

使用の制限あり

2023年9月(第14版)

日本標準商品分類番号 878219

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 2008 に準拠して作成 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

デュロテップ[®] MTパッチ 2.1 mg
 デュロテップ[®] MTパッチ 4.2 mg
 デュロテップ[®] MTパッチ 8.4 mg
 デュロテップ[®] MTパッチ 12.6 mg
 デュロテップ[®] MTパッチ 16.8 mg
 Durotepe[®] MT Patch

剤形	経皮吸収型製剤
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品
規格・含量	デュロテップ [®] MTパッチ2.1mg :1枚中フェンタニル2.1mg デュロテップ [®] MTパッチ4.2mg :1枚中フェンタニル4.2mg デュロテップ [®] MTパッチ8.4mg :1枚中フェンタニル8.4mg デュロテップ [®] MTパッチ12.6mg :1枚中フェンタニル12.6mg デュロテップ [®] MTパッチ16.8mg :1枚中フェンタニル16.8mg
一般名	和名:フェンタニル (JAN) 洋名:fentanyl (JAN, 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: 2008年3月19日 製造販売一部変更承認年月日: 2010年1月20日 (効能効果の変更による) 薬価基準収載年月日: 2008年6月20日 発売年月日: 2008年7月 7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	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 フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医薬品情報サイト: https://www.janssenpro.jp

本IFは、2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

- ・承認条件 (P.52参照) に基づき、慢性疼痛の治療に対し本剤を使用する場合は、適正使用を推進することを目的に流通管理体制を設けております。
- ・本剤は、中等度から高度の疼痛を伴う各種痛における鎮痛及び中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛以外の術後疼痛などの急性疼痛にはご使用できません。
- ・本剤はオピオイド鎮痛剤から切り替えてご使用ください。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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判、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、添付文書で赤字・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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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使用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

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	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
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
2. 製剤の組成	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	6
4. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
5. 製剤中の有効成分の定量法	7
6. 混入する可能性のある夾雑物	7
7. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
8. 刺激性	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
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 吸収	26
4. 分布	26
5. 代謝	28
6. 排泄	28
7. 透析等による除去率	29

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	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	34
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
10. 過量投与	46
11. 適用上の注意	47
12. その他の注意	47
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	48
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	52
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価基準収載年月日	52
12. 効能・効果追加、用法・用量の変更追加等の年月日及びその内容	52
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53
XI. 文献	
1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	55
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	57
2. その他の関連資料	57

I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>フェンタニルは、1960年にベルギーのJanssen社で合成された選択的μオピオイド受容体作動性の麻薬性鎮痛剤である。</p> <p>フェンタニルは、動物実験(マウス、ラット)において鎮痛作用を有する。また、分子量が小さく脂溶性が高いため、皮膚からの吸収が良好であると考えられ、本邦では、経皮吸収型製剤であるデュロテップ®パッチ*が持続性がん疼痛治療剤として2001年10月に承認され、2002年3月から販売された。</p> <p>デュロテップ®MTパッチは、デュロテップ®パッチに製剤的な変更を行い、フェンタニルを粘着層に溶解させたマトリックスシステムの経皮吸収型製剤として開発された。</p> <p>日本人を対象として本剤とデュロテップ®パッチの生物学的同等性試験を実施し、その後、国内第Ⅱ相臨床試験として2.1mg (12.5μg/hr) 製剤の有効性と安全性、及びオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えについて検討を行い、2008年3月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」*に対して製造販売承認を取得した。</p> <p>非癌性の慢性疼痛に対しても国内第Ⅲ相臨床試験を開始し、承認事項一部変更申請により2010年1月に「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」*の追加効能が承認された。</p> <p>2012年10月には「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に関して、2015年12月には「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に関して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号のいずれにも該当しない。」との再審査結果が公表された。</p> <p>なお、本剤は、2004年にドイツにて承認されて以来、世界92の国と地域で承認されている(2020年4月現在)。</p>
<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</p>	<ol style="list-style-type: none"> フェンタニルを粘着層に溶解させた半透明フィルム状の経皮吸収型製剤である。(P.5参照) 皮膚貼付後、約72時間まで血清中濃度を維持する持続性経皮吸収型製剤である。(P.20参照) 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、痙攣が報告されている。 その他の副作用(1%以上)として、傾眠、めまい、嘔気、便秘、嘔吐、血中ALP増加、AST増加、ALT増加が報告されている。(P.36~46参照) <p>詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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が求められている。(P.52参照)

*：デュロテップ®パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

*：効能又は効果

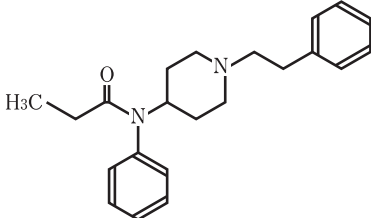
非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)

○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

—：2010年1月承認時

II. 名称に関する項目

1. 販 売 名	<p>(1) 和名 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</p> <p>(2) 洋名 Durotep® MT Patch 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg</p> <p>(3) 名称の由来 「Duration：持続」の意味と、さらにマトリックスシステムの貼付剤であるという剤形上の特徴をイメージするものとして命名した。</p>
2. 一 般 名	<p>(1) 和名(命名法) フェンタニル (JAN)</p> <p>(2) 洋名(命名法) fentanyl (JAN, INN)</p> <p>(3) ステム 不明</p>
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	<p>分子式：C₂₂H₂₈N₂O 分子量：336.47</p>
5. 化学名(命名法)	<p><i>N</i>-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-<i>N</i>-phenylpropanamide (IUPAC)</p>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	<p>JNS005 (治験番号) R004263 (ヤンセン社の化合物番号)</p>
7. C A S 登 録 番 号	<p>437-38-7</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	<p>(1) 外観・性状 白色の結晶又は結晶性の粉末である。</p> <p>(2) 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。</p> <p style="text-align: center;">溶解性試験結果 (25°C)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)</th> <th>日局の溶解性の表現</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メタノール</td> <td>0.5</td> <td>極めて溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>エタノール (95)</td> <td>0.9</td> <td>極めて溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>アセトニトリル</td> <td>2.5</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>0.1 mol/L 塩酸試液</td> <td>50</td> <td>やや溶けにくい</td> </tr> <tr> <td>0.01 mol/L 硫酸試液</td> <td>190</td> <td>溶けにくい</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>10,000 以上</td> <td>ほとんど溶けない</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 吸湿性 25°C、32.8~100% RH で7日間保存した結果、吸湿性は示さなかった。</p> <p>(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 融点：85~87°C</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 pKa = 8.3 (電位差滴定法)</p> <p>(6) 分配係数 1-オクタノールと各種 pH の Britton-Robinson 緩衝液間の分配係数を下表に示す。 酸性側では水層に、塩基性側では1-オクタノール層により多く分配した。</p> <p style="text-align: center;">各種 pH における分配係数 (25°C)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>logP (1-オクタノール / 各 pH の Britton-Robinson 緩衝液)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.0</td> <td>-1.31</td> </tr> <tr> <td>4.2</td> <td>-0.04</td> </tr> <tr> <td>6.1</td> <td>1.61</td> </tr> <tr> <td>7.4</td> <td>2.96</td> </tr> <tr> <td>8.0</td> <td>3.34</td> </tr> <tr> <td>10.0</td> <td>3.79</td> </tr> <tr> <td>12.1</td> <td>3.92</td> </tr> </tbody> </table> <p>(7) その他の主な示性値 pH：0.01% 水溶液及び飽和溶液の pH (25°C) は、それぞれ9.0及び9.1であった。 旋光性：光学活性部位をもたないため、旋光性を示さない。</p>	溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日局の溶解性の表現	メタノール	0.5	極めて溶けやすい	エタノール (95)	0.9	極めて溶けやすい	アセトニトリル	2.5	溶けやすい	0.1 mol/L 塩酸試液	50	やや溶けにくい	0.01 mol/L 硫酸試液	190	溶けにくい	水	10,000 以上	ほとんど溶けない	pH	logP (1-オクタノール / 各 pH の Britton-Robinson 緩衝液)	2.0	-1.31	4.2	-0.04	6.1	1.61	7.4	2.96	8.0	3.34	10.0	3.79	12.1	3.92
溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日局の溶解性の表現																																				
メタノール	0.5	極めて溶けやすい																																				
エタノール (95)	0.9	極めて溶けやすい																																				
アセトニトリル	2.5	溶けやすい																																				
0.1 mol/L 塩酸試液	50	やや溶けにくい																																				
0.01 mol/L 硫酸試液	190	溶けにくい																																				
水	10,000 以上	ほとんど溶けない																																				
pH	logP (1-オクタノール / 各 pH の Britton-Robinson 緩衝液)																																					
2.0	-1.31																																					
4.2	-0.04																																					
6.1	1.61																																					
7.4	2.96																																					
8.0	3.34																																					
10.0	3.79																																					
12.1	3.92																																					

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

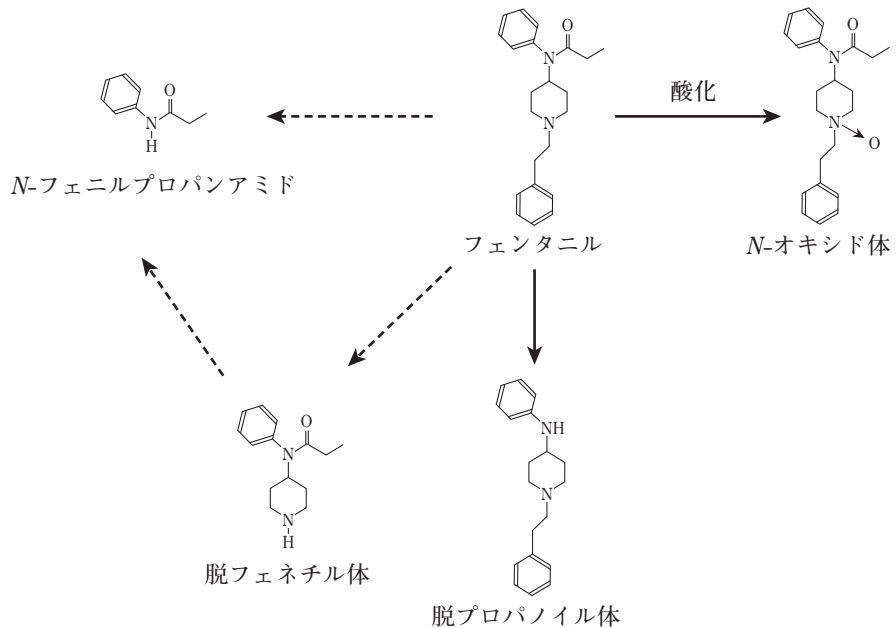
試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、ひもで開口部を締めた後、ふた付きポリプロピレン製の容器に入れた。	1、3、6、9、12、18、24、36 ヶ月	いずれの保存条件においても、経時的な変化は認められず、いずれの測定値も規格値の範囲内であった。
	30℃/70% RH (30℃/65% RH)		12、24、36 ヶ月	
加速試験	40℃/75% RH		1、3、6 ヶ月	

試験項目※：性状、類縁物質、乾燥減量、含量

※長期保存試験における試験開始時から24ヵ月まで、加速試験については、欧州薬局方収載の試験方法に従った。長期保存試験36ヵ月のみ、本邦のフェンタニルの規格及び試験方法に従い、類縁物質、乾燥減量及び含量を評価した。

(2) 強制分解による生成物

フェンタニルは固体状態において、熱、温度及び光のいずれの条件に対しても安定であった。溶液状態の熱強制分解では、脱プロパノイル体、N-フェニルプロパンアミド、脱フェネチル体及びN-オキシド体が主分解物として生成した。その他の分解物として、アニリン及びベンズアルデヒドが微量観測された。また、溶液状態の光強制分解(白色蛍光灯又はケミカルランプ)では、フェンタニルはいずれのpH及び溶媒中においても比較的安定であった。



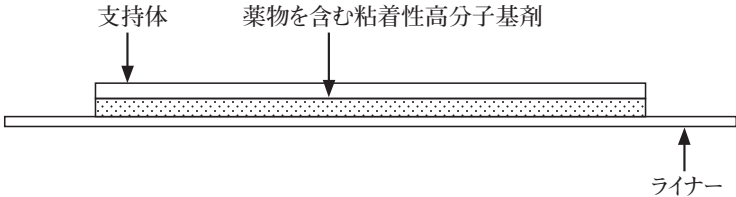
3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外吸収スペクトル法〔塩酸試験、エタノール(95)溶液〕
 (2) 赤外吸収スペクトル法〔塩化カリウム錠剤法〕

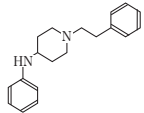
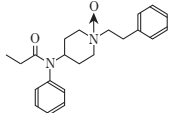
4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法(絶対検量線法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤	形	<p>(1) 投与経路 経皮</p> <p>(2) 剤形の区別、規格及び性状</p> <p>1) 剤形：経皮吸収型製剤</p> <p>2) 規格と性状：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。</p> <p>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。</p>																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>デュロテップ® MTパッチ 2.1mg</th> <th>デュロテップ® MTパッチ 4.2mg</th> <th>デュロテップ® MTパッチ 8.4mg</th> <th>デュロテップ® MTパッチ 12.6mg</th> <th>デュロテップ® MTパッチ 16.8mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>大きさ (縦×横mm)</td> <td>20.5 × 26.1</td> <td>25.4 × 41.6</td> <td>60.8 × 37.8</td> <td>60.7 × 55.1</td> <td>60.7 × 72.3</td> </tr> <tr> <td>面積 (cm²)</td> <td>5.25</td> <td>10.5</td> <td>21.0</td> <td>31.5</td> <td>42.0</td> </tr> </tbody> </table>	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	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
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															
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															
		<p>(3) 外形 断面図 (模式図)</p> 																		
		<p>(3) 製剤の物性</p> <p>1) 放出試験 米国薬局方の放出試験 (シリンダー法) に従い、試験を行った。</p> <p>2) 粘着力試験 本剤の 2.1mg (12.5 μg/hr)、4.2mg (25 μg/hr)、8.4mg (50 μg/hr)、12.6mg (75 μg/hr)、16.8mg (100 μg/hr) 製剤の粘着力は150g/cm以上であった。</p> <p>(4) 識別コード 該当しない</p> <p>(5) 無菌の有無 本剤は無菌製剤ではない。</p>																		

2. 製剤の組成	<p>(1) 有効成分 (活性成分) の含量</p> <p>デュロテップ®MTパッチ2.1mg (12.5 μg/hr) 1枚中、フェンタニル2.1mgを含有 デュロテップ®MTパッチ4.2mg (25 μg/hr) 1枚中、フェンタニル4.2mgを含有 デュロテップ®MTパッチ8.4mg (50 μg/hr) 1枚中、フェンタニル8.4mgを含有 デュロテップ®MTパッチ12.6mg (75 μg/hr) 1枚中、フェンタニル12.6mgを含有 デュロテップ®MTパッチ16.8mg (100 μg/hr) 1枚中、フェンタニル16.8mgを含有</p> <p>(2) 添加物</p> <p>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)</p>																														
3. 製剤の各種条件下における安定性	<p style="text-align: center;">製剤の安定性試験</p> <p style="text-align: center;">[デュロテップ®MTパッチ2.1mg (12.5 μg/hr)、4.2mg (25 μg/hr)、8.4mg (50 μg/hr)、12.6mg (75 μg/hr)、16.8mg (100 μg/hr)]</p> <table border="1" data-bbox="443 741 1437 1391"> <thead> <tr> <th>試験項目</th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>25°C/60% RH</td> <td>アルミパウチ包装</td> <td>36ヵ月</td> <td rowspan="3">いずれの保存条件においても、経時的な変化は認められず、いずれの測定値も規格値の範囲内であった。</td> </tr> <tr> <td>中間的試験</td> <td>30°C/65% RH</td> <td>アルミパウチ包装</td> <td>24ヵ月</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>40°C/75% RH</td> <td>アルミパウチ包装</td> <td>6ヵ月</td> </tr> <tr> <td>光安定性試験※1</td> <td>紫外線: 200W・hr/m² 可視光: 120万 lux・hr 25°C/40% RH</td> <td>無包装^{注1)} / アルミパウチ包装</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td>無包装で分解物の増加及びフェンタニルの減少が認められた。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">サイクル試験※2</td> <td>4°C ↔ 40°C^{注2)}</td> <td rowspan="2">アルミパウチ包装</td> <td>2週</td> <td rowspan="2">いずれの保存条件においても、変化は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td>-10°C ↔ 25°C^{注3)}</td> <td>3日</td> </tr> </tbody> </table> <p>測定項目: 性状、純度試験 (※2は除く)、放出性、粘着力試験 (※1、2は除く)、含量 ※1、※2: 本剤2.1mg (12.5 μg/hr)、4.2mg (25 μg/hr)、16.8mg (100 μg/hr) で実施 注1) 無包装: アルミパウチ包装から取り出した状態 注2) 4°Cから40°Cまで12時間かけて上昇。40°Cから4°Cまで12時間かけて降下。 注3) -10°Cから25°Cまで12時間かけて上昇させ、25°Cを6時間保持。25°Cから-10°Cまで6時間かけて降下。</p>	試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	長期保存試験	25°C/60% RH	アルミパウチ包装	36ヵ月	いずれの保存条件においても、経時的な変化は認められず、いずれの測定値も規格値の範囲内であった。	中間的試験	30°C/65% RH	アルミパウチ包装	24ヵ月	加速試験	40°C/75% RH	アルミパウチ包装	6ヵ月	光安定性試験※1	紫外線: 200W・hr/m ² 可視光: 120万 lux・hr 25°C/40% RH	無包装 ^{注1)} / アルミパウチ包装	/	無包装で分解物の増加及びフェンタニルの減少が認められた。	サイクル試験※2	4°C ↔ 40°C ^{注2)}	アルミパウチ包装	2週	いずれの保存条件においても、変化は認められなかった。	-10°C ↔ 25°C ^{注3)}	3日
試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果																											
長期保存試験	25°C/60% RH	アルミパウチ包装	36ヵ月	いずれの保存条件においても、経時的な変化は認められず、いずれの測定値も規格値の範囲内であった。																											
中間的試験	30°C/65% RH	アルミパウチ包装	24ヵ月																												
加速試験	40°C/75% RH	アルミパウチ包装	6ヵ月																												
光安定性試験※1	紫外線: 200W・hr/m ² 可視光: 120万 lux・hr 25°C/40% RH	無包装 ^{注1)} / アルミパウチ包装	/	無包装で分解物の増加及びフェンタニルの減少が認められた。																											
サイクル試験※2	4°C ↔ 40°C ^{注2)}	アルミパウチ包装	2週	いずれの保存条件においても、変化は認められなかった。																											
	-10°C ↔ 25°C ^{注3)}		3日																												

4. 製剤中の有効成分の確認試験法	赤外吸収スペクトル法												
5. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフ法												
6. 混入する可能性のある夾雑物	略称	化学名	構造式										
	脱プロパノイル体	4-anilino-1-phenethyl piperidine											
	N-オキシド体	1-phenethyl-4-(N-phenylpropanamido) piperidine 1-oxide											
7. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない												
8. 刺激性	局所刺激性試験 (ヘアレスモルモット) ¹⁾												
	<p>(1) 皮膚一次刺激性試験</p> <p>ヘアレスモルモット6匹の背部皮膚に1cm²の本剤(フェンタニル含有量: 0.4mg/cm²)を96時間閉塞貼付した結果、軽微な紅斑が剥離0.5時間後に3匹、24時間後に1匹に認められた。皮膚一次刺激指数は0.3であり、「ほとんど刺激性なし」であった。</p> <p>(2) 皮膚累積刺激性試験</p> <p>ヘアレスモルモット10匹の背部皮膚に1.25cm²の本剤(フェンタニル含有量: 0.5mg/1.25cm²)を約72時間毎に計9回、27日間反復閉塞貼付した結果、皮膚累積刺激指数は0.8であり、「軽度の刺激性あり」であった。</p>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>累積刺激指数</th> <th>分類</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 - 0.5</td> <td>なし又はほとんどなし</td> </tr> <tr> <td>0.6 - 2.0</td> <td>軽度</td> </tr> <tr> <td>2.1 - 5.0</td> <td>中等度</td> </tr> <tr> <td>5.1 - 8.0</td> <td>重度</td> </tr> </tbody> </table>		累積刺激指数	分類	0 - 0.5	なし又はほとんどなし	0.6 - 2.0	軽度	2.1 - 5.0	中等度	5.1 - 8.0	重度		
累積刺激指数	分類												
0 - 0.5	なし又はほとんどなし												
0.6 - 2.0	軽度												
2.1 - 5.0	中等度												
5.1 - 8.0	重度												

