

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

口腔粘膜吸収癌性疼痛治療剤

イーフェン® バッカル錠50 μ g

イーフェン® バッカル錠100 μ g

イーフェン® バッカル錠200 μ g

イーフェン® バッカル錠400 μ g

イーフェン® バッカル錠600 μ g

イーフェン® バッカル錠800 μ g

E-fen® buccal tablet 50 μ g・100 μ g・200 μ g・400 μ g・600 μ g・800 μ g

フェンタニルクエン酸塩 口腔粘膜吸収製剤

剤形	バッカル錠						
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）						
規格・含量	イーフェンバッカル錠						
		50 μ g	100 μ g	200 μ g	400 μ g	600 μ g	800 μ g
成分・含量 (1錠中)	フェンタニルクエン酸塩 (フェンタニルとして)	78.55 μ g (50 μ g)	157.1 μ g (100 μ g)	314.2 μ g (200 μ g)	628.4 μ g (400 μ g)	942.7 μ g (600 μ g)	1256.9 μ g (800 μ g)
一般名	和名：フェンタニルクエン酸塩（JAN） 洋名：Fentanyl Citrate（JAN）、fentanyl citrate（INN）						
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2013年6月28日 薬価基準収載年月日：2013年8月27日 発売年月日： イーフェンバッカル錠50 μ g、100 μ g、200 μ g、400 μ g：2013年9月26日 イーフェンバッカル錠600 μ g、800 μ g：2013年10月9日						
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：帝國製薬株式会社 販売元：大鵬薬品工業株式会社 提携先：Cephalon, Inc. 米国						
医薬情報担当者の連絡先							
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 FAX：03-3293-2451 受付時間：9時00分～17時30分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/						

本IFは2020年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
- 2. 一般名 3
 - (1) 和名 (命名法) 3
 - (2) 洋名 (命名法) 3
 - (3) ステム 3
- 3. 構造式又は示性式 3
- 4. 分子式及び分子量 3
- 5. 化学名 (命名法) 3
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
- 7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 4
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
- 3. 有効成分の確認試験法 4
- 4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 5
 - (2) 製剤の物性 5
 - (3) 識別コード 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 5
- 2. 製剤の組成 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 6
 - (2) 添加物 6
 - (3) その他 6
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 6
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 7
- 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 7
- 7. 溶出性 7
- 8. 生物学的試験法 7
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 7

- 11. 力価 7
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 7
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
- 14. その他 7

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 8
- 2. 用法及び用量 8
- 3. 臨床成績 10
 - (1) 臨床データパッケージ 10
 - (2) 臨床効果 11
 - (3) 臨床薬理試験 11
 - (4) 探索的試験 12
 - (5) 検証的試験 12
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 12
 - 2) 比較試験 12
 - 3) 安全性試験 17
 - 4) 患者・病態別試験 20
 - (6) 治療的使用 21
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) 21
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 21

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 22
- 2. 薬理作用 22
 - (1) 作用部位・作用機序 22
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 22
 - (3) 作用発現時間・持続時間 23

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 24
 - (1) 治療上有効な血中濃度 24
 - (2) 最高血中濃度到達時間 24
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 24
 - (4) 中毒域 29
 - (5) 食事・併用薬の影響 29
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 29
- 2. 薬物速度論的パラメータ 29
 - (1) 解析方法 29
 - (2) 吸収速度定数 29
 - (3) バイオアベイラビリティ 29
 - (4) 消失速度定数 29
 - (5) クリアランス 29
 - (6) 分布容積 29
 - (7) 血漿蛋白結合率 29
- 3. 吸収 29
- 4. 分布 30

(1) 血液-脳関門通過性	30
(2) 血液-胎盤関門通過性	30
(3) 乳汁への移行性	30
(4) 髄液への移行性	30
(5) その他の組織への移行性	30
5.代謝	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	31
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32
6.排泄	32
(1) 排泄部位及び経路	32
(2) 排泄率	32
(3) 排泄速度	32
7.トランスポーターに関する情報	32
8.透析等による除去率	32

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1.警告内容とその理由	33
2.禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	33
3.効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33
4.用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33
5.慎重投与内容とその理由	34
6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
7.相互作用	36
(1) 併用禁忌とその理由	36
(2) 併用注意とその理由	36
8.副作用	38
(1) 副作用の概要	38
(2) 重大な副作用と初期症状	38
(3) その他の副作用	40
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	40
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	41
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	41
9.高齢者への投与	42
10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42
11.小児等への投与	42
12.臨床検査結果に及ぼす影響	42
13.過量投与	43
14.適用上の注意	44
15.その他の注意	46
16.その他	46

IX. 非臨床試験に関する項目

1.薬理試験	47
(1) 薬効薬理試験	47
(2) 副次的薬理試験	47

(3) 安全性薬理試験	47
(4) その他の薬理試験	47
2.毒性試験	47
(1) 単回投与毒性試験	47
(2) 反復投与毒性試験	48
(3) 生殖発生毒性試験	48
(4) その他の特殊毒性	48

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	49
2.有効期間又は使用期限	49
3.貯法・保存条件	49
4.薬剤取り扱い上の注意点	49
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	49
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	49
(3) 調剤時の留意点について	49
5.承認条件等	49
6.包装	49
7.容器の材質	49
8.同一成分・同効薬	49
9.国際誕生年月日	50
10.製造販売承認年月日及び承認番号	50
11.薬価基準収載年月日	50
12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	50
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
14.再審査期間	50
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	50
16.各種コード	50
17.保険給付上の注意	50

XI. 文献

1.引用文献	51
2.その他の参考文献	52

XII. 参考資料

1.主な外国での発売状況	53
2.海外における臨床支援情報	53

XIII. 備考

その他の関連資料	56
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

癌性疼痛の多くは持続痛であるが、持続痛がコントロールされている患者でも突然一時的に疼痛が出現することがあり、突出痛（breakthrough pain）といわれ、ホスピス患者の89%¹⁾、入院患者の50～60%にみられると報告されている²³⁾。突出痛に対するレスキュー薬には即効性が強く求められる。欧米では効果発現が速く、持続時間が短い口腔粘膜吸収型や経鼻吸収型のフェンタニル製剤が臨床使用されている。これら製剤は消化管吸収に問題のある患者や嚥下困難な患者への投与も可能となることから、本邦においてもそのような突出痛治療薬が望まれていた。

イーフェンバツカル錠（一般名：フェンタニルクエン酸塩）は、米国Cephalon/CIMA社が開発した製剤技術であるOraVescentテクノロジーをフェンタニルクエン酸塩に応用した口腔粘膜吸収剤である。上顎臼歯の歯茎と頬の間（バツカル部位）に投与することにより炭酸ガス発泡及びpH調節を行うことで、口腔粘膜からの速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティが得られる薬剤である。

米国でのプラセボ対照二重盲検比較試験及び長期投与試験で、投与後10又は15分からプラセボに比較して有意な鎮痛効果が認められており、本剤の有効性及び安全性が確認された。これらの結果を基に米国において2006年9月に承認され（商品名：FENTORA）、その後、2008年4月に欧州でも承認された（商品名：EFFENTORA）。2020年4月現在、海外では48ヶ国で承認されている。

日本人を対象とした臨床試験は、2004年6月より海外在住日本人健康成人を対象とした第I相試験を先行して実施し、国内では2005年より癌患者を対象とした第I相試験を実施した。その後、プラセボ対照二重盲検比較試験及び長期投与試験を実施した結果、強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌性疼痛患者における突出痛に対する有用性が確認され、2013年6月に製造承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①癌患者*の突出痛に対し、速やかな鎮痛効果が認められたフェンタニルのレスキュー薬です。

※強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者

◇強オピオイド鎮痛剤の定時投与中の癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相比較試験（10039060試験）において、以下の項目についてプラセボに対して有意な差が認められました。（14頁）

・投与後15分における疼痛強度変化率（PID₁₅%）*、疼痛改善度（PR₁₅）*

・投与後30分における疼痛強度変化量（PID₃₀）**、疼痛強度変化率（PID₃₀%）***、疼痛改善度（PR₃₀）***

*: p<0.05 **: p<0.01 ***: p<0.001

PID、PID%：個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定

PR：Wilcoxon順位和検定

②日本で初めてOraVescent*テクノロジーを用いたバツカル錠です。

※「口腔の」を意味する“oral”と「発泡性の」を意味する“effervescent”を組み合わせた

◇速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティ（約65%）が得られます。（24、29頁）

◇非侵襲的に投与できる口腔粘膜吸収製剤です。

③低用量から高用量まで6つの規格（50, 100, 200, 400, 600, 800 μg）があります。

◇患者個々の痛みに合わせて用量調節が単錠投与で可能です。

④承認時まで国内で実施された臨床試験で、総症例数205例中85例（41.5%）に副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められました。主な副作用は、眠気・傾眠17.1%、悪心8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各6.8%等でした。（承認時）（40頁）

使用成績調査の安全性評価対象例数502例中81例（16.1%）に120件の副作用が認められました。主な副作用は、眠気・傾眠7.8%、悪心4.4%、便秘2.8%、口内炎2.2%及び嘔吐2.0%等でした。（再審査終了時）（40頁）

2. 製品の治療学的・製剤学的特性（つづき）

重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、意識障害、ショック、アナフィラキシー、痙攣（いずれも頻度不明^注）があらわれることがあります。

注）海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イーフェンバツカル錠50 μ g
イーフェンバツカル錠100 μ g
イーフェンバツカル錠200 μ g
イーフェンバツカル錠400 μ g
イーフェンバツカル錠600 μ g
イーフェンバツカル錠800 μ g

(2) 洋名

E-fen buccal tablet 50 μ g
E-fen buccal tablet 100 μ g
E-fen buccal tablet 200 μ g
E-fen buccal tablet 400 μ g
E-fen buccal tablet 600 μ g
E-fen buccal tablet 800 μ g

(3) 名称の由来

effervescent（発泡性の）とfentanylを組み合わせて命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フェンタニルクエン酸塩（JAN）

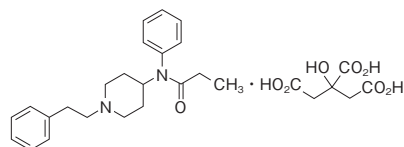
(2) 洋名（命名法）

Fentanyl Citrate（JAN）、fentanyl citrate（INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量：528.59

5. 化学名（命名法）

N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

治験番号：OVF

7. CAS登録番号

990-73-8


Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色の結晶又は結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	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。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	融点：150～154℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光性：光学活性部位をもたないため、旋光性を示さない。
2. 有効成分の各種条件下における安定性	長期保存試験〔25℃/60%相対湿度（RH）〕36箇月安定であった。
3. 有効成分の確認試験法	日本薬局方「フェンタニルクエン酸塩」による。
4. 有効成分の定量法	日本薬局方「フェンタニルクエン酸塩」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形／性状	外形	直径 (mm)	質量 (mg)
イーフェン バックル錠 50 μ g	発泡性を有する バックル錠である。 白色の 円形平板錠 である。	 	6.4	100
イーフェン バックル錠 100 μ g		 	6.4	100
イーフェン バックル錠 200 μ g		 	8.0	200
イーフェン バックル錠 400 μ g		 	8.0	200
イーフェン バックル錠 600 μ g		 	8.0	200
イーフェン バックル錠 800 μ g		 	8.0	200

1錠当たりのNa含有量（添加物由来）：50、100 μ g錠中、10mg
200～800 μ g錠中、20mg

(2) 製剤の物性

発泡性を有し、速やかに崩壊する。

(3) 識別コード

<参考>

錠剤に下記の刻印を表示

- イーフェンバックル錠 50 μ g：C、05
- イーフェンバックル錠100 μ g：C、1
- イーフェンバックル錠200 μ g：C、2
- イーフェンバックル錠400 μ g：C、4
- イーフェンバックル錠600 μ g：C、6
- イーフェンバックル錠800 μ g：C、8

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- イーフェンバツカル錠 50 μg : 1錠中にフェンタニルクエン酸塩78.55 μg (フェンタニルとして50 μg) を含有する。
- イーフェンバツカル錠100 μg : 1錠中にフェンタニルクエン酸塩157.1 μg (フェンタニルとして100 μg) を含有する。
- イーフェンバツカル錠200 μg : 1錠中にフェンタニルクエン酸塩314.2 μg (フェンタニルとして200 μg) を含有する。
- イーフェンバツカル錠400 μg : 1錠中にフェンタニルクエン酸塩628.4 μg (フェンタニルとして400 μg) を含有する。
- イーフェンバツカル錠600 μg : 1錠中にフェンタニルクエン酸塩942.7 μg (フェンタニルとして600 μg) を含有する。
- イーフェンバツカル錠800 μg : 1錠中にフェンタニルクエン酸塩1256.9 μg (フェンタニルとして800 μg) を含有する。

(2) 添加物

D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム、無水クエン酸、乾燥炭酸ナトリウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

1錠当たりのNa含有量（添加物由来）：50、100 μg 錠中、10mg
200～800 μg 錠中、20mg

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	測定時期	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$	60 \pm 5% RH	コントロールなし (暗所)	両面アルミニウムブリスター	開始時、3、6、9、12、18、24、36箇月	36箇月まで安定
加速試験	40 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$	75 \pm 5% RH		両面アルミニウムブリスター	開始時、1、3、6箇月	6箇月まで安定
苛酷試験 ※1	熱	50 $^{\circ}\text{C}$		コントロールなし	開封 (ガラスシャーレ)	開始時、1、3箇月
	光	25 $^{\circ}\text{C}$	25% RH 未満	開封 (ガラスシャーレ)	開始時、60万、120万 lx \cdot hr	50 μg 錠： 類縁物質の増加 800 μg 錠： 120万 lx \cdot hrまで安定
				両面アルミニウムブリスター		50 μg 錠： 120万 lx \cdot hrまで安定
光 (対照)				開封 (ガラスシャーレ)		120万 lx \cdot hrまで安定

※1：50及び800 μg 錠の製剤を用いた。

※2：「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」のオプション2で行った。

Ⅳ. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
7. 溶出性	該当資料なし
8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1)液体クロマトグラフィー (2)紫外可視吸光度測定法
10. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある 夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	該当しない
14. その他	[OraVescentテクノロジー] OraVescentとは「口腔の」を意味する“oral”と「発泡性の」を意味する“effervescent”を組み合わせた。 OraVescentテクノロジーは米国Cephalon/CIMA社が開発した製剤技術であり、炭酸ガスとpH調節成分の働きにより唾液のpHが段階的に変化することで、口腔粘膜からの速やかな薬物吸収と薬物の高いバイオアベイラビリティを実現する ⁴⁶⁾ 。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1.本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつ強オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）に対してのみ投与すること。
- 2.定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤30mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。

(解説)

1. 本剤の投与対象は既にオピオイド鎮痛剤を投与され、強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌性疼痛患者であることを明確にするために設定した。
本剤は既存のレスキュー薬（モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤）と異なり、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与されず忍容性が確認されていない患者や、強オピオイド鎮痛剤による定時投与により持続性疼痛が適切に管理されていない患者に本剤を投与した場合には、重篤な呼吸抑制が発現するおそれがある。
2. 本剤の有効性・安全性は、強オピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤として30mg/日以上）が定時投与されている患者に対して確認されている。

2. 用法及び用量

通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして50又は100 μ gを開始用量とし、上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして1回50、100、200、400、600、800 μ gの順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回50～600 μ gのいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から30分後以降に同一用量までの本剤を1回のみ追加投与できる。

至適用量決定後の維持期には、1回の突出痛に対して至適用量を1回投与することとし、1回用量の上限はフェンタニルとして800 μ gとする。

ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から4時間以上の投与間隔をあげ、1日当たり4回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 処方時

