してはいけません。
 - 1 回のがん突出痛エピソードには、**1 回分の用量の FENTORA を使用してください。**
 - FENTORA の初回使用後 30 分間が経過してもがん突出痛が改善されない場合には、担当医の指示に従ってもう **1 回分だけ FENTORA を使用することができます。**
 - FENTORA の 2 回目の使用後に突出痛が改善されない場合には、担当医に連絡して指示を仰いでください。**これ以上は FENTORA を使用しないでください。**
- 次の突出痛のエピソードに対して FENTORA を使用するまでには少なくとも **4 時間** 待ってください。
 - 1 回の突出痛のエピソードに対して FENTORA の 1 回の使用で十分な場合、**次の突出痛のエピソードに対する FENTORA の使用にはその使用から 4 時間待たなければなりません。**
 - 1 回の突出痛のエピソードに対して FENTORA の 2 回の使用が必要な場合、**次の突出痛のエピソードに対する FENTORA の使用には 2 回目の使用から 4 時間待たなければなりません。**
- FENTORA の使用中もオピオイド系疼痛治療薬の定時投与を継続することが重要です。
- FENTORA を使用してもがん突出痛が軽減されない場合には担当医に知らせてください。担当医が FENTORA の用量を変更する必要性を判断します。
- 1 日当たり 4 回を超えるがん突出痛のエピソードを経験する場合には、担当医に知らせてください。定時投与するオピオイド系疼痛治療薬の用量の調整が必要な可能性があります。
- 錠剤が完全に溶解する前にめまいがする、吐き気がする又はとても眠い場合には、直ちに、水で口をすすぎ、残った錠剤を流し又はトイレに吐き出してください。流し又はトイレに残った錠剤のかけらを洗い流してください。
- FENTORA を過剰に使用した場合（過量投与）、自身で又は介護者が救急通報するか、最寄りの病院の緊急治療室に連れて行ってもらうってください。

FENTORA の使用中に避けるべきことは？

- FENTORA がどのように影響するかを理解するまで、**運転したり、機械を操作したり、又は他の危険な作業を行ったりしないでください。**FENTORA を使用すると眠くなる可能性があります。担当医にこれらの作業を行って問題のないことを確認してください。
- **FENTORA の使用中は、アルコールを摂取しないでください。**危険な副作用が発生する可能性が高まる場合があります。

FENTORA を使用することで発生する可能性がある副作用は？

FENTORA は、次のような、重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

1. 生命を脅かす**可能性がある呼吸の問題**.「**FENTORA について知っておくべき最も重要な情報は？**」を参照してください.

次のような場合には、直ちに担当医に連絡するか、救急通報してください：

- 呼吸が困難な場合：
- 眠気を感じ、呼吸がゆっくりとなる場合
- 呼吸が遅く、かつ浅い場合（呼吸時に胸部がほとんど動かない場合）
- 気を失いそうに感じる、激しいめまいがする、混乱する又は異常な症状が認められる場合

これらの症状は、過剰な FENTORA を使用したこと又は用量が高すぎることの徴候である可能性があります。これらの症状は、直ちに治療しない場合、重篤な問題又は死につながる可能性があります。これらの症状が認められた場合には、担当医に相談するまで FENTORA の使用を中止してください。

2. **血圧の低下**. 座った状態又は横になった状態から素早く起き上がった場合に、めまいがする又は頭がフラフラすることがあります.
3. **身体的依存**. 担当医に相談することなく、FENTORA の使用を中止したり、他のオピオイドを使用したりしないでください。身体がこれらの薬剤に慣れているため、不快な離脱症状が現れる可能性があります。身体的依存は、薬物中毒とは異なります.
4. **乱用又は中毒の可能性**. 他の薬剤、違法薬物若しくはアルコールの中毒や乱用を起こしたことがある場合、又は精神衛生問題の既往歴を有する場合、この可能性は高くなります.
5. **投与部位（歯肉上又は頬の内側）の疼痛、刺激又はただれ**. これらが問題となった場合には、担当医に相談してください.

FENTORA の最も一般的な副作用は次のとおりです：

- 悪心
- 嘔吐
- 浮動性めまい
- 赤血球数減少
- 疲労
- 腕、手、脚及び足の腫脹
- 頭痛

便秘（排便が不十分又は困難）は、FENTORA を含めた疼痛治療薬（オピオイド）のとても一般的な副作用であり、治療を行わずに消失するとは考えられません。FENTORA 使用中における便秘の予防又は治療のための食事の変更、並びに緩下薬（便秘の治療薬）及び便軟化剤の使用については、担当医に相談してください。

気になる又は消失しない副作用がある場合には、担当医に相談してください。

FENTORA を使用することで発生する可能性がある副作用はこれらだけではありません。詳細については、担当医又は薬剤師に問い合わせてください。

副作用に関する医学的助言については担当医に問い合わせください。また、FDA に対する副作用の報告には 1-800-FDA-1088 を使用することができます。

FENTORA の保管方法は？

- FENTORA は、必ず、処方されていない者や小児の手の届かない安全な場所に保管してください。FENTORA が盗難されないようにしてください。
- FENTORA は、使用時まで室温（15℃～30℃）で保管してください。FENTORA を冷凍しないでください。
- FENTORA は、元のブリスターユニットに入れたまま保管してください。FENTORA をブリスター包装から取り出してピルボックスなどの一時的な容器に保管しないでください。
- FENTORA は、乾燥させて保管してください。

不要となった未使用の FENTORA 錠の廃棄方法は？

- 処方の残りの未使用の FENTORA 錠は、不要となり次第、速やかに廃棄してください。
 - 錠剤をブリスター包装から取り出し、トイレに流してください。
- FENTORA を包装ごと（カード、ブリスターユニット又は箱）流さないでください。
- FENTORA の廃棄にサポートが必要な場合には、Cephalon, Inc.（1-800-896-5855）又は地域の麻薬取締局（DEA）事務所まで連絡してください。

FENTORA に関する一般情報

薬剤がメディケーションガイドに記載される目的以外に処方されることがあります。FENTORA は、処方された用途においてのみ使用してください。たとえ同じ症状であっても、他の人に FENTORA を譲渡しないでください。FENTORA は、人に対して危害を及ぼすこと、又は死亡を引き起こすことさえあります。FENTORA を共有することは法律で禁じられています。

本メディケーションガイドは、FENTORA に関する最も重要な情報を要約しています。より詳細な情報を入手したい場合には、担当医又は薬剤師に問い合わせてください。薬剤師又は担当医には、医療従事者向けに作成された FENTORA に関する情報について尋ねることができます。

TIRF REMS アクセスプログラムの詳細については、www.TIRFREMSAccess.com にアクセスするか、1-866-822-1483 まで問い合わせてください。

FENTORA の成分は？

有効成分：フェンタニルクエン酸塩

添加物：マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸及びステアリン酸マグネシウム

患者向け使用説明

FENTORA を使用する前にメディケーションガイド及びこれらの患者向け使用説明に目を通すことが重要です。FENTORA を正しく使用できるように、これらの患者向け使用説明に目を通し、理解し、そして遵守してください。FENTORA の正しい使用方法について質問などがある場合には、担当医又は薬剤師に問い合わせてください。

がん突出痛のエピソードが発生した場合、以下の手順に従って担当医が処方した用量の FENTORA を使用してください：

- FENTORA は、4 個のブリスターユニットを含むブリスターカードとして包装されています。各ブリスターユニットには、FENTORA が 1 錠入っています。使用する直前までブリスターを開かないでください。
- ミシン目に沿ってブリスターカードからブリスターユニット 1 個を切り離します。印刷されている線に沿ってブリスターユニットを折り曲げます。使用する FENTORA 錠の製品規格は枠内に **XXX mcg** として印刷されています（図 1 を参照）。

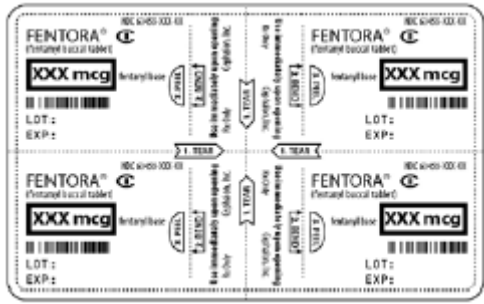


図 1

- ブリスターユニットの裏面フォイルを剥がして錠剤を露出させます（図 2 を参照）。



図 2

- 錠剤を破損する可能性がありますので、錠剤をブリスターユニットのフォイルから押し出さないでください。
- FENTORA 錠は、ブリスターユニットから取り出したらすぐに使用しなければなりません。
- FENTORA 錠を割らないでください。FENTORA 錠は、そのまま使ってください。
- FENTORA 錠は、次の場所に留置することができます。
 - 後大臼歯の上の上顎の頬と歯肉の間（図 3）。服用ごとに口腔内で左右交互に留置してください。



図 3

又は、

- 舌下（図 4a, 4b, 4c, 4d を参照）。
- 錠剤を舌の下に留置する場合は、最初に舌を上げ（4b）、次に錠剤を舌の下に留置して（4c）から錠剤にかぶせるように舌を降ろします（4d）。



図 4a

図 4b

図 4c

図 4d

- 溶解するまで、錠剤をそのままにします。通常、FENTORA 錠が溶解するまでに 14～25 分間かかります。
- 30 分後に、口の中に FENTORA 錠のかけらが残っている場合、コップ 1 杯の水で残った薬剤を飲み込むことができます。
- FENTORA をこの方法で使用できない場合、担当医に伝えてください。担当医が対応方法について説明します。錠剤を割らないでください。
- **FENTORA 錠を割ったり、舐めたり、噛んだり、飲み込んだりしないでください。** がん突出痛に対する効果が弱まります。

本メディケーションガイドは、米国食品医薬品局（FDA）によって承認されています。

Distributed By:
Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
North Wales, PA 19454

Revised February 2013
FENTMG-007

FENTORA is a trademark of Cephalon, Inc. or its affiliates.
©2006-2013 Cephalon, Inc., a wholly owned subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
All rights reserved.

Printed in USA

**別添 1.6.1.2 欧州の添付文書
(EFFENTORA[®])**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Effentora 100 micrograms buccal tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each buccal tablet contains 100 micrograms fentanyl (as citrate).

Excipient(s): Each tablet contains 8 mg of sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Buccal tablet.

Flat-faced, white, round bevelled-edge tablet, embossed on one side with a “C” and on the other side with “1”.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Effentora is indicated for the treatment of breakthrough pain (BTP) in adults with cancer who are already receiving maintenance opioid therapy for chronic cancer pain.

BTP is a transitory exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise controlled persistent pain.

Patients receiving maintenance opioid therapy are those who are taking at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 micrograms of transdermal fentanyl per hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of a physician experienced in the management of opioid therapy in cancer patients. Physicians should keep in mind the potential of abuse of fentanyl. Patients should be instructed not to use two different formulations of fentanyl concurrently for the treatment of breakthrough pain, and to dispose of any fentanyl product prescribed for BTP when switching to Effentora. The number of tablet strengths available to the patients at any time should be minimised to prevent confusion and potential overdose.

Dose titration

Effentora should be individually titrated to an “effective” dose that provides adequate analgesia and minimises undesirable effects. In clinical studies, the effective dose of Effentora for BTP was not predictable from the daily maintenance dose of opioid.

Patients should be carefully monitored until an effective dose is reached.

Titration in patients not switching from other fentanyl containing products

The initial dose of Effentora should be 100 micrograms, titrating upwards as necessary through the range of available tablets strengths (100, 200, 400, 600, 800 micrograms).

Titration in patients switching from other fentanyl containing products

Due to different absorption profiles, switching must not be done at a 1:1 ratio. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.

Method of titration

During titration, if adequate analgesia is not obtained within 30 minutes after the start of administration of a single tablet, a second Effentora tablet of the same strength may be used.

If treatment of a BTP episode requires more than one tablet, an increase in dose to the next higher available strength should be considered to treat the next BTP episode.

During titration, multiple tablets may be used: up to four 100 micrograms or up to four 200 micrograms tablets may be used to treat a single episode of BTP during dose titration according to the following schedule:

- If the initial 100 micrograms tablet is not efficacious, the patient can be instructed to treat the next episode of BTP with two 100 micrograms tablets. It is recommended that one tablet should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 200 micrograms tablet of Effentora.
- If a single 200 micrograms tablet of Effentora (or two 100 micrograms tablets) is not considered to be efficacious the patient can be instructed to use two 200 micrograms tablets (or four 100 micrograms tablets) to treat the next episode of BTP. It is recommended that two tablets should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 400 micrograms tablet of Effentora.
- For titration to 600 micrograms and 800 micrograms, tablets of 200 micrograms should be used.

Doses above 800 micrograms were not evaluated in clinical studies.

No more than two tablets should be used to treat any individual BTP episode, except when titrating using up to four tablets as described above.

Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during titration.

Maintenance therapy

Once an effective dose has been established during titration, patients should continue to take this dose as a single tablet of that given strength. Breakthrough pain episodes may vary in intensity and the required Effentora dose might increase over time due to progression of the underlying cancer disease. In these cases, a second tablet of the same strength may be used. If a second tablet of Effentora was required for several consecutive times, the usual maintenance dose is to be readjusted (see below). Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during maintenance therapy.

Dose readjustment

The maintenance dose of Effentora should be increased when a patient requires more than one tablet per BTP episode for several consecutive BTP episodes. For dose-readjustment the same principles apply as outlined for *dose titration* (see above).

Dose readjustment of the background opioid therapy may be required if patients consistently present with more than four BTP episodes per 24 hours.

Discontinuation of therapy

Effentora should be immediately discontinued if no longer required.

Use in children and adolescents:

Effentora is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in the elderly (older than 65 years):

In clinical studies patients older than 65 years tended to titrate to a lower effective dose than younger patients. It is recommended that increased caution should be exercised in titrating the dose of Effentora in elderly patients.

Hepatic or renal impairment:

Effentora should be administered with caution to patients with moderate or severe hepatic or renal impairment (see section 4.4).

Patients with xerostomia:

Patients experiencing xerostomia are advised to drink water to moisten the buccal cavity prior to administration of Effentora. If this recommendation does not result in an appropriate effervescence, then a switch of therapy may be advised.

Method of administration:

Effentora tablet once exposed to moisture utilises an effervescent reaction to deliver the active substance. Therefore patients should be instructed not to open the blister until ready to place the tablet in the buccal cavity.

Opening the blister package

Patients should be instructed NOT to attempt to push the tablet through the blister because this could damage the buccal tablet. The correct method of releasing the tablet from the blister is:

One of the blister units should be separated from the blister card by tearing it apart at the perforations. The blister unit should then be flexed along the line printed on the backing foil where indicated. The backing foil should be peeled back to expose the tablet.

Patients should be instructed not to attempt to crush or split the tablet.

The tablet should not be stored once removed from the blister package as the tablet integrity can not be guaranteed and a risk of accidental exposure to a tablet can occur.

Tablet administration

Patients should remove the tablet from the blister unit and immediately place the entire Effentora tablet in the buccal cavity (near a molar between the cheek and gum).

The Effentora tablet should not be sucked, chewed or swallowed, as this will result in lower plasma concentrations than when taken as directed.

Effentora should be placed and retained within the buccal cavity for a period sufficient to allow disintegration of the tablet which usually takes approximately 14-25 minutes.

Alternatively, the tablet could be placed sublingually (see section 5.2).

After 30 minutes, if remnants from the Effentora tablet remain, they may be swallowed with a glass of water.

The length of time that the tablet takes to fully disintegrate following oromucosal administration does not appear to affect early systemic exposure to fentanyl.

Patients should not consume any food and drink when a tablet is in the buccal cavity.
In case of buccal mucosa irritation, a change in tablet placement within the buccal cavity should be recommended.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Patients without maintenance opioid therapy (see section 4.1) as there is an increased risk of respiratory depression.

Severe respiratory depression or severe obstructive lung conditions.

Treatment of acute pain other than breakthrough pain (e.g. postoperative pain, headache, migraine).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients and their carers must be instructed that Effentora contains an active substance in an amount that can be fatal, especially to a child. Therefore they must keep all tablets out of the reach and sight of children.

In order to minimise the risks of opioid-related undesirable effects and to identify the effective dose, it is imperative that patients be monitored closely by health professionals during the titration process.

It is important that the long acting opioid treatment used to treat the patient's persistent pain has been stabilised before Effentora therapy begins and that the patient continues to be treated with the long acting opioid treatment whilst taking Effentora.

Respiratory depression

As with all opioids, there is a risk of clinically significant respiratory depression associated with the use of fentanyl. Improper patient selection (e.g., use in patients without maintenance opioid therapy) and/or improper dosing have resulted in fatal outcome with Effentora as well as with other fentanyl products.

Effentora should only be used for conditions specified in section 4.1.

Chronic obstructive pulmonary disease

Particular caution should be used when titrating Effentora in patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease or other medical conditions predisposing them to respiratory depression, as even normally therapeutic doses of Effentora may further decrease respiratory drive to the point of respiratory failure.

Increased intracranial pressure, impaired consciousness

Effentora should only be administered with extreme caution in patients who may be particularly susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention, such as those with evidence of increased intracranial pressure or impaired consciousness. Opioids may obscure the clinical course of a patient with a head injury and should be used only if clinically warranted.

Cardiac disease

Intravenous fentanyl may produce bradycardia. In clinical trials with Effentora, no clear evidence for bradycardia was observed. However, Effentora should be used with caution in patients with pre-existing bradyarrhythmias.

Hepatic or renal impairment

In addition, Effentora should be administered with caution to patients with hepatic or renal impairment. The influence of hepatic and renal impairment on the pharmacokinetics of the medicinal product has not been evaluated, however, when administered intravenously the clearance of fentanyl

has been shown to be altered in hepatic and renal impairment due to alterations in metabolic clearance and plasma proteins. After administration of Effentora, impaired hepatic and renal function may both increase the bioavailability of swallowed fentanyl and decrease its systemic clearance, which could lead to increased and prolonged opioid effects. Therefore, special care should be taken during the titration process in patients with moderate or severe hepatic or renal impairment.

Careful consideration should be given to patients with hypovolaemia and hypotension.

Tolerance, dependence

Tolerance and physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl. However, iatrogenic addiction following therapeutic use of opioids is rare.

Controlled sodium diet

This medicinal product contains 8 mg sodium per tablet. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fentanyl is metabolised mainly via the human cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4), therefore potential interactions may occur when Effentora is given concurrently with agents that affect CYP3A4 activity. Coadministration with agents that induce 3A4 activity may reduce the efficacy of Effentora. The concomitant use of Effentora with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, and nelfinavir) or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice, and verapamil) may result in increased fentanyl plasma concentrations, potentially causing serious adverse drug reactions including fatal respiratory depression. Patients receiving Effentora concomitantly with moderate or strong CYP3A4 inhibitors should be carefully monitored for an extended period of time. Dosage increase should be done with caution.

The concomitant use of other central nervous system depressants, including other opioids, sedatives or hypnotics, general anaesthetics, phenothiazines, tranquillisers, skeletal muscle relaxants, sedating antihistamines and alcohol may produce additive depressant effects.

Effentora is not recommended for use in patients who have received monoamine oxidase (MAO) inhibitors within 14 days because severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported with opioid analgesics.

The concomitant use of partial opioid agonists/antagonists (e.g. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) is not recommended. They have high affinity to opioid receptors with relatively low intrinsic activity and therefore partially antagonise the analgesic effect of fentanyl and may induce withdrawal symptoms in opioid dependant patients.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fentanyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Effentora should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

Following long-term treatment, fentanyl may cause withdrawal in the new-born infant. It is advised not to use fentanyl during labour and delivery (including caesarean section) because fentanyl passes through the placenta and may cause respiratory depression in the foetus. If Effentora is administered, an antidote for the child should be readily available.

Fentanyl passes into breast milk and may cause sedation and respiratory depression in the breast-fed child. Fentanyl should not be used by breastfeeding women and breastfeeding should not be restarted until at least 48 hours after the last administration of fentanyl.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, opioid analgesics impair the mental and/or physical ability required for the performance of potentially dangerous tasks (e.g., driving a car or operating machinery). Patients should be advised not to drive or operate machinery if they experience somnolence, dizziness, or visual disturbance while taking Effentora and not to drive or operate machinery until they know how they react.

4.8 Undesirable effects

Typical opioid undesirable effects are to be expected with Effentora. Frequently, these will cease or decrease in intensity with continued use of the medicinal product, as the patient is titrated to the most appropriate dose. However, the most serious adverse reactions are respiratory depression (potentially leading to apnoea or respiratory arrest), circulatory depression, hypotension and shock and all patients should be closely monitored for these.

The clinical studies of Effentora were designed to evaluate safety and efficacy in treating BTP and all patients were also taking concomitant opioids, such as sustained-release morphine or transdermal fentanyl, for their persistent pain. Therefore it is not possible to definitively separate the effects of Effentora alone.

The following adverse reactions have been reported with Effentora during clinical studies and post marketing experience. Adverse reactions are listed below as MedDRA preferred term by system organ class and frequency (frequencies are defined as: very common $\geq 1/10$, common $\geq 1/100$ to $<1/10$, uncommon $\geq 1/1,000$ to $<1/100$, rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), not known (cannot be estimated from the available data); within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness:

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Investigations		Weight decreased	Platelet count decreased Heart rate increased Haematocrit decreased Haemoglobin decreased		
Cardiac disorders		Tachycardia	Bradycardia		
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia Neutropenia	Thrombocytopenia		
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Dysgeusia Somnolence Lethargy Tremor Sedation Hypoaesthesia Migraine	Depressed level of consciousness Disturbance in attention Balance disorder Dysarthria	Cognitive disorder Motor dysfunction	Loss of consciousness

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Eye disorders			Visual disturbance Ocular hyperaemia Blurred vision Visual acuity reduced	Abnormal sensation in eye Photopsia	
Ear and labyrinth disorders			Vertigo Tinnitus Ear discomfort		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea Pharyngolaryngeal pain	Respiratory depression Sleep apnoea syndrome		Respiratory arrest
Gastro-intestinal disorders	Nausea Vomiting	Constipation Stomatitis Dry mouth Diarrhoea Abdominal pain Gastro-oesophageal reflux disease Stomach discomfort Dyspepsia Toothache	Ileus Mouth ulceration Oral hypoesthesia Oral discomfort Oral mucosal discolouration Oral soft tissue disorder Glossodynia Tongue blistering Gingival pain Tongue ulceration Tongue disorder Oesophagitis Chapped lips Tooth disorder	Oral mucosal blistering Dry lip	
Renal and urinary disorders			Urinary retention		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Hyperhidrosis Rash	Cold sweat Facial swelling Generalised pruritus Alopecia	Onychorrhexis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia Back pain	Muscle twitching Muscular weakness		
Endocrine disorders				Hypogonadism	

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia			
Infections and infestations		Oral candidiasis	Pharyngitis	Oral pustule	
Injury, poisoning and procedural complications		Fall			
Vascular disorders		Hypotension Hypertension	Flushing Hot flush		
General disorders and administration site conditions	Application site reactions including bleeding, pain, ulcer, irritation, paraesthesia, anaesthesia, erythema, oedema, swelling and vesicles	Peripheral oedema Fatigue Asthenia Drug withdrawal syndrome Chills	Malaise Sluggishness Chest discomfort Feeling abnormal Feeling jittery Thirst Feeling cold Feeling hot		
Hepatobiliary disorders			Biliary dilatation		
Psychiatric disorders		Depression Anxiety Confusional state Insomnia	Euphoric mood Nervousness Hallucination Visual hallucination Mental status changes Drug dependence (addiction) Disorientation		

Tolerance, physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl.

Opioid withdrawal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhoea, anxiety and shivering have been observed in studies with Effentora.

Loss of consciousness and respiratory arrest have been observed in the context of overdose.

4.9 Overdose

The symptoms of fentanyl overdose are expected to be similar in nature to those of intravenous fentanyl and other opioids, and are an extension of its pharmacological actions, with the most serious significant effects being altered mental status, loss of consciousness, hypotension, respiratory depression, respiratory distress, and respiratory failure, which have resulted in death.

Immediate management of opioid overdose includes removal of the Effentora buccal tablet, if still in the mouth, ensuring a patent airway, physical and verbal stimulation of the patient, assessment of the

level of consciousness, ventilatory and circulatory status, and assisted ventilation (ventilatory support) if necessary.

For treatment of overdose (accidental ingestion) in the opioid-naïve person, intravenous access should be obtained and naloxone or other opioid antagonists should be employed as clinically indicated. The duration of respiratory depression following overdose may be longer than the effects of the opioid antagonist's action (e.g., the half-life of naloxone ranges from 30 to 81 minutes) and repeated administration may be necessary. Consult the Summary of Product Characteristics of the individual opioid antagonist for details about such use.

For treatment of overdose in opioid-maintained patients, intravenous access should be obtained. The judicious use of naloxone or another opioid antagonist may be warranted in some instances, but it is associated with the risk of precipitating an acute withdrawal syndrome.

Although muscle rigidity interfering with respiration has not been seen following the use of Effentora, this is possible with fentanyl and other opioids. If it occurs, it should be managed by the use of assisted ventilation, by an opioid antagonist, and as a final alternative, by a neuromuscular blocking agent.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: analgesics; opioids; phenylpiperidine derivatives; ATC code N02AB03.

Fentanyl is an opioid analgesic, interacting predominantly with the opioid μ -receptor. Its primary therapeutic actions are analgesia and sedation. Secondary pharmacological effects are respiratory depression, bradycardia, hypothermia, constipation, miosis, physical dependence and euphoria.

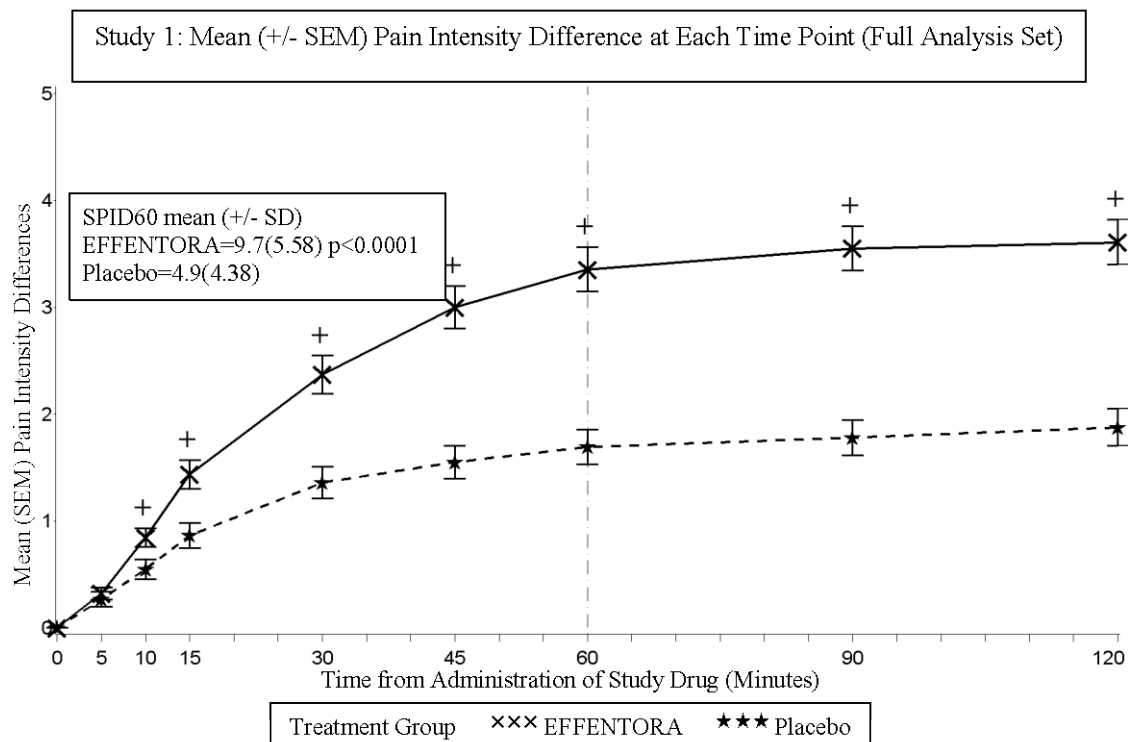
The analgesic effects of fentanyl are related to its plasma level. In general, the effective concentration and the concentration at which toxicity occurs increase with increasing tolerance to opioids. The rate of development of tolerance varies widely among individuals. As a result, the dose of Effentora should be individually titrated to achieve the desired effect (see section 4.2).

All opioid μ -receptor agonists, including fentanyl, produce dose dependent respiratory depression. The risk of respiratory depression is less in patients receiving chronic opioid therapy as these patients will develop tolerance to respiratory depressant effects.

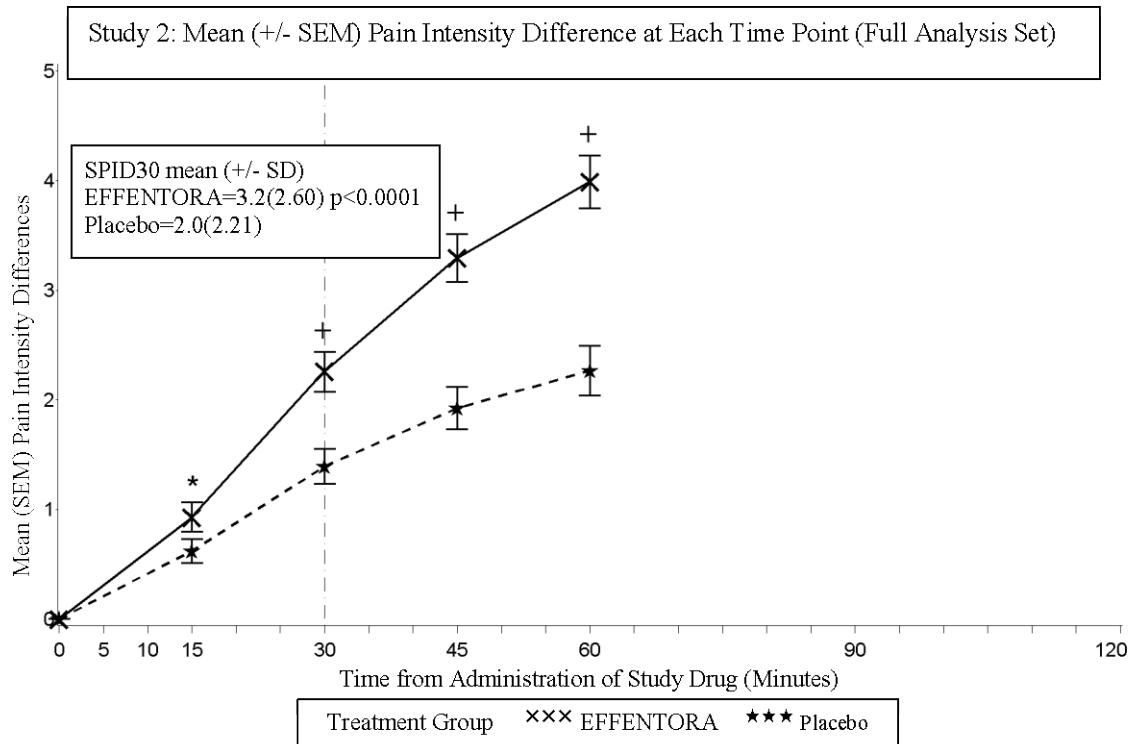
The safety and efficacy of Effentora have been evaluated in patients taking the drug at the onset of the breakthrough pain episode. Pre-emptive use of Effentora for predictable pain episodes was not investigated in the clinical trials. Two double-blind, randomized, placebo-controlled crossover studies have been conducted involving a total of 248 patients with BTP and cancer who experienced on average 1 to 4 episodes of BTP per day while taking maintenance opioid therapy. During an initial open-label phase, patients were titrated to an effective dose of Effentora. Patients who identified an effective dose entered the double-blind phase of the study. The primary efficacy variable was the patient's assessment of pain intensity. Patients assessed pain intensity on a 11-point scale. For each BTP episode, pain intensity was assessed prior to and at several time points after treatment.

Sixty-seven percent of the patients were able to be titrated to an effective dose.

In the pivotal clinical study (study 1), the primary endpoint was the average sum of differences in pain intensity scores from dosing to 60 minutes, inclusive (SPID60), which was statistically significant compared to placebo ($p < 0.0001$).



+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by an analysis of variance
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean



* p<0.01 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean

In the second pivotal study (study 2), the primary endpoint was SPID30, which was also statistically significant compared to placebo (p<0.0001).

Statistically significant improvement in pain intensity difference was seen with Effentora versus placebo as early as 10 minutes in Study 1 and as early as 15 minutes (earliest time point measured) in Study 2. These differences continued to be significant at each subsequent time point in each individual study.

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

Fentanyl is highly lipophilic and can be absorbed very rapidly through the oral mucosa and more slowly by the conventional gastrointestinal route. It is subject to first-pass hepatic and intestinal metabolism and the metabolites do not contribute to fentanyl's therapeutic effects.

Effentora employs a delivery technology which utilises an effervescent reaction which enhances the rate and extent of fentanyl absorbed through the buccal mucosa. Transient pH changes accompanying the effervescent reaction may optimise dissolution (at a lower pH) and membrane permeation (at a higher pH).

Dwell time (defined as the length of time that the tablet takes to fully disintegrate following buccal administration), does not affect early systemic exposure to fentanyl. A comparison study between one 400 mcg Effentora tablet administered either buccally (i.e., between the cheek and the gum) or sublingually met the criteria of bioequivalence.

The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of Effentora has not been studied.

Absorption:

Following oromucosal administration of Effentora, fentanyl is readily absorbed with an absolute bioavailability of 65%. The absorption profile of Effentora is largely the result of an initial rapid absorption from the buccal mucosa, with peak plasma concentrations following venous sampling generally attained within an hour after oromucosal administration. Approximately 50% of the total dose administered is rapidly absorbed transmucosally and becomes systemically available. The remaining half of the total dose is swallowed and slowly absorbed from the gastrointestinal tract. About 30% of the amount swallowed (50% of the total dose) escapes hepatic and intestinal first-pass elimination and becomes systemically available.

The main pharmacokinetic parameters are shown in the following table.

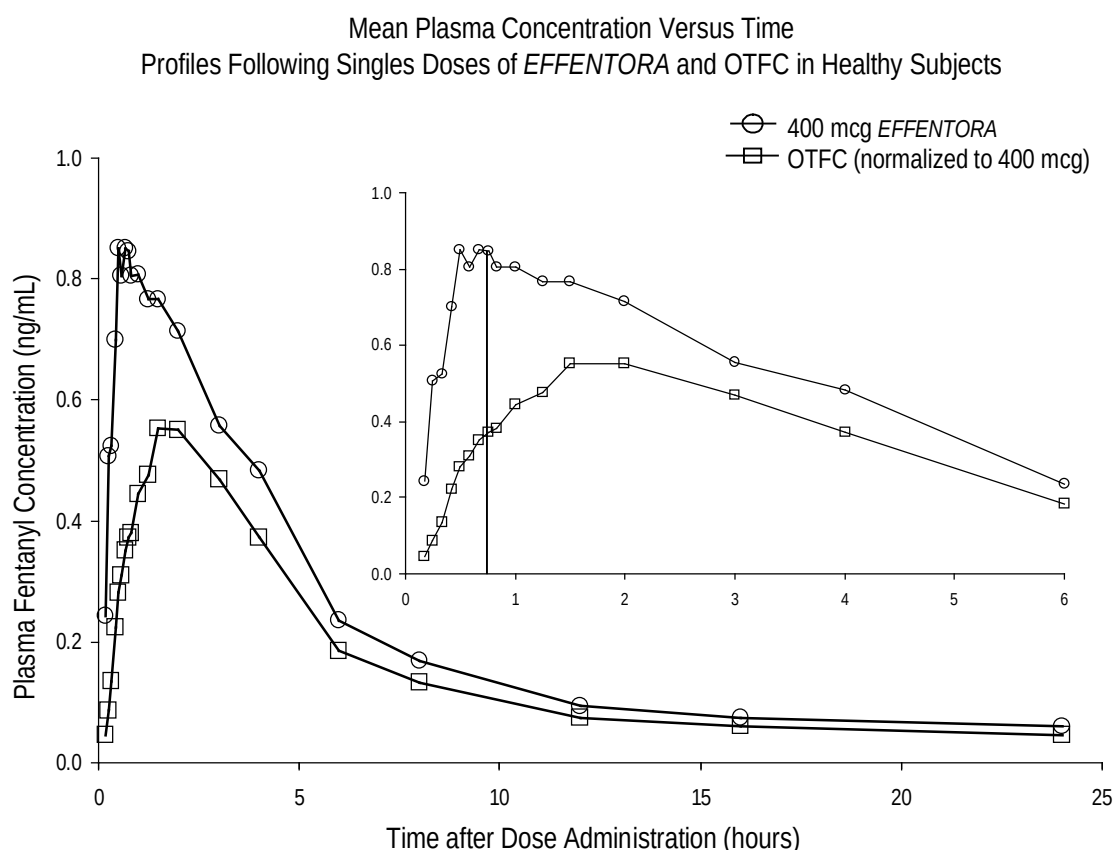
Pharmacokinetic Parameters* in Adult Subjects Receiving Effentora

Pharmacokinetic parameter (mean)	Effentora 400 micrograms
Absolute bioavailability	65% ($\pm 20\%$)
Fraction absorbed transmucosally	48% ($\pm 31.8\%$)
T_{max} (minute) **	46.8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1.02 (± 0.42)
AUC_{0-tmax} (ng.hr/ml)	0.40 (± 0.18)
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	6.48 (± 2.98)

* Based on venous blood samples (plasma). Fentanyl citrate concentrations obtained in serum were higher than in plasma: Serum AUC and C_{max} were approximately 20% and 30% higher than plasma AUC and C_{max}, respectively. The reason of this difference is unknown.

** Data for T_{max} presented as median (range).

In pharmacokinetic studies that compared the absolute and relative bioavailability of Effentora and oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC), the rate and extent of fentanyl absorption in Effentora demonstrated exposure that was between 30% to 50% greater than that for oral transmucosal fentanyl citrate. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.



OTFC data was dose adjusted (800 mcg to 400 mcg)

Differences in exposure with Effentora were observed in a clinical study with patients with grade 1 mucositis. C_{max} and AUC₀₋₈ were 1% and 25% higher in patients with mucositis compared to those without mucositis, respectively. The differences observed were not clinically significant.

Distribution

Fentanyl is highly lipophilic and is well distributed beyond the vascular system, with a large apparent volume of distribution. After buccal administration of Effentora, fentanyl undergoes initial rapid distribution that represents an equilibration of fentanyl between plasma and the highly perfused tissues (brain, heart and lungs). Subsequently, fentanyl is redistributed between the deep tissue compartment (muscle and fat) and the plasma.

The plasma protein binding of fentanyl is 80% to 85%. The main binding protein is alpha-1-acid glycoprotein, but both albumin and lipoproteins contribute to some extent. The free fraction of fentanyl increases with acidosis.

Biotransformation

The metabolic pathways following buccal administration of Effentora have not been characterised in clinical studies. Fentanyl is metabolised in the liver and in the intestinal mucosa to norfentanyl by CYP3A4 isoform. Norfentanyl is not pharmacologically active in animal studies. More than 90% of the administered dose of fentanyl is eliminated by biotransformation to N-dealkylated and hydroxylated inactive metabolites.

Elimination

Following the intravenous administration of fentanyl, less than 7% of the administered dose is excreted unchanged in the urine, and only about 1% is excreted unchanged in the faeces. The metabolites are mainly excreted in the urine, while faecal excretion is less important.

Following the administration of Effentora, the terminal elimination phase of fentanyl is the result of the redistribution between plasma and a deep tissue compartment. This phase of elimination is slow, resulting in a median terminal elimination half-life $t_{1/2}$ of approximately 22 hours following buccal administration of the effervescent formulation and approximately 18 hours following intravenous administration. The total plasma clearance of fentanyl following intravenous administration is approximately 42 L/h.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality from 100 micrograms to 1000 micrograms has been demonstrated.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenicity.

Embryo-foetal developmental toxicity studies conducted in rats and rabbits revealed no compound-induced malformations or developmental variations when administered during the period of organogenesis.

In a fertility and early embryonic development study in rats, a male-mediated effect was observed at high doses (300 mcg/kg/day, s.c.) and is consistent with the sedative effects of fentanyl in animal studies.

In studies on pre and postnatal development in rats the survival rate of offspring was significantly reduced at doses causing severe maternal toxicity. Further findings at maternally toxic doses in F1 pups were delayed physical development, sensory functions, reflexes and behaviour. These effects could either be indirect effects due to altered maternal care and/or decreased lactation rate or a direct effect of fentanyl on the pups.

Carcinogenicity studies (26-week dermal alternative bioassay in Tg.AC transgenic mice; two-year subcutaneous carcinogenicity study in rats) did not induce any findings indicative of oncogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Sodium starch glycolate type A
Sodium hydrogen carbonate
Sodium carbonate anhydrous
Citric acid anhydrous
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium laminated blister of PVC/Al foil/Polyamide/PVC with paper/polyester lidding.

Blister packs are supplied in cartons of 4 or 28 tablets. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Patients and carers must be advised to dispose of any unopened tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.

Any used or unused but no longer required product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/441/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

04/04/2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Effentora 200 micrograms buccal tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each buccal tablet contains 200 micrograms fentanyl (as citrate).

Excipient(s): Each tablet contains 16 mg of sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Buccal tablet.

Flat-faced, white, round bevelled-edge tablet, embossed on one side with a “C” and on the other side with “2”.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Effentora is indicated for the treatment of breakthrough pain (BTP) in adults with cancer who are already receiving maintenance opioid therapy for chronic cancer pain.

BTP is a transitory exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise controlled persistent pain.

Patients receiving maintenance opioid therapy are those who are taking at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 micrograms of transdermal fentanyl per hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of a physician experienced in the management of opioid therapy in cancer patients. Physicians should keep in mind the potential of abuse of fentanyl. Patients should be instructed not to use two different formulations of fentanyl concurrently for the treatment of breakthrough pain, and to dispose of any fentanyl product prescribed for BTP when switching to Effentora. The number of tablet strengths available to the patients at any time should be minimised to prevent confusion and potential overdose.

Dose titration

Effentora should be individually titrated to an “effective” dose that provides adequate analgesia and minimises undesirable effects. In clinical studies, the effective dose of Effentora for BTP was not predictable from the daily maintenance dose of opioid.

Patients should be carefully monitored until an effective dose is reached.

Titration in patients not switching from other fentanyl containing products

The initial dose of Effentora should be 100 micrograms, titrating upwards as necessary through the range of available tablets strengths (100, 200, 400, 600, 800 micrograms).

Titration in patients switching from other fentanyl containing products

Due to different absorption profiles, switching must not be done at a 1:1 ratio. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.

Method of titration

During titration, if adequate analgesia is not obtained within 30 minutes after the start of administration of a single tablet, a second Effentora tablet of the same strength may be used.

If treatment of a BTP episode requires more than one tablet, an increase in dose to the next higher available strength should be considered to treat the next BTP episode.

During titration, multiple tablets may be used: up to four 100 micrograms or up to four 200 micrograms tablets may be used to treat a single episode of BTP during dose titration according to the following schedule:

- If the initial 100 micrograms tablet is not efficacious, the patient can be instructed to treat the next episode of BTP with two 100 micrograms tablets. It is recommended that one tablet should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 200 micrograms tablet of Effentora.
- If a single 200 micrograms tablet of Effentora (or two 100 micrograms tablets) is not considered to be efficacious the patient can be instructed to use two 200 micrograms tablets (or four 100 micrograms tablets) to treat the next episode of BTP. It is recommended that two tablets should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 400 micrograms tablet of Effentora.
- For titration to 600 micrograms and 800 micrograms, tablets of 200 micrograms should be used.

Doses above 800 micrograms were not evaluated in clinical studies.

No more than two tablets should be used to treat any individual BTP episode, except when titrating using up to four tablets as described above.

Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during titration.

Maintenance therapy

Once an effective dose has been established during titration, patients should continue to take this dose as a single tablet of that given strength. Breakthrough pain episodes may vary in intensity and the required Effentora dose might increase over time due to progression of the underlying cancer disease. In these cases, a second tablet of the same strength may be used. If a second tablet of Effentora was required for several consecutive times, the usual maintenance dose is to be readjusted (see below). Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during maintenance therapy.

Dose readjustment

The maintenance dose of Effentora should be increased when a patient requires more than one tablet per BTP episode for several consecutive BTP episodes. For dose-readjustment the same principles apply as outlined for *dose titration* (see above).

Dose readjustment of the background opioid therapy may be required if patients consistently present with more than four BTP episodes per 24 hours.

Discontinuation of therapy

Effentora should be immediately discontinued if no longer required.

Use in children and adolescents:

Effentora is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in the elderly (older than 65 years):

In clinical studies patients older than 65 years tended to titrate to a lower effective dose than younger patients. It is recommended that increased caution should be exercised in titrating the dose of Effentora in elderly patients.

Hepatic or renal impairment:

Effentora should be administered with caution to patients with moderate or severe hepatic or renal impairment (see section 4.4).

Patients with xerostomia:

Patients experiencing xerostomia are advised to drink water to moisten the buccal cavity prior to administration of Effentora. If this recommendation does not result in an appropriate effervescence, then a switch of therapy may be advised.

Method of administration:

Effentora tablet once exposed to moisture utilises an effervescent reaction to deliver the active substance. Therefore patients should be instructed not to open the blister until ready to place the tablet in the buccal cavity.

Opening the blister package

Patients should be instructed NOT to attempt to push the tablet through the blister because this could damage the buccal tablet. The correct method of releasing the tablet from the blister is:

One of the blister units should be separated from the blister card by tearing it apart at the perforations. The blister unit should then be flexed along the line printed on the backing foil where indicated. The backing foil should be peeled back to expose the tablet.

Patients should be instructed not to attempt to crush or split the tablet.

The tablet should not be stored once removed from the blister package as the tablet integrity can not be guaranteed and a risk of accidental exposure to a tablet can occur.

Tablet administration

Patients should remove the tablet from the blister unit and immediately place the entire Effentora tablet in the buccal cavity (near a molar between the cheek and gum).

The Effentora tablet should not be sucked, chewed or swallowed, as this will result in lower plasma concentrations than when taken as directed.

Effentora should be placed and retained within the buccal cavity for a period sufficient to allow disintegration of the tablet which usually takes approximately 14-25 minutes.

Alternatively, the tablet could be placed sublingually (see section 5.2).

After 30 minutes, if remnants from the Effentora tablet remain, they may be swallowed with a glass of water.

The length of time that the tablet takes to fully disintegrate following oromucosal administration does not appear to affect early systemic exposure to fentanyl.

Patients should not consume any food and drink when a tablet is in the buccal cavity. In case of buccal mucosa irritation, a change in tablet placement within the buccal cavity should be recommended.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Patients without maintenance opioid therapy (see section 4.1) as there is an increased risk of respiratory depression.

Severe respiratory depression or severe obstructive lung conditions.

Treatment of acute pain other than breakthrough pain (e.g. postoperative pain, headache, migraine).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients and their carers must be instructed that Effentora contains an active substance in an amount that can be fatal, especially to a child. Therefore they must keep all tablets out of the reach and sight of children.

In order to minimise the risks of opioid-related undesirable effects and to identify the effective dose, it is imperative that patients be monitored closely by health professionals during the titration process.

It is important that the long acting opioid treatment used to treat the patient's persistent pain has been stabilised before Effentora therapy begins and that the patient continues to be treated with the long acting opioid treatment whilst taking Effentora.

Respiratory depression

As with all opioids, there is a risk of clinically significant respiratory depression associated with the use of fentanyl. Improper patient selection (e.g., use in patients without maintenance opioid therapy) and/or improper dosing have resulted in fatal outcome with Effentora as well as with other fentanyl products.

Effentora should only be used for conditions specified in section 4.1.

Chronic obstructive pulmonary disease

Particular caution should be used when titrating Effentora in patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease or other medical conditions predisposing them to respiratory depression, as even normally therapeutic doses of Effentora may further decrease respiratory drive to the point of respiratory failure.

Increased intracranial pressure, impaired consciousness

Effentora should only be administered with extreme caution in patients who may be particularly susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention, such as those with evidence of increased intracranial pressure or impaired consciousness. Opioids may obscure the clinical course of a patient with a head injury and should be used only if clinically warranted.

Cardiac disease

Intravenous fentanyl may produce bradycardia. In clinical trials with Effentora, no clear evidence for bradycardia was observed. However, Effentora should be used with caution in patients with pre-existing bradyarrhythmias.

Hepatic or renal impairment

In addition, Effentora should be administered with caution to patients with hepatic or renal impairment. The influence of hepatic and renal impairment on the pharmacokinetics of the medicinal product has not been evaluated, however, when administered intravenously the clearance of fentanyl

has been shown to be altered in hepatic and renal impairment due to alterations in metabolic clearance and plasma proteins. After administration of Effentora, impaired hepatic and renal function may both increase the bioavailability of swallowed fentanyl and decrease its systemic clearance, which could lead to increased and prolonged opioid effects. Therefore, special care should be taken during the titration process in patients with moderate or severe hepatic or renal impairment.

Careful consideration should be given to patients with hypovolaemia and hypotension.

Tolerance, dependence

Tolerance and physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl. However, iatrogenic addiction following therapeutic use of opioids is rare.

Controlled sodium diet

This medicinal product contains 16 mg sodium per tablet. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fentanyl is metabolised mainly via the human cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4), therefore potential interactions may occur when Effentora is given concurrently with agents that affect CYP3A4 activity. Coadministration with agents that induce 3A4 activity may reduce the efficacy of Effentora. The concomitant use of Effentora with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, and nelfinavir) or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice, and verapamil) may result in increased fentanyl plasma concentrations, potentially causing serious adverse drug reactions including fatal respiratory depression. Patients receiving Effentora concomitantly with moderate or strong CYP3A4 inhibitors should be carefully monitored for an extended period of time. Dosage increase should be done with caution.

The concomitant use of other central nervous system depressants, including other opioids, sedatives or hypnotics, general anaesthetics, phenothiazines, tranquillisers, skeletal muscle relaxants, sedating antihistamines and alcohol may produce additive depressant effects.

Effentora is not recommended for use in patients who have received monoamine oxidase (MAO) inhibitors within 14 days because severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported with opioid analgesics.

The concomitant use of partial opioid agonists/antagonists (e.g. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) is not recommended. They have high affinity to opioid receptors with relatively low intrinsic activity and therefore partially antagonise the analgesic effect of fentanyl and may induce withdrawal symptoms in opioid dependant patients.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fentanyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Effentora should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

Following long-term treatment, fentanyl may cause withdrawal in the new-born infant. It is advised not to use fentanyl during labour and delivery (including caesarean section) because fentanyl passes through the placenta and may cause respiratory depression in the foetus. If Effentora is administered, an antidote for the child should be readily available.

Fentanyl passes into breast milk and may cause sedation and respiratory depression in the breast-fed child. Fentanyl should not be used by breastfeeding women and breastfeeding should not be restarted until at least 48 hours after the last administration of fentanyl.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, opioid analgesics impair the mental and/or physical ability required for the performance of potentially dangerous tasks (e.g., driving a car or operating machinery). Patients should be advised not to drive or operate machinery if they experience somnolence, dizziness, or visual disturbance while taking Effentora and not to drive or operate machinery until they know how they react.

4.8 Undesirable effects

Typical opioid undesirable effects are to be expected with Effentora. Frequently, these will cease or decrease in intensity with continued use of the medicinal product, as the patient is titrated to the most appropriate dose. However, the most serious adverse reactions are respiratory depression (potentially leading to apnoea or respiratory arrest), circulatory depression, hypotension and shock and all patients should be closely monitored for these.

The clinical studies of Effentora were designed to evaluate safety and efficacy in treating BTP and all patients were also taking concomitant opioids, such as sustained-release morphine or transdermal fentanyl, for their persistent pain. Therefore it is not possible to definitively separate the effects of Effentora alone.

The following adverse reactions have been reported with Effentora during clinical studies and post marketing experience. Adverse reactions are listed below as MedDRA preferred term by system organ class and frequency (frequencies are defined as: very common $\geq 1/10$, common $\geq 1/100$ to $<1/10$, uncommon $\geq 1/1,000$ to $<1/100$, rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), not known (cannot be estimated from the available data); within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness:

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Investigations		Weight decreased	Platelet count decreased Heart rate increased Haematocrit decreased Haemoglobin decreased		
Cardiac disorders		Tachycardia	Bradycardia		
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia Neutropenia	Thrombocytopenia		
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Dysgeusia Somnolence Lethargy Tremor Sedation Hypoaesthesia Migraine	Depressed level of consciousness Disturbance in attention Balance disorder Dysarthria	Cognitive disorder Motor dysfunction	Loss of consciousness

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Eye disorders			Visual disturbance Ocular hyperaemia Blurred vision Visual acuity reduced	Abnormal sensation in eye Photopsia	
Ear and labyrinth disorders			Vertigo Tinnitus Ear discomfort		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea Pharyngolaryngeal pain	Respiratory depression Sleep apnoea syndrome		Respiratory arrest
Gastro-intestinal disorders	Nausea Vomiting	Constipation Stomatitis Dry mouth Diarrhoea Abdominal pain Gastro-oesophageal reflux disease Stomach discomfort Dyspepsia Toothache	Ileus Mouth ulceration Oral hypoesthesia Oral discomfort Oral mucosal discolouration Oral soft tissue disorder Glossodynia Tongue blistering Gingival pain Tongue ulceration Tongue disorder Oesophagitis Chapped lips Tooth disorder	Oral mucosal blistering Dry lip	
Renal and urinary disorders			Urinary retention		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Hyperhidrosis Rash	Cold sweat Facial swelling Generalised pruritus Alopecia	Onychorrhexis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia Back pain	Muscle twitching Muscular weakness		
Endocrine disorders				Hypogonadism	

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia			
Infections and infestations		Oral candidiasis	Pharyngitis	Oral pustule	
Injury, poisoning and procedural complications		Fall			
Vascular disorders		Hypotension Hypertension	Flushing Hot flush		
General disorders and administration site conditions	Application site reactions including bleeding, pain, ulcer, irritation, paraesthesia, anaesthesia, erythema, oedema, swelling and vesicles	Peripheral oedema Fatigue Asthenia Drug withdrawal syndrome Chills	Malaise Sluggishness Chest discomfort Feeling abnormal Feeling jittery Thirst Feeling cold Feeling hot		
Hepatobiliary disorders			Biliary dilatation		
Psychiatric disorders		Depression Anxiety Confusional state Insomnia	Euphoric mood Nervousness Hallucination Visual hallucination Mental status changes Drug dependence (addiction) Disorientation		

Tolerance, physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl.

Opioid withdrawal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhoea, anxiety and shivering have been observed in studies with Effentora.

Loss of consciousness and respiratory arrest have been observed in the context of overdose.

4.9 Overdose

The symptoms of fentanyl overdose are expected to be similar in nature to those of intravenous fentanyl and other opioids, and are an extension of its pharmacological actions, with the most serious significant effects being altered mental status, loss of consciousness, hypotension, respiratory depression, respiratory distress, and respiratory failure, which have resulted in death.

Immediate management of opioid overdose includes removal of the Effentora buccal tablet, if still in the mouth, ensuring a patent airway, physical and verbal stimulation of the patient, assessment of the

level of consciousness, ventilatory and circulatory status, and assisted ventilation (ventilatory support) if necessary.

For treatment of overdose (accidental ingestion) in the opioid-naive person, intravenous access should be obtained and naloxone or other opioid antagonists should be employed as clinically indicated. The duration of respiratory depression following overdose may be longer than the effects of the opioid antagonist's action (e.g., the half-life of naloxone ranges from 30 to 81 minutes) and repeated administration may be necessary. Consult the Summary of Product Characteristics of the individual opioid antagonist for details about such use.

For treatment of overdose in opioid-maintained patients, intravenous access should be obtained. The judicious use of naloxone or another opioid antagonist may be warranted in some instances, but it is associated with the risk of precipitating an acute withdrawal syndrome.

Although muscle rigidity interfering with respiration has not been seen following the use of Effentora, this is possible with fentanyl and other opioids. If it occurs, it should be managed by the use of assisted ventilation, by an opioid antagonist, and as a final alternative, by a neuromuscular blocking agent.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: analgesics; opioids; phenylpiperidine derivatives; ATC code N02AB03.

Fentanyl is an opioid analgesic, interacting predominantly with the opioid μ -receptor. Its primary therapeutic actions are analgesia and sedation. Secondary pharmacological effects are respiratory depression, bradycardia, hypothermia, constipation, miosis, physical dependence and euphoria.

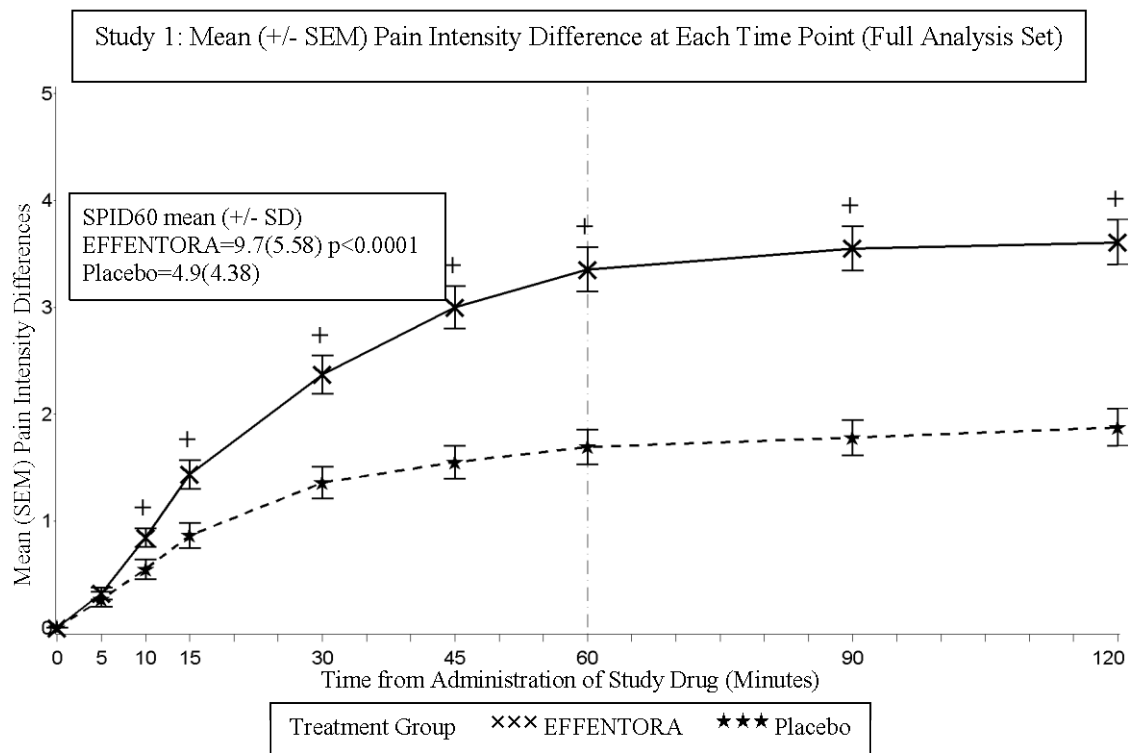
The analgesic effects of fentanyl are related to its plasma level. In general, the effective concentration and the concentration at which toxicity occurs increase with increasing tolerance to opioids. The rate of development of tolerance varies widely among individuals. As a result, the dose of Effentora should be individually titrated to achieve the desired effect (see section 4.2).

All opioid μ -receptor agonists, including fentanyl, produce dose dependent respiratory depression. The risk of respiratory depression is less in patients receiving chronic opioid therapy as these patients will develop tolerance to respiratory depressant effects.

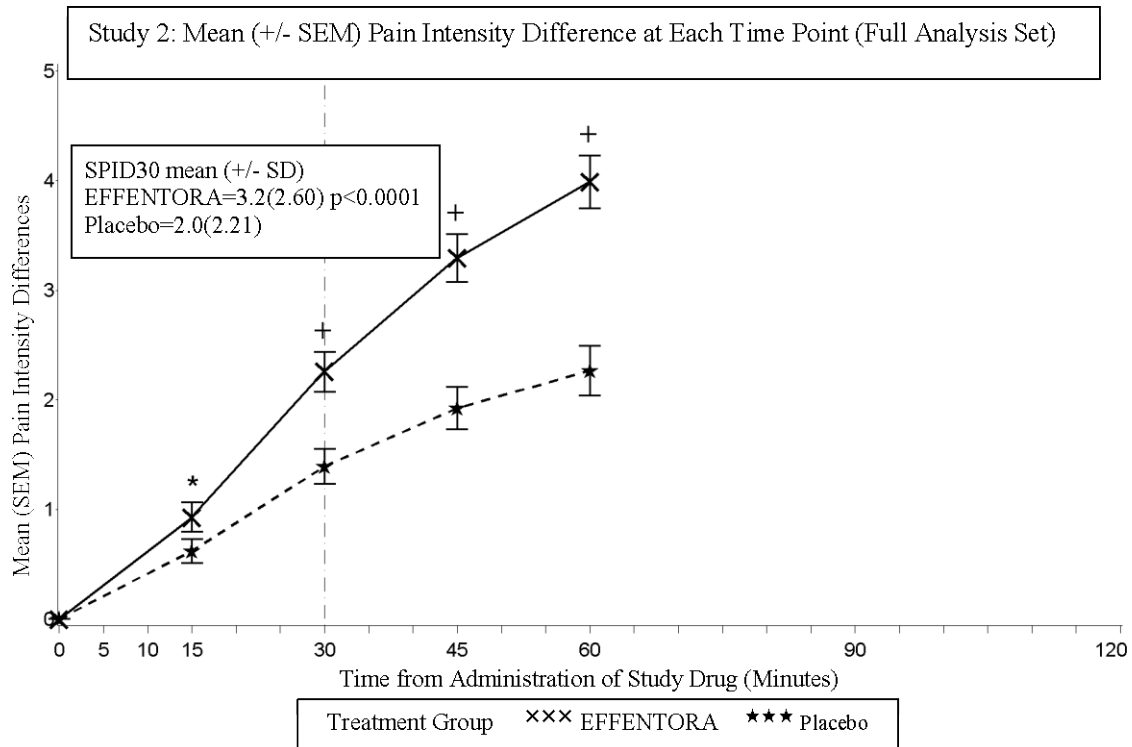
The safety and efficacy of Effentora have been evaluated in patients taking the drug at the onset of the breakthrough pain episode. Pre-emptive use of Effentora for predictable pain episodes was not investigated in the clinical trials. Two double-blind, randomized, placebo-controlled crossover studies have been conducted involving a total of 248 patients with BTP and cancer who experienced on average 1 to 4 episodes of BTP per day while taking maintenance opioid therapy. During an initial open-label phase, patients were titrated to an effective dose of Effentora. Patients who identified an effective dose entered the double-blind phase of the study. The primary efficacy variable was the patient's assessment of pain intensity. Patients assessed pain intensity on a 11-point scale. For each BTP episode, pain intensity was assessed prior to and at several time points after treatment.

