

フェントステープ 1mg
フェントステープ 2mg
フェントステープ 4mg
フェントステープ 6mg
フェントステープ 8mg
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、
久光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。

久光製薬株式会社

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

1.5

起原又は発見の経緯及び開発の経緯

久光製薬株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.1.1 非がん性慢性疼痛の現状	4
1.5.1.2 非がん性慢性疼痛の治療	5
1.5.1.3 非がん性慢性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛剤の位置付け	6
1.5.1.4 本剤の医療上の必要性	9
1.5.2 開発の経緯	10
1.5.2.1 非臨床試験の経緯	10
1.5.2.2 臨床試験の経緯	10
1.5.3 特長及び有用性	11
1.5.3.1 製剤的特長	11
1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性	12
1.5.4 申請の妥当性	13
1.5.5 参考文献	14

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェンタニルクエン酸塩を 1cm^2 あたり 0.2mg 含有 ($0.2\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤（総称）

略号	省略していない表現又は定義
ADL	activities of daily living：日常生活動作
CRPS	complex regional pain syndrome：複合性局所疼痛症候群
LBP	low back pain：慢性腰痛
OA	osteoarthrities：変形性関節症
PHN	post herpetic neuralgia：帯状疱疹後神経痛
QOL	quality of life：生活の質
SF-36v2	MOS 36-Item Short-Form Health Survey：SF-36 健康調査（包括的健康関連 QOL 尺度）日本語版バージョン 2
VAS	visual analog scale：視覚アナログスケール

用語の定義一覧

用語	定義
第Ⅲ相検証試験	帯状疱疹後神経痛、慢性腰痛、変形性関節症患者を対象とした検証的試験（治験実施計画書番号：HFT-290-13）
第Ⅲ相長期投与試験	慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験（治験実施計画書番号：HFT-290-14）

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

HFT-290（以下「本剤」という）の有効成分であるフェンタニルクエン酸塩は、オピオイド系鎮痛薬の一種であり、1962年にベルギーのJanssen社がペチジンをリード化合物として見出したピペリジン系の合成麻薬である。オピオイドは、脊髄後角からの侵害刺激の上行性伝達を直接的に抑制するとともに中脳から脊髄後角に下行する疼痛抑制系を賦活することにより鎮痛効果を示すことが知られている¹⁾。

本剤は、久光製薬株式会社にて開発されたフェンタニルクエン酸塩を含有する1日1回投与のテープ剤であり、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」の適応症で2010年4月に承認され、フェントステープの販売名で癌性疼痛患者に使用されている（表1.5.1-1）。

表 1.5.1-1 フェントステープの効能・効果及び用法・用量

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg
有 効 成 分	フェンタニルクエン酸塩
剤 形	テープ剤
効能・効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（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
用法・用量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mg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。

今回、非がん性慢性疼痛患者を対象にした臨床試験にて有効性及び安全性が確認できたため、「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）することとした。

1.5.1.1 非がん性慢性疼痛の現状

Bonicaは、「慢性疼痛」を「急性疾患の通常の経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を越えて持続する痛み」と定義している。一方で、臨床的には「慢性疼痛」は急性疼痛から移行することが多いが、その移行期の設定や持続時間で「慢性疼痛」を定義することは専門家により考えが異なるため困難であるとされている²⁾。

このような背景を踏まえ、本邦において「慢性疼痛」の定義を一律に規定し、継続的に「慢性疼痛」の動向について調査した結果はないものの、2004年及び2010年に独自に「慢性疼痛」に対する大規模な調査が行われている。

2004年の服部らによる調査では、「慢性疼痛（疼痛期間：6ヵ月以上）」を有する患者は全人口

の 13.4%であり、およそ 1700 万人と推定された。また、「慢性疼痛」保有者の中で通院治療の経験がない、又は通院をあきらめた人は 65.5%、痛みが変わらない人の割合は 77.6%と通院等しても痛みが変わらない人が多いことが報告されている³⁾。

その後、2010 年の矢吹らによる調査では、「慢性疼痛（疼痛期間：3 ヶ月以上）」を有する患者は全成人の 22.5%であり、およそ 2315 万人にも上ると推定され、その有病率は 2004 年以降増加傾向にある可能性が示唆された。さらに本調査では痛みの状態として満足にいく程度に緩和できていない割合が 70.7%と報告されている⁴⁾。

また、同年の小川らによる調査では、20～69 歳人口の 26.4%が「慢性疼痛（疼痛期間：3 ヶ月以上）」を有しており、これから算出される全国成人人口における患者数は 2700 万人と推定された。本調査において、医療機関での治療経験者の 72.4%が治療を中止しており、その多くが満足な治療効果が得られないことを理由に挙げていた⁵⁾。

これらのことから、非がん性慢性疼痛を有する患者の割合は増加傾向にあり、非がん性慢性疼痛のより効果的な治療法を模索し、患者の治療満足度を高める必要があるものと考えられた。

1.5.1.2 非がん性慢性疼痛の治療

非がん性慢性疼痛は、病態生理学的に関節リウマチのように侵害受容性疼痛が持続している「侵害受容性慢性疼痛（nociceptive chronic pain）」と、複合性局所疼痛症候群や帯状疱疹後神経痛に代表される「神経障害性疼痛（neuropathic pain）」、最近では、身体表現性疼痛障害と呼称される「心因性疼痛（psychogenic chronic pain）」の 3 つに分類されている。多くの場合、臨床の間ではこれらが個々に独立して存在するのではなく、しばしば重複して存在する²⁾。

このように多種多様な要因による非がん性慢性疼痛の治療は単独で奏効する治療方法は少なく、表 1.5.1.2-1 のように複数の治療手段を併用した集学的治療が必要とされる^{2, 6, 7)}。さらに、この中の薬物療法においても表 1.5.1.2-2 のような多くの薬物が用いられ、オピオイド鎮痛剤のほかに非ステロイド性鎮痛剤や抗うつ剤等複数の薬剤が使われている^{6, 8)}。

なお、非がん性慢性疼痛の治療の目標は、基本的には除痛だけを目的とせず、仕事への復帰など社会復帰、ADL、QOL の改善が目標とされ、患者には身体的社会的機能改善のための鎮痛であることを理解させることが重要であるとされている^{9, 10)}。

表 1.5.1.2-1 非がん性慢性疼痛の治療手段

1. 薬物療法	7. リハビリテーション
2. 心理療法	8. 光線療法
3. 理学療法	9. 電気痙攣法
4. 神経ブロック	10. 中枢神経刺激法
5. 手術	11. トリガーポイント注射
6. 生活指導	12. その他

表 1.5.1.2-2 非がん性慢性疼痛の治療に用いられる薬物

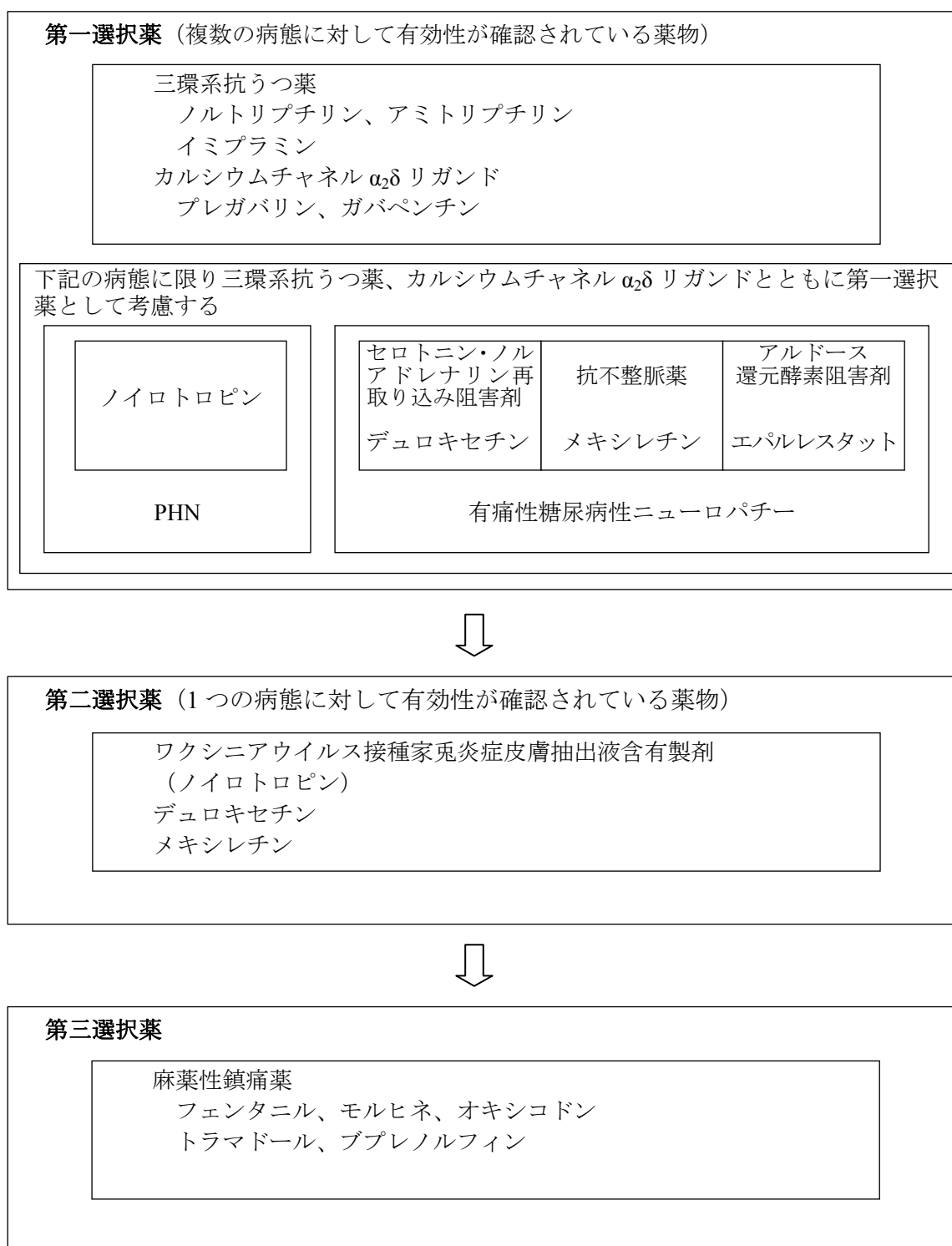
- | |
|---|
| 1. オピオイド鎮痛剤（ブプレノルフィン、フェンタニル等） |
| 2. 非ステロイド性鎮痛剤（ロキソプロフェン、ジクロフェナク等） |
| 3. カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（プレカバリン、ガバペンチン等） |
| 4. 三環系抗うつ剤（ノルトリプチリン、アミトリプチリン等） |
| 5. セロトニン・ノルアドレナリ再取り込み阻害剤（デュロキセチン等） |
| 6. ノイロトロピン |
| 7. 抗不整脈剤（メキシレチン等） |
| 8. 抗痙攣剤（カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム等） |
| 9. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（パロキセチン等） |
| 10. NMDA 受容体（N-メチル-D-アスパラギン酸受容体）拮抗剤
（デキストロメトルファン等） |
| 11. 漢方薬 |
| 12. その他 |

1.5.1.3 非がん性慢性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛剤の位置付け

かつて、オピオイド鎮痛剤は非がん性慢性疼痛に対して無効であるとされてきたが、最近では身体表現性疼痛を除く非がん性慢性疼痛を生じる疾患のほぼ全てがオピオイド鎮痛剤の対象となっている⁹⁾。また、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の有効性及び副作用のメタ解析からは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛に対して、疼痛改善及び機能的改善の両方において、プラセボより有効であることが示されている¹¹⁾。

一方、非がん性慢性疼痛におけるオピオイド鎮痛剤の使用方法について、日本ペインクリニック学会の神経障害疼痛薬物療法ガイドラインでは、図 1.5.1.3-1のごとく三環系抗うつ薬、ワクシニアウイルス接種家兔炎皮膚抽出液含有製剤などの第一、第二選択薬で反応を示さなかった場合の第三選択薬として位置付けられている⁸⁾。また、同様に日本神経治療学会監修による標準的治療：慢性疼痛では、表 1.5.1.3-1のごとく第二選択薬として位置付けられている¹²⁾。さらに、海外においても国際疼痛学会が 2007 年に作成した神経障害性疼痛の治療ガイドライン¹³⁾では、第二選択薬あるいは状況によっては第一選択薬、欧州神経学会議のタスクフォースチームによって作成された「EFNS（欧州神経学会）ガイドライン」¹⁴⁾では、第二から第三選択薬として位置付けられている。

これらのことより、非がん性慢性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛剤の効果は認められるものの、その使用は初診から積極的に使用する第一選択薬としてではなく、他の治療法を優先し十分な効果が得られないときに選択されるべきと考えられる。



日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン

図 1.5.1.3-1 本邦における神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

表 1.5.1.3-1 慢性疼痛の内科的治療に使用される薬剤一覧

第一選択薬	注意点・禁忌
(1) 三環系抗うつ薬 ノルトリプチリン (アミトリプチリン / イミプラミン) (2) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 デュロキセチン ベンラファキシン ^{a)} ミルナシプラン (注意点参照) (3) カルシウムチャネル α_2 - δ サブユニット結合薬 ガバペンチン プレガバリン (4) リドカイン貼付薬 5% リドカインパッチ ^{a)}	虚血性心疾患リスク (+) では禁忌・高齢者では認知機能低下・歩行障害・尿閉 ノルトリプチリンより副作用強く、鎮痛作用は変わらない 嘔気・トラマドールとの併用注意 嘔気・トラマドールとの併用注意 慢性疼痛に対する臨床治験の報告なし・高齢者では減量使用 高齢者で眠気・ふらつき、腎機能障害では減量 高齢者で眠気・ふらつき、腎機能障害では減量 帯状疱疹後疼痛など局所性疼痛には第一選択
第二選択薬	
オピオイド系 モルヒネ、オキシコドン、メサドン トラマドール	第一選択薬の増量中・発作的な疼痛の増強時など一時的使用のみ 眠気・便秘・嘔気、選択的セロトニン再取り込み阻害剤との併用はセロトニン症候群のリスク増大
第三選択薬 (エビデンスに乏しい)	
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン) メキシレチン カプサイシン軟膏 ケタミン	心疾患合併時には禁忌・投与前に心電図 投与初期には疼痛が増強しやすい 麻薬・幻覚のリスク、経口は保険適応外
抗てんかん薬	
カルバマゼピン バルプロ酸 ラモトリギン トピラマート ゾニサミド	三叉神経痛には第一選択も、それ以外の疾患にはエビデンス乏しい バルプロ酸との併用時は少量かつ緩徐に増量

a : 日本では未承認

日本神経治療学会 標準的治療：慢性疼痛

1.5.1.4 本剤の医療上の必要性

本邦で非がん性慢性疼痛に使用可能な主なオピオイド鎮痛剤の種類は表 1.5.1.4-1のとおりである。

表 1.5.1.4-1 本邦で非がん性慢性疼痛に使用可能な主なオピオイド鎮痛剤^{a)}

薬剤群	有効成分	販売名	剤形	用法
弱オピオイド (軽度から中等度の強さの痛みに用いる)	トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合剤	トラムセット配合錠	錠剤	1日に4回
	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	カプセル剤	1日 100～300mg 4回に分割
	コデインリン酸塩	コデインリン酸塩錠 20mg	錠剤	1回 20mg、 1日 60mg
		コデインリン酸塩散 1%	散剤	1回 2g、 1日 6g
強オピオイド (中等度から高度の強さの痛みに用いる)	モルヒネ塩酸塩	モルヒネ塩酸塩錠	錠剤	1回 5～10mg、 1日 15mg
		モルヒネ塩酸塩水和物原末	散剤	1回 5～10mg、 1日 15mg
	フェンタニル	デュロテップ MT パッチ	貼付剤	3日に1回

a：有効成分「ブプレノルフィン」（販売名；ノルスパンテープ）の効能・効果は、変形性関節症、腰痛症のみのため本表には含めなかった。

表 1.5.1.4-1のうち、本剤の類似薬である既承認のフェンタニルテープ剤（3日製剤）の薬物動態プロファイルは、癌性疼痛と非がん性慢性疼痛との間に大きな違いがないことが確認されている¹⁵⁾。このことから、経皮投与時のフェンタニルの薬物動態は癌性疼痛及び非がん性慢性疼痛で大きく異なることはないものと考えられ、本剤の非がん性慢性疼痛においても癌性疼痛と同様な薬物動態プロファイルが得られるものと推測された。