- (1) 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。
- (2) 誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。

2. 投与方法

本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚙んだり、舐めたりせずに使用すること（口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある）。

V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量（つづき）

3. 開始用量

- (1) 定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤30mg/日以上60mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1回の突出痛に対してフェンタニルとして50 μ gから投与を開始することが望ましい。
- (2) すべての患者において開始用量は1回の突出痛に対してフェンタニルとして50又は100 μ gであり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回50又は100 μ gから投与を開始すること（フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため）。

4. 用量調節と維持

- (1) 1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。
- (2) 1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。
- (3) 1回あたりの投与錠数は4錠（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。
- (4) 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。
- (5) 1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回800 μ gで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。
- (6) 1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

（解説）

1. 処方時

- (1) 本剤は医療用麻薬であり、また誤用防止のため、必要最小限の処方とすること。
- (2) 本剤には6用量（50, 100, 200, 400, 600, 800 μ g）の規格がある。用量の異なる規格を同時に処方した場合には、患者の誤用により過量投与となり、重篤な呼吸抑制等が現れる危険性がある。用量の異なる規格を同時に処方しないこと。

2. 投与方法

外国人の健康成人を対象とした臨床試験で、本剤400 μ gバツカル投与、本剤800 μ g経口投与の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）はそれぞれ約65%、約31%であった⁷⁾。患者には飲み薬ではないことを伝えた上で、噛んだり、舐めたりせずに使用するよう指導すること。

3. 開始用量

- (1) 臨床試験では、定時投与されている強オピオイドの用量と本剤の至適用量との間に強い相関は認められなかった。よって、本剤は、低用量を開始用量として用量を漸増して至適用量を決定すること。開始する低用量は本剤50 μ g又は100 μ gであるが、国内で実施した臨床試験では経口モルヒネ換算30mg/日以上60mg/日未満は本剤50 μ gを開始用量として実施し、有効性と安全性が確認されているので、当該患者集団に対しては50 μ gを開始用量とすることを推奨する。

2. 用法及び用量（つづき）

- (2) 他のフェンタニル製剤から本剤に変更する場合でも、本剤とは吸収が異なるため、必ず開始用量は50 μg又は100 μgとすること。

4. 用量調節と維持

- (1) 患者毎に突出痛の痛みは異なるため、1段階ずつ増量し用量調整を行う必要があり、また、過量投与を防ぐため、1段階ずつ増量することが必要である。
- (2) 1回の突出痛に対しては、本剤を1回投与することで効果が得られることが望ましいと考えられることから、1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。
- (3) 用量調節において、片側バツカル部位(上顎臼歯の歯茎と頬の間)へ本剤2錠ずつ(計4錠)を使用し、臨床試験での有効性及び安全性が得られていることから、1回あたり4錠までと設定した。また、維持期に複数錠を投与した場合、外来患者は多量の薬剤を自宅で管理しなければならず、紛失等の可能性がある。また患者の煩雑さも考慮して、維持期には同じ用量の規格に切り替えて、1回1錠を投与することが推奨される。
- (4) 定時投与中のオピオイド鎮痛剤の増量や種類の変更により、本剤の至適用量が変わる可能性がある。副作用の発現及び程度が増すような場合は、本剤の減量を考慮すること。
- (5) 突出痛は、1回1錠のレスキュー薬投与で十分な鎮痛効果があることが期待される。本剤の最高用量は800 μgであり、1回800 μgを投与しても十分な鎮痛効果がない場合、次の高用量へ増量することができない。1回800 μgを投与しても十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。
- (6) 1日5回以上の突出痛が発現する場合は、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の投与量が適切でないと考えられる。定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の投与量の変更を考慮すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態
第I相 099-21試験	無作為化非盲検 3期交叉	日本人 健康者	米国	-	◎	◎
第I相 1053試験	無作為化非盲検 2期交叉	日本人 健康者	米国	-	◎	◎
第I相 1054試験	無作為化非盲検 4期交叉	日本人 健康者	米国	-	◎	◎
第I相 099-19試験	無作為化非盲検 4期交叉	日本人 健康者	米国	-	◎	◎
第I相 099-20試験	非盲検	日本人 健康者	米国	-	◎	◎
第I相 10039010試験	非盲検	日本人 癌性疼痛患者	日本	◎	◎	◎
第III相 10039060試験	無作為化二重盲検 プラセボ対照 交叉比較	日本人 癌性疼痛患者	日本	◎	◎	-
第III相 10039040試験	無作為化二重盲検 プラセボ対照 交叉比較	日本人 癌性疼痛患者	日本	◎	◎	-
第III相 10039050試験	非盲検 長期投与	日本人 癌性疼痛患者	日本	◎	◎	-

◎：評価資料

-：非検討もしくは評価の対象とせず

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

①日本人癌性疼痛患者を対象とした臨床第Ⅲ相比較試験（10039060試験）⁸⁾

対象患者：定時投与オピオイド鎮痛剤（経口モルヒネ換算で30～1,000mg/日相当量）が1週間以上投与され、オピオイド鎮痛剤によりコントロールされている突出痛を1日1～4回有し、患者日誌の記載及び痛みの評価が実施可能な日本人癌性疼痛患者

投与方法：定時投与オピオイド鎮痛剤として、経口モルヒネ換算で30mg/日以上 60mg/日未満相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者ではイーフェン50 μ g、経口モルヒネ換算で60mg/日以上 1,000mg/日以下相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者ではイーフェン100 μ gを開始用量とし、800 μ gを上限として用量漸増を行い、十分な除痛が得られ、耐えられない副作用がない用量を患者個々に決定した（用量漸増期間）。その後決定した用量の実薬6錠とプラセボ3錠を盲検下にて投与した（二重盲検期間）。

結果：投与後30分の疼痛強度変化量（主要評価項目）

投与後30分の疼痛強度変化量（PID₃₀）において、イーフェンはプラセボに対して有意な差を認めた。

投与後30分の疼痛強度変化量（PID₃₀）

投与群	例数	平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差	薬剤間の差 (95%信頼区間) ^{a)}	p値 ^{b)}
イーフェン	72	2.4±1.0	2.440±0.117	0.401 (0.165 - 0.637)	0.001
プラセボ	72	2.0±1.1	2.039±0.144		

a) 最小二乗平均値におけるイーフェンとプラセボの差(95%信頼区間)

b) 個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定

なお、本試験（10039060試験）に先行して実施した日本人癌性疼痛患者を対象とした比較臨床試験（10039040試験）では、主要評価項目である投与後30分の疼痛強度変化量でイーフェンのプラセボに対する優越性を検証することができなかった。この結果を受けて、本試験では、患者の適格性を判断する観察期間をイーフェン投与前に設け、用量漸増期間において適切なイーフェンの有効用量を決定することを目的に有効用量決定基準を変更し、二重盲検期間における投与回数を6回（実薬4錠、プラセボ2錠）から9回（実薬6錠、プラセボ3錠）に変更した。

(3) 臨床薬理試験

①単回投与（10039010試験）⁹⁾

日本人癌性疼痛患者20例を対象とし、イーフェン100 μ g（6例）、200 μ g（7例）又は400 μ g（7例）1錠をバックル部位に単回投与した場合の安全性を検討した。

その結果、試験期間中の死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は2例（好酸球性肺炎、肺炎）が認められたが、副作用とは評価されなかった。有害事象は、100 μ g群3例（50.0%）、200 μ g群7例（100.0%）、400 μ g群6例（85.7%）に認められ、そのうち副作用は100 μ g群2例（33.3%）、200 μ g群3例（42.9%）、400 μ g群3例（42.9%）であった。

呼吸に関連した重要な有害事象は7例7件（低酸素症2件、呼吸数減少4件、呼吸抑制1件）に認められた。そのうち低酸素症1例を除き、全てが副作用と評価され、副作用の発現には明らかな用量依存性は認められなかったが、イーフェン100 μ g投与時よりも高用量投与時で発現率が高い傾向がみられた。

グレード3と判断された低酸素症は、イーフェンとの関連は低いと評価され、その他の有害事象はいずれもグレード1及び2であった。したがって、イーフェンの投与量と呼吸に関連した副作用の重症度には明らかな用量依存性は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験
(つづき)

各臨床所見では副作用と評価された低酸素症、呼吸数減少及び呼吸抑制の症例のうち、1例を除き、全ての症例でグレード1の傾眠が認められた。その他の観察項目のめまい、悪心、嘔吐及び粘膜炎／口内炎は臨床的に有意な異常は認められなかった。バイタルサインの変化として呼吸数減少が4例認められた。SpO₂、12誘導心電図検査では、臨床的に有意な変化は認められなかった。

また、オピオイド鎮痛剤の副作用として知られている悪心、嘔吐、めまい、便秘では、副作用と評価されたのは便秘が1例のみであった。

以上のことから、イーフェンの100、200、400 μg単回投与において、忍容性が確認された。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量
反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①プラセボ対照二重盲検比較試験（10039060試験）⁸⁾

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照交叉比較試験
対象	強オピオイド鎮痛剤に対して忍容性に問題のない日本人癌性疼痛患者
主な登録基準	<p>〔観察期間〕</p> <p>(1) 組織学的又は細胞学的に診断された悪性の固形腫瘍又は血液腫瘍に起因する癌性疼痛を有する患者</p> <p>(2) 癌性疼痛に対し、経口モルヒネ換算で30～1000mg/日相当量の強オピオイド鎮痛剤を観察期間登録前7日以上定時投与され忍容性に問題なく、持続痛がコントロールされている患者</p> <p>(3) 通常レスキュー薬（経口、直腸内又は静脈内/皮下モルヒネ製剤、静脈内/皮下フェンタニル製剤又は経口オキシコドン製剤）によってコントロールされている突出痛を1日平均1回以上4回以下有する患者</p> <p>(4) 患者自身により患者日誌の記載及び痛みの評価が実施可能である患者</p> <p>〔用量漸増期間〕</p> <p>用量漸増登録前直近3回の評価において以下の基準を全て満たしている。</p> <p>(1) 通常レスキュー薬投与直前の疼痛強度（PI）が3回全て4以上であった患者</p> <p>(2) 通常レスキュー薬投与後60分のPIが投与直前に比較（疼痛強度変化率：PID₆₀%）して3回全て33%以上改善している患者</p> <p>(3) 通常レスキュー薬の種類、用法・用量を変更していない患者</p> <p>〔二重盲検期間〕</p> <p>(1) イーフェンの有効用量が用量漸増期間内に決定している患者</p>
主な除外基準	<p>〔観察期間〕</p> <p>(1) 口内炎（診察所見又は機能／症状）又は口内乾燥がグレード2～4に該当する患者</p> <p>(2) 15分以上持続する突出痛を有していない患者</p> <p>(3) 唾液腺部位への放射線療法を実施した既往歴を有する患者</p>
評価例数	<p>有効性評価例数：72例</p> <p>安全性評価例数：103例</p>
試験方法	<p>〔用量漸増期間〕</p> <p>1回の突出痛に対して定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の用量に応じてイーフェン50^{*1}又は100 μg^{*2}を開始用量とし、バックカル部位で溶解させた。開始用量における鎮痛効果が不十分な場合には一段階上の用量に上げて評価した。患者毎に有効用量^{*3}を決定するが、用量を上げる場合は50→100→200→400→600→800 μgの順に一段階ずつ漸増し、800 μgで十分な鎮痛効果が認められない場合は中止とした。なお、用量漸増では50、100及び200 μg錠を用い、同一規格の製剤を複数錠投与した。</p>

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験 (つづき)
2) 比較試験

① プラセボ対照二重盲検比較試験 (10039060試験) ⁸⁾ (つづき)

主要評価項目： ・投与後30分の疼痛強度変化量 (PID ₃₀) 最小二乗平均PID ₃₀ の薬剤間の差 (イーフェン-プラセボ) は0.401であり、プラセボに対するイーフェンの優越性が検証された。								
投与群	例数	平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差	薬剤間の差 (95%信頼区間) ^{a)}	p値 ^{b)}			
イーフェン	72	2.4±1.0	2.440±0.117	0.401 (0.165 - 0.637)	0.001			
プラセボ	72	2.0±1.1	2.039±0.144					
a) 最小二乗平均値におけるイーフェンとプラセボの差 (95%信頼区間) b) 個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定								
副次評価項目： ・投与後15、60分の疼痛強度変化量 (PID ₁₅ 、PID ₆₀) 最小二乗平均PID ₁₅ の薬剤間の差は0.138であり、薬剤間に有意差は認められなかった。一方、最小二乗平均PID ₆₀ の薬剤間の差は0.853であり、薬剤間に有意差が認められた。								
項目	投与群	例数	平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差	薬剤間の差 (95%信頼区間) ^{a)}	p値 ^{b)}		
PID ₁₅	イーフェン	72	1.2±0.7	1.254±0.090	0.138 (-0.037 - 0.313)	0.122		
	プラセボ	72	1.1±0.9	1.116±0.109				
PID ₆₀	イーフェン	72	3.5±1.4	3.517±0.164	0.853 (0.565 - 1.141)	<0.001		
	プラセボ	72	2.7±1.5	2.664±0.194				
a) 最小二乗平均値におけるイーフェンとプラセボの差 (95%信頼区間) b) 個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定								
・投与後15、30、60分の疼痛強度変化率 (PID ₁₅ %、PID ₃₀ %、PID ₆₀ %) 最小二乗平均PID ₁₅ %、PID ₃₀ %及びPID ₆₀ %の薬剤間の差は3.159、7.885、16.736であり、それぞれ薬剤間に有意差が認められた。								
項目	投与群	例数	平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差	薬剤間の差 (95%信頼区間) ^{a)}	p値 ^{b)}		
PID ₁₅ %	イーフェン	72	22.2±12.7	22.357±1.530	3.159 (0.179 - 6.138)	0.038		
	プラセボ	72	18.6±14.1	19.199±1.862				
PID ₃₀ %	イーフェン	72	42.7±15.3	43.133±1.747	7.885 (3.848 - 11.922)	<0.001		
	プラセボ	72	34.4±15.3	35.247±2.260				
PID ₆₀ %	イーフェン	72	60.8±18.9	61.588±2.122	16.736 (11.837 - 21.636)	<0.001		
	プラセボ	72	45.6±20.2	44.851±2.745				
a) 最小二乗平均値におけるイーフェンとプラセボの差 (95%信頼区間) b) 個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定								
・投与後15、30、60分の疼痛改善度 (PR ₁₅ 、PR ₃₀ 、PR ₆₀) PR ₁₅ 、PR ₃₀ 及びPR ₆₀ (平均値) は、それぞれ薬剤間に有意差が認められた。								
		要約統計量		疼痛改善度				
				PR ₁₅	PR ₃₀	PR ₆₀		
イーフェン	症例数			72	72	72		
	平均値±標準偏差			1.0±0.5	1.6±0.6	2.2±0.8		
	中央値(範囲)			1.0(0 - 3)	1.7(0 - 3)	2.2(0 - 4)		
プラセボ	症例数			72	72	72		
	平均値±標準偏差			0.8±0.5	1.3±0.6	1.7±0.8		
	中央値(範囲)			1.0(0 - 2)	1.2(0 - 3)	1.7(0 - 4)		
p値						0.014	<0.001	<0.001
p値：Wilcoxon順位和検定								

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験 (つづき) 2) 比較試験

① プラセボ対照二重盲検比較試験 (10039060試験) ⁸⁾ (つづき)

有効用量決定率及び有効用量の分布：
用量漸増投与例101例中75例 (74.3%) が有効用量を決定した。有効用量分布の平均値は、 $319.3 \pm 227.5 \mu\text{g}$ (標準偏差) であった。