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ○中等度から高度の疼痛を伴う各種痛における鎮痛 ○中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 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がん疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。</p> <p>5.2 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。</p> </div>																																																		
<p>2. 用法及び用量</p>	<p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>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。</p> <p>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（12.5 μg/hr）、4.2mg（25 μg/hr）、8.4mg（50 μg/hr）、12.6mg（75 μg/hr）のいずれかの用量を選択する。</p> <p>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。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 初回貼付用量</p> <p>初回貼付用量として、本剤16.8mg（100 μg/hr）は推奨されない（本邦において、初回貼付用量として12.6mg（75 μg/hr）を超える使用経験はない）。</p> <p>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（25 μg/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。</p> <p>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。</p> <p>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）：がん疼痛における切り替え</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">本剤 3日貼付用量</th> <th>2.1mg</th> <th>4.2mg</th> <th>8.4mg</th> <th>12.6mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">定常状態における推定平均 吸収速度^{注)} (μg/hr)</td> <td>12.5</td> <td>25</td> <td>50</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">定常状態における推定平均 吸収量^{注)} (mg/日)</td> <td>0.3</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">モルヒネ経口剤 (mg/日)</td> <td><45</td> <td>45～134</td> <td>135～224</td> <td>225～314</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">モルヒネ坐剤 (mg/日)</td> <td><30</td> <td>30～69</td> <td>70～112</td> <td>113～157</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">モルヒネ注射剤 (mg/日)</td> <td><15</td> <td>15～44</td> <td>45～74</td> <td>75～104</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">オキシコドン経口剤 (mg/日)</td> <td><30</td> <td>30～89</td> <td>90～149</td> <td>150～209</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">フェンタニル注射剤 (mg/日)</td> <td><0.3</td> <td>0.3～0.8</td> <td>0.9～1.4</td> <td>1.5～2.0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">フェンタニル経皮吸収型製剤* (1日貼付型製剤；貼付用量mg) [定常状態における推定平均吸 収量(mg/日)]</td> <td>0.84 [0.3]</td> <td>1.7 [0.6]</td> <td>3.4 [1.2]</td> <td>5 [1.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>※フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤を含まない。</p> </div>	本剤 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 ^{注)} (μ g/hr)	12.5	25	50	75	定常状態における推定平均 吸収量 ^{注)} (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8		↑	↑	↑	↑	モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314	モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30～69	70～112	113～157	モルヒネ注射剤 (mg/日)	<15	15～44	45～74	75～104	オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30～89	90～149	150～209	フェンタニル注射剤 (mg/日)	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0	フェンタニル経皮吸収型製剤* (1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]
本剤 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 ^{注)} (μ g/hr)	12.5	25	50	75																																															
定常状態における推定平均 吸収量 ^{注)} (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8																																															
	↑	↑	↑	↑																																															
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45～134	135～224	225～314																																															
モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30～69	70～112	113～157																																															
モルヒネ注射剤 (mg/日)	<15	15～44	45～74	75～104																																															
オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30～89	90～149	150～209																																															
フェンタニル注射剤 (mg/日)	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0																																															
フェンタニル経皮吸収型製剤* (1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]																																															

2. 用法及び用量
(つ づ き)

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)：慢性疼痛における切り替え

本剤 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 ^{注)} ($\mu\text{g/hr}$)	12.5	25	50	75
定常状態における推定平均 吸収量 ^{注)} (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~	—	—

注) 本剤16.8mg (100 $\mu\text{g/hr}$) 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。

7.2 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。[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 [*] の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2~3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回投与	本剤の貼付開始と同時及び4~6時間後に1回量を投与する。
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。

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。

7.3.2 増量

鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与(レスキュー)されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、2.1mg (12.5 $\mu\text{g/hr}$) から4.2mg (25 $\mu\text{g/hr}$) への増量の場合を除き、貼付用量の25~50%を目安として貼り替え時に増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が50.4mg (300 $\mu\text{g/hr}$) を超える場合は、他の方法を考慮すること。

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 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。

<p>2. 用法及び用量 (つ づ き)</p>	<p>7.4 投与の中止</p> <p>7.4.1 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。</p> <p>7.4.2 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。</p>																																									
<p>3. 臨床成績</p>	<p>(1) 臨床データパッケージ (慢性疼痛)</p> <p>承認申請は、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」の適応症に「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を追加するものであり、これに係る臨床試験データパッケージは下表のとおりである。</p> <p>慢性疼痛の適応追加申請に係る臨床試験データパッケージ</p> <table border="1" data-bbox="475 719 1442 1144"> <thead> <tr> <th>対象</th> <th>試験番号</th> <th>概要</th> <th>使用した製剤</th> <th>有効性</th> <th>安全性</th> <th>薬物動態</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">日本人慢性疼痛患者</td> <td>JNS005-JPN-B01</td> <td rowspan="2">有効性、安全性、先行オピオイドからの切り替え</td> <td rowspan="2">デュロテップ[®]MTパッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg</td> <td>◎</td> <td>◎</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>JNS005-JPN-B03</td> <td>◎</td> <td>◎</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">外国人慢性疼痛患者</td> <td>FEN-INT-13</td> <td>有効性、安全性、先行オピオイドからの切り替え</td> <td rowspan="3">デュロテップ[®]パッチ* 25μg/hr、50μg/hr、75μg/hr、100μg/hr</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>FEN-INT-26</td> <td>有効性、安全性、オピオイド未治療</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>FEN-GBR-21</td> <td>有効性、安全性、弱オピオイドでのコントロール不良</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>◎：評価資料、○：参考資料、—：非検討又は当該評価の資料とせず</p> <p>(2) 臨床効果</p> <p>1) デュロテップ[®]MTパッチのがん疼痛に対する国内第Ⅱ相臨床試験²⁾</p> <p>中等度から高度の日本人がん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(有効性評価対象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貼付期間終了(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は89.4%(76/85例)であった。</p> <p>患者による総合評価(治療効果満足度)</p> <table border="1" data-bbox="502 1536 1437 1671"> <tbody> <tr> <td>「非常に満足」及び「満足」</td> <td>69.4% (59/85例)</td> </tr> <tr> <td>「満足・不満のどちらでもない」</td> <td>20.0% (17/85例)</td> </tr> <tr> <td>「不満」及び「非常に不満」</td> <td>10.6% (9/85例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現率は、60.5%(52/86例)であった。主な副作用は傾眠(23.3%)、嘔気(19.8%)、便秘(14.0%)、嘔吐(10.5%)等であった。</p> <p>2) デュロテップ[®]パッチ*のがん疼痛に対する臨床試験^{3,4)}</p> <p>モルヒネ製剤からデュロテップ[®]パッチへ切り替えた中等度から高度のがん疼痛患者174例に対する臨床成績は以下のとおりである。</p> <p>国内第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。国内後期第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。(デュロテップ[®]パッチにおけるデータ)</p>	対象	試験番号	概要	使用した製剤	有効性	安全性	薬物動態	日本人慢性疼痛患者	JNS005-JPN-B01	有効性、安全性、先行オピオイドからの切り替え	デュロテップ [®] MTパッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	◎	◎	—	JNS005-JPN-B03	◎	◎	—	外国人慢性疼痛患者	FEN-INT-13	有効性、安全性、先行オピオイドからの切り替え	デュロテップ [®] パッチ* 25 μ g/hr、50 μ g/hr、75 μ g/hr、100 μ g/hr	○	○	—	FEN-INT-26	有効性、安全性、オピオイド未治療	—	○	—	FEN-GBR-21	有効性、安全性、弱オピオイドでのコントロール不良	—	○	—	「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)
対象	試験番号	概要	使用した製剤	有効性	安全性	薬物動態																																				
日本人慢性疼痛患者	JNS005-JPN-B01	有効性、安全性、先行オピオイドからの切り替え	デュロテップ [®] MTパッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg	◎	◎	—																																				
	JNS005-JPN-B03			◎	◎	—																																				
外国人慢性疼痛患者	FEN-INT-13	有効性、安全性、先行オピオイドからの切り替え	デュロテップ [®] パッチ* 25 μ g/hr、50 μ g/hr、75 μ g/hr、100 μ g/hr	○	○	—																																				
	FEN-INT-26	有効性、安全性、オピオイド未治療		—	○	—																																				
	FEN-GBR-21	有効性、安全性、弱オピオイドでのコントロール不良		—	○	—																																				
「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)																																									

*：デュロテップ[®]パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

3. 臨床成績
(つづき)

各臨床試験における有効率

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

a 群: モルヒネ製剤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: モルヒネ製剤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、貼付中にモルヒネ製剤の追加投与(レスキュー・ドーズ)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。

副作用発現率は、76.3% (135/177例) であった。主な副作用は傾眠(59.9%)、便秘(52.5%)、嘔気(41.8%)、嘔吐(27.1%) 等であった。

3) デュロテップ®MTパッチの慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験⁵⁾

中等度から高度の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

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。

患者による評価

「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)

副作用発現率は、79.3% (46/58例) であった。主な副作用は便秘(39.7%)、嘔気(31.0%)、傾眠(19.0%) 等であった。

4) デュロテップ®MTパッチの慢性疼痛に対する長期投与試験⁶⁾

中等度から高度の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。

*: デュロテップ®パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

3. 臨床成績
(つ づ き)

患者による評価

「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)

副作用発現率は、94.5% (121/128例) であった。主な副作用は傾眠 (61.7%)、嘔気 (59.4%)、便秘 (50.0%) 等であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) デュロテップ®MTパッチのがん疼痛に対する国内第Ⅱ相臨床試験²⁾

対 象：下記の薬剤の投与を受けている中等度から高度の各種がん疼痛患者86例
(有効性評価対象85例)

- ・経口モルヒネ換算量として45mg/日未満のモルヒネ製剤
(坐剤の場合は30mg/日未満、注射剤の場合は15mg/日未満)
- ・30mg/日未満のオキシコドン経口剤
- ・0.3mg/日未満のフェンタニル注射剤

主な選択基準：・VAS^{*}3.4以下 ・20歳以上 ・初回貼付中の入院が可能な患者

※疼痛強度 (VAS：ビジュアル・アナログスケール)

痛みの強さを左端の「全く痛みがない (0cm)」から右端の「これ以上強い痛みは考えられない、または死ぬほど痛い (10cm)」までの10cmスケールで表現したもの。

投与方法：次表の切り替え方法を参考に、本剤2.1mg (12.5 μg/hr) から貼付を開始した。3日毎 (約72時間) に貼り替えて使用した。貼付期間は10日間 (3回貼付、本剤剥離日を含む) とした。

増量は本剤2.1mg (12.5 μg/hr) からは4.2mg (25 μg/hr) に、4.2mg (25 μg/hr) からは患者の疼痛強度により6.3mg (37.5 μg/hr) 又は8.4mg (50 μg/hr) に増量した。貼付中の突出痛の発現に対して、適宜モルヒネ製剤を投与 (レスキュー・ドーズ) した。

初回貼付時の切り替え方法

使用していたオピオイド鎮痛剤		切り替え方法	
モルヒネ硫酸塩水和物	徐放剤	1日1回	モルヒネ硫酸塩水和物 徐放剤を投与した 12 時間後に貼付を開始する。
		1日2回	貼付開始と同時に、モルヒネ硫酸塩水和物 徐放剤の 1 回量を投与する。
モルヒネ塩酸塩水和物	水・錠・末		貼付開始と同時に及び 4 時間後に、モルヒネ塩酸塩水和物 水・錠・末の 1 回量を投与する。
	坐剤		貼付開始と同時に、モルヒネ塩酸塩水和物 坐剤の1回量を投与する。
	注射剤		貼付開始後 6 時間まで、継続して持続点滴する。
オキシコドン経口剤 (1日2回)			貼付開始と同時に、オキシコドン経口剤の 1 回量を投与する。
フェンタニル注射剤			貼付開始後 6 時間まで、継続して持続点滴する。

評価項目：10日目時点 [貼付期間終了 (中止) 日] における患者による総合評価治療効果の満足度として「非常に満足」、「満足」、「満足・不満のどちらでもない」、「不満」、「非常に不満」の5段階で評価した。有効率は「満足・不満のどちらでもない」以上の有効性評価対象例に占める割合とした。

切り替え前の先行オピオイド鎮痛剤投与量

本剤へ切り替える直前のそれぞれの先行オピオイド鎮痛剤の投与量は、以下のとおりであった。

		モルヒネ製剤	オキシコドン経口剤	フェンタニル注射剤
有効性評価解析対象例数 (n=85)		25	59	1
投与量 (mg/日)	平均値±標準偏差	28.00 ± 9.24	14.32 ± 4.95	0.10
	中央値 (最小 - 最大)	30.00 (10.0-40.0)	10.00 (10.0-25.0)	0.10 (0.1-0.1)

3. 臨床成績
(つ づ き)

結 果：
治療効果満足度 (貼付用量別)

貼付用量	治療効果満足度					有効率
	非常に満足	満足	満足・不満の どちらでもない	不満	非常に不満	
2.1mg (12.5 μ g/hr)	15.8% (9/57)	70.2% (40/57)	10.5% (6/57)	3.5% (2/57)	(0/57)	96.5% (55/57)
4.2mg (25 μ g/hr)	8.0% (2/25)	32.0% (8/25)	36.0% (9/25)	16.0% (4/25)	8.0% (2/25)	76.0% (19/25)
6.3mg (37.5 μ g/hr)	(0/2)	(0/2)	(1/2)	(1/2)	(0/2)	1/2例
8.4mg (50 μ g/hr)	(0/1)	(0/1)	(1/1)	(0/1)	(0/1)	1/1例
合計	12.9% (11/85)	56.5% (48/85)	20.0% (17/85)	8.2% (7/85)	2.4% (2/85)	89.4% (76/85)

主な副作用は傾眠20例 (23.3%)、嘔気17例 (19.8%)、便秘12例 (14.0%)、嘔吐9例 (10.5%) 等であった。

臨床検査値異常変動ありとされた症例のうち、本剤との因果関係が否定されなかった症例は4例であった。

重篤な副作用は肝機能異常、白血球減少、血小板数減少がそれぞれ1例であった。なお本試験において胃癌、呼吸不全によりそれぞれ1例死亡が認められた。

2) デュロテップ[®]パッチ*のがん疼痛に対する国内第I相/前期第II相臨床試験³⁾

対 象：モルヒネ製剤 (経口モルヒネ1日量換算として60mg以上315mg未満) を投与されている各種癌による中等度から高度の疼痛を有する18歳以上65歳未満の入院患者16例 (有効性評価対象13例)

投与方法：モルヒネ製剤からデュロテップ[®]パッチに切り替える際に、下記の換算表を参考に1回量2.5mg (25 μ g/hr)、5mg (50 μ g/hr)、7.5mg (75 μ g/hr) を単回貼付 (1回72時間：3日間) 及び反復貼付 (3回貼付：9日間) した。貼付中の突出痛の発現に対して、適宜モルヒネ製剤を投与 (レスキュー・ドーズ) した。

デュロテップ[®]パッチへの換算表

先行モルヒネ製剤投与量(mg/日)			➡	デュロテップ [®] パッチ 貼付用量	
経口剤	坐剤	注射剤			
60~134	30~60	10~22	➡	2.5mg (25 μ g/hr)	
135~224	70~110	23~37	➡	5mg (50 μ g/hr)	
225~314	120~150	38~52	➡	7.5mg (75 μ g/hr)	

先行投与されているモルヒネ製剤の1日量 (モルヒネ経口量換算) をもとにデュロテップ[®]パッチの開始用量を算出した。

評価項目：貼付期間終了 (中止) 日における疼痛強度 (VAS)、疼痛の程度、1日の有痛時間及び1日の睡眠時間とした。デュロテップ[®]パッチ貼付前と試験終了時とで比較し、全般改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階で判定し、有効率を「中等度改善」以上の有効性評価対象例に占める割合とした。

判定基準：・疼痛強度 (VAS)

痛みの強さを左端の「全く痛みがない (0cm)」から右端の「これ以上強い痛みは考えられない、または死ぬほど痛い (10cm)」までの10cmスケールで表現したVASを用いて患者の記入値から測定した (小数第1位を四捨五入)。

・疼痛の程度

「無痛」、「軽度」、「中等度」、「重度」の4段階で評価した。

・1日の有痛時間および1日の睡眠時間

「4時間未満」、「4時間以上」、「8時間以上」、「12時間以上」、「終日」の5段階で評価した。

*：デュロテップ[®]パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

3. 臨床成績
(つづき)

結果：著明改善23.1% (3/13例)、中等度改善38.5% (5/13例) であり、有効率は61.5% (8/13例) であった。

安全性解析対象16例中6例 (37.5%) に副作用が認められた。主な副作用は便秘5例 (31.3%)、嘔気2例 (12.5%)、貼付部位の紅斑・そう痒感、ふらつき感、傾眠、嘔吐及び胃不快感がそれぞれ1例 (6.3%) 等であった。また投与中止に至った副作用は認められなかった。なお本試験において、死亡に至った副作用は認められなかった。

3) デュロテップ®パッチ*のがん疼痛に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験 (モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験)⁴⁾

対象：モルヒネ製剤 (経口モルヒネ1日量換算として45mg以上315mg未満) を投与されている各種癌による中等度から高度の疼痛を有する入院患者161例 (有効性評価対象161例)

a群	疼痛コントロール良好群：VAS値 0～3	132例
b群	疼痛コントロール不良群：VAS値 4～10 (嘔気・嘔吐等でモルヒネ製剤が増量できず、疼痛コントロール不良)	29例

投与方法：モルヒネ製剤からデュロテップ®パッチ*に切り替える際に、下記の換算表を参考に貼付した。貼付中の突出痛の発現に対しては、適宜モルヒネ製剤を投与 (レスキュー・ドーズ) した。貼付期間は、1回の貼付を72時間 (3日間) とし、計3回 (9日間) 貼付した。

デュロテップ®パッチへの換算表

先行モルヒネ製剤投与量 (mg/日) デュロテップ®パッチ貼付用量

経口剤	坐剤	注射剤	初回貼付量	2回目貼付	3回目貼付
45～134	30～60	15～44	2.5mg (25 μg/hr)	増量：貼り替え直前の24時間のモルヒネ製剤の投与量 (レスキュー・ドーズ) が、経口剤として45～134mg/日、坐剤として30～60mg/日、注射剤として15～44mg/日になった場合に、デュロテップ®パッチを2.5mg (25 μg/hr) ずつ増量する。	
135～224	70～110	45～74	5mg (50 μg/hr)		
225～314	120～150	75～104	7.5mg (75 μg/hr)		

評価項目：先行モルヒネ製剤観察期 (症例登録時) と切り替え貼付試験期 (1回目剥離時、2回目剥離時、3回目剥離時/中止時) とで比較し、VAS値をもとに5段階にて全般改善度を判定した (下表参照)。有効率をa群においては「コントロール良好」以上、b群においては「中等度改善」以上の有効性評価対象例に占める割合とした。