本剤は癌性疼痛において、1日1回投与により安定した血中濃度を維持することが確認されていることから、非がん性慢性疼痛に対しても安定した血中濃度を維持し、それに伴い既承認のフェンタニルテープ剤（3日製剤）とは異なる用法にて鎮痛効果を示し、日々の用量調整を可能とすることが期待される。

また、非がん性慢性疼痛の治療目標は、基本的には除痛だけを目的とせず、仕事への復帰など社会復帰、ADL、QOLの改善が目標とされている^{9,10)}。本剤も非がん性慢性疼痛に対して良好な疼痛コントロールを示すことにより、患者のADLやQOLを維持、改善することが期待される。

さらに、鎮痛効果不十分、副作用が忍容できないなどの理由により表 1.5.1.4-1に示したオピオイド鎮痛剤間でローテーションが検討されることもあるが、本剤は先行オピオイド鎮痛剤の種類によらずローテーションが可能であり、治療方法の選択肢を広げることが期待される。

その他、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塩酸塩と比較して、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象である便秘を低減することが期待される¹⁶⁾。

以上のごとく、本剤を癌性疼痛以外の非がん性慢性疼痛患者に対して使用可能にすることは非がん性慢性疼痛治療において有益になると考え、「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の効能・効果を追加申請するための臨床試験に着手した。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

		20 年	20 年	20 年	20 年
臨床					

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

フェンタニルは、動物を用いた侵害受容性疼痛モデル及び神経障害性疼痛モデルの両者において鎮痛作用を発現することが明らかとなっているため、「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を効能・効果に追加する本剤の一変申請に際しては新たな薬理試験は実施しなかった。フェンタニルの侵害受容性疼痛に対する鎮痛作用については、既承認時に提出した効力を裏付ける試験で示されているため、神経障害性疼痛に対するフェンタニルの鎮痛作用に関する公表文献のデータを概括した。

その結果、フェンタニルは種々の疼痛モデルにおいて強力な鎮痛作用を発揮することが示唆された。このようなフェンタニルの薬理学的特性は、癌性疼痛同様に非がん性慢性疼痛の治療における本剤の臨床効果を裏付けるものと考えられた。また、本剤はその適正使用により、癌性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者において安全に使用しうる鎮痛薬であると考えられた。

1.5.2.2 臨床試験の経緯

1.5.2.2.1 治験相談

今回の一変申請のために、非がん性慢性疼痛のうち、最も多い原因疾患であるLBP³⁾、また神経障害性疼痛の中でも患者数の多いと考えられたPHN¹⁷⁻¹⁹⁾、同様に侵害受容性疼痛の中でも患者数の多いと考えられたOA^{3, 19, 20)}の代表的な3疾患に対する第Ⅲ相検証試験及びこれら3疾患を含む非がん性慢性疼痛全般を対象にした第Ⅲ相長期投与試験を計画した。

また、臨床データパッケージ構築に際し、20〇〇年〇月及び20〇〇年〇月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と対面助言を行い、以下の助言を得た。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

以上の助言を踏まえ、第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験を実施した。

1.5.2.2.2 第Ⅲ相検証試験

PHN、LBP 及び OA による非がん性慢性疼痛に対し強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を確認するため、モルヒネ塩酸塩錠とのダブルダミー法による最長 12 週間投与（用量調節期：2 週間、用量固定期：10 週間）のランダム化二重盲検法による検証試験を行った。

本試験により PHN、LBP 及び OA による非がん性慢性疼痛に対し本剤が有効であることを確認した。また、安全性について、有害事象の多くはオピオイド鎮痛剤特有の既知の症状であり、特筆すべき安全性の問題はないことを確認した。

1.5.2.2.3 第Ⅲ相長期投与試験

PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等による非がん性慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤に切替え後、最長 52 週間投与した際の安全性、有効性及び定常状態における血清中フェンタニル濃度を確認する長期投与試験を行った。

本試験により非がん性慢性疼痛に対する 52 週間の長期投与において、安全に使用でき、長期間にわたり疼痛がコントロールできることを確認した。また、定常状態における血清中フェンタニル濃度を確認した。

1.5.3 特長及び有用性

1.5.3.1 製剤的特長

(1) 本剤が貼付剤であることによる特長

- 1) 経口剤の投与が困難である嚥下困難な患者や誤嚥リスクのある患者へ安全に使用することが可能である。
- 2) 経口剤において問題となっている PTP 包装シートごと服用するという誤飲^{2D)}が回避できる。

(2) 製剤中の有効成分の含量表記が整数のため、増減時の計算及びオピオイドローテーション時の換算が理解しやすい

既承認のフェンタニルテープ剤（3 日製剤）は、その販売名に記載している製剤中の有効成分の含量表記が小数点を含むものになっているが、本剤は整数表記である。このことより、既承認のフェンタニルテープ剤（3 日製剤）は、4.2mg の 50%を目安に増量する場合、その増量計算は、まず 4.2mg の 50%となる 2.1mg を算出し、その後 4.2mg に 2.1mg を加算した量が増量後の用量 6.3mg として計算される。一方、本剤の場合 2mg の 50%は 1mg であり、2mg に 1mg を加算した

量が増量後の用量 3mg として計算され、本剤の含量表記が整数であることから増量時の計算が理解しやすい。また、同様に他剤からのオピオイドローテーション時にも換算表を参考に本剤への換算が理解しやすい。

1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性

(1) 既承認のフェンタニルテープ剤（3 日製剤）とは異なる用法（1 日ごとの貼替え）にて、鎮痛効果を示し、また日々の用量調整が可能な強オピオイド鎮痛剤である

- 1) 本剤は非がん性慢性疼痛に対して 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えて使用する製剤であり、その薬物動態は本剤を癌性疼痛患者に対して使用した場合と大きな違いは認められなかった。このことから、本剤は癌性疼痛に対して使用した場合と同様に安定した血中濃度を維持することが予想され、それに伴い良好な疼痛コントロールが期待される。

第Ⅲ相検証試験にて、鎮痛効果の指標となる疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間は 86.4（81.1～90.7）%であり、95%信頼区間の下限値が本試験で設定した閾値達成率（60%）以上であることから、本剤の有効性が確認された。また、本剤の初回投与量別〔低用量（HFT-290 1mg、2mg）、高用量（HFT-290 4mg、6mg）〕、疾患分類別（侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛）及び対象疾患別（PHN、LBP、OA）の疼痛コントロール達成率は、いずれの集団においても大きな差異はみられず、85.0～90.9%であった。

第Ⅲ相長期投与試験にて、鎮痛効果の指標となる VAS 値の推移は、投与 6 週後まで経時的に減少し、その後 52 週まで安定した推移を示した。また、本剤の初回投与量別〔強オピオイド鎮痛剤の低用量群（HFT-290 1mg、2mg）、強オピオイド鎮痛剤の高用量群（HFT-290 4mg、6mg）、弱オピオイド鎮痛剤群（HFT-290 1mg、2mg）〕、疾患分類別（侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛）、対象疾患別（PHN、LBP、OA、CRPS、術後疼痛症候群）の VAS 値の推移は、いずれの集団においても大きな差異はみられず、安定した効果を示した。

- 2) 既承認のフェンタニルテープ剤（3 日製剤）は、3 日に 1 回の投与のため外来診察等で増減が必要な場合でも、貼替え日に合わないときは用量調整ができない。一方、本剤は 1 日 1 回投与のため外来診察等で増減が必要な場合は、その日の貼替え時に用量調整が可能である（ただし、本剤は、初回投与後及び増量後は 2 日間増量ができない）。

本剤の増減に関する制限を設けなかった第Ⅲ相長期投与試験にて、投与 4 週後までの平均投与量の推移は、緩やかではあるものの日々の用量の変動がみられ、1 日 1 回投与による用量調整の必要性が確認された。

(2) QOLを維持できる

第Ⅲ相検証試験にて、QOL の指標となる SF-36v2 及び睡眠の質は、SF-36v2 ではいずれの尺度も投与後に大きな変化はみられずスコアが維持され、睡眠の質では「まあまあ眠れる」以上の割合で 90%程度を維持した。また、モルヒネ塩酸塩錠群もほぼ同様の結果であった。

第Ⅲ相長期投与試験にて、QOL の指標となる SF-36v2 及び睡眠の質は、SF-36v2 ではいずれの尺度も投与前と比較して、各評価時期で変化はほとんどみられず、52 週後又は中止時までのスコアは維持された。睡眠の質では各評価時期でばらつきはあるものの、「まあまあ眠れる」以上の割

合は 80%以上であり、「よく眠れる」の割合は投与前と比較して、高くなる傾向が認められた。

(3) 先行オピオイド鎮痛剤の種類によらずオピオイドローテーションが可能であり、治療方法の選択肢が広がる

第Ⅲ相検証試験の先行オピオイド鎮痛剤の種類別（モルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤）の疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間は、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者 78.6（67.1～87.5）%、フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者 90.3（84.2～94.6）%であり、いずれの薬剤からの切替えにおいても 95%信頼区間の下限値が本試験で設定した閾値達成率（60%）以上であり、本剤の有効性が確認された。有害事象発現率では、特定の先行オピオイド鎮痛剤から本剤への切替えで発現率が特異的に高くなる傾向はみられなかった。

第Ⅲ相長期投与試験の先行オピオイド鎮痛剤の種類別（モルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤、コデインリン酸塩経口剤）の投与 4 週間までの VAS 値の推移は、コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者で減少し、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では安定した推移を示した。有害事象発現率では、特定の先行オピオイド鎮痛剤で発現率が高くなる傾向はみられなかった。

以上のことから、本剤にてモルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤からのオピオイドローテーションが可能であり、治療方法の選択肢が広がること示された。

(4) モルヒネ塩酸塩錠と比較して、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象「便秘」が低下する

第Ⅲ相検証試験にて、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象「便秘」の発現率は、モルヒネ塩酸塩錠群よりも HFT-290 群で低い発現率を示した。

1.5.4 申請の妥当性

臨床試験の結果、第Ⅲ相検証試験にて非がん性慢性疼痛の代表的な疾患（PHN、LBP 及び OA）に対する本剤の有効性及び安全性が検証された。また、第Ⅲ相長期投与試験にて非がん性慢性疼痛を有する多くの疾患（PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等）に対する本剤の有効性、安全性及び薬物動態が確認できた。

以上のことから、得られた臨床試験成績をもって、本剤は疾患を問わず非がん性慢性疼痛に対して有効かつ安全に使用することができ、本申請を行うことは妥当と考え、承認されている「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に「中等度から高度の慢性疼痛」を追加するための一変申請を行うこととした。なお、合わせて記載を整備した（以下、下線部追加、二重取消線部削除）。

【申請品目】

フェントステープ 1mg
フェントステープ 2mg
フェントステープ 4mg
フェントステープ 6mg
フェントステープ 8mg

【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記~~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

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mg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。

1.5.5 参考文献

- 1) Gutstein HB, Akil H. 第Ⅲ編 中枢神経に作用する薬物 第21章 オピオイド鎮痛薬. In: 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄, 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書. 薬物治療の基礎と臨床. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728. (参考文献 5.4.1-1)
- 2) 細川豊史. 22 慢性疼痛. In: 小川節郎, 編著. 痛みの概念が変わった. 第1版. 東京: 真興交易; 2008. p. 56-7. (参考文献 5.4.1-2)
- 3) 服部政治, 竹島直純, 木村信康, 山本一嗣, 水谷明男, 野口隆之. 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. ペインクリニック 2004; 25: 1541-51. (参考文献 5.4.1-3)
- 4) 矢吹省司, 牛田享宏, 竹下克志, 佐浦隆一, 小川節郎, 勝俣明子ほか. 日本における慢性疼痛保有者の実態調査. 臨床整形外科 2012; 47: 127-34. (参考文献 5.4.1-4)
- 5) 小川節郎, 井関雅子, 菊池臣一. わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査. 臨床整形外科 2012; 47: 565-74. (参考文献 5.4.1-5)
- 6) 奥田泰久. 慢性疼痛に対してのオピオイドの位置づけと効果の評価. ペインクリニック 2011; 32: 328-35. (参考文献 5.4.2-1)
- 7) 森本昌宏. 93 トリガーポイント注射. In: 小川節郎, 編著. 痛みの概念が変わった. 第1版. 東京: 真興交易; 2008. p. 232-3. (参考文献 5.4.2-2)
- 8) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ,