有効用量決定率

投与例数	決定例数	決定率 (%)	決定率の95%信頼区間	決定までの投与期間 (平均値±標準偏差)	決定までの投与回数 (平均値±標準偏差)
101	75	74.3	64.6 - 82.4	6.5±4.3日	5.3±2.5回

有効用量の分布 (75例)

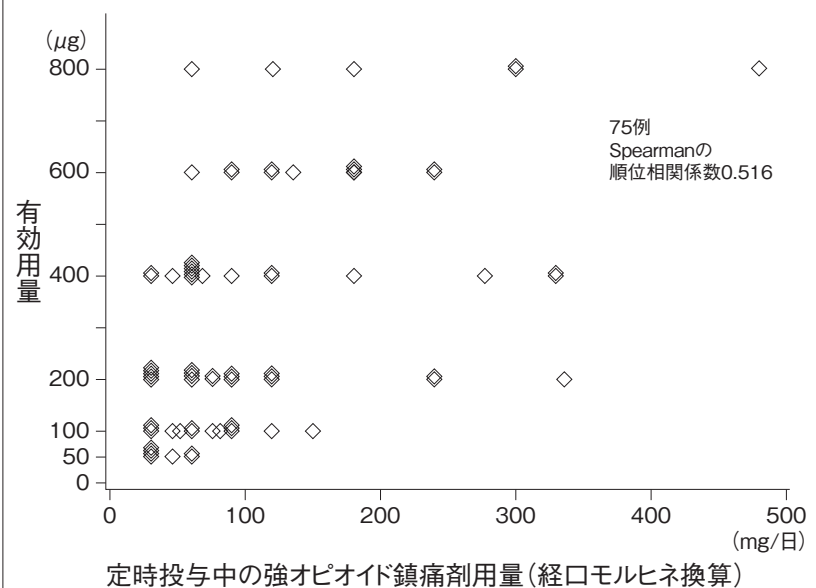
有効用量	50 μg	100 μg	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg
決定例数 (%)	7 (9.3)	14 (18.7)	20 (26.7)	17 (22.7)	11 (14.7)	6 (8.0)

定時投与中の強オピオイド鎮痛剤別の有効用量決定率：

定時投与中の強オピオイド鎮痛剤	投与例数	決定例数 (%)	95%信頼区間 (%)
モルヒネ製剤	5	3 (60.0)	14.7 - 94.7
オキシコドン製剤	43	31 (72.1)	56.3 - 84.7
フェンタニル製剤	48	37 (77.1)	62.7 - 88.0
2種類以上の強オピオイド製剤	5	4 (80.0)	28.4 - 99.5
合計	101	75 (74.3)	64.6 - 82.4

試験結果

定時投与中の強オピオイド鎮痛剤用量とイーフェン有効用量との関連性：
有効用量決定例75例において、用量漸増登録時に定時投与していた強オピオイド鎮痛剤の用量 (経口モルヒネ換算) とイーフェンの有効用量には、強い相関は認められなかった。



V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験 (つづき)
2) 比較試験

① プラセボ対照二重盲検比較試験 (10039060試験) ⁸⁾ (つづき)

試験結果	<p>通常レスキュー薬の追加投与状況： 72例を対象としたイーフェン又はプラセボ投与後の通常レスキュー薬の追加投与状況は、以下の通りであった。イーフェンとプラセボの相対リスクは0.387 (95%信頼区間：0.283 - 0.530) であった。</p>				
	イーフェン (410回)	86.8% (356回)	13.2% (54回)		
	プラセボ (203回)	66.0% (134回)	34.0% (69回)		
	(突出痛回数)	■ なし ■ あり		相対リスク:0.387 (95%信頼区間:0.283-0.530)	
	安全性：				
		副作用	用量漸増期間 (103例)	二重盲検期間 (73例)	全試験期間 (103例)
		副作用発現症例数(発現率)	38 (36.9)	14 (19.2)	43 (41.7)
	血液及び リンパ系障害	貧血	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.0)
	心臓障害	徐脈	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	胃腸障害	口唇炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	便秘	2 (1.9)	1 (1.4)	3 (2.9)	
	口内乾燥	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	
	悪心	4 (3.9)	2 (2.7)	5 (4.9)	
	口内炎	5 (4.9)	0 (0.0)	5 (4.9)	
	嘔吐	4 (3.9)	1 (1.4)	5 (4.9)	
一般・全身障害 及び投与部位 の状態	倦怠感	1 (1.0)	1 (1.4)	2 (1.9)	
	発熱	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
	口渇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	
臨床検査	血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
	血中カルシウム減少	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
	血中ブドウ糖増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	
	血中カリウム減少	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	
	血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
	呼吸数減少	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	
神経系障害	浮動性めまい	3 (2.9)	2 (2.7)	4 (3.9)	
	傾眠	20 (19.4)	6 (8.2)	23 (22.3)	
精神障害	多幸気分	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
腎及び 尿路障害	排尿困難	2 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.9)	
呼吸器、胸郭 及び縦隔障害	低酸素症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	
皮膚及び 皮下組織障害	皮膚乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	
	紅斑	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
	そう痒症	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.0)	
血管障害	低血圧	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験（つづき）

3) 安全性試験

①長期投与試験（10039050試験）¹⁰⁾

試験デザイン	多施設共同非盲検長期投与試験					
対象	本試験（10039050試験）に先行して実施した日本人癌性疼痛患者を対象とした比較臨床試験（10039040試験）を終了した患者でイーフェンの継続投与を希望し、継続投与が適当であると判断された患者（移行症例：51例）及び強オピオイド鎮痛剤を定時投与し、オピオイド鎮痛剤に対して忍容性に問題のない新規登録患者（新規症例：31例）					
主な登録基準	〔新規症例の用量漸増期間〕 (1) 組織学的又は細胞学的に診断された悪性の固形腫瘍又は血液腫瘍に起因する癌性疼痛を有する患者 (2) 癌性疼痛に対し、経口モルヒネ換算で30～1000mg/日相当量の強オピオイドを用量漸増登録前7日以上定時投与され忍容性に問題なく、持続痛がコントロールされている患者 (3) 通常レスキュー薬（経口、直腸内又は静脈内/皮下モルヒネ製剤、静脈内フェンタニル製剤又は経口オキシコドン製剤）によってコントロールされている突出痛を1日平均1～4回（毎日でなくても可）有する患者 (4) 患者自身により患者日誌の記載及び痛みの評価が実施可能である患者					
主な除外基準	〔新規症例〕 (1) 口内炎（診察所見又は機能/症状）又は口内乾燥がグレード2～4に該当する患者 (2) 唾液腺部位への放射線療法を実施した既往歴を有する患者 (3) 癌に起因する突出痛を有さない患者					
評価例数	長期有効性評価例数：74例 長期安全性評価例数：75例					
試験方法	〔新規症例の用量漸増期間〕 新規症例では、1回の突出痛に対して定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の用量に応じてイーフェン50 ^{*1} 又は100 μ g ^{*2} を開始用量とし、バックル部位で溶解させた。開始用量における鎮痛効果が不十分な場合には一段階上の用量に上げて評価した。患者毎に有効用量 ^{*3} を決定するが、用量を上げる場合は50→100→200→400→600→800 μ gの順に一段階ずつ漸増し、800 μ gで十分な鎮痛効果が認められない場合は中止とした。なお、用量漸増では50及び200 μ g錠を用い、同一規格の製剤を複数錠投与した。 〔長期投与期間〕 新規症例は決定した有効用量、また移行症例では先行試験の有効用量を1錠ずつ投与した（最長3ヵ月間）。用量は必要に応じて増減した。投与後に患者によるイーフェンの突出痛に対する疼痛強度（PI）などの評価を実施した。 〔継続投与期間〕 患者が継続投与を希望した場合、長期投与期間終了時の用量を基本に引き続き継続投与した。用量は必要に応じて増減した。投与方法、観察方法等は長期投与期間と同様とした。 ^{*1} 経口モルヒネ換算30～<60mg/日相当量の場合：イーフェン50 μ g（フェンタニルとして50 μ g） ^{*2} 経口モルヒネ換算60～1000mg/日相当量の場合：イーフェン100 μ g（フェンタニルとして100 μ g） ^{*3} 有効用量：評価可能な3回の突出痛のうち、2回有効であった用量 有効：以下の基準を全て満たす場合。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>・イーフェン投与後30分のPIが開始時に比べて改善</td></tr> <tr><td>・イーフェン投与後30分のPRが「2=痛みが適度に軽減した」以上</td></tr> <tr><td>・イーフェン投与後30分の除痛に対する満足度（満足のいく程度の痛みの軽減）「あり」</td></tr> <tr><td>・イーフェン投与後、通常レスキュー薬を追加投与していない</td></tr> <tr><td>・許容できない副作用が発現していない</td></tr> </table> 無効：有効基準を1つでも満たさない場合	・イーフェン投与後30分のPIが開始時に比べて改善	・イーフェン投与後30分のPRが「2=痛みが適度に軽減した」以上	・イーフェン投与後30分の除痛に対する満足度（満足のいく程度の痛みの軽減）「あり」	・イーフェン投与後、通常レスキュー薬を追加投与していない	・許容できない副作用が発現していない
・イーフェン投与後30分のPIが開始時に比べて改善						
・イーフェン投与後30分のPRが「2=痛みが適度に軽減した」以上						
・イーフェン投与後30分の除痛に対する満足度（満足のいく程度の痛みの軽減）「あり」						
・イーフェン投与後、通常レスキュー薬を追加投与していない						
・許容できない副作用が発現していない						

(5) 検証的試験 (つづき)
3) 安全性試験

①長期投与試験 (10039050試験) ¹⁰⁾ (つづき)

評価項目	長期投与時の安全性、長期投与期間及び継続投与期間における評価時点ごとの疼痛強度変化量 (PID) など																																																								
試験結果	<p>有効性の評価： 長期投与期間のPID₃₀ (平均値) は2.4~3.1、PID₆₀ (平均値) は3.3~4.3であった。また、継続投与期間のPID₃₀ (平均値) は3.3~5.4であった。 イーフェンの用量を適宜増減することにより、投与期間が長くなることに伴う効果の低下傾向は認められなかった。</p> <p>・長期投与期間におけるPID₃₀、PID₆₀の推移</p> <table border="1"> <caption>長期投与期間におけるPID₃₀、PID₆₀の推移</caption> <thead> <tr> <th>投与期間</th> <th>PID₆₀ (平均値±標準偏差)</th> <th>PID₃₀ (平均値±標準偏差)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1回目</td> <td>3.3±1.7 (73)</td> <td>2.4±1.7 (74)</td> </tr> <tr> <td>0~2週</td> <td>3.6±1.9 (1,334)</td> <td>2.5±1.5 (1,388)</td> </tr> <tr> <td>2~4週</td> <td>3.9±1.9 (1,415)</td> <td>2.7±1.6 (1,498)</td> </tr> <tr> <td>4~6週</td> <td>4.0±1.9 (1,273)</td> <td>2.8±1.7 (1,303)</td> </tr> <tr> <td>6~8週</td> <td>4.2±1.8 (1,186)</td> <td>2.9±1.7 (1,203)</td> </tr> <tr> <td>8~10週</td> <td>4.3±1.8 (1,087)</td> <td>2.9±1.8 (1,122)</td> </tr> <tr> <td>10~12週</td> <td>4.3±1.9 (952)</td> <td>3.1±1.8 (991)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・継続投与期間におけるPID₃₀の推移</p> <table border="1"> <caption>継続投与期間におけるPID₃₀の推移</caption> <thead> <tr> <th>投与期間</th> <th>PID₃₀ (平均値±標準偏差)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1回目</td> <td>3.3±1.7 (38)</td> </tr> <tr> <td>0~4週</td> <td>3.4±1.8 (1,740)</td> </tr> <tr> <td>4~8週</td> <td>3.4±1.6 (1,259)</td> </tr> <tr> <td>8~12週</td> <td>3.9±1.6 (1,174)</td> </tr> <tr> <td>12~16週</td> <td>3.8±1.6 (1,122)</td> </tr> <tr> <td>16~20週</td> <td>3.4±1.3 (695)</td> </tr> <tr> <td>20~24週</td> <td>3.5±1.0 (445)</td> </tr> <tr> <td>24~28週</td> <td>3.7±1.2 (290)</td> </tr> <tr> <td>28~32週</td> <td>3.7±1.7 (275)</td> </tr> <tr> <td>32~36週</td> <td>3.3±1.0 (221)</td> </tr> <tr> <td>36~40週</td> <td>3.5±1.1 (243)</td> </tr> <tr> <td>40~44週</td> <td>3.4±1.1 (240)</td> </tr> <tr> <td>44~48週</td> <td>3.5±1.5 (192)</td> </tr> <tr> <td>48~52週</td> <td>4.8±1.7 (58)</td> </tr> <tr> <td>52~56週</td> <td>5.4±0.7 (45)</td> </tr> </tbody> </table>	投与期間	PID ₆₀ (平均値±標準偏差)	PID ₃₀ (平均値±標準偏差)	1回目	3.3±1.7 (73)	2.4±1.7 (74)	0~2週	3.6±1.9 (1,334)	2.5±1.5 (1,388)	2~4週	3.9±1.9 (1,415)	2.7±1.6 (1,498)	4~6週	4.0±1.9 (1,273)	2.8±1.7 (1,303)	6~8週	4.2±1.8 (1,186)	2.9±1.7 (1,203)	8~10週	4.3±1.8 (1,087)	2.9±1.8 (1,122)	10~12週	4.3±1.9 (952)	3.1±1.8 (991)	投与期間	PID ₃₀ (平均値±標準偏差)	1回目	3.3±1.7 (38)	0~4週	3.4±1.8 (1,740)	4~8週	3.4±1.6 (1,259)	8~12週	3.9±1.6 (1,174)	12~16週	3.8±1.6 (1,122)	16~20週	3.4±1.3 (695)	20~24週	3.5±1.0 (445)	24~28週	3.7±1.2 (290)	28~32週	3.7±1.7 (275)	32~36週	3.3±1.0 (221)	36~40週	3.5±1.1 (243)	40~44週	3.4±1.1 (240)	44~48週	3.5±1.5 (192)	48~52週	4.8±1.7 (58)	52~56週	5.4±0.7 (45)
投与期間	PID ₆₀ (平均値±標準偏差)	PID ₃₀ (平均値±標準偏差)																																																							
1回目	3.3±1.7 (73)	2.4±1.7 (74)																																																							
0~2週	3.6±1.9 (1,334)	2.5±1.5 (1,388)																																																							
2~4週	3.9±1.9 (1,415)	2.7±1.6 (1,498)																																																							
4~6週	4.0±1.9 (1,273)	2.8±1.7 (1,303)																																																							
6~8週	4.2±1.8 (1,186)	2.9±1.7 (1,203)																																																							
8~10週	4.3±1.8 (1,087)	2.9±1.8 (1,122)																																																							
10~12週	4.3±1.9 (952)	3.1±1.8 (991)																																																							
投与期間	PID ₃₀ (平均値±標準偏差)																																																								
1回目	3.3±1.7 (38)																																																								
0~4週	3.4±1.8 (1,740)																																																								
4~8週	3.4±1.6 (1,259)																																																								
8~12週	3.9±1.6 (1,174)																																																								
12~16週	3.8±1.6 (1,122)																																																								
16~20週	3.4±1.3 (695)																																																								
20~24週	3.5±1.0 (445)																																																								
24~28週	3.7±1.2 (290)																																																								
28~32週	3.7±1.7 (275)																																																								
32~36週	3.3±1.0 (221)																																																								
36~40週	3.5±1.1 (243)																																																								
40~44週	3.4±1.1 (240)																																																								
44~48週	3.5±1.5 (192)																																																								
48~52週	4.8±1.7 (58)																																																								
52~56週	5.4±0.7 (45)																																																								