Sixty-seven percent of the patients were able to be titrated to an effective dose.

In the pivotal clinical study (study 1), the primary endpoint was the average sum of differences in pain intensity scores from dosing to 60 minutes, inclusive (SPID60), which was statistically significant compared to placebo ($p < 0.0001$).



+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by an analysis of variance
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean



* p<0.01 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean

In the second pivotal study (study 2), the primary endpoint was SPID30, which was also statistically significant compared to placebo (p<0.0001).

Statistically significant improvement in pain intensity difference was seen with Effentora versus placebo as early as 10 minutes in Study 1 and as early as 15 minutes (earliest time point measured) in Study 2. These differences continued to be significant at each subsequent time point in each individual study.

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

Fentanyl is highly lipophilic and can be absorbed very rapidly through the oral mucosa and more slowly by the conventional gastrointestinal route. It is subject to first-pass hepatic and intestinal metabolism and the metabolites do not contribute to fentanyl's therapeutic effects.

Effentora employs a delivery technology which utilises an effervescent reaction which enhances the rate and extent of fentanyl absorbed through the buccal mucosa. Transient pH changes accompanying the effervescent reaction may optimise dissolution (at a lower pH) and membrane permeation (at a higher pH).

Dwell time (defined as the length of time that the tablet takes to fully disintegrate following buccal administration), does not affect early systemic exposure to fentanyl. A comparison study between one 400 mcg Effentora tablet administered either buccally (i.e., between the cheek and the gum) or sublingually met the criteria of bioequivalence.

The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of Effentora has not been studied.

Absorption:

Following oromucosal administration of Effentora, fentanyl is readily absorbed with an absolute bioavailability of 65%. The absorption profile of Effentora is largely the result of an initial rapid absorption from the buccal mucosa, with peak plasma concentrations following venous sampling generally attained within an hour after oromucosal administration. Approximately 50% of the total dose administered is rapidly absorbed transmucosally and becomes systemically available. The remaining half of the total dose is swallowed and slowly absorbed from the gastrointestinal tract. About 30% of the amount swallowed (50% of the total dose) escapes hepatic and intestinal first-pass elimination and becomes systemically available.

The main pharmacokinetic parameters are shown in the following table.

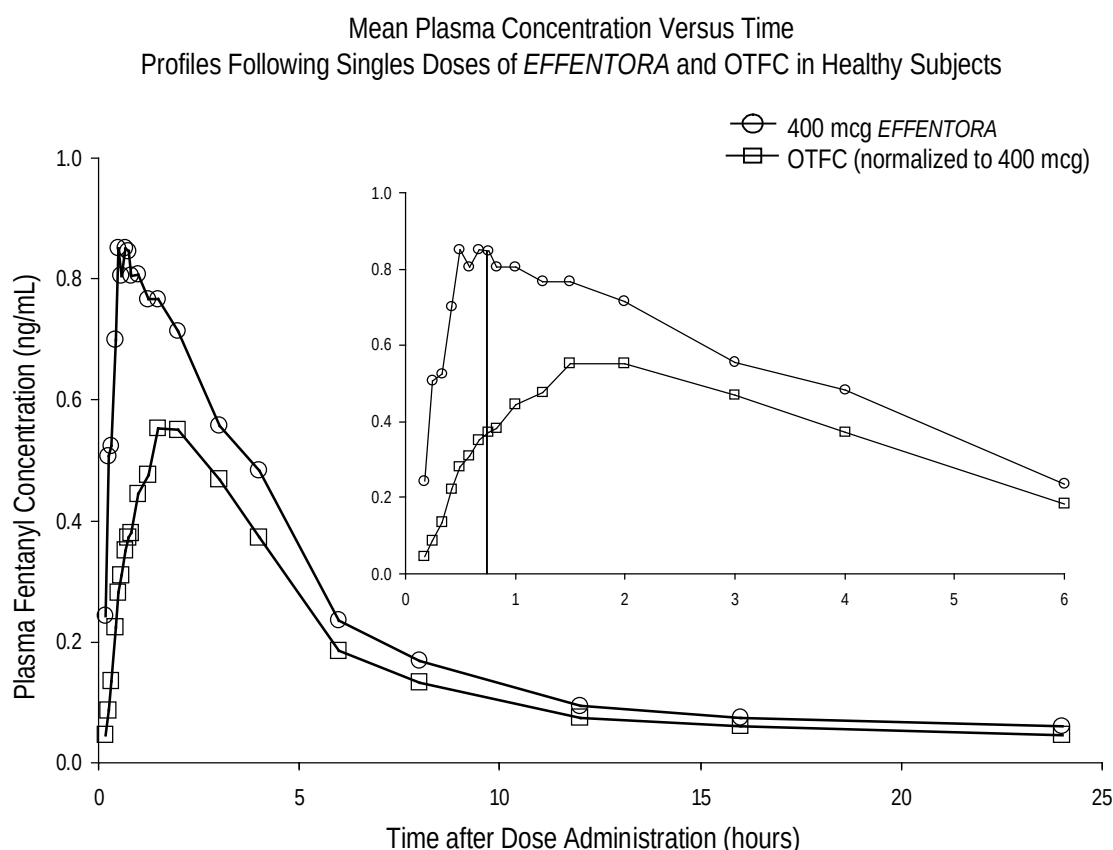
Pharmacokinetic Parameters* in Adult Subjects Receiving Effentora

Pharmacokinetic parameter (mean)	Effentora 400 micrograms
Absolute bioavailability	65% ($\pm 20\%$)
Fraction absorbed transmucosally	48% ($\pm 31.8\%$)
T_{max} (minute) **	46.8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1.02 (± 0.42)
AUC_{0-tmax} (ng.hr/ml)	0.40 (± 0.18)
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	6.48 (± 2.98)

* Based on venous blood samples (plasma). Fentanyl citrate concentrations obtained in serum were higher than in plasma: Serum AUC and C_{max} were approximately 20% and 30% higher than plasma AUC and C_{max}, respectively. The reason of this difference is unknown.

** Data for T_{max} presented as median (range).

In pharmacokinetic studies that compared the absolute and relative bioavailability of Effentora and oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC), the rate and extent of fentanyl absorption in Effentora demonstrated exposure that was between 30% to 50% greater than that for oral transmucosal fentanyl citrate. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.



OTFC data was dose adjusted (800 mcg to 400 mcg)

Differences in exposure with Effentora were observed in a clinical study with patients with grade 1 mucositis. C_{max} and AUC₀₋₈ were 1% and 25% higher in patients with mucositis compared to those without mucositis, respectively. The differences observed were not clinically significant.

Distribution

Fentanyl is highly lipophilic and is well distributed beyond the vascular system, with a large apparent volume of distribution. After buccal administration of Effentora, fentanyl undergoes initial rapid distribution that represents an equilibration of fentanyl between plasma and the highly perfused tissues (brain, heart and lungs). Subsequently, fentanyl is redistributed between the deep tissue compartment (muscle and fat) and the plasma.

The plasma protein binding of fentanyl is 80% to 85%. The main binding protein is alpha-1-acid glycoprotein, but both albumin and lipoproteins contribute to some extent. The free fraction of fentanyl increases with acidosis.

Biotransformation

The metabolic pathways following buccal administration of Effentora have not been characterised in clinical studies. Fentanyl is metabolised in the liver and in the intestinal mucosa to norfentanyl by CYP3A4 isoform. Norfentanyl is not pharmacologically active in animal studies. More than 90% of the administered dose of fentanyl is eliminated by biotransformation to N-dealkylated and hydroxylated inactive metabolites.

Elimination

Following the intravenous administration of fentanyl, less than 7% of the administered dose is excreted unchanged in the urine, and only about 1% is excreted unchanged in the faeces. The metabolites are mainly excreted in the urine, while faecal excretion is less important.

Following the administration of Effentora, the terminal elimination phase of fentanyl is the result of the redistribution between plasma and a deep tissue compartment. This phase of elimination is slow, resulting in a median terminal elimination half-life $t_{1/2}$ of approximately 22 hours following buccal administration of the effervescent formulation and approximately 18 hours following intravenous administration. The total plasma clearance of fentanyl following intravenous administration is approximately 42 L/h.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality from 100 micrograms to 1000 micrograms has been demonstrated.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenicity.

Embryo-foetal developmental toxicity studies conducted in rats and rabbits revealed no compound-induced malformations or developmental variations when administered during the period of organogenesis.

In a fertility and early embryonic development study in rats, a male-mediated effect was observed at high doses (300 mcg/kg/day, s.c.) and is consistent with the sedative effects of fentanyl in animal studies.

In studies on pre and postnatal development in rats the survival rate of offspring was significantly reduced at doses causing severe maternal toxicity. Further findings at maternally toxic doses in F1 pups were delayed physical development, sensory functions, reflexes and behaviour. These effects could either be indirect effects due to altered maternal care and/or decreased lactation rate or a direct effect of fentanyl on the pups.

Carcinogenicity studies (26-week dermal alternative bioassay in Tg.AC transgenic mice; two-year subcutaneous carcinogenicity study in rats) did not induce any findings indicative of oncogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Sodium starch glycolate type A
Sodium hydrogen carbonate
Sodium carbonate anhydrous
Citric acid anhydrous
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium laminated blister of PVC/Al foil/Polyamide/PVC with paper/polyester lidding.

Blister packs are supplied in cartons of 4 or 28 tablets. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Patients and carers must be advised to dispose of any unopened tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.

Any used or unused but no longer required product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/441/003-004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

04/04/2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Effentora 400 micrograms buccal tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each buccal tablet contains 400 micrograms fentanyl (as citrate).

Excipient(s): Each tablet contains 16 mg of sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Buccal tablet.

Flat-faced, white, round bevelled-edge tablet, embossed on one side with a “C” and on the other side with “4”.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Effentora is indicated for the treatment of breakthrough pain (BTP) in adults with cancer who are already receiving maintenance opioid therapy for chronic cancer pain.

BTP is a transitory exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise controlled persistent pain.

Patients receiving maintenance opioid therapy are those who are taking at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 micrograms of transdermal fentanyl per hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of a physician experienced in the management of opioid therapy in cancer patients. Physicians should keep in mind the potential of abuse of fentanyl. Patients should be instructed not to use two different formulations of fentanyl concurrently for the treatment of breakthrough pain, and to dispose of any fentanyl product prescribed for BTP when switching to Effentora. The number of tablet strengths available to the patients at any time should be minimised to prevent confusion and potential overdose.

Dose titration

Effentora should be individually titrated to an “effective” dose that provides adequate analgesia and minimises undesirable effects. In clinical studies, the effective dose of Effentora for BTP was not predictable from the daily maintenance dose of opioid.

Patients should be carefully monitored until an effective dose is reached.

Titration in patients not switching from other fentanyl containing products

The initial dose of Effentora should be 100 micrograms, titrating upwards as necessary through the range of available tablets strengths (100, 200, 400, 600, 800 micrograms).

Titration in patients switching from other fentanyl containing products

Due to different absorption profiles, switching must not be done at a 1:1 ratio. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.

Method of titration

During titration, if adequate analgesia is not obtained within 30 minutes after the start of administration of a single tablet, a second Effentora tablet of the same strength may be used.

If treatment of a BTP episode requires more than one tablet, an increase in dose to the next higher available strength should be considered to treat the next BTP episode.

During titration, multiple tablets may be used: up to four 100 micrograms or up to four 200 micrograms tablets may be used to treat a single episode of BTP during dose titration according to the following schedule:

- If the initial 100 micrograms tablet is not efficacious, the patient can be instructed to treat the next episode of BTP with two 100 micrograms tablets. It is recommended that one tablet should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 200 micrograms tablet of Effentora.
- If a single 200 micrograms tablet of Effentora (or two 100 micrograms tablets) is not considered to be efficacious the patient can be instructed to use two 200 micrograms tablets (or four 100 micrograms tablets) to treat the next episode of BTP. It is recommended that two tablets should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 400 micrograms tablet of Effentora.
- For titration to 600 micrograms and 800 micrograms, tablets of 200 micrograms should be used.

Doses above 800 micrograms were not evaluated in clinical studies.

No more than two tablets should be used to treat any individual BTP episode, except when titrating using up to four tablets as described above.

Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during titration.

Maintenance therapy

Once an effective dose has been established during titration, patients should continue to take this dose as a single tablet of that given strength. Breakthrough pain episodes may vary in intensity and the required Effentora dose might increase over time due to progression of the underlying cancer disease. In these cases, a second tablet of the same strength may be used. If a second tablet of Effentora was required for several consecutive times, the usual maintenance dose is to be readjusted (see below). Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during maintenance therapy.

Dose readjustment

The maintenance dose of Effentora should be increased when a patient requires more than one tablet per BTP episode for several consecutive BTP episodes. For dose-readjustment the same principles apply as outlined for *dose titration* (see above).

Dose readjustment of the background opioid therapy may be required if patients consistently present with more than four BTP episodes per 24 hours.

Discontinuation of therapy

Effentora should be immediately discontinued if no longer required.

Use in children and adolescents:

Effentora is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in the elderly (older than 65 years):

In clinical studies patients older than 65 years tended to titrate to a lower effective dose than younger patients. It is recommended that increased caution should be exercised in titrating the dose of Effentora in elderly patients.

Hepatic or renal impairment:

Effentora should be administered with caution to patients with moderate or severe hepatic or renal impairment (see section 4.4).

Patients with xerostomia:

Patients experiencing xerostomia are advised to drink water to moisten the buccal cavity prior to administration of Effentora. If this recommendation does not result in an appropriate effervescence, then a switch of therapy may be advised.

Method of administration:

Effentora tablet once exposed to moisture utilises an effervescent reaction to deliver the active substance. Therefore patients should be instructed not to open the blister until ready to place the tablet in the buccal cavity.

Opening the blister package

Patients should be instructed NOT to attempt to push the tablet through the blister because this could damage the buccal tablet. The correct method of releasing the tablet from the blister is:

One of the blister units should be separated from the blister card by tearing it apart at the perforations. The blister unit should then be flexed along the line printed on the backing foil where indicated. The backing foil should be peeled back to expose the tablet.

Patients should be instructed not to attempt to crush or split the tablet.

The tablet should not be stored once removed from the blister package as the tablet integrity can not be guaranteed and a risk of accidental exposure to a tablet can occur.

Tablet administration

Patients should remove the tablet from the blister unit and immediately place the entire Effentora tablet in the buccal cavity (near a molar between the cheek and gum).

The Effentora tablet should not be sucked, chewed or swallowed, as this will result in lower plasma concentrations than when taken as directed.

Effentora should be placed and retained within the buccal cavity for a period sufficient to allow disintegration of the tablet which usually takes approximately 14-25 minutes.

Alternatively, the tablet could be placed sublingually (see section 5.2).

After 30 minutes, if remnants from the Effentora tablet remain, they may be swallowed with a glass of water.

The length of time that the tablet takes to fully disintegrate following oromucosal administration does not appear to affect early systemic exposure to fentanyl.

Patients should not consume any food and drink when a tablet is in the buccal cavity.
In case of buccal mucosa irritation, a change in tablet placement within the buccal cavity should be recommended.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Patients without maintenance opioid therapy (see section 4.1) as there is an increased risk of respiratory depression.

Severe respiratory depression or severe obstructive lung conditions.

Treatment of acute pain other than breakthrough pain (e.g. postoperative pain, headache, migraine).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients and their carers must be instructed that Effentora contains an active substance in an amount that can be fatal, especially to a child. Therefore they must keep all tablets out of the reach and sight of children.

In order to minimise the risks of opioid-related undesirable effects and to identify the effective dose, it is imperative that patients be monitored closely by health professionals during the titration process.

It is important that the long acting opioid treatment used to treat the patient's persistent pain has been stabilised before Effentora therapy begins and that the patient continues to be treated with the long acting opioid treatment whilst taking Effentora.

Respiratory depression

As with all opioids, there is a risk of clinically significant respiratory depression associated with the use of fentanyl. Improper patient selection (e.g., use in patients without maintenance opioid therapy) and/or improper dosing have resulted in fatal outcome with Effentora as well as with other fentanyl products.

Effentora should only be used for conditions specified in section 4.1.

Chronic obstructive pulmonary disease

Particular caution should be used when titrating Effentora in patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease or other medical conditions predisposing them to respiratory depression, as even normally therapeutic doses of Effentora may further decrease respiratory drive to the point of respiratory failure.

Increased intracranial pressure, impaired consciousness

Effentora should only be administered with extreme caution in patients who may be particularly susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention, such as those with evidence of increased intracranial pressure or impaired consciousness. Opioids may obscure the clinical course of a patient with a head injury and should be used only if clinically warranted.

Cardiac disease

Intravenous fentanyl may produce bradycardia. In clinical trials with Effentora, no clear evidence for bradycardia was observed. However, Effentora should be used with caution in patients with pre-existing bradyarrhythmias.

Hepatic or renal impairment

In addition, Effentora should be administered with caution to patients with hepatic or renal impairment. The influence of hepatic and renal impairment on the pharmacokinetics of the medicinal product has not been evaluated, however, when administered intravenously the clearance of fentanyl

has been shown to be altered in hepatic and renal impairment due to alterations in metabolic clearance and plasma proteins. After administration of Effentora, impaired hepatic and renal function may both increase the bioavailability of swallowed fentanyl and decrease its systemic clearance, which could lead to increased and prolonged opioid effects. Therefore, special care should be taken during the titration process in patients with moderate or severe hepatic or renal impairment.

Careful consideration should be given to patients with hypovolaemia and hypotension.

Tolerance, dependence

Tolerance and physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl. However, iatrogenic addiction following therapeutic use of opioids is rare.

Controlled sodium diet

This medicinal product contains 16 mg sodium per tablet. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fentanyl is metabolised mainly via the human cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4), therefore potential interactions may occur when Effentora is given concurrently with agents that affect CYP3A4 activity. Coadministration with agents that induce 3A4 activity may reduce the efficacy of Effentora. The concomitant use of Effentora with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, and nelfinavir) or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice, and verapamil) may result in increased fentanyl plasma concentrations, potentially causing serious adverse drug reactions including fatal respiratory depression. Patients receiving Effentora concomitantly with moderate or strong CYP3A4 inhibitors should be carefully monitored for an extended period of time. Dosage increase should be done with caution.

The concomitant use of other central nervous system depressants, including other opioids, sedatives or hypnotics, general anaesthetics, phenothiazines, tranquillisers, skeletal muscle relaxants, sedating antihistamines and alcohol may produce additive depressant effects.

Effentora is not recommended for use in patients who have received monoamine oxidase (MAO) inhibitors within 14 days because severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported with opioid analgesics.

The concomitant use of partial opioid agonists/antagonists (e.g. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) is not recommended. They have high affinity to opioid receptors with relatively low intrinsic activity and therefore partially antagonise the analgesic effect of fentanyl and may induce withdrawal symptoms in opioid dependant patients.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fentanyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Effentora should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

Following long-term treatment, fentanyl may cause withdrawal in the new-born infant. It is advised not to use fentanyl during labour and delivery (including caesarean section) because fentanyl passes through the placenta and may cause respiratory depression in the foetus. If Effentora is administered, an antidote for the child should be readily available.

Fentanyl passes into breast milk and may cause sedation and respiratory depression in the breast-fed child. Fentanyl should not be used by breastfeeding women and breastfeeding should not be restarted until at least 48 hours after the last administration of fentanyl.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, opioid analgesics impair the mental and/or physical ability required for the performance of potentially dangerous tasks (e.g., driving a car or operating machinery). Patients should be advised not to drive or operate machinery if they experience somnolence, dizziness, or visual disturbance while taking Effentora and not to drive or operate machinery until they know how they react.

4.8 Undesirable effects

Typical opioid undesirable effects are to be expected with Effentora. Frequently, these will cease or decrease in intensity with continued use of the medicinal product, as the patient is titrated to the most appropriate dose. However, the most serious adverse reactions are respiratory depression (potentially leading to apnoea or respiratory arrest), circulatory depression, hypotension and shock and all patients should be closely monitored for these.

The clinical studies of Effentora were designed to evaluate safety and efficacy in treating BTP and all patients were also taking concomitant opioids, such as sustained-release morphine or transdermal fentanyl, for their persistent pain. Therefore it is not possible to definitively separate the effects of Effentora alone.

The following adverse reactions have been reported with Effentora during clinical studies and post marketing experience. Adverse reactions are listed below as MedDRA preferred term by system organ class and frequency (frequencies are defined as: very common $\geq 1/10$, common $\geq 1/100$ to $<1/10$, uncommon $\geq 1/1,000$ to $<1/100$, rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), not known (cannot be estimated from the available data); within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness:

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Investigations		Weight decreased	Platelet count decreased Heart rate increased Haematocrit decreased Haemoglobin decreased		
Cardiac disorders		Tachycardia	Bradycardia		
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia Neutropenia	Thrombocytopenia		
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Dysgeusia Somnolence Lethargy Tremor Sedation Hypoaesthesia Migraine	Depressed level of consciousness Disturbance in attention Balance disorder Dysarthria	Cognitive disorder Motor dysfunction	Loss of consciousness

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Eye disorders			Visual disturbance Ocular hyperaemia Blurred vision Visual acuity reduced	Abnormal sensation in eye Photopsia	
Ear and labyrinth disorders			Vertigo Tinnitus Ear discomfort		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea Pharyngolaryngeal pain	Respiratory depression Sleep apnoea syndrome		Respiratory arrest
Gastro-intestinal disorders	Nausea Vomiting	Constipation Stomatitis Dry mouth Diarrhoea Abdominal pain Gastro-oesophageal reflux disease Stomach discomfort Dyspepsia Toothache	Ileus Mouth ulceration Oral hypoaesthesia Oral discomfort Oral mucosal discolouration Oral soft tissue disorder Glossodynia Tongue blistering Gingival pain Tongue ulceration Tongue disorder Oesophagitis Chapped lips Tooth disorder	Oral mucosal blistering Dry lip	
Renal and urinary disorders			Urinary retention		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Hyperhidrosis Rash	Cold sweat Facial swelling Generalised pruritus Alopecia	Onychorrhexis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia Back pain	Muscle twitching Muscular weakness		
Endocrine disorders				Hypogonadism	

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia			
Infections and infestations		Oral candidiasis	Pharyngitis	Oral pustule	
Injury, poisoning and procedural complications		Fall			
Vascular disorders		Hypotension Hypertension	Flushing Hot flush		
General disorders and administration site conditions	Application site reactions including bleeding, pain, ulcer, irritation, paraesthesia, anaesthesia, erythema, oedema, swelling and vesicles	Peripheral oedema Fatigue Asthenia Drug withdrawal syndrome Chills	Malaise Sluggishness Chest discomfort Feeling abnormal Feeling jittery Thirst Feeling cold Feeling hot		
Hepatobiliary disorders			Biliary dilatation		
Psychiatric disorders		Depression Anxiety Confusional state Insomnia	Euphoric mood Nervousness Hallucination Visual hallucination Mental status changes Drug dependence (addiction) Disorientation		

Tolerance, physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl.

Opioid withdrawal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhoea, anxiety and shivering have been observed in studies with Effentora.

Loss of consciousness and respiratory arrest have been observed in the context of overdose.

4.9 Overdose

The symptoms of fentanyl overdose are expected to be similar in nature to those of intravenous fentanyl and other opioids, and are an extension of its pharmacological actions, with the most serious significant effects being altered mental status, loss of consciousness, hypotension, respiratory depression, respiratory distress, and respiratory failure, which have resulted in death.

Immediate management of opioid overdose includes removal of the Effentora buccal tablet, if still in the mouth, ensuring a patent airway, physical and verbal stimulation of the patient, assessment of the

level of consciousness, ventilatory and circulatory status, and assisted ventilation (ventilatory support) if necessary.

For treatment of overdose (accidental ingestion) in the opioid-naïve person, intravenous access should be obtained and naloxone or other opioid antagonists should be employed as clinically indicated. The duration of respiratory depression following overdose may be longer than the effects of the opioid antagonist's action (e.g., the half-life of naloxone ranges from 30 to 81 minutes) and repeated administration may be necessary. Consult the Summary of Product Characteristics of the individual opioid antagonist for details about such use.

For treatment of overdose in opioid-maintained patients, intravenous access should be obtained. The judicious use of naloxone or another opioid antagonist may be warranted in some instances, but it is associated with the risk of precipitating an acute withdrawal syndrome.

Although muscle rigidity interfering with respiration has not been seen following the use of Effentora, this is possible with fentanyl and other opioids. If it occurs, it should be managed by the use of assisted ventilation, by an opioid antagonist, and as a final alternative, by a neuromuscular blocking agent.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: analgesics; opioids; phenylpiperidine derivatives; ATC code N02AB03.

Fentanyl is an opioid analgesic, interacting predominantly with the opioid μ -receptor. Its primary therapeutic actions are analgesia and sedation. Secondary pharmacological effects are respiratory depression, bradycardia, hypothermia, constipation, miosis, physical dependence and euphoria.

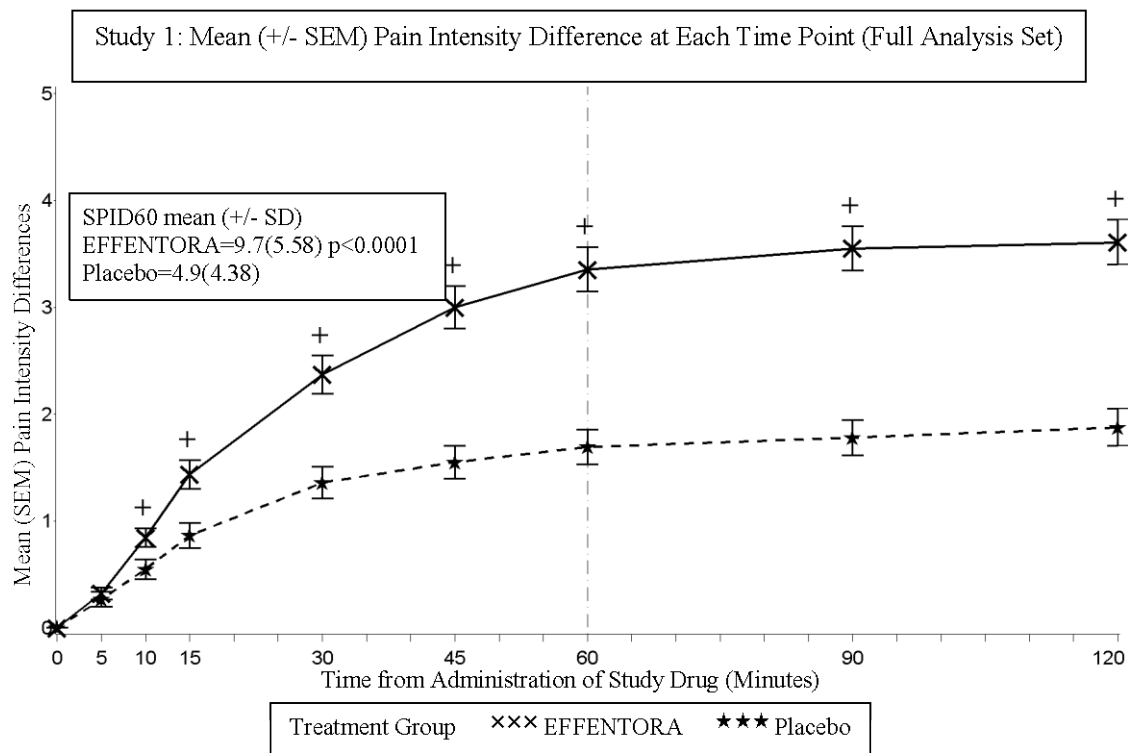
The analgesic effects of fentanyl are related to its plasma level. In general, the effective concentration and the concentration at which toxicity occurs increase with increasing tolerance to opioids. The rate of development of tolerance varies widely among individuals. As a result, the dose of Effentora should be individually titrated to achieve the desired effect (see section 4.2).

All opioid μ -receptor agonists, including fentanyl, produce dose dependent respiratory depression. The risk of respiratory depression is less in patients receiving chronic opioid therapy as these patients will develop tolerance to respiratory depressant effects.

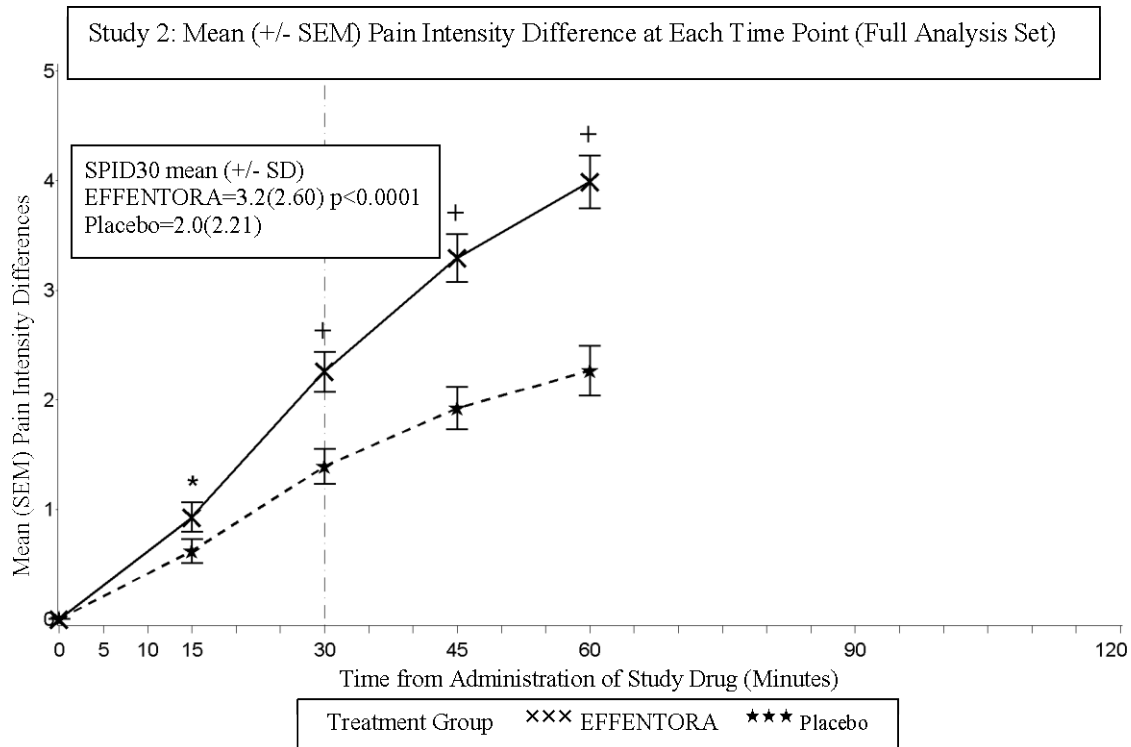
The safety and efficacy of Effentora have been evaluated in patients taking the drug at the onset of the breakthrough pain episode. Pre-emptive use of Effentora for predictable pain episodes was not investigated in the clinical trials. Two double-blind, randomized, placebo-controlled crossover studies have been conducted involving a total of 248 patients with BTP and cancer who experienced on average 1 to 4 episodes of BTP per day while taking maintenance opioid therapy. During an initial open-label phase, patients were titrated to an effective dose of Effentora. Patients who identified an effective dose entered the double-blind phase of the study. The primary efficacy variable was the patient's assessment of pain intensity. Patients assessed pain intensity on a 11-point scale. For each BTP episode, pain intensity was assessed prior to and at several time points after treatment.

Sixty-seven percent of the patients were able to be titrated to an effective dose.

In the pivotal clinical study (study 1), the primary endpoint was the average sum of differences in pain intensity scores from dosing to 60 minutes, inclusive (SPID60), which was statistically significant compared to placebo ($p < 0.0001$).



+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by an analysis of variance
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean



* p<0.01 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean

In the second pivotal study (study 2), the primary endpoint was SPID30, which was also statistically significant compared to placebo (p<0.0001).

Statistically significant improvement in pain intensity difference was seen with Effentora versus placebo as early as 10 minutes in Study 1 and as early as 15 minutes (earliest time point measured) in Study 2. These differences continued to be significant at each subsequent time point in each individual study.

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

Fentanyl is highly lipophilic and can be absorbed very rapidly through the oral mucosa and more slowly by the conventional gastrointestinal route. It is subject to first-pass hepatic and intestinal metabolism and the metabolites do not contribute to fentanyl's therapeutic effects.

Effentora employs a delivery technology which utilises an effervescent reaction which enhances the rate and extent of fentanyl absorbed through the buccal mucosa. Transient pH changes accompanying the effervescent reaction may optimise dissolution (at a lower pH) and membrane permeation (at a higher pH).

Dwell time (defined as the length of time that the tablet takes to fully disintegrate following buccal administration), does not affect early systemic exposure to fentanyl. A comparison study between one 400 mcg Effentora tablet administered either buccally (i.e., between the cheek and the gum) or sublingually met the criteria of bioequivalence.

The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of Effentora has not been studied.

Absorption:

Following oromucosal administration of Effentora, fentanyl is readily absorbed with an absolute bioavailability of 65%. The absorption profile of Effentora is largely the result of an initial rapid absorption from the buccal mucosa, with peak plasma concentrations following venous sampling generally attained within an hour after oromucosal administration. Approximately 50% of the total dose administered is rapidly absorbed transmucosally and becomes systemically available. The remaining half of the total dose is swallowed and slowly absorbed from the gastrointestinal tract. About 30% of the amount swallowed (50% of the total dose) escapes hepatic and intestinal first-pass elimination and becomes systemically available.

The main pharmacokinetic parameters are shown in the following table.

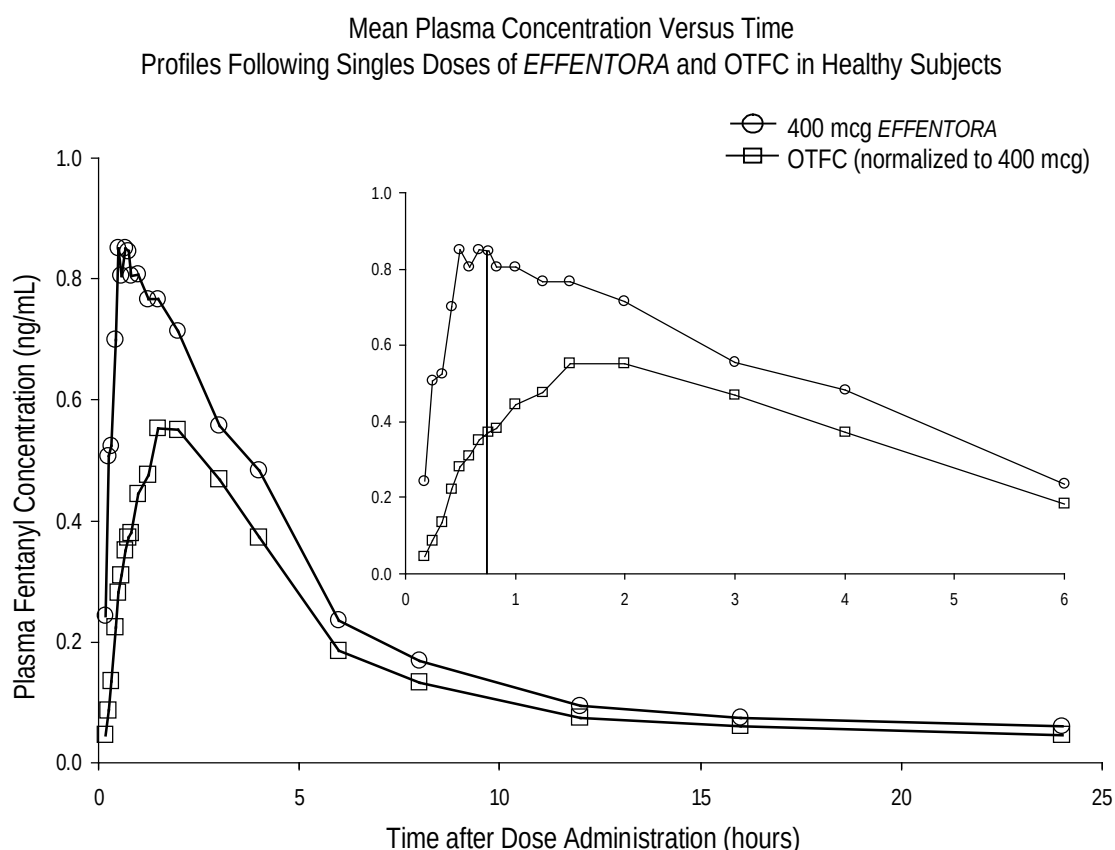
Pharmacokinetic Parameters* in Adult Subjects Receiving Effentora

Pharmacokinetic parameter (mean)	Effentora 400 micrograms
Absolute bioavailability	65% ($\pm 20\%$)
Fraction absorbed transmucosally	48% ($\pm 31.8\%$)
T_{max} (minute) **	46.8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1.02 (± 0.42)
AUC_{0-tmax} (ng.hr/ml)	0.40 (± 0.18)
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	6.48 (± 2.98)

* Based on venous blood samples (plasma). Fentanyl citrate concentrations obtained in serum were higher than in plasma: Serum AUC and C_{max} were approximately 20% and 30% higher than plasma AUC and C_{max}, respectively. The reason of this difference is unknown.

** Data for T_{max} presented as median (range).

In pharmacokinetic studies that compared the absolute and relative bioavailability of Effentora and oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC), the rate and extent of fentanyl absorption in Effentora demonstrated exposure that was between 30% to 50% greater than that for oral transmucosal fentanyl citrate. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.



OTFC data was dose adjusted (800 mcg to 400 mcg)

Differences in exposure with Effentora were observed in a clinical study with patients with grade 1 mucositis. C_{max} and AUC₀₋₈ were 1% and 25% higher in patients with mucositis compared to those without mucositis, respectively. The differences observed were not clinically significant.

Distribution

Fentanyl is highly lipophilic and is well distributed beyond the vascular system, with a large apparent volume of distribution. After buccal administration of Effentora, fentanyl undergoes initial rapid distribution that represents an equilibration of fentanyl between plasma and the highly perfused tissues (brain, heart and lungs). Subsequently, fentanyl is redistributed between the deep tissue compartment (muscle and fat) and the plasma.

The plasma protein binding of fentanyl is 80% to 85%. The main binding protein is alpha-1-acid glycoprotein, but both albumin and lipoproteins contribute to some extent. The free fraction of fentanyl increases with acidosis.

Biotransformation

The metabolic pathways following buccal administration of Effentora have not been characterised in clinical studies. Fentanyl is metabolised in the liver and in the intestinal mucosa to norfentanyl by CYP3A4 isoform. Norfentanyl is not pharmacologically active in animal studies. More than 90% of the administered dose of fentanyl is eliminated by biotransformation to N-dealkylated and hydroxylated inactive metabolites.

Elimination

Following the intravenous administration of fentanyl, less than 7% of the administered dose is excreted unchanged in the urine, and only about 1% is excreted unchanged in the faeces. The metabolites are mainly excreted in the urine, while faecal excretion is less important.

Following the administration of Effentora, the terminal elimination phase of fentanyl is the result of the redistribution between plasma and a deep tissue compartment. This phase of elimination is slow, resulting in a median terminal elimination half-life $t_{1/2}$ of approximately 22 hours following buccal administration of the effervescent formulation and approximately 18 hours following intravenous administration. The total plasma clearance of fentanyl following intravenous administration is approximately 42 L/h.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality from 100 micrograms to 1000 micrograms has been demonstrated.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenicity.

Embryo-foetal developmental toxicity studies conducted in rats and rabbits revealed no compound-induced malformations or developmental variations when administered during the period of organogenesis.

In a fertility and early embryonic development study in rats, a male-mediated effect was observed at high doses (300 mcg/kg/day, s.c.) and is consistent with the sedative effects of fentanyl in animal studies.

In studies on pre and postnatal development in rats the survival rate of offspring was significantly reduced at doses causing severe maternal toxicity. Further findings at maternally toxic doses in F1 pups were delayed physical development, sensory functions, reflexes and behaviour. These effects could either be indirect effects due to altered maternal care and/or decreased lactation rate or a direct effect of fentanyl on the pups.

Carcinogenicity studies (26-week dermal alternative bioassay in Tg.AC transgenic mice; two-year subcutaneous carcinogenicity study in rats) did not induce any findings indicative of oncogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Sodium starch glycolate type A
Sodium hydrogen carbonate
Sodium carbonate anhydrous
Citric acid anhydrous
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium laminated blister of PVC/Al foil/Polyamide/PVC with paper/polyester lidding.

Blister packs are supplied in cartons of 4 or 28 tablets. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Patients and carers must be advised to dispose of any unopened tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.

Any used or unused but no longer required product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/441/005-006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

04/04/2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Effentora 600 micrograms buccal tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each buccal tablet contains 600 micrograms fentanyl (as citrate).

Excipient(s): Each tablet contains 16 mg of sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Buccal tablet.

Flat-faced, white, round bevelled-edge tablet, embossed on one side with a “C” and on the other side with “6”.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Effentora is indicated for the treatment of breakthrough pain (BTP) in adults with cancer who are already receiving maintenance opioid therapy for chronic cancer pain.

BTP is a transitory exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise controlled persistent pain.

Patients receiving maintenance opioid therapy are those who are taking at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 micrograms of transdermal fentanyl per hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of a physician experienced in the management of opioid therapy in cancer patients. Physicians should keep in mind the potential of abuse of fentanyl. Patients should be instructed not to use two different formulations of fentanyl concurrently for the treatment of breakthrough pain, and to dispose of any fentanyl product prescribed for BTP when switching to Effentora. The number of tablet strengths available to the patients at any time should be minimised to prevent confusion and potential overdose.

Dose titration

Effentora should be individually titrated to an “effective” dose that provides adequate analgesia and minimises undesirable effects. In clinical studies, the effective dose of Effentora for BTP was not predictable from the daily maintenance dose of opioid.

Patients should be carefully monitored until an effective dose is reached.

Titration in patients not switching from other fentanyl containing products

The initial dose of Effentora should be 100 micrograms, titrating upwards as necessary through the range of available tablets strengths (100, 200, 400, 600, 800 micrograms).

Titration in patients switching from other fentanyl containing products

Due to different absorption profiles, switching must not be done at a 1:1 ratio. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.

Method of titration

During titration, if adequate analgesia is not obtained within 30 minutes after the start of administration of a single tablet, a second Effentora tablet of the same strength may be used.

If treatment of a BTP episode requires more than one tablet, an increase in dose to the next higher available strength should be considered to treat the next BTP episode.

During titration, multiple tablets may be used: up to four 100 micrograms or up to four 200 micrograms tablets may be used to treat a single episode of BTP during dose titration according to the following schedule:

- If the initial 100 micrograms tablet is not efficacious, the patient can be instructed to treat the next episode of BTP with two 100 micrograms tablets. It is recommended that one tablet should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 200 micrograms tablet of Effentora.
- If a single 200 micrograms tablet of Effentora (or two 100 micrograms tablets) is not considered to be efficacious the patient can be instructed to use two 200 micrograms tablets (or four 100 micrograms tablets) to treat the next episode of BTP. It is recommended that two tablets should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 400 micrograms tablet of Effentora.
- For titration to 600 micrograms and 800 micrograms, tablets of 200 micrograms should be used.

Doses above 800 micrograms were not evaluated in clinical studies.

No more than two tablets should be used to treat any individual BTP episode, except when titrating using up to four tablets as described above.

Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during titration.

Maintenance therapy

Once an effective dose has been established during titration, patients should continue to take this dose as a single tablet of that given strength. Breakthrough pain episodes may vary in intensity and the required Effentora dose might increase over time due to progression of the underlying cancer disease. In these cases, a second tablet of the same strength may be used. If a second tablet of Effentora was required for several consecutive times, the usual maintenance dose is to be readjusted (see below). Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during maintenance therapy.

Dose readjustment

The maintenance dose of Effentora should be increased when a patient requires more than one tablet per BTP episode for several consecutive BTP episodes. For dose-readjustment the same principles apply as outlined for *dose titration* (see above).

Dose readjustment of the background opioid therapy may be required if patients consistently present with more than four BTP episodes per 24 hours.

Discontinuation of therapy

Effentora should be immediately discontinued if no longer required.

Use in children and adolescents:

Effentora is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in the elderly (older than 65 years):

In clinical studies patients older than 65 years tended to titrate to a lower effective dose than younger patients. It is recommended that increased caution should be exercised in titrating the dose of Effentora in elderly patients.

Hepatic or renal impairment:

Effentora should be administered with caution to patients with moderate or severe hepatic or renal impairment (see section 4.4).

Patients with xerostomia:

Patients experiencing xerostomia are advised to drink water to moisten the buccal cavity prior to administration of Effentora. If this recommendation does not result in an appropriate effervescence, then a switch of therapy may be advised.

Method of administration:

Effentora tablet once exposed to moisture utilises an effervescent reaction to deliver the active substance. Therefore patients should be instructed not to open the blister until ready to place the tablet in the buccal cavity.

Opening the blister package

Patients should be instructed NOT to attempt to push the tablet through the blister because this could damage the buccal tablet. The correct method of releasing the tablet from the blister is:

One of the blister units should be separated from the blister card by tearing it apart at the perforations. The blister unit should then be flexed along the line printed on the backing foil where indicated. The backing foil should be peeled back to expose the tablet.

Patients should be instructed not to attempt to crush or split the tablet.

The tablet should not be stored once removed from the blister package as the tablet integrity can not be guaranteed and a risk of accidental exposure to a tablet can occur.

Tablet administration

Patients should remove the tablet from the blister unit and immediately place the entire Effentora tablet in the buccal cavity (near a molar between the cheek and gum).

The Effentora tablet should not be sucked, chewed or swallowed, as this will result in lower plasma concentrations than when taken as directed.

Effentora should be placed and retained within the buccal cavity for a period sufficient to allow disintegration of the tablet which usually takes approximately 14-25 minutes.

Alternatively, the tablet could be placed sublingually (see section 5.2).

After 30 minutes, if remnants from the Effentora tablet remain, they may be swallowed with a glass of water.

The length of time that the tablet takes to fully disintegrate following oromucosal administration does not appear to affect early systemic exposure to fentanyl.

Patients should not consume any food and drink when a tablet is in the buccal cavity.
In case of buccal mucosa irritation, a change in tablet placement within the buccal cavity should be recommended.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Patients without maintenance opioid therapy (see section 4.1) as there is an increased risk of respiratory depression.

Severe respiratory depression or severe obstructive lung conditions.

Treatment of acute pain other than breakthrough pain (e.g. postoperative pain, headache, migraine).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients and their carers must be instructed that Effentora contains an active substance in an amount that can be fatal, especially to a child. Therefore they must keep all tablets out of the reach and sight of children.

In order to minimise the risks of opioid-related undesirable effects and to identify the effective dose, it is imperative that patients be monitored closely by health professionals during the titration process.

It is important that the long acting opioid treatment used to treat the patient's persistent pain has been stabilised before Effentora therapy begins and that the patient continues to be treated with the long acting opioid treatment whilst taking Effentora.

Respiratory depression

As with all opioids, there is a risk of clinically significant respiratory depression associated with the use of fentanyl. Improper patient selection (e.g., use in patients without maintenance opioid therapy) and/or improper dosing have resulted in fatal outcome with Effentora as well as with other fentanyl products.

Effentora should only be used for conditions specified in section 4.1.

Chronic obstructive pulmonary disease

Particular caution should be used when titrating Effentora in patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease or other medical conditions predisposing them to respiratory depression, as even normally therapeutic doses of Effentora may further decrease respiratory drive to the point of respiratory failure.

Increased intracranial pressure, impaired consciousness

Effentora should only be administered with extreme caution in patients who may be particularly susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention, such as those with evidence of increased intracranial pressure or impaired consciousness. Opioids may obscure the clinical course of a patient with a head injury and should be used only if clinically warranted.

Cardiac disease

Intravenous fentanyl may produce bradycardia. In clinical trials with Effentora, no clear evidence for bradycardia was observed. However, Effentora should be used with caution in patients with pre-existing bradyarrhythmias.

Hepatic or renal impairment

In addition, Effentora should be administered with caution to patients with hepatic or renal impairment. The influence of hepatic and renal impairment on the pharmacokinetics of the medicinal product has not been evaluated, however, when administered intravenously the clearance of fentanyl

has been shown to be altered in hepatic and renal impairment due to alterations in metabolic clearance and plasma proteins. After administration of Effentora, impaired hepatic and renal function may both increase the bioavailability of swallowed fentanyl and decrease its systemic clearance, which could lead to increased and prolonged opioid effects. Therefore, special care should be taken during the titration process in patients with moderate or severe hepatic or renal impairment.

Careful consideration should be given to patients with hypovolaemia and hypotension.

Tolerance, dependence

Tolerance and physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl. However, iatrogenic addiction following therapeutic use of opioids is rare.

Controlled sodium diet

This medicinal product contains 16 mg sodium per tablet. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fentanyl is metabolised mainly via the human cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4), therefore potential interactions may occur when Effentora is given concurrently with agents that affect CYP3A4 activity. Coadministration with agents that induce 3A4 activity may reduce the efficacy of Effentora. The concomitant use of Effentora with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, and nelfinavir) or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice, and verapamil) may result in increased fentanyl plasma concentrations, potentially causing serious adverse drug reactions including fatal respiratory depression. Patients receiving Effentora concomitantly with moderate or strong CYP3A4 inhibitors should be carefully monitored for an extended period of time. Dosage increase should be done with caution.

The concomitant use of other central nervous system depressants, including other opioids, sedatives or hypnotics, general anaesthetics, phenothiazines, tranquillisers, skeletal muscle relaxants, sedating antihistamines and alcohol may produce additive depressant effects.

Effentora is not recommended for use in patients who have received monoamine oxidase (MAO) inhibitors within 14 days because severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported with opioid analgesics.

The concomitant use of partial opioid agonists/antagonists (e.g. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) is not recommended. They have high affinity to opioid receptors with relatively low intrinsic activity and therefore partially antagonise the analgesic effect of fentanyl and may induce withdrawal symptoms in opioid dependant patients.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fentanyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Effentora should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

Following long-term treatment, fentanyl may cause withdrawal in the new-born infant. It is advised not to use fentanyl during labour and delivery (including caesarean section) because fentanyl passes through the placenta and may cause respiratory depression in the foetus. If Effentora is administered, an antidote for the child should be readily available.

Fentanyl passes into breast milk and may cause sedation and respiratory depression in the breast-fed child. Fentanyl should not be used by breastfeeding women and breastfeeding should not be restarted until at least 48 hours after the last administration of fentanyl.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, opioid analgesics impair the mental and/or physical ability required for the performance of potentially dangerous tasks (e.g., driving a car or operating machinery). Patients should be advised not to drive or operate machinery if they experience somnolence, dizziness, or visual disturbance while taking Effentora and not to drive or operate machinery until they know how they react.

4.8 Undesirable effects

Typical opioid undesirable effects are to be expected with Effentora. Frequently, these will cease or decrease in intensity with continued use of the medicinal product, as the patient is titrated to the most appropriate dose. However, the most serious adverse reactions are respiratory depression (potentially leading to apnoea or respiratory arrest), circulatory depression, hypotension and shock and all patients should be closely monitored for these.

The clinical studies of Effentora were designed to evaluate safety and efficacy in treating BTP and all patients were also taking concomitant opioids, such as sustained-release morphine or transdermal fentanyl, for their persistent pain. Therefore it is not possible to definitively separate the effects of Effentora alone.

The following adverse reactions have been reported with Effentora during clinical studies and post marketing experience. Adverse reactions are listed below as MedDRA preferred term by system organ class and frequency (frequencies are defined as: very common $\geq 1/10$, common $\geq 1/100$ to $<1/10$, uncommon $\geq 1/1,000$ to $<1/100$, rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), not known (cannot be estimated from the available data); within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness:

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Investigations		Weight decreased	Platelet count decreased Heart rate increased Haematocrit decreased Haemoglobin decreased		
Cardiac disorders		Tachycardia	Bradycardia		
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia Neutropenia	Thrombocytopenia		
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Dysgeusia Somnolence Lethargy Tremor Sedation Hypoaesthesia Migraine	Depressed level of consciousness Disturbance in attention Balance disorder Dysarthria	Cognitive disorder Motor dysfunction	Loss of consciousness

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Eye disorders			Visual disturbance Ocular hyperaemia Blurred vision Visual acuity reduced	Abnormal sensation in eye Photopsia	
Ear and labyrinth disorders			Vertigo Tinnitus Ear discomfort		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea Pharyngolaryngeal pain	Respiratory depression Sleep apnoea syndrome		Respiratory arrest
Gastro-intestinal disorders	Nausea Vomiting	Constipation Stomatitis Dry mouth Diarrhoea Abdominal pain Gastro-oesophageal reflux disease Stomach discomfort Dyspepsia Toothache	Ileus Mouth ulceration Oral hypoaesthesia Oral discomfort Oral mucosal discolouration Oral soft tissue disorder Glossodynia Tongue blistering Gingival pain Tongue ulceration Tongue disorder Oesophagitis Chapped lips Tooth disorder	Oral mucosal blistering Dry lip	
Renal and urinary disorders			Urinary retention		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Hyperhidrosis Rash	Cold sweat Facial swelling Generalised pruritus Alopecia	Onychorrhexis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia Back pain	Muscle twitching Muscular weakness		
Endocrine disorders				Hypogonadism	

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia			
Infections and infestations		Oral candidiasis	Pharyngitis	Oral pustule	
Injury, poisoning and procedural complications		Fall			
Vascular disorders		Hypotension Hypertension	Flushing Hot flush		
General disorders and administration site conditions	Application site reactions including bleeding, pain, ulcer, irritation, paraesthesia, anaesthesia, erythema, oedema, swelling and vesicles	Peripheral oedema Fatigue Asthenia Drug withdrawal syndrome Chills	Malaise Sluggishness Chest discomfort Feeling abnormal Feeling jittery Thirst Feeling cold Feeling hot		
Hepatobiliary disorders			Biliary dilatation		
Psychiatric disorders		Depression Anxiety Confusional state Insomnia	Euphoric mood Nervousness Hallucination Visual hallucination Mental status changes Drug dependence (addiction) Disorientation		

Tolerance, physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl.

Opioid withdrawal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhoea, anxiety and shivering have been observed in studies with Effentora.

Loss of consciousness and respiratory arrest have been observed in the context of overdose.

4.9 Overdose

The symptoms of fentanyl overdose are expected to be similar in nature to those of intravenous fentanyl and other opioids, and are an extension of its pharmacological actions, with the most serious significant effects being altered mental status, loss of consciousness, hypotension, respiratory depression, respiratory distress, and respiratory failure, which have resulted in death.

Immediate management of opioid overdose includes removal of the Effentora buccal tablet, if still in the mouth, ensuring a patent airway, physical and verbal stimulation of the patient, assessment of the

level of consciousness, ventilatory and circulatory status, and assisted ventilation (ventilatory support) if necessary.

For treatment of overdose (accidental ingestion) in the opioid-naïve person, intravenous access should be obtained and naloxone or other opioid antagonists should be employed as clinically indicated. The duration of respiratory depression following overdose may be longer than the effects of the opioid antagonist's action (e.g., the half-life of naloxone ranges from 30 to 81 minutes) and repeated administration may be necessary. Consult the Summary of Product Characteristics of the individual opioid antagonist for details about such use.

For treatment of overdose in opioid-maintained patients, intravenous access should be obtained. The judicious use of naloxone or another opioid antagonist may be warranted in some instances, but it is associated with the risk of precipitating an acute withdrawal syndrome.

Although muscle rigidity interfering with respiration has not been seen following the use of Effentora, this is possible with fentanyl and other opioids. If it occurs, it should be managed by the use of assisted ventilation, by an opioid antagonist, and as a final alternative, by a neuromuscular blocking agent.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: analgesics; opioids; phenylpiperidine derivatives; ATC code N02AB03.

Fentanyl is an opioid analgesic, interacting predominantly with the opioid μ -receptor. Its primary therapeutic actions are analgesia and sedation. Secondary pharmacological effects are respiratory depression, bradycardia, hypothermia, constipation, miosis, physical dependence and euphoria.

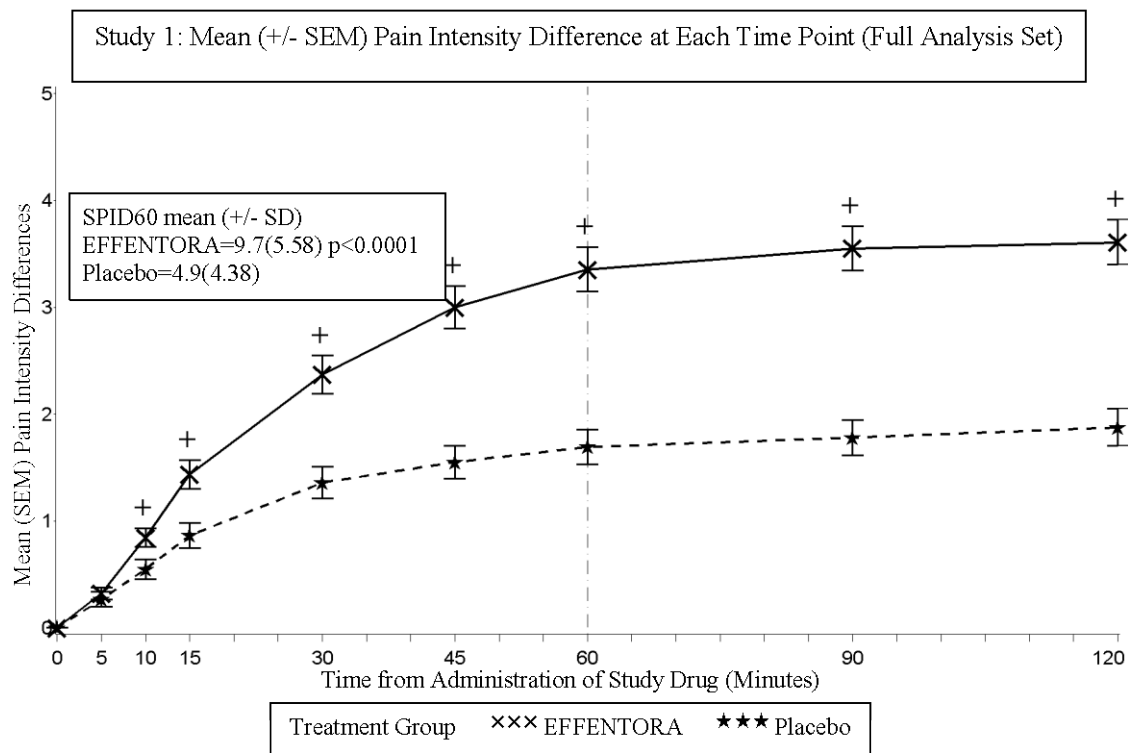
The analgesic effects of fentanyl are related to its plasma level. In general, the effective concentration and the concentration at which toxicity occurs increase with increasing tolerance to opioids. The rate of development of tolerance varies widely among individuals. As a result, the dose of Effentora should be individually titrated to achieve the desired effect (see section 4.2).

All opioid μ -receptor agonists, including fentanyl, produce dose dependent respiratory depression. The risk of respiratory depression is less in patients receiving chronic opioid therapy as these patients will develop tolerance to respiratory depressant effects.

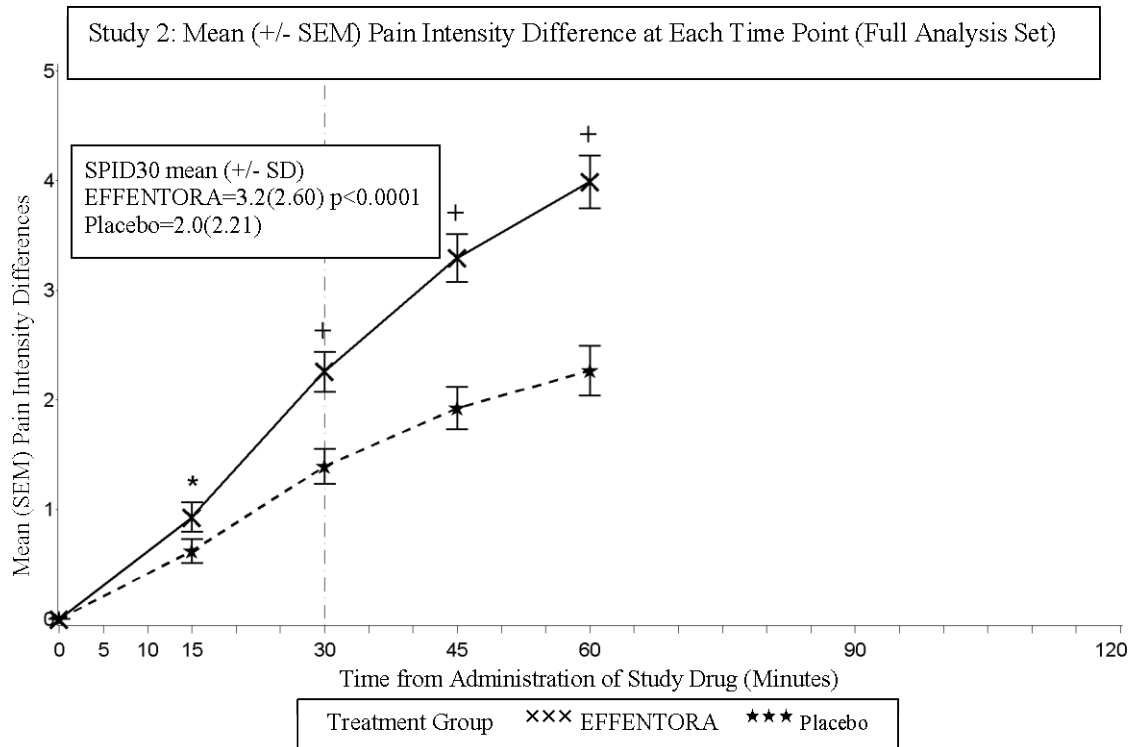
The safety and efficacy of Effentora have been evaluated in patients taking the drug at the onset of the breakthrough pain episode. Pre-emptive use of Effentora for predictable pain episodes was not investigated in the clinical trials. Two double-blind, randomized, placebo-controlled crossover studies have been conducted involving a total of 248 patients with BTP and cancer who experienced on average 1 to 4 episodes of BTP per day while taking maintenance opioid therapy. During an initial open-label phase, patients were titrated to an effective dose of Effentora. Patients who identified an effective dose entered the double-blind phase of the study. The primary efficacy variable was the patient's assessment of pain intensity. Patients assessed pain intensity on a 11-point scale. For each BTP episode, pain intensity was assessed prior to and at several time points after treatment.