- 編集. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 東京: 真興交易; 2011. (参考文献 5.4.2-3)
- 9) 日本ペインクリニック学会 非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ, 編集. 非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン. 東京: 真興交易; 2012. (参考文献 5.4.1-7)
- 10) 新井丈郎, 奥田泰久. 慢性痛の薬物療法. ペインクリニック 2012; 33: 1665-72. (参考文献 5.4.1-8)
- 11) Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 2006; 174: 1589-94. (参考文献 5.4.2-4)
- 12) 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準的神経治療: 慢性疼痛. 神経治療 2010; 27: 593-622. (参考文献 5.4.2-5)
- 13) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51. (参考文献 5.4.2-6)
- 14) Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153-69. (参考文献 5.4.2-7)
- 15) デュロテップ MT パッチ 2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mg 審査報告書. 平成 21 年 12 月. (参考文献 5.4.1-6)
- 16) 今井堅吾. III 章 推奨 2 便秘 臨床疑問 31. In: 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会, 編集. 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; 2010. p. 162-3. (参考文献 5.4.1-9)
- 17) 井関雅子, 榎本達也, 武田泰子. 非がん性疼痛へのオピオイド投与の効果. 月刊薬事 2008; 50: 1917-22. (参考文献 5.4.1-14)
- 18) 加藤佳子, 山川真由美, 加藤 滉. 非がん疼痛へのオピオイドの適応. EB NURSING 2008; 8: 270-6. (参考文献 5.4.1-15)
- 19) 檜高育宏, 井関雅子, 馬場喜弓. 各施設の慢性疼痛に対するオピオイドの使用戦略 順天堂大学医学部附属順天堂医院 ー順天堂医院におけるオピオイド治療の考え方と現状ー. ペインクリニック 2011; 32: 356-66. (参考文献 5.4.1-16)
- 20) 牛田享宏, 池内昌彦, 茅原泰子. 痛みの訴えが最も多い整形外科では. In: 熊澤孝朗, 監修, 編集. 痛みのケア 慢性痛, がん性疼痛へのアプローチ. 第 1 版. 東京: 照林社; 2006. p. 92-108. (参考文献 5.4.1-17)
- 21) PTP 包装シート誤飲防止対策について (医政総発 0915 第 2 号・薬食総発 0915 第 5 号・薬食安発 0915 第 1 号, 平成 22 年 9 月 15 日) (参考文献 5.4.2-8)

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

1.6

外国における使用状況等に関する資料

久光製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2014年3月末現在、外国において本剤の販売、開発はいずれも行われていない。

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

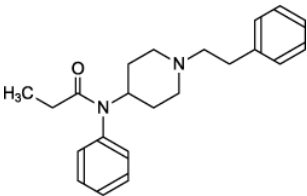
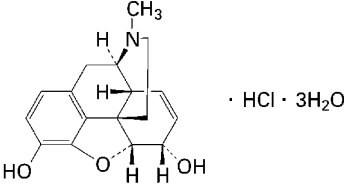
1.7

同種同効品一覧表

久光製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フェンタニルクエン酸塩	フェンタニル
販売名 (会社名)	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg (久光製薬株式会社)	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg (ヤンセンファーマ株式会社)
承認年月日	2010年4月16日(癌性疼痛)	2010年10月27日(癌性疼痛)、 2013年12月20日(慢性疼痛)
再評価 年月日 再審査 年月日	— 再審査期間中(～2016年4月15日)	— 癌性疼痛：再審査期間中 (～2014年10月26日) 慢性疼痛：再審査期間中 (～2017年12月19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	テープ剤：1枚中にフェンタニルクエン酸塩を各々1、2、4、6、8mg含有	経皮吸収型製剤：1枚中にフェンタニルを各々0.84、1.7、3.4、5、6.7mg含有
効能・効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 中等度から高度の慢性疼痛 ＜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、本剤の使用の適否を慎重に判断すること。	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 中等度から高度の慢性疼痛 ＜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。

一般的名称	フェンタニル	モルヒネ塩酸塩水和物
販 売 名 (会社名)	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、 12.6mg、16.8mg (ヤンセンファーマ株式会社)	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」 (大日本住友製薬株式会社)
承認年月日	2008 年 3 月 19 日 (癌性疼痛) 2010 年 1 月 20 日 (慢性疼痛)	1985 年 12 月 26 日
再評価 年月日 再審査 年月日	— 癌性疼痛：2009 年 10 月 1 日 (再審査結果公表：2012 年 10 月 1 日) 慢性疼痛：2014 年 1 月 19 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	経皮吸収型製剤：1 枚中にフェンタニルを各々 2.1、4.2、8.4、12.6、16.8mg 含有	錠剤：1 錠中にモルヒネ塩酸塩水和物 10mg 含 有
効能・効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤 で治療困難な下記疾患における鎮痛（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。	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および手術後等の腸管 蠕動運動の抑制

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
用法・用量 (続く)	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、1mg、2mg、4mg、6mg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. 初回貼付用量 初回貼付用量として、フェントステープ 8mg は推奨されない(初回貼付用量として 6mg 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 60mg/日(坐剤の場合 30mg/日、注射の場合 20mg/日)、経口オキシコドン量 40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤 4.2mg (25µg/hr; フェンタニル 0.6mg/日)、経口コデイン量 180mg/日以上に対して本剤 2mg 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。	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、0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg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. 初回貼付用量 初回貼付用量として、ワンデュロパッチ 6.7mg は推奨されない(初回貼付用量として 5mg 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 90mg/日(坐剤の場合 45mg/日)、経口オキシコドン量 60mg/日、経口コデイン量 270mg/日以上、トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン配合錠(6~8錠)、フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤) 4.2mg (25µg/hr; フェンタニル 0.6mg/日)に対して本剤 1.7mg 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。

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
用法・用量 (続く)	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、2.1mg (12.5µg/hr)、4.2mg (25µg/hr)、8.4mg (50µg/hr)、12.6mg (75µg/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. 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 16.8mg (100µg/hr) は推奨されない(本邦において、初回貼付用量として 12.6mg (75µg/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 90mg/日(坐剤の場合 45mg/日、注射の場合 30mg/日)、経口オキシコドン量 60mg/日、経口コデイン量 270mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤(1日貼付型製剤) 1.7mg (フェンタニル 0.6mg/日) に対して本剤 4.2mg (25µg/hr ; フェンタニル 0.6mg/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。	通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg					ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg																																																																																																																															
用法・用量 (続く)	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） 〔癌性疼痛における切り替え〕 <table><tr><td>フェントステープ 1日貼付用量</td><td>1mg</td><td>2mg</td><td>4mg</td><td>6mg</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)^{注)}</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></table> ↑ ↑ ↑ ↑ <table><tr><td rowspan="5">本 剤 使 用 前 の 鎮 痛 剤</td><td rowspan="3">モ ル ヒ ネ</td><td>経口剤 (mg/日)</td><td>≤29</td><td>30～89</td><td>90～149</td><td>150～209</td></tr><tr><td>坐剤 (mg/日)</td><td>≤10</td><td>20～40</td><td>50～70</td><td>80～100</td></tr><tr><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>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>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></table> 〔慢性疼痛における切り替え〕 <table><tr><td>フェントステープ 1日貼付用量</td><td>1mg</td><td>2mg</td><td>4mg</td><td>6mg</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)^{注)}</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></table> ↑ ↑ ↑ ↑ <table><tr><td rowspan="3">本 剤 使 用 前 の 鎮 痛 剤</td><td>モルヒネ経口 剤 (mg/日)</td><td>≤29</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>コデイン経口 剤 (mg/日)</td><td>≤179</td><td>180～</td><td>—</td><td>—</td></tr></table> 注) フェントステープ 8mg 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 2.4mg/日に相当する。					フェントステープ 1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg	定常状態における 推定平均吸収量 (フェンタニルとして) ^{注)}	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日	本 剤 使 用 前 の 鎮 痛 剤	モ ル ヒ ネ	経口剤 (mg/日)	≤29	30～89	90～149	150～209	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 (3日貼付型 製剤；貼付用量 mg)	2.1	4.2	8.4	12.6	フェントステープ 1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg	定常状態における 推定平均吸収量 (フェンタニルとして) ^{注)}	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日	本 剤 使 用 前 の 鎮 痛 剤	モルヒネ経口 剤 (mg/日)	≤29	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	コデイン経口 剤 (mg/日)	≤179	180～	—	—	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>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> ↑ ↑ ↑ ↑ <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) 〔定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)〕</td><td>2.1 [0.3]</td><td>4.2 [0.6]</td><td>8.4 [1.2]</td><td>12.6 [1.8]</td></tr></table> 〔慢性疼痛における切り替え〕 <table><tr><td>ワンデュロパッチ 貼付用量</td><td>0.84mg</td><td>1.7mg</td><td>3.4mg</td><td>5mg</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> ↑ ↑ ↑ ↑ <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>コデイン経口剤 (mg/日)</td><td>< 270</td><td>270～</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>トラマドール / ア セトアミノフェン 配合錠** (錠/日) 〔トラマドール塩 酸塩の用量 (mg)〕</td><td>4～5 [150 ～ 187.5]</td><td>6～8 [225 ～ 300]</td><td>—</td><td>—</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) 〔定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)〕</td><td>2.1 [0.3]</td><td>4.2 [0.6]</td><td>8.4 [1.2]</td><td>12.6 [1.8]</td></tr></table> * ワンデュロパッチ 6.7mg 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 2.4mg/日に相当する。 **1 錠中トラマドール塩酸塩 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg を含有する。					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	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) 〔定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)〕	2.1 [0.3]	4.2 [0.6]	8.4 [1.2]	12.6 [1.8]	ワンデュロパッチ 貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg	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～	—	—	トラマドール / ア セトアミノフェン 配合錠** (錠/日) 〔トラマドール塩 酸塩の用量 (mg)〕	4～5 [150 ～ 187.5]	6～8 [225 ～ 300]	—	—	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) 〔定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)〕	2.1 [0.3]	4.2 [0.6]	8.4 [1.2]	12.6 [1.8]
フェントステープ 1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg																																																																																																																																	
定常状態における 推定平均吸収量 (フェンタニルとして) ^{注)}	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日																																																																																																																																	
本 剤 使 用 前 の 鎮 痛 剤	モ ル ヒ ネ	経口剤 (mg/日)	≤29	30～89	90～149	150～209																																																																																																																															
		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 (3日貼付型 製剤；貼付用量 mg)	2.1	4.2	8.4	12.6																																																																																																																																
フェントステープ 1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg																																																																																																																																	
定常状態における 推定平均吸収量 (フェンタニルとして) ^{注)}	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日																																																																																																																																	
本 剤 使 用 前 の 鎮 痛 剤	モルヒネ経口 剤 (mg/日)	≤29	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																																																																																																																																
	コデイン経口 剤 (mg/日)	≤179	180～	—	—																																																																																																																																
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																																																																																																																																	
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) 〔定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)〕	2.1 [0.3]	4.2 [0.6]	8.4 [1.2]	12.6 [1.8]																																																																																																																																	
ワンデュロパッチ 貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg																																																																																																																																	
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～	—	—																																																																																																																																	
トラマドール / ア セトアミノフェン 配合錠** (錠/日) 〔トラマドール塩 酸塩の用量 (mg)〕	4～5 [150 ～ 187.5]	6～8 [225 ～ 300]	—	—																																																																																																																																	
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) 〔定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)〕	2.1 [0.3]	4.2 [0.6]	8.4 [1.2]	12.6 [1.8]																																																																																																																																	

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg				モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」																																																																						
用法・用量 (続く)	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></table> ↑ ↑ ↑ ↑ <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>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^{注)} (1 日 貼付型製剤; 貼付用 量 mg) [定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)]</td><td>0.84 [0.3]</td><td>1.7 [0.6]</td><td>3.4 [1.2]</td><td>5 [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></table> ↑ ↑ ↑ ↑ <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>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 16.8mg (100μg/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 2.4mg/日に相当する。				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	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 ^{注)} (1 日 貼付型製剤; 貼付用 量 mg) [定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)]	0.84 [0.3]	1.7 [0.6]	3.4 [1.2]	5 [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～	—	—	
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																																																																							
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 ^{注)} (1 日 貼付型製剤; 貼付用 量 mg) [定常状態におけ る推定平均吸収量 (mg/日)]	0.84 [0.3]	1.7 [0.6]	3.4 [1.2]	5 [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～	—	—																																																																							

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg																		
用法・用量 (続く)	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方法例</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。	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方法例	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。	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方法例</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></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。	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方法例	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。
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方法例																			
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。																			
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方法例																			
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。																			

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」										
用法・用量 (続く)	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方法例</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。 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。	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方法例	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。	
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方法例											
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	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
用法・用量 (続く)	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 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) 使用の継続 慢性疼痛患者において、本剤貼付開始後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、使用の継続の必要性について検討すること。 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。	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 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、0.84mgから1.7mg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20.1mg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。

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
用法・用量 (続く)	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（12.5µg/hr）から 4.2mg（25µg/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（300µg/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。	

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
用法・用量 (続き)	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。	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。
使用上の 注意 (続く)	【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] 【禁忌】(次の患者には使用しないこと) 本剤の成分に対し過敏症のある患者	【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] 【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

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
用法・用量 (続き)	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。	
使用上の注意 (続く)	【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] 【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	禁忌（次の患者には投与しないこと） (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。〕 原則禁忌（次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〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続く)	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） 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〕	【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) 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〕

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続く)	【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) 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〕	【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) 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〕

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続く)	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。	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 時間観察を継続すること。

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続く)	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 時間観察を継続すること。	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。

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg												
使用上の注意 (続く)	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ので、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。 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 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 border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </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、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。	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ので、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 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 border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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投与すること。</td><td>相 加 的 に 中 枢 神 経 抑 制 作 用 が 増 強 する。</td></tr> </tbody> </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、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投与すること。	相 加 的 に 中 枢 神 経 抑 制 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 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。												
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投与すること。	相 加 的 に 中 枢 神 経 抑 制 作 用 が 増 強 する。												

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」															
使用上の注意 (続く)	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、加温ウオーターベッド、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 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 border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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投与すること。</td><td>相 加 的 に 中 枢 神 経 抑 制 作 用 が 増 強 する。</td></tr> </tbody> </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、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投与すること。	相 加 的 に 中 枢 神 経 抑 制 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 border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>	薬剤名	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。
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投与すること。	相 加 的 に 中 枢 神 経 抑 制 作 用 が 増 強 する。															
薬剤名	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。															

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg			ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg		
使用上の注意 (続く)						
	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相 加 的 に セ ロ ト ニ ン 作 用 が 増 強 す る お そ れ が あ る。	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相 加 的 に セ ロ ト ニ ン 作 用 が 増 強 す る お そ れ が あ 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 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。	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、慎重に投与すること。	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	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg			モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」		
使用上の注意 (続く)	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等) があらわれるおそれがある。	相 加 的 に セ ロ ト ニ ン 作 用 が 増 強 す る お そ れ が 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。
	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。	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。
	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、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に 対 す る 誘 導 作 用 に よ り、本 剤 の 代 謝 が 促 進 さ れ る。	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。	ブ プ レ ノ 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 ノ ル フ ィ ン を 投 与 す る と、そ の 治 療 効 果 を 減 弱 さ せ る。

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続く)	4. 副作用 ○各種癌における鎮痛 癌性疼痛の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、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)。 ○慢性疼痛における鎮痛 慢性疼痛の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、368 例中 244 例 (66.3%) に副作用がみられた。主な副作用は傾眠 (23.9%)、悪心 (21.7%)、便秘 (18.2%)、嘔吐 (12.0%) 等であった (承認時)。	4. 副作用 〈癌性疼痛承認時〉 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。 〈慢性疼痛承認時〉 慢性疼痛の患者を対象に、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、113 例中 95 例 (84.1%) 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 (36.3%)、便秘 (36.3%)、悪心 (36.3%) 等であった。

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続く)	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 2.1mg (12.5µg/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 Al-P 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。	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。

