フェントステープ0.5mg
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0.5mg
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 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 品質に関する試験 4
1.5.2.2 非臨床試験 4
1.5.2.3 臨床試験の経緯 5
1.5.3 特長及び有用性 5
1.5.3.1 製剤的特長 5
1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性 6
1.5.4 参考文献 8

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェントステープ（フェンタニルクエン酸塩を含有するテープ剤） フェントステープ 0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg、8mg： 1 枚（5、5、10、20、30、40cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩をそれぞれ 0.5、1、2、4、6、8mg 含有
HFT-290-0.5	1 枚（5cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 0.5mg 含有するテープ剤
HFT-290-1	1 枚（5cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 1mg 含有するテープ剤
HFT-290-2	1 枚（10cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 2mg 含有するテープ剤
HFT-290-4	1 枚（20cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 4mg 含有するテープ剤
HFT-290-6	1 枚（30cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 6mg 含有するテープ剤
HFT-290-8	1 枚（40cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 8mg 含有するテープ剤

略号	省略していない表現又は定義
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
WHO	World Health Organization：世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
C01 試験	小児がん疼痛患者を対象とした薬物動態試験 （治験実施計画書番号：HFT-290-C01）
海外フェンタニル経皮吸収型製剤	海外にて販売されている有効成分としてフェンタニルを含有する経皮吸収型製剤

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）の有効成分であるフェンタニルクエン酸塩は、オピオイド鎮痛剤の一種であり、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、久光製薬株式会社で開発された 1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤であり、フェントステープの販売名で成人のがん疼痛及び慢性疼痛における鎮痛剤として使用されている。現在、フェンタニルクエン酸塩として 0.5、1、2、4、6 及び 8mg を含有する 6 規格の製剤を有する（表 1.5.1-1）。

表 1.5.1-1 フェントステープの効能又は効果、用法及び用量

販売名	フェントステープ 0.5mg、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
効能又は効果	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、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） ○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん ○中等度から高度の慢性疼痛
用法及び用量	通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 〈がん疼痛〉 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg より開始する。 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。 〈慢性疼痛〉 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。 本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。

小児がん疼痛治療におけるガイドラインは本邦にはないため、WHO ガイドライン「病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療」[2)]に則った治療が行われている。成人では、WHO 方式がん疼痛治療法[3)]に従い三段階除痛ラダーが用いられているが、成人で用いられる弱オピオイド鎮痛剤については、小児における有用性と安全性が確立されていないことから推奨されていないため[2)]、小児では成人と異なり二段階除痛ラダーが用いられている。二段階除痛ラダーでは、軽度の痛みの治療には、アセトアミノフェンや NSAIDs 等の非オピオイド鎮痛剤が、非オピオイド鎮痛剤で十分な効果が得られない又は中等度から高度の痛みの場合には、強オピオイド鎮痛剤が用いられる。

また、至適な経路による鎮痛剤の投与として、最も簡便で、安価で、痛みを伴わない経口投与が第一選択とされている。しかし、経口投与が不可能な場合の代替投与経路の選択は、臨床的判断、製剤の入手のしやすさ、実施のしやすさ、患者の好みに基づいて行うべき[2)]とされている。

本邦ではフェンタニル経皮吸収型製剤の小児への適応はなく、用法・用量の設定はないものの小児に対して使用可能と思われる強オピオイド鎮痛剤は、モルヒネ塩酸塩経口剤、注射剤及び坐剤、同硫酸塩経口剤並びにフェンタニルクエン酸塩注射剤のみである。成人がん疼痛患者や外国人小児がん疼痛患者と比較し、本邦における小児がん疼痛治療の剤形や種類の選択肢が少ないことから、本剤が小児がん患者の疼痛治療における新たな選択肢の一つとして医療上の必要性があるものと考えられた。そこで、久光製薬株式会社は、本剤の小児がん疼痛患者に対する適応拡大を目的とした開発に着手した。

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。

図 1.5.2-1 開発の経緯図

臨床試験	[redacted]

1.5.2.1 品質に関する試験

本剤の品質に関する試験については、初回承認申請時及び剤形追加に係る承認申請時に既に評価されていることから、本承認申請に際し新たな試験は実施しなかった。

1.5.2.2 非臨床試験

がん疼痛の原因及びがん疼痛に対するフェンタニルの鎮痛作用の機序は成人と小児で違いはないと考えられ、フェンタニルクエン酸塩を含有する本剤は、既承認のモルヒネ経口剤やフェンタニルクエン酸塩注射剤等の強オピオイド鎮痛剤と同様に、小児のがん疼痛に対して鎮痛効果を示すものと推察された。

また、成人において本剤と同程度の血中濃度を示す海外フェンタニル経皮吸収型製剤及びフェンタニルクエン酸塩注射剤の情報を基に、本剤を 2 歳以上の小児に投与したときの薬物動態について検討した。吸収については、同じ量を成人と小児に投与した場合には、小児の血中濃度は成人の約 2 倍になると予測された。その他、分布、代謝、排泄については小児と成人で変わらないと推察された。

さらに、本剤の本邦における使用実績、本邦における小児の強オピオイド鎮痛薬の使用実績、本剤の小児における薬物動態、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の小児を含めた使用実績、並びにフェンタニルの幼若動物を用いた毒性試験成績から、小児で認められたフェンタニルの副作用は成人と同様であり、小児特有の有害事象は認められないと考えられた。したがって、「『小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン』について」（平成 24 年 10 月 2 日、薬食審査発 1002 第 5 号）に基づき、本剤の幼若動物を用いた毒性試験の実施は不要と考えた。

以上の結果をもとに、[redacted]であることの適切性を医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月実施）にて相談した結果、異論はないとの助言を得たことから、本承認申請に際し、本剤の新たな薬理、薬物動態及び毒性試験は実施しなかった。

1.5.2.3 臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 治験相談

本申請のための臨床データパッケージの立案に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と 20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談を行い、得られた助言を踏まえ、第 III 相試験である C01 試験を計画した。また、[redacted]の適切性について確認するため、C01 試験[redacted]の 20[redacted]年[redacted]月に機構と医薬品[redacted]相談を行い、得られた助言を踏まえ、C01 試験を終了した。

1.5.2.3.2 第 III 相試験

1.5.2.3.2.1 小児がん患者を対象とした HFT-290 の第 III 相試験（C01 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

強オピオイド鎮痛剤で疼痛がコントロールされている小児がん疼痛患者 11 例を対象に、本剤に切り替えた際の薬物動態、安全性及び有効性を確認するため、前観察期 7 日間、治験薬投与期 14 日間、後観察期 7 日間の臨床薬理試験を行った。薬物動態は、定常状態における血清中フェンタニル濃度、安全性は有害事象及び副作用の内容及び発現割合を評価した。本剤の投与量は、治験薬投与期直前に投与されていた前治療オピオイド鎮痛剤の投与量から換算表に従い 6～19 歳は 0.5～6mg、2～5 歳は 0.5～2mg から決定し、1 日 1 回胸部、腹部、上腕部、大腿部又は背部に投与することとした。

1.5.3 特長及び有用性

1.5.3.1 製剤的特長

本邦で用法・用量の設定はないものの小児に対して使用可能と思われる強オピオイド鎮痛剤は、モルヒネ塩酸塩経口剤、注射剤及び坐剤、同硫酸塩経口剤並びにフェンタニルクエン酸塩注射剤のみであることから、本剤は小児がん疼痛の適応を有する本邦初の経皮吸収型製剤となり、臨床現場、患者、保護者等のニーズに応えることができ、以下のような小児がん患者の疼痛治療における新たな選択肢の一つとして有用と考えられる。

(1) 簡便な投与方法での在宅治療を希望する患者

ガイドライン等では経口剤が第一選択とされているが、入院中の小児がん患者では、がん化学療法等のために中心静脈カテーテルを留置していることが多く、注射剤を使用することが多い。しかし、外来診療や在宅診療における薬物療法は、病院での医療と異なり、1 日複数回の薬剤の点滴は実施が難しい場合もある[4)]。さらに、注射剤を使用する場合、薬液を取り出せない形で交付しなければならないこと、ポンプ等の機材の管理が必要になること、医師等による投与が必要であ

ること等、手間がかかることから、外来診療や在宅診療における薬物療法では、より簡便な投与方法が望まれている。成人がん疼痛患者では簡便な非侵襲的な投与方法として経口剤だけでなく経皮吸収型製剤も用いられていることから、小児がん疼痛患者においても経皮吸収型製剤での治療は有用である。

(2) 経口摂取が困難な患者、又は経口剤を希望しない患者

年齢を問わず、多くのがん患者は、病態により経口摂取が不安定になることや、がん治療期においてはがん化学療法、放射線療法等による副作用、特に嘔気や嘔吐により経口摂取が不安定又は困難となることが多い。そのため、重症患者は薬剤がうまく服用できないことも多く、工夫を要するため[4]、経口剤以外で非侵襲的な経皮吸収型製剤が非常に有用であると考えられている[5]。また、小児の場合、一般的に 6 歳になれば錠剤が服用できると考えられているが、実際には 6 歳では錠剤を服用できる子供が半数しかいない[6]、ともいわれている。加えて、錠剤が服用できるか否かは個人差も大きく、また味等により服用を拒むこともある[7]。このように経口摂取が困難な小児がん疼痛患者又は経口剤を希望しない小児がん疼痛患者に対しては、経皮吸収型製剤での治療は有用である。

1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性

C01 試験と成人がん疼痛患者の統合解析結果から、6～19 歳における血清中フェンタニル濃度は成人と同程度であり、2～5 歳における血清中フェンタニル濃度は同一投与量における成人に比べ、約 1.6 倍高い傾向を示し、推測される範囲内であった。

ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」[8]に則り、小児がん疼痛患者と成人がん疼痛患者では疾患経過及び期待される本剤への反応（介入に対する反応、オピオイド鎮痛剤の鎮痛当量）が類似しており、本剤を小児がん疼痛患者に投与した際の血清中フェンタニル濃度が成人がん疼痛患者の範囲内であることから、成人がん疼痛患者で確認された本剤の有効性は、小児がん疼痛患者に対しても外挿が可能と考えられた。

これらの製剤的特長及び臨床試験の成績に基づいた臨床的有用性に関するデータをもって、本剤既承認製剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」を以下のように設定し、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【申請品目】
フェントステープ 0.5mg
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

【効能又は効果】
成人：
非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）
○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん
○中等度から高度の慢性疼痛
小児：
非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）
○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

【用法及び用量】
成人：
通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。
その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。
〈がん疼痛〉
本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg より開始する。
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。
〈慢性疼痛〉
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。
本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。
小児：
〈がん疼痛〉
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。
通常、小児（2 歳以上）に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6 歳以上の場合は、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択し、2 歳以上 6 歳未満の場合は、0.5mg、1mg、2mg 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。

1.5.4 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: 髙折修二, 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 ー薬物治療の基礎と臨床ー. 第 11 版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728.
2) 的場元弘, 鳥越一宏. 第 3 章 薬による痛み治療の基本戦略. In: 世界保健機関, 編集. 武田文和, 監訳. WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療. 第 1 版. 東京: 金原出版; 2013. p. 42-58.
3) 第一部 がんの痛みからの解放 いとぐち. In: 世界保健機関, 編集. 武田文和, 訳. がんの痛みからの解放 ーWHO 方式がん疼痛治療法ー. 第 2 版. 東京: 金原出版; 1996. p. 4-5.
4) 前田浩利, 戸谷 剛. 小児がんの在宅緩和ケア. The Japanese Journal of Pediatric Hematology / Oncology 2016; 53: 419-27.
5) 渡辺法男, 安村幹央, 吉田直優, 加藤喜彦, 中川千草, 立山健一郎ほか. がん治療期から終末期におけるフェンタニルパッチの有効性および安全性の検討. Palliative Care Research 2008; 3: p. 201-8.
6) 小嶋 純. 小児用の経口製剤：Acceptability and palatability. YAKUGAKU ZASSHI 2015; 135: 245-7.
7) 石川洋一. 小児に適した剤形の必要性と小児用製剤の開発. Organ Biology 2018, 25: 51-5.
8) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）.

フェントステープ0.5mg
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

2020 年 7 月末現在、外国において本剤の販売は行われていない。なお、本剤は[redacted]において、[redacted]を対象とした[redacted]である。

フェントステープ0.5mg
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

表 1.7 1　同種同効品一覧表

販売名	フェントステープ 0.5mg 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	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg「シオノギ」 モルヒネ塩酸塩注射液 50mg「シオノギ」	フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」	デュロテップ MT パッチ 2.1mg デュロテップ MT パッチ 4.2mg デュロテップ MT パッチ 8.4mg デュロテップ MT パッチ 12.6mg デュロテップ MT パッチ 16.8mg	オキシコンチン TR 錠 5mg オキシコンチン TR 錠 10mg オキシコンチン TR 錠 20mg オキシコンチン TR 錠 40mg
一般的名称	フェンタニルクエン酸塩	モルヒネ塩酸塩	フェンタニルクエン酸塩	フェンタニル	オキシコドン塩酸塩
会社名	久光製薬株式会社	シオノギファーマ株式会社	第一三共プロファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	シオノギファーマ株式会社
効能又は効果	成人： 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 〇中等度から高度の疼痛を伴う各種がん 〇中等度から高度の慢性疼痛 小児： 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 〇中等度から高度の疼痛を伴う各種がん	1.皮下及び静脈内投与の場合 (1)激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 (2)激しい咳嗽発作における鎮咳 (3)激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制 (4)麻酔前投薬、麻酔の補助 (5)中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 2.硬膜外及びくも膜下投与の場合 (1)激しい疼痛時における鎮痛 (2)中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛 2.局所麻酔における鎮痛の補助 3.激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛	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	〇中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 〇非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛
添付文書の作成年月		2020 年 2 月改訂（第 12 版，禁忌・使用上の注意の項の自主改訂）	2020 年 4 月改訂（第 22 版）	2021 年 3 月改訂（第 12 版）	2020 年 10 月改訂（第 4 版、医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）

＊＊2020年2月改訂（第12版，禁忌・使用上の注意の項の自主改訂）
＊2019年4月改訂

貯　　法：遮光・室温保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間5年）

日本標準商品分類番号
878114

モルヒネ系製剤

日本薬局方 モルヒネ塩酸塩注射液

劇薬，麻薬，処方箋医薬品[注1)]

	10mg	50mg
承認番号	22000AMX01076	22000AMX01077
薬価収載	1951年8月	1995年6月
販売開始	1995年6月	1995年6月

モルヒネ塩酸塩注射液10mg「シオノギ」
モルヒネ塩酸塩注射液50mg「シオノギ」
Morphine Hydrochloride「SHIONOGI」

シオノギ製薬

【警告】
本剤の硬膜外及びくも膜下投与は，これらの投与法に習熟した医師のみにより，本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】＊＊
1. 皮下・静脈内，硬膜外及びくも膜下投与共通
(1) 重篤な呼吸抑制のある患者［呼吸抑制を増強する。］
(2) 気管支喘息発作中の患者［気道分泌を妨げる。］
(3) 重篤な肝障害のある患者［昏睡に陥ることがある。］
(4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者［呼吸抑制や循環不全を増強する。］
(5) 痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者［脊髄の刺激効果があらわれる。］
(6) 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］
(7) アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
(8) 出血性大腸炎の患者［腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では，症状の悪化，治療期間の延長を来すおそれがある。］
(9) ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者［「相互作用」の項参照］
2. 硬膜外投与の場合
(1) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者［化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。］
(2) 敗血症の患者［敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。］
3. くも膜下投与の場合
(1) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者［化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。］
(2) 敗血症の患者［敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。］
(3) 中枢神経系疾患（髄膜炎，灰白脊髄炎，脊髄癆等）の患者［くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。］
(4) 脊髄・脊椎に結核，脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者［くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。］

【原則禁忌（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）】
皮下・静脈内，硬膜外及びくも膜下投与共通
細菌性下痢のある患者［治療期間の延長を来すおそれがある。］

【組成・性状】
1. 組成

販売名	モルヒネ塩酸塩注射液10mg「シオノギ」	モルヒネ塩酸塩注射液50mg「シオノギ」
有効成分	1管（1mL）中 モルヒネ塩酸塩水和物 10mg	1管（5mL）中 モルヒネ塩酸塩水和物 50mg
添加物	塩酸，注射用水	塩酸，注射用水

2. 性状

販売名	モルヒネ塩酸塩注射液10mg「シオノギ」	モルヒネ塩酸塩注射液50mg「シオノギ」
性状・剤形	無色～微黄褐色澄明の液である。光によって徐々に黄褐色を帯びる。（注射剤）	無色～微黄褐色澄明の液である。光によって徐々に黄褐色を帯びる。（注射剤）
pH	2.5～5.0	2.5～5.0
浸透圧比〔生理食塩液に対する比〕	約0.2	約0.2

【効能・効果】
1. 皮下及び静脈内投与の場合
(1) 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静
(2) 激しい咳嗽発作における鎮咳
(3) 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制
(4) 麻酔前投薬，麻酔の補助
(5) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
2. 硬膜外及びくも膜下投与の場合
(1) 激しい疼痛時における鎮痛
(2) 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】
1. 皮下及び静脈内投与の場合
通常，成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1回5～10mgを皮下に注射する。また，麻酔の補助として，静脈内に注射することもある。
なお，年齢，症状により適宜増減する。
中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には，通常，成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1回50～200mgを投与する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。
2. 硬膜外投与の場合
通常，成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1回2～6mgを硬膜外腔に注入する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。
硬膜外腔に持続注入する場合は，通常，成人にはモルヒネ塩酸塩水和物の1日量として2～10mgを投与する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。
3. くも膜下投与の場合
通常，成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1回0.1～0.5mgを

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

くも膜下腔に注入する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. **皮下及び静脈内投与の場合**
200mg 注射液（4%製剤）は，10mg あるいは 50mg 注射液（1%製剤）の **4 倍濃度**であるので，1%製剤から 4%製剤への切り替えにあたっては，持続注入器の**注入速度，注入量を慎重に設定し，過量投与とならないよう**に注意して使用すること。
2. **硬膜外投与の場合**
(1) **200mg 注射液（4%製剤）は硬膜外投与には使用しないこと。**
(2) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者に対しては，**初回投与時には，24 時間以内の総投与量が 10mg を超えないこと。**
(3) 硬膜外投与で十分な鎮痛効果が得られず，さらに追加投与が必要な場合には，患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。
3. **くも膜下投与の場合**
(1) **200mg 注射液（4%製剤）はくも膜下投与には使用せず，原則として 10mg 注射液（1%製剤）を使用すること。**
(2) 患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。
(3) 原則として追加投与や持続投与は行わないが，他の方法で鎮痛効果が得られない場合には，患者の状態を観察しながら，安全性上問題がないと判断できる場合にのみ，その実施を考慮すること。

【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) **皮下・静脈内，硬膜外及びくも膜下投与共通**
1) 心機能障害のある患者［循環不全を増強するおそれがある。］
2) 呼吸機能障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］
3) 肝・腎機能障害のある患者［代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。］
4) 脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。］
5) ショック状態にある患者［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］
6) 代謝性アシドーシスのある患者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］
7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者［呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。］
8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］
9) 薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］
10) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
11) 新生児，乳児［「小児等への投与」の項参照］
12) 衰弱者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］
13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術術後の患者［排尿障害を増悪することがある。］
14) 器質的幽門狭窄，麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者［消化管運動を抑制する。］
15) 痙攣の既往歴のある患者［痙攣を誘発するおそれがある。］
16) 胆嚢障害及び胆石のある患者［胆道痙攣を起こすことがある。］
17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者［連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある。］
18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(2) **硬膜外投与の場合**
1) 中枢神経系疾患（髄膜炎，灰白脊髄炎，脊髄癆等）の患者［硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。］
2) 脊髄・脊椎に結核，脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者［硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。］
3) 血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者［出血しやすく，血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。］
4) 脊柱に著明な変形のある患者［脊髄や神経根の損傷のおそれがある。］
(3) **くも膜下投与の場合**
1) 血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者［出血しやすく，血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。］
2) 脊柱に著明な変形のある患者［脊髄や神経根の損傷のおそれがある。］
2. **重要な基本的注意**
(1) **皮下・静脈内，硬膜外及びくも膜下投与共通**
1) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。［「副作用」の項参照］
2) 眠気，眩暈が起こることがあるので，本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないように注意すること。
(2) **硬膜外投与の場合**
1) 本剤の使用に際しては，初回投与あるいは導入時から，鎮痛状態が安定し，安全性上問題ないと判断できるまでは，**必ず気道確保，呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で，厳重な管理の下に使用すること。**
2) 重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので，十分に注意すること。
3) 硬膜外腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘤が生じることがあるので，十分に注意すること。［「副作用」の項参照］
(3) **くも膜下投与の場合**
1) 本剤の使用に際しては，**必ず気道確保，呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で，厳重な管理の下に使用すること。**
2) 重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので，十分に注意すること。
3) くも膜下腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘤が生じることがあるので，十分に注意すること。［「副作用」の項参照］
3. **相互作用**
(1) **併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また，退薬症候を起こすことがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合は，患者毎に用量を漸増し，呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には，少なくとも 1 週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること。［「禁忌」の項参照］	μオピオイド受容体拮抗作用により，本剤の作用が競合的に阻害される。

