

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

**経皮吸収型 持続性疼痛治療剤**  
 劇薬 麻薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
 フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤 薬価基準収載

**フェントス®テープ**  
 0.5mg / 1mg / 2mg / 4mg / 6mg / 8mg  
**FENTOS® Tapes**

剤形	テープ剤
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	フェントス®テープ 0.5mg : 1枚 (5cm <sup>2</sup> ) 中フェンタニルクエン酸塩 0.5mg を含有 フェントス®テープ 1mg : 1枚 (5cm <sup>2</sup> ) 中フェンタニルクエン酸塩 1mg を含有 フェントス®テープ 2mg : 1枚 (10cm <sup>2</sup> ) 中フェンタニルクエン酸塩 2mg を含有 フェントス®テープ 4mg : 1枚 (20cm <sup>2</sup> ) 中フェンタニルクエン酸塩 4mg を含有 フェントス®テープ 6mg : 1枚 (30cm <sup>2</sup> ) 中フェンタニルクエン酸塩 6mg を含有 フェントス®テープ 8mg : 1枚 (40cm <sup>2</sup> ) 中フェンタニルクエン酸塩 8mg を含有
一般名	和名：フェンタニルクエン酸塩 洋名：Fentanyl citrate (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： 2010年4月16日（1、2、4、6、8mg） 2018年7月2日（0.5mg） 薬価基準収載年月日： 2010年6月11日（1、2、4、6、8mg） 2018年11月28日（0.5mg） 販売開始年月日： 2010年6月24日（1、2、4、6、8mg） 2018年12月17日（0.5mg）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社 発売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	久光製薬株式会社 お客様相談室 TEL. 0120-381332 FAX. (03)5293-1723 受付時間／9:00—17:50（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html">https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html</a>  協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

®：登録商標

本IFは2023年10月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規制や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>63</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	63
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由.....	63
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...63	
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...63	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 重要な基本的注意とその理由.....	63
6. RMP の概要.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	65
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>5</b>	7. 相互作用.....	67
1. 販売名.....	5	8. 副作用.....	69
2. 一般名.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	82
3. 構造式又は示性式.....	5	10. 過量投与.....	82
4. 分子式及び分子量.....	5	11. 適用上の注意.....	84
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	12. その他の注意.....	86
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>87</b>
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>	1. 薬理試験.....	87
1. 物理化学的性質.....	6	2. 毒性試験.....	88
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>90</b>
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	1. 規制区分.....	90
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	2. 有効期間.....	90
1. 剤形.....	7	3. 包装状態での貯法.....	90
2. 製剤の組成.....	8	4. 取扱い上の注意.....	90
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	5. 患者向け資材.....	90
4. 力価.....	8	6. 同一成分・同効薬.....	90
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	7. 国際誕生年月日.....	90
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 記載年月日、販売開始年月日.....	90
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	91
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	92
9. 溶出性.....	10	11. 再審査期間.....	92
10. 容器・包装.....	10	12. 投薬期間制限に関する情報.....	92
11. 別途提供される資材類.....	11	13. 各種コード.....	93
12. その他.....	11	14. 保険給付上の注意.....	93
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>94</b>
1. 効能又は効果.....	12	1. 引用文献.....	94
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. その他の参考文献.....	97
3. 用法及び用量.....	12	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>98</b>
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13	1. 主な外国での発売状況.....	98
5. 臨床成績.....	16	2. 海外における臨床支援情報.....	98
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>47</b>	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>101</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群...47		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.....	101
2. 薬理作用.....	47	2. その他の関連資料.....	101
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>49</b>		
1. 血中濃度の推移.....	49		
2. 薬物速度論的パラメータ.....	58		
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	58		
4. 吸収.....	59		
5. 分布.....	60		
6. 代謝.....	61		
7. 排泄.....	62		
8. トランスポーターに関する情報.....	62		
9. 透析等による除去率.....	62		
10. 特定の背景を有する患者.....	62		
11. その他.....	62		

## 略語表

略語	略語内容
ALB	albumin: アルブミン
AL-P	alkaline phosphatase: アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine:2・oxoglutarateaminotransferase: アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate:2・oxoglutarateaminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification system: 解剖治療化学分類法
AUC	area under the blood concentration-time curve: 血中濃度－時間曲線下面積
BIL	bilirubin: ビリルビン
BMI	body mass index: 肥満指数
BUN	blood urea nitrogen: 血液尿素窒素
CL	クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum blood concentration: 最高血中濃度
CTZ	chemoreceptor trigger zone: 化学受容器引き金帯
CV	Coefficient of Variation: 変動係数
CYP	cytochrome P450: チトクローム P450
equiv.	equivalent: 等量
F	相対的生物学的利用率
FAS	full analysis set: 最大の解析対象集団
FPS	Faces Pain Scale-Revised: フェイススケール改訂版
GABA	γ-aminobutyric acid: γ-アミノ酪酸
GMR	geometric mean ratio: 幾何平均値の比
HFT-290	フェントス®テープ(フェンタニルクエン酸塩を含有するテープ剤) HFT-290 フェントス®テープ 0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg、8mg: 1枚(5、5、10、20、30、40cm <sup>2</sup> )中にフェンタニルクエン酸塩をそれぞれ0.5、1、2、4、6、8mg含有
INN	International Nonproprietary Name: 医薬品国際一般名称
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals: 日本医薬品一般名称
LBP	low back pain: 慢性腰痛
NOS	not otherwise specified: 他に特定されない
OA	osteoarthritis: 変形性関節症
OATPs	Organic-anion-transporting polypeptides: 有機アニオン輸送ポリペプチド
P.S.	Performance Status: パフォーマンスステータス
P-gp	P-glycoprotein: P糖タンパク質
pH	potential of hydrogen: 水素イオン指数
PHN	post-herpetic neuralgia: 帯状疱疹後神経痛
PPS	per protocol set: 治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term: 基本語
QOL	quality of life: 生活の質
RH	relative humidity: 相対湿度
RMP	Risk Management Plan: 医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class: 器官別大分類
t <sub>1/2</sub>	elimination half-time :log 濃度・時間曲線における終末相の傾き(k <sub>el</sub> )から算出した消失半減期
t <sub>max</sub>	time to reach maximum concentration: 最高血中濃度到達時間
VAS	VAS visual analog scale : 視覚アナログスケール
VC	vomiting center: 嘔吐中枢
WHO	WHO World Health Organization: 世界保健機関
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

オピオイド鎮痛剤の一種であるフェンタニルクエン酸塩は1962年にペチジンをリード化合物として見出されたピペリジン系の合成麻薬である。

久光製薬株式会社は、臨床使用時の新たな選択肢として、毎日貼り替えることができるマトリックスタイプの経皮吸収型製剤を開発することは意義があるものと判断し、フェンタニルクエン酸塩を含有する本剤の開発に着手した。

がん疼痛において、モルヒネ製剤、オキシコドン徐放製剤やフェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）を使用中の患者を対象に本剤を1日1回投与した際の有効性、安全性が検討され、承認申請するに至り、2010年4月に製造販売承認が得られ、がん疼痛治療の現場に本剤1mg・2mg・4mg・6mg及び8mg製剤が供されることとなった。

さらに非がん性の慢性疼痛において、毎日の貼り替えによる有用性を期待し、モルヒネ製剤、フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）やコデイン製剤を使用中の患者を対象に本剤を1日1回投与した際の有効性、安全性を検討した臨床試験結果に基づき、承認事項一部変更申請により2014年6月に中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛の効能追加が承認された。

また、既承認製剤の増減量幅より小さい幅（0.5mg単位）での用量調節や他のオピオイド鎮痛剤低用量（モルヒネ経口剤15mg/日相当以下）からのスイッチング時に開始用量の選択肢を増やすことを目的に0.5mg製剤（1mg換算）と既承認1mg製剤との生物学的同等性、ならびに他のオピオイド鎮痛剤から0.5mg製剤への切り替えの妥当性を確認し、既承認製剤の承認事項一部変更及び0.5mg製剤の新用量・剤形追加製造販売承認申請を行い、2018年7月にいずれも承認された。

さらに、がん患者においてオピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛への有用性を期待し、0.5mg製剤を開始用量とした第Ⅲ相臨床試験を実施し、有効性、安全性を検討した。その結果に基づき、既承認製剤の承認事項一部変更申請により、2020年6月に、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中等度から高度の各種がん疼痛における鎮痛（ただし、慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）となり、本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mgより開始することが可能となった。

また、本剤が小児がん患者の疼痛治療における新たな選択肢の一つとして医療上の必要性があるものと考え、強オピオイド鎮痛剤で痛みがコントロールされている小児がん患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施し、薬物動態、有効性及び安全性を検討した。その結果に基づき、既承認製剤の承認事項一部変更申請により、2021年8月に、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の疼痛を伴う各種がんの鎮痛（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。）の効能追加が承認された。

### ■フェントス。テープの効能又は効果

成人：

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

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種がん
- 中等度から高度の慢性疼痛

小児：

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

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

## 2. 製品の治療学的特性

1. 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中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおいて他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用したとき、用量換算の同等性が認められている。[「V. 5.(4).1有効性検証試験」の項（P25）参照]
2. 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中等度から高度の疼痛を伴う慢性疼痛において他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用したとき、本剤の有効性が示されている。[「V. 5.(4).1有効性検証試験」の項（P27）参照]
3. 非オピオイド鎮痛剤の投与でがん疼痛が残存するオピオイド鎮痛剤未使用の中等度から高度のがん疼痛患者を対象に、本剤の有効性が示されている。[「V. 5.(4).1有効性検証試験」の項（P33）参照]
4. 強オピオイド鎮痛剤で痛みがコントロールされている小児がん患者を対象に、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することが可能である。[「V. 5.(4).1有効性検証試験」の項（P39～42）参照]

## 5. 安全性

### ○がん疼痛

がん疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、413 例中 236 例 (57.1%) に副作用がみられた。主な副作用は傾眠 (12.6%)、悪心 (11.6%)、嘔吐 (10.4%)、便秘 (9.9%) 等であった (製造販売承認時) (P75～77 参照)。

### ○慢性疼痛

慢性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、368 例中 244 例 (66.3%) に副作用がみられた。主な副作用は傾眠 (23.9%)、悪心 (21.7%)、便秘 (18.2%)、嘔吐 (12.0%) 等であった (効能又は効果追加承認時) (P78～80 参照)。

重大な副作用として、呼吸抑制、意識障害、依存性、ショック、アナフィラキシーや痙攣があらわれることがある。[「VIII. 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項 (P69) 参照]

## 3. 製品の製剤学的特性

1. 本邦で開発された初めての 1 日 1 回貼り替え型の経皮吸収型オピオイド (成分：フェンタニルクエン酸塩) 製剤である。(P5、12 参照)
2. 本剤は経皮吸収型製剤であり、経口摂取が困難な患者にも使用できる。(P7、12 参照)
3. 貼付部位及び貼付状況の確認を行いやすくするため、白色の支持体を採用した。(P7 参照)
4. 本支持体はペン・ボールペン・鉛筆等で直接記入することができる。(水性ペンの場合は速乾性に劣るので注意) (P7 参照)
5. 低用量から高用量までの 6 規格 (0.5mg・1mg・2mg・4mg・6mg・8mg) の製剤を有する。(P8 参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6 .RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	(1)医療従事者向け資料 ・フェントス <sup>®</sup> テープの適正使用ガイド <a href="https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_01_003RMPm.pdf">https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_01_003RMPm.pdf</a> (2)患者向け資料 ・フェントス <sup>®</sup> テープの使い方 (「X III.備考」の項参照) <a href="https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_02_001RMPm.pdf">https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_02_001RMPm.pdf</a> ・慢性疼痛にフェントス <sup>®</sup> テープを使用される皆様とご家族の方へ <a href="https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_03_001RMPm.pdf">https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_03_001RMPm.pdf</a>
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (令和 3 年 8 月 25 日 保医発 0825 第 2 号) (「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

(2022 年 3 月 1 日時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それ

ら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

◆理由

安易な使用及び漫然とした投与を避けるよう医療従事者及び患者に対して十分な教育・指導を行うとともに、本剤の不適正使用を防止するべく適切かつ継続的に対応していく必要があると考えたため設定された。

(2) 流通・使用上の制限事項

1) 医師が本剤を慢性疼痛に処方する際の対応

i) e-learning の受講

インターネットを利用した慢性疼痛治療に関する e-learning（非がん性慢性疼痛に対しフェントス®テープを処方する医師のための e-learning）を受講修了後、WEB サイトより「フェントス®テープ慢性疼痛治療に対する処方に関する確認書」（以下、「確認書」）を入手する。

ii) 医療用麻薬の取り扱いに関する注意と署名

確認書に記載の「医療用麻薬の取り扱い上の注意点」について必ず患者に説明し、患者に確認書へ署名させる。また、本剤の適応に患者が合致していることを確認し、処方医師が署名する。

確認書の右半分（患者様保管用）を切り取って患者に渡し、薬局で麻薬処方箋と確認書を薬剤師に提示するよう説明する。

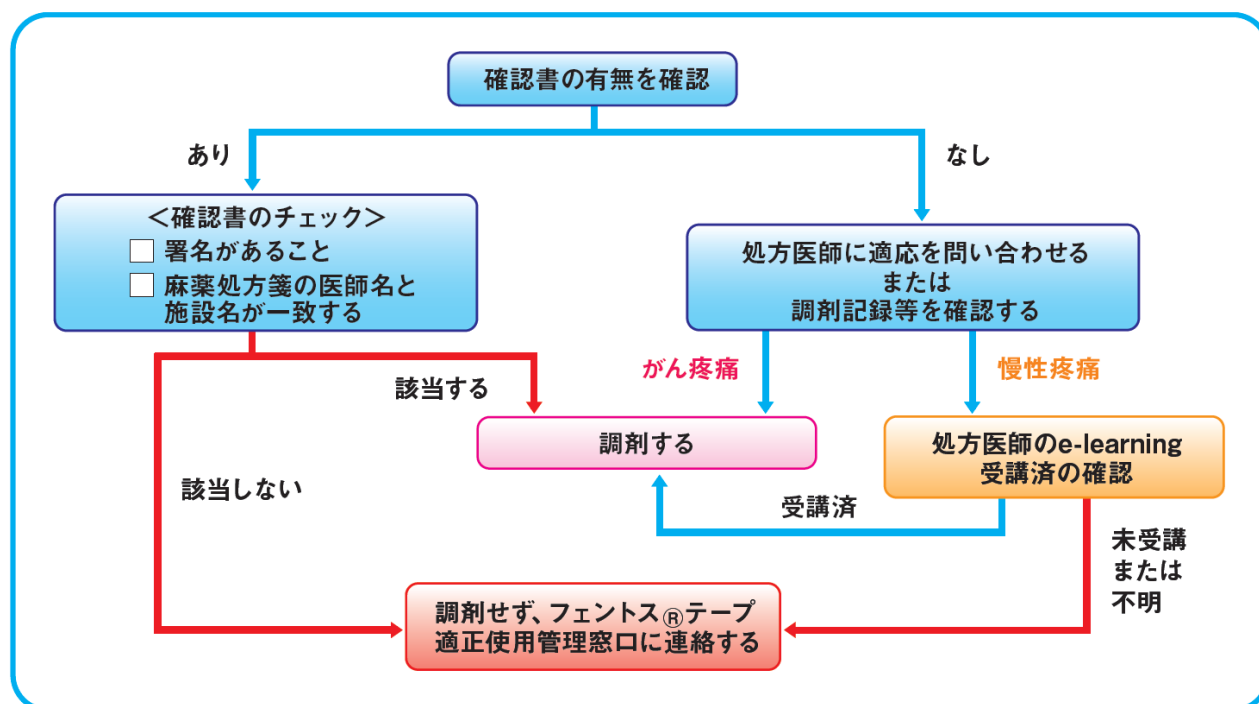
2) 薬剤師の確認

i) 本剤の処方箋を受け取った際には必ず患者に確認書の有無を確認する。

ii) 患者が確認書を持参せず、処方医師の e-learning 受講が確認できない場合\*は、調剤を行わないこと。

「平成 26 年 6 月 20 日 薬食審査発 0620 第 1 号、薬食監麻発 0620 第 1 号」により、処方医師の受講が確認できない場合は調剤を拒むこと、調剤を拒むことは薬剤師法の「正当な理由」に当たることが通知されている。

※受講確認はフェントス®テープ適正使用管理窓口や受講医師確認用 WEB サイトから確認してください。



## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>呼吸抑制</li> <li>意識障害</li> <li>依存性</li> <li>傾眠</li> <li>痙攣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</li> </ul>
追加 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（小児）</li> <li>特定使用成績調査（小児）</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
通常 of リスク最小化活動の概要： <ul style="list-style-type: none"> <li>電子化された添付文書による情報提供及び注意喚起</li> <li>患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起</li> </ul>
追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（小児）による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（慢性疼痛）</li> <li>患者向け資材（フェントス<sup>®</sup>テープの使い方、慢性疼痛にフェントス<sup>®</sup>テープを使用される皆様とご家族の方へ）の作成及び提供（慢性疼痛）</li> <li>適正使用推進のための流通管理体制の構築（慢性疼痛）</li> </ul>

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フェントス<sup>®</sup>テープ 0.5mg  
フェントス<sup>®</sup>テープ 1mg  
フェントス<sup>®</sup>テープ 2mg  
フェントス<sup>®</sup>テープ 4mg  
フェントス<sup>®</sup>テープ 6mg  
フェントス<sup>®</sup>テープ 8mg

#### (2) 洋名

FENTOS<sup>®</sup> Tapes 0.5mg  
FENTOS<sup>®</sup> Tapes 1mg  
FENTOS<sup>®</sup> Tapes 2mg  
FENTOS<sup>®</sup> Tapes 4mg  
FENTOS<sup>®</sup> Tapes 6mg  
FENTOS<sup>®</sup> Tapes 8mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

フェンタニルクエン酸塩（JAN）

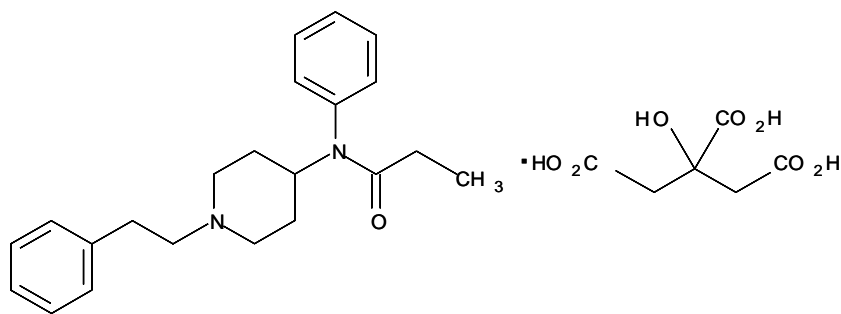
#### (2) 洋名（命名法）

fentanyl citrate（JAN、INN）

#### (3) ステム

麻薬性鎮痛剤：-fentanil

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O · C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

分子量：528.59

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：HFT-290

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。<sup>1)</sup>

##### (2) 溶解性

メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。<sup>1)</sup>

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：150～154℃<sup>1)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：8.43<sup>2)</sup>

##### (6) 分配係数

オクタノール／水：816<sup>2)</sup>

##### (7) その他の主な示性値

pH3.0～5.0<sup>1)</sup>（フェンタニルクエン酸塩 0.10g を水 10mL に溶かした液）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「フェンタニルクエン酸塩」による。<sup>1)</sup>

(1) 本品0.05gを0.1mol/L塩酸試液10mL及びエタノール(95)に溶かし、100mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品の水溶液(1→100)はクエン酸塩の定性反応(1)を呈する。

定量法：

日本薬局方「フェンタニルクエン酸塩」による。<sup>1)</sup>

本品75mgを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.02mol/L過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.02\text{mol/L過塩素酸}1\text{mL} = 10.57\text{mg } \text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$$

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

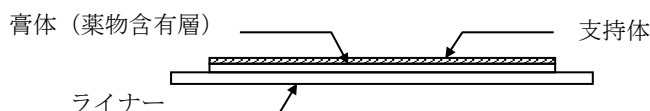
#### (1) 剤形の区別

テープ剤

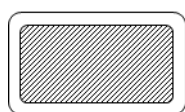
#### (2) 製剤の外観及び性状

外形：

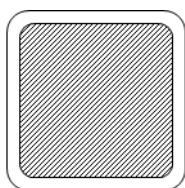
断面図



平面図



0.5mg



1mg、2mg、4mg、6mg、8mg

販売名	フェントス® テープ0.5mg	フェントス® テープ1mg	フェントス® テープ2mg	フェントス® テープ4mg	フェントス® テープ6mg	フェントス® テープ8mg
外観・性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。					
大きさ	1.59cm ×3.16cm	2.24cm ×2.24cm	3.17cm ×3.17cm	4.48cm ×4.48cm	5.48cm ×5.48cm	6.33cm ×6.33cm
面積	5cm <sup>2</sup>	5cm <sup>2</sup>	10cm <sup>2</sup>	20cm <sup>2</sup>	30cm <sup>2</sup>	40cm <sup>2</sup>
識別 コード	HP3160T	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

#### (3) 識別コード

表示部位：包装袋裏面

表示内容

フェントス®テープ 0.5mg : HP3160T

フェントス®テープ 1mg : HP3161T

フェントス®テープ 2mg : HP3162T

フェントス®テープ 4mg : HP3164T

フェントス®テープ 6mg : HP3166T

フェントス®テープ 8mg : HP3168T

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フェントス® テープ0.5mg	フェントス® テープ1mg	フェントス® テープ2mg	フェントス® テープ4mg	フェントス® テープ6mg	フェントス® テープ8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩					
有効成分 含量（1枚中）	0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニル としての含量 （1枚中）	0.32mg	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加剤	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。					

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

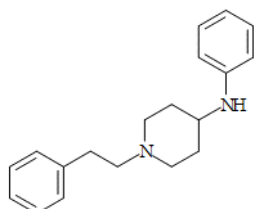
## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物



*N*-(1-phenethyl-4-piperidyl) anilide

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験結果（本剤 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg）

試験項目	保存条件	包装形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	包装袋 <sup>注1)</sup>	3、6、9、12、18、24、30、36カ月	①	
中間的試験	30°C/65%RH	包装袋	6、9、12カ月		
加速試験	40°C/75%RH	包装袋	3、6カ月		
苛酷試験	熱	50°C/75%RH	包装袋	1、2、3カ月	②
		60°C/75%RH	包装袋	1、2カ月	③
		-15°C	包装袋	2、4週	④
		サイクル <sup>注2)</sup>	4°C⇔40°C <sup>注3)</sup>	包装袋	2週
	-10°C⇔25°C <sup>注4)</sup>		3日		
	湿度	25°C/90%RH	未包装 <sup>注5)</sup>	3、7日	⑥
		25°C/30%RH	未包装	1、2、4週	
	光	総照度 120万lx・時間以上	未包装	2週	⑦
包装袋			2週		

測定項目：性状、確認試験、純度試験、粘着力、放出性、製剤均一性、定量法

注1) 包装袋：アルミニウムをベースとした複合フィルムの包装袋。

注2) 1mg及び8mgで実施した。

注3) 4°Cから40°Cまで12時間かけて上昇させ、その後40°Cから4°Cまで12時間かけて降下させ、1サイクルとした。

注4) -10°Cから25°Cまで12時間かけて上昇させ、25°Cを6時間保持した後、25°Cから-10°Cまで6時間かけて降下させ、1サイクルとした。

注5) 未包装：複合フィルムの包装袋から取り出した状態。

### [結果]

①いずれの保存条件においても、全ての試験項目は規格内であった。

②全ての試験項目は規格内であった。

③1mgについては、2カ月の時点において主薬含量に規格外の低下及び類縁物質に規格外の増加が認められ、その他の試験項目は規格内であった。2mg、4mg、6mg及び8mgについては、2カ月の時点において全て規格内であった。

④全ての試験項目は規格内であった。

⑤いずれの保存条件においても、全ての試験項目は規格内であった。

⑥いずれの保存条件においても、全ての試験項目は規格内であった。

⑦未包装では膏体表面の光沢が失われ、においも変化した。また、放出率及び薬物含量は規格外に低下し、類縁物質は規格外の増加を示した。包装した状態では、全ての試験項目は規格内であった。

製剤の安定性試験結果（本剤 0.5mg）

試験	保存条件			保存（包装） 形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C±2°C	60%RH±5%RH	暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	0、3、6、 9、12、18、 24（申請 時）、 36カ月	①	
加速試験	40°C±2°C	75%RH±5%RH	暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	0、1、2、 3、6カ月	②	
苛酷試験	温度	60°C±2°C	75%RH±5%RH	暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	0、1、2カ月	③
		-15°C±2°C	成り行き湿度	暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	0、2、4週	④
	湿度	25°C±2°C	90%RH±5%RH	暗所	未包装	0、3日、 1週	⑤
		25°C±2°C	30%RH±5%RH	暗所	未包装	0、1、2、 4週	
	光	25°C±2°C	60%RH±%RH	白色蛍光 ランプ 及び 近紫外蛍光 ランプ	未包装 包装袋 <sup>a)</sup>	0、6日 <sup>b)</sup>	⑥

測定項目：性状、確認試験、純度試験、粘着力、放出性、製剤均一性、定量法

a) アルミニウムをベースとした複合フィルムの包装袋。

b) 総照度 120 万 lx・時間以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上となる期間。

〔結果〕

- ①36 カ月において、放出性及び定量値のわずかな経時的な低下が認められたが、全ての試験項目において規格内であった。
- ②6 カ月において全ての試験項目は規格内であった。
- ③放出性及び定量値の経時的な低下が認められたが、規格内であった。
- ④全ての試験項目は規格内であった。
- ⑤類縁物質の増加傾向が認められたが、その他の試験項目は規格内であった。
- ⑥未包装品では類縁物質が規格外の増加を示した。また、放出性及び定量性は低下した。その他の試験項目は規格内であった。複合フィルム包装品では全ての試験項目は規格内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

- 〈フェントス<sup>®</sup>テープ 0.5mg〉  
1 箱に 7 枚入り [(1 枚/1 袋) × 7 袋]
- 〈フェントス<sup>®</sup>テープ 1mg〉  
1 箱に 7 枚入り [(1 枚/1 袋) × 7 袋]
- 〈フェントス<sup>®</sup>テープ 2mg〉  
1 箱に 7 枚入り [(1 枚/1 袋) × 7 袋]
- 〈フェントス<sup>®</sup>テープ 4mg〉  
1 箱に 7 枚入り [(1 枚/1 袋) × 7 袋]
- 〈フェントス<sup>®</sup>テープ 6mg〉  
1 箱に 7 枚入り [(1 枚/1 袋) × 7 袋]
- 〈フェントス<sup>®</sup>テープ 8mg〉  
1 箱に 7 枚入り [(1 枚/1 袋) × 7 袋]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウムをベースとした複合フィルム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

成人：

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

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

小児：

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

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

5.2 本剤を他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者に本剤を使用すること。

〈がん疼痛〉

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

〈慢性疼痛〉

5.4 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の使用の適否を慎重に判断すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

成人：

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療有無により、下記のとおり選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈がん疼痛〉

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mgより開始する。

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

〈慢性疼痛〉

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

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

小児：

〈がん疼痛〉

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

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

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

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1. 初回貼付用量

7.1.1 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合

〈がん疼痛〉

成人の場合、初回貼付用量として、本剤 8mg は推奨されない（初回貼付用量として 6mg を超える使用経験は少ない）。

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

初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量 60mg/日（坐剤の場合 30mg/日、注射の場合 20mg/日）、経口オキシコドン量 40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤（3 日貼付型製剤）4.2mg（25µg/hr；フェンタニル 0.6mg/日）、経口コデイン量 180mg/日以上に対して本剤 2mg へ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

（オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量）

〈がん疼痛〉

本剤1日貼付用量		0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg	
定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして） <sup>注)</sup>		0.15mg/日	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日	
		↑	↑	↑	↑	↑	
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ	経口剤（mg/日）	≤15	16～29	30～89	90～149	150～209
		坐剤（mg/日）	—	≤10	20～40	50～70	80～100
		注射剤／静脈内投与（mg/日）	≤5	6～9	10～29	30～49	50～69
		オキシコドン経口剤（mg/日）	≤10	11～19	20～59	60～99	100～139
		フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤；貼付用量mg）	—	2.1	4.2	8.4	12.6

注) 本剤8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

〈慢性疼痛〉

初回貼付用量として、本剤8mgは推奨されない（初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない）。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量60mg/日（坐剤の場合30mg/日、注射の場合20mg/日）、フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）4.2mg（25µg/hr；フェンタニル0.6mg/日）、経口コデイン量180mg/日以上に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

（オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量）

〈慢性疼痛〉

本剤1日貼付用量	0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg	
定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして） <sup>注)</sup>	0.15mg/日	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日	
	↑	↑	↑	↑	↑	
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ経口剤（mg/日）	≤15	16～29	30～89	90～149	150～209
	フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤；貼付用量mg）	—	2.1	4.2	8.4	12.6
	コデイン経口剤（mg/日）	≤90	91～179	180～	—	—

注) 本剤8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

7.2. 初回貼付時

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

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。[16.1.1-16.1.3 参照]。

使用方法例

使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方法例
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2～3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4～6回	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

\*経皮吸収型製剤を除く

患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

7.2.2 本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合（がん疼痛）

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、経口剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。なお、本剤0.5mgは経口モルヒネ量15mg/日（注射剤の場合5mg/日）、経口オキシコドン量10mg/日に相当する。

### 7.3. 用量調節と維持

#### 7.3.1 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。

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

1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

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

1回の追加投与量として、経口剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。なお、本剤0.5mgは経口モルヒネ量15mg/日（注射剤の場合5mg/日）、経口オキシコドン量10mg/日に相当する。

#### 7.3.2 増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。

鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、下記の通り増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg（7.2mg/日）を超える場合は、他の方法を考慮すること。

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

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

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

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

#### 7.3.3 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

#### 7.3.4 慢性疼痛患者における使用の継続

本剤貼付開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、使用の継続の必要性について検討すること。

### 7.4. 使用の中止

#### 7.4.1 本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

#### 7.4.2 本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上（16.75～45.07時間）かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### ① がん疼痛患者を対象とした臨床試験

試験区分		試験番号	試験の種類	初回投与量	投与期間	症例数	資料区分
第Ⅰ相試験	24時間単回貼付試験 <sup>3)</sup>	HFT-290-01	オープン	2, 4mg	24時間	14例	評価
	72時間単回貼付試験 <sup>4)</sup>	99290101	オープン	2, 4, 8mg	72時間	22例	評価
	10日間反復貼付試験 <sup>5)</sup>	99290111	オープン	2, 4mg	10日間	13例	評価
第Ⅱ相試験	モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 <sup>6)</sup>	HFT-290-04	オープン	1, 2, 4, 6, 8mg	9日間	118例	評価
	フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験 <sup>7)</sup>	HFT-290-06	オープン	2, 4, 6, 8mg	9日間	76例	評価
	オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する貼付試験 <sup>8)</sup>	HFT-290-07	オープン	1mg	9日間	63例	—注)
	薬物動態および薬力学検討試験 <sup>9)</sup>	HFT-290-08	オープン	2mg	9日間	26例	評価
第Ⅲ相試験	用量換算試験 <sup>10)</sup>	HFT-290-09	オープン	1, 2mg	7日間	65例	評価
	長期投与試験 <sup>11)</sup>	HFT-290-10	オープン	1, 2, 4, 6, 8mg	最長8週間	90例	一部評価
	オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する有効性検証試験 <sup>12)</sup>	HFT-290-11	二重盲検	1mg	9日間	126例	—注)

注) 製造販売承認申請時に評価資料として提出したものの、評価されなかった。

#### ② 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

試験区分		試験番号	試験の種類	初回投与量	投与期間	症例数	資料区分
第Ⅲ相試験	臨床試験 <sup>13)</sup>	HFT-290-13	二重盲検	1, 2, 4, 6mg	最長12週間	286例	評価
	長期投与試験 <sup>14)</sup>	HFT-290-14	オープン	1, 2, 4, 6mg	最長52週間	154例	評価

#### ③ 新用量・剤形追加時臨床試験

試験区分		対象	試験番号	試験の種類	初回投与量	投与期間	症例数	資料区分
第Ⅲ相試験	生物学的同等性試験 <sup>15)</sup>	健康成人男性	HFT-290-15	オープンクロスオーバー	0.5, 1mg	24時間	20例	評価
	切り替え換算試験 <sup>16)</sup>	がん疼痛患者	HFT-290-17	オープン	0.5mg	7日間	49例	評価

④効能又は効果、用法及び用量変更時臨床試験

試験区分		対象	試験番号	試験の種類	初回投与量	投与期間	症例数	資料区分
第Ⅲ相試験	オピオイド鎮痛剤未使用患者のがん疼痛を対象とした試験 <sup>17)</sup>	オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者	HFT-290-16	非盲検非対照	0.5mg	最長14日間	209例	評価
第Ⅲ相試験	小児がん患者を対象とした第Ⅲ相試験 <sup>18)</sup>	強オピオイド鎮痛剤で痛みがコントロールされている小児がん患者	HFT-290-C01	臨床薬理試験	0.5, 1, 2, 4, 6mg	最長14日間	11例	評価

(2)臨床薬理試験

1) 忍容性試験

1. 単回貼付試験

①がん疼痛患者を対象とした臨床試験

【1】24時間単回貼付試験（試験番号：HFT-290-01）<sup>3)</sup>

がん疼痛患者 14 名を対象とし本剤 2mg（6 例）及び 4mg（8 例）の 2 製剤をそれぞれ 24 時間単回貼付した。

安全性は経皮吸収型製剤に特有の投与部位皮膚における痒痒感、発赤を認めたが、いずれも軽度で臨床上問題となるものではなかった。また、全身的な有害事象は他のフェンタニル含有製剤でもみられている発汗及び悪心を認めた。

◆副作用

副作用の発現率は 57.1%（8/14 例）で、2mg 群で 9 件、4mg 群で 10 件であった。副作用（症状）の内訳は、2mg 群で 6 件〔痒痒感が 2 件、しょぼしょぼ（感）、眠気、息苦しい及び発疹が各 1 件〕、4mg 群で 10 件〔発汗及び発赤（投与部位）が各 2 件、幻覚、悪心、嘔気、顔のほてり、痒痒感及び発熱が各 1 件〕であった。また、副作用（臨床検査値異常変動）の内訳は、2mg 群で 3 件〔GPT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇及びアルカリホスファターゼ上昇が各 1 件〕であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は認めなかった。

引用文献：3) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 24 時間単回貼付試験.