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験 (つづき)

3) 安全性試験

①長期投与試験 (10039050試験)¹⁰⁾ (つづき)

試験結果	<p>・長期及び継続投与期間におけるイーフェン投与状況 長期有効性評価例74例を対象とした長期及び継続投与の投与期間の平均値は124.0±117.1日 (標準偏差)、投与回数の平均値は221.5±327.5回 (標準偏差) であった。</p>					
	決定有効用量 (μg)	増・減量の推移 (μg)	例数 (%)	決定有効用量 (μg)	増・減量の推移 (μg)	例数 (%)
	50 (5例)	50	1 (1.4)	400 (7例)	400	4 (5.4)
		50→100	1 (1.4)		400→600	2 (2.7)
		50→100→200	3 (4.1)		400→600→400	1 (1.4)
	100 (21例)	100	8(10.8)	600 (12例)	600	6 (8.1)
		100→200	8(10.8)		600→400	1 (1.4)
		100→200→400	2 (2.7)		600→400→200	1 (1.4)
		100→200→400→600	3 (4.1)		600→800	3 (4.1)
	200	7 (9.5)	600→800→600→800		1 (1.4)	
200 (27例)	200→400	6 (8.1)	800 (2例)	800	1 (1.4)	
	200→400→200	1 (1.4)		800→600→800	1 (1.4)	
	200→400→200→400	1 (1.4)	※決定有効用量は200μg			
	200→400→200→400→200	1 (1.4)				
	200→400→600	7 (9.5)				
	200→400→600→800	2 (2.7)				
	200→400→600→800→600	1 (1.4)				
	800*→200→400	1 (1.4)				
	<p>・イーフェン決定有効用量から初回増量までの期間 長期有効性評価例74例を対象にしてKaplan-Meier法を用いてイーフェン決定有効用量から初回増量までの期間の解析を行った結果、増量までの中央値は42.0日 (95%信頼区間：29.0 - 72.0日) であった。</p>					

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験 (つづき)
3) 安全性試験

①長期投与試験 (10039050試験)¹⁰⁾ (つづき)

安全性：		用量漸増期間 (31例)	長期及び継続投与期間 (75例)
		副作用発現症例数(発現率)	
血液及び リンパ系障害	貧血	1(3.2)	0(0.0)
	心臓障害		
	上室性期外収縮	0(0.0)	1(1.3)
	心室性期外収縮	0(0.0)	1(1.3)
胃腸障害	便秘	0(0.0)	5(6.7)
	口内乾燥	0(0.0)	1(1.3)
	悪心	1(3.2)	8(10.7)
	口内炎	1(3.2)	4(5.3)
	嘔吐	2(6.5)	4(5.3)
一般・全身障害 及び 投与部位の状態	薬物耐性	0(0.0)	1(1.3)
傷害、中毒及び 処置合併症	転倒・転落	1(3.2)	0(0.0)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(1.3)
	血中ビリルビン増加	0(0.0)	1(1.3)
	血中ブドウ糖増加	0(0.0)	1(1.3)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(2.7)
	尿中ブドウ糖陽性	0(0.0)	1(1.3)
	尿中蛋白陽性	1(3.2)	0(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	1(1.3)
	尿中ウロビリノーゲン増加	0(0.0)	1(1.3)
神経系障害	浮動性めまい	0(0.0)	6(8.0)
	傾眠	1(3.2)	11(14.7)
精神障害	譫妄	0(0.0)	1(1.3)
	幻覚	0(0.0)	1(1.3)
皮膚及び 皮下組織障害	紅斑	0(0.0)	1(1.3)
	そう痒症	1(3.2)	0(0.0)
血管障害	ほてり	0(0.0)	1(1.3)

試験結果

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

[使用成績調査]

2013年11月の販売開始直後から2年間、以下の使用成績調査を実施した。

対象	本調査の登録期間内に本剤の使用を開始する患者	
重点調査項目	依存性、呼吸抑制、意識障害、ショック・アナフィラキシー、痙攣	
調査方法	中央登録方式	
観察期間	本剤使用開始から2カ月(2カ月以内に本剤の使用を中止した場合は使用開始から使用中止時まで)	
目標症例数	500例	
収集症例数	504例	
安全性解析対象症例数	502例	
有効性解析対象症例数	497例	
結果	副作用発現率は 16.1% (81/502例、120件)であり、重点調査項目の発現状況は、依存性1例、呼吸抑制1例、意識障害6例であり、ショック・アナフィラキシー及び痙攣は認めなかった。	
	主な副作用の発現状況	
	副作用の種類(基本語)	発現例数(%)
	傾眠	39 (7.8%)
	悪心	22 (4.4%)
	便秘	14 (2.8%)
口内炎	11 (2.2%)	
嘔吐	10 (2.0%)	
	MedDRA/J version (20.0)	

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

フェンタニル、オキシコドン塩酸塩、モルヒネ塩酸塩水和物及びモルヒネ塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位：主に中枢神経系

2) 作用機序 (*in vitro*)¹¹⁾

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現させた各オピオイド受容体結合試験の結果、フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して δ オピオイド受容体及び κ オピオイド受容体に比べ120~220倍高い親和性が示されたことから、 μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられる。

ヒトの μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対する親和性

K _i 値 (nM)		
μ	δ	κ
0.7±0.3	152.7±38.3	84.8±19.4

平均値±標準誤差

K_i: 阻害定数

実験方法：ヒトの μ オピオイド受容体、 δ オピオイド受容体及び κ オピオイド受容体を発現させた各CHO細胞を用いて、それぞれ³H]DAMGO、³H]Cl-DPDPE及び³H]U69.593をリガンドとしてフェンタニルの各オピオイド受容体への結合阻害作用を検討した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 機械的侵害刺激試験 (マウス)¹²⁾

テールクランプ試験において、フェンタニルの鎮痛作用 (皮下投与のED₅₀値は80 μ g/kg) は、投与後4分以内に発現し、10~15分で最大に達し、45分後には消失するのに対し、モルヒネ (皮下投与のED₅₀値は15mg/kg) は投与後15分以内に発現し、45分で最大に達した。フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネより速く発現し、持続時間は短かった。

2) 機械的侵害刺激及び化学的侵害刺激試験 (ラット)¹³⁾

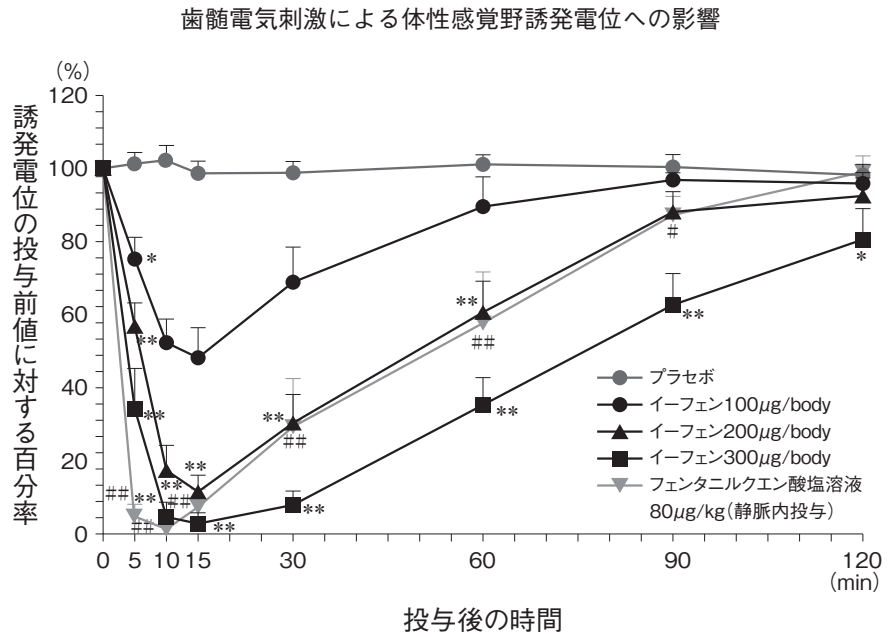
テールプレッシャー試験及びブラジキニン誘発疼痛試験において、フェンタニルは用量依存的な鎮痛作用を示し皮下投与のED₅₀値はそれぞれ20 μ g/kg及び8 μ g/kgであった。

3) 電氣的侵害刺激試験 (ウサギ)¹⁴⁾

歯髄電気刺激による体性感覚野誘発電位を指標に鎮痛作用を経時的に検討したところ、誘発電位の投与前値に対する百分率は、イーフェン100、200及び300 μ g/bodyを口腔粘膜投与後15分にそれぞれ最低の48.4%、11.8%及び3.2%まで抑制され、用量依存的な鎮痛作用が認められた。一方、フェンタニルクエン酸塩溶液80 μ g/kg静脈内投与では投与後10分に最低の1.9%まで抑制された。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)



実験方法：体性感覚野に銀球単極電極を、歯髄にステンレス製双極電極を植え込んだウサギを用いて、歯髄電気刺激により生じる体性感覚野誘発電位を指標として、イーフェン（100、200、300 µg/body、口腔粘膜投与）及びフェンタニルクエン酸塩溶液（80 µg/kg、静脈内投与）の鎮痛作用をプラセボ（口腔粘膜投与）を対照として検討した。

4) 耐性 (ラット) ¹⁵⁾

ラットのテールフリック試験で、フェンタニル（40 µg/kg、1日2回）を4日間反復皮下投与すると、フェンタニルの鎮痛作用に耐性が発現することから、フェンタニルの高用量反復投与により鎮痛作用に耐性が発現する可能性が示唆される。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ-1. (3) 1) 健康成人における単回バックル投与時の血清中濃度」の項参照

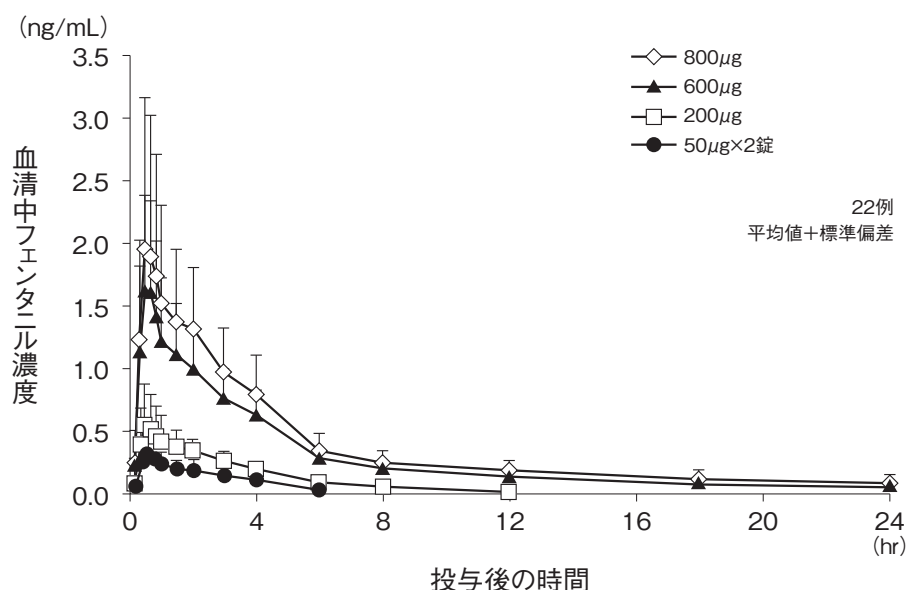
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) ①健康成人における単回バックル投与時の血清中濃度 (30分で嚥下した場合)¹⁶⁾

海外在住日本人健康成人22例におけるイーフェン50 μ g \times 2錠、200、600及び800 μ gを単回バックル投与(30分で嚥下)で無作為化非盲検4期交叉試験したときの血清中フェンタニル濃度は、投与後速やかに上昇し、投与量にかかわらず投与後35~40分に t_{max} (中央値)が観察された。その後血清中フェンタニル濃度は、初期の速やかな減少とそれに引き続く比較的緩慢な減少と最終相に続く緩やかな減衰パターンを示し、投与後36時間でほとんど定量下限値(0.05ng/mL)以下となった。

血清中フェンタニル濃度はイーフェンの用量に依存した増加を示した。

単回バックル投与時の血清中フェンタニル濃度の推移(30分で嚥下した場合)



単回バックル投与時の血清中フェンタニルの薬物動態パラメータ(30分で嚥下した場合)

薬物動態パラメータ	50 μ g \times 2錠 (22例)	200 μ g (22例)	600 μ g (22例)	800 μ g (22例)
C_{max} (ng/mL)	0.357 \pm 0.160	0.627 \pm 0.292	1.885 \pm 0.723	2.336 \pm 1.058
$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot hr/mL)	1.252 \pm 0.369 ^{a)}	2.037 \pm 0.671	7.999 \pm 2.737	10.441 \pm 4.452
t_{max} (hr) ^{b)}	0.585 (0.330 - 2.000)	0.670 (0.330 - 2.000)	0.670 (0.330 - 2.000)	0.670 (0.330 - 3.000)
$t_{1/2}$ (hr)	3.369 \pm 2.705 ^{a)}	3.035 \pm 1.636	10.174 \pm 5.419	10.487 \pm 5.193

平均値 \pm 標準偏差 a) 21例 b) 中央値(範囲)

錠剤を投与した30分後にも依然錠剤の一部が残存していれば、被験者は嚥下するように指示され、必要に応じて水で嚥下した。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

②健康成人における単回バツカル投与時の血清中濃度 (嚥下しなかった場合)¹⁷⁾

海外在住日本人健康成人23例におけるイーフェン100、200、400及び800 μ gを単回バツカル投与 (嚥下しなかった場合) で無作為化非盲検4期交叉試験したときの血清中フェンタニルの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

血清中フェンタニル濃度はイーフェンの用量に依存した増加を示した。

単回バツカル投与時の血清中フェンタニルの薬物動態パラメータ (嚥下しなかった場合)

薬物動態パラメータ	100 μ g (21例)	200 μ g (21例)	400 μ g (22例)	800 μ g (21例)
C _{max} (ng/mL)	0.45±0.17	0.91±0.22	1.62±0.43	2.99±0.80
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.86±0.47 (16例)	4.21±0.95 (19例)	9.18±2.24 (18例)	17.44±3.88 (20例)
t _{max} (hr) ^{a)}	1.5 (0.50 - 3.00)	1.5 (0.50 - 3.00)	1.5 (0.50 - 2.00)	1.5 (0.50 - 3.00)
t _{1/2} (hr)	2.60±0.940 (16例)	5.56±3.236 (19例)	10.44±3.576 (18例)	10.06±2.954 (20例)