(2) **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，バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制，低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序は不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	共に抗コリン作用を有する。
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンのクリアランスを低下させる。	ジドブジンの代謝が阻害される。
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において，本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレノルフィンはμ受容体部分的アゴニストである。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) **依存性（頻度不明）**：連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。
また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，譫妄，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫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（頻度不明）**：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，レバロルファン等）が拮抗する。

3) **錯乱，譫妄（頻度不明）**：錯乱，譫妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫（頻度不明）**：無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。

5) **麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸（頻度不明）**：炎症性腸疾患の患者に投与した場合，麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。

(2) その他の副作用

種類＼頻度	頻度不明
過敏症[注1]	**発疹，そう痒感**
消化器	悪心，嘔吐，便秘，口渇
精神神経系	眠気，眩暈，不安，不穏，興奮，視調節障害，発汗
循環器	不整脈，血圧変動，顔面潮紅
投与部位	発赤，腫脹，硬結，疼痛，肉芽腫等の腫瘤
その他	排尿障害，尿閉，頭蓋内圧の亢進，脱力

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高いため，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。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験（マウス）で催奇形作用が報告されている[1]。]

(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，乳児では呼吸抑制の感受性が高いため，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。

8. 過量投与

徴候，症状：呼吸抑制，意識不明，痙攣，錯乱，血圧低下，重篤な脱力感，重篤な眩暈，嗜眠，心拍数の減少，神経過敏，不安，縮瞳，皮膚冷感等を起こすことがある。

処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

(1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。

(2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン，レバロルファン等）投与を行い，患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお，麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので，患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

(3) 必要に応じて補液，昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：低温下では結晶が析出することがあるので，このような場合には体温付近まで加温し，溶解後使用する[2),3)]。

(2) 皮下及び静脈内投与時：

投与経路：モルヒネ製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては経口投与又は直腸内投与が不可能なとき，初めて注射を用いる。

投与速度：急速静注により，アナフィラキシー，重篤な呼吸抑制，低血圧，末梢循環虚脱，心停止が起こるおそれがあるので，静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。

(3) 硬膜外投与時：

調製時：5～10mL の生理食塩液等に希釈し投与すること。持続投与する場合には，生理食塩液等に希釈し投与すること。

投与時：

1) 注射針又はカテーテル先端が，血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。

2) 試験的に注入（test dose）し，注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。

(4) くも膜下投与時：

調製時：生理食塩液等に希釈し投与すること。なお，本剤と混合又は希釈する液の種類及び比重により鎮痛効果の持続時間，鎮痛領域（分節性）に違いが生じる可能性があるので，疼痛の種類，患者の状態に応じて適切な希釈液を選択すること。

投与時：

1) 髄液の漏出を最小に防ぐために，脊髄くも膜下麻酔針は，できるだけ細いものを用いること。（脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が，また，まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお，このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。）

2) まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので，穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合，脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には，本剤を注入しないこと。

(5) アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプルであるが，アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから，カットすることが望ましい。

(6) 患者等に対する指導：本剤が不要となった場合には，病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

モルヒネ塩酸塩注射液10mg・50mg の持続点滴静注及び持続皮下注の定常状態における血漿中モルヒネ濃度とモルヒネ塩酸塩注射液投与量の関係を図1，2に示す[4)]。

対象：各種がん患者

測定法：HPLC

(1) 持続点滴静注

$r=0.745$（$p<0.01$）（$n=26$）

$y=0.41x+15.66$

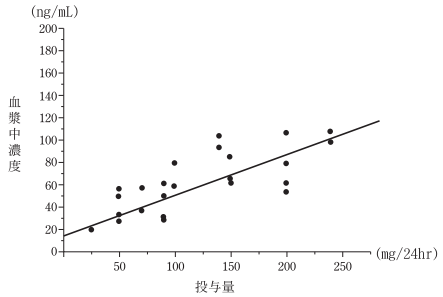


図１ 血漿中濃度と投与量の関係

(2) 持続皮下注

r＝0.724（p＜0.01）（*n*＝18）

y＝0.54x＋33.61

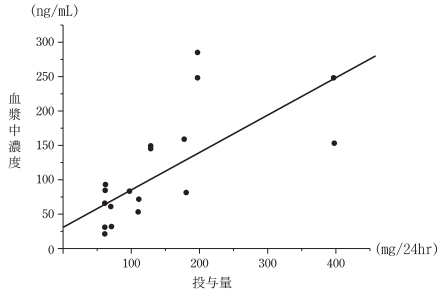


図２ 血漿中濃度と投与量の関係

2. 分布

モルヒネは骨格筋，腎臓，肝臓，小腸，肺，脾臓，脳に分布する[5]。また胎盤を通過し，乳汁中にも検出される。(外国人によるデータ)

3. 代謝

モルヒネは主としてグルクロン酸抱合を受け，モルヒネ-3-グルクロナイド及び薬理活性を持つモルヒネ-6-グルクロナイドに代謝される。

4. 排泄

モルヒネは大部分が抱合体として，24 時間までの尿中に約 90%，糞中に 7～10%が排泄される。

5. その他

血漿蛋白結合率：約 35%[6]（外国人によるデータ）

【薬効薬理】

薬理作用

1. 中枢神経系

モルヒネ塩酸塩水和物の中枢神経抑制作用は，大脳皮質に始まり，順次下降して延髄・脊髄に及ぶ。

ヒトでは，5～10mg で運動中枢，意識，知覚に影響することなく痛覚の感受性を減じ，鎮痛の目的に用いられる。

また，呼吸・咳嗽中枢を抑制し，呼吸鎮静作用，鎮咳作用をあらわす。増量に従い，発揚状態から催眠作用があらわれ，もうろう状態に至り，1 回 30mg で深い睡眠に陥る。この経過中に延髄の嘔吐中枢を刺激して嘔気，嘔吐を起こすことがある。

2. 消化器系

胃腸管の運動を低下させ，止瀉作用をあらわす。また，膵液や腸液等消化液の分泌を減少させる。

3. 循環器系

薬用量では心拍数，血圧にほとんど影響がないか，あっても軽度である。大量では血圧下降があらわれる。

4. その他

体温調節中枢の抑制作用，瞳孔縮小作用，汗腺を除く外分泌腺の分泌抑制作用等を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

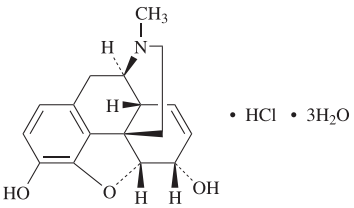
一般的名称：モルヒネ塩酸塩水和物（JAN）［日局］
Morphine Hydrochloride Hydrate

化学名：(5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-17-methyl-7,8-didehydromorphinan-3,6-diol monohydrochloride trihydrate

分子式：$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：375.84

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
ギ酸に溶けやすく，水にやや溶けやすく，メタノールにやや溶けにくく，エタノール（95）に溶けにくい。
光によって徐々に黄褐色を帯びる。

融点：約 200 ℃（分解）

分配係数：1.2［pH7.4，1-オクタノール/緩衝液］

【包装】

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg「シオノギ」：1mL 10 管
モルヒネ塩酸塩注射液 50mg「シオノギ」：5mL 5 管

【主要文献】

〔文献請求番号〕

1) Harpel, H. S. et al. : J. Pharm. Sci., 1968, **57**(9), 1590 〔196800240〕
2) MH-200 共同社内資料-5（使用上の注意及びその設定根拠, 2001）〔200100752〕
3) MH-200 共同社内資料-7（50mg，200mg の低温・凍結保存試験, 2003）〔200300177〕
4) 山村秀夫ほか：基礎と臨床，1993, **27**(13), 5403〔199301566〕
5) Christopoulos, G. N. et al. : J. Chromatogr., 1972, **65**, 507 〔197200407〕
6) Olsen, G. D. : Clin. Pharmacol. Ther., 1975, **17**(1), 31 〔197500780〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は厚生労働省告示第 75 号（平成 24 年 3 月 5 日付）に基づき，投与量は 1 回 30 日分を限度とされている。

製造販売元*

シオノギファーマ株式会社
大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

販売元*

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

**2020年４月改訂（第22版）
*2018年２月改訂

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。
注意	同一患者に対する一回の手術時の使用で残液がでた場合には、麻薬に関する所定の手続きにしたがって廃棄すること。

日本標準商品分類番号
878219

	0.1mg	0.25mg
承認番号	22100AMX00476	22100AMX00477
薬価収載	2009年11月	2009年11月
販売開始	2009年11月	2009年11月
効能追加	2004年２月	－

麻酔用鎮痛剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品※

フェンタニル注射液0.1mg「第一三共」
フェンタニル注射液0.25mg「第一三共」

FENTANYL INJECTION “DAIICHI SANKYO”

フェンタニルクエン酸塩注射液

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【　警　告　】

本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

○印は各投与方法での該当する項目

項目＼投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与
1.注射部位又はその周辺に炎症のある患者［硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。］		○	○
2.敗血症の患者［硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。］		○	○
3.中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄癆等）の患者［くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。］			○
4.脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者［くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。］			○
5.筋弛緩剤の使用が禁忌の患者（「副作用」の項参照）	○	○	○
6.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	○	○	○
7.頭部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者［フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある。］	○	○	○
8.痙攣発作の既往歴のある患者［麻酔導入中に痙攣が起こることがある。］	○	○	○
9.喘息患者［気管支収縮が起こることがある。］	○	○	○
** 10.ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後１週間以内の患者（「相互作用」の項参照）	○	○	○

【組　成　・　性　状】

1.組　成

１アンプル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分
フェンタニル注射液0.1mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩（日局）0.157mg/2mL（フェンタニルとして0.1mg/2mL）
フェンタニル注射液0.25mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩（日局）0.3925mg/5mL（フェンタニルとして0.25mg/5mL）

2.製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比（生理食塩液対比）	外観
フェンタニル注射液0.1mg「第一三共」	4.5～6.5	約0.01	無色澄明な液
フェンタニル注射液0.25mg「第一三共」			

【効　能　・　効　果】

1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
2.局所麻酔における鎮痛の補助
3.激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛

【用　法　・　用　量】

1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛

通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。

〔バランス麻酔に用いる場合〕

麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.03～0.16mL/kg（フェンタニルとして1.5～８μg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記（１）又は（２）により投与する。

（１）間欠投与：フェンタニル注射液として0.5～１mL（フェンタニルとして25～50μg）ずつ静注する。

（２）持続投与：フェンタニル注射液として0.01～0.1mL/kg/h（フェンタニルとして0.5～５μg/kg/h）の速さで点滴静注する。

〔大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕

麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.4～３mL/kg（フェンタニルとして20～150μg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

麻酔維持：必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として0.4～0.8mL/kg/h（フェンタニルとして20～40μg/kg/h）の速さで点滴静注する。

通常、小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。
〔バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕
麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.02～0.1mL/kg(フェンタニルとして1～5μg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として2mL/kg(フェンタニルとして100μg/kg)まで投与できる。
麻酔維持：フェンタニル注射液として0.02～0.1mL/kg(フェンタニルとして1～5μg/kg)ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

2.局所麻酔における鎮痛の補助
通常、成人には、フェンタニル注射液として0.02～0.06mL/kg(フェンタニルとして1～3μg/kg)を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。

3.激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛
通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。
〔静脈内投与の場合〕
術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として0.02～0.04mL/kg(フェンタニルとして1～2μg/kg)を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として0.02～0.04mL/kg/h(フェンタニルとして1～2μg/kg/h)の速さで点滴静注する。
癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として1日2～6mL(フェンタニルとして0.1～0.3mg)から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。
〔硬膜外投与の場合〕
単回投与法：フェンタニル注射液として1回0.5～2mL(フェンタニルとして1回25～100μg)を硬膜外腔に注入する。
持続注入法：フェンタニル注射液として0.5～2mL/h(フェンタニルとして25～100μg/h)の速さで硬膜外腔に持続注入する。
〔くも膜下投与の場合〕
単回投与法：フェンタニル注射液として1回0.1～0.5mL(フェンタニルとして1回5～25μg)をくも膜下腔に注入する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1.バランス麻酔においては、適宜、全身麻酔剤や筋弛緩剤等を併用すること。
2.大量フェンタニル麻酔の導入時(開心術においては人工心肺開始時まで)には、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら補助呼吸下で緩徐に投与すること。また、必要に応じて、局所麻酔剤、静脈麻酔剤、吸入麻酔剤、筋弛緩剤等を併用すること。
3.硬膜外投与及びくも膜下投与時には局所麻酔剤等を併用すること。
4.患者の状態(呼吸抑制等)を観察しながら慎重に投与すること。**特に癌性疼痛に対して追加投与及び他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与薬剤の投与量、効力比及び鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量調節を行うこと(ガイドライン※参照)。**
5.**癌性疼痛に対して初めてオピオイド製剤として本剤を静注する場合には、個人差も踏まえ、通常よりも低用量(ガイドライン※参照)から開始することを考慮し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。**

※日本麻酔科学会－麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン[1](抜粋)
3)使用法(フェンタニル注射液について)
(3)激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛
①静注
a)術後痛◆術後痛に対しては、初回投与量として1～2μg/kgを静注し、引き続き1～2μg/kg/hrで持続静注する。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛(PCA)を行う場合は、4～60μg/hrで持続投与を行い、痛みに応じて5～10分以上の間隔で7～50μg(10～20μgを用いることが多い)の単回投与を行う。
b)癌性疼痛◆癌性疼痛に対して、経口モルヒネ製剤から切り替える場合は、1日量の1/300量から開始する。持続静注の維持量は、0.1～3.9mg/dayと個人差が大きいので、0.1～0.3mg/dayから開始し、投与量を滴定する必要がある。

【使 用 上 の 注 意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
○印は各投与方法での該当する項目

項目＼投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与
(1)中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄癆等)の患者[硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。]		○	(禁忌)注)
(2)脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者[硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。]		○	(禁忌)注)
(3)血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者[出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。]		○	○
(4)脊柱に著明な変形のある患者[硬膜外投与及びくも膜下投与により脊髄や神経根の損傷のおそれがある。]		○	○
(5)重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者[血圧低下や病状の悪化が起こりやすい。]	○	○	○
(6)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]	○	○	○
(7)MAO阻害剤の投与を受けている患者(「相互作用」の項参照)	○	○	○
(8)肝・腎機能障害のある患者[血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険性が増加する。]	○	○	○
(9)不整脈のある患者[徐脈を起こすことがある。]	○	○	○
(10)poor risk状態の患者(適宜減量すること。)[作用が強くあらわれることがある。]	○	○	○
(11)薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]	○	○	○
(12)肥満の患者[実体重に基づき投与した場合、過量投与となり呼吸抑制が発現するおそれがある。]	○		
(13)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	○	○	○
(14)低出生体重児・新生児・乳児(「小児等への投与」の項参照)	○	○	○

注)「禁忌」の項参照

2.重要な基本的注意

（1）本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、**必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。**
特に全身麻酔時は麻酔医の管理の下に使用すること。

（2）まれに**ショックあるいは中毒症状**を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに**救急処置**のとれるよう、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。

（3）バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸、意識レベル）及び麻酔高に注意し、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

（4）**麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。**

（5）硬膜外投与及びくも膜下投与の場合には、重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。

（6）本剤の影響が完全に消失するまでは、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない**よう注意すること。

3.相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

**（1）併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の離脱症状があらわれるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること（「禁忌」の項参照）。	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

（2）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
＊中枢神経系抑制剤 フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等 全身麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量投与など注意すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
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）、MAO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、フルコナゾール、ボリコナゾール等	本剤のAUCが上昇し、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。	肝代謝酵素CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
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。	肝代謝酵素CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4.副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

成人

総症例7,249例中副作用が報告されたのは1,174例（16.20%）であった。その主なものは、発汗（3.31%）、悪心・嘔吐（2.44%）、血圧降下（1.77%）、呼吸抑制（1.36%）等であった。〔承認時及び承認後3年間の市販後調査結果〕

小児

総症例103例中副作用が報告されたのは20例（19.4%）であった。その主なものは、嘔吐（5.8%）、そう痒症（4.9%）、呼吸抑制（2.9%）等であった。〔小児適応追加時〕

（1）**重大な副作用**

1）**依存性**（頻度不明）：モルヒネ様の薬物依存を起こすことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

2）**呼吸抑制**（1.39%）、**無呼吸**（頻度不明）：呼吸抑制、無呼吸があらわれることがある。
術中の場合は補助呼吸、調節呼吸を、また術後の場合は麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）の投与又は補助呼吸等の処置を行うこと。

3）**換気困難**（頻度不明）：筋強直による換気困難がみられることがある。
このような場合には筋弛緩剤の投与及び人工呼吸等の処置を行うこと。

4）**血圧降下**（1.77%）：血圧降下がみられることがある。このような場合には輸液を行い、更に必要な場合は昇圧剤（アドレナリンを除く）又は麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）の投与を行うこと。なお、本剤を腰椎麻酔、硬膜外麻酔に併用すると、更に血圧降下を招くおそれがあるので、このような場合には慎重に投与すること。

5）**ショック**（0.1%未満）、**アナフィラキシー**（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**不整脈**（頻度不明）、**期外収縮**（頻度不明）、**心停止**（頻度不明）：不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。

7）**興奮**（0.1%未満）、**筋強直**（0.1%未満）：興奮、筋強直があらわれることがある。

8）**チアノーゼ**（0.48%）：チアノーゼがあらわれることがある。

（2）**その他の副作用**

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注1)]			蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑
循環器系		血圧上昇		起立性低血圧[注2)]、頻脈、徐脈
精神神経系		頭痛、ふるえ	錐体外路症状、精神症状、不眠、後睡眠、気分の動揺、眩暈、四肢振戦	視力障害、多幸症、譫言、傾眠、しびれ

その他	悪心・嘔吐、発汗	咽頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、体温降下・悪寒、四肢冷感、喘鳴、吃逆、口渇	嗄声、発熱	尿閉、咳嗽

注１)投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注２)術後患者を動かしたり、体位を変えるときには注意すること。

５.高齢者への投与
減量するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

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。[妊婦に対する安全性は確立されていない。また、動物実験(マウス、ラット)で生児平均体重の低下が報告されている。]
(２)本剤は胎盤を通過するため、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。また、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれることがある。
(３)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中への移行が報告されている。]

７.小児等への投与
低出生体重児、新生児及び乳児に自発呼吸下で投与する場合は、低用量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[呼吸抑制を起こしやすい。]

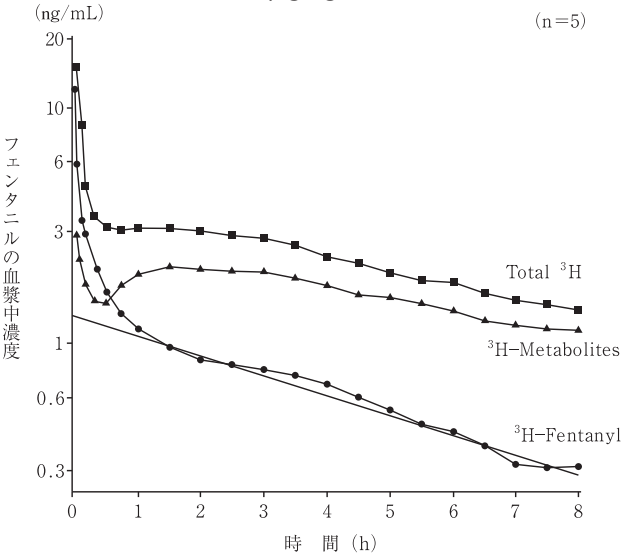
８.過量投与
(１)**症　状**：フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。
(２)**処　置**：過量投与時には以下の治療を行うこと。
１)換気低下又は無呼吸の場合には酸素吸入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。必要に応じて麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)の投与を行う。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて当該麻薬拮抗剤の追加投与を行う。
２)筋強直による呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸の補助又はコントロールを行う。
３)患者を注意深く観察し、保温及び適切な水分摂取を維持する。
４)重度かつ持続的な低血圧が続く場合には、循環血液量減少の可能性を考慮し、循環血液量減少が見られた場合には、適切な輸液療法を行う。