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続く)	1) 重大な副作用 (1) 呼吸抑制 (0.5%^{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、使用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。 (2) 意識障害 (0.2%^{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観察を十分行うこと。 (4) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注3)}) 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使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注1) 本剤の癌性疼痛の患者を対象とした臨床試験での発現率。 注2) 本剤の製造販売後に報告された副作用。 注3) 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。	1) 重大な副作用 (1) 依存性 (頻度不明^{注)}) : 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行うこと。 (2) 呼吸抑制 (0.9%*) : 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)}) : 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 (頻度不明^{注)}) : 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)}) : 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。 * 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における発現頻度

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続く)	1) 重大な副作用 (1) 依存性 (頻度不明^{注)}) : 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、レバロルフアン等）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。 (4) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注)}) : 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)}) : 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。	(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。

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg				ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg				
使用上の注意 (続く)	2) その他の副作用				2) その他の副作用				
	① 癌性疼痛患者における副作用				① 癌性疼痛患者における副作用				
	頻度 種類	5%以上	1～5%	1%未満	頻度 不明		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
	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			高血圧、低血 圧、頻脈、徐脈、 チアノーゼ、動 悸
	循環器				血 圧 上 昇、動 悸、心房 細動、上 室 性 期 外収縮、 徐脈	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、無感情、注 意力障害、味覚 異常、記憶障 害、錐体外路障 害
	皮膚	貼 付 部 位 の 痒 痒感	痒痒、貼付部 位の紅斑	発疹	紅斑、貼 付 部 位 の 皮 膚 炎	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)
	呼吸器		咽頭痛、呼吸 困難			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、痔核、口内 炎
	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		肝機能異常	
	肝臓		ALT(GPT)、 AST(GOT)、 γ-GTP、AL-P、 ビリルビンの 上昇			泌尿器		排尿困難	尿閉
	腎臓		尿蛋白	BUN 上 昇	排 尿 困 難	眼障害			縮瞳、霧視、結 膜炎、複視
血液		好中球増加、 単球増加、白 血球数増加、 白血球数減 少、リンパ球 減少	血 小 板 数増加、 好 酸 球 増加		感染症			鼻咽頭炎、膀胱 炎、带状疱疹	
その他		倦怠感、発熱、 発汗、血中カ リウム減少	しゃつ くり	口渇					

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg			モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」	
使用上の注意 (続く)	2) その他の副作用			(2) その他の副作用	
	① 癌性疼痛患者における副作用				
		5%以上	5%未満		頻度不明 ^{注)}
	循環器		高血圧、低血圧、頻脈、動悸		徐脈、チアノーゼ
	精神神経系	傾眠・眠気	不穏、めまい、不眠、せん妄、不安、幻覚、いらいら感、頭痛、健忘、錯乱、多幸症、うつ病、振戦		激越、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、味覚異常、記憶障害、錐体外路障害
	皮膚		貼付部位反応（そう痒、紅斑、発疹、湿疹、小水疱、皮膚炎）、発疹、そう痒、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、汗疹
	消化器	嘔気、便秘	嘔吐、下痢、口渇、腹痛、胃部不快感		消化不良、イレウス、痔核、口内炎
	肝臓		肝機能異常		
	泌尿器		尿閉		排尿困難
	眼障害				縮瞳、霧視、結膜炎、複視
	感染症				鼻咽頭炎、膀胱炎、带状疱疹
	臨床検査		白血球数減少、血小板数減少、ALT(GPT)増加		血中カリウム減少、蛋白尿、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、白血球数増加、血中 AI-P 増加、血中尿素窒素上昇

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg																							
使用上の注意 (続く)			<table><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>白血球数減少、血中カリウム減少</td><td>血小板数減少、ALT(GPT) 増加、蛋白尿、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、白血球数増加、血中 AI-P 増加、血中尿素窒素上昇</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、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、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</td></tr></table>			臨床検査		白血球数減少、血中カリウム減少	血小板数減少、ALT(GPT) 増加、蛋白尿、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、白血球数増加、血中 AI-P 増加、血中尿素窒素上昇	その他		発熱、体熱感	倦怠感、発汗、しゃっくり、食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、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												
臨床検査		白血球数減少、血中カリウム減少	血小板数減少、ALT(GPT) 増加、蛋白尿、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、白血球数増加、血中 AI-P 増加、血中尿素窒素上昇																						
その他		発熱、体熱感	倦怠感、発汗、しゃっくり、食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、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																						
② 慢性疼痛患者における副作用																									
<table><tr><td>頻度 種類</td><td>5%以上</td><td>1～5%</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>精神 神経系</td><td>傾眠、めまい</td><td>頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦</td><td>不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>貼付部位の痒感</td><td>痒疹、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎</td><td>発疹、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、便秘</td><td>腹部不快感、下痢</td><td>消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎</td></tr></table>						頻度 種類	5%以上	1～5%	1%未満	精神 神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦	不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢	皮膚	貼付部位の痒感	痒疹、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹	呼吸器			呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感	消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎
頻度 種類	5%以上	1～5%	1%未満																						
精神 神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦	不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢																						
皮膚	貼付部位の痒感	痒疹、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹																						
呼吸器			呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感																						
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎																						
② 慢性疼痛患者における副作用																									
<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧</td><td>高血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸</td></tr><tr><td>精神 神経系</td><td>傾眠、めまい、不眠症</td><td>頭痛、味覚異常</td><td>健忘、幻覚、多幸症、錯乱、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、記憶障害、錐体外路障害、不穏、せん妄、いらいら感</td></tr></table>							5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}	循環器		低血圧	高血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸	精神 神経系	傾眠、めまい、不眠症	頭痛、味覚異常	健忘、幻覚、多幸症、錯乱、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、記憶障害、錐体外路障害、不穏、せん妄、いらいら感								
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}																						
循環器		低血圧	高血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸																						
精神 神経系	傾眠、めまい、不眠症	頭痛、味覚異常	健忘、幻覚、多幸症、錯乱、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、記憶障害、錐体外路障害、不穏、せん妄、いらいら感																						

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg			モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」				
使用上の注意 (続く)	<table><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、発熱、食欲不振、発汗、しゃっくり、末梢性浮腫</td><td>性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、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</td></tr></table> <				その他		倦怠感、発熱、食欲不振、発汗、しゃっくり、末梢性浮腫	性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、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
その他		倦怠感、発熱、食欲不振、発汗、しゃっくり、末梢性浮腫	性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、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					

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg				ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg																																																			
使用上の注意 (続く)	<table><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AL-P 上昇</td><td>γ-GTP 増加</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇、クレアチニン上昇</td><td>排尿困難</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>リンパ球減少、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加</td><td>血小板数増加</td></tr><tr><td>その他</td><td>薬剤離脱症候群</td><td>倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎</td><td>血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷</td></tr></table>				肝臓		AL-P 上昇	γ-GTP 増加	腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	排尿困難	血液		リンパ球減少、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加	血小板数増加	その他	薬剤離脱症候群	倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷	<table><tr><td>皮膚</td><td>貼付部位のそう痒感、そう痒</td><td>発疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位皮膚炎、貼付部位の紅斑</td><td>紅斑、貼付部位反応（発疹、湿疹、小水疱）、汗疹</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、悪心、嘔吐、下痢</td><td>腹痛、口渇、口内炎</td><td>胃部不快感、消化不良、イレウス、痔核</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>複視</td><td>縮瞳、結膜炎、霧視</td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td>膀胱炎、带状疱疹</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>ALT(GPT) 増加、AST(GOT) 増加、体重減少、血中 AL-P 増加</td><td>蛋白尿、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、白血球数減少、白血球数増加、血中尿素窒素上昇、血小板数減少、血中カリウム減少</td></tr><tr><td>その他</td><td>倦怠感、食欲減退</td><td>薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、発汗、悪寒、異常感、背部痛、筋骨格痛、無力症、胸部不快感、胸痛</td><td>発熱、食欲不振、性機能不全、勃起不全、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、貧血、白血球増加症、耳鳴、四肢痛、不正子宮出血、しゃっくり、体熱感</td></tr></table>				皮膚	貼付部位のそう痒感、そう痒	発疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位皮膚炎、貼付部位の紅斑	紅斑、貼付部位反応（発疹、湿疹、小水疱）、汗疹	消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢	腹痛、口渇、口内炎	胃部不快感、消化不良、イレウス、痔核	肝臓		肝機能異常		泌尿器		排尿困難	尿閉	眼障害		複視	縮瞳、結膜炎、霧視	感染症		鼻咽頭炎	膀胱炎、带状疱疹	臨床検査		ALT(GPT) 増加、AST(GOT) 増加、体重減少、血中 AL-P 増加	蛋白尿、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、白血球数減少、白血球数増加、血中尿素窒素上昇、血小板数減少、血中カリウム減少	その他	倦怠感、食欲減退	薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、発汗、悪寒、異常感、背部痛、筋骨格痛、無力症、胸部不快感、胸痛	発熱、食欲不振、性機能不全、勃起不全、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、貧血、白血球増加症、耳鳴、四肢痛、不正子宮出血、しゃっくり、体熱感
肝臓		AL-P 上昇	γ-GTP 増加																																																					
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	排尿困難																																																					
血液		リンパ球減少、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加	血小板数増加																																																					
その他	薬剤離脱症候群	倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷																																																					
皮膚	貼付部位のそう痒感、そう痒	発疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位皮膚炎、貼付部位の紅斑	紅斑、貼付部位反応（発疹、湿疹、小水疱）、汗疹																																																					
消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢	腹痛、口渇、口内炎	胃部不快感、消化不良、イレウス、痔核																																																					
肝臓		肝機能異常																																																						
泌尿器		排尿困難	尿閉																																																					
眼障害		複視	縮瞳、結膜炎、霧視																																																					
感染症		鼻咽頭炎	膀胱炎、带状疱疹																																																					
臨床検査		ALT(GPT) 増加、AST(GOT) 増加、体重減少、血中 AL-P 増加	蛋白尿、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、白血球数減少、白血球数増加、血中尿素窒素上昇、血小板数減少、血中カリウム減少																																																					
その他	倦怠感、食欲減退	薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、発汗、悪寒、異常感、背部痛、筋骨格痛、無力症、胸部不快感、胸痛	発熱、食欲不振、性機能不全、勃起不全、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、貧血、白血球増加症、耳鳴、四肢痛、不正子宮出血、しゃっくり、体熱感																																																					

注）フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の国内報告、デュロテップ MT パッチの国内臨床試験又は使用成績調査、あるいは外国で報告された副作用を頻度不明とした。なお、「その他の副作用」については、各適応症以外の国内臨床試験で報告された副作用も頻度不明とした。

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg			モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」																																
使用上の注意 (続く)	<table><tr><td>皮膚</td><td>貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、貼付部位皮膚炎、そう痒</td><td>湿疹、発疹、貼付部位の発疹</td><td>紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、貼付部位反応（小水疱、湿疹）、汗疹</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、带状疱疹</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>血小板数減少、血中カリウム減少</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、食欲減退、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>性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、しゃっくり、体熱感</td></tr></table>			皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、貼付部位皮膚炎、そう痒	湿疹、発疹、貼付部位の発疹	紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、貼付部位反応（小水疱、湿疹）、汗疹	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、带状疱疹		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	血小板数減少、血中カリウム減少	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、食欲減退、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	性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、しゃっくり、体熱感	
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、貼付部位皮膚炎、そう痒	湿疹、発疹、貼付部位の発疹	紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、貼付部位反応（小水疱、湿疹）、汗疹																																	
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、带状疱疹																																		
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	血小板数減少、血中カリウム減少																																	
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、食欲減退、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	性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、しゃっくり、体熱感																																	

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続く)	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。] 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。[妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。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。] 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）。 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。	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。] 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）。 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。

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続く)	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を頻度不明とした。なお、「その他の副作用」については、各適応症以外の国内臨床試験又は使用成績調査で報告された副作用も頻度不明とした。 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。] 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）。 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。	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。] 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。] 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。

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続く)	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。 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) 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。 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。

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続く)	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。 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。	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。 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。

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続く)	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。 (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) 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。 (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。]

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続く)	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。 (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。]	

販 売 名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg
使用上の注意 (続き)	(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。	(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		2013 年 12 月改訂 (第 4 版)
備 考		

販 売 名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	モルヒネ塩酸塩錠 10mg 「DSP」
使用上の注意 (続き)	(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	2013 年 12 月改訂 (第 7 版)	2014 年 1 月改訂 (第 8 版)
備 考		対照薬 (第Ⅲ相検証試験)

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

1.8

添付文書（案）

久光製薬株式会社

目 次

1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠	4
1.8.1.1 効能・効果	4
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠	4
1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意	5
1.8.1.4 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠	5
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠	6
1.8.2.1 用法・用量	6
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠	6
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意	8
1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	11
1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠	13
1.8.4 参考文献	20
1.8.5 添付文書（案）	20

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェンタニルクエン酸塩を 1cm^2 あたり 0.2mg 含有 ($0.2\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤（総称）

略号	省略していない表現又は定義
CRPS	complex regional pain syndrome：複合性局所疼痛症候群
F	生物学的利用率
LBP	low back pain：慢性腰痛
OA	osteoarthrities：変形性関節症
PHN	post herpetic neuralgia：帯状疱疹後神経痛
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
VAS	visual analog scale：視覚アナログスケール

用語の定義一覧

用語	定義
第Ⅲ相検証試験	帯状疱疹後神経痛、慢性腰痛、変形性関節症患者を対象とした検証的試験（治験実施計画書番号：HFT-290-13）
第Ⅲ相長期投与試験	慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験（治験実施計画書番号：HFT-290-14）

1.8 添付文書（案）

1日1回投与のHFT-290（以下「本剤」という）は、フェンタニルクエン酸塩を含有するテープ剤であり、2010年4月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」の適応症で本邦にて承認された。

本剤の用法は、1日（約24時間）ごとに貼り替える製剤のため、本邦で非がん性慢性疼痛に使用可能な既承認のフェンタニルテープ剤（3日製剤）の用法と異なり、非がん性慢性疼痛を有する個々の患者の生活パターンや利便性を考慮した薬剤として、薬物治療のさらなる選択肢を広げ、有益になるものと考えた。

そこで、今回、本剤の効能・効果へ「中等度から高度の慢性疼痛」を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を行うこととした。

以下に効能・効果（案）、用法・用量（案）及び使用上の注意（案）について、2010年4月に承認されている癌性疼痛（現行の添付文書）からの変更点を示すとともに、その設定根拠について記載する。

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

本一変申請における記載追加箇所を下線で示した。なお、合わせて記載を整備した（二重取消線部削除）。

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

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

非がん性慢性疼痛患者に対する本剤の臨床試験成績より設定した。

以下に各臨床試験の主要な結果を概説のうえ、本剤の推奨効能・効果の妥当性をまとめた。

(1) 第Ⅲ相検証試験

PHN、LBP及びOAによる非がん性慢性疼痛に対し強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤とモルヒネ塩酸塩錠のダブルダミー法による最長12週間投与（用量調節期：2週間、用量固定期：10週間）のランダム化二重盲検法により本剤の有効性、安全性を検討した。