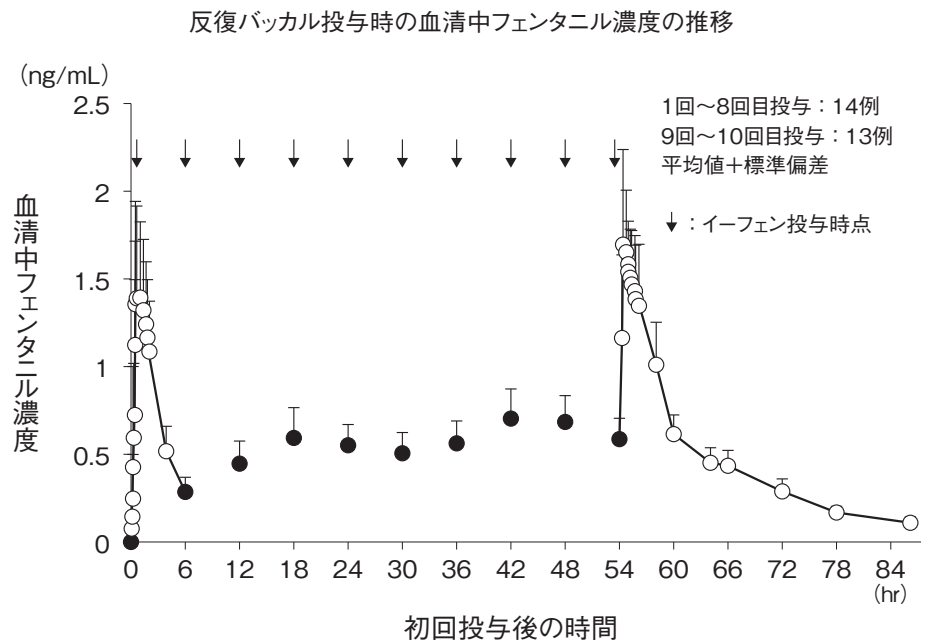
平均値±標準偏差 a) 中央値 (範囲)

錠剤を投与した10分後に薬剤が残っている場合には、薬剤を崩壊させるため投与部位を5分間マッサージし、その後はそのままの状態とした。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

2) 健康成人における反復投与時の血清中濃度¹⁸⁾

海外在住日本人健康成人14例におけるイーフェン400 μ gを6時間ごとに10回反復バツカル投与した時、初回投与時及び最終(10回目)投与時の血清中フェンタニルの C_{max} 及び AUC_{0-6} は反復投与によって上昇を認めた。血清中フェンタニル濃度(投与直前のフェンタニル濃度：トラフ値、図の●)は投与を繰り返すことによって上昇したが、8回目投与までに定常状態に達していると考えられた。



反復バツカル投与時の血清中フェンタニルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	初回投与時 (14例)	最終(10回)投与時 (13例)
C_{max} (ng/mL)	1.702 \pm 0.489	1.972 \pm 0.418
$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot hr/mL)	NA	16.085 \pm 2.263
AUC_{0-6} (ng \cdot hr/mL)	4.458 \pm 1.135	6.805 \pm 0.902
t_{max} (hr) ^{a)}	0.833 (0.500 - 1.833)	0.500 (0.250 - 2.000)
$t_{1/2}$ (hr)	NA	10.29 \pm 1.53

平均値 \pm 標準偏差 a) 中央値(範囲) NA=Not Applicable

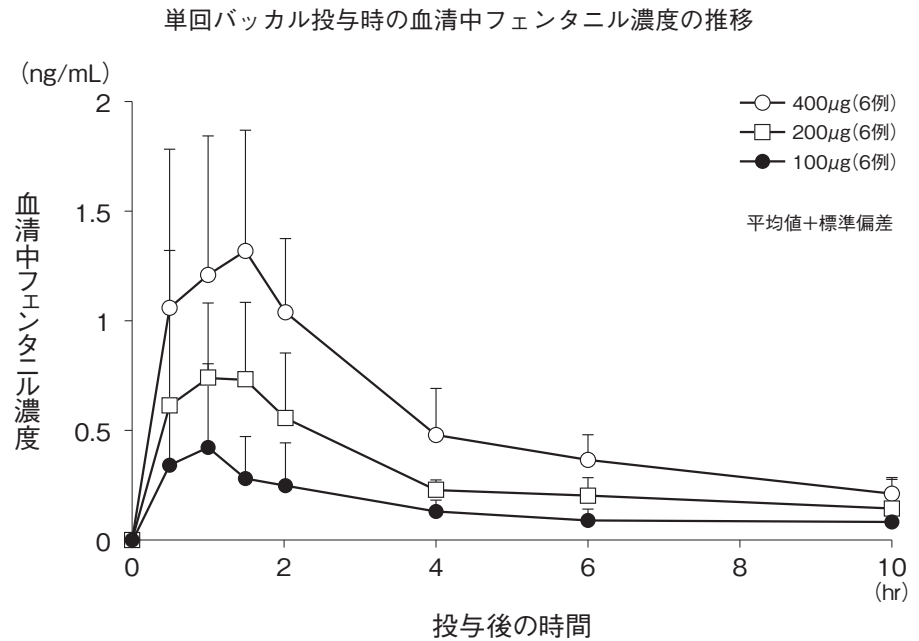
錠剤を投与した10分後に薬剤が残っている場合には、薬剤を崩壊させるため投与部位を5分間マッサージし、その後はそのままの状態とした。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

3) 癌性疼痛患者における単回投与時の血清中濃度⁹⁾

日本人癌性疼痛患者21例におけるイーフェン100、200及び400 μ gを単回バツカル投与 (うち評価可能例として各投与群6例) したときの血清中フェンタニル濃度は速やかに上昇し、投与後0.75~1.5時間に C_{max} に達した後、 $t_{1/2}$ は5.03~7.69時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に応じて増加した。癌性疼痛患者と日本人健康成人 (海外在住) の血清中フェンタニルの薬物動態パラメータは同様の値を示した。



単回バツカル投与時の血清中フェンタニルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	100 μ g (6例)	200 μ g (6例)	400 μ g (6例)
C_{max} (ng/mL)	0.464 \pm 0.363	0.939 \pm 0.596	1.553 \pm 0.665
$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot hr/mL)	2.461 \pm 1.136	3.429 \pm 1.100 ^{a)}	7.264 \pm 1.758
t_{max} (hr) ^{b)}	0.75 (0.5 - 1)	1.25 (0.5 - 1.5)	1.50 (0.5 - 2)
$t_{1/2}$ (hr)	7.69 \pm 5.67	5.03 \pm 1.00 ^{a)}	5.25 \pm 1.87

平均値 \pm 標準偏差 a) 5例 b) 中央値 (範囲)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

4) 単錠と複数錠の生物学的同等性¹⁹⁾

海外在住日本人健康成人26例にイーフェン200 μ g \times 1錠及び50 μ g \times 4錠を単回バツカル投与で無作為化非盲検2期交叉試験をした時、投与方法間の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比の90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準 (90%信頼区間: 0.80 - 1.25) を満たした。

単錠又は複数錠の単回バツカル投与時の血清中フェンタニルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	A: イーフェン 200 μ g \times 1錠 (26例)	B: イーフェン 50 μ g \times 4錠 (26例)	B/A (90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	0.608 \pm 0.245	0.620 \pm 0.247	1.030 (0.864 - 1.226)
AUC_{0-t} (ng \cdot hr/mL)	1.988 \pm 0.751	2.091 \pm 1.016	1.024 (0.882 - 1.188)

平均値 \pm 標準偏差 AUC_{0-t} : 0時間からフェンタニル濃度が測定された最終測定時点までのAUC
錠剤を投与した30分後にも依然錠剤の一部が残存していれば、被験者は嚥下するように指示され、必要に応じて水で嚥下した。
投与方法、投与順序及び投与時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析モデルを用いて C_{max} 及び AUC_{0-t} を解析した。

5) 口内炎の有無による影響 (外国人のデータ)²⁰⁾

癌性疼痛患者16例 (口内炎あり^{*1} 8例、口内炎なし8例) にイーフェン200 μ gを単回バツカル投与したときの血漿中フェンタニルの薬物動態パラメータは、口内炎を有する患者と有さない患者で比較したところ、口内炎を有する患者の AUC_{0-8} は口内炎を有さない患者より若干高くなる傾向がみられたものの、 C_{max} に差はなかった。

^{*1}: 口内炎を有する患者の口内炎 (診察所見) は8例がグレード1、口内炎 (機能/症状) は7例がグレード1、1例がグレード2

口内炎の有無別における単回バツカル投与時の血漿中フェンタニルの薬物動態パラメータ

患者群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$AUC_{0-t_{max}}$ ^{*2} (ng \cdot hr/mL)	AUC_{0-8} (ng \cdot hr/mL)
口内炎あり (8例)	1.14 (0.26 - 2.69)	25.0 (15.00 - 45.00)	0.17 (0.04 - 0.52)	2.05 (1.16 - 3.83)
口内炎なし (8例)	1.21 (0.21 - 2.34)	22.5 (10.00 - 121.00)	0.20 (0.00 - 0.65)	1.55 (0.74 - 3.07)

中央値 (範囲) ^{*2} t_{max} : 口内炎のない患者から算出した t_{max} の中央値
口内炎ありの場合は口内炎のあるバツカル部位に投与した。また投与後30分経過しても錠剤が残存している場合は、水とともに飲み込むことを可能とした。

6) 高齢者における薬物動態 (外国人のデータ)²¹⁾

61歳以上の高齢患者 (4例) にフェンタニル10 μ g/kgを静脈内投与したとき、50歳未満の患者 (5例) に比べて $t_{1/2}$ の明らかな延長 (高齢: 945min、50歳未満: 265min)、高い血清中フェンタニル濃度、クリアランスの明らかな減少が認められた (高齢: 275mL/min、50歳未満: 991mL/min)。

7) 肝障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)²²⁾

肝硬変患者 (8例) と肝腎機能の正常な患者 (13例) にフェンタニルを静脈内投与 (5 μ g/kg) したとき、フェンタニルの薬物動態パラメータは両者にほとんど差がなかった。

8) 腎障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)²³⁾

腎不全患者8例にフェンタニル25 μ g/kgを静脈内投与したとき、フェンタニルの全身クリアランス (CL) と血液尿素窒素値 (BUN) には負の相関が認められた²³⁾。したがって、BUNが高値を示す腎障害患者ではCLが低下し血清中濃度が上昇する可能性がある。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	<p>（外国人のデータ）</p> <p>イーフェン400 μgをバツカル投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は約65%であった⁷⁾。</p>
(4) 消失速度定数	<p>日本人健康成人22例を対象にイーフェン100 (50 $\mu\text{g} \times 2$錠)、200、600及び800 μgを単回バツカル投与したときの消失速度定数 (λ_z) はそれぞれ0.274 \pm 0.106 (21例)、0.274 \pm 0.097、0.093 \pm 0.061及び0.090 \pm 0.063 hr^{-1}であった（平均値 \pm 標準偏差)¹⁶⁾。</p>
(5) クリアランス	<p>CL/F : 58.6 \pm 17.9L/hr（日本人癌性疼痛患者6例にイーフェン400 μgを単回バツカル投与）⁹⁾</p> <p style="text-align: right;">（平均値 \pm 標準偏差）</p>
(6) 分布容積	<p>Vd/F : 428.9 \pm 137.4L（日本人癌性疼痛患者6例にイーフェン400 μgを単回バツカル投与）⁹⁾</p> <p style="text-align: right;">（平均値 \pm 標準偏差）</p>
(7) 血漿蛋白結合率	<p>平衡透析法によって求めた<i>in vitro</i>ヒト血漿蛋白結合率（最終濃度10ng/mL）は84.4%であり、4%ヒトアルブミン及び0.063%ヒトα_1-酸性糖蛋白との結合率はそれぞれ46%及び44%であった²⁴⁾。</p>
3. 吸収	
	<p>（外国人のデータ）</p> <p>イーフェンをバツカル投与したとき、フェンタニルは速やかに吸収され、絶対的BAは約65%であった⁷⁾。この急峻なフェンタニルの吸収プロファイルは主に、口腔粘膜からの初期の速やかな吸収の結果であり、単回投与後約50分で最高血漿中濃度に達した。総投与量の約50%が口腔粘膜を經由して速やかに吸収され、未吸収分である残りの50%のフェンタニルは、その後消化管に移行して吸収されるものの大きな初回通過効果を受け、最終的にその約1/3（総投与量の約1/6）が消化管から吸収されたものと考えられる。</p>

4. 分布

(1) 血液－
脳関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁵⁾

[¹⁴C]フェンタニル(100 μg/kg)をラットに口腔粘膜経由で投与したとき、フェンタニル未変化体がすみやかに脳内に移行したことから、フェンタニルは血液－脳関門を通過すると考えられる。

(2) 血液－
胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁶⁾

妊娠している雌性ヒツジに50、75及び100 μgのフェンタニルを静脈内に単回投与したとき、フェンタニルは胎盤を通過し、胎児の血漿中濃度は投与5分後に最大濃度に到達した後、60分まで母獣血漿中の約40%の濃度で推移したことが報告されている。

(3) 乳汁への移行性

(外国人のデータ)

健康な分娩中(妊娠37～41週間)の女性にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与(総投与量: 50～400 μg)したとき、分娩後4及び24時間後の乳汁中にわずかではあるが、フェンタニルが移行することが報告されている²⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>²⁸⁾

イヌに麻酔下で [³H]フェンタニルクエン酸塩 (10 μg/kg) を静脈内投与した後の脳槽内の髄液中フェンタニル未変化体は、2～10分に最高濃度に到達した後、血漿中濃度と平行(平均すると血漿中濃度の約46%)して減衰した。

(5) その他の組織への
移行性

該当資料なし

<参考>²⁹⁾

[¹⁴C] フェンタニル (100 μg/kg) をラットに口腔粘膜経由で投与したとき、投与後5分で投与部位である口腔内から全身組織への放射能の移行がみられ、投与後30分では全身の放射能濃度は更に上昇した。ハーダー氏腺、睪臓、脾臓及び腎臓皮質が高く、次いで褐色脂肪、胸腺、脊髄及び唾液腺が高く、大脳、舌体、心筋、肺及び肝臓もこれらと同程度の放射能濃度であった。投与後24時間では全身の放射能濃度は減少し、盲腸内容物が高かった他、唾液腺、肝臓及び腎臓皮質に放射能が認められ、その他の組織ではほとんど消失した。

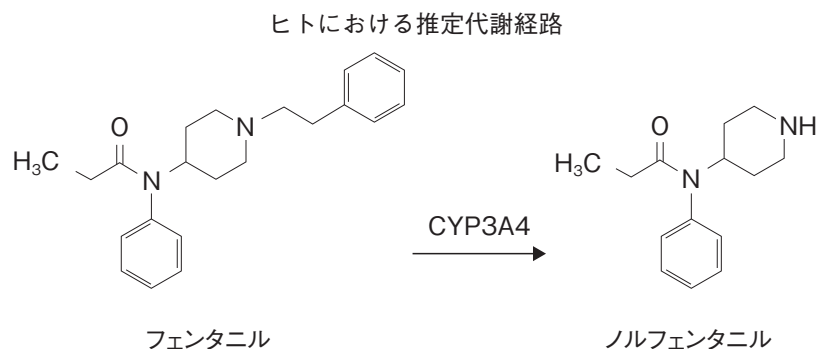
VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(ヒト、*in vitro*)

フェンタニルは肝臓と小腸粘膜においてCYP3A4によって主としてノルフェンタニルへ代謝される³⁰⁾。また、動物試験において、ノルフェンタニルの薬理活性はほとんど認められていない³¹⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

1) CYP3A4阻害薬または誘導薬により受ける影響 (外国人データ)³²⁻³⁴⁾

リトナビル (200mgを1日3回) を3日間経口投与した後、静脈内投与 (5 μ g/kg) したフェンタニルのクリアランスは33%に低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は2.7倍に上昇した³²⁾。一方、イトラコナゾール (200mg/日を4日間反復経口投与) は、静脈内投与 (3 μ g/kg) したフェンタニルの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった³³⁾。

リファンピシン (経口投与600mg) を併用投与したとき、口腔粘膜投与したフェンタニルのAUCは約1/3に減少し、CL/Fは約2倍に増加し、BAは1/2以下に減少した。また、トロレアンドマイシン (経口投与500mg) を併用投与したとき、フェンタニルのAUCが約2倍に上昇し、代謝物ノルフェンタニルの C_{max} 及びAUCはいずれも減少した。グレープフルーツジュースの飲用は、ノルフェンタニルの C_{max} を減少させたが、それ以外のパラメータに影響を及ぼさなかった。しかし、いずれを併用した場合も、フェンタニルの C_{max} 及び t_{max} は変化しなかった³⁴⁾。