９.適用上の注意
(１)**硬膜外投与時**：
１)注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。
２)試験的に注入(test dose)し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。
(２)**くも膜下投与時**：
１)髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること。(脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。)
２)まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。
(３)**アンプルカット時**：
１)本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
２)本剤が皮膚に触れた場合には、水で洗い流すこと。本剤の皮膚からの吸収が増加する可能性があるため、石けん、アルコール等は使用しないこと。

【薬　物　動　態】

１.血漿中濃度[2)]
健康男子５例に^{3}H-フェンタニル6.4μg/kgを静注投与した場合、フェンタニルの血漿中濃度は投与後60分以内に急速に低下し、投与量の約98%が消失した。その後は徐々に低下した。
また、AUC(０-８)は平均約551ng/mL・minを示し、半減期は平均約3.6時間であった。　(外国人のデータ)

健康人^{3}H-フェンタニル6.4μg/kg静注投与時血漿中濃度



２.代謝・排泄[2)]
健康男子５例に^{3}H-フェンタニル6.4μg/kgを静注投与した場合、72時間以内に投与量の約85%が代謝物として尿糞中に排泄され、未変化体は８%未満であった。　(外国人のデータ)

３.薬物代謝酵素[3)]
フェンタニルは主に肝臓で代謝され、主代謝物はノルフェンタニルである。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験において、フェンタニルはCYP3A4によりノルフェンタニルに代謝されるとの報告がある。

【臨　床　成　績】

一般臨床試験[4～7)]
ドロペリドールとの併用すなわちNeuroleptanalgesiaは国内７施設にて1,413例について、導入麻酔、維持麻酔及び局所麻酔の補助剤としてなどの臨床試験が実施された結果、すぐれた鎮静効果と鎮痛効果が認められた。
本剤の鎮痛作用は通常用量では30～45分持続するが、麻酔導入後麻酔深度の低下を示す症状が発現した場合、本剤２～４μg/kgずつの追加投与により、良好な麻酔状態の持続が得られる。
なお、成人においては、全身麻酔・全身麻酔における鎮痛[バランス麻酔・大量フェンタニル麻酔に用いる場合]、局所麻酔における鎮痛の補助、激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛[静脈内投与・硬膜外投与及びくも膜下投与の場合]に関する臨床試験は実施されていない。

小児を対象とした臨床試験[8)]
フェンタニル注射液を全身麻酔時の鎮痛に使用した６歳以下の小児患者103例を対象に、医師主導治験が実施された。
フェンタニル注射液は静脈内投与により、初回時にフェンタニルとして1.9～6.0μg/kg、追加時にフェンタニルとして１回あたり0.6～5.2μg/kgが用いられ(総量1.9～12.1μg/kg)、評価対象症例84例中77例(91.7%)が有効※と判定された。
※初回投与後の最初の外科・処置侵襲開始後20分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍数(心拍数)を指標とした医師の総合判定による

【薬　効　薬　理】[9,10,11)]

１.鎮痛作用：本剤の鎮痛作用は、マウスによる動物実験(Haffner変法)でモルヒネと比較すると約200倍に相当する効力を示す。また、フェンタニルクエン酸塩の治療係数(LD_{50}/ED_{50})※は775であり、モルヒネの31.3に比べ大である。

※ $\dfrac{\text{毒性(マウス}LD_{50}\text{値)}}{\text{有効量(マウスHaffner変法による}ED_{50}\text{値)}}$ により算出

２.効果の発現と持続：作用の発現は、静注では投与後ただちにあらわれ、通常用量(成人0.5～1.0mg)では、効果は30～45分(surgical analgesiaの状態)持続する。

3.本剤は上記のような作用から、麻酔用鎮痛剤として、手術侵襲時における鎮痛剤としてのみでなく、神経遮断剤ドロペリドールとの併用により、いわゆるNeuroleptanalgesia注)の状態を得ることができる。

注)Neuroleptanalgesiaの特長は、意識の消失なしに鎮痛効果と鎮静効果の得られることで、無痛状態を得ると同時に、安静、周囲の環境に対する無関心、自律神経系の安定、さらに高度の非被刺激性が得られ、精神科領域でいうMineralizationの状態―無生物のように情動表出のなくなった状態―となり、この状態では、患者は手術に伴う苦痛もなく、患者と術者との間に意志の疎通のある状態で手術を行うことができる。

【有効成分に関する理化学的知見】

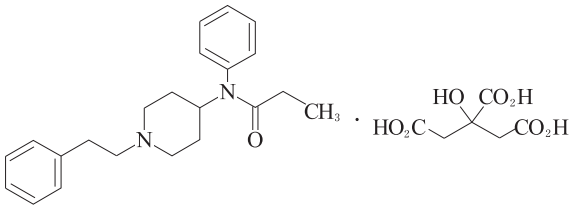
一般名：フェンタニルクエン酸塩(Fentanyl Citrate)

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

分子式：$C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：528.59

構造式：



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】

フェンタニル注射液0.1mg「第一三共」	2 mL	10アンプル
フェンタニル注射液0.25mg「第一三共」	5 mL	5アンプル

【主　要　文　献】

1)日本麻酔科学会－麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第3版 2012：59-61
2)McClain DA, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1980；28(1)：106-114
3)Labroo RB, et al.：Drug Metab Dispos. 1997；25(9)：1072-1080
4)池田重政ほか：麻酔 1968；17(7)：673-679
5)高橋長雄ほか：麻酔 1968；17(13)：1311-1319
6)岩月賢一ほか：麻酔 1968；17(6)：580-588
7)西邑信男ほか：麻酔 1968；17(11)：1177-1185
8)第一三共社内資料
9)Gardocki JF, et al.：Toxicol Appl Pharmacol. 1964；6：48-62
10)Gardocki JF, et al.：Toxicol Appl Pharmacol. 1964；6：593-601
11)岩月賢一ほか：麻酔 1967；16(11)：933-945

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３－５－１
TEL：0120−189−132
0120−065−132(がん・医療用麻薬専用)

製造販売元
第一三共プロファーマ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

NN
※※2021年 3月改訂(下線部分)(第12版)
※2019年 9月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
878219

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

劇薬
麻薬
処方箋医薬品*

デュロテップ® MTパッチ 2.1mg
デュロテップ® MTパッチ 4.2mg
デュロテップ® MTパッチ 8.4mg
デュロテップ® MTパッチ 12.6mg
デュロテップ® MTパッチ 16.8mg

Durotep® MT Patch
フェンタニル経皮吸収型製剤

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg	16.8mg
承認番号	22000AMX01422000	22000AMX01423000	22000AMX01424000	22000AMX01425000	22000AMX01426000
薬価収載	2008年 6月				
販売開始	2008年 7月				
国際誕生	1994年 3月				
効能追加	2010年 1月				
再審査結果	2015年12月				

【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)】

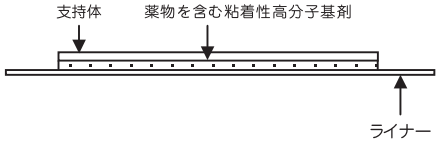
1) 本剤の成分に対し過敏症のある患者
※※2) ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者[「相互作用」の項参照]

【組 成・性 状】

本剤は、フェンタニルをアクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。本剤には、含量の異なる5製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。

販売名	デュロテップMTパッチ 2.1mg	デュロテップMTパッチ 4.2mg	デュロテップMTパッチ 8.4mg	デュロテップMTパッチ 12.6mg	デュロテップMTパッチ 16.8mg
成分・含量(1枚中)	フェンタニル 2.1mgを含有	フェンタニル 4.2mgを含有	フェンタニル 8.4mgを含有	フェンタニル 12.6mgを含有	フェンタニル 16.8mgを含有
大きさ(縦×横mm)	20.5×26.1	25.4×41.6	60.8×37.8	60.7×55.1	60.7×72.3
面積(cm^2)	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0
添加物	アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸2-ヒドロキシエチルコポリマー(基剤) ポリエステル/エチレン酢酸ビニル(支持体) ポリエチレンテレフタレートセパレータ(ライナー)				

外形
断面図(模式図)



【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。

【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、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。

®登録商標

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]

デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg
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]

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]

デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg
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。

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]

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

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。
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】

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。なお、腎機能障害患者を対象として有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。(「薬物動態」の項参照)]
5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
6) 40℃以上の発熱が認められる患者[本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。]
7) 薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
8) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2.重要な基本的注意

1) 本剤を**中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しない**こと。
2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に**呼吸抑制、意識障害**等の症状がみられた場合には**速やかに主治医に連絡する**よう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。[「適用上の注意」の項参照]
3) **重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。**呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、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、本剤剥離から最低でも24時間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。

※※1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩 セリンクロ	離脱症状を起こすおそれがある。また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。[「禁忌」の項参照]	μオピオイド受容体への競合的阻害による。

※2) 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 **全身麻酔剤** **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。
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 フルコナゾール ボリコナゾール 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。

4. 副作用
癌性疼痛患者
〈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。

〈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135例(76.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは傾眠(59.9%)、便秘(52.5%)、嘔気(41.8%)、嘔吐(27.1%)等であった。

〈再審査終了時〉
癌性疼痛の患者を対象とした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%)、嘔気126例(5.00%)、便秘107例(4.25%)等であった。

慢性疼痛患者
〈本剤承認時〉
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。

〈再審査終了時〉
慢性疼痛の患者を対象とした本剤における特定使用成績調査499例中262例(52.51%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは嘔気121例(24.25%)、傾眠112例(22.44%)、便秘91例(18.24%)等であった。

副作用発現頻度については、国内の使用成績調査及び特定使用成績調査の集計に基づき記載した。また、使用成績調査及び特定使用成績調査において認められていない副作用については頻度不明とした。

1) 重大な副作用

(1) **依存性(0.1%)**：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量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ので、これらを防止するため観察を十分行うこと。

(2) **呼吸抑制(0.6%)**：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が有効である。

(3) **意識障害(0.13%)**：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)**：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)**：間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器		動悸、高血圧、頻脈、低血圧	徐脈、チアノーゼ
精神神経系	傾眠、めまい	不眠、不穏、せん妄、いらいら感、不安、うつ病、幻覚、健忘、錯乱、頭痛、味覚異常、振戦、激越、多幸症、記憶障害、回転性めまい	錯感覚、感覚鈍麻、無感情、注意力障害、錐体外路障害
皮膚		貼付部位反応(そう痒感、紅斑、発疹、湿疹、皮膚炎)、そう痒、紅斑、湿疹、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、発疹	貼付部位の小水疱、汗疹
消化器	嘔気、便秘、嘔吐	下痢、腹痛、イレウス、口渇、口内炎	胃部不快感、消化不良、痔核
肝臓		肝機能異常	
泌尿器		排尿困難、尿閉	
眼障害		霧視	縮瞳、結膜炎、複視
感染症		膀胱炎、鼻咽頭炎	帯状疱疹
臨床検査	血中AI-P増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	血中尿素窒素上昇、LDH増加、白血球数増加、γ-GTP増加、血小板数減少、総蛋白減少、体重減少、血中ビリルビン増加、血中カリウム減少	蛋白尿、尿糖陽性、白血球数減少
その他		倦怠感、食欲減退、薬剤離脱症候群、発熱、貧血、末梢性浮腫、筋痙縮、異常感、発汗、無力症、しゃっくり、筋骨格痛	性機能不全、勃起不全、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱感、白血球増加症、耳鳴、背部痛、四肢痛、不正子宮出血、胸部不快感、胸痛、悪寒

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。][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。[フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。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。

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、レバロルファン等)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) 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

ぽすため、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。]
(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。

【薬 物 動 態】

1.血中濃度

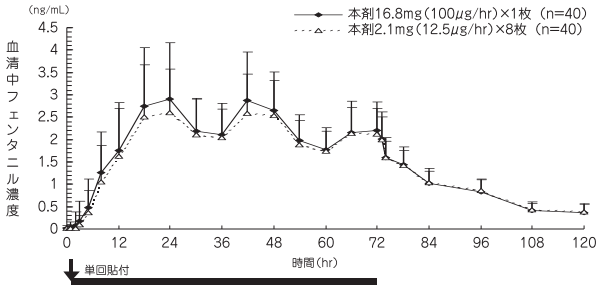
1-1) 健康成人における血中動態(日本人)[2)]

健康成人に本剤16.8mg(100μg/hr)1枚あるいは2.1mg(12.5μg/hr)8枚をクロスオーバー法にて72時間単回貼付した。血清中フェンタニル濃度はいずれも類似した推移を示し、貼付後30～36時間にCmaxに達した後72時間まで有効血清中濃度を維持した。

投与量(貼付用量)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0→120) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)
16.8mg (100μg/hr)×1枚 (n=40)	30.8±12.2	3.31±1.34	21.4±5.8[注)]	189.5±58.7	202.0±61.1
2.1mg (12.5μg/hr)×8枚 (n=40)	36.8±17.8	2.96±1.10	22.9±7.7	180.9±52.6	195.3±56.3

平均±標準偏差

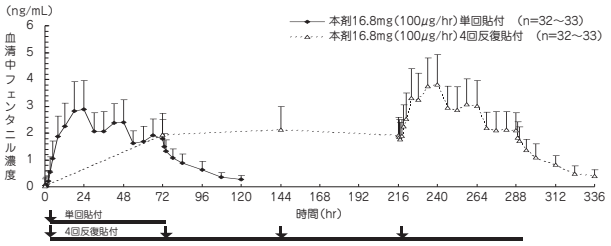
注)n=36



本剤16.8mg(100μg/hr)1枚又は2.1mg(12.5μg/hr)8枚を単回(72時間)貼付中及び剥離後の血清中濃度推移(平均+標準偏差)

1-2) 反復貼付時の血中動態(外国人)[3)]

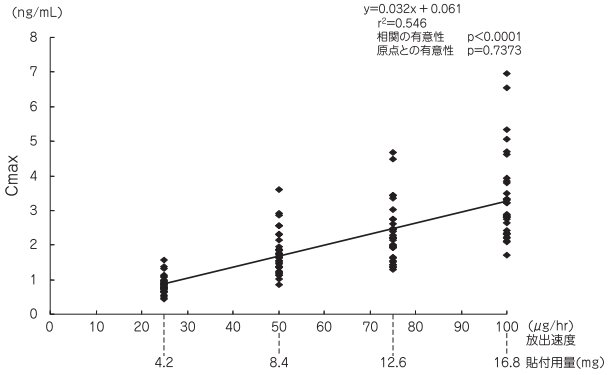
健康成人に本剤16.8mg(100μg/hr)を反復貼付(1回72時間×4回、合計288時間)したときの4回目貼付時におけるフェンタニルの曝露量は、1回目貼付時と同程度であり、フェンタニルの血中動態は反復貼付においても大きく変化しなかった。



本剤16.8mg(100μg/hr)単回(72時間)又は4回反復(計288時間)貼付中及び剥離後の血清中濃度推移(平均+標準偏差)

1-3) 用量と血中濃度との関係(外国人)[4)]

健康成人に本剤4.2mg(25μg/hr)、8.4mg(50μg/hr)、12.6mg(75μg/hr)及び16.8mg(100μg/hr)を72時間単回貼付したときのCmaxと貼付用量は、正の相関(p<0.0001)を示した。



本剤貼付用量とCmax

なお、日本人癌性疼痛患者に本剤2.1mg(12.5μg/hr)を初回貼付用量とし、以後用量調整(最高8.4mg(50μg/hr))したときの血清中フェンタニル濃度は、用量依存的に増加した[5)]。

2) 高齢者における血中動態(外国人)[6)]

健康な高齢者(65～81歳)に本剤16.8mg(100μg/hr)1枚を72時間単回貼付したとき、健康成人(18～33歳)に比して、貼付期間(72時間)にわたって血清中フェンタニル濃度は若干低く推移し、Cmaxは成人群で2.69ng/mLであったのに対して2.48ng/mL、AUC(0→120)は164.1ng·hr/mLに対して153.3ng·hr/mLであった。$t_{1/2}$の約10時間の延長が認められた。

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0→120) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢者(n=21)	49.7±21.4	2.48±1.60	153.3±89.7	190.1±110	34.4±14.1[注)]
成人(n=27)	35.1±17.1	2.69±0.66	164.1±36.7	177.8±41.8	23.9±9.8

平均±標準偏差

注)n=19

3) 肝障害患者における血中動態(外国人:デュロテップパッチの成績)[7)]

肝硬変合併術後疼痛患者(39～66歳)にデュロテップパッチ5mg(50μg/hr)1枚を72時間単回貼付したとき、対照群(30～65歳)に比して、Cmaxは1.35倍、AUC(0→144)は1.73倍高く、Tmax及び$t_{1/2}$にほとんど相違は認められなかった。

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0→144) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
肝硬変患者(n=9)	40±17	1.52±0.70	123.0±71.9	19.8±10.2
対照群(n=8)	33± 5	1.13±0.51	71.0±28.7	20.6± 5.7

平均±標準偏差

4) 血中動態に対する温度の影響(外国人)[8)]

健康成人に本剤4.2mg(25μg/hr)を36時間単回貼付したときの薬物動態に及ぼす皮膚温の影響を検討した。本剤貼付後0～10時間に電気パッドにて皮膚を加温したとき、フェンタニルのAUC(0→10)は非加温群と比べて約2倍増加したが、貼付後26～36時間に加温したときのAUC(26→36)への影響は小さかった。

	C_{10}[注1)] (ng/mL)	AUC(0→10) (ng·hr/mL)	AUC(26→36) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)	皮膚温(℃) 10(hr)	皮膚温(℃) 36(hr)
非加温群 (4.2mg(25μg/hr)) (n=20)	0.379±0.27	1.26±1.12	5.06±1.84	32.3±13.1	32.7±1.42	32.8±0.81
加温群 (4.2mg(25μg/hr)+加温) (n=20)	0.559±0.25	2.18±1.10	5.91±2.02	34.5±14.3	35.5±1.34	36.4±0.66
比[注2)] (加温群/非加温群、%)	161	220	115	103	–	–

平均±標準偏差

注1)本剤貼付後10時間の血清中フェンタニル濃度
注2)最小二乗平均比

2.分布

1) 組織への分布(参考：ラット)[9)]

ラットに^{3}H-フェンタニルを皮下投与したとき、膀胱内尿及び小腸(十二指腸)内容物に高い放射能が認められた。肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、鼻粘膜、生殖器及び骨髄など多くの組織に放射能が認められた。

2) 胎児移行性(参考：ラット)[10)]

妊娠ラットに^{3}H-フェンタニルを皮下投与したとき、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。

3) 乳汁移行性(外国人)[11)]

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。

4) 血漿蛋白結合率[12)]

84.4%(*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL)

3.代謝(参考：ラット[10)]、*in vitro*[13)])

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物の一つ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。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4.排泄(外国人)[14)]

健康成人に^{3}H-フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに投与量の76±3%が尿中に排泄され、そのほとんどが代謝物であり、未変化体は投与量の6.4±1.2%であった。糞中には投与量の1.2±0.3%が未変化体として、7.8±1.0%が代謝物として排泄された。

【臨 床 成 績】

1.癌性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) 本剤の臨床試験

日本人癌性疼痛患者でオピオイド鎮痛剤(経口モルヒネ換算量として45mg/日未満のモルヒネ製剤、30mg/日未満のオキシコドン経口剤又は0.3mg/日未満のフェンタニル注射剤)を投与されている患者(目標症例数：85例)を対象に、本剤の初回貼付用量(2.1mg(12.5μg/hr))へ切り替え、1～3回(3～9日間)貼付したところ、主要評価項目である治療期終了(中止)日の患者による総合評価において「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は89.4%(76/85例)であった[5)]。

「非常に満足」及び「満足」	69.4%（59/85例）
「満足・不満のどちらでもない」	20.0%（17/85例）
「不満」及び「非常に不満」	10.6%（ 9/85例）

2) デュロテップパッチの臨床試験

モルヒネ製剤からデュロテップパッチへ切り替えた癌性疼痛患者174例に対する臨床成績は以下のとおりである[15)、16)]。

第Ⅰ相/前期第Ⅱ相臨床試験では、デュロテップパッチを1～3回(3～9日間)貼付した。後期第Ⅱ相臨床試験では、デュロテップパッチの3回(9日間)貼付による「切り替え貼付試験」に引き続き、継続貼付の希望があった患者を対象として最大20回(60日間)貼付による「継続貼付試験」を実施した。