		投与後のVAS値									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
投与前のVAS値	0	コントロール			ややコントロール低下		コントロール不良				
	1	コントロール		やや良好		コントロール不良					
	2	コントロール	良好		コントロール不良						
	3	改善	良好		コントロール不良						
投与前のVAS値	4	中等度		軽度改善		軽度改善		悪化			
	5	中等度		軽度改善		軽度改善		悪化			
	6	中等度		軽度改善		軽度改善		悪化			
	7	著明改善		改善		軽度改善		悪化			
	8	著明改善		改善		軽度改善		悪化			
	9	著明改善		改善		軽度改善		悪化			
	10	著明改善		改善		軽度改善		悪化			

*：デュロテップ®パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

3. 臨床成績
(つづき)

原則として、1回目剥離時、2回目剥離時、3回目剥離時/中止時の判定直前24時間に、モルヒネ製剤の投与(レスキュー・ドーズ)量が経口剤として45mg/日以上、坐剤として30mg/日以上又は注射剤として15mg/日以上になった場合は、その投与量を勘案し鎮痛効果判定を1段階下げて評価した。

結果：モルヒネ製剤から切り替えた時のa群(疼痛コントロール良好群)における効果は、コントロール改善20.5%(27/132例)、コントロール良好48.5%(64/132例)であり、有効率は68.9%(91/132例)であった。また、b群(疼痛コントロール不良群)における効果は、著明改善3.4%(1/29例)、中等度改善24.1%(7/29例)であり、有効率は27.6%(8/29例)であった。
a群、b群を合わせた全体の有効率は、61.5%(99/161例)であった。
主な副作用は、眠気、便秘、嘔気、嘔吐等であった。

(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

該当資料なし

3) 安全性試験：デュロテップ®パッチ*のがん疼痛に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験(モルヒネ製剤からの継続貼付試験)⁴⁾

対象：切り替え貼付試験に登録した患者で、継続貼付試験に同意が得られた20歳以上の入院患者96例(有効性評価対象96例)

a群	疼痛コントロール良好群：VAS値 0～3	79例
b群	疼痛コントロール不良群：VAS値 4～10 (嘔気・嘔吐等でモルヒネ製剤が増量できず、疼痛コントロール不良)	17例

投与方法：切り替え貼付試験に引き続き、最大20回(60日間)(切り替え貼付試験から合計23回：69日間)継続貼付を行った。貼付中の突出痛の発現に対して、適宜モルヒネ製剤を投与(レスキュー・ドーズ)した。増量は、切り替え貼付試験と同様の方法にて行った。

評価項目：下記2つの期間の疼痛状態を、レスキュー投与量を勘案した上で3段階で全般改善度を判定し、評価の低い方を採用した。有効率を「疼痛コントロール中等度」以上の有効性評価対象例に占める割合とした。

期間	継続貼付試験開始～5回目剥離時まで (切り替え貼付試験開始時から数えて4回目貼付時～8回目剥離時まで)
	継続貼付試験6回目貼付時～終了時/中止時まで (切り替え貼付試験開始時から数えて9回目貼付時～終了時/中止時まで)
判定	疼痛コントロール良好：VAS値が主に0～3の範囲内で推移している
	疼痛コントロール中等度：VAS値が主に4～5の範囲内で推移している
	疼痛コントロール不良：VAS値が主に6～10の範囲内で推移している

結果：継続貼付した時のa群(疼痛コントロール良好群)における効果は、疼痛コントロール良好62.0%(49/79例)、疼痛コントロール中等度24.1%(19/79例)であり、有効率は86.1%(68/79例)であった。また、b群(疼痛コントロール不良群)における効果は、疼痛コントロール良好23.5%(4/17例)、疼痛コントロール中等度47.1%(8/17例)であり、有効率は70.6%(12/17例)であった。
a群、b群を合わせた全体の有効率は、83.3%(80/96例)であった。
主な副作用は眠気、便秘、嘔気、嘔吐等であった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

*：デュロテップ®パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

3. 臨床成績
(つ づ き)

(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)

<デュロテップ®MTパッチのがん疼痛に対する使用成績調査結果>

安全性解析対象1,032例のうち、副作用は120例に認められ、副作用発現率は11.6%であった。主な副作用発現件数は、傾眠38件、悪心36件、便秘29件等であった。

有効性については、調査担当医師が疼痛の程度を「無痛」、「軽度」、「中等度」、「重度」の4段階で評価した。貼付開始時と貼付開始12週間後(又は中止時)との評価を比較して、1段階以上悪化した症例及び「重度」又は「中等度」から改善しなかった症例を疼痛改善度判定の無効例として集計した。有効性解析対象症例609例において、無効例は147例で、無効率は24.14%(147/609例)であった(再審査終了時)。

<デュロテップ®MTパッチの慢性疼痛に対する特定使用成績調査(長期使用に関する調査)結果>

本調査の概要

調査目的	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛を要する患者を対象に、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性について調査する。
調査予定症例数	登録症例数として500例
調査対象症例	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛を要する患者(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)において、本剤が初めて投与された患者
観察期間	最長12ヵ月(本剤を終了又は中止している場合、その時点までの情報を収集)
調査実施期間	2010年2月～2013年3月

安全性解析対象症例499例のうち、副作用は262例604件発現し、副作用発現症例率は52.5%(262/499例)であった。副作用の種別では、悪心24.2%(121/499例)、傾眠22.4%(112/499例)、便秘18.2%(91/499例)、嘔吐9.0%(45/499例)であった。

有効性は医師が本剤の治療効果について「有効」、「無効」、「判定不能」での3段階で総合的に評価した。有効性解析対象症例418例において、最終観察時*における有効率は77.3%(323/418例)であった(再審査終了時)。

※最終観察時：有効性を評価された最終の時点(貼付開始12ヵ月後又は本剤の中止・終了時点)

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>アヘンアルカロイド系鎮痛薬 モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物</p> <p>合成麻薬系鎮痛薬 フェンタニルクエン酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、ペチジン塩酸塩</p> <p>麻薬拮抗性鎮痛薬 ペンタゾシン、ブプレノルフィン塩酸塩</p>																																																																												
<p>2. 薬理作用</p>	<p>(1) 作用部位・作用機序⁷⁾</p> <p>ヒト・クローン化オピオイド受容体又はモルモットの全脳膜組織を用い、³H標識のトレーサーをリガンドとして各オピオイド受容体への結合親和性を検討した (<i>in vitro</i>)。その結果、フェンタニルはμオピオイド受容体に対して選択的に親和性を示した。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、鎮痛作用を示すものと考えられている。</p> <p style="text-align: center;">フェンタニルおよびモルヒネのオピオイド受容体に対する親和性</p> <table border="1" data-bbox="432 779 1434 1010"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="3">Ki値 (nmol/L) ^{※)}</th> <th colspan="2">比</th> </tr> <tr> <th>μ</th> <th>δ</th> <th>κ</th> <th>μ / δ</th> <th>μ / κ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ヒト・クローン</td> <td>フェンタニル</td> <td>1.02±0.05</td> <td>1530±160</td> <td>1080±70</td> <td>1/1500</td> <td>約1/1060</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ</td> <td>2.40±0.22</td> <td>2280±370</td> <td>427±43</td> <td>1/950</td> <td>約1/178</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">モルモット脳</td> <td>フェンタニル</td> <td>2.11±0.90</td> <td>109±5</td> <td>308±26</td> <td>約1/51.7</td> <td>約1/146</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ</td> <td>3.47±0.02</td> <td>123±4</td> <td>142±25</td> <td>約1/35.4</td> <td>約1/40.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>※) 平均値±標準誤差 (n=3)</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) 機械的侵害刺激に対する作用 (マウス)⁸⁾</p> <p>マウス尾根部のピンチによる発痛において、フェンタニルの皮下投与による鎮痛作用のED₅₀は0.07mg/kgであった。モルヒネ硫酸塩水和物の皮下投与による鎮痛作用のED₅₀は9mg/kgであった。</p> <p style="text-align: center;">フェンタニルおよびモルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用</p> <table border="1" data-bbox="432 1283 1434 1890"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>投与量 (mg/kg, s.c.)</th> <th>テイルピンチ侵害刺激反応 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)</th> <th>ED₅₀ (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照 (溶媒のみ) ^{※1)}</td> <td>—</td> <td>0/10</td> <td rowspan="8">0.07 (0.04 - 0.12) ^{※3)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">フェンタニル</td> <td>0.01</td> <td>0/10</td> </tr> <tr> <td>0.03</td> <td>2/10</td> </tr> <tr> <td>0.1</td> <td>6/10*</td> </tr> <tr> <td>0.3</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>対照 (溶媒のみ) ^{※2)}</td> <td>—</td> <td>0/10</td> <td rowspan="6">9 (6 - 12) ^{※3)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">モルヒネ硫酸塩水和物</td> <td>3</td> <td>0/10</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>3/10</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>6/10*</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>10/10*</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 1) 0.057%クエン酸含有0.9%生理食塩液、10mL/kg ※ 2) 0.9%生理食塩液、10mL/kg ※ 3) 95%信頼区間 * : p < 0.05, vs 対照 (Fisherの直接確率片側検定)</p>		薬剤	Ki値 (nmol/L) ^{※)}			比		μ	δ	κ	μ / δ	μ / κ	ヒト・クローン	フェンタニル	1.02±0.05	1530±160	1080±70	1/1500	約1/1060	モルヒネ	2.40±0.22	2280±370	427±43	1/950	約1/178	モルモット脳	フェンタニル	2.11±0.90	109±5	308±26	約1/51.7	約1/146	モルヒネ	3.47±0.02	123±4	142±25	約1/35.4	約1/40.9	薬剤	投与量 (mg/kg, s.c.)	テイルピンチ侵害刺激反応 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)	ED ₅₀ (mg/kg)	対照 (溶媒のみ) ^{※1)}	—	0/10	0.07 (0.04 - 0.12) ^{※3)}	フェンタニル	0.01	0/10	0.03	2/10	0.1	6/10*	0.3	10/10*	1	10/10*	3	10/10*	10	10/10*	対照 (溶媒のみ) ^{※2)}	—	0/10	9 (6 - 12) ^{※3)}	モルヒネ硫酸塩水和物	3	0/10	6	3/10	10	6/10*	30	10/10*	100	10/10*
	薬剤			Ki値 (nmol/L) ^{※)}			比																																																																						
		μ	δ	κ	μ / δ	μ / κ																																																																							
ヒト・クローン	フェンタニル	1.02±0.05	1530±160	1080±70	1/1500	約1/1060																																																																							
	モルヒネ	2.40±0.22	2280±370	427±43	1/950	約1/178																																																																							
モルモット脳	フェンタニル	2.11±0.90	109±5	308±26	約1/51.7	約1/146																																																																							
	モルヒネ	3.47±0.02	123±4	142±25	約1/35.4	約1/40.9																																																																							
薬剤	投与量 (mg/kg, s.c.)	テイルピンチ侵害刺激反応 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)	ED ₅₀ (mg/kg)																																																																										
対照 (溶媒のみ) ^{※1)}	—	0/10	0.07 (0.04 - 0.12) ^{※3)}																																																																										
フェンタニル	0.01	0/10																																																																											
	0.03	2/10																																																																											
	0.1	6/10*																																																																											
	0.3	10/10*																																																																											
	1	10/10*																																																																											
	3	10/10*																																																																											
	10	10/10*																																																																											
対照 (溶媒のみ) ^{※2)}	—	0/10	9 (6 - 12) ^{※3)}																																																																										
モルヒネ硫酸塩水和物	3	0/10																																																																											
	6	3/10																																																																											
	10	6/10*																																																																											
	30	10/10*																																																																											
	100	10/10*																																																																											

2. 薬理作用
(つ づ き)

2) 化学的侵害刺激に対する作用(ラット)⁸⁾

ブラジキニン発痛法において、フェンタニルの鎮痛作用は皮下投与15分後に最大作用を示し、そのED₅₀は0.010mg/kgであった。モルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用は皮下投与後30～60分でED₅₀は2～3mg/kgであった。

フェンタニルおよびモルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用

薬剤	投与量 (mg/kg, s.c.)	ブラジキニン発痛反応 ^{※3)} (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)				
		投与前	投与後時間 (min)			
			15	30	45	60
対照(溶媒のみ) ^{※1)}	—	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
フェンタニル	0.003	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
	0.008	0/10	2/10	2/10	1/10	1/10
	0.010	0/10	6/10*	5/10*	3/10	0/10
	0.012	0/10	6/10*	5/10*	5/10*	3/10
	0.030	0/10	10/10*	10/10*	10/10*	10/10*
ED ₅₀ (mg/kg) (95%信頼区間)			0.010 (0.008-0.013)	0.011 (0.008-0.015)	0.012 (0.010-0.021)	0.014 (0.012-0.021)
対照(溶媒のみ) ^{※2)}	—	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
モルヒネ硫酸塩 水和物	1	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	2	0/10	0/10	3/10	4/10*	2/10
	3	0/10	2/10	8/10*	9/10*	7/10*
	10	0/10	5/10*	10/10*	10/10*	10/10*
ED ₅₀ (mg/kg) (95%信頼区間)			9 (6 - 43)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	3 (2 - 4)

※1) 0.0017%クエン酸含有0.9%生理食塩液、1mL/kg

※2) 0.9%生理食塩液、1mL/kg

※3) 2μg/kg 右側総頸動脈内注入

* : p < 0.05, vs 対照 (Fisherの直接確率片側検定)

3) 電氣的侵害刺激に対する作用(ウサギ)⁹⁾

ウサギの歯髄電気刺激により脳波覚醒反応が生じる電圧閾値を求め、フェンタニル貼付後の各時間に電気刺激を行ったときの脳波覚醒の電圧閾値が投与前より50%以上上昇した場合を鎮痛効果発現と判定した。

その結果、フェンタニル貼付剤25μg/hrの1回貼付により、鎮痛作用は3時間後から認められ、72時間まで持続的な鎮痛作用を示した。

歯髄刺激による脳波覚醒反応に対する影響

	電氣的侵害刺激 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)										
	投与前	投与後時間 (hr)									
		3	6	12	24	25	36	48	49	60	72
無処置対照	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
フェンタニル 貼付剤 25μg/hr 経皮	0/6	4/6	6/6**	6/6**	6/6**	6/6**	6/6**	5/6*	6/6**	6/6**	6/6**

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, vs 投与前値 (χ²検定)

2. 薬理作用
(つづき)

4) 神経障害性疼痛に対する作用 (スナネズミ)¹⁰⁾

難治性の慢性疼痛の1つである神経障害性疼痛を発症するスナネズミの絞扼性神経損傷 (CCI) モデルに、フェンタニルを単回皮下し、投与60分後にアセトン噴霧による刺激を回避するための後肢引き上げ反応 (冷的アロディニア) の持続時間を指標に抗アロディニア作用を評価した。

その結果、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用量依存的に有意 ($p < 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney U-test) に抑制し、0.63mg/kgではほぼ完全に抑制した。

抗アロディニア作用 (アセトン噴霧テスト)

被験物質	用量 (mg/kg, s.c.)	例数	後肢引き上げ持続時間 (秒)
溶媒	—	60	110.2±8.7
フェンタニル	0.01	5	88.2±28.5
	0.04	5	40.6±9.4*
	0.16	5	2.2±1.5*
	0.63	5	0.8±0.3*

平均±標準誤差 * 溶媒群に対して有意差あり ($p < 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney U-test)

(3) 作用発現時間・持続時間

鎮痛作用の目安 (「Ⅶ.1. 血中濃度の推移・測定法」を参照)

製剤名	作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
デュロテップ® MTパッチ	—	30～36時間	72時間

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
<参考>¹¹⁾

アメリカの成書 (USPDI) では「フェンタニルの有効血中濃度はオピオイド鎮痛剤に耐性が認められていない患者の場合、一般的に0.2~1.2ng/mLである。しかし、耐性が生じた場合や痛みが増強した場合等は有効な血中濃度は上昇する。」と記載されている。

(2) 最高血中濃度到達時間¹²⁾

健康成人40例に本剤16.8mg (100 μ g/hr) 1枚あるいは2.1mg (12.5 μ g/hr) 8枚をクロスオーバー法にて72時間単回貼付したとき、貼付開始後約30~36時間で最高濃度に達した。

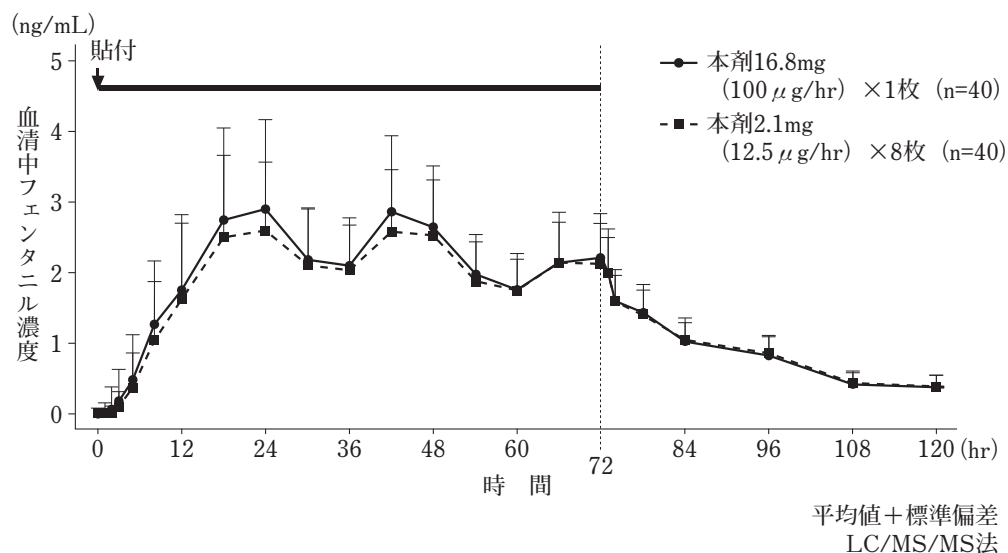
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回貼付時の血中動態 (海外データ)¹²⁾

健康成人 (日本人) 40例において、本剤16.8mg (100 μ g/hr) 1枚あるいは本剤2.1mg (12.5 μ g/hr) 8枚をクロスオーバー法にて単回貼付 (72時間) 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C_{max}に達した後72時間まで有効血清中濃度を維持した。

単回貼付時の血清中フェンタニル濃度の推移



単回貼付時の薬物動態パラメータ (n=40)

投与量 (貼付用量)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _(0→120) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)
16.8mg (100 μ g/hr) × 1枚 (n=40)	30.8 ± 12.2	3.31 ± 1.34	21.4 ± 5.8 ^{※)}	189.5 ± 58.7	202.0 ± 61.1
2.1mg (12.5 μ g/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