【2】72 時間単回貼付試験（試験番号：99290101）<sup>4)</sup>

がん疼痛患者 22 名を対象とし本剤 2mg（9 例）、4mg（6 例）及び 8mg（7 例）の 3 製剤をそれぞれ 72 時間単回貼付した。

発現した副作用に重篤なものはなく、回復したことから、がん疼痛患者に対する本剤の 2、4 及び 8mg の 72 時間投与時の忍容性が確認された。

◆副作用

副作用の発現率は、63.6%（14/22 例）であった。

詳細は下表のとおりであった。

		2mg群	4mg群	8mg群
		(9例)	(6例)	(7例)
副作用	あり (%)	4 (44.4)	5 (83.3)	5 (71.4)
	なし (%)	5 (55.6)	1 (16.7)	2 (28.6)
副作用（症状）	あり (%)	4 (44.4)	3 (50.0)	4 (57.1)
	なし (%)	5 (55.6)	3 (50.0)	3 (42.9)
副作用 （臨床検査値異常変動）	あり (%)	1 (11.1)	3 (50.0)	2 (28.6)
	なし (%)	8 (88.9)	3 (50.0)	5 (71.4)

副作用（症状）は、2mg 群では 4 例 10 件認められ、内訳は心電図異常 NOS が 2 件、徐脈 NOS、便秘、倦怠感、口渇、食欲不振、傾眠、感情不安定及び投与部位紅斑が各 1 件であった。4mg 群では 3 例 5 件認められ、内訳は傾眠が 2 件、冷汗、しゃっくり及び投与部位紅斑が各 1 件であった。8mg 群では 4 例 7 件認められ、内訳は悪心が 2 件、下痢 NOS、倦怠感、口渇、頭痛及び投与部位痒感が各 1 件であった。

副作用（臨床検査値異常変動）は、2mg 群では 1 例 2 件認められ、内訳は血中尿素増加及び好酸球数増加が各 1 件であった。4mg 群では 3 例 3 件認められ、内訳は尿中蛋白陽性が 2 件、血中カリウム減少が 1 件であった。8mg 群では 2 例 3 件認められ、内訳はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム減少及び尿中ウロビリルン陽性が各 1 件であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は認めなかった。

注) 本剤の承認された投与方法は 1 日（約 24 時間）貼付である。

引用文献：4) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 72 時間単回貼付試験.

## ②慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

該当資料なし

## ③新用量・剤形追加時臨床試験

該当資料なし

## 2.反復貼付試験

### ①がん疼痛患者を対象とした臨床試験

#### 【1】10 日間反復貼付試験（試験番号：99290111）<sup>5)</sup>

がん疼痛患者 13 名を対象とし本剤 2mg（7 例）及び 4mg（6 例）の 2 製剤をそれぞれ 10 日間反復貼付した。

発現した副作用に重篤なものはなく回復したことから、がん疼痛患者に対する本剤の 2 及び 4mg の 1 日 1 回 10 日間連日投与時の安全性が確認された。

#### ◆副作用

副作用の発現率は、84.6%（11/13 例）であった。

詳細は下表のとおりであった。

※2mg 群の 7 例中 1 例は臨床検査値評価不採用のため評価対象例数は 6 例

副作用（症状）は、2mg 群では 5 例に 21 件認められ、内訳は悪心が 4 件、嘔吐 NOS が 3 件、痒痒症が 2 件、消化不良、倦怠感、発熱、血圧上昇、心電図異常 NOS、浮動性めまい、鎮静、不快気分、咳嗽、投与部位紅斑、投与部位痒感及び紅斑が各 1 件であった。4mg 群では 6 例に 23 件認められ、内訳は便秘、悪心及び嘔吐 NOS が各 3 件、投与部位紅斑及び投与部位痒感が各 2 件、頻脈 NOS、腹部膨満、下痢 NOS、便秘増悪、倦怠感、傾眠、不眠症、易刺激性、しゃっくり及びほてり NOS が各 1 件であった。

副作用（臨床検査値異常変動）は、2mg 群では発現を認めなかった。4mg 群では 4 例 20 件認められ、内訳は ALT 増加、AST 増加、顆粒球数増加及びリンパ球数減少が各 2 件、血中アルブミン減少、血中アルカリホスファターゼ NOS 増加、好酸球数減少、 $\gamma$ -GTP 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、単球数増加、好中球数増加、血清総蛋白減少、赤血球数減少、白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 件であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は認めなかった。

引用文献：5) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 10 日間反復貼付試験.

## ②慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

該当資料なし

## ③新用量・剤形追加時臨床試験

該当資料なし

## 2)薬力学的試験<sup>9)</sup>

がん疼痛患者を対象に本剤を1日1回9日間連続投与した際の血清中フェンタニル（未変化体）濃度は、治験薬貼付7日目にわずかに上昇したが、4日目～9日目のVAS値はほぼ一定であった。また、血清中フェンタニル（未変化体）濃度とVAS値変化量の関係は、血清中フェンタニル（未変化体）濃度とVAS値の関係と同様の結果であった。

がん疼痛患者を対象に本剤を1日1回9日間連続投与した際の血清中フェンタニル（未変化体）濃度の変動に関係なく、モルヒネレスキュー量及びモルヒネレスキュー回数はほぼ一定であった。

〔「V.5.(3)用量反応探索的試験」の項参照〕

引用文献：9) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 薬物動態および薬力学検討試験.

## 3) QT/QTc 評価試験<sup>19)</sup>

本剤を用いたがん疼痛及び非がん性慢性疼痛に対する臨床試験において、QT延長を疑わせる有害事象の発現は認められなかった。

引用文献：19) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, Thorough QT/QTc 試験.

### (3) 用量反応探索試験

#### ①がん疼痛患者を対象とした臨床試験

##### 【1】薬物動態および薬力学検討試験（試験番号：HFT-290-08）<sup>9)</sup>

###### ◆目的

がん疼痛患者を対象とし、モルヒネ製剤から本剤またはフェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）に切り替え、本剤を1日1回9日間連日貼付する群 [H1群]、本剤を3日1回9日間連日貼付する群 [H3群] 及びフェンタニル経皮吸収型製剤を3日1回9日間連日貼付する群 [D3群] での血清中フェンタニル濃度、有効性及び安全性により本剤の用法の妥当性を検討する。

###### ◆主な選択基準

- (1)20歳以上65歳未満
- (2)同意取得前3日間以上にわたり、モルヒネの1日投与量が一定の患者
- (3)同意取得前3日間以上にわたり、救済措置（レスキュー）の投与が1日2回以下の患者
- (4)1日経口投与量換算でモルヒネ30～89mgが投与されている患者
- (5)安静時の痛みの程度がVAS値 35mm未満の患者
- (6)一般状態（P.S.）がGrade 0 から2の患者

###### ◆方法

症例登録時に使用していたモルヒネの投与量に応じた本剤を1日1回9日間 [H1群]、3日1回9日間 [H3群]、またはフェンタニル経皮吸収型製剤を3日1回9日間 [D3群] 連日貼付した。

###### ◆例数

投与例数：26例（H1群：10例、H3群：9例、D3群：7例）

###### ◆主要評価項目

血清中フェンタニル濃度

###### ◆副次評価項目

治験薬貼付期間中の鎮痛効果、VAS値 等

###### ◆結果

血清中フェンタニル（未変化体）濃度の推移パターンは3群間で異なり、H1群ではほぼ一定の血清中フェンタニル（未変化体）濃度を維持し、H3群では貼り替え後24 hrから72 hrにかけて徐々に低下する傾向を示した。D3群では貼り替え後24 hrから72 hrにかけてやや低下する傾向を示したが、その程度はH3群に比べ緩やかであった。また、本剤 1日1回貼付の薬物動態は、フェンタニル経皮吸収型製剤におおむね相当するものと考えた。薬力学的検討の結果、本剤の1日1回貼付により安定した血清中濃度及び鎮痛効果が得られることを確認した。本剤群で認めた副作用の多くは既知のオピオイド系鎮痛薬特有の症状であり、死亡例や本剤との因果関係が否定できない重篤有害事象や重要な有害事象は認めず、特記すべき安全性上の問題はなかった。

以上を総括し、本剤の1日1回貼付の妥当性が確認された。

◆副作用

副作用の発現率は、H1群 70.0% (7/10例)、H3群 22.2% (2/9例)、D3群 85.7% (6/7例)であった。貼付部位における自覚症状及び他覚所見の発現率はH1群 30.0% (3/10例)、D3群 14.3% (1/7例)、H3群では貼付部位の副作用は認めなかった。貼付部位以外の自覚症状及び他覚所見の発現率はH1群 60.0% (6/10例)、H3群 22.2% (2/9例)、D3群 85.7% (6/7例)であった。

副作用の症状別内訳は、H1群で便秘及び適用部位痒痒感が各30.0% (3例) 3件、傾眠20.0% (2例) 2件等であった。H3群では便秘、下痢、胃炎、嘔吐、頭痛及び鼻漏が各11.1% (1例) 1件であった。D3群では下痢42.9% (3例) 3件、便秘、悪心、嘔吐及び傾眠が各28.6% (2例) 2件等であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は認めなかった。

〔「VII.1.血中濃度の推移」の項参照〕

注1) 本試験におけるフェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) とは、リザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤である。2014年6月現在、リザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤の経過措置期間は終了し、生物学的同等性の確認されているマトリックス型フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) が販売されている。

注2) 本剤の承認された投与方法は1日 (約24時間) 貼付である。

引用文献：9) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, 薬物動態および薬力学検討試験.

【2】モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (試験番号：HFT-290-04) <sup>6)</sup>

◆目的

がん疼痛患者を対象とし、モルヒネ製剤〔経口投与、坐剤、注射 (静脈内投与、硬膜外投与)〕から本剤に切り替え1日1回9日間連日貼付した場合の有効性、安全性、有用性及び血清中フェンタニル濃度を検討する。

◆主な選択基準：

- (1)20歳以上
- (2)患者登録前3日間以上にわたり、モルヒネ投与量 (救済措置としての用量は別) が一定の患者
- (3)1日経口投与量換算で269mg以下のモルヒネが投与されている患者

◆例数

治験薬投与例数：118例

◆方法

本剤は、下記の換算表に従い初回投与量とし、1日1回9日間連日投与した。十分な鎮痛効果が得られない場合は、貼り替え時に増量した。なお、患者が「突発的な疼痛」を訴えた場合には、適宜速効性のモルヒネ製剤を投与 (レスキュー) することとした。

モルヒネ製剤から本剤への切り替え時の換算表

本剤	投与量	1mg (0.3mg/日)*	2mg (0.6mg/日)**	4mg (1.2mg/日)**	6mg (1.8mg/日)**	8mg (2.4mg/日)**
	枚数	1	1	1	1	1
↑ ↑ ↑ ↑ ↑						
モルヒネ製剤 投与量 (mg/日)	経口投与	29以下	30~89	90~149	150~209	210~269
	坐剤	10以下	20~40	50~70	80~100	110~130
	注射 (静脈内投与)	9以下	10~29	30~49	50~69	70~89

※定常状態における推定平均吸収量 (フェンタニルとして)

\*本剤8mgへの切り替えは、承認された用法及び用量とは異なる。

切り替え改善度及び鎮痛改善度の効果判定基準

		各評価時期の疼痛VAS値 (mm)										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
本剤切り替え前の疼痛VAS値 (mm)	0~4					コントロールやや良好	コントロール低下					
	5~14			コントロール良好						コントロール不良		
	15~24	コントロール改善										
	25~34											
	35~44											
	45~54										悪化	
	55~64											
	65~74				中等度改善					不変		
	75~84	著明改善					軽度改善					
	85~94											
95~100												

a群：他のオピオイド鎮痛剤\*にて疼痛管理が良好な患者：事前検査時のVAS値が0~34mm  
 b群：他のオピオイド鎮痛剤\*にて疼痛管理が不良な患者：事前検査時のVAS値が35~100mm

\*他のオピオイド鎮痛剤：モルヒネ製剤,オキシコドン徐放錠,フェンタニル製剤  
 (ただし、本試験においてはモルヒネ製剤である)

□切り替え改善度の判定基準（事前検査時のVAS値が0~34mmの患者の場合）

- 1：コントロール改善 2：コントロール良好 3：コントロールやや良好  
 4：コントロール低下 5：コントロール不良

□鎮痛改善度の判定基準（事前検査時のVAS値が35~100mmの患者の場合）

- 1：著明改善 2：中等度改善 3：軽度改善 4：不変 5：悪化

□有効率の定義

有効率を、切り替え改善度及び鎮痛改善度の各有効例の割合（「コントロール良好」以上、「中等度改善」以上）と定義した。

※ただし、がん疼痛患者における「フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験」<sup>7)</sup>での有効率は a群)コントロール良好以上、b群)不変以上と定義した。

◆主要評価項目

本剤最終剥離時における鎮痛効果（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

◆副次評価項目

本剤貼り替え時における鎮痛効果（切り替え改善度及び鎮痛改善度）、VAS値、モルヒネレスキュー量・回数、血清中フェンタニル濃度 等

◆結果

本剤の9日間連日貼付により、モルヒネからの切り替え改善度は良好であった。また、貼付回数の増加に伴い痛みが改善（VAS値変化量が減少）する傾向がみられ、モルヒネからの切り替えにより良好な疼痛コントロールが可能であることが示唆された。

また、血清中フェンタニル（未変化体）濃度は、用量（1~10mg）に比例して増加した。ほとんどの患者において定常状態（血清中トラフ濃度）到達日数は3~7日であった。血清中フェンタニル（未変化体）濃度と有効性評価項目との関連性では、血清中フェンタニル濃度の増加に伴い、VAS値は低下し、モルヒネレスキュー量及びモルヒネレスキュー回数は減少する傾向が認められた。

◆副作用

副作用の発現率は55.1% (65/118例)であった。そのうち、貼付部位における自覚症状及び他覚所見の発現率は12.7% (15/118例)、貼付部位以外の自覚症状及び他覚所見の発現率は45.8% (54/118例)、臨床検査値異常変動、バイタルサイン及び心電図異常の発現率は9.3% (11/ 118例)であった。

副作用の症状別内訳は、嘔吐11.9% (14例) 15件、傾眠11.0% (13例) 13件、投与部位癢痒感9.3% (11例) 13件、便秘及び悪心が各6.8% (8例) 8件、下痢5.9% (7例) 7件、投与部位紅斑及び浮動性めまいが各5.1% (6例) 6件等であった。

因果関係が否定できなかった重篤な有害事象は、呼吸抑制及び血圧低下が各1件であった。

引用文献：6) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験.

【3】フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) からの切り替え貼付試験 (試験番号：HFT-290-06)  
7)

◆目的

がん疼痛患者を対象とし、フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) から本剤に切り替え、1日1回9日間連日貼付した場合の有効性、安全性、有用性及び血清中フェンタニル濃度を検討する。

◆主な選択基準

- (1)20歳以上
- (2)前観察期前6日間のフェンタニル経皮吸収型製剤貼付用量 (貼付2回分) が一定であり、前観察期も貼付量に変更がない予定の患者
- (3)フェンタニル経皮吸収型製剤貼付用量が2.5、5.0、7.5及び10mgの患者

◆例数

治験薬投与例数：76例

◆方法

本剤は、下記の換算表に従い初回投与量とし、1日1回9日間連日投与した。十分な鎮痛効果が得られない場合は、貼り替え時に増量した。なお、患者が「突発的な疼痛」を訴えた場合には、適宜速効性のモルヒネ製剤を投与 (レスキュー) することとした。

フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) から本剤への切り替え時の換算表

本剤	投与量	2mg (0.6mg/日) ※	4mg (1.2mg/日) ※	6mg (1.8mg/日) ※	8mg (2.4mg/日) ※
	枚数	1	1	1	1
		↑	↑	↑	↑
リザーバー型フェンタニル 経皮吸収型製剤投与量 (mg/3日)		2.5mg (25 μg/hr)	5.0mg (50 μg/hr)	7.5mg (75 μg/hr)	10.0mg (100 μg/hr)

※1 定常状態における推定平均吸収量 (フェンタニルとして)

\*本剤8mgへの切り替えは、承認された用法及び用量とは異なる。

切り替え改善度及び鎮痛改善度の効果判定基準については、「[V.5.(3)用量反応探索的試験]」の項参照]

◆主要評価項目

本剤最終剥離時における鎮痛効果 (切り替え改善度及び鎮痛改善度)

◆副次評価項目

本剤貼り替え時における鎮痛効果 (切り替え改善度及び鎮痛改善度)、VAS値、本剤に対する印象 (患者及び医師の判定) ※2、血清中フェンタニル濃度 等

※2 本剤貼付9回目剥離時/中止時における「患者の印象 (使用感)」、「患者の印象 (総合的観点)」及び「医師の印象」について5段階 [非常に良い、良い、変わらない、悪い、非常に悪い] で評価した。

◆結果

最終評価時（9回目剥離時又は中止時）の有効率及び本剤貼付開始前（フェンタニル経皮吸収型製剤投与期）からの最終評価時のVAS値変化量は下表のとおりであった。本剤の1日1回9日間連日貼付によりフェンタニル経皮吸収型製剤貼付期からの切り替え改善度及び鎮痛改善度において高い鎮痛効果が得られたことより、本剤はフェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替えによる疼痛コントロールが可能であることが確認された。

有用性の面からは、「患者の印象」も「医師の印象」も「良い」以上が高い割合を示した。本剤とフェンタニル経皮吸収型製剤のQOL評価結果は同程度であり、また、本剤のコンプライアンスは良好であることが示唆された。

本剤の血清中フェンタニル（未変化体）濃度は前観察期と本剤貼付期で同程度に推移した。

フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）から切り換えた時の有効率

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

平均値±標準偏差

a群：前観察期のVAS値が35mm未満（疼痛管理良好）

b群：前観察期のVAS値が35mm以上（疼痛管理不良）

◆副作用

副作用発現率は、39.5%（30/76例）であった。そのうち、貼付部位における自覚症状及び他覚所見の発現率は3.9%（3/76例）、貼付部位以外の自覚症状及び他覚所見の発現率は35.5%（27/76例）、臨床検査値異常変動、バイタルサイン及び心電図異常の発現率は9.2%（7/76例）であった。副作用の症状別内訳は、悪心9.2%（7例）7件、傾眠7.9%（6例）6件、嘔吐5.3%（4例）5件等であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は認めなかった。

注）本試験におけるフェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）とは、リザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤である。2014年6月現在、リザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤の経過措置期間は終了し、生物学的同等性の確認されているマトリックス型フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）が販売されている。

引用文献：7）久光製薬社内資料．フェントス®テープ承認時評価資料，フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験．

②慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

該当資料なし

③新用量・剤形追加時臨床試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①がん疼痛患者を対象とした臨床試験

【1】がん疼痛を対象とした検証的試験（用量換算試験）（試験番号：HFT-290-09）<sup>10)</sup>

◆目的

モルヒネ製剤またはオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠においてがん疼痛が十分にコントロールされている患者を対象とし、本剤へ切り替え、症例登録時と最終剥離時における安静時の痛みの程度（VAS値）の差を主要評価項目として用量換算の妥当性を検討するとともに、有効性、安全性を確認する。

◆主な選択基準（同意取得時）

- (1)20 歳以上の患者（同意取得時）
- (2)各種癌の診断が確定しており、告知されている患者（同意取得時）
- (3)同意取得時、治験薬貼付開始前日および治験薬貼付開始日（症例登録時）に以下の条件を持たず患者
  - 1)モルヒネ経口投与換算で 89mg/日以下またはオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 59mg/日以下で、投与量が同一である。ただし、レスキューとしての用量は別とする。
  - 2)レスキューの投与が 1 日 2 回以下である。
  - 3)24 時間の VAS 値 35mm 未満である。

◆主な除外基準（同意取得時）

- (1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者
- (2)衰弱者（P.S.が Grade4 の患者）
- (3)過去に HFT-290 が貼付された患者
- (4)同意取得後に他の治験薬が投与された、または治験期間中に投与が予定されている患者。

◆例数

同意取得症例数	: 68 例
登録日症例数	: 66 例（モルヒネ群 30 例、オキシコドン群 36 例）
本剤投与症例数	: 65 例（モルヒネ群 29 例、オキシコドン群 36 例）
後観察実施症例数	: 61 例（モルヒネ群 26 例、オキシコドン群 35 例）
治験完了症例数	: 59 例（モルヒネ群 25 例、オキシコドン群 34 例）

FAS	: 65 例（モルヒネ群 30 例、オキシコドン群 36 例）
PPS	: 42 例（モルヒネ群 19 例、オキシコドン群 23 例）
安全性解析対象集団	: 65 例

◆方法

症例登録時に使用していたモルヒネ製剤およびオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠の投与量に基づき、本剤 1mg または 2mg を 1 日 1 回 7 日間連日貼付した。本剤剥離後、後観察期間として重篤な有害事象の調査を 7 日間実施した（後観察期間は本剤貼付開始前に使用していた製剤およびその投与量に戻すこととした）。

モルヒネ製剤 (mg/day)	経口投与	~29	⇒	本剤 1mg 製剤
	坐剤	~10		
	注射（静脈内投与）	~9		本剤 2mg 製剤
	経口投与	30~89		
	坐剤	20~40		
	注射（静脈内投与）	10~29		
オキシコドン塩酸塩 水和物徐放錠 (mg/day)	経口投与	~19	本剤 1mg 製剤	
	経口投与	20~59		本剤 2mg 製剤

◆主要評価項目

症例登録時（貼付開始前）と最終剥離時（本剤貼付 7 日目該当/中止時）における VAS 値の差

◆副次評価項目

モルヒネレスキュー量、モルヒネレスキュー回数等

◆解析方法(主要評価項目)

症例登録時と最終剥離時における VAS 値の変化量に関して、記述統計量および平均値の 95%信頼区間を算出し、95%信頼区間の上限および下限の絶対値がいずれも 15mm 以下の時、同等性が検証されたものとした。

◆結果

◇主要評価項目

症例登録時と最終剥離時における VAS 値の変化量の記述統計量および平均値の 95%信頼区間は下表の通りであった。

切り替え時の VAS 値の差の平均値±標準偏差 (95%信頼区間) は  $0.6 \pm 16.1$  (-3.4~4.6) mm であり、95%信頼区間の上限および下限の絶対値がいずれも 15mm 以下であったことから、用量換算の妥当性が検証された。

治験薬貼付開始前から治験薬貼付 7 日目該当/中止時における VAS 値の変化量

	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	95%信頼区間
貼付開始前	65	13.1	9.9	33	11.0	0	—
貼付 7 日目該当/ 中止時	65	13.8	16.4	100	8.0	0	—
切り替え前後の VAS 値の差	65	0.6	16.1	99	-1.0	-21	-3.4~4.6

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時の VAS 値変化量

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

平均値±標準偏差

◇副次評価項目

・モルヒネレスキュー量

モルヒネレスキュー量の平均値は、本剤貼付開始前では  $0.8615\text{mg} \sim 2.1231\text{mg}$ 、本剤貼付期では  $4.0323\text{mg} \sim 5.8197\text{mg}$ 、後観察期では  $2.7119\text{mg} \sim 5.8852\text{mg}$  の範囲にあった。

本剤貼付開始前のモルヒネレスキュー量の平均値は本剤貼付期および後観察期に比べ少なかった。

・モルヒネレスキュー回数

モルヒネレスキュー回数の平均値は、本剤貼付開始前では 3 日前該当および 1 日前該当はいずれも 0.3 回/日であり、その他の評価時期は 0.2 回/日であった。本剤貼付期では 0.5 回 1 日~0.7 回/日、後観察期では 0.3 回/日~0.7 回/日の範囲にあった。

モルヒネレスキュー量と同様に、本剤貼付開始前のモルヒネレスキュー回数の平均値は、本剤貼付期および後観察期に比べ少なかった。

モルヒネレスキューを 1 回以上使用した患者におけるモルヒネレスキュー回数の平均値は、本剤貼付開始前では 0.3~0.4 回/日で推移した。本剤貼付期では 0.9~1.3 回/日、後観察期では 0.5~1.3 回/日の範囲で推移した。

◆副作用

副作用の発現率 (95%信頼区間) は 60.0 (47.1~72.0) % (39/65 例)、そのうち貼付部位における自覚症状および他覚所見の発現率は 9.2 (3.5~19.0) % (6/65 例)、貼付部位以外の自覚症状および他覚所見の発現率は 47.7 (35.1~60.5) % (31/65 例)、臨床検査値異常変動、バイタルサインおよび心電図異常の発現率は 13.8 (6.5~24.7) % (9/65 例) であった。

副作用の症状別内訳は、下痢 10.8% (7 例) 7 件、嘔吐 9.2% (6 例) 6 件、便秘および不眠症が各 7.7% (5 例) 5 件、悪心、傾眠および適用部位そう痒感が各 6.2% (4 例) 4 件などであった。

薬剤群別副作用の発現状況でオキシコドン群に比べモルヒネ群で発現率が高かった副作用の発現率 (モルヒネ群およびオキシコドン群) は、傾眠 13.8% (4/29 例) および 0.0% (0/36 例)、不眠症 10.3% (3/29 例) および 5.6% (2/36 例) などであり、一方、モルヒネ群に比べオキシコドン群で、発現率が高かった副作用の発現率 (オキシコドン群およびモルヒネ群) は、下痢 16.7% (6/36 例) および 3.4% (1/29 例)、嘔吐 13.9% (5/36 例) および 3.4% (1/29 例) などであった。

引用文献：10) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験.