主要評価項目である疼痛コントロール達成率及びその95%信頼区間は86.4（81.1～90.7）%であり、95%信頼区間の下限値が本試験で設定した閾値達成率（60%）以上であることから、本剤の有効性が確認された（2.5.4.3.1参照）。また、本剤の初回投与量別〔低用量（HFT-290 1、2mg）、高用量（HFT-290 4、6mg）〕、疾患分類別（侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛）及び対象疾患別（PHN、LBP、OA）の疼痛コントロール達成率は、いずれの集団においても大きな差異はみられず、85.0～90.9%であった（2.5.4.4.1、2.5.4.4.2及び2.5.4.4.3参照）。

(2) 第Ⅲ相長期投与試験

PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等による非がん性慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤に切替え後、1日1回最長52週間（第Ⅰ期：4週間、第Ⅱ期：48週間）投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。

鎮痛効果の指標となるVAS値の推移は、投与6週後まで経時的に減少し、その後52週まで安定した推移を示した（2.5.4.3.2 参照）。また、本剤の初回投与量別〔強オピオイド鎮痛剤の低用量群（HFT-290 1、2mg）、強オピオイド鎮痛剤の高用量群（HFT-290 4、6mg）、弱オピオイド鎮痛剤群（HFT-290 1、2mg）〕、疾患分類別（侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛）、対象疾患別（PHN、LBP、OA、CRPS、術後疼痛症候群）のVAS値の推移は、いずれの集団においても大きな差異はみられず、安定した効果を示した（2.5.4.4.1、2.5.4.4.2 及び 2.5.4.4.3 参照）。

以上の臨床試験の結果より、他のオピオイド鎮痛剤を使用している中等度から高度の疼痛を伴う非がん性慢性疼痛患者に対し、本剤へ切り替えた際の有効性が認められたことから、当該効能・効果を設定した。

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意

本一変申請における記載追加箇所を下線で示した。

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、本剤の使用の適否を慎重に判断すること。

1.8.1.4 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の非がん性慢性疼痛に対する効能・効果は他のオピオイド鎮痛剤を使用している中等度から高度の疼痛を伴う非がん性慢性疼痛患者に対するもののため、適正使用の観点から設定した。

また、非がん性慢性疼痛に対する本剤の使用は包括的な診断のもと患者を慎重に選択する必要があることから設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

既承認の癌性疼痛の用法・用量と同様とした。

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、1mg、2mg、4mg、6mg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。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

本剤の類似薬である既承認のフェンタニルテープ剤（3日製剤）の薬物動態プロファイルは、癌性疼痛と非がん性慢性疼痛との間に大きな違いがないことが確認されている¹⁾。このことから、経皮投与時のフェンタニルの薬物動態は癌性疼痛及び非がん性慢性疼痛で大きく異なることは無いものと考えられ、本剤の非がん性慢性疼痛においても癌性疼痛と同様な薬物動態プロファイルが得られるものと推測された。

そこで、非がん性慢性疼痛患者を対象にした第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験における用法・用量は癌性疼痛に対する用法・用量と同様に設定した。

当該推奨用法・用量の妥当性について、非がん性慢性疼痛患者を対象にした第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験の有効性及び安全性、また第Ⅲ相長期投与試験の薬物動態の結果より検討した。以下に各臨床試験の主要な結果を概説のうえ、本剤の推奨用法・用量の妥当性をまとめた。

(1) 第Ⅲ相検証試験

PHN、LBP及びOAによる非がん性慢性疼痛患者に対し強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤とモルヒネ塩酸塩錠のダブルダミー法による最長12週間投与（用量調節期：2週間、用量固定期：10週間）のランダム化二重盲検法により本剤の有効性、安全性を検討した。先行オピオイド鎮痛剤として、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えて、本剤を胸部、腹部、上腕部、大腿部のいずれかに投与した。初回投与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、本剤1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択し、その後の投与量は用量調節期に1回のみ増量可能とし、用量固定期は増量不可とした。

主要評価項目である疼痛コントロール達成率及びその95%信頼区間は86.4(81.1～90.7)%であり、95%信頼区間の下限値が本試験で設定した閾値達成率（60%）以上であることから、本剤の有効性が確認された（2.5.4.5.1 参照）。主な有害事象は、オピオイド鎮痛剤で一般的にみられる症状又はほとんどの患者で因果関係が否定された「鼻咽頭炎」といった有害事象であった（2.5.5.2 参照）。

先行オピオイド鎮痛剤別の疼痛コントロール達成率は、いずれの薬剤からの切替えにおいても95%信頼区間の下限値が閾値達成率（60%）以上であり、本剤の有効性が確認された（2.5.4.5.1 参照）。有害事象発現率では、特定の先行オピオイド鎮痛剤から本剤への切替えで発現率が特異的に

高くなる傾向はみられなかった（2.5.5.2 参照）。

初回投与量別の疼痛コントロール達成率は、低用量（HFT-290 1、2mg）で 95%信頼区間の下限値が閾値達成率（60%）以上であり、本剤の有効性が確認された。高用量（HFT-290 4、6mg）は、90.9（58.7～99.8）%（10/11 例）と閾値達成率をわずかに下回ったものの、疼痛コントロール達成率は 90%を超えており、低用量（HFT-290 1、2mg）も加えた全体の疼痛コントロール達成率である 86.4%を上回っていることから、本剤の有効性が示唆された（2.5.4.5.2 参照）。有害事象発現率は、高用量（HFT-290 4、6mg）の例数が少数であったことから、初回投与量による有害事象への影響は明確ではなかった（2.5.5.9.2.1 参照）。

（2）第Ⅲ相長期投与試験

PHN、LBP、OA、CRPS 及び術後疼痛症候群等による非がん性慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤に切替え 1 日 1 回最長 52 週間（第Ⅰ期：4 週間、第Ⅱ期：48 週間）投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。先行オピオイド鎮痛剤として、モルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤から切り替えて、本剤を胸部、腹部、上腕部、大腿部のいずれかに投与した。初回投与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、本剤 1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択し、その後の投与量は患者の症状やレスキューの使用状況を鑑み、医師の判断で適宜増減した。

投与 4 週間までの VAS 値の推移は、投与前 56.66mm、4 週間又は中止時 51.71mm であり、投与前から 4 週間で一定の推移を示した（2.5.4.5.1 参照）。発現した有害事象は、主にオピオイド鎮痛剤で一般的にみられる症状であった（2.5.5.2 参照）。

先行オピオイド鎮痛剤別の投与 4 週間までの VAS 値の推移は、コデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者で減少し、モルヒネ塩酸塩経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた患者では安定した推移を示した（2.5.4.5.1 参照）。有害事象発現率では、特定の先行オピオイド鎮痛剤で発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.5.5.2 参照）。

初回投与量別の投与 4 週間までの VAS 値の推移は、強オピオイド鎮痛剤の低用量群（HFT-290 1、2mg）及び強オピオイド鎮痛剤の高用量群（HFT-290 4、6mg）は安定した推移を示し、弱オピオイド鎮痛剤群（HFT-290 1、2mg）で減少した（2.5.4.5.2 参照）。有害事象発現率は、強オピオイド鎮痛剤の低用量群（HFT-290 1、2mg）と比較して、強オピオイド鎮痛剤の高用量群（HFT-290 4、6mg）及び弱オピオイド鎮痛剤群（HFT-290 1、2mg）で高い傾向がみられたものの、臨床的に特筆すべき傾向はみられなかった（2.5.5.9.2.1 参照）。

投与開始から 52 週までの治験薬投与量の推移は、経時的な増加傾向がみられたものの、12 週以降における投与量の変動はわずかなものであり、本剤の用量調整の結果、投与 52 週間までの VAS 値の推移は、6 週間まで経時的に減少し、その後 52 週間まで安定した推移を示した（2.5.4.5.3 参照）。主な有害事象は、オピオイド鎮痛剤で一般的にみられる症状又はほとんどの患者で因果関係が否定された「鼻咽頭炎」及び「挫傷」といった有害事象であった（2.5.5.2 参照）。

非がん性慢性疼痛患者の定常状態の血清中フェンタニル濃度について、既承認資料における癌性疼痛患者での定常状態の血清中フェンタニル濃度と比較した。非がん性慢性疼痛患者の血清中

フェンタニル濃度は癌性疼痛患者と比較してやや高い傾向を示したものの、個別値の分布には顕著な違いはなく、大きな違いはないものと考えられた（2.5.3.3.2 参照）。

PPK 解析において F に対する投与部位の影響を検討したところ、腹部、上腕部、大腿部及びその他の部位への投与時の血清中フェンタニル濃度は胸部投与時と比較して、最大で約 1.3 倍であり、投与部位の薬物動態に対する影響は大きくないものと考えられた（2.5.3.3.3.3 参照）。

以上の臨床試験の結果より、本剤は先行オピオイド鎮痛剤として、モルヒネ塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤から切り替えて、本剤を胸部、腹部、上腕部、大腿部等のいずれかに貼付し、1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えて有効かつ安全に使用することができた。また、本剤の初回貼付用量は 1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択し、その後は疼痛の程度や副作用の発現状況により、適宜増減することで、非がん性慢性疼痛患者に対し、有効かつ安全に使用することができた。なお、本剤切替え後の用量調整については、第Ⅲ相検証試験が上述のごとく増量を制限して試験を行っていたことから、第Ⅲ相長期投与試験の投与開始から 52 週までの通期の結果をもって確認した。

以上のことから、本剤の非がん性慢性疼痛に対する用法・用量を癌性疼痛に対する用法・用量と同様に設定することは妥当と判断した。

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意

本一変申請における記載追加箇所を下線で示した。

1. 初回貼付用量

初回貼付用量として、フェントステープ 8mg は推奨されない（初回貼付用量として 6mg 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 60mg/日（坐剤の場合 30mg/日、注射の場合 20mg/日）、経口オキシコドン量 40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤 4.2mg（25µg/hr；フェンタニル 0.6mg/日）、経口コデイン量 180mg/日以上に対して本剤 2mg 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)

〔癌性疼痛における切り替え〕

フェントステープ 1 日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均吸収量 (フェンタニルとして) 注)	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日

↑ ↑ ↑ ↑

本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ	経口剤 (mg/日)	≤29	30～89	90～149	150～209
		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 (3 日貼付型製剤；貼付用量mg)		2.1	4.2	8.4	12.6

〔慢性疼痛における切り替え〕

フェントステープ 1 日貼付用量	<u>1mg</u>	<u>2mg</u>	<u>4mg</u>	<u>6mg</u>
定常状態における推定平均吸収量 (フェンタニルとして) 注)	<u>0.3</u> <u>mg/日</u>	<u>0.6</u> <u>mg/日</u>	<u>1.2</u> <u>mg/日</u>	<u>1.8</u> <u>mg/日</u>

↑ ↑ ↑ ↑

本剤使用前の鎮痛剤	<u>モルヒネ経口剤 (mg/日)</u>		<u>≤29</u>	<u>30～89</u>	<u>90～149</u>	<u>150～209</u>
	<u>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)</u>		<u>2.1</u>	<u>4.2</u>	<u>8.4</u>	<u>12.6</u>
	<u>コデイン経口剤 (mg/日)</u>		<u>≤179</u>	<u>180～</u>	<u>二</u>	<u>二</u>

注) フェントステープ 8mg 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 2.4mg/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)

〔使用方法例〕

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。

* 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) 使用の継続

慢性疼痛患者において、本剤貼付開始後 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、使用の継続の必要性について検討すること。

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。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1.8.2.4.1 初回貼付用量

非がん性慢性疼痛における初回貼付用量を設定するにあたり、癌性疼痛と非がん性慢性疼痛では、本邦で承認されているオピオイド鎮痛剤が異なることから、「癌性疼痛における切り替え」と「慢性疼痛における切り替え」に区別して換算表を設定した。

非がん性慢性疼痛における切替え換算表では、癌性疼痛の添付文書に記載してある先行オピオイド鎮痛剤のうちモルヒネ塩酸塩坐剤、オキシコドン塩酸塩経口剤の適応症が「癌性疼痛」に限られており、さらに臨床試験ではモルヒネ塩酸塩注射剤 / 静脈内投与からの切替えを行わなかったことから、これらの先行オピオイド鎮痛剤を設定しなかった。一方、非がん性慢性疼痛における切替えでは、弱オピオイド鎮痛剤であるコデインリン酸塩経口剤から本剤への切替え用量を追加した。コデインリン酸塩経口剤の鎮痛効果はモルヒネ塩酸塩経口剤の約 1/6 に相当するため、モルヒネ塩酸塩経口剤 30mg/日に相当するコデインリン酸塩経口剤の投与量は 180mg/日と設定した^{2,3)}。上限用量に関しては、モルヒネ塩酸塩に移行する際のコデインリン酸塩経口剤の 1 日投与量は平均約 200mg²⁾、またコデインリン酸塩経口剤には有効限界があり、300mg/日程度と言われている³⁾。したがってコデインリン酸塩経口剤の上限用量の設定は行わないが、コデインリン酸塩経口剤から切り替える場合は、2mg製剤を最大用量とした。

非がん性慢性疼痛における初回貼付用量は、切替え換算表に従い、先行オピオイド鎮痛剤の 1 日あたりの投与量に応じて、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択することとした。ただし、コデインリン酸塩経口剤から切り替える場合は上述のごとく 2mg までとした。その後は疼痛の程度や副作用の発現状況により適宜増減することとした。切替え換算比は、癌性疼痛における換算表と同様に切替え時の安全性を考慮し、等鎮痛用量比を経口モルヒネ:本剤 = 100:1 として設定した。なお、本剤の初回貼付用量としては 6mg を上限とした。

1.8.2.4.2 初回貼付時

癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。

1.8.2.4.3 用量調整と維持

癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。また、非がん性慢性疼痛患者においては本剤の使用が長期にわたることが想定されることから、非がん性慢性疼痛の適応をもつ既承認のフェンタニルテープ剤（3 日製剤）の添付文書を参考に、長期使用時の症状の変化等を診察時に確認するよう

新たに「4) 使用の継続」を設定した。

1.8.2.4.4 使用の中止

癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

「使用上の注意」について、本一変申請による記載追加又は変更箇所について下線で示した。

「設定根拠」には、本一変申請に関わる設定根拠を記載し、癌性疼痛の添付文書の記載から変更がない項目についてはその旨を記載した。

警告	設定根拠
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]	(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。

禁忌（次の患者には使用しないこと）	設定根拠
本剤の成分に対し過敏症のある患者	(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。

使用上の注意	設定根拠
1. 慎重投与 （次の患者には慎重に使用すること） 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〕	(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。
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。 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。	1) 下線部を追加した。 (本一変申請で変更なし) 2)～12) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。

使用上の注意	設定根拠						
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もので、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 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。 13) <u>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。</u>	(下線部を追加) 13) 非がん性慢性疼痛の適応症の追加に伴い、一層の適正使用を推進するために設定した。						
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) <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></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、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。	(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。
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。					