※) n=36

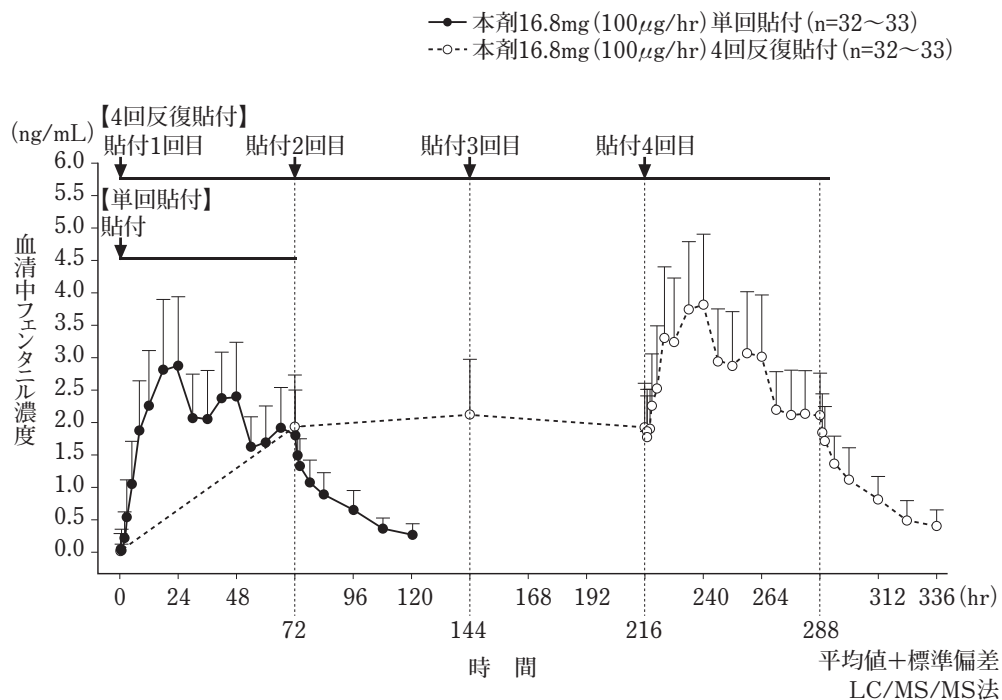
平均値±標準偏差
LC/MS/MS法

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

2) 反復貼付時の血中動態 (海外データ)¹³⁾

健康成人33例に本剤16.8mg (100 μg/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、単回貼付時と同程度であり、フェンタニルの血清中濃度は反復貼付においても大きく変化しなかった。

反復貼付時の血清中フェンタニル濃度の推移



反復貼付時の薬物動態パラメータ (n=33)

薬物動態パラメータ	単回貼付	4回反復貼付
C _{max} (ng/mL)	3.15±1.08	4.20±1.16
T _{max} (hr)	23.6±10.4	19.7±9.1
t _{1/2} (hr) ※1)	19.9±5.8	23.5±7.2 ※2)
k (hr ⁻¹) ※1)	0.038±0.011	0.032±0.010 ※2)
AUC _(0→72) (ng·hr/mL)	144±43	N.A.
AUC _(0→t) (ng·hr/mL)	176.8±52.6	N.A.
AUC _(0→120) (ng·hr/mL)	176.8±52.5	N.A.
AUC _(0→∞) (ng·hr/mL)	185.4±55.8	N.A.
AUC _(216→288) (ng·hr/mL)	N.A.	203.9±52.8

※1) 各製剤剥離後の消失相から算出

※2) 1例で算出不能のためn=32

N.A. 該当なし

平均値±標準偏差

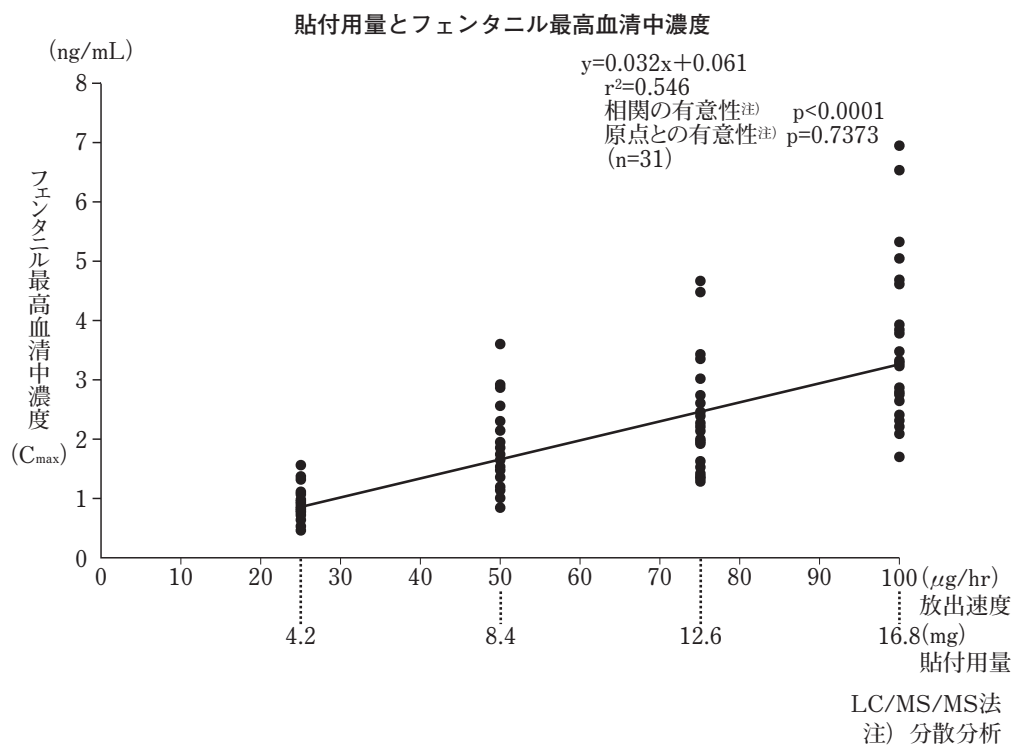
LC/MS/MS法

1. 血中濃度の
推移・測定法
(つづき)

3) 貼付用量と血清中濃度との関係

① 健康成人における検討(海外データ)¹⁴⁾

健康成人31例に本剤4.2mg (25 μg/hr)、8.4mg (50 μg/hr)、12.6mg (75 μg/hr) 及び16.8mg (100 μg/hr) を72時間単回貼付したときのC_{max}と貼付用量は、正の相関(p<0.0001)を示した。



1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

②がん疼痛患者における検討²⁾

中等度から高度のがん疼痛患者に本剤を3日(約72時間)毎に3回反復貼付(初回用量2.1mg(12.5 μg/hr)し、以後最高8.4mg(50 μg/hr)まで用量調整可能とした)し、それぞれ貼付3日後の血清中フェンタニル濃度を測定した。3回の貼付が完了した78例における貼付用量パターン別の血清中フェンタニル濃度は、用量の増加に伴い上昇した。

貼付用量パターン別の血清中フェンタニル濃度 (×10³ng/mL)

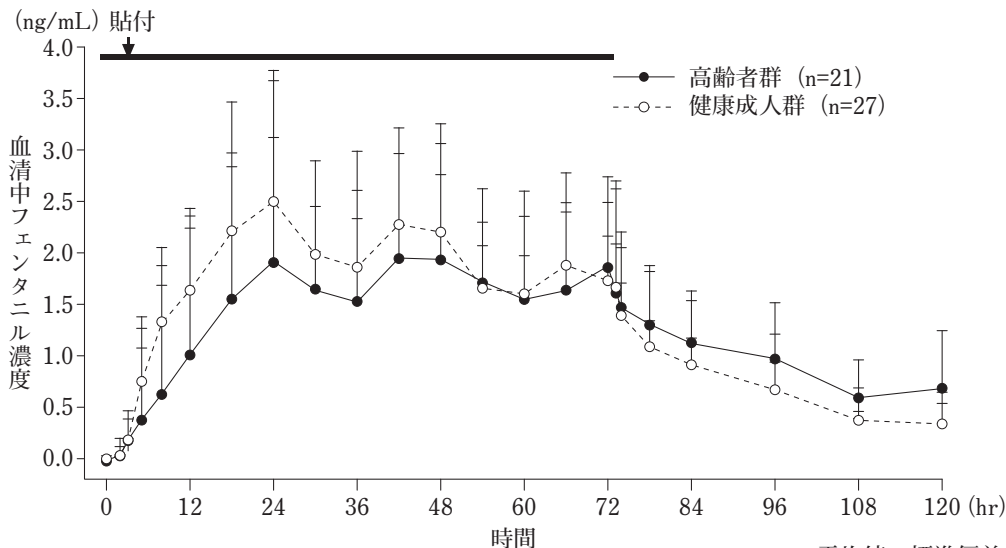
貼付用量パターン mg (μg/hr)	1回目:C ₇₂	2回目:C ₁₄₄	3回目:C ₂₁₆
2.1→2.1→2.1 (12.5→12.5→12.5)	161.7±103.3 (n=53)	155.6±79.8 (n=42)	189.9±148.1 (n=53)
2.1→2.1→4.2 (12.5→12.5→25)	187.2±75.8 (n=8)	210.6±123.2 (n=8)	450.0±132.4 (n=8)
2.1→4.2→4.2 (12.5→25→25)	189.3±121.9 (n=14)	364.3±263.3 (n=12)	480.1±376.3 (n=14)
2.1→4.2→6.3 (12.5→25→37.5)	201.0 (n=2)	447.0 (n=2)	964.5 (n=2)
2.1→4.2→8.4 (12.5→25→50)	71.6 (n=1)	183 (n=1)	450 (n=1)

平均値±標準偏差
LC/MS/MS法

4) 高齢者における血中動態(海外データ)¹⁵⁾

健康な高齢者(65~81歳)に本剤16.8mg(100 μg/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、C_{max}は健康成人群で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。

高齢者及び健康成人の血清中フェンタニル濃度の推移



平均値±標準偏差
LC/MS/MS法

高齢者及び健康成人の薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0→120) (ng·hr/mL)	AUC _(0→∞) (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 ^{※)}
健康成人(n=27)	35.1±17.1	2.69±0.66	164.1±36.7	177.8±41.8	23.9±9.8

※)n=19

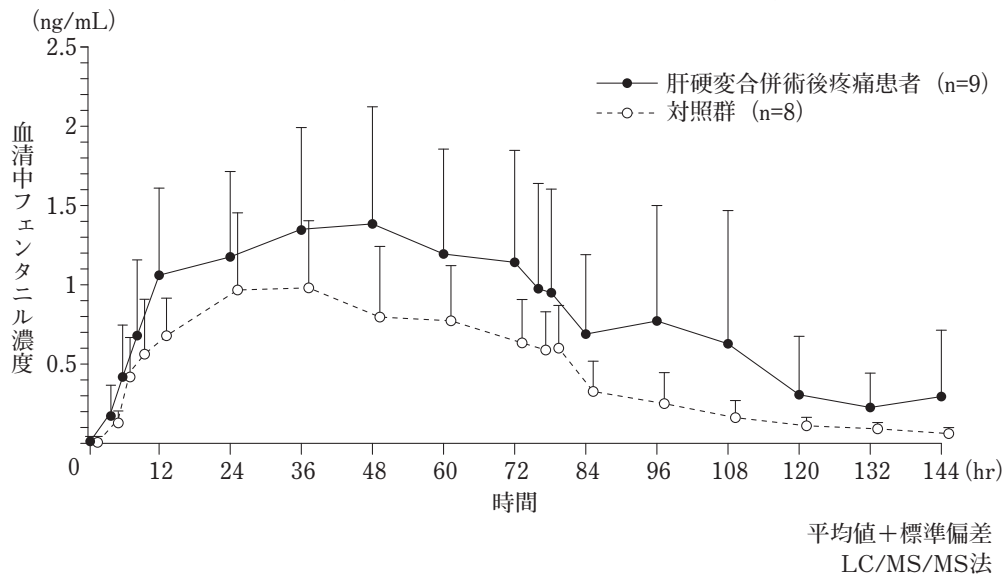
平均値±標準偏差
LC/MS/MS法

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

5) 肝障害患者における血中動態 (海外データ)¹⁶⁾

肝硬変合併術後疼痛患者^{注)} (39~66歳) 9例にフェンタニル貼付剤50 μ g/hrを1枚、72時間単回貼付したときの薬物動態は以下の通りであった。

肝硬変合併術後疼痛患者及び対照群の血清中フェンタニル濃度の推移



肝硬変合併術後疼痛患者及び対照群の薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0→144) (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
肝硬変合併術後疼痛患者 (n=9)	40±17	1.52±0.70	123.0±71.9	19.8±10.2
対照群 (30~65歳) (n=8)	33±5	1.13±0.51	71.0±28.7	20.6±5.7

平均値±標準偏差
 LC/MS/MS法

注) 本剤の効能又は効果は「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」である。

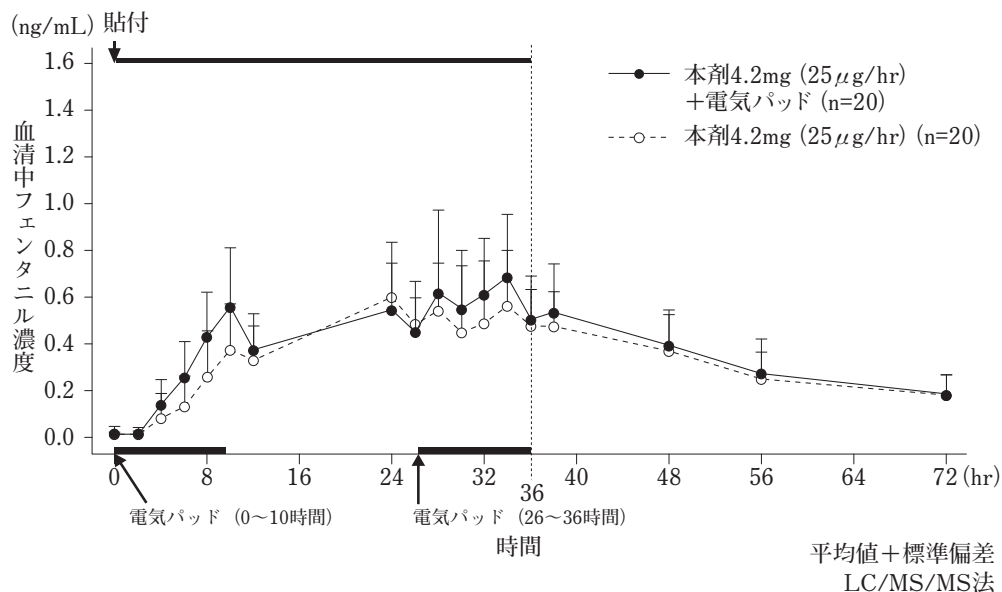
1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

6) 血中動態に対する温度の影響

①薬物動態に及ぼす皮膚温の影響 (海外データ)¹⁷⁾

健康成人20例に本剤4.2mg (25 μg/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クロスオーバー法にて検討した。本剤貼付後0～10時間に電気パッドにて皮膚貼付部位を加温 [貼付後10時間の皮膚温度：32.2～38.4℃ (最小値～最大値)] したとき、フェンタニルのAUC_(0→10)は非加温群に比して約2倍増加したが、貼付後26～36時間に加温 [貼付後36時間の皮膚温度：35.4～37.6℃ (最小値～最大値)] したときのAUC_(26→36)への影響は貼付初期 (0～10時間) に比して小さかった。

貼付部位の加温または非加温時の血清中フェンタニル濃度の推移



貼付部位の加温に対する薬物動態パラメータ

	C ₁₀ ^{※1)} (ng/mL)	AUC _(0→10) (ng·hr/mL)	AUC _(26→36) (ng·hr/mL)	皮膚温 (°C)	
				10hr	36hr
加温群4.2mg (25 μg/hr) + 加温 (n=20)	0.559±0.25	2.18±1.10	5.91±2.02	35.5±1.34	36.4±0.66
非加温群4.2mg (25 μg/hr) (n=20)	0.379±0.27	1.26±1.12	5.06±1.84	32.7±1.42	32.8±0.81
比(加温群/非加温群、%) ^{※2)}	161	220	115	—	—

※1) 本剤貼付後10時間の血清中フェンタニル濃度

平均値±標準偏差

※2) 最小二乗平均比

LC/MS/MS法

(4) 中毒域

該当資料なし

<参考：ウサギ>¹⁸⁾

ウサギに、フェンタニル0.2、0.4、0.8及び1.6mg/kg/日を1日4時間静脈内持続注入にて3日間投与し、3日目の持続注入開始直前、投与開始2時間後及び4時間後 (持続注入終了時) の血漿中濃度を測定した。投与初日、1.6mg/kg/日群中1匹に死亡がみられたため、過量投与とみなし以後の投与を中止した。0.2、0.4及び0.8mg/kg/日持続注入終了時の血漿中濃度は、それぞれ11.0ng/mL、21.0ng/mL、28.4ng/mLであった。

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p>	<p>(1) コンパートメントモデル 該当資料なし</p> <p>(2) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ(海外データ)¹⁹⁾ 8例の手術施行患者^{注)}に対して、術後1日目(フェンタニル静脈内投与24時間後)に、デュロテップ[®]パッチ*10mg(100μg/hr)を24時間貼付したところ、経皮投与時の全身バイオアベイラビリティは92%であった。</p> <p>(4) 消失速度定数 該当資料なし</p> <p>(5) クリアランス 該当資料なし <参考: フェンタニル静脈内投与海外患者>²⁰⁾</p> <table border="1" data-bbox="475 712 1437 801"> <tr> <td></td> <td>手術患者</td> <td>肝障害患者</td> <td>腎障害患者</td> </tr> <tr> <td>クリアランス(L/hr) 範囲 [70kg]</td> <td>27 - 75</td> <td>3 - 80^{※)}</td> <td>30 - 78</td> </tr> </table> <p>※) 推定値</p> <p>(6) 分布容積 該当資料なし <参考: フェンタニル静脈内投与海外患者>²⁰⁾</p> <table border="1" data-bbox="475 958 1437 1048"> <tr> <td></td> <td>手術患者</td> <td>肝障害患者</td> <td>腎障害患者²¹⁾</td> </tr> <tr> <td>分布容積(L/kg) 範囲</td> <td>3 - 8</td> <td>0.8 - 8^{※)}</td> <td>3.1</td> </tr> </table> <p>※) 推定値</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率²²⁾ <i>in vitro</i>におけるヒト血漿蛋白結合率は、84.4% (平衡透析法、10ng/mL)であった。</p>		手術患者	肝障害患者	腎障害患者	クリアランス(L/hr) 範囲 [70kg]	27 - 75	3 - 80 ^{※)}	30 - 78		手術患者	肝障害患者	腎障害患者 ²¹⁾	分布容積(L/kg) 範囲	3 - 8	0.8 - 8 ^{※)}	3.1
	手術患者	肝障害患者	腎障害患者														
クリアランス(L/hr) 範囲 [70kg]	27 - 75	3 - 80 ^{※)}	30 - 78														
	手術患者	肝障害患者	腎障害患者 ²¹⁾														
分布容積(L/kg) 範囲	3 - 8	0.8 - 8 ^{※)}	3.1														
<p>3. 吸収</p>	<p>(1) 吸収部位: 皮膚</p> <p>(2) 腸肝循環 該当資料なし <参考: ラット>²³⁾ 雄ラットに³H-フェンタニル0.2mg/kgを単回皮下投与したときの48時間までの放射能の胆汁中排泄率は50.3%であり、その放射能の約73%が再吸収され、腸肝循環の可能性が示唆された。</p>																
<p>4. 分布</p>	<p>(1) 血液-脳関門透過性 該当資料なし <参考: ラット>²³⁾ 雄ラットに³H-フェンタニル0.2mg/kgを単回皮下投与したとき、投与1時間後の組織内放射能濃度は、大脳では59.0\pm8.9ng eq./g、小脳では63.2\pm14.3ng eq./gであり、血液中では49.7\pm2.9ng eq./mLであった。</p> <p>(2) 血液-胎盤関門透過性 <海外データ> 妊娠初期の女性にフェンタニル1.5μg/kgを静脈内投与したとき、フェンタニルの胎盤通過が認められたことが報告されている²⁴⁾。また、妊娠38週目の女性^{注)}にフェンタニル貼付剤125μg/hrを貼付し、出産直後の新生児に退薬症候が認められた例が報告されている²⁵⁾。</p> <p>注) 本剤の効能又は効果は「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」である。</p>																

*: デュロテップ[®]パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

4. 分 布
(つ づ き)

<参考：ラット>²³⁾

妊娠19日目のラットに³H-フェンタニル0.2mg/kgを単回皮下投与したとき、投与1時間後における胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の約2倍高く推移し、胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度とおおむね平行に低下した。