試　験	有 効 率
第Ⅰ相/前期第Ⅱ相臨床試験	61.5%（ 8/ 13例）
後期第Ⅱ相臨床試験(切り替え貼付試験) a群：モルヒネ投与時に疼痛管理が良好 b群：モルヒネ投与時に疼痛管理が不良	61.5%（99/161例） 68.9%（91/132例） 27.6%（ 8/ 29例）
後期第Ⅱ相臨床試験(継続貼付試験) a群：モルヒネ投与時に疼痛管理が良好 b群：モルヒネ投与時に疼痛管理が不良	83.3%（80/ 96例） 86.1%（68/ 79例） 70.6%（12/ 17例）

a群：モルヒネ投与時の痛みの強さが0～10の11段階評価で0～3であった群

b群：モルヒネ投与時の痛みの強さが0～10の11段階評価で4～10であった群

切り替え貼付試験においては、モルヒネ製剤の使用量に応じてデュロテップパッチの初回貼付用量が選択されたが、3回目貼付日までに43.2%(63/146例)の患者で増量が行われた。また、デュロテップパッチ貼付中にモルヒネ製剤の追加投与(レスキュー)が行われた患者は、1回目貼付日では81.9%(131/160例)、2回目貼付日では56.4%(84/149例)、3回目貼付日では55.8%(77/138例)であった。

3) デュロテップパッチの使用成績調査結果

使用成績調査1665例における有効率は、83.1%(1384/1665例)であった。各オピオイド製剤から切り替えた際の有効率は下表のとおりである(第9回安全性定期報告時)。

モルヒネ製剤	オキシコドン経口剤	フェンタニル注射剤
83.6%（1027/1228例）	78.0%（156/200例）	75.0%（15/20例）

投与開始時と最終判定時との疼痛スコアを比較し、1段階以上悪化した症例及び「3：重度」又は「2：中等度」から改善しなかった症例以外を有効例とした。

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[17)]

慢性疼痛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貼付試験において、「安静時疼痛強度VAS変化量が+15mm以下」及び「レスキュー・ドーズ投与回数が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、4週後の疼痛コントロール達成率は86.3%(44/51例)であった。

疼痛コントロール達成率	86.3%（44/51例）
「VASの変化量が+15mm以下」	98.0%（50/51例）
「レスキュー・ドーズ投与回数が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」	88.2%（45/51例）

また、4週後の「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は90.0%(45/50例)であった。

「非常に満足」及び「満足」	62.0%（31/50例）
「満足・不満のどちらでもない」	28.0%（14/50例）
「不満」及び「非常に不満」	10.0%（ 5/50例）

2) 長期投与試験[18)]

慢性疼痛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貼付試験において、52週後の「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は75.2%(79/105例)であった。

「非常に満足」及び「満足」	35.2%（37/105例）
「満足・不満のどちらでもない」	40.0%（42/105例）
「不満」及び「非常に不満」	24.8%（26/105例）

【薬 効 薬 理】

1.鎮痛作用[19)、20)、21)]

1) 機械的侵害刺激法の一つであるマウス尾根部のピンチによる発痛に対して、フェンタニル(皮下投与)は鎮痛作用を示し、ED_{50}は0.07mg/kgであった。モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与)のED_{50}は9mg/kgであった。

2) 化学的侵害刺激法の一つであるラットのブラジキニン発痛法において、フェンタニルは皮下投与15分後に最大作用を示し、そのED_{50}は0.010mg/kgであった。フェンタニルの鎮痛活性は、モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与後30～60分にED_{50}が2～3mg/kg)に比べて、約200倍強い効力比を示した。

3) 電気的侵害刺激法のウサギ歯髄刺激誘発脳波覚醒反応試験において、デュロテップパッチ(2.5mg(25μg/hr))は1回の貼付で3～72時間まで持続的な鎮痛作用を示した。

4) 神経障害性疼痛モデルの一つであるスナネズミの絞扼性神経損傷モデルにおいて、フェンタニルは0.04mg/kg以上の皮下投与で冷的アロディニアを有意に抑制した。

2.作用機序(*in vitro*)[22)、23)]

受容体結合試験の結果、フェンタニルはヒト・クローン化μ(ミュー)オピオイド受容体に対してKi＝1.02nmol/L、δ(デルタ)オピオイド受容体に対してKi＝1530nmol/L及びκ(カッパ)オピオイド受容体に対してKi＝1080nmol/Lの親和性を示した。また、モルモット全脳膜組織を用いた検討では、フェンタニルはμオピオイド受容体に対してKi＝2.11nmol/L、δオピオイド受容体に対してKi＝109nmol/L及びκオピオイド受容体に対してKi＝308nmol/Lの親和性を示した。これらの結果から、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した。したがって、フェンタニルはμオピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、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】

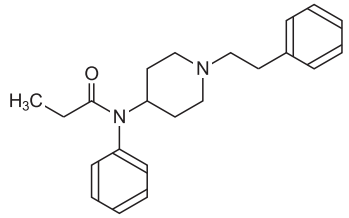
一般名：フェンタニル(JAN)、fentanyl(JAN、INN)

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

分子式：$C_{22}H_{28}N_2O$

分子量：336.47

化学構造式：



性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性：メタノール、エタノール(95)に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、0.1mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、0.01mol/L硫酸試液に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　点：85～87℃

分配係数：logP=2.96(1-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

【承 認 条 件】

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包　　装】

デュロテップMTパッチ2.1mg(12.5μg/hr)　：5枚(1枚×5)
デュロテップMTパッチ4.2mg(25μg/hr)　：5枚(1枚×5)
デュロテップMTパッチ8.4mg(50μg/hr)　：5枚(1枚×5)
デュロテップMTパッチ12.6mg(75μg/hr)　：5枚(1枚×5)
デュロテップMTパッチ16.8mg(100μg/hr)　：5枚(1枚×5)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Bentley, J. B., et al. : Anesth. Analg., **61**, 968, 1982
2) Thipphawong, J., : 日本人におけるJNS005の薬物動態の検討(社内資料)
3) Albrecht, D. F., : JNS005の単回及び反復貼付時の薬物動態の検討(社内資料)
4) Albrecht, D. F., : JNS005の用量相関性の検討(社内資料)
5) Miyazaki, T., et al. : Clin. Drug Invest., **28**, 313, 2008
6) Albrecht, D. F.,:JNS005の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較(社内資料)
7) Levron, J. C., et al. : フェンタニルパッチの肝障害患者における薬物動態の検討(社内資料)
8) Jones, D., : JNS005の薬物動態に対する温度の影響の検討(社内資料)
9) フェンタニルの薬物動態試験(社内資料)
10) 大塚宏之, 他 : 薬理と治療, **29**, 865, 2001
11) Leuschen, M. P., : Clin. Pharmacy, **9**, 336, 1990
12) Meuldermans, W. E. G., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., **257**, 4, 1982
13) Feierman D. E., : Drug Metab. Dispos., **24**, 932, 1996
14) McClain, D. A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **28**, 106, 1980
15) 水口公信, 他 : 医薬ジャーナル, **37**, 2389, 2001
16) 水口公信, 他 : 医薬ジャーナル, **37**, 2403, 2001
17) 鈴木康正 : JNS005の慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験(社内資料)
18) 鈴木康正 : JNS005の慢性難治性疼痛に対する臨床試験(社内資料)
19) フェンタニルの一般薬理作用(社内資料)
20) 塩崎静男, 他 : 薬理と治療, **29**, 849, 2001
21) Vissers, K., et al. : Anesth. Analg., **101**, 457, 2005
22) フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性(社内資料)
23) Maguire, P., et al. : Eur. J. Pharmacol., **213**, 219, 1992

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503045NN

janssen

＊＊2020年10月改訂（第4版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）
＊2020年2月改訂

貯　　法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
878119

＊＊持続性疼痛治療剤

劇薬，麻薬，処方箋医薬品[注1)]

オキシコンチン®TR錠5mg
オキシコンチン®TR錠10mg
オキシコンチン®TR錠20mg
オキシコンチン®TR錠40mg

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠

OxyContin®

＊＊

	5mg	10mg
承認番号	22900AMX00751	22900AMX00752
薬価収載	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年12月	2017年12月
効能追加	2020年10月	2020年10月
国際誕生	1995年12月	1995年12月

	20mg	40mg
承認番号	22900AMX00753	22900AMX00754
薬価収載	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年12月	2017年12月
効能追加	2020年10月	2020年10月
国際誕生	1995年12月	1995年12月

＊＊

シオノギ製薬

【警告】＊＊

慢性疼痛に対しては，本剤は，慢性疼痛の診断，治療に精通した医師のみが処方・使用するとともに，本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いること。また，それら薬局においては，調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。

【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，重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者［呼吸抑制を増強する。］
2. 気管支喘息発作中の患者［呼吸を抑制し，気道分泌を妨げる。］
3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者［呼吸抑制や循環不全を増強する。］
4. 痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者［脊髄の刺激効果があらわれる。］
5. 麻痺性イレウスの患者［消化管運動を抑制する。］
6. 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］
7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者［腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では，症状の悪化，治療期間の延長を来すおそれがある。］
9. ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者［「相互作用」の項参照］

【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［治療期間の延長を来すおそれがある。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	オキシコンチンTR錠5mg	オキシコンチンTR錠10mg	オキシコンチンTR錠20mg	オキシコンチンTR錠40mg
有効成分（1錠中）	オキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg（無水物として5mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg（無水物として10mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg（無水物として20mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg（無水物として40mgに相当）
添加物	ポリエチレンオキシド4000K，無水クエン酸，トコフェロール酢酸エステル，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，酸化チタン，マクロゴール4000，三二酸化鉄，黄色三二酸化鉄	ポリエチレンオキシド4000K，無水クエン酸，トコフェロール酢酸エステル，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，酸化チタン，マクロゴール4000	ポリエチレンオキシド4000K，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，酸化チタン，マクロゴール4000，三二酸化鉄	ポリエチレンオキシド4000K，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，酸化チタン，マクロゴール4000，黄色三二酸化鉄

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 性状

販売名	オキシコンチンTR錠5mg	オキシコンチンTR錠10mg	オキシコンチンTR錠20mg	オキシコンチンTR錠40mg
性状・剤形	うすいだいだい色の円形のフィルムコーティング錠	白色の円形のフィルムコーティング錠	淡赤色の円形のフィルムコーティング錠	微黄白色～淡黄色の円形のフィルムコーティング錠
外形				
大きさ	直径 約7.1mm 厚さ 約4.8mm	直径 約7.1mm 厚さ 約4.7mm	直径 約7.1mm 厚さ 約4.5mm	直径 約7.1mm 厚さ 約4.3mm
重量	約0.156g	約0.156g	約0.156g	約0.156g
識別コード	920:5	921:10	922:20	923:40

【効能・効果】＊＊

○ 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
○ 非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な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＞＊＊

慢性疼痛に用いる場合
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，学会のガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】＊＊

○ 癌性疼痛に用いる場合
通常，成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～80mgを2回に分割経口投与する。
なお，症状に応じて適宜増減する。

○ 慢性疼痛に用いる場合
通常，成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～60mgを2回に分割経口投与する。
なお，症状に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞＊＊

1. 初回投与
本剤の投与開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して，1日投与量を決め，2分割して12時間ごとに投与すること。

(1) 癌性疼痛に用いる場合
1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には，疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として10～20mgを1日投与量とすることが望ましい。
2) モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には，モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい。

(2) 慢性疼痛に用いる場合

1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には，オキシコドン塩酸塩として 10mg を初回 1 日投与量とすることが望ましい。

2) オピオイド鎮痛薬を使用している患者には，下記換算表を目安に適切な初回 1 日投与量を設定すること。なお，初回 1 日投与量として 60mg を超える使用経験はない。

換算表［慢性疼痛における切替え］

オキシコンチン TR 錠 1 日投与量	10mg	20mg	40mg	60mg
	↑	↑	↑	↑
経口モルヒネ製剤（mg/日）	＜30	30～59	60～89	≧90
経口コデイン製剤（mg/日）	＜200	200～399	400～599	≧600
フェンタニル貼付剤（定常状態における推定平均吸収速度：μg/hr） ［定常状態における推定平均吸収量：mg/日］	12.5 ［0.3］	25，37.5 ［0.6］	50，62.5 ［1.2］	≧75 ［≧1.8］
ブプレノルフィン貼付剤〔7 日貼付用量（mg）〕	5	10，20	－	－
経口トラマドール製剤（mg/日）	＜150	≧150	－	－
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠※（錠/日）	＜4	≧4	－	－

※：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

(3) 癌性疼痛，慢性疼痛に用いる場合共通

経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には，経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50％に減少するまで 17 時間以上かかることから，剥離直後の本剤の使用は避け，本剤の使用を開始するまでに，フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに，本剤の低用量から投与することを考慮すること。

2. 疼痛増強時

癌性疼痛において，本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は，直ちにオキシコドン塩酸塩等の即放性製剤の追加投与（レスキュー薬の投与）を行い鎮痛を図ること。

慢性疼痛においては，突発性の疼痛に対してオピオイド鎮痛薬の追加投与（レスキュー薬の投与）は行わないこと。

3. 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し，適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mg から 10mg への増量の場合を除き増量の目安は，使用量の 25～50％増とする。ただし，慢性疼痛において 1 日投与量として 60mg を超える用量への増量を行う場合には，その必要性について特に慎重に検討すること。

4. 減量

連用中における急激な減量は，退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は，患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

5. 投与の継続

慢性疼痛において，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た上で，投与の継続の必要性について検討し，漫然と投与を継続しないこと。

6. 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には，退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

7. 食事の影響により本剤の Cmax 及び AUC が上昇することから，食後に投与する場合には，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること。また，食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与すること。［「薬物動態」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) 心機能障害あるいは低血圧のある患者［循環不全を増強するおそれがある。］

(2) 呼吸機能障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］

(3) 肝・腎機能障害のある患者［代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］

(4) 脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。］

(5) ショック状態にある患者［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］

(6) 代謝性アシドーシスのある患者［呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある。］

(7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者［呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。］

(8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］

(9) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］

(10) 薬物，アルコール等による精神障害のある患者［症状が増悪するおそれがある。］

(11) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(12) 衰弱者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］

(13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術術後の患者［排尿障害を増悪することがある。］

(14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者［消化管運動を抑制する。］

(15) 痙攣の既往歴のある患者［痙攣を誘発するおそれがある。］

(16) 胆嚢障害，胆石症又は膵炎の患者［オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。］

(17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者［連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は徐放性製剤であることから，急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため，服用に際して割ったり，砕いたり，あるいはかみ砕かないよう患者に指導すること。

(2) 本剤は乱用防止を目的とした製剤であり，水を含むとゲル化するため，舐めたり，ぬらしたりせず，口に入れた後は速やかに十分な水でそのまま飲み込むよう患者に指導すること。嚥下が困難な患者及び消化管狭窄を伴う疾患を有する患者では，嚥下障害及び消化管閉塞のリスクが高まるため，本剤以外の鎮痛薬を使用することを考慮し，やむを得ず本剤を使用する際には，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。

(3) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。［「副作用」の項参照］

(4) 眠気，眩暈が起こることがあるので，本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないように注意すること。

(5) 本剤を投与する場合には，便秘に対する対策として緩下剤，嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を，また，鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には，過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど，本剤投与時の副作用に十分注意すること。

(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) 本剤の医療目的外使用を防止するため，適切な処方を行い，保管に留意するとともに，患者等に対して適切な指導を行うこと。［「適用上の注意」の項参照］

(8) 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，主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。［「薬物動態」の項参照］

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また，退薬症候を起こすことがある。［「禁忌」の項参照］	μオピオイド受容体拮抗作用により，本剤の作用が競合的に阻害される。

(2) 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 フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制，低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。
ブプレノルフィン，ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また，退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン，ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ボリコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール，リトナビル，クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し，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。	CYP3A4 を介する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，フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し，作用が減弱する可能性がある。なお，これらの薬剤の中止後に，本剤の血中濃度が上昇し，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。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

＜癌性疼痛＞

オキシコンチン錠の承認時における安全性評価対象例 302 例中，副作用は 231 例（76.5%）に認められた。主なものは眠気 160 例（53.0%），便秘 116 例（38.4%），嘔気 116 例（38.4%），嘔吐 56 例（18.5%），食欲不振 12 例（4.0%），眩暈 10 例（3.3%），そう痒感 10 例（3.3%）等であった。

オキシコンチン錠の再審査終了時における安全性評価対象例 1189 例中，副作用は 446 例（37.51%）に認められた。主なものは，便秘 256 例（21.53%），悪心 158 例（13.29%），傾眠 71 例（5.97%），嘔吐 63 例（5.30%）であった。

＜慢性疼痛＞

本剤の承認時における安全性評価対象例 399 例中，副作用は 339 例（85.0%）に認められた。主なものは便秘 181 例（45.4%），悪心 161 例（40.4%），傾眠 129 例（32.3%），嘔吐 60 例（15.0%），浮動性めまい 31 例（7.8%），倦怠感 22 例（5.5%），そう痒症 21 例（5.3%），食欲減退 20 例（5.0%）等であった。

（副作用の発現頻度は承認時，再審査終了時の成績に基づく。）

(1) 重大な副作用

1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明※）**：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，顔面蒼白，血圧低下，呼吸困難，頻脈，全身発赤，血管浮腫，蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) **依存性（頻度不明※）**：連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，譫妄，痙攣，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫，動悸等の退薬症候があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，1 日用量を徐々に減量するなど，患者の状態を観察しながら行うこと。

3) **呼吸抑制（0.1～1%未満）**：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，レバロルファン等）が拮抗する。

4) **錯乱（頻度不明※），譫妄（0.1～1%未満）**：錯乱，譫妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫（頻度不明※）**：無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。

6) **麻痺性イレウス（0.1～1%未満），中毒性巨大結腸（頻度不明※）**：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また，炎症性腸疾患の患者に投与した場合，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

7) **肝機能障害（0.1～1%未満）**：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明※
過敏症注1		**発疹**	**蕁麻疹**
循環器		低血圧	不整脈，血圧変動，起立性低血圧，失神
精神神経系	眠気，傾眠	眩暈，発汗，幻覚，意識障害，しびれ，筋れん縮，頭痛，頭重感，焦燥，不安，異夢，悪夢，視調節障害，不眠，抑うつ，感情不安定，振戦，筋緊張亢進，健忘，構語障害	興奮，縮瞳，神経過敏，感覚異常，痙攣，多幸感，思考異常
消化器	便秘，嘔気，嘔吐	下痢，食欲不振，胃不快感，口渇，腹痛，鼓腸，味覚異常	おくび，嚥下障害
その他		そう痒感，発熱，脱力感，倦怠感，胸部圧迫感，血管拡張（顔面潮紅，熱感），排尿障害，尿閉，脱水，呼吸困難，悪寒，勃起障害，浮腫	頭蓋内圧の亢進，無月経，性欲減退，皮膚乾燥

注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※：自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高いため，患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。なお，薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった。[「薬物動態」の項参照]

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。[オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが，類薬のモルヒネの動物試験（マウス）で催奇形作用が報告されている。]

(2) 分娩前に投与した場合，出産後新生児に退薬症候（多動，神経過敏，不眠，振戦等）があらわれることがある。

(3) 分娩時の投与により，新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

(4) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状：呼吸抑制，意識不明，痙攣，錯乱，血圧低下，重篤な脱力感，重篤な眩暈，嗜眠，心拍数の減少，神経過敏，不安，縮瞳，皮膚冷感等を起こすことがある。

処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

(1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。

(2) 麻薬拮抗剤投与を行い，患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお，麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので，患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

(3) 必要に応じて，補液，昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

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，病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性 24 例を対象に，オキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した[1]。

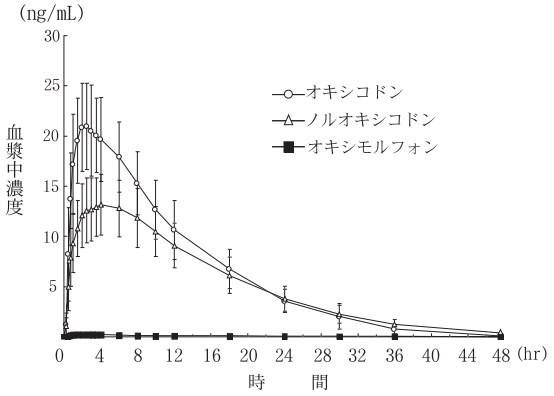


図1　経口投与時の血漿中オキシコドン，ノルオキシコドン並びにオキシモルフォンの濃度推移

表 1　薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
オキシコドン	24	23.3±3.1	2.5±1.4	303.5±61.8	5.7±1.1
ノルオキシコドン		14.3±2.8	3.8±1.8	246.7±55.8	7.0±1.3
オキシモルフォン		0.3±0.1	2.0±1.1	4.2±2.0	16.8±8.9