フェンタニルは、主として肝臓と小腸でCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4活性を阻害又は誘導する薬剤との併用は、フェンタニルの全身クリアランスを変化させ、効果及び安全性に影響を及ぼす可能性がある。

2) 各種CYP分子種に対する酵素阻害作用及び酵素誘導作用 (*in vitro*)³⁵⁻³⁶⁾

ヒト肝ミクロソームを用いてフェンタニルクエン酸塩 (0.1~10 μ mol/L) の各種CYP分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4) に対する酵素阻害作用を検討したとき、いずれのCYP分子種においても臨床的に影響のある酵素阻害作用は認められなかった³⁵⁾。

ヒト初代培養肝細胞を用いてフェンタニルクエン酸塩 (0.001~0.3 μ mol/L) のCYP1A2及びCYP3A4に対する酵素誘導作用を検討したとき、いずれのCYP分子種においても酵素誘導作用は認められなかった³⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	「VII-3. 吸収」の項参照
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	主代謝物のノルフェンタニルは、動物実験では薬理学的活性はほとんど示さない ³¹⁾ 。
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	尿中及び糞中
(2) 排泄率	(外国人のデータ) 健康成人に6.4 µg/kgの [³ H] フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに総投与放射能の76±3%が尿中に排泄され、投与量の6.4±1.2%が未変化体として排泄された。一方、糞中への放射能の累積排泄率は投与量の9%であり、投与量の1.2±0.3%が未変化体として排泄された。フェンタニルは代謝を受けた後に、主に代謝物として尿中に排泄された ³⁷⁾ 。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

小児が誤って口に入れた場合、過量投与となり死に至るおそれがあることを患者等に説明し、必ず本剤を小児の手の届かないところに保管するよう指導すること。

（解説）

小児の誤飲は呼吸抑制等を引き起こし、死に至るおそれがあるので、患者や介護者等に十分説明すること。また、必ず小児の手の届かないところに保管するよう患者等に指導すること（8. 副作用（2） 重大な副作用 2）呼吸抑制の項（38頁）参照、13. 過量投与の項（43頁）参照）。

2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）

【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]

（解説）

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の使用により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。
本剤の国内第Ⅲ相試験（205例）及び海外第Ⅲ相試験（358例）ではショックの報告はないが、海外市販後において報告されている。
2. ナルメフェンを投与中又は投与中止後1週間以内の患者において、本剤を投与しないこと。
ナルメフェンは μ 受容体のアンタゴニストであり、 μ 受容体のアゴニストである本剤に対して、競合的に阻害する。ナルメフェン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。また、退薬症候を起こすおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意と その理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意と その理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (2) 喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある。〕
- (3) 徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある。〕
- (4) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- (5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- (6) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者〔血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (7) 薬物依存の既往歴がある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 呼吸機能障害の所見を有する患者では、本剤の中樞抑制作用により、呼吸抑制が増強されるおそれがあるため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- (2) 喘息の所見を有する患者では、本剤によるヒスタミン遊離作用により、気管支収縮を起こすおそれがあるため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- (3) 徐脈性不整脈の所見を有する患者では、徐脈を助長するおそれがあるため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- (4) 本剤は肝臓においてCYP3A4により代謝されること、腎不全患者では本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇することから、肝・腎機能障害のある患者では代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- (5) 脳に器質的障害の所見を有する患者では、本剤の中樞抑制作用により、呼吸抑制をおこすおそれがあるため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- (6) 本剤は口腔粘膜吸収型の製剤であることから、投与部位の口腔粘膜に炎症・欠損等がある場合、その部位からの吸収が促進され血中濃度が上昇し副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
口内炎を有する患者と有さない患者で血漿中フェンタニルの薬物動態パラメータを比較したところ、大きな差は認められなかったものの、口内炎を有する患者のAUC₀₋₈は口内炎を有さない患者より高くなる傾向がみられた（28頁参照）。
- (7) 薬物依存の既往歴のある患者では依存性を生じやすいため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- (8) 「高齢者への投与」の項（42頁）参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。
- (2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること（「適用上の注意」の項参照）。
- (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (4) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- (5) CYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること（「相互作用」の項参照）。
- (6) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (7) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (8) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。

（解説）

- (1) 本剤の国内臨床試験では、強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛のみを対象としており、これら以外の使用例はないため設定した。また、本剤は麻薬製剤であることから、癌における突出痛の鎮痛にのみ使用すること。
- (2) 本剤は麻薬製剤であり、安全性及び麻薬管理に関する情報の提供が適正使用に必要であるため設定した。
- (3) 本剤を増量することにより、副作用の発現及び頻度が増加する可能性があるため、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- (4) 本剤は、依存性を有する医療用麻薬として指定されているため設定した。
- (5) 「相互作用」の項（36頁）参照
- (6) 本剤の中樞抑制作用により眠気、めまいが起こることがあるので、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導をすること。
- (7) 便秘、嘔気・嘔吐は、オピオイド鎮痛剤による主要な副作用であり、類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。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らわれた場合は、過量投与の可能性が考えられる。
- (8) 本剤は医療用麻薬であり、本剤の医療目的外使用を防止するため類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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 (セリンクロ)	ナルメフェン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。また、退薬症候を起こすおそれがある。【禁忌】の項参照)	ナルメフェンは μ 受容体のアンタゴニストであり、 μ 受容体のアゴニストである本剤に対して、競合的に阻害する。

(解説)

ナルメフェンは μ 受容体のアンタゴニストであり、 μ 受容体のアゴニストである本剤に対して、競合的に阻害する。したがって、イーフェンとナルメフェンは併用禁忌となる。

(2) 併用注意とその理由

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、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用（中枢神経抑制作用）を増強させる。
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を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝代謝酵素CYP3A4が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

(解説)

フェンタニルは主に肝代謝酵素CYP3A4を介して代謝される。したがって、CYP3A4活性に影響する薬剤と本剤を併用した場合、相互作用が生じる可能性があるため、フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収剤の添付文書を参考に記載した。

1. 中枢神経抑制剤

中枢神経抑制剤、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、他のオピオイド系薬剤との併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

2. セロトニン作用薬

フェンタニルはセロトニン作用を有するため、セロトニン作用薬との併用により相加的にセロトニン作用が増強する可能性がある。

3. CYP3A4を阻害する薬剤

CYP3A4阻害剤との併用によりフェンタニルの血中濃度が上昇して、副作用を増強又は消失までの期間を延長させ、重篤な呼吸抑制を引き起こす可能性がある。

4. グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素CYP3A4による本剤の代謝が阻害され、フェンタニルの血中濃度が上昇する可能性がある。

5. CYP3A4を誘導する薬剤

CYP3A4誘導剤との併用により、フェンタニルの血中濃度が低下し、本剤の有効性を減弱させる可能性がある。また、本剤を投与中の患者で、CYP3A4誘導剤の投与を中止する又は用量を減量する際には、本剤の効果が増強する可能性がある。

6. キニジン

本剤とP糖タンパク質阻害剤であるキニジンとの併用については、キニジン併用によって小腸のトランスポーターが阻害され、フェンタニルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数205例中85例（41.5%）に副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠17.1%、悪心8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各6.8%等であった。（承認時）

使用成績調査の安全性評価対象例数502例中81例（16.1%）に120件の副作用が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠7.8%、悪心4.4%、便秘2.8%、口内炎2.2%及び嘔吐2.0%等であった。（再審査終了時）

（解説）

国内第Ⅲ相試験3試験（10039060試験、10039050試験、10039040試験）の結果に基づいて、承認時までの情報を記載した。また使用成績調査の結果に基づいて、再審査終了時までの情報を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **依存性**（頻度不明^{注1)}：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- 2) **呼吸抑制**（頻度不明^{注1)}：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等）が有効である。
- 3) **意識障害**（頻度不明^{注1)}：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明^{注1)}：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **痙攣**（頻度不明^{注1)}：痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) 海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と 初期症状（つづき）

（解説）

＜重大な副作用＞

- ・海外情報及び類薬（フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤）の添付文書を参考に設定した。
- ・国内第Ⅲ相試験（205例）において、「依存性」「呼吸抑制」「意識障害」「ショック、アナフィラキシー」「痙攣」の副作用は認められていない。呼吸抑制の関連副作用としては、呼吸数減少が4例、低酸素症が1例（全てグレード1）認められた。
- ・海外第Ⅲ相試験（358例）においては、下記のとおりであった。

	依存性	呼吸抑制	意識障害	ショック、アナフィラキシー	痙攣
国内第Ⅲ相試験 (205例)	0	0	0	0	0
海外第Ⅲ相試験 (358例)	1例* (重篤)	0	2例 (共に非重篤)	0	0

※ 「薬物離脱症候群」

「依存性」：薬物依存を認めた症例（頻度不明）が海外で報告されている。フェンタニルは、塩の種類にかかわらず依存性を有する物質として、本邦では「麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令」の第1条第43号に麻薬として指定されていることから、新たに依存性試験は実施していない。なお、モルヒネ等の医療用麻薬については、癌性疼痛に対して臨床で適切に使用されていれば依存性はほとんど認められないことが知られており、国内臨床試験では本剤による薬物依存、反跳現象、薬物乱用に関連する副作用の発現はなかった。しかし、オピオイド鎮痛剤では一般に反復投与により依存を生じることがあるので、観察を十分に行って慎重に投与すること。オピオイド鎮痛剤（定時投与薬も含む）の中止が必要な場合は退薬症候があらわれることがあるので、用量漸減が推奨される。

「呼吸抑制」：呼吸抑制（頻度不明）が海外で報告されている。オピオイド鎮痛剤は延髄呼吸中枢の直接抑制作用を有し、呼吸抑制を発現することが知られており、呼吸数・分時呼吸量・1回呼吸量を抑制するといわれている。癌性疼痛治療に適切に使用する限り、問題となる呼吸抑制が起こることは稀であるが、本剤で最も留意しなければならない副作用は過量投与による呼吸抑制（換気低下）である。国内臨床試験では呼吸抑制の副作用は認められていないが、過量投与によって致命的な結果をもたらす呼吸抑制（換気低下）を発現することが既に知られている。呼吸抑制は呼吸機能障害のある患者や中枢神経抑制剤との併用では危険性が高まるので慎重に投与すること。呼吸抑制に対する処置については、13. 過量投与 処置の項（43頁）参照。

「意識障害」：意識障害（頻度不明）が海外で報告されている。意識レベルの低下は呼吸抑制による症状の可能性もあり、注意が必要である。

「ショック、アナフィラキシー」：ショック、アナフィラキシー（頻度不明）が海外で報告されている。

「痙攣」：他のフェンタニル製剤で報告されている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度 分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
血液		貧血		
循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧	
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群
精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態・鎮静、精神状態変化、うつ病、不安
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常
肝臓		血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、ALP増加	胆管拡張
泌尿器		排尿困難		尿閉
皮膚		紅斑、そう痒症	皮膚乾燥	多汗症
眼			目の異常感	霧視
その他		倦怠感、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加	発熱、口渇、ほてり、灼熱感、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少	性腺機能低下、末梢性浮腫、無力症、体重減少、食欲不振

注2) 海外でのみ報告された副作用

(解説)

<その他の副作用>

国内第Ⅲ相試験の結果及び海外情報に基づいて記載した。

承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数205例中85例（41.5%）に副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められ、重篤な副作用は1例で悪心及び嘔吐（共にグレード3）が認められたのみで、グレード4はなかった。

発現頻度の高い副作用は、眠気・傾眠17.1%、悪心8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各6.8%であった。これらはオピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用である。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までに国内で実施された臨床試験*で、総症例数205例中85例（41.5%）に副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠17.1%、悪心8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各6.8%等であった。（承認時）

※国内第Ⅲ相試験3試験(10039060試験、10039050試験、10039040試験)の合計

使用成績調査の安全性評価対象例数502例中81例（16.1%）に120件の副作用が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠7.8%、悪心4.4%、便秘2.8%、口内炎2.2%及び嘔吐2.0%等であった。（再審査終了時）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

承認時までに国内で実施された臨床試験*における副作用

安全性評価例数	205例
副作用発現例数	85例
副作用発現率	41.5%

副作用（臨床所見）一覧

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	2(1.0)	血中ブドウ糖増加	2(1.0)
貧血	2(1.0)	血中カリウム減少	1(0.5)
心臓障害	3(1.5)	血中尿酸増加	1(0.5)
徐脈	1(0.5)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.0)
上室性期外収縮	1(0.5)	尿中ブドウ糖陽性	2(1.0)
心室性期外収縮	1(0.5)	呼吸数減少	4(2.0)
眼障害	1(0.5)	尿中蛋白陽性	2(1.0)
眼の異常感	1(0.5)	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.5)
胃腸障害	37(18.0)	尿中ウロビリノーゲン増加	3(1.5)
口唇炎	1(0.5)	神経系障害	46(22.4)
便秘	8(3.9)	灼熱感	1(0.5)
下痢	1(0.5)	浮動性めまい	14(6.8)
口内乾燥	4(2.0)	頭痛	1(0.5)
悪心	17(8.3)	傾眠	35(17.1)
口内炎	9(4.4)	精神障害	2(1.0)
嘔吐	14(6.8)	譫妄	1(0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5(2.4)	多幸気分	1(0.5)
倦怠感	2(1.0)	幻覚	1(0.5)
発熱	1(0.5)	腎及び尿路障害	2(1.0)
口渇	1(0.5)	排尿困難	2(1.0)
薬物耐性	1(0.5)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(0.5)
傷害、中毒及び処置合併症	1(0.5)	低酸素症	1(0.5)
転倒	1(0.5)	皮膚及び皮下組織障害	4(2.0)
臨床検査	15(7.3)	皮膚乾燥	1(0.5)
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	紅斑	2(1.0)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	そう痒症	2(1.0)
血中アルブミン減少	1(0.5)	血管障害	2(1.0)
血中ビリルビン増加	2(1.0)	低血圧	1(0.5)
血中カルシウム減少	1(0.5)	ほてり	1(0.5)

(MedDRA/J ver 14.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度半減期の延長が認められる。]

(解説)

年齢別（65歳未満、65歳以上）に発現した副作用の発現割合をみると、グレード1の副作用は65歳未満の方がやや高い傾向にあったが（65歳未満：26.8%、65歳以上：17.1%）、その他の副作用の程度には大きな差はなかった。

61歳以上の患者（4例）と50歳未満の患者（5例）にフェンタニル10 μ g/kgを静脈内投与したとき、高齢者（61歳以上）では明らかなフェンタニルのクリアランス低下、明らかな血中濃度半減期の延長、高い血清中フェンタニル濃度が認められたとの報告（外国人のデータ）がある²¹⁾（クリアランス…高齢：275mL/min、50歳未満：991mL/min）（ $t_{1/2}$ …高齢：945min、50歳未満：265min）（血清中フェンタニル濃度…高齢>50歳未満）。

国内第Ⅲ相試験では、副作用の発現割合は65歳未満の方が高かったが、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、特に呼吸抑制の感受性が高いため、副作用の発現に注意すること。

10. 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。]

(解説)

- (1) 妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候が認められることがあり、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。

また、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。

- (2) ヒトで本剤は母乳中へ移行することが報告されているため設定した。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

(解説)

本剤の臨床試験では小児の使用経験はなく、小児等に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

症状：

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により**重篤な換気低下**を示す。

処置：

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- (2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、**麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短い**ので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

（解説）

本剤の海外添付文書及びフェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤の添付文書を参考に記載した。