Sixty-seven percent of the patients were able to be titrated to an effective dose.

In the pivotal clinical study (study 1), the primary endpoint was the average sum of differences in pain intensity scores from dosing to 60 minutes, inclusive (SPID60), which was statistically significant compared to placebo ($p < 0.0001$).



+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by an analysis of variance
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean



* p<0.01 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean

In the second pivotal study (study 2), the primary endpoint was SPID30, which was also statistically significant compared to placebo (p<0.0001).

Statistically significant improvement in pain intensity difference was seen with Effentora versus placebo as early as 10 minutes in Study 1 and as early as 15 minutes (earliest time point measured) in Study 2. These differences continued to be significant at each subsequent time point in each individual study.

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

Fentanyl is highly lipophilic and can be absorbed very rapidly through the oral mucosa and more slowly by the conventional gastrointestinal route. It is subject to first-pass hepatic and intestinal metabolism and the metabolites do not contribute to fentanyl's therapeutic effects.

Effentora employs a delivery technology which utilises an effervescent reaction which enhances the rate and extent of fentanyl absorbed through the buccal mucosa. Transient pH changes accompanying the effervescent reaction may optimise dissolution (at a lower pH) and membrane permeation (at a higher pH).

Dwell time (defined as the length of time that the tablet takes to fully disintegrate following buccal administration), does not affect early systemic exposure to fentanyl. A comparison study between one 400 mcg Effentora tablet administered either buccally (i.e., between the cheek and the gum) or sublingually met the criteria of bioequivalence.

The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of Effentora has not been studied.

Absorption:

Following oromucosal administration of Effentora, fentanyl is readily absorbed with an absolute bioavailability of 65%. The absorption profile of Effentora is largely the result of an initial rapid absorption from the buccal mucosa, with peak plasma concentrations following venous sampling generally attained within an hour after oromucosal administration. Approximately 50% of the total dose administered is rapidly absorbed transmucosally and becomes systemically available. The remaining half of the total dose is swallowed and slowly absorbed from the gastrointestinal tract. About 30% of the amount swallowed (50% of the total dose) escapes hepatic and intestinal first-pass elimination and becomes systemically available.

The main pharmacokinetic parameters are shown in the following table.

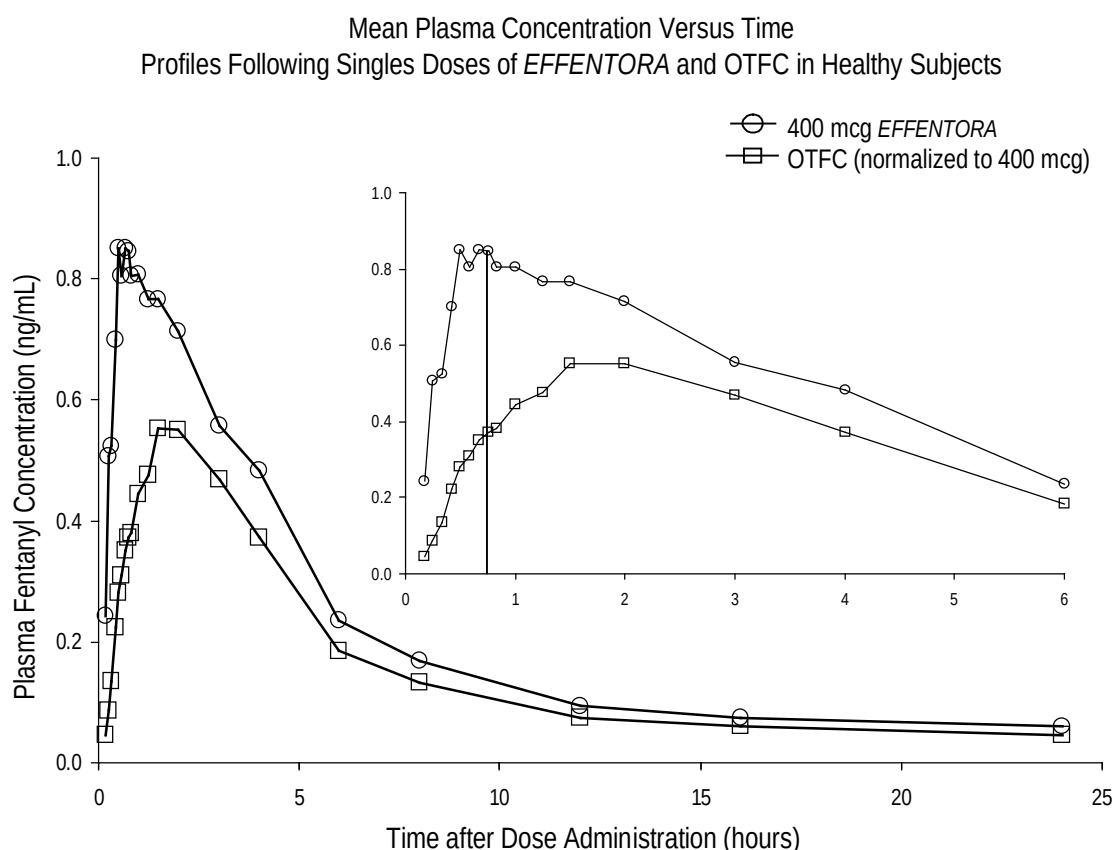
Pharmacokinetic Parameters* in Adult Subjects Receiving Effentora

Pharmacokinetic parameter (mean)	Effentora 400 micrograms
Absolute bioavailability	65% ($\pm 20\%$)
Fraction absorbed transmucosally	48% ($\pm 31.8\%$)
T_{max} (minute) **	46.8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1.02 (± 0.42)
AUC_{0-tmax} (ng.hr/ml)	0.40 (± 0.18)
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	6.48 (± 2.98)

* Based on venous blood samples (plasma). Fentanyl citrate concentrations obtained in serum were higher than in plasma: Serum AUC and C_{max} were approximately 20% and 30% higher than plasma AUC and C_{max}, respectively. The reason of this difference is unknown.

** Data for T_{max} presented as median (range).

In pharmacokinetic studies that compared the absolute and relative bioavailability of Effentora and oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC), the rate and extent of fentanyl absorption in Effentora demonstrated exposure that was between 30% to 50% greater than that for oral transmucosal fentanyl citrate. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.



OTFC data was dose adjusted (800 mcg to 400 mcg)

Differences in exposure with Effentora were observed in a clinical study with patients with grade 1 mucositis. C_{max} and AUC₀₋₈ were 1% and 25% higher in patients with mucositis compared to those without mucositis, respectively. The differences observed were not clinically significant.

Distribution

Fentanyl is highly lipophilic and is well distributed beyond the vascular system, with a large apparent volume of distribution. After buccal administration of Effentora, fentanyl undergoes initial rapid distribution that represents an equilibration of fentanyl between plasma and the highly perfused tissues (brain, heart and lungs). Subsequently, fentanyl is redistributed between the deep tissue compartment (muscle and fat) and the plasma.

The plasma protein binding of fentanyl is 80% to 85%. The main binding protein is alpha-1-acid glycoprotein, but both albumin and lipoproteins contribute to some extent. The free fraction of fentanyl increases with acidosis.

Biotransformation

The metabolic pathways following buccal administration of Effentora have not been characterised in clinical studies. Fentanyl is metabolised in the liver and in the intestinal mucosa to norfentanyl by CYP3A4 isoform. Norfentanyl is not pharmacologically active in animal studies. More than 90% of the administered dose of fentanyl is eliminated by biotransformation to N-dealkylated and hydroxylated inactive metabolites.

Elimination

Following the intravenous administration of fentanyl, less than 7% of the administered dose is excreted unchanged in the urine, and only about 1% is excreted unchanged in the faeces. The metabolites are mainly excreted in the urine, while faecal excretion is less important.

Following the administration of Effentora, the terminal elimination phase of fentanyl is the result of the redistribution between plasma and a deep tissue compartment. This phase of elimination is slow, resulting in a median terminal elimination half-life $t_{1/2}$ of approximately 22 hours following buccal administration of the effervescent formulation and approximately 18 hours following intravenous administration. The total plasma clearance of fentanyl following intravenous administration is approximately 42 L/h.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality from 100 micrograms to 1000 micrograms has been demonstrated.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenicity.

Embryo-foetal developmental toxicity studies conducted in rats and rabbits revealed no compound-induced malformations or developmental variations when administered during the period of organogenesis.

In a fertility and early embryonic development study in rats, a male-mediated effect was observed at high doses (300 mcg/kg/day, s.c.) and is consistent with the sedative effects of fentanyl in animal studies.

In studies on pre and postnatal development in rats the survival rate of offspring was significantly reduced at doses causing severe maternal toxicity. Further findings at maternally toxic doses in F1 pups were delayed physical development, sensory functions, reflexes and behaviour. These effects could either be indirect effects due to altered maternal care and/or decreased lactation rate or a direct effect of fentanyl on the pups.

Carcinogenicity studies (26-week dermal alternative bioassay in Tg.AC transgenic mice; two-year subcutaneous carcinogenicity study in rats) did not induce any findings indicative of oncogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Sodium starch glycolate type A
Sodium hydrogen carbonate
Sodium carbonate anhydrous
Citric acid anhydrous
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium laminated blister of PVC/Al foil/Polyamide/PVC with paper/polyester lidding.

Blister packs are supplied in cartons of 4 or 28 tablets. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Patients and carers must be advised to dispose of any unopened tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.

Any used or unused but no longer required product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/441/007-008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

04/04/2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Effentora 800 micrograms buccal tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each buccal tablet contains 800 micrograms fentanyl (as citrate).

Excipient(s): Each tablet contains 16 mg of sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Buccal tablet.

Flat-faced, white, round bevelled-edge tablet, embossed on one side with a “C” and on the other side with “8”.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Effentora is indicated for the treatment of breakthrough pain (BTP) in adults with cancer who are already receiving maintenance opioid therapy for chronic cancer pain.

BTP is a transitory exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise controlled persistent pain.

Patients receiving maintenance opioid therapy are those who are taking at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 micrograms of transdermal fentanyl per hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of a physician experienced in the management of opioid therapy in cancer patients. Physicians should keep in mind the potential of abuse of fentanyl. Patients should be instructed not to use two different formulations of fentanyl concurrently for the treatment of breakthrough pain, and to dispose of any fentanyl product prescribed for BTP when switching to Effentora. The number of tablet strengths available to the patients at any time should be minimised to prevent confusion and potential overdose.

Dose titration

Effentora should be individually titrated to an “effective” dose that provides adequate analgesia and minimises undesirable effects. In clinical studies, the effective dose of Effentora for BTP was not predictable from the daily maintenance dose of opioid.

Patients should be carefully monitored until an effective dose is reached.

Titration in patients not switching from other fentanyl containing products

The initial dose of Effentora should be 100 micrograms, titrating upwards as necessary through the range of available tablets strengths (100, 200, 400, 600, 800 micrograms).

Titration in patients switching from other fentanyl containing products

Due to different absorption profiles, switching must not be done at a 1:1 ratio. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.

Method of titration

During titration, if adequate analgesia is not obtained within 30 minutes after the start of administration of a single tablet, a second Effentora tablet of the same strength may be used.

If treatment of a BTP episode requires more than one tablet, an increase in dose to the next higher available strength should be considered to treat the next BTP episode.

During titration, multiple tablets may be used: up to four 100 micrograms or up to four 200 micrograms tablets may be used to treat a single episode of BTP during dose titration according to the following schedule:

- If the initial 100 micrograms tablet is not efficacious, the patient can be instructed to treat the next episode of BTP with two 100 micrograms tablets. It is recommended that one tablet should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 200 micrograms tablet of Effentora.
- If a single 200 micrograms tablet of Effentora (or two 100 micrograms tablets) is not considered to be efficacious the patient can be instructed to use two 200 micrograms tablets (or four 100 micrograms tablets) to treat the next episode of BTP. It is recommended that two tablets should be placed in each side of the mouth. If this dose is considered to be the effective dose, treatment of successive episodes of BTP may be continued with a single 400 micrograms tablet of Effentora.
- For titration to 600 micrograms and 800 micrograms, tablets of 200 micrograms should be used.

Doses above 800 micrograms were not evaluated in clinical studies.

No more than two tablets should be used to treat any individual BTP episode, except when titrating using up to four tablets as described above.

Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during titration.

Maintenance therapy

Once an effective dose has been established during titration, patients should continue to take this dose as a single tablet of that given strength. Breakthrough pain episodes may vary in intensity and the required Effentora dose might increase over time due to progression of the underlying cancer disease. In these cases, a second tablet of the same strength may be used. If a second tablet of Effentora was required for several consecutive times, the usual maintenance dose is to be readjusted (see below). Patients should wait at least 4 hours before treating another BTP episode with Effentora during maintenance therapy.

Dose readjustment

The maintenance dose of Effentora should be increased when a patient requires more than one tablet per BTP episode for several consecutive BTP episodes. For dose-readjustment the same principles apply as outlined for *dose titration* (see above).

Dose readjustment of the background opioid therapy may be required if patients consistently present with more than four BTP episodes per 24 hours.

Discontinuation of therapy

Effentora should be immediately discontinued if no longer required.

Use in children and adolescents:

Effentora is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in the elderly (older than 65 years):

In clinical studies patients older than 65 years tended to titrate to a lower effective dose than younger patients. It is recommended that increased caution should be exercised in titrating the dose of Effentora in elderly patients.

Hepatic or renal impairment:

Effentora should be administered with caution to patients with moderate or severe hepatic or renal impairment (see section 4.4).

Patients with xerostomia:

Patients experiencing xerostomia are advised to drink water to moisten the buccal cavity prior to administration of Effentora. If this recommendation does not result in an appropriate effervescence, then a switch of therapy may be advised.

Method of administration:

Effentora tablet once exposed to moisture utilises an effervescent reaction to deliver the active substance. Therefore patients should be instructed not to open the blister until ready to place the tablet in the buccal cavity.

Opening the blister package

Patients should be instructed NOT to attempt to push the tablet through the blister because this could damage the buccal tablet. The correct method of releasing the tablet from the blister is:

One of the blister units should be separated from the blister card by tearing it apart at the perforations. The blister unit should then be flexed along the line printed on the backing foil where indicated. The backing foil should be peeled back to expose the tablet.

Patients should be instructed not to attempt to crush or split the tablet.

The tablet should not be stored once removed from the blister package as the tablet integrity can not be guaranteed and a risk of accidental exposure to a tablet can occur.

Tablet administration

Patients should remove the tablet from the blister unit and immediately place the entire Effentora tablet in the buccal cavity (near a molar between the cheek and gum).

The Effentora tablet should not be sucked, chewed or swallowed, as this will result in lower plasma concentrations than when taken as directed.

Effentora should be placed and retained within the buccal cavity for a period sufficient to allow disintegration of the tablet which usually takes approximately 14-25 minutes.

Alternatively, the tablet could be placed sublingually (see section 5.2).

After 30 minutes, if remnants from the Effentora tablet remain, they may be swallowed with a glass of water.

The length of time that the tablet takes to fully disintegrate following oromucosal administration does not appear to affect early systemic exposure to fentanyl.

Patients should not consume any food and drink when a tablet is in the buccal cavity. In case of buccal mucosa irritation, a change in tablet placement within the buccal cavity should be recommended.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Patients without maintenance opioid therapy (see section 4.1) as there is an increased risk of respiratory depression.

Severe respiratory depression or severe obstructive lung conditions.

Treatment of acute pain other than breakthrough pain (e.g. postoperative pain, headache, migraine).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients and their carers must be instructed that Effentora contains an active substance in an amount that can be fatal, especially to a child. Therefore they must keep all tablets out of the reach and sight of children.

In order to minimise the risks of opioid-related undesirable effects and to identify the effective dose, it is imperative that patients be monitored closely by health professionals during the titration process.

It is important that the long acting opioid treatment used to treat the patient's persistent pain has been stabilised before Effentora therapy begins and that the patient continues to be treated with the long acting opioid treatment whilst taking Effentora.

Respiratory depression

As with all opioids, there is a risk of clinically significant respiratory depression associated with the use of fentanyl. Improper patient selection (e.g., use in patients without maintenance opioid therapy) and/or improper dosing have resulted in fatal outcome with Effentora as well as with other fentanyl products.

Effentora should only be used for conditions specified in section 4.1.

Chronic obstructive pulmonary disease

Particular caution should be used when titrating Effentora in patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease or other medical conditions predisposing them to respiratory depression, as even normally therapeutic doses of Effentora may further decrease respiratory drive to the point of respiratory failure.

Increased intracranial pressure, impaired consciousness

Effentora should only be administered with extreme caution in patients who may be particularly susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention, such as those with evidence of increased intracranial pressure or impaired consciousness. Opioids may obscure the clinical course of a patient with a head injury and should be used only if clinically warranted.

Cardiac disease

Intravenous fentanyl may produce bradycardia. In clinical trials with Effentora, no clear evidence for bradycardia was observed. However, Effentora should be used with caution in patients with pre-existing bradyarrhythmias.

Hepatic or renal impairment

In addition, Effentora should be administered with caution to patients with hepatic or renal impairment. The influence of hepatic and renal impairment on the pharmacokinetics of the medicinal product has not been evaluated, however, when administered intravenously the clearance of fentanyl

has been shown to be altered in hepatic and renal impairment due to alterations in metabolic clearance and plasma proteins. After administration of Effentora, impaired hepatic and renal function may both increase the bioavailability of swallowed fentanyl and decrease its systemic clearance, which could lead to increased and prolonged opioid effects. Therefore, special care should be taken during the titration process in patients with moderate or severe hepatic or renal impairment.

Careful consideration should be given to patients with hypovolaemia and hypotension.

Tolerance, dependence

Tolerance and physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl. However, iatrogenic addiction following therapeutic use of opioids is rare.

Controlled sodium diet

This medicinal product contains 16 mg sodium per tablet. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fentanyl is metabolised mainly via the human cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4), therefore potential interactions may occur when Effentora is given concurrently with agents that affect CYP3A4 activity. Coadministration with agents that induce 3A4 activity may reduce the efficacy of Effentora. The concomitant use of Effentora with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, and nelfinavir) or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice, and verapamil) may result in increased fentanyl plasma concentrations, potentially causing serious adverse drug reactions including fatal respiratory depression. Patients receiving Effentora concomitantly with moderate or strong CYP3A4 inhibitors should be carefully monitored for an extended period of time. Dosage increase should be done with caution.

The concomitant use of other central nervous system depressants, including other opioids, sedatives or hypnotics, general anaesthetics, phenothiazines, tranquillisers, skeletal muscle relaxants, sedating antihistamines and alcohol may produce additive depressant effects.

Effentora is not recommended for use in patients who have received monoamine oxidase (MAO) inhibitors within 14 days because severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported with opioid analgesics.

The concomitant use of partial opioid agonists/antagonists (e.g. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) is not recommended. They have high affinity to opioid receptors with relatively low intrinsic activity and therefore partially antagonise the analgesic effect of fentanyl and may induce withdrawal symptoms in opioid dependant patients.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fentanyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Effentora should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

Following long-term treatment, fentanyl may cause withdrawal in the new-born infant. It is advised not to use fentanyl during labour and delivery (including caesarean section) because fentanyl passes through the placenta and may cause respiratory depression in the foetus. If Effentora is administered, an antidote for the child should be readily available.

Fentanyl passes into breast milk and may cause sedation and respiratory depression in the breast-fed child. Fentanyl should not be used by breastfeeding women and breastfeeding should not be restarted until at least 48 hours after the last administration of fentanyl.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, opioid analgesics impair the mental and/or physical ability required for the performance of potentially dangerous tasks (e.g., driving a car or operating machinery). Patients should be advised not to drive or operate machinery if they experience somnolence, dizziness, or visual disturbance while taking Effentora and not to drive or operate machinery until they know how they react.

4.8 Undesirable effects

Typical opioid undesirable effects are to be expected with Effentora. Frequently, these will cease or decrease in intensity with continued use of the medicinal product, as the patient is titrated to the most appropriate dose. However, the most serious adverse reactions are respiratory depression (potentially leading to apnoea or respiratory arrest), circulatory depression, hypotension and shock and all patients should be closely monitored for these.

The clinical studies of Effentora were designed to evaluate safety and efficacy in treating BTP and all patients were also taking concomitant opioids, such as sustained-release morphine or transdermal fentanyl, for their persistent pain. Therefore it is not possible to definitively separate the effects of Effentora alone.

The following adverse reactions have been reported with Effentora during clinical studies and post marketing experience. Adverse reactions are listed below as MedDRA preferred term by system organ class and frequency (frequencies are defined as: very common $\geq 1/10$, common $\geq 1/100$ to $<1/10$, uncommon $\geq 1/1,000$ to $<1/100$, rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), not known (cannot be estimated from the available data); within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness:

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Investigations		Weight decreased	Platelet count decreased Heart rate increased Haematocrit decreased Haemoglobin decreased		
Cardiac disorders		Tachycardia	Bradycardia		
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia Neutropenia	Thrombocytopenia		
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Dysgeusia Somnolence Lethargy Tremor Sedation Hypoaesthesia Migraine	Depressed level of consciousness Disturbance in attention Balance disorder Dysarthria	Cognitive disorder Motor dysfunction	Loss of consciousness

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Eye disorders			Visual disturbance Ocular hyperaemia Blurred vision Visual acuity reduced	Abnormal sensation in eye Photopsia	
Ear and labyrinth disorders			Vertigo Tinnitus Ear discomfort		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea Pharyngolaryngeal pain	Respiratory depression Sleep apnoea syndrome		Respiratory arrest
Gastro-intestinal disorders	Nausea Vomiting	Constipation Stomatitis Dry mouth Diarrhoea Abdominal pain Gastro-oesophageal reflux disease Stomach discomfort Dyspepsia Toothache	Ileus Mouth ulceration Oral hypoaesthesia Oral discomfort Oral mucosal discolouration Oral soft tissue disorder Glossodynia Tongue blistering Gingival pain Tongue ulceration Tongue disorder Oesophagitis Chapped lips Tooth disorder	Oral mucosal blistering Dry lip	
Renal and urinary disorders			Urinary retention		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Hyperhidrosis Rash	Cold sweat Facial swelling Generalised pruritus Alopecia	Onychorrhexis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia Back pain	Muscle twitching Muscular weakness		
Endocrine disorders				Hypogonadism	

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia			
Infections and infestations		Oral candidiasis	Pharyngitis	Oral pustule	
Injury, poisoning and procedural complications		Fall			
Vascular disorders		Hypotension Hypertension	Flushing Hot flush		
General disorders and administration site conditions	Application site reactions including bleeding, pain, ulcer, irritation, paraesthesia, anaesthesia, erythema, oedema, swelling and vesicles	Peripheral oedema Fatigue Asthenia Drug withdrawal syndrome Chills	Malaise Sluggishness Chest discomfort Feeling abnormal Feeling jittery Thirst Feeling cold Feeling hot		
Hepatobiliary disorders			Biliary dilatation		
Psychiatric disorders		Depression Anxiety Confusional state Insomnia	Euphoric mood Nervousness Hallucination Visual hallucination Mental status changes Drug dependence (addiction) Disorientation		

Tolerance, physical and/or psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids such as fentanyl.

Opioid withdrawal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhoea, anxiety and shivering have been observed in studies with Effentora.

Loss of consciousness and respiratory arrest have been observed in the context of overdose.

4.9 Overdose

The symptoms of fentanyl overdose are expected to be similar in nature to those of intravenous fentanyl and other opioids, and are an extension of its pharmacological actions, with the most serious significant effects being altered mental status, loss of consciousness, hypotension, respiratory depression, respiratory distress, and respiratory failure, which have resulted in death.

Immediate management of opioid overdose includes removal of the Effentora buccal tablet, if still in the mouth, ensuring a patent airway, physical and verbal stimulation of the patient, assessment of the

level of consciousness, ventilatory and circulatory status, and assisted ventilation (ventilatory support) if necessary.

For treatment of overdose (accidental ingestion) in the opioid-naïve person, intravenous access should be obtained and naloxone or other opioid antagonists should be employed as clinically indicated. The duration of respiratory depression following overdose may be longer than the effects of the opioid antagonist's action (e.g., the half-life of naloxone ranges from 30 to 81 minutes) and repeated administration may be necessary. Consult the Summary of Product Characteristics of the individual opioid antagonist for details about such use.

For treatment of overdose in opioid-maintained patients, intravenous access should be obtained. The judicious use of naloxone or another opioid antagonist may be warranted in some instances, but it is associated with the risk of precipitating an acute withdrawal syndrome.

Although muscle rigidity interfering with respiration has not been seen following the use of Effentora, this is possible with fentanyl and other opioids. If it occurs, it should be managed by the use of assisted ventilation, by an opioid antagonist, and as a final alternative, by a neuromuscular blocking agent.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: analgesics; opioids; phenylpiperidine derivatives; ATC code N02AB03.

Fentanyl is an opioid analgesic, interacting predominantly with the opioid μ -receptor. Its primary therapeutic actions are analgesia and sedation. Secondary pharmacological effects are respiratory depression, bradycardia, hypothermia, constipation, miosis, physical dependence and euphoria.

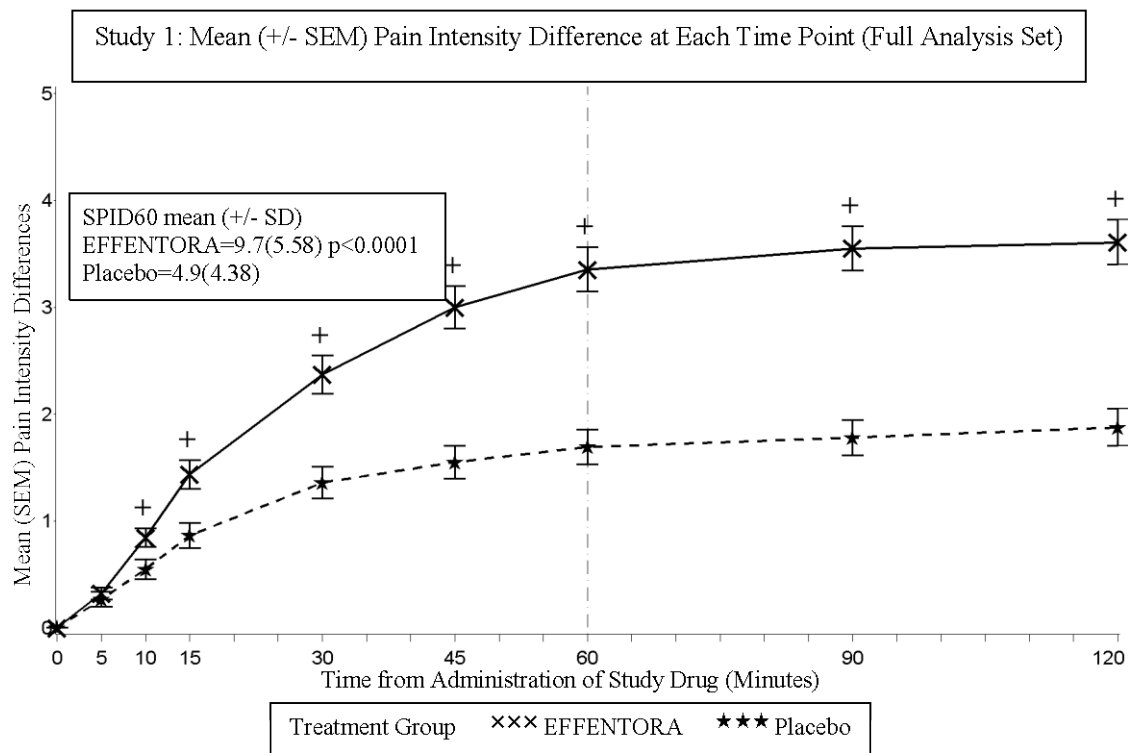
The analgesic effects of fentanyl are related to its plasma level. In general, the effective concentration and the concentration at which toxicity occurs increase with increasing tolerance to opioids. The rate of development of tolerance varies widely among individuals. As a result, the dose of Effentora should be individually titrated to achieve the desired effect (see section 4.2).

All opioid μ -receptor agonists, including fentanyl, produce dose dependent respiratory depression. The risk of respiratory depression is less in patients receiving chronic opioid therapy as these patients will develop tolerance to respiratory depressant effects.

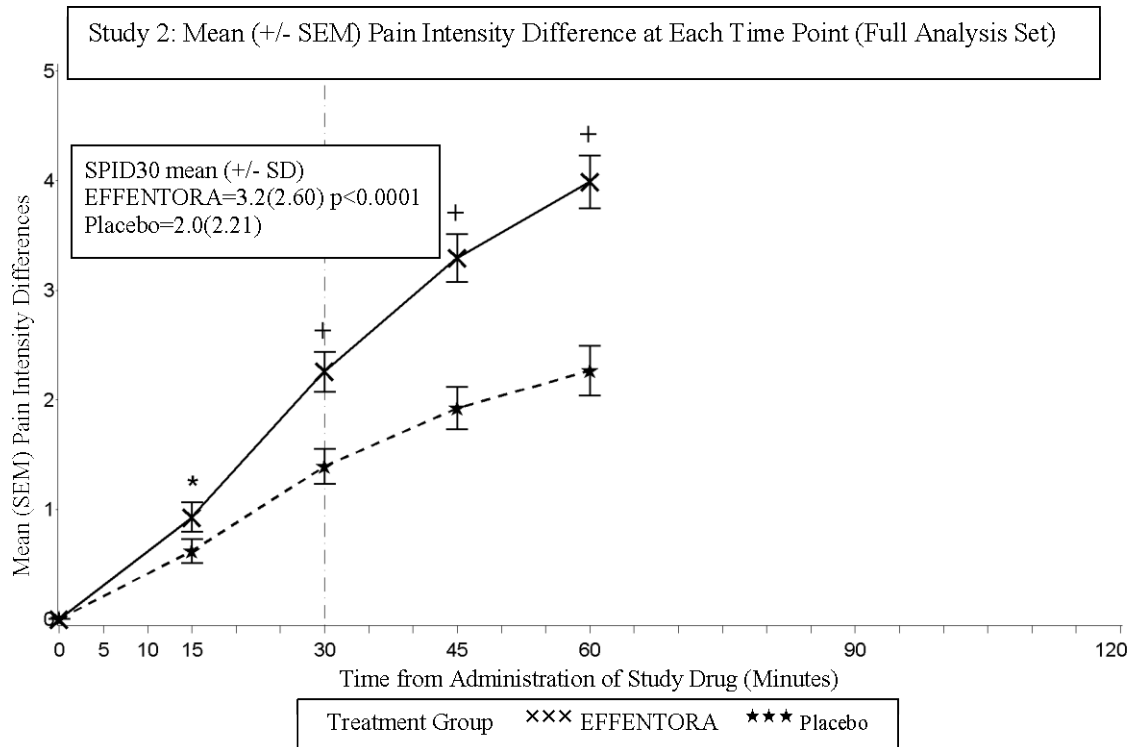
The safety and efficacy of Effentora have been evaluated in patients taking the drug at the onset of the breakthrough pain episode. Pre-emptive use of Effentora for predictable pain episodes was not investigated in the clinical trials. Two double-blind, randomized, placebo-controlled crossover studies have been conducted involving a total of 248 patients with BTP and cancer who experienced on average 1 to 4 episodes of BTP per day while taking maintenance opioid therapy. During an initial open-label phase, patients were titrated to an effective dose of Effentora. Patients who identified an effective dose entered the double-blind phase of the study. The primary efficacy variable was the patient's assessment of pain intensity. Patients assessed pain intensity on a 11-point scale. For each BTP episode, pain intensity was assessed prior to and at several time points after treatment.

Sixty-seven percent of the patients were able to be titrated to an effective dose.

In the pivotal clinical study (study 1), the primary endpoint was the average sum of differences in pain intensity scores from dosing to 60 minutes, inclusive (SPID60), which was statistically significant compared to placebo ($p < 0.0001$).



+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by an analysis of variance
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean



* p<0.01 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
+ p<0.0001 EFFENTORA versus placebo, in favor of EFFENTORA, by one-sample Wilcoxon signed rank test
PID=pain intensity difference; SEM=standard error of the mean

In the second pivotal study (study 2), the primary endpoint was SPID30, which was also statistically significant compared to placebo (p<0.0001).

Statistically significant improvement in pain intensity difference was seen with Effentora versus placebo as early as 10 minutes in Study 1 and as early as 15 minutes (earliest time point measured) in Study 2. These differences continued to be significant at each subsequent time point in each individual study.

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

Fentanyl is highly lipophilic and can be absorbed very rapidly through the oral mucosa and more slowly by the conventional gastrointestinal route. It is subject to first-pass hepatic and intestinal metabolism and the metabolites do not contribute to fentanyl's therapeutic effects.

Effentora employs a delivery technology which utilises an effervescent reaction which enhances the rate and extent of fentanyl absorbed through the buccal mucosa. Transient pH changes accompanying the effervescent reaction may optimise dissolution (at a lower pH) and membrane permeation (at a higher pH).

Dwell time (defined as the length of time that the tablet takes to fully disintegrate following buccal administration), does not affect early systemic exposure to fentanyl. A comparison study between one 400 mcg Effentora tablet administered either buccally (i.e., between the cheek and the gum) or sublingually met the criteria of bioequivalence.

The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of Effentora has not been studied.

Absorption:

Following oromucosal administration of Effentora, fentanyl is readily absorbed with an absolute bioavailability of 65%. The absorption profile of Effentora is largely the result of an initial rapid absorption from the buccal mucosa, with peak plasma concentrations following venous sampling generally attained within an hour after oromucosal administration. Approximately 50% of the total dose administered is rapidly absorbed transmucosally and becomes systemically available. The remaining half of the total dose is swallowed and slowly absorbed from the gastrointestinal tract. About 30% of the amount swallowed (50% of the total dose) escapes hepatic and intestinal first-pass elimination and becomes systemically available.

The main pharmacokinetic parameters are shown in the following table.

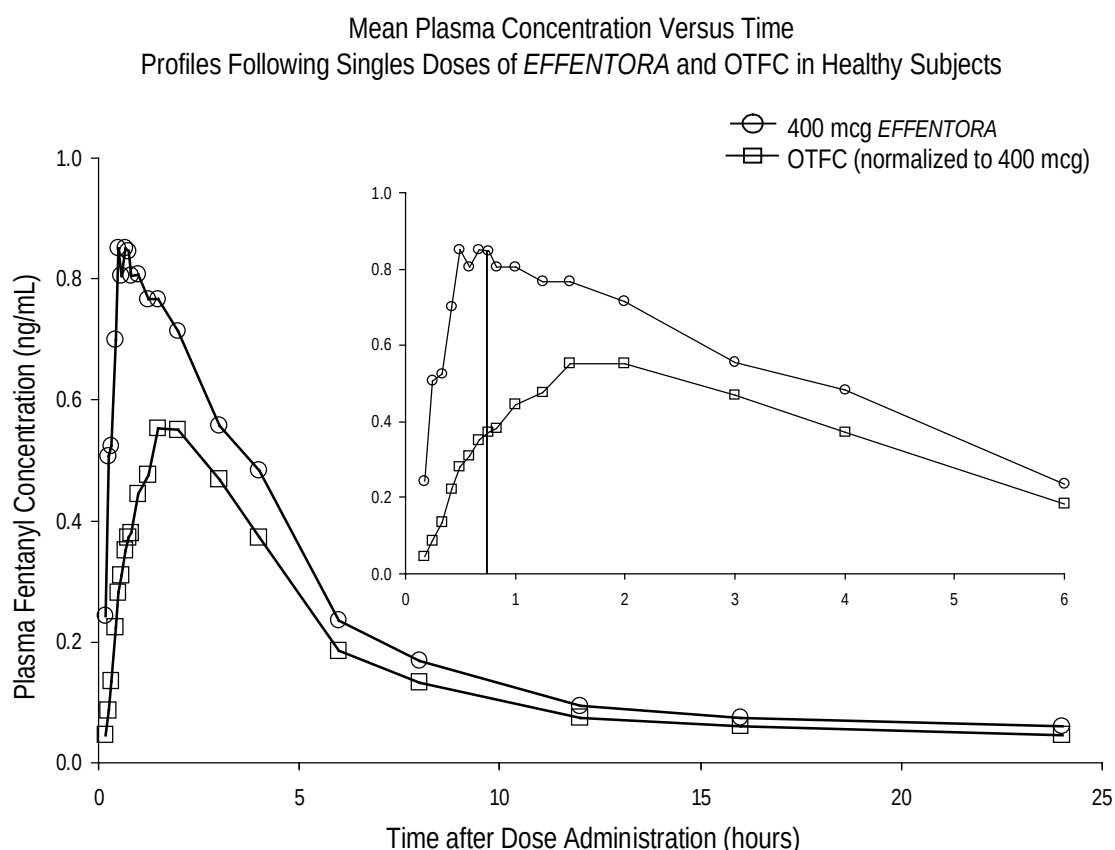
Pharmacokinetic Parameters* in Adult Subjects Receiving Effentora

Pharmacokinetic parameter (mean)	Effentora 400 micrograms
Absolute bioavailability	65% ($\pm 20\%$)
Fraction absorbed transmucosally	48% ($\pm 31.8\%$)
T_{max} (minute) **	46.8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1.02 (± 0.42)
AUC_{0-tmax} (ng.hr/ml)	0.40 (± 0.18)
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	6.48 (± 2.98)

* Based on venous blood samples (plasma). Fentanyl citrate concentrations obtained in serum were higher than in plasma: Serum AUC and C_{max} were approximately 20% and 30% higher than plasma AUC and C_{max}, respectively. The reason of this difference is unknown.

** Data for T_{max} presented as median (range).

In pharmacokinetic studies that compared the absolute and relative bioavailability of Effentora and oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC), the rate and extent of fentanyl absorption in Effentora demonstrated exposure that was between 30% to 50% greater than that for oral transmucosal fentanyl citrate. If switching from another oral fentanyl citrate product, independent dose titration with Effentora is required as bioavailability between products differs significantly. However, in these patients, a starting dose higher than 100 micrograms may be considered.



OTFC data was dose adjusted (800 mcg to 400 mcg)

Differences in exposure with Effentora were observed in a clinical study with patients with grade 1 mucositis. C_{max} and AUC₀₋₈ were 1% and 25% higher in patients with mucositis compared to those without mucositis, respectively. The differences observed were not clinically significant.

Distribution

Fentanyl is highly lipophilic and is well distributed beyond the vascular system, with a large apparent volume of distribution. After buccal administration of Effentora, fentanyl undergoes initial rapid distribution that represents an equilibration of fentanyl between plasma and the highly perfused tissues (brain, heart and lungs). Subsequently, fentanyl is redistributed between the deep tissue compartment (muscle and fat) and the plasma.

The plasma protein binding of fentanyl is 80% to 85%. The main binding protein is alpha-1-acid glycoprotein, but both albumin and lipoproteins contribute to some extent. The free fraction of fentanyl increases with acidosis.

Biotransformation

The metabolic pathways following buccal administration of Effentora have not been characterised in clinical studies. Fentanyl is metabolised in the liver and in the intestinal mucosa to norfentanyl by CYP3A4 isoform. Norfentanyl is not pharmacologically active in animal studies. More than 90% of the administered dose of fentanyl is eliminated by biotransformation to N-dealkylated and hydroxylated inactive metabolites.

Elimination

Following the intravenous administration of fentanyl, less than 7% of the administered dose is excreted unchanged in the urine, and only about 1% is excreted unchanged in the faeces. The metabolites are mainly excreted in the urine, while faecal excretion is less important.

Following the administration of Effentora, the terminal elimination phase of fentanyl is the result of the redistribution between plasma and a deep tissue compartment. This phase of elimination is slow, resulting in a median terminal elimination half-life $t_{1/2}$ of approximately 22 hours following buccal administration of the effervescent formulation and approximately 18 hours following intravenous administration. The total plasma clearance of fentanyl following intravenous administration is approximately 42 L/h.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality from 100 micrograms to 1000 micrograms has been demonstrated.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenicity.

Embryo-foetal developmental toxicity studies conducted in rats and rabbits revealed no compound-induced malformations or developmental variations when administered during the period of organogenesis.

In a fertility and early embryonic development study in rats, a male-mediated effect was observed at high doses (300 mcg/kg/day, s.c.) and is consistent with the sedative effects of fentanyl in animal studies.

In studies on pre and postnatal development in rats the survival rate of offspring was significantly reduced at doses causing severe maternal toxicity. Further findings at maternally toxic doses in F1 pups were delayed physical development, sensory functions, reflexes and behaviour. These effects could either be indirect effects due to altered maternal care and/or decreased lactation rate or a direct effect of fentanyl on the pups.

Carcinogenicity studies (26-week dermal alternative bioassay in Tg.AC transgenic mice; two-year subcutaneous carcinogenicity study in rats) did not induce any findings indicative of oncogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Sodium starch glycolate type A
Sodium hydrogen carbonate
Sodium carbonate anhydrous
Citric acid anhydrous
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium laminated blister of PVC/Al foil/Polyamide/PVC with paper/polyester lidding.

Blister packs are supplied in cartons of 4 or 28 tablets. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Patients and carers must be advised to dispose of any unopened tablets remaining from a prescription as soon as they are no longer needed.

Any used or unused but no longer required product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/441/009-010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

04/04/2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Effentora 100 micrograms buccal tablets
Effentora 200 micrograms buccal tablets
Effentora 400 micrograms buccal tablets
Effentora 600 micrograms buccal tablets
Effentora 800 micrograms buccal tablets
Fentanyl

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Effentora is and what it is used for
2. Before you use Effentora
3. How to use Effentora
4. Possible side effects
5. How to store Effentora
6. Further information

1. WHAT EFFENTORA IS AND WHAT IT IS USED FOR

Effentora is a pain-relieving medicine known as an opioid, which is used to treat breakthrough pain in adult patients with cancer who are already taking other opioid pain medicines for their persistent (around-the-clock) cancer pain.

Breakthrough pain is additional, sudden pain that occurs in spite of you having taken your usual opioid pain-relieving medicines.

2. BEFORE YOU USE EFFENTORA

Do not use Effentora if:

- You have not been using a prescribed opioid pain medicine every day on a regular schedule, for at least a week, to control your persistent pain. If you have not been using these medicines you **must not** use Effentora, because it may increase the risk that breathing could become dangerously slow and/or shallow, or even stop.
- You are allergic (hypersensitive) to fentanyl or any of the other ingredients of Effentora.
- You suffer from severe breathing problems or severe obstructive lung conditions.
- You suffer from short-term pain other than breakthrough pain, such as pain from injuries or surgery, headaches or migraines.

Take special care with Effentora

Keep using the opioid pain medicine you take for your persistent (around-the-clock) cancer pain during your Effentora treatment.

Whilst you are being treated with Effentora, do not use other fentanyl treatments previously prescribed for your breakthrough pain. If you still have some of these fentanyl treatments at home, contact your pharmacist to check how to dispose of them.

If you have any of the following, talk to your doctor or pharmacist before starting Effentora:

- Your other opioid pain medicine taken for your persistent (around-the-clock) cancer pain is not stabilised yet.
- You are suffering from any condition that has an effect on your breathing (such as asthma, wheezing, or shortness of breath).
- You have a head injury.
- You have an exceptionally slow heart rate or other heart problems.
- You have liver or kidney problems, as these organs have an effect on the way in which your system breaks down the medicine.
- You have low amount of fluid in the circulation or low blood pressure

Taking/using other medicines

Please tell your doctor or pharmacist before starting Effentora if you are taking or have recently taken any of the following medicines:

- Any medicines which might normally make you sleepy (have a sedative effect) such as sleeping pills, medicines to treat anxiety, antihistamines, or tranquillisers.
- Any medicines that might have an effect on the way in which your body breaks down Effentora, such as ritonavir, nelfinavir, amprenavir, and fosamprenavir (medicines that help control HIV infection) or other so-called CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole, itraconazole, or fluconazole (used for treatment of fungal infections), troleandomycine, clarithromycine, or erythromycine (medicines for treatment of bacterial infections), aprepitant (used for severe nausea) and diltiazem and verapamil (medicines for treatment of high blood pressure or heart diseases).
- Medicines called monoamine-oxidase (MAO) inhibitors (used for severe depression) or have done so in the past 2 weeks.

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Using Effentora with food or drink

- Effentora may be used before or after, but not during, meals. You may drink some water before using Effentora to help moisten your mouth, but you should not drink or eat anything while taking the medicine.
- You should not drink grapefruit juice while using Effentora because it may affect the way your body breaks down Effentora.
- Do not drink alcohol while using Effentora. It can increase the risk of experiencing dangerous side effects.

Pregnancy and breast-feeding

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Effentora should not be used during pregnancy unless you have discussed this with your doctor.

You should not use Effentora during childbirth because fentanyl may cause respiratory depression in the new-born child.

Fentanyl can get into breast milk and may cause side effects in the breast-fed infant. Do not use Effentora if you are breast-feeding. You should not start breast-feeding within 48 hours after the last dose of Effentora.

Driving and using machines

You should discuss with your doctor whether it is safe for you to drive, or operate machinery after taking Effentora. Do not drive or operate machinery if you: are feeling sleepy or dizzy; have blurred or double vision; or have difficulty in concentrating. It is important you know how you react to Effentora before driving or operating machinery.

Important information about some of the ingredients of Effentora

Each tablet of Effentora 100 micrograms contains 8 mg of sodium. Each tablet of Effentora 200 micrograms, Effentora 400 micrograms, Effentora 600 micrograms and Effentora 800 micrograms contains 16 mg of sodium. You should take this into consideration if you are on a controlled sodium diet and seek advice from your doctor.

3. HOW TO USE EFFENTORA

Effentora buccal tablets are for oromucosal use. When you place a tablet in your mouth, it dissolves and the medicine is absorbed through the lining of your mouth, into the blood system. Taking the medicine in this way allows it to be absorbed quickly to relieve your breakthrough pain.

Dosage and frequency

When you first start using Effentora, your doctor will work with you to find the dose that will relieve your breakthrough pain. It is very important that you use Effentora exactly as the doctor tells you. The initial dose is 100 micrograms. During determination of your right dose, your doctor may instruct you to take more than one tablet per episode. If your breakthrough pain is not relieved after 30 minutes, use only 1 more tablet of Effentora during the titration period.

Once the right dose has been determined with your doctor, use 1 tablet for an episode of breakthrough pain as a general rule. In the further course of treatment your requirement for analgesic therapy may change. Higher doses may be necessary. If your breakthrough pain is not relieved after 30 minutes, use only 1 more tablet of Effentora during this dose-readjustment period.

Contact your doctor if your right dose of Effentora does not relieve your breakthrough pain. Your doctor will decide if your dose needs to be changed.

Wait at least 4 hours before treating another episode of breakthrough pain with Effentora.

You must let your doctor know immediately if you are using Effentora more than four times per day, as he may change your medicine for your persistent pain. When your persistent pain is controlled again, your doctor may need to change your dose of Effentora. For the most effective relief, let your doctor know about your pain and how Effentora is working for you, so that the dose can be changed if needed.

Do not change doses of Effentora or your other pain medicines on your own. Any change in dosage must be prescribed and monitored by your doctor.

If you are not sure about the right dose, or if you have questions about taking this medicine, you should contact your doctor.

Taking the medicine

- Open the blister only when you are ready to use the tablet. The tablet must be used immediately once removed from the blister.
- Separate one of the blister units from the blister card by tearing apart at the perforations.
- Bend the blister unit along the line where indicated.
- Peel the blister backing to expose the tablet. Do NOT attempt to push the tablet through the blister, because this can damage the tablet.



- Remove the tablet from the blister unit and **immediately** place the entire tablet near a molar tooth between the gum and the cheek (as shown in the picture). Sometimes, your doctor may tell you to place the tablet under your tongue instead.
- Do not attempt to crush or split the tablet.



- Do not bite, suck, chew, or swallow the tablet, as this will result in less pain relief than when taken as directed.
- The tablet should be left between the cheek and gum until dissolved, which usually takes approximately 14 to 25 minutes.
- You may feel a gentle bubbling sensation between your cheek and gum as the tablet dissolves.
- In case of irritation, you may change the placement of the tablet on the gum.
- After 30 minutes, if pieces of the tablet remain, they may be swallowed with a glass of water.

If you use more Effentora than you should

- The most common side effects are feeling sleepy, sick or dizzy. If you begin to feel very dizzy, or very sleepy before the tablet is completely dissolved, rinse your mouth with water and spit the remaining pieces of the tablet into a sink or toilet right away.
- A serious side effect of Effentora is slow and/or shallow breathing. This can occur if your dose of Effentora is too high or if you take too much Effentora. If this occurs, please seek immediate medical assistance.

What to do if someone accidentally takes Effentora

If you think someone has accidentally taken Effentora please seek immediate medical assistance. Try to keep the person awake until emergency help arrives.

If someone has accidentally taken Effentora, they may have the same side effects as described in the section “If you use more Effentora than you should”.

If you forget to use Effentora

If the breakthrough pain is still ongoing, you may take Effentora as prescribed by your physician. If the breakthrough pain has stopped, do not take Effentora until the next breakthrough pain episode.

If you stop using Effentora

You should discontinue Effentora when no longer required. You should continue to take your usual opioid medicine to treat your persistent pain and you may contact your doctor to confirm its correct dose.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Effentora can have side effects, although not everybody gets them. If you notice any of these, contact your doctor.

The most serious side effects are shallow breathing, low blood pressure and shock. Effentora like other fentanyl products can cause very severe breathing problems which can lead to death. If you become very sleepy or have slow and/or shallow breathing, you or your carer should contact your doctor immediately and call for emergency help.

Very common side effects (affects more than 1 user in 10):

- Dizziness, headache
- feeling nauseous, vomiting
- at the site of tablet application: pain, ulcer, irritation, bleeding, numbness, loss of sensation, redness, swelling or spots

Common side effects (affects 1 to 10 users in 100):

- feeling anxious or confused, depression, difficulty in sleeping
- abnormal taste, weight decreased
- sleepiness, sedation, excessive tiredness, weakness, migraine, numbness, swelling of arms or legs, drug withdrawal syndrome, shaking, falls, chills
- constipation, inflammation of the mouth, dry mouth, diarrhoea, heartburn, loss of appetite, stomach pain, uncomfortable stomach, indigestion, toothache, oral thrush
- itching, excessive sweating, rash
- shortness of breath, painful throat
- decrease in white cells in the blood, decrease in red blood cells, decreased or raised blood pressure, unusually fast heart rate
- muscle pain, back pain

Uncommon side effects (affects 1 to 10 users in 1,000):

- sore throat
- decrease in cells that help the blood to clot,
- feeling elated, nervous, abnormal, jittery or slow; seeing or hearing things that aren't really there, reduced consciousness, change in mental state, dependence (reliance on the medicine, addiction), disorientation, lack of concentration, loss of balance, vertigo, problem with speaking, ringing in the ear, ear discomfort
- disturbed or blurred vision, red eye
- unusually low heart rate, hot flushes,
- breathing problems, trouble breathing during sleep,
- one or more of the following problems in the mouth: ulcer, loss of sensation, discomfort, unusual colour, soft tissue disorder, tongue disorder, painful or blistered or ulcerated tongue, gum pain, chapped lips, tooth disorder
- inflammation of the oesophagus, paralysis of the gut, gall bladder disorder
- cold sweat, swollen face, generalised itching, hair loss, muscle twitching, muscular weakness, feeling unwell, chest discomfort, thirst, feeling cold, feeling hot, difficulty passing urine

Rare side effects (affects 1 to 10 users in 10,000):

- disturbance in thinking, movements disturbance
- blisters in the mouth, dry lips, collection of pus under the skin in the mouth
- lack of testosterone, abnormal sensation in eye, observing flashes of light, brittle nails

Frequency not known:

- loss of consciousness, stop in breathing

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE EFFENTORA

The pain-relieving medicine in Effentora is very strong and could be life-threatening if taken accidentally by a child. Effentora must be kept out of the reach and sight of children.

- Do not use Effentora after the expiry/use before date shown on the blister package label and the carton.
- Store in the original package in order to protect from moisture.
- Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Effentora contains

The active substance is fentanyl. Each tablet contains either:

- 100 micrograms fentanyl (as citrate)
- 200 micrograms fentanyl (as citrate)
- 400 micrograms fentanyl (as citrate)
- 600 micrograms fentanyl (as citrate)
- 800 micrograms fentanyl (as citrate)

The other ingredients are mannitol, sodium starch glycolate type A, sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate anhydrous, citric acid anhydrous, magnesium stearate.

What Effentora looks like and contents of the pack

The buccal tablets are flat-faced, round bevelled-edge tablet, embossed one side with a “C” and on the other side with “1” for Effentora 100 micrograms, with “2” for Effentora 200 micrograms, with “4” for Effentora 400 micrograms, with “6” for Effentora 600 micrograms, with “8” for Effentora 800 micrograms.

Each blister contains 4 buccal tablets, supplied in cartons of 4 or 28 buccal tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
94700 Maisons-Alfort
France

Manufacturer

Cephalon France
20, rue Charles Martigny
94700 Maisons-Alfort
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder or call the following number:

※添付文書の各規格の記載内容はほぼ共通しているため、和訳についてはまとめて記載する。なお、規格ごとに異なる内容については、それぞれ記載する。

1.医薬品の名称

EFFENTORA 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg バッカル錠

2.定性的及び定量的組成

EFFENTORA 100 µg バッカル錠：

各バッカル錠は、100 µg のフェンタニルを含有する（クエン酸塩として）。

賦形剤：各錠剤は、8 mg のナトリウムを含有する。

EFFENTORA 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg バッカル錠：

各バッカル錠は、200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg のフェンタニルを含有する（クエン酸塩として）。

賦形剤：各錠剤は、16 mg のナトリウムを含有する。

全賦形剤のリストについてはセクション 6.1 を参照すること。

3.剤形

バッカル錠。

EFFENTORA 100 µg バッカル錠：

白い平らな丸く面取りされた錠剤。片面に「C」、反対面に「1」の刻印。

EFFENTORA 200 µg バッカル錠：

白い平らな丸く面取りされた錠剤。片面に「C」、反対面に「2」の刻印。

EFFENTORA 400 µg バッカル錠：

白い平らな丸く面取りされた錠剤。片面に「C」、反対面に「4」の刻印。

EFFENTORA 600 µg バッカル錠：

白い平らな丸く面取りされた錠剤。片面に「C」、反対面に「6」の刻印。

EFFENTORA 800 µg バッカル錠

白い平らな丸く面取りされた錠剤。片面に「C」、反対面に「8」の刻印。

4.臨床的詳細

4.1 治療的適応

EFFENTORA は、がん持続痛に対するオピオイド維持療法を受けている成人がん患者における突出痛（BTP）の治療に適応される。

BTP は、コントロールされた持続痛とは異なる背景の一時的な疼痛悪化のことである。

オピオイド維持療法を受けている患者とは、少なくとも 60 mg/day の経口モルヒネ、25 µg/hr の経皮フェンタニル、30 mg/day のオキシコドン、8 mg/day の経口ヒドロモルホン又は鎮痛薬用量の他オピオイドの投与を 1 週間以上受けている患者である。

4.2 薬量学及び投与方法

治療は、がん患者に対するオピオイド療法の管理に熟練した医師によって開始及び監督されるべきである。医師は、フェンタニルの乱用の可能性について留意すべきである。患者に対しては、突出痛の治療のために複数種のフェンタニル製剤を使用しないこと及び EFFENTORA に切り替える際には BTP の治療のために処方されたすべてのフェンタニル製剤を処分することを指示すべき

である。混乱及び潜在的な過量投与を予防するため、患者が一度に入手する錠剤の種類は最小限にとどめるべきである。

用量漸増

EFFENTORA は、各患者において十分な除痛が得られ、かつ有害な作用を最小限に抑える「有効」用量に漸増すべきである。臨床試験においては、BTP に対する EFFENTORA の有効用量は、毎日のオピオイド維持用量からは予測不可能であった。

有効用量に達するまで、患者を慎重にモニタリングすべきである。

他のフェンタニル含有製品からの切り替えではない場合の用量漸増

EFFENTORA の初回用量は 100 µg とし、利用可能な錠剤規格（100, 200, 400, 600, 800 µg）の範囲で必要に応じて用量を漸増すべきである。

他のフェンタニル含有製品からの切り替えの場合の用量漸増

吸収特性が異なるため、切り替えは 1:1 の比率で行ってはいならない。他の経口フェンタニルクエン酸塩製品からの切り替えの場合、製品間でバイオアベイラビリティが有意に異なるため、独立した EFFENTORA の用量漸増が要求される。しかし、このような患者では、開始用量は 100 µg よりも高用量で設定することができる。

用量漸増の方法

用量漸増期間中、単錠の投与開始後 30 分以内に十分な除痛が得られない場合、同一規格の EFFENTORA 錠をもう 1 錠使用することができる。

1 回の BTP エピソードの治療に複数の錠剤が必要とされる場合、次の BTP エピソードの治療には利用可能な次に高い規格の用量に増加することを考慮すべきである。

用量漸増期間中は複数の錠剤を使用することができる。用量漸増期間中の 1 回の BTP エピソードの治療には、以下のスケジュールに従って最大 4 錠の 100 µg 錠又は 4 錠の 200 µg 錠を使用することができる：

- 初回の 100 µg 錠が有効ではない場合、患者に対しては、次の BTP エピソードの治療に 100 µg 錠を 2 錠使用するように指示することができる。口の両側に 1 錠ずつ留置することが推奨されている。本用量が有効用量であると判断された場合、以降の BTP エピソードの治療を 1 錠の EFFENTORA 200 µg 錠を使用して継続することができる。
- 1 錠の EFFENTORA 200 µg 錠（又は 2 錠の 100 µg 錠）が有効ではないと判断された場合には、患者に対しては、次の BTP エピソードの治療に 2 錠の 200 µg 錠（又は 4 錠の 100 µg 錠）を使用するように指示することができる。口の両側に 2 錠ずつ留置することが推奨されている。本用量が有効用量であると判断された場合、以降の BTP エピソードの治療を 1 錠の EFFENTORA 400 µg 錠を使用して継続することができる。
- 600 及び 800 µg への用量漸増では、200 µg 錠を使用すべきである。

800 µg を超える用量については臨床試験において検討されていない。

前述の最大 4 錠を使用した用量漸増時を除き、個々の BTP エピソードの治療において 2 錠を超えて使用すべきではない。

用量漸増期間中、患者は、次の BTP エピソードの治療に EFFENTORA を使用する前に少なくとも 4 時間待つべきである。

維持療法

用量漸増期間において有効用量が確立された後は、患者は当該規格の錠剤 1 錠を使用し続けるべきである。突出痛エピソードは規格が異なる可能性があり、基礎疾患であるがんの進行によって必要とされる EFFENTORA の用量が経時的に増加する可能性がある。このような場合においては、同一規格の錠剤 1 錠を追加的に使用することができる。何回か連続して EFFENTORA を 2 錠使用する必要があった場合、通常の維持用量を再調整する（下記参照）。維持療法中、患者は、次の BTP エピソードの治療に EFFENTORA を使用する前に少なくとも 4 時間待つべきである。

用量再調整

何回かの BTP エピソードで連続して BTP エピソードの治療に複数の錠剤が必要であった場合、EFFENTORA の維持用量を増量すべきである。用量再調整は、用量漸増において説明されたものと同じ原則が適用される（上記参照）。

一貫して 24 時間当たり 4 回を超える BTP エピソードが発生する場合、バックグラウンドオピオイド療法の用量の再調整が必要な可能性がある。

治療の中止

EFFENTORA の使用が不要となった場合には、直ちに使用を中止すべきである。

小児及び青年における使用：

安全性及び有効性に関するデータが不十分なため、EFFENTORA は、18 歳未満の小児及び青年における使用は推奨されていない。

高齢者（65 歳超）における使用：

臨床試験においては、65 歳を超える患者では、用量漸増における有効用量が若年患者よりも少なくなる傾向が認められた。高齢患者における EFFENTORA の用量漸増は、特に注意して実施することが推奨されている。

肝機能又は腎機能障害：

EFFENTORA は、中等度若しくは高度の肝機能又は腎機能障害を有する患者に対しては注意して投与すべきである（セクション 4.4 を参照）。

口内乾燥患者：

口内乾燥が認められる患者に対しては、EFFENTORA の使用前に水を飲み、口内を湿らせることが勧められている。これによっても十分な発泡が起こらない場合、治療法を切り替えることが推奨される。

投与方法：

EFFENTORA 錠は、水分にさらされると、発泡反応を起こして活性成分を発生する。したがって、患者に対しては、錠剤を頬側口腔に留置する直前までブリスターを開封しないように指示すべきである。

ブリスター包装の開封

患者に対しては、バッカル錠を破損する可能性があるため、ブリスターを通して錠剤を押し出さないように指示すべきである。錠剤をブリスターから取り出す正しい方法は次のとおりである：ミシン目に沿ってブリスターカードからブリスターユニット 1 個を切り離す。次に、ブリスターユニットの裏面フォイルに印刷された線に沿って折り曲げる。裏面フォイルを剥がして錠剤を取り出す。

患者に対しては、錠剤を破砕しない又は割らないように指示すべきである。

錠剤の完全性を保証することができず、また、錠剤への偶発的曝露が発生するリスクがあるため、ブリスター包装から取り出した錠剤を保管すべきではない。

錠剤の投与

患者は、錠剤をブリスターユニットから取り出したら、直ちに、EFFENTORA 錠をそのまま頬側口腔（臼歯近くの頬と歯茎の間）に留置すべきである。

指示どおりに使用した場合と比べて血漿中濃度が低下するため、EFFENTORA 錠は、舐めたり、噛んだり又は飲み込んだりすべきではない。

EFFENTORA は、錠剤が崩壊するのに十分な時間、口腔内に維持すべきである。これには、通常、約 14～25 分間かかる。代わりに、錠剤を舌下に留置することもできる（セクション 5.2 を参照）。

30 分後に EFFENTORA 錠が残っている場合には、コップ 1 杯の水で嚥下することができる。

口腔粘膜投与後に錠剤が完全に崩壊するために要する時間は、フェンタニルへの早期全身曝露に影響するとは思われない。

患者は、錠剤が頬側口腔に残っている間、一切の飲食物の摂取を控えるべきである。頬粘膜に刺激が認められる場合には、頬側口腔内で錠剤の位置を変えることを推奨すべきである。

4.3 禁忌

活性成分又は賦形剤のいずれかに対する過敏症。

呼吸抑制のリスクが増加するため、オピオイド維持療法を受けていない患者（セクション 4.1 を参照）。

重度の呼吸抑制又は重度の閉塞性肺疾患。

突出痛以外の急性疼痛（例：術後疼痛、頭痛、片頭痛）の治療。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

患者及びその介護者に対しては、EFFENTORA には、特に小児において致命的となる量の活性成分が含まれていることを指導しなければならない。したがって、すべての錠剤を小児の手の届かない、かつ、見つからない場所に保管しなければならない。