## ②慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

【1】帯状疱疹後神経痛、慢性腰痛及び変形性関節症を対象とした検証的試験（試験番号：HFT-290-13）<sup>13)</sup>

### ◆目的

帯状疱疹後神経痛[PHN]、慢性腰痛[LBP]及び変形性関節症[OA]に対し強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤とモルヒネ塩酸塩錠のダブルダミー法により最長12週間(用量調節期2週間、用量固定期10週間)投与することで本剤の有効性、安全性を確認する。

### ◆主な選択基準（同意取得時）

- (1)20歳以上
- (2)疼痛が同意取得前12週間以上持続している患者
- (3)同意取得前14日間以上継続して下記のいずれかの薬剤を投与されている患者（救済措置としての用量は除く）
  - 1)モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day以下）
  - 2)フェンタニル経皮吸収型製剤（12.6mg/3days以下）
- (4)同意取得前7日間以上にわたり下記のいずれかの薬剤を使用しており、1日投与量が括弧内の範囲で一定の患者（救済措置としての用量は除く）
  - 1)モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day以下）
  - 2)フェンタニル経皮吸収型製剤（2.1、4.2、8.4又は12.6mg/3days）
- (5)同意取得前1日を振り返ったときの平均的な痛みの程度がVAS値で45mm以下の患者
- (6)同意取得前3日間のレスキュー使用回数が各日で2回/day以下の患者

### ◆主な除外基準（同意取得時）

- (1)BS-POP<sup>\*</sup>調査の結果、医師用で11点以上かつ患者用で15点以上を示した患者及び臨床症状より評価対象の疼痛の主因が持続性身体表現性疼痛障害によるものと判断された患者  
※BS-POP：「brief scale for psychiatric problems in orthopaedic patients」整形外科疾患における精神医学的問題を見つけるための簡易問診票

### ◆用量調節期への主な移行基準

- (1)治験薬投与前期間中においても同意取得前7日間に使用した強オピオイド鎮痛剤の種類と1日投与量を変更せず継続使用した患者（救済措置としての用量は除く）
  - 1)モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day以下）
  - 2)フェンタニル経皮吸収型製剤（2.1、4.2、8.4又は12.6mg/3days）
- (2)治験薬投与開始直前3日間の平均VAS値が45mm以下で、かつ変動幅が平均値±15mm以下
- (3)治験薬投与開始直前3日間のレスキュー使用回数が各日で2回/day以下

### ◆例数

用量調節期登録例数：286例

（本剤群：214例、モルヒネ塩酸塩錠群：72例<sup>※1)</sup>）

※1 モルヒネ塩酸塩錠群については、本剤群との比較を主目的としていないことから、本剤群の1/3の症例数とした。

### ◆方法

本剤群又はモルヒネ塩酸塩錠群のいずれかにランダムに割り付け、二重盲検ダブルダミー法にて12週間連日投与した。

なお、患者が「突発的な疼痛」を訴えた場合には、速効性のモルヒネ塩酸塩経口剤又はコデインリン酸塩経口剤を投与（レスキュー）することとした。また、本剤、モルヒネ塩酸塩錠は、下記の換算表に従い初回投与量とした。

オピオイド鎮痛剤から本剤、モルヒネ塩酸塩錠への切り替え時の換算表

本剤	1mg (0.3mg/日 <sup>※2</sup> )	2mg (0.6mg/日 <sup>※2</sup> )	4mg (1.2mg/日 <sup>※2</sup> )	6mg (1.8mg/日 <sup>※2</sup> )	
モルヒネ塩酸塩錠	切り替え前と同じ投与量を選択 <sup>※3</sup>				
	↑	↑	↑	↑	
切り替え 前の 鎮痛剤	モルヒネ塩酸塩 経口剤 (mg/日)	≤29	30～ (60) ～89	90～ (120) ～149	150～ (180) ～209
	フェンタニル 経皮吸収型製剤 (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6

※2 定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして）

※3 モルヒネ塩酸塩錠の治験薬が10mg単位のため、切り替え前投与量が14mg以下は10mg、15mgから29mgまでは20mgにそれぞれ切り替え、30mg以上は各カテゴリーの中央値より高い場合は一の位を切り捨て、低い場合は一の位を切り上げて調整した。

◆主要評価項目

本剤群の疼痛コントロール達成率（期待達成率70%、閾値達成率60%と設定した）<sup>※4</sup>

※4 「VAS値変化量が+15mm以下」かつ「レスキュー投与回数が1日2回以下であり、投与回数の差が1日あたり1回以下」である患者を疼痛コントロールが達成された患者と定義した。

◆副次評価項目

モルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率 等

◆結果

PHN、LBP及びOAに対し強オピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象とした12週間の切り替え投与において、本剤の有効性が確認され、疼痛コントロール及びQOLとも維持された。

◇主要評価項目

- ・本剤群の疼痛コントロール達成率

達成率及びその95%信頼区間は、FASで86.4(81.1～90.7)% (185/214例)であり、95%信頼区間の下限値が閾値達成率(60%)以上であることから、本剤の有効性が確認された。

◇副次評価項目

- ・モルヒネ塩酸塩錠群の疼痛コントロール達成率

達成率及びその95%信頼区間は、FASで90.1(80.7～95.9)% (64/71例)であり、本剤群との大きな違いは見られなかった。

◆副作用

副作用の発現率は、本剤群60.3%(129/214例)、モルヒネ塩酸塩錠群65.3%(47/72例)であった。なお、本剤群での発現率5%以上の副作用は、傾眠21.0%(45/214例)、悪心13.6%(29/214例)、便秘11.2%(24/214例)、浮動性めまい8.4%(18/214例)、嘔吐7.5%(16/214例)、食欲減退3.7%(8/214例)であった。

重篤な有害事象発現率は、本剤群1.9%(4/214例)、モルヒネ塩酸塩錠群4.2%(3/72例)であった。なお、本剤群での重篤な有害事象の内訳は、嘔吐2件、回転性めまい、薬剤離脱症候群、憩室炎が各1件であり、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。

引用文献：13) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験.

③新用量・剤形追加時臨床試験

【1】がん疼痛に対する切り替え換算試験（試験番号：HFT-290-17）<sup>16)</sup>

◆目的

オピオイド鎮痛剤にてがん疼痛が十分にコントロールされている患者を対象に、本剤0.5mgを1日1回7日間投与し、本剤0.5mg投与前後のVAS値の変化量を主要評価項目として切り替え換算の妥当性を検討する。また、有害事象及び副作用の内容及び発現率より安全性を検討する。

◆主な選択基準

- (1) 同意取得時 20 歳以上の日本人患者
- (2) 同意取得時に使用しているオピオイド鎮痛剤が以下のいずれかの種類及び用量の患者、かつ治験期間中も同じ種類用量で、がん疼痛治療の継続が期待される患者（レスキューの用量を除く）
  - 1) オキシコドン経口剤 : 1 日 10mg 以下
  - 2) モルヒネ経口剤 : 1 日 15mg 以下
  - 3) モルヒネ注射剤（静脈内投与に限る） : 1 日 5mg 以下
- (3) 同意取得前日 24 時間（午前 0 時を起点とする）のレスキュー使用回数が 2 回以下である患者

◆主な除外基準

- (1) 評価部位（最もがん疼痛のある部位）について、観察期登録前 24 時間の安静時の平均的な痛みの程度が VAS 値で 35mm 以上の患者
  - (2) 評価部位（最もがん疼痛のある部位）について、本登録直前 1 日間の VAS 値が 35mm 以上の患者
  - (3) 評価部位（最もがん疼痛のある部位）について、本登録直前 3 日間の平均 VAS 値<sup>a)</sup>が 35mm 以上の患者
  - (4) 評価部位（最もがん疼痛のある部位）について、本登録直前 3 日間の各 VAS 値が 3 日間の平均 VAS 値<sup>a)</sup>の±15mm を超える患者
- a: 本登録直前 3 日間の VAS 値のうち、本登録直前 1 日間の VAS 値は必須とし、欠測は 1 日まで許容する。欠測がある場合は 2 日間の VAS 値を用いて平均 VAS 値とする。

◆例数

治験薬投与例：49 例

有効性解析対象集団

- ・最大の解析対象集団（FAS）：49 例
- ・治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：48 例

安全性解析対象集団：49 例

◆方法

同意取得後、適格性が確認された患者について観察期登録を行い、観察期を開始した。

観察期では、同意取得時から使用していたオピオイド鎮痛剤（先行オピオイド鎮痛剤）を同じ用法及び用量で 7 日間継続投与した。

観察期終了後、再度適格性が確認された患者について本登録を行い、本剤 0.5mg を 1 日 1 回 1 枚、7 日間投与した。投与部位は原則胸部としたが、同一箇所への連日投与とならないようにした。

◆主要評価項目

本登録直前と本剤 0.5mg 投与後 6 日の安静時の痛みの程度（VAS 値）の変化量

VAS 値の変化量について、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値がいずれも 15mm 以下のとき、切り替え換算の妥当性が検証されたものとした。

◆副次評価項目

VAS 値、各評価時における切り替え改善度、各評価時における切り替え改善度の有効率 等

(1) VAS 値

(2) 各評価時における切り替え改善度

本登録直前と治験薬投与期中の VAS 値を比較し、以下の判定基準表を参考に、治験薬の鎮痛効果を次の 5 段階で評価した。

1：コントロール改善 2：コントロール良好 3：コントロールやや良好

4：コントロール低下 5：コントロール不良

		治験薬投与期中の VAS (mm)										
		0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95-100
本登録直前の VAS (mm)	0-4	2	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5
	5-14	1	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5
	15-24	1	1	2	2	3	4	5	5	5	5	5
	25-34	1	1	1	2	3	4	5	5	5	5	5

評価直前 24 時間のレスキューが 3 回/日以上実施された場合には、切り替え改善度の判定を 1 段階下げて評価した。

(3) 各評価時における切り替え改善度の有効率

各評価時における切り替え改善度の「1：コントロール改善」又は「2：コントロール良好」と判定された症例を「有効」とし、解析対象例数に対する有効例数の割合を有効率とした。

有効率は下記式より算出した。

$$\text{有効率 (\%)} = (\text{各評価時の有効例数} / \text{各評価時の解析対象例数}) \times 100$$

◆結果

オピオイド鎮痛剤でがん疼痛が十分にコントロールされている患者に対し、本剤0.5mgに切り替え、1日1回7日間投与したときの切り替え換算の妥当性が示され、疼痛も十分にコントロールできることが確認された。また、切り替え後の安全性も大きな問題はないと考えられた。

◇主要評価項目

・主解析としてFASを対象に、副次解析としてPPSを対象に解析を行った。

・本登録直前と本剤0.5mg投与後6日の安静時の痛みの程度（VAS値）の変化量

FASにおいて、本剤0.5mg投与後6日（WOCF）におけるVAS値のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、1.4（-0.8~3.6）mmであった。95%信頼区間の上限及び下限の絶対値がいずれも15mm以下であったことから、本剤0.5mgへの切り替え換算の妥当性が検証された。また、PPSにおいても同様の結果が得られ、結果の頑健性が確認された。

◇副次評価項目

・副次評価項目はFASを解析対象集団とした。

・VAS値のベースラインからの変化量の平均値は、本剤0.5mg投与後1日から6日の間で-0.2mm（本剤0.5mg投与後1日）～1.4mm（本剤0.5mg投与後6日）の範囲で推移し、各評価時点を通じてVAS値に大きな変動はみられなかった。

・切り替え改善度は、本剤0.5mg投与後1日から6日の間で「1：コントロール改善」が4.1%（本剤0.5mg投与後1及び5日）～8.2%（本剤0.5mg投与後3及び4日）、「2：コントロール良好」が87.5%（本剤0.5mg投与後6日）～91.8%（本剤0.5mg投与後1及び2日）であった。各評価時点を通じて、切り替え改善度に大きな変動はみられなかった。

・切り替え改善度の有効率は、本剤0.5mg投与後1日から6日の間、93.8%（本剤0.5mg投与後6日）～98.0%（本剤0.5mg投与後2,3及び4日）で推移した。各評価時点を通じて、切り替え改善度の有効率に大きな変動はみられなかった。

◆副作用

副作用の発現率は10.2% (5/49例)であった。

副作用の症状別内訳は、出血性直腸潰瘍2.0% (1/49例)、適用部位紅斑2.0% (1/49例)、リンパ球百分率減少2.0% (1/49例)、血中アルカリホスファターゼ増加2.0% (1/49例)、運動失調2.0% (1/49例)、傾眠2.0% (1/49例)であった。

本試験では、死亡例及びその他の重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象は認められなかった。

引用文献：16) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, 新用量・剤形追加時切り替え換算試験.

④効能又は効果、用法及び用量変更時臨床試験

【1】オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者に対する切り替え換算試験 (試験番号：HFT-290-16) <sup>17)</sup>

◆目的

非オピオイド鎮痛剤の投与ではがん疼痛が残存するオピオイド鎮痛剤未使用患者を対象に、本剤0.5mgより投与開始、その後適宜増減し、最大6mgを1日1回最長14日間投与した際の鎮痛改善度に基づく有効性を指標とし、本剤の有効性を検証する。また、治験期間中に発現した有害事象の内容及び頻度より、安全性を検討する。

◆試験デザイン

非盲検非対照試験

◆主な選択基準

オピオイド鎮痛剤未使用のがん疼痛患者

- (1) 同意取得時 20 歳以上の日本人患者
- (2) 治験薬投与前 30 日間以内に、用途を問わずオピオイド鎮痛剤を使用していない患者
- (3) 非オピオイド鎮痛剤が同意取得日より前から定時で処方されており、非オピオイド鎮痛剤の投与ではがん疼痛が残存し、オピオイド鎮痛剤の投与が必要と考えられる患者
- (4) オピオイド鎮痛剤による疼痛治療において、貼付剤による治療が有益であると考えられる下記のような患者
  - ・経口摂取困難な患者
  - ・経口剤を投与した際、薬物吸収への影響に懸念がある患者
  - ・経口剤の副作用に対する懸念等により治験責任医師又は治験分担医師が貼付剤を推奨する、又は貼付剤の投与を自ら希望する患者 等

◆主な除外基準

- (1) 評価部位 (最もがん疼痛のある部位) について、同意取得前 24 時間の安静時の平均的な痛みの程度が VAS 値で 35mm 未満である患者
- (2) 過去に本剤の治験薬が投与された患者
- (3) 評価部位 (最もがん疼痛のある部位) について、本登録前 24 時間の安静時の平均的な痛みの程度が VAS 値で 35mm 未満である患者
  - ※同意取得日と本登録日が同日の場合、同意取得時の VAS 値を本登録時の VAS 値として使用可能とする
- (4) 本登録前の体温が 35.0℃以下、又は 40.0℃以上の患者

◆例数

治験薬投与例：208例

有効性解析対象集団

- ・最大の解析対象集団 (FAS)：208例
- ・治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)：201例

安全性解析対象集団：208例

◆方法

同意取得後、適格性を確認した後に症例登録し、登録された患者に本剤を1日1回最長14日間投与し、観察、検査、評価を実施した。なお、有効判定において「有効」と判定された場合は、治験薬の投与を終了 (有効終了) した。

(1)被験薬

本剤0.5mg、本剤1mg、本剤2mg、本剤4mg

(2)用法

治験薬を1日1回投与した。

原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験薬の投与・剥離は「治験薬投与定時刻」±1時間の範囲内で行った（入浴しない場合も同様）。

(3)用量

下表に従い、第1用量より投与を開始し、患者の症状や状態により1段階ずつ増減した。また、各用量で使用する治験薬は下表を目安とした。

本剤（治験薬） 1日量		使用する治験薬			
		本剤0.5mg	本剤1mg	本剤2mg	本剤4mg
第1用量	0.5mg	●			
第2用量	1mg		●		
第3用量	1.5mg	●	●		
第4用量	2mg			●	
第5用量	3mg		●	●	
第6用量	4mg				●
第7用量	6mg			●	●

1)増量

(a)増量時期

治験薬投与3日目以降の治験薬投与時に増量の可否を判断した（投与2日目まで増量は禁止）。ただし、前日に治験薬を増量した場合は増量しないこととした（連日の増量は禁止）。

(b)増量順序

第1用量から第2、第3、第4、第5、第6及び第7用量の順番に、1段階ずつ増量した。

(c)増量基準

以下の増量基準のいずれかに該当した場合は、治験責任医師又は治験分担医師は治験薬を1段階増量した。ただし、増量基準に合致した場合でも前日に治験薬を増量した場合は増量しないこととした。

【増量基準】

- ・ 治験薬投与1日間のレスキュー使用回数が3回以上の場合
- ・ 治験薬投与1日間のレスキュー使用回数は3回未満であるが、鎮痛改善度が「軽度改善」以下であり、治験責任医師又は治験分担医師が鎮痛効果不十分と判断した場合

2)減量

有害事象の発現等により減量が必要と判断した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で減量することができることとした。減量は1段階ずつ順番に行い、第1用量からの減量が必要と判断された場合は中止することとした。前日に治験薬を減量した場合であっても減量を可能とするが、十分に観察を行いながら慎重に減量することとした（連日の減量は可能）。

3)投与部位

投与部位は、原則胸部とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与又は頻回投与とならないようにした。

#### 4)レスキュー（救済措置）

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与期間中に患者が「突出痛」を訴えた場合には、適宜オキシコドン塩酸塩水和物散又は注射液を投与した。

1回あたりのレスキューの用量は、下表を目安とした。ただし、治験薬投与1日間のレスキュー使用量が、2日続けて本剤1日量に相当する用量を超えた場合は中止した（下表参照）。

本剤（治験薬） 1日量		オキシコドン塩酸塩水和物散		オキシコドン塩酸塩水和物注射液注	
		レスキュー1回量 （目安）	本剤1日量に 相当する用量 <sup>a)</sup>	レスキュー1回量 （目安）	本剤1日量に 相当する用量 <sup>a)</sup>
第1用量	0.5mg	2.5mg	10mg	0.31mg	7.5mg
第2用量	1mg	2.5mg	20mg	0.63mg	15mg
第3用量	1.5mg	5mg	30mg	0.94mg	22.5mg
第4用量	2mg	5mg	40mg	1.25mg	30mg
第5用量	3mg	10mg	60mg	1.88mg	45mg
第6用量	4mg	12.5mg	80mg	2.5mg	60mg
第7用量	6mg	20mg	120mg	3.75mg	90mg

a：2日続けて本剤1日量に相当する用量を超えた場合は中止した。

#### ◆主要評価項目

鎮痛改善度に基づく有効率

本登録時及び各評価時点におけるVAS値と、1日間のレスキュー使用回数（3回未満 or 3回以上）を元に下記判定基準表にしたがい、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階に分類した。「著明改善」又は「中等度改善」が同一用量で3日間継続した症例を「有効」とし、下記式より算出した。

$$\text{有効率（\%）} = \left( \frac{\text{有効例数}}{\text{解析対象例数}} \right) \times 100$$

有効率とその95%信頼区間を算出し、95%信頼区間下限値が閾値有効率（60%）以上であるときに本剤の有効性が検証されたものと判定した。

鎮痛改善度の効果判定基準表（1日間のレスキュー使用回数が3回未満）

		有効性評価時のVAS値（mm）										
		0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95-100
本登録時のVAS値 （mm）	35-44	1	1	2	2	4	4	5	5	5	5	5
	45-54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	55-64	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5
	65-74	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5	5
	75-84	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5
	85-94	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4
	95-100	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4

1: 著明改善、2: 中等度改善、3: 軽度改善、4: 不変、5: 悪化

鎮痛改善度の効果判定基準表（1日間のレスキュー使用回数が3回以上）

		有効性評価時のVAS値（mm）										
		0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95-100
本登録時のVAS値 （mm）	35-44	2	2	3	3	5	5	5	5	5	5	5
	45-54	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5	5
	55-64	2	2	3	3	4	4	5	5	5	5	5
	65-74	2	2	3	3	4	4	4	5	5	5	5
	75-84	2	2	2	3	3	4	4	4	5	5	5
	85-94	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	5
	95-100	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5

1: 著明改善、2: 中等度改善、3: 軽度改善、4: 不変、5: 悪化

#### ◆副次評価項目

VAS値、鎮痛改善度、レスキュー使用量・回数、レスキュー使用率、睡眠の質、患者満足度、医師満足度

◆結果

◇主要評価項目

(1)主解析

FAS及びPPSの鎮痛改善度に基づく有効率を下表にそれぞれ示した。

FASにおいて、鎮痛改善度に基づく有効率の95%信頼区間の下限値（81.7%）が閾値有効率（60%）を上回ったことから、オピオイド鎮痛剤未使用患者に対する本剤の有効性が検証された。PPSの結果もFASの結果と同様であった。

鎮痛改善度に基づく有効率（FAS）

例数	有効率 <sup>a)</sup> n (%)	有効率の95%信頼区間	
		下限値	上限値
208	181 (87.0)	81.7	91.3

a：鎮痛改善度において、「著明改善」又は「中等度改善」が同一用量で3日間継続した症例

鎮痛改善度に基づく有効率（PPS）

例数	有効率 <sup>a)</sup> n (%)	有効率の95%信頼区間	
		下限値	上限値
201	175 (87.1)	81.6	91.4

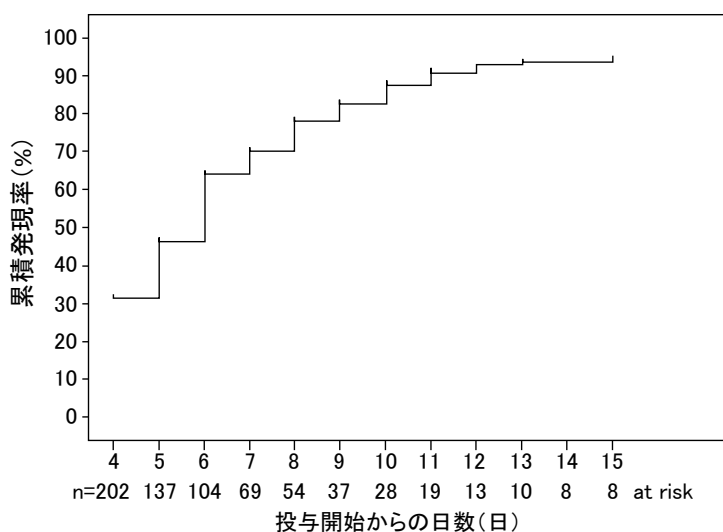
a：鎮痛改善度において、「著明改善」又は「中等度改善」が同一用量で3日間継続した症例

(2)副次解析

FASの有効判定をイベントとした累積発現曲線を下図に示した。また、有効判定までの日数を下表に示した。

FASにおいて、有効判定までの日数の中央値（95%信頼区間）は6.0（5.0、6.0）日であった。大部分（約80%が開始後1週（8日目）以内に有効と判定され、試験を終了した。

有効判定をイベントとした累積発現曲線（FAS）



有効判定までの日数（FAS）

例数	有効例 <sup>a)</sup>	中央値（日）	中央値の95%信頼区間	
			下限値	上限値
208	181	6.0	5.0	6.0

a：鎮痛改善度において、「著明改善」又は「中等度改善」が同一用量で3日間継続した症例

◇副次評価項目

(1)VAS値

FASの各評価時点VAS値の記述統計量を下表に示した。

FASにおいて、ベースラインのVAS値（平均値±標準偏差、以下同様）は53.7±13.1mm、最終評価時のVAS値は19.2±13.4mmであった。4日目までは本登録された患者全例（中止例を除く）が治験を継続し、ベースラインから4日目までVAS値は低下した。5日目以降は有効終了で治験を終了した患者を除く集計であったものの、大幅なVAS値の悪化はみられなかった。

最終評価時のVAS値のベースラインからの変化量は-34.5±16.6mmであった。

各評価時点におけるVAS値の記述統計量 (FAS)

評価時点	例数	VAS 値、mm				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
本登録時(治験薬投与1日目)	208	53.7	13.1	50.0	35	96
治験薬投与 2日目	207	41.1	17.8	41.0	1	88
3日目	203	37.0	19.8	36.0	1	90
4日目	202	29.0	19.3	26.0	0	83
5日目	135	31.3	19.9	27.0	0	80
6日目	104	32.8	19.5	29.0	0	86
7日目	66	36.0	18.1	34.0	7	87
8日目	52	31.3	16.6	28.0	7	80
9日目	36	33.2	17.5	30.5	8	79
10日目	27	32.3	19.2	27.0	4	78
11日目	19	36.4	20.1	28.0	12	78
12日目	13	38.3	23.8	37.0	1	85
13日目	9	39.2	19.1	39.0	11	78
14日目	8	39.8	18.3	33.0	22	79
15日目	8	35.8	19.7	28.0	18	78
最終評価時	208	19.2	13.4	18.0	0	78

### (2)鎮痛改善度

FASの各評価時点における鎮痛改善度を下表に示した。

FASにおいて、最終評価時における鎮痛改善度は「中等度改善」以上が90.8% (188/207例) と良好であった。

各評価時点における鎮痛改善度 (FAS)

評価時点	例数	鎮痛改善度、n(%)					
		1:著名改善	2:中等度改善	3:軽度改善	4:不変	5:悪化	中等度改善以上
治験薬投与 2日目	207	14(6.8)	64(30.9)	66(31.9)	57(27.5)	6(2.9)	78(37.7)
3日目	203	28(13.8)	71(35.0)	53(26.1)	40(19.7)	11(5.4)	99(48.8)
4日目	202	53(26.2)	79(39.1)	45(22.3)	19(9.4)	6(3.0)	132(65.3)
5日目	135	31(23.0)	50(37.0)	35(25.9)	14(10.4)	5(3.7)	81(60.0)
6日目	104	22(21.2)	43(41.3)	20(19.2)	15(14.4)	4(3.8)	65(62.5)
7日目	66	10(15.2)	26(39.4)	14(21.2)	15(22.7)	1(1.5)	36(54.5)
8日目	52	7(13.5)	27(51.9)	12(23.1)	4(7.7)	2(3.8)	34(65.4)
9日目	36	7(19.4)	16(44.4)	7(19.4)	6(16.7)	0(0.0)	23(63.9)
10日目	27	3(11.1)	15(55.6)	6(22.2)	3(11.1)	0(0.0)	18(66.7)
11日目	19	0(0.0)	11(57.9)	4(21.2)	4(21.1)	0(0.0)	11(57.9)
12日目	13	2(15.4)	3(23.1)	6(46.2)	1(7.7)	1(7.7)	5(38.5)
13日目	9	1(11.1)	2(22.2)	4(44.4)	1(11.1)	1(11.1)	3(33.3)
14日目	8	1(12.5)	4(50.0)	0(0.0)	2(25.0)	1(12.5)	5(62.5)
15日目	8	1(12.5)	4(50.0)	2(25.0)	1(12.5)	0(0.0)	5(62.5)
最終評価時	207	86(41.5)	102(49.3)	8(3.9)	9(4.3)	2(1.0)	188(90.8)

### (3)レスキューの使用回数

FASのレスキュー使用回数の記述統計量を下表に示した。

FASにおいて、レスキュー使用回数(平均値)は、投与開始後1週(8日目) [大部分(約80%)の患者が有効終了となる時点] まで1回未満を推移した。大部分の患者が有効終了した9日目以降でも1回前後を推移した。

レスキュー使用回数の記述統計量 (FAS)

評価時点	例数	レスキュー使用回数(回/日)					
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	
治験薬投与	2日目	208	0.4	0.9	0.0	0	5
	3日目	207	0.6	1.1	0.0	0	5
	4日目	203	0.5	1.2	0.0	0	8
	5日目	137	0.7	1.4	0.0	0	7
	6日目	104	0.7	1.2	0.0	0	6
	7日目	70	0.9	1.5	0.0	0	7
	8日目	54	0.8	1.2	0.0	0	6
	9日目	38	0.8	1.2	0.0	0	5
	10日目	28	0.8	1.2	0.0	0	5
	11日目	19	1.3	1.9	1.0	0	7
	12日目	14	1.5	2.1	0.5	0	6
	13日目	10	1.3	1.6	1.0	0	5
	14日目	8	1.0	1.9	0.0	0	4
	15日目	8	1.1	1.8	0.0	0	5

## (4)睡眠の質

FASの睡眠の質の頻度集計を下表に示した。

FASにおいて、最終評価時の睡眠の質は、ベースラインと比較して「あまり眠れない」の割合が減少し、「よく眠れる」の割合が増加した。「まあまあ眠れる」以上の割合は、ベースライン61.5% (128/208例) から最終評価時88.4% (183/207例) に増加した。

睡眠の質の頻度集計 (FAS)

評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
		よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	まあまあ眠れる以上
本登録時	208	34 (16.3)	94 (45.2)	76 (36.5)	4 (1.9)	128 (61.5)
最終評価時	207	93 (44.9)	90 (43.5)	20 (9.7)	4 (1.9)	183 (88.4)

## (5)患者満足度及び医師満足度

FASの患者満足度の頻度集計及び医師満足度の頻度集計を下表にそれぞれ示した。

FASにおいて、患者満足度、医師満足度ともに80%以上が「満足」以上であった。

患者満足度の頻度集計 (FAS)

評価時点	例数	患者満足度、n (%)				
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満
最終評価時	207	32 (15.5)	135 (65.2)	37 (17.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
						167 (80.7)

医師満足度の頻度集計 (FAS)

評価時点	例数	医師満足度、n (%)				
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満
最終評価時	208	54 (26.0)	126 (60.6)	25 (12.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
						180 (86.5)

## ◆副作用

副作用の発現率は44.2% (92/208例) であった。発現率5%以上の副作用は、傾眠17.3% (36/208例)、便秘14.9% (31/208例)、悪心12.0% (25/208例)、嘔吐6.7% (14/208例) であった。重症度別の副作用発現率は、軽度39.4% (82/208例)、中等度3.8% (8/208例)、高度1.0% (2/208例) であった。高度と判定された副作用は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、呼吸数減少が各0.5% (1/208例) であった。

引用文献：17) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, オピオイド鎮痛剤未使用患者のがん疼痛を対象とした第Ⅲ相臨床試験.