<症状>

本剤は、中枢神経系の μ オピオイド受容体に作用することで鎮痛効果を示すが、過量投与時には鎮痛作用に加え、 μ オピオイド受容体を介した呼吸抑制（換気低下）等の中樞抑制作用が認められる。

<処置>³⁸⁻⁴⁰⁾

PaCO₂が上昇している、又は呼吸数が低下していれば、オピオイド拮抗薬ナロキシソンの投与を行うが、ナロキソンを使用する呼吸回数の低下の目安は、8~10回/分といわれている。

麻薬拮抗薬は、 μ オピオイド受容体に対する親和性が高く呼吸抑制の改善に有効である。呼吸抑制に対する拮抗作用は、鎮痛作用に対する拮抗作用に比べかなり強いので、通常の鎮痛作用を減弱することなく、呼吸抑制を改善することができる。一方、本剤の作用時間に比べ麻薬拮抗薬の作用時間は短いので、呼吸抑制の再発がある場合は、患者を常に監視し、注入速度を調節しながら持続投与する必要がある。

14. 適用上の注意

(1) 交付時

- 1) 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- 2) 誤用防止のため、**用量の異なる本剤を同時に交付しないこと。**
- 3) 誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。
- 4) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- 5) 本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。
- 6) 本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。
- 7) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。

(2) 使用時

- 1) プリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) プリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。[錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。]
- 3) 本剤は吸湿性を有するため、プリスターシートは必ず使用直前に開封すること。
- 4) 本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりして使用しないこと。また、割れている場合も使用しないこと。
- 5) 口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。
- 6) 本剤が溶けるまで、上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また、30分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。
- 7) 本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。

(3) 使用後

途中で口腔内から出してしまった場合、**残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう指導すること。**

(4) 保管方法等

本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。

(解説)

(1) 交付時

本剤は強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者におけるレスキュー薬であり、医療用麻薬であることから設定した。

- 1) 本剤の<効能・効果に関連する使用上の注意>に「本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつ強オピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）の定時投与により持続性疼痛が適切

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意（つづき）

に管理されている癌患者における突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）に対してのみ投与すること」と記載しているもので、該当する患者にのみ投与すること。オピオイド鎮痛剤に忍容性のない患者が使用した場合、重篤な呼吸抑制を発現する可能性がある。

- 2) 本剤は6用量（50,100,200,400,600,800 μg ）の規格がある。用量の異なる規格を処方した場合、患者の誤用により過量投与となり、重篤な呼吸抑制等が発現する可能性がある。患者の誤用防止のため、単一用量を処方すること。
- 3) 異なる規格の取り違えや、本剤と他のフェンタニル速放性製剤との取り違えによる過量投与が懸念されることから、誤用防止のため、使用しなくなった製剤は処方された医療機関または薬局へ返却するよう患者や介護者等に指導すること。
- 4) 本邦で初めてのバツカル剤であり、飲み込まずにバツカル部位（上顎臼歯の歯茎と頬の間）に使用する薬剤である。また、医療用麻薬であり、他の人が使用すると、重篤な呼吸抑制等が発現し、死に至る可能性がある。具体的な使用方法、使用上の注意点、保管方法について患者用資材「治療のてびき」等を用いて、患者等に指導すること。
- 5) 本剤は医療用麻薬であり、誤用・乱用によって事故を招くおそれがある。
- 6) 本剤は医療用麻薬であり、誤用・乱用によって事故を招くおそれがある。他人への譲渡は法律で禁止されている。
- 7) 本剤は口腔粘膜吸収型の製剤であることから、口腔粘膜に異常がある場合、吸収に影響を与える可能性があるため、交付時に患者に確認すること（「Ⅷ-5. 慎重投与（6）」の項参照）。

(2) 使用時

- 1) 本剤の包装はプリスターシートであるが、PTP（Press Through Package）シートと同様に日薬連発第240号（平成8年3月27日付）に基づき、誤飲対策として記載した。誤飲しないように指導すること。
- 2) 誤飲防止のため、幼児のはがしにくいシートになっている。また、プリスターシートの凸部分を押しでも中から錠剤が取り出せない設計になっており、シートを剥がさずに押し出そうとするとプリスターシート内で割れてしまう可能性がある。また、シートがきれいに剥がれずに、薬がシートにかくれているときには、残りのシートを剥がすこと。無理にかき出すと薬が欠ける。「治療のてびき」等の資材を用いて、患者に十分に説明すること。
- 3) 本剤は吸湿性を有する製剤のため、使用直前にプリスターシートを開封するように説明すること。
- 4) 本剤は、バツカル部位（上顎臼歯の歯茎と頬の間）に投与して、口腔粘膜から吸収される製剤であることより、異なる方法で使用すると絶対的バイオアベイラビリティが低くなる。必ずバツカル部位に使用し、また、割れている場合はバツカル部位に正しく固定することができない場合があるので、使用しないように指導すること。割れて使用しなかったものは決して放置しないで、流しやトイレ等に水で流すよう患者に指導すること。
- 5) 口内乾燥により唾液量が少ないと本剤の吸収に影響があるため、口腔粘膜からの吸収低下がないように、必要に応じて適量の水で口腔内を湿らせた後に本剤を使用することもできる。
- 6) 国内外臨床試験の結果より、本剤は投与30分以内に効果を発現すると考えられ、投与30分後に残存する本剤を嚥下することが有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、投与30分後に口腔内に本剤が残存する場合には嚥下可能とした国内臨床

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意（つづき）

試験において問題は認められなかった。30分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下しても構わない。なお、投与30分後に嚥下しても、本剤の用量に依存した血中濃度が得られることが確認されている（24頁参照）。

- 7) 本剤の口腔内投与に関連した有害事象（口内炎等）が認められたことから、口腔内への影響を少なくするため、連続して使用する場合には左右のバッカル部位（上顎白歯の歯茎と頬との間）に交互に使用することが推奨される。

「VIII. 備考 その他の関連資料 イーフェンバッカル錠の使用方法」の項参照

(3) 使用後

本剤は医療用麻薬であり、誤用防止のため、残った薬剤は決して放置しないで、流しやトイレ等に水で流すように患者に指導すること。

(4) 保管方法等

小児の誤飲は致命的となる可能性があるため、小児の手の届かないところに保管する必要がある。また、高温による成分の劣化を防止するために、高温にならない場所に保管するように指導すること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

該当資料なし

試験項目	動物種など	投与経路	結果*
心血管系	イヌの プルキンエ線維 ⁴¹⁾	<i>in vitro</i>	0.0946 μ mol/L以上：活動電位50%再分極時間及び90%再分極時間の延長
	hERGチャネル発現 HEK293細胞 ⁴²⁾	<i>in vitro</i>	1.8 μ mol/L：hERG電流に対する50%抑制濃度(IC ₅₀ 値)
	麻酔イヌ (人工呼吸下) ¹²⁾	静脈内	0.0025mg/kg以上：血圧低下(最大約50%)及び心拍数減少 0.01mg/kg：心室性期外収縮 0.01mg/kg及び0.04mg/kg：徐脈を伴うPR間隔の延長
	無麻酔イヌ ⁴³⁾	皮下	0.05mg/kg：収縮期及び平均血圧上昇、心拍数減少、QTc間隔及びQRS時間延長
呼吸器系	麻酔イヌ ¹²⁾	静脈内	0.01mg/kg以上：呼吸抑制
	麻酔イヌ ²⁸⁾	静脈内	[³ H]フェンタニルクエン酸塩0.01mg/kg：呼吸抑制
	ラット ⁴⁴⁾	皮下	0.3mg/kg：呼吸抑制
中枢神経系	マウス ¹²⁾	皮下	0.01mg/kg以上：自発運動亢進 0.1mg/kg以上：旋回及び拳尾 0.5mg/kg以上：筋緊張亢進 1mg/kg以上：著しい興奮、接触及び聴覚刺激への反応性亢進 10mg/kg以上：角膜混濁及び後肢麻痺 3、4及び10mg/kg以上：間代性痙攣を伴う死亡 用量不明：呼吸抑制
	ラット ⁴⁵⁾	皮下	0.03mg/kg：常同行動(リッキング) 0.3mg/kg：呼吸抑制、自発運動減少、 握力筋緊張・疼痛反応の低下、眼球突出、立毛
消化器系	ラット ⁴⁶⁻⁴⁷⁾	経口	フェンタニル投与で用量依存的に小腸輸送能抑制作用及びヒマシ油誘発下痢の抑制作用
	マウス ¹²⁾	皮下	0.08mg/kg以上：排便抑制作用
	イヌ ⁴⁸⁾	静脈内	フェンタニル0.005mg/kg以上：胃弛緩作用

*薬剤名の記載がない場合はフェンタニルクエン酸塩の用量、主に単回投与

- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

マウスでは、皮下投与、静脈内投与及び経口投与のLD₅₀値はそれぞれ62 (フェンタニルクエン酸塩)、11.2 (フェンタニルクエン酸塩) 及び120mg/kg (フェンタニル) であった^{12、49)}。
ラットでは、皮下投与、静脈内投与及び経口投与でLD₅₀値はそれぞれフェンタニルの9.5~12、2.3~6及び18mg/kgであった⁴⁹⁻⁵¹⁾。
イヌの皮下投与、静脈内投与及び筋肉内投与でLD₅₀値はそれぞれフェンタニルの1.2、14.9及び30~40mg/kgであった⁴⁹⁾。
LD₅₀値：50%致死量

(2) 反復投与毒性試験

ラットの無毒性量は経口投与、筋肉内投与及び静脈内投与でそれぞれ5mg/kg/日、0.1mg/kg/日未満及び0.01mg/kg/日であった。経口投与試験（14日間）では、フェンタニル10mg/kg/日以上で死亡がみられ、20mg/kg/日以上で体重減少、40及び160mg/kg/日の生存例で血尿及び下痢が認められた。筋肉内投与試験（30日間）では、0.1及び0.4mg/kg/日ともに死亡例がみられ、体重の増加抑制及び減少が認められたが、病理学的変化は認められなかった。静脈内投与試験（30日間）では、0.02mg/kg/日以上で死亡が認められたが、生存例では剖検所見に異常はなかった⁴⁹⁾。

ウサギの経皮投与試験（0.7mg/kg/日、28日間）及び^b（0.66mg/kg/日、90日間）における無毒性量は、それぞれ0.7及び0.66mg/kg/日であった⁴⁹⁾。

イヌの無毒性量は筋肉内投与及び静脈内投与ともに0.1mg/kg/日未満であった。筋肉内投与試験（0.1及び0.4mg/kg/日、30日間）では体重の増加抑制又は減少がみられ、ヘモグロビン濃度の軽度増加、白血球数の低値が認められた。静脈内投与試験（0.1、0.3及び1.0mg/kg/日、30日間）では、鎮静あるいは痙攣に加え、脾臓及び性腺の重量減少がみられ、1.0mg/kg/日で体重減少及び軽度の胆汁うっ滞が観察された⁴⁹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験
（ラット）

フェンタニル（10、100及び500 μg/kg/日）を雌性ラットに交配前の2週間から妊娠期間を通して、皮下持続投与した結果、受胎能に影響はなく、催奇形性も認められず、無毒性量は母動物（一般毒性）で100 μg/kg/日、母動物の受胎能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は500 μg/kg/日であった⁵²⁾。

フェンタニル（0.01及び0.03mg/kg/日）をラットの妊娠6～18日目に静脈内投与した結果、吸収胚数の割合及び出生時死亡率が増加したものの、催奇形性は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量は0.01mg/kg/日であった⁴⁹⁾。

3世代にわたって雌性ラットに妊娠21日目までフェンタニル（0.16～1.25mg/kg/日）を皮下投与した結果では、死産児数の増加がみられたが、同腹児数に変化はなく、催奇形性も認められなかった⁴⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）⁵³⁻⁵⁵⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）及びマウスを用いた小核試験はいずれも陰性結果であった。

2) がん原性試験

フェンタニルクエン酸塩は、遺伝毒性が陰性で、かつ、反復投与においても前がん病変はみられず、がん原性のリスクが示唆されるような構造活性相関もみられていない。

3) 局所刺激性試験（ウサギ）⁵⁶⁾

イーフェンをウサギの口腔粘膜に頻回留置した結果、イーフェン及びプラセボにより軽度～中等度の刺激性が認められたが、その後、明らかな回復性がみられた。なお、イーフェンの刺激性はプラセボと同様であり、イーフェンの基剤に起因する刺激性と考えられた。そのため、臨床上頻回投与が必要な場合は、同一部位に対する繰り返し投与を避けることが重要と考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	・ 製剤：劇薬、麻薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること ・ 有効成分：フェンタニルクエン酸塩 毒薬 麻薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（外箱に表示の使用期限を参照のこと。）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取り扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	本剤は麻薬であるため、麻薬及び向精神薬取締法等諸規則に則した取り扱いをすること
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ-14. 適用上の注意」及び「ⅩⅢ. 備考 その他の関連資料 イーフエンバッカル錠の使用方法」の項参照
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	イーフエンバッカル錠 50 μ g：20錠（4錠/シート×5枚） イーフエンバッカル錠 100 μ g：20錠（4錠/シート×5枚） イーフエンバッカル錠 200 μ g：20錠（4錠/シート×5枚） イーフエンバッカル錠 400 μ g：20錠（4錠/シート×5枚） イーフエンバッカル錠 600 μ g：20錠（4錠/シート×5枚） イーフエンバッカル錠 800 μ g：20錠（4錠/シート×5枚）
7. 容器の材質	両面アルミニウムブリスター包装
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：フェンタニル注射液0.1mg・0.25mg・0.5mg、フェントステープ1mg・2mg・4mg・6mg・8mg、デュロテップMTパッチ*2.1mg・4.2mg・8.4mg・12.6mg・16.8mg、フェンタニル3日用テープ*2.1mg・4.2mg・8.4mg・12.6mg・16.8mg、ワンデュロパッチ*0.84mg・1.7mg・3.4mg・5mg・6.7mg、アブストラル舌下錠*100 μ g・200 μ g・400 μ g <p style="text-align: right;">※フェンタニル</p> 同効薬：モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日	2006年9月25日（米国）																												
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<p>製造販売承認年月日：2013年6月28日</p> <p>承認番号：イーフェンバツカル錠 50μg：22500AMX00995000 イーフェンバツカル錠 100μg：22500AMX00996000 イーフェンバツカル錠 200μg：22500AMX00997000 イーフェンバツカル錠 400μg：22500AMX00998000 イーフェンバツカル錠 600μg：22500AMX00999000 イーフェンバツカル錠 800μg：22500AMX01000000</p>																												
11. 薬価基準収載年月日	2013年8月27日																												
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない																												
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>再審査結果公表年月日：2018年12月5日</p> <p>内容：承認事項変更なし</p>																												
14. 再審査期間	4年（2013年6月28日～2017年6月27日）																												
15. 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107号(平成18年3月6日付)に基づき、投薬は1回14日分を限度とされている。																												
16. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(13桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イーフェンバツカル錠 50μg</td> <td>1226492010101</td> <td>8219001K5023</td> <td>622264901</td> </tr> <tr> <td>イーフェンバツカル錠 100μg</td> <td>1226508010101</td> <td>8219001K6020</td> <td>622265001</td> </tr> <tr> <td>イーフェンバツカル錠 200μg</td> <td>1226515010101</td> <td>8219001K7026</td> <td>622265101</td> </tr> <tr> <td>イーフェンバツカル錠 400μg</td> <td>1226522010101</td> <td>8219001K8022</td> <td>622265201</td> </tr> <tr> <td>イーフェンバツカル錠 600μg</td> <td>1226539010101</td> <td>8219001K9029</td> <td>622265301</td> </tr> <tr> <td>イーフェンバツカル錠 800μg</td> <td>1226546010101</td> <td>8219001T1023</td> <td>622265401</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード	イーフェンバツカル錠 50μg	1226492010101	8219001K5023	622264901	イーフェンバツカル錠 100μg	1226508010101	8219001K6020	622265001	イーフェンバツカル錠 200μg	1226515010101	8219001K7026	622265101	イーフェンバツカル錠 400μg	1226522010101	8219001K8022	622265201	イーフェンバツカル錠 600μg	1226539010101	8219001K9029	622265301	イーフェンバツカル錠 800μg	1226546010101	8219001T1023	622265401
販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード																										
イーフェンバツカル錠 50μg	1226492010101	8219001K5023	622264901																										
イーフェンバツカル錠 100μg	1226508010101	8219001K6020	622265001																										
イーフェンバツカル錠 200μg	1226515010101	8219001K7026	622265101																										
イーフェンバツカル錠 400μg	1226522010101	8219001K8022	622265201																										
イーフェンバツカル錠 600μg	1226539010101	8219001K9029	622265301																										
イーフェンバツカル錠 800μg	1226546010101	8219001T1023	622265401																										
17. 保険給付上の注意	該当しない																												