オピオイド関連の有害な作用のリスクを最小限に抑え、有効用量を特定するためには、用量漸増期間中、患者を慎重にモニタリングすることが不可欠である。

EFFENTORA による治療を開始する前に持続性の疼痛の治療に使用する長時間作用型オピオイド

治療が安定していること、そして、EFFENTORA による治療中も長時間作用型オピオイド治療を継続することが重要である。

呼吸抑制

他のすべてのオピオイドと同様、フェンタニルの使用には臨床的に重篤な呼吸抑制のリスクが伴う。他のフェンタニル製剤と同様、EFFENTORA 投与でも不適切な患者選定（例：オピオイド維持療法を受けていない患者に対する投与）及び／又は不適切な投与による致命的な転帰が報告されている。

EFFENTORA は、セクション 4.1 に記載される場合においてのみ使用すべきである。

慢性閉塞性肺疾患

EFFENTORA の通常治療用量でさえ呼吸不全を引き起こすまで呼吸駆動を低下させるため、非重度の慢性閉塞性肺疾患又は呼吸抑制の素因となる他の病状を有する患者における用量漸増は、特に注意して実施すべきである。

頭蓋内圧亢進、意識障害

EFFENTORA は、頭蓋内圧亢進又は意識障害の徴候が認められる患者などの CO₂ 蓄積の頭蓋内作用の影響を特に受けやすい患者に対しては、極めて慎重に投与すべきである。オピオイドは、頭部外傷患者の臨床経過を分かり難くする可能性があるため、臨床的に必要とされる場合にのみ使用すべきである。

心疾患

フェンタニル静注は徐脈を引き起こす可能性がある。EFFENTORA の臨床試験では、徐脈の明らかな徴候は認められなかった。しかし、EFFENTORA は、徐脈性不整脈を有する患者においては注意して使用すべきである。

肝機能又は腎機能障害

また、FENTORA は、肝機能又は腎機能障害を有する患者には慎重に投与すべきである。しかし、本剤の薬物動態に対する肝機能及び腎機能障害の影響は評価されていないが、静脈内投与した場合、肝機能及び腎機能障害を有する患者では、代謝クリアランス及び血漿タンパク質の変性のため、フェンタニルのクリアランスが変化することが示されている。

EFFENTORA の投与後、低下した肝機能及び腎機能によって使用したフェンタニルのバイオアベイラビリティが増加し、全身クリアランスを低下させる可能性があり、これによってオピオイドの作用が増強され、更に、作用が長時間持続する可能性がある。したがって、中等度若しくは重度の肝機能又は腎機能障害を有する患者における用量漸増は、特に注意して実施すべきである。

循環血液量減少及び低血圧が認められる患者については慎重に考慮すべきである。

耐性、依存

フェンタニルなどのオピオイドを反復投与した場合、耐性並びに身体的及び／又は心理的依存が発現する可能性がある。しかし、オピオイドの治療的使用後の医原性中毒はまれである。

ナトリウム管理食

EFFENTORA 100 µg バッカル錠：

本剤は、1 錠当たり 8 mg のナトリウムを含有する。食事中的ナトリウムが制限される患者では考慮すること。

EFFENTORA 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg バッカル錠：

本剤は、1 錠当たり 16 mg のナトリウムを含有する。食事中的ナトリウムが制限される患者では考慮すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

フェンタニルは、主にヒト CYP3A4 を介して代謝されるため、EFFENTORA を CYP3A4 の活性に影響する薬剤と併用した場合、潜在的な相互作用が発生する可能性がある。CYP3A4 活性を誘導する薬剤との併用投与では、EFFENTORA の有効性が低下する可能性がある。EFFENTORA と強度の CYP3A4 阻害剤（例：リトナビル、ケトコナゾール、イトラコナゾール、トロレアンドマイシン、クラリスロマイシン及びネルフィナビル）、又は中度の CYP3A4 阻害剤（例：アンプレナビル、アプレピタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、グレープフルーツジュース及びベラパミル）の併用は、フェンタニルの血漿中濃度を増加させ、致命的な呼吸抑制を含む重篤な薬物相互作用を引き起こす可能性がある。EFFENTORA を中度又は強度の CYP3A4 阻害剤と併用投与している患者は、長期間、慎重にモニタリングすべきである。用量の増加は、慎重に実施すべきである。

他のオピオイド、鎮静剤又は睡眠導入剤、全身麻酔薬、フェノチアジン、精神安定剤、骨格筋弛緩薬、鎮静性抗ヒスタミン薬及びアルコールなどの他の中枢神経抑制薬との併用は、相加的な抑制作用を引き起こす可能性がある。

オピオイド鎮痛薬において MAO 阻害薬による重度かつ予測不可能な増強作用が報告されているため、14 日以内に MAO 阻害薬の投与を受けた患者に対する EFFENTORA の使用は推奨されない。

部分的オピオイド作動薬／拮抗薬（例：ブプレノルフィン、ナルブフィン、ペンタゾシン）との併用は推奨されない。これらは、固有活性が比較的低く、また、オピオイド受容体に対する親和性が高いため、フェンタニルの鎮痛性作用を部分的に拮抗し、オピオイド依存患者において離脱症状を誘発する可能性がある。

4.6 妊婦及び授乳婦

妊婦に対するフェンタニルの使用に関して十分なデータはない。動物実験において生殖毒性が示されている（セクション 5.3 を参照）。ヒトに対する潜在的リスクは不明である。明らかに必要とされる場合を除き、EFFENTORA は、妊娠中に使用すべきではない。

フェンタニルの長期治療後、新生児において離脱症状が起こる可能性がある。フェンタニルは胎盤を通過して胎児において呼吸抑制を引き起こす可能性があるため、分娩、出産（帝王切開を含む）中、フェンタニルを使用しないことが勧告される。EFFENTORA を投与する場合には、小児のための解毒薬を用意しておくべきである。

フェンタニルは乳汁中に移行し、授乳児において鎮静及び呼吸抑制を引き起こす可能性がある。授乳婦はフェンタニルを使用すべきではなく、また、授乳はフェンタニルの最後の使用から少なくとも 48 時間経過するまで再開すべきではない。

4.7 運転及び機械の操作に対する影響

運転及び機械を操作する能力に対する影響に関する試験は実施されていない。しかし、オピオイド鎮痛薬は、潜在的に危険な作業（例：運転又は機械の操作）に要求される精神的及び／又は身体的能力を低下させる。患者に対しては、EFFENTORA の使用中に眠気、浮動性めまい又は視覚

障害を経験した場合には、運転又は機械の操作を行わないこと、及び薬剤に対する反応を把握するまで運転又は機械の操作を行わないことを忠告すべきである。

4.8 有害な作用

EFFENTORA では、典型的なオピオイドの有害な作用が想定される。多くの場合、患者に最適な用量まで用量漸増される時、本剤を連続投与することで作用は消失又は減弱する。しかし、最も重篤な有害反応は呼吸抑制（無呼吸又は呼吸停止につながる可能性がある）、循環抑制、低血圧及びショックであり、すべての患者をこれらについて慎重にモニタリングすべきである。

EFFENTORA の臨床試験は、BTP の治療における安全性及び有効性を評価するためにデザインされ、すべての患者が持続性疼痛の治療のために徐放型モルヒネ又は経皮フェンタニルなどの併用オピオイドを使用していた。したがって、EFFENTORA の作用のみを明確に分離することは不可能である。

EFFENTORA の臨床試験及び製造販売後の臨床経験において以下の有害反応が報告されている。以下において、有害反応は MedDRA 器官別大分類及び頻度別に MedDRA 基本語を使用して記載されている。なお、頻度は、「極めて一般的」： $\geq 1/10$ 、「一般的」： $\geq 1/100 \sim < 1/10$ 、「一般的ではない」： $\geq 1/1000 \sim < 1/10$ 、「まれ」： $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$ 、不明（利用可能なデータからは推定不能）として定義され、各頻度群においては重篤性の高い順に有害な作用が記載されている。

	極めて一般的	一般的	一般的ではない	まれ	不明
臨床検査		体重減少	血小板数低下, 心拍数増加, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少		
心臓障害		頻脈	徐脈		
血液および リンパ系障害		貧血, 好中球減少症	血小板減少症		
神経系障害	浮動性めまい, 頭痛	味覚異常, 傾眠, 嗜眠, 振戦, 鎮静, 感覚鈍麻, 片頭痛	意識レベルの低下, 注意力障害, 平衡障害, 構語障害	認知障害, 運動機能障害	意識喪失
眼障害			視覚障害, 眼充血, 霧視, 視力低下	眼の異常感, 光視症	
耳および 迷路障害			回転性めまい, 耳鳴, 耳不快感		
呼吸, 胸腔, および縦隔障害		呼吸困難, 咽喉頭疼痛	呼吸抑制, 睡眠中無呼吸症候群		呼吸停止
胃腸障害	悪心, 嘔吐	便秘, 口内炎, 口渇, 下痢, 腹痛, 胃食道逆流性疾 患, 胃不快感, 消化不良, 歯痛	イレウス, 口腔内潰瘍形成, 口の感覚麻痺, 口腔内不快感, 口腔粘膜変色, 口腔内軟組織障害, 舌痛, 舌水疱形成, 歯肉痛, 舌潰瘍, 舌障害, 食道炎, 口唇のひび割れ,	口腔粘膜水疱形 成, 乾燥口唇	

	極めて一般的	一般的	一般的ではない	まれ	不明
			歯の障害		
腎および 尿路障害			尿閉		
皮膚および 皮下組織障害		そう痒症, 多汗症, 発疹	冷汗, 顔面腫脹, 全身そう痒症, 脱毛症	爪甲縦裂症	
筋骨格および 結合組織障害		筋肉痛, 背部痛	筋攣縮, 筋力低下		
内分泌障害				性腺機能低下	
代謝および 栄養障害		食欲不振			
感染症および 寄生虫症		口腔カンジダ症	咽頭炎	口腔膿疱	
負傷, 中毒 および手技関連 合併症		転倒			
血管障害		低血圧, 高血圧	潮紅, ほてり		
一般・全身障害 および投与部位 の状態	出血, 疼痛, 潰瘍, 刺激, 錯感覚, 無感覚, 紅斑, 浮 腫, 腫脹及び小水 疱を含む適用部位 反応	末梢浮腫, 疲労, 無力症, 薬物離脱症候群, 悪寒	倦怠感, 不活発, 胸部不快感, 異常感, びくびく感, 口渇, 冷感, 熱感		
肝胆道系障害			胆管拡張		
精神障害		うつ病, 不安, 錯乱状態, 不眠症	多幸気分, 神経過敏, 幻覚, 幻視, 精神状態変化, 薬物依存 (中毒), 失見当識		

フェンタニルなどのオピオイドを反復投与した場合、耐性並びに身体的及び／又は心理的依存が発現することがある。

EFFENTORA の試験において、悪心、嘔吐、下痢、不安及び振戦などのオピオイド離脱症状が認められている。

意識喪失及び呼吸停止は、過量投与において認められている。

4.9 過量投与

フェンタニル過量投与の症状は、フェンタニルの薬理作用の延長であり、性質的に、フェンタニル静注及び他のオピオイドの過量投与の症状と類似すると考えられる。最も重篤な作用としては、精神状態の変化、意識喪失、低血圧、呼吸抑制、呼吸困難及び呼吸不全があり、これらに起因する死亡が報告されている。

オピオイド過量投与の救急治療には、口腔内に残っている場合における EFFENTORA バッカル錠の除去、気道確保、患者に対する物理的及び言語的刺激、意識レベル、換気及び循環の状態の評価、必要な場合における補助換気（換気補助）が含まれる。

オピオイド未使用患者における過量投与（誤飲）の治療では、静脈内投与経路を確保し、臨床適応に従ってナロキソン又は他のオピオイド拮抗薬を使用すべきである。過量投与後の呼吸抑制は、オピオイド拮抗薬の作用よりも長く持続する可能性があり（例：ナロキシンの半減期は 30～81 分

間)、反復投与が必要とされる可能性がある。そのような使用に関する詳細については各オピオイド拮抗薬の製品特性概要を参照すること。

オピオイド維持療法患者における過量投与の治療では、静脈内投与経路を確保すべきである。場合によっては、ナロキソン又は他のオピオイド拮抗薬を慎重に使用することが必要になるが、急性離脱症候群を誘発するリスクを伴うことがある。

EFFENTORA の使用後においては呼吸を妨げる筋硬直は認められていないが、フェンタニル及び他のオピオイドでは発生する可能性がある。これが発生した場合には、補助換気、オピオイド拮抗薬、そして最終的な手段として神経筋遮断薬を使用して治療すべきである。

5.薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：鎮痛薬；オピオイド；フェニルペリジン系薬剤；ATC コード N02AB03.

フェンタニルはオピオイド鎮痛薬であり、主に、オピオイド μ 受容体に作用する。主な治療作用は、除痛及び鎮静である。副次的薬理学的作用は、呼吸抑制、徐脈、低体温、便秘、縮瞳、身体的依存及び多幸気分である。

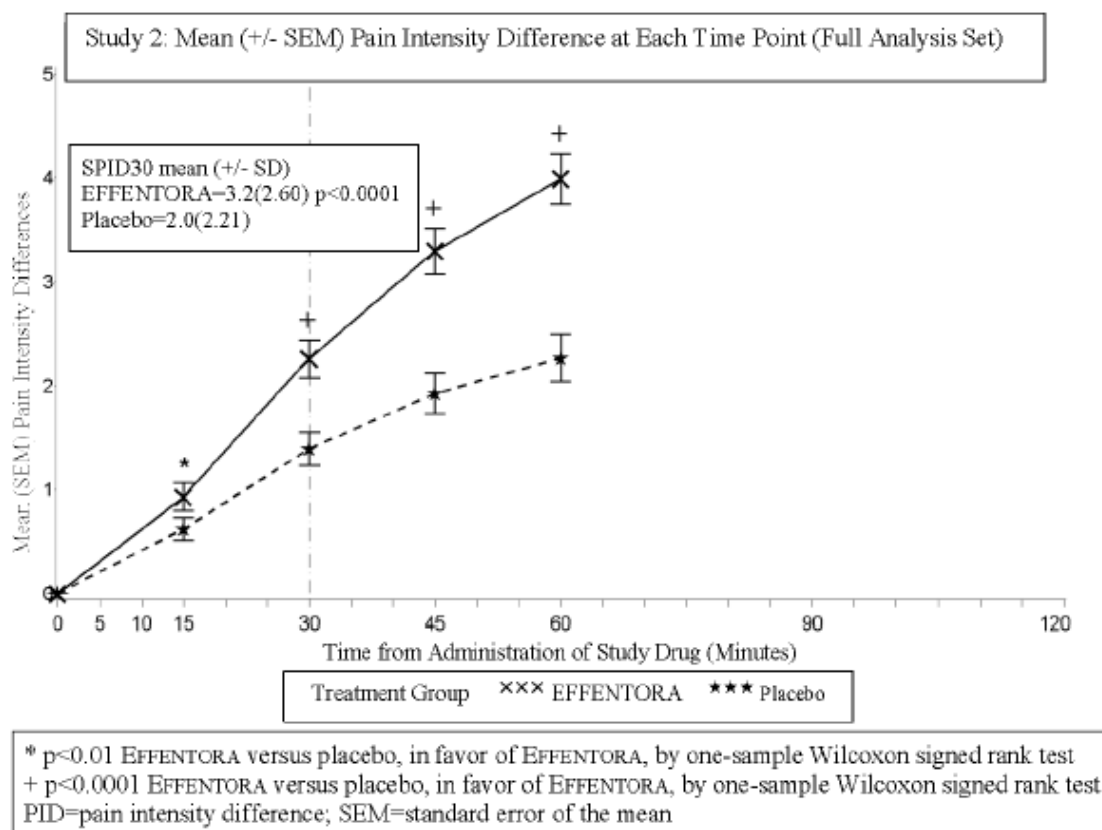
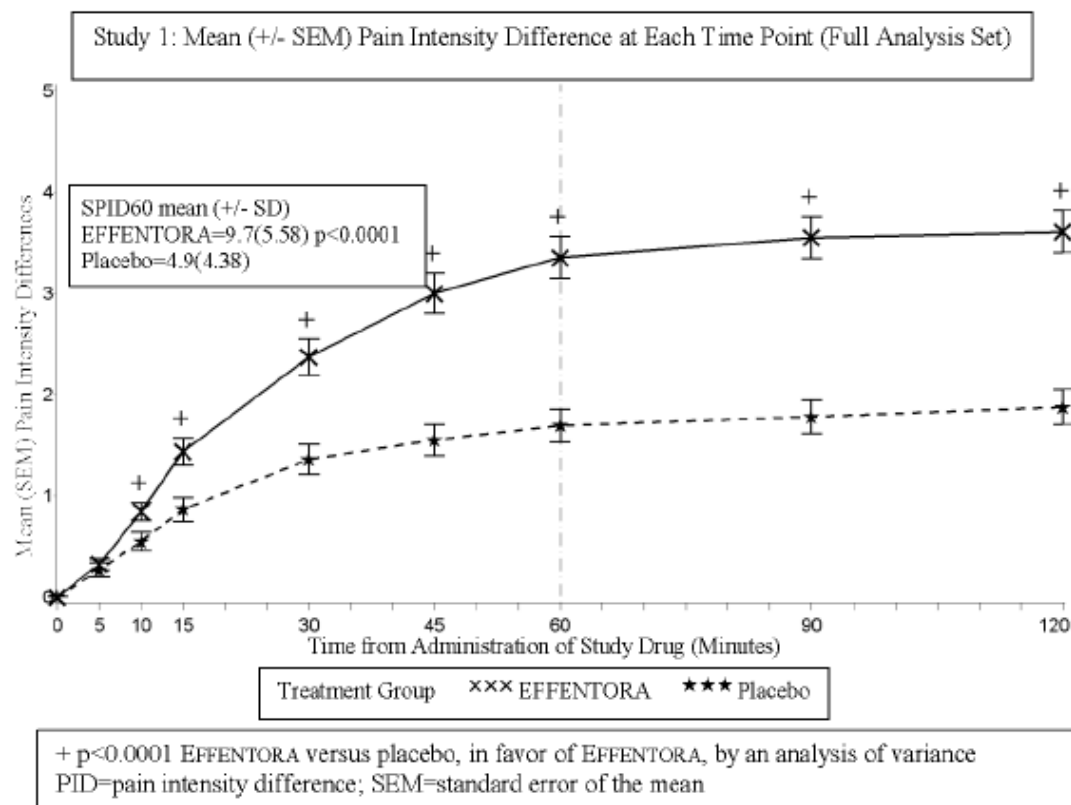
フェンタニルの鎮痛作用は、血漿濃度に相関する。一般に、有効濃度及び毒性が発生する濃度は、オピオイドに対する耐性の増加に伴って増加する。耐性の発現は、各患者によって大きく異なる。結果、EFFENTORA の用量は期待される効果を発揮するために個別に漸増すべきである。(セクション 4.2 を参照)。

フェンタニルを含むすべてのオピオイド μ 受容体作動薬は、用量依存的な呼吸抑制を引き起こす。長期オピオイド療法を受けている患者では呼吸抑制薬作用に対する耐性が形成されるため、これらの患者において呼吸抑制のリスクは低くなる。

EFFENTORA の安全性及び有効性は、突出痛エピソードの発症時に本剤を使用している患者を対象として評価されている。予測可能な疼痛エピソードの EFFENTORA の事前使用は、臨床試験において検討されていない。オピオイド維持療法中で、平均で 1 日 1~4 回の BTP エピソードを経験しているがん患者計 248 名を対象として、2 つの二重盲検無作為化プラセボ対照交叉試験が実施されている。初期の非盲検段階において、EFFENTORA の有効用量への用量漸増が実施された。有効用量が特定された患者が試験の二重盲検段階に移行した。主要な有効性に関する変数は疼痛強度の患者評価であった。患者は 11 点尺度で疼痛強度を評価した。BTP エピソードごとに、治療前、そして治療後の複数の時点における疼痛強度が評価された。

患者の 67%において有効用量が特定された。

主要臨床試験（試験 1）では、主要評価項目として投与から 60 分まで（60 分時を含む。）の累積疼痛強度変化量 (SPID₆₀) が使用され、プラセボに対する統計学的有意性が認められた ($p < 0.0001$)。



2 つ目の主要試験（試験 2）では、主要評価項目として SPID₃₀ が使用され、これにもプラセボに対する統計学的有意性が認められた ($p<0.0001$)。

EFFENTORA のプラセボとの比較において、疼痛強度変化量の統計学的に有意な改善は、試験 1 の 10 分時、そして、試験 2 の 15 分時（最も早い測定時）において既に認められた。両試験において、これらの差は以降の各時点においても有意であった。

5.2 薬物動態特性

一般情報

フェンタニルは脂溶性が極めて高く、口腔粘膜を介した場合、通常の胃腸経路よりも急速に吸収される。肝及び腸による初回通過代謝を受け、代謝産物はフェンタニルの治療効果に寄与しない。

EFFENTORA は、頬粘膜を介したフェンタニルの吸収速度及び吸収量を改善する発泡反応を利用した送達技術を使用する。発泡反応に伴う一過性の pH の変化は、（より低い pH における）溶解及び（より高い pH における）膜浸透を最適化することができる。

滞留時間（バツカル投与後に錠剤が完全に崩壊するまでに要する時間と定義される）は、フェンタニルへの早期の全身曝露に影響しない。EFFENTORA の 400 µg 錠 1 錠の頬側（すなわち、頬と歯茎の間）投与と舌下投与を比較した試験では、生物学的同等性の基準が満たされた。

EFFENTORA の薬物動態に対する腎又は肝障害の影響は検討されていない。

吸収：

EFFENTORA の口腔粘膜投与後、フェンタニルは急速に吸収され、絶対的バイオアベイラビリティは 65% に達する。EFFENTORA の吸収特性は、主に、早期段階における頬粘膜からの急速な吸収の結果であり、静脈採血後の血漿中濃度は、一般に、口腔粘膜投与後 1 時間以内にピークに達する。全投与量の約 50% は、粘膜を介して急速に吸収され、全身に達する。全投与量の残りの半分は、嚥下され、胃腸管からゆっくりと吸収される。嚥下された量（全投与量の 50%）の約 30% は、肝及び腸の初回通過作用を逃れ、全身に達する。

主要な薬物動態パラメータを下表に示す。

Pharmacokinetic Parameters in Adult Subjects Receiving Effentora*

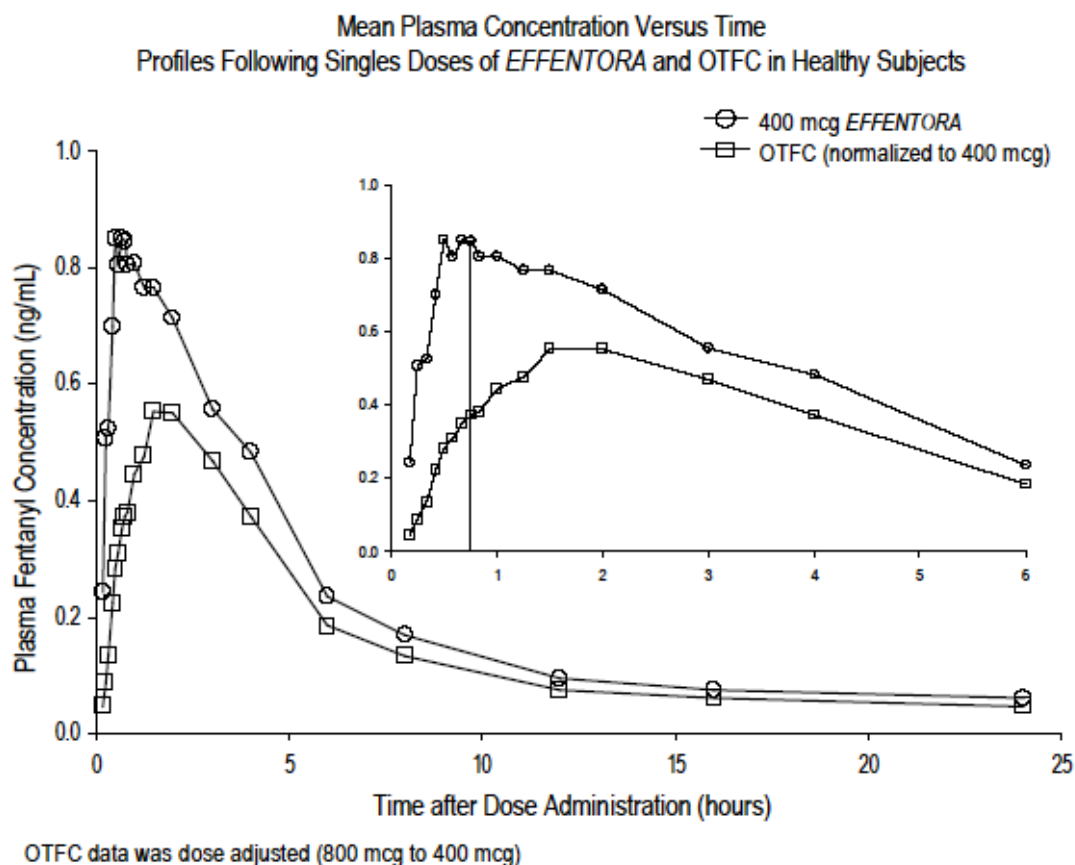
Pharmacokinetic parameter (mean)	Effentora 400 micrograms
Absolute bioavailability	65% (±20%)
Fraction absorbed transmucosally	48% (±31.8%)
T _{max} (minute) **	46.8 (20-240)
C _{max} (ng/ml)	1.02 (± 0.42)
AUC _{0-tmax} (ng.hr/ml)	0.40 (± 0.18)
AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	6.48 (± 2.98)

* 静脈血液サンプル（血漿）に基づく。フェンタニルクエン酸塩の血清中濃度が血漿中濃度よりも高いことが示された。血清中 AUC 及び C_{max} は、血漿中 AUC 及び C_{max} よりも、それぞれ、約 20% 及び 30% 高いことが示された。このような差が認められた理由は不明である。

**t_{max} のデータは中央値（範囲）を示す。

EFFENTORA と経口粘膜フェンタニルクエン酸塩（OTFC）の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを比較した薬物動態試験において、EFFENTORA の吸収速度及び吸収量は、経口粘膜フェンタニルクエン酸塩よりも 30%～50% 高い曝露を実証した。他の経口フェンタニルクエン酸塩製品からの切り替えの場合、製品間でバイオアベイラビリティが有意に異なるため、独立した

EFFENTORA の用量漸増が要求される。しかし、これらの患者では、開始用量は 100 µg よりも高く設定することができる。



グレード1の粘膜炎を有する患者を対象とした臨床試験において EFFENTORA による曝露の差が認められた。C_{max} 及び AUC₀₋₈ は、粘膜炎を有していない患者に比較して粘膜炎を有する患者において、それぞれ、1%及び 25%高いことが示された。認められた差に臨床的に有意性はなかった。

分布

フェンタニルは脂溶性が極めて高く、血管系を越えて広く分布し、見かけの分布容積も大きくなる。EFFENTORA のバックル投与後の早期段階において、フェンタニルは急速に分布し、血漿と高度に灌注する組織（脳、心臓及び肺）の間においてフェンタニルは平衡に達する。その後、フェンタニルは、深部組織区画（筋肉及び脂肪）と血漿間において再分布される。

フェンタニルの血漿タンパク結合率は 80%～85%である。主要な結合タンパク質は α₁-酸性糖タンパクであるが、アルブミン及びリポタンパク質の両方がある程度寄与する。フェンタニルの遊離画分は、アシドーシスによって増加する。

生体内変化

バックル投与後の EFFENTORA の代謝経路は、臨床試験において明らかになっていない。フェンタニルは、肝臓及び腸粘膜において、CYP3A4 によってノルフェンタニルに代謝される。動物実験においてノルフェンタニルに薬理活性は認められていない。投与されたフェンタニルの 90%以上は、N-脱アルキル化及び水酸化により不活性化代謝物に生体内変化され排泄される。

排泄

フェンタニルの静脈内投与後、尿中に未変化体として排泄されるのは投与量の 7%未満であり、便

中に未変化体として排泄されるのはわずか約 1%である。代謝産物は、主に尿中に排泄される。便中排泄はあまり重要ではない。

EFFENTORA の投与後のフェンタニルの消失相は、血漿と深部組織区画間の再分布の結果である。本消失相は遅く、消失半減期 $t_{1/2}$ の中央値は発泡性製剤ではバックカル投与後約 22 時間、静脈内投与では投与後約 18 時間となる。静脈内投与後のフェンタニルの総血漿クリアランスは約 42 L/h である。

線形性／非線形性

100 µg から 1000 µg における用量比例性が明らかにされている。

5.3 前臨床安全性データ

一般的な安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性及びがん原性試験からの非臨床データにおいてヒトに対する特別な危険性は認められていない。

ラット及びウサギを使用した生殖発生毒性試験において、器官形成期における投与による化合物誘発奇形又は発達異常は認められなかった。

ラットを使用した生殖及び生殖発生毒性試験では、高用量（300 µg/kg/day, sc）においてオス媒介作用が認められ、動物実験におけるフェンタニルの鎮静作用と一貫している。

ラットを使用した出生前及び出生後の発達に関する試験では、仔の生存率が重度の母体毒性が発生する用量において有意に低下した。更に、母体毒性用量では、F1 仔犬において身体発育の遅延、知覚機能、反射及び行動に影響が認められた。これらは、母性保護の変化若しくは乳汁分泌減少の間接的な影響、又は仔犬に対するフェンタニルの直接的な影響の可能性がある。

がん原性試験（Tg.AC 遺伝子導入マウスにおける 26 週間の皮膚代替バイオアッセイ、ラットを対象とした 2 年間の皮下投与がん原性試験）では、発がん性を示す所見は一切認められなかった。

6. 医薬品の詳細

6.1 賦形剤一覧

マンニトール

デンプングリコール酸ナトリウム、A タイプ

炭酸水素ナトリウム

炭酸ナトリウム

クエン酸無水物

ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 保管期限

3 年間

6.4 保管に関する特別な注意

湿気から保護するため、元の包装のまま保管すること。

6.5 容器の性質及び内容

アルミニウムラミネート加工されたPVC／アルミニウムフイル／ポリアミド／PVC製のブリスター及び紙／ポリエステル製の蓋。

ブリスター包装は、4又は28錠の箱として供給される。すべての包装サイズが販売されるわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

患者及びその介護者に対して、不要となった場合、処方済みの未使用分の錠剤については速やかに廃棄することを指導しなければならない。

不要となった使用済み若しくは未使用の製品又はゴミは、地域の規則に従って廃棄すべきである。

7.販売承認取得者

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
France

8.販売承認番号

EU/1/08/441/001-002

9.初回承認／承認更新の日付

2008年4月4日

10.文書の改訂日

本製品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイト（<http://www.ema.europa.eu>）から入手することができる。

添付文書：使用者向け情報
EFFENTORA 100 µg バックカル錠
EFFENTORA 200 µg バックカル錠
EFFENTORA 400 µg バックカル錠
EFFENTORA 600 µg バックカル錠
EFFENTORA 800 µg バックカル錠
フェンタニル

本剤を使用する前に、本小冊子すべてを注意してお読みください。

- 本小冊子を保管しておいてください。読み直す必要があるかもしれません。質問などがある場合には、医師又は薬剤師に尋ねてください。
- 本剤はあなたに対して処方されています。他の人に譲渡しないでください。同じ症状であっても、危害を及ぼす可能性があります。
- 重篤な副作用が認められた場合、又は本小冊子に記載されていない副作用が認められた場合には、医師又は薬剤師に伝えてください。

本小冊子には、以下について記載されています：

- 1.EFFENTORA とは？また、その用途は？
- 2.EFFENTORA を使用する前に
- 3.EFFENTORA の使用法
- 4.発生する可能性がある副作用
- 5.EFFENTORA の保管法
- 6.追加情報

1.EFFENTORA とは？また、その用途は？

EFFENTORA は、オピオイドとして知られている疼痛を緩和する医薬品であり、持続性の（止むことのない）がん疼痛に対して既に他のオピオイド疼痛治療薬を使用している成人がん患者における突出痛を治療するために使用されます。

突出痛とは、通常のオピオイド系疼痛治療薬を使用しているにもかかわらず、発生する追加的な突然の疼痛です。

2.EFFENTORA を使用する前に

以下に該当する場合、EFFENTORA を使用しないでください：

- 持続性疼痛の治療のために処方されるオピオイド系疼痛治療薬の定時投与を 1 週間以上行っていない。これらの医薬品を使用していない場合、呼吸が危険なほど遅くなる若しくは浅くなる、又は止まる可能性のリスクが増加するため、EFFENTORA を使用してはなりません。
- フェンタニル又は EFFENTORA の他の成分のいずれかに対するアレルギーがある（過敏症）。
- 重度の呼吸器疾患又は重度の閉塞性肺疾患に罹患している。
- 負傷若しくは手術からの疼痛、又は頭痛若しくは片頭痛などの突出痛以外の短期的な疼痛に苦しんでいる。

EFFENTORA では特に注意してください

EFFENTORA による治療中も持続性の（止むことのない）がん疼痛の治療のために使用するオピ

オイド系疼痛治療薬を継続して使用してください。

EFFENTORA による治療中、突出痛のために処方された他のフェンタニル治療薬を使用しないでください。自宅にこれらのフェンタニル治療薬が残っている場合、薬剤師に連絡して廃棄方法を確認してください。

以下のいずれかに該当する場合、EFFENTORA による治療を開始する前に、医師又は薬剤師と相談してください：

- 持続性の（止むことのない）がん疼痛の治療のために使用しているオピオイド系疼痛治療薬が安定していない。
- 呼吸に影響する疾患に罹患している（例：喘息、喘鳴又は息切れ）。
- 頭部を負傷している。
- 心拍数が極めて低い又は心疾患に罹患している。
- 肝臓又は腎臓に問題がある。これらの器官は医薬品の分解に関与します。
- 循環血液が少ない又は血圧が低い。

他の医薬品の使用

以下の医薬品を使用している又は最近使用した場合、EFFENTORA による治療を開始する前に、医師又は薬剤師に伝えてください：

- 睡眠薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬又は精神安定剤などの通常眠くなる可能性がある（鎮静作用のある）すべての医薬品。
- リトナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル及びホスアンブレナビル（HIV 感染の管理のための医薬品）、ケトコナゾール、イトラコナゾール又はフルコナゾール（真菌感染の治療のための医薬品）、トロレアンドマイシン、クラリスロマイシン又はエリスロマイシン（細菌感染の治療のための医薬品）、アプレピタント（重度の悪心の治療のための医薬品）、ジルチアゼム及びベラパミル（高血圧又は心疾患の治療のための医薬品）などのいわゆる CYP3A4 阻害剤などの EFFENTORA の分解に影響する可能性があるすべての医薬品。
- モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬（重度のうつ病の治療のための医薬品）と呼ばれる医薬品、又は過去 2 週間以内に使用していた場合。

市販薬以外の薬剤を含め、他に医薬品を使用している又は最近使用した場合には、医師又は薬剤師に伝えてください。

食事又は飲料と EFFENTORA との使用

- EFFENTORA は、食前又は食後に使用することができますが、食事中には使用することはできません。EFFENTORA を使用する前に口を湿らせるために少量の水を飲むことができますが、医薬品の使用中は飲食すべきではありません。
- EFFENTORA の代謝分解を阻害する可能性があるため、EFFENTORA の使用中はグレープフルーツジュースを飲むべきではありません。
- EFFENTORA の使用中は、アルコールを摂取しないでください。危険な副作用が発生するリスクを高める可能性があります。

妊娠及び授乳

医薬品を使用する前に医師又は薬剤師に相談してください。

医師と相談している場合を除き、妊娠中は、EFFENTORA を使用すべきではありません。フェンタニルは、新生児において呼吸抑制を引き起こす可能性があるため、分娩中は、EFFENTORA を

使用するべきではありません。

フェンタニルは母乳に移行する可能性があり、授乳児において副作用を引き起こす可能性があります。授乳している場合には EFFENTORA を使用しないでください。EFFENTORA の最後の使用後 48 時間以内は授乳を開始すべきではありません。

運転及び機械の操作

EFFENTORA の使用後に運転すること又は機械を操作することの安全性について医師と相談すべきです。眠気を感じる、めまいがする、かすみ目、複視又は集中できない場合には、運転又は機械の操作を行わないでください。運転又は機械の操作を行う前に、EFFENTORA に対してどのように反応するかを把握することが重要です。

EFFENTORA の一部成分に関する重要な情報

EFFENTORA 100 µg 錠には、1 錠当たり 8 mg のナトリウムが含まれています。EFFENTORA 200 µg 錠、EFFENTORA 400 µg 錠、EFFENTORA 600 µg 錠及び EFFENTORA 800 µg 錠には、1 錠当たり 16 mg のナトリウムが含まれています。ナトリウムの摂取量が制限されている場合には、このことを考慮し、医師に相談してください。

3.EFFENTORA の使用法

EFFENTORA バッカル錠は、口腔粘膜投与用です。口の中に錠剤を留置すると溶解し、薬剤が口の内側から血液系に吸収されます。このように使用することで急速に吸収されて突出痛が緩和されます。

用量及び頻度

EFFENTORA の使用開始時、医師は、突出痛を緩和するために必要な用量を決定します。正確に医師の指示に従って EFFENTORA を使用することがとても重要です。初回用量は 100 µg です。適切な用量を決定する間、医師は、1 回のエピソードに対して複数の錠剤を使用するように指示することがあります。用量漸増期間は、30 分たっても突出痛が緩和されない場合、EFFENTORA をもう 1 錠だけ使用することができます。

医師が適切な用量を決定した後は、原則、1 回の突出痛のエピソードに対して 1 錠使用します。治療の経過によっては、必要な鎮痛療法が変わる可能性があります。より高い用量が必要となる可能性があります。用量調整期間中は、30 分たっても突出痛が緩和されない場合、EFFENTORA をもう 1 錠だけ使用してください。

EFFENTORA の適切な用量が突出痛を緩和しない場合には医師に連絡してください。医師が用量変更の必要性について判断します。

次の突出痛のエピソードに対する EFFENTORA の投与は、少なくとも 4 時間待ってください。

1 日当たり 4 回を超えて EFFENTORA を使用している場合、直ちに医師に知らせてください。医師が持続性疼痛の治療薬を変更する場合があります。持続性疼痛が再度管理されたら、医師が EFFENTORA の用量を変更する必要があるかもしれません。最も効果的な緩和のためには、必要に応じて用量を変更できるように、疼痛及び EFFENTORA の効き目について医師に知らせてください。

EFFENTORA 又は他の疼痛治療薬の用量を勝手に変更しないでください。用量の変更は、すべて、医師が処方し、モニタリングしなければなりません。

適切な用量について疑問がある場合又は本剤の使用について質問がある場合には、医師に問い合わせてください。

医薬品の使用

- ブリスターは、錠剤を使用する直前に開封してください。ブリスターから取り出した錠剤は直ちに使用しなければなりません。
- ミシン目に沿ってブリスターカードからブリスターユニット1個を切り離します。
- 印刷されている線に沿ってブリスターユニットを折り曲げます。
- ブリスターの裏張りを剥がして錠剤を露出させます。錠剤を破損する可能性があるため、ブリスターを通して錠剤を押し出さないでください。



- ブリスターユニットから錠剤を取り出し、**直ちに**、錠剤全体を臼歯の近くの歯肉と頬の間に留置してください（画像を参照）。場合によっては、医師が錠剤を舌の下に置くように指示することがあります。
- 錠剤を破碎したり、割ったりしないでください。



- 錠剤を噛んだり、舐めたり、咀嚼したり、飲み込んだりしないでください。指示どおりに使用した場合に比較して疼痛緩和効果が弱くなります。
- 錠剤は、溶解するまで頬と歯肉の間に留めておいてください。これには、通常、約 14～25 分かかります。
- 錠剤が溶解するにつれて、頬と歯肉の間でわずかに発泡感を感じる場合があります。
- 刺激がある場合には、歯肉上において錠剤の位置を変えることができます。
- 30 分後に錠剤のかけらが残っている場合には、コップ 1 杯の水で飲み込むことができます。

必要以上の EFFENTORA を使用した場合

- 最も一般的な副作用は、眠気、吐き気又はめまいです。錠剤が完全に溶解する前に強いめまいがする又はとても眠い場合には、直ちに、水で口をすすぎ、残った錠剤を流し又はトイレに吐き出してください。
- EFFENTORA の重篤な副作用は、遅い及び／又は浅い呼吸です。これは、EFFENTORA の用量が高すぎる場合又は過剰な量の EFFENTORA を使用した場合に発生する可能性があります。発生した場合には、直ちに医療機関に連絡してください。

他の人が誤って EFFENTORA を使用した場合の対処法は？

他の人が誤って EFFENTORA を使用したと思われる場合には、直ちに医療機関に連絡してください。救急が到着するまでその人が眠らないようにしてください。

他の人が誤って EFFENTORA を使用した場合、「必要以上の EFFENTORA を使用した場合」に記載される副作用が発生する可能性があります。

EFFENTORA の使用し忘れた場合

突出痛が続いている場合、医師の処方に従って EFFENTORA を使用することができます。突出痛が治まっている場合、次の突出痛エピソードまで EFFENTORA を使用しないでください。

EFFENTORA の使用を中止した場合

不要となった場合には、EFFENTORA を中止すべきです。持続性疼痛を治療するための通常のオピオイド系薬剤を継続して使用すべきです。なお、適切な用量について医師に確認することができます。

本製品の使用について他に質問がある場合には、医師又は薬剤師に問い合わせてください。

4. 発生する可能性がある副作用

他の医薬品同様、EFFENTORA を使用した場合に副作用が発生する可能性があります。必ずしも副作用が発生するわけではありません。いずれかの副作用が発生した場合には医師に連絡してください。

最も重篤な副作用は、浅い呼吸、低血圧及びショックです。他のフェンタニル製剤同様、EFFENTORA は、死亡につながる可能性がある極めて重度の呼吸器障害を引き起こす可能性があります。とても眠い又は呼吸が遅く及び／若しくは浅くなった場合には、自身又は介護者が医師に連絡して救急通報すべきです。

極めて一般的な副作用（10 人中の 1 人において認められる）：

- 浮動性めまい、頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 投与部位における：疼痛、潰瘍、刺激、出血、しびれ感、感覚喪失、発赤、腫脹又は斑点

一般的な副作用（100 人中の 1～10 人において認められる）：

- 不安又は混乱、抑うつ、眠れない
- 異常な味覚、体重減少
- 眠気、鎮静、過度の疲労、脱力、片頭痛、しびれ感、腕又は脚の腫脹、薬物離脱症候群、ふるえ、転倒、悪寒
- 便秘、口内炎、口渇、下痢、胸やけ、食欲不振、胃痛、胃不快感、消化不良、歯痛、驚口瘡
- かゆみ、多汗症、発疹
- 息切れ、のどの痛み
- 血液中の白血球の減少、赤血球の減少、血圧の低下又は上昇、異常に早い心拍数
- 筋肉痛、背部痛

一般的ではない副作用（1000 人中の 1～10 人において認められる）：

- 咽喉痛

- 血液凝固を助ける細胞の減少
- 意揚感，神経質になる，異常な感覚，いらいらする又は緩慢感：実在しないものが見える，又は聞こえる，意識レベルの低下，精神状態の変化，依存（薬物への依存，中毒），失見当識，集中できない，平衡感覚の喪失，めまい，発話障害，耳鳴，耳不快感
- 視覚障害又はかすみ目，眼の充血
- 異常に低い心拍数，ほてり
- 呼吸問題，睡眠中の呼吸困難
- 以下の1つ以上の口の問題：潰瘍，感覚の喪失，不快感，異常な色，軟部組織障害，舌障害，舌の痛み又は水疱又は潰瘍，歯肉痛，口唇のひび割れ，歯の障害
- 食道炎，腸麻痺，胆嚢障害
- 冷汗，顔面のはれ，全身そう痒症，脱毛，筋攣縮，筋力低下，気分がすぐれない，胸部不快感，口渇，冷感，熱感，排尿困難

まれな副作用（10000 人中の 1～10 人において認められる）：

- 思考障害，運動障害
- 口腔内の水疱，口唇の乾燥，口の皮膚下における膿の貯留
- テストステロンの不足，眼の異常感，閃光，脆弱爪

頻度不明

- 意識喪失，呼吸停止

深刻な副作用が認められた場合，又は本小冊子に記載されていない副作用が認められた場合には，医師又は薬剤師に伝えてください。

5.EFFENTORA の保管法

EFFENTORA の疼痛緩和成分は極めて強力であり，小児が誤って使用した場合には生命を脅かす可能性があります。EFFENTORA は，小児の手の届かない，かつ，見つからない場所に保管しなければなりません。

- ブリスター包装ラベル及び箱に記載される有効／使用期限を過ぎた EFFENTORA を使用しないでください。
- 湿気から保護するため，元の包装のまま保管してください。
- 薬剤を下水又は家庭用ゴミとして廃棄しないでください。不要となった薬剤の廃棄方法については薬剤師に問い合わせてください。環境の保護にご協力ください。

6.追加情報

EFFENTORA の含有物

活性成分はフェンタニルです。各錠剤には以下が含まれます：

- 100 µg のフェンタニル（クエン酸塩として）
- 200 µg のフェンタニル（クエン酸塩として）
- 400 µg のフェンタニル（クエン酸塩として）
- 600 µg のフェンタニル（クエン酸塩として）
- 800 µg のフェンタニル（クエン酸塩として）

他には、マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）、炭酸水素ナトリウム、無水炭酸ナトリウム、クエン酸無水物、ステアリン酸マグネシウムが含まれます。

EFFENTORA の外観及びパッケージの内容

バッカル錠は、白い平らな丸く面取りされた錠剤であり、片面に「C」、反対面に、EFFENTORA 100 µg 錠の場合には「1」、EFFENTORA 200 µg 錠の場合には「2」、EFFENTORA 400 µg 錠の場合には「4」、EFFENTORA 600 µg 錠の場合には「6」、EFFENTORA 800 µg 錠の場合には「8」が刻印されています。

各ブリスターには 4 錠のバッカル錠が含まれ、4 又は 28 錠入りの箱として提供されます。すべての包装サイズが販売されるわけではありません。

販売承認取得者

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
94700 Maisons-Alfort
France

製造業者

Cephalon France
20, rue Charles Martigny
94700 Maisons-Alfort
France

本剤に関する情報については、お近くの販売承認取得者の代理又は以下の番号までお問い合わせください。

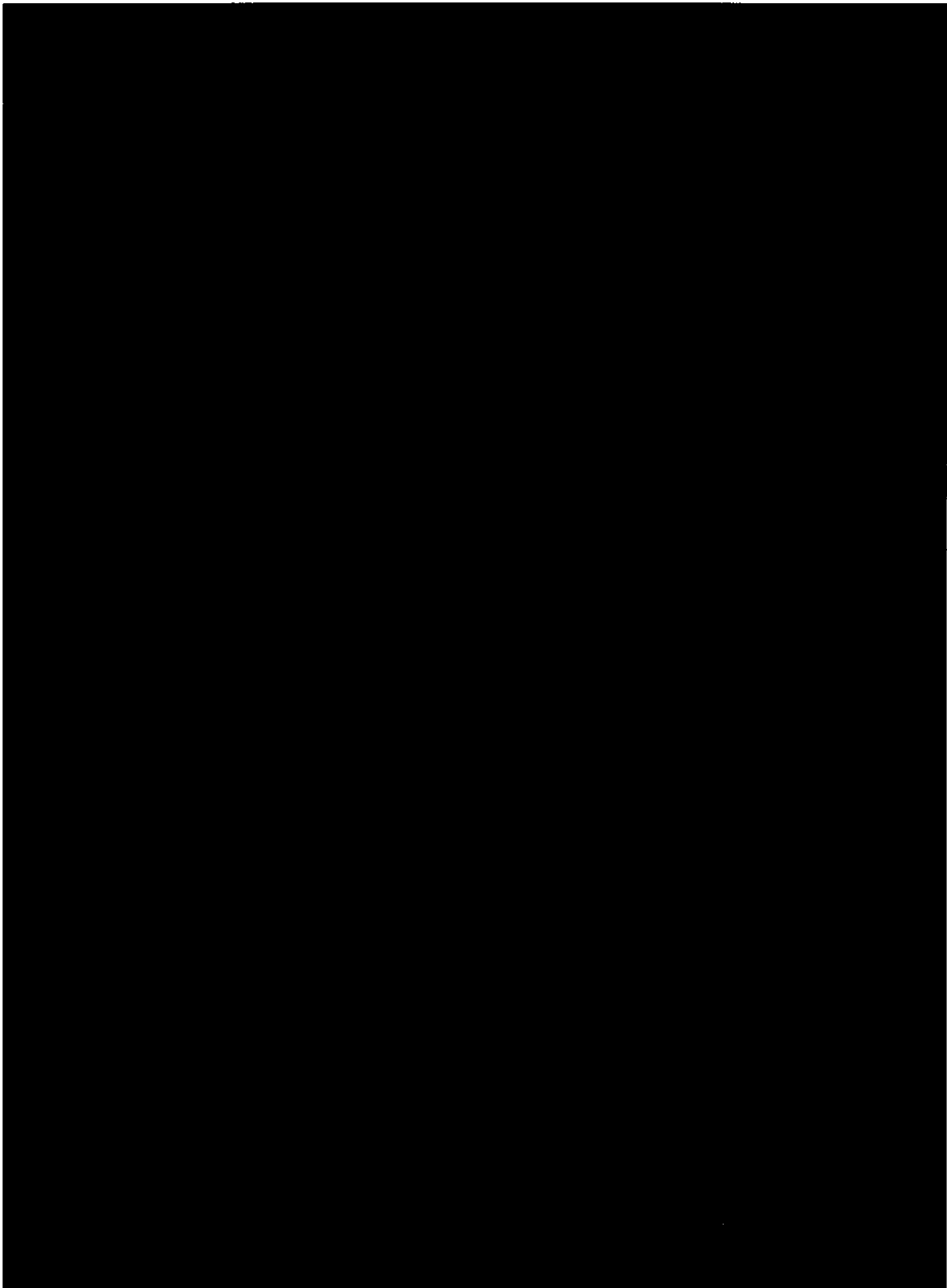
**イーフェンバツカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg**

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6.2

Company Core Data Sheet（CCDS）



1~7

Final Version:



**イーフェンバツカル錠 50 μ g, 同 100 μ g,
同 200 μ g, 同 400 μ g, 同 600 μ g, 同 800 μ g**

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

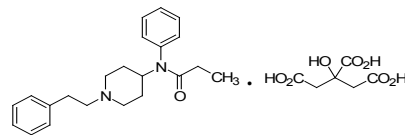
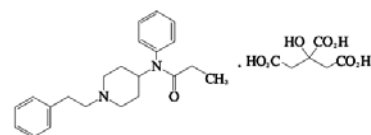
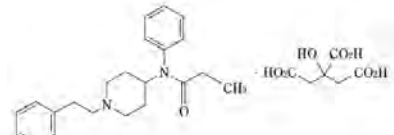
1.7 同種同効品一覧表

帝國製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤並びに同種同効品としてフェンタニルクエン酸塩（アクレフ[®]口腔粘膜吸収剤，フェントス[®]テープ），フェンタニル（デュロテップ[®]MT パッチ，ワンデュロ[®]パッチ），フェンタニルクエン酸塩（フェンタニル注射液），オキシコドン塩酸塩（オキノーム[®]散，オキファスト[®]注）及びモルヒネ塩酸塩水和物（オプソ[®]内服液，モルヒネ塩酸塩水和物原末，モルヒネ塩酸塩錠，アンペック[®]坐剤，モルヒネ塩酸塩注射液）を表 1.7-1 から表 1.7-5 に示した．

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販 売 名	イーフェン [®] パッカ錠 50 μg, イーフェン [®] パッカ錠 100 μg, イーフェン [®] パッカ錠 200 μg, イーフェン [®] パッカ錠 400 μg, イーフェン [®] パッカ錠 600 μg, イーフェン [®] パッカ錠 800 μg			フェンタニルクエン酸塩			フェンタニル																																																																																																					
一 般 的 名 称	フェンタニルクエン酸塩			フェンタニルクエン酸塩			フェンタニル																																																																																																					
会 社 名	帝國製薬株式会社			田辺三菱製薬株式会社			久光製薬株式会社																																																																																																					
承 認 年 月 日	—			平成 22 年 10 月 27 日			2010 年 4 月 16 日																																																																																																					
再評価年月日	—			—			—																																																																																																					
再審査年月日	—			—			—																																																																																																					
規 制 区 分	劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品																																																																																																					
化学構造式																																																																																																												
剤 形 ・ 含 量	<table><tr><td>販売名</td><td>イーフェンパッカ錠 50 μg</td><td>イーフェンパッカ錠 100 μg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するパッカ錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 μg (50 μg)</td><td>157.1 μg (100 μg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>イーフェンパッカ錠 200 μg</td><td>イーフェンパッカ錠 400 μg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するパッカ錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 μg (200 μg)</td><td>628.4 μg (400 μg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>イーフェンパッカ錠 600 μg</td><td>イーフェンパッカ錠 800 μg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するパッカ錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 μg (600 μg)</td><td>1256.9 μg (800 μg)</td></tr></table>			販売名	イーフェンパッカ錠 50 μg	イーフェンパッカ錠 100 μg	剤形	発泡性を有するパッカ錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 μg (50 μg)	157.1 μg (100 μg)	販売名	イーフェンパッカ錠 200 μg	イーフェンパッカ錠 400 μg	剤形	発泡性を有するパッカ錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 μg (200 μg)	628.4 μg (400 μg)	販売名	イーフェンパッカ錠 600 μg	イーフェンパッカ錠 800 μg	剤形	発泡性を有するパッカ錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 μg (600 μg)	1256.9 μg (800 μg)	<table><tr><td>販売名</td><td>アクレフ口腔粘膜吸収剤 200 μg</td><td>アクレフ口腔粘膜吸収剤 400 μg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">素錠 (持ち手付き)</td></tr><tr><td>成分・含量 (1本中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 314.2 μg (フェンタニルとして 200 μg)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 628.4 μg (フェンタニルとして 400 μg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>アクレフ口腔粘膜吸収剤 600 μg</td><td>アクレフ口腔粘膜吸収剤 800 μg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">素錠 (持ち手付き)</td></tr><tr><td>成分・含量 (1本中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 942.6 μg (フェンタニルとして 600 μg)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 1256.8 μg (フェンタニルとして 800 μg)</td></tr></table>			販売名	アクレフ口腔粘膜吸収剤 200 μg	アクレフ口腔粘膜吸収剤 400 μg	剤形	素錠 (持ち手付き)		成分・含量 (1本中)	フェンタニルクエン酸塩 314.2 μg (フェンタニルとして 200 μg)	フェンタニルクエン酸塩 628.4 μg (フェンタニルとして 400 μg)	販売名	アクレフ口腔粘膜吸収剤 600 μg	アクレフ口腔粘膜吸収剤 800 μg	剤形	素錠 (持ち手付き)		成分・含量 (1本中)	フェンタニルクエン酸塩 942.6 μg (フェンタニルとして 600 μg)	フェンタニルクエン酸塩 1256.8 μg (フェンタニルとして 800 μg)	<table><tr><td>販売名</td><td>フェントステープ 1 mg</td><td>フェントステープ 2 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">粘着テープ剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1枚中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 1 mg (フェンタニルとして 0.64 mg)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 2 mg (フェンタニルとして 1.27 mg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>フェントステープ 4 mg</td><td>フェントステープ 6 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">粘着テープ剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1枚中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 4 mg (フェンタニルとして 2.55 mg)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 6 mg (フェンタニルとして 3.82 mg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>フェントステープ 8 mg</td><td></td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">粘着テープ剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1枚中)</td><td colspan="2">フェンタニルクエン酸塩 8 mg (フェンタニルとして 5.09 mg)</td></tr></table>			販売名	フェントステープ 1 mg	フェントステープ 2 mg	剤形	粘着テープ剤		成分・含量 (1枚中)	フェンタニルクエン酸塩 1 mg (フェンタニルとして 0.64 mg)	フェンタニルクエン酸塩 2 mg (フェンタニルとして 1.27 mg)	販売名	フェントステープ 4 mg	フェントステープ 6 mg	剤形	粘着テープ剤		成分・含量 (1枚中)	フェンタニルクエン酸塩 4 mg (フェンタニルとして 2.55 mg)	フェンタニルクエン酸塩 6 mg (フェンタニルとして 3.82 mg)	販売名	フェントステープ 8 mg		剤形	粘着テープ剤		成分・含量 (1枚中)	フェンタニルクエン酸塩 8 mg (フェンタニルとして 5.09 mg)		<table><tr><td>販売名</td><td>デュロテップ MT パッチ 2.1 mg</td><td>デュロテップ MT パッチ 4.2 mg</td><td>デュロテップ MT パッチ 8.4 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="3">経皮吸収型製剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1枚中)</td><td>フェンタニルを 2.1 mg 含有</td><td>フェンタニルを 4.2 mg 含有</td><td>フェンタニルを 8.4 mg 含有</td></tr><tr><td>販売名</td><td>デュロテップ MT パッチ 12.6 mg</td><td>デュロテップ MT パッチ 16.8 mg</td><td></td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="3">経皮吸収型製剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1枚中)</td><td>フェンタニルを 12.6 mg 含有</td><td>フェンタニルを 16.8 mg 含有</td><td></td></tr></table>			販売名	デュロテップ MT パッチ 2.1 mg	デュロテップ MT パッチ 4.2 mg	デュロテップ MT パッチ 8.4 mg	剤形	経皮吸収型製剤			成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 2.1 mg 含有	フェンタニルを 4.2 mg 含有	フェンタニルを 8.4 mg 含有	販売名	デュロテップ MT パッチ 12.6 mg	デュロテップ MT パッチ 16.8 mg		剤形	経皮吸収型製剤			成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 12.6 mg 含有	フェンタニルを 16.8 mg 含有	
販売名	イーフェンパッカ錠 50 μg	イーフェンパッカ錠 100 μg																																																																																																										
剤形	発泡性を有するパッカ錠																																																																																																											
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 μg (50 μg)	157.1 μg (100 μg)																																																																																																										
販売名	イーフェンパッカ錠 200 μg	イーフェンパッカ錠 400 μg																																																																																																										
剤形	発泡性を有するパッカ錠																																																																																																											
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 μg (200 μg)	628.4 μg (400 μg)																																																																																																										
販売名	イーフェンパッカ錠 600 μg	イーフェンパッカ錠 800 μg																																																																																																										
剤形	発泡性を有するパッカ錠																																																																																																											
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 μg (600 μg)	1256.9 μg (800 μg)																																																																																																										
販売名	アクレフ口腔粘膜吸収剤 200 μg	アクレフ口腔粘膜吸収剤 400 μg																																																																																																										
剤形	素錠 (持ち手付き)																																																																																																											
成分・含量 (1本中)	フェンタニルクエン酸塩 314.2 μg (フェンタニルとして 200 μg)	フェンタニルクエン酸塩 628.4 μg (フェンタニルとして 400 μg)																																																																																																										
販売名	アクレフ口腔粘膜吸収剤 600 μg	アクレフ口腔粘膜吸収剤 800 μg																																																																																																										
剤形	素錠 (持ち手付き)																																																																																																											
成分・含量 (1本中)	フェンタニルクエン酸塩 942.6 μg (フェンタニルとして 600 μg)	フェンタニルクエン酸塩 1256.8 μg (フェンタニルとして 800 μg)																																																																																																										
販売名	フェントステープ 1 mg	フェントステープ 2 mg																																																																																																										
剤形	粘着テープ剤																																																																																																											
成分・含量 (1枚中)	フェンタニルクエン酸塩 1 mg (フェンタニルとして 0.64 mg)	フェンタニルクエン酸塩 2 mg (フェンタニルとして 1.27 mg)																																																																																																										
販売名	フェントステープ 4 mg	フェントステープ 6 mg																																																																																																										
剤形	粘着テープ剤																																																																																																											
成分・含量 (1枚中)	フェンタニルクエン酸塩 4 mg (フェンタニルとして 2.55 mg)	フェンタニルクエン酸塩 6 mg (フェンタニルとして 3.82 mg)																																																																																																										
販売名	フェントステープ 8 mg																																																																																																											
剤形	粘着テープ剤																																																																																																											
成分・含量 (1枚中)	フェンタニルクエン酸塩 8 mg (フェンタニルとして 5.09 mg)																																																																																																											
販売名	デュロテップ MT パッチ 2.1 mg	デュロテップ MT パッチ 4.2 mg	デュロテップ MT パッチ 8.4 mg																																																																																																									
剤形	経皮吸収型製剤																																																																																																											
成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 2.1 mg 含有	フェンタニルを 4.2 mg 含有	フェンタニルを 8.4 mg 含有																																																																																																									
販売名	デュロテップ MT パッチ 12.6 mg	デュロテップ MT パッチ 16.8 mg																																																																																																										
剤形	経皮吸収型製剤																																																																																																											
成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 12.6 mg 含有	フェンタニルを 16.8 mg 含有																																																																																																										
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			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			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疾患における鎮痛 (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における鎮痛			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疾患における鎮痛 (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における鎮痛 中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛																																																																																																		
効 能 ・ 効 果 に 関 連 する 使 用 上 の 注 意	1. 本剤は, 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で, かつ強オピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤, オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)に対してのみ投与すること. 2. 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低			1.本剤は, 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で, かつ強オピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤, オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤) の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛 (一時的にあらわれる強い痛み) に対してのみ使用すること. 2.定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低			本剤は, 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で, かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛の管理にのみ使用すること.			1.本剤は, 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で, かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること. 2.慢性疼痛の原因となる器質的病変, 心理的・社会的要因, 依存リスクを含めた包括的な診断を行い, 本剤の投与の適否を慎重に判断すること.																																																																																																		