(測定法：LC/MS/MS)（mean±S.D.）

1) オキシコドン及びその代謝物の血漿中濃度は Cmax，AUC 共にオキシコドン＞ノルオキシコドン＞オキシモルフォンの順であり，オキシモルフォンは他に比べてかなり低かった。(図 1)

2) ノルオキシコドンの活性は弱く，また，活性の強いオキシモルフォンは微量にしか生成しないため，投与時の薬力学的評価項目（瞳孔径，呼吸数，鎮静作用等）はオキシコドンの血漿中濃度と相関した。また，オキシコドンの Cmax 並びに AUC はほぼ投与量に比例して上昇した。

(2) 生物学的同等性

1) 健康成人においてオキシコンチン錠 10mg 又はオキシコンチン TR 錠 10mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し，薬物動態を比較した。Cmax 及び AUC の対数の平均値の差について 90％信頼区間法にて統計解析を行った結果，log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，オキシコンチン TR 錠はオキシコンチン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした[2]。

表 2　10mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤・用量	*n*	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-last} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
オキシコンチン錠 10mg	29	10.6±3.76	1.97±1.39	86.67±25.70	4.86±1.26
オキシコンチン TR 錠 10mg	28	9.81±2.74	3.43±1.43	88.73±26.03	4.87±0.748

(測定法：LC/MS/MS)（mean±S.D.）

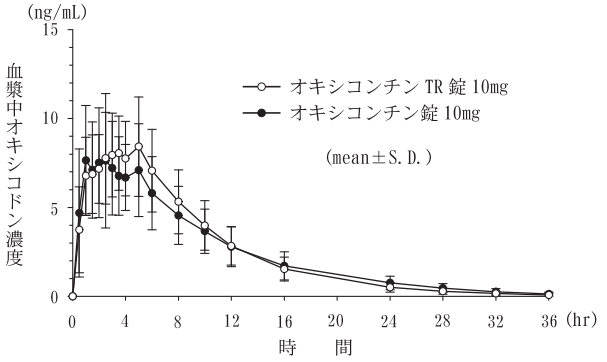


図 2　10mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

2) 健康成人においてオキシコンチン錠 40mg 又はオキシコンチン TR 錠 40mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与し，薬物動態を比較した。空腹時投与では，Cmax 及び AUC の対数の平均値の差について 90％信頼区間法にて統計解析を行った結果，log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，オキシコンチン TR 錠はオキシコンチン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした[3]。食後（高脂肪食）投与において Cmax の対数の平均値の差の 90％信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲に含まれず，生物学的同等性の判定基準を満たさなかった[3]。

表 3　40mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤・用量	*n*	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-last} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
オキシコンチン錠 40mg	28	35.3±7.57	2.48±1.15	435.5±89.34	5.52±2.26
オキシコンチン TR 錠 40mg	28	40.2±10.8	3.46±1.06	403.5±102.1	4.15±0.422

(測定法：LC/MS/MS)（mean±S.D.）

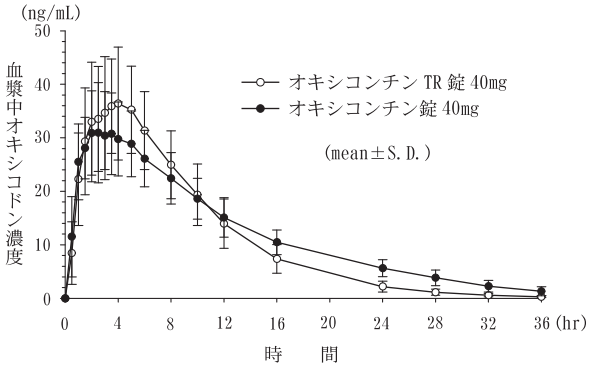


図 3　40mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

表 4　40mg 錠 食後(高脂肪食)単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤・用量	*n*	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-last} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
オキシコンチン錠 40mg	31	45.8±7.12	4.11±1.64	512.5±118.0	4.91±1.05
オキシコンチン TR 錠 40mg	31	62.9±10.7	4.60±1.38	518.5±130.9	4.24±0.447

(測定法：LC/MS/MS)（mean±S.D.）

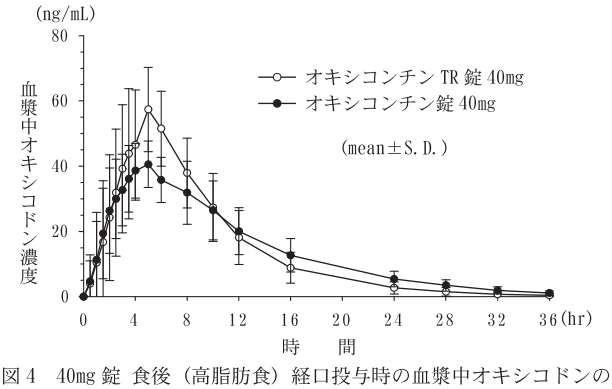


図 4　40mg 錠 食後（高脂肪食）経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

(3) 食事の影響

1) 健康成人 16 例においてオキシコンチン TR 錠 10mg を高脂肪食摂取後に投与したとき，空腹時に比較してオキシコドンの Cmax が 73％，AUC が 38％増加した[2]。

2) 健康成人においてオキシコンチン TR 錠 40mg を高脂肪食摂取後（34

例）に投与したとき，空腹時（28 例）に比較してオキシコドンの Cmax が 60%，AUC が 28%増加した[3]。

(4) バイオアベイラビリティ

オキシコドン塩酸塩の健康成人 9 例でのバイオアベイラビリティは約 60%であった[4]。また，癌患者 12 例でのバイオアベイラビリティは平均 87%であった[5]。（外国人によるデータ）

(5) 男女差

健康成人男女各 14 例にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき，女性では，Cmax 並びに AUC が，いずれも男性より約 1.4 倍高かった[6]。（外国人によるデータ）

(6) 高齢者

健康高齢者（65～79 歳），健康非高齢者（21～45 歳）各 14 例にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき，薬物動態に関しては高齢者と非高齢者との間に差は認められなかった[6]。（外国人によるデータ）

(7) 肝障害者

肝障害者 12 例にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき，AUC 並びに Cmax はそれぞれ健康成人の約 2 倍及び約 1.5 倍と有意に高く，薬力学的評価項目を増強させる傾向がみられた[7]。（外国人によるデータ）

(8) 腎障害者

腎障害者 12 例（クレアチニンクリアランス：60mL/min 未満）にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき，AUC 並びに Cmax はそれぞれ健康成人の約 1.6 倍及び 1.4 倍であった。腎障害者の鎮静作用は健康成人に比べて増加傾向を示した[8]。（外国人によるデータ）

2. 分布

(1) 体組織への移行（参考）

［^{3}H］-オキシコドン塩酸塩水和物をラットに投与したとき，速やかに全身に分布し，ほとんどの組織で投与約 1 時間後に最高濃度を示し，その後速やかに低下した。作用部位である脳内における消失は，他の組織に比べて緩やかであった。なお，投与 72 時間後すべての組織において残留することはなかった[9]。

(2) 母乳中への移行

オキシコドン塩酸塩とアセトアミノフェンの合剤を授乳婦に経口投与したとき，母乳への移行が認められ，そのときの投与 0.25～12 時間後におけるオキシコドン塩酸塩濃度の乳汁/血漿中濃度の平均比率は 3.4 であった[10]。（外国人によるデータ）

3. 代謝

(1) ヒトにおけるオキシコドンの主代謝経路は，*N*-脱メチル化反応によるノルオキシコドンへの代謝であり，*O*-脱メチル化反応によるオキシモルフォンへの代謝及びグルクロン酸抱合代謝を受けることが知られている。ノルオキシコドンの AUC はオキシコドンの約 80%程度である。薬理活性を示すオキシモルフォンの AUC はオキシコドンの約 1.4%である[1),11)]。

(2) オキシコドンの代謝についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果，ノルオキシコドンへの代謝については CYP3A4 が，オキシモルフォンへの代謝については CYP2D6 が主に関与していることが確認された[11)]。

4. 排泄

健康成人にオキシコドン塩酸塩 0.28mg/kg を経口投与したとき，投与後 24 時間までの尿中に投与量の 5.5±2.5%（mean±S.D.）が未変化体として，また，2.3±5.5%がオキシコドンの抱合体として排泄された。また，尿中にはノルオキシコドンとオキシモルフォン抱合体も排泄された[4]。（外国人によるデータ）

5. 薬物相互作用

(1) ボリコナゾール（100～200mg/日，経口投与）とオキシコドン塩酸塩（24～48mg/日，持続皮下投与）を 4 日間併用した症例（1 例）の定常状態時におけるオキシコドンの血漿中濃度は，測定した全症例の平均の 3.57 倍であった[12)]。（国内におけるオキシコドン注射剤の臨床試験成績）

また，ボリコナゾール〔400mg/日（2 日目のみ 600mg/日）〕の経口投与中にオキシコドン塩酸塩（10mg）を単回経口投与した場合，オキシコドンの Cmax が 1.72 倍，AUC が 3.61 倍上昇したとの報告がある[13)]。（外国人によるデータ）

(2) リトナビル（600mg/日）の経口投与中にオキシコドン塩酸塩（10mg）を単回経口投与した場合，オキシコドンの Cmax が 1.74 倍，AUC が 2.95 倍上昇したとの報告がある[14)]。（外国人によるデータ）

(3) クラリスロマイシン（1000mg/日：承認外用量）の経口投与中にオキシコドン塩酸塩（10mg）を単回経口投与した場合，若年者群（19～25 歳）のオキシコドンの Cmax が 1.45 倍，AUC が 2.02 倍上昇し，また，高齢者群（70～77 歳）のオキシコドンの Cmax が 1.68 倍，AUC が 2.31 倍上昇したとの報告がある[15)]。（外国人によるデータ）

(4) リファンピシン（600mg/日）の経口投与中にオキシコドン塩酸塩を単回静脈内投与（0.1mg/kg）した場合で AUC が 1/2.2 に，単回経口投与（15mg）した場合で AUC が 1/7.1 に減少したとの報告がある[16)]。（外国人によるデータ）

【臨床成績】**

1. 癌性疼痛を対象とした臨床試験（オキシコンチン錠）[17)]

(1) 疼痛コントロール達成状況から有効性を評価した。

表 5　臨床成績

対象の前治療薬剤		疼痛コントロール達成例数/評価対象例数	疼痛コントロール率（%）
オピオイド鎮痛剤非使用例		18/20	90.0
オピオイド鎮痛剤	使用例	27/30	90.0
	非使用例	5/5	−

疼痛コントロール率（%）＝疼痛コントロール達成例数/評価対象例数 ×100

(2) 全般改善度から有効性を評価した。

表 6　臨床成績

対象の前治療薬剤	改善例数/改善度評価対象例数	改善率（%）
モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例	66/80	82.5
オピオイド鎮痛剤非使用例	37/41	90.2

改善率（%）＝（著明改善＋改善）/全般改善度評価対象例数 ×100

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例に対しては，2/3 量のオキシコンチン錠に切り替えた。

2. 慢性疼痛を対象とした臨床試験（オキシコンチン錠）

(1) ランダム化治療中止試験[18)]

非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬による治療にもかかわらず，中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛患者を対象として，オキシコンチン錠による疼痛コントロール達成（2～4 週）後に，オキシコンチン錠又はプラセボを二重盲検下で 5 週間投与した。その結果，オキシコンチン錠はプラセボと比較して，主要評価項目である鎮痛効果不十分※1 と判定されるまでの期間は有意に長かった。（p=0.0095）

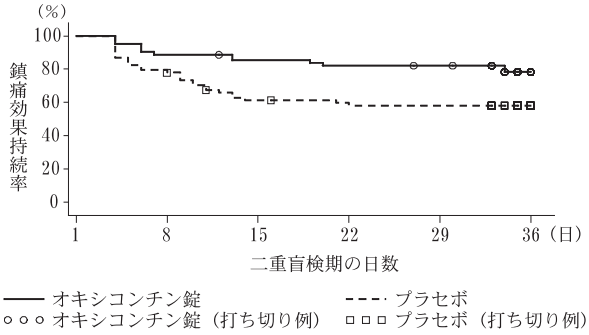


図 5　Kaplan-Meier 法による鎮痛効果不十分※1 と判定されるまでの期間

(2) 非盲検試験[19)]

慢性疼痛患者を対象として，オキシコンチン錠を最大 55 週間投与した。オキシコンチン錠による疼痛コントロール達成（2～4 週）後，5 週間経過時の疼痛コントロール維持率※2 は表 7 のとおりであり，いずれの疼痛でも鎮痛効果が認められた。

表 7　疼痛コントロール維持率※2

対象疾患	*n*	例数	維持率（%）［95%信頼区間］
変形性関節症	42	32	76.2［60.5，87.9］
糖尿病性神経障害性疼痛	8	7	87.5［47.3，99.7］
帯状疱疹後神経痛	25	20	80.0［59.3，93.2］
その他	20	16	80.0［56.3，94.3］
合計	95	75	78.9［69.4，86.6］

3. 慢性疼痛を対象とした臨床試験（本剤）

切替え試験[20)]

慢性疼痛患者を対象として，オキシコンチン錠による疼痛コントロール達成（2～4 週）後に，本剤に切替えて 2 週間投与した。その結果，本試験での疼痛コントロール維持率※2 は表 8 のとおりであった。

表 8　本剤に切替え後 2 週間の疼痛コントロール維持率※2

例数	維持率（%）［95%信頼区間］
61	80.3［68.2，89.4］

※1：鎮痛効果不十分

以下のいずれかに該当した場合に，鎮痛効果不十分とした。

・治験薬の増量又は鎮痛療法の変更・追加

・BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアが登録時と比較してスコ

ア減少が 30％未満である日が連続 3 日間，又はスコアが 4 以上

※2：疼痛コントロール維持率

鎮痛効果不十分と判定されなかった患者の割合

【薬効薬理】

1. **薬理作用**

鎮痛作用

鎮痛作用についてモルヒネ硫酸塩を対照薬として検討した。

マウスの Hot plate 法，Tail pressure 法，酢酸ライジング法及びラットの Tail flick 法（いずれも経口投与）を用いて検討した結果，オキシコドン塩酸塩はモルヒネ硫酸塩より ED_{50} 値で 3～6 倍，効力比で 3～5 倍強い鎮痛作用を示した[21]。

表 9　鎮痛作用

試験法	動物種	ED_{50}（95％信頼限界）mg/kg	
		オキシコドン塩酸塩	モルヒネ硫酸塩
Hot plate 法	マウス	3.2(0.9－5.3)	15.6(8.6－21.9)
Tail pressure 法	マウス	3.5(2.7－4.5)	8.9(4.8－12.7)
酢酸ライジング法	マウス	2.3(1.6－4.0)	7.0(4.6－15.6)
Tail flick 法	ラット	3.8(1.8－5.5)	21.6(19.2－24.2)

2. **作用機序**

モルヒネと同様にμオピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：オキシコドン塩酸塩水和物（JAN）［日局］

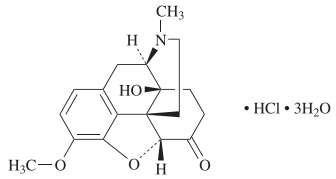
Oxycodone Hydrochloride Hydrate

化学名：(5*R*)-4,5-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride trihydrate

分子式：$C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：405.87

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

水，メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく，エタノール（95）にやや溶けにくく，無水酢酸に溶けにくい。

光によって変化する。

【承認条件】**

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。
2. 慢性疼痛の診断，治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに，本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ，それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう，製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

オキシコンチン TR 錠 5mg：PTP20 錠（10 錠 ×2），
PTP100 錠（10 錠 ×10）

オキシコンチン TR 錠 10mg：PTP20 錠（10 錠 ×2），
PTP100 錠（10 錠 ×10）

オキシコンチン TR 錠 20mg：PTP20 錠（10 錠 ×2），
PTP100 錠（10 錠 ×10）

オキシコンチン TR 錠 40mg：PTP20 錠（10 錠 ×2），
PTP100 錠（10 錠 ×10）

【保険給付上の注意】**

本製剤の使用に当たっての留意事項については，「オキシコドン塩酸塩水和物徐放製剤の使用に当たっての留意事項について」（令和 2 年 10 月 29 日付け薬生総発 1029 第 1 号・薬生薬審発 1029 第 1 号・薬生安発 1029 第 1 号・薬生監麻発 1029 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長通知）により通知されたところであるので，十分留意すること。（令和 2 年 10 月 29 日付け保医発 1029 第 4 号厚生労働省保険局医療課長通知）

【主要文献】**

〔文献請求番号〕

1) 社内資料（単回投与試験）〔200200864〕
2) 社内資料（10mg 錠の生物学的同等性試験）〔201700246〕
3) 社内資料（40mg 錠の生物学的同等性試験）〔201700319〕
4) Pöyhiä, R. et al. ：Br. J. Clin. Pharmacol., 1992, **33**(6), 617〔200200714〕
5) Leow, K. P. et al. ：Clin. Pharmacol. Ther., 1992, **52**(5), 487〔200200096〕
6) 社内資料（高齢者における薬物動態）〔200200893〕
7) 社内資料（肝機能障害者における薬物動態）〔200200891〕
8) 社内資料（腎機能障害者における薬物動態）〔200200892〕
9) 社内資料（ラットにおける組織分布）〔200200801〕
10) Marx, C. M. et al. ：Drug Intell. Clin. Pharm., 1986, **20**, 474〔200200817〕
11) 社内資料（肝代謝酵素）〔200200896〕
12) 社内資料（国内第 3 相試験，有効性及び安全性の概要（注射剤））〔201101502〕
13) Hagelberg, N. M. et al. ：Eur. J. Clin. Pharmacol., 2009, **65**(3), 263〔201000805〕
14) Nieminen, T. H. et al. ：Eur. J. Clin. Pharmacol., 2010, **66**(10), 977〔201400539〕
15) Liukas, A. et al. ：J. Clin. Psychopharmacol., 2011, **31**(3), 302〔201300014〕
16) Nieminen, T. H. et al. ：Anesthesiology, 2009, **110**(6), 1371〔201400540〕
17) 社内資料（第 3 相試験，MS コンチン錠との交叉比較試験）〔200200866〕ほか
18) Kawamata, M. et al. : J Pain Res, 2019, **12**, 363 (doi:10.2147/JPR.S179110)〔201900024〕
19) Kawamata, M. et al. : J Pain Res, 2019, **12**, 3423 (doi:10.2147/JPR.S210502)〔202000062〕
20) 社内資料（慢性疼痛を対象とした国内第 3 相切替え試験）〔201900269〕
21) 社内資料（マウス，ラットにおける鎮痛作用）〔200200799〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は厚生労働省告示第 75 号（平成 24 年 3 月 5 日付）に基づき，投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

提携

mundipharma ムンディファーマ B.V.