(3) 乳汁への移行性 (海外データ)²⁶⁾

分娩時の女性10例にフェンタニル注射剤を必要に応じて1時間毎に静脈内投与(総投与量：50～400 μg/body)したときの乳汁中フェンタニル濃度は、分娩4時間後及び24時間後でそれぞれ0.15及び0.14ng/mL以下であり、フェンタニルの乳汁移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雄ラットに³H-フェンタニル0.2mg/kgを単回皮下投与したとき、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²⁷⁾。

雄ラットに³H-フェンタニル0.2mg/kgを単回皮下投与後の各組織内放射能濃度を下表に示す²³⁾。

雄ラットにおける³H-フェンタニル0.2mg/kgを単回皮下投与したときの組織内放射能濃度

組 織	組織内放射能濃度 (ng eq./g 又は mL)				
	1時間	4時間	8時間	24時間	48時間
血 液	49.7±2.9	13.6±0.8	5.9±0.1	1.4±0.2	0.7±0.0
血 漿	53.2±6.4	14.6±0.3	6.2±0.1	1.3±0.3	ND
大 脳	59.0±8.9	6.4±0.5	1.4±0.1	0.2±0.1	0.2±0.2
小 脳	63.2±14.3	6.2±0.1	1.5±0.2	ND	ND
延 髄	78.2±16.0	6.4±0.3	1.6±0.1	ND	ND
脳下垂体	426.8±43.8	50.5±9.3	13.3±1.8	ND	ND
甲状腺	178.7±44.9	52.8±31.5	12.0±3.7	5.1±4.5	ND
顎下腺	435.3±54.5	85.0±39.8	21.6±5.6	2.2±0.7	0.9±0.3
眼 球	52.2±2.5	12.8±1.4	5.0±0.9	0.8±0.1	ND
ハーダー腺	901.8±44.1	118.3±7.6	14.9±1.3	2.2±0.1	1.4±0.4
胸 腺	263.9±36.8	25.8±0.8	6.4±0.3	0.6±0.1	0.3±0.1
心 臓	107.2±6.5	18.2±0.9	6.8±0.7	0.9±0.1	0.4±0.0
肺	340.1±59.1	42.3±2.6	13.9±0.3	2.3±0.2	0.9±0.1
肝 臓	514.4±66.1	132.6±11.4	62.6±1.7	20.5±1.8	8.5±0.6
腎 臓	452.5±103.6	135.6±23.8	49.6±6.2	15.1±2.9	6.7±2.3
副 腎	347.2±79.6	59.9±4.3	19.0±1.2	3.7±0.4	2.1±0.2
脾 臓	299.9±112.5	43.4±2.8	10.7±0.7	1.9±0.1	1.0±0.1
膵 臓	431.5±52.4	48.4±5.1	11.1±1.2	1.0±0.3	0.5±0.1
胃	416.4±150.6	50.9±25.6	67.9±92.3	3.6±2.0	0.5±0.2
小 腸	314.5±210.0	324.8±31.0	107.8±28.8	17.1±1.6	2.6±0.7
大 腸	131.1±12.1	98.8±20.6	265.0±55.7	31.4±2.9	6.1±2.6
腸間膜リンパ節	261.7±27.1	46.4±5.5	8.8±0.4	1.1±0.1	ND
前立腺	177.0±23.2	33.6±6.6	34.0±14.9	1.5±0.2	0.5±0.4
精 巢	204.4±21.7	41.3±8.9	12.8±2.6	2.6±0.1	0.7±0.2
精巢上体	221.5±28.8	50.3±4.1	12.8±1.3	1.3±0.1	0.4±0.1
精 囊	154.8±15.1	39.0±15.8	17.4±6.3	2.4±0.3	1.0±0.4
皮 膚	134.8±7.4	25.2±5.8	5.6±0.2	1.3±0.3	0.9±0.3
脂 肪	166.1±52.9	140.1±8.1	41.3±10.7	1.1±1.0	ND
褐色脂肪	257.3±102.3	41.6±14.5	6.5±0.7	0.9±0.1	0.4±0.3
骨格筋	72.7±8.8	16.4±1.6	5.5±0.1	0.7±0.1	0.3±0.1
骨 髄	306.3±17.4	31.8±7.4	9.1±0.8	0.7±0.6	ND

ND：検出下限未満 (<バックグラウンドの2倍)

平均値±標準偏差 (n=3)

<p>5. 代 謝</p>	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路 該当資料なし <参考：ラット、<i>in vitro</i>>^{23,28)} フェンタニルは主にヒト肝チトクロームP-450で代謝され、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。ノルフェンタニルは大部分が遊離体として、一部はさらにグルクロン酸あるいは硫酸抱合を受けて、主に尿中へ排泄される。</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP-450等) の分子種 <参考：<i>in vitro</i>>^{28,29)} 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。</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当しない</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし <参考：モルモット>³⁰⁾ μオピオイド受容体アゴニスト活性の指標であるモルモット摘出回腸収縮抑制活性において、ノルフェンタニルはフェンタニルの約1/950であった。</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>
<p>6. 排 泄</p>	<p>(1) 排泄部位及び経路 尿中及び糞中</p> <p>(2) 排泄率 (海外データ)³¹⁾ 健康成人7例に³H-フェンタニル3.2 μg/kgまたは6.4 μg/kgを静脈内投与したとき、72時間までに投与量の76\pm3%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\pm1.2%であった。糞中には投与量の1.2\pm0.3%が未変化体として、7.8\pm1.0%が代謝物として排泄された。 <参考：ラット²³⁾、イヌ³²⁾> 雄ラットに³H-フェンタニル0.2mg/kgを単回皮下投与したときの168時間までの放射能の尿中及び糞中累積排泄率(% of dose)はそれぞれ65.9%及び33.7%であった。 雄イヌに³H-フェンタニル0.1mg/kgを単回皮下投与したときの168時間までの放射能の尿中及び糞中累積排泄率はそれぞれ40.9%及び52.2%であった。</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>

<p>7. 透析等による 除去率</p>	<p>(1) 腹膜透析 該当資料なし</p> <p>(2) 血液透析 (海外データ)³³⁾ 海外において下肢の激しい疼痛を有する腎不全患者^{注)}にフェンタニル貼付剤300 μg/hr、フェンタニルPCA60 μg/hr (血液透析開始時に50 μgを追加投与)、モルヒネ硫酸塩水和物60mg×2回/日を経口投与し、透析前後のフェンタニル血中濃度測定を行った。動脈血濃度 (ダイアライザー移行前) は5.4ng/mLであり、静脈血濃度 (ダイアライザー移行後) は5.3ng/mLであった。さらに透析前濃度は6.1ng/mL、2時間の透析後は5.4ng/mLであった。</p> <p>注) 本剤の効能又は効果は「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」である。</p> <p>(3) 直接血液灌流 該当資料なし</p>
--------------------------	--

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>1. 警告内容とその理由</p>	<p>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]</p> <p>(解説) 本剤は、温度の上昇により製剤からのフェンタニルの放出量が増えるため、吸収量が増加し、過量投与となり死に至る恐れがある。そのため、本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴及び発熱に十分な注意が必要であると考え設定した。 また、本剤の成分はパッチから放出されたあと、一旦皮膚に貯留し徐々に血中に移行する。本剤剥離後であっても貼付していた部位の加温により、本剤成分の血中への移行が加速される可能性があるため、本剤による治療期間中は、本剤剥離後であっても熱源への接触や熱い温度での入浴等を避けるよう指導すること。</p>
<p>2. 禁忌内容とその理由</p>	<p>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]</p> <p>(解説) 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の再投与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。 本剤の国内臨床試験²⁾ではショックの報告はないが、過敏症と思われる副作用として貼付部位の紅斑5例(5.8%)、貼付部位のそう痒感4例(4.7%)等が認められている。海外でフェンタニル注射剤でアナフィラキシー反応が認められたとの報告³⁴⁾がある。 2.2 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照</p>
<p>3. 効能又は効果に関連する注意とその理由</p>	<p>「V.1.効能又は効果」を参照すること。</p>
<p>4. 用法及び用量に関連する注意とその理由</p>	<p>「V.2.用法及び用量」を参照すること。</p>
<p>5. 重要な基本的注意とその理由</p>	<p>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。 [14.1.3、14.1.6、14.2.1-14.2.9、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。 [11.1.2参照] 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。 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、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。 [11.1.1参照] 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。 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、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。 [9.1.6、11.1.1参照]</p>

5. 重要な基本的注意
とその理由
(つ づ き)

- 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。[11.1.1参照]
- 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、本剤剥離から最低でも24時間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。
- 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。

(解説)

- 8.1 本剤は、中等度から高度のがん性疼痛にのみ適応を有していることから、本剤が適正に使用されるよう設定した。なお、海外において薬物乱用等の適正に使用されなかったことによる死亡例が報告されていることから設定した。
- 8.2 初回貼付時に本剤についての患者等への説明を徹底することにより、本剤の適正使用を徹底するために設定した。また、呼吸抑制、意識障害等の副作用発現時には主治医へ連絡をするように指導することで、本剤貼付時の安全性確保を図ることとした。海外において、本剤使用患者と他者との接触(本剤使用患者が子供と同じベッドで就寝するなど)により、他者に本剤が付着し過量投与の症状が発現した事例が集積されていることから、患者等への指導について注意喚起することとした。なお、具体的な注意事項については、「適用上の注意」の項に記載した。
- 8.3 重篤な呼吸抑制が認められる可能性があるため、対処法について設定した。
- 8.4 慢性疼痛の患者を対象とした長期投与試験において、他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められた。切り替え時には、これらの副作用の発現に十分注意する必要があることから設定した。
- 8.5、8.8 デュロテップ®パッチ*の国内臨床試験^{3,4)}において、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替えであくび、振戦等の退薬症候を発現した症例がみられたため設定した。一般にオピオイド鎮痛剤の投与の中止・減量は、退薬症候を防ぐため徐々に行うべきであることから設定した。
- 8.6 増量する場合の副作用発現に関し、注意を喚起した。
- 8.7 オピオイド鎮痛剤は、反復投与により依存性を引き起こすことがあることから設定した。
- 8.9 本剤と生物学的同等性が確認されているデュロテップ®パッチ*において、剥離後、血清中フェンタニル濃度の減少は徐々に起こり、約17(範囲13~22)時間で血清中濃度が約50%減少¹⁹⁾した。重篤な副作用により本剤を中止するとき、本剤剥離後の血中濃度推移より、剥離から24時間以上、本剤による臨床症状が認められる可能性があることから、最低でも24時間は観察を継続するよう注意を喚起した。
- 8.10 本剤は温度の上昇によりフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与となり死に至るおそれがある。
海外において、健康成人を対象に薬物動態に及ぼす皮膚温の影響を検討した結果、皮膚を加温した際、貼付初期のフェンタニルのAUCが加温しない場合の約2倍に増加した¹⁷⁾ことから設定した。(Ⅶの1.(3)6)「血中動態に対する温度の影響」の項参照)。
[6.特定の背景を有する患者に関する注意](1)の9.1.5の項において、40℃以上の発熱が認められる患者について注意喚起しているが、さらに、本剤貼付中に発熱した場合や、激しい運動により体温が上昇した場合についても同様の注意が必要であると考えられることから注意を喚起した。

*:デュロテップ®パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

<p>5. 重要な基本的注意とその理由(つづき)</p>	<p>国内において、こたつで加温したためと考えられる呼吸抑制の発現が報告³⁸⁾されている。さらに、海外において熱源がフェンタニル貼付剤の貼付部位に直接接触し、呼吸抑制が生じた症例が報告されている^{39,40)}。このような事故を避けるためにも、本剤貼付中の外部熱源の取扱いについては、十分な注意が必要であると考え設定した。</p> <p>なお、本剤剥離後もしばらくの間は本剤の有効成分であるフェンタニルが皮膚に貯留するため、本剤を剥離した後も熱源への接触や熱い温度での入浴等を避けるなど指導すること。</p> <p>8.11 本剤の中樞神経抑制作用により眠気、めまいが生じることがあり設定した。</p>
<p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>	<p>(1) 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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。[11.1.2参照]</p> <p>9.1.2 喘息患者 気管支収縮を起こすおそれがある。</p> <p>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。</p> <p>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。[11.1.2参照]</p> <p>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]</p> <p>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、11.1.1参照]</p> <p>(解説)</p> <p>9.1.1 オピオイド鎮痛剤は、呼吸抑制作用があるため、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸機能障害を持つ患者においては、慎重投与とした。</p> <p>9.1.2 オピオイド鎮痛剤は、呼吸抑制作用やヒスタミン遊離によると思われる気管支収縮作用を有しているため、喘息を悪化させる可能性があるため設定した。 動物実験にてフェンタニルを静注したところ、セロトニン及びヒスタミンに対する気管支収縮反応の増強が認められたが、静止時の気管支緊張に変化がみられなかったことから、フェンタニルは交感神経活性を低下させることで気管支反応性亢進を引き起こすと考えられる³⁵⁾。</p> <p>9.1.3 オピオイド鎮痛剤による徐脈は、脳幹の迷走神経核を刺激することによって生じると考えられている³⁶⁾。このため、フェンタニルは徐脈を引き起こすおそれがあるので、徐脈性不整脈のある患者については、慎重投与とした。</p> <p>9.1.4 脳腫瘍、脳血管障害、脳炎・髄膜炎、悪性腫瘍による髄膜症、慢性硬膜下血腫、意識障害・昏睡などの頭蓋内圧亢進が生じている疾患では、呼吸抑制が起こりやすく、また呼吸中枢の二酸化炭素反応性の低下により脳血管が拡張し、頭蓋内圧がさらに上昇する危険性があるため³⁷⁾慎重投与とした。</p> <p>9.1.5 海外において、健康成人を対象に薬物動態に及ぼす皮膚温の影響を検討した結果、皮膚を加温した際、貼付初期のフェンタニルのAUCが加温しない場合の約2倍に増加した¹⁷⁾ことから設定した。(Ⅶの1.(3)6)「血中動態に対する温度の影響」の項参照)。</p> <p>9.1.6 オピオイド鎮痛剤を薬物依存の既往歴のある患者に投与すると、依存性が生じやすくなる可能性があることから設定した。</p> <p>(2) 腎機能障害患者</p> <p>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。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。</p>

6. 特定の背景を有する患者に関する注意(つづき)

(解説)

フェンタニルは肝・腎にて代謝・排泄され、肝・腎機能障害のある患者ではフェンタニルの代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなる可能性があるため設定した。海外の慢性腎不全患者にてフェンタニル注射剤のクリアランス等に影響が見られたとの報告²¹⁾があるため、設定した。

(3) 肝機能障害患者

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。[16.1.5参照]

(解説)

フェンタニルは肝・腎にて代謝・排泄され、肝・腎機能障害のある患者ではフェンタニルの代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなる可能性があるため設定した。海外において、肝硬変合併術後疼痛患者^{注)}にフェンタニル貼付剤50 μ g/hrを1枚、72時間単回貼付したとき、対照群に比して、C_{max}は1.35倍、AUC_(0→144)は1.73倍高かったが、T_{max}及びt_{1/2}にほとんど相違は認められなかった¹⁶⁾(VIIの1.(3)5)「肝障害患者における血中動態」の項参照)。

注) 本剤の効能又は効果は「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」である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。[11.1.1、16.3.2参照]

(解説)

フェンタニル注射液において、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ることが報告されており、フェンタニル経皮吸収型製剤である本剤においても同様の副作用が起こる可能性を否定できないことから、注意を喚起した。

<海外データ>

妊娠初期の女性にフェンタニル1.5 μ g/kgを静脈内投与したとき、フェンタニルの胎盤通過が認められたことが報告されている²⁴⁾。また、妊娠38週目の女性^{注)}にフェンタニル貼付剤125 μ g/hrを貼付し、出産直後の新生児に退薬症候が認められた例が報告されている²⁵⁾。

<参考：ラット>⁴⁶⁾

妊娠6日から18日までのラットにフェンタニルを0.01及び0.03mg/kg/日の用量で、静脈内投与したところ、0.03mg/kg/日群において、吸収胚^{※)}数の増加、分娩時間の延長が認められた。催奇形性は認められなかった。

※) 吸収胚：胎児の器官形成が行われる以前(着床前)の初期胚の段階における死亡

注) 本剤の効能又は効果は「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」である。

<p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意(つづき)</p>	<p>(6) 授乳婦</p> <p>9.6 授乳婦 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。[16.3.3参照]</p> <p>(解説) <海外データ>²⁶⁾ 分娩時の女性10例にフェンタニルクエン酸塩を必要に応じて1時間毎に静脈内投与(総投与量: 50~400 μg/body)したときの乳汁中フェンタニル濃度は、分娩4時間後及び24時間後でそれぞれ0.15及び0.14ng/mL以下であり、フェンタニルの乳汁移行が認められた。</p> <p>注) 本剤の効能又は効果は「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。) ○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 ○中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」である。</p> <p>(7) 小児等</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。</p> <p>(8) 高齢者</p> <p>9.8 高齢者 副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。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。⁴⁵⁾ [16.1.4参照]</p> <p>(解説) 海外において、健康な高齢者(65~81歳)に本剤16.8mg(100 μg/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、高齢者群の血清中フェンタニル濃度は若干低く推移し、C_{max}及びAUC₍₀₋₁₂₀₎についても低値を示し、t_{1/2}については約10時間の延長が認められた¹⁵⁾(Ⅶの1.(3)4)「高齢者における血中動態」の項参照)。</p>						
<p>7. 相互作用</p>	<p>10. 相互作用 本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>10.1 併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="451 1397 1433 1563"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.2参照]</td> <td>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。</td> <td>μオピオイド受容体への競合的阻害による。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(解説) 本剤とナルメフェン塩酸塩水和物を併用した場合、ナルメフェン塩酸塩水和物によるμオピオイド受容体の競合的阻害により、本剤の離脱症状を起こすおそれや、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 なお、ナルメフェン塩酸塩水和物のオピオイド受容体に対する影響が十分に消失する期間は1週間とされていることから、ナルメフェン塩酸塩水和物投与中止後1週間以内の患者には本剤を投与しないこととした。</p>	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 [2.2参照]	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。	μオピオイド受容体への競合的阻害による。
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 [2.2参照]	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。	μオピオイド受容体への競合的阻害による。					

7. 相互作用
(つづき)

(2) 併用注意とその理由

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 フェンチアジン系薬剤 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 ポリコナゾール 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。

(解説)

ヒト肝チトクロームP-450を用いた *in vitro* の検討^{28,29)}にて、本剤の代謝にCYP3A4が関与していると判明したため薬物代謝酵素の分子種を記載した。CYP3A4の強力な阻害剤であるリトナビル (HIV感染症治療剤：ノービア[®]) との併用は、本剤の代謝が阻害されたとの海外の報告⁴¹⁾があることから、併用の際は患者の状態に注意すること。

・中枢神経抑制剤 他との相互作用について⁴²⁾

一般にオピオイド鎮痛剤は中枢神経抑制作用を有しており、他の中枢神経抑制剤との併用により相加的に中枢神経抑制作用が増強することが知られている。中枢神経を抑制する薬剤と本剤を併用する際は、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可能性があるため、患者の状態に注意しながら減量するなど慎重に投与する。アルコールにも中枢神経抑制作用があるので、貼付中はできるだけ飲酒を控えるよう患者等に指導すること。

・セロトニン作用薬との相互作用について

市販後において、本剤とセロトニン作用薬との併用投与により、セロトニン症候群の発現が報告されていることから、「相互作用」の項に「セロトニン作用薬」を記載し、代表的な薬剤名とともに注意喚起することとした。

・リトナビルとの相互作用について⁴¹⁾

海外において、健康成人(20~33歳) 12例にフェンタニル5 μ g/kgを静脈内投与した時の、リトナビル600~900mg/日併用(経口) 投与によるフェンタニルの体内動態に及ぼす影響を検討した。フェンタニルのAUC_(0→∞)はプラセボ投与群と比較して2.74倍に増加し(p<0.01、t検定)、t_{1/2}においては2倍以上の延長が認められた(p<0.01、t検定)。