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 µg	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	デュロテップ [®] MT パッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 16.8 mg																																
	用量の患者（モルヒネ経口剤 30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。	用量の患者（モルヒネ経口剤 60 mg/日未満、オキシコドン経口剤 30 mg/日未満、フェンタニル経皮吸収型製剤 0.6 mg/日 [※] 未満、又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。 注）定常状態におけるフェンタニルの推定平均吸収量																																		
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。	通常、成人にはフェンタニルとして 1 回 200 µg より開始し、症状に応じて 200 µg ずつ適宜漸増し、1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 200, 400, 600 又は 800 µg のいずれか 1 本を口腔粘膜上で溶解させて投与する。 用量調節時に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 200, 400 又は 600 µg のいずれか 1 本で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与終了 15 分後以降に同一用量の本剤を 1 本追加投与できるが、1 回の突出痛に対して最大 2 本を限界とする。 なお、本剤は 1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する使用にとどめること。	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。	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、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤投与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、2.1 mg（12.5 µg/hr）、4.2 mg（25 µg/hr）、8.4 mg（50 µg/hr）、12.6 mg（75 µg/hr）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。																																
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 処方時 (1) 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。 (2) 誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。 2. 投与方法 本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥んだり、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。 3. 開始用量 (1) 定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤 30 mg/日以上 60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 50 µg から投与を開始することが望ましい。 (2) すべての患者において開始用量は 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 50 又は 100 µg であり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルと	1. 投与方法 (1) 本剤の薬剤部分を頬と歯茎の間などに含み、持ち手部分を前後左右に動かす、あるいは回転させるなどして、投与開始から 15～30 分を目安に、口腔粘膜上で薬剤部分を溶かして吸収させること。 (2) 本剤は嚥まずに服用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある。） 2. 用量調節と維持 (1) 1 回の突出痛に対して本剤 1 本で十分な鎮痛効果が得られるよう、患者毎に用量調節を行うこと。 (2) 1 回の突出痛に対して本剤 2 本を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤 1 本当たりの用量の増量を検討すること。 (3) 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 800 µg 1 本で十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。 (4) 本剤の投与間隔は、用量調節時における追加投与を除き、4 時間以上あけることが望ましい。	1. 初回貼付用量 初回貼付用量として、フェントステープ 8 mg は推奨されない（初回貼付用量として 6 mg を超える使用経験は少ない）。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量 60 mg/日（坐剤の場合 30 mg/日、注射の場合 20 mg/日）、経口オキシコドン量 40 mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤 4.2 mg（25 µg/hr；フェンタニル 0.6 mg/日）に対して本剤 2 mg へ切り替えるものとして設定している。 なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。 換算表 （オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量） <table><tr><td>フェントステープ 1 日貼付用量</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td><td>6 mg</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして）[※]</td><td>0.3 mg/日</td><td>0.6 mg/日</td><td>1.2 mg/日</td><td>1.8 mg/日</td></tr><tr><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td></tr><tr><td>本剤使用</td><td>モル</td><td>経口剤 (mg/日)</td><td>≤29</td><td>30～89</td><td>90～149</td><td>150～209</td></tr></table>	フェントステープ 1 日貼付用量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして） [※]	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日		↑	↑	↑	↑	本剤使用	モル	経口剤 (mg/日)	≤29	30～89	90～149	150～209	1. 初回貼付用量 初回貼付用量として、デュロテップ MT パッチ 16.8 mg（100 µg/hr）は推奨されない（本邦において、初回貼付用量として 12.6 mg（75 µg/hr）を超える使用経験はない）。 初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量 90 mg/日（坐剤の場合 45 mg/日、注射の場合 30 mg/日）、経口オキシコドン量 60 mg/日、経ロコデイン量 270 mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤（1 日貼付型製剤）1.7 mg（フェンタニル 0.6 mg/日）に対して本剤 4.2 mg（25 µg/hr；フェンタニル 0.6 mg/日）へ切り替えるものとして設定している。 なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。 換算表（オピオイド鎮痛剤 1 日使用量に基づく推奨貼付用量） 【癌性疼痛における切り替え】 <table><tr><td>デュロテップ MT パッチ 3 日貼付用量</td><td>2.1 mg</td><td>4.2 mg</td><td>8.4 mg</td><td>12.6 mg</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収</td><td>12.5</td><td>25</td><td>50</td><td>75</td></tr></table>	デュロテップ MT パッチ 3 日貼付用量	2.1 mg	4.2 mg	8.4 mg	12.6 mg	定常状態における推定平均吸収	12.5	25	50	75
フェントステープ 1 日貼付用量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg																																
定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして） [※]	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日																																
	↑	↑	↑	↑																																
本剤使用	モル	経口剤 (mg/日)	≤29	30～89	90～149	150～209																														
デュロテップ MT パッチ 3 日貼付用量	2.1 mg	4.2 mg	8.4 mg	12.6 mg																																
定常状態における推定平均吸収	12.5	25	50	75																																

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 µg	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	デュロテップ [®] MT パッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 16.8 mg																																																																																																																																
	して1回50又は100 µgから投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。 4. 用量調節と維持 (1)1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。 (2)1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。 (3)1回あたりの投与錠数は4錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。 (4)定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。 (5)1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回 800 µgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。 (6)1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。	(5)1日に4回以上の突出痛の発現が続く場合には、癌に伴う持続性疼痛に使用されているオピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。	<table><tr><td>前の鎮痛剤</td><td>ヒネ</td><td>坐剤 (mg/日)</td><td>≤10</td><td>20～40</td><td>50～70</td><td>80～100</td></tr><tr><td></td><td></td><td>注射剤/静脈内投与 (mg/日)</td><td>≤9</td><td>10～29</td><td>30～49</td><td>50～69</td></tr><tr><td></td><td></td><td>オキシコドン経口剤 (mg/日)</td><td>≤19</td><td>20～59</td><td>60～99</td><td>100～139</td></tr><tr><td></td><td></td><td>フェンタニル経皮吸収型製剤 (mg/3日)</td><td>2.1</td><td>4.2</td><td>8.4</td><td>12.6</td></tr></table> 注) フェントステープ 8 mg は、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして 2.4 mg/日に相当する。 2.初回貼付時 本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。（「薬物動態」の項参照） 【使用方法の例】 <table><tr><td>使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数</td><td>オピオイド鎮痛剤の使用法例</td></tr><tr><td>1日1回</td><td>投与12時間後に本剤の貼付を開始する。</td></tr><tr><td>1日2～3回</td><td>本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。</td></tr><tr><td>1日4～6回</td><td>本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。</td></tr><tr><td>持続投与</td><td>本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。</td></tr></table> *経皮吸収型製剤を除く 患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 3.用量調整と維持 (1)疼痛増強時における処置 本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をは	前の鎮痛剤	ヒネ	坐剤 (mg/日)	≤10	20～40	50～70	80～100			注射剤/静脈内投与 (mg/日)	≤9	10～29	30～49	50～69			オキシコドン経口剤 (mg/日)	≤19	20～59	60～99	100～139			フェンタニル経皮吸収型製剤 (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6	使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例	1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。	1日2～3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。	1日4～6回	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。	持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。	<table><tr><td>速度* (µg/hr)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td>1.2</td><td>1.8</td></tr><tr><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td></tr><tr><td>モルヒネ経口剤 (mg/日)</td><td><45</td><td>45～134</td><td>135～224</td><td>225～314</td></tr><tr><td>モルヒネ坐剤 (mg/日)</td><td><30</td><td>30～69</td><td>70～112</td><td>113～157</td></tr><tr><td>モルヒネ注射剤 (mg/日)</td><td><15</td><td>15～44</td><td>45～74</td><td>75～104</td></tr><tr><td>オキシコドン経口剤 (mg/日)</td><td><30</td><td>30～89</td><td>90～149</td><td>150～209</td></tr><tr><td>フェンタニル注射剤 (mg/日)</td><td><0.3</td><td>0.3～0.8</td><td>0.9～1.4</td><td>1.5～2.0</td></tr><tr><td>フェンタニル経皮吸収型製剤^① (1日貼付型製剤：貼付用量mg)</td><td>0.84</td><td>1.7</td><td>3.4</td><td>5</td></tr><tr><td>[定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]</td><td>[0.3]</td><td>[0.6]</td><td>[1.2]</td><td>[1.8]</td></tr></table> 注) フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤を含まない。 【慢性疼痛における切り替え】 <table><tr><td>デュロテップMTパッチ 3日貼付用量</td><td>2.1 mg</td><td>4.2 mg</td><td>8.4 mg</td><td>12.6 mg</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収速度* (µg/hr)</td><td>12.5</td><td>25</td><td>50</td><td>75</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td>1.2</td><td>1.8</td></tr><tr><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td></tr><tr><td>モルヒネ経口剤 (mg/日)</td><td><45</td><td>45～134</td><td>135～224</td><td>225～314</td></tr><tr><td>コデイン経口剤 (mg/日)</td><td><270</td><td>270～</td><td>—</td><td>—</td></tr></table> *デュロテップMTパッチ 16.8 mg (100 µg/hr) は、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は 2.4 mg/日に相当する。 2.初回貼付時 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、初回貼付 24 時間後までフェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。 【使用方法の例】 <table><tr><td>使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数</td><td>オピオイド鎮痛剤の使用法例</td></tr><tr><td>1日1回投与</td><td>投与12時間後に本剤の貼付を開始する。</td></tr><tr><td>1日2～3回投与</td><td>本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。</td></tr><tr><td>1日4～6回投与</td><td>本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。</td></tr><tr><td>持続投与</td><td>本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。</td></tr></table> *経皮吸収型製剤を除く。	速度* (µg/hr)					定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8		↑	↑	↑	↑	モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314	モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30～69	70～112	113～157	モルヒネ注射剤 (mg/日)	<15	15～44	45～74	75～104	オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30～89	90～149	150～209	フェンタニル注射剤 (mg/日)	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0	フェンタニル経皮吸収型製剤 ^① (1日貼付型製剤：貼付用量mg)	0.84	1.7	3.4	5	[定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]	デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2.1 mg	4.2 mg	8.4 mg	12.6 mg	定常状態における推定平均吸収速度* (µg/hr)	12.5	25	50	75	定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8		↑	↑	↑	↑	モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314	コデイン経口剤 (mg/日)	<270	270～	—	—	使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例	1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。	1日2～3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。	1日4～6回投与	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。	持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。
前の鎮痛剤	ヒネ	坐剤 (mg/日)	≤10	20～40	50～70	80～100																																																																																																																														
		注射剤/静脈内投与 (mg/日)	≤9	10～29	30～49	50～69																																																																																																																														
		オキシコドン経口剤 (mg/日)	≤19	20～59	60～99	100～139																																																																																																																														
		フェンタニル経皮吸収型製剤 (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6																																																																																																																														
使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例																																																																																																																																			
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。																																																																																																																																			
1日2～3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。																																																																																																																																			
1日4～6回	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。																																																																																																																																			
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。																																																																																																																																			
速度* (µg/hr)																																																																																																																																				
定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8																																																																																																																																
	↑	↑	↑	↑																																																																																																																																
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314																																																																																																																																
モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30～69	70～112	113～157																																																																																																																																
モルヒネ注射剤 (mg/日)	<15	15～44	45～74	75～104																																																																																																																																
オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30～89	90～149	150～209																																																																																																																																
フェンタニル注射剤 (mg/日)	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0																																																																																																																																
フェンタニル経皮吸収型製剤 ^① (1日貼付型製剤：貼付用量mg)	0.84	1.7	3.4	5																																																																																																																																
[定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]																																																																																																																																
デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2.1 mg	4.2 mg	8.4 mg	12.6 mg																																																																																																																																
定常状態における推定平均吸収速度* (µg/hr)	12.5	25	50	75																																																																																																																																
定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8																																																																																																																																
	↑	↑	↑	↑																																																																																																																																
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314																																																																																																																																
コデイン経口剤 (mg/日)	<270	270～	—	—																																																																																																																																
使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例																																																																																																																																			
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。																																																																																																																																			
1日2～3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。																																																																																																																																			
1日4～6回投与	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。																																																																																																																																			
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。																																																																																																																																			

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 µg	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	デュロテップ [®] MT パッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 16.8 mg
			かること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 (2)増量 本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を1mg（0.3mg/日）又は2mg（0.6mg/日）ずつ増量する。ただし、1mgから増量する場合は2mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg（7.2mg/日）を超える場合は、他の方法を考慮すること。 (3)減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。 (4)使用の中止 1)本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 2)本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上（16.75～45.07時間）かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。	患者により上記表の〔使用方法例〕では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 3.用量調整と維持 (1)疼痛増強時における処置 本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 (2)増量 鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、2.1mg（12.5 µg/hr）から4.2mg（25 µg/hr）への増量の場合を除き、貼付用量の25～50%を目安として貼り替え時に増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が50.4mg（300 µg/hr）を超える場合は、他の方法を考慮すること。 (3)減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。 (4)投与の継続 慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。 4.投与の中止 (1)本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 (2)本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg
警 告	—
禁 忌 (右 の 患者には投与しないこと)	本剤の成分に対し過敏症のある患者
使用上の注意	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある.] (2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある.] (3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある.] (4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照).] (5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある.] (6)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある.] (7)薬物依存の既往歴がある患者[依存性を生じやすい.] (8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照) 2.重要な基本的注意 (1)本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。 (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること(「適用上の注意」の項参照)。 (3)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (4)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至
	アクレフ[®]口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ[®]口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ[®]口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ[®]口腔粘膜吸収剤 800 µg — 本剤の成分に対し過敏症のある患者 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある.] (2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある.] (3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある.] (4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照)]. (5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある.] (6)口内炎、口腔内出血、口腔内粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある.] (7)薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい.] (8)高齢者[「高齢者への投与」の項参照] 2.重要な基本的注意 (1)本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。 (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。 (3)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (4)癌に伴う持続性疼痛に使用されているオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。 (5)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
	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 本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照] 本剤の成分に対し過敏症のある患者 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある.] (2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある.] (3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある.] (4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある.] (5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある.] (6)40℃以上の発熱が認められる患者[本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある.] (7)薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい.] (8)高齢者[「高齢者への投与」の項参照] 2.重要な基本的注意 (1)本剤を中等度から高度の癌性疼痛以外の管理に使用しないこと。 (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。[「適用上の注意」の項参照] (3)重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
	デュロテップ[®]MTパッチ 2.1 mg, デュロテップ[®]MTパッチ 4.2 mg, デュロテップ[®]MTパッチ 8.4 mg, デュロテップ[®]MTパッチ 12.6 mg, デュロテップ[®]MTパッチ 16.8 mg かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。 本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照] 本剤の成分に対し過敏症のある患者 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある.] (2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある.] (3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある.] (4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照)]. (5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある.] (6)40℃以上の発熱が認められる患者[本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある.] (7)薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい.] (8)高齢者[「高齢者への投与」の項参照] 2.重要な基本的注意 (1)本剤を中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。 (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。[「適用上の注意」の項参照] (3)重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 µg	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	デュロテップ [®] MT パッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 16.8 mg
	る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 (5)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること(「相互作用」の項参照)。 (6)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (7)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (8)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照)。	また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 (6)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照] (7)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (8)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (9)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]	(4)他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。 (5)他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。 (6)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (7)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 (8)連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。 (9)重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から 24 時間後まで観察を継続すること。 (10)本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。 (11)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に使用すること。[「相互作用」の項参照] (12)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。	い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。 (4)他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。 (5)他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。 (6)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (7)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 (8)連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。 (9)重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から最低でも 24 時間後まで観察を継続すること。 (10)本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。 (11)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照] (12)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (13)鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
3.相互作用	3.相互作用	3.相互作用	3.相互作用	3.相互作用

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 µg	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	デュロテップ [®] MT パッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 16.8 mg																																																									
	本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。</td></tr><tr><td>CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)</td><td>本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>キニジン</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。</td></tr></table> 4.副作用 承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数 205 例中 85 例(41.5%)に副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠 17.1%、悪心 8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各 6.8%等であった。(承認時) (1)重大な副作用 1) 依存性(頻度不明^{注1)})：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。	CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。	キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。	本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド鎮痛剤</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。</td></tr><tr><td>CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による消化管内での代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>キニジン</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 及びトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収及び代謝が阻害される。</td></tr></table> 4.副作用 承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数 143 例中 72 例(50.3%) 160 件の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、傾眠 17 例(11.9%)、便秘 14 例(9.8%)、口腔内出血 10 例(7.0%)、口内炎 9 例(6.3%)、嘔吐 9 例(6.3%) 等であった。(承認時) (1)重大な副作用 1) 依存性(頻度不明)：連用により薬物依存を生	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド鎮痛剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。	CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による消化管内での代謝が阻害される。	キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 及びトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収及び代謝が阻害される。	本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 [併用注意] (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤</td><td>呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強する。</td></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等</td><td>フェンタニルの AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。</td><td>肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。</td><td>肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr></table> 4.副作用 413 例中 236 例(57.1%)に副作用がみられた。主な副作用は傾眠(12.6%)、悪心(11.6%)、嘔吐(10.4%)、便秘(9.9%)等であった(承認時)。 (1)重大な副作用 1) 呼吸抑制(0.5%) 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、使用を中止す	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	フェンタニルの AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤</td><td>呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強する。</td></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等</td><td>本剤の AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</td><td>肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。</td><td>肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr></table> 4.副作用 (本剤承認時) 癌性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤 2.1 mg (12.5 µg/hr) に切り替えた臨床試験において、本剤の投与 10 日までに 86 例中 52 例(60.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは傾眠(23.3%)、嘔気(19.8%)、便秘(14.0%)、嘔吐(10.5%)等であった。慢性疼痛の患者を対象としたオピオイド鎮	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	本剤の AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。																																																											
CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																																											
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。																																																											
CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。																																																											
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。																																																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド鎮痛剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。																																																											
CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																																											
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による消化管内での代謝が阻害される。																																																											
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 及びトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収及び代謝が阻害される。																																																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。																																																											
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	フェンタニルの AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																																											
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																																																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。																																																											
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	本剤の AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																																											
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																																																											

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 μg、イーフェン [®] パッカル錠 100 μg、イーフェン [®] パッカル錠 200 μg、イーフェン [®] パッカル錠 400 μg、イーフェン [®] パッカル錠 600 μg、イーフェン [®] パッカル錠 800 μg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 μg、アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 μg、アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 μg、アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 μg	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	デュロテップ [®] MT パッチ 2.1 mg、デュロテップ [®] MT パッチ 4.2 mg、デュロテップ [®] MT パッチ 8.4 mg、デュロテップ [®] MT パッチ 12.6 mg、デュロテップ [®] MT パッチ 16.8 mg																																																																																																												
	に投与すること。連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある。 また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 2)呼吸抑制(頻度不明^{注1)})：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルファン酒石酸塩等)が有効である。 3)意識障害(頻度不明^{注1)})：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4)ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明^{注1)})：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)痙攣(頻度不明^{注1)})：痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 1)海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。 (2)その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr><tr><td>分類</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸数減少</td><td>低酸素症</td><td>睡眠時無呼吸症候群</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠、めまい</td><td></td><td>頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚</td><td>錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐</td><td>便秘、口内炎、口内乾燥</td><td>口唇炎、下痢</td><td>出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常</td></tr></table>	頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}	分類					血液		貧血			循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧		呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群	精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安	消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常	じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。 また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 2)呼吸抑制(頻度不明)：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルファン酒石酸塩等)が有効である。 3)意識障害(頻度不明)：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 4)ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5)痙攣(0.7%)：痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明^{注3)}</th></tr><tr><td>種類</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、起立性低血圧</td><td>心血管不全、低血圧、血管拡張</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難、間質性肺炎疾患</td><td>咽頭浮腫</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>健忘、浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、鎮静、不安、無感情、不快気分、幻視、落ち着きのなさ、思考異常</td><td>昏睡、意識消失、ミオクローヌス、振戦、異常な夢、うつ病、多幸気分、幻覚、精神状態変化、歩行障害、錯乱、せん妄、不明瞭発語</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、口腔内出血、口内炎、嘔吐</td><td>口唇炎、う歯、口内乾燥、消化不良、歯肉出血、歯肉痛、歯肉炎、悪心、舌障害、口の感覚鈍麻、イレウス</td><td>腹痛、歯肉退縮、口腔内潰瘍形成、歯の脱落、刺激感・出血・痛み・潰瘍を含む適応部位反応、舌浮腫、口唇浮腫</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇</td><td></td></tr></table>	頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注3)}	種類				循環器		動悸、起立性低血圧	心血管不全、低血圧、血管拡張	呼吸器		呼吸困難、間質性肺炎疾患	咽頭浮腫	精神神経系	傾眠	健忘、浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、鎮静、不安、無感情、不快気分、幻視、落ち着きのなさ、思考異常	昏睡、意識消失、ミオクローヌス、振戦、異常な夢、うつ病、多幸気分、幻覚、精神状態変化、歩行障害、錯乱、せん妄、不明瞭発語	消化器	便秘、口腔内出血、口内炎、嘔吐	口唇炎、う歯、口内乾燥、消化不良、歯肉出血、歯肉痛、歯肉炎、悪心、舌障害、口の感覚鈍麻、イレウス	腹痛、歯肉退縮、口腔内潰瘍形成、歯の脱落、刺激感・出血・痛み・潰瘍を含む適応部位反応、舌浮腫、口唇浮腫	肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇		るなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が有効である。 2)意識障害(0.2%) 意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。 3)依存性(頻度不明^{注3)}) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。 また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 4)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注3)}) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5)痙攣(頻度不明^{注3)}) 間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注) 類薬の添付文書において使用上の注意に記載されている副作用。 (2)その他の副作用 <table><tr><th>頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>種類</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>めまい、頭痛、不眠、譫妄</td><td>幻覚、気分変動</td><td>健忘</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td></td><td>血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>貼付部位の痒痒感</td><td>癢疹、貼付部位の紅斑</td><td>発疹</td><td>紅斑、貼付部位の皮膚炎</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咽頭痛、呼吸困難</td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘、下痢</td><td>食欲不振、胃部不快感</td><td>腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>尿蛋白</td><td>BUN 上昇</td><td>排尿困難</td></tr></table>	頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明	種類					精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、不眠、譫妄	幻覚、気分変動	健忘	循環器				血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈	皮膚	貼付部位の痒痒感	癢疹、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚炎	呼吸器		咽頭痛、呼吸困難			消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢	食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常		肝臓		ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇			腎臓		尿蛋白	BUN 上昇	排尿困難	痛剤から本剤への切り替え及び長期投与試験において、本剤の投与 52 週までに 128 例中 121 例(94.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは傾眠(61.7%)、嘔気(59.4%)、便秘(50.0%)等であった。 慢性疼痛の患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え試験において、本剤の投与 4 週までに 58 例中 46 例(79.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは便秘(39.7%)、嘔気(31.0%)、傾眠(19.0%)等であった。 〈デュロテップパッチ承認時〉 癌性疼痛の患者を対象にモルヒネ製剤から切り替えた臨床試験では、177 例中 134 例(75.7%)に副作用がみられた。主なものは眠気(59.3%)、便秘(52.5%)、嘔気(41.8%)、嘔吐(27.1%)等であった。また、臨床検査値異常例は 169 例中 17 例(10.1%)にみられ、主なものはALPの上昇(4.5%)、ALT(GPT)の上昇(3.7%)、AST(GOT)の上昇(2.5%)等であった。 〈再審査終了時〉 デュロテップパッチ及びデュロテップ MT パッチにおける使用成績調査 2518 例中 443 例(17.59%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは傾眠 133 例(5.28%)、悪心 126 例(5.00%)、便秘 107 例(4.25%)等であった。 (1)重大な副作用 1)依存性(頻度不明^{注3)})：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。 また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 2)呼吸抑制(0.47%)：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が有効である。 3)意識障害(0.04%)：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																																																												
分類																																																																																																																
血液		貧血																																																																																																														
循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧																																																																																																													
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群																																																																																																												
精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安																																																																																																												
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常																																																																																																												
頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注3)}																																																																																																													
種類																																																																																																																
循環器		動悸、起立性低血圧	心血管不全、低血圧、血管拡張																																																																																																													
呼吸器		呼吸困難、間質性肺炎疾患	咽頭浮腫																																																																																																													
精神神経系	傾眠	健忘、浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、鎮静、不安、無感情、不快気分、幻視、落ち着きのなさ、思考異常	昏睡、意識消失、ミオクローヌス、振戦、異常な夢、うつ病、多幸気分、幻覚、精神状態変化、歩行障害、錯乱、せん妄、不明瞭発語																																																																																																													
消化器	便秘、口腔内出血、口内炎、嘔吐	口唇炎、う歯、口内乾燥、消化不良、歯肉出血、歯肉痛、歯肉炎、悪心、舌障害、口の感覚鈍麻、イレウス	腹痛、歯肉退縮、口腔内潰瘍形成、歯の脱落、刺激感・出血・痛み・潰瘍を含む適応部位反応、舌浮腫、口唇浮腫																																																																																																													
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇																																																																																																														
頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明																																																																																																												
種類																																																																																																																
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、不眠、譫妄	幻覚、気分変動	健忘																																																																																																												
循環器				血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈																																																																																																												
皮膚	貼付部位の痒痒感	癢疹、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚炎																																																																																																												
呼吸器		咽頭痛、呼吸困難																																																																																																														
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢	食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常																																																																																																													
肝臓		ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇																																																																																																														
腎臓		尿蛋白	BUN 上昇	排尿困難																																																																																																												

販 売 名		イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg				アクレフ®口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ®口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ®口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ®口腔粘膜吸収剤 800 µg				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				デュロテップ®MTパッチ 2.1 mg, デュロテップ®MTパッチ 4.2 mg, デュロテップ®MTパッチ 8.4 mg, デュロテップ®MTパッチ 12.6 mg, デュロテップ®MTパッチ 16.8 mg			
		肝臓		血中ビリルビン増加, γGTP増加	ALT(GPT)増加, AST(GOT)増加, ALP増加	胆管拡張	腎臓		血中クレアチニン上昇, 尿中血陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノゲン陽性, 排尿困難	尿閉	血液		好中球増加, 単球増加, 白血球数減少, リンパ球減少	血小板数増加, 好酸球増加		4)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明 [※] ）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5)痙攣（頻度不明 [※] ）：間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 ①癌性疼痛患者における副作用	
		泌尿器		排尿困難		尿閉	筋・骨格系		骨痛、筋骨格痛、関節周囲炎		その他		倦怠感、発熱、発汗、血中カリウム減少	しゃっくり	口渇		
		皮膚		紅斑、そう痒症	皮膚乾燥	多汗症	皮膚		多汗症	そう痒症、発疹、蕁麻疹							
		眼			目の異常感	霧視	眼		硝子体浮遊物	霧視							
		その他		倦怠感、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加	発熱、口渇、ぼてり、灼熱感、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少	性腺機能低下、末梢性浮腫、無力症、体重減少、食欲不振	その他		胸部不快感、異常感、熱感、倦怠感、発熱、歯牙損傷、口腔内損傷、コレステロール増加、トリグリセリド増加、血小板数増加、血中尿素減少、食欲不振	回転性めまい、無力症、体重減少							
		注 2)海外でのみ報告された副作用。					注) 海外でのみ報告された副作用。										

注 2) 海外でのみ報告された副作用。

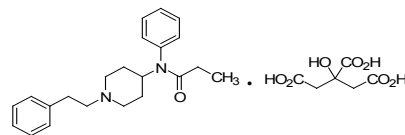
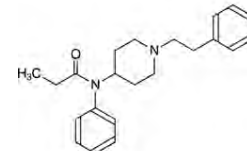
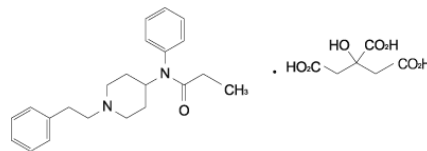
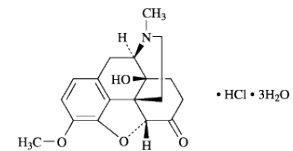
注) 海外でのみ報告された副作用。

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 μg, イーフェン [®] パッカル錠 100 μg, イーフェン [®] パッカル錠 200 μg, イーフェン [®] パッカル錠 400 μg, イーフェン [®] パッカル錠 600 μg, イーフェン [®] パッカル錠 800 μg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 μg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 μg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 μg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 μg	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	デュロテップ [®] MT パッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MT パッチ 16.8 mg																																
				<table><tr><td></td><td>付部位の紅斑, 貼付部位皮膚炎, そう痒</td><td></td><td>炎を含む), 貼付部位反応 (小水疱, 湿疹)</td></tr><tr><td>消化器</td><td>嘔気, 嘔吐, 便秘, 下痢, 口渇</td><td>腹痛, 痔核, 胃部不快感, 口内炎</td><td>消化不良, イレウス</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿困難</td><td>尿閉</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>結膜炎, 複視, 霧視</td><td>縮瞳</td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>鼻咽頭炎, 膀胱炎, 帯状疱疹</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>蛋白尿</td><td>ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 血中ビリルビン増加, 尿糖陽性, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 白血球数増加, 血中 ALP 増加, 血中尿素窒素上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>食欲不振, 倦怠感, 発汗, 薬剤離脱症候群, 発熱</td><td>貧血, 白血球増加症, 食欲不振, 耳鳴, 背部痛, 筋骨格痛, 四肢痛, 不正子宮出血, 胸部不快感, 胸痛, 悪寒, 異常感, 末梢性浮腫</td><td>性功能不全, 勃起不全, 無力症, 筋痙攣, 疲労, インフルエンザ様疾患, 冷感, 体温変動感</td></tr></table>		付部位の紅斑, 貼付部位皮膚炎, そう痒		炎を含む), 貼付部位反応 (小水疱, 湿疹)	消化器	嘔気, 嘔吐, 便秘, 下痢, 口渇	腹痛, 痔核, 胃部不快感, 口内炎	消化不良, イレウス	肝臓		肝機能異常		泌尿器		排尿困難	尿閉	眼障害		結膜炎, 複視, 霧視	縮瞳	感染症		鼻咽頭炎, 膀胱炎, 帯状疱疹		臨床検査	蛋白尿	ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 血中ビリルビン増加, 尿糖陽性, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 白血球数増加, 血中 ALP 増加, 血中尿素窒素上昇		その他	食欲不振, 倦怠感, 発汗, 薬剤離脱症候群, 発熱	貧血, 白血球増加症, 食欲不振, 耳鳴, 背部痛, 筋骨格痛, 四肢痛, 不正子宮出血, 胸部不快感, 胸痛, 悪寒, 異常感, 末梢性浮腫	性功能不全, 勃起不全, 無力症, 筋痙攣, 疲労, インフルエンザ様疾患, 冷感, 体温変動感
	付部位の紅斑, 貼付部位皮膚炎, そう痒		炎を含む), 貼付部位反応 (小水疱, 湿疹)																																	
消化器	嘔気, 嘔吐, 便秘, 下痢, 口渇	腹痛, 痔核, 胃部不快感, 口内炎	消化不良, イレウス																																	
肝臓		肝機能異常																																		
泌尿器		排尿困難	尿閉																																	
眼障害		結膜炎, 複視, 霧視	縮瞳																																	
感染症		鼻咽頭炎, 膀胱炎, 帯状疱疹																																		
臨床検査	蛋白尿	ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 血中ビリルビン増加, 尿糖陽性, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 白血球数増加, 血中 ALP 増加, 血中尿素窒素上昇																																		
その他	食欲不振, 倦怠感, 発汗, 薬剤離脱症候群, 発熱	貧血, 白血球増加症, 食欲不振, 耳鳴, 背部痛, 筋骨格痛, 四肢痛, 不正子宮出血, 胸部不快感, 胸痛, 悪寒, 異常感, 末梢性浮腫	性功能不全, 勃起不全, 無力症, 筋痙攣, 疲労, インフルエンザ様疾患, 冷感, 体温変動感																																	
注) フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の国内報告, ワンデュロパッチの国内臨床試験あるいは外国で報告された副作用																																				
5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており, 特に呼吸抑制の感受性が高いため, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度半減期の延長が認められる。]	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており, 特に呼吸抑制の感受性が高いため, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度半減期の延長が認められる。]	5.高齢者への投与 高齢者には副作用の発現に注意し, 慎重に使用すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度消失半減期の延長がみられ, 若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]	5.高齢者への投与 高齢者には副作用の発現に注意し, 慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度消失半減期の延長がみられ, 若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]	5.高齢者への投与 高齢者には副作用の発現に注意し, 慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度消失半減期の延長がみられ, 若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]																																
6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により, 新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により, 新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の女性には, 本剤使用中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により, 新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の女性には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により, 新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]																																
7.小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に	7.小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない(使用	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない(使用	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない(使																																

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 µg	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	デュロテップ [®] MTパッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 16.8 mg
	対する安全性は確立していない。(使用経験がない。) 8.過量投与 症状： フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かし、話しかけたりして目をさまさせておく。 (2)麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩, レバロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)臨床上に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 (4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。 9.適用上の注意 (1) 交付時 1)強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に交付しないこと。 3)誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。 4)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 5)本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせるとともに、本剤を小児の手の届かないところに保管するよ	対する安全性は確立していない。(使用経験がない。) 8.過量投与 症状： フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)換気低下が起きたら、本剤服用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かし、話しかけたりして目をさまさせておく。 (2)麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩, レバロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)臨床上に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 (4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。 9.適用上の注意 (1)交付時 1)強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)突出痛の回数や受信可能な頻度等を考慮して、必要最小限度の本数を処方すること。 3)誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方・調剤しないこと。 4)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 5)患者等に対して、本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせること。 6)患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 7)患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。	経験がない。) 8.過量投与 (1)症状 フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 (2)処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1)換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かし、話しかけたりして目をさまさせておく。 2)麻薬拮抗剤(ナロキソン, レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3)臨床上に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。 9.適用上の注意 (1)交付時 1)オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)包装袋を開封せず交付すること。 3)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等(下記の「(2)貼付部位」、「(3)貼付時」、「(4)貼付期間中」、「(5)保管方法」の項参照)を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。 4)患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 5)患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。 (2)貼付部位 1)体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は	用経験がない。) 8.過量投与 (1)症状 フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 (2)処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1)換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かし、話しかけたりして目をさまさせておく。 2)麻薬拮抗剤(ナロキソン, レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3)臨床上に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。 9.適用上の注意 (1)交付時 1)オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)包装袋を開封せず交付すること。 3)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等(下記の「(2)貼付部位」、「(3)貼付時」、「(4)貼付期間中」、「(5)保管方法」の項参照)を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。 4)患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 5)患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。 (2)貼付部位 1)体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 400 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ [®] 口腔粘膜吸収剤 800 µg	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	デュロテップ [®] MTパッチ 2.1 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 4.2 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 8.4 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 12.6 mg, デュロテップ [®] MTパッチ 16.8 mg
	う患者等に指導すること。 6)本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。 7)本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。 8)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談すること。 (2) 使用時 1)ブリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2)ブリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。〔錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。〕 3)本剤は吸湿性を有するため、ブリスターシートは必ず使用直前に開封すること。 4)本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。 5)口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。 6)本剤が溶けるまで、上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また、30 分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。 7)本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。 (3) 使用後 途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること。 (4) 保管方法等 本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。	8)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談すること。 9)本剤 1 本には約 2 g の糖類（8 kcal 相当）が含まれていることから、う歯予防のため口腔内を衛生に保つよう指導するとともに、糖尿病患者にはエネルギー摂取量を算出する際、本剤によるカロリー摂取量も考慮するなど適切に指導すること。 (2)服用時 1)本剤は小児の誤用を防ぐため、手で開封しにくいブリスター包装になっている。ブリスター包装は服用直前まで開封せず、必ず服用直前に一つずつハサミ等で開封すること。 2)本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥まずに服用すること。 3)服用時には、薬剤部分を口腔粘膜上で強くこすりつけずに、持ち手部分を前後左右に動かす、あるいは回転させるなどして溶かすこと（投与部位の炎症・出血などを起こすおそれがある）。 4)本剤は持ち手部分を動かして服用する製剤であるため、薬剤部分が持ち手から外れた製剤は使用しないこと。 (3)服用後 1)使用済みの持ち手部分は必ず薬剤部分が完全になくなっていることを確認した後、小児の手の届かない場所に廃棄すること。 2)途中で服用を中止した場合、残存した薬剤部分は決して放置せず、高温（40～60℃）の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること。残存した薬剤部分を直ちに処分できない場合には、小児の誤用防止の対策が施された専用の容器に一時的に保管し、少なくとも 1 日 1 回は安全に処分するよう指導すること。 (4)保管方法等 1)本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。 2)本剤を中止した場合、あるいは用量変更により服用しなくなった用量の薬剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう指導すること。	使用しないこと。 2)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 3)皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。 4)活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。 (3)貼付時 1)本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 2)包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。 3)本剤をハサミ等で切って使用しないこと。 4)本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 5)本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。 (4)貼付期間中 1)本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。〔海外において、オビオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際の、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。〕 2)本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があることので注意すること。 3)使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。 (5)保管方法 本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。	使用しないこと。 2)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 3)皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。 4)活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。 (3)貼付時 1)本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 2)包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。 3)本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。 4)本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 5)貼付後、約 30 秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。 (4)貼付期間中 1)本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。〔海外において、オビオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際の、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。〕 2)本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて 3 日間貼付すること。 3)使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。 (5)保管方法 本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。
添付文書の作成年月日	—	—	2013 年 2 月改訂	2012 年 12 月改訂
備考	本剤	—	—	—

表 1.7-2 同種同効品一覧表

販 売 名	イーフェン [®] パッカ錠 50 µg, イーフェン [®] パッカ錠 100 µg, イーフェン [®] パッカ錠 200 µg, イーフェン [®] パッカ錠 400 µg, イーフェン [®] パッカ錠 600 µg, イーフェン [®] パッカ錠 800 µg			ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg			I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」			オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg																																																																																			
一 般 的 名 称	フェンタニルクエン酸塩			フェンタニル			フェンタニルクエン酸塩			オキシコドン塩酸塩																																																																																			
会 社 名	帝國製薬株式会社			ヤンセンファーマ株式会社			I 第一三共プロファーマ株式会社 II ヤンセンファーマ株式会社			塩野義製薬株式会社																																																																																			
承認年月日	—			2010 年 10 月 27 日			I 2006 年 2 月 1 日 II 不明			2006 年 10 月 20 日																																																																																			
再評価年月日	—			—			—			—																																																																																			
再審査年月日	—			—			—			—																																																																																			
規 制 区 分	劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品																																																																																			
化学構造式																																																																																													
剤 形 ・ 含 量	<table><tr><td>販売名</td><td>イーフェンパッカ錠 50 µg</td><td>イーフェンパッカ錠 100 µg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するパッカ錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 µg (50 µg)</td><td>157.1 µg (100 µg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>イーフェンパッカ錠 200 µg</td><td>イーフェンパッカ錠 400 µg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するパッカ錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 µg (200 µg)</td><td>628.4 µg (400 µg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>イーフェンパッカ錠 600 µg</td><td>イーフェンパッカ錠 800 µg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するパッカ錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 µg (600 µg)</td><td>1256.9 µg (800 µg)</td></tr></table>			販売名	イーフェンパッカ錠 50 µg	イーフェンパッカ錠 100 µg	剤形	発泡性を有するパッカ錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 µg (50 µg)	157.1 µg (100 µg)	販売名	イーフェンパッカ錠 200 µg	イーフェンパッカ錠 400 µg	剤形	発泡性を有するパッカ錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 µg (200 µg)	628.4 µg (400 µg)	販売名	イーフェンパッカ錠 600 µg	イーフェンパッカ錠 800 µg	剤形	発泡性を有するパッカ錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 µg (600 µg)	1256.9 µg (800 µg)	<table><tr><td>販売名</td><td>ワンデュロパッチ 0.84 mg</td><td>ワンデュロパッチ 1.7 mg</td><td>ワンデュロパッチ 3.4 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="3">経皮吸収型製剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1枚中)</td><td>フェンタニルを 0.84 mg 含有</td><td>フェンタニルを 1.7 mg 含有</td><td>フェンタニルを 3.4 mg 含有</td></tr><tr><td>販売名</td><td>ワンデュロパッチ 5 mg</td><td>ワンデュロパッチ 6.7 mg</td><td></td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="3">経皮吸収型製剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1枚中)</td><td>フェンタニルを 5 mg 含有</td><td>フェンタニルを 6.7 mg 含有</td><td></td></tr></table>			販売名	ワンデュロパッチ 0.84 mg	ワンデュロパッチ 1.7 mg	ワンデュロパッチ 3.4 mg	剤形	経皮吸収型製剤			成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 0.84 mg 含有	フェンタニルを 1.7 mg 含有	フェンタニルを 3.4 mg 含有	販売名	ワンデュロパッチ 5 mg	ワンデュロパッチ 6.7 mg		剤形	経皮吸収型製剤			成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 5 mg 含有	フェンタニルを 6.7 mg 含有		<table><tr><td>販売名</td><td>フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」</td><td>フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">アンプル</td></tr><tr><td>成分・含量 (1アンプル中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.157 mg/2 mL (フェンタニルとして 0.1 mg/2mL)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.3925 mg/5 mL (フェンタニルとして 0.25 mg/5mL)</td></tr><tr><td>販売名</td><td colspan="2">フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">アンプル</td></tr><tr><td>成分・含量 (1アンプル中)</td><td colspan="2">フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.785 mg/10 mL (フェンタニルとして 0.5 mg/10mL)</td></tr></table>			販売名	フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」	フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」	剤形	アンプル		成分・含量 (1アンプル中)	フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.157 mg/2 mL (フェンタニルとして 0.1 mg/2mL)	フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.3925 mg/5 mL (フェンタニルとして 0.25 mg/5mL)	販売名	フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」		剤形	アンプル		成分・含量 (1アンプル中)	フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.785 mg/10 mL (フェンタニルとして 0.5 mg/10mL)		<table><tr><td>販売名</td><td>オキノーム散 2.5 mg</td><td>オキノーム散 5 mg</td><td>オキノーム散 10 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="3">散剤</td></tr><tr><td>成分・含量 (1包中)</td><td>1包 (0.5 g) 中 中オキシコドン塩酸塩水和物 2.88 mg (無水物として 2.5 mg に相当)</td><td>1包 (1 g) 中 オキシコドン塩酸塩水和物 5.77 mg (無水物として 5 mg に相当) 含有</td><td>1包 (2 g) 中 オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当) 含有</td></tr></table>			販売名	オキノーム散 2.5 mg	オキノーム散 5 mg	オキノーム散 10 mg	剤形	散剤			成分・含量 (1包中)	1包 (0.5 g) 中 中オキシコドン塩酸塩水和物 2.88 mg (無水物として 2.5 mg に相当)	1包 (1 g) 中 オキシコドン塩酸塩水和物 5.77 mg (無水物として 5 mg に相当) 含有	1包 (2 g) 中 オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当) 含有
販売名	イーフェンパッカ錠 50 µg	イーフェンパッカ錠 100 µg																																																																																											
剤形	発泡性を有するパッカ錠																																																																																												
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 µg (50 µg)	157.1 µg (100 µg)																																																																																											
販売名	イーフェンパッカ錠 200 µg	イーフェンパッカ錠 400 µg																																																																																											
剤形	発泡性を有するパッカ錠																																																																																												
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 µg (200 µg)	628.4 µg (400 µg)																																																																																											
販売名	イーフェンパッカ錠 600 µg	イーフェンパッカ錠 800 µg																																																																																											
剤形	発泡性を有するパッカ錠																																																																																												
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 µg (600 µg)	1256.9 µg (800 µg)																																																																																											
販売名	ワンデュロパッチ 0.84 mg	ワンデュロパッチ 1.7 mg	ワンデュロパッチ 3.4 mg																																																																																										
剤形	経皮吸収型製剤																																																																																												
成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 0.84 mg 含有	フェンタニルを 1.7 mg 含有	フェンタニルを 3.4 mg 含有																																																																																										
販売名	ワンデュロパッチ 5 mg	ワンデュロパッチ 6.7 mg																																																																																											
剤形	経皮吸収型製剤																																																																																												
成分・含量 (1枚中)	フェンタニルを 5 mg 含有	フェンタニルを 6.7 mg 含有																																																																																											
販売名	フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」	フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」																																																																																											
剤形	アンプル																																																																																												
成分・含量 (1アンプル中)	フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.157 mg/2 mL (フェンタニルとして 0.1 mg/2mL)	フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.3925 mg/5 mL (フェンタニルとして 0.25 mg/5mL)																																																																																											
販売名	フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」																																																																																												
剤形	アンプル																																																																																												
成分・含量 (1アンプル中)	フェンタニルクエン酸塩 (日局) 0.785 mg/10 mL (フェンタニルとして 0.5 mg/10mL)																																																																																												
販売名	オキノーム散 2.5 mg	オキノーム散 5 mg	オキノーム散 10 mg																																																																																										
剤形	散剤																																																																																												
成分・含量 (1包中)	1包 (0.5 g) 中 中オキシコドン塩酸塩水和物 2.88 mg (無水物として 2.5 mg に相当)	1包 (1 g) 中 オキシコドン塩酸塩水和物 5.77 mg (無水物として 5 mg に相当) 含有	1包 (2 g) 中 オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当) 含有																																																																																										
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			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疾患における鎮痛 (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における鎮痛			1.全身麻酔, 全身麻酔における鎮痛 2.局所麻酔における鎮痛の補助 3.激しい疼痛 (術後疼痛, 癌性疼痛など) に対する鎮痛			中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛																																																																																			
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 本剤は、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で、かつ強オピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤, オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)に対して			本剤は、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で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛の管理にのみ使用すること。			—			—																																																																																			

販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg	ワンデュロ®パッチ 0.84 mg, ワンデュロ®パッチ 1.7 mg, ワンデュロ®パッチ 3.4 mg, ワンデュロ®パッチ 5 mg, ワンデュロ®パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg 「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg 「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg 「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.25 mg 「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.5 mg 「ヤンセン」	オキノーム®散 2.5 mg, オキノーム®散 5 mg, オキノーム®散 10 mg
	のみ投与すること。 2. 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤 30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。			
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に溶解させる。 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。	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投与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、0.84 mg, 1.7 mg, 3.4 mg, 5 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。	1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛 通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。 【バランス麻酔に用いる場合】 麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.03～0.16 mL/kg（フェンタニルとして 1.5～8 µg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記(1)又は(2)により投与する。 (1)間欠投与：フェンタニル注射液として 0.5～1 mL（フェンタニルとして 25～50 µg）ずつ静注する。 (2)持続投与：フェンタニル注射液として 0.01～0.1 mL/kg/h（フェンタニルとして 0.5～5 µg/kg/h）の速さで点滴静注する。 【大量フェンタニル麻酔に用いる場合】 麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.4～3 mL/kg（フェンタニルとして 20～150 µg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 麻酔維持：必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として 0.4～0.8 mL/kg/h（フェンタニルとして 20～40 µg/kg/h）の速さで点滴静注する。 通常、小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。 【バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合】 麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.02～0.1 mL/kg（フェンタニルとして 1～5 µg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として 2 mL/kg（フェンタニルとして 100 µg/kg）まで投与できる。 麻酔維持：フェンタニル注射液として 0.02～0.1 mL/kg（フェンタニルとして 1～5 µg/kg）ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 2.局所麻酔における鎮痛の補助	通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 10～80 mg を 4 回に分割経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減する。

販 売 名	イーフェン [®] パッカ錠 50 µg, イーフェン [®] パッカ錠 100 µg, イーフェン [®] パッカ錠 200 µg, イーフェン [®] パッカ錠 400 µg, イーフェン [®] パッカ錠 600 µg, イーフェン [®] パッカ錠 800 µg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」、フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg										
			通常、成人には、フェンタニル注射液として 0.02～0.06 mL/kg（フェンタニルとして 1～3 µg/kg）を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。 3.激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛 通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。 【静脈内投与の場合】 術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg（フェンタニルとして 1～2 µg/kg）を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg/h（フェンタニルとして 1～2 µg/kg/h）の速さで点滴静注する。 癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として 1 日 2～6 mL（フェンタニルとして 0.1～0.3 mg）から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。 【硬膜外投与の場合】 単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.5～2 mL（フェンタニルとして 1 回 25～100 µg）を硬膜外腔に注入する。 持続注入法：フェンタニル注射液として 0.5～2 mL/h（フェンタニルとして 25～100 µg/h）の速さで硬膜外腔に持続注入する。 【くも膜下投与の場合】 単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.1～0.5 mL（フェンタニルとして 1 回 5～25 µg）をくも膜下腔に注入する。											
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 処方時 (1)突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。 (2)誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。 2. 投与方法 本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥んだり、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。 3. 開始用量 (1)定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤30 mg/日以上60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1回の突出痛に対してフェンタニルとして50 µgから投与を開始することが望ましい。 (2)すべての患者において開始用量は1回の突出痛に対してフェンタニルとして50又は100 µg	1.初回貼付用量 初回貼付用量として、ワンデュロパッチ 6.7 mg は推奨されない（初回貼付用量として 5 mg を超える使用経験はない）。 初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量 90 mg/日（坐剤の場合 45 mg/日）、経口オキシコドン量 60 mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤（3 日貼付型製剤）4.2 mg（25 µg/hr；フェンタニル 0.6 mg/日）に対して本剤 1.7 mg へ切り替えるものとして設定している。 なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。 換算表（オピオイド鎮痛剤 1 日使用量に基づく推奨貼付用量） <table><tr><td>ワンデュロパッチ貼付用量</td><td>0.84 mg</td><td>1.7 mg</td><td>3.4 mg</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td>1.2</td><td>1.8</td></tr></table> ↑ ↑ ↑ ↑	ワンデュロパッチ貼付用量	0.84 mg	1.7 mg	3.4 mg	5 mg	定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8	1.バランス麻酔においては、適宜、全身麻酔剤や筋弛緩剤等を併用すること。 2.大量フェンタニル麻酔の導入時（開心術においては人工心肺開始時まで）には、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら補助呼吸下で緩徐に投与すること。また、必要に応じて、局所麻酔剤、静脈麻酔剤、吸入麻酔剤、筋弛緩剤等を併用すること。 3.硬膜外投与及びくも膜下投与時には局所麻酔剤等を併用すること。 4.患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。 特に癌性疼痛に対して追加投与及び他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与薬剤の投与量、効力比及び鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量調節を行うこと（ガイドライン[※]参照）。 5.癌性疼痛に対して初めてオピオイド製剤として本剤を静注する場合には、個人差も踏まえ、	1.臨時追加投与（レスキュードーズ）として本剤を使用する場合 疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。本剤の1回量は定時投与中のオキシコドン塩酸塩経口製剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。 2.定時投与時 1日量を4分割して使用する場合には、6時間ごとの定時に経口投与すること。 (1)初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。 1)オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として10～20 mgを1日投与量とすることが
ワンデュロパッチ貼付用量	0.84 mg	1.7 mg	3.4 mg	5 mg										
定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8										

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」、フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg																																	
	であり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回50又は100 µgから投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。 4. 用量調節と維持 (1)1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。 (2)1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。 (3)1回あたりの投与錠数は4錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。 (4)定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。 (5)1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回800 µgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。 (6)1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。	<table><tr><td>モルヒネ経口剤 (mg/日)</td><td><45</td><td>45～134</td><td>135～224</td><td>225～314</td></tr><tr><td>モルヒネ坐剤 (mg/日)</td><td><30</td><td>30～69</td><td>70～112</td><td>113～157</td></tr><tr><td>オキシコドン経口剤 (mg/日)</td><td><30</td><td>30～89</td><td>90～149</td><td>150～209</td></tr><tr><td>フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤: 貼付用量mg)</td><td>2.1</td><td>4.2</td><td>8.4</td><td>12.6</td></tr><tr><td>[定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]</td><td>[0.3]</td><td>[0.6]</td><td>[1.2]</td><td>[1.8]</td></tr></table> *ワンデュロパッチ 6.7 mg は、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は 2.4 mg/日に相当する。 2.初回貼付時 本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。〔本剤の血中濃度が定常状態に達するには時間を要することから、この時点での増量は過量投与となる可能性がある（「薬物動態」の項参照）。〕 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。 <table><tr><th>使用していたオピオイド鎮痛剤の投与回数</th><th>オピオイド鎮痛剤の使用法例</th></tr><tr><td>1日1回投与</td><td>投与12時間後に本剤の貼付を開始する。</td></tr><tr><td>1日2～3回投与</td><td>本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。</td></tr><tr><td>1日4～6回投与</td><td>本剤の貼付開始と同時及び4～6時間後に1回量を投与する。</td></tr></table> *経皮吸収型製剤を除く 患者により上記の「使用法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 3.用量調整と維持 (1)疼痛増強時における処置 本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮	モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314	モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30～69	70～112	113～157	オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30～89	90～149	150～209	フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤: 貼付用量mg)	2.1	4.2	8.4	12.6	[定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]	使用していたオピオイド鎮痛剤の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例	1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。	1日2～3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。	1日4～6回投与	本剤の貼付開始と同時及び4～6時間後に1回量を投与する。	通常よりも低用量（ガイドライン[※]参照）から開始することを考慮し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。 注）日本麻酔科学会一麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン（抜粋） 3) 使用法（フェンタニル注射液について） (3) 激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛 ①静注 a) 術後痛◆術後痛に対しては、初回投与量として1～2 µg/kgを静注し、引き続き1～2 µg/kg/hrで持続静注する。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛（PCA）を行う場合は、4～60 µg/hrで持続投与を行い、痛みに応じて5～10分以上の間隔で7～50 µg（10～20µgを用いることが多い）の単回投与を行う。 b) 癌性疼痛◆癌性疼痛に対して、経口モルヒネ製剤から切り替える場合は、1日量の1/300量から開始する。持続静注の維持量は、0.1～3.9 mg/dayと個人差が大きいため、0.1～0.3 mg/dayから開始し、投与量を滴定する必要がある。	望ましい。 2)モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい。 3)経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 (2)増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。2.5 mg から 5 mg への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の25～50%増とする。 (3)減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 (4)投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314																																	
モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30～69	70～112	113～157																																	
オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30～89	90～149	150～209																																	
フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤: 貼付用量mg)	2.1	4.2	8.4	12.6																																	
[定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]																																	
使用していたオピオイド鎮痛剤の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例																																				
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。																																				
1日2～3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。																																				
1日4～6回投与	本剤の貼付開始と同時及び4～6時間後に1回量を投与する。																																				

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg 「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg 「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg 「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.25 mg 「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.5 mg 「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg										
		痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 (2)増量 本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。] 鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、0.84 mg から 1.7 mg への増量の場合を除き、貼付用量の25～50%を目安として貼り替え時に増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が20.1 mg を超える場合は、他の方法を考慮すること。 (3)減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。 4.投与の中止 (1)本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 (2)本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。												
警 告	—	本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。	—										
禁 忌（右の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症のある患者	本剤の成分に対し過敏症のある患者	○印は各投与方法での該当する項目 <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th><th>投与方法</th><th>静脈内投与</th><th>硬膜外投与</th><th>くも膜下投与</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. 注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr> </tbody> </table>	項目	投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与	1. 注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]			○	○	1.重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者 [呼吸抑制を増強する。] 2.気管支喘息発作中の患者 [呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。] 3.慢性肺疾患に続発する心不全の患者 [呼吸抑制や循環不全を増強する。] 4.痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者 [脊髄の刺激効果が
項目	投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与										
1. 注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]			○	○										

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 μg, イーフェン [®] パッカル錠 100 μg, イーフェン [®] パッカル錠 200 μg, イーフェン [®] パッカル錠 400 μg, イーフェン [®] パッカル錠 600 μg, イーフェン [®] パッカル錠 800 μg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg																																
			<table><tr><td>2. 敗血症の患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある.〕</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>3. 中枢神経系疾患（髄膜炎, 灰白脊髄炎, 脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある.〕</td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>4. 脊髄・脊椎に結核, 脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある.〕</td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>5. 筋弛緩剤の使用が禁忌の患者〔「副作用」の項参照〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>7. 頭部外傷, 脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者〔フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある.〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>8. 痙攣発作の既往歴のある患者〔麻酔導入中に痙攣が起こることがある.〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>9. 喘息患者〔気管支収縮が起こることがある.〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>	2. 敗血症の患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある.〕		○	○	3. 中枢神経系疾患（髄膜炎, 灰白脊髄炎, 脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある.〕			○	4. 脊髄・脊椎に結核, 脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある.〕			○	5. 筋弛緩剤の使用が禁忌の患者〔「副作用」の項参照〕	○	○	○	6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	○	○	○	7. 頭部外傷, 脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者〔フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある.〕	○	○	○	8. 痙攣発作の既往歴のある患者〔麻酔導入中に痙攣が起こることがある.〕	○	○	○	9. 喘息患者〔気管支収縮が起こることがある.〕	○	○	○	あられる.〕 5.麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する.〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する.〕 7.アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8.出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では, 症状の悪化, 治療期間の延長を来すおそれがある.〕
2. 敗血症の患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある.〕		○	○																																	
3. 中枢神経系疾患（髄膜炎, 灰白脊髄炎, 脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある.〕			○																																	
4. 脊髄・脊椎に結核, 脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある.〕			○																																	
5. 筋弛緩剤の使用が禁忌の患者〔「副作用」の項参照〕	○	○	○																																	
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	○	○	○																																	
7. 頭部外傷, 脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者〔フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある.〕	○	○	○																																	
8. 痙攣発作の既往歴のある患者〔麻酔導入中に痙攣が起こることがある.〕	○	○	○																																	
9. 喘息患者〔気管支収縮が起こることがある.〕	○	○	○																																	
原則禁忌（右の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること）	—	—	—	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある.〕																																
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (2)喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある.〕 (3)徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある.〕 (4)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し, 副作用があらわれやすくなるおそれがある（「薬物動態」の項参照）.〕 (5)頭蓋内圧の亢進, 意識障害・昏睡, 脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある.〕 (6)口内炎, 口腔内出血, 口腔粘膜に欠損のある患者〔血中濃度が上昇し, 副作用があらわれるおそれがある.〕 (7)薬物依存の既往歴がある患者〔依存性を生じやすい.〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (2)喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある.〕 (3)徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある.〕 (4)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し, 副作用があらわれやすくなるおそれがある.（「薬物動態」の項参照）〕 (5)頭蓋内圧の亢進, 意識障害・昏睡, 脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある.〕 (6)40℃以上の発熱が認められる患者〔本剤からのフェンタニル放出量の増加により, 薬理作用が増強するおそれがある.〕 (7)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じ	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ○印は各投与方法での該当する項目 <table><tr><th>項目 \ 投与方法</th><th>静脈内投与</th><th>硬膜外投与</th><th>くも膜下投与</th></tr><tr><td>1)中枢神経系疾患（髄膜炎, 灰白脊髄炎, 脊髄瘍等）の患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕</td><td></td><td>○</td><td>(禁忌)</td></tr><tr><td>2)脊髄・脊椎に結核, 脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕</td><td></td><td>○</td><td>(禁忌)</td></tr><tr><td>3)血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者〔出血しやすく, 血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある.〕</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr></table>	項目 \ 投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与	1)中枢神経系疾患（髄膜炎, 灰白脊髄炎, 脊髄瘍等）の患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕		○	(禁忌)	2)脊髄・脊椎に結核, 脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕		○	(禁忌)	3)血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者〔出血しやすく, 血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある.〕		○	○	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある.（「薬物動態」の項参照）〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある.〕 (7)甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕																
項目 \ 投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与																																	
1)中枢神経系疾患（髄膜炎, 灰白脊髄炎, 脊髄瘍等）の患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕		○	(禁忌)																																	
2)脊髄・脊椎に結核, 脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕		○	(禁忌)																																	
3)血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者〔出血しやすく, 血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある.〕		○	○																																	

販 売 名	イーフェン [®] パッカ錠 50 µg, イーフェン [®] パッカ錠 100 µg, イーフェン [®] パッカ錠 200 µg, イーフェン [®] パッカ錠 400 µg, イーフェン [®] パッカ錠 600 µg, イーフェン [®] パッカ錠 800 µg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg																																								
	(8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	やすい.] (8)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]	<table><tr><td>4)脊柱に著明な変形のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により脊髄や神経根の損傷のおそれがある.〕</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>5)重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者〔血圧低下や病状の悪化が起こりやすい.〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>6)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>7)MAO 阻害剤の投与を受けている患者 [「相互作用」の項参照]</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>8)肝・腎機能障害のある患者〔血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険性が増加する.〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>9)不整脈のある患者〔徐脈を起こすことがある.〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>10)poor risk 状態の患者 (適宜減量すること.) [作用が強くあらわれることがある.]</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>11)薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい.]</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>12)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>13)低出生体重児・新生児・乳児 [「小児等への投与」の項参照]</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table> 注)「禁忌」の項参照	4)脊柱に著明な変形のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により脊髄や神経根の損傷のおそれがある.〕		○	○	5)重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者〔血圧低下や病状の悪化が起こりやすい.〕	○	○	○	6)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕	○	○	○	7)MAO 阻害剤の投与を受けている患者 [「相互作用」の項参照]	○	○	○	8)肝・腎機能障害のある患者〔血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険性が増加する.〕	○	○	○	9)不整脈のある患者〔徐脈を起こすことがある.〕	○	○	○	10)poor risk 状態の患者 (適宜減量すること.) [作用が強くあらわれることがある.]	○	○	○	11)薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい.]	○	○	○	12)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]	○	○	○	13)低出生体重児・新生児・乳児 [「小児等への投与」の項参照]	○	○	○	(8)副腎皮質機能低下症 (アジソン病等) の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (9)薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者 [依存性を生じやすい.] (10)薬物、アルコール等による精神障害のある患者 [症状が増悪するおそれがある.] (11)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (12)衰弱者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.] (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者 [排尿障害を増悪することがある.] (14)器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者 [消化管運動を抑制する.] (15)痙攣の既往歴のある患者 [痙攣を誘発するおそれがある.] (16)胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者 [オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある.] (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者 [連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.]
4)脊柱に著明な変形のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により脊髄や神経根の損傷のおそれがある.〕		○	○																																									
5)重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者〔血圧低下や病状の悪化が起こりやすい.〕	○	○	○																																									
6)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕	○	○	○																																									
7)MAO 阻害剤の投与を受けている患者 [「相互作用」の項参照]	○	○	○																																									
8)肝・腎機能障害のある患者〔血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険性が増加する.〕	○	○	○																																									
9)不整脈のある患者〔徐脈を起こすことがある.〕	○	○	○																																									
10)poor risk 状態の患者 (適宜減量すること.) [作用が強くあらわれることがある.]	○	○	○																																									
11)薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい.]	○	○	○																																									
12)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]	○	○	○																																									
13)低出生体重児・新生児・乳児 [「小児等への投与」の項参照]	○	○	○																																									
2.重要な基本的注意 (1)本剤を 癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しない こと。 (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に 呼吸抑制、意識障害 等の症状がみられた場合には 速やかに主治医に連絡する よう指導すること (「適用上の注意」の項参照)。 (3)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (4)連用により 薬物依存 を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 (5)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場	2.重要な基本的注意 (1)本剤を 中等度から高度の癌性疼痛以外の管理に使用しない こと。 (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に 呼吸抑制、意識障害 等の症状がみられた場合には 速やかに主治医に連絡する よう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。 [「適用上の注意」の項参照] (3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。 呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤 (ナロキソン、レバロルファン等) が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。 (4)他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え	2.重要な基本的注意 (1)本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、 必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。特に全身麻酔時は麻酔医の管理の下に使用すること。 (2)まれに ショックあるいは中毒症状 を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに 救急処置 のとれるよう、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。 (3)バイタルサイン (血圧、心拍数、呼吸、意識レベル) 及び麻酔高に注意し、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (4) 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。 (5)硬膜外投与及びくも膜下投与の場合には、重	2.重要な基本的注意 (1)連用により 薬物依存 を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 [「副作用」の項参照] (2)眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には 自動車の運転等危険を伴う機械の操作 に従事させないように注意すること。 (3)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (4)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (5)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。 [「適用																																									