**【2】小児がん患者を対象とした臨床試験（試験番号：HFT-290-C01）<sup>18)</sup>**

◆目的

強オピオイド鎮痛剤で痛みがコントロールされている小児がん患者を対象に、本剤に切り替えた際の薬物動態、安全性及び有効性を確認した。薬物動態は定常状態における血清中フェンタニル濃度、安全性は有害事象及び副作用の内容及び発現割合を評価した。

◆試験デザイン

非盲検非対照試験

◆主な選択基準

強オピオイド鎮痛剤で痛みがコントロールされている小児がん疼痛患者

- (1) 同意取得時〔代諾者（親権者又は後見人である法定代理人）による同意取得〕の年齢が 2～19 歳の日本人患者。
- (2) 同意取得時までに各種がんの診断が確定し、代諾者に告知されている患者。
- (3) 治験薬投与期間中、本剤の用量が安定するまで入院が可能な患者。
- (4) 治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、十分に理解した代諾者から、治験参加への同意が文書で得られた患者。ただし、患者が中学生以上の場合には可能な限り患者本人からも文書によるアセントを得ることとし、中学生未満の患者に対しても可能な限り患者本人から文書によるアセントを得た。

◆主な除外基準

- (1) 過去に治験薬として本剤の治験薬が投与された患者。
- (2) 本登録前 3 日間及び本登録日においてモルヒネ塩酸塩製剤、モルヒネ硫酸塩製剤、オキシコドン塩酸塩経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤（3 日用）以外のオピオイド鎮痛剤を投与した患者（レスキューは除く）
- (3) 本登録前 3 日間及び本登録日においてオピオイド鎮痛剤の投与量を変更した患者（レスキューは除く）。
- (4) 本登録前 3 日間及び本登録日に投与したオピオイド鎮痛剤の投与量が以下の表を超える患者（レスキューは除く）。

	モルヒネ			オキシコドン	フェンタニル
	経口剤	坐剤	注射剤 静脈内投与	経口	経皮吸収型製剤 (3 日用)
2～5 歳	89mg/日	40mg/日	29mg/日	59mg/日	4.2mg/3 日
6～19 歳	209mg/日	100mg/日	69mg/日	139mg/日	12.6mg/3 日

- (5) 本登録前 3 日間及び本登録日において一日定時投与量の 50% 以上、レスキューを使用した患者。
- (6) 本登録 3 日前から治験薬投与終了までにがん化学療法やがん疼痛に対する非薬物療法の新規追加や用法・用量及び療法の変更が必要と予想される患者、又は本登録 3 日前から本登録までに新規追加や用法・用量及び療法の変更を行った患者。
- (7) 本登録 3 日前から治験薬投与終了までに放射線療法（部位を問わない）、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術又は神経ブロック等を施行予定の患者、又は本登録 3 日前から本登録までに施行した患者。
- (8) 本登録直前の体温が 35.0℃以下、又は 40.0℃以上の患者。
- (9) 事前検査時の体重が 10kg 未満の患者。

◆例数

本登録例：11例（2～5歳4例、6～19歳7例）  
 治験薬投与例：11例（2～5歳4例、6～19歳7例）  
 薬物動態解析対象集団：10例（2～5歳3例、6～19歳7例）  
 安全性解析対象集団：11例（2～5歳4例、6～19歳7例）  
 有効性解析対象集団：11例（2～5歳4例、6～19歳7例）

◆方法

同意取得後、仮登録された患者に対し7日間の前観察期を設定した。前観察期終了後、治験薬投与期に本登録された患者に本剤を1日1回14日間投与し、観察、検査、採血及び評価を実施した。本剤の開始用量は、先行オピオイド鎮痛剤から本剤への換算表に従って決定した。治験薬投与期終了

後、7日間の後観察期を設定し、本剤から投与終了後のオピオイド治療に切り替えた後の患者の状態を観察した。

(1)被験薬

本剤0.5mg、本剤1mg、本剤2mg、本剤4mg、本剤6mg

(2)用法

治験薬を1日1回投与した。

原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験薬の投与・剥離は「治験薬投与定時刻」±30分の範囲内で行った（入浴しない場合も同様）。

(3)用量

以下の換算表に従って用量を決定し、投与を開始した。なお、2～5歳の初回投与量はHFT-290 2mg以内とした。

本剤への換算表

モルヒネ(mg/日)			オキシコドン 経口剤 (mg/日)	フェンタニル 経皮吸収型製剤 (mg/3日)	本剤 (mg)
経口剤	坐剤	注射剤 (静脈内投与)			
≤15	—	≤5	≤10	—	0.5
16～29	≤10	6～9	11～19	2.1	1
30～89	20～40	10～29	20～59	4.2	2
90～149	50～70	30～49	60～99	8.4	4
150～209	80～100	50～69	100～139	12.6	6

1)増量

(a)増量時期

治験薬投与3日目以降の治験薬投与時に増量の可否を判断した（投与2日目まで増量は禁止）。ただし、前日に治験薬を増量した場合は増量を禁止した（連日の増量は禁止）。

(b)増量幅

本剤の増量幅は、0.5mg、1mg、1.5mg又は2mgとした。ただし、0.5mgから増量する場合は1mgに、1mgから増量する場合は1.5mg又は2mgに、1.5mgから増量する場合は2mg、2.5mg又は3mgに増量した。

(c)増量基準

以下の増量基準のいずれかに該当した場合は治験責任医師又は治験分担医師は治験薬を増量した。ただし、増量基準に合致した場合でも前日に治験薬を増量した場合は増量を禁止した（連日の増量は禁止）。また、治験薬の増量が安全性上不適当と判断された場合は、増量は不要とした。

【増量基準】

- ・一日定時投与量の50%以上、レスキューを使用した場合
- ・有効性評価で前日より悪化している場合
- ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が増量が必要と判断した場合

2)減量・休薬

有害事象の発現等により減量・休薬が必要と判断した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で行うことができた。ただし、連用中における急激な減量・休薬は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこととし、十分に観察を行いながら慎重に行った。なお、0.5mgからの減量が必要と判断された場合は中止することとした（連日の減量は可能）。

3)投与部位

投与部位は、1回目の薬物動態採血までは原則胸部とし、それ以降は胸部、腹部、上腕部、大腿部、背部とした。ただし、外来又は外泊の際、患者の年齢や認知能力の発達状況等により偶発的誤用の可能性がある場合の投与部位は、原則背部とした。

なお、原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与又は頻回投与とならないようにした。

4)レスキュー（救済措置）

治験薬投与期間中、患者が「突出痛」を訴えた場合には、レスキューとしてフェンタニル製剤以外の速効性オピオイド鎮痛剤を使用した。1回量としては、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した。

◆評価項目（有効性）

FASについて、以下の解析を行った。なお、本登録前の最終時点の測定値をベースライン値として変化量を算出した。

●FPS

各評価時点及び最終評価時のカテゴリ別頻度集計、測定値及び変化量の記述統計量を算出した。FPSの評価は理解可能な4歳以上の患者を対象とした。FPSの記録には「0」から「10」までの6段階の評価スケールを用いた。患者が評価用紙を用いて現在の評価部位（最もがん疼痛のある部位）の痛みを表している表情を選択した。FPSの評価タイミングは、毎日の治験薬投与前（貼り替え前）とした。

●VAS値

各評価時点及び最終評価時における測定値及び変化量について、記述統計量を算出した。VAS値の評価は理解可能な8歳以上の患者を対象とした。VAS値の記録には「全く痛みはない（0mm）」から「これ以上の痛みは考えられない、又はあなたが想像できる最高の痛み（100mm）」までの100mm VASを用いた。患者が記録用紙に24時間を振り返った際の評価部位（最もがん疼痛のある部位）の安静時における平均的な痛みの程度を記録した。VAS値の評価タイミングは、毎日の治験薬投与前（貼り替え前）とした。

●レスキュー使用量

各評価時点における測定値の記述統計量を算出した。

●レスキュー使用率

各評価時点におけるレスキューが使用された症例の割合を算出した。なお、レスキュー使用率は、下記式より算出した。

$$\text{レスキュー使用率 (\%)} = (\text{レスキュー使用例数} / \text{各評価時の例数}) \times 100$$

●痛みの強度尺度

各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。痛みの強度尺度は、医師がベースライン（本登録時）及び最終評価時に患者の評価部位における痛みの強度尺度を問診し、「なし」、「軽度」、「中等度」及び「高度」の4段階で評価した。

●Play-Performance Scale (PPS)

各評価時点のカテゴリ別頻度集計、測定値及び変化量の記述統計量を算出した。PPSの評価には「応答しない (0)」から「十分に活動的、正常 (100)」までの11段階の評価スケールを用いた (10)。介護者（親又は看護師等の医療従事者）がベースライン（本登録時）及び最終評価時に評価用紙を用いて1週間を振り返った際の患者の状態を選択した。

◆評価項目（安全性）

安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。

●有害事象（治験薬投与前・後観察期）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現割合を算出した。なお、有害事象発現割合（%）=（有害事象発現例数/安全性解析対象例数）×100とした。

●臨床検査値

各時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

●バイタルサイン

各時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

●12誘導心電図

各時点の12誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団の検討

必要に応じて、有効性、安全性及び薬物動態の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。

◆結果

◇評価項目（有効性）

(1)FPS

FASにおいて、理解可能な4歳以上の患者を対象に評価したFPS疼痛スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで1.3±1.5、最終評価時で0.8±1.5であった。

各評価時点におけるFPS (FAS、4歳以上)

評価時点		n	FPS				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
本剤投与	-7日目	8	2.3	2.3	2.0	0	6
	-6日目	8	2.3	2.7	2.0	0	8
	-5日目	8	1.5	1.8	1.0	0	4
	-4日目	8	1.5	1.4	2.0	0	4
	-3日目	8	1.8	2.3	1.0	0	6
	-2日目	8	1.5	1.8	1.0	0	4
	-1日目	8	1.8	1.7	2.0	0	4
	本登録(ベースライン)	8	1.3	1.5	1.0	0	4
	2日目	8	0.8	1.0	0.0	0	2
	3日目	8	0.8	1.0	0.0	0	2
	4日目	7	0.9	1.1	0.0	0	2
	5日目	7	1.1	1.6	0.0	0	4
	6日目	7	1.1	1.6	0.0	0	4
	7日目	7	0.6	1.0	0.0	0	2
	8日目	7	0.9	1.1	0.0	0	2
	9日目	7	1.7	1.8	2.0	0	4
	10日目	7	1.1	1.6	0.0	0	4
11日目	7	1.7	1.8	2.0	0	4	
12日目	6	2.3	2.0	3.0	0	4	
13日目	6	1.3	1.6	1.0	0	4	
14日目	6	1.0	1.1	1.0	0	2	
15日目	6	1.0	1.7	0.0	0	4	
最終評価時		8	0.8	1.5	0.0	0	4

## (2)VAS値

FASにおいて、理解可能な8歳以上の患者を対象に評価したVAS値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで25.4±26.3mm、最終評価時で10.8±23.0mmであった。

評価時点		n	FPS				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
本剤投与	-7日目	5	21.2	21.7	18.0	0	50
	-6日目	5	22.8	27.8	21.0	0	69
	-5日目	5	28.6	32.3	24.0	0	78
	-4日目	5	23.8	22.9	21.0	0	61
	-3日目	5	19.2	23.8	10.0	0	60
	-2日目	5	21.8	25.7	12.0	0	66
	-1日目	5	24.0	23.2	19.0	0	62
	本登録(ベースライン)	5	25.4	26.3	20.0	0	70
	2日目	5	15.8	19.3	11.0	0	49
	3日目	5	14.0	18.9	9.0	0	47
	4日目	5	13.2	20.2	5.0	0	48
	5日目	5	10.6	18.8	3.0	0	44
	6日目	5	12.8	23.2	5.0	0	54
	7日目	5	11.2	19.6	5.0	0	46
	8日目	5	10.2	18.4	4.0	0	43
	9日目	5	14.0	18.5	4.0	0	45
10日目	5	11.8	15.6	4.0	0	38	
11日目	5	15.8	20.9	4.0	0	49	
12日目	5	15.6	22.0	4.0	0	53	
13日目	5	16.2	25.0	3.0	0	59	
14日目	5	12.2	21.8	3.0	0	51	
15日目	5	10.8	23.0	0.0	0	52	
最終評価時		5	10.8	23.0	0.0	0	52

(3)レスキュー使用量及び使用率

FASにおいて、レスキュー使用量（モルヒネ経口剤換算）（平均値±標準偏差）は、ベースラインで0.196±0.651mg（中央値：0.000mg）、最終評価時で4.955±15.780mg（中央値：0.000mg）であった。

レスキュー使用率は、ベースラインで9.1%（1/11例）、最終評価時で18.2%（2/11例）であった。

各評価時点におけるレスキュー使用量及び使用率（FAS）

評価時点	n	レスキュー使用量(モルヒネ経口剤換算)(mg)					レスキュー使用率 n(%)	
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
本剤投与	-7日目	11	1.613	2.957	0.000	0.00	7.50	3 (27.3)
	-6日目	11	1.228	2.160	0.000	0.00	5.76	3 (27.3)
	-5日目	11	1.054	1.805	0.000	0.00	4.00	3 (27.3)
	-4日目	11	1.366	2.500	0.000	0.00	7.28	3 (27.3)
	-3日目	11	0.887	2.013	0.000	0.00	5.76	2 (18.2)
	-2日目	11	1.691	4.544	0.000	0.00	15.00	2 (18.2)
	-1日目	11	0.944	2.340	0.000	0.00	7.50	2 (18.2)
	本登録 (ベースライン)	11	0.196	0.651	0.000	0.00	2.16	1 (9.1)
	2日目	11	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00	0
	3日目	11	0.341	1.131	0.000	0.00	3.75	1 (9.1)
	4日目	11	0.182	0.603	0.000	0.00	2.00	1 (9.1)
	5日目	9	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00	0例/9例
	6日目	9	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00	0例/9例
	7日目	9	0.833	2.500	0.000	0.00	7.50	1例/9例
	8日目	9	0.833	2.500	0.000	0.00	7.50	1例/9例
	9日目	9	1.667	3.307	0.000	0.00	7.50	2例/9例
	10日目	9	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00	0例/9例
	11日目	9	0.417	1.250	0.000	0.00	3.75	1例/9例
	12日目	9	0.417	1.250	0.000	0.00	3.75	1例/9例
	13日目	8	0.938	2.652	0.000	0.00	7.50	1例/8例
	14日目	8	1.875	5.303	0.000	0.00	15.00	1例/8例
	15日目	8	6.563	18.562	0.000	0.00	52.50	1例/8例
16日目 (後観察記)	8	3.750	10.607	0.000	0.00	30.00	1例/8例	
17日目 (後観察記)	8	7.500	21.213	0.000	0.00	60.00	1例/8例	
18日目 (後観察記)	8	9.375	26.517	0.000	0.00	75.00	1例/8例	
19日目 (後観察記)	8	7.500	21.213	0.000	0.00	60.00	1例/8例	
20日目 (後観察記)	8	15.000	42.426	0.000	0.00	120.00	1例/8例	
21日目 (後観察記)	8	16.875	47.730	0.000	0.00	135.00	1例/8例	
22日目 (後観察記)	8	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00	0例/8例	
最終評価時	11	4.955	15.780	0.000	0.00	52.50	2 (18.2)	

(4)痛みの強度尺度

FASにおいて、痛みの強度尺度のシフトテーブルでは、ベースライン時に「なし」の患者2例は最終評価時に変化がみられず、「軽度」の患者9例のうち、最終評価時に「なし」となった患者は5例、「軽度」となった患者は2例、「中等度」となった患者は2例であり、11例全例が1段階以内の変化であった。

痛みの強度尺度のシフトテーブル(FAS)

本登録 (ベースライン)	最終評価時				
	なし	軽度	中等度	高度	合計
なし	2	0	0	0	2
軽度	5	2	2	0	9
中等度	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0
合計	7	2	2	0	11

## (6) Play-Performance Scale

Play-Performance Scaleスコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで60.9±19.7、最終評価時で67.3±22.8であった。

各評価時点におけるPlay-Performance Scaleスコア (FAS)

	n	Play-Performance Scaleスコア				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
本登録（ベースライン）	11	60.9	19.7	30.0	60	90
本剤投与15日目	8	73.8	19.2	40.0	80	100
最終評価時	11	67.3	22.8	20.0	70	100

### ◇評価項目（安全性）

副作用の発現率は45.5%（5/11例）であった。

主な（2例以上）副作用は、傾眠が27.3%（3/11例）、嘔吐、適用部位そう痒感が各18.2%（2/11例）であった。

年齢別（「2～5歳」、「6～19歳」の2区分）の副作用発現割合は「2～5歳」で75.0%（3/4例）、「6～19歳」で28.6%（2/7例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は18.2%（2/11例）、2件であり、血小板数減少、皮膚感染が各1例1件であった。

本試験において重篤な副作用、副作用による死亡例及び投与中止例は認められなかった。

引用文献：18) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 小児がん患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験.

## 2) 安全性試験

### ①がん疼痛患者を対象とした臨床試験

#### 【1】がん疼痛に対する長期投与試験（試験番号：HFT-290-10）<sup>11)</sup>

##### ◆目的

オピオイド系鎮痛薬による治療が必要ながん疼痛を有する患者を対象に、本剤を1日1回最長8週間連日投与したときの有効性、安全性、有用性等を検討する。

##### ◆主な選択基準

(1)20歳以上

##### ◆例数

治験薬投与例数：90例

##### ◆方法

本剤は、1日1回最長8週間連日投与した。a群・b群<sup>※1</sup>とも下記の換算表により投与を始め、最大投与量は24mgとした。なお、患者が「突発的な疼痛」を訴えた場合には、適宜速効性のモルヒネ製剤を投与（レスキュー）することとした。

※1 a群・b群については、「V.5.(3)用量反応探索的試験」の項参照。

なお、切り替え改善度及び鎮痛改善度の効果判定基準についても、「V.5.(3)用量反応探索的試験」の項参照。

#### オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え時の換算表

本剤	投与量	1mg (0.3mg/日) <sup>※</sup>	2mg (0.6mg/日) <sup>※</sup>	4mg (1.2mg/日) <sup>※</sup>	6mg (1.8mg/日) <sup>※</sup>	8mg (2.4mg/日) <sup>※</sup>
	枚数	1	1	1	1	1
		↑	↑	↑	↑	↑
モルヒネ製剤 投与量 (mg/日)	経口投与	29以下	30～89	90～149	150～209	210～269
	坐剤	10以下	20～40	50～70	80～100	110～130
	注射（静脈内投与）	9以下	10～29	30～49	50～69	70～89
オキシコドン徐放錠投与量 (mg/日)		19以下	20～59	60～99	100～139	140～179
リザーバー型フェンタニル 経皮吸収型製剤投与量 (mg/3日間)		—	2.5mg (25μg/hr)	5.0mg (50μg/hr)	7.5mg (75μg/hr)	10.0mg (100μg/hr)

※2 定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして）

\*本剤8mgへの切り替えは、承認された用法及び用量とは異なる。

- ◆評価項目  
疼痛状態 等

- ◆結果

長期コントロール良好率は本剤貼付期間を通じて「有効」であった日数が過半数の患者を「長期コントロール良好」と判定し、その割合を算出した。長期コントロール良好率（95%信頼区間）はa群が74.6（62.1～84.7）%（47/63例）、b群が44.4（25.5～64.7）%（12/27例）であった。

引用文献：11) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, 癌性疼痛に対する長期投与試験.

## ②慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

### 【1】慢性疼痛に対する長期投与試験（試験番号：HFT-290-14）<sup>14)</sup>

- ◆目的

慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者を対象に、本剤に切り替え1日1回最長52週間（第Ⅰ期：4週間、第Ⅱ期：48週間）連日投与した際の安全性、有効性を確認する。また、定常状態における血清中フェンタニル濃度を確認する。

- ◆主な選択基準（同意取得時）

- (1)20歳以上
- (2)疼痛が同意取得前12週間以上持続している患者
- (3)対象疾患に対し、同意取得前14日間以上継続して下記のいずれかの薬剤を投与されている患者（救済措置としての用量は除く）
  - 1)モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day以下）
  - 2)コデインリン酸塩経口剤
  - 3)フェンタニル経皮吸収型製剤（2.1、4.2、8.4又は12.6mg/3days）

- ◆主な除外基準（同意取得時）

- (1)BS-POP\*調査の結果、医師用で11点以上かつ患者用で15点以上を示した患者及び臨床症状より評価対象の疼痛の主因が持続性身体表現性疼痛障害によるものと判断された患者  
※BS-POP：「brief scale for psychiatric problems in orthopaedic patients」整形外科疾患における精神医学的問題を見つけるための簡易問診票

- ◆第Ⅰ期への主な移行基準

- (1)前観察期中、継続して下記のいずれかのオピオイド鎮痛剤を使用しており、治験薬投与開始直前3日間以上にわたり1日投与量が一定の患者（救済措置としての用量は除く）。ただし、1)及び3)については1日投与量が括弧内の範囲とする。
  - 1)モルヒネ塩酸塩経口剤（209mg/day以下）
  - 2)コデインリン酸塩経口剤
  - 3)フェンタニル経皮吸収型製剤（2.1、4.2、8.4又は12.6mg/3days）
- (2)治験薬投与開始直前3日間の平均VAS値が以下の患者  
<モルヒネ塩酸塩経口剤使用患者及びフェンタニル経皮吸収型製剤使用患者>  
治験薬投与開始直前3日間の平均VAS値 $\leq$ 85mm  
<コデインリン酸塩経口剤使用患者>  
45mm < 治験薬投与開始直前3日間の平均VAS値 $\leq$ 85mm

- ◆第Ⅱ期への主な移行基準

- (1)VAS値変化量〔（第Ⅰ期の後半3日間の平均VAS値）-（治験薬投与開始直前3日間の平均VAS値）〕が+15mm以下である。
- (2)医師による総合評価で「有効」と判断された患者

- ◆集団の定義

- FAS1：症例登録を行い、第Ⅰ期に治験薬が少なくとも1回投与され、第Ⅰ期の有効性の評価が少なくとも1回行われた症例による集団
- FAS2：FAS1のうち、第Ⅱ期に移行し、第Ⅱ期に治験薬が少なくとも1回投与され、第Ⅱ期の有効性の評価が行われた症例による集団
- PPS1：FAS1のうち第Ⅰ期に重大な治験実施計画書違反のない症例による集団
- PPS2：FAS2のうち重大な治験実施計画書違反のない症例による集団
- 安全性解析対象集団1：第Ⅰ期に治験薬が少なくとも1回投与された症例による集団

安全性解析対象集団2：第Ⅱ期に治験薬が少なくとも1回投与された症例による集団

◆例数

第Ⅰ期登録例数：154例

第Ⅱ期登録例数：133例

◆方法

本剤1日1回最長52週間連日投与した。

第Ⅰ期への移行基準を全て満たした患者に本剤を4週間投与した。その後、第Ⅱ期への移行基準を全て満たした患者にさらに本剤を48週間投与した。第Ⅰ期、第Ⅱ期とも下記の換算表により投与をはじめ、最大投与量は24mgとした。

なお、患者が「突発的な疼痛」を訴えた場合には、適宜速効性のモルヒネ塩酸塩経口剤又はコデインリン酸塩経口剤を投与（レスキュー）することとした。

オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え時の換算表

本剤		1mg (0.3mg/日 <sup>※1</sup> )	2mg (0.6mg/日 <sup>※1</sup> )	4mg (1.2mg/日 <sup>※1</sup> )	6mg (1.8mg/日 <sup>※1</sup> )
		↑	↑	↑	↑
切り替え 前の 鎮痛剤	モルヒネ塩酸塩 経口剤 (mg/日)	≤29	30～ (60) ～89	90～ (120) ～149	150～ (180) ～209
	フェンタニル 経皮吸収型製剤 (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6
	コデインリン酸塩 経口剤 (mg/日)	≤179	180～	—	—

※定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして）

◆評価項目

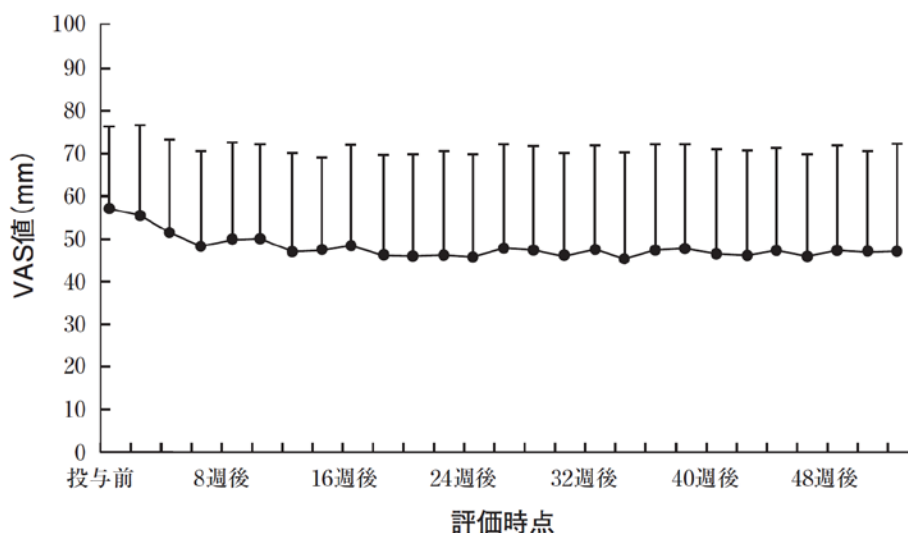
- (1)各評価日のVAS値及びその推移
- (2)各評価日の救済措置（レスキュー）の使用状況〔使用回数、使用量（経口モルヒネ換算）、使用率〕及びその推移
- (3)治療目標の達成度
- (4)医師による総合評価
- (5)SF-36v2
- (6)睡眠の質

◆結果

慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤を使用している患者に対する、本剤1日1回への切り替え投与（最長52週間）は、疼痛コントロール及びQOLを維持することが確認され、また安全性に大きな問題はないものと考えられた。また、本剤投与後の血清中フェンタニル濃度は、1～18mgの投与量において用量比例性が確認された。

◆有効性（抜粋）

(1)FAS1 の第 I 期における VAS 値（平均値）は、全体では投与前 56.66mm、4 週後 51.17mm、4 週後又は中止時 51.71mm であった。VAS 値は投与前から 4 週後で一定の推移を示した。通期（FAS2）において、VAS 値（平均値）の推移は、6 週後まで経時的に減少し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。VAS 値（平均値）は投与前が 57.46mm であったのに対し、6 週後 47.8mm、52 週後 46.9mm であった。VAS 値変化量（平均値）においても、6 週後まで経時的に減少方向に推移し、その後 52 週後まで一定の推移を示した。



通期における VAS 値（平均値 + 標準偏差）の推移

(2)通期（FAS2）において、レスキューの使用状況では、レスキュー使用回数（平均値）は、投与前から 52 週後まで 1 回未満の推移を示した。52 週後又は中止時は 0.77 回であった。使用回数（中央値）は全ての評価時点で 0 回であった。また、レスキュー使用量（平均値）は、投与前 4.99mg、52 週後又は中止時 11.12mg、レスキュー使用率は 22.6~38.5%であった。

(3)通期（FAS2）において、治療目標の医師による達成度<sup>\*</sup>は、「まあまあ達成した」以上の割合が期間を通して 80%程度、先行オピオイド鎮痛剤別でもいずれの先行オピオイド鎮痛剤も期間を通して 80%程度であり、低下傾向はみられなかった。

※患者による治療目標の達成度の評価後に医師が、目標の優先度、重要度等を考慮して総合的に 4 段階 [達成した、まあまあ達成した、ほとんど達成しなかった、まったく達成しなかった] で評価した。

(4)第 I 期（FAS1）の 4 週後において、医師による総合評価は、全体及び先行オピオイド鎮痛剤別のいずれも、「有効」の割合は 95%以上であり、高い有効率であった。

(5)通期（FAS2）において、SF-36v2 は、全体及び先行オピオイド鎮痛剤別のいずれも投与前と各評価時期で変化はほとんどみられず、52 週後までスコアは維持された。

(6)通期（FAS2）において、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、全体で 80%以上、先行オピオイド鎮痛剤別ではフェンタニル経皮吸収型製剤又はコデインリン酸塩経口剤から切り替えた患者で 80~90%程度、モルヒネ塩酸塩経口剤から切り替えた患者では 60~90%程度で維持された。

◆副作用

第 I 期（安全性解析対象集団 1）における副作用発現率は、51.3%（79/154 例）であった。なお、発現率 5%以上の副作用は、悪心 22.1%（34/154 例）、傾眠 17.5%（27/154 例）、便秘 12.3%（19/154 例）、嘔吐 11.0%（17/154 例）であった。

通期（安全性解析対象集団 2）における副作用発現率は、75.2%（100/133 例）であった。なお、発現率 5%以上の副作用は、悪心 33.1%（44/133 例）、便秘 30.8%（41/133 例）、傾眠 28.6%（38/133 例）、嘔吐 16.5%（22/133 例）、倦怠感 9.8%（13/133 例）、薬剤離脱症候群、浮動性めまいが各 9.0%（12/133 例）、適用部位そう痒感、食欲減退が各 8.3%（11/133 例）、適用部位紅斑 6.8%（9/133 例）であった。

重篤な有害事象による死亡例はみられなかったが、有害事象の追跡調査中に転帰死亡となった症例が 1 例みられた。重篤な有害事象は、第 I 期（安全性解析対象集団 1）で 154 例中、4 例 5 件、通期（安全性解析対象集団 2）で 133 例中、15 例 27 件であった。これらのうち、因果関係が否定で

きない有害事象は、通期（安全性解析対象集団 2）の薬剤離脱症候群が 3 件、倦怠感が 2 件、悪心、憩室炎、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、リンパ球百分率減少、脊椎炎、両麻痺が各 1 件であった。

引用文献：14) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, 慢性疼痛に対する長期投与試験.