®：オキシコンチン及び OXYCONTIN はムンディファーマの登録商標です。

フェントステープ0.5mg
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） 3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能又は効果（案） 3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 4
1.8.2 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1 効能又は効果に関連する注意（案） 5
1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 5
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.3.1 用法及び用量（案） 5
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠 6
1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4.1 用法及び用量に関連する注意（案） 7
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 8
1.8.4.2.1 初回貼付用量 8
1.8.4.2.2 初回貼付時 9
1.8.4.2.3 用量調整と維持 9
1.8.5 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠 10
1.8.5.1 警告 10
1.8.5.2 禁忌（次の患者には投与しないこと） 10
1.8.5.3 重要な基本的注意 10
1.8.5.4 特定の背景を有する患者に関する注意 11
1.8.5.5 相互作用 12
1.8.5.6 副作用 13
1.8.5.7 過量投与 15
1.8.5.8 適用上の注意 16

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HFT-290	フェントステープ（フェンタニルクエン酸塩を含有するテープ剤） フェントステープ 0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg、8mg： 1 枚（5、5、10、20、30、40cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩をそれぞれ 0.5、1、2、4、6、8mg 含有
HFT-290-0.5	1 枚（5cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 0.5mg 含有するテープ剤
HFT-290-1	1 枚（5cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 1mg 含有するテープ剤
HFT-290-2	1 枚（10cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 2mg 含有するテープ剤
HFT-290-4	1 枚（20cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 4mg 含有するテープ剤
HFT-290-6	1 枚（30cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 6mg 含有するテープ剤
HFT-290-8	1 枚（40cm^2）中にフェンタニルクエン酸塩を 8mg 含有するテープ剤

略号	省略していない表現又は定義
FPS	Face Pain Scale-Revised：フェイススケール改訂版
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
NRS	Numerical Rating Scale：数値評価スケール
QOL	quality of life：生活の質
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
C01 試験	小児がん疼痛患者を対象とした薬物動態試験 （治験実施計画書番号：HFT-290-C01）
海外フェンタニル経皮吸収型製剤	海外にて販売されている有効成分としてフェンタニルを含有する経皮吸収型製剤

1.8　添付文書（案）

本剤は、フェンタニルクエン酸塩を含有する経皮吸収型製剤であり、現在フェンタニルクエン酸塩として 0.5、1、2、4、6 及び 8mg を含有する 6 規格の製剤を有し、フェントステープの販売名で成人に対するがん疼痛及び慢性疼痛における鎮痛剤として使用されている（表 1.8-1 参照）。

表 1.8-1　フェントステープの効能又は効果、用法及び用量

販売名	フェントステープ 0.5mg、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
効能又は効果	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、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） ○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん ○中等度から高度の慢性疼痛
用法及び用量	通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 〈がん疼痛〉 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg より開始する。 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。 〈慢性疼痛〉 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。 本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。

本承認申請は、「小児がん疼痛患者」への適応を拡大する製造販売承認事項一部変更承認申請である。

以下に、効能又は効果（案）、用法及び用量（案）及び使用上の注意（案）について、最新の添付文書（2020 年 6 月改訂第 1 版）からの変更点及びその設定根拠について記載する。

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

本承認申請における記載変更箇所を下線で示した。

<u>成人：</u>
非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）
○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん
○中等度から高度の慢性疼痛
<u>小児：</u>
<u>非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）</u>
<u>○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん</u>

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

小児集団の医薬品開発は、ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」[1)]及びその補遺[2)]において、小児集団が法的な同意取得が難しいこと及び脆弱な集団であることから、開発医薬品による不要な曝露は最小限とし、既存の知見を最大限に活用することが推奨されている。また、同ガイダンスにおいて、成人で試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が小児に使用される場合、疾患経過、介入に対する反応及び曝露-反応関係等が小児及び成人等の参照集団の間で十分に類似していると推定できる場合、成人における有効性データを外挿することが可能であるとされている。本邦においても、2016 年 11 月 28 日に開催された独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）ワークショップ「小児用医薬品開発促進を目指して～子供の未来のために今できること～」では、欧米の小児開発におけるデータの外挿に関する考え方[3),4)]と同様の見解が示されたことに加え、参照集団として成人データ以外に海外の小児データも対象となる見解が示された。

これらのことを踏まえ、本剤の小児がん疼痛患者に対する適応拡大に際し、既に本剤は成人を対象に中等度から高度の疼痛を伴う各種がんの適応症を取得していることから、本剤の成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験成績の利用可能性を検討した。小児がん疼痛は成人と同様、発現部位によらず腫瘍による組織の圧迫や浸潤等により生じ、病態生理学的に内臓痛や体性痛の侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類され[5),6)]、疼痛強度、日常生活への影響等、成人と同様の評価項目に基づき疼痛評価を行うことから、病態生理、発症機序及び疼痛評価に鑑み、小児がん疼痛患者と成人がん疼痛患者のがん疼痛の経過は類似していると考えた。また、本剤の成人がん疼痛患者を対象とした臨床試験で有効性評価項目として用いた VAS は 8 歳以上の小児において疼痛評価の有用性が確認されており、3 歳以上の小児についても FPS による疼痛評価が有用であることが確認されている[7)]。その他、NRS や QOL 等の有効性評価も 2 歳以上の小児の有効性評価項目として用いられていることから、成人がん疼痛患者における有効性評価項目は小児がん疼痛患にも適用可能であり、介入に対する反応は類似していると考えた。オピオイド鎮痛剤の鎮痛当量においても成人、小児の別及び体重によらず概算当量は同じであると考えられた[8)]。以上より、当該開発において小児がん疼痛患者の本剤投与時の血清中フェンタニル濃度に基づき、成人がん疼痛患者における有効性データを外挿することが可能と考え、本剤を小児がん疼痛患者に投与した際の血清中フェンタニル濃度が成人がん疼痛患者の範囲内であるかを確認する C01 試験を実施し、成人がん疼痛患者に対する本剤の臨床試験成績との比較を行うこととした。

効能又は効果については、小児がん疼痛患者に対する本剤の臨床試験成績、海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児臨床試験成績及び成人がん疼痛患者との薬物動態統合解析結果より設定した。海外フェンタニル経皮吸収型製剤において、小児の血清中フェンタニル濃度は 6～18 歳で成人と同程度、1.5～5 歳で成人の 2 倍程度であった。よって、C01 試験と成人がん疼痛患者の統合解析結果において、6～19 歳の血清中フェンタニル濃度が成人がん疼痛患者と同程度、2～5 歳の血清中フェンタニル濃度が成人がん疼痛患者の 2 倍の範囲内であることを確認することとした。C01 試験と成人がん疼痛患者の統合解析結果から、6～19 歳における血清中フェンタニル濃度は成人と同程度であり、2～5 歳における血清中フェンタニル濃度は同一投与量における成人に比べ約 1.6 倍高い傾向を示し、推測される範囲内であった（2.5.3.2 参照）。

以上を踏まえ、本剤を小児がん疼痛患者に投与した際の血清中フェンタニル濃度が成人がん疼痛患者から推測される範囲内であることから、成人がん疼痛患者で確認された本剤の有効性は小児がん疼痛患者においても外挿が可能と考えられた。これらのことから、本剤の小児がん疼痛に対する効能又は効果（案）は、本剤成人のがん疼痛患者の有効性データを用いて設定した既承認の効能又は効果と同様に設定した。なお、成人で用いられる弱オピオイド鎮痛剤については、小児における有用性と安全性が確立されていないことから、小児における効能又は効果は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）とした。

1.8.2 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

本承認申請における記載変更箇所を下線で示した。

〈効能共通〉
5.1 本剤はオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
5.2 本剤を他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合は、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に本剤を使用すること。
〈がん疼痛〉
5.3 成人の場合、本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していないがん疼痛患者に対しては、経口オピオイド鎮痛剤に比べ本剤による治療が有益であると考えられる場合（経口投与が困難な患者、経口剤による副作用発現のおそれがある患者、多剤併用等により貼付剤の投与が望まれる患者など）にのみ使用すること。本剤は経口オピオイド鎮痛剤に比べ有効成分の血中濃度が徐々に上昇するため、至適用量を決定するまでに時間を要する可能性がある。[16.1.1-16.1.3参照]
〈慢性疼痛〉
5.4 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。

1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していないがん疼痛患者に対する効能又は効果に関連する注意の対象は成人のみのため、その旨がわかるように変更した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

本承認申請における記載変更箇所を下線で示した。

成人：
通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。
その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。
〈がん疼痛〉

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg より開始する。
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。
〈慢性疼痛〉
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。
本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。
小児：
〈がん疼痛〉
他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。
通常、小児（2 歳以上）に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。
初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6 歳以上の場合は、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択し、2 歳以上 6 歳未満の場合は、0.5mg、1mg、2mg 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。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の小児がん疼痛患者を対象とした C01 試験の用法及び用量は、本剤既承認の成人がん疼痛患者（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。）の添付文書を参考に設定した。

当該推奨用法及び用量の妥当性について、C01 試験の結果、成人がん疼痛患者の薬物動態統合解析結果及び海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児臨床試験成績から検討した。

小児がん疼痛患者を対象とした C01 試験と成人がん疼痛患者の薬物動態統合解析結果から、本剤の 6～19 歳における血清中フェンタニル濃度は成人同程度であり、本剤の 2～5 歳における血清中フェンタニル濃度は同一投与量における 6～19 歳及び成人に比べ約 1.6 倍高い傾向を示した。海外フェンタニル経皮吸収型製剤の 1.5～5 歳における血清中フェンタニル濃度は成人の 2 倍程度高かったことを踏まえると、C01 試験における小児がん疼痛患者の血清中フェンタニル濃度は、成人がん疼痛患者から推測される範囲内であると考えた（2.5.3.3 参照）。

また、C01 試験における本剤の有害事象発現割合は、90.9%（10/11 例）であり、2 例以上の患者に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症、嘔吐、適用部位そう痒感、発熱、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、傾眠、頭痛、そう痒症であった（2.5.5.2 参照）。C01 試験において、傾眠の発現割合が高い傾向がみられ、2～5 歳又は体重が 20kg 未満に偏る傾向がみられた（2.5.5.10 参照）。オピオイド鎮痛剤の重要な副作用である呼吸抑制が生じる前には傾眠を生じるため、小児のうち特に 6 歳未満又は体重が 20kg 未満の患者においては傾眠の発現に注意し、発現した場合には十分に観察する必要があると考えられた。海外フェンタニル経皮吸収型製剤の外国人小児臨床試験で報告された有害事象の種類、各事象の発現割合と比較して C01 試験で臨床上、問題となる事象はみられなかったことから（2.5.5.10 参照）、小児がん疼痛患者に対する本剤の安全性は、許容可能と考えられた。

上記を踏まえ、C01 試験の結果より 2～5 歳においては同一投与量の成人の血清中フェンタニル濃度の約 1.6 倍高くなったことから、本剤の暴露量が成人がん疼痛患者の約 2 倍に上昇する可能性があり、初回最大用量は 2mg までが妥当と考えた。6～19 歳においては、本剤の初回投与量 0.5～2mg 投与時の血清中フェンタニル濃度が成人と同程度であったことから（2.5.3.3 参照）、本剤 0.5～2mg を初回投与量として選択することは妥当であると考えた。また、C01 試験では 6～19 歳に本剤 4 又は 6mg を初回投与量とした実績は得られなかったものの、医療情報データベース（メディカル・データ・ビジョン株式会社）を用いた調査では、本剤 4mg が投与された 8 例及び 8mg 以上が投与された 3 例において、本剤 4mg における多剤併用例 1 例（モルヒネ塩酸塩注に本剤を追加処方した翌日に呼吸抑制イベントが発生）では呼吸抑制がみられたが、本剤のみを使用した症例ではみられなかったことから、オピオイド鎮痛剤の重要な副作用である呼吸抑制の発現は示唆されなかった（2.5.3.2 参照）。これを踏まえ、C01 試験での投与実績はないものの、その使用実績から成人がん疼痛患者と同様に本剤 6mg まで切り替えた際の安全性においても大きな問題はないと推察した（2.5.3.3 参照）。

以上より、6 歳未満の初回投与量を 0.5～2mg、6 歳以上の初回投与量を 0.5～6mg とすることは妥当と考えた。

1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

本承認申請における記載変更箇所を下線で示した。

7.1 初回貼付用量
7.1.1 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合
〈がん疼痛〉
成人の場合、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）。6 歳以上の小児の場合、初回貼付用量として 8mg は推奨されず、4mg 又は 6mg とする場合には、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（6 歳以上の小児に対する初回貼付用量として、臨床試験では 2mg を超える用量の使用経験がない）。2 歳以上 6 歳未満の小児の場合、初回貼付用量は換算表を目安に選択するが、2mg を超える用量は推奨されず、患者の状態等に応じて換算表よりも低い用量への切替えも考慮すること（2 歳以上 6 歳未満の小児では、成人に比べ血中フェンタニル濃度の上昇及び傾眠の発現割合の増加が認められており、また初回貼付用量として、臨床試験では 2mg を超える用量の使用経験がない）［9.7.1、16.6.1 参照］。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）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）
〈がん疼痛〉

フェントステープ 1 日貼付用量	0.5mg	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)	0.15mg/日	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日

			↑	↑	↑	↑	↑
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ	経口剤（mg/日）	≦15	16～29	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）	≦5	6～9	10～29	30～49	50～69
	オキシコドン経口剤（mg/日）		≦10	11～19	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

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。

〈慢性疼痛〉
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）、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）

〈慢性疼痛〉

フェントステープ 1 日貼付用量	0.5mg	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)	0.15mg/日	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日

		↑	↑	↑	↑	↑
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ経口剤（mg/日）	≦15	16～29	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）	≦90	91～179	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。

1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1.8.4.2.1 初回貼付用量

小児がん疼痛患者における初回貼付用量について設定した（「1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠」参照）。C01 試験において、6～19 歳の患者では前治療オピオイド鎮痛剤から本剤 4 又は 6mg への切替え実績がなかったことから、開始用量が 4 又は 6mg の場合には、慎重に投与する旨を記載した。

1.8.4.2.2 初回貼付時

本剤の導入方法については、既承認の添付文書に準じて設定した。

1.8.4.2.3 用量調整と維持

増量方法については、既承認の添付文書に準じて設定した。

1.8.5 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

1.8.5.1 警告

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
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。［8.10、9.1.5 参照］	（本承認申請において変更なし）

1.8.5.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
2.1 本剤の成分に対し過敏症のある患者 2.2 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者［10.1 参照］	（本承認申請において変更なし）

1.8.5.3 重要な基本的注意

本承認申請における記載変更箇所を下線で示した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
8.1 本剤を中等度から高度のがん疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。 8.2 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、保管方法等を患者及び保護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及び保護者等に指導すること。［14.1.3、14.1.6、14.1.7、14.2.1-14.2.10、14.3.1-14.3.3 参照］ 8.3 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。［11.1.1 参照］ 8.4 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。また、本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、本剤の投与開始後は悪心、嘔吐等の副作用に十分注意すること。さらに、本剤は血中濃度が徐々に上昇するため、少なくとも投与開始後数日間は、傾眠の発現に注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行い、過量投与とならないよう慎重に使用すること。 8.5 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。［11.1.3 参照］ 8.6 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。特に本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、呼吸抑制等の副作用に十分注意すること。 8.7 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ので、これらを防止するため観察を十分行うこと。［9.1.6、11.1.3 参照］ 8.8 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。［11.1.3 参照］ 8.9 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	（以下の項目を除き、本承認申請において変更なし） 8.2 小児がん疼痛の効能追加にあたり、保護者等への説明及び指導も必要と判断し、設定した。

継続すること。 8.10 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。[1.、9.1.5 参照] 8.11 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。 8.12 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。	

1.8.5.4 特定の背景を有する患者に関する注意

本承認申請における記載変更箇所を下線で示した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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。[11.1.1 参照] 9.1.2 喘息患者 気管支収縮を起こすおそれがある。 9.1.3 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。 9.1.4 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。[11.1.1 参照] 9.1.5 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。[1.、8.10 参照] 9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者 依存性を生じやすい。[8.7、11.1.3 参照] 9.2 腎機能障害患者 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。 9.3 肝機能障害患者 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。 9.5 妊婦 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。フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。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[1)]。[11.1.3、16.3.2 参照] 9.6 授乳婦 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[2)]。[16.3.3 参照] 9.7 小児等 〈がん疼痛〉 9.7.1 6 歳未満又は体重 20kg 未満の小児では傾眠の発現により注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行うこと。小児がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、傾眠の発現割合は 2～5 歳で 75.0%（3/4 例）、6～19 歳で 0%（0/7 例）、体重 20kg 未満で 50.0%（3/6 例）、20kg 以上で 0%（0/5 例）であり、6 歳未満又は体重 20kg 未満の小児における傾眠の発現割合は、成人がん疼	（以下の項目を除き、本承認申請において変更なし） 9.7.1 小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験にて、副作用「傾眠」の発現割合は、2～5 歳で 75.0%（3/4 例）、6～19 歳で 0%（0/7 例）であった。また、体重が 20kg 未満の小児で 50.0%（3/6 例）、体重が 20kg 以上の小児で 0%（0/5 例）であった。成人のがん疼痛患者を対象とし

痛患者を対象とした国内臨床試験における傾眠の発現割合（12.0%（49/408 例））よりも高かった[3,4]。［7.1.1 参照］	た国内臨床試験では 12.0%（49/408 例）であった。 以上のことから、6 歳未満又は体重が 20kg 未満の小児に関する注意喚起を設定した。
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満の幼児又は体重が 10kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7.2　低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満の幼児又は体重が 10kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。
〈慢性疼痛〉 9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7.3　小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験実施に伴い、小児慢性疼痛の臨床試験の実施状況を記載した。
9.8　高齢者 副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。フェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている[5]。	

1.8.5.5　相互作用

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>使用上の注意（案）の設定根拠</th></tr>
<tr><td>本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<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>ナルメフェン塩酸塩水和物（セリンクロ錠）［2.2 参照］</td><td>本剤の退薬症候を起こすおそれがある。また、ナルメフェン塩酸塩水和物により本剤の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなるおそれがある。</td><td>ナルメフェン塩酸塩水和物の μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤に対して競合的に阻害する。</td></tr>
</table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤
フェノチアジン系薬剤
ベンゾジアゼピン系薬剤
バルビツール酸系薬剤等
吸入麻酔剤
モノアミン酸化酵素阻害剤
三環系抗うつ剤
骨格筋弛緩剤
鎮静性抗ヒスタミン剤
アルコール
オピオイド系薬剤</td><td>呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強する。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>フェンタニルの AUC の増加、血中半減期</td><td>肝 CYP3A4 に対する阻</td></tr>
</table>
</td><td>（本承認申請において変更なし）</td></tr>
</table>

リトナビル イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 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	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。	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。	

1.8.5.6 副作用

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
次の副作用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。 11.1 重大な副作用 11.1.1 呼吸抑制（0.5%注）） 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、レバロルファン等）が有効である。［8.3、9.1.1、9.1.4 参照］ 11.1.2 意識障害（0.2%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。 11.1.3 依存性（頻度不明） 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ので、これらを防止するため観察を十分行うこと。［8.5、8.7、8.8、9.1.6、9.5 参照］ 11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 11.1.5 痙攣（頻度不明） 間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがある。 注）発現頻度はがん疼痛の試験成績に基づく。 11.2 その他の副作用 〈がん疼痛〉	（本承認申請において変更なし） 11.1-11.2 がん疼痛患者を対象とした副作用発現頻度に小児がん疼痛患者を対象に行った臨床試験における副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）を加算した。なお、本承認申請において変更はない。

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	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、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
循環器			上室性期外	血圧上昇、

			収縮	動悸、心房細動、徐脈
皮膚	貼付部位のそう痒感	そう痒、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚炎、湿疹、じん麻疹、貼付部位の湿疹
呼吸器			咽頭痛、呼吸困難	過換気、口腔咽頭不快感
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、胃炎、腹痛、味覚異常	腹部不快感、消化不良、口内炎、憩室炎
肝臓		ALT、AST、γ-GTP、AL-Pの上昇	ビリルビン上昇	
腎臓		尿蛋白	排尿困難、BUN上昇	クレアチニン上昇
血液		好中球増加、単球増加、白血球数増加	リンパ球減少、白血球数減少、血小板数増加、好酸球増加	
その他		倦怠感、発熱	発汗、しゃっくり、血中カリウム減少	口渇、薬剤離脱症候群、異常感、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎、悪寒、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷

〈慢性疼痛〉

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠（23.9%）、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	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	貼付部位のそう痒感	そう痒、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、じん麻疹、貼付部位の湿疹	紅斑
呼吸器			呼吸困難、過換気、口	咽頭痛

			腔咽頭不快感	
消化器	悪心（21.7%）、嘔吐、便秘、食欲不振	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎	胃部不快感、腹部膨満感、胃炎、味覚異常
肝臓		AL-P 上昇	γ-GTP 増加	ALT、AST、ビリルビンの上昇
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	排尿困難	尿蛋白
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	しゃっくり

1.8.5.7 過量投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
13.1 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。 13.2 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 ・ 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。 ・ 麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）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。 ・ 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 ・ 適切な体温の維持と水分摂取を行う。 ・ 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。	（本承認申請において変更なし）

1.8.5.8 適用上の注意

本承認申請における記載変更箇所を下線で示した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
14.1 薬剤交付時の注意	（以下の項目を除き、本承認申請において変更なし）
14.1.1 本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療の有無を確認した上で本剤を交付すること。	
14.1.2 包装袋を開封せず交付すること。	
14.1.3 本剤の使用開始にあたっては、患者及び保護者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者及び保護者等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。［8.2、14.1.6、14.1.7、14.2.1-14.2.10、14.3.1-14.3.3 参照］	14.1.3-14.1.5 小児がん疼痛の効能追加にあたり、保護者等への説明及び指導も必要と判断し、設定した。
14.1.4 患者及び保護者等に対して、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。	
14.1.5 患者及び保護者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。	
14.1.6 小児による誤用を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。［8.2、14.1.3 参照］	14.1.6 小児がん疼痛の効能追加にあたり、小児誤用による副作用発現を注意喚起するために設定した。
14.1.7 高温にならない所に保管すること。［8.2、14.1.3 参照］	14.1.7 14.1.6 の変更に伴い、従前の注意喚起について、項目を新設し設定した。なお、本申請による新たな注意喚起ではない。
14.2 薬剤貼付時の注意	
14.2.1 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.2 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.3 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.4 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.5 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.6 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.7 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.8 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.9 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.2.10 本剤を剥がす可能性がある患者には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。［8.2、14.1.3 参照］	14.2.10 小児や認知能力の低下した高齢者等、本剤を剥がす可能性がある患者に使用した際、患者が本剤を剥がすことによる偶発的誤用が発生するおそれがあると考え、設定した。
14.3 薬剤貼付期間中の注意	
14.3.1 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.3.2 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。［8.2、14.1.3 参照］	
14.3.3	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。［8.2、14.1.3 参照］	

参考文献

1) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）.