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」、フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg				
	合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があること(「相互作用」の項参照). (6)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない よう注意すること. (7)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること. (8)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照).	直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。 (5)他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の 退薬症候 があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。 (6)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (7)連用により 薬物依存 を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。 (8)連用中における投与量の急激な減量は、 退薬症候 があらわれることがあるので行わないこと。 (9)重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から最低でも 24 時間後まで観察を継続すること。 (10)本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の 熱源に接しない ようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。 (11)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があること。[「相互作用」の項参照] (12)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない よう注意すること。	篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。 (6)本剤の影響が完全に消失するまでは、 自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない よう注意すること。	上の注意」の項参照]				
3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意(併用に注意すること)	3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意(併用に注意すること)	3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意(併用に注意すること)	3.相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。[「薬物動態」の項参照] 併用注意(併用に注意すること)					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg			ワンデュロ®パッチ 0.84 mg, ワンデュロ®パッチ 1.7 mg, ワンデュロ®パッチ 3.4 mg, ワンデュロ®パッチ 5 mg, ワンデュロ®パッチ 6.7 mg			I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」、フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」			オキノーム®散 2.5 mg, オキノーム®散 5 mg, オキノーム®散 10 mg																		
	中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤 CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等) グレープフルーツジュース CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等) キノジン	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。 本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。 肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。 肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。 小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤 CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等 CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニバルビタル フェニトイン等	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。 本剤の AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。 肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	中枢神経系抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤 リトナビル CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニバルビタル フェニトイン等	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量投与など注意すること。 本剤の AUC が上昇するおそれがある。 本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。 肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 肝代謝酵素 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>機序は不明</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。</td><td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td></tr><tr><td>ブプレニルフィン、ベンタゾシン等</td><td>本剤の鎮静作用を増強させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。</td><td>ブプレニルフィン、ベンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。</td></tr><tr><td>トリアゾール系抗真菌剤 ポリコナゾール、フルコナゾール等</td><td>ポリコナゾールとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の増加が認められたとの報告がある。また、国内のオキシコドン注射液の臨床試験において、持続皮下投与後の定常状態における本剤の血漿中濃度が、ポリコナゾールとの併用により上昇した症例がみられたので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明	抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。	ブプレニルフィン、ベンタゾシン等	本剤の鎮静作用を増強させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレニルフィン、ベンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。	トリアゾール系抗真菌剤 ポリコナゾール、フルコナゾール等	ポリコナゾールとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（C _{max} ）、血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の増加が認められたとの報告がある。また、国内のオキシコドン注射液の臨床試験において、持続皮下投与後の定常状態における本剤の血漿中濃度が、ポリコナゾールとの併用により上昇した症例がみられたので、減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。																										
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明																										
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。																										
ブプレニルフィン、ベンタゾシン等	本剤の鎮静作用を増強させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレニルフィン、ベンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。																										
トリアゾール系抗真菌剤 ポリコナゾール、フルコナゾール等	ポリコナゾールとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（C _{max} ）、血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の増加が認められたとの報告がある。また、国内のオキシコドン注射液の臨床試験において、持続皮下投与後の定常状態における本剤の血漿中濃度が、ポリコナゾールとの併用により上昇した症例がみられたので、減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。																										
4.副作用 承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数 205 例中 85 例(41.5%)に副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠 17.1%、悪心 8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各 6.8%等であった。（承認時） (1)重大な副作用 1)依存性(頻度不明 ^{※1})：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある				4.副作用 一定量のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤）を投与されている日本人癌性疼痛患者を対象に、オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、66 例中 54 例（81.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは便秘（47.0%）、傾眠（47.0%）、悪心（25.8%）、嘔吐（21.2%）等であった。 (1)重大な副作用 1)依存性（頻度不明 ^{※2} ）：連用により薬物依存を				4.副作用 （本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。） 成人 総症例 7,249 例中副作用が報告されたのは 1,174 例（16.20%）であった。その主なものは、発汗（3.31%）、悪心・嘔吐（2.44%）、血圧降下（1.77%）、呼吸抑制（1.36%）等であった。 〔承認時及び承認後 3 年間の市販後調査結果〕 小児 総症例 103 例中副作用が報告されたのは 20 例				4.副作用 承認時における安全性評価対象例 71 例中、副作用は 45 例（63%）に認められた。主なものは便秘 19 例（27%）、嘔気 12 例（17%）、嘔吐 7 例（10%）、眠気 12 例（17%）、傾眠 7 例（10%）等であった。再審査終了時における安全性評価対象例 56 例中、副作用は 12 例（21%）に認められた。主なものは、便秘 9 例（16%）、悪心 5 例（9%）、嘔吐 3 例（5%）であった ^{※1} 。 （副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。）																

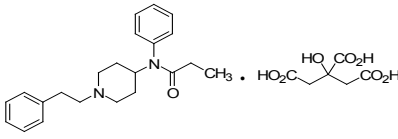
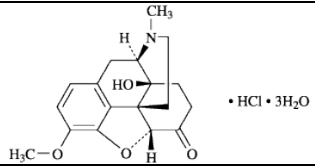
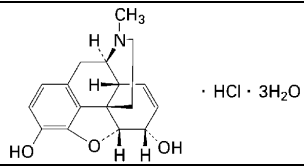
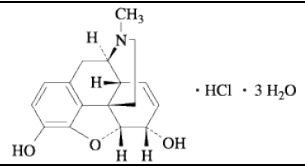
販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg	ワンデュロ®パッチ 0.84 mg, ワンデュロ®パッチ 1.7 mg, ワンデュロ®パッチ 3.4 mg, ワンデュロ®パッチ 5 mg, ワンデュロ®パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」	オキノーム®散 2.5 mg, オキノーム®散 5 mg, オキノーム®散 10 mg																																																																																																											
	る。 また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 2)呼吸抑制(頻度不明^{注1)}):呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)が有効である。 3)意識障害(頻度不明^{注1)}):意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4)ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明^{注1)}):ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)痙攣(頻度不明^{注1)}):痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 1)海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。 (2)その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度 分類</th><th>5% 以上</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸数減少</td><td>低酸素症</td><td>睡眠時無呼吸症候群</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠、めまい</td><td></td><td>頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚</td><td>錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐</td><td>便秘、口内炎、口内乾燥</td><td>口唇炎、下痢</td><td>出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>血中ビリルビン</td><td>ALT(GPT) 増</td><td>胆管拡張</td></tr></table>	頻度 分類	5% 以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}	血液		貧血			循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧		呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群	精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安	消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常	肝臓		血中ビリルビン	ALT(GPT) 増	胆管拡張	生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。 また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 2)呼吸抑制(頻度不明^{注2)}):呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効である。 3)意識障害(頻度不明^{注2)}):意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 4)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注2)}):ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5)痙攣(頻度不明^{注2)}):間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1~5%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>高血圧、低血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠・眠気</td><td>不眠症、頭痛</td><td>不穏、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑</td><td>そう痒、汗疹</td><td>発疹、紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位反応(発疹、湿疹、皮膚炎、小水疱)</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、悪心、嘔吐、下痢</td><td></td><td>口渇、胃部不快感、消化不良、イレウス、腹痛</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿困難</td><td>尿閉</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>結膜腫</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>白血球数減少、血小板数減少</td><td>ALT(GPT) 増加</td></tr></table>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注2)}	循環器			高血圧、低血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸	精神神経系	傾眠・眠気	不眠症、頭痛	不穏、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい	皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑	そう痒、汗疹	発疹、紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位反応(発疹、湿疹、皮膚炎、小水疱)	消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢		口渇、胃部不快感、消化不良、イレウス、腹痛	肝臓		肝機能異常		泌尿器		排尿困難	尿閉	眼障害			結膜腫	臨床検査		白血球数減少、血小板数減少	ALT(GPT) 増加	(19.4%)であった。その主なものは、嘔吐(5.8%)、そう痒症(4.9%)、呼吸抑制(2.9%)等であった。 〔小児適応追加時〕 (1)重大な副作用 1)依存性(頻度不明):モルヒネ様の薬物依存を起こすことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 2)呼吸抑制(1.39%)、無呼吸(頻度不明):呼吸抑制、無呼吸があらわれることがある。術中の場合は補助呼吸、調節呼吸を、また術後の場合は麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与又は補助呼吸等の処置を行うこと。 3)換気困難(頻度不明):筋強直による換気困難がみられることがある。 このような場合には筋弛緩剤の投与及び人工呼吸等の処置を行うこと。 4)血圧降下(1.77%):血圧降下がみられることがある。 このような場合には輸液を行い、更に必要な場合は昇圧剤(アドレナリンを除く)又は麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行うこと。なお、本剤を腰椎麻酔、硬膜外麻酔に併用すると、更に血圧降下を招くおそれがあるので、このような場合には慎重に投与すること。 5)ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状(血圧低下、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6)不整脈(頻度不明)、期外収縮(頻度不明)、心停止(頻度不明):不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。 7)興奮(0.1%未満)、筋強直(0.1%未満):興奮、筋強直があらわれることがある。 8)チアノーゼ(0.48%):チアノーゼがあらわれることがある。 (2)その他の副作用 <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1~1%</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹</td><td>そう痒症、発疹、紅斑</td></tr><tr><td>循環器系</td><td></td><td>血圧上昇</td><td></td><td>起立性低血圧^{注2)}、頻脈、徐脈</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、ふるえ</td><td>錐体外路症状、精神症</td><td>視力障害、多幸症、譫言、</td></tr></table>		1%以上	0.1~1%	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1)}			蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑	循環器系		血圧上昇		起立性低血圧 ^{注2)} 、頻脈、徐脈	精神神経系		頭痛、ふるえ	錐体外路症状、精神症	視力障害、多幸症、譫言、	(1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注2)}):ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)依存性(頻度不明^{注2)}):連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 3)呼吸抑制(頻度不明^{注2)}):呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。 4)錯乱(頻度不明^{注2)}、譫妄(2%未満):錯乱、譫妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫(頻度不明^{注2)}):無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6)麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸(頻度不明^{注2)}):麻痺性イレウスがあらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 7)肝機能障害(頻度不明^{注2)}):AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 <table><tr><th>種類\頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td></td><td></td><td>発疹、蕁麻疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧</td><td>不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、傾</td><td>頭痛・頭重感、</td><td>発汗、幻覚、意識障害、しびれ、</td></tr></table>	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}	過敏症 ^{注1)}			発疹、蕁麻疹	循環器		低血圧	不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神	精神神経系	眠気、傾	頭痛・頭重感、	発汗、幻覚、意識障害、しびれ、
頻度 分類	5% 以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																																																											
血液		貧血																																																																																																													
循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧																																																																																																												
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群																																																																																																											
精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安																																																																																																											
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常																																																																																																											
肝臓		血中ビリルビン	ALT(GPT) 増	胆管拡張																																																																																																											
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																																																												
循環器			高血圧、低血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸																																																																																																												
精神神経系	傾眠・眠気	不眠症、頭痛	不穏、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい																																																																																																												
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑	そう痒、汗疹	発疹、紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位反応(発疹、湿疹、皮膚炎、小水疱)																																																																																																												
消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢		口渇、胃部不快感、消化不良、イレウス、腹痛																																																																																																												
肝臓		肝機能異常																																																																																																													
泌尿器		排尿困難	尿閉																																																																																																												
眼障害			結膜腫																																																																																																												
臨床検査		白血球数減少、血小板数減少	ALT(GPT) 増加																																																																																																												
	1%以上	0.1~1%	0.1%未満	頻度不明																																																																																																											
過敏症 ^{注1)}			蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑																																																																																																											
循環器系		血圧上昇		起立性低血圧 ^{注2)} 、頻脈、徐脈																																																																																																											
精神神経系		頭痛、ふるえ	錐体外路症状、精神症	視力障害、多幸症、譫言、																																																																																																											
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																																																												
過敏症 ^{注1)}			発疹、蕁麻疹																																																																																																												
循環器		低血圧	不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神																																																																																																												
精神神経系	眠気、傾	頭痛・頭重感、	発汗、幻覚、意識障害、しびれ、																																																																																																												

販 売 名	イーフェン [®] パッカ錠 50 μg, イーフェン [®] パッカ錠 100 μg, イーフェン [®] パッカ錠 200 μg, イーフェン [®] パッカ錠 400 μg, イーフェン [®] パッカ錠 600 μg, イーフェン [®] パッカ錠 800 μg		ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg		I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」、フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」		オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg																																																										
		<table><tr><td></td><td></td><td>ン増加, γ-GTP 増加</td><td>加, AST(GOT) 増加, ALP 増加</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿困難</td><td></td><td>尿閉</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>紅斑, そう痒症</td><td>皮膚乾燥</td><td>多汗症</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>目の異常感</td><td>霧視</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加</td><td>発熱, 口渇, はてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少</td><td>性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振</td></tr></table> 注 2)海外でのみ報告された副作用。			ン増加, γ-GTP 増加	加, AST(GOT) 増加, ALP 増加		泌尿器		排尿困難		尿閉	皮膚		紅斑, そう痒症	皮膚乾燥	多汗症	眼			目の異常感	霧視	その他		倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加	発熱, 口渇, はてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少	性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振		<table><tr><td></td><td></td><td>血中カリウム減少</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱, 体熱感</td><td>倦怠感, 発汗, しゃっくり, 食欲不振, 性功能不全, 勃起不全, 無力症, 筋痙攣, 疲労, 末梢性浮腫, インフルエンザ様疾患, 冷感, 体温変動感</td><td></td></tr></table> 注) フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の国内報告, デュロテップ MT パッチの国内臨床試験あるいは外国で報告された副作用			血中カリウム減少			その他		発熱, 体熱感	倦怠感, 発汗, しゃっくり, 食欲不振, 性功能不全, 勃起不全, 無力症, 筋痙攣, 疲労, 末梢性浮腫, インフルエンザ様疾患, 冷感, 体温変動感			<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>状, 不眠, 後睡眠, 気分の動揺, 眩暈, 四肢振戦</td><td>傾眠, しびれ</td></tr><tr><td>その他</td><td>悪心・嘔吐, 発汗</td><td>咽喉痛, 喀痰排出増加, 喀痰排出困難, 体温低下・悪寒, 四肢冷感, 喘鳴, 吃逆, 口渇</td><td>嘔声, 発熱</td><td>尿閉, 咳嗽</td></tr></table> 注 1)投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 2)術後患者を動かしたり, 体位を変えるときには注意すること。				状, 不眠, 後睡眠, 気分の動揺, 眩暈, 四肢振戦	傾眠, しびれ	その他	悪心・嘔吐, 発汗	咽喉痛, 喀痰排出増加, 喀痰排出困難, 体温低下・悪寒, 四肢冷感, 喘鳴, 吃逆, 口渇	嘔声, 発熱	尿閉, 咳嗽		<table><tr><td></td><td>眠, 眩暈</td><td>不眠</td><td>筋れん縮, 焦燥, 不安, 異夢, 悪夢, 興奮, 視調節障害, 縮瞳, 神経過敏, 感覚異常, 痙攣, 振戦, 筋緊張亢進, 健忘, 抑うつ, 感情不安定, 多幸感, 思考異常, 構語障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘, 嘔気, 嘔吐</td><td>下痢, 食欲不振, 胃不快感, 口渇</td><td>腹痛, おくび, 鼓腸, 味覚異常, 嚥下障害</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>そう痒感, 発熱, 倦怠感, 血管拡張 (顔面潮紅, 熱感), 呼吸困難</td><td>悪寒, 頭蓋内圧の亢進, 脱力感, 胸部圧迫感, 排尿障害, 尿閉, 脱水, 無月経, 性欲減退, 勃起障害, 浮腫, 皮膚乾燥</td></tr></table> 注 1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※1: 特定使用成績調査 (用量調節及び徐放性製剤への切替えに関する調査) における成績 ※2: オキシコドン塩酸塩経口製剤で報告されている副作用		眠, 眩暈	不眠	筋れん縮, 焦燥, 不安, 異夢, 悪夢, 興奮, 視調節障害, 縮瞳, 神経過敏, 感覚異常, 痙攣, 振戦, 筋緊張亢進, 健忘, 抑うつ, 感情不安定, 多幸感, 思考異常, 構語障害	消化器	便秘, 嘔気, 嘔吐	下痢, 食欲不振, 胃不快感, 口渇	腹痛, おくび, 鼓腸, 味覚異常, 嚥下障害	その他		そう痒感, 発熱, 倦怠感, 血管拡張 (顔面潮紅, 熱感), 呼吸困難	悪寒, 頭蓋内圧の亢進, 脱力感, 胸部圧迫感, 排尿障害, 尿閉, 脱水, 無月経, 性欲減退, 勃起障害, 浮腫, 皮膚乾燥
		ン増加, γ-GTP 増加	加, AST(GOT) 増加, ALP 増加																																																														
泌尿器		排尿困難		尿閉																																																													
皮膚		紅斑, そう痒症	皮膚乾燥	多汗症																																																													
眼			目の異常感	霧視																																																													
その他		倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加	発熱, 口渇, はてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少	性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振																																																													
		血中カリウム減少																																																															
その他		発熱, 体熱感	倦怠感, 発汗, しゃっくり, 食欲不振, 性功能不全, 勃起不全, 無力症, 筋痙攣, 疲労, 末梢性浮腫, インフルエンザ様疾患, 冷感, 体温変動感																																																														
			状, 不眠, 後睡眠, 気分の動揺, 眩暈, 四肢振戦	傾眠, しびれ																																																													
その他	悪心・嘔吐, 発汗	咽喉痛, 喀痰排出増加, 喀痰排出困難, 体温低下・悪寒, 四肢冷感, 喘鳴, 吃逆, 口渇	嘔声, 発熱	尿閉, 咳嗽																																																													
	眠, 眩暈	不眠	筋れん縮, 焦燥, 不安, 異夢, 悪夢, 興奮, 視調節障害, 縮瞳, 神経過敏, 感覚異常, 痙攣, 振戦, 筋緊張亢進, 健忘, 抑うつ, 感情不安定, 多幸感, 思考異常, 構語障害																																																														
消化器	便秘, 嘔気, 嘔吐	下痢, 食欲不振, 胃不快感, 口渇	腹痛, おくび, 鼓腸, 味覚異常, 嚥下障害																																																														
その他		そう痒感, 発熱, 倦怠感, 血管拡張 (顔面潮紅, 熱感), 呼吸困難	悪寒, 頭蓋内圧の亢進, 脱力感, 胸部圧迫感, 排尿障害, 尿閉, 脱水, 無月経, 性欲減退, 勃起障害, 浮腫, 皮膚乾燥																																																														
5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており, 特に呼吸抑制の感受性が高いため, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度半減期の延長が認められる。]		5.高齢者への投与 高齢者には副作用の発現に注意し, 慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度消失半減期の延長がみられ, 若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]		5.高齢者への投与 減量するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]		5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており, 特に呼吸抑制の感受性が高いため, 患者の状態を観察しながら, 慎重に投与すること。																																																											
6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により, 新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]		6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により, 新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]		6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦に対する安全性は確立されていない。] (2)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中への移行が報告されている。]		6.妊婦, 産婦, 授乳婦への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが, 類薬のモルヒネの動物試験(マウス)で催奇形作用が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合, 出産後新生児に退薬症候(多動, 神経過敏, 不眠, 振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により, 新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]																																																											
7.小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)		7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。		7.小児等への投与 低出生体重児, 新生児及び乳児に自発呼吸下で投与する場合は, 低用量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[呼吸抑制を起こしやすい。]		7.小児等への投与 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。																																																											
8.過量投与 症状: フェンタニルの過量投与時の症状として, 薬理作用の増強により 重篤な換気低下 を示す。 処置:		8.過量投与 (1)症状 フェンタニルの過量投与時の症状として, 薬理作用の増強により 重篤な換気低下 を示す。 (2)処置		8.過量投与 徴候, 症状 :フェンタニルの過量投与時の症状として, 薬理作用の増強により 重篤な換気低下 を示す。 処置 :過量投与時には以下の治療を行うこと。		8.過量投与 徴候・症状 :呼吸抑制, 意識不明, 痙攣, 錯乱, 血圧低下, 重篤な脱力感, 重篤な眩暈, 嗜眠, 心拍数の減少, 神経過敏, 不安, 縮瞳, 皮膚冷感等を起こすことがある。																																																											

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg「第一三共」、フェンタニル注射液 0.25 mg「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.25 mg「ヤンセン」、フェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg
	過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。 (2)麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 (4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。	過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1)換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。 2)麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3)臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。	(1)換気低下又は無呼吸の場合には酸素吸入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。必要に応じて麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて当該麻薬拮抗剤の追加投与を行う。 (2)筋強直による呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸の補助又はコントロールを行う。 (3)患者を注意深く観察し、保温及び適切な水分摂取を維持する。 (4)重度かつ持続的な低血圧が続く場合には、循環血液量減少の可能性を考慮し、循環血液量減少が見られた場合には、適切な輸液療法を行う。	処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。
	9.適用上の注意 (1) 交付時 1)強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に交付しないこと。 3)誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。 4)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 5)本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせるとともに、本剤を小児の手の届かないところに保管するよう患者等に指導すること。 6)本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。 7)本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。 8)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状が	9.適用上の注意 (1)交付時 1)オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)包装袋を開封せず交付すること。 3)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等（下記の「(2)貼付部位」、「(3)貼付時」、「(4)貼付期間中」、「(5)保管方法」の項参照）を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。 4)患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 5)患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。 (2)貼付部位 1)体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。 2)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。	9.適用上の注意 (1)硬膜外投与時 1)注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。 2)試験的に注入(test dose)し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。 (2)くも膜下投与時 1)髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること。（脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。） 2)まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。 (3)アンプルカット時 本品はワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。	9.適用上の注意 患者等に対する指導 (1)本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (2)本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	ワンデュロ [®] パッチ 0.84 mg, ワンデュロ [®] パッチ 1.7 mg, ワンデュロ [®] パッチ 3.4 mg, ワンデュロ [®] パッチ 5 mg, ワンデュロ [®] パッチ 6.7 mg	I フェンタニル注射液 0.1 mg 「第一三共」, フェンタニル注射液 0.25 mg 「第一三共」 II フェンタニル注射液 0.1 mg 「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.25 mg 「ヤンセン」, フェンタニル注射液 0.5 mg 「ヤンセン」	オキノーム [®] 散 2.5 mg, オキノーム [®] 散 5 mg, オキノーム [®] 散 10 mg
	みられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。 (2) 使用時 1) ブリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2) ブリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。〔錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。〕 3) 本剤は吸湿性を有するため、ブリスターシートは必ず使用直前に開封すること。 4) 本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。 5) 口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。 6) 本剤が溶けるまで、上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また、30 分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。 7) 本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。 (3) 使用後 途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること。 (4) 保管方法等 本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。	3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。 4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。 (3) 貼付時 1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。 3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。 4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 5) 貼付後、約 30 秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。 (4) 貼付期間中 1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。〔海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。〕 2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇することがあるので注意すること。 3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。 (5) 保管方法 本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。		
添付文書の作成年月日	—	2012 年 12 月改訂	I 2012 年 12 月改訂 II 2012 年 12 月改訂	2012 年 3 月改訂
備 考	本剤	—	—	—

表 1.7-3 同種同効品一覧表

販 売 名	イーフェン®バツカル錠 50 µg, イーフェン®バツカル錠 100 µg, イーフェン®バツカル錠 200 µg, イーフェン®バツカル錠 400 µg, イーフェン®バツカル錠 600 µg, イーフェン®バツカル錠 800 µg			オキファスト®注 10 mg, オキファスト®注 50 mg	オプソ®内服液 5 mg, オプソ®内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末																																																					
一 般 的 名 称	フェンタニルクエン酸塩			オキシコドン塩酸塩水和物	モルヒネ塩酸塩水和物	モルヒネ塩酸塩水和物																																																					
会 社 名	帝國製薬株式会社			塩野義製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	I 第一三共プロファーマ株式会社 II 武田薬品工業株式会社 III 塩野義製薬株式会社																																																					
承認年月日	—			2012 年 1 月 18 日	2003 年 3 月 14 日	I 1984 年 4 月 24 日 II 不明 III 1985 年 7 月 19 日																																																					
再評価年月日	—			—	—	—																																																					
再審査年月日	—			—	—	—																																																					
規 制 区 分	劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品	劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品	毒薬, 麻薬, 処方せん医薬品																																																					
化学構造式																																																											
剤 形 ・ 含 量	<table><tr><td>販売名</td><td>イーフェンバツカル錠 50 µg</td><td>イーフェンバツカル錠 100 µg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するバツカル錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 µg (50 µg)</td><td>157.1 µg (100 µg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>イーフェンバツカル錠 200 µg</td><td>イーフェンバツカル錠 400 µg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するバツカル錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 µg (200 µg)</td><td>628.4 µg (400 µg)</td></tr><tr><td>販売名</td><td>イーフェンバツカル錠 600 µg</td><td>イーフェンバツカル錠 800 µg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するバツカル錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 µg (600 µg)</td><td>1256.9 µg (800 µg)</td></tr></table>			販売名	イーフェンバツカル錠 50 µg	イーフェンバツカル錠 100 µg	剤形	発泡性を有するバツカル錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 µg (50 µg)	157.1 µg (100 µg)	販売名	イーフェンバツカル錠 200 µg	イーフェンバツカル錠 400 µg	剤形	発泡性を有するバツカル錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 µg (200 µg)	628.4 µg (400 µg)	販売名	イーフェンバツカル錠 600 µg	イーフェンバツカル錠 800 µg	剤形	発泡性を有するバツカル錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 µg (600 µg)	1256.9 µg (800 µg)	<table><tr><td>販売名</td><td>オキファスト注 10 mg</td><td>オキファスト注 50 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">アンプル</td></tr><tr><td>成分・含量 (1アンプル中)</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当)</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物 57.68 mg (無水物として 50 mg に相当)</td></tr></table>		販売名	オキファスト注 10 mg	オキファスト注 50 mg	剤形	アンプル		成分・含量 (1アンプル中)	オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 57.68 mg (無水物として 50 mg に相当)	<table><tr><td>販売名</td><td>オプソ内服液 5 mg</td><td>オプソ内服液 10 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td colspan="2">分包装</td></tr><tr><td>成分・含量</td><td>1包 2.5 mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 5 mg</td><td>1包 5 mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg</td></tr></table>		販売名	オプソ内服液 5 mg	オプソ内服液 10 mg	剤形	分包装		成分・含量	1包 2.5 mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 5 mg	1包 5 mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	<table><tr><td>販売名</td><td>モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末</td></tr><tr><td>剤形</td><td>粉末</td></tr><tr><td>成分・含量</td><td>1 g 中モルヒネ塩酸塩水和物 1 g 含有</td></tr></table>	販売名	モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末	剤形	粉末	成分・含量	1 g 中モルヒネ塩酸塩水和物 1 g 含有
販売名	イーフェンバツカル錠 50 µg	イーフェンバツカル錠 100 µg																																																									
剤形	発泡性を有するバツカル錠																																																										
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 78.55 µg (50 µg)	157.1 µg (100 µg)																																																									
販売名	イーフェンバツカル錠 200 µg	イーフェンバツカル錠 400 µg																																																									
剤形	発泡性を有するバツカル錠																																																										
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 314.2 µg (200 µg)	628.4 µg (400 µg)																																																									
販売名	イーフェンバツカル錠 600 µg	イーフェンバツカル錠 800 µg																																																									
剤形	発泡性を有するバツカル錠																																																										
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして) 942.7 µg (600 µg)	1256.9 µg (800 µg)																																																									
販売名	オキファスト注 10 mg	オキファスト注 50 mg																																																									
剤形	アンプル																																																										
成分・含量 (1アンプル中)	オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 57.68 mg (無水物として 50 mg に相当)																																																									
販売名	オプソ内服液 5 mg	オプソ内服液 10 mg																																																									
剤形	分包装																																																										
成分・含量	1包 2.5 mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 5 mg	1包 5 mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg																																																									
販売名	モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末																																																										
剤形	粉末																																																										
成分・含量	1 g 中モルヒネ塩酸塩水和物 1 g 含有																																																										
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			中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 激しい咳嗽発作における鎮咳 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制																																																					
効 能 ・ 効 果 に 関 連 する 使 用 上 の 注 意	1. 本剤は、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で、かつ強オピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤, オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)に対してのみ投与すること。			—	—	—																																																					

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	オキファスト [®] 注 10 mg, オキファスト [®] 注 50 mg	オプソ [®] 内服液 5 mg, オプソ [®] 内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末
	2. 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤 30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。			
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。	通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 7.5～250 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 日 30～120 mg を 1 日 6 回に分割し経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	通常、成人には 1 回 5～10 mg, 1 日 15 mg を経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 処方時 (1) 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。 (2) 誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。 2. 投与方法 本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥んだり、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。 3. 開始用量 (1) 定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤 30 mg/日以上 60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 50 µg から投与を開始することが望ましい。 (2) すべての患者において開始用量は 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 50 又は 100 µg であり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして 1 回 50 又は 100 µg から投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。	1. 持続投与時 (1) 初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。 1) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として 7.5～12.5 mg を 1 日投与量とすることが望ましい。 2) モルヒネ注射剤の持続静脈内投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ注射剤 1 日投与量の 1.25 倍量を 1 日投与量の目安とすることが望ましい。 3) 経口オキシコドン製剤から本剤へ変更する場合には、オキシコドン製剤 1 日投与量の 0.75 倍量を 1 日投与量の目安とすることが望ましい。 4) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50% に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低	1. 臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）として使用する場合 本剤の 1 回量は定時投与中のモルヒネ経口剤の 1 日量の 1/6 量を目安として投与すること。 2. 定時投与時 (1) 初めてモルヒネ製剤として本剤を使用する場合 1 回 5～10 mg から開始し、鎮痛効果および副作用の発現状況を観察しながら、用量調節を行うこと。 (2) 定時投与時の投与間隔 1 日量を 6 分割して使用する場合には、4 時間ごとの定時に経口投与すること。 ただし、深夜の睡眠を妨げないように就寝前の投与は 2 回分を合わせて投与することもできる。 (3) 他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与薬剤の投与量および鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量を調節すること。 (4) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50% に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低	—

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	オキファスト [®] 注 10 mg, オキファスト [®] 注 50 mg	オプソ [®] 内服液 5 mg, オプソ [®] 内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末
	4. 用量調節と維持 (1)1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。 (2)1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。 (3)1回あたりの投与錠数は4錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。 (4)定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。 (5)1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回 800 µg で十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。 (6)1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。	低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 (2)増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。鎮痛効果が不十分な場合は、レスキュードーズを考慮して前日の1日投与量の25～50%増を目安として増量を行うこと。 (3)減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 (4)投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 2.臨時追加投与（レスキュードーズ）として本剤を使用する場合 疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、本剤の1日投与量の1/24量（1時間量相当分）を目安に早送りによる投与又は追加の静脈内投与を行い、鎮痛を図ること。 ただし、レスキュードーズを連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。	下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 (5)減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 (6)投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。	
警 告	—	—	—	—
禁 忌（右の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症のある患者	1.重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2.気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 3.慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 4.痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果がある。〕 5.麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7.アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8.出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕	1.重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2.気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3.重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 4.慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 5.痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果がある。〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7.本剤の成分およびアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8.出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	1.重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2.気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3.重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 4.慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 5.痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果がある。〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7.アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8.出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕
原則禁忌（右の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要	—	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	オキファスト [®] 注 10 mg, オキファスト [®] 注 50 mg	オプソ [®] 内服液 5 mg, オプソ [®] 内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末
とする場合には慎重に投与すること)				
使用上の注意	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある.] (2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある.] (3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある.] (4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照).] (5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある.] (6)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある.] (7)薬物依存の既往歴がある患者[依存性を生じやすい.] (8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある. (「薬物動態」の項参照)〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起すおそれがある.〕 (7)甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14)器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15)痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある.〕 (16)胆のう障害および胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある.〕 (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.〕 (18)ジドプジン(アジドチミジン)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある.〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起すおそれがある.〕 (7)甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15)痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある.〕 (16)胆のう障害および胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある.〕 (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.〕 (18)ジドプジン(アジドチミジン)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある.〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起すおそれがある.〕 (7)甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15)痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある.〕 (16)胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある.〕 (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.〕 (18)ジドプジン(アジドチミジン)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
	2.重要な基本的注意 (1)本剤を 癌 における 突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと . (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に 呼吸抑制、意識障害 等の症状がみられた場合には速	2.重要な基本的注意 (1)連用により 薬物依存 を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕 (2)眠気、眩暈が起ることがあるので、本剤投与中の患者には 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること . (3)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策	2.重要な基本的注意 (1)連用により 薬物依存 を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」(1)-1)の項参照〕 (2)眠気、眩暈が起ることがあるので、本剤投与中の患者には 自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること . (3)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として	2.重要な基本的注意 (1)連用により 薬物依存 を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕 (2)眠気、眩暈が起ることがあるので、本剤投与中の患者には 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること .

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 μg, イーフェン [®] パッカル錠 100 μg, イーフェン [®] パッカル錠 200 μg, イーフェン [®] パッカル錠 400 μg, イーフェン [®] パッカル錠 600 μg, イーフェン [®] パッカル錠 800 μg	オキファスト [®] 注 10 mg, オキファスト [®] 注 50 mg	オプソ [®] 内服液 5 mg, オプソ [®] 内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末																																										
	やかに主治医に連絡するよう指導すること（「適用上の注意」の項参照）. (3)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること. (4)連用により 薬物依存 を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること. また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと. (5)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること（「相互作用」の項参照）. (6)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない よう注意すること. (7)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること. (8)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）.	として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること. (4)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること. (5)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと.〔「適用上の注意」の項参照〕	制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること. (4)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること. (5)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと.〔「適用上の注意」の項参照〕																																											
	3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される. 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること.</td><td>相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる.</td></tr><tr><td>CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール)</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある.</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 に対する</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること.	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる.	CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある.	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する	3.相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される.〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>臨床症状:呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある. 措置方法:減量するなど慎重に投与すること.</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる.</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること.</td><td>機序は不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状:呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある. 措置方法:減量するなど慎重に投与すること.	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる.	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること.	機序は不明	3.相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある.</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる.</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある.</td><td>機序は不明である.</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある.</td><td>相加的に抗コリン作用が増強する.</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある.	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる.	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある.	機序は不明である.	抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある.	相加的に抗コリン作用が増強する.	3.相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある.</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強される.</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある.</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある.</td><td>相加的に抗コリン作用が増強される.</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある.	相加的に中枢神経抑制作用を増強される.	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある.	機序不明	抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある.	相加的に抗コリン作用が増強される.
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																												
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること.	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる.																																												
CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある.	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する																																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																												
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状:呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある. 措置方法:減量するなど慎重に投与すること.	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる.																																												
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること.	機序は不明																																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																												
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある.	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる.																																												
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある.	機序は不明である.																																												
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある.	相加的に抗コリン作用が増強する.																																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																												
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある.	相加的に中枢神経抑制作用を増強される.																																												
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある.	機序不明																																												
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある.	相加的に抗コリン作用が増強される.																																												

32

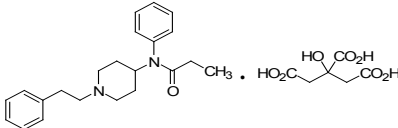
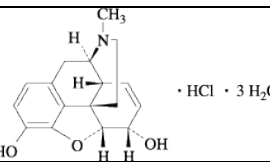
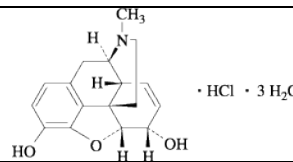
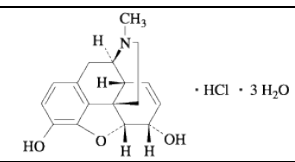
販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg	オキファスト®注 10 mg, オキファスト®注 50 mg	オプソ®内服液 5 mg, オプソ®内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末																																																																																																																															
	4) ショック, アナフィラキシー(いずれも頻度不明^{注1)}): ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 痙攣(頻度不明^{注1)}): 痙攣があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 1)海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。 (2)その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度 分類</th><th>5% 以上</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 低血圧</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸数減少</td><td>低酸素症</td><td>睡眠時無呼吸症候群</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠, めまい</td><td></td><td>頭痛, せん妄, 多幸気分, 幻覚</td><td>錯乱状態, 鎮静, 精神状態変化, うつ病, 不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心, 嘔吐</td><td>便秘, 口内炎, 口内乾燥</td><td>口唇炎, 下痢</td><td>出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応, 腹痛, イレウス, 胃食道逆流疾患, 味覚異常</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>血中ビリルビン増加, γ-GTP増加</td><td>ALT(GPT) 増加, AST(GOT) 増加, ALP 増加</td><td>胆管拡張</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿困難</td><td></td><td>尿閉</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>紅斑, そう痒症</td><td>皮膚乾燥</td><td>多汗症</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>目の異常感</td><td>霧視</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加</td><td>発熱, 口渇, ほてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少</td><td>性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振</td></tr></table>	頻度 分類	5% 以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}	血液		貧血			循環器			徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 低血圧		呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群	精神神経系	眠気・傾眠, めまい		頭痛, せん妄, 多幸気分, 幻覚	錯乱状態, 鎮静, 精神状態変化, うつ病, 不安	消化器	悪心, 嘔吐	便秘, 口内炎, 口内乾燥	口唇炎, 下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応, 腹痛, イレウス, 胃食道逆流疾患, 味覚異常	肝臓		血中ビリルビン増加, γ-GTP増加	ALT(GPT) 増加, AST(GOT) 増加, ALP 増加	胆管拡張	泌尿器		排尿困難		尿閉	皮膚		紅斑, そう痒症	皮膚乾燥	多汗症	眼			目の異常感	霧視	その他		倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加	発熱, 口渇, ほてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少	性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振	与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお, 本剤による呼吸抑制には, 麻薬拮抗剤(ナロキソン, レバロルファン等)が拮抗する。 4) 錯乱 (1%未満), 譫妄 (3%未満): 錯乱, 譫妄があらわれることがあるので, このような場合には, 減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺, 気管支痙攣, 喉頭浮腫 (頻度不明*): 無気肺, 気管支痙攣, 喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6) 麻痺性イレウス, 中毒性巨大結腸 (頻度不明*): 麻痺性イレウスがあらわれることがある。また, 炎症性腸疾患の患者に投与した場合, 中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので, これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害 (5%未満): AST(GOT), ALT(GPT), ALP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 <table><tr><th>種類・頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td></td><td>発疹</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧, 血圧変動</td><td>不整脈, 起立性低血圧, 失神</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠</td><td>眩暈, 頭痛・頭重感, 不眠, 悪夢, 筋れん縮, 発汗, 焦燥</td><td>幻覚, 意識障害, しびれ, 不安, 異夢, 興奮, 視調節障害, 縮瞳, 神経過敏, 感覚異常, 痙攣, 振戦, 筋緊張亢進, 健忘, 抑うつ, 感情不安定, 多幸感, 思考異常, 構語障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘, 嘔気, 嘔吐</td><td>下痢, 食欲不振, 腹痛</td><td>胃不快感, おくび, 鼓腸, 味覚異常, 嚥下障害, 口渇</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>発赤</td><td>腫脹, 硬結, 疼痛, そう痒感等の注射部位反応</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>痙攣感, 呼吸困難, 倦怠感, 脱水</td><td>発熱, 悪寒, 頭蓋内圧の亢進, 脱力感, 胸部圧迫感, 排尿障害, 尿閉, 無月経, 性欲減退, 勃起障害, 浮腫, 皮膚乾燥, 血管拡張 (顔面潮紅, 熱感)</td></tr></table> 注 1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※: オキシコドン塩酸塩水和物経口製剤で報告されている副作用	種類・頻度	5%以上	5%未満	頻度不明*	過敏症 ^{注1)}		発疹	蕁麻疹	循環器		低血圧, 血圧変動	不整脈, 起立性低血圧, 失神	精神神経系	眠気・傾眠	眩暈, 頭痛・頭重感, 不眠, 悪夢, 筋れん縮, 発汗, 焦燥	幻覚, 意識障害, しびれ, 不安, 異夢, 興奮, 視調節障害, 縮瞳, 神経過敏, 感覚異常, 痙攣, 振戦, 筋緊張亢進, 健忘, 抑うつ, 感情不安定, 多幸感, 思考異常, 構語障害	消化器	便秘, 嘔気, 嘔吐	下痢, 食欲不振, 腹痛	胃不快感, おくび, 鼓腸, 味覚異常, 嚥下障害, 口渇	投与部位	発赤	腫脹, 硬結, 疼痛, そう痒感等の注射部位反応		その他		痙攣感, 呼吸困難, 倦怠感, 脱水	発熱, 悪寒, 頭蓋内圧の亢進, 脱力感, 胸部圧迫感, 排尿障害, 尿閉, 無月経, 性欲減退, 勃起障害, 浮腫, 皮膚乾燥, 血管拡張 (顔面潮紅, 熱感)	3) 錯乱, せん妄 錯乱, せん妄があらわれることがあるので, このような場合には, 減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 無気肺, 気管支痙れん, 喉頭浮腫 無気肺, 気管支痙れん, 喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 5) 麻痺性イレウス, 中毒性巨大結腸 炎症性腸疾患の患者に投与した場合, 麻痺性イレウス, 中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 (2)その他の副作用 <table><tr><th>分類</th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th><th>頻度不明 (注1)</th></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧</td><td>不整脈, 血圧変動, 顔面潮紅</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸抑制, 一過性無呼吸, 低酸素血症</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>意識障害, 一過性失見当識, ふらつき, 頭重感</td><td>眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>嘔気, 嘔吐, 便秘</td><td>食欲不振, 腹部不快感</td><td>口渇</td></tr><tr><td>過敏症 (注2)</td><td>痒痒感</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT (GPT)の上昇, ALPの上昇</td><td>AST (GOT)の上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>排尿障害, 全身倦怠感</td><td>頭蓋内圧の亢進</td></tr></table> 注 1: 本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが, モルヒネ経口製剤でみられている副作用。 注 2: このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。	分類	5%以上	1~5%未満	頻度不明 (注1)	循環器		低血圧	不整脈, 血圧変動, 顔面潮紅	呼吸器		呼吸抑制, 一過性無呼吸, 低酸素血症		精神神経系	眠気	意識障害, 一過性失見当識, ふらつき, 頭重感	眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗	消化器	嘔気, 嘔吐, 便秘	食欲不振, 腹部不快感	口渇	過敏症 (注2)	痒痒感		発疹	肝臓	ALT (GPT)の上昇, ALPの上昇	AST (GOT)の上昇		その他		排尿障害, 全身倦怠感	頭蓋内圧の亢進	疾患の患者に投与した場合, 麻痺性イレウス, 中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 (2)その他の副作用 <table><tr><th></th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>循環器</td><td>不整脈, 血圧変動, 顔面潮紅</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気, 眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心, 嘔吐, 便秘, 口渇</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>発疹, 痒痒感</td></tr><tr><td>その他</td><td>排尿障害, 頭蓋内圧の亢進</td></tr></table> 注) 投与を中止すること。		頻度不明	循環器	不整脈, 血圧変動, 顔面潮紅	精神神経系	眠気, 眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗	消化器	悪心, 嘔吐, 便秘, 口渇	過敏症 ^{注1)}	発疹, 痒痒感	その他	排尿障害, 頭蓋内圧の亢進
頻度 分類	5% 以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																																																																															
血液		貧血																																																																																																																																	
循環器			徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 低血圧																																																																																																																																
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群																																																																																																																															
精神神経系	眠気・傾眠, めまい		頭痛, せん妄, 多幸気分, 幻覚	錯乱状態, 鎮静, 精神状態変化, うつ病, 不安																																																																																																																															
消化器	悪心, 嘔吐	便秘, 口内炎, 口内乾燥	口唇炎, 下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応, 腹痛, イレウス, 胃食道逆流疾患, 味覚異常																																																																																																																															
肝臓		血中ビリルビン増加, γ-GTP増加	ALT(GPT) 増加, AST(GOT) 増加, ALP 増加	胆管拡張																																																																																																																															
泌尿器		排尿困難		尿閉																																																																																																																															
皮膚		紅斑, そう痒症	皮膚乾燥	多汗症																																																																																																																															
眼			目の異常感	霧視																																																																																																																															
その他		倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加	発熱, 口渇, ほてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少	性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振																																																																																																																															
種類・頻度	5%以上	5%未満	頻度不明*																																																																																																																																
過敏症 ^{注1)}		発疹	蕁麻疹																																																																																																																																
循環器		低血圧, 血圧変動	不整脈, 起立性低血圧, 失神																																																																																																																																
精神神経系	眠気・傾眠	眩暈, 頭痛・頭重感, 不眠, 悪夢, 筋れん縮, 発汗, 焦燥	幻覚, 意識障害, しびれ, 不安, 異夢, 興奮, 視調節障害, 縮瞳, 神経過敏, 感覚異常, 痙攣, 振戦, 筋緊張亢進, 健忘, 抑うつ, 感情不安定, 多幸感, 思考異常, 構語障害																																																																																																																																
消化器	便秘, 嘔気, 嘔吐	下痢, 食欲不振, 腹痛	胃不快感, おくび, 鼓腸, 味覚異常, 嚥下障害, 口渇																																																																																																																																
投与部位	発赤	腫脹, 硬結, 疼痛, そう痒感等の注射部位反応																																																																																																																																	
その他		痙攣感, 呼吸困難, 倦怠感, 脱水	発熱, 悪寒, 頭蓋内圧の亢進, 脱力感, 胸部圧迫感, 排尿障害, 尿閉, 無月経, 性欲減退, 勃起障害, 浮腫, 皮膚乾燥, 血管拡張 (顔面潮紅, 熱感)																																																																																																																																
分類	5%以上	1~5%未満	頻度不明 (注1)																																																																																																																																
循環器		低血圧	不整脈, 血圧変動, 顔面潮紅																																																																																																																																
呼吸器		呼吸抑制, 一過性無呼吸, 低酸素血症																																																																																																																																	
精神神経系	眠気	意識障害, 一過性失見当識, ふらつき, 頭重感	眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗																																																																																																																																
消化器	嘔気, 嘔吐, 便秘	食欲不振, 腹部不快感	口渇																																																																																																																																
過敏症 (注2)	痒痒感		発疹																																																																																																																																
肝臓	ALT (GPT)の上昇, ALPの上昇	AST (GOT)の上昇																																																																																																																																	
その他		排尿障害, 全身倦怠感	頭蓋内圧の亢進																																																																																																																																
	頻度不明																																																																																																																																		
循環器	不整脈, 血圧変動, 顔面潮紅																																																																																																																																		
精神神経系	眠気, 眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗																																																																																																																																		
消化器	悪心, 嘔吐, 便秘, 口渇																																																																																																																																		
過敏症 ^{注1)}	発疹, 痒痒感																																																																																																																																		
その他	排尿障害, 頭蓋内圧の亢進																																																																																																																																		

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	オキファスト [®] 注 10 mg, オキファスト [®] 注 50 mg	オプソ [®] 内服液 5 mg, オプソ [®] 内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末
	注 2)海外でのみ報告された副作用。			
	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度半減期の延長が認められる。]	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]	5.高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦、産婦、授乳婦への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験(マウス)で催奇形作用が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス、ラット)で胎児奇形(脳脱、軸骨格癒合)が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)	7.小児等への投与 新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。	7.小児等への投与 新生児、乳児には、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]	7.小児等への投与 新生児、乳児では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]
	8.過量投与 症状： フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により 重篤な換気低下 を示す。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。 (2)麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルファン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、 麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短い ので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。	8.過量投与 徴候・症状： 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節により適切な呼吸管理を行う。 (2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	8.過量投与 症状 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸および呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 (2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候または麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うかまたは患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与または他の補助療法を行う。	8.過量投与 (1)徴候、症状： 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 (2)処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3)必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 μg, イーフェン [®] パッカル錠 100 μg, イーフェン [®] パッカル錠 200 μg, イーフェン [®] パッカル錠 400 μg, イーフェン [®] パッカル錠 600 μg, イーフェン [®] パッカル錠 800 μg	オキファスト [®] 注 10 mg, オキファスト [®] 注 50 mg	オプソ [®] 内服液 5 mg, オプソ [®] 内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末
	(4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血流量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。			
	9.適用上の注意 (1) 交付時 1)強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)誤用防止のため、 用量の異なる本剤を同時に交付しないこと 。 3)誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。 4)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 5) 本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせるとともに 、本剤を小児の手の届かないところに保管するよう患者等に指導すること。 6)本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。 7)本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。 8)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。 (2) 使用時 1)ブリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2)ブリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。〔錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。〕 3)本剤は吸湿性を有するため、ブリスターシートは必ず使用直前に開封すること。 4)本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。	9.適用上の注意 (1)患者等に対する指導 1)本剤の投与にあたっては、具体的な投与方法、投与時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること 。 (2)投与経路 ：オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、初めて注射を用いる。 (3)投与速度 ：急速静注により、アナフィラキシー様症状、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。 (4)アンプルカット時 ：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。	9.適用上の注意 患者等に対する指導 (1)本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (2)本剤が不要となった場合には、病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。	9.適用上の注意 患者等に対する指導 ：本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納する等の処置について適切に指導すること。

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	オキファスト [®] 注 10 mg, オキファスト [®] 注 50 mg	オプソ [®] 内服液 5 mg, オプソ [®] 内服液 10 mg	I モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 II モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末 III モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」原末
	5) 口内乾燥が認められる患者では, 必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい. 6) 本剤が溶けるまで, 上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと. また, 30 分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合, 水等で嚥下してもよい. 7) 本剤を連続して使用する場合は, 口腔内の影響を考慮し, 左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する. (3) 使用後 途中で口腔内から出してしまった場合, 残った薬剤は決して放置せず, 多量の流水で溶かすなどにより, 安全に処分するよう指導すること. (4) 保管方法等 本剤を小児の手の届かない, 高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること.			
添付文書の作成年月日	—	2012 年 1 月改訂	2009 年 11 月改訂	I 2009 年 6 月改訂 II 2009 年 8 月改訂 III 2009 年 6 月改訂
備 考	本剤	—	—	—

表 1.7-4 同種同効品一覧表

販 売 名	イーフェン [®] バツカル錠 50 μg, イーフェン [®] バツカル錠 100 μg, イーフェン [®] バツカル錠 200 μg, イーフェン [®] バツカル錠 400 μg, イーフェン [®] バツカル錠 600 μg, イーフェン [®] バツカル錠 800 μg			モルヒネ塩酸塩錠 10 mg「DSP」			アンベック [®] 坐剤 10 mg, アンベック [®] 坐剤 20 mg, アンベック [®] 坐剤 30 mg			I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「タナベ」 V アンベック [®] 注 10 mg, アンベック [®] 注 50 mg			
一 般 的 名 称	フェンタニルクエン酸塩			モルヒネ塩酸塩水和物			モルヒネ塩酸塩水和物			モルヒネ塩酸塩水和物			
会 社 名	帝國製薬株式会社			大日本住友製薬株式会社			大日本住友製薬株式会社			I 第一三共プロファーマ株式会社 II 武田薬品工業株式会社 III 塩野義製薬株式会社 IV 田辺三菱製薬株式会社 V 大日本住友製薬株式会社			
承認年月日	—			1985 年 12 月 26 日			1991 年 10 月 4 日			I 2005 年 4 月 26 日, 2005 年 4 月 26 日 II 1985 年 12 月 26 日, 1995 年 3 月 8 日 III 1995 年 3 月 8 日, 1995 年 3 月 8 日 IV 2001 年 12 月 12 日, 2001 年 12 月 12 日 V 2004 年 12 月 21 日, 2004 年 12 月 21 日			
再評価年月日	—			—			—			—			
再審査年月日	—			—			1997 年 10 月 3 日			—			
規 制 区 分	劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			毒薬, 麻薬, 処方せん医薬品			
化学構造式													
剤 形 ・ 含 量													
	販売名		イーフェンバツカル錠 50 μg	イーフェンバツカル錠 100 μg	販売名		モルヒネ塩酸塩錠			販売名		モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg アンベック注 10 mg	モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg アンベック注 50 mg
	剤形		発泡性を有するバツカル錠		剤形		素錠			剤形		アンベック注 10 mg アンベック注 50 mg	
	成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして)	78.55 μg (50 μg)	157.1 μg (100 μg)	成分・含量 (1錠中)		1錠中モルヒネ塩酸塩水和物として 10 mg			成分・含量 (1個中)		モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	モルヒネ塩酸塩水和物 20 mg モルヒネ塩酸塩水和物 30 mg
	販売名		イーフェンバツカル錠 200 μg	イーフェンバツカル錠 400 μg	販売名					成分・含量 (1個中)		モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	モルヒネ塩酸塩水和物 20 mg モルヒネ塩酸塩水和物 30 mg
	剤形		発泡性を有するバツカル錠		剤形					成分・含量 (1個中)		モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	モルヒネ塩酸塩水和物 20 mg モルヒネ塩酸塩水和物 30 mg
	成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして)	314.2 μg (200 μg)	628.4 μg (400 μg)	成分・含量 (1錠中)					成分・含量 (1個中)		モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	モルヒネ塩酸塩水和物 20 mg モルヒネ塩酸塩水和物 30 mg
	販売名		イーフェンバツカル錠 600 μg	イーフェンバツカル錠 800 μg	販売名					成分・含量 (1個中)		モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	モルヒネ塩酸塩水和物 20 mg モルヒネ塩酸塩水和物 30 mg
	剤形		発泡性を有するバツカル錠		剤形					成分・含量 (1個中)		モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	モルヒネ塩酸塩水和物 20 mg モルヒネ塩酸塩水和物 30 mg
	成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして)	942.7 μg (600 μg)	1256.9 μg (800 μg)	成分・含量 (1錠中)					成分・含量 (1個中)		モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg	モルヒネ塩酸塩水和物 20 mg モルヒネ塩酸塩水和物 30 mg
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			激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 激しい咳嗽発作における鎮咳			激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛			【皮下及び静脈内投与の場合】 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静			

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック [®] 坐剤 10 mg, アンペック [®] 坐剤 20 mg, アンペック [®] 坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック [®] 注 10 mg, アンペック [®] 注 50 mg
		激しい下痢症状の改善および手術後等の腸管蠕動運動の抑制		激しい咳嗽発作における鎮咳 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制 麻酔前投薬, 麻酔の補助 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 【硬膜外及びくも膜下投与の場合】 激しい疼痛時における鎮痛 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 本剤は, 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で, かつ強オピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤, オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)に対してのみ投与すること. 2. 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者(モルヒネ経口剤 30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者)における本剤の使用経験は限られているため, 本剤の必要性を慎重に検討した上で, 副作用の発現に十分注意すること.	—	—	—
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に溶解させる. 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.	通常, 成人には, モルヒネ塩酸塩水和物として 1 回 5~10 mg, 1 日 15 mg を経口投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する.	通常, 成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 日 20~120 mg を 2~4 回に分割し直腸内に投与する. なお, 初めてモルヒネ製剤として本剤を投与する場合は, 1 回 10 mg より開始することが望ましい. 症状により投与量, 投与回数を適宜増減する.	【皮下及び静脈内投与の場合】 通常, 成人には, モルヒネ塩酸塩水和物として, 1 回 5~10 mg を皮下に注射する. また, 麻酔の補助として, 静脈内に注射することもある. なお, 年齢, 症状により適宜増減する. 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には, 通常, 成人には, モルヒネ塩酸塩水和物として, 1 回 50~200 mg を投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する. 【硬膜外投与の場合】 通常, 成人には, モルヒネ塩酸塩水和物として, 1 回 2~6 mg を硬膜外腔に注入する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する. 硬膜外腔に持続注入する場合は, 通常, 成人には, モルヒネ塩酸塩水和物の 1 日量として 2~10 mg を投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する. 【くも膜下投与の場合】 通常, 成人には, モルヒネ塩酸塩水和物として, 1 回 0.1~0.5 mg をくも膜下腔に注入する. なお,

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック [®] 坐剤 10 mg, アンペック [®] 坐剤 20 mg, アンペック [®] 坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック [®] 注 10 mg, アンペック [®] 注 50 mg
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 処方時 (1)突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。 (2)誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。 2. 投与方法 本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥んだり、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。 3. 開始用量 (1)定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤30 mg/日以上60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1回の突出痛に対してフェンタニルとして50 µgから投与を開始することが望ましい。 (2)すべての患者において開始用量は1回の突出痛に対してフェンタニルとして50又は100 µgであり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回50又は100 µgから投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。 4. 用量調節と維持 (1)1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。 (2)1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。 (3)1回あたりの投与錠数は4錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。 (4)定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。 (5)1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回800 µgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。	—	—	年齢、症状により適宜増減する。 （皮下及び静脈内投与の場合） 200 mg 注射液（4%製剤）は、10 mg あるいは50 mg 注射液（1%製剤）の4倍濃度であるので、1%製剤から4%製剤への切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。 （硬膜外投与の場合） 1.200 mg 注射液（4%製剤）は硬膜外投与には使用しないこと。 2.オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者に、対しては、初回投与時には、24時間以内の総投与量が10 mgを超えないこと。 3.硬膜外投与で十分な鎮痛効果が得られず、さらに追加投与が必要な場合には、患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。 （くも膜下投与の場合） 1.200 mg 注射液（4%製剤）はくも膜下投与には使用せず、原則として10 mg 注射液（1%製剤）を使用すること。 2.患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。 3.原則として追加投与や持続投与は行わないが、他の方法で鎮痛効果が得られない場合には、患者の状態を観察しながら、安全性上問題がないと判断できる場合にのみ、その実施を考慮すること。

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック [®] 坐剤 10 mg, アンペック [®] 坐剤 20 mg, アンペック [®] 坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック [®] 注 10 mg, アンペック [®] 注 50 mg
	(6)1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。			
警 告	—	—	—	本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。
禁 忌（右の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症のある患者	1.重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2.気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3.重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 4.慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 5.痙れん状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7.本剤の成分およびアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8.出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	1.重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2.気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3.重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 4.慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 5.痙れん状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7.本剤の成分およびアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者	（皮下・静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通） 1.重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2.気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3.重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 4.慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 5.痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7.アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8.出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕 （硬膜外投与の場合） 1.注射部位又はその周辺に炎症のある患者〔化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。〕 2.敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕 （くも膜下投与の場合） 1.注射部位又はその周辺に炎症のある患者〔化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。〕 2.敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕 3.中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕 4.脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕
原則禁忌（右の患者には投与しないことを原則とする）	—	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	—	（皮下・静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通） 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック®坐剤 10 mg, アンペック®坐剤 20 mg, アンペック®坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック®注 10 mg, アンペック®注 50 mg
が、特に必要とする場合には慎重に投与すること)				
使用上の注意	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある.] (2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある.] (3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある.] (4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照).] (5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある.] (6)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある.] (7)薬物依存の既往歴がある患者[依存性を生じやすい.] (8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある.〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある.〕 (7)甲状腺機能低下症(粘液性水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウスまたは最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15)痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある.〕 (16)胆のう障害および胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある.〕 (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.〕 (18)ジドブジン(アジドチミジン)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある.〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある.〕 (7)甲状腺機能低下症(粘液性水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウスまたは最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15)痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある.〕 (16)胆のう障害および胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある.〕 (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.〕 (18)ジドブジン(アジドチミジン)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)(皮下・静脈内、硬膜外及びびくも膜下投与共通) (1)心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある.〕 (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある.〕 (7)甲状腺機能低下症(粘液性水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.〕 (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15)痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある.〕 (16)胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある.〕 (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.〕 (18)ジドブジン(アジドチミジン)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (硬膜外投与の場合) (1)中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄

販 売 名	イーフェン [®] パッカカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック [®] 坐剤 10 mg, アンペック [®] 坐剤 20 mg, アンペック [®] 坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック [®] 注 10 mg, アンペック [®] 注 50 mg
				瘍等)の患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕 (2)脊髄・脊椎に結核, 脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある.〕 (3)血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者〔出血しやすく, 血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある.〕 (4)脊柱に著明な変形のある患者〔脊髄や神経根の損傷のおそれがある.〕 (くも膜下投与の場合) (1)血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者〔出血しやすく, 血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある.〕 (2)脊柱に著明な変形のある患者〔脊髄や神経根の損傷のおそれがある.〕
	2.重要な基本的注意 (1)本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと. (2)本剤の使用開始にあたっては, 主な副作用, 具体的な使用方法, 使用時の注意点, 保管方法等を患者等に対して十分に説明し, 理解を得た上で使用を開始すること. 特に呼吸抑制, 意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること(「適用上の注意」の項参照). (3)本剤を増量する場合には, 副作用に十分注意すること. (4)連用により薬物依存を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 慎重に投与すること. また, 乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため, これらを防止するため観察を十分に行うこと. (5)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には, 本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため, 観察を十分に行い慎重に投与すること(「相互作用」の項参照). (6)眠気, めまいが起こることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること. (7)本剤を投与する場合には, 便秘に対する対策	2.重要な基本的注意 (1)連用により薬物依存を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 慎重に投与すること.〔「副作用」(1)-1)の項参照〕 (2)眠気, 眩暈が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること.	2.重要な基本的注意 (1)連用により薬物依存を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 慎重に投与すること.〔「副作用」(1)-1)の項参照〕 (2)眠気, 眩暈が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること. (3)本剤を増量する場合には, 予想される副作用(便秘, 嘔気, 眠気等)に対する対策をあらかじめ考慮するなど副作用に十分注意すること.	2.重要な基本的注意 (皮下・静脈内, 硬膜外及びくも膜下投与共通) (1)連用により薬物依存を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 慎重に投与すること(「副作用」の項参照). (2)眠気, 眩暈が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること. (硬膜外投与の場合) (1)本剤の使用に際しては, 初回投与あるいは導入時から, 鎮痛状態が安定し, 安全性上問題ないと判断できるまでは, 必ず気道確保, 呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で, 厳重な管理の下に使用すること. (2)重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので, 十分に注意すること. (3)硬膜外腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘍が生じることがあるので, 十分に注意すること(「副作用」の項参照). (くも膜下投与の場合) (1)本剤の使用に際しては, 必ず気道確保, 呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で, 厳重な管理の下に使用すること. (2)重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので, 十分に注意すること. (3)くも膜下腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘍が生じることがあるので,