### ③新用量・剤形追加時臨床試験

該当資料なし

### (5)患者・病態別試験

該当資料なし

### (6)治療の使用

#### 1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査：

慢性疼痛を対象とした特定使用成績調査を実施し、使用実態下での安全性及び有効性を以下のとおり確認している。

#### ①有効性

特定使用成績調査（長期使用）における有効性については、本剤貼付開始時と比較した臨床症状の変化について、調査担当医師が 5 段階（「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「評価不能」）で全般的な改善度の判定を行い、「改善」又は「やや改善」と判定した症例を有効例として集計した。その結果、本特定使用成績調査における有効率は 70.5%（342/485 例）であった。患者背景、評価方法等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、承認時までの第Ⅲ相試験における疼痛コントロール達成率は 86.4%（185/214 例）であり、本特定使用成績調査の有効率は、承認時までの第Ⅲ相試験と比較して低い値であった。

承認時までの第Ⅲ相試験では、本剤への切替えにより疼痛が悪化していない症例は「疼痛コントロール達成」と判定している。一方、本特定使用成績調査では、全般改善度が「不変」と判定された症例を有効例として集計していないことから有効率が低い値であったと考える。なお、本特定使用成績調査において「不変」症例は 126 例であり、そのうち「効果不十分」で中止した 35 例を除いた 91 例を有効例として集計すると有効率は 89.3%（433/485 例）となり、第Ⅲ相試験の成績と同程度であることから、本特定使用成績調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。なお、本剤貼付日数が長い症例で有効率が高くなる傾向であり、本剤の長期使用の有効性に特段の問題は認められなかった。

#### ②安全性

特定使用成績調査（長期使用）における副作用発現割合は 33.1%（176/532 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 66.3%（244/368 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本特定使用成績調査で発現した主な副作用は、悪心（50 例、9.4%）、便秘（40 例、7.5%）、傾眠（26 例、4.9%）、嘔吐（19 例、3.6%）であり、いずれもオピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用であり、承認時までの臨床試験における主な副作用の種類と同様であった。なお、本剤貼付日数が長い症例で副作用発現割合が高くなる傾向は認められず、本剤長期使用（360 日超）において認められた主な副作用は便秘、悪心、傾眠であり、本剤の長期使用の安全性に特段の問題は認められなかった。

#### 2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7)その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

#### 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、エチルモルヒネ塩酸塩水和物、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、等

#### 合成麻薬系鎮痛薬

フェンタニル、レミフェンタニル塩酸塩、ペチジン塩酸塩、等

#### 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、等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序<sup>20,21,22)</sup>

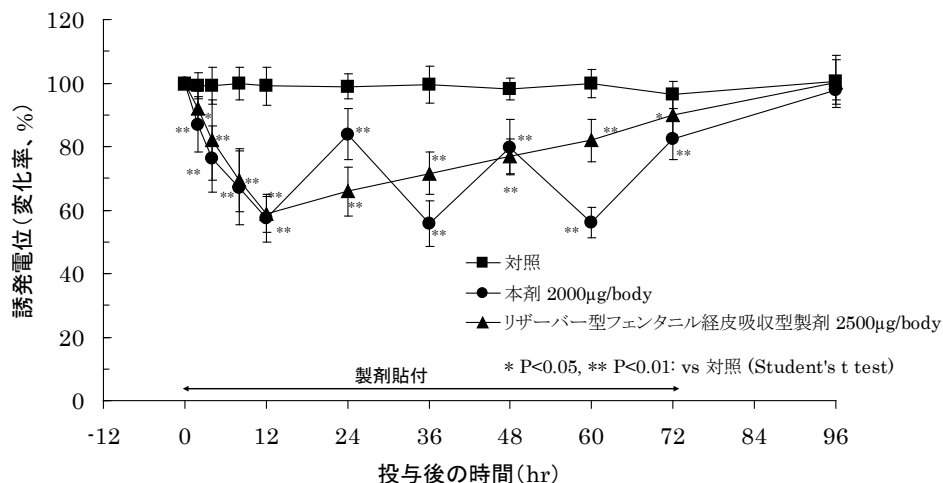
フェンタニルは $\mu$ オピオイド受容体に選択的に結合し、脊髄後角からの侵害刺激の上行性伝達を直接的に抑制するとともに中脳から脊髄後角に下行する疼痛抑制系を賦活することにより鎮痛作用を発現すると考えられている。また、その作用機序はモルヒネに類似するが、鎮痛作用はモルヒネに比べて強いことが知られている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用<sup>23)</sup>

ウサギの歯髄に電気刺激を与えた際に発生する体性感覚誘発電位を指標とした疼痛反応において、本剤は、2000 $\mu\text{g}/\text{body}$  (717 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当)の1日1回(24時間貼付)の3日間反復経皮投与で投与前の誘発電位に対して55.83~86.91%となり、プラセボ対照群と比較して投与後2~72時間まで有意な抑制を示した。同様に、リザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤は、2500 $\mu\text{g}/\text{body}$  (フェンタニルとして912 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当)の72時間単回投与で投与前の誘発電位に対して58.72~92.06%となり、投与後2~72時間においてプラセボ対照群と比較して有意な抑制を示した。

これらの結果から、本剤はウサギの歯髄刺激モデルにおいてリザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤と同様に体性感覚誘発電位を抑制し、1日1回投与により持続的な鎮痛効果を示すことが示唆された。



ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用 (平均値 $\pm$ 標準偏差、n=8)

\* P<0.05, \*\*P<0.01 : vs 対照 (Student's t-test)

#### <参考>

##### 2. ラット Randall-Selitto 法による鎮痛作用<sup>24)</sup>

ラットの後肢に圧力を加えた際の後肢の回避反応を指標とした疼痛反応において、フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤は、50、100及び200 $\mu\text{g}/\text{body}$  (236、471及び944 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当)の貼付で用量依存的に

圧刺激に対する疼痛閾値を上昇させ、100 $\mu$ g/body以上で基剤対照群に比べ有意な鎮痛作用を示した。

### 3.ラット Tail flick 法による鎮痛作用<sup>25)</sup>

ラット尾部に熱刺激を与えたときの尾を撤去するまでの潜時を指標とした疼痛反応において、フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤は、50、100 及び 200 $\mu$ g/body (225、451 及び 899 $\mu$ g/kg に相当) の貼付で用量依存的に熱刺激に対する反応時間を延長させ、200 $\mu$ g/body で基剤対照群と比べ有意な鎮痛作用を示した。

### 4.神経障害性疼痛モデルに対するフェンタニルの鎮痛作用

ラットの第5、第6腰部脊髄神経を結紮して作製した脊髄神経結紮モデルにおいて、静脈内投与したフェンタニル塩酸塩は足蹠へのフィラメント刺激による機械的アロディニアを抑制した<sup>26)</sup>。ラット又はスナネズミの片側坐骨神経を4回軽く結紮して作製した絞扼性神経損傷モデルにおいて、腹腔内投与したフェンタニルは冷的刺激による回避反応を抑制した<sup>27)</sup>。また、スナネズミの絞扼性神経損傷モデルを用いてアセトン噴霧による冷的アロディニアに対する作用を検討した報告<sup>28)</sup>では、皮下投与したフェンタニルは後肢へのアセトン噴霧による冷的アロディニアを抑制した。

#### (3)作用発現時間・持続時間

作用発現時間：該当資料なし

作用持続時間：該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考><sup>29)</sup>

米国薬局方医薬品情報では「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。

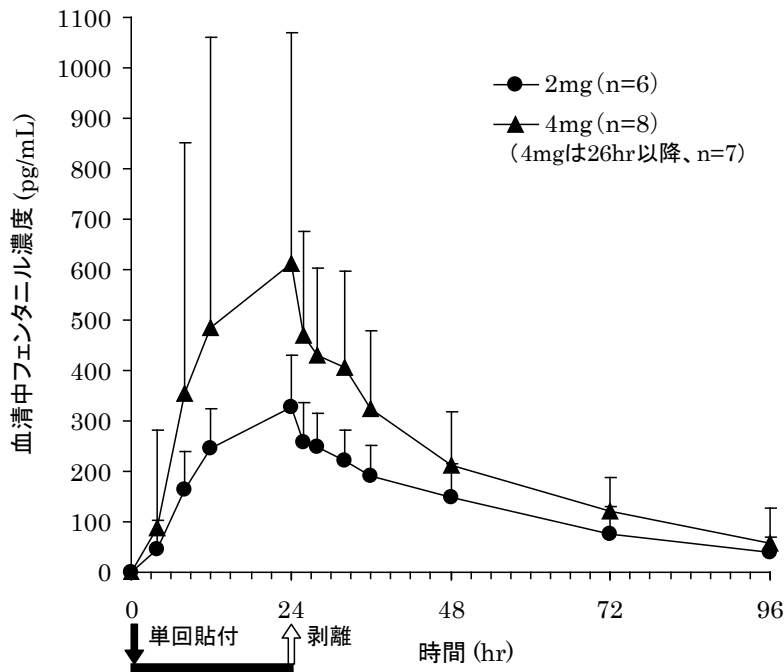
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1. 単回貼付時の血清中濃度

##### 1) がん疼痛患者における 24 時間単回貼付時の薬物動態 (成人)<sup>3)</sup>

成人がん疼痛患者を対象とし、本剤 (2 及び 4mg) を 24 時間単回貼付したときの  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。 $t_{max}$  及び製剤剥離後の  $t_{1/2}$  は貼付用量間で著明な差はなかった。

(測定法：ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー (GC/MS) 法)



#### 血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

24時間単回貼付時の薬物動態パラメータ

貼付用量	$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$AUC_{0-24}$ (pg·hr/mL)	本剤剥離後 の $t_{1/2}$ (hr)
2mg (n=6)	20.1 ± 6.1	349 ± 96	15614 ± 5959	4763 ± 1100	27.09 ± 14.14
4mg (n=7)	20.6 ± 5.9	724 ± 553	31126 ± 15917	9316 ± 9856*	37.76 ± 46.60

\* : n=8

平均値±標準偏差

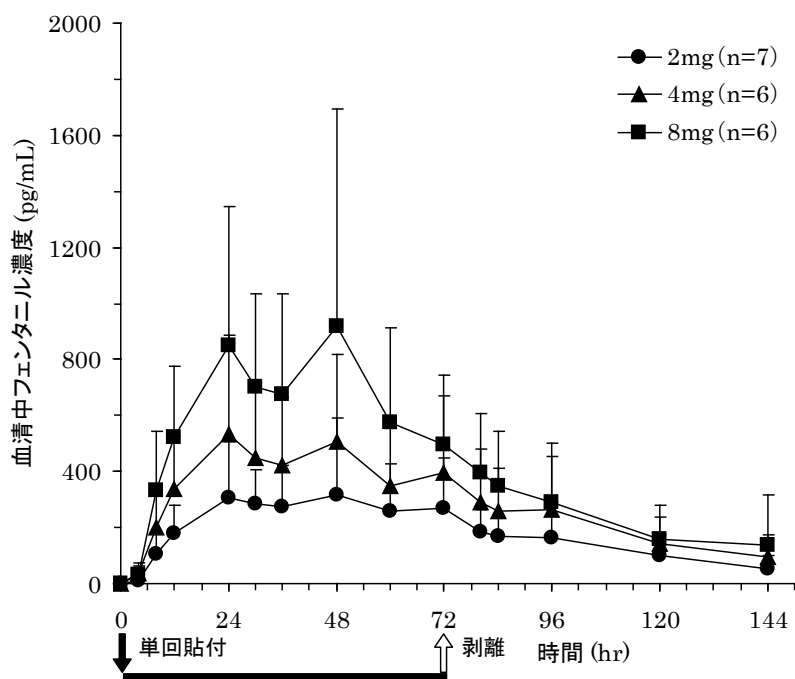
2) がん疼痛患者における 72 時間単回貼付時の薬物動態 (成人) <sup>4)</sup>

成人がん疼痛患者を対象とし、本剤 2、4 及び 8mg を 72 時間単回貼付した。

その結果、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-144}$  の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。 $t_{max}$  及び製剤剥離後の  $t_{1/2}$  は貼付用量間で著明な差はなかった。

(測定法：ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー (GC/MS) 法)

注) 本剤の承認された投与方法は 1 日 (約 24 時間) 貼付である。



血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

72時間単回貼付時の薬物動態パラメータ

貼付用量	$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-144}$ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
2mg (n=7)	41.2±19.1	367±254	26903±16511	38.02±13.51
4mg (n=6)	33.9±16.0	571±343	41925±24687	31.96±12.03
8mg (n=6)	34.0±11.9	1049±722	62240±35316	36.10±22.58

平均値±標準偏差

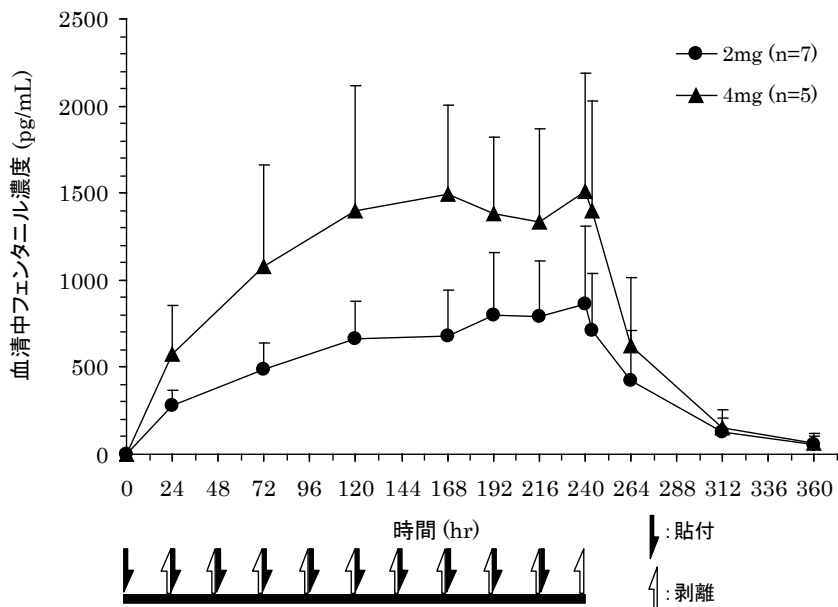
## 2. 反復貼付時の血清中濃度

### 1) がん疼痛患者における反復貼付時の薬物動態 (成人)<sup>5)</sup>

成人がん疼痛患者を対象とし、本剤 (2 及び 4mg) を 10 回反復貼付 (1 回 24 時間) した。

その結果、貼付開始後 120 時間における血清中フェンタニル濃度及び  $AUC_{216-240}$  の平均値は各群とも貼付用量に比例して増加した。一方、製剤剥離後の  $t_{1/2}$  の平均値は貼付用量による著明な差を認めなかった。

(測定法：ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー (GC/MS) 法)



血清中フェンタニル濃度 (平均値 ± 標準偏差) 推移

1日1回10日間連続貼付時の薬物動態パラメータ

貼付用量	$C_{120}$ (pg/mL)	$AUC_{216-240}$ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
2mg (n=7)	666 ± 216	19961 ± 9222	31.31 ± 9.78
4mg (n=5)	1400 ± 716	34102 ± 14409	25.73 ± 7.00

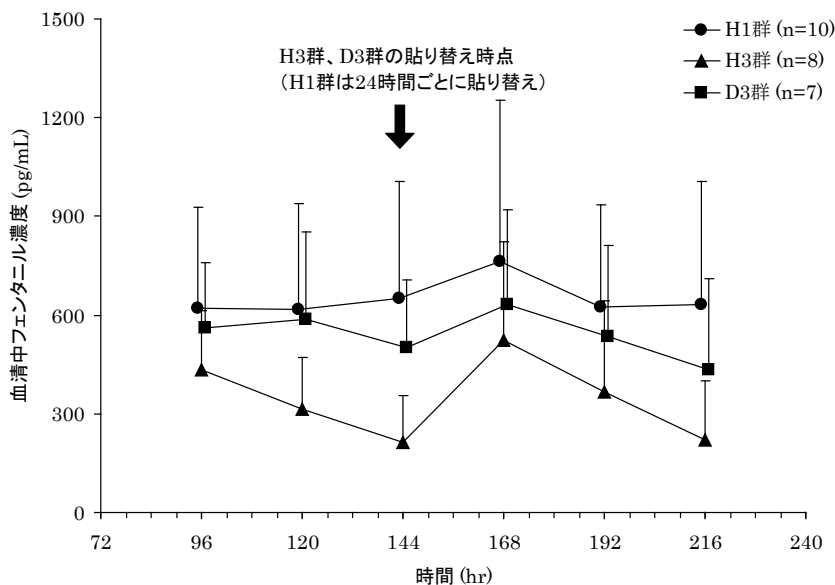
平均値 ± 標準偏差

2) 用法設定試験 (成人) 9)

成人がん疼痛患者を対象とし、モルヒネ製剤から本剤 (フェンタニルクエン酸塩として2mg含有) またはフェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤、フェンタニルとして2.5mg含有) に切り替え、本剤を1日1枚9日間反復貼付 (H1群)、本剤を3日に1枚9日間反復貼付 (H3群)、もしくはフェンタニル経皮吸収型製剤を3日に1枚9日間反復貼付 (D3群) した。

投与スケジュール

	投与開始前	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
H1群	モルヒネ製剤 →	本剤2mg	本剤2mg	本剤2mg	本剤2mg	本剤2mg	本剤2mg	本剤2mg	本剤2mg	本剤2mg
H3群		本剤2mg			本剤2mg			本剤2mg		
D3群		フェンタニル経皮吸収型製剤			フェンタニル経皮吸収型製剤			フェンタニル経皮吸収型製剤		



(D3群は144時間以降、n=6)

血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

H1群の血清中フェンタニル (未変化体) 濃度の平均値は各測定時点の濃度 (C<sub>96</sub>~C<sub>216</sub>) で著明な相違を認めなかった。C<sub>216</sub>を基準とした時点間での比較では各測定時点間に統計学的な有意差は認められず (Dunnett検定)、C<sub>96</sub>からC<sub>216</sub>までほぼ一定の血清中フェンタニル (未変化体) 濃度を維持した。

H3群では他の時点の濃度に比べC<sub>144</sub>及びC<sub>216</sub>で低下がみられ、血清中フェンタニル (未変化体) 濃度の平均値は貼り替え後24時間から72時間にかけて徐々に低下する傾向を示した (Dunnett検定、各p < 0.05)。

D3群の血清中フェンタニル (未変化体) 濃度の平均値はH3群と同様に貼り替え後24時間から72時間にかけて徐々に低下する傾向を示したが、その程度はH3群に比べ緩やかであった。C<sub>216</sub>を基準とした時点間の比較でC<sub>144</sub>及びC<sub>192</sub>以外は統計学的に有意な高値を示した (Dunnett検定、各p < 0.05)。

(測定法: ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー (GC/MS) 法)

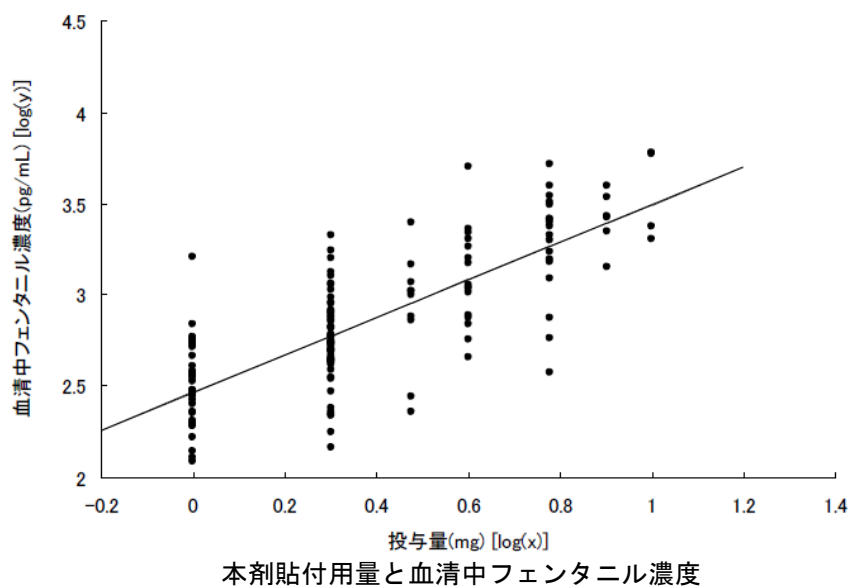
注1) 本試験におけるフェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) とは、リザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤である。2014年6月現在、リザーバー型フェンタニル経皮吸収型製剤の経過措置期間は終了し、生物学的同等性の確認されているマトリックス型フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) が販売されている。

注2) 本剤の承認された投与方法は1日 (約24時間) 貼付である。

### 3. 用量と血清中濃度との関係 (成人)

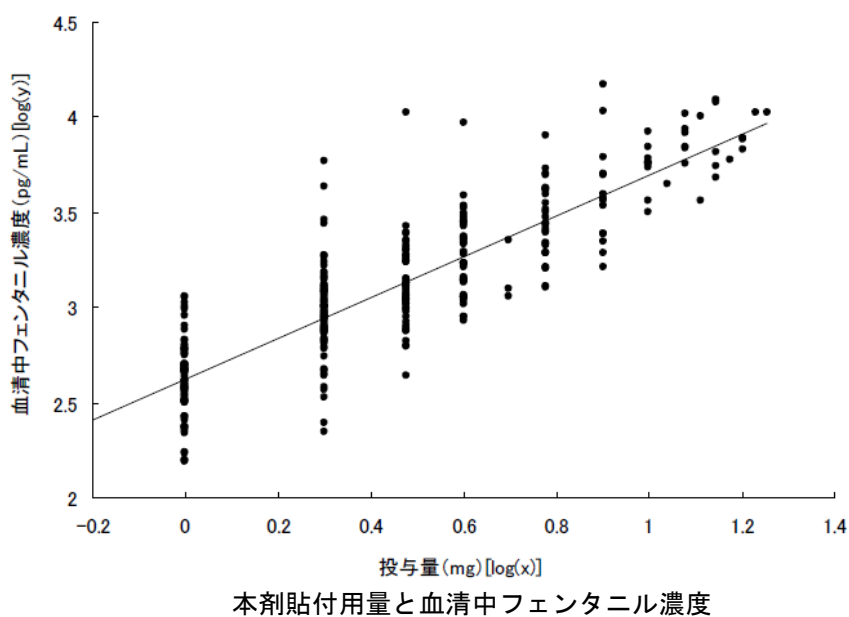
#### ①がん疼痛患者

本剤を3日間以上同一用量 (1~10mg) で貼付した成人がん疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された (パワーモデル:  $\log(y) = 2.46 + 1.03 \cdot \log(x)$ )<sup>6)</sup>。



#### ②慢性疼痛患者

成人慢性疼痛患者において、定常状態の血清中フェンタニル濃度は貼付用量 (1~18mg) に比例して増加することが示唆された (パワーモデル:  $\log(y) = 2.62 + 1.08 \cdot \log(x)$ )<sup>14)</sup>。



#### 4. がん疼痛患者における血清中フェンタニル濃度（小児）<sup>30)</sup>

強オピオイド鎮痛剤で疼痛がコントロールされている小児（2～19歳）がん疼痛患者10例（2～5歳：3例、6～19歳：7例）を対象に、本剤を1日1回反復投与した際の薬物動態を検討した。血清中フェンタニル濃度は、同一投与量を3日間反復投与した際の3回目の治験薬剥離直前に採血を実施した。その後も、患者から協力を得られた場合のみ継続して採血を実施した。途中で投与量を変更した際にも同様に、同一投与量を3日間反復投与した際の3回目の治験薬剥離直前に採血を実施した。同一患者において、同一投与量で複数回採血を実施した場合は、その平均値を当該患者の当該投与量の血清中フェンタニル濃度とした。

##### ①投与量ごとの血清中フェンタニル濃度

小児がん疼痛患者に本剤を反復投与した際の定常状態における血清中フェンタニル濃度（平均値）は、0.5mgで144pg/mL、1mgで277pg/mL、2mgで2070pg/mLであり、0.5及び1mg投与時の血清中フェンタニル濃度（平均値）は、投与量比に応じて増加した。2mg投与時の血清中フェンタニル濃度（平均値）は、0.5mg投与時の血清中フェンタニル濃度と比較し、投与量比以上に高い値を示した。

血清中フェンタニル濃度の記述統計量(薬物動態解析対象集団)

記述統計量	血清中フェンタニル濃度 (pg/mL)		
	投与量 (mg)		
	0.5	1	2
n <sup>a)</sup>	4	3	4
平均値	144	277	2,070
標準偏差 (%)	87 60.2	83 29.9	1,360 65.6
中央値	149	310	1,660
最小値	39.3	183	1,000
最大値	237	339	3,960

同一患者に同一投与量の複数のデータが存在する場合は、平均値を当該患者の当該投与量の血清中フェンタニル濃度とした。

a: 各投与量における患者数

②年齢及び投与量別にみた血清中フェンタニル濃度

小児の年齢及び投与量別にみた血清中フェンタニル濃度（平均値）は、「2～5歳」において、本剤0.5mgで186pg/mL、1mgで310pg/mL、2mgで2570pg/mLであり（以下、同順）、「6～19歳」において130pg/mL、261pg/mL、1580pg/mLであった。「2～5歳」における血清中フェンタニル濃度（平均値）は、同一投与量の「6～19歳」と比較して高い傾向を示した。また年齢区分内において、本剤0.5及び1mg投与時の血清中フェンタニル濃度（平均値）はおおむね投与量比に応じているが、2mg投与時の血清中フェンタニル濃度（平均値）は投与量比以上に高い値を示した。これは、「2～5歳」で2例中1例（男性）、「6～19歳」で2例中1例（女性）が他の患者に比べ高い血清中フェンタニル濃度を示しており、平均値が高くなったためと考えられた。

年齢及び投与量別にみた血清中フェンタニル濃度の記述統計量  
(薬物動態解析対象集団)

年齢 (歳)	記述統計量	血清中フェンタニル濃度 (pg/mL)		
		投与量 (mg)		
		0.5	1	2
2～5	n <sup>a)</sup>	1	1	2
	平均値	186	310	2,570
	標準偏差	-	-	1,970
	変動係数 (%)	-	-	76.9
	中央値	186	310	2,570
	最小値	186	310	1,170
	最大値	186	310	3,960
6～19	n <sup>a)</sup>	3	2	2
	平均値	130	261	1,580
	標準偏差	100	110	813
	変動係数 (%)	77.3	42.3	51.6
	中央値	112	261	1,580
	最小値	39.3	183	1,000
	最大値	237	339	2,150

同一患者に同一投与量の複数のデータが存在する場合は、平均値を当該患者の当該投与量の血清中フェンタニル濃度とした。

a: 各投与量における患者数

③年齢別にみた投与量0.5mgに基準化した際の血清中フェンタニル濃度

年齢別にみた投与量0.5mgに基準化した血清中フェンタニル濃度の平均値は、「2～5歳」で302.6pg/mL、「6～19歳」で174.4pg/mL、「成人」で185.5pg/mLであった。「成人」に対する小児の各年齢の血清中フェンタニル濃度の平均値の比は、「2～5歳」で1.6、「6～19歳」で0.9であり、「2～5歳」は「成人」に比べ血清中フェンタニル濃度が高い傾向を示し、「6～19歳」は「成人」と同程度であった。

年齢別にみた投与量0.5mgに基準化した血清中フェンタニル濃度の記述統計量

年齢(歳)	患者数	データ数	投与量0.5mgに基準化した血清中フェンタニル濃度 (pg/mL)						小児平均値 / 成人平均値
			平均値	標準偏差	CV%	中央値	最小値	最大値	
2～5	3	7	302.6	307.4	101.6	183.0	134.0	990.0	1.6
6～19	7	17	174.4	141.5	81.1	151.0	25.9	537.5	0.9
全体 (小児)	10	24	211.8	205.2	96.9	168.0	25.9	990.0	1.1
成人	176	266	185.5	129.9	70.0	148.0	30.9	1,220.3	-

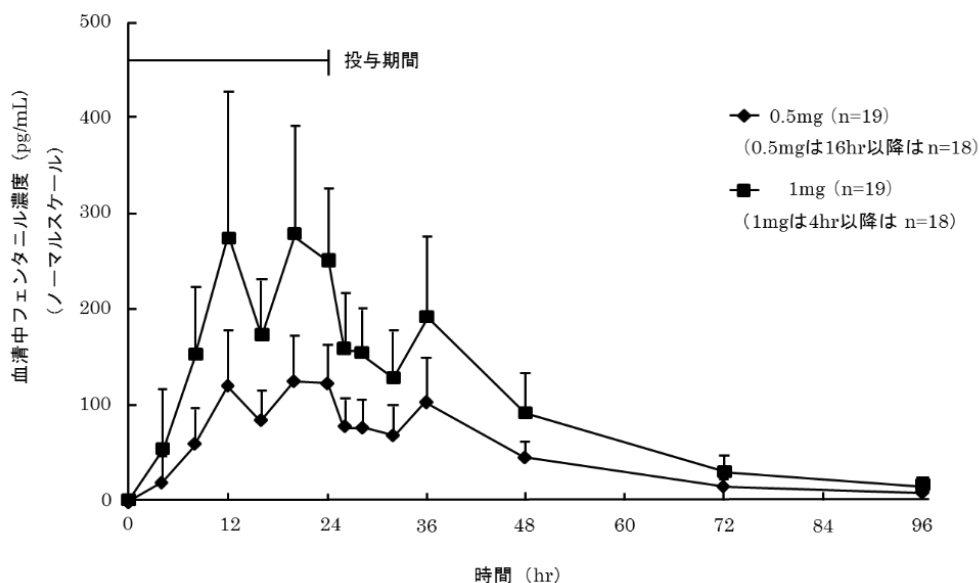
5. 生物学的同等性試験<sup>15)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」薬食審査発0229第10号、別紙1 平成24年2月29日

本剤0.5mgと1mg製剤を、2剤2期クロスオーバー法にて健康成人男性にそれぞれ24時間単回投与した際の薬物動態を確認した。また、得られた薬物動態パラメータより、1mgに用量補正した本剤0.5mg及び1mg製剤とのGMR（幾何平均値の比）の推定値及びその90%信頼区間を算出し、生物学的同等性を検証した。

1mgに用量補正した本剤0.5mgと1mg製剤間におけるフェンタニルのGMRの推定値(90%信頼区間)は、 $C_{max}$  : 0.929(0.849~1.015)及び $AUC_{0-t}$  : 0.953(0.892~1.019)であり、いずれのGMRの推定値の両側90%信頼区間が0.80~1.25の範囲にあることから両製剤は生物学的に同等であると判断された。

(測定法：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法)



血清中フェンタニル濃度（平均値±標準偏差）推移

貼付用量	$C_{max}$ (pg/mL)	$C_{max} \times 2^a)$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg · hr/mL)	$AUC_{0-t} \times 2^a)$ (pg · hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg · hr/mL)	$AUC_{0-\infty} \times 2^a)$ (pg · hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
0.5mg (n=18)	139 ± 50.8	278 ± 102	4,530 ± 1,770	9,060 ± 3,530	4,730 ± 1,890	9,460 ± 3,790	20.7 ± 6.9	17.6 ± 3.76
1mg (n=18)	305 ± 141	—	9,520 ± 3,950	—	9,850 ± 4,110	—	18.4 ± 6.5	16.8 ± 1.51