使用上の注意			設定根拠												
<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>セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） モノアミン酸化酵素阻害剤等</td><td>セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。</td><td>相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。</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>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。	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													
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。													
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。													
4. 副作用			（下線部を追加） 非がん性慢性疼痛を対象とした第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験を統合した副作用及び発現頻度を追記し、癌性疼痛と非がん性慢性疼痛の記載を区別した。												
○各種癌における鎮痛															
<u>癌性疼痛の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、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）。</u>															
○慢性疼痛における鎮痛															
<u>慢性疼痛の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、368 例中 244 例（66.3%）に副作用がみられた。主な副作用は傾眠（23.9%）、悪心（21.7%）、便秘（18.2%）、嘔吐（12.0%）等であった（承認時）。</u>															

使用上の注意	設定根拠																									
1) 重大な副作用 (1) 呼吸抑制（0.5%^{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、使用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。 (2) 意識障害（0.2%^{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行うこと。 (4) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注3)}） 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使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。 <u>注 1) 本剤の癌性疼痛の患者を対象とした臨床試験での発現率。</u> <u>注 2) 本剤の製造販売後に報告された副作用。</u> <u>注 3) 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。</u> 2) その他の副作用 <u>① 癌性疼痛患者における副作用</u> <table><tr><th>種類 \ 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>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>貼付部位の痒感</td><td>痒疹、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></table>	種類 \ 頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明	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	貼付部位の痒感	痒疹、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			（下線部を追加又は変更） 1) 癌性疼痛及び非がん性慢性疼痛を対象とした臨床試験の結果をそれぞれ区別して記載した。非がん性慢性疼痛を対象とした臨床試験では重大な副作用に該当する有害事象の発現はなかった。 なお、本剤の製造販売後に「依存性」及び「痙攣」が報告されていることから、注釈として記載した。 （下線部を追加） 2) 癌性疼痛の添付文書を参考に、①癌性疼痛患者における副作用、②非がん性慢性疼痛患者における副作用に分け、それぞれ記載した。 ①癌性疼痛の添付文書に準じて記載した。
種類 \ 頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明																						
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	貼付部位の痒感	痒疹、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																								

使用上の注意					設定根拠
種類 \ 頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明	
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、AL-P、ビリルビンの上昇			
腎臓		尿蛋白	BUN 上昇	排尿困難	
血液		好中球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少	血小板数増加、好酸球増加		
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	
② 慢性疼痛患者における副作用					(下線部を追加)
種類 \ 頻度	5%以上	1～5%	1%未満		②非がん性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験（第Ⅲ相検証試験、第Ⅲ相長期投与試験）で認められた副作用について、発現頻度別に示した。なお、1%未満の副作用は、自覚症状・他覚所見は2例（0.5%）以上、臨床検査値の異常変動については3例（0.8%）以上の発現が認められた副作用を記載した。
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦	不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢		
皮膚	貼付部位の瘙痒感	瘙痒、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹		
呼吸器			呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感		
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎		
肝臓		AL-P 上昇	γ -GTP 増加		
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	排尿困難		
血液		リンパ球減少、白血球増加、白血球減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加	血小板数増加		

使用上の注意				設定根拠								
<table><tr><th>種類 \ 頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>その他</td><td>薬剤離脱症候群</td><td>倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎</td><td>血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷</td></tr></table>				種類 \ 頻度	5%以上	1～5%	1%未満	その他	薬剤離脱症候群	倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷	
種類 \ 頻度	5%以上	1～5%	1%未満									
その他	薬剤離脱症候群	倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷									
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。]				(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。								
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。[妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。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。]				(下線部を追加) 1) 新生児に退薬症候が発現する可能性があると考えられることから、類薬（フェンタニル経皮吸収型製剤）の添付文書を参考に設定した。								
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）。				(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。								
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ので、適切な輸液療法を行う。				(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。								
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。				(本一変申請で変更なし) 癌性疼痛の添付文書に準じて設定した。								

使用上の注意	設定根拠
(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。 (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。	

1.8.4 参考文献

- 1) デュロテップ MT パッチ 2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mg 審査報告書. 平成 21 年 12 月.(参考文献 5.4.1-6)
- 2) 加藤 実, 小川節郎. リン酸コデイン. ペインクリニック 2008; 29: S597-600. (参考文献 5.4.2-9)
- 3) 鈴木孝浩. リン酸コデイン. Modern Physician 2012; 32: 33-4. (参考文献 5.4.2-10)

1.8.5 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を以下に示す。

※ 2010年 〇月改訂
2013年 6月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
878219

◆貯 法：室温保存

◆使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

	フェントステープ 1mg	フェントステープ 2mg	フェントステープ 4mg	フェントステープ 6mg	フェントステープ 8mg
承認番号	22200AMX00301000	22200AMX00302000	22200AMX00303000	22200AMX00304000	22200AMX00305000
薬価収載	2010年6月				
販売開始	2010年6月				
※ 効能追加	2010年〇月				

劇薬
麻薬
処方せん医薬品^注

※ 経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

フェントス[®] テープ 1mg
フェントス[®] テープ 2mg
フェントス[®] テープ 4mg
フェントス[®] テープ 6mg
フェントス[®] テープ 8mg

Fentos[®] Tape

注) 注意—医師等の処方せ
んにより使用すること

フェンタニルクエン酸塩
経皮吸収型製剤

【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]

※ 【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌
中等度から高度の慢性疼痛

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

販売名	フェントス テープ 1mg	フェントス テープ 2mg	フェントス テープ 4mg	フェントス テープ 6mg	フェントス テープ 8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩				
有効成分 含量 (1枚中)	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニ ルとしての 含量 (1枚中)	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加物	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキソトルエン、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。				
外観・性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。				
外形					
大きさ	2.24cm × 2.24cm	3.17cm × 3.17cm	4.48cm × 4.48cm	5.48cm × 5.48cm	6.33cm × 6.33cm
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²	40cm ²
識別コード	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

＜ 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、本剤の使用の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。
通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mg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. 初回貼付用量
初回貼付用量として、フェントステープ 8mg は推奨されない（初回貼付用量として 6mg 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 60mg/日（坐剤の場合 30mg/日、注射の場合 20mg/日）、経口オキシコドン

量 40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤（3 日貼付型製剤）
4.2mg（25µg/hr；フェンタニル 0.6mg/日）、経口コデイン量
180mg/日以上に対して本剤 2mg 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）

※ 〔癌性疼痛における切り替え〕

フェントステープ1日貼付用量		1mg	2mg	4mg	6mg	
定常状態における推定平均吸収量 (フェンタニルとして) ④		0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日	
		↑	↑	↑	↑	
本剤使用 前の鎮痛剤	モルヒネ	経口剤 (mg/日)	≦29	30 ～89	90 ～149	150 ～209
		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
	オキシシドン経口剤 (mg/日)		≦19	20 ～59	60 ～99	100 ～139
	フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤;貼付用量mg)		2.1	4.2	8.4	12.6

※ 〔慢性疼痛における切り替え〕

フェントステープ 1 日貼付用量		1mg	2mg	4mg	6mg
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	0.6	1.2	1.8
		mg/日	mg/日	mg/日	mg/日
		↑	↑	↑	↑
本剤使用 前の鎮痛剤	モルヒネ経口剤 (mg/日)	≦29	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
	コデイン経口剤 (mg/日)	≦179	180～	＝	＝

注）フェントステープ 8mg 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 2.4mg/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）

〔使用方法例〕

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。

*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) 使用の継続

慢性疼痛患者において、本剤貼付開始後 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、使用の継続の必要性について検討すること。

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- 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。

- ※ 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

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、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。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
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ため、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ため、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。

4. 副作用

※ ○各種癌における鎮痛

癌性疼痛の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、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）。

※ ○慢性疼痛における鎮痛

慢性疼痛の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、368 例中 244 例（66.3%）に副作用がみられた。主な副作用は傾眠（23.9%）、悪心（21.7%）、便秘（18.2%）、嘔吐（12.0%）等であった（承認時）。

1) 重大な副作用

(1) 呼吸抑制（0.5%^{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、使用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。

(2) 意識障害（0.2%^{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行うこと。

(4) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注3)}）

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使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※ 注1) 本剤の癌性疼痛の患者を対象とした臨床試験での発現率。

注2) 本剤の製造販売後に報告された副作用。

注3) 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

※ ①癌性疼痛患者における副作用

種類	頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
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	癢痒、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
血液			好中球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少	血小板数増加、好酸球増加	
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

※ ②慢性疼痛患者における副作用

種類	頻度	5%以上	1～5%	1%未満
精神神経系		傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦	不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢
皮膚		貼付部位の痒痒感	癢痒、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹
呼吸器				呼吸困難、過換気、口腔咽喉不快感
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎
肝臓			ALP 上昇	γ-GTP 増加
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	排尿困難
血液			リンパ球減少、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加	血小板数増加
その他		薬剤離脱症候群	倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙攣、耳鳴、挫傷

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。】¹⁾

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。[妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。動物実験（ラット）で胎児死亡が報告されている²⁾]
- 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。]³⁾

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）。

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、レバロルフエン等）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

- 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。
- 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。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

1) 癌性疼痛患者における単回貼付時の薬物動態⁴⁾

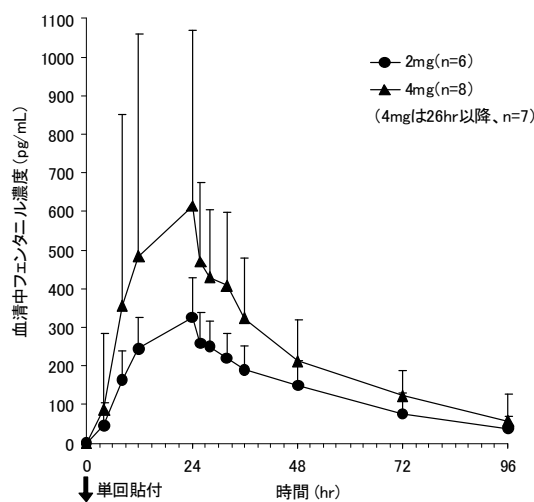
本剤（2及び4mg）を24時間単回貼付したときのAUC₀₋₂₄、

AUC_{0-∞}及び C_{max} の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。t_{max} 及び製剤剥離後の t_{1/2} は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の t _{1/2} (hr)
2mg (n=6)	20.1 ± 6.1	349 ± 96	15614 ± 5959	4763 ± 1100	27.09 ± 14.14
4mg (n=7)	20.6 ± 5.9	724 ± 553	31126 ± 15917	9316 ± 9856*	37.76 ± 46.60

* : n=8

平均値 ± 標準偏差



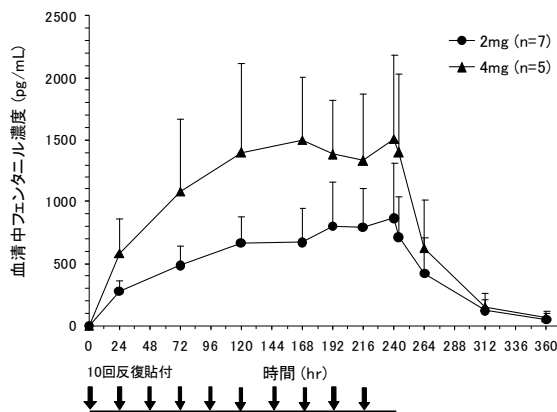
血清中フェンタニル濃度 (平均値 + 標準偏差) 推移

2) 癌性疼痛患者における反復貼付時の薬物動態⁵⁾

本剤 (2 及び 4mg) を 10 回反復貼付 (1 回 24 時間) したとき、AUC₂₁₆₋₂₄₀ の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後の t_{1/2} は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	AUC ₂₁₆₋₂₄₀ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の t _{1/2} (hr)
2mg (n=7)	19961 ± 9222	31.31 ± 9.78
4mg (n=5)	34102 ± 14409	25.73 ± 7.00

平均値 ± 標準偏差

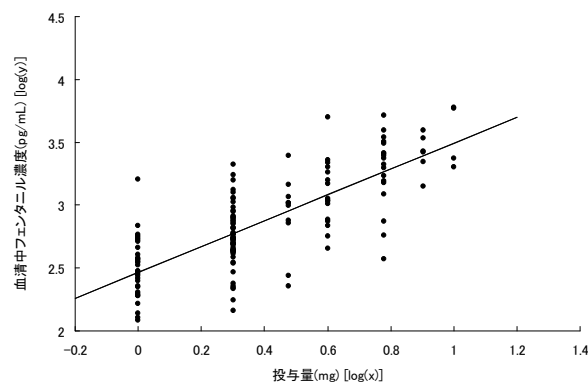


血清中フェンタニル濃度 (平均値 + 標準偏差) 推移

3) 用量と血清中濃度との関係^{6,7)}

※ [癌性疼痛患者]

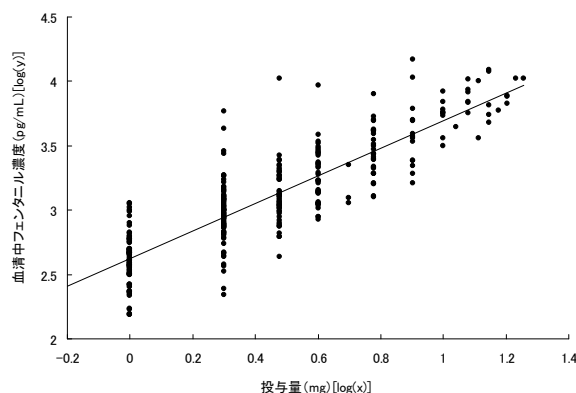
本剤を 3 日間以上同一用量 (1~10mg) で貼付した癌性疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された (パワーモデル: $\log(y) = 2.46 + 1.03 \cdot \log(x)$)。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

※ [慢性疼痛患者]

慢性疼痛患者において、定常状態の血清中フェンタニル濃度は貼付用量 (1~18mg) に比例して増加することが示唆された (パワーモデル: $\log(y) = 2.62 + 1.08 \cdot \log(x)$)。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

2. 分布

1) 組織への分布 (参考: ラット)⁸⁾

[¹⁴C]フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤をラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺で高濃度であった。

2) 胎児移行性 (参考: ラット)⁹⁾

妊娠ラットに [³H]フェンタニルを単回皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は、母動物の血液中放射能濃度の約 1.5~2.0 倍高く推移したことが報告されている。

3) 乳汁移行性 (外国人) ³⁾

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている。

4) 血漿蛋白結合率⁹⁾

ヒト血漿蛋白結合率は 89.1% (*in vitro*、超遠心法、5ng/mL) であった。

3. 代謝 (参考: ラット⁸⁾、*in vitro*¹⁰⁾)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物はピペリジン環の酸化的 N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロゾームを用いた検討により、ノルフェンタニルの代謝には CYP3A4 が関与していることが報告されている。

4. 排泄⁵⁾

癌性疼痛患者に本剤 (2 及び 4mg) を 10 回反復貼付 (1 回 24 時間) したとき、貼付開始後 216~240 時間 (10 回目貼付時) の尿中にはフェンタニルが 24.88 及び 60.61µg、ノルフェンタニルは 292.36 及び 550.78µg 排泄された [排泄量 (平均値) はいずれもフェンタニルクエン酸塩の換算量として算出]。