<p>7. 相互作用 (つ づ き)</p>	<p>・CYP3A4誘導作用を有する薬剤との相互作用について CYP3A4誘導作用を有する薬剤を併用した場合、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こと、またCYP3A4誘導作用を有する薬剤の併用中止後に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ことから、「相互作用」の項に「CYP3A4誘導作用を有する薬剤」を記載し、代表的な薬剤名とともに注意喚起することとした。</p>
<p>8. 副作用</p>	<p>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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(1) 重大な副作用と初期症状</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 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。[8.5、8.7、8.8、9.1.6、9.5参照]</p> <p>11.1.2 呼吸抑制 (0.6%) 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ることがある。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効である。[8.3、9.1.1、9.1.4参照]</p> <p>11.1.3 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。</p> <p>11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)</p> <p>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。</p> <p>(解説)</p> <p>11.1.1 オピオイド鎮痛剤では一般に反復投与により依存性を生じることがあり、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。 しかし、疼痛存在下においては依存が形成されにくくなる機序として、κ受容体の活性化が考えられている。κ受容体はμ及びδ受容体とは相反した生理機能を有し、相互に機能を調節し生体の恒常性を維持している。オピオイドによる依存の形成はドーパミンの過剰遊離によるものと考えられているが、疼痛存在下ではκ受容体の刺激によりダイノルフィンの遊離が促進されμ受容体からのドーパミン遊離に対して抑制的に働くことにより、依存が形成されにくくなると推察されている⁴³⁾。</p> <p>11.1.2、11.1.3 オピオイド鎮痛剤では、患者によって重大な呼吸抑制が発現することがあり、海外では呼吸困難⁴⁴⁾が報告されている。 なお、デュロテップ[®]パッチ[*]の発売後、呼吸抑制、意識障害の発現が報告されている。</p> <p>11.1.4、11.1.5 国内におけるこれらの副作用報告はないが、海外での報告があり、国内においても十分な注意が必要であると考え設定した。</p>

*：デュロテップ[®]パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

8. 副作用
(つ づ き)

(2) その他の副作用

11.2 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	带状疱疹
臨床検査	血中ALP 増加、 AST増加、 ALT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

注) 発現頻度は使用成績調査を含む

8. 副作用
(つ づ き)

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) がん疼痛に対するデュロテップ[®]パッチ*及びデュロテップ[®]MTパッチ投与による副作用
(承認時、再審査終了時)

<本剤承認時>

がん疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤2.1mg (12.5 μg/hr) に切り替えた臨床試験において、本剤の投与10日までに86例中52例 (60.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) がみられた。主なものは傾眠 (23.3%)、嘔気 (19.8%)、便秘 (14.0%)、嘔吐 (10.5%) 等であった。

<デュロテップパッチ承認時>

がん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>

がん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。

	承認時			使用成績調査	合計
	デュロテップ [®] パッチ*	デュロテップ [®] MTパッチ	累計		
調査症例数	177	86	263	2518	2781
副作用等の発現症例数	135	52	187	443	630
副作用等の発現症例率	76.27%	60.47%	71.10%	17.59%	22.65%
副作用等の種類		発現症例(件数) 率(%)			
感染症および寄生虫症				1 (0.04)	1 (0.04)
肺炎				1 (0.04)	1 (0.04)
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリープ を含む)		1 (1.16)	1 (0.38)		1 (0.04)
胃癌		1 (1.16)	1 (0.38)		1 (0.04)
血液およびリンパ系障害				4 (0.16)	4 (0.14)
貧血				2 (0.08)	2 (0.07)
好酸球増加症				1 (0.04)	1 (0.04)
骨髄機能不全				1 (0.04)	1 (0.04)
代謝および栄養障害				6 (0.24)	6 (0.22)
脱水				1 (0.04)	1 (0.04)
高カルシウム血症				1 (0.04)	1 (0.04)
食欲減退				5 (0.20)	5 (0.18)
精神障害	5 (2.82)	6 (6.98)	11 (4.18)	39 (1.55)	50 (1.80)
不安	1 (0.56)	1 (1.16)	2 (0.76)	3 (0.12)	5 (0.18)
錯乱状態				3 (0.12)	3 (0.11)
譫妄		1 (1.16)	1 (0.38)	8 (0.32)	9 (0.32)
多幸気分				1 (0.04)	1 (0.04)
幻覚		1 (1.16)	1 (0.38)	4 (0.16)	5 (0.18)
不眠症	2 (1.13)	3 (3.49)	5 (1.90)	7 (0.28)	12 (0.43)
悪夢				1 (0.04)	1 (0.04)
落ち着きのなさ	3 (1.69)		3 (1.14)	11 (0.44)	14 (0.50)
抑うつ症状				1 (0.04)	1 (0.04)
感情不安定				1 (0.04)	1 (0.04)
神経系障害	107 (60.45)	20 (23.26)	127 (48.29)	145 (5.76)	272 (9.78)
意識変容状態				1 (0.04)	1 (0.04)
健忘	1 (0.56)		1 (0.38)	2 (0.08)	3 (0.11)
認知症				1 (0.04)	1 (0.04)
浮動性めまい	3 (1.69)		3 (1.14)	11 (0.44)	14 (0.50)
頭痛	1 (0.56)		1 (0.38)	3 (0.12)	4 (0.14)
傾眠	106 (59.89)	20 (23.26)	126 (47.91)	133 (5.28)	259 (9.31)
振戦	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
下肢静止不能症候群		1 (1.16)	1 (0.38)		1 (0.04)

副作用等の種類：MedDRA/J Ver16.1

*：デュロテップ[®]パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

8. 副作用
(つ づ き)

副作用等の種類	承認時			使用成績調査	合計
	デュロテップ® パッチ*	デュロテップ® MT パッチ	累計		
	発現症例 (件数) 率 (%)				
心臓障害	1 (0.56)		1 (0.38)	6 (0.24)	7 (0.25)
心房細動				1 (0.04)	1 (0.04)
動悸				2 (0.08)	2 (0.07)
頻脈	1 (0.56)		1 (0.38)	2 (0.08)	3 (0.11)
頻脈性不整脈				1 (0.04)	1 (0.04)
血管障害	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
高血圧	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
ほてり	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.13)	2 (2.33)	4 (1.52)	20 (0.79)	24 (0.86)
急性呼吸不全				1 (0.04)	1 (0.04)
呼吸困難	1 (0.56)		1 (0.38)	1 (0.04)	2 (0.07)
しゃっくり		1 (1.16)	1 (0.38)	1 (0.04)	2 (0.07)
誤嚥性肺炎				1 (0.04)	1 (0.04)
肺水腫				2 (0.08)	2 (0.07)
呼吸抑制				10 (0.40)	10 (0.36)
呼吸不全		1 (1.16)	1 (0.38)	6 (0.24)	7 (0.25)
あくび	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
胃腸障害	117 (66.10)	30 (34.88)	147 (55.89)	215 (8.54)	362 (13.02)
腹部不快感	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
腹部膨満				1 (0.04)	1 (0.04)
上腹部痛				2 (0.08)	2 (0.07)
腹水				1 (0.04)	1 (0.04)
虚血性大腸炎				1 (0.04)	1 (0.04)
便秘	93 (52.54)	12 (13.95)	105 (39.92)	107 (4.25)	212 (7.62)
下痢	6 (3.39)	4 (4.65)	10 (3.80)	7 (0.28)	17 (0.61)
悪心	74 (41.81)	17 (19.77)	91 (34.60)	126 (5.00)	217 (7.80)
直腸穿孔				1 (0.04)	1 (0.04)
嘔吐	48 (27.12)	9 (10.47)	57 (21.67)	68 (2.70)	125 (4.49)
排便障害		1 (1.16)	1 (0.38)		1 (0.04)
心窩部不快感		2 (2.33)	2 (0.76)		2 (0.07)
肝胆道系障害		3 (3.49)	3 (1.14)	3 (0.12)	6 (0.22)
肝不全				1 (0.04)	1 (0.04)
肝機能異常		3 (3.49)	3 (1.14)	1 (0.04)	4 (0.14)
肝障害				1 (0.04)	1 (0.04)
皮膚および皮下組織障害	14 (7.91)		14 (5.32)	7 (0.28)	21 (0.76)
薬疹				1 (0.04)	1 (0.04)
紅斑				2 (0.08)	2 (0.07)
多汗症	1 (0.56)		1 (0.38)	1 (0.04)	2 (0.07)
そう痒症	5 (2.82)		5 (1.90)	4 (0.16)	9 (0.32)
発疹	10 (5.65)		10 (3.80)	2 (0.08)	12 (0.43)
全身性そう痒症				1 (0.04)	1 (0.04)
筋骨格系および結合組織障害				2 (0.08)	2 (0.07)
筋力低下				1 (0.04)	1 (0.04)
筋骨格痛				1 (0.04)	1 (0.04)
腎および尿路障害	1 (0.56)	1 (1.16)	2 (0.76)	7 (0.28)	9 (0.32)
血尿	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
腎不全				1 (0.04)	1 (0.04)
尿閉				3 (0.12)	3 (0.11)
腎機能障害		1 (1.16)	1 (0.38)	3 (0.12)	4 (0.14)

副作用等の種類：MedDRA/J Ver16.1

*：デュロテップ®パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

8. 副作用
(つ づ き)

副作用等の種類	承認時			使用成績調査	合計
	デュロテップ® パッチ*	デュロテップ® MTパッチ	累計		
	発現症例 (件数) 率 (%)				
一般・全身障害および 投与部位の状態	23 (12.99)	9 (10.47)	32 (12.17)	43 (1.71)	75 (2.70)
適用部位紅斑	3 (1.69)	5 (5.81)	8 (3.04)	10 (0.40)	18 (0.65)
適用部位疼痛				1 (0.04)	1 (0.04)
適用部位そう痒感	14 (7.91)	4 (4.65)	18 (6.84)	14 (0.56)	32 (1.15)
適用部位発疹				2 (0.08)	2 (0.07)
胸部不快感		1 (1.16)	1 (0.38)		1 (0.04)
異常感	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
易刺激性	1 (0.56)		1 (0.38)	4 (0.16)	5 (0.18)
倦怠感	3 (1.69)	1 (1.16)	4 (1.52)	12 (0.48)	16 (0.58)
末梢性浮腫				1 (0.04)	1 (0.04)
疼痛				5 (0.20)	5 (0.18)
発熱	3 (1.69)		3 (1.14)	4 (0.16)	7 (0.25)
口渇	2 (1.13)		2 (0.76)	1 (0.04)	3 (0.11)
適用部位小水疱		1 (1.16)	1 (0.38)		1 (0.04)
適用部位湿疹				1 (0.04)	1 (0.04)
臨床検査	19 (10.73)	4 (4.65)	23 (8.75)	94 (3.73)	117 (4.21)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少				1 (0.04)	1 (0.04)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.39)	1 (1.16)	7 (2.66)	46 (1.83)	53 (1.91)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少				1 (0.04)	1 (0.04)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.26)		4 (1.52)	47 (1.87)	51 (1.83)
血中アルブミン減少	1 (0.56)		1 (0.38)	1 (0.04)	2 (0.07)
血中ビリルビン増加	1 (0.56)		1 (0.38)	1 (0.04)	2 (0.07)
血中クロール減少	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
血中クレアチニン増加				1 (0.04)	1 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加				6 (0.24)	6 (0.22)
血中カリウム減少				1 (0.04)	1 (0.04)
血中カリウム増加				2 (0.08)	2 (0.07)
血圧低下				1 (0.04)	1 (0.04)
血圧上昇	2 (1.13)		2 (0.76)		2 (0.07)
血中ナトリウム減少				2 (0.08)	2 (0.07)
血中尿素減少				2 (0.08)	2 (0.07)
血中尿素増加	3 (1.69)	1 (1.16)	4 (1.52)	21 (0.83)	25 (0.90)
C- 反応性蛋白増加				2 (0.08)	2 (0.07)
好酸球数増加	2 (1.13)		2 (0.76)		2 (0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.16)	1 (0.38)	4 (0.16)	5 (0.18)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.13)		2 (0.76)		2 (0.07)
ヘマトクリット減少	1 (0.56)	1 (1.16)	2 (0.76)		2 (0.07)
ヘモグロビン減少	1 (0.56)	1 (1.16)	2 (0.76)	1 (0.04)	3 (0.11)
心拍数増加	1 (0.56)		1 (0.38)		1 (0.04)
リンパ球数減少	2 (1.13)		2 (0.76)		2 (0.07)
好中球数増加	2 (1.13)		2 (0.76)		2 (0.07)
血小板数減少	2 (1.13)	1 (1.16)	3 (1.14)	3 (0.12)	6 (0.22)
PO ₂ 低下				1 (0.04)	1 (0.04)
総蛋白減少				2 (0.08)	2 (0.07)
赤血球数減少	1 (0.56)	1 (1.16)	2 (0.76)		2 (0.07)
白血球数減少		1 (1.16)	1 (0.38)		1 (0.04)
白血球数増加	2 (1.13)		2 (0.76)	5 (0.20)	7 (0.25)
血小板数増加	2 (1.13)	1 (1.16)	3 (1.14)	1 (0.04)	4 (0.14)
尿中蛋白陽性	2 (1.13)		2 (0.76)		2 (0.07)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (3.95)		7 (2.66)	49 (1.95)	56 (2.01)
肝酵素上昇				1 (0.04)	1 (0.04)
傷害、中毒および処置合併症		1 (1.16)	1 (0.38)	1 (0.04)	2 (0.07)
転倒		1 (1.16)	1 (0.38)	1 (0.04)	2 (0.07)

副作用等の種類：MedDRA/J Ver16.1

*：デュロテップ®パッチは、平成22年4月1日以降は保険請求できません。

8. 副作用
(つづき)

2) 慢性疼痛に対するデュロテップ[®]MTパッチ投与による副作用(承認時、再審査終了時)
<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、調査症例数186例中167例(89.78%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは悪心94例(50.54%)、傾眠90例(48.39%)、便秘87例(46.77%)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。

	承認時	特定使用成績調査	合計
調査施設数	40	146	162
調査症例数	186	499	685
副作用等の発現症例数	167	262	429
副作用等の発現件数	821	604	1425
副作用等の発現症例率	89.78%	52.51%	62.63%
副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	14 (7.53)	5 (1.00)	19 (2.77)
気管支炎	1 (0.54)		1 (0.15)
膀胱炎	2 (1.08)	1 (0.20)	3 (0.44)
帯状疱疹	2 (1.08)		2 (0.29)
易感染性亢進		1 (0.20)	1 (0.15)
インフルエンザ	1 (0.54)		1 (0.15)
鼻咽頭炎	6 (3.23)	1 (0.20)	7 (1.02)
歯周炎	1 (0.54)	1 (0.20)	2 (0.29)
咽頭炎	1 (0.54)		1 (0.15)
肺炎		1 (0.20)	1 (0.15)
鼻炎		1 (0.20)	1 (0.15)
敗血症		1 (0.20)	1 (0.15)
尿路感染	1 (0.54)		1 (0.15)
創傷感染		1 (0.20)	1 (0.15)
口腔ヘルペス	1 (0.54)	1 (0.20)	2 (0.29)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.54)		1 (0.15)
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	1 (0.54)	1 (0.20)	2 (0.29)
形質細胞性骨髄腫		1 (0.20)	1 (0.15)
皮膚乳頭腫	1 (0.54)		1 (0.15)
血液およびリンパ系障害	6 (3.23)	1 (0.20)	7 (1.02)
貧血	4 (2.15)	1 (0.20)	5 (0.73)
白血球増加症	2 (1.08)		2 (0.29)
免疫系障害		1 (0.20)	1 (0.15)
薬物過敏症		1 (0.20)	1 (0.15)
内分泌障害	1 (0.54)		1 (0.15)
高プロラクチン血症	1 (0.54)		1 (0.15)
代謝および栄養障害	31 (16.67)	12 (2.40)	43 (6.28)
悪液質		1 (0.20)	1 (0.15)
脱水	1 (0.54)		1 (0.15)
糖尿病		1 (0.20)	1 (0.15)
低カリウム血症	1 (0.54)		1 (0.15)
低蛋白血症	1 (0.54)		1 (0.15)
食欲減退	28 (15.05)	10 (2.00)	38 (5.55)

副作用の種類: MedDRA/J Ver.16.1

8. 副作用
(つづき)

副作用等の種類	承認時	特定使用成績調査	合計
	発現症例 (件数) 率 (%)		
精神障害	21 (11.29)	23 (4.61)	44 (6.42)
異常な夢	1 (0.54)		1 (0.15)
激越		1 (0.20)	1 (0.15)
不安		1 (0.20)	1 (0.15)
無感情	2 (1.08)		2 (0.29)
譫妄		3 (0.60)	3 (0.44)
抑うつ気分		1 (0.20)	1 (0.15)
うつ病	1 (0.54)	3 (0.60)	4 (0.58)
失見当識		1 (0.20)	1 (0.15)
薬物乱用		1 (0.20)	1 (0.15)
薬物依存		3 (0.60)	3 (0.44)
摂食障害		1 (0.20)	1 (0.15)
幻覚	1 (0.54)		1 (0.15)
幻聴	1 (0.54)		1 (0.15)
不眠症	13 (6.99)	5 (1.00)	18 (2.63)
気分変化	1 (0.54)		1 (0.15)
気分動揺		1 (0.20)	1 (0.15)
落ち着きのなさ		1 (0.20)	1 (0.15)
ストレス	1 (0.54)		1 (0.15)
自殺企図	1 (0.54)		1 (0.15)
離脱症候群		2 (0.40)	2 (0.29)
ディスフェミア	1 (0.54)		1 (0.15)
精神障害		1 (0.20)	1 (0.15)
精神症状	1 (0.54)		1 (0.15)
早朝覚醒型不眠症		1 (0.20)	1 (0.15)
神経系障害	108 (58.06)	131 (26.25)	239 (34.89)
意識変容状態		2 (0.40)	2 (0.29)
健忘		1 (0.20)	1 (0.15)
注意力障害	2 (1.08)		2 (0.29)
浮動性めまい	37 (19.89)	23 (4.61)	60 (8.76)
体位性めまい		1 (0.20)	1 (0.15)
構語障害	1 (0.54)	1 (0.20)	2 (0.29)
味覚異常	4 (2.15)	2 (0.40)	6 (0.88)
錐体外路障害	1 (0.54)		1 (0.15)
頭痛	22 (11.83)		22 (3.21)
知覚過敏		1 (0.20)	1 (0.15)
感覚鈍麻	1 (0.54)		1 (0.15)
記憶障害	3 (1.61)	1 (0.20)	4 (0.58)
片頭痛	1 (0.54)		1 (0.15)
重症筋無力症	1 (0.54)		1 (0.15)
鎮静	1 (0.54)		1 (0.15)
傾眠	90 (48.39)	112 (22.44)	202 (29.49)
一過性脳虚血発作	1 (0.54)		1 (0.15)
振戦	2 (1.08)	2 (0.40)	4 (0.58)
眼障害	6 (3.23)	3 (0.60)	9 (1.31)
結膜炎	2 (1.08)		2 (0.29)
複視	2 (1.08)		2 (0.29)
霧視	2 (1.08)	1 (0.20)	3 (0.44)
視力障害		2 (0.40)	2 (0.29)
耳および迷路障害	3 (1.61)	1 (0.20)	4 (0.58)
耳鳴	2 (1.08)		2 (0.29)
回転性めまい	1 (0.54)	1 (0.20)	2 (0.29)
心臓障害	5 (2.69)	7 (1.40)	12 (1.75)
狭心症		1 (0.20)	1 (0.15)
心房細動	1 (0.54)		1 (0.15)
心不全		2 (0.40)	2 (0.29)
動悸	4 (2.15)	5 (1.00)	9 (1.31)

副作用の種類：MedDRA/J Ver.16.1

8. 副作用
(つづき)