平均値±標準偏差

a : 1mg 換算した値

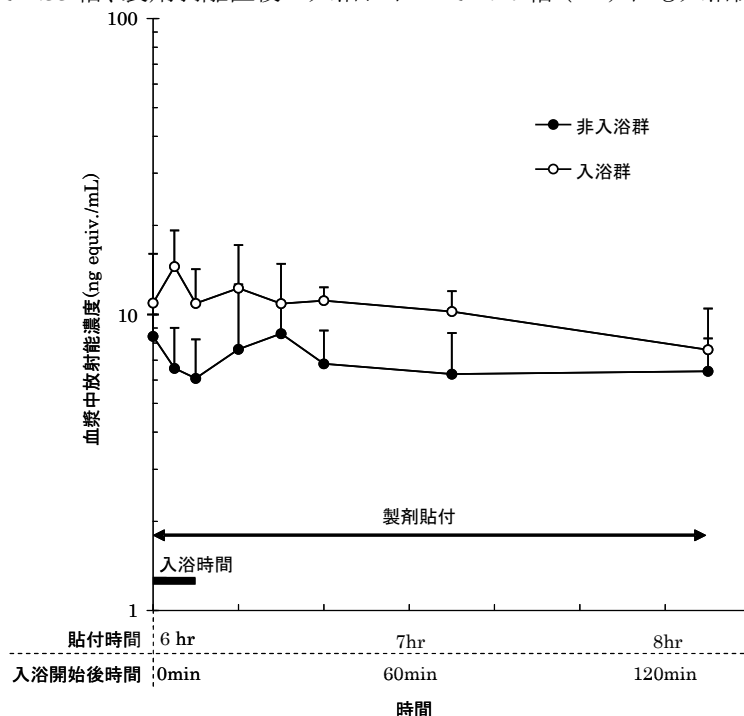
— : 未算出

## 6. 吸収に及ぼす入浴の影響

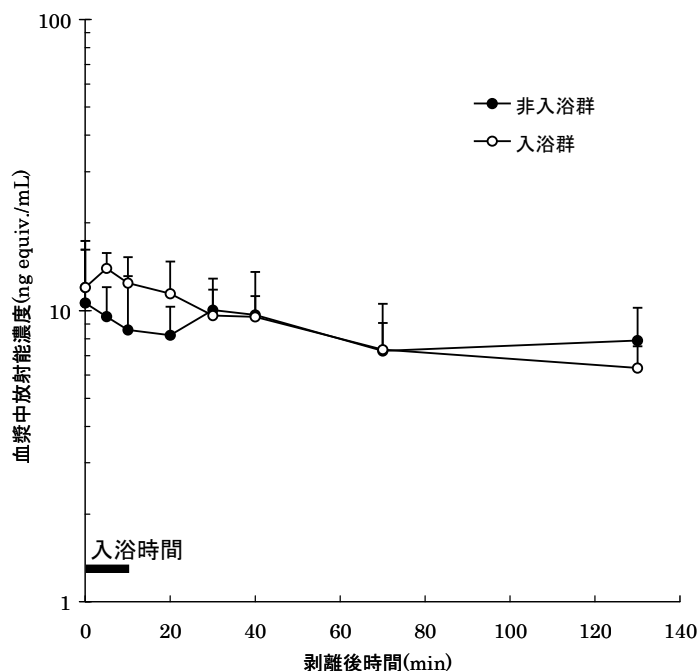
該当資料なし

<参考：ラット><sup>31)</sup>

ラットの背部皮膚に [<sup>14</sup>C] フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤（フェンタニルクエン酸塩として 100 $\mu$ g 含有）を貼付したときの吸収に及ぼす入浴の影響（ラットを約 40 $^{\circ}$ Cの温湯に 10 分間入浴）を検討したところ、入浴直前の血漿中放射能濃度に対する入浴後の血漿中放射能濃度の最大値は製剤貼付中の入浴において 1.33 倍、製剤剥離直後の入浴において 1.17 倍（いずれも入浴開始後 5 分）であった。



テープ剤を貼付した状態で入浴させたときの血漿中放射能濃度推移  
(平均値+標準偏差、各時点n=6)



テープ剤剥離直後に入浴させたときの血漿中放射能濃度推移  
(平均値+標準偏差、各時点 n=6)

### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

がん疼痛患者を対象とした5試験<sup>3,4,5,6,9</sup>におけるがん疼痛患者169例及び第Ⅲ相長期投与試験における非がん性慢性疼痛患者149例を解析対象とした。なお、本解析では本剤を24時間投与したときの血清中フェンタニル濃度データを用いた。72時間投与の場合、投与後24時間までのデータを採用した。

PPK（母集団薬物動態）モデルには、CL/F（見かけのクリアランス）及びF（胸部に対する相対的生物学的利用率）に個体間変動を仮定した1次吸収及び吸収のラグタイムを含む1-コンパートメントモデルを用いた。

PPKパラメータの共変量候補として、体重、性別、年齢、疾患（非がん性慢性疼痛及びがん疼痛患者）の違い、投与部位、CYP3A4阻害薬及び誘導薬、BIL及びALBの影響を検討した結果、CYP3A4誘導薬の併用がCL/F、投与部位がFの共変量として選択された。

Fに対する投与部位の影響を検討したところ、腹部、上腕部、大腿部及びその他の部位への投与時の血清中フェンタニル濃度は胸部投与時に比べ、それぞれ1.15、1.32、1.05及び1.29倍になることが推測された。

このことより、投与部位を変更した場合、同じ部位への長期使用時に比べて血清中フェンタニル濃度の変動が一時的に大きくなることが推測された。しかし、その変動は各部位で同じ部位に長期使用した際の濃度の差の範囲内であり、安全性及び有効性に影響を与える可能性は低いものと考えられたことから、胸部、腹部、上腕部及び大腿部等を投与部位として選択可能であると考えられた。

CL/Fに対するCYP3A4誘導薬併用の影響を検討したところ、CL/FはCYP3A4誘導薬併用時に、1.24倍になることが推測された。

本剤の臨床試験においてはCYP3A4誘導薬併用時の有効性及び安全性に問題はなかったと考えられたが、CYP3A4誘導薬併用時にはフェンタニルの血中濃度が低下することから、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性が考えられた。

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

#### 4. 吸収

1)吸収部位：皮膚

2)吸収率

成人<sup>9)</sup>

本剤を成人のがん疼痛患者14例に1日1回9日間反復貼付し、最終剥離後製剤中に含まれるフェンタニルクエン酸塩残存量より算出した吸収率は2mgで63.1±19.4%（平均値±標準偏差）であった。

小児<sup>32)</sup>

本剤を小児（2～19歳）がん疼痛患者10例（2～5歳：3例、6～19歳：7例）に1日1回反復投与し、使用済み治験薬中薬物残存量よりフェンタニルクエン酸塩の推定薬物吸収率について算出した。

推定薬物吸収率（平均値）について年齢及び投与量別に小児と成人で比較した結果、「2～5歳」で71.6～81.2%、「6～19歳」で64.1～77.9%、「成人」で63.1%であり、2～5歳において、その他の年齢より推定薬物吸収率が高い傾向を示した。

年齢及び投与量別にみたフェンタニルクエン酸塩の推定薬物吸収率の記述統計量

年齢 (歳)	投与量 (mg)	患者数	データ数	フェンタニルクエン酸塩の推定薬物吸収率 (%)					
				平均値	標準偏差	CV%	中央値	最小値	最大値
2～5	0.5	1	2	76.8	8.6	11.2	76.8	70.7	82.9
	1	1	3	71.6	10.9	15.2	71.8	60.6	82.4
	2	2	2	81.2	0.7	0.8	81.2	80.7	81.6
6～19	0.5	3	11	66.8	7.0	10.5	67.6	57.4	76.4
	1	2	3	64.1	12.5	19.5	69.1	49.9	73.4
	2	2	3	77.9	3.4	4.3	78.5	74.3	80.9
全体(小児)	0.5	4	13	68.3	7.9	11.5	69.5	57.4	82.9
	1	3	6	67.9	11.3	16.6	70.4	49.9	82.4
	2	4	5	79.2	3.0	3.8	80.7	74.3	81.6
成人	2	10	10	63.1	19.4	30.8	64.5	38.3	97.5

成人は薬物動態および薬力学検討試験(HI群)のみを対象とした。

3)吸収の部位差

該当資料なし

<参考：in vitro><sup>33)</sup>

in vitroでのヒト正常皮膚（胸部、腹部、上腕部及び大腿部）におけるフェンタニルの24時間までの累積透過量及び最大透過速度を検討した結果、胸部とそれ以外の部位（腹部、上腕部及び大腿部）で有意差は認められず、いずれの部位においても同程度の皮膚透過性を示した。

皮膚の部位	24時間までの累積透過量* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	最大透過速度* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )
胸部	44.3 ± 19.3	2.83 ± 1.33
腹部	42.0 ± 18.3	2.41 ± 1.02
上腕部	47.1 ± 17.8	3.00 ± 1.20
大腿部	42.2 ± 20.8	3.19 ± 2.08

\*：フェンタニルとしての値

平均値±標準偏差、n=6

4)腸管循環

該当資料なし

<参考：ラット><sup>34)</sup>

ラットに [<sup>14</sup>C] フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤（フェンタニルクエン酸塩として100 $\mu\text{g}$ 含有）を単回経皮投与したとき、投与後48時間までの胆汁中に投与量の20.6%の放射能が排泄され、その約70%が腸管から再吸収された。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>35)</sup>

[<sup>14</sup>C] フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤（フェンタニルクエン酸塩として 100 $\mu$ g 含有）をラット背部皮膚に単回経皮投与（24 時間貼付）したときの大脳、小脳及び延髄中放射能濃度は、投与後 1 時間から 24 時間にわたって血漿中放射能濃度とほぼ同様の濃度で推移した。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>36)</sup>

妊娠 12 日目及び 19 日目のラットに [<sup>3</sup>H] フェンタニルを 0.2mg/kg 単回皮下投与したとき、検討したすべての組織中放射能濃度が  $C_{max}$  を示す投与後 1 時間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 1.5～2 倍であり、その後、母動物の血液中放射能濃度より速いかあるいはおおむね平行に消失したと報告されている。

### (3) 乳汁への移行性

乳汁移行性（外国人）<sup>37)</sup>

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

<参考：ラット><sup>36)</sup>

哺育中のラットに [<sup>3</sup>H] フェンタニルを 0.2mg/kg 単回皮下投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 4 倍であり、血漿中放射能濃度とおおむね平行に低下したと報告されている。

### (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><sup>34,38)</sup>

ラットの背部皮膚に [<sup>14</sup>C] フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤（フェンタニルクエン酸塩として 100 $\mu$ g 含有）を単回経皮投与（24 時間貼付）したとき、投与後 6 時間の組織中放射能は投与部位皮膚が最も高く、次いで小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺の順に高く、血漿の 10 倍以上の濃度を示した。

その他の多くの組織も血漿より高濃度を示しており、血漿と同程度の濃度を示した組織は、血液、大脳及び脊髄であった。

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：in vitro><sup>34)</sup>

in vitro におけるヒト血漿蛋白結合率は 89.1～90.0%であった（超遠心分離法：1～20ng/mL）

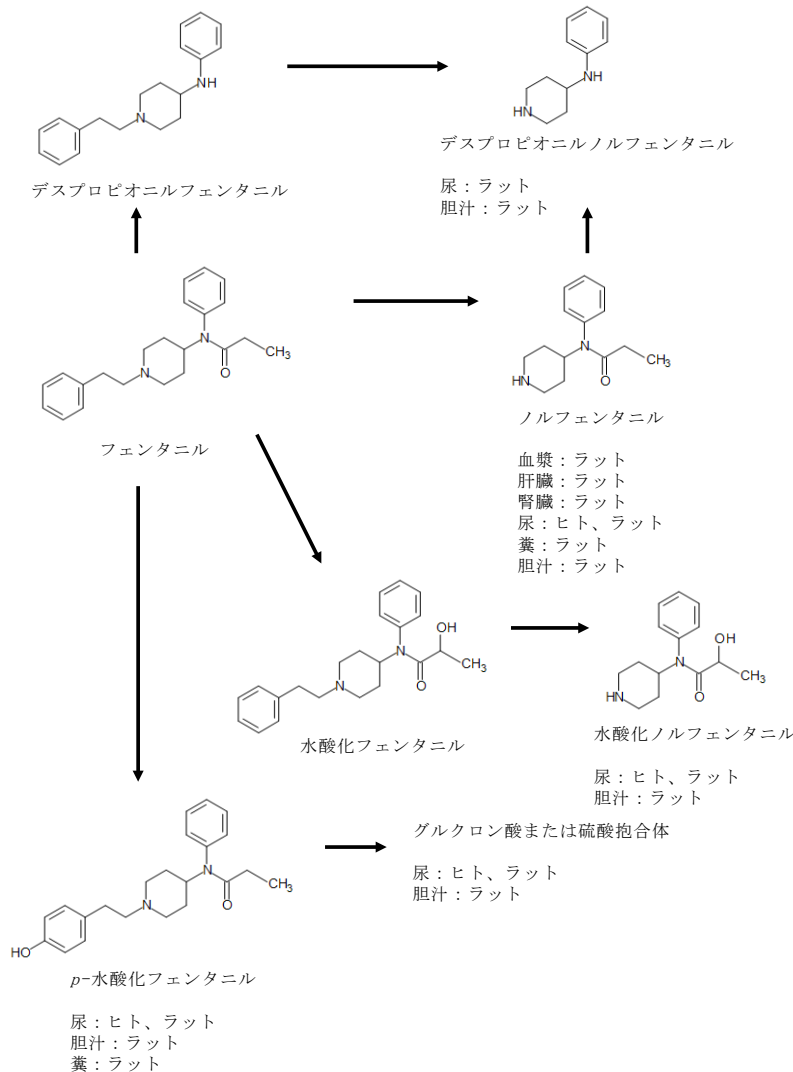
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

主たる代謝経路はノルフェンタニルを生成する酸化的 *N*-脱アルキル化である。マイナーな経路として芳香環やプロピオニル側鎖の水酸化、芳香環水酸化後の抱合反応がある。

<参考：in vitro><sup>39)</sup>

ヒトの皮膚ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝試験でフェンタニルは代謝を受けないことから、フェンタニルは皮膚中では代謝されないと報告されている。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

<参考：in vitro><sup>40,41)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、フェンタニルからノルフェンタニルへの代謝に CYP3A4 が関与していることが報告されている。主たる代謝経路はノルフェンタニルを生成する酸化的 *N*-脱アルキル化である。マイナーな経路として芳香環やプロピオニル側鎖の水酸化、芳香環水酸化後の抱合反応がある。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<参考：モルモット><sup>42)</sup>

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。

### 7. 排泄

#### 1)排泄部位及び経路

尿中及び糞中

#### 2)排泄率

##### 1. 単回貼付<sup>4)</sup>

がん疼痛患者に本剤を72時間単回貼付したときの剥離後製剤中の薬物残存量から算出した吸収量に対する尿中累積排泄率（フェンタニルと主な代謝物の合計量）の平均値は2mg群で30.20%、4mg群で30.46%、8mg群で35.30%であった。

注）本剤の承認された投与方法は1日（約24時間）貼付である。

<参考：ラット><sup>34,38)</sup>

SD系雄性ラット背部正常皮膚及び損傷皮膚に [<sup>14</sup>C] フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤（フェンタニルクエン酸塩として100μg含有）を単回経皮投与（24時間貼付）したとき、正常皮膚ラットでは、投与後168時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の32.9%及び17.5%が排泄され、損傷皮膚ラットでは、投与後72時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の52.0%及び38.9%が排泄され、いずれも貼付後48時間（製剤剥離後24時間）までにほぼ終了した。投与後24時間に回収された製剤中には、正常皮膚ラットでは投与量の41.7%、損傷皮膚ラットでは5.53%の放射能が残存していた。

##### 2. 反復貼付<sup>5)</sup>

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

#### 3)排泄速度

該当資料なし

### 8. トランスポーターに関する情報

フェンタニルは、モルヒネと同様に P-糖タンパク質（P-gp）欠損マウスを用いた脳灌流実験やベラパミルによる阻害実験等から、P-gp の基質になることが知られている。また、ラットを用いた薬物動態や薬効薬理試験から、血液脳関門におけるフェンタニルの取り込み輸送に有機アニオン輸送ポリペプチド（OATPs）の関与が示唆されている<sup>43,44,45,46)</sup>。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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]

（解説）

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ことから設定した。また、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項において、本剤貼付開始後に発現した発熱のほか、激しい運動に対して注意喚起している。

類薬で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<sup>47)</sup>されていること、海外において熱源が貼付部位に直接接触し、呼吸抑制が生じた症例が報告<sup>48,49)</sup>されていることから、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けることを記載した。

なお、本剤剥離直後に入浴させたラットで、投与部位皮膚からの全身循環血中への移行がわずかに促進されることが示唆された（「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。このことから、本剤を剥離した後も、入浴により、皮膚に貯留している薬剤の吸収が促進される可能性が考えられるので注意が必要である。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

（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、本剤の貼付により過敏症を起こす可能性があるため、使用しないこと。

国内臨床試験では過敏症の報告はないが、製造販売後にアナフィラキシーの報告があり「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項に「ショック、アナフィラキシー」を記載した。

2.2 [VIII.7.(1)併用禁忌とその理由参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 〈効能共通〉

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

8.2 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者及び保護者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者及び保護者等に指導すること。[14.1.3、14.1.6、14.1.7、14.2.1-14.2.10、14.3.1-14.3.3参照]

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

8.4 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。また、本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、本剤の投与開始後は悪心、嘔吐等の副作用に十分注意すること。さらに、本剤は血中濃度が徐々に上昇するため、少なくとも投与開始後数日間、傾眠の発現に注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行い、過量投与とならないよう慎重に使用すること。

- 8.5 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。〔11.1.3参照〕
- 8.6 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。特に本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、呼吸抑制等の副作用に十分注意すること。
- 8.7 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。〔9.1.6、11.1.3参照〕
- 8.8 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。〔11.1.3参照〕
- 8.9 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。
- 8.10 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぼ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。〔1、9.1.5参照〕
- 8.11 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 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疼痛又は慢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。
- 8.2 本剤は医療用麻薬であるため、安全性及び麻薬管理に関する、患者及び保護者等への説明を徹底する必要があることから設定した。  
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、本剤使用時の安全性確保を図るため設定した。〔「VIII.11.適用上の注意」の項参照〕
- 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。〔「VIII.10.過量投与」の項参照〕
- 8.4 類薬において、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現したとの報告がある。また、オピオイド鎮痛剤未使用患者において、本剤の投与開始後に悪心、嘔吐等の副作用がみられた。さらに、本剤は投与開始数日間にわたって徐々に血中濃度が上昇するため、オピオイド鎮痛剤未使用患者において過量投与とならないよう患者の状態を十分観察するために設定した。
- 8.5 国内臨床試験において本剤使用前の他のオピオイド鎮痛剤を投与中止した際に悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候が認められていることから設定した。  
退薬症候の症状、本剤の中止・減量方法については、〔「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照〕。  
なお、海外における類薬の退薬症候の発現率は0.1%との報告<sup>50)</sup>がある。
- 8.6 増量する場合の副作用発現に関し、注意を喚起した。増量により眠気、嘔気、嘔吐等がみられることがある。また、過量投与による呼吸抑制の発現に注意すること。特にオピオイド鎮痛剤未使用患者は増量後の呼吸抑制の発現に注意喚起が必要と判断し設定した。
- 8.7 動物実験にて、精神及び身体依存形成が報告されている。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可能性があることから設定した。〔「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照〕
- 8.8 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。〔「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照〕
- 8.9 本剤剥離後の、血清中フェンタニル濃度の減少は緩徐であり、血清中濃度が50%に減少するのに17時間以上(16.75～45.07時間)かかるため、重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。〔「V.4.用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

8.10 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ことから設定した。[「VIII.1.警告内容とその理由」の項及び「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照]

「慎重投与内容とその理由」6)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、本剤貼付開始後に発現した発熱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喚起している。

類薬で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<sup>47)</sup>されている。海外においては熱源がフェンタニル経皮吸収型製剤貼付部位に直接接触して発現した呼吸抑制が報告されている<sup>48,49)</sup>。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り扱いについては、十分な注意が必要であると考え設定した。

ラットを用いて入浴の影響について検討した結果、本剤を貼付した状態で40℃の温湯に入浴させた場合に、一過性の血漿中濃度の上昇が確認されたことから、ヒトにおいても温度上昇による吸収への影響の可能性が考えられる。

なお、本剤剥離後もしばらくの間は本剤の有効成分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よう患者及び保護者等に指導すること。

8.11 国内臨床試験において眠気、めまいが認められている。本剤の中樞神経抑制作用により眠気、めまいが生じる可能性があることから、本剤使用中の患者を自動車の運転等危険を伴う機械の操作は従事させるべきでないと考えられることから設定した。[「VIII.8.(2)その他の副作用」の参照]

8.12 本剤による治療は、がん疼痛や慢性疼痛に対する原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.2 喘息患者

気管支収縮を起こすおそれがある。

##### 9.1.3 徐脈性不整脈のある患者

徐脈を助長させるおそれがある。

##### 9.1.4 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者

呼吸抑制を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.5 40℃以上の発熱が認められる患者

本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。[1、8.10 参照]

##### 9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい [8.7、11.1.3 参照]

(解説)

9.1.1 オピオイド鎮痛剤は、呼吸抑制作用があるため設定した。[「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照]

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。

フェンタニルはヒスタミン遊離作用が少ないと言われているが、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との報告がある。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<sup>51)</sup>。

9.1.3 本剤は、徐脈を引き起こす可能性があるため設定した。[「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照]

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炎、慢性硬膜下血腫等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いと考えられる。

また呼吸中枢の二酸化炭素への反応性の低下による二酸化炭素の蓄積や呼吸抑制の結果として脳血管が拡張し、頭蓋内圧がさらに上昇する危険性がある<sup>52)</sup>。

9.1.5 ラットを用いて入浴の影響について検討した結果、本剤を貼付した状態で40°Cの温湯に入浴させた場合及び本剤剥離直後に40°Cの温湯に入浴させた場合に、一過性の血漿中濃度の上昇が観察されたことから、ヒトにおいても皮膚温上昇による吸収への影響の可能性が考えられたため、設定した。

〔VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照]

温度の上昇により吸収量が増加すると、過量投与となり死に至るおそれがある。〔VIII.5.重要な基本的注意とその理由〕の項参照]

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。〔VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状〕の項参照]

## (2) 腎機能障害患者

### 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。

(解説)

本剤は腎にて排泄されるため、腎機能障害のある患者ではフェンタニルの排泄が遅延し、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。

・腎機能障害のある患者

海外で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みられたとの報告がある<sup>53)</sup>。

## (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。

(解説)

本剤は肝にて代謝されるため、肝機能障害のある患者ではフェンタニルの代謝が遅延し、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。

・肝機能障害のある患者

ヘアレスマウス及びヒトの皮膚を用いた *in vitro* 代謝試験でフェンタニルは皮膚中では代謝されないことが報告されており<sup>39)</sup>、経皮投与後、フェンタニルは主に肝臓で代謝されると考えられる。なお、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* での検討より、フェンタニルから主代謝物であるノルフェンタニルへの代謝に CYP3A4 が主に関与することが知られている。

## (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使用すること。フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている<sup>54)</sup>。〔11.1.3、16.3.2 参照〕

(解説)

本剤のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験にて、フェンタニルクエン酸塩として 320、650 及び 1300µg/kg に相当する投与量で、雌ラットに妊娠 7 日から妊娠 17 日まで投与した結果、650 及び 1300µg/kg 群において胚・胎児死亡率が高値傾向を示し、生存胎児数が低値傾向を示したことから設定した。また、ヒトにおいて、妊娠初期にフェンタニル注射剤を投与したとき胎盤通過が認められたこと<sup>55)</sup>、妊娠中にフェンタニル経皮吸収型製剤を長期間貼付し、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<sup>56)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている<sup>37)</sup>。[16.3.3参照]

(解説)

分娩中にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルが乳汁へ移行するとの報告があることから設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

#### 〈がん疼痛〉

9.7.1 6歳未満又は体重20kg未満の小児では傾眠の発現により注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行うこと。小児がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、傾眠の発現割合は2～5歳で75.0% (3/4例)、6～19歳で0% (0/7例)、体重20kg未満で50.0% (3/6例)、20kg以上で0% (0/5例)であり、6歳未満又は体重20kg未満の小児における傾眠の発現割合は、成人がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験における傾眠の発現割合(12.0% (49/408例))よりも高かった<sup>18,57)</sup>。[7.1.1参照]

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

#### 〈慢性疼痛〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験にて、有害事象「傾眠」の発現割合は、2～5歳で75.0% (3/4例)、6～19歳で0% (0/7例)であった。また、体重が20kg未満の小児50.0% (3/6例)、体重が20kg以上の小児0% (0/5例)であったため、6歳未満又は体重が20kg未満の小児に関する注意喚起を設定した。

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

9.7.3 小児がん疼痛患者を対象とした臨床試験実施に伴い、小児慢性疼痛の臨床試験の実施状況を記載した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。フェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている<sup>58)</sup>。

(解説)

高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されているため設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(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 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール フルコナゾール 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	フェンタニルの AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

（解説）

＜中枢神経抑制剤＞

オピオイド鎮痛剤の中枢神経抑制作用は、フェノチアジン等の中枢神経抑制剤や三環系抗うつ剤等との併用により相加的に増強することが知られている<sup>22)</sup>。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等慎重に使用すること。

また、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をすること。

＜セロトニン作用薬＞

セロトニン作用薬との併用により相加的に作用が増強すると知られている。セロトニン作用薬と本剤を併用する際は、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）の発現に注意しながら慎重に投与すること。

フェンタニル貼付剤とセロトニン作用薬との併用により、セロトニン症候群の発現が報告されている<sup>59,60,61,62)</sup>。

＜CYP3A4阻害作用又は誘導作用を有する薬剤＞

フェンタニルの代謝にはCYP3A4が関与しているため<sup>38)</sup>、薬物代謝酵素の分子種を記載した。

主な鎮静性抗ヒスタミン剤：

ジフェンヒドラミン塩酸塩	ジフェニルピラリン塩酸塩	オキサトミド
クレマスチンフマル酸塩	クロルフェニラミンマレイン酸塩	トリプロリジン塩酸塩
アリメマジン酒石酸塩	プロメタジン塩酸塩	ホモクロルシクリジン塩酸塩
ヒドロキシジン塩酸塩	シプロヘプタジン塩酸塩水和物	ケトチフェンフマル酸塩
アゼラスチン塩酸塩	メキタジン 等	

主なオピオイド系薬剤：

アヘン末、アヘン散、アヘンチンキ	アヘン・トコン散	アヘンアルカロイド塩酸塩
アヘンアルカロイド塩酸塩・アトロピン硫酸塩水和物	アヘンアルカロイド塩酸塩・スコポラミン臭化水素酸塩水和物	モルヒネ塩酸塩水和物
モルヒネ硫酸塩水和物	モルヒネ塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物	エチルモルヒネ塩酸塩水和物
オキシコドン塩酸塩水和物	オキシコドン塩酸塩水和物・ヒドロコタルニン塩酸塩水和物	オキシコドン塩酸塩水和物・ヒドロコタルニン塩酸塩水和物・アトロピン硫酸塩水和物
コデインリン酸塩水和物	ジヒドロコデインリン酸塩	フェンタニル 等

主なセロトニン作用薬：

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)	フルボキサミンマレイン酸塩
	パロキセチン塩酸塩水和物
	セルトラリン塩酸塩
	エスシタロプラムシウ酸塩
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI)	ミルナシプラン塩酸塩
	デュロキセチン塩酸塩
モノアミン酸化酵素阻害剤	セレギリン塩酸塩

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用中を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 呼吸抑制 (0.5%<sup>注)</sup>)

無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、使用中を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効である。[8.3、9.1.1、9.1.4 参照]

##### 11.1.2 意識障害 (0.2%<sup>注)</sup>)

意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがある。

##### 11.1.3 依存性 (頻度不明)

連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。[8.5、8.7、8.8、9.1.6、9.5 参照]

##### 11.1.4 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

##### 11.1.5 痙攣 (頻度不明)

間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがある。

注) 発現頻度はがん疼痛の試験成績に基づく。

(解説)

11.1.1 痛みの強さに相応した量のオピオイド鎮痛剤が投与されている場合、オピオイド鎮痛剤によって臨床的に問題とすべき呼吸抑制が発生することは稀と言われているが<sup>63)</sup>、患者によって呼吸抑制が発現することがある。本剤のがん疼痛の患者を対象とした国内臨床試験における「呼吸抑制」

の発現頻度は0.5% (2/413例)であった。海外でもフェンタニルによる呼吸抑制<sup>64)</sup>が報告されている。

オピオイド鎮痛剤による呼吸抑制は、延髄の呼吸中枢への直接作用によるもので、血液中の二酸化炭素の増加に対する呼吸中枢の反応性を低下させることによると考えられている。また、呼吸リズムを調節する脳橋及び延髄中枢を抑制し、延髄呼吸中枢の電氣的刺激に対する反応性を低下させることが知られている。オピオイドは、呼吸数、分時呼吸量及び1回換気量を抑制するとされている<sup>65)</sup>。

呼吸抑制は、呼吸機能障害のある患者や中枢神経抑制剤との併用では危険性が高まるので慎重に使用すること。呼吸抑制に対する処置については、「VIII.10.過量投与」の項参照。

なお、本剤の慢性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験において、呼吸抑制の報告はなかった。

11.1.2 意識レベルの低下等意識障害の発現が報告されている。本剤のがん疼痛の患者を対象とした国内臨床試験における「意識障害」の発現頻度は0.2% (1/413例)であった。

なお、本剤の慢性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験において、意識障害の報告はなかった。

11.1.3 オピオイド鎮痛剤では一般に反復投与により薬物依存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。

退薬症候の症状、本剤の中止・減量方法等については、「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項、他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え時に発現した退薬症候症例については、「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照。

オピオイド鎮痛剤のがん疼痛治療においては、身体的依存(退薬症候)は生じるが精神的依存はまれであったとの報告<sup>66)</sup>があり、医学的に管理された状況では、自己投与による過量投与や薬物依存の危険性はないという意見<sup>67)</sup>がある。また、WHOでは「身体的依存がオピオイド鎮痛剤の効果的な使用の妨げとなることは無い」<sup>63)</sup>としており、フェンタニルクエン酸塩ががん疼痛に対して適切に処方された場合、臨床的に問題となる薬物依存はほとんど認められないと考えられる。疼痛存在下で精神的依存が形成されにくくなる機序として、 $\kappa$ 受容体の活性化が考えられている。 $\kappa$ 受容体と $\mu$ 受容体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。オピオイドが $\mu$ 受容体を介してGABA神経系を抑制することにより中脳辺縁ドパミン神経系が活性化され、ドパミンの過剰遊離が起これ、精神的依存が形成されると考えられている。一方、疼痛存在下ではダイノルフィン神経系が活性化され、内因性 $\kappa$ 受容体作動性物質であるダイノルフィンの遊離が促進され、その結果ドパミン遊離が抑制され、精神的依存が形成されにくくなると推察されている<sup>68)</sup>。

オピオイド鎮痛剤は誤用・乱用といった不適正な使用を行うことにより、過量投与や死亡に至る可能性がある。慢性疼痛治療においては、特にこれらを防止するため十分に観察を行う必要がある。

なお、本剤のがん疼痛及び慢性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験において、依存症の報告はないが、製造販売後には報告があった。オピオイド特有の症状であることから注意喚起をしている。