Ⅹ. 文献

1. 引用文献

- 1) Zeppetella, G. et al. : J. Pain Symptom Manage., 20, 87 (2000)
- 2) Portenoy, R.K. et al. : Pain, 41, 273 (1990)
- 3) Portenoy, R.K. et al. : Pain, 81, 129 (1999)
- 4) Pather, S.I. et al. : Drug Deliv., 1, 1 (2001)
- 5) Durfee, S. et al. : Am. J. Drug Deliv., 4, 1 (2006)
- 6) Darwish, M. et al. : Perspect. Medicin. Chem., 4, 11 (2010)
- 7) Darwish, M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 47, 343 (2007)
- 8) 第Ⅲ相二重盲検比較試験「10039060試験」, 社内資料, 研究報告書No.394 (2013)
- 9) 日本人癌性疼痛患者における臨床第Ⅰ相試験「10039010試験」, 社内資料, 研究報告書No.395 (2013)
- 10) 第Ⅲ相長期投与試験「10039050試験」, 社内資料, 研究報告書No.396 (2013)
- 11) Toll, L. et al. : NIDA Res. Monogr., 178, 440 (1998)
- 12) Gardocki, J.F. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 6, 48 (1964)
- 13) Blane, G.F. : J. Pharm. Pharmacol., 19, 367 (1967)
- 14) ウサギ歯髄刺激モデルを用いたフェンタニルクエン酸塩製剤 (OVF) の鎮痛作用, 社内資料, 研究報告書No.401 (2013)
- 15) Colpaert, F.C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 213, 418 (1980)
- 16) 日本人健康者における用量比例性試験「1054試験」, 社内資料, 研究報告書No.397 (2013)
- 17) Darwish, M. et al. : Arch. Drug Info., 1, 43 (2008)
- 18) 日本人健康者における反復投与試験「099-20試験」, 社内資料, 研究報告書No.398 (2013)
- 19) 日本人健康者における生物学的同等性試験「1053試験」, 社内資料, 研究報告書No.399 (2013)
- 20) Darwish, M. et al. : Clin. Drug Investig., 27, 605 (2007)
- 21) Bentley, J.B. et al. : Anesth. Analg., 61, 968 (1982)
- 22) Haberer, J.P. et al. : Br. J. Anaesth., 54, 1267 (1982)
- 23) Koehntop, D.E. et al. : Pharmacotherapy, 17, 746 (1997)
- 24) Meuldermans, W.E. G. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 257, 4 (1982)
- 25) ラットを用いたクエン酸フェンタニルの口腔内投与における薬物動態試験「TA-0502試験」, 社内資料, 研究報告書No.408 (2013)
- 26) Craft, J.B. Jr. et al. : Anesth. Analg., 62, 894 (1983)
- 27) Leuschen, M.P. et al. : Clin. Pharm., 9, 336 (1990)
- 28) Hug, C.C. Jr. et al. : Anesthesiology, 50, 342 (1979)
- 29) ラットを用いたフェンタニルクエン酸塩の口腔内投与における薬物動態試験「TA-0411試験」, 社内資料, 研究報告書No.402 (2013)
- 30) Labroo, R.B. et al. : Drug Metab. Dispos., 25, 1072 (1997)
- 31) Schneider, E. et al. : Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol. 334, 267 (1986)
- 32) Olkkola, K.T. et al. : Anesthesiology, 91, 681 (1999)
- 33) Palkama, V.J. et al. : Br. J. Anaesth., 81, 598 (1998)
- 34) Kharasch, E.D. et al. : Anesthesiology, 101, 729 (2004)
- 35) クエン酸フェンタニルのヒト肝ミクロソームP450に対する *in vitro* 阻害試験「AE-5089-G試験」, 社内資料, 研究報告書No.409 (2013)
- 36) クエン酸フェンタニルのヒト肝初代培養細胞を用いた酵素誘導試験「06DB32試験」, 社内資料, 研究報告書No.410 (2013)
- 37) McClain, D.A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 28, 106 (1980)
- 38) 林憲一 他: オピオイドによる癌疼痛緩和 国立がんセンター中央病院薬剤部編著, エルゼビアジャパン, 東京, 157 (2012)
- 39) 山室誠: がん患者の痛みの治療 第2版, 中外医学社, 東京, 87 (1997)
- 40) 森田雅之 他: ナースのための鎮痛薬によるがん疼痛治療法, 医学書院, 東京, 68 (2008)
- 41) Blair, J.R. et al. : Anesthesiology 71, 565 (1989)
- 42) Katchman, A.N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 303, 688 (2002)

1. 引用文献 (つづき)

- 43) Cardiovascular Effects of Fentanyl Citrate in Conscious, Telemetered Beagle Dogs, 社内資料, 研究報告書No.411 (2013)
- 44) Effects of Fentanyl Citrate on Respiration Rate and Tidal Volume in Rats, 社内資料, 研究報告書No.412 (2013)
- 45) The Characterization of Fentanyl Citrate in the Functional Observational Battery Test in Rats,社内資料, 研究報告書No.413 (2013)
- 46) Megens, A.A. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.298,220 (1989)
- 47) Megens, A.A. et al. : Eur. J. Pharmacol. 178, 357 (1990)
- 48) Lefebvre, R.A. et al. : Eur. J. Pharmacol. 69, 139 (1981)
- 49) SBA. Summary Basis of Approval Documentation for TTS Fentanyl (Transdermal Therapeutic System) NDA Reviews No. 19813. U. S. Public Health Service, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA, (1990)
- 50) Knoll, J, et al. : J. Pharm. Pharmacol., 25, 929 (1973)
- 51) Estafanous, F. G. et al. : Opioids in Anesthesia, 37 (1984) : Butterworth Publishers, (Boston)
- 52) Fujinaga, M. et al. : Teratology, 34, 51 (1986)
- 53) Bacterial Reverse Mutation Assay, 社内資料, 研究報告書No.414 (2013)
- 54) *In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test, 社内資料, 研究報告書No.415 (2013)
- 55) Micronucleus Cytogenetic Assay in Mice, 社内資料, 研究報告書No.416 (2013)
- 56) A Local Tolerance Test of Multiple Oral Mucosal Administration of OraVescent Fentanyl Citrate Tablet in Rabbits, 社内資料, 研究報告書No.417 (2013)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国において、Cephalon社が癌突出痛治療薬としてFood and Drug Administration (FDA) に申請し、2006年9月に承認され (商品名: FENTORA)、その後2008年4月に欧州においても承認されている (商品名: EFFENTORA)。2020年4月現在、海外では、米国、欧州 (フランス、ドイツ等の欧州連合加盟国、英国、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン、スイスの計32ヶ国) 及びコロンビア等を含む計48ヶ国で承認されている。

外国における許可取得等の状況 (2020年4月調査)

国名(販売名) 承認年月日	剤形・含量	効能・効果(概略)	用法・用量(概略)	備考
米国 (FENTORA) 2006年9月25日	パッカル錠 (フェンタニルと して100 μ g、200 μ g、400 μ g、600 μ g、及び800 μ g)	癌持続痛に対する オピオイド治療を受 けており、オピオイド に忍容性のある癌 患者の突出痛に対 する鎮痛	ACTIQを使用中外 の患者は初回用量を FENTORA100 μ gと する。初回用量から適 切な鎮痛効果が得ら れ、副作用に耐えられ る用量まで漸増する。 また、次の突出痛に対 して使用する場合には 少なくとも4時間の間 隔をあけること。	米国添付文書 (2019年10月 改訂)参照。
欧州 (EFFENTORA) 2008年4月4日	パッカル錠 (フェンタニルと して100 μ g、200 μ g、400 μ g、600 μ g、及び800 μ g)	癌持続痛に対する オピオイド治療を受 けており、オピオイド に忍容性のある癌 患者の突出痛に対 する鎮痛	他のフェンタニル含 有製剤を使用中外 の患者は初回用量を EFFENTORA100 μ g とする。初回用量から 十分な除痛が得られ、 かつ有害な作用を最 小限に抑える用量まで 漸増する。また、次の突 出痛に対して使用する 場合には少なくとも4時 間の間隔をあけること。	欧州添付文書 (2019年8月改 訂)参照。

2. 海外における臨床支援 情報

1) 妊婦に関する海外情報 (FDA)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験 (ラット静脈内投与試験) で胎児死亡が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]

2. 海外における臨床支援
情報 (つづき)

米国の添付文書 (PRESCRIBING INFORMATION : 2019年10月版) の記載

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome [see Warnings and Precautions (5.8)]. Available data with FENTORA in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage.

In animal reproduction studies, fentanyl administration to pregnant rats during organogenesis was embryocidal at doses within the range of the human recommended dosing. When administered during gestation through lactation fentanyl administration to pregnant rats resulted in reduced pup survival at doses within the range of the human recommended dosing. No evidence of malformations were noted in animal studies completed to date [see Data].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data*Human Data*

In women treated acutely with intravenous or epidural fentanyl during labor, symptoms of neonatal respiratory or neurological depression were no more frequent than would be expected in infants of untreated mothers.

Transient neonatal muscular rigidity has been observed in infants whose mothers were treated with intravenous fentanyl.

Animal Data

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

Fentanyl has been shown to be embryocidal in pregnant rats at doses of 30 mcg/kg intravenously (0.4 times the 800 mcg dose of FENTORA on a mg/m² basis) from GD 6 to 18 and 160 mcg/kg subcutaneously (2 times the 800 mcg dose of FENTORA based on a mg/m² basis). No evidence of teratogenicity was reported.

No evidence of malformations or adverse effects on the fetus was reported in a published study in which pregnant rats were administered fentanyl continuously via subcutaneously implanted osmotic minipumps at doses of 10, 100, or 500 mcg/kg/day starting 2-weeks prior to breeding and throughout pregnancy. The high dose was approximately 6 times

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援 情報 (つづき)

the human dose of 800 mcg FENTORA per pain episode on a mg/m² basis and produced mean steady-state plasma levels that are approximately 5 times higher than the mean C_{max} observed following administration of 800 mcg dose of FENTORA in humans.

In a postnatal development study, pregnant rats were treated from GD 6 through lactation day (LD) 20 with subcutaneous doses of fentanyl (25, 50, 100, and 400 mcg/kg). Maternal toxicity was noted at doses ≥100 mcg/kg. A reduction in pup growth and delayed attainment of developmental indices were observed at ≥100 mcg/kg. No difference in the number of live pups/litter was seen at birth, however, pup survival at LD 4 was reduced to 48% at 400 mcg/kg and by LD 21 pup survival was reduced to 30% and 26% at 100 and 400 mcg/kg, respectively. During lactation, fentanyl-related clinical signs (decreased activity, skin cold to touch, and moribund appearance) were noted in the F1 pups, most prominently in the 400 mcg/kg group. Pups from this group also had significantly reduced body weights throughout the lactation period. The dose of fentanyl administered to rats at which no developmental toxicity in the F1 generation was seen was 50 mcg/kg which is approximately equal the exposure of a single human dose of 800 mcg per pain episode, based on an AUC comparison.

8.2 Lactation

Risk Summary

Fentanyl is present in breast milk. One published lactation study reports a relative infant dose of fentanyl of 0.024%. However, there is insufficient information to determine the effects of fentanyl on the breastfed infant and the effects of fentanyl on milk production.

Because of the potential for serious adverse reactions, including excess sedation and respiratory depression in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with FENTORA.

2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び欧州のSPCとは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2013年2月)	The safety and efficacy of FENTORA have not been established in pediatric patients below the age of 18 years.
欧州のSPC (2013年2月)	The safety and efficacy of Effentora in children aged 0 to 18 years have not been established.No data are available.

XIII. 備考

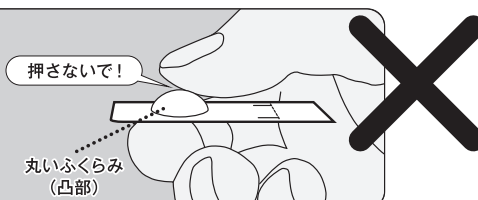
その他の関連資料

イーフェンバツカル錠の使用法

- この薬は飲み込む薬ではありません。
- 割ったり、なめたり、噛んだり、最初から飲み込んだりしないでください。
- この薬は吸湿性があるので、使用直前に開封してください。
- 開封したときに錠剤が割れたり、欠けたりしているときは、その薬は使用しないでください。

【押し出し禁止】

錠剤が割れるので、丸いふくらみ(凸部)は押さないでください。



イーフェンバツカル錠の取り出し方

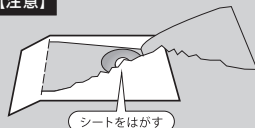
<p>1</p> <p>平らな面の切り取り線にそって1錠分を切り離します。(すでに切り離してある場合もあります。)</p>	<p>2</p> <p>平らな面のミシン目を「山折り」にします。</p>	<p>3</p> <p>「ここをめくってはがす」と書かれた部分からまっすぐひっぱり、ゆっくりはがします。</p>	<p>【注意】</p> <p>飛び出し注意</p> <p>■一気にはがすと薬が飛び出すことがありますので、注意が必要です。</p>
--	---	---	--

■幼児がはがしにくいシートになっています。

イーフェンバツカル錠の使い方

<p>1</p> <p>薬を指でつまみます。</p>	<p>2</p> <p>まず人差し指で錠剤を上歯ぐきに置きます。</p>	<p>3</p> <p>人差し指で錠剤を歯ぐきに沿って奥にスライドさせバツカル部位に留置します。</p>	<p>錠剤はこのあたりに収まります バツカル部位</p> <p>バツカル部位とは、上奥歯3本あたりの歯ぐきで少しくぼんだ部分です。</p>
-----------------------------------	---	---	---

【注意】



■薬がシートにかくれているときは、残りのシートをはがしてください。(無理にかき出すと、薬が欠けてしまいます。)

【注意】

- 口の中が乾燥しているときは、少量の水で口の中を湿らせた後に使用しても構いません。
- 使用後30分経っても口の中で薬の一部が溶けずに残っている場合は、水で飲み込んで構いません。
- 薬はなるべく左右交互に置いてください。(同じ部位への刺激をさけるため、前回右側に置いたら今回は左側に置いてください。)
- 口から薬を落としてしまった場合は、そのままにせず、流しやトイレなどに、水で流してください。(病院内の場合は医療スタッフにご相談ください。)

販売元  文献請求先及び問い合わせ先
大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>

製造販売元  **帝國製薬株式会社**
香川県東かがわ市三本松567番地

提携先  **Cephalon®** 米国