副作用等の種類	承認時	特定使用成績調査	合計
	発現症例 (件数) 率 (%)		
血管障害	3 (1.61)	3 (0.60)	6 (0.88)
潮紅		1 (0.20)	1 (0.15)
高血圧		1 (0.20)	1 (0.15)
低血圧	3 (1.61)		3 (0.44)
深部静脈血栓症		1 (0.20)	1 (0.15)
ほてり		1 (0.20)	1 (0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.30)	9 (1.80)	17 (2.48)
咳嗽	1 (0.54)		1 (0.15)
呼吸困難	5 (2.69)	5 (1.00)	10 (1.46)
過換気	1 (0.54)		1 (0.15)
呼吸抑制		2 (0.40)	2 (0.29)
頻呼吸	1 (0.54)		1 (0.15)
咽喉刺激感		1 (0.20)	1 (0.15)
上気道の炎症		1 (0.20)	1 (0.15)
口腔咽頭痛	1 (0.54)		1 (0.15)
胃腸障害	142 (76.34)	179 (35.87)	321 (46.86)
腹部不快感	3 (1.61)	3 (0.60)	6 (0.88)
腹部膨満		1 (0.20)	1 (0.15)
腹痛	2 (1.08)		2 (0.29)
上腹部痛	2 (1.08)	1 (0.20)	3 (0.44)
便秘	87 (46.77)	91 (18.24)	178 (25.99)
下痢	17 (9.14)	5 (1.00)	22 (3.21)
口内乾燥		1 (0.20)	1 (0.15)
消化不良	1 (0.54)		1 (0.15)
嚥下障害		1 (0.20)	1 (0.15)
胃潰瘍	1 (0.54)	1 (0.20)	2 (0.29)
胃炎	1 (0.54)		1 (0.15)
胃食道逆流性疾患	1 (0.54)		1 (0.15)
歯肉増殖	1 (0.54)		1 (0.15)
痔核	3 (1.61)		3 (0.44)
イレウス		2 (0.40)	2 (0.29)
腸閉塞		1 (0.20)	1 (0.15)
悪心	94 (50.54)	121 (24.25)	215 (31.39)
食道潰瘍	1 (0.54)		1 (0.15)
口腔内不快感		1 (0.20)	1 (0.15)
流涎過多		1 (0.20)	1 (0.15)
口内炎	3 (1.61)	1 (0.20)	4 (0.58)
嘔吐	61 (32.80)	45 (9.02)	106 (15.47)
唾液腺嚢胞	1 (0.54)		1 (0.15)
胃粘膜病変	1 (0.54)		1 (0.15)
肝胆道系障害	8 (4.30)	4 (0.80)	12 (1.75)
胆嚢炎		1 (0.20)	1 (0.15)
急性胆嚢炎		1 (0.20)	1 (0.15)
胆石症	1 (0.54)		1 (0.15)
胆汁うっ滞	1 (0.54)		1 (0.15)
肝機能異常	5 (2.69)	1 (0.20)	6 (0.88)
脂肪肝	1 (0.54)		1 (0.15)
アルコール性肝炎		1 (0.20)	1 (0.15)
肝障害		1 (0.20)	1 (0.15)
慢性胆管炎	1 (0.54)		1 (0.15)

副作用の種類：MedDRA/J Ver.16.1

8. 副作用
(つづき)

	承認時	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚および皮下組織障害	52 (27.96)	20 (4.01)	72 (10.51)
冷汗	1 (0.54)		1 (0.15)
水疱性皮膚炎		1 (0.20)	1 (0.15)
接触性皮膚炎		2 (0.40)	2 (0.29)
湿疹	5 (2.69)	3 (0.60)	8 (1.17)
紅斑		3 (0.60)	3 (0.44)
環状肉芽腫		1 (0.20)	1 (0.15)
皮下出血		1 (0.20)	1 (0.15)
多汗症	18 (9.68)	1 (0.20)	19 (2.77)
そう痒症	14 (7.53)	10 (2.00)	24 (3.50)
発疹	5 (2.69)		5 (0.73)
脂漏性皮膚炎	1 (0.54)		1 (0.15)
顔面腫脹		1 (0.20)	1 (0.15)
蕁麻疹	1 (0.54)		1 (0.15)
全身性そう痒症	18 (9.68)	1 (0.20)	19 (2.77)
筋骨格系および結合組織障害	11 (5.91)	8 (1.60)	19 (2.77)
背部痛	2 (1.08)		2 (0.29)
筋痙縮	1 (0.54)	3 (0.60)	4 (0.58)
筋力低下		1 (0.20)	1 (0.15)
筋骨格痛	2 (1.08)		2 (0.29)
骨粗鬆症		1 (0.20)	1 (0.15)
四肢痛	2 (1.08)		2 (0.29)
強皮症	1 (0.54)		1 (0.15)
重感		1 (0.20)	1 (0.15)
滑液嚢腫	1 (0.54)		1 (0.15)
弾発指	1 (0.54)		1 (0.15)
筋骨格硬直	1 (0.54)	2 (0.40)	3 (0.44)
腎および尿路障害	9 (4.84)	10 (2.00)	19 (2.77)
排尿困難	6 (3.23)	5 (1.00)	11 (1.61)
失禁		1 (0.20)	1 (0.15)
ネフローゼ症候群	1 (0.54)		1 (0.15)
尿失禁	1 (0.54)	2 (0.40)	3 (0.44)
尿閉	1 (0.54)	2 (0.40)	3 (0.44)
生殖系および乳房障害	4 (2.15)		4 (0.58)
精巣上体炎	1 (0.54)		1 (0.15)
不規則月経	1 (0.54)		1 (0.15)
不正子宮出血	2 (1.08)		2 (0.29)

副作用の種類：MedDRA/J Ver.16.1

8. 副作用
(つづき)

副作用等の種類	承認時		特定使用成績調査		合計	
	発現症例(件数)率(%)					
一般・全身障害および投与部位の状態	82	(44.09)	38	(7.62)	120	(17.52)
適用部位皮膚炎	8	(4.30)	1	(0.20)	9	(1.31)
適用部位紅斑	13	(6.99)	1	(0.20)	14	(2.04)
適用部位刺激感	1	(0.54)			1	(0.15)
適用部位疼痛	1	(0.54)	1	(0.20)	2	(0.29)
適用部位そう痒感	28	(15.05)	4	(0.80)	32	(4.67)
適用部位発疹	2	(1.08)			2	(0.29)
無力症	1	(0.54)	1	(0.20)	2	(0.29)
胸部不快感	3	(1.61)			3	(0.44)
胸痛	5	(2.69)			5	(0.73)
悪寒	4	(2.15)			4	(0.58)
不快感	1	(0.54)			1	(0.15)
薬剤離脱症候群	12	(6.45)	7	(1.40)	19	(2.77)
異常感	4	(2.15)	2	(0.40)	6	(0.88)
冷感	1	(0.54)			1	(0.15)
熱感	1	(0.54)			1	(0.15)
歩行障害	1	(0.54)			1	(0.15)
高熱			1	(0.20)	1	(0.15)
易刺激性			2	(0.40)	2	(0.29)
局所腫脹			1	(0.20)	1	(0.15)
倦怠感	17	(9.14)	13	(2.61)	30	(4.38)
浮腫	1	(0.54)	3	(0.60)	4	(0.58)
末梢性浮腫	3	(1.61)	3	(0.60)	6	(0.88)
疼痛			2	(0.40)	2	(0.29)
発熱	8	(4.30)	2	(0.40)	10	(1.46)
口渇	11	(5.91)	1	(0.20)	12	(1.75)
適用部位炎症	1	(0.54)			1	(0.15)
適用部位湿疹	1	(0.54)	1	(0.20)	2	(0.29)
適用部位不快感			1	(0.20)	1	(0.15)
臨床検査	31	(16.67)	6	(1.20)	37	(5.40)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.08)			2	(0.29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.08)			2	(0.29)
血中ビリルビン増加	2	(1.08)			2	(0.29)
血中カルシウム減少	1	(0.54)			1	(0.15)
血中カルシウム増加	1	(0.54)			1	(0.15)
血中クレアチニン増加	1	(0.54)			1	(0.15)
血中カリウム減少	1	(0.54)			1	(0.15)
血圧上昇			1	(0.20)	1	(0.15)
血中尿素増加	2	(1.08)			2	(0.29)
血中尿酸増加			1	(0.20)	1	(0.15)
体温上昇	1	(0.54)			1	(0.15)
心電図異常	1	(0.54)			1	(0.15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.54)			1	(0.15)
尿中ブドウ糖陽性	2	(1.08)			2	(0.29)
血小板数減少	1	(0.54)	1	(0.20)	2	(0.29)
総蛋白減少	3	(1.61)			3	(0.44)
体重減少	4	(2.15)	2	(0.40)	6	(0.88)
体重増加			1	(0.20)	1	(0.15)
白血球数減少	4	(2.15)			4	(0.58)
白血球数増加	2	(1.08)			2	(0.29)
好酸球百分率増加	1	(0.54)			1	(0.15)
尿中蛋白陽性	5	(2.69)			5	(0.73)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(2.15)			4	(0.58)
便潜血	1	(0.54)			1	(0.15)

副作用の種類：MedDRA/J Ver.16.1

8. 副作用 (つづき)		承認時	特定使用成績調査	合計
	副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)		
	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.08)	4 (0.80)	6 (0.88)
	転倒		2 (0.40)	2 (0.29)
	大腿骨骨折		1 (0.20)	1 (0.15)
	損傷		1 (0.20)	1 (0.15)
	交通事故		1 (0.20)	1 (0.15)
	脊髄損傷		1 (0.20)	1 (0.15)
	肉離れ	1 (0.54)		1 (0.15)
	挫傷	1 (0.54)	1 (0.20)	2 (0.29)
副作用の種類: MedDRA/J Ver.16.1				
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない			
10. 過量投与	<p>13. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かし、話しかけたりして目をさまさせておく。 ・麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 ・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ので、適切な輸液療法を行う。 			

<p>11.適用上の注意</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 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。</p> <p>14.1.2 包装袋を開封せず交付すること。</p> <p>14.1.3 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。[8.2、14.1.6、14.2.1-14.2.9、14.3.1-14.3.3参照]</p> <p>14.1.4 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。</p> <p>14.1.5 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。</p> <p>14.1.6 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。[8.2、14.1.3参照]</p> <p>14.2 薬剤貼付時の注意</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>14.2.7 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。[8.2、14.1.3参照]</p> <p>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]</p> <p>14.2.9 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。[8.2、14.1.3参照]</p> <p>14.3 薬剤貼付期間中の注意</p> <p>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]</p> <p>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。[8.2、14.1.3参照]</p> <p>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]</p>
<p>12.その他の注意</p>	<p>(1) 臨床使用に基づく情報 設定されていない</p> <p>(2) 非臨床試験に基づく情報 設定されていない</p>

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路	結果	
1. 薬理試験				
(1) 薬効薬理試験 「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照				
(2) 副次的薬理試験 該当資料なし				
(3) 安全性薬理試験 ⁶⁾				
中枢神経系に及ぼす影響	①自発運動量	マウス	s.c.	0.3mg/kg以上で自発運動量亢進
	②麻酔、睡眠 増強作用 (ペントバルビタール誘発)	マウス	s.c.	0.1mg/kg以上でペントバルビタールによる麻酔時間延長 0.3mg/kgで1/10匹死亡 1mg/kgで7/10匹死亡 3mg/kgで7/10匹死亡 10mg/kgで10匹全例死亡
	③抗痙攣作用	マウス	s.c.	1mg/kg以上で最大電撃痙攣抑制 ペンチレンテトラゾール痙攣には1~10mg/kgで影響なし
	④痙攣誘発作用	マウス	s.c.	1~10mg/kgで影響なし
	⑤正常体温	ラット	s.c.	0.01及び0.03 mg/kgで体温上昇 0.1mg/kg以上では投与後に低下した後上昇又は上昇傾向
	⑥協調運動作用	マウス	s.c.	0.3mg/kg以上で回転棒滞在率低下
	⑦筋弛緩作用	マウス	s.c.	0.3mg/kg以上で懸垂成功率低下
	⑧脳波 (自発脳波)	ラット	s.c.	0.003mg/kgで新皮質脳波及び海馬脳波で高振幅成分が軽度増加 0.01mg/kgで新皮質脳波が高振幅徐波化し、海馬脳波が脱同期成分増加 0.03mg/kgで新皮質脳波が高振幅徐波化し、海馬脳波が脱同期化 0.3mg/kgで新皮質脳波及び海馬脳波に棘波混入 1mg/kgで新皮質脳波及び海馬脳波で痙攣波
	⑨脳波 (脳波覚醒反応)	ラット	s.c.	0.3mg/kg以上で覚醒反応抑制
	⑩明暗弁別学習	ラット	s.c.	0.03mg/kg以上で総反応数低下
	⑪脊髄反射	ラット	s.c.	1mg/kg以上で脊髄単シナプス反射電位が減少傾向
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	①摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 及び 10^{-4} mol/Lでアセチルコリンによる縦走筋の収縮反応を抑制 10^{-4} mol/Lで摘出回腸縦走筋を収縮、ヒスタミン、セロトニン、バリウムによる縦走筋の収縮反応を抑制
	②摘出大動脈	ラット	<i>in vitro</i>	10^{-7} ~ 10^{-4} mol/Lで摘出大動脈の筋張力には影響なし 10^{-6} ~ 10^{-4} mol/Lで ℓ -ノルアドレナリンによる大動脈の収縮反応を抑制
	③摘出気管	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-4} mol/Lで摘出気管筋を収縮、 ℓ -イソプロテレノールによる気管筋の弛緩反応を増強
	④摘出小腸	ウサギ	<i>in vitro</i>	10^{-5} mol/Lで自動運動による収縮力を抑制 10^{-4} mol/Lで収縮力及び収縮頻度を1/2まで抑制
	⑤摘出子宮	ラット	<i>in vitro</i>	10^{-5} mol/Lで非妊娠ラット摘出子宮の自動運動収縮力を20%減弱 10^{-4} mol/Lで非妊娠ラット摘出子宮の自動運動収縮力を50%減弱、オキシトシンによる子宮収縮反応を顕著に抑制
	⑥瞬膜収縮	イヌ	i.v.	0.003~0.03mg/kgで影響なし

1. 薬理試験
(つづき)

試験項目		動物種	投与経路	結果
循環器に及ぼす影響	①心拍数、血圧、血流量、心電図	イヌ	i.v.	0.003mg/kgで心拍数減少 0.01mg/kgで心拍数減少、血圧低下、血流量減少、心電図のT波高増大
	②血圧反応	イヌ	i.v.	0.003mg/kgで ℓ -アドレナリン、アセチルコリン、 ℓ -イソプロテレノール、ヒスタミン、ジメチルフェニルピペラジニウムによる血圧反応に影響なし
	③摘出心房	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 及び 10^{-4} mol/Lで摘出右心房の自発拍動数を減少、摘出左心房の収縮力を増強 10^{-4} mol/Lで ℓ -イソプロテレノールによる陽性変時作用を減弱陽性変力作用には影響なし
消化器系に影響	①腸管輸送	マウス	s.c.	0.03mg/kg以上で低下
	②唾液分泌	ラット	s.c.	0.1mg/kg以上で減少
	③胃液分泌	ラット	s.c.	0.1mg/kg以上で胃液分泌量及び総酸排出量を減少、pH上昇
	④胆汁分泌	ラット	s.c.	1mg/kgで胆汁分泌量が減少
	⑤粘膜損傷	ラット	s.c.	0.1~1mg/kgで影響なし
水・電解質代謝に及ぼす影響	ラット	s.c.	0.003mg/kg以上で尿排泄量が減少 0.1~1mg/kgでカリウム排泄量の増加又は増加傾向、尿浸透圧上昇	
体及性神経に影響	①坐骨神経腓腹筋	ラット	s.c.	0.1~1mg/kgで影響なし
	②摘出横隔膜	ラット	<i>in vitro</i>	10^{-4} mol/Lで横隔膜刺激、横隔膜神経刺激による収縮力が低下
呼吸抑制作用	ラット	s.c.	0.03mg/kgで1回換気量と分換気量が低下、呼吸数には影響なし	
催吐作用	イヌ	s.c.	0.1~1mg/kgで影響なし	
糞便排泄抑制作用	マウス	s.c.	0.1mg/kg以上で糞便数が減少	

(4) その他の薬理試験⁸⁾

試験項目	動物種	投与経路	結果
一般症状に及ぼす影響	マウス	s.c.	0.03mg/kg以上で拳尾・侵害刺激反応消失 0.1mg/kg以上で自発運動亢進、正向反射抑制、呼吸抑制、腹筋緊張亢進 0.3mg/kg以上で角膜反射・耳介反射抑制 1mg/kg以上で侵害刺激反応の消失、自発運動の亢進、呼吸抑制 30mg/kgで1/5匹死亡 100mg/kgで5匹全例死亡

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス⁴⁷⁾、ラット⁴⁸⁾)

LD ₅₀ (mg/kg)	動物種	投与経路	静脈内
	マウス (♂) (n=5)		12
	ラット (♂) (n=5)		2.3

マウス：死亡例は呼吸困難、正向反射消失等を示し、投与直後に死亡したが、剖検において異常所見は認められなかった。生存例では、眼球突出、正向反射消失、興奮、緊張亢進、亀背位における拳尾、角膜混濁等がみられたが、投与後6時間以内に正常に復した。

ラット：死亡例では、呼吸困難、正向反射消失、角膜・耳介反射消失及び筋硬直を示し、投与直後に死亡したが、剖検において異常所見は認められなかった。生存例では正向反射消失、角膜・耳介反射消失及び筋硬直等がみられたが、投与後1日以内に正常に復した。

(2) 反復投与毒性試験 (ラット⁴⁹⁾、ウサギ^{50~52)})

ラットを用いたフェンタニル (0, 0.025, 0.1, 0.4mg/kg/日：各群40匹) の5週間静脈内持続投与及び4週間回復試験の結果、0.1mg/kg/日以上以上の投与群2/40匹に興奮がみられたが、休薬2日目には消失した。また、0.4mg/kg/日群の雄ラットにおいて、休薬期間の第1週目に顕著な体重増加抑制が認められた。血液化学的検査において、グルコース、無機リン及びカルシウム等の軽度変動が認められたが、4週間の休薬により正常に復した。無毒性量は0.025mg/kg/日と推察された。

ウサギにフェンタニル貼付剤25 μg/hr を9日間 (10匹：貼り替え間隔3日)、28日間 (6匹：貼り替え間隔1日) 及び90日間 (12匹：貼り替え間隔1日) 貼付試験を行った結果、フェンタニル関連性と考えられる毒性所見は観察されず、無毒性量はそれぞれ、0.217mg/kg/日以上、0.69mg/kg/日以上及び0.66mg/kg/日以上と推察された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (雄ラット)⁵³⁾

フェンタニル0.025 (19匹)、0.1 (20匹)、0.4 (20匹) mg/kg/日の静脈内持続投与では雄ラットの生殖能及び胎児への影響は認められなかった。

この結果、親動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量は0.4mg/kg/日以上であった。

2) 受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験 (雌ラット)⁵⁴⁾

フェンタニル0.025, 0.1, 0.4mg/kg/日 (各24匹) の静脈内持続投与では雌ラットの受胎能及び胎児への影響はみられず、催奇形性も認められなかった。

この結果、母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量は0.4mg/kg/日以上であった。

3) 胚・胎児発生に関する試験 (雌ウサギ)⁵⁵⁾

フェンタニル0.025, 0.1, 0.4mg/kg/日 (各18匹) の静脈内持続投与では、0.4mg/kg/日群で3/18匹の死亡が認められた。0.1及び0.4mg/kg/日群で体重及び摂餌量減少が認められた。0.4 mg/kg/日群で補正平均母体体重増加量の減少がみられ、また、母体毒性に関係すると考えられる生存胎児体重の軽度減少が認められた。いずれの群でも催奇形性は認められなかった。