11.1.4 ショック及びアナフィラキシーは本剤のがん疼痛及び慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における報告はないが、製造販売後に本剤の使用によるアナフィラキシーの報告があり、注意喚起をしている。

11.1.5 本剤のがん疼痛の患者を対象とした国内臨床試験及び慢性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験における報告はないが、痙攣について製造販売後に報告された副作用があり、注意喚起している。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用 (がん疼痛)				
頻度 種類	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、不眠、 譫妄	幻覚、気分変動	健忘、不安、易刺激性、 振戦、不快気分、感覚 鈍麻、アカシジア、失 見当識、構語障害、悪 夢
循環器			上室性期外収縮	血圧上昇、動悸、心房 細動、徐脈
皮膚	貼付部位のそう痒感	そう痒、貼付部位の紅 斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚 炎、湿疹、じん麻疹、 貼付部位の湿疹
呼吸器			咽頭痛、呼吸困難	過換気、口腔咽頭不快 感
消化器	悪心、嘔吐、便秘	下痢、食欲不振	胃部不快感、腹部膨満 感、胃炎、腹痛、味覚 異常	腹部不快感、消化不 良、口内炎、憩室炎
肝臓		ALT、AST、 $\gamma$ -GTP、 AL-Pの上昇	ビリルビン上昇	
腎臓		尿蛋白	排尿困難、BUN上昇	クレアチニン上昇
血液		好中球増加、単球増 加、白血球数増加	リンパ球減少、白血球 数減少、血小板数増 加、好酸球増加、	
その他		倦怠感、発熱	発汗、しゃっくり、血 中カリウム減少	口渇、薬剤離脱症候 群、異常感、末梢性浮 腫、血中カリウム増 加、鼻咽頭炎、悪寒、 胸部不快感、高血圧、 筋痙縮、耳鳴、挫傷

〈慢性疼痛〉				
頻度 種類	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠 (23.9%)、めまい	頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦	不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢	譫妄、幻覚、気分変動、健忘
循環器				血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈
皮膚	貼付部位のそう痒感	そう痒、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、じん麻疹、貼付部位の湿疹	紅斑
呼吸器			呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感	咽頭痛
消化器	悪心 (21.7%)、嘔吐、便秘、食欲不振	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎	胃部不快感、腹部膨満感、胃炎、味覚異常
肝臓		AL-P上昇	γ-GTP増加	ALT、AST、ビリルビンの上昇
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	排尿困難	尿蛋白
血液		リンパ球減少、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加	血小板数増加	
その他	薬剤離脱症候群	倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷	しゃっくり

(解説)

国内臨床試験において発現が認められた主な副作用を、5%以上、1～5%、1%未満、頻度不明の頻度別に記載した。また、製造販売後に国内で報告された副作用及び類薬の安全性情報等を参考に、特に注意喚起すべきであると考えられた副作用については、頻度不明として示した。

また、各適応症以外の臨床試験または製造販売後に国内で報告された副作用についても頻度不明として示した。

<精神神経系>

・傾眠 (69,70,71,72)

オピオイド鎮痛剤による眠気は、投与開始初期や増量時に出現することが多く、ほとんどが数日で耐性を生じる。疼痛の軽減により睡眠不足や疲労から開放された結果、眠気が現れることもあるが、この場合は名前を呼んだり軽い刺激を与えたりすることで覚醒し、覚醒後には正常な会話が可能であり、見当識障害や意識の混濁を伴わないと言われている。

なお、痛みがなく、強い眠気があり正常な会話が困難であったり、縮瞳や呼吸数減少が認められたりした場合には、過量投与による眠気の可能性がある。過量投与が疑われたら、本剤を減量すること。モルヒネ製剤では、このような場合には、20～30%減量することが推奨されている。

・めまい

めまいやふらつきは投与初期に発現しやすいと言われている<sup>71)</sup>。発現機序は、前庭神経・前庭神経核等の前庭経路のいずれかの部分の障害に起因するとされており、耳鳴りを伴うこともある。

特定の薬剤による対策はないので、ほとんどが投与開始時や増量時から数日間耐性ができることを患者や家族に伝えて安心してもらい、歩行時や起立時等の不安定なときには介護を行う等、怪我に注意を払うよう指導すること。

- ・不眠、幻覚、気分変動

オピオイド鎮痛剤による、気分変動等の機序は明らかにされていない。

不眠は退薬症候の初期症状としてあらわれることがあるので<sup>73)</sup>、オピオイド鎮痛剤からの切り替え直後並びに本剤の減量時の場合は退薬症候の可能性を検討すること。

オピオイド鎮痛剤によるこれら精神症状の発現頻度は数%と言われており、投与量が多い場合や高齢者、脳腫瘍のある患者に出現しやすい傾向がある<sup>71)</sup>。

本剤投与によりこれらの症状が発現したと考えられたら、退薬症候に注意しながら漸減や中止を行うか、抗精神病薬等の投与を行うこと。

- ・譫妄

癌の進行に伴い全身症状が悪化して発現したと考えられる場合もあるが、本剤によると考えられたら、退薬症候に注意しながら漸減や中止を行うか、抗精神病薬等の投与を行うこと。高齢者、電解質異常、頭蓋内に器質的疾患が見られる場合等に発生頻度が増すとされている<sup>73)</sup>。

- ・頭痛

機序は不明であるが、頭痛は頭蓋内外の血管拡張によって生じている可能性がある。

脳腫瘍や脳血管障害等のある患者の場合には、頭蓋内圧亢進による発現の可能性を検討すること。呼吸中枢の二酸化炭素の増加に対する反応性の低下により、二酸化炭素の蓄積や呼吸抑制の結果として脳血管が拡張し、頭蓋内圧が上昇すると考えられている<sup>74)</sup>。

#### <循環器>

- ・血圧上昇

血圧上昇が退薬症候としてあらわれることがあるので、オピオイド鎮痛剤からの切り替え直後並びに本剤の減量時の場合は退薬症候の可能性を検討すること。

- ・徐脈

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<sup>75)</sup>。

#### <皮膚>

- ・貼付部位の痒痒感、発疹、貼付部位の紅斑

本剤の局所刺激性について、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験を実施し、それぞれ軽度刺激物、皮膚累積刺激性はないとの結果が得られているが、過敏症の可能性があれば、退薬症候に注意しながら使用を中止すること。[「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項参照]

#### <消化器>

- ・悪心、嘔吐

オピオイド鎮痛剤による悪心、嘔吐の発現機序としては、①第四脳室にある化学受容器引き金帯 (CTZ) を直接刺激し、その刺激が嘔吐中枢 (VC) に伝わり嘔吐を引き起こす。②前庭器を介して CTZ を間接的に刺激し、VC に伝達される。③胃前庭部の緊張により運動性が低下し、胃内容物の停留が生じ、圧増大が求心性神経を介して CTZ、VC を刺激する等が考えられる。

悪心、嘔吐は投与初期や増量時、歩行時に多くみられるが、投与量が適正である場合、連用により耐性が生じ、2週間程度で、殆どの患者で症状が消失すると言われている<sup>74)</sup>。

予防的対策として、日常生活を工夫する（刺激や匂いの強い食物を避ける、気分転換を図る、リラックスできる環境を整える等）、制吐剤（抗ドパミン剤、抗ヒスタミン剤、消化管運動改善剤等）の予防的投与が考えられる。

- ・便秘<sup>71,73,74)</sup>

腸管の蠕動運動の低下及び肛門括約筋の緊張を高めるためと考えられている。オピオイド鎮痛剤による便秘は高い頻度で発現するが、耐性を生じることはほとんどなく、また日常生活の工夫（運動、水分・繊維の多い食物摂取）で改善されない場合が多いと言われている。緩下剤はセンナ等の大腸刺激性下剤や酸化マグネシウム等の塩類緩下剤等、作用の異なる緩下剤を併用すると効果的と言われている。

便秘が続くと、食欲不振、腹痛、腹部膨満感が現れ、対処しないと宿便や麻痺性イレウスにまで進展することがあり、このような状況にならないように緩下剤を予防的に用いることが重要である。

- 下痢

他のオピオイド鎮痛剤投与時に下剤を併用している患者で他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた直後に認められているようであれば、便秘が軽減したにもかかわらず下剤の投与量を減量しなかったために生じている可能性がある。切り替え直後は患者の便の変化に注意すること。

下痢は退薬症候としてあらわれることもあるので<sup>73)</sup>、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え直後並びに本剤の減量時の場合は退薬症候の可能性を検討すること。

<その他>

- 倦怠感

倦怠感は、癌の進行に伴う電解質の異常、肝不全等の臓器不全、抑うつ、不安等複数の因子が関連して発現することがある。また放射線照射や化学療法の副作用として発現することもある<sup>76)</sup>。

オピオイド鎮痛剤による倦怠感は、退薬症候の初期症状としてあらわれることがあるので<sup>73)</sup>、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え直後並びに本剤の減量時に認められている場合は退薬症候の可能性を検討すること。

- 発熱

オピオイド鎮痛剤は、視床下部性温熱調節機構の平衡点を変化させ、通常は体温を軽度低下させるが、長期間の大量投与では体温を上昇させることがある<sup>22)</sup>。

- 発汗

オピオイド鎮痛剤による発汗の詳細な機序は不明であるが、退薬症候の初期症状としてあらわれることがあるので<sup>73)</sup>、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え直後並びに本剤の減量時に認められている場合は退薬症候の可能性を検討すること。

- 口渇

口渇の原因には、脱水、電解質異常、加齢等による唾液腺の萎縮、頭頸部への放射線照射による唾液腺の変性、唾液分泌を抑制する薬剤の投与等が考えられる。オピオイド鎮痛剤による口腔の外分泌腺の分泌抑制によると考えられる<sup>74)</sup>。

対処方法としては、水分の摂取、唾液分泌刺激（飴をなめる、酸味のある食物の摂取）、唇及び口腔内の湿潤保持（リップクリームの塗布、氷片を口に含む）等があげられるが、電解質異常による口渇であれば、電解質バランスの正常化を行うこと。

- 薬剤離脱症候群

身体的依存とは薬物治療を突然中止することにより起こる退薬症状であり<sup>77)</sup>、本剤は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用するため、先行オピオイド鎮痛剤を中止したことによる退薬症状の発現に注意する必要がある。また、本剤の用量調整または中止時に発現する可能性がある。一般にオピオイド鎮痛剤は連用中に置ける急激な減量により、退薬症候が現れることがあるので、減量は十分に観察を行いながら、慎重に行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①がん疼痛における副作用一覧 (1/3)

対象試験	がん疼痛全体		
解析対象例数	413		
発現事象	例数	件数	発現率(%)
	236	622	57.1
心臓障害	12	12	2.9
不整脈	1	1	0.2
心房細動	1	1	0.2
右脚ブロック	2	2	0.5
動悸	2	2	0.5
洞停止	1	1	0.2
上室性期外収縮	2	2	0.5
頻脈	1	1	0.2
心室性期外収縮	2	2	0.5
眼障害	2	2	0.5
眼の異常感	2	2	0.5
胃腸障害	128	197	31.0
腹部不快感	1	1	0.2
腹部膨満	3	4	0.7
腹痛	3	3	0.7
上腹部痛	1	1	0.2
便秘	41	45	9.9
下痢	28	29	6.8
消化不良	1	2	0.2
胃炎	3	3	0.7
歯肉炎	1	1	0.2
血便排泄	1	1	0.2
麻痺性イレウス	2	2	0.5
メレナ	1	1	0.2
悪心	48	53	11.6
胃不快感	4	4	1.0
口内炎	1	1	0.2
嘔吐	43	45	10.4
心窩部不快感	1	1	0.2
全身障害および投与局所様態	70	92	16.9
適用部位紅斑	18	21	4.4
適用部位そう痒感	29	35	7.0
適用部位発疹	1	1	0.2
胸痛	1	1	0.2
異常感	1	1	0.2
倦怠感	14	16	3.4
浮腫	1	1	0.2
末梢性浮腫	2	2	0.5
末梢冷感	1	1	0.2
発熱	9	9	2.2
口渇	1	1	0.2
カテーテル留置部位紅斑	1	1	0.2
適用部位不快感	1	1	0.2
埋込み部位紅斑	1	1	0.2

①がん疼痛における副作用一覧 (2/3)

対象試験	がん疼痛全体		
解析対象例数	413		
発現事象	例数	件数	発現率(%)
	236	622	57.1
肝胆道系障害	1	1	0.2
肝障害	1	1	0.2
感染症および寄生虫症	4	5	1.0
胃腸炎	1	1	0.2
肺炎	2	2	0.5
膿性痰	1	1	0.2
化膿	1	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.2
転倒	1	1	0.2
臨床検査	51	122	12.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11	11	2.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	7	1.7
血中アルブミン減少	1	1	0.2
血中ビリルビン増加	5	5	1.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0.2
血中クレアチニン増加	2	2	0.5
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.2
血中カリウム減少	4	4	1.0
血中カリウム増加	2	2	0.5
血圧低下	2	2	0.5
血圧上昇	1	7	0.2
血中尿素増加	3	3	0.7
C-反応性蛋白増加	2	2	0.5
心電図異常	1	1	0.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	6	1.5
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.2
ヘマトクリット減少	1	1	0.2
ヘモグロビン減少	1	1	0.2
血小板数減少	1	1	0.2
総蛋白減少	1	1	0.2
赤血球数減少	1	1	0.2
呼吸数減少	1	1	0.2
白血球数減少	4	4	1.0
白血球数増加	7	7	1.7
血小板数増加	3	3	0.7
好塩基球百分率減少	1	1	0.2
好酸球百分率減少	1	1	0.2
好酸球百分率増加	3	3	0.7
好中球百分率減少	2	2	0.5
好中球百分率増加	8	9	1.9
単球百分率増加	8	8	1.9
リンパ球百分率減少	5	5	1.2
尿中蛋白陽性	7	7	1.7
尿中ウロビリルン陽性	2	2	0.5
杆状核好中球百分率増加	2	2	0.5
血中アルカリホスファターゼ増加	6	6	1.5
代謝および栄養障害	12	14	2.9
食欲不振	12	13	2.9
脱水	1	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.2
関節痛	1	1	0.2

①がん疼痛における副作用一覧 (3/3)

対象試験	がん疼痛全体		
解析対象例数	413		
発現事象	例数	件数	発現率(%)
		236	622
神経系障害	79	94	19.1
意識変容状態	1	1	0.2
意識レベルの低下	1	1	0.2
注意力障害	1	1	0.2
浮動性めまい	17	18	4.1
体位性めまい	1	1	0.2
構語障害	1	1	0.2
味覚異常	3	3	0.7
頭痛	9	9	2.2
感覚鈍麻	1	1	0.2
鎮静	2	2	0.5
傾眠	52	56	12.6
精神障害	31	35	7.5
錯乱状態	1	1	0.2
譫妄	7	7	1.7
うつ病	1	1	0.2
不快気分	2	2	0.5
幻覚	3	3	0.7
初期不眠症	1	1	0.2
不眠症	14	14	3.4
気分変動	3	3	0.7
神経過敏	1	1	0.2
離脱症候群	1	1	0.2
感情不安定	1	1	0.2
腎および尿路障害	2	2	0.5
排尿困難	1	1	0.2
尿閉	1	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	19	4.4
咳嗽	1	1	0.2
呼吸困難	4	4	1.0
鼻出血	1	1	0.2
しゃっくり	3	4	0.7
咽喉頭疼痛	5	5	1.2
呼吸抑制	2	2	0.5
鼻漏	2	2	0.5
皮膚および皮下組織障害	21	22	5.1
冷汗	1	1	0.2
接触性皮膚炎	1	1	0.2
湿疹	2	2	0.5
紅斑	2	2	0.5
多汗症	5	5	1.2
そう痒症	5	5	1.2
発疹	3	3	0.7
乾皮症	1	1	0.2
皮膚のつっぱり感	1	1	0.2
全身性そう痒症	1	1	0.2
血管障害	3	3	0.7
高血圧	1	1	0.2
ほてり	2	2	0.5

②慢性疼痛における副作用一覧 (1/3)

対象試験	慢性疼痛全体		
解析対象例数	368		
発現事象	例数	件数	発現率(%)
	244	791	66.3
心臓障害	4	4	1.1
房室ブロック	1	1	0.3
動悸	1	1	0.3
上室性期外収縮	1	1	0.3
心室性期外収縮	1	1	0.3
耳および迷路障害	8	8	2.2
耳鳴	2	2	0.5
回転性めまい	6	6	1.6
内分泌障害	1	1	0.3
性腺機能低下	1	1	0.3
眼障害	2	2	0.5
結膜炎	1	1	0.3
流涙増加	1	1	0.3
胃腸障害	149	268	40.5
腹部不快感	9	9	2.4
腹痛	2	2	0.5
下腹部痛	1	1	0.3
上腹部痛	1	1	0.3
肛門直腸障害	1	1	0.3
便秘	67	72	18.2
下痢	8	9	2.2
口内乾燥	1	1	0.3
消化不良	3	4	0.8
腸炎	1	1	0.3
変色便	1	1	0.3
胃炎	1	1	0.3
びらん性胃炎	1	1	0.3
胃腸障害	1	1	0.3
痔核	1	1	0.3
悪心	80	97	21.7
嚥下痛	1	1	0.3
流涎過多	1	1	0.3
口内炎	3	3	0.8
嘔吐	44	59	12.0
口の錯感覚	1	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	84	129	22.8
適用部位皮膚炎	9	9	2.4
適用部位紅斑	10	11	2.7
適用部位そう痒感	20	20	5.4
適用部位発疹	1	1	0.3
適用部位熱感	1	1	0.3
無力症	1	1	0.3
胸部不快感	2	2	0.5
悪寒	3	3	0.8
薬剤離脱症候群	19	20	5.2
異常感	9	10	2.4
全身性浮腫	1	1	0.3
易刺激性	5	5	1.4
倦怠感	18	19	4.9
浮腫	1	1	0.3
末梢性浮腫	5	5	1.4
発熱	3	3	0.8
口渇	9	9	2.4
適用部位小水疱	1	3	0.3
適用部位湿疹	2	3	0.5
小結節	1	1	0.3
適用部位血腫	1	1	0.3

②慢性疼痛における副作用一覧 (2/3)

対象試験	慢性疼痛全体		
解析対象例数	368		
発現事象	例数	件数	発現率(%)
	244	791	66.3
感染症および寄生虫症	8	8	2.2
憩室炎	2	2	0.5
鼻咽頭炎	4	4	1.1
咽頭炎	1	1	0.3
口腔ヘルペス	1	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1.1
凍瘡	1	1	0.3
擦過傷	1	1	0.3
挫傷	2	2	0.5
臨床検査	52	96	14.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.5
血中アルブミン減少	1	1	0.3
血中ビリルビン増加	2	2	0.5
血中クロール増加	1	1	0.3
血中クレアチニン増加	5	6	1.4
血中カリウム減少	3	3	0.8
血中カリウム増加	4	4	1.1
血圧低下	1	1	0.3
血圧上昇	1	1	0.3
血中尿素増加	12	12	3.3
C-反応性蛋白増加	2	2	0.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	0.8
尿中ブドウ糖陽性	2	2	0.5
ヘマトクリット減少	2	2	0.5
ヘモグロビン減少	2	2	0.5
総蛋白減少	2	2	0.5
赤血球数減少	1	1	0.3
呼吸数減少	1	1	0.3
体重減少	1	1	0.3
白血球数減少	4	5	1.1
白血球数増加	6	6	1.6
血小板数増加	3	3	0.8
好酸球百分率増加	4	4	1.1
好中球百分率減少	1	1	0.3
好中球百分率増加	6	6	1.6
単球百分率増加	5	6	1.4
リンパ球百分率減少	8	8	2.2
尿中蛋白陽性	2	2	0.5
血中アルカリホスファターゼ増加	4	4	1.1
代謝および栄養障害	21	21	5.7
糖尿病	1	1	0.3
食欲減退	20	20	5.4
筋骨格系および結合組織障害	5	6	1.4
側腹部痛	1	1	0.3
筋痙縮	2	3	0.5
滑液嚢腫	1	1	0.3
脊椎炎	1	1	0.3

②慢性疼痛における副作用一覧 (3/3)

対象試験	慢性疼痛全体		
解析対象例数	368		
発現事象	例数	件数	発現率(%)
	244	791	66.3
神経系障害	116	161	31.5
アカシジア	2	2	0.5
自律神経失調	1	1	0.3
両麻痺	1	1	0.3
注意力障害	1	1	0.3
浮動性めまい	32	38	8.7
体位性めまい	1	1	0.3
異常感覚	1	1	0.3
構語障害	2	2	0.5
頭痛	9	12	2.4
感覚鈍麻	3	3	0.8
片頭痛	1	1	0.3
傾眠	88	93	23.9
振戦	5	5	1.4
精神障害	24	27	6.5
不安	5	5	1.4
うつ病	1	1	0.3
失見当識	2	2	0.5
不快気分	3	3	0.8
不眠症	7	7	1.9
中期不眠症	2	3	0.5
悪夢	2	2	0.5
落ち着きのなさ	1	1	0.3
睡眠障害	1	1	0.3
不安障害	2	2	0.5
腎および尿路障害	4	4	1.1
排尿困難	2	2	0.5
夜間頻尿	1	1	0.3
頻尿	1	1	0.3
生殖系および乳房障害	2	2	0.5
乳房腫瘍	1	1	0.3
子宮腫瘍	1	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	10	2.4
息詰まり	1	1	0.3
呼吸困難	2	2	0.5
過換気	2	2	0.5
アレルギー性鼻炎	1	1	0.3
鼻漏	1	1	0.3
喀痰増加	1	1	0.3
口腔咽頭不快感	2	2	0.5
皮膚および皮下組織障害	26	37	7.1
湿疹	2	2	0.5
紅斑	1	1	0.3
皮下出血	1	1	0.3
多汗症	7	7	1.9
光線過敏性反応	1	1	0.3
立毛	1	1	0.3
そう痒症	3	3	0.8
発疹	3	4	0.8
汗腺障害	1	1	0.3
蕁麻疹	2	2	0.5
全身性そう痒症	10	14	2.7
血管障害	3	3	0.8
潮紅	1	1	0.3
高血圧	2	2	0.5

### ③背景別の副作用発現頻度

○性別、年齢別、体重別、P.S. (Performance Status) 別、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無による副作用発現頻度に著明な差は認められなかった。

○がん疼痛患者及び非がん慢性疼痛患者における、モルヒネ経口剤換算 15mg/日以下相当のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた患者における副作用発現状況

がん疼痛患者において、モルヒネ経口剤換算 15mg/日以下相当から本剤 0.5mg に切り替えた患者におけるすべての副作用発現率は 10.2%(5/49 例)であり、本剤 1mg に切り替えた患者 55.0%(22/40 例)と比較して低かった。また、非がん慢性疼痛患者におけるモルヒネ経口剤換算 15mg/日以下相当から本剤 0.5mg に切り替えた患者での副作用発現状況に関する情報は得られていないが、モルヒネ経口剤換算 15mg/日以下相当から本剤 1mg に切り替えた非がん慢性疼痛患者におけるすべての副作用発現率は 80.5%(33/41 例)であり、がん疼痛患者 55.0%(22/40 例)と比較して高かった。

	がん疼痛患者		非がん慢性疼痛患者
	モルヒネ経口剤換算 15mg/日以下相当から 本剤0.5mgへの切り替え (N=49)	モルヒネ経口剤換算 15mg/日以下相当から 本剤1mgへの切り替え (N=40)	モルヒネ経口剤換算 15mg/日以下相当から 本剤1mgへの切り替え (N=41)
	n (%)	n (%)	n (%)
すべての副作用	5 (10.2)	22 (55.0)	33 (80.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
重症度別の副作用			
軽度	4 (8.2)	9 (22.5)	22 (53.7)
中等度	0 (0.0)	13 (32.5)	11 (26.8)
高度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.2)
オピオイド鎮痛剤に 特徴的な副作用			
嘔吐	0 (0.0)	4 (10.0)	6 (14.6)
悪心	0 (0.0)	3 (7.5)	11 (26.8)
便秘	0 (0.0)	6 (15.0)	10 (24.4)
下痢	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
傾眠	1 (2.0)	6 (15.0)	19 (46.3)
呼吸抑制	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

○がん疼痛患者における初回貼付用量別の副作用発現状況

本剤初回貼付用量が 0.5mg の患者でのすべての副作用発現率は、10.2%(5/49 例)であり、1mg 以上の患者 [1mg : 59.3%(70/118 例)、2mg : 58.2%(121/208 例)、4mg : 62.5%(40/64 例)、6mg : 51.9%(14/27 例)、8mg : 53.6%(15/28 例)]と比較して低い結果であった。

	初回貼付用量					
	0.5mg (N=49)	1mg (N=118)	2mg (N=208)	4mg (N=64)	6mg (N=27)	8mg (N=28)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての副作用	5 (10.2)	70 (59.3)	121 (58.2)	40 (62.5)	14 (51.9)	15 (53.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な副作用	0 (0.0)	4 (3.4)	3 (1.4)	1 (1.6)	1 (3.7)	1 (3.6)
重症度別の副作用						
軽度	4 (8.2)	34 (28.8)	57 (27.4)	20 (31.3)	8 (29.6)	7 (25.0)
中等度	0 (0.0)	34 (28.8)	63 (30.3)	18 (28.1)	6 (22.2)	8 (28.6)
高度	1 (2.0)	2 (1.7)	1 (0.5)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.9)	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
オピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用						
嘔吐	0 (0.0)	18 (15.3)	23 (11.1)	6 (9.4)	4 (14.8)	1 (3.6)
悪心	0 (0.0)	18 (15.3)	25 (12.0)	5 (7.8)	5 (18.5)	6 (21.4)
便秘	0 (0.0)	22 (18.6)	19 (9.1)	8 (12.5)	1 (3.7)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	8 (6.8)	16 (7.7)	2 (3.1)	1 (3.7)	2 (7.1)
傾眠	1 (2.0)	19 (16.1)	22 (10.6)	13 (20.3)	4 (14.8)	1 (3.6)
呼吸抑制	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

## 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

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。また、フェンタニルの過量投与により白質脳症が認められている。

#### 13.2 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- ・換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- ・麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）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。

（解説）

過量投与<sup>69,74,78)</sup>

過量投与による分時換気量の低下に対し、対処方法を参考として紹介しているが、患者の状態に合わせ対応すること。

また、本剤剥離後少なくとも 24 時間後までは観察を継続すること。[「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照]

- ・オピオイド鎮痛剤による換気低下時の一般的な処置方法について
  - ①換気低下が認められた場合は、使用を中止する等適切な処置を行う。
  - ②呼吸数が 10 回/分以下となったら、呼吸数のチェックを頻繁に行う。

- ③呼吸数が8回/分(目安)以下になったら、本剤をすべて剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目を覚まさせる。
- ④呼吸数が6回/分以下になったら、可能であれば動脈血ガス検査を行う。  
PaCO<sub>2</sub>値が50mmHg以下の場合は経過観察を行う。  
50~55mmHgの場合は患者に意識的に深呼吸を行うよう伝える。気道狭窄により呼吸しにくいようであれば、患者の顔を横に向けたり肩枕を使用したりする。
- ⑤PaCO<sub>2</sub>値が55mmHg以上の場合は、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。昏睡状態の患者は、誤嚥性肺炎の防止のため、麻薬拮抗剤投与に先立ち気管内チューブ挿入等を行う。  
ナロキソンは、「通常成人1回0.2mgを静脈内注射する。効果不十分の場合、さらに2~3分間隔で0.2mgを1~2回追加投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」とされているが、身体的依存のある患者では重症な退薬症候、痙攣発作、激しい痛みの再発が急速に起こることを避けるために、ナロキソンを希釈した溶液(0.4mgを生理食塩水で10mLに希釈したもの)を2分毎に0.5mL(0.02mg)静注し、呼吸回数等患者の状態に応じて徐々に増量する投与方法が検討されている。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、ナロキソンを2~3時間毎に投与する必要を生じることがある。このような反復投与にてナロキシソンの至適投与量決定後は、注入速度を調節しながら点滴静注を行うことも可能である。低酸素血症となっている場合は、合わせて酸素吸入を行う。舌根沈下が認められれば、気道の確保を行う。必要に応じて、気管内チューブの挿入等による適切な呼吸管理を行う。これらの処置と合わせて、適切な体温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。疼痛が認められている場合は、NSAIDsや鎮痛補助薬を使用する。
- ⑥呼吸数が10回/分以上に回復したら、患者の状態を確認しながら本剤を貼付する。

・白質脳症について

本剤の過量投与と白質脳症の関連性が示される症例の集積は認められないものの、欧州におけるフェンタニル注射剤及び貼付剤への措置<sup>79)</sup>を始めとし、他のフェンタニル製剤の過量投与において白質脳症が認められたとの報告が集積<sup>80,81,82)</sup>していることから、「13.過量投与」の項に追記して注意喚起を行うこととした。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 本剤貼付前のオピオイド鎮痛剤の治療の有無を確認した上で本剤を交付すること。
- 14.1.2 包装袋を開封せず交付すること。
- 14.1.3 本剤の使用開始にあたっては、患者及び保護者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者及び保護者等向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。[8.2、14.1.6、14.1.7、14.2.1-14.2.10、14.3.1-14.3.3参照]
- 14.1.4 患者及び保護者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- 14.1.5 患者及び保護者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。
- 14.1.6 小児による誤用を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。[8.2、14.1.3参照]
- 14.1.7 高温にならない所に保管すること。[8.2、14.1.3参照]

#### 14.2 薬剤貼付時の注意

- 14.2.1 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.2 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.3 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.4 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.5 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.6 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.7 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.8 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。[8.2、14.1.3参照]

- 14.2.9 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。[8.2、14.1.3参照]
- 14.2.10 本剤を剥がす可能性がある患者には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。[8.2、14.1.3参照]

### 14.3 薬剤貼付期間中の注意

- 14.3.1 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。[8.2、14.1.3参照]
- 14.3.2 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるため注意すること。[8.2、14.1.3参照]
- 14.3.3 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。[8.2、14.1.3参照]

(解説)