販 売 名	イーフェン [®] パッカカル錠 50 μg、イーフェン [®] パッカカル錠 100 μg、イーフェン [®] パッカカル錠 200 μg、イーフェン [®] パッカカル錠 400 μg、イーフェン [®] パッカカル錠 600 μg、イーフェン [®] パッカカル錠 800 μg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg「DSP」	アンペック [®] 坐剤 10 mg、アンペック [®] 坐剤 20 mg、アンペック [®] 坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「第一三共」、モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「シオノギ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「タナベ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg「タナベ」 V アンペック [®] 注 10 mg、アンペック [®] 注 50 mg で、十分に注意すること（「副作用」の項参照）。																		
	として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (8)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。																					
3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意(併用に注意すること)																						
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール オピオイド系薬剤</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。</td></tr><tr><td>CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)</td><td>本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性がある。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。</td></tr></table>					薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。	CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性がある。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。																				
CYP3A4を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																				
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。																				
CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性がある。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。																				
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）																						
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧および顕著な鎮静または昏睡が起こることがある。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強する。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用を増強させることがある。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。</td><td>相加的に抗コリン作用が増強する。</td></tr><tr><td>ジドブジン（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。</td><td>本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。</td></tr><tr><td>ブプレニルフィン</td><td>ブプレニルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。</td><td>ブプレニルフィンは解離の遅い部分的μ受容体作動薬で、モルヒネの投与前にブプレニルフィンを投与すると、その治療効果を減弱させる。</td></tr></table>					薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧および顕著な鎮静または昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強させることがある。	機序は不明である。	抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強する。	ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。	ブプレニルフィン	ブプレニルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレニルフィンは解離の遅い部分的μ受容体作動薬で、モルヒネの投与前にブプレニルフィンを投与すると、その治療効果を減弱させる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧および顕著な鎮静または昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。																				
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強させることがある。	機序は不明である。																				
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強する。																				
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。																				
ブプレニルフィン	ブプレニルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレニルフィンは解離の遅い部分的μ受容体作動薬で、モルヒネの投与前にブプレニルフィンを投与すると、その治療効果を減弱させる。																				
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）																						
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強される。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。</td><td>相加的に抗コリン作用が増強される。</td></tr><tr><td>ジドブジン（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンのクリアランスを低下させる。</td><td>本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。</td></tr><tr><td>ブプレニルフィン</td><td>ブプレニルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。</td><td>オピオイドμ受容体での拮抗作用。</td></tr></table>					薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序は不明である。	抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。	ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンのクリアランスを低下させる。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。	ブプレニルフィン	ブプレニルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	オピオイドμ受容体での拮抗作用。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。																				
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序は不明である。																				
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。																				
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンのクリアランスを低下させる。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。																				
ブプレニルフィン	ブプレニルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	オピオイドμ受容体での拮抗作用。																				
水溶性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤																						
インドメタシン坐剤（水溶性基剤）との併用で、基剤の影響により本剤の直腸内の水分が水溶性基剤の溶解に消費されるため、モルヒネの溶解が不十分となる。																						

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg		モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」		アンペック [®] 坐剤 10 mg, アンペック [®] 坐剤 20 mg, アンペック [®] 坐剤 30 mg		I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック [®] 注 10 mg, アンペック [®] 注 50 mg																
	<table><tr><td></td><td>があるため、本剤の用量を適宜調節すること。</td><td></td></tr><tr><td>キニジン</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。</td></tr></table>		があるため、本剤の用量を適宜調節すること。		キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。			<table><tr><td>インドメタシン等</td><td>吸収が低下するとの報告がある。</td><td>分になると考えられている。</td></tr><tr><td>油脂性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤ジクロフェナク等</td><td>ジクロフェナク坐剤との併用で、主薬の影響により本剤の吸収が上昇するとの報告がある。</td><td>非ステロイド性消炎鎮痛剤が直腸粘膜の透過性を亢進することによると考えられている。</td></tr></table>	インドメタシン等	吸収が低下するとの報告がある。	分になると考えられている。	油脂性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤ジクロフェナク等	ジクロフェナク坐剤との併用で、主薬の影響により本剤の吸収が上昇するとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤が直腸粘膜の透過性を亢進することによると考えられている。							
	があるため、本剤の用量を適宜調節すること。																						
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。																					
インドメタシン等	吸収が低下するとの報告がある。	分になると考えられている。																					
油脂性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤ジクロフェナク等	ジクロフェナク坐剤との併用で、主薬の影響により本剤の吸収が上昇するとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤が直腸粘膜の透過性を亢進することによると考えられている。																					
4.副作用 承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数 205 例中 85 例(41.5%)に副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠 17.1%, 悪心 8.3%, 嘔吐及び浮動性めまい各 6.8%等であった。(承認時) (1)重大な副作用 1) 依存性 (頻度不明 ^{注 1)}):連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある。 また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 2) 呼吸抑制 (頻度不明 ^{注 1)}):呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)が有効である。 3) 意識障害 (頻度不明 ^{注 1)}):意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明 ^{注 1)}):ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 痙攣 (頻度不明 ^{注 1)}):痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 1)海外でのみ報告された副作用又は他のフェ			4.副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用 1) 依存性 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2)呼吸抑制 呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。 3)錯乱、せん妄 錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4)無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 5)麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 (2)その他の副作用 <table><tr><th>分類</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>循環器</td><td>不整脈、血圧変動、顔面潮紅</td></tr></table>			分類	頻度不明	循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅	4.副作用 承認までの臨床試験 268 例および使用成績調査・特別調査 1254 例の合計 1522 例中 447 例(29.4%)に副作用がみられ、主なものは悪心・嘔吐(16.8%), 便秘(12.7%), 眠気(8.7%)等であった。(剤型追加承認時) (1)重大な副作用 1) 依存性 (0.2%) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2)呼吸抑制 (0.8%) 呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。 3)錯乱、せん妄 (0.2%), せん妄 (0.1%未満) 錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4)無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫 (いずれも0.1%未満) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 5)麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸 (いずれも0.1%未満) 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があ			4.副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用 (頻度不明) 1) 依存性 :連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2) 呼吸抑制 :呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。 3) 錯乱、譫妄 :錯乱、譫妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫 :無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 5) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸 :炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 (2)その他の副作用 <table><tr><th></th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>循環器</td><td>不整脈、血圧変動、顔面潮紅</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘、口渇</td></tr></table>				頻度不明	循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅	精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗	消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇
分類	頻度不明																						
循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅																						
	頻度不明																						
循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅																						
精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗																						
消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇																						

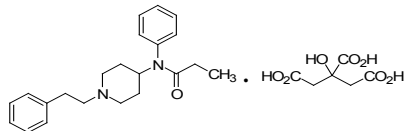
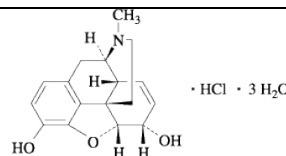
販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 μg, イーフェン®パッカル錠 100 μg, イーフェン®パッカル錠 200 μg, イーフェン®パッカル錠 400 μg, イーフェン®パッカル錠 600 μg, イーフェン®パッカル錠 800 μg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック®坐剤 10 mg, アンペック®坐剤 20 mg, アンペック®坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック®注 10 mg, アンペック®注 50 mg																																																																																																									
	ンタニル製剤で認められた副作用。 (2)その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度 分類</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明²⁾</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 低血圧</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸数減少</td><td>低酸素症</td><td>睡眠時無呼吸症候群</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠, めまい</td><td></td><td>頭痛, せん妄, 多幸気分, 幻覚</td><td>錯乱状態, 鎮静, 精神状態変化, うつ病, 不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心, 嘔吐</td><td>便秘, 口内炎, 口内乾燥</td><td>口唇炎, 下痢</td><td>出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応, 腹痛, イレウス, 胃食道逆流疾患, 味覚異常</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>血中ビリルビン増加, γ-GTP 増加</td><td>ALT(GPT) 増加, AST(GOT) 増加, ALP 増加</td><td>胆管拡張</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿困難</td><td></td><td>尿閉</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>紅斑, そう痒症</td><td>皮膚乾燥</td><td>多汗症</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>目の異常感</td><td>霧視</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加</td><td>発熱, 口渇, ほてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少</td><td>性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振</td></tr></table> 注 2)海外でのみ報告された副作用。	頻度 分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾	血液		貧血			循環器			徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 低血圧		呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群	精神神経系	眠気・傾眠, めまい		頭痛, せん妄, 多幸気分, 幻覚	錯乱状態, 鎮静, 精神状態変化, うつ病, 不安	消化器	悪心, 嘔吐	便秘, 口内炎, 口内乾燥	口唇炎, 下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応, 腹痛, イレウス, 胃食道逆流疾患, 味覚異常	肝臓		血中ビリルビン増加, γ-GTP 増加	ALT(GPT) 増加, AST(GOT) 増加, ALP 増加	胆管拡張	泌尿器		排尿困難		尿閉	皮膚		紅斑, そう痒症	皮膚乾燥	多汗症	眼			目の異常感	霧視	その他		倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加	発熱, 口渇, ほてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少	性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振	<table><tr><td>精神神経系</td><td>眠気, 眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心, 嘔吐, 便秘, 口渇</td></tr><tr><td>過敏症 (注)</td><td>発疹, 痒痒感</td></tr><tr><td>その他</td><td>排尿障害, 頭蓋内圧の亢進</td></tr></table> 注: このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。	精神神経系	眠気, 眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗	消化器	悪心, 嘔吐, 便秘, 口渇	過敏症 (注)	発疹, 痒痒感	その他	排尿障害, 頭蓋内圧の亢進	る。 (2)その他の副作用 <table><tr><th>分類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧変動</td><td>不整脈, 顔面潮紅</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>眩暈, 不安, 不穏, 意識障害, 幻覚, 発汗, 不眠</td><td>興奮, 視調節障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐, 便秘</td><td>食欲不振, 腹部膨満, 直腸粘膜の刺激 (肛門痛, 粘膜びらん等), 口渇</td><td></td></tr><tr><td>過敏症 (注)</td><td></td><td>痒痒感</td><td>発疹</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球減少, 血小板増多, 血小板減少</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT), ALT (GPT), ALP の上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>尿蛋白</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>排尿障害, 全身倦怠感</td><td>頭蓋内圧の亢進</td></tr></table> 注: このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。	分類	5%以上	5%未満	頻度不明	循環器		血圧変動	不整脈, 顔面潮紅	精神神経系	眠気	眩暈, 不安, 不穏, 意識障害, 幻覚, 発汗, 不眠	興奮, 視調節障害	消化器	悪心・嘔吐, 便秘	食欲不振, 腹部膨満, 直腸粘膜の刺激 (肛門痛, 粘膜びらん等), 口渇		過敏症 (注)		痒痒感	発疹	血液		白血球減少, 血小板増多, 血小板減少		肝臓		AST (GOT), ALT (GPT), ALP の上昇		腎臓		尿蛋白		その他		排尿障害, 全身倦怠感	頭蓋内圧の亢進	<table><tr><td>過敏症²⁾</td><td>発疹, そう痒感</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>発赤, 腫脹, 硬結, 疼痛, 肉芽腫等の腫瘍</td></tr><tr><td>その他</td><td>排尿障害, 尿閉, 頭蓋内圧の亢進, 脱力</td></tr></table> 注) 投与を中止すること。	過敏症 ²⁾	発疹, そう痒感	投与部位	発赤, 腫脹, 硬結, 疼痛, 肉芽腫等の腫瘍	その他	排尿障害, 尿閉, 頭蓋内圧の亢進, 脱力
頻度 分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾																																																																																																									
血液		貧血																																																																																																											
循環器			徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 低血圧																																																																																																										
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群																																																																																																									
精神神経系	眠気・傾眠, めまい		頭痛, せん妄, 多幸気分, 幻覚	錯乱状態, 鎮静, 精神状態変化, うつ病, 不安																																																																																																									
消化器	悪心, 嘔吐	便秘, 口内炎, 口内乾燥	口唇炎, 下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応, 腹痛, イレウス, 胃食道逆流疾患, 味覚異常																																																																																																									
肝臓		血中ビリルビン増加, γ-GTP 増加	ALT(GPT) 増加, AST(GOT) 増加, ALP 増加	胆管拡張																																																																																																									
泌尿器		排尿困難		尿閉																																																																																																									
皮膚		紅斑, そう痒症	皮膚乾燥	多汗症																																																																																																									
眼			目の異常感	霧視																																																																																																									
その他		倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加	発熱, 口渇, ほてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少	性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振																																																																																																									
精神神経系	眠気, 眩暈, 不安, 不穏, 興奮, 視調節障害, 発汗																																																																																																												
消化器	悪心, 嘔吐, 便秘, 口渇																																																																																																												
過敏症 (注)	発疹, 痒痒感																																																																																																												
その他	排尿障害, 頭蓋内圧の亢進																																																																																																												
分類	5%以上	5%未満	頻度不明																																																																																																										
循環器		血圧変動	不整脈, 顔面潮紅																																																																																																										
精神神経系	眠気	眩暈, 不安, 不穏, 意識障害, 幻覚, 発汗, 不眠	興奮, 視調節障害																																																																																																										
消化器	悪心・嘔吐, 便秘	食欲不振, 腹部膨満, 直腸粘膜の刺激 (肛門痛, 粘膜びらん等), 口渇																																																																																																											
過敏症 (注)		痒痒感	発疹																																																																																																										
血液		白血球減少, 血小板増多, 血小板減少																																																																																																											
肝臓		AST (GOT), ALT (GPT), ALP の上昇																																																																																																											
腎臓		尿蛋白																																																																																																											
その他		排尿障害, 全身倦怠感	頭蓋内圧の亢進																																																																																																										
過敏症 ²⁾	発疹, そう痒感																																																																																																												
投与部位	発赤, 腫脹, 硬結, 疼痛, 肉芽腫等の腫瘍																																																																																																												
その他	排尿障害, 尿閉, 頭蓋内圧の亢進, 脱力																																																																																																												
5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を		5.高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者		5.高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔一般に高齢																																																																																																									

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンベック [®] 坐剤 10 mg, アンベック [®] 坐剤 20 mg, アンベック [®] 坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンベック [®] 注 10 mg, アンベック [®] 注 50 mg
	観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度半減期の延長が認められる。]	では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]	では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]	者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス、ラット)で胎児奇形(脳脱、軸骨格癒合)が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス、ラット)で胎児奇形(脳脱、軸骨格癒合)が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)	7.小児等への投与 新生児、乳児には、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]	7.小児等への投与 新生児、乳児には、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]	7.小児等への投与 新生児、乳児では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]
	8.過量投与 症状： フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により 重篤な換気低下 を示す。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさませせておく。 (2)麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、 麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短い ので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。	8.過量投与 症状 呼吸抑制、意識不明、痙れん、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸および呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 (2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候または麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うかまたは患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与または他の補助療法を行う。	8.過量投与 症状 呼吸抑制、意識不明、痙れん、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸および呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 (2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候または麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うかまたは患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与または他の補助療法を行う。	8.過量投与 (1)徴候・症状： 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 (2)処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2)麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3)必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック®坐剤 10 mg, アンペック®坐剤 20 mg, アンペック®坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック®注 10 mg, アンペック®注 50 mg
	(4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。 9.適用上の注意 (1) 交付時 1)強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)誤用防止のため、 用量の異なる本剤を同時に交付しないこと 。 3)誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。 4)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 5) 本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせるとともに 、本剤を小児の手の届かないところに保管するよう患者等に指導すること。 6)本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。 7)本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。 8)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。 (2) 使用時 1)ブリストアシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2)ブリストアシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。〔錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。〕	9.適用上の注意 患者等に対する指導 (1)本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (2)PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (3)本剤が不要となった場合には、病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。	9 適用上の注意 (1)投与経路 直腸内投与による外用にのみ使用すること。 (2)投与時期 できるだけ排便後に投与すること。 (3)患者等に対する指導 1)本剤の投与にあたっては、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 2)本剤が不要となった場合には、病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。	9.適用上の注意 (1)調製時 ：低温下では結晶が析出することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、溶解後使用する。 (2)皮下及び静脈内投与時 ： 投与経路 ：モルヒネ製剤の疼痛における臨床使用方法としては経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。 投与速度 ：急速静注により、アナフィラキシー様症状、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。 (3)硬膜外投与時 ： 調製時 ：5～10 mL の生理食塩液等に希釈し投与すること。持続投与する場合には、生理食塩液等に希釈し投与すること。 投与時 ： 1)注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。 2)試験的に注入 (test dose) し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。 (4)くも膜下投与時 ： 調製時 ：生理食塩液等に希釈し投与すること。 なお、本剤と混合又は希釈する液の種類及び比重により鎮痛効果の持続時間、鎮痛領域(分節性)に違いが生じる可能性があるため、疼痛の種類、患者の状態に応じて適切な希釈液を選択すること。 投与時 ： 1)髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること。(脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。) 2)まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg	モルヒネ塩酸塩錠 10 mg 「DSP」	アンペック [®] 坐剤 10 mg, アンペック [®] 坐剤 20 mg, アンペック [®] 坐剤 30 mg	I モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「第一三共」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タケダ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「シオノギ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg 「タナベ」, モルヒネ塩酸塩注射液 50 mg 「タナベ」 V アンペック [®] 注 10 mg, アンペック [®] 注 50 mg
	3)本剤は吸湿性を有するため、ブリストアシートは必ず使用直前に開封すること。 4)本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。 5)口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。 6)本剤が溶けるまで、上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また、30 分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。 7)本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。 (3) 使用後 途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること。 (4) 保管方法等 本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。			(5)アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (6)患者等に対する指導：本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。
添付文書の作成年月日	—	2009 年 9 月改訂	2009 年 8 月改訂	I 2009 年 6 月改訂 II 2009 年 7 月改訂 III 2009 年 6 月改訂 IV 2010 年 10 月改訂 V 2009 年 7 月改訂
備 考	本剤	—	—	—

表 1.7-5 同種同効品一覧表

販 売 名	イーフェン®バツカル錠 50 µg, イーフェン®バツカル錠 100 µg, イーフェン®バツカル錠 200 µg, イーフェン®バツカル錠 400 µg, イーフェン®バツカル錠 600 µg, イーフェン®バツカル錠 800 µg			I モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タナベ」 V アンベック®注 200 mg																																										
一 般 的 名 称	フェンタニルクエン酸塩			モルヒネ塩酸塩水和物																																										
会 社 名	帝國製薬株式会社			I 第一三共プロファーマ株式会社 II 武田薬品工業株式会社 III 塩野義製薬株式会社 IV 田辺三菱製薬株式会社 V 大日本住友製薬株式会社																																										
承認年月日	－			I 2001 年 2 月 14 日 II 2001 年 2 月 14 日 III 2001 年 2 月 14 日 IV 2001 年 2 月 14 日 V 2001 年 2 月 14 日																																										
再評価年月日	－			－																																										
再審査年月日	－			－																																										
規 制 区 分	劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品			劇薬, 麻薬, 処方せん医薬品																																										
化学構造式																																														
剤 形 ・ 含 量	<table><tr><td colspan="2">販売名</td><td>イーフェンバツカル錠 50 µg</td><td>イーフェンバツカル錠 100 µg</td></tr><tr><td colspan="2">剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するバツカル錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)</td><td>78.55 µg (50 µg)</td><td>157.1 µg (100 µg)</td></tr><tr><td colspan="2">販売名</td><td>イーフェンバツカル錠 200 µg</td><td>イーフェンバツカル錠 400 µg</td></tr><tr><td colspan="2">剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するバツカル錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)</td><td>314.2 µg (200 µg)</td><td>628.4 µg (400 µg)</td></tr><tr><td colspan="2">販売名</td><td>イーフェンバツカル錠 600 µg</td><td>イーフェンバツカル錠 800 µg</td></tr><tr><td colspan="2">剤形</td><td colspan="2">発泡性を有するバツカル錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)</td><td>942.7 µg (600 µg)</td><td>1256.9 µg (800 µg)</td></tr></table>			販売名		イーフェンバツカル錠 50 µg	イーフェンバツカル錠 100 µg	剤形		発泡性を有するバツカル錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	78.55 µg (50 µg)	157.1 µg (100 µg)	販売名		イーフェンバツカル錠 200 µg	イーフェンバツカル錠 400 µg	剤形		発泡性を有するバツカル錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	314.2 µg (200 µg)	628.4 µg (400 µg)	販売名		イーフェンバツカル錠 600 µg	イーフェンバツカル錠 800 µg	剤形		発泡性を有するバツカル錠		成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	942.7 µg (600 µg)	1256.9 µg (800 µg)	<table><tr><td>販売名</td><td>モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg, アンベック注 200 mg</td></tr><tr><td>剤形</td><td>アンプル</td></tr><tr><td>成分・含量</td><td>モルヒネ塩酸塩水和物 (日局) 200 mg/5mL</td></tr></table>	販売名	モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg, アンベック注 200 mg	剤形	アンプル	成分・含量	モルヒネ塩酸塩水和物 (日局) 200 mg/5mL
販売名		イーフェンバツカル錠 50 µg	イーフェンバツカル錠 100 µg																																											
剤形		発泡性を有するバツカル錠																																												
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	78.55 µg (50 µg)	157.1 µg (100 µg)																																											
販売名		イーフェンバツカル錠 200 µg	イーフェンバツカル錠 400 µg																																											
剤形		発泡性を有するバツカル錠																																												
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	314.2 µg (200 µg)	628.4 µg (400 µg)																																											
販売名		イーフェンバツカル錠 600 µg	イーフェンバツカル錠 800 µg																																											
剤形		発泡性を有するバツカル錠																																												
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	942.7 µg (600 µg)	1256.9 µg (800 µg)																																											
販売名	モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg, アンベック注 200 mg																																													
剤形	アンプル																																													
成分・含量	モルヒネ塩酸塩水和物 (日局) 200 mg/5mL																																													
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			激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 激しい咳嗽発作における鎮咳 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制 麻酔前投薬, 麻酔の補助 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛																																										
効能・効果に 関連する使用 上 の 注 意	1. 本剤は, 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で, かつ強オピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤, オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)に対してのみ投与すること. 2. 定時投与とされている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者 (モルヒネ経口剤 30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者) における本剤の使用経験は限られているため, 本剤の必要性を慎重に検討した上で, 副作用の発現に十分注意すること.			－																																										

販 売 名	イーフェン®バツカル錠 50 µg, イーフェン®バツカル錠 100 µg, イーフェン®バツカル錠 200 µg, イーフェン®バツカル錠 400 µg, イーフェン®バツカル錠 600 µg, イーフェン®バツカル錠 800 µg	I モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タナベ」 V アンベック®注 200 mg
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。	通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1 回 5～10 mg を皮下に注射する。また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。なお、年齢、症状により適宜増減する。 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1 回 50～200 mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 処方時 (1)突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。 (2)誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。 2. 投与方法 本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥んだり、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。 3. 開始用量 (1)定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤30 mg/日以上60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1回の突出痛に対してフェンタニルとして50 µgから投与を開始することが望ましい。 (2)すべての患者において開始用量は1回の突出痛に対してフェンタニルとして50又は100 µgであり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回50又は100 µgから投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。 4. 用量調節と維持 (1)1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。 (2)1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。 (3)1回あたりの投与錠数は4錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。 (4)定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。 (5)1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回800 µgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。 (6)1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。	1.本剤（4%製剤） は、10 mg あるいは 50 mg 注射液（1%製剤）の 4 倍濃度 であるので、1%製剤から4%製剤への切り替えにあたっては、持続注入器の 注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないよう に注意して使用すること。 2.本剤（4%製剤） は、 皮下又は静脈内注射にのみ使用すること 。（硬膜外及びくも膜下投与には使用しないこと。）
警 告	—	—
禁 忌（右の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症のある患者	1.重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する.〕 2.気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる.〕 3.重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある.〕 4.慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する.〕 5.痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果がある.〕 6.急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する.〕 7.アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8.出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者

販 売 名	イーフェン [®] パッカカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカカル錠 800 µg	I モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タナベ」 V アンベック [®] 注 200 mg
		では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある.] 細菌性下痢のある患者 [治療期間の延長をきたすおそれがある.]
原則禁忌（右の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	－	
使用上の注意	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある.] (2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある.] (3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある.] (4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照).] (5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある.] (6)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある.] (7)薬物依存の既往歴がある患者[依存性を生じやすい.] (8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照) 2.重要な基本的注意 (1)本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。 (2)本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること(「適用上の注意」の項参照)。 (3)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (4)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 (5)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること(「相互作用」の項参照)。 (6)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (7)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (8)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)心機能障害のある患者 [循環不全を増強するおそれがある.] (2)呼吸機能障害のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある.] (3)肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある.] (4)脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.] (5)ショック状態にある患者 [循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.] (6)代謝性アシドーシスのある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある.] (7)甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者 [呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.] (8)副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.] (9)薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい.] (10)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (11)新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照） (12)衰弱者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている.] (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者 [排尿障害を増悪することがある.] (14)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者 [消化管運動を抑制する.] (15)痙攣の既往歴のある患者 [痙攣を誘発するおそれがある.] (16)胆嚢障害及び胆石のある患者 [胆道痙攣を起こすことがある.] (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者 [連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある.] (18)ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 (2)眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

販 売 名	イーフェン [®] パッカル錠 50 µg, イーフェン [®] パッカル錠 100 µg, イーフェン [®] パッカル錠 200 µg, イーフェン [®] パッカル錠 400 µg, イーフェン [®] パッカル錠 600 µg, イーフェン [®] パッカル錠 800 µg		I モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タナベ」 V アンベック [®] 注 200 mg																																				
	に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照).																																						
	3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。</td></tr><tr><td>CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>CYP3A4 を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)</td><td>本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>キノジン</td><td>本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td>小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。	CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。	キノジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。	3.相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β-遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強される。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。</td><td>相加的に抗コリン作用が増強される。</td></tr><tr><td>ジドブジン (アジドチミジン)</td><td>ジドブジンのクリアランスを低下させる。</td><td>ジドブジンのグルクロン酸結合が競合的に阻害され、ジドブジンの代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ブプレノルフィン</td><td>ブプレノルフィンの高用量(8mg 連続皮下投与)において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。</td><td>オピオイド μ-受容体での拮抗作用。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β-遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明	抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。	ジドブジン (アジドチミジン)	ジドブジンのクリアランスを低下させる。	ジドブジンのグルクロン酸結合が競合的に阻害され、ジドブジンの代謝が阻害される。	ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量(8mg 連続皮下投与)において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	オピオイド μ-受容体での拮抗作用。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。																																					
CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																					
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。																																					
CYP3A4 を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。																																					
キノジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。																																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β-遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。																																					
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明																																					
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。																																					
ジドブジン (アジドチミジン)	ジドブジンのクリアランスを低下させる。	ジドブジンのグルクロン酸結合が競合的に阻害され、ジドブジンの代謝が阻害される。																																					
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量(8mg 連続皮下投与)において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	オピオイド μ-受容体での拮抗作用。																																					
	4.副作用 承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数 205 例中 85 例(41.5%)に副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠 17.1%、悪心 8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各 6.8%等であった。(承認時) (1)重大な副作用 1) 依存性 (頻度不明 ^{注1)})：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 2) 呼吸抑制 (頻度不明 ^{注1)})：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)が有効である。 3) 意識障害 (頻度不明 ^{注1)})：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明 ^{注1)})：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 痙攣 (頻度不明 ^{注1)})：痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 1)海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。		4.副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用 （頻度不明） 1) 依存性 ：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1 日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2) 呼吸抑制 ：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。 3) 錯乱、譫妄 ：錯乱、譫妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫 ：無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 5) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸 ：炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 (2)その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>循環器</td><td>不整脈、血圧変動、顔面潮紅</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘、口渇</td></tr></table>		頻度不明	循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅	精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗	消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇																												
	頻度不明																																						
循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅																																						
精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗																																						
消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇																																						

販 売 名	イーフェン®パッカル錠 50 µg, イーフェン®パッカル錠 100 µg, イーフェン®パッカル錠 200 µg, イーフェン®パッカル錠 400 µg, イーフェン®パッカル錠 600 µg, イーフェン®パッカル錠 800 µg				I モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タナベ」 V アンベック®注 200 mg																																																						
	(2)その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				<table><tr><td>過敏症²⁾</td><td>発疹、そう痒感</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>発赤、腫脹、硬結、疼痛</td></tr><tr><td>その他</td><td>排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力</td></tr></table> 注)投与を中止すること。	過敏症²⁾	発疹、そう痒感	投与部位	発赤、腫脹、硬結、疼痛	その他	排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力																																																
過敏症²⁾	発疹、そう痒感																																																										
投与部位	発赤、腫脹、硬結、疼痛																																																										
その他	排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力																																																										
	<table><tr><th>分類 \ 頻度</th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明²⁾</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸数減少</td><td>低酸素症</td><td>睡眠時無呼吸症候群</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠、めまい</td><td></td><td>頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚</td><td>錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐</td><td>便秘、口内炎、口内乾燥</td><td>口唇炎、下痢</td><td>出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>血中ビリルビン増加、γ-GTP増加</td><td>ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、ALP増加</td><td>胆管拡張</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿困難</td><td></td><td>尿閉</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>紅斑、そう痒症</td><td>皮膚乾燥</td><td>多汗症</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>目の異常感</td><td>霧視</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加</td><td>発熱、口渇、ほてり、灼熱感、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少</td><td>性腺機能低下、末梢性浮腫、無力症、体重減少、食欲不振</td></tr></table> 注 2)海外でのみ報告された副作用。				分類 \ 頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾	血液		貧血			循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧		呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群	精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安	消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常	肝臓		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、ALP増加	胆管拡張	泌尿器		排尿困難		尿閉	皮膚		紅斑、そう痒症	皮膚乾燥	多汗症	眼			目の異常感	霧視	その他		倦怠感、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加	発熱、口渇、ほてり、灼熱感、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少	性腺機能低下、末梢性浮腫、無力症、体重減少、食欲不振
分類 \ 頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾																																																							
血液		貧血																																																									
循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧																																																								
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群																																																							
精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安																																																							
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常																																																							
肝臓		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、ALP増加	胆管拡張																																																							
泌尿器		排尿困難		尿閉																																																							
皮膚		紅斑、そう痒症	皮膚乾燥	多汗症																																																							
眼			目の異常感	霧視																																																							
その他		倦怠感、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加	発熱、口渇、ほてり、灼熱感、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少	性腺機能低下、末梢性浮腫、無力症、体重減少、食欲不振																																																							
	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度半減期の延長が認められる。]				5.高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]																																																						
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。] (2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]				6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている。] (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]																																																						
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)				7.小児等への投与 新生児、乳児では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]																																																						
	8.過量投与 症状： フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により 重篤な換気低下 を示す。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。 (2)麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、 麻薬拮抗剤の作用持続時間は				8.過量投与 (1)徴候・症状： 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 (2)処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2)麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。																																																						

販 売 名	イーフェン®バツカル錠 50 µg, イーフェン®バツカル錠 100 µg, イーフェン®バツカル錠 200 µg, イーフェン®バツカル錠 400 µg, イーフェン®バツカル錠 600 µg, イーフェン®バツカル錠 800 µg	I モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タナベ」 V アンベック®注 200 mg
	本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 (4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血流量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。 9.適用上の注意 (1) 交付時 1)強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 2)誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に交付しないこと。 3)誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。 4)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 5)本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせるとともに、本剤を小児の手の届かないところに保管するよう患者等に指導すること。 6)本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。 7)本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。 8)口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。 (2) 使用時 1)ブリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2)ブリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。〔錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。〕 3)本剤は吸湿性を有するため、ブリスターシートは必ず使用直前に開封すること。 4)本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。 5)口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。 6)本剤が溶けるまで、上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また、30 分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。 7)本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。 (3) 使用後 途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること。 (4) 保管方法等 本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。	3)必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。 9.適用上の注意 (1)調製時：低温下では結晶が析出することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、溶解後使用する。 (2)投与経路：モルヒネ製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。 (3)投与速度：急速静注により、アナフィラキシー様症状、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。 (4)アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (5)患者等に対する指導：本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。
添付文書の作成年月日	—	I 2009 年 6 月改訂 II 2009 年 7 月改訂 III 2009 年 6 月改訂

販 売 名	イーフェン®バツカル錠 50 µg, イーフェン®バツカル錠 100 µg, イーフェン®バツカル錠 200 µg, イーフェン®バツカル錠 400 µg, イーフェン®バツカル錠 600 µg, イーフェン®バツカル錠 800 µg	I モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「第一三共」 II モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タケダ」 III モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「シオノギ」 IV モルヒネ塩酸塩注射液 200 mg 「タナベ」 V アンベック®注 200 mg
		IV 2010 年 10 月改訂 V 2009 年 9 月改訂
備 考	本剤	—

**イーフェンバッカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg**

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.8 添付文書（案）

帝國製薬株式会社

目次

1.8	添付文書（案）	1
1.8.1	添付文書（案）	1
1.8.2	効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.2	用法・用量（案）及びその設定根拠	9
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	14

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を 2～6 ページに示した.

*添付文書（案）は審査段階のものであり，最新の添付文書を参照すること.

201●年●月作成（第1版）

貯 法：室温保存

使用期限：3年（外箱に表示の使用期限を参照のこと。）

口腔粘膜吸収癌性疼痛治療剤

劇薬、麻薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

イーフェン[®] バッカル錠 50μgイーフェン[®] バッカル錠 100μgイーフェン[®] バッカル錠 200μgイーフェン[®] バッカル錠 400μgイーフェン[®] バッカル錠 600μgイーフェン[®] バッカル錠 800μgE-fen[®] buccal tablet 50μg・100μg・200μg・400μg・600μg・800μg

フェンタニルクエン酸塩 口腔粘膜吸収製剤

日本標準商品分類番号

87 8219

	50 μg	100 μg	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg
承認番号						
薬価収載						
販売開始						

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組 成 ・ 性 状】

		イーフェン [®] バッカル錠					
		50 μg	100 μg	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg
成分・ 含量 (1錠中)	フェンタニ ルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	78.55 μg (50 μg)	157.1 μg (100 μg)	314.2 μg (200 μg)	628.4 μg (400 μg)	942.7 μg (600 μg)	1256.9 μg (800 μg)
添 加 物	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム、無水クエン酸、乾燥炭酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム						
剤 形 ・ 性 状	発泡性を有するバッカル錠である。 白色の円形平板錠である。						
外 形							
直 径 (mm)	6.4、6.4、8.0、8.0、8.0、8.0						
重 量 (mg)	100、100、200、200、200、200						

1錠当たりのNa含有量（添加物由来）：50、100 μg錠中、8 mg
200～800 μg錠中、16 mg

【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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤は、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で、かつ強オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）に対してのみ投与すること。
- 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。

【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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 処方時

- 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。
- 誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。

と。

2. 投与方法

本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥下し、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。

3. 開始用量

- 定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤30 mg/日以上60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1回の突出痛に対してフェンタニルとして50 μgから投与を開始することが望ましい。
- すべての患者において開始用量は1回の突出痛に対してフェンタニルとして50又は100 μgであり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回50又は100 μgから投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。

4. 用量調節と維持

- 1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。
- 1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。
- 1回あたりの投与錠数は4錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。
- 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。
- 1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回800 μgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。
- 1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある。]
- 徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある。]
- 肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。]
- 薬物依存の既往歴がある患者[依存性を生じやすい。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。
- 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること(「適用上の注意」の項参照)。

- (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (4) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- (5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること（「相互作用」の項参照）。
- (6) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。
- (7) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (8) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。
CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。

4. 副作用

承認時まで国内で実施された臨床試験で、総症例数 205 例中 85 例(41.5%)に副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠 17.1%、悪心 8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各 6.8%等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 依存性**(頻度不明^{注1)}): 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- 呼吸抑制**(頻度不明^{注1)}): 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルファン酒石酸塩等)が有効である。
- 意識障害**(頻度不明^{注1)}): 意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明^{注1)}): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 痙攣**(頻度不明^{注1)}): 痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) 海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。

(2) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
血液		貧血		
循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧	
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群
精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常
肝臓		血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、ALP 増加	胆管拡張
泌尿器		排尿困難		尿閉
皮膚		紅斑、そう痒症	皮膚乾燥	多汗症
眼			目の異常感	霧視
その他		倦怠感、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、尿	発熱、口渇、ほてり、灼熱感、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、血	性腺機能低下、末梢性浮腫、無力症、体重減少、食欲不振

		中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加	中尿酸増加、血中アルブミン減少	
--	--	--------------------	-----------------	--

注 2) 海外でのみ報告された副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度半減期の延長が認められる。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

処置：

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- 麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、**麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短い**ので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血流量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

(1) 交付時

- 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- 誤用防止のため、**用量の異なる本剤を同時に交付しないこと**。
- 誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。
- 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- 本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせるとともに、本剤を小児の手の届かないところに保管するよう患者等に指導すること**。
- 本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。
- 本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。
- 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。

(2) 使用時

- プリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- プリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。[錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。]
- 本剤は吸湿性を有するため、プリスターシートは必ず使用前に開封すること。
- 本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。
- 口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。
- 本剤が溶けるまで、上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また、30分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。
- 本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。

(3) 使用後

途中で口腔内から出してしまった場合、**残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること**。

(4) 保管方法等

本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 健康成人における血中濃度

健康成人を対象に、本剤を単回バックル投与（30分で嚥下）したときの平均血中フェンタニル濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示し¹⁾、嚥下しなかったときの薬物動態パラメータ²⁾を表2に示した。いずれの投与法においても血中フェンタニル濃度は本剤の用量に依存した増加を示した。

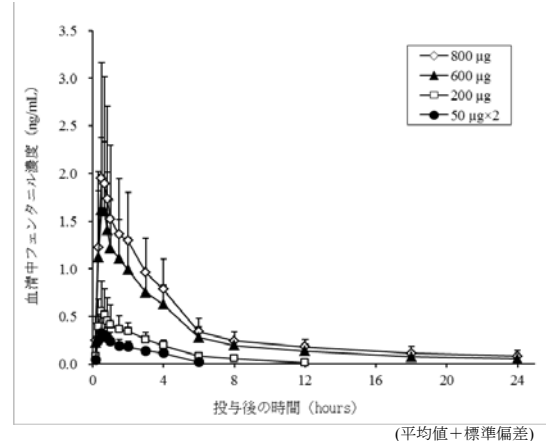


図1 平均血中フェンタニル濃度の経時的推移
(30分で嚥下した場合)

表1 フェンタニルの薬物動態パラメータ
(30分で嚥下した場合)

薬物動態パラメータ	50 µg×2 (N=22)	200 µg (N=22)	600 µg (N=22)	800 µg (N=22)
C _{max} (ng/mL)	0.357 ± 0.160	0.627 ± 0.292	1.885 ± 0.723	2.336 ± 1.058
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.252 ± 0.369 ^{a)}	2.037 ± 0.671	7.999 ± 2.737	10.441 ± 4.452
t _{max} (hr) ^{b)}	0.585 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 3.000)
t _{1/2} (hr)	3.369 ± 2.705 ^{a)}	3.035 ± 1.636	10.174 ± 5.419	10.487 ± 5.193

平均値±標準偏差

錠剤を投与した30分後にも依然錠剤の一部が残存していれば、被験者は嚥下するように指示され、必要に応じて水で嚥下した。

a) N=21

b) 中央値(範囲)

表2 フェンタニルの薬物動態パラメータ
(嚥下しなかった場合)

薬物動態 パラメータ	100 µg (N=21)	200 µg (N=21)	400 µg (N=22)	800 µg (N=21)
C _{max} (ng/mL)	0.45 ± 0.17	0.91 ± 0.22	1.62 ± 0.43	2.99 ± 0.80
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.86 ± 0.47 (N=16)	4.21 ± 0.95 (N=19)	9.18 ± 2.24 (N=18)	17.44 ± 3.88 (N=20)
t _{max} (hr) ^{a)}	1.5 (0.50, 3.00)	1.5 (0.50, 3.00)	1.5 (0.50, 2.00)	1.5 (0.50, 3.00)
t _{1/2} (hr)	2.60 ± 0.940 (N=16)	5.56 ± 3.236 (N=19)	10.44 ± 3.576 (N=18)	10.06 ± 2.954 (N=20)

平均値±標準偏差

錠剤を投与した10分後に薬剤が残っている場合には、薬剤を崩壊させるため投与部位を5分間マッサージし、その後はそのままの状態とした。

a) 中央値(範囲)

(2) 癌性疼痛患者における血清中濃度

癌性突出痛を有する患者を対象に、本剤 100, 200 又は 400 µg を単回バツカル投与したときの平均血清中フェンタニル濃度推移を図2に、薬物動態パラメータを表3に示す。血清中フェンタニル濃度は健康成人と同様の推移を示した³⁾。

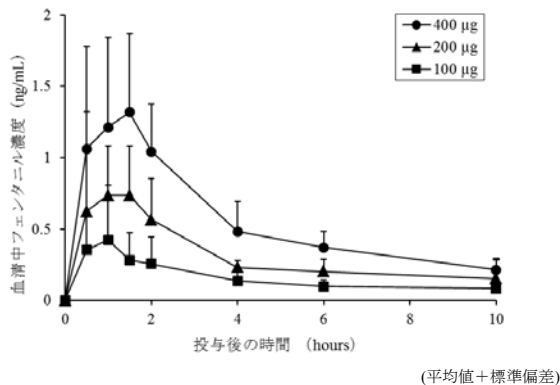


図2 平均血清中フェンタニル濃度の経時的推移

表3 フェンタニルの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	100 µg (N=6)	200 µg (N=6)	400 µg (N=6)
C _{max} (ng/mL)	0.464±0.363	0.939±0.596	1.553±0.665
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2.461±1.136	3.429±1.100 ^{a)}	7.264±1.758
t _{max} (hr) ^{b)}	0.75 (0.5, 1)	1.25 (0.5, 1.5)	1.50 (0.5, 2)
t _{1/2} (hr)	7.69±5.67	5.03±1.00 ^{a)}	5.25±1.87

平均値±標準偏差

a) N=5

b) 中央値(範囲)

(3) バイオアベイラビリティ(外国人のデータ)

本剤をバツカル投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった。総投与量の約50%が口腔粘膜から吸収され、残る半分は嚥下され、その約1/3(総投与量の約1/6)が消化管から吸収されたものと考えられた⁴⁾。

(4) 高齢者における薬物動態(外国人のデータ)

61歳以上の高齢患者(4例)にフェンタニル 10 µg/kg を静脈内投与したとき、50歳未満の患者(5例)に比べてt_{1/2}の明らかな延長(高齢: 945 min, 50歳未満: 265 min)、高い血清中フェンタニル濃度、クリアランスの明らかな減少が認められた(高齢: 275 mL/min, 50歳未満: 991 mL/min)⁵⁾。

(5) 肝障害患者における薬物動態(外国人のデータ)

肝硬変患者(8例)と肝腎機能の正常な患者(13例)にフェンタニルを静脈内投与(5 µg/kg)したとき、フェンタニルの薬物動態パラメータは両者にほとんど差がなかった⁶⁾。

(6) 腎障害患者における薬物動態(外国人のデータ)

腎不全患者8例にフェンタニル 25 µg/kg を静脈内投与したとき、フェンタニルの全身クリアランス(CL)と血液尿素窒素値(BUN)には負の相関が認められた⁷⁾。したがって、BUNが高値を示す腎障害患者ではCLが低下し血清中濃度が上昇する可能性がある。

2. 分布

(1) 組織への分布(参考)

[¹⁴C]フェンタニル(100 µg/kg)をラットに口腔粘膜経由で投与したとき、投与後5分で全身組織への放射能の移行がみられ、投与後30分ではハーダー氏腺、膵臓、脾臓及び腎臓皮質が高く、次いで褐色脂肪、胸腺、脊髄及び唾液腺が高

く、大脳、舌体、心筋、肺及び肝臓もこれらと同程度の放射能濃度であった。投与後24時間では全身の放射能濃度は減少し、盲腸内容物が高かった他、唾液腺、肝臓及び腎臓皮質に放射能が認められ、その他の組織ではほとんど消失した⁸⁾。

(2) 胎児移行性(参考)

妊娠している雌性ヒツジに50, 75及び100 µg のフェンタニルを静脈内に単回投与したとき、胎児の血漿中濃度は投与5分後に最大濃度に到達した後、母体血漿中の約40%の濃度で推移した⁹⁾。

(3) 乳汁移行性

分娩中(妊娠37~41週間)の女性にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与(総投与量: 50~400 µg)したとき、分娩後4及び24時間後の乳汁中にわずかではあるが、フェンタニルが移行することが報告されている¹⁰⁾。

(4) 血漿中蛋白結合率

平衡透析法によって求めたフェンタニルの *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率(最終濃度 10 ng/mL)は84.4%であった¹¹⁾。

3. 代謝(ヒト, *in vitro*)

フェンタニルは肝臓と小腸粘膜においてCYP3A4によって主としてノルフェンタニルへ代謝される¹²⁾。また、動物試験において、ノルフェンタニルの薬理活性はほとんど認められていない¹³⁾。

4. 排泄(外国人データ)

健康被験者に6.4 µg/kg の [³H]フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに総投与放射能の76±3%が尿中に排泄され、投与量の6.4±1.2%が未変化体として排泄された。一方、糞中への放射能の累積排泄率は投与量の9%であり、投与量の1.2±0.3%が未変化体として排泄された¹⁴⁾。

【臨床成績】

日本人癌性疼痛患者を対象とした臨床第III相比較試験¹⁵⁾

対象患者:

定時投与オピオイド薬(経口モルヒネ換算で30~1,000 mg/日相当量)が1週間以上投与され、オピオイド鎮痛剤によりコントロールされている突出痛を1日1~4回有し、患者日誌の記載及び痛み評価が実施可能な日本人癌性疼痛患者

投与方法:

定時投与オピオイド薬として、経口モルヒネ換算で30 mg/日以上60 mg/日未満相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者では本剤50 µg、経口モルヒネ換算で60 mg/日以上1,000 mg/日以下相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者では本剤100 µgを開始用量とし、800 µgを上限として用量漸増を行い、十分な除痛が得られ、耐えられない副作用がない用量を患者個々に決定した(用量漸増期間)。その後決定した用量の実薬6錠とプラセボ3錠を盲検下に投与した(二重盲検期間)。

結果: 投与後30分の疼痛強度変化量(主要評価項目)

投与後30分の疼痛強度変化量において、本剤はプラセボに対して有意な差を認めた。

疼痛強度変化量

投与群	例数	平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差	薬剤間の差 (95%信頼区間) ^{a)}	p値 ^{b)}
本剤	72	2.4 ± 1.0	2.440 ± 0.117	0.401 (0.165 - 0.637)	0.001
プラセボ	72	2.0 ± 1.1	2.039 ± 0.144		

a) 最小二乗平均値における本剤とプラセボの差(95%信頼区間)

b) 個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定

なお、臨床第III相比較試験に先行して実施した日本人癌性疼痛患者を対象とした比較臨床試験では、主要評価項目である投与後30分の疼痛強度変化量で本剤のプラセボに対する優越性を検証することができなかった。この結果を受けて、臨床第III相比較試験では、患者の適格性を判断する観察期間を本剤投与前に設け、用量漸増期間において適切な本剤の有効用量を決定することを目的に有効用量決定基準を変更し、二重盲検期間における投与回数を6回(実薬4錠、プラセボ2錠)から9回(実薬6錠、プラセボ3錠)に変更した。

【 薬 効 薬 理 】

1. 薬理作用

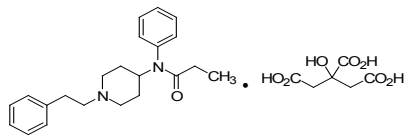
- (1) マウスにおけるテールクランプ試験で、フェンタニルの鎮痛作用($ED_{50} = 80 \mu\text{g/kg}$, 皮下投与)は、投与後 4 分以内に発現, 10~15 分で最大に達し, 45 分後には消失するのに対し, モルヒネ ($ED_{50} = 15 \text{ mg/kg}$, 皮下投与) は投与後 15 分以内に発現, 45 分で最大に達した。フェンタニルの作用は, モルヒネよりも速く発現し, 持続時間は短い¹⁶⁾。
- (2) ラットにおけるテールプレッシャー試験($ED_{50} = 20 \mu\text{g/kg}$, 皮下投与)及びブラジキニン誘発疼痛試験($ED_{50} = 8 \mu\text{g/kg}$, 皮下投与)でフェンタニルの用量依存的な鎮痛作用が報告されている¹⁷⁾。
- (3) ウサギを用いて歯髄刺激による体性感覚野誘発電位を指標に鎮痛作用を検討したところ, 本剤の口腔粘膜投与において用量依存的な鎮痛作用を示した¹⁸⁾。

2. 作用機序

チャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させた各オピオイド受容体結合試験の結果, フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して δ オピオイド受容体及び κ オピオイド受容体に比べ 120~220 倍高い親和性が示されている¹⁹⁾ことから, μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられている。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

構造式:



一般名: フェンタニルクエン酸塩(Fentanyl Citrate)

化学名: *N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocation

分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$

分子量: 528.59

融 点: 150~154°C

性 状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく, 水又はエタノール(95)にやや溶けにくく, ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【 包 装 】

イーフェンパッカ錠 50 μg : 20 錠(4 錠/シート×5 枚)
イーフェンパッカ錠 100 μg : 20 錠(4 錠/シート×5 枚)
イーフェンパッカ錠 200 μg : 20 錠(4 錠/シート×5 枚)
イーフェンパッカ錠 400 μg : 20 錠(4 錠/シート×5 枚)
イーフェンパッカ錠 600 μg : 20 錠(4 錠/シート×5 枚)
イーフェンパッカ錠 800 μg : 20 錠(4 錠/シート×5 枚)

【 主要文献及び文献請求先 】

1. 主要文献

- 1) 日本人健康者における用量比例性試験(Cephalon, Inc.社内資料)
- 2) Darwish, M. et al.: Arch Drug Info., **1**, 43 (2008)
- 3) 日本人癌性疼痛患者における臨床薬理試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 4) Darwish, M. et al.: J. Clin Pharmacol., **47**, 343 (2007)
- 5) Bentley, J.B. et al.: Anesth. Analg., **61**, 968 (1982)
- 6) Haberer, J.P. et al.: Br. J. Anaesth., **54**, 1267 (1982)
- 7) Koehntop, D.E. et al.: Pharmacotherapy, **17**, 746 (1997)
- 8) *in vivo* における薬物動態試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 9) Craft, J.B. Jr. et al.: Anesth. Analg., **62**, 894 (1983)
- 10) Leuschen, M.P. et al.: Clin. Pharm., **9**, 336 (1990)
- 11) Meuldermans, W.E. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., **257**, 4 (1982)
- 12) Labroo, R.B. et al.: Drug Metab. Dispos., **25**, 1072 (1997)
- 13) Schneider, E. et al.: Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **334**, 267 (1986)
- 14) McClain, D.A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **28**, 106 (1980)
- 15) 第 III 相二重盲検比較試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 16) Gardocki, J.F. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., **6**, 48 (1964)
- 17) Blane, G.F.: J. Pharm. Pharmacol., **19**, 367 (1967)
- 18) *in vivo* における効力試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 19) Toll, L. et al.: NIDA Res. Monogr., **178**, 440 (1998)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

提携先: Cephalon, Inc.

製造販売元: 帝國製薬株式会社

香川県東かがわ市三本松 567

販売元: 大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町 1-27

1.8.2 効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 申請する効能・効果

本剤の申請する効能・効果を以下に示した。

【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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は，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で，かつ強オピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤，オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)に対してのみ投与すること。

1.8.2.1.2 申請する効能・効果の設定根拠

本剤の有効成分であるフェンタニルクエン酸塩は，モルヒネと同様な薬理作用を有する強力なオピオイド鎮痛剤である．薬理活性成分であるフェンタニルは，中枢神経系の μ オピオイド受容体に対するアゴニスト作用を示す．本邦では，フェンタニルクエン酸塩は注射用製剤であるフェンタネスト[®]（現：フェンタニル注射液）が 1972 年に発売され，日本薬局方にも収載されている．また，フェンタニル経皮吸収型製剤が 2002 年にがん疼痛治療薬として発売され，更に，2010 年には本剤と同投与経路である口腔粘膜吸収剤ががん突出痛治療薬として承認されている．

本剤は，口腔粘膜吸収型のバッカル錠であり，添加剤として炭酸水素ナトリウム，乾燥炭酸ナトリウム及び無水クエン酸が配合されており，本剤が唾液中に溶解すると炭酸水素ナトリウムとクエン酸が中和反応して炭酸ガスを生成する．炭酸ガスの発泡と吸収部位の pH 調節を行うことにより，口腔粘膜からの有効成分の速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティ（BA）が得られることが示されている．また，本剤はがん突出痛治療薬として，既に米国において 2006 年 9 月に承認され，現在，米国，欧州（フランス，ドイツ，英国等の欧州連合加盟国，ノルウェー，アイスランド，リヒテンシュタイン，スイスの計 31 ヶ国）及びコロンビアの計 33 ヶ国で承認されている．

本剤は本邦でもがん突出痛治療薬としての開発を進め，日本人がん患者を対象としたがん突出痛に対するプラセボ対照二重盲検比較試験（10039060 試験：#060 試験）により，その有用性が示された．

#060 試験の対象は，がんの持続的な痛みに対して経口モルヒネ換算で 30～1000 mg/day 相当量の強オピオイドが定時投与され忍容性に問題なく，持続痛がコントロールされている患者で，通常レスキュー薬（経口，直腸内又は静脈内/皮下モルヒネ製剤，経口オキシコドン製剤又は静脈内/皮下フェンタニル製剤）によってコントロールされている突出痛を 1 日平均 1～4 回程度有している患者とした．用量漸増期間では，がん突出痛に対して OVF 50 又は 100 μ g から用量漸増を開始し，患者ごとの有効用量が決定するまで最高 800 μ g までの漸増を行い有効性及び安全性を検討した．また，用量漸増は同一規格の製剤（OVF 50，100 及び 200 μ g 錠）を複数錠投与することにより行った．

二重盲検期間では、9 回のがん突出痛に対して決定した有効用量の治験薬（OVF 又はプラセボ）を 1 錠ずつ計 9 錠投与し有効性を検討した。二重盲検期間用の 9 錠の治験薬は、6 錠の実薬と 3 錠のプラセボを無作為に割り付け、割り付けられた順番に患者へ投与した。その結果、患者ごとに用量漸増期間で決定した用量を用いた二重盲検期間では、主要エンドポイントの治験薬投与後 30 分の疼痛強度変化量（PID₃₀）で、プラセボに対する優越性が検証され、OVF のがん突出痛に対する鎮痛効果が確認された。また、本剤投与後 15 分の除痛に関しては、PID₁₅ で本剤はプラセボに対して有意な差を認めなかったものの、疼痛強度変化率（PID₁₅%）及び疼痛改善度（PR₁₅）では、プラセボに対して有意な差を認めており、15 分からの早期の除痛が期待できると考えられる（2.5.4.3.1.3 及び 2.7.3.2.1.1 参照）。

また、国内第 III 相試験（#060 試験，10039040 試験：#040 試験及び 10039050 試験：#050 試験）の有効用量決定率は、それぞれ 74.3%，87.1%及び 80.6%であり、3 試験併合で約 80%の患者で有効用量が決定した。そのときに定時投与されている強オピオイド（ATC オピオイド）の種類（モルヒネ製剤，オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）別の有効用量決定率は、3 試験併合でそれぞれ 75.0%，76.3%及び 85.2%であり、ATC オピオイド種類別で大きな差はなかった（2.5.4.3.1.1 及び 2.7.3.3.2.1.1 参照）。また、3 試験（全試験期間）での ATC オピオイド種類別の有害事象発現割合は、モルヒネ製剤，オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤ではそれぞれ 91.7%（11/12 名），93.6%（88/94 名）及び 97.8%（88/90 名）であり、副作用ではそれぞれ 50.0%（6/12 名），31.9%（30/94 名）及び 51.1%（46/90 名）であった。モルヒネ製剤使用患者数が他の ATC オピオイド製剤使用患者数と比較してかなり少ないため、特別な傾向は見いだせなかったが、使用患者数が同程度のオキシコドン製剤とフェンタニル製剤では、有害事象又は副作用の発現割合に大きな差は認められなかった（2.5.5.6.2 参照）。

これらのことより、本剤は定時投与されている強オピオイドの種類にかかわらず、有効性が期待でき、安全性にも問題ないことから、効能・効果を「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」とした。

「効能・効果に関連する使用上の注意」

本剤は、既存のレスキュー薬（モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤）とは異なり、定時投与としての使用は行わないこと、また、オピオイドに忍容性のない患者に投与すると重篤な呼吸抑制が発現するおそれがあることより、「本剤は、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で、かつ強オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤，オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）に対してのみ投与すること。」を設定した。また、機構による審査の結果、「定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤 30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。」を設定することとした。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 申請する用法・用量

本剤の申請する用法・用量を以下に示した。

【用法・用量】

通常、成人にはフェンタニルとして1回50又は100 µgを開始用量とし、1回の突出痛に対して本剤をバッカル部位に投与する。また、症状に応じ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漸増して用量を調節する。

用量調節時に1回の突出痛に対して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の本剤を1回追加投与できるが、1回の突出痛に対して最大2回の投与を限度とする。

なお、本剤は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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 投与方法

- (1) 本剤をバッカル部位(上大白歯の歯茎と頬との間)にはさみこむように置き、溶解させる。
- (2) 本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、噛まずに使用すること(口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある)。

2. 用量調節と維持

- (1) 本剤の開始用量は、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤(次表を参照)により、1回50又は100 µgを使用すること。また、モルヒネ経口剤30 mg/日未満、オキシコドン経口剤20 mg/日未満、フェンタニル経皮吸収型製剤0.3 mg/日未満(定常状態における推定平均吸収量)、又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では本剤の使用経験はないため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意し、投与すること。

本剤 開始 用量 (/回)	定時投与中の強オピオイド鎮痛剤 ^{注1)}		
	モルヒネ経口剤投与量 (mg/日)	オキシコドン 経口剤投与量(mg/日)	フェンタニル経皮吸収型製 剤(定常状態における推定 平均吸収量: mg/日)
50 µg	～60 未満	～40 未満	～0.7 未満
100 µg	60～	40～	0.7～

注1) 他のオピオイド鎮痛剤の場合は同等の鎮痛効果を示す換算量

- (2) 他のフェンタニル口腔粘膜吸収製剤から本剤に変更する場合でも、開始用量は必ず1回50又は100 µgから投与すること(同じフェンタニル量でも本剤と吸収が異なるため)。
- (3) 1回の突出痛に対して十分な鎮痛効果が得られるよう、患者毎に用量調節を行うこと。
- (4) 複数錠を用いて用量調節する場合は、最高4錠(左右のバッカル部位に2錠ずつ)までとし、患者には常に同一用量の本剤のみを持たせること。またその場合、用量調節後は同じ用量の1錠を投与することが望ましい。
- (5) 本剤の投与間隔は、用量調節時における追加投与を除き、4時間以上あけることが望ましい。
- (6) 1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回の突出痛で続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。
- (7) 1日に5回以上の突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

(8) 1回の突出痛に対してフェンタニルとして800 µgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。

1.8.2.2.1 申請する用法・用量の設定根拠

海外臨床試験では、定時投与されている強オピオイドが経口モルヒネ換算 60 mg/day 相当量以上の患者を対象とし、最低用量の 100 µg から 200, 400, 600 µg の順で用量漸増を行い、800 µg を上限として有効用量を決定した。そのときの本剤の有効用量と強オピオイドの定時投与量との間に、相関性はなかった。また、有効用量決定率は 2 つの比較試験（099-14 試験及び 3039 試験）でそれぞれ、65.0%及び 69.6%であった（2.7.3.2.2 参照）。一方、国内第 III 相試験（#060, #040 及び#050 試験）でも海外臨床試験と同様の用量漸増法で実施したが、本邦では海外の臨床試験で用いられていない用量として本剤の 50 µg を加えている。これは海外臨床試験では、強オピオイド定時投与量として経口モルヒネ換算 60 mg/day 相当量以上の患者（高 ATC 群：60～1000 mg/day）を対象としているのに対し、本邦ではそれより低い定時投与量（低 ATC 群：30～<60 mg/day）を投与されている患者も対象としたことにより、安全性及び有効性を考慮して設定した。これにより、国内第 III 相試験（#060, #040 及び#050 試験）では低 ATC 群の患者は 50 µg、高 ATC 群の患者は 100 µg を開始用量とし、100, 200, 400, 600 µg の順で用量漸増を行い、800 µg を上限として有効用量を決定した。その結果、海外と同様に本剤の有効用量と強オピオイドの定時投与量との間には、強い相関性はなく（2.5.4.3.1.1 並びに 2.7.3.3.2.1.1 項 表 2.7.3.3-8 及び図 2.7.3.3-1 参照）、有効用量決定率は、2 つの比較試験（#060 及び#040 試験）で、それぞれ 74.3%及び 87.1%であり、加えて長期投与試験（#050 試験）では 80.6%であった。また、国内第 III 相試験 3 試験（#060, #040 及び#050 試験）を併合した有効用量決定率は 79.7%であり、低 ATC 群では 80.6%、高 ATC 群では 79.3%と両群間で有効用量決定率の差はほとんどなかった（2.5.4.3.1.1 及び 2.7.3.3.2.1.1 参照）。

安全性については、国内第 III 相試験 3 試験（#060, #040 及び#050 試験）を併合した結果において、用量漸増期間と本剤の有効用量を継続的に使用する用量漸増終了後期間との間で副作用の発現割合は同程度であり、ほとんどが軽度又は中程度であった。また、発現割合 5.0%以上の比較的良好に見られる副作用は、全試験期間では傾眠 17.1%（35/205 名）、悪心 8.3%（17/205 名）、嘔吐及び浮動性めまいが各 6.8%（14/205 名）であり、用量漸増期間では、傾眠 9.8%（20/205 名）及び悪心 5.4%（11/205 名）、用量漸増終了後期間では傾眠 9.6%（15/157 名）であり、各期間共にオピオイドに共通した事象が発現していたが、オピオイド鎮痛剤としては予測しうる事象であった。更に、これらの比較的良好に見られる副作用の程度がすべて軽度及び中等度であったことを鑑みると、これらの副作用が大きな問題となることはないと考え（2.5.5.5.1 及び 2.7.4.2.1.1.2 参照）。

また、国内長期投与試験（#050 試験）の長期投与期間及び継続投与期間では、本剤投与後 30 分までに疼痛緩和が十分でない場合は、必要に応じて投与後 30 分より、同一用量の本剤を 1 錠追加投与することができるとした。その結果、本剤が追加投与された患者数は 29/75 名（39.2%）であり、50 µg から 800 µg のすべての用量が追加投与された。これらのうち、追加投与当日に副作用が発現した患者数は 2/75 名（2.7%）であり、これらの追加投与量は 100 µg で、副作用と判断された事象は幻覚及び紅斑が各 1 名（1.3%）であった。また、これらの副作用はいずれも軽度で回復しており、呼吸抑制等のフェンタニルの作用が増強されるような副作用の発現はなかった。海外の添付文書では、本剤投与後 30 分経過しても突出痛が緩和しない場合は、同一用量の本剤を 1