この結果、胎児に対する無毒性量は0.1mg/kg/日であった。

4) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (雌ラット)⁵⁶⁾

フェンタニル0.025, 0.1, 0.4mg/kg/日 (各24匹) の静脈内持続投与では、0.4mg/kg/日群で、授乳期間中におけるわずかな体重減少並びに妊娠期間及び授乳期間の摂餌量の低下が観察され、軽度の母体毒性が示唆された。受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、同腹児数及び出生率についてはいずれの群でも差はみられなかった。

出生児の0.4mg/kg/日群で、授乳4日で出生児体重の減少、並びに4日齢生存率の低下が認められた。生殖能についてはいずれの群でも差は認められなかった。

この結果、出生児の一般毒性学的影響に対する無毒性量は0.1mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は0.4mg/kg/日以上であった。

2. 毒性試験
(つ づ き)

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (*in vitro*^{57~60}、マウス⁶¹)

ネズミチフス菌復帰突然変異試験、マウス小核試験、マウスリンフォーマTK試験、チャイニーズハムスター由来卵巣細胞株を用いた染色体異常試験の結果、フェンタニルには遺伝毒性は認められなかった。

2) 皮膚感作性試験 (ヘアレスモルモット)¹⁾

ヘアレスモルモット10匹の背部皮膚に2.5cm²の本剤 (フェンタニル含有量: 1mg/2.5cm²) を週3回の頻度で21日間、計9回、1回48時間閉塞貼付して感作し、最終感作13日後又は14日後に惹起した。感作時において「軽度の刺激性」と判定されたが、剥離24時間後には回復性が認められた。惹起時においては皮膚反応は認められず、皮膚感作性は「弱い」であった。

3) 皮膚光感作性試験 (モルモット)⁶²⁾

モルモット10匹の皮膚にフェンタニル貼付剤25 μg/hr を24時間貼付し、剥離後に波長320~400nmの紫外線を70分間照射した。この操作を計5回行って感作し、最終感作終了2週間後に誘発したところ、皮膚反応は認められず、皮膚光感作性はないとされた。

4) 局所刺激性試験 (ヘアレスモルモット)¹⁾

①皮膚一次刺激性試験

ヘアレスモルモット6匹の背部皮膚に1cm²の本剤 (フェンタニル含有量: 0.4mg/1cm²) を96時間閉塞貼付した結果、軽微な紅斑が剥離0.5時間後に3匹、24時間後に1匹に認められた。皮膚一次刺激指数は0.3であり、「ほとんど刺激性なし」であった。

②皮膚累積刺激性試験

ヘアレスモルモット10匹の背部皮膚に1.25cm²の本剤 (フェンタニル含有量: 0.5mg/1.25cm²) を約72時間毎に計9回、27日間反復閉塞貼付した結果、皮膚累積刺激指数は0.8であり、「軽度の刺激性あり」であった。

累積刺激指数	分類
0-0.5	なし又はほとんどなし
0.6-2.0	軽度
2.1-5.0	中度
5.1-8.0	重度

5) 依存性 (ラット)^{63)~65)}

ラットにおける自己投与試験では、フェンタニル静脈内投与2.5 μg/kg/回から5.63 μg/kg/回に投与量を増加させると薬物摂取の頻度が上昇したことから、強化作用を有すると判断された。また、ラットを用いた弁別試験では、モルヒネ硫酸塩水和物皮下投与3.0mg/kg/回の弁別刺激効果がフェンタニル皮下投与0.03mg/kg/回で般化し、フェンタニル皮下投与0.04mg/kg/回の弁別刺激効果はモルヒネ塩酸塩経口投与4.0mg/kg/回で般化した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：デュロテップ [®] MTパッチ2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg 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 毒薬、麻薬
2. 有効期間 又は使用期限	有効期間：36ヵ月
3. 貯法・保存条件	貯法：室温保存
4. 薬剤取扱い上の 注 意 点	(1) 薬局での取り扱いについて 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扱いをすること。 (2) 薬剤交付上の注意（患者等に留意すべき必須事項等） Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の14.1 薬剤交付時の注意の項を参照
5. 承認条件等	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。
6. 包 装	デュロテップ [®] MTパッチ 2.1mg (12.5 μg/hr) : 5枚 (1枚×5) デュロテップ [®] MTパッチ 4.2mg (25 μg/hr) : 5枚 (1枚×5) デュロテップ [®] MTパッチ 8.4mg (50 μg/hr) : 5枚 (1枚×5) デュロテップ [®] MTパッチ 12.6mg (75 μg/hr) : 5枚 (1枚×5) デュロテップ [®] MTパッチ 16.8mg (100 μg/hr) : 5枚 (1枚×5)
7. 容器の材質	アルミパウチ包装：ポリエステルとアルミ箔のラミネート
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ワンデュロ [®] パッチ 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、フェンタニルクエン酸塩等の麻薬性鎮痛剤
9. 国際誕生年月日	1994年3月31日
10. 製造販売承認 年月日及び 承認番号	製造販売承認年月日：2008年3月19日 承認番号：デュロテップ [®] MTパッチ 2.1mg : 22000AMX01422000 デュロテップ [®] MTパッチ 4.2mg : 22000AMX01423000 デュロテップ [®] MTパッチ 8.4mg : 22000AMX01424000 デュロテップ [®] MTパッチ 12.6mg : 22000AMX01425000 デュロテップ [®] MTパッチ 16.8mg : 22000AMX01426000
11. 薬価基準収載 年 月 日	2008年6月20日
12. 効能・効果追加、 用法・用量の変更 追加等の年月日 及びその内容	2010年1月20日（効能又は効果追加） 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は限る。） ○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 ○中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛 _____：2010年1月承認
13. 再審査結果、再評価 結果公表年月日 及びその内容	再審査結果公表年月日：がん疼痛 2012年10月1日、慢性疼痛 2015年12月24日 再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号のいずれにも該当しない。

14.再 審 査 期 間	がん疼痛：2009年10月 1日満了(8年間) 慢性疼痛：2014年 1月19日満了(4年間)																											
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97号(平成20年3月19日付)に基づき、1回30日分を限度として投薬する。																											
16.各 種 コ ー ド	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="424 468 817 580">販売名</th> <th data-bbox="829 468 1034 580">HOT (13桁) 番号</th> <th data-bbox="1040 468 1238 580">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th data-bbox="1244 468 1430 580">レセプト 電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="424 589 817 622">デュロテップ[®]MTパッチ2.1mg</td> <td data-bbox="829 589 1034 622">1183078010101</td> <td data-bbox="1040 589 1238 622">8219700S5026</td> <td data-bbox="1244 589 1430 622">620007678</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 631 817 665">デュロテップ[®]MTパッチ4.2mg</td> <td data-bbox="829 631 1034 665">1183085010101</td> <td data-bbox="1040 631 1238 665">8219700S6022</td> <td data-bbox="1244 631 1430 665">620007679</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 674 817 707">デュロテップ[®]MTパッチ8.4mg</td> <td data-bbox="829 674 1034 707">1183092010101</td> <td data-bbox="1040 674 1238 707">8219700S7029</td> <td data-bbox="1244 674 1430 707">620007680</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 716 817 750">デュロテップ[®]MTパッチ12.6mg</td> <td data-bbox="829 716 1034 750">1183108010101</td> <td data-bbox="1040 716 1238 750">8219700S8025</td> <td data-bbox="1244 716 1430 750">620007681</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 759 817 792">デュロテップ[®]MTパッチ16.8mg</td> <td data-bbox="829 759 1034 792">1183115010101</td> <td data-bbox="1040 759 1238 792">8219700S9021</td> <td data-bbox="1244 759 1430 792">620007682</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	デュロテップ [®] MTパッチ2.1mg	1183078010101	8219700S5026	620007678	デュロテップ [®] MTパッチ4.2mg	1183085010101	8219700S6022	620007679	デュロテップ [®] MTパッチ8.4mg	1183092010101	8219700S7029	620007680	デュロテップ [®] MTパッチ12.6mg	1183108010101	8219700S8025	620007681	デュロテップ [®] MTパッチ16.8mg	1183115010101	8219700S9021	620007682			
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																									
デュロテップ [®] MTパッチ2.1mg	1183078010101	8219700S5026	620007678																									
デュロテップ [®] MTパッチ4.2mg	1183085010101	8219700S6022	620007679																									
デュロテップ [®] MTパッチ8.4mg	1183092010101	8219700S7029	620007680																									
デュロテップ [®] MTパッチ12.6mg	1183108010101	8219700S8025	620007681																									
デュロテップ [®] MTパッチ16.8mg	1183115010101	8219700S9021	620007682																									
17.保 険 給 付 上 の 注 意	該当しない																											

XI. 文献

1. 引用文献	
1) 社内資料：ヘアレスモルモットにおけるフェンタニルパッチの局所刺激性試験、皮膚感作性試験	[J900238]
2) Miyazaki T., et al. : Clin. Drug Invest., 2008 ; 28 (5) : 313-325. (PMID : 18407717)	[J066775]
3) 水口公信, 他 : 医薬ジャーナル, 2001 ; 37 (8) : 2389-2402.	[J032247]
4) 水口公信, 他 : 医薬ジャーナル, 2001 ; 37 (8) : 2403-2426.	[J032246]
5) 宮崎東洋, 他 : 新薬と臨床, 2010 ; 59 (2) : 181.	[J078732]
6) 宮崎東洋, 他 : 新薬と臨床, 2010 ; 59 (2) : 157.	[J078731]
7) 社内資料：フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性	[J900248]
8) 社内資料：フェンタニルの一般薬理作用	[J900247]
9) 塩崎静男, 他 : 薬理と治療, 2001 ; 29 (11) : 849-854.	[J033765]
10) Vissers K., et al. : Anesth. Analg., 2005 ; 101 (2) : 457-464. (PMID : 16037162)	[J076937]
11) Stanley T.H., : J.Pain, 2014 ; 15 (12) : 1215-1226. (PMID : 25441689)	[J113846]
12) 社内資料：日本人におけるJNS005の薬物動態の検討	[J900239]
13) 社内資料：JNS005の単回及び反復貼付時の薬物動態の検討	[J900240]
14) 社内資料：JNS005の用量相関性の検討	[J900241]
15) 社内資料：JNS005の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較	[J900243]
16) 社内資料：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	[J900244]
17) 社内資料：JNS005の薬物動態に対する温度の影響の検討	[J900245]
18) 社内資料：ウサギにおけるフェンタニルの3日間静脈内持続注入試験のトキシコキネティクス	[J031373]
19) Varvel J. R., et al. : Anesthesiology, 1989 ; 70 (6) : 928-934. (PMID : 2729633)	[J031072]
20) 2008年度版PDR 抜粋	[J064854]
21) Desai S. P., et al. : Progress Anesth., 2000 ; 14 (11) : 167,	[J033406]
22) Meuldermans W. E. G., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 1982 ; 257 (1) : 4-19. (PMID : 6214227)	[J030391]
23) 大塚宏之, 他 : 薬理と治療, 2001 ; 29 (11) : 865-876.	[J033766]
24) Shannon C., et al. : Hum. Reprod., 1998 ; 13 (8) : 2317-2320. (PMID : 9756318)	[J033769]
25) Regan J., et al. : Br. J. Obstet. Gynaecol., 2000 ; 107 : 570,	[J033768]
26) Leuschen M. P., et al. : Clin. Pharmacy, 1990 ; 9 (5) : 336-337. (PMID : 2350936)	[J031087]
27) 社内資料：フェンタニルの薬物動態試験	[J900246]
28) Feierman D. E., et al. : Drug Metab. Dispos., 1996 ; 24 (9) : 932-939. (PMID : 8886601)	[J030655]
29) Tateishi T., et al. : Anesth. Analg., 1996 ; 82 (1) : 167-172. (PMID : 8712396)	[J030648]
30) Schneider E., et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1986 ; 334 (3) : 267-274. (PMID : 3808083)	[J031154]
31) McClain D. A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1980 ; 28 (1) : 106-114. (PMID: 7389247)	[J034220]
32) 大塚宏之, 他 : 薬理と治療, 2001 ; 29 (11) : 877.	[J033762]
33) Bastani B., et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 1997 ; 12 (12) : 2802-2804. (PMID : 9430910)	[J033767]
34) Bennett M. J. : Can. Anaesth. Soc J., 1986 ; 33 (1) : 75-78. (PMID : 3948052)	[J033388]
35) Jeal W., et al. : Drugs, 1997 ; 53 (1) : 109-138. (PMID : 9010652)	[J030439]
36) 福田和彦 : 臨床麻酔, 2001 ; 25 (S) : 345.	[J033407]
37) 宮下久徳, 他 : モルヒネによるがん疼痛緩和 国立がんセンター中央病院薬剤部編著 ミクス : 104, 1997	[J033398]
38) 清水文崇, 他 : 臨床神経学, 2007 ; 47 : 222.	[J061425]

<p>1. 引用文献 (つづき)</p>	<p>39) Rose P. G., et al.: <i>Anesth. Analg.</i>, 1993; 77 (2) : 390-391. (PMID : 8346842) [J030650]</p> <p>40) Frölich M., et al.: <i>Anesth. Analg.</i>, 2001; 93 (3) : 647-648. (PMID : 11524334) [J032108]</p> <p>41) Olkkola K. T., et al.: <i>Anesthesiology</i>, 1999; 91 (3) : 681-685. (PMID : 10485779) [J030652]</p> <p>42) Reisine T., et al.: <i>グッドマンギルマン薬理書 第9版 廣川書店</i>: 691, 1999 [J033394]</p> <p>43) 矢島義識, 他: <i>ターミナルケア</i>, 2004; 14 : 454. [J044657]</p> <p>44) Duthie D. J. R., et al.: <i>Br. J. Anaesth.</i>, 1988; 60 (6) : 614-618. (PMID : 3377943) [J032057]</p> <p>45) Bentley J. B., et al.: <i>Anesth. Analg.</i>, 1982; 61 (12) : 968-971. (PMID : 7149300) [J032098]</p> <p>46) 社内資料: ラットにおけるクエン酸フェンタニルの静脈内投与による催奇形性試験 [J031380]</p> <p>47) 社内資料: 雄マウスにおけるフェンタニルの単回静脈投与試験 [J031342]</p> <p>48) 社内資料: 雄ラットにおけるフェンタニルの単回静脈内投与試験 [J031343]</p> <p>49) 社内資料: ラットにおけるフェンタニルの5週間静脈内持続注入および4週間回復試験 [J031344]</p> <p>50) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニルパッチ (25μg/hr 製剤) の9日間貼付試験 [J031348]</p> <p>51) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニルパッチ (25μg/hr 製剤) の28日間貼付試験 [J031346]</p> <p>52) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニルパッチ (25μg/hr 製剤) の90日間貼付試験 [J031347]</p> <p>53) 社内資料: ラットにおけるフェンタニル静脈内持続注入による雄生殖能に関する試験 (雄投与、Segment I) [J031350]</p> <p>54) 社内資料: ラットにおけるフェンタニル静脈内持続注入による受胎能および胚・胎児発生に 関する試験 (雌投与、Segment I+II) [J031351]</p> <p>55) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニル静脈内持続注入による胚・胎児発生に関する試験 (Segment II) [J031353]</p> <p>56) 社内資料: ラットにおけるフェンタニル静脈内持続注入による出生前および出生後の発生 並びに母体の機能に関する試験 (Segment III) [J031355]</p> <p>57) 社内資料: 細菌を用いたフェンタニルの <i>in vitro</i> 変異原性試験 [J031356]</p> <p>58) 社内資料: マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いたフェンタニルの <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験 [J031359]</p> <p>59) 社内資料: フェンタニルの <i>in vitro</i> 染色体異常試験 [J031360]</p> <p>60) 社内資料: ネズミチフス菌を用いたフェンタニルの遺伝子復帰突然変異試験 [J031357]</p> <p>61) 社内資料: クエン酸フェンタニルのマウス小核試験 [J031358]</p> <p>62) 社内資料: フェンタニルパッチ製剤のモルモットを用いる皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法) [J031362]</p> <p>63) van Ree JM., et al.: <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i>, 1978; 204 (3) : 547-557. (PMID : 633066) [J067828]</p> <p>64) Holtzman SG.: <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i>, 1985; 233 (1) : 80-86. (PMID : 4039002) [J067564]</p> <p>65) Emmett-Oglesby MW., et al.: <i>Behav. Pharmacol.</i>, 1989; 1 (1) : 3-11. (PMID: 11175382) [J067565]</p>
<p>2. その他の参考文献</p>	

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	<p>デュロテップ[®]MTパッチは、アジア太平洋、北米、南米、欧州、アフリカ等の世界92の国と地域で承認されている。(2020年4月現在)</p> <p>本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。</p> <p>効能又は効果</p> <p>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。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>用法及び用量</p> <p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>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。</p> <p>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 (12.5 μg/hr)、4.2mg (25 μg/hr)、8.4mg (50 μg/hr)、12.6mg (75 μg/hr)のいずれかの用量を選択する。</p> <p>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。</p> <p>最新の英国の承認情報は以下をご確認ください。(2023年6月30日アクセス) 英国：https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=durogesic</p> <table border="1" data-bbox="438 884 1436 1433"> <tr> <td>国名</td> <td>英国</td> </tr> <tr> <td>会社名</td> <td>Janssen-Cilag Ltd</td> </tr> <tr> <td>販売名</td> <td>Durogesic[®] DTrans[®]</td> </tr> <tr> <td>剤形・規格</td> <td>貼付剤 Durogesic[®] DTrans[®] 12 μg/h Durogesic[®] DTrans[®] 25 μg/h Durogesic[®] DTrans[®] 50 μg/h Durogesic[®] DTrans[®] 75 μg/h Durogesic[®] DTrans[®] 100 μg/h</td> </tr> <tr> <td>承認年月</td> <td>2004年12月(12 μg/hのみ2005年10月)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td><u>Adults</u> Durogesic DTrans is indicated for management of severe chronic pain that requires continuous long term opioid administration. <u>Children</u> Long-term management of severe chronic pain in children from 2 years of age who are receiving opioid therapy.</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">(2023年6月時点)</p> <p>なお、外国において12.5 μg/h製剤は、125 μg/hとの誤認を避けるために「12 μg/h」と表示されている。</p>	国名	英国	会社名	Janssen-Cilag Ltd	販売名	Durogesic [®] DTrans [®]	剤形・規格	貼付剤 Durogesic [®] DTrans [®] 12 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 25 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 50 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 75 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 100 μ g/h	承認年月	2004年12月(12 μ g/hのみ2005年10月)	効能・効果	<u>Adults</u> Durogesic DTrans is indicated for management of severe chronic pain that requires continuous long term opioid administration. <u>Children</u> Long-term management of severe chronic pain in children from 2 years of age who are receiving opioid therapy.
国名	英国												
会社名	Janssen-Cilag Ltd												
販売名	Durogesic [®] DTrans [®]												
剤形・規格	貼付剤 Durogesic [®] DTrans [®] 12 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 25 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 50 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 75 μ g/h Durogesic [®] DTrans [®] 100 μ g/h												
承認年月	2004年12月(12 μ g/hのみ2005年10月)												
効能・効果	<u>Adults</u> Durogesic DTrans is indicated for management of severe chronic pain that requires continuous long term opioid administration. <u>Children</u> Long-term management of severe chronic pain in children from 2 years of age who are receiving opioid therapy.												
2. 海外における臨床支援情報	該当資料なし												

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・デュロテップ®MTパッチを使用される皆様とご家族の方へ&治療日誌【がん性疼痛用】
- ・デュロテップ®MTパッチを使用される皆様とご家族の方へ&治療日誌【慢性疼痛用】
- ・デュロテップ®MTパッチ 患者説明書(がん性・慢性疼痛共通)

詳細：<https://www.janssenpro.jp/product/drt/drt> (2023年6月30日アクセス)