- 14.1.1 本剤を慢性疼痛に使用する際は、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用するため、設定した。
- 14.1.2 本剤は包装袋に封入された状態において品質が保証されているため設定した。
- 14.1.3 本剤は医療用麻薬であり、患者及び保護者等が適切かつ安全に使用できるよう十分な説明が必要であるため設定した。
- 14.1.4 本剤は医療用麻薬であり、治療目的以外での使用ができないため設定した。
- 14.1.5 本剤を家族、友人等へ譲り渡すことは（医学的に危険であるばかりではなく、）譲り渡した患者自身と譲り受けた友人等が「麻薬及び向精神薬取締法」に違反することになるので、絶対にしないよう十分に指導すること。<sup>83)</sup>
- 14.1.6 小児がん疼痛の効能追加にあたり、小児誤用による副作用発現を注意喚起するために設定した。
- 14.1.7 本剤は室温にて安定性が確認されているので、30℃を超える場所に保管しないよう患者及び保護者等に指導をすること。
- 14.2.1 本剤は経皮的に吸収され効果を発揮するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから、除毛について記載した。ただし、皮膚創傷部位では本剤の吸収が上昇し、過量投与の危険性があるため、皮膚を傷つけるおそれのあるカミソリや除毛剤等は使用しないよう、注意を記載した。

#### ・ 損傷皮膚における吸収（ラット）<sup>34)</sup>

ラットの背部正常皮膚及び損傷皮膚に、 $[^{14}\text{C}]$  フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤（フェンタニルクエン酸塩として 100 $\mu\text{g}$  含有）を単回経皮投与（24 時間貼付）したとき、血漿中放射能濃度は、正常皮膚貼付では投与後 6 時間に  $C_{\text{max}}9.57\text{ng equiv./mL}$  に達し、製剤剥離後は  $t_{1/2}5.92$  時間で消失した。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 175 $\text{ng equiv.}\cdot\text{hr/mL}$ であった。損傷皮膚貼付時では、投与後 2 時間に  $C_{\text{max}}20.9\text{ng equiv./mL}$ を示し、製剤剥離後は  $t_{1/2}6.11$  時間で消失した。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 229 $\text{ng equiv.}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

パラメータ	正常皮膚	損傷皮膚
$t_{\text{max}}$ (hr)	6.00	2.00
$C_{\text{max}}$ (ng equiv./mL)	9.57	20.9
$t_{1/2}$ (hr)	5.92	6.11
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng equiv.·hr/mL)	175	229

薬物動態パラメータは各時点の平均血漿中濃度 (n=3) を用いて算出

- 14.2.2 本剤は経皮的に吸収され効果を発揮するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから記載した。ただし、皮膚を刺激したり、皮膚の性質（角質層や pH）を変化させたりすることで本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があるため、石鹼、アルコール、ローション等は用いないようにすること。
- 14.2.3 ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験にて皮膚累積刺激性はないと判断されたが、投与期間中の数日に中程度の皮膚刺激性が認められたため、同一箇所への連続貼付はできる限り避けることが望ましいと考えられたことから設定した。
- 14.2.4 皮膚角質層の損傷により、本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- 14.2.5 本剤の開封後の光に対する苛酷試験で、膏体表面の光沢が失われ、においも変化した。また、放出率及び薬物含量は規格外に低下し、類縁物質は規格外の増加を示したことから設定した。
- 14.2.6 ハサミ等で切って開封した場合、本剤を切断したり傷つけたりする可能性があるため、手で破って開封するよう患者及び保護者等を指導すること。
- 14.2.7 本剤を切って使用したときの有効性及び安全性は検討されていないため、本剤は切らずにそのまま使用するよう患者及び保護者等に指導すること。
- 14.2.8 ライナーを剥がさずに使用した場合、有効成分が経皮吸収されず鎮痛効果が発現しない。必ずライナーを剥がして使用するよう患者及び保護者等に指導を指導すること。
- 14.2.9 本剤は1日（約24時間毎）に貼り替えて使用する薬剤であるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましいと考え設定した。  
なお、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患者及び保護者等に指導すること。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。[「VIII.1.警告内容とその理由」の項及び「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照]
- 14.2.10 患者が使用するにあたり、本剤を剥がすおそれがあることを考慮し、設定した。
- 14.3.1 海外において、フェンタニル経皮吸収型製剤を使用している患者と他者との接触により、誤って他者に付着し、有害事象が発現した症例が報告されている。本剤使用患者が小児と同じ寝具で就寝したときの小児への付着や、剥がれた本剤の他者への付着など等には十分注意するよう、患者及び保護者等を指導すること。
- 14.3.2 本剤は経皮的に吸収され効果を発揮することから、十分に皮膚と密着させる必要があるため設定した。本剤の一部が剥離した場合は、再度手で押しつけたり、ばんそう膏等で縁を押さえたりすること。それでも剥がれてしまう場合やすべて剥がれてしまった場合は、同用量の新しいテープに貼り替えて、剥がれたテープの貼り替え予定であった時間まで貼ること。  
なお、剥離のため、新しいテープに貼り替えた場合には、血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるため注意が必要である。
- 14.3.3 本剤は約24時間貼付後も、主成分のフェンタニルクエン酸塩が残存しているため、子供またはペットがさわれない場所に廃棄する必要がある。本剤は医療用麻薬のため、未使用製剤は本剤を受け取った病院または薬局に戻すよう患者及び保護者等に指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

本剤はその鎮痛作用量に近接した用量で中枢神経系、呼吸系、胃腸管系あるいは循環器系に影響を及ぼすことが示唆されたが、いずれもフェンタニルの薬理作用又はその二次的影響による可逆性の変化であり、他のオピオイド鎮痛剤と共通するものであった。 84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96)

試験項目	動物種 (性：例数)	適用経路及び 投与量 (µg/kg)	試験成績
中枢神経系に及ぼす影響			
一般症状及び行動 (Irwin 法)	マウス (雄:6)	皮下：0、10、30、 100、300、1000	30µg/kg 以上で常同性の亢進、身づくろいの低下、疼痛反応の低下、挙尾反応、躯幹緊張度の亢進等、一般症状及び行動の変化
自発運動量	マウス (雄:10)		100µg/kg 以上で自発運動量の増加
睡眠延長作用 (ヘキソバルビタール法)	マウス (雄:10)		100µg/kg 以上で睡眠時間の延長
痙攣誘発作用 (ペンテトラゾール法)	マウス (雄:10)		1000µg/kg まで痙攣誘発作用なし
痙攣誘発作用 (電撃法)	マウス (雄:10)		1000µg/kg まで痙攣誘発作用なし
抗痙攣作用 (ペンテトラゾール法)	マウス (雄:10)		1000µg/kg まで抗痙攣作用なし
抗痙攣作用 (最大電撃法)	マウス (雄:10)		100µg/kg 以上で痙攣及び死亡を抑制
正常体温	マウス (雄:10)		100µg/kg 以上で体温低下ないし上昇
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響			
呼吸循環器系	ビーグル犬 (雄:4)	皮下：0、1、3、10、 30、100	30µg/kg 以上で QT 間隔延長。ただし QTc 値には影響なし 100µg/kg で心拍数及び呼吸数の減少 10µg/kg 以上で睡眠、筋弛緩等の一般状態の変化
呼吸器系	ラット (雄:10)	皮下：0、3、10、 30、100	30µg/kg 以上で呼吸数及び分時換気量の減少
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響			
摘出回腸自動運動	ウサギ (雄:3 又は 4)	<i>In vitro</i> ：0、10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> mol/L	10 <sup>-6</sup> 及び 10 <sup>-5</sup> mol/L で自動運動を抑制、10 <sup>-4</sup> mol/L で増強
摘出回腸の各種アゴニスト収縮	モルモット (雄:3)	<i>In vitro</i> ：0、10 <sup>-9</sup> 、 10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L (10 <sup>-9</sup> 及び 10 <sup>-8</sup> mol/L はセロトニンのみ検討)	10 <sup>-5</sup> mol/L 以上でアセチルコリン及びヒスタミン収縮を抑制傾向又は抑制 10 <sup>-8</sup> mol/L 以上でセロトニン収縮を抑制 10 <sup>-4</sup> mol/L まで塩化バリウム収縮に対する抑制作用なし (10 <sup>-4</sup> mol/L で自動運動増強)
胃腸管系に及ぼす影響			
腸管輸送能	マウス (雄:10)	皮下：0、10、30、 100、300、1000	100µg/kg 以上で腸管輸送能を抑制

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>97,98)</sup>

動物種	投与経路	投与量	試験結果	
SD系ラット	経皮	0、100、200、400、800μg/body	概略の致死量	雄：> 800μg/body (>3928μg/kg)
				雌：800μg/body (5117μg/kg)
イヌ(ビーグル)	経皮	0、5000、15000、45000μg/body	概略の致死量	雄：> 45000μg/body (> 5172μg/kg)
				雌：> 45000μg/body (>5444μg/kg)

### (2) 反復投与毒性試験<sup>99,100,101,102,103,104,105)</sup>

動物種	投与経路・期間	投与量	試験結果	
SD系ラット	経皮・4週間	0、100、200、400μg/body/日	無毒性量	雄：100μg/body/日 (427μg/kg/日) 雌：200μg/body/日 (1159μg/kg/日)
	経皮・13週間	0、650、1300、2600μg/kg/日	無毒性量	雌雄：650μg/kg/日
	経皮・26週間	0、325、650、1300μg/kg/日	無毒性量	雌雄：325μg/kg/日
イヌ(ビーグル)	経皮・2週間	0、3750、7500、15000μg/body/日	無毒性量	雌雄：3750μg/body/日 (雄：453μg/kg/日、 雌：506μg/kg/日)
	経皮・4週間	0、3750、7500、15000μg/body/日	無毒性量	雌雄：3750μg/body/日 (雄：463μg/kg/日、 雌：487μg/kg/日)
	経皮・13週間	0、3750、7500、15000μg/body/日	無毒性量	雌雄：< 3750μg/body/日 (雄：< 442μg/kg/日、 雌：< 468μg/kg/日)
	経皮・39週間	0、250、500、1000μg/kg/日	無毒性量	雌雄：500μg/kg/日

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験 (72,106,107,108,109,110)

試験の種類	動物種	投与経路・期間	投与量	試験結果	
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	SD系ラット	経皮・雄：交配前4週間から交配期間、解剖前日まで	0、650、1300、2600µg/kg/日	無毒性量	親動物の一般毒性： 雌雄：< 650µg/kg/日 親動物の生殖機能及び初期胚発生：< 650µg/kg/日
		雌：交配前2週間から交配期間、妊娠7日まで	0、160、320、650µg/kg/日	無毒性量	親動物の一般毒性： 雌雄：320µg/kg/日 親動物の生殖機能及び初期胚発生：320µg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験	SD系ラット	経皮・妊娠7日から妊娠17日まで	0、320、650、1300µg/kg/日	無毒性量	母動物の一般毒性： < 320µg/kg/日 母動物の生殖能： 320µg/kg/日 胚・胎児発生： 320µg/kg/日
	NZW系ウサギ	経皮・妊娠6日から妊娠18日まで	0、250、500、1000µg/kg/日	無毒性量	母動物の一般毒性： 250µg/kg/日 母動物の生殖能：1000µg/kg/日 胚・胎児発生： 1000µg/kg/日
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	SD系ラット	経皮・妊娠7日から授乳20日まで	0、160、320、650µg/kg/日	無毒性量	母動物の一般毒性： 160µg/kg/日 母動物の生殖能及び出生児：< 160µg/kg/日
			0、80、160µg/kg/日	無毒性量	母動物の一般毒性： < 80µg/kg/日 母動物の生殖能及び出生児：80µg/kg/日

## (6) 局所刺激性試験 (111,112,113,114,115,116)

試験の種類	動物種	投与経路 (方法)	投与量	試験結果
皮膚一次刺激性試験	JW系ウサギ	経皮・24時間貼付 (Draize法)	0、675、1125µg/body	軽度刺激物
皮膚累積刺激性試験	JW系ウサギ	経皮・24時間貼付×14日間	0、675、1125µg/body	累積刺激性なし
皮膚感作性試験	Hartley系モルモット	経皮・Adjuvant and Patch Test法	0、300、500µg/body	陰性
皮膚光毒性試験	Hartley系モルモット	経皮・1時間貼付	0、675、1125µg/body	陰性
皮膚光感作性試験	Hartley系モルモット	経皮・Adjuvant and Strip法	0、675、1125µg/body	陰性
皮膚一次刺激性試験	JW系ウサギ	経皮・24時間貼付 (Draize法)	本剤劣化品 本剤 (450µg/body)	軽度刺激物

## (7) その他の特殊毒性

依存性 (117,118,119)

ラットを用いた薬物弁別試験では、フェンタニルクエン酸塩の皮下投与 0.04mg/kg の自覚効果を弁別できるように訓練したラットにおいて、塩酸モルヒネの皮下投与 0.5~4mg/kg で用量依存性の般化が認められた。また、硫酸モルヒネの皮下投与 3mg/kg を弁別できるように訓練したラットにおいて、フェンタニルクエン酸塩の皮下投与 0.03mg/kg で般化が認められた。ラットを用いた自己投与試験では、フェンタニルの静脈内投与 (2.50~11.3µg/kg) は、塩酸モルヒネ静脈内投与 (450~2250µg/kg) と同様に、投与量の増加に伴って薬物摂取頻度を上昇させたことから、強化効果を有すると判断された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：フェントス®テープ 0.5mg、フェントス®テープ 1mg、フェントス®テープ 2mg、  
フェントス®テープ 4mg、フェントス®テープ 6mg、フェントス®テープ 8mg  
劇薬、麻薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬、麻薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

<参考>

本剤は麻薬製剤のため、鍵をかけた堅固な設備内に保管しなければならない。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材

- ・フェントス®テープの使い方 ([https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034\\_8219701S1025\\_02\\_001RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_02_001RMPm.pdf) 参照)
- ・慢性疼痛にフェントス®テープを使用される皆様とご家族の方へ([https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034\\_8219701S1025\\_03\\_001RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650034/a19a4dd3-bdc9-4ab0-8a26-c9eaf32b79d3/650034_8219701S1025_03_001RMPm.pdf) 参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：フェンタニル注射液「第一三共」、アブストラル舌下錠 等

同効薬：フェンタニル、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 等

### 7. 国際誕生年月日

2010年4月16日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フェントス® テープ 0.5mg	2018年7月2日	23000AMX00487000	2018年11月28日	2018年12月17日
フェントス® テープ 1mg	2010年4月16日	22200AMX00301000	2010年6月11日	2010年6月24日
フェントス® テープ 2mg	2010年4月16日	22200AMX00302000	2010年6月11日	2010年6月24日
フェントス® テープ 4mg	2010年4月16日	22200AMX00303000	2010年6月11日	2010年6月24日
フェントス® テープ 6mg	2010年4月16日	22200AMX00304000	2010年6月11日	2010年6月24日
フェントス® テープ 8mg	2010年4月16日	22200AMX00305000	2010年6月11日	2010年6月24日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

### ①効能又は効果追加年月日：2014年6月20日

効能又は効果：※下線部が2014年6月承認により追加

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

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

### ②用法及び用量変更年月日：2018年7月2日

用法及び用量：※下線部が2018年7月承認により追加

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

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

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

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

### ③効能又は効果、用法及び用量変更年月日：2020年6月29日

効能又は効果：※下線部が2020年6月承認より変更

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

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

用法及び用量：※下線部が2020年6月承認より変更

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

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

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈がん疼痛〉

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mgより開始する。

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

〈慢性疼痛〉

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

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

### ④効能又は効果、用法及び用量変更年月日：2021年8月25日

効能又は効果：※下線部が2021年8月承認より変更

成人：

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

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

○中等度から高度の慢性疼痛

小児：

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

○中等度から高度の疼痛を伴う各種がん

用法及び用量： ※下線部が2021年8月承認より変更

**成人：**

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

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

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

**〈がん疼痛〉**

本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない場合、0.5mgより開始する。

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

**〈慢性疼痛〉**

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

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

**小児：**

**〈がん疼痛〉**

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する。

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

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

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

がん疼痛

再審査結果公表年月日：2018年6月6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号イからハまでのいずれにも該当しない。

慢性疼痛

再審査結果公表年月日：2019年9月11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号イからハまでのいずれにも該当しない。

**11. 再審査期間**

がん疼痛（6年間）：2010年4月16日～2016年4月15日（終了）

慢性疼痛（4年間）：2014年6月20日～2018年6月19日（終了）

小児がん疼痛（4年間）：2021年8月25日～2025年8月24日（予定）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

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

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フェントス® テープ 0.5mg	8219701S6027	8219701S6027	126459302	622645901
フェントス® テープ 1mg	8219701S1025	8219701S1025	119885001	621988502
フェントス® テープ 2mg	8219701S2021	8219701S2021	119886701	621988602
フェントス® テープ 4mg	8219701S3028	8219701S3028	119887401	621988702
フェントス® テープ 6mg	8219701S4024	8219701S4024	119888101	621988802
フェントス® テープ 8mg	8219701S5020	8219701S5020	119889801	621988902

### 14. 保険給付上の注意

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和 3 年 8 月 25 日保医発 0825 第 2 号）抜粋

①本製剤の使用に当たっての留意事項については、別添 1 のとおり、「フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 26 年 6 月 20 日付け薬生審査発 0620 第 1 号・薬食監麻発 0620 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・監視指導・麻薬対策課長通知）により通知されたところであるので、十分留意すること。

#### ②がん疼痛

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「成人の場合、本剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していないがん疼痛患者に対しては、経口オピオイド鎮痛剤に比べ本剤による治療が有益であると考えられる場合（経口投与が困難な患者、経口剤による副作用発現のおそれがある患者、多剤併用等により貼付剤の投与が望まれる患者など）にのみ使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

#### ③慢性疼痛

本製剤の効能又は効果において「慢性疼痛は他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。」とされているので、本製剤貼付前にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者に対しては、本製剤を使用しないこと。

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021. C-4659-63・E-134・E-353.
- 2) Peng PW, et al.: *Anesthesiology* 1996; 90(2): 576-99. (PMID : 9952166)
- 3) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 24 時間単回貼付試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.1) .
- 4) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 72 時間単回貼付試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.2) .
- 5) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 10 日間反復貼付試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.3) .
- 6) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.5) .
- 7) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.6) .
- 8) 久光製薬社内資料. オピオイド系鎮痛薬非使用患者に対する貼付試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.7) .
- 9) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 薬物動態および薬力学検討試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.4) .
- 10) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料,モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.8) .
- 11) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 癌性疼痛に対する長期投与試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.9) .
- 12) 久光製薬社内資料. オピオイド系鎮痛薬非使用患者に対する有効性検証試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.10) .
- 13) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験 (2014 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.1) .
- 14) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 慢性疼痛に対する長期投与試験 (2014 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.2) .
- 15) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 0.5mg 製剤の生物学的同等性試験.
- 16) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 新用量・剤形追加時切り替え換算試験.
- 17) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, オピオイド鎮痛剤未使用患者のがん疼痛を対象とした第Ⅲ相臨床試験..
- 18) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 小児がん患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.1、2.7.3.1.6) .
- 19) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, Thorough QT/QTc 試験 (2014 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.2.1.2.2.) .
- 20) Maguire P, et al.: *Eur J Pharmacol* 1992; 213(2): 219-25. (PMID : 1355735)
- 21) Raynor K, et al.: *Mol Pharmacol* 1994, 45(2): 330-4. (PMID : 8114680)
- 22) Brunton LL, et al.: グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版. 廣川書店; 2007. p. 669-728.
- 23) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ウサギ歯髄刺激モデルを用いた HFT-290 の鎮痛作用 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.3) .
- 24) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラット Randall selitto 法による HFT-290 (クエン酸フェンタニル経皮吸収型製剤) の薬効評価 (改訂版) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.1) .
- 25) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラット Tail flick 法による HFT-290 (クエン酸フェンタニル経皮吸収型製剤) の薬効評価 (改訂版) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.2) .
- 26) Martin TJ, et al.: *Eur J Pharmacol* 1998; 357(1): 25-32. (PMID : 9788770)
- 27) Vissers KC, et al.: *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 84(3): 479-86. (PMID : 16860855)
- 28) Vissers K, et al.: *Anesth Analg* 2005; 101(2): 457-64. (PMID : 16037162)
- 29) Drug Information for the Health Care Professional (USPDI 27thED Vol. I ) ; 2007. p. 1368-71.
- 30) 久光製薬社内資料. フェントス<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 臨床薬理試験 (2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.2) .

- 31) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットにおける薬物動態試験 (追加試験-5) (2010年4月16日承認、CTD2.6.4.3.3.2) .
- 32) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, 全試験を通しての結果の比較と解析. (2021年8月25日承認、CTD2.7.2.3) .
- 33) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 の *in vitro* ヒト皮膚透過試験 (部位差検討) (2010年4月16日承認、CTD2.6.4.3.3.1) .
- 34) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットにおける薬物動態試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.4.3.1.1、2.6.4.4.2.1、2.6.4.6.1、2.6.4.6.2) .
- 35) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットにおける薬物動態試験 (追加試験-3) (2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4.1.6) .
- 36) 大塚宏之 ほか: Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2001; 29(11): 865-76.
- 37) Leuschen MP: Clin Pharmacy 1990; 9(5): 336-7. (PMID : 2350936)
- 38) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットにおける薬物動態試験 (追加試験) (2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4.1) .
- 39) Roy SD, et al.: J Pharm Sci 1994; 83(12): 1723-8. (PMID : 7891301)
- 40) Tateishi T, et al.: Anesth Analg 1996; 82(1): 167-72. (PMID : 8712396)
- 41) Feierman DE, et al.: Drug Metab Dispos 1996; 24(9): 932-9. (PMID : 8886601)
- 42) Schneider E, et al.: Arch Pharmacol 1986; 334(3): 267-74. (PMID : 3808083)
- 43) 鈴木豊史: 薬学雑誌 2011; 131(10): 1445-51.
- 44) Dagenais C, et al.: Biochem Pharmacol 2004; 67(2): 269-76. (PMID : 14698039)
- 45) Henthorn TK, et al.: J Pharmacol Exp Ther 1999; 289(2): 1084-9. (PMID : 10215691)
- 46) Elkiweri IA, et al.: Anesth Analg 2009; 108(1): 149-59. (PMID : 19095843)
- 47) 清水文崇 ほか: 臨床神経学 2007; 47(5): 222-5.
- 48) Rose PG, et al.: Anesth Analg 1993; 77(2): 390-1. (PMID : 8346842)
- 49) Frölich M, et al.: Anesth Analg 2001; 93(3): 647-8. (PMID : 11524334)
- 50) Radbruch L, et al.: Palliative Med 2001; 15(4): 309-21. (PMID : 12054148)
- 51) Jeal W, et al.: Drugs 1997; 53(1): 109-38. (PMID : 9010652)
- 52) 国立がん研究センター中央病院薬剤部編著: オピオイドによるがん疼痛緩和 改訂版. エルゼビア・ジャパン; 2012. p. 179-84.
- 53) Desai SP, et al.: Progress Anesth 2000; 14: 167-80.
- 54) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた経皮投与による胚・胎児発生に関する試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6.2.1) .
- 55) Shannon C, et al.: Hum Reprod 1998; 13(8): 2317-20. (PMID : 9756318)
- 56) Regan J, et al.: BJOG 2000; 107(4): 570-72. (PMID : 10759282)
- 57) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, 特別な患者集団及び状況下における安全性. (2021年8月25日承認、CTD2.7.4.5) .
- 58) Bentley JB, et al.: Anesth Analg 1982; 61(12): 968-71. (PMID : 7149300)
- 59) Ailawadhi S, et al.: J Clin Pharm Ther 2007; 32(2): 199-202. (PMID : 17381671)
- 60) Attar-Herzberg D, et al.: Isr Med Assoc J 2009; 11(6): 367-70. (PMID : 19697589)
- 61) 下山恵美 ほか: Palliative Care Research 2015; 10(2): 501-4.
- 62) Rastogi R, et al.: Anesthesiology 2011; 115(6): 1291-8. (PMID : 22037635)
- 63) 世界保健機関編: がんの痛みからの開放 - WHO 方式がん疼痛治療法 - 第2版. 金原出版; 1996. p. 1-41.
- 64) Bovill JG, et al.: Anesthesiology 1992; 77(3A): A847.
- 65) 国立がん研究センター中央病院薬剤部編著: オピオイドによるがん疼痛緩和 改訂版. エルゼビア・ジャパン; 2012. p. 179-82.
- 66) Foley KM: New Eng J Med 1985; 313(2): 84-95. (PMID : 2582259)
- 67) Tempest SM: メイラー医薬品の副作用大辞典 第12版. 西村書店; 1998. p. 158-82.
- 68) 矢島義識 ほか: ターミナルケア 2004; 14(6): 454-63.
- 69) 山室誠: がん患者の痛みの治療 第2版. 中外医学社; 1997. p. 87-100.
- 70) 武田文和: がん患者の痛みに対するモルヒネの適応と実際. 真興交易医書; 1995. p. 115-33.
- 71) 日本緩和医療学会: がん疼痛治療ガイドライン. 真興交易医書; 2000. p. 68-78.
- 72) 的場元弘: 臨床精神薬理 2000; 3(7): 661-8.
- 73) 中保利通 ほか: Prog Med 2006; 26(10): 2435-40.
- 74) 国立がん研究センター中央病院薬剤部編著: オピオイドによるがん疼痛緩和 改訂版. エルゼビア・ジャパン; 2012. p. 157-87.

- 75) 福田和彦: 臨床麻酔 2001; 25(S): 345-56.
- 76) 日本ホスピス緩和ケア研究振興財団: がん緩和ケアに関するマニュアル 第2版.2005. p. 32-53.
- 77) 並木昭義 ほか: オピオイド. 克誠堂出版; 2005. p. 145-55.
- 78) 森田雅之 ほか: ナースのための鎮痛薬によるがん疼痛治療法. 医学書院; 2008. p. 68-70.
- 79) Periodic safety update single assessment: Fentanyl (transdermal patches, solution for injection - nationally authorised product only) - CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00001370/202204
- 80) Shimizu F, et. al. Rinsho Shinkeigaku. 2007; 47(5): 222-5. (PMID : 17585604)
- 81) Kim J, et. al. Dement Neurocogn Disord. 2020; 19(4): 170-2. (PMID : 33377670)
- 82) Lim H, et. al. Ann Child Neurol. 2021; 29(2): 93-4.
- 83) 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課: 医療用麻薬適正使用ガイダンス. 2017. p. 102.
- 84) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの一般症状および行動に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.1) .
- 85) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの自発運動量に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.2) .
- 86) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスのヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.3) .
- 87) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの痙攣誘発作用に及ぼす影響: ペンテトラゾール法) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.4) .
- 88) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの痙攣誘発作用に及ぼす影響: 電撃痙攣法) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.5) .
- 89) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの抗痙攣作用に及ぼす影響: ペンテトラゾール法) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.6) .
- 90) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの抗痙攣作用に及ぼす影響: 最大電撃痙攣法) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.7) .
- 91) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの正常体温に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.1.8) .
- 92) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (イヌの呼吸循環器系に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.2.1) .
- 93) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (ラットの呼吸器系に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.2.2) .
- 94) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (ウサギの摘出回腸の自動運動に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.3.1) .
- 95) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (モルモットの摘出回腸の各種アゴニスト収縮に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.3.2) .
- 96) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, クエン酸フェンタニルの安全性薬理試験 (マウスの腸管輸送能に及ぼす影響) (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.4.4.1) .
- 97) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた単回経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.2.1) .
- 98) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のイヌを用いた単回経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.2.2) .
- 99) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた4週間回復性観察を含む4週間反復経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3.1) .
- 100) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた13週間反復経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3.2) .
- 101) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた5週間回復性観察を含む26週間反復経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3.3) .
- 102) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のイヌを用いた2週間反復経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3.4) .
- 103) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のイヌを用いた4週間反復経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3.5) .
- 104) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のイヌを用いた4週間回復性観察を含む13週間反復経皮投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3.6) .

- 105) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のイヌを用いた 5 週間回復性観察を含む 39 週間反復経皮投与毒性試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.3.7) .
- 106) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた経皮投与による受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.1.1) .
- 107) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた経皮投与による受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 (追加試験) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.1.2) .
- 108) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のウサギを用いた経皮投与による胚・胎児発生に関する試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.2.2) .
- 109) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた経皮投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.3.1) .
- 110) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のラットを用いた経皮投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (追加試験) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.3.2) .
- 111) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.1) .
- 112) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のウサギを用いた 14 日間皮膚累積刺激性試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.2) .
- 113) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.3) .
- 114) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のモルモットを用いた皮膚光毒性試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.4) .
- 115) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 のモルモットを用いた皮膚光感作性試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.5) .
- 116) 久光製薬社内資料. フェントス®テープ承認時評価資料, HFT-290 及び HFT-290 劣化品のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.6) .
- 117) Emmett-Oglesby MW, et al.: Behav Pharmacol 1989; 1(1): 3-11. (PMID : 11175382)
- 118) Holtzman SG, et al.: Theory in Psychopharmacology vol. 2. Ed. 1983. p. 1-45.
- 119) Van Ree JM, et al.: J Pharmacol Exp Ther 1978; 204(3): 547-57. (PMID : 633066)

## 2. その他の参考文献

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤と同一の製剤は外国では発売されていない。(2023年10月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 1. 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載内容は以下の通りである。  
本剤と同一の製剤は外国では発売されていないが、参考までに米国の類薬 (fentanyl) 貼付剤の添付文書及びオーストラリア分類 (fentanyl) を列記する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

◇本邦における【使用上の注意】「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。動物実験 (ラット) で胎児死亡が報告されている。

[11.1.3、16.3.2 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.3 参照]

◇米国の類薬貼付剤 (DURAGESIC®) の添付文書 (2021年3月) (FDA, FDA-Approved Drugs, <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/019813s0811bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019813s0811bl.pdf)>, 2023年10月5日アクセス)

#### **Pregnancy**

##### Risk Summary

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with DURAGESIC in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage.

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

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

#### **Lactation**

##### Risk Summary

Fentanyl is excreted in human milk; therefore, DURAGESIC is not recommended for use in nursing women because of the possibility of effects in their infants.

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

◇オーストラリアの分類 : An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy (2021年4月15日 database) (TGA, Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy, <<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>>, 2023年10月5日アクセス)  
分類 : Category C (fentanyl として検索した結果)

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 2. 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項は以下のとおりである。

本剤と同一の製剤は外国では発売されていないが、参考までに米国の類薬（fentanyl）貼付剤の添付文書及び英国の類薬（fentanyl）貼付剤のSPCを列記する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

### ◇本邦における【使用上の注意】「9.7 小児等」

<p><b>9.7 小児等</b>  <b>〈がん疼痛〉</b>  <b>9.7.1</b> 6歳未満又は体重20kg未満の小児では傾眠の発現により注意するとともに、患者の状態、特に意識状態及び呼吸状態について観察を十分に行うこと。小児がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、傾眠の発現割合は2～5歳で75.