2) 小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（平成 29 年 12 月 27 日付け薬生薬審発 1227 第 5 号）.

3) US. FDA. Guidance for Industry. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. Draft guidance. December 2014.

4) EU. EMA.Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. Draft. April 2016.

5) 北條美能留, 冨安志郎. II 章 背景知識 1 がん疼痛の分類・機序・症候群. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版; 2014. p. 18-28.

6) 金子安比古. 第 2 章 小児における持続性の痛みの診断・評価. In: 世界保健機構, 編集. 武田文和, 監訳. WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療. 第 1 版. 東京: 金原出版; 2013. p. 21-9.

7) 足立誠司, 安部睦美. II 章 背景知識 2 痛みの包括的評価. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版; 2014. p. 29-35.

8) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research, 編集. 大村昭人, 監修. 北原雅樹, 訳. 癌性疼痛治療のガイドライン. 第 1 版. 克誠堂出版; 1998. p. 45-58.

最新の添付文書を参照

＊＊2021年X月改訂（第X版、効能変更、用法用量変更）
＊2020年6月改訂（第1版、効能変更、用法用量変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
878219

	フェントステープ0.5mg	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	23000AMX00487000	22200AMX00301000	22200AMX00302000	22200AMX00303000	22200AMX00304000	22200AMX00305000
販売開始	2018年12月	2010年6月				

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤
フェンタニルクエン酸塩
経皮吸収型製剤
劇薬、麻薬、処方箋医薬品[注)]

フェントス®テープ0.5mg
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® Tapes

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 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。[8.10、9.1.5参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症のある患者

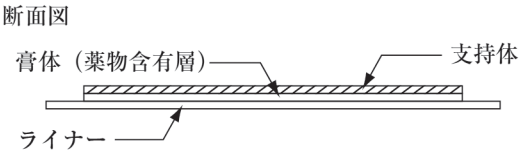
2.2 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フェントステープ 0.5mg	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）	0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニルとしての含量（1枚中）	0.32mg	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加剤	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソプレン・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。					

3.2 製剤の性状

販売名	フェントステープ 0.5mg	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
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	断面図  					
大きさ	1.59cm ×3.16cm	2.24cm ×2.24cm	3.17cm ×3.17cm	4.48cm ×4.48cm	5.48cm ×5.48cm	6.33cm ×6.33cm
面積	5cm^2	5cm^2	10cm^2	20cm^2	30cm^2	40cm^2
識別コード	HP3160T	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

＊＊ 4. 効能又は効果

＊ 成人：

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

〇中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

〇中等度から高度の慢性疼痛

小児：

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

〇中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

＊5.1 本剤はオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。

＊5.2 本剤を他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合は、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に本剤を使用すること。

〈がん疼痛〉

＊＊ 5.3 成人の場合、本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していないがん疼痛患者に対しては、経口オピオイド鎮痛剤に
＊ 比べ本剤による治療が有益であると考えられる場合（経口投与が困難な患者、経口剤による副作用発現のおそれがある患者、多剤併用等により貼付剤の投与が望まれる患者など）にのみ使用すること。本剤は経口オピオイド鎮痛剤に比べ有効成分の血中濃度が徐々に上昇するため、至適用量を決定するまでに時間を要する可能性がある。[16.1.1-16.1.3 参照]

〈慢性疼痛〉

5.4 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。

＊＊ 6. 用法及び用量

＊ 成人：

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

初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈がん疼痛〉

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg より開始する。

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。

〈慢性疼痛〉

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。

小児：

〈がん疼痛〉

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

通常、小児（2 歳以上）に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6 歳以上の場合は、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択し、2 歳以上 6 歳未満の場合は、0.5mg、1mg、2mg 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回貼付用量

＊＊7.1.1 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合

〈がん疼痛〉

成人の場合、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）。6 歳以上の小児の場合、初回貼付用量として 8mg は推奨されず、4mg 又は 6mg とする場合には、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（6 歳以上の小児に対する初回貼付用量として、臨床試験では 2mg を超える用量の使用経験がない）。2 歳以上 6 歳未満の小児の場合、初回貼付用量は換算表を目安に選択するが、2mg を超える用量は推奨されず、患者の状態等に応じて換算表よりも低い用量への切替えも考慮すること（2 歳以上 6 歳未満の小児では、成人に比べ血中フェンタニル濃度の上昇及び傾眠の発現割合の増加が認められており、また初回貼付用量として、臨床試験では 2mg を超える用量の使用経験がない）［9.7.1、16.6.1 参照］。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）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）

〈がん疼痛〉

フェントステープ1日貼付用量		0.5mg	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)		0.15mg/日	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日
		↑	↑	↑	↑	↑
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ 経口剤（mg/日）	≦15	16～29	30～89	90～149	150～209
	モルヒネ 坐剤（mg/日）	－	≦10	20～40	50～70	80～100
	モルヒネ 注射剤／静脈内投与（mg/日）	≦5	6～9	10～29	30～49	50～69
	オキシコドン経口剤（mg/日）	≦10	11～19	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

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。

〈慢性疼痛〉

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）、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）

〈慢性疼痛〉

フェントステープ1日貼付用量		0.5mg	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)]		0.15mg/日	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日
		↑	↑	↑	↑	↑
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ経口剤（mg/日）	≦15	16～29	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）	≦90	91～179	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。

7.2 初回貼付時

7.2.1 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合（がん疼痛、慢性疼痛）

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。[16.1.1-16.1.3 参照]

使用方法例

使用していたオピオイド鎮痛剤[a)]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。

a）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。

＊7.2.2 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合（がん疼痛）

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。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。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、経口剤の場合は 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。なお、本剤 0.5mg は経口モルヒネ量 15mg/日（注射剤の場合 5mg/日）、経口オキシコドン量 10mg/日に相当する。

7.3 用量調整と維持

7.3.1 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) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合（がん疼痛、慢性疼痛）

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) **本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合（がん疼痛）**

1 回の追加投与量として、経口剤の場合は 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。なお、本剤 0.5mg は経口モルヒネ量 15mg/日（注射剤の場合 5mg/日）、経口オキシコドン量 10mg/日に相当する。

7.3.2 **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、下記のとおり増量する。なお、本剤の 1 回の貼付用量が 24 mg（7.2mg/日）を超える場合は、他の方法を考慮すること。

(1) **他のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合（がん疼痛、慢性疼痛）**

本剤を 0.5mg（0.15mg/日）、1mg（0.3mg/日）、1.5mg（0.45mg/日）又は 2mg（0.6mg/日）ずつ増量する。ただし、0.5mg から増量する場合は 1mg、1mg から増量する場合は 1.5mg 又は 2mg、1.5mg から増量する場合は 2mg、2.5mg 又は 3mg に増量する。

＊(2) **本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合（がん疼痛）**

本剤初回貼付後、少なくとも至適用量を決定するまでは、0.5mg から 1 mg へ増量する場合を除き貼付用量の 50%を超える増量は行わないこと。以降は、「(1) 他のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合」に従って増量してもよい。

7.3.3 **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。

7.3.4 **慢性疼痛患者における使用の継続**

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。

7.4 **使用の中止**

7.4.1 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。

7.4.2 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を中等度から高度のがん疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。

＊＊8.2 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、保管方法等を患者及び保護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及び保護者等に指導すること。[14.1.3、14.1.6、14.1.7、14.2.1-14.2.10、14.3.1-14.3.3 参照]

8.3 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。[11.1.1 参照]

＊8.4 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。また、本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、本剤の投与開始後は悪心、嘔吐等の副作用に十分注意すること。さらに、本剤は血中濃度が徐々に上昇するため、少なくとも投与開始後数日間は、傾眠の発現に注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行い、過量投与とならないよう慎重に使用すること。

8.5 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。[11.1.3 参照]

＊8.6 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。特に本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、呼吸抑制等の副作用に十分注意すること。

8.7 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ので、これらを防止するため観察を十分行うこと。[9.1.6、11.1.3 参照]

8.8 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。[11.1.3 参照]

8.9 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。

8.10 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。[1.、9.1.5 参照]

8.11 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。

8.12 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1 参照]

9.1.2 喘息患者
気管支収縮を起こすおそれがある。

9.1.3 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。

9.1.4 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。[11.1.1 参照]

9.1.5 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。[1.、8.10 参照]

9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者
依存性を生じやすい。[8.7、11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

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。

9.3 肝機能障害患者

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。

9.5 妊婦

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。フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。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[1)]。[11.1.3、16.3.2 参照]

9.6 授乳婦

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[2)]。[16.3.3 参照]

＊＊9.7 小児等

〈がん疼痛〉

9.7.1 6 歳未満又は体重 20kg 未満の小児では傾眠の発現により注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行うこと。小児がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、傾眠の発現割合は 2～5 歳で 75.0%（3/4 例）、6～19 歳で 0%（0/7 例）、体重 20kg 未満で 50.0%（3/6 例）、20kg 以上で 0%（0/5 例）であり、6 歳未満又は体重 20kg 未満の小児における傾眠の発現割合は、成人がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験における傾眠の発現割合（12.0%（49/408 例））よりも高かった[3,4)]。[7.1.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満の幼児又は体重が 10kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性疼痛〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。フェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている[5]。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 （セリンクロ錠）[2.2 参照]	本剤の退薬症候を起こすおそれがある。また、ナルメフェン塩酸塩水和物により本剤の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなるおそれがある。	ナルメフェン塩酸塩水和物のμオピオイド受容体拮抗作用により、本剤に対して競合的に阻害する。

10.2 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 フルコナゾール ボリコナゾール 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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制（0.5%[注)]）

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、レバロルファン

等）が有効である。[8.3、9.1.1、9.1.4 参照]

11.1.2 意識障害（0.2%[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。

11.1.3 依存性（頻度不明）

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ので、これらを防止するため観察を十分行うこと。[8.5、8.7、8.8、9.1.6、9.5 参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.5 痙攣（頻度不明）

間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがある。

注）発現頻度はがん疼痛の試験成績に基づく。

11.2 その他の副作用

〈がん疼痛〉

	種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	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、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
＊	循環器			上室性期外収縮	血圧上昇、動悸、心房細動、徐脈
	皮　膚	貼付部位のそう痒感	そう痒、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚炎、湿疹、じん麻疹、貼付部位の湿疹
＊	呼吸器			咽頭痛、呼吸困難	過換気、口腔咽頭不快感
＊	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、胃炎、腹痛、味覚異常	腹部不快感、消化不良、口内炎、憩室炎
＊	肝　臓		ALT、AST、γ-GTP、AL-Pの上昇	ビリルビン上昇	
＊	腎　臓		尿蛋白	排尿困難、BUN上昇	クレアチニン上昇
＊	血　液		好中球増加、単球増加、白血球数増加	リンパ球減少、白血球数減少、血小板数増加、好酸球増加	
＊	その他		倦怠感、発熱	発汗、しゃっくり、血中カリウム減少	口渇、薬剤離脱症候群、異常感、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎、悪寒、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷

〈慢性疼痛〉

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠（23.9%）、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	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	貼付部位のそう痒感	そう痒、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、じん麻疹、貼付部位の湿疹	紅斑

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器			呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感	咽頭痛
消化器	悪心（21.7%）、嘔吐、便秘、食欲不振	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎	胃部不快感、腹部膨満感、胃炎、味覚異常
肝　臓		AL-P上昇	γ-GTP増加	ALT、AST、ビリルビンの上昇
腎　臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	排尿困難	尿蛋白
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	しゃっくり

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 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。
- 麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）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。
- 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

＊14.1.1 本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療の有無を確認した上で本剤を交付すること。

14.1.2 包装袋を開封せず交付すること。

＊＊14.1.3 本剤の使用開始にあたっては、患者及び保護者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者及び保護者等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。[8.2、14.1.6、14.1.7、14.2.1-14.2.10、14.3.1-14.3.3 参照]

＊＊14.1.4 患者及び保護者等に対して、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。

＊＊14.1.5 患者及び保護者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

＊＊14.1.6 小児による誤用を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。[8.2、14.1.3 参照]

＊＊14.1.7 高温にならない所に保管すること。[8.2、14.1.3 参照]

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.2 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.3 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.4 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.5 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.6 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.7 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.8 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.2.9 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。[8.2、14.1.3 参照]

＊＊14.2.10 本剤を剥がす可能性がある患者には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。[8.2、14.1.3 参照]

14.3 薬剤貼付期間中の注意

14.3.1 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.3.2 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。[8.2、14.1.3 参照]

14.3.3 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。[8.2、14.1.3 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈がん疼痛〉

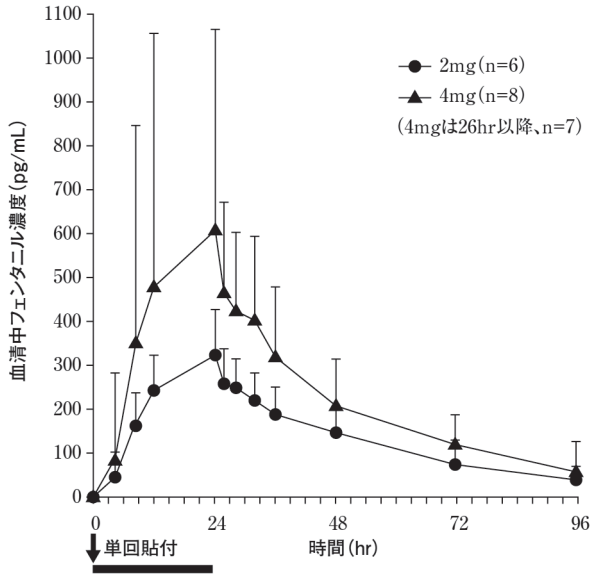
16.1.1 単回投与

成人がん疼痛患者に本剤（2 及び 4mg）を 24 時間単回貼付したときの AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$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[6)]。[5.3、7.2.1 参照]

貼付用量	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (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[a)]	37.76±46.60

a）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

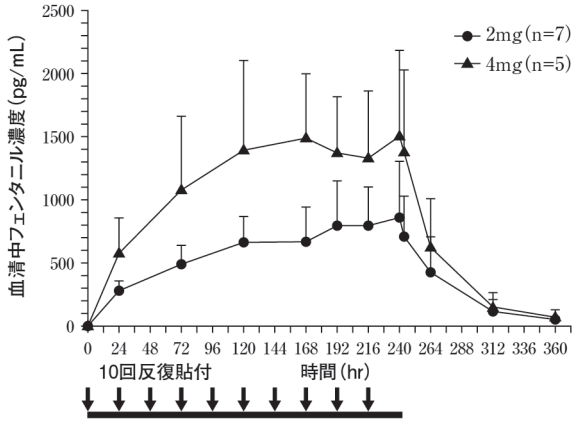
〈がん疼痛〉

16.1.2 反復投与

成人がん疼痛患者に本剤（2 及び 4mg）を 10 回反復貼付（1 回 24 時間）したとき、$AUC_{216-240}$ 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[7]。［5.3、7.2.1 参照］

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

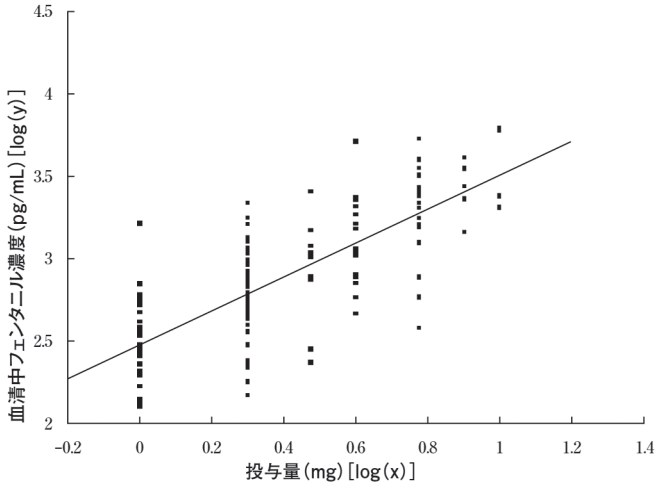


血清中フェンタニル濃度（平均値＋標準偏差）推移

16.1.3 用量と血清中濃度との関係

〈がん疼痛〉

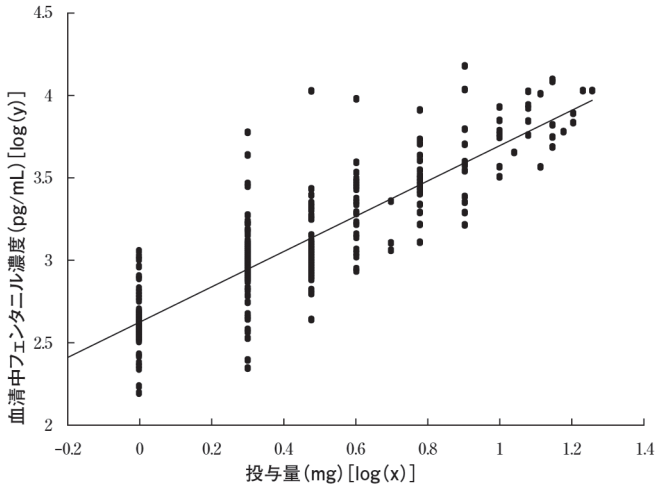
本剤を 3 日間以上同一用量（1～10mg）で貼付した成人がん疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された（パワーモデル：log(y) = 2.46 + 1.03･log(x)）[8]。［5.3、7.2.1 参照］



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

〈慢性疼痛〉

成人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･log(x)）[9]。[7.2.1 参照]



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

16.3 分布

16.3.1 組織への分布

[^{14}C]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[10]。

16.3.2 胎児移行性

妊娠ラットに[^{3}H]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[11]。[9.5 参照]

16.3.3 乳汁移行性

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[2]（外国人のデータ）。[9.6 参照]

16.3.4 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は89.1%（*in vitro*、5ng/mL）であった[10]。

16.4 代謝

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、ノルフェンタニルへの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている[10,12]（ラット、*in vitro*）。[10.参照]

16.5 排泄

成人がん疼痛患者に本剤（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〕[7]。

＊＊16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

小児がん疼痛患者に本剤（0.5～2mg）を同一用量で3回以上貼付したときの3回目以降の剥離直前の血清中フェンタニル濃度（用量0.5mgに基準化、平均値±標準偏差）は、年齢区分が2～5歳において302.6±307.4pg/mL（3例）、6～14歳において202.7±93.7pg/mL（5例）、15～19歳において122.4±203.6pg/mL（2例）であった[3]。成人がん疼痛患者に本剤（1～8mg）を同一用量で3回貼付したときの最終剥離直前、及び4回以上貼付したときの貼付開始96時間後以降の剥離直前の血清中フェンタニル濃度（用量0.5mgに基準化、平均値±標準偏差：185.5±129.9pg/mL、176例）[13]と比較して、年齢区分が6歳以上の小児では成人と同程度であったが、年齢区分が2～5歳の小児では約1.6倍高値を示した。[7.1.1 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん疼痛〉

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（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）

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 35㎜ 未満に疼痛がコントロールされている日本人成人がん疼痛患者 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 0.6㎜［-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（15㎜ 以下）の範囲内であった。副作用発現頻度は 60.0%（39/65 例）であり、主な副作用は下痢 10.8%（7/65 例）、嘔吐 9.2%（6/65 例）、便秘及び不眠症が各 7.7%（5/65 例）、悪心、傾眠及び適用部位そう痒感が各 6.2%（4/65 例）等であった[14]。

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

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（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）

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成人がん疼痛患者 76 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。副作用発現頻度は 39.5%（30/76 例）であり、主な副作用は悪心 9.2%（7/76 例）、傾眠 7.9%（6/76 例）、嘔吐 5.3%（4/76 例）等であった[15]。

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）

＊17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者を対象とした試験）

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られないオピオイド鎮痛剤未使用の日本人成人がん疼痛患者 208 例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 0.5mg/日から投与開始し、適宜増減しながら最長 14 日間投与した。3 日間連続で鎮痛改善度[注)] が「著明改善」又は「中等度改善」に該当し、かつ当該 3 日間において治験薬の用量が一定である場合に有効と定義し評価した結果、有効率とその 95%信頼区間は 87.0%［81.7，91.3］であり、95%信頼区間の下限値が閾値有効率（60%）を上回った。最終評価時の本剤貼付開始前からの VAS 値の変化量（平均値±標準偏差）は-34.5±16.6㎜ であった。副作用発現頻度は 44.2%（92/208 例）であり、主な副作用は傾眠 17.3%（36/208 例）、便秘 14.9%（31/208 例）、悪心 12.0%（25/208 例）、嘔吐 6.7%（14/208 例）等であった[16]。