回のみ追加投与できると規定していることから、オピオイドに忍容性のある日本人がん患者に対しても、本剤投与後 30 分より、必要に応じて同一用量の本剤を更に追加投与することは、容認できるものとする。なお、用量漸増期間においても、同一用量の本剤を追加投与することは可能と考える（2.5.5.7 及び 2.7.4.2.1.1.1 参照）。

以上のことより、国内第 III 相試験（#060, #040 及び#050 試験）で用いた用量漸増法は妥当であると判断し、用法・用量として「通常、成人にはフェンタニルとして 1 回 50 又は 100 µg を開始用量とし、1 回の突出痛に対して本剤をバックル部位に投与する。また、症状に応じ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漸増して用量を調節する。」を設定した。また、本剤の追加投与として、「用量調節時に 1 回の突出痛に対して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の本剤を 1 回追加投与できるが、1 回の突出痛に対して最大 2 回の投与を限度とする。」と記載した。

なお、海外の添付文書では「4 回を超える突出痛を経験するならば定時投与の用量を考慮すること」としていることを勘案し、「なお、本剤は 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。」を記載し注意喚起した。

なお、機構による審査の結果、【用法・用量】は、「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。」と設定することとした。

「用法・用量に関連する使用上の注意」

【1. 投与方法】

現在本邦では、本剤のようにバックル投与する薬剤はない。

外国人の健康成人を対象とした生物薬剤学の臨床試験で、本剤を経口投与した場合（F=0.31）は、バックル投与した場合（F=0.65）に比べて、低い絶対的バイオアベイラビリティであった（2.5.2.1.1 参照）。これらのことより、使用上の注意に投与方法として(1)及び(2)を記載した。

【2. 用量調節と維持】

国内第 III 相試験（#060, #040 及び#050 試験）において、(1)の表で示した通り強オピオイドの定時投与量がモルヒネ経口剤 60 mg/day 未満、オキシコドン経口剤 40 mg/day 未満及び定常状態における推定平均吸収量としてフェンタニル経皮吸収型製剤 0.7 mg/day 未満（実際の試験では製剤規格を考慮し 0.6 mg/day 以下とした）の場合は、本剤 50 µg を開始用量とし、モルヒネ経口剤 60 mg/day 以上、オキシコドン経口剤 40 mg/day 以上及び定常状態における推定平均吸収量としてフェンタニル経皮吸収型製剤 0.7 mg/day 以上（実際の試験では製剤規格を考慮し 0.9 mg/day 以上とした）の場合は、本剤 100 µg を開始用量としていたことより、(1)を設定した。また、当該試験では、モルヒネ経口剤 1000 mg/day、オキシコドン経口剤 660 mg/day 未満、フェンタニル経皮吸

収型製剤 7.2 mg/day を定時投与量の最高用量としていたが、それ以上でもオピオイドに忍容性はあるものと考え、上限を表から除いた。なお、当該試験では、モルヒネ経口剤 30 mg/day 未満、オキシコドン経口剤 20 mg/day 未満及びフェンタニル経皮吸収型製剤 0.3 mg/day 未満の患者への投与の経験がないため、その旨の注意喚起を(1)に記載した。

本剤と同じ口腔粘膜吸収剤であるアクレフ®が 2010 年に本邦で承認になっているが、外国人健康成人を対象とした生物薬剤学の臨床試験で、本剤とアクレフ®の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 65%と 47%であり（2.5.2.1.1, 2.7.1.2.1 及び 2.7.1.3.1 参照）、同じ用量の製剤で曝露量が異なることが予測されるため、(2)に記載し注意喚起した。

国内第 III 相試験 3 試験（#060, #040 及び#050 試験）を併合した有効用量決定率は約 80%であり、50 µg から 800 µg までのすべての用量に分布した。また、定時投与オピオイド用量と本剤の有効用量との間に強い相関性はなかった（2.5.4.3.1.1 及び 2.7.3.3.2.1.1 参照）。これらのことより、患者個々に有効用量が決定されるべきとの判断より(3)に記載した。

国内比較試験（#060 試験）及び国内長期投与試験（#050 試験）の用量漸増期間では、複数錠投与（最高 4 錠まで）により用量を漸増し、有効用量決定後に単錠に切り替えた場合でも、単錠から単錠の場合と比べて同様の有効性評価値の推移を示した（2.5.4.3.1.2 及び 2.7.3.3.2.1.2 参照）。また、海外で日本人健康者を対象とした薬物動態試験（1053 及び 099-21 試験）では、それぞれ 200 µg 1 錠と OVF 50 µg 4 錠との間、及び 400 µg 1 錠と OVF 200 µg 2 錠との間の同等性が確認されている。更に、これらの薬物動態試験では、複数錠投与の方が口腔内の副作用が多かったがいずれも軽度で特に問題となることはなかった（2.7.4.4.2.4.2 参照）。これらのことより、本剤の複数錠投与は問題ないと判断した。一方、同一用量を複数錠使用し有効用量を決定することは、異なる用量を在宅患者が所持することなく、また、外来に次の用量を取りに来る頻度を減らすことも可能となる。なお、海外の添付文書でも本剤の用量調節時には、最高 4 錠までの投与とした上で、複数錠投与を可能として販売されている。以上のことより(4)を設定した。

国内長期投与試験（#050 試験）では、独立した突出痛に対して OVF を投与する場合は 4 時間以上の間隔をあける規定を治験実施計画書に設けて実施し（2.7.6.19 参照）、安全性は十分容認できるものであった（2.5.5.7 参照）。また、本剤の海外の添付文書及び本邦で承認されているフェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書にも 4 時間の間隔をあける旨が記載されている。これらのことより(5)を設定した。

その他、本剤の 1 錠での有効性が認められない場合、がん持続痛が悪化した場合、及び本剤 800 µg で効果が認められなかった場合等を想定して、(6)、(7)及び(8)に記載した。

なお、機構による審査の結果の結果、「用法・用量に関連する使用上の注意」は以下のとおり設定することとした。

1. 処方時

- (1) 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。
- (2) 誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。

2. 投与方法

本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥んだり、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。

3. 開始用量

(1) 定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤 30 mg/日以上 60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 50 µg から投与を開始することが望ましい。

(2) すべての患者において開始用量は 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 50 又は 100 µg であり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして 1 回 50 又は 100 µg から投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。

4. 用量調節と維持

(1) 1 回の突出痛に対して 1 回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。

(2) 1 回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の 1 回用量の増量を検討すること。

(3) 1 回あたりの投与錠数は 4 錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に 2 錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて 1 回 1 錠を投与することが望ましい。

(4) 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。

(5) 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 1 回 800 µg で十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。

(6) 1 日に 4 回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）については、平成9年4月25日付薬発第607号及び薬安第59号に従い、本剤の臨床試験での自他覚症状、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査成績を踏まえ、企業中核安全性情報（CCSI）、米国添付文書（USPI）、欧州添付文書（SmPC）及び同種同効品の使用上の注意を参考に記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【（禁忌(次の患者には投与しないこと)）】 本剤の成分に対し過敏症のある患者	本剤の成分に対し過敏症のある患者には安全性確保の観点から投与禁忌が必要と考えた。また、フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書を参考に設定した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。] (2) 喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある。] (3) 徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある。] (4) 肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。] (5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。] (6) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。] (7) 薬物依存の既往歴がある患者[依存性を生じやすい。] (8) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	それぞれ以下の理由により、フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書を参考に設定した。 (1) 当該項に設定した所見を有する患者では、呼吸抑制を増強するおそれがあるため。 (2) 当該項に設定した所見を有する患者では、気管支収縮を起こすおそれがあるため。 (3) 当該項に設定した所見を有する患者では、徐脈を助長させるおそれがあるため。 (4) 当該項に設定した所見を有する患者では、代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため。 (5) 当該項に設定した所見を有する患者では、呼吸抑制を起こすおそれがあるため。 (6) 当該項に設定した所見を有する患者では、血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがあるため。

使用上の注意（案）	設定根拠
	(7) 当該項に設定した所見を有する患者では、依存性を生じやすいため。 (8) 高齢者 「高齢者への投与」の項参照。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。 (2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること（「適用上の注意」の項参照）。 (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (4) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。 (5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること（「相互作用」の項参照）。 (6) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (7) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (8) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。	規制上、麻薬に分類されること及び本剤の適応症に照らし、管理方法に注意が必要と考え、それぞれ以下の理由により、フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書を参考に設定した。 (1) 本剤の臨床試験では、強オピオイド鎮痛剤を定時投与中のがん患者の突出痛の鎮痛のみを対象としており、これら以外の使用例はないため設定した。 (2) 本剤は麻薬製剤であり、安全性及び麻薬管理に関する情報の提供が適正使用に必要であるため設定した。 (3) 本剤を増量することにより、副作用の発現及び程度が増すおそれがあるため設定した。 (4) フェンタニルは、依存性を有する物質として麻薬に指定されていることより設定した。 (5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は、本剤の血中濃度を上昇させる可能性があるため設定した。 (6) 本剤の臨床試験で当該有害事象を認めたことから、本剤投与中の患者の自動車の運転等危険を伴う

使用上の注意（案）			設定根拠
			機械の操作に従事させるべきではないと考えたため設定した。 (7) 強い眠気は過量投与の前兆を示す場合があるため設定した。 (8) 本剤の医療目的外使用を防止するため設定した。
3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意(併用に注意すること)			フェンタニルは主に肝代謝酵素 CYP3A4 を介して代謝される。したがって、CYP3A4 活性に影響する薬剤と本剤を併用した場合、相互作用が生じる可能性があるため、下記の理由及びフェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書を参考に設定した。 (1) 中枢神経抑制剤、吸入麻酔剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、三環系抗うつ剤、骨格筋弛緩剤、鎮静性抗ヒスタミン剤、アルコール、他のオピオイド系薬剤との併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性があるため設定した。 (2) CYP3A4 阻害剤との併用によりフェンタニルの血中濃度が上昇して、副作用を増強又は消失までの期間を延長させ、重篤な呼吸抑制を引き起こす可能性があるため設定した。 (3) CYP3A4 誘導剤との併用により、フェンタニルの血中濃度が低下し、本剤の有効性を減弱させる可能性がある。また、本剤を投与中の患者で、CYP3A4 誘
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。	
CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。	
CYP3A4 を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節する	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。	

使用上の注意（案）			設定根拠	
	こと.		導剤の投与を中止する又は用量を減量する際には、本剤の効果が増強する可能性があるため設定した。 (4) 本剤と P 糖タンパク質阻害剤であるキニジンとの併用については、キニジン併用によって小腸のトランスポーターが阻害され、フェンタニルの血漿中濃度が上昇する可能性があるため設定した。	
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある.	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する.		
4. 副作用 承認時まで国内で実施された臨床試験で、総症例数 205 例中 85 例(41.5%)に副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた. 主な副作用は、眠気・傾眠 17.1%，悪心 8.3%，嘔吐及び浮動性めまい各 6.8%等であった. (承認時)			本邦での国内第Ⅲ相試験、海外情報及びフェンタニルルケン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書を参考に設定した。	
(1) 重大な副作用 1) 依存性 (頻度不明 ^{注 1)}): 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること. 連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある. また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるもので、これらを防止するため観察を十分に行うこと. 2) 呼吸抑制 (頻度不明 ^{注 1)}): 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと. なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)が有効である. 3) 意識障害 (頻度不明 ^{注 1)}): 意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと. 4) ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明 ^{注 1)}): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと. 5) 痙攣 (頻度不明 ^{注 1)}): 痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと. 注 1) 海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用.				
(2) その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと.				
頻度	5%	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注 2)}

使用上の注意（案）					設定根拠
分類	以上	未満			
血液		貧血			
循環器			徐脈，上室性期外収縮，心室性期外収縮，低血圧		
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群	
精神神経系	眠気・傾眠，めまい		頭痛，せん妄，多幸気分，幻覚	錯乱状態，鎮静，精神状態変化，うつ病，不安	
消化器	悪心，嘔吐	便秘，口内炎，口内乾燥	口唇炎，下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応，腹痛，イレウス，胃食道逆流疾患，味覚異常	
肝臓		血中ビリルビン増加，γ-GTP増加	ALT(GPT)増加，AST(GOT)増加，ALP増加	胆管拡張	
泌尿器		排尿困難		尿閉	
皮膚		紅斑，そう痒症	皮膚乾燥	多汗症	
眼			目の異常感	霧視	
その他		倦怠感，血中ブドウ糖増加，尿中ブドウ糖陽性，尿中蛋白陽性，尿中ウロビリノーゲン増加	発熱，口渇，ほてり，灼熱感，血中カルシウム減少，血中カリウム減少，血中尿酸増加，血中アルブミン減少	性腺機能低下，末梢性浮腫，無力症，体重減少，食欲不振	
注 2) 海外でのみ報告された副作用。					
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高いため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し，血中濃度半減期の延長が認められる．]					高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し，血中濃度半減期の延長が認められるとの報告があるため設定した．
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．[妊娠					(1) 妊娠中の本剤投与により，新生児に退薬症候がみられることがある．また，

使用上の注意（案）	設定根拠
中の本剤投与により，新生児に退薬症候がみられることがある． 動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている．] (2) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている．]	動物実験では胎児死亡が報告されているため設定した． (2)ヒトで母乳中へ移行することが報告されているため設定した．
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．(使用経験がない．)	本剤の臨床試験では，小児の使用経験はなく，小児等に対する安全性は確立されていないため設定した．
8. 過量投与 症状： フェンタニルの過量投与時の症状として，薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す． 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい． (1) 換気低下が起きたら，本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し，患者をゆり動かしたり，話しかけたりして目をさまさせておく． (2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩，レバロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う．患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する．なお，麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので，患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて，初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する． (3) 臨床的に処置可能な状況であれば，患者の気道を確保し，酸素吸入し，呼吸を補助又は管理する．必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する．これらにより，適切な呼吸管理を行う． (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う． (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば，循環血液量減少の可能性があるので，適切な輸液療法を行う．	本剤の海外添付文書及びフェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書を参考に設定した．
9. 適用上の注意 (1) 交付時 1) 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で，かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること． 2) 誤用防止のため，用量の異なる本剤を同時に交付しないこと． 3) 誤用防止のため，<u>本剤の使用を中止した場合，用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合，又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には，未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること</u>．	本剤の海外添付文書及び海外メディケーションガイドを参考に，適正使用の観点から設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
4) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 5) 本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせるとともに、本剤を小児の手の届かないところに保管するよう患者等に指導すること。 6) 本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。 7) 本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。 8) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。 (2) 使用時 1) ブリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている.] 2) ブリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。[錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。] 3) 本剤は吸湿性を有するため、ブリスターシートは必ず使用直前に開封すること。 4) 本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。 5) 口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。 6) 本剤が溶けるまで、<u>上顎臼歯の歯茎と頬との間</u>に置いておくこと。また、30 分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。 7) 本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の<u>上顎臼歯の歯茎と頬との間</u>を交互に使用することを推奨する。 (3) 使用後 途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること。 (4) 保管方法等 本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。	

**イーフェンバツカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg**

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

帝國製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

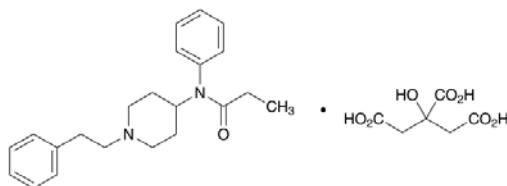
一般的名称については、第十六改正日本薬局方に以下のとおり示されている。

日本名：フェンタニルクエン酸塩

英 名：Fentanyl Citrate

化学名：*N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate

構造式：



1.9.2 INN

Recommended INN は、Reprinted from WHO Chronicle, Vol.20, No.11, pp.421-434

RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES(*Rec.I.N.N*): LIST6 に以下のとおり示されている。

r-INN：fentanyl

Chemical Name：1-phenethyl-4-N-propionylanilinopiperidine

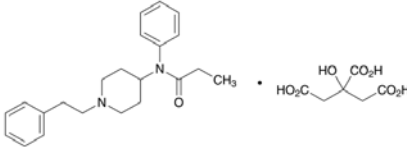
**イーフェンバツカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg**

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

帝國製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide (別名 フェンタニル), その塩類及びその製剤						
構造式							
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						
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.						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体: フェンタニルクエン酸塩 製剤: イーフェンバツカル錠 50 µg (1 錠中にフェンタニルとして 50 µg 含有) イーフェンバツカル錠 100 µg (1 錠中にフェンタニルとして 100 µg 含有) イーフェンバツカル錠 200 µg (1 錠中にフェンタニルとして 200 µg 含有) イーフェンバツカル錠 400 µg (1 錠中にフェンタニルとして 400 µg 含有) イーフェンバツカル錠 600 µg (1 錠中にフェンタニルとして 600 µg 含有) イーフェンバツカル錠 800 µg (1 錠中にフェンタニルとして 800 µg 含有)						
毒性	急性	LD ₅₀	(mg/kg)	経口	皮下	静脈	
		マウス		120	62*	11.2*	
		ラット		18	9.5	2.3	
		イヌ		—	1.2	14.9	
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット	14 日間	経口	5, 10, 20, 40, 80, 160, 320	5	死亡, 体重減少, 被毛汚染 (口周囲と下腹部), 血尿, 下痢
			30 日間	筋肉	0, 0.1, 0.4	0.1 未満	死亡, 体重増加抑制, 体重減少
			30 日間	静脈	0, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.075, 0.1	0.01	死亡
		ウサギ	28 日間	経皮	0, 0.7	0.7	—
			90 日間	経皮	0, 0.66	0.66	—
		イヌ	30 日間	筋肉	0, 0.1, 0.4	0.1 未満	体重増加抑制, 体重減少, ヘモグロビン濃度の増加, 白血球減少
			30 日間	静脈	0, 0.1, 0.3, 1.0	0.1 未満	体重減少, 鎮静, 痙攣, 脾臓及び精巣/卵巣の重量減少, 胆汁うっ滞
	*: フェンタニルクエン酸塩としての用量. 他はフェンタニルとしての用量						

副作用	副作用発現率 85 名／205 名=41.5%		臨床検査異常発現率 15 名／205 名=7.3%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	傾眠	35	呼吸数減少	4
	悪心	17	尿中ウロビリノーゲン増加	3
	嘔吐	14	血中ビリルビン増加	2
	浮動性めまい	14	血中ブドウ糖増加	2
	便秘	8	尿中ブドウ糖陽性	2
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2
			尿中蛋白陽性	2
会社	帝國製薬株式会社			

**イーフェンバツカル錠 50 µg, 同 100 µg,
同 200 µg, 同 400 µg, 同 600 µg, 同 800 µg**

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

帝國製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（フェンタニルクエン酸塩, [REDACTED]）

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.S.1	3.2.S.1	General Information
3.2.S.2	3.2.S.2	Manufacturer
3.2.S.3	3.2.S.3	Characterization
3.2.S.4	3.2.S.4	Control of Drug Substance
	PTR-06-027.2	Analytical Validation Protocol Intermediate Precision Validation of MET-0002549,"Impurities Testing of Jhonson Matthey Fentanyl Citrate" Using a DOE
3.2.S.5	3.2.S.5	Reference Standards or Materials
3.2.S.6	3.2.S.6	Container Closure System
	PM-029-007	Packaging Material Specification
	PM-048-004	Packaging Material Specification
	PM-068-003	Packaging Material Specification
	PM-048-001	Packaging Material Specification
3.2.S.7	3.2.S.7	Stability

3.2.P 製剤（イーフェンバツカル錠, バツカル錠）

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.P.1	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product
3.2.P.2	3.2.P.2	Pharmaceutical Development
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2	Drug Product
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	Container Closure System
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	Compatibility
3.2.P.3	3.2.P.3	Manufacturer
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	Manufacturers
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	Batch formula
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation
	PTR-08-037.1	Process Validation Report
	PTR-0X-0XX.1	Process Validation Protocol
3.2.P.4	3.2.P.4	Control of Excipients
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	Specifications
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	Analytical Procedures
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	Justification of Specifications
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	Novel Excipients
3.2.P.5	3.2.P.5	Control of Drug Product
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	Specifications
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	Analytical Procedures
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures
	—	Validation Report for HPLC Assay Method, 50 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for HPLC Assay Method, 100 and 200 MCG Fentanyl Base

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
	—	Validation Report for HPLC Assay Method, 600 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for HPLC Assay Method, 400 and 800 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Related Substances Method, 50 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Related Substances Method, 100 and 200 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Related Substances Method, 400, 600 and 800 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Loss on Drying (LOD) Method, 50, 100, 200, 400, 600 and 800 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Disintegration Method, 50, 100, 200, 400, 600 and 800 MCG Fentanyl Base
	PRL-0025167	Qualification of Test Methods for White Fentanyl Citrate Effervescent Buccal Tablets
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	Batch Analyses
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5	Characterization of Impurities
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6	Justification of Specifications
	DS-2005-011	Bacterial Reverse Mutation Assay
	DS-2005-008	<i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test
	RF-2005-044	RF Report for Moisture uptake of OraVescent Fentanyl Citrate Tablets
	RA-2005-080	OraVescent Fentanyl Moisture Uptake Study
	RA-2005-071	Feasibility Study for a One Liter Vessel Dissolution Method for OraVescent Fentanyl Citrate Tablets
	RA-2008-023	Qualification of Test Methods for White Fentanyl Citrate Effervescent Buccal Tablets: Dissolution, Citric Acid and TICc
	—	Validation Report for Dissolution Method, 50MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Dissolution Method, 100 and 200 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Dissolution Method, 400 and 800 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Dissolution Method, 600 MCG Fentanyl Base
	—	Validation Report for Citric Acid Analysis by Ion Exclusion Chromatography
	—	Validation Report for Total Inorganic Carbon in Fentanyl Citrate Effervescent Buccal Tablets by UIC Total Inorganic Carbon (TIC) Analyzer
3.2.P.6	3.2.P.6	Reference Standards or Materials
3.2.P.7	3.2.P.7	Container Closure System
3.2.P.8	3.2.P.8	Stability
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3	Stability Data

3.2.A その他

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.A.1	3.2.A.1	Facilities and Equipment
3.2.A.2	3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation
3.2.A.3	3.2.A.3	Novel Excipients

3.2.R 各極の要求資料：該当なし

3.3 参考文献

CTD 番号	表題	参考文献番号
3.3-1	OECD:SIAP(SIDS Initial Assessment Profile) SODIUM CARBONATE. CAS No: 497-19-8. 2002.	2.3.A.3.2-1

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.1.1.1	021326	ウサギ歯髄刺激モデルを用いたクエン酸フェンタニル製剤（OVF）の鎮痛作用 [REDACTED] (試験期間：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

4.2.1.2 副次的薬理試験：該当なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.1.3.1	DJET1000	Cardiovascular Effects of Fentanyl Citrate in Conscious, Telemetered Beagle Dogs [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.1.3.2	DJET1002	Effects of Fentanyl Citrate on Respiration Rate and Tidal Volume in Rats [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.1.3.3	DJET1001	The Characterization of Fentanyl Citrate in the Functional Observational Battery Test in Rats [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験：該当なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.2.1.1	6626-181	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of Fentanyl in Dog Plasma by LC/MS/MS Detection [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

4.2.2.2 吸収

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.2.2.1	TA-0411	ラットを用いたクエン酸フェンタニルの口腔内投与における薬物動態試験 [REDACTED] (試験期間：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.2.2.2	TA-0502	ラットを用いたクエン酸フェンタニルの口腔内投与における薬物動態試験 (II) (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
4.2.2.2.3	6626-180	Absorption of Sublingual or Oral Administered OraVescent Fentanyl Citrate in Comparison with Intravenous and Subcutaneous Administered Fentanyl Citrate in Dogs (報告書作成日： 年 月 日)

4.2.2.3 分布

TA-0411 試験及び TA-0502 試験については、4.2.2.2 項に記載した。

4.2.2.4 代謝

TA-0411 試験及び TA-0502 試験については、4.2.2.2 項に記載した。

4.2.2.5 排泄

TA-0411 試験及び TA-0502 試験については、4.2.2.2 項に記載した。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用：該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験：該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験：該当なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験：該当なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.3.3.1.1	G96BD70.5 02	Bacterial Reverse Mutation Assay (報告書作成日： 年 月 日)
4.2.3.3.1.2	G96BD70.7 02008	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test (報告書作成日： 年 月 日)

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.3.3.2.1	G96BD70.1 22	Micronucleus Cytogenetic Assay in Mice (報告書作成日： 年 月 日)

4.2.3.4 がん原性試験：該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験：該当なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.3.6.1	703426	A Local Tolerance Test of Multiple Oral Mucosal Administration of OraVescent Fentanyl Citrate Tablet in Rabbits [REDACTED] (試験期間：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験：該当なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験：該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験：該当なし

4.2.3.7.4 依存性試験：該当なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験：該当なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.3.7.6.1	AA84CK.50 3.BTL (参考)	Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: Fentanyl Impurity A [REDACTED]) [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.3.7.6.2	AA84CL.50 3.BTL (参考)	Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: Fentanyl Impurity B [REDACTED]) [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.3.7.6.3	AA84CM.50 3.BTL (参考)	Bacterial Reverse Mutation Assay (Test Article: Fentanyl Impurity C*) [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.3.7.6.4	AA84CK.34 1.BTL (参考)	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (Test Article: Fentanyl Impurity A [REDACTED]) [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.3.7.6.5	AA84CL.34 1.BTL (参考)	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (Test Article: Fentanyl Impurity B [REDACTED]) [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.3.7.6.6	AA84CM.34 1.BTL (参考)	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (Test Article: Fentanyl Impurity C*) [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD 番号	試験番号	表題・施設・研究者（試験期間）
4.2.3.7.7.1	6626-179 (参考)	Single Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs Administered Fentanyl Citrate by Sublingual, Oral Administered, and Subcutaneous Injection [REDACTED] (報告書作成日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

*新薬情報提供時に置き換え

4.3 参考文献

4.3.1 参考文献 (薬理試験)

CTD 番号	表題	参考文献番号
4.3.1.1	Jagerovic N, Cano C, Elguero J, Goya P, Callado LF, Meana JJ, et al. Long-acting fentanyl analogues: synthesis and pharmacology of <i>N</i> -(1-phenylpyrazolyl)- <i>N</i> -(1-phenylalkyl-4-piperidyl)propanamides. <i>Bioorg Med Chem</i> . 2002;10:817-827.	2.4.6-1 2.6.2.8-1
4.3.1.2	Toll L, Berzetei-Gurske IP, Polgar WE, Brandt SR, Adapa ID, Rodriguez L, et al. Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications. <i>NIDA Res Monogr</i> . 1998;178:440-466.	2.4.6-2 2.6.2.8-2
4.3.1.3	Villiger JW, Ray LJ, Taylor KM. Characteristics of [³ H]fentanyl binding to the opiate receptor. <i>Neuropharmacology</i> . 1983;22:447-452.	2.4.6-3 2.6.2.8-3
4.3.1.4	Dardonville C, Jagerovic N, Callado LF, Meana JJ. Fentanyl derivatives bearing aliphatic alkaneguanidinium moieties: a new series of hybrid molecules with significant binding affinity for μ -opioid receptors and I ₂ -imidazoline binding sites. <i>Bioorg Med Chem Lett</i> . 2004;14:491-493.	2.6.2.8-4
4.3.1.5	Jang Y, Yoburn BC. Evaluation of receptor mechanism mediating fentanyl analgesia and toxicity. <i>Eur J Pharmacol</i> . 1991;197:135-141.	2.4.6-4 2.6.2.8-5
4.3.1.6	Chen JC, Smith ER, Cahill M, Cohen R, Fishman JB. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. <i>Life Sci</i> . 1993;52:389-396.	2.6.2.8-6
4.3.1.7	Gharagozlou P, Demirci H, Clark JD, Lameh J. Activation profiles of opioid ligands in HEK cells expressing δ opioid receptors. <i>BMC Neurosci</i> . 2002;3:19-26.	2.6.2.8-7
4.3.1.8	Gharagozlou P, Demirci H, Clark JD, Lameh J. Activity of opioid ligands in cells expressing cloned μ opioid receptors. <i>BMC Pharmacol</i> . 2003;3:1-8.	2.6.2.8-8
4.3.1.9	Gharagozlou P, Hashemi E, DeLorey TM, Clark JD, Lameh J. Pharmacological profiles of opioid ligands at Kappa opioid receptors. <i>BMC Pharmacol</i> . 2006;6:3-9.	2.6.2.8-9
4.3.1.10	Statile L, Puig MM, Warner W, Bansinath M, Lovitz M, Turndorf H. Droperidol enhances fentanyl and sufentanil, but not morphine, analgesia. <i>Gen Pharmacol</i> . 1988;19:451-454.	2.6.2.8-10
4.3.1.11	Blane GF. Blockade of bradykinin-induced nociception in the rat as a test for analgesic drugs with particular reference to morphine antagonists. <i>J Pharm Pharmacol</i> . 1967;19:367-373.	2.4.6-6 2.6.2.8-11
4.3.1.12	Fu ES, Scharf JE. The effect of pre-emptive fentanyl on formalin pain in mice. <i>Reg Anesth</i> . 1995;20:291-295.	2.6.2.8-12
4.3.1.13	Rudo FG, Wynn RL, Ossipov M, Ford RD, Kutcher BA, Carter A, et al. Antinociceptive activity of pentamorphone, a 14- β -aminomorphinone derivative, compared to fentanyl and morphine. <i>Anesth Analg</i> . 1989;69:450-456.	2.6.2.8-13
4.3.1.14	Gardocki JF, Yelnosky J. A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> . 1964;6:48-62.	2.4.6-5 2.6.2.8-14
4.3.1.15	Fürst S, Riba P, Friedmann T, Tímar J, Al-Khrasani M, Obara I, et al. Peripheral versus central antinociceptive actions of 6-amino acid-substituted derivatives of 14- <i>O</i> -methyloxymorphone in acute and inflammatory pain in the rat. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2005;312:609-618.	2.6.2.8-15
4.3.1.16	Thysman S, Pr��at V. In vivo iontophoresis of fentanyl and sufentanil in rats: Pharmacokinetics and acute antinociceptive effects. <i>Anesth Analg</i> . 1993;77:61-66.	2.6.2.8-16
4.3.1.17	Visser KC, Geenen F, Biermans R, Meert TF. Pharmacological correlation between the formalin test and the neuropathic pain behavior in different species with chronic constriction injury. <i>Pharmacol Biochem Behav</i> . 2006;84:479-486.	2.6.2.8-17
4.3.1.18	Meert TF, Vermeirsch HA. A preclinical comparison between different opioids: antinociceptive versus adverse effects. <i>Pharmacol Biochem Behav</i> . 2005;80:309-326.	2.6.2.8-18
4.3.1.19	Peckham EM, Traynor JR. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2006;316:1195-1201.	2.6.2.8-19
4.3.1.20	McLaughlin CR, Dewey WL. A comparison of the antinociceptive effects of opioid agonists in neonatal and adult rats in phasic and tonic nociceptive tests. <i>Pharmacol Biochem Behav</i> . 1994;49:1017-1023.	2.6.2.8-20

CTD 番号	表題	参考文献番号
4.3.1.21	Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, Herz A. Peripheral effect of fentanyl upon nociception in inflamed tissue of the rat. <i>Neurosci Lett</i> . 1988;84:225-228.	2.6.2.8-21
4.3.1.22	Kayser V, Gobeaux D, Lombard MC, Guilbaud G, Besson JM. Potent and long lasting antinociceptive effects after injection of low doses of a mu-opioid receptor agonist, fentanyl, into the brachial plexus sheath of the rat. <i>Pain</i> . 1990;42:215-225.	2.6.2.8-22
4.3.1.23	Bergman SA, Wynn RL, Alvarez L, Asher K, Thut PD. Imipramine-fentanyl antinociception in a rabbit tooth pulp model. <i>Life Sci</i> . 1991;49:1279-1288.	2.6.2.8-23
4.3.1.24	Arndt JO, Mikat M, Parasher C. Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. <i>Anesthesiology</i> . 1984;61:355-361.	2.4.6-7 2.6.2.8-24
4.3.1.25	Bailey PL, Port JD, McJames S, Reinersman L, Stanley TH. Is fentanyl an anesthetic in the dog? <i>Anesth Analg</i> . 1987;66:542-548.	2.4.6-8 2.6.2.8-25
4.3.1.26	Nussmeier NA, Benthuyzen JL, Steffey EP, Anderson JH, Carstens EE, Eisele JH Jr, et al. Cardiovascular, respiratory and analgesic effects of fentanyl in unanesthetized Rhesus monkeys. <i>Anesth Analg</i> . 1991;72:221-226.	2.4.6-9 2.6.2.8-26
4.3.1.27	Yaster M, Koehler RC, Traystman RJ. Effects of fentanyl on peripheral and cerebral hemodynamics in neonatal lambs. <i>Anesthesiology</i> . 1987;66:524-530.	2.6.2.8-27
4.3.1.28	Yuge O, Kitahata LM, Collins JG, Matsumoto M, Tabatabai M, Suzukawa M, et al. Fentanyl and alfentanil suppress brainstem pain transmission. <i>Anesth Analg</i> . 1985;64:597-600.	2.6.2.8-28
4.3.1.29	Celver J, Xu M, Jin W, Lowe J, Chavkin C. Distinct domains of the μ -opioid receptor control uncoupling and internalization. <i>Mol Pharmacol</i> . 2004;65:528-537.	2.4.6-10 2.6.2.8-29
4.3.1.30	Minnis JG, Patierno S, Kohlmeier SE, Brecha NC, Tonini M, Sternini C. Ligand-induced μ opioid receptor endocytosis and recycling in enteric neurons. <i>Neuroscience</i> . 2003;119:33-42.	2.4.6-11 2.6.2.8-30
4.3.1.31	Terman GW, Jin W, Cheong YP, Lowe J, Caron MG, Lefkowitz RJ, et al. G-protein receptor kinase 3 (GRK3) influences opioid analgesic tolerance but not opioid withdrawal. <i>Br J Pharmacol</i> . 2004;141:55-64.	2.4.6-12 2.6.2.8-31
4.3.1.32	Novack GD, Bullock JL, Eisele JH. Fentanyl: cumulative effects and development of short-term tolerance. <i>Neuropharmacology</i> . 1978;17:77-82.	2.4.6-13 2.6.2.8-32
4.3.1.33	Paronis CA, Holtzman SG. Development of tolerance to the analgesic activity of Mu agonists after continuous infusion of morphine, meperidine or fentanyl in rats. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1992;262:1-9.	2.6.2.8-33
4.3.1.34	Duttaroy A, Yoburn BC. The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. <i>Anesthesiology</i> . 1995;82:1226-1236.	2.4.6-14 2.6.2.8-34
4.3.1.35	Colpaert FC, Niemegeers CJE, Janssen PAJ, Maroli AN. The effects of prior fentanyl administration and of pain on fentanyl analgesia: Tolerance to and enhancement of narcotic analgesia. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1980;213:418-424.	2.6.2.8-35
4.3.1.36	Choe CH, Smith FL. Sedative tolerance accompanies tolerance to the analgesic effects of fentanyl in infant rats. <i>Pediatr Res</i> . 2000;47:727-735.	2.6.2.8-36
4.3.1.37	Blair JR, Pruett JK, Introna RP, Adams RJ, Balser JS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac Purkinje fibers. <i>Anesthesiology</i> . 1989;71:565-570.	2.4.6-15 2.6.2.8-37
4.3.1.38	Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K^+ currents. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2002;303:688-694.	2.4.6-16 2.6.2.8-38
4.3.1.39	Freye E. Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. <i>Anesth Analg</i> . 1974;53:40-47.	2.4.6-17 2.6.2.8-39
4.3.1.40	Hug CC Jr, Murphy MR. Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. <i>Anesthesiology</i> . 1979;50:342-349.	2.4.6-18 2.6.2.8-40
4.3.1.41	Megens AA, Canters LL, Awouters FH, Niemegeers CJ. Is in vivo dissociation between the antipropulsive and antidiarrheal properties of opioids in rats related to gut selectivity? <i>Arch Int Pharmacodyn Ther</i> . 1989;298:220-229.	2.4.6-19 2.6.2.8-41
4.3.1.42	Megens AA, Canters LL, Awouters FH, Niemegeers CJ. Normalization of small intestinal propulsion with loperamide-like antidiarrheals in rats. <i>Eur J Pharmacol</i> . 1990;178:357-364.	2.4.6-20 2.6.2.8-42
4.3.1.43	Lefebvre RA, Willems JL, Bogaert MG. Gastric relaxation and vomiting by apomorphine, morphine and fentanyl in the conscious dog. <i>Eur J Pharmacol</i> . 1981;69:139-145.	2.4.6-21 2.6.2.8-43

4.3.2 参考文献（薬物動態試験）

CTD 番号	表題	参考文献番号
4.3.2.1	Ohtsuka H, Fujita K, Kobayashi H. Pharmacokinetics of fentanyl in male and female rats after intravenous administration. <i>Arzneimittelforschung</i> . 2007;57:260-263.	2.6.4.11-1
4.3.2.2	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and human. <i>Pharm Res</i> . 1993;10:1093-1095.	2.6.4.11-2
4.3.2.3	Meuldermans WE, Hurkmans RM, Heykants JJ. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. <i>Arch int Pharmacodyn Ther</i> . 1982;257:4-19.	2.4.6-22 2.6.4.11-3
4.3.2.4	Craft JB, Coaldrake LA, Bolan JC, Mondino M, Mazel P, Gilman RM, et al. Placental passage and uterine effects of fentanyl. <i>Anesth Analg</i> . 1983;62:894-898.	2.4.6-23 2.6.4.11-4
4.3.2.5	van Wijngaarden I, Soudijn W. The metabolism and excretion of the analgesic fentanyl (R 4263) by wistar rats. <i>Life Sci</i> . 1968;7:1239-1244.	2.4.6-24 2.6.4.11-5
4.3.2.6	大塚宏之, 小林弘幸, 重岡恒彦, 鳥居慎一, 下村初志, 根本裕通. ³ H-フェンタニルをイヌに静脈内および皮下投与後の吸収,代謝および排泄. 薬理と治療. 2001;29:877-886.	2.4.6-25 2.6.4.11-6
4.3.2.7	Goromaru T, Matsuura H, Yoshimura N, Miyawaki T, Sameshima T, Miyao J, et al. Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography-mass spectrometry. <i>Anesthesiology</i> . 1984;61:73-77.	2.4.6-26 2.6.4.11-7
4.3.2.8	Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. <i>Anesth Analg</i> . 1996;82:167-172.	2.6.4.11-8
4.3.2.9	Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. <i>Drug Metab Dispos</i> . 1996;24:932-939.	2.6.4.11-9
4.3.2.10	Loch JM, Potter J, Bachmann KA. The influence of anesthetic agents on rat hepatic cytochromes P450 in vivo. <i>Pharmacology</i> . 1995;50:146-153.	2.6.4.11-10
4.3.2.11	大塚宏之, 小林弘幸, 重岡恒彦, 鳥居慎一, 下村初志, 根本裕通. ³ H-フェンタニルをラットに皮下投与後の吸収, 分布, 代謝および排泄. 薬理と治療. 2001;29:865-876.	2.4.6-27 2.6.4.11-11
4.3.2.12	Hug CC Jr, Murphy MR. Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. <i>Anesthesiology</i> . 1981;55:369-375.	2.6.4.11-12

4.3.3 参考文献（毒性試験）

CTD 番号	表題	参考文献番号
4.3.3.1	Bovill JG, Sebel PS. Pharmacokinetics of high-dose fentanyl: A study in patients undergoing cardiac surgery. <i>Br J Anaesth</i> . 1980;52:795-801.	2.6.6.11-1
4.3.3.2	Mather LE, Woodhouse A, Ward ME, Farr SJ, Rubsamen RA, Eltherington LG. Pulmonary administration of aerosolised fentanyl: Pharmacokinetic analysis of systemic delivery. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 1998;46:37-43.	2.6.6.11-2
4.3.3.3	水口 公信, 山村 秀夫, 武田 文和, 平賀 一陽, 有吉 寛, 恒藤 暁. 癌性疼痛に対するフェンタニルパッチ (JKK-4263) の臨床評価 (1): 安全性・有効性・体内動態についての検討. 医薬ジャーナル. 2001;37:2389-2402.	2.6.6.11-3
4.3.3.4	Gardocki JF and Yelnosky J. A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. <i>Toxicol and App Pharmacol</i> . 1964;6:48-62.	2.4.6-5 2.6.6.11-4
4.3.3.5	SBA. Summary Basis of Approval Documentation for TTS Fentanyl (Transdermal Therapeutic System) NDA Reviews No. 19813. U. S. Public Health Service, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA, 1990.	2.4.6-28 2.6.6.11-5
4.3.3.6	Knoll J, Fürst S, Kelemen K. The pharmacology of azidomorphine and azidocodeine. <i>J Pharm Pharmacol</i> . 1973;25:929-939.	2.4.6-29 2.6.6.11-6
4.3.3.7	Janssen PA. The development of new synthetic narcotics. In: Estafanous, FG, ed. <i>Opioids in Anesthesia</i> , Boston: Butterworth Publishers. 1984;37-44.	2.4.6-30 2.6.6.11-7
4.3.3.8	Fujinaga M, Stevenson JB, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of fentanyl in Sprague-Dawley rats. <i>Teratology</i> . 1986;34:51-57.	2.4.6-31 2.6.6.11-8
4.3.3.9	Martin LV, Jurand A. The absence of teratogenic effects of some analgesics used in anaesthesia: additional evidence from a mouse model. <i>Anaesthesia</i> . 1992;47:473-476.	2.4.6-32 2.6.6.11-9

CTD 番号	表題	参考文献番号
4.3.3.10	Mazze RI, Fujinaga M, Baden JM. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, fentanyl and their combination in Sprague-Dawley rats. Br J Anaesth. 1987;59:1291-1297.	2.4.6-33 2.6.6.11-10
4.3.3.11	特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン 2010 年版. 東京: 金原出版株式会社; 2010. p.43.	2.6.6.11-11

第 5 部 (モジュール 5): 臨床試験報告書

5.1 第 5 部 (モジュール 5) 目次

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.1.1.1	1028 (参考)	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Assess the Relative and Absolute Bioavailability of ORAVESCENT® Fentanyl Citrate (400 mcg) in Healthy Subjects (試験期間: 年 月 日 ~ 年 月 日)

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.1.2.1	099-21	Comparative Systemic Bioavailability of Fentanyl Following Administration of One 400µg ORAVESCENT® Fentanyl Citrate Tablet (Treatment A); Simultaneous Administration of Two 200µg ORAVESCENT Fentanyl Citrate Tablets (Treatment B); and Two 200µg ORAVESCENT Fentanyl Citrate Tablets Administered One-half Hour (30 Minutes) Apart (Treatment C) (試験期間: 年 月 日 ~ 年 月 日)
	(AA21591-01)	LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF FENTANYL IN HUMAN SERUM BIOANALYSIS FINAL REPORT (報告書作成日: 年 月 日)
5.3.1.2.2	1053	A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Assess the Bioequivalence of the Fentanyl Buccal Tablet (Four 50-mcg Tablets Versus One 200-mcg Tablet) in Healthy Japanese Subjects Residing in the United States (試験期間: 年 月 日 ~ 年 月 日)
	(DP-2008-031)	Pharmacokinetics Report for the Study Entitled, "A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Assess the Bioequivalence of the Fentanyl Buccal Tablet (Four 50-mcg Tablets Versus One 200-mcg Tablet) in Healthy Japanese Subjects Residing in the United States" (Study C25608/1053/BE/US) (報告書作成日: 年 月 日)
5.3.1.2.3	1026 (参考)	A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of ORAVESCENT® Fentanyl Citrate (Four 100-mcg Tablets Versus One 400-mcg Tablet) and the Pharmacokinetics (From Arterial and Venous Blood Samples) of ORAVESCENT® Fentanyl Citrate (One 400-mcg Tablet) in Healthy Subjects (試験期間: 年 月 日 ~ 年 月 日)

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書: 該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.1.4.1	1000-07392-1	Determination of Fentanyl in Human Serum by LC-MS/MS (報告書作成日: 年 月)

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.1.4.2	18086_6	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of Fentanyl in Human Serum (報告書作成日：■■■年■■月■■日)
5.3.1.4.3	B040513	LC/MS/MS を用いたヒト血清中フェンタニル定量法バリデーション (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)
5.3.1.4.4	DP-2005-021 (LCMSB186)	Quantitation of Fentanyl in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (報告書作成日：■■■年■■月■■日)

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.2.2.1	CR/FC/96/001	Human Fentanyl Biotransformation: Identification of Responsible Cytochrome P450 Isoforms (報告書作成日：■■■年■■月■■日)
5.3.2.2.2	AE-5089-G	クエン酸フェンタニルのヒト肝ミクロソーム P450 に対する <i>in vitro</i> 阻害試験 (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)
5.3.2.2.3	06DB32	クエン酸フェンタニルのヒト肝初代培養細胞を用いた酵素誘導試験 (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.1.1	1054	A Randomized, Open- Label, Crossover Study to Characterize the Pharmacokinetics of Fentanyl From Single Doses of Noncolored Fentanyl Buccal Tablets Over the Dose Range of 100 Through 800 mcg in Healthy Japanese Subjects Residing in the United States (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)
	(DP-2008-036)	Pharmacokinetics Report for the Study Entitled, “A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Characterize the Pharmacokinetics of Fentanyl From Single Doses of Noncolored Fentanyl Buccal Tablets Over the Dose Range of 100 Through 800 mcg in Healthy Japanese Subjects Residing in the United States” (Study C25608/1054/PK/US) (報告書作成日：■■■年■■月■■日)
5.3.3.1.2	099-19	Evaluation of the Dose Proportionality of 100 µg, 200 µg, 400 µg and 800 µg Single Doses of ORAVESCENT® Fentanyl Citrate Administered Buccally to Healthy Japanese Volunteers (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)
	(AA20556-01)	LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF FENTANYL IN HUMAN SERUM BIOANALYSIS FINAL REPORT (報告書作成日：■■■年■■月■■日)
5.3.3.1.3	099-18 (参考)	A Pharmacokinetic Study in Healthy Subjects to Evaluate the Dose Proportionality of Fentanyl Citrate Formulated as ORAVESCENT® Tables When Administered in Doses of 200 mcg, 500 mcg, 810 mcg, and 1080 mcg (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)
5.3.3.1.4	1027 (参考)	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Assess the Dose Proportionality and Pharmacokinetics of 4 Doses (100, 200, 400, and 800 mcg) of ORVESCENT® Fentanyl Citrate in Healthy Subjects (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.1.5	1037 (参考)	A Randomized, Open-Label, 4-Period, Crossover Study to Characterize the Pharmacokinetics of 4 Dose Strengths of Fentanyl Effervescent Buccal Tablets (600, 800, 1000, and 1200 mcg) in Healthy Subjects (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
5.3.3.1.6	099-20	The Accumulation and Pharmacokinetics of Fentanyl During and Following a Multiple Buccal Administration Regimen of 400 µg ORAVESCENT® Tablets (Fentanyl Citrate) to Healthy Japanese Volunteers (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
	(AA25485-01)	LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF FENTANYL IN HUMAN SERUM BIOANALYSIS FINAL REPORT (報告書作成日： 年 月 日)
5.3.3.1.7	1029 (参考)	An Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of ORAVESCENT® Fentanyl Citrate (400 mcg) in Healthy Subjects (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
5.3.3.1.8	099-11 (参考)	A Pharmacokinetic Study in Healthy Subjects to Compare the Bioavailability of Fentanyl When Administered as 4 Ora Vescent® Fentanyl Citrate Doses Manufactured by CIMA LABS INC and the Marketed 1600 µg Fentanyl Citrate Oral Transmucosal Formulation, OTFC*, Manufactured by Cephalon, Inc. (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.2.1	10039010	OVF のがん患者を対象とした単回投与試験－安全性についての検討－ (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
	(B041440)	OVF のがん患者を対象とした単回投与試験における薬物動態の検討－血清中フェンタニルの定量－ (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
	(04DA11)	OVF のがん患者を対象とした単回投与試験における薬物動態の検討：薬物動態学的解析 (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
5.3.3.2.2	099-16 (参考)	Evaluation of Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a 200 µg Single Dose of ORAVESCENT® Fentanyl Citrate Administered Buccally to Opioid-Tolerant Cancer Patients With or Without Oral Mucositis (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書：該当なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書：該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.1.1	10039060	OVF のがん疼痛（突出痛）に対する第 III 相比較試験 (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
5.3.5.1.2	10039040	OVF のがん疼痛（突出痛）に対する比較臨床試験 (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)
5.3.5.1.3	099-14 (参考)	A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ORAVESCENT Fentanyl Citrate for the Treatment of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Cancer Patients (試験期間： 年 月 日～ 年 月 日)

*新薬情報提供時に置き換え

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.1.4	3039 (参考)	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of ORAVESCENT Fentanyl Citrate in Opioid-Tolerant Patients With Cancer and Breakthrough Pain (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.2.1	10039050	OVF のがん疼痛（突出痛）に対する長期投与試験 (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)
5.3.5.2.2	099-15 (参考)	A Multicenter, Open-Label, Long-Term Study of ORAVESCENT Fentanyl Citrate for the Treatment of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Cancer Patients (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.3.1	—	統計解析計画書・図表計画書（#040, #050, #060）, 報告書
5.3.5.3.2	12DA10	日本人を対象とした OVF のバックカル投与時の口腔内滞留時間の PK パラメータに及ぼす影響の追加解析 試験計画書, 試験報告書
5.3.5.3.3	12DA11	OVF の投与量と PK パラメータの用量比例性に関して日本人健康成人被験者を対象とした統合解析 試験計画書, 試験報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.4.1	■■■ (参考)	An Open-Label, 12-Month Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of ORAVESCENT Fentanyl Citrate for the Management of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients With Chronic Noncancer Pain (試験期間：■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日)

5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書

CTD 番号	報告書名
5.3.6.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 01 April 2008-30 September 2008
5.3.6.2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 01 October 2008-31 March 2009
5.3.6.3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 01 April 2009-30 September 2009
5.3.6.4	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 01 October 2009-31 March 2010
5.3.6.5	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 01 April 2010-30 September 2010
5.3.6.6	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 01 October 2010-31 March 2011
5.3.6.7	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 01 April 2011-30 April 2012

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.7.1	099-21	Comparative Systemic Bioavailability of Fentanyl Following Administration of One 400 µg ORAVESCENT Fentanyl Citrate Tablet (Treatment A); Simultaneous Administration of Two 200 µg ORAVESCENT Fentanyl Citrate Tablets (Treatment B); and Two 200 µg ORAVESCENT Fentanyl Citrate Tablets Administered One-half Hour (30 Minutes) Apart (Treatment C)

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.7.2	1053	A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Assess the Bioequivalence of the Fentanyl Buccal Tablet (Four 50-mcg Tablets Versus One 200-mcg Tablet) in Healthy Japanese Subjects Residing in the United States
5.3.7.3	1054	A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Characterize the Pharmacokinetics of Fentanyl From Single Doses of Noncolored Fentanyl Buccal Tablets Over the Dose Range of 100 Through 800mcg in Healthy Japanese Subjects Residing in the United States
5.3.7.4	099-19	Evaluation of the Dose Proportionality of 100 µg, 200 µg, 400 µg and 800 µg Single Doses of ORAVESCENT Fentanyl Citrate Administered Buccally to Healthy Japanese Volunteers
5.3.7.5	099-20	The Accumulation and Pharmacokinetic of Fentanyl During and Following a Multiple Buccal Administration Regimen of 400 µg ORAVESCENT Tablets (Fentanyl Citrate) to Healthy Japanese Volunteers
5.3.7.6	10039010	OVF のがん患者を対象とした単回投与試験－安全性についての検討－
5.3.7.7	10039060	OVF のがん疼痛（突出痛）に対する第 III 相比較試験
5.3.7.8	10039040	OVF のがん疼痛（突出痛）に対する比較臨床試験
5.3.7.9	10039050	OVF のがん疼痛（突出痛）に対する長期投与試験

5.4 参考文献

CTD 番号	表題	参考文献番号
5.4.1.1	特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版. 東京：金原出版株式会社；2010. p.41-43.	1.5.6-1 2.2-11 2.5.7-1
5.4.1.2	山室誠. がん患者の痛みの治療 第 2 版. 東京：株式会社中外医学社；1998. p.1.	1.5.6-2 2.2-1 2.5.7-2
5.4.1.3	医療用麻薬適正使用ガイダンス作成検討会委員. 医療用麻薬適正使用ガイダンス. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課；2012. p.1.	1.5.6-3 2.5.7-3
5.4.1.4	Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. Pain. 1982;14:303-310.	1.5.6-4 2.2-2 2.5.7-4
5.4.1.5	Bonica JJ. Cancer pain: Current status and future needs. The management of pain (2nd ed). Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia; 1990.p.400-445.	1.5.6-5 2.2-3 2.5.7-5
5.4.1.6	Kane RL, Wales J, Bernstein L, Leibowitz A, Kaplan S. A randomised controlled trial of hospice care. Lancet. 1984;21:890-894.	1.5.6-6 2.2-4 2.5.7-6
5.4.1.7	Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med. 1985;313:84-95.	1.5.6-7 2.2-5 2.5.7-7
5.4.1.8	恒藤暁, 池永昌之, 細井順, 柏木哲夫. 末期がん患者の現状に関する研究. ターミナルケア. 1996;6:482-490.	1.5.6-8 2.2-6 2.5.7-8
5.4.1.9	特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版. 東京：金原出版株式会社；2010. p.14.	1.5.6-9 2.5.7-9
5.4.1.10	Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. J Pain Symptom Manage. 2000;20:87-92.	1.5.6-10 2.2-7 2.5.7-10
5.4.1.11	Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990;41:273-281.	1.5.6-11 2.2-8 2.5.7-11 2.7.5-42
5.4.1.12	Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain. 1999;81:129-134.	1.5.6-12 2.2-9 2.5.7-12 2.7.5-43

CTD 番号	表題	参考文献番号
5.4.1.13	Bennett D, Burton AW, Fishman S, Fortner B, McCarberg B, Miaskowski C, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain: Part 1 assessment. P&T. 2005;30:296-301.	1.5.6-13 2.2-10 2.5.7-13
5.4.1.14	厚生労働省発表. がん対策基本法 平成 18 年.	1.5.6-14 2.5.7-14
5.4.1.15	厚生労働省発表. がん対策推進基本計画 平成 19 年 6 月.	1.5.6-15 2.5.7-15
5.4.1.16	世界保健機関編 (武田文和 訳). がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法—第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 1996. p.14-19.	1.5.6-16 2.5.7-16
5.4.1.17	医療用麻薬適正使用ガイドンス作成検討会委員. 医療用麻薬適正使用ガイドンス. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課: 2012. p.31.	1.5.6-17 2.2-12 2.5.7-17
5.4.1.18	Bennett D, Burton AW, Fishman S, Fortner B, McCarberg B, Miaskowski C, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain: Part 2 management. P&T. 2005;30:354-361.	1.5.6-18 2.2-13 2.5.7-18 2.7.5-41
5.4.1.19	日本国特許庁. 公表特許公報(A). 2002. 特表 2002-540141.	1.5.6-19 2.2-14 2.5.7-19
5.4.1.20	Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. Clin Pharmacokinet. 2002;41:661-680.	1.5.6-20 2.5.7-20 2.7.5-2
5.4.1.21	Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Tracewell W, Jiang JG. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. J Clin Pharmacol. 2007;47:343-350.	1.5.6-21 2.5.7-21
5.4.1.22	Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. Clin Pharmacol Ther. 1988;44:335-342.	1.5.6-22 2.5.7-22
5.4.1.23	Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology. 1985;62:234-241.	1.5.6-23 2.5.7-23
5.4.1.24	Kramer TH, d'Amours RH, Buettner C. Pharmacodynamic model of the effects of morphine and morphine-6-glucuronide during patient-controlled analgesia [abstract]. Clin Pharmacol Ther. 1996;59:132.	1.5.6-24 2.5.7-24
5.4.1.25	Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-e68.	1.5.6-25 2.5.7-25
5.4.1.26	Durfee S, Messina J, Khankari R. Fentanyl effervescent buccal tablets: enhanced buccal absorption. Am J Drug Deliv. 2006;4:1-5.	1.5.6-26 2.5.7-26
5.4.1.27	Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, Farid NA, Welch PA, Callaghan JT, et al. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. Pharm Res. 2000;17:1278-1283.	2.5.7-27 2.7.5-4
5.4.1.28	Meuldermans WE, Hurkmans RM, Heykants JJ. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1982;257:4-19.	2.5.7-28 2.7.5-7
5.4.1.29	Goromaru T, Matsuura H, Yoshimura N, Miyawaki T, Sameshima T, Miyao J, et al. Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography--mass spectrometry. Anesthesiology. 1984;61:73-77.	2.5.7-29 2.7.5-8
5.4.1.30	Guillon J, Désage M, Alamercery S, Dutruy L, Dautraix S, Perdrix JP, et al. Gas chromatographic-mass spectrometry and gas chromatographic-Fourier transform infrared spectroscopy assay for the simultaneous identification of fentanyl metabolites. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997;693:59-70.	2.5.7-30 2.7.5-9
5.4.1.31	Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. Drug Metab Dispos. 1997;25:1072-1080.	2.5.7-31 2.7.5-10
5.4.1.32	Schneider E, Brune K. Opioid activity and distribution of fentanyl metabolites. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 1986;334:267-274.	2.5.7-32 2.7.5-11
5.4.1.33	McClain DA, Hug CC Jr. Intravenous fentanyl kinetics. Clin Pharmacol Ther. 1980;28:106-114.	2.5.7-33 2.7.5-12

CTD 番号	表題	参考文献番号
5.4.1.34	Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. Fentanyl excretion in breast milk. Clin Pharm. 1990;9:336-337.	2.5.7-34 2.7.5-13
5.4.1.35	Bentley JB, Borel JD, Nenad RE Jr, Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. Anesth Analg. 1982;61:968-971.	2.5.7-35 2.7.5-15
5.4.1.36	Koehntop DE, Rodman JH. Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation. Pharmacotherapy. 1997;17:746-752.	2.5.7-36 2.7.5-17
5.4.1.37	Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. Br J Anaesth. 1982;54:1267-1270.	2.5.7-37 2.7.5-18
5.4.1.38	Olkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. Anesthesiology 1999;91:681-685.	2.5.7-38 2.7.5-19
5.4.1.39	Palkama VJ, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The CYP 3A4 inhibitor itraconazole has no effect on the pharmacokinetics of i.v. fentanyl. Br J Anaesth. 1998;81:598-600.	2.5.7-39 2.7.5-20
5.4.1.40	Kharasch ED, Whittington D, Hoffer C. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. Anesthesiology. 2004;101:729-737.	2.5.7-40 2.7.5-21
5.4.1.41	Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, Whittington D. Quinidine as a probe for the role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl J Clin Pharmacol 2004;44:224-233.	2.5.7-41 2.7.5-22
5.4.1.42	Hase I, Oda Y, Tanaka K, Mizutani K, Nakamoto T, Asada A. I.v. fentanyl decreases the clearance of midazolam. Br J Anaesth. 1997;79:740-743.	2.5.7-42 2.7.5-23
5.4.1.43	Gill SS, Wright EM, Reilly CS. Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: single bolus injection study. Br J Anaesth. 1990;65:760-765.	2.5.7-43 2.7.5-24
5.4.1.44	Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin J Pain. 2006;22:805-811.	2.5.7-44 2.7.5-28
5.4.1.45	Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. J Support Oncol. 2007;5:327-334.	2.5.7-45 2.7.5-29
5.4.1.46	麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令（平成2年8月1日、政令第238号）。	2.5.7-46 2.7.5-35
5.4.1.47	鈴木勉。モルヒネの依存性の真実。がん看護。1998;3:280-282.	2.5.7-47 2.7.5-36
5.4.1.48	Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. Anesthesiology. 1991;75:223-229.	2.7.5-1
5.4.1.49	Streisand JB, Zhang J, Niu S, McJames S, Natte R, Pace NL. Buccal absorption of fentanyl is pH-dependent in dogs. Anesthesiology. 1995;82:759-764.	2.7.5-3
5.4.1.50	Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. Anesth Analg. 1996;82:167-172.	2.7.5-5
5.4.1.51	Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. Drug Metab Dispos. 1996;24:932-939.	2.7.5-6
5.4.1.52	Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. Influence of Age on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. Anesthesiology. 2004;101:738-743.	2.7.5-14
5.4.1.53	Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl in the elderly. Br J Anaesth. 1988;60:619-622.	2.7.5-16
5.4.1.54	Mather LE, Gourlay GK. Pharmacokinetics of fentanyl. In: Lehmann KA, Zech D, editors. Transdermal fentanyl: A new approach to prolonged pain control. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p.73-97.	2.7.5-25
5.4.1.55	Darwish M, Kirby M, Jiang JG. Effect of buccal dwell time on the pharmacokinetic profile of fentanyl buccal tablet. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:2011-2016.	2.7.5-26
5.4.1.56	Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. Pain. 2000;88:287-294.	2.7.5-27
5.4.1.57	SBA. Summary Basis of Approval Documentation for TTS Fentanyl (Transdermal Therapeutic System) NDA Reviews No. 19813. U. S. Public Health Service, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA, 1990.	2.7.5-30
5.4.1.58	Martin LV, Jurand A. The absence of teratogenic effects of some analgesics used in anaesthesia: additional evidence from a mouse model. Anaesthesia. 1992;47:473-476.	2.7.5-31

CTD 番号	表題	参考文献番号
5.4.1.59	Mazze RI, Fujinaga M, Baden JM. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, fentanyl and their combination in Sprague-Dawley rats. Br J Anaesth. 1987;59:1291-1297.	2.7.5-32
5.4.1.60	Craft JB, Coaldrake LA, Bolan JC, Mondino M, Mazel P, Gilman RM, et al. Placental passage and uterine effects of fentanyl. Anesth Analg. 1983;62:894-898.	2.7.5-33
5.4.1.61	大塚宏之, 小林弘幸, 重岡恒彦, 鳥居慎一, 下村初志, 根本裕通. ³ H-フェンタニルをラットに皮下投与後の吸収, 分布, 代謝および排泄. 薬理と治療. 2001;29:865-876.	2.7.5-34
5.4.1.62	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products) . 1997 年 12 月 22 日.	2.7.5-37
5.4.1.63	日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」作成委員会. がん疼痛治療ガイドライン 2000 年版. 真興交易株式会社; 2000. p14-16.	2.7.5-38
5.4.1.64	特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン 2010 年版. 東京: 金原出版株式会社; 2010. p26-27.	2.7.5-39
5.4.1.65	Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. Curr Med Res Opin. 2010;26:1037-1045.	2.7.5-40