【臨床成績】

本剤の臨床成績

※ 1. 癌性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験¹¹⁾

一定量のモルヒネ製剤 (経口モルヒネ換算量として 89mg/日以下) 又はオキシコドン経口剤 (59mg/日以下) が投与され、24 時間の VAS 値が 35mm 未満に疼痛がコントロールされている日本人癌性疼痛患者 65 例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤へ切り替えて 7 日間同一用量を貼付したときの最終評価時 (7 回目剥離時又は中止時) の本剤貼付開始前からの VAS 値の変化量とその 95%信頼区間は 0.6mm [-3.4, 4.6] であり、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値 (15mm 以下) の範囲内であった。

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時の VAS 値変化量

前治療オピオイド鎮痛剤	全体	モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
本剤貼付用量	1 又は 2mg	1mg	2mg	1mg	2mg
評価例数	65	13	16	17	19
本剤貼付開始前 VAS 値 (mm)	13.1 ± 9.9	16.5 ± 11.6	11.9 ± 10.7	11.5 ± 8.8	13.3 ± 9.0
最終評価時の VAS 値 (mm)	13.8 ± 16.4	19.2 ± 17.5	18.6 ± 25.3	7.5 ± 7.7	11.6 ± 9.3
最終評価時の VAS 値変化量 (mm)	0.6 ± 16.1	2.7 ± 14.9	6.7 ± 27.4	-4.1 ± 6.6	-1.7 ± 7.3

平均値 ± 標準偏差

2) フェンタニル経皮吸収型製剤 (3 日貼付型製剤) からの切り替え貼付試験¹²⁾

6 日間以上一定量のフェンタニル経皮吸収型製剤 (3 日貼付型

製剤) が投与されている日本人癌性疼痛患者 75 例を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験において、最終評価時 (9 回目剥離時又は中止時) の有効率及び本剤貼付開始前 (フェンタニル経皮吸収型製剤投与期) からの最終評価時の VAS 値変化量は下表のとおりであった。

フェンタニル経皮吸収型製剤 (3 日貼付型製剤) から

切り替えた時の有効率

	全体	a 群	b 群
評価例数	56	43	13
最終評価時の有効率 (有効例数)	83.9% (47)	86.0% (37)	76.9% (10)
本剤貼付開始前 (3 日間) の平均 VAS 値 (mm)	21.7 ± 19.5	13.8 ± 11.5	49.3 ± 16.6
最終評価時の VAS 値 (mm)	21.0 ± 20.5	15.0 ± 16.3	40.8 ± 21.3
最終評価時の VAS 値変化量 (mm)	-0.7 ± 15.1	1.7 ± 13.5	-8.5 ± 17.9

平均値 ± 標準偏差

a 群: 前観察期の VAS 値が 35mm 未満 (疼痛管理良好)

b 群: 前観察期の VAS 値が 35mm 以上 (疼痛管理不良)

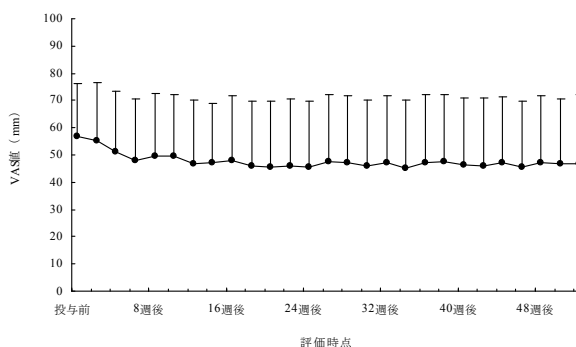
※ 2. 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) 第Ⅲ相臨床試験¹³⁾

オピオイド鎮痛剤 [モルヒネ経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤 (3 日貼付型製剤)] が投与されている日本人慢性疼痛患者 286 例を対象としたモルヒネ経口剤対照のランダム化二重盲検試験において、「VAS 値変化量が +15mm 以下」かつ「レスキュー投与回数が 1 日 2 回以下であり、投与回数の差が 1 日あたり 1 回以下」である患者を疼痛コントロールが達成された患者と定義し評価した結果、本剤の投与開始 4 週後の疼痛コントロール達成率は 86.4% (185/214 例) であった。また、モルヒネ経口剤の投与開始 4 週後の疼痛コントロール達成率は 90.1% (64/71 例) であった。

2) 長期投与試験⁷⁾

オピオイド鎮痛剤 [モルヒネ経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤 (3 日貼付型製剤) 又はコデイン経口剤] が投与されている日本人慢性疼痛患者 154 例を対象とした非盲検非対照試験において、最長 52 週間 (第Ⅰ期: 1~4 週、第Ⅱ期: 5~52 週) 投与したときの本剤貼付前後の VAS 値平均値は、前観察期終了前 3 日間で 56.7mm、4 週後前 3 日間で 51.2mm、52 週後が 46.9mm であった。



VAS 値 (平均値 ± 標準偏差) 推移

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{14,15)}

- (1) 本剤の主薬であるフェンタニルクエン酸塩は、ピペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約 100 倍強力である。
- (2) 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、本剤 (2mg) は 1 日 1 回、3 日間の貼付で 2～72 時間まで持続的な鎮痛効果を示した。

2. 作用機序^{16,17)}

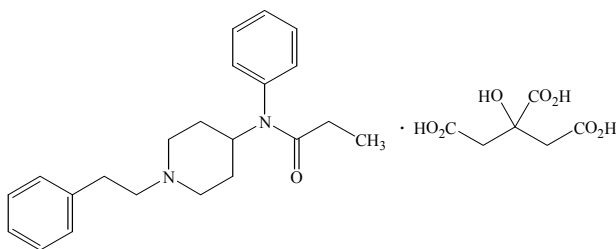
フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、 μ オピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェンタニルクエン酸塩 (JAN)、fentanyl citrate (JAN、INN)

化学名：*N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocation

構造式：



分子式：C₂₂H₂₈N₂O⁺・C₆H₈O₇⁻

分子量：528.59

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】

- フェントステープ 1mg：7 枚 (1 枚×7)
- フェントステープ 2mg：7 枚 (1 枚×7)
- フェントステープ 4mg：7 枚 (1 枚×7)
- フェントステープ 6mg：7 枚 (1 枚×7)
- フェントステープ 8mg：7 枚 (1 枚×7)

【主要文献】

- 1) Bentley, J. B., et al. : Anesth. Analg., 61, 968-971, 1982
- 2) 久光製薬社内資料 (ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験)
- 3) Leuschen, M. P. : Clin. Pharmacy, 9, 336-337, 1990
- 4) 久光製薬社内資料 (単回貼付試験)
- 5) 久光製薬社内資料 (反復貼付試験)
- 6) 久光製薬社内資料 (モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験)
- ※ 7) 久光製薬社内資料 (慢性疼痛に対する長期投与試験)
- 8) 久光製薬社内資料 (ラットにおける薬物動態試験)

9) 大塚宏之 他：薬理と治療, 29, 865-876, 2001

10) Feerman, D. E. : Drug Metab. Dispos., 24, 932-939, 1996

11) 久光製薬社内資料 (モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験)

12) 久光製薬社内資料 (フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験)

※ 13) 久光製薬社内資料 (慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験)

14) グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版 (廣川書店), 669-728, 2007

15) 久光製薬社内資料 (ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用)

16) Maguire, P., et al. : Eur. J. Pharmacol., 213, 219-225, 1992

17) Raynor, K., et al. : Mol. Pharmacol., 45, 330-334, 1994

【文献請求先】

主要文献欄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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内 2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

受付時間 9:00～17:50 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大宮町 408

発売元

協和発酵キリン株式会社

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

1.9

一般的名称に係る文書

久光製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称は、以下のとおりである（平成 18 年 3 月 31 日、薬食審査発第 0331013 号）。

日本名：フェンタニルクエン酸塩

英 名：fentanyl citrate

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

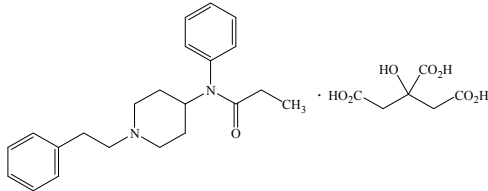
1. 10

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

久光製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化学名・別名	N-（1-フェネチルピペリジン-4-イル）-N-フェニルプロパンアミド（別名フェンタニル）、その塩類及びそれらの製剤																																					
構 造 式																																						
効能・効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（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限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛																																					
用法・用量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mg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。																																					
劇薬等の指定	原体・塩類：毒薬 製剤：劇薬																																					
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：フェントステープ 1mg（1枚中フェンタニルクエン酸塩 1mg含有） フェントステープ 2mg（1枚中フェンタニルクエン酸塩 2mg含有） フェントステープ 4mg（1枚中フェンタニルクエン酸塩 4mg含有） フェントステープ 6mg（1枚中フェンタニルクエン酸塩 6mg含有） フェントステープ 8mg（1枚中フェンタニルクエン酸塩 8mg含有）																																					
毒 性	単回毒性 <table border="1"><thead><tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>♂</td><td>経皮</td><td>> 800µg/body (> 3928µg/kg)</td></tr><tr><td>ラット</td><td>♀</td><td>経皮</td><td>800µg/body (5117µg/kg)</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>♂</td><td>経皮</td><td>> 45000µg/body (> 5172µg/kg)</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>♀</td><td>経皮</td><td>> 45000µg/body (> 5444µg/kg)</td></tr></tbody></table> 反復毒性 <table border="1"><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>4週</td><td>経皮</td><td>0, 100, 200, 400 µg/body/日、 無貼付</td><td>♂： 100µg/body/日 (427µg/kg/日) ♀： 200µg/body/日 (1159µg/kg/日)</td><td>呼吸数の減少、全身筋肉の硬直、体重増加抑制、摂餌量の減少</td></tr></tbody></table>						動物種	性別	投与経路	概略の致死量	ラット	♂	経皮	> 800µg/body (> 3928µg/kg)	ラット	♀	経皮	800µg/body (5117µg/kg)	イヌ	♂	経皮	> 45000µg/body (> 5172µg/kg)	イヌ	♀	経皮	> 45000µg/body (> 5444µg/kg)	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見	ラット	4週	経皮	0, 100, 200, 400 µg/body/日、 無貼付	♂： 100µg/body/日 (427µg/kg/日) ♀： 200µg/body/日 (1159µg/kg/日)	呼吸数の減少、全身筋肉の硬直、体重増加抑制、摂餌量の減少
動物種	性別	投与経路	概略の致死量																																			
ラット	♂	経皮	> 800µg/body (> 3928µg/kg)																																			
ラット	♀	経皮	800µg/body (5117µg/kg)																																			
イヌ	♂	経皮	> 45000µg/body (> 5172µg/kg)																																			
イヌ	♀	経皮	> 45000µg/body (> 5444µg/kg)																																			
動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見																																	
ラット	4週	経皮	0, 100, 200, 400 µg/body/日、 無貼付	♂： 100µg/body/日 (427µg/kg/日) ♀： 200µg/body/日 (1159µg/kg/日)	呼吸数の減少、全身筋肉の硬直、体重増加抑制、摂餌量の減少																																	

毒 性 (続き)	反復毒性 (続き)					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見
	ラット	13 週	経皮	0, 650, 1300, 2600 μg/kg/日、 無貼付	♂♀： 650μg/kg/日	呼吸数の減少、全 身筋肉の硬直、耐 薬症候を示唆する 所見（易刺激性、 不穏、攻撃性）、体 重増加抑制、摂餌 量の減少、AST 活 性及び ALP 活性の 高値
	ラット	26 週	経皮	0, 325, 650, 1300 μg/kg/日、 無貼付	♂♀： 325μg/kg/日	呼吸数の減少、全 身筋肉の硬直、耐 薬症候を示唆する 所見（易刺激性、 不穏、自咬、ケー ジを噛む行動）、体 重増加抑制、AST 活性及び ALP 活性 の高値
	イヌ	2 週	経皮	0, 3750, 7500, 15000μg/body/日、 無貼付	♂♀： 3750μg/body/日 (♂：453μg/kg/日、 ♀：506μg/kg/日)	体重の減少、摂餌 量の減少、胸腺重 量の低下を伴う胸 腺萎縮
	イヌ	4 週	経皮	0, 3750, 7500, 15000μg/body/日、 無貼付	♂♀： 3750μg/body/日 (♂：463μg/kg/日、 ♀：487μg/kg/日)	体重の減少、摂餌 量の減少、胸腺萎 縮
	イヌ	13 週	経皮	0, 3750, 7500, 15000μg/body/日、 無貼付	♂♀： < 3750μg/body/日 (♂：< 442μg/kg/日、 ♀：< 468μg/kg/日)	体重の減少、摂餌 量及び飲水量の減 少
	イヌ	39 週	経皮	0, 250, 500, 1000 μg/kg/日、 無貼付	♂♀： 500μg/body/日	体重の減少、摂餌 量の減少
副 作 用	副作用発現率（臨床検査異常を含む） 236 / 413 = 57.1%					
	副作用の種類		件数	臨床検査異常の種類		件数
	傾眠		56	アラニン・アミノトラ		11
	悪心		53	ンスフェラーゼ増加		
	嘔吐		45	単球百分率増加		9
	便秘		45	白血球数減少		8 等
	適用部位そう痒感		35 等			
会 社	久光製薬株式会社 製剤：製造					

[変更]

化学名・別名																																																								
構 造 式																																																								
効能・効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（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																																																							
用法・用量																																																								
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：フェントステープ 1mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 1mg 含有） フェントステープ 2mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 2mg 含有） フェントステープ 4mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 4mg 含有） フェントステープ 6mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 6mg 含有） フェントステープ 8mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 8mg 含有）																																																							
毒 性																																																								
副 作 用	【癌性疼痛】 副作用発現率（臨床検査異常を含む）236 / 413 = 57.1% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>56</td><td>アラニン・アミノトラ</td><td>11</td></tr><tr><td>悪心</td><td>53</td><td>ンスフェラーゼ増加</td><td></td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>45</td><td>単球百分率増加</td><td>9</td></tr><tr><td>便秘</td><td>45</td><td>白血球数減少</td><td>8 等</td></tr><tr><td>適用部位そう痒感</td><td>35 等</td><td></td><td></td></tr></table> 【慢性疼痛】 副作用発現率（臨床検査異常を含む）244 / 368 = 66.3% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>悪心</td><td>97</td><td>血中尿素窒素</td><td>12</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>93</td><td>リンパ球百分率減少</td><td>8</td></tr><tr><td>便秘</td><td>72</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>6</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>59</td><td>白血球数増加</td><td>6</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>38 等</td><td>好中球百分率増加</td><td>6</td></tr><tr><td></td><td></td><td>単球百分率増加</td><td>6 等</td></tr></table>				副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	傾眠	56	アラニン・アミノトラ	11	悪心	53	ンスフェラーゼ増加		嘔吐	45	単球百分率増加	9	便秘	45	白血球数減少	8 等	適用部位そう痒感	35 等			副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	悪心	97	血中尿素窒素	12	傾眠	93	リンパ球百分率減少	8	便秘	72	血中クレアチニン増加	6	嘔吐	59	白血球数増加	6	浮動性めまい	38 等	好中球百分率増加	6			単球百分率増加	6 等
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																																					
傾眠	56	アラニン・アミノトラ	11																																																					
悪心	53	ンスフェラーゼ増加																																																						
嘔吐	45	単球百分率増加	9																																																					
便秘	45	白血球数減少	8 等																																																					
適用部位そう痒感	35 等																																																							
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																																					
悪心	97	血中尿素窒素	12																																																					
傾眠	93	リンパ球百分率減少	8																																																					
便秘	72	血中クレアチニン増加	6																																																					
嘔吐	59	白血球数増加	6																																																					
浮動性めまい	38 等	好中球百分率増加	6																																																					
		単球百分率増加	6 等																																																					
会 社	久光製薬株式会社 製剤：製造																																																							