注）本剤投与前及び有効性評価時の VAS 値を基に「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価した。

＊＊17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（小児がん疼痛患者を対象とした薬物動態試験）

オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤）が投与され、疼痛がコントロールされている小児がん疼痛患者 11 例（2 歳～17 歳）を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 0.5、1 又は 2mg へ切り替えて最長 14 日間投与した（適宜増減可）。4 歳以上の患者で評価した本剤貼付前後の FPS 疼痛スコア（平均値±標準偏差）（8 例）は、ベースラインが 1.3±1.5、最終評価時が 0.8±1.5 であり、最終評価時のベースラインからの FPS 疼痛スコアの変化量（平均値±標準偏差）は-0.5±1.4 であった。8 歳以上の患者で評価した本剤貼付前後の VAS 値（平均値±標準偏差）（5 例）は、ベースラインが 25.4±26.3mm、最終評価時が 10.8±23.0mm であり、最終評価時のベースラインからの VAS 値の変化量（平均値±標準偏差）は-14.6±8.3mm であった。本剤の副作用発現頻度は、45.5%（5/11 例）であり、主な副作用は、傾眠 27.3%（3/11 例）、嘔吐及び適用部位そう痒感が各 18.2%（2/11 例）であった[3)]。

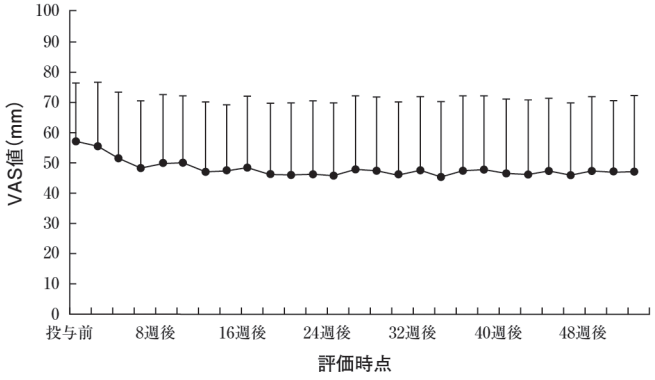
〈慢性疼痛〉

17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験（慢性疼痛患者を対象とした試験）

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成人慢性疼痛患者 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。本剤の副作用発現頻度は 60.3%（129/214 例）であり、主な副作用は傾眠 21.0%（45/214 例）、悪心 13.6%（29/214 例）、便秘 11.2%（24/214 例）、浮動性めまい 8.4%（18/214 例）、嘔吐 7.5%（16/214 例）等であった[17)]。

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）

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成人慢性疼痛患者 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 日間が 56.7mm、4 週後前 3 日間が 51.2mm、52 週後が 46.9mm であった。第Ⅰ期の副作用発現頻度は 51.3%（79/154 例）であり、主な副作用は悪心 22.1%（34/154 例）、傾眠 17.5%（27/154 例）、便秘 12.3%（19/154 例）、嘔吐 11.0%（17/154 例）等であった。また、通期の副作用発現頻度は 75.2%（100/133 例）であり、主な副作用は悪心 33.1%（44/133 例）、便秘 30.8%（41/133 例）、傾眠 28.6%（38/133 例）、嘔吐 16.5%（22/133 例）、倦怠感 9.8%（13/133 例）、薬剤離脱症候群及び浮動性めまいが各 9.0%（12/133 例）、適用部位そう痒感及び食欲減退が各 8.3%（11/133 例）、適用部位紅斑 6.8%（9/133 例）等であった[9)]。



VAS 値（平均値＋標準偏差）推移

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[18,19]。

18.2 鎮痛作用

18.2.1 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[20]。

18.2.2 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[21]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

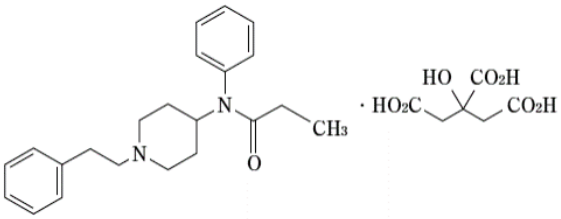
一般名：フェンタニルクエン酸塩（Fentanyl Citrate）

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

分子式：$C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：528.59

構造式：



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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

〈フェントステープ0.5mg〉
7枚[（1枚/1袋）×7袋]
〈フェントステープ1mg〉
7枚[（1枚/1袋）×7袋]
〈フェントステープ2mg〉
7枚[（1枚/1袋）×7袋]
〈フェントステープ4mg〉
7枚[（1枚/1袋）×7袋]
〈フェントステープ6mg〉
7枚[（1枚/1袋）×7袋]
〈フェントステープ8mg〉
7枚[（1枚/1袋）×7袋]

23. 主要文献

1) 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(2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6)．

2) Leuschen MP, et al.: Clin Pharm 1990; 9(5): 336-7.

＊＊3) 久光製薬社内資料．小児がん疼痛患者を対象とした薬物動態試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.1).

＊＊4) 久光製薬社内資料．特別な患者集団及び状況下における安全性（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.4.5).

5) Bentley JB, et al.: Anesth Analg 1982; 61(12): 968-71.

6) 久光製薬社内資料．単回貼付試験（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2）．

7) 久光製薬社内資料．反復貼付試験（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2）．

8) 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（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.2.3）.
9) 久光製薬社内資料. 慢性疼痛に対する長期投与試験（2014 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2）.
10) 久光製薬社内資料. ラットにおける薬物動態試験（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.4.4）.
11) 大塚宏之 ほか: 薬理と治療 2001; 29(11): 865-76.
12) Feierman DE et al.: Drug Metab Dispos 1996; 24(9): 932-9.
＊＊13) 久光製薬社内資料. 全試験を通しての結果の比較と解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3）.
14) 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（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.8）.
15) 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（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.6）.
＊16) 久光製薬社内資料. オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する試験（2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.1）.
17) 久光製薬社内資料. 慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験（2014 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.1）.
18) Maguire P, et al.: Eur J Pharmacol 1992; 213(2): 219-25.
19) Raynor K, et al.: Mol Pharmacol 1994; 45(2): 330-4.
20) Brunton LL., et al.: グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版. 廣川書店; 2007. p. 669-728.
21) 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（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2）.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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二丁目 4 番 1 号
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・会社休日を除く）

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第 75 号（平成 24 年 3 月 5 日付）に基づき、1 回 30 日分を限度として投薬する。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

久光製薬株式会社
〒841-0017　鳥栖市田代大官町 408 番地

26.2 発売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-9-2

フェントステープ0.5mg
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、第十八改正日本薬局方に以下のとおり示されている。

日本名：フェンタニルクエン酸塩
英　名：Fentanyl Citrate

フェントステープ0.5mg
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

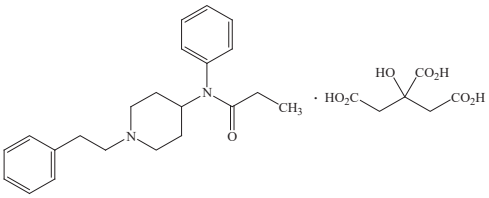
1.10

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における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） ○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん ○中等度から高度の慢性疼痛
用法・用量	通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 〈がん疼痛〉 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg より開始する。 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。 〈慢性疼痛〉 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。 本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。
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 0.5mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 0.5mg 含有） 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

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)

毒　　性（続き）

反復毒性

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
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

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>
【癌性疼痛（がん疼痛承認申請時）】
副作用発現率（臨床検査異常を含む）　236 / 413 = 57.1%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>56</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>11</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>53</td><td></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>

【癌性疼痛（0.5mg 製剤及び既存製剤新用量承認申請時）】
副作用発現率　4 / 49 = 8.2%　臨床検査異常発現率　2 / 49 = 4.1%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>適用部位紅斑</td><td>1</td><td>リンパ球百分率減少</td><td>1</td></tr>
<tr><td>運動失調</td><td>1</td><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>出血性直腸潰瘍</td><td>1</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>1</td><td></td><td></td></tr>
</table>

【癌性疼痛（オピオイド鎮痛剤未使用患者のがん疼痛承認申請時）】
副作用発現率　91 / 208 = 43.8%　臨床検査異常発現率　3 / 208 = 1.4%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>36</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>2</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>31</td><td>白血球数増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>25</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>14</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>6</td><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>1</td></tr>
</table>

【慢性疼痛（慢性疼痛承認申請時）】
副作用発現率　225 / 368 = 61.1%　臨床検査異常発現率　52 / 368 = 14.1%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></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>
</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>久光製薬株式会社</td></tr>
</table>

［変更］

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	成人： 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） ○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん ○中等度から高度の慢性疼痛 小児： 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） ○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん
用法・用量	成人： 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 〈がん疼痛〉 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mg より開始する。 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。 〈慢性疼痛〉 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。 本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。 小児： 〈がん疼痛〉 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。 通常、小児（2 歳以上）に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、6 歳以上の場合は、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択し、2 歳以上 6 歳未満の場合は、0.5mg、1mg、2mg 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	
市販名及び 有効成分・分量	
毒　　性	

副　作　用	【癌性疼痛】 副作用発現率（臨床検査異常を含む）　5 / 11 = 45.5% 副作用の種類　件数　臨床検査異常の種類　件数 傾眠　3　発現なし　0 適用部位そう痒感　2 嘔吐　2 しゃっくり　1 そう痒症　1 頭痛　1 便秘　1
会　　社	久光製薬株式会社

フェントステープ0.5mg
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

1.12　添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考

3.2.S　原薬

該当資料なし

3.2.P　製剤

該当資料なし

3.2.A　その他

該当資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

Confidential

3.3 参考文献

添付資料番号	表題、著者、掲載誌

該当資料なし

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考

4.2.1　薬理試験

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3　毒性試験

該当資料なし

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3 参考文献

添付資料番号	表題、著者、掲載誌
4.3-1	World Health Organization, 編集. 武田文和, 監訳. WHOガイドライン病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療. 第1版. 金原出版株式会社; 2013. p. 20-58.
4.3-2	Maguire P, Tsai N, Kamal J, Cometta-Morini C, Upton C, Loew G. Pharmacological profiles of fentanyl analogs at μ, δ and κ opiate receptors. Eur J Pharmacol 1992; 213: 219-25.
4.3-3	Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, Yu L, Bell GI, et al. Pharmacological characterization of the cloned κ-, δ-, and μ-opioid receptors. Mol Pharmacol 1994; 45: 330-4.
4.3-4	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.
4.3-5	佐藤公道. 内因性鎮痛系とオピオイド. 神経進歩1998; 42: 455-65.
4.3-6	DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) Highlights of prescribing information, Revised: 12/ 2016.
4.3-7	MERCK MANUAL Professional Version, Pharmacokinetics in Children, last full review/revision May 2018; content last modified May 2018; http://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/principles-of-drug-treatment-in-children/pharmacokinetics-in-children. (accessed 2020-06-23).
4.3-8	加藤隆一. XIII 年齢と薬物動態. 臨床薬物動態学. 改訂第4版. 南江堂; 2010. p. 255-64.
4.3-9	Laferrière A, Durand JC, Moss IR. Ontogeny of respiratory sensitivity and tolerance to the mu-opioid agonist fentanyl in rat. Dev Brain Res 2005; 156: 210-7.

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3　臨床試験報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考	申請電子データ

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

該当資料なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.2　非対照試験報告書

5.3.5.2-1	小児がん患者を対象としたHFT-290の第III相試験	[redacted]ほか、計18施設	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		評価	あり

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.3-1	HFT-290　薬物動態統合解析報告書　製造販売承認事項一部変更承認申請における薬物動態解析	久光製薬株式会社			参考	
5.3.5.3-2	HFT-290　小児申請時で使用する成人の統合解析　統計解析報告書	久光製薬株式会社			参考	

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

該当資料なし

Confidential

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考	申請電子データ
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	医薬品リスク管理計画に関する評価報告書（第[redacted]回）	久光製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		参考	
5.3.6-2	フェントステープ　小児使用例における有害事象報告	久光製薬株式会社	-		参考	
5.3.6-3	小児がん患者におけるオピオイド鎮痛剤処方実態調査	久光製薬株式会社	2010年6月～20[redacted]年[redacted]月		参考	
5.3.6-4	小児がんの疼痛管理に関する調査　調査報告書	久光製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		参考	
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	症例一覧表	久光製薬株式会社			評価	
5.3.7.2	副作用が観察された症例の一覧表	久光製薬株式会社			評価	
5.3.7.3	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			評価	
5.3.7.4	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			評価	
5.3.7.5	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			評価	

Confidential

5.4 参考文献

添付資料番号	表題、著者、掲載誌
5.4-1	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: 髙折修二, 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 ー薬物治療の基礎と臨床ー. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p. 669-728.
5.4-2	的場元弘, 鳥越一宏. 第3章 薬による痛み治療の基本戦略. In: 世界保健機関, 編集. 武田文和, 監訳. WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療. 第1版. 東京: 金原出版; 2013. p. 42-58.
5.4-3	第一部 がんの痛みからの解放 いとぐち. In: 世界保健機関, 編集. 武田文和, 訳. がんの痛みからの解放 ーWHO方式がん疼痛治療法ー. 第2版. 東京: 金原出版; 1996. p. 4-5.
5.4-4	前田浩利, 戸谷　剛. 小児がんの在宅緩和ケア. The Japanese Journal of Pediatric Hematology / Oncology 2016; 53: 419-27.
5.4-5	渡辺法男, 安村幹央, 吉田直優, 加藤喜彦, 中川千草, 立山健一郎ほか. がん治療期から終末期におけるフェンタニルパッチの有効性および安全性の検討. Palliative Care Research 2008; 3: p. 201-8.
5.4-6	小嶋　純. 小児用の経口製剤：Acceptability and palatability. YAKUGAKU ZASSHI 2015; 135: 245-7.
5.4-7	石川洋一. 小児に適した剤形の必要性と小児用製剤の開発. Organ Biology 2018, 25: 51-5.
5.4-8	小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（平成12年12月15日付け医薬審第1334号）.
5.4-9	小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（平成29年12月27日付け薬生薬審発1227第5号）.
5.4-10	US. FDA. Guidance for Industry. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. Draft guidance. December 2014.
5.4-11	EU. EMA.Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. Draft. April 2016.
5.4-12	北條美能留, 冨安志郎. II章 背景知識 1 がん疼痛の分類・機序・症候群. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 第2版. 東京: 金原出版; 2014. p. 18-28.
5.4-13	金子安比古. 第2章 小児における持続性の痛みの診断・評価. In: 世界保健機構, 編集. 武田文和, 監訳. WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療. 第1版. 東京: 金原出版; 2013. p. 21-9.
5.4-14	足立誠司, 安部睦美. II章 背景知識 2 痛みの包括的評価. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 第2版. 東京: 金原出版; 2014. p. 29-35.
5.4-15	U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research, 編集. 大村昭人, 監修. 北原雅樹, 訳. 癌性疼痛治療のガイドライン. 第1版. 克誠堂出版; 1998. p. 45-58.
5.4-16	国立がん研究センター, 小児がん情報サービス, 小児がんとは, revised Mar. 31, 2020; https://ganjoho.jp/child/dia_tre/about_childhood/about_childhood.html (accessed 2020-06-09).

Confidential

添付資料番号	表題、著者、掲載誌
5.4-17	Ljungman G, Gordh T, Sörensen S, Kreuger A. Pain variations during cancer treatment in children: A descriptive survey. Pediatr Hematol Oncol 2000; 17: 211-21.
5.4-18	Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, et al. The measurement of symptoms in children with cancer. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 363-77.
5.4-19	Hewitt M, Goldman A, Collins GS, Childs M, Hain R. Opioid use in palliative care of children and young people with cancer. J Pediatr 2008; 152: 39-44.
5.4-20	多田羅竜平. 第I部 小児緩和ケアの現状と展望 1 わが国の小児緩和ケアの現状と海外の状況. In: 志真泰夫, 恒藤　暁, 細川豊史, 宮下光令, 山崎章郎, 編集. ホスピス緩和ケア白書2017 小児緩和ケアの現状と展望. 第1版. 東京: 青海社; 2017. p. 2-7.
5.4-21	World Health Organization：WHO definition of palliative care; https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/ (accessed 2020-06-09).
5.4-22	厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成19年6月.
5.4-23	厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成30年3月.
5.4-24	Chapter 4 Essential package of paediatric palliative care and symptom relief (ep pED). In: World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into paediatrics: a WHO guide for health care planners, implementers and managers. Geneva: WHO; 2018. p. 30.
5.4-25	Agency for health care policy and research. clinical practice guideline for the management of cancer pain, 7 Pain in special populations, 1994; https://www.ncbi nlm nih.gov/books/NBK52307/ (accessed 2020-06-11)
5.4-26	7 Pharmacological treatment of pain in children with cancer. In: Cris Foundation for Cancer Research. Clinical practice guideline for pain management in children with cancer. First edition Cris Foundation for Cancer Research; 2013. p. 104.
5.4-27	Paut O, Camboulives J, Viard L, Lemoing JP, Levron JC. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl in the peri-operative period in young children. Anaesthesia 2000; 55: 1202-07.
5.4-28	DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) Highlights of prescribing information, Revised: 10/2019.
5.4-29	DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) US FDA drug approval package (application number: 19-813 S-036). Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Reviews (s) Reviews, 2003.
5.4-30	Hunt A, Goldman A, Devine T, Phillips M. Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. Palliat Med 2001; 15: 405-12.
5.4-31	Noyes M, Irving H. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. Am J Hosp Palliat Care 2001; 18: 411-6.
5.4-32	John JC, Ira JD, Suneel KG, Cbarles EI, Jeanne L, Leab NP, et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: Feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. J Pediatr 1999; 134: 319-23.
5.4-33	DURAGESIC (Fentanyl Transdermal System) US FDA drug approval package (application number: 19-813 / S-036). Medical Reviews, 2003.

Confidential

添付資料番号	表題、著者、掲載誌
5.4-34	Haute Autorité de Santé. Transparency committee, Opinion, 20 February 2008, Durogesic 12μg/h (2.1mg/5.25cm^2), 25μg/h (4.2mg/10.5cm^2), 50μg/h (8.4mg/21cm^2), 75μg/h (12.6mg/31.5cm^2), 100μg/h (16.8mg/42cm^2) transdermal patch, https://www.has-sante fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/durogesic_ct_4617.pdf (accessed 2020-05-15).
5.4-35	Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990; 41: 139-50.
5.4-36	McGrath PA, deVeber LL, Hearn MT. Multidimensional pain assessment in children. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, editors. Advances in Pain Research and Therapy, vol. 9. New York: Raven Press; 1985. p. 387-93.
5.4-37	Finkel JC, Finley A, Greco C, Weisman SJ, Zeltzer L. Transdermal fentanyl in the management of children with chronic severe pain: results from an international study. Cancer 2005; 104: 2847-57.
5.4-38	Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. Cancer 1987; 60: 1651-6.
5.4-39	久光製薬株式会社: フェントステープ0.5mg, 同テープ1mg, 同テープ2mg, 同テープ4mg, 同テープ6mg, 同テープ8mg添付文書. 第1版, 2020.
5.4-40	松本禎久, 小笠原利枝, 川村三希子, 木下寛也, 細矢美紀. III章 推奨 2 オピオイドの副作用 3 眠気. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 第2版. 東京: 金原出版; 2014. p. 196-203.
5.4-41	Marier JF, Lor M, Potvin D, Dimarco M, Morelli G, Sædder EA. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2006; 46. 642-53.
5.4-42	Sathyan G, Guo C, Sivakumar K, Gidwani S, Gupta S. Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications. Curr Med Res Opin 2005; 21. 1961-8.
5.4-43	ヤンセンファーマ株式会社: デュロテップMTパッチ2.1mg、同4.2mg、同8.4mg、同12.6mg、同16.8mg申請資料概要. 2.7.1.1: p. 1～5.
5.4-44	久光製薬株式会社: フェントステープ1mg, 同テープ2mg, 同テープ4mg, 同テープ6mg, 同テープ8mg添付文書. 第9版, 2016.
5.4-45	フェントステープ1mg, 同テープ2mg, 同テープ4mg, 同テープ6mg, 同テープ8mg審査報告書. 平成22年2月.
5.4-46	久光製薬株式会社: フェントステープ1mg, 同テープ2mg, 同テープ4mg, 同テープ6mg, 同テープ8mg 申請資料概要（2010年4月16日承認）. 2.7.6.3: p. 57-94.
5.4-47	Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Face Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001; 93: 173-83.

Confidential