フェントステープ 1mg

フェントステープ 2mg

フェントステープ 4mg

フェントステープ 6mg

フェントステープ 8mg

1. 12

添付資料一覧

久光製薬株式会社

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No. - 資料番号	表題	著者	掲載誌・その他
4.3-1	Pharmacological profiles of fentanyl analogs at μ , δ and κ opiate receptors	Maguire P, Tsai N, et al.	Eur J Pharmacol 1992; 213: 219-25.
4.3-2	Pharmacological characterization of the cloned κ -, δ -, and μ -opioid receptors	Raynor K, Kong H, et al.	Mol Pharmacol 1994; 45: 330-4.
4.3-3	第Ⅲ編 中枢神経に作用する薬物 第21章 オピオイド鎮痛薬	Gutstein HB, Akil H.	グッドマン・ギルマン薬理書. 薬物治療の基礎と臨床. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728.
4.3-4	Efficacy of opioids for chronic pain: A review of the evidence	Ballantyne JC, Shin NS.	Clin J Pain 2008; 24: 469-78.
4.3-5	Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain	Chou R, Fanciullo GJ, et al.	J Pain 2009; 10: 113-30.
4.3-6	Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations	Dworkin RH, O'Connor AB, et al.	Pain 2007; 132: 237-51.
4.3-7	慢性難治性疼痛に対するオピオイドの有用性の検討ー当科におけるオピオイド使用の取り組みー	井関雅子, 中村吉孝ほか	ペインクリニック 2007; 28: 355-65.
4.3-8	Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety	Kalso E, Edwards JE, et al.	Pain 2004; 112: 372-80.
4.3-9	非がん性慢性〔疼〕痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン	日本ペインクリニック学会 非がん性慢性〔疼〕痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ	
4.3-10	がん性疼痛と非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬についての考え方の違い	住谷昌彦, 小暮孝道ほか	ペインクリニック 2012; 33: S261-9.
4.3-11	ウサギ歯髄刺激モデルを用いたHFT-290の鎮痛作用（試験番号 927）	久光製薬株式会社	社内資料
4.3-12	Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: Potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain	Martin TJ, Hairston CT, et al.	Eur J Pharmacol 1998; 357: 25-32.
4.3-13	Pharmacological correlation between the formalin test and the neuropathic pain behavior in different species with chronic constriction injury	Vissers KC, Geenen F, et al.	Pharmacol Biochem Behav 2006; 84: 479-86.

CTD No. - 資料番号	表題	著者	掲載誌・その他
4.3-14	A behavioral and pharmacological validation of the acetone spray test in gerbils with a chronic constriction injury	Vissers K, Meert T.	Anesth Analg 2005; 101: 457-64.
4.3-15	苦痛の薬理学	佐藤公道	日薬理誌 2007; 129: 13-8.
4.3-16	ストレスと痛みー脳による疼痛の制御	仙波恵美子, 井辺弘樹ほか	日本神経精神薬理学雑誌 2008; 28: 29-35.
4.3-17	A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate	Gardocki JF, Yelnosky J.	Toxicol Appl Pharmacol 1964; 6: 48-62.
4.3-18	Synthesis and analgesic and psychotropic properties of piperidine and decahydroquinoline derivatives. III. 1-(3-phenylpropargyl)-4-phenyl-4-propionyloxypiperidine and its derivatives	Kurilenko VM, Khlienکو ZhN, et al.	Pharm Chem J 1976; 10: 1193-6.
4.3-19	Droperidol enhances fentanyl and sufentanil, but not morphine, analgesia	Statile L, Puig MM, et al.	Gen Pharmacol 1988; 19: 451-4.
4.3-20	Synergistic interaction between fentanyl and the histamine H ₃ receptor agonist <i>R</i> -(α)-methylhistamine, on the inhibition of nociception and plasma extravasation in mice	Poveda R, Fernández-Dueñas V, et al.	Eur J Pharmacol 2006; 541: 53-6.
4.3-21	N-4-substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin	Van Bever WF, Niemegeers CJ, et al.	Arzneimittelforschung 1976; 26: 1548-51.
4.3-22	Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats	Peckham EM, Traynor JR.	J Pharmacol Exp Ther 2006; 316: 1195-201.
4.3-23	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	Fürst S, Riba P, et al.	J Pharmacol Exp Ther 2005; 312: 609-18.
4.3-24	Effects of NMDA receptor antagonists on opioid-induced respiratory depression and acute antinociception in rats	Hoffmann VL, Vermeyen KM, et al.	Pharmacol Biochem Behav 2003; 74: 933-41.
4.3-25	Subanalgesic doses of dexketoprofen and HCT-2037 (nitrodexketoprofen) enhance fentanyl antinociception in monoarthritic rats	Gaitan G, Herrero JF.	Pharmacol Biochem Behav 2005; 80: 327-32.
4.3-26	Attenuation of the gerbil writhing response by μ -, κ - and δ -opioids, and NK-1, -2 and -3 receptor antagonists	Gallantine EL, Meert TF.	Pharmacol Biochem Behav 2004; 79: 125-35.
4.3-27	内因性鎮痛系とオピオイド	佐藤公道	神経進歩 1998; 42: 455-65.

CTD No. - 資料番号	表題	著者	掲載誌・その他
4.3-28	Formalin- and carrageenan-induced inflammation attenuates place preferences produced by morphine, methamphetamine and cocaine	Suzuki T, Kishimoto Y, et al.	Life Sci 1996; 59: 1667-74.
4.3-29	Role of the κ -opioid system in the attenuation of the morphine-induced place preference under chronic pain	Suzuki T, Kishimoto Y, et al.	Life Sci 1999; 64: 1-7.
4.3-30	Direct evidence for the involvement of the mesolimbic κ -opioid system in the morphine-induced rewarding effect under an inflammatory pain-like state	Narita M, Kishimoto Y, et al.	Neuropsychopharmacology 2005; 30: 111-8.
4.3-31	Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: Implication of the reduction in μ -opioid receptor functions in the ventral tegmental area	Ozaki S, Narita M, et al.	J Neurochem 2002; 82: 1192-8.
4.3-32	Suppression of the morphine-induced rewarding effect and G-protein activation in the lower midbrain following nerve injury in the mouse: Involvement of G-protein-coupled receptor kinase 2	Ozaki S, Narita M, et al.	Neuroscience 2003; 116: 89-97.
4.3-33	Role of extracellular signal-regulated kinase in the ventral tegmental area in the suppression of the morphine-induced rewarding effect in mice with sciatic nerve ligation	Ozaki S, Narita M, et al.	J Neurochem 2004; 88: 1389-97.
4.3-34	Opioid self-administration in the nerve-injured rat	Martin TJ, Kim SA, et al.	Anesthesiology 2007; 106: 312-22.
4.3-35	II 章 背景知識 13 精神依存・身体依存・耐性	塩川 満, 葛巻直子ほか	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; 2010. p. 55-61.
4.3-36	Implication of endogenous β -endorphin in the inhibition of the morphine-induced rewarding effect by the direct activation of spinal protein kinase C in mice	Niikura K, Narita M, et al.	Neurosci Lett 2008; 433: 54-8.
4.3-37	Direct evidence for the involvement of endogenous β -endorphin in the suppression of the morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state	Niikura K, Narita M, et al.	Neurosci Lett 2008; 435: 257-62.
4.3-38	癌性疼痛の疼痛緩和に関する研究	矢嶋義識, 成田 年ほか	癌と化学療法 2005; 32: 1377-83.
4.3-39	Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: Evidence for less sensitivity to morphine	Narita M, Nakamura A, et al.	Neuropsychopharmacology 2008; 33: 1097-112.

CTD No. - 資料番号	表題	著者	掲載誌・その他
4.3-40	Changes in the rewarding effects induced by tramadol and its active metabolite M1 after sciatic nerve injury in mice	Nakamura A, Narita M, et al.	Psychopharmacology 2008; 200: 307-16.
4.3-41	慢性疼痛に対する新しい薬物 慢性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用	吉澤一巳, 成田 年ほか	臨床整形外科 2011; 46: 317-25.
4.3-42	デュロテップMTパッチ2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mg 審査報告書（平成21年12月）		

CTD No. - 資料番号	表題	試験番号	著者	試験実施期間	掲載誌・ その他	評価/参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第5回）		久光製薬株式会社		社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1-1	症例一覧表 第Ⅲ相検証試験		久光製薬株式会社		社内資料	評価
5.3.7.1-2	症例一覧表 第Ⅲ相長期投与試験		久光製薬株式会社		社内資料	評価
5.3.7.2-1	有害事象が観察された症例の一覧表		久光製薬株式会社		社内資料	評価
5.3.7.3-1	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表		久光製薬株式会社		社内資料	評価
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表		久光製薬株式会社		社内資料	評価
5.3.7.5-1	臨床検査値の変動を適切に示した図表		久光製薬株式会社		社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No. - 資料番号	表題	著者	掲載誌・その他
5.4.1-1	第Ⅲ編 中枢神経に作用する薬物 第21章 オピオイド鎮痛薬	Gutstein HB, Akil H.	グッドマン・ギルマン薬理書. 薬物治療の基礎と臨床. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728.
5.4.1-2	22 慢性疼痛	細川豊史	痛みの概念が変わった. 第1版. 東京: 真興交易; 2008. p. 56-7.
5.4.1-3	日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査	服部政治, 竹島直純ほか	ペインクリニック 2004; 25: 1541-51.
5.4.1-4	日本における慢性疼痛保有者の実態調査	矢吹省司, 牛田享宏ほか	臨床整形外科 2012; 47: 127-34.
5.4.1-5	わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査	小川節郎, 井関雅子ほか	臨床整形外科 2012; 47: 565-74.
5.4.1-6	デュロテップMTパッチ2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mg 審査報告書（平成21年12月）		
5.4.1-7	非がん性慢性〔疼〕痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン	日本ペインクリニック学会 非がん性慢性〔疼〕痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ	
5.4.1-8	慢性痛の薬物療法	新井丈郎, 奥田泰久	ペインクリニック 2012; 33: 1665-72.
5.4.1-9	Ⅲ章 推奨 2 便秘 臨床疑問31	今井堅吾	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; 2010. p. 162-3.
5.4.1-10	Age and fentanyl pharmacokinetics	Bentley JB, Borel JD, et al.	Anesth Analg 1982; 61: 968-71.
5.4.1-11	Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation	Tateishi T, Krivoruk Y, et al.	Anesth Analg 1996; 82: 167-72.
5.4.1-12	Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4	Feierman DE, Lasker JM.	Drug Metab Disposit 1996; 24: 932-9.
5.4.1-13	慢性疼痛下におけるオピオイド依存・耐性の研究動向	中川貴之	ペインクリニック 2010; 31: 1425-33.

CTD No. - 資料番号	表題	著者	掲載誌・その他
5.4.1-14	非がん性疼痛へのオピオイド投与の効果	井関雅子, 榎本達也ほか	月刊薬事 2008; 50: 1917-22.
5.4.1-15	非がん疼痛へのオピオイドの適応	加藤佳子, 山川真由美ほか	EB NURSING 2008; 8: 270-6.
5.4.1-16	各施設の慢性疼痛に対するオピオイドの使用戦略 順天堂大学医学部附属順天堂医院 一順天堂医院におけるオピオイド治療の考え方と現状ー	檜高育宏, 井関雅子ほか	ペインクリニック 2011; 32: 356-66.
5.4.1-17	痛みの訴えが最も多い整形外科では	牛田享宏, 池内昌彦ほか	痛みのケア 慢性痛, がん性疼痛へのアプローチ. 第1版. 東京: 照林社; 2006. p. 92-108.
5.4.2-1	慢性疼痛に対してのオピオイドの位置づけと効果の評価	奥田泰久	ペインクリニック 2011; 32: 328-35.
5.4.2-2	93 トリガーポイント注射	森本昌宏	痛みの概念が変わった. 第1版. 東京: 真興交易; 2008. p. 232-3.
5.4.2-3	神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン	日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ	
5.4.2-4	Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects	Furlan AD, Sandoval JA, et al.	CMAJ 2006; 174: 1589-94.
5.4.2-5	標準的神経治療：慢性疼痛	日本神経治療学会治療指針作成委員会	神経治療 2010; 27: 593-622.
5.4.2-6	Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations	Dworkin RH, O'Connor AB, et al.	Pain 2007; 132: 237-51.
5.4.2-7	EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain	Attal N, Cruccu G, et al.	Eur J Neurol 2006; 13: 1153-69.
5.4.2-8	PTP包装シート誤飲防止対策について		医政総発0915第2号・薬食総発0915第5号・薬食安発0915第1号, 平成22年9月15日
5.4.2-9	リン酸コデイン	加藤 実, 小川節郎	ペインクリニック 2008; 29: S597-600.
5.4.2-10	りん酸コデイン	鈴木孝浩	Modern Physician 2012; 32: 33-4.

CTD No. - 資料番号	表題	著者	掲載誌・その他
5.4.2-11	今後の慢性の痛み対策について	厚生労働省 健康局疾病対策課	http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000ro8f.html
5.4.2-12	Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K ⁺ currents	Katchman AN, McGroary KA, et al.	J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 688-94.
5.4.2-13	Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction	Chang DJ, Kweon TD, et al.	Anaesthesia 2008; 63: 1056-60.
5.4.2-14	Atropin ve fentanilin QT araligi üzerine etkileri (The effect of atropine and fentanyl on QT interval)	Tekin I, Aksu H, et al.	Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon 1997; 25: 185-7.
5.4.2-15	The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores	Todd KH, Funk JP.	Acad Emerg Med 1996; 3: 142-6.
5.4.2-16	がん疼痛に対するHFT-290の第Ⅲ相臨床試験－用量換算検証試験－	宮崎東洋, 並木昭義ほか	臨床医薬 2010; 26: 649-60.
5.4.2-17	デュロテップMTパッチの非癌性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験Ⅱ－多施設共同非盲検非対照試験－	宮崎東洋, 花岡一雄ほか	新薬と臨床 2010; 59: 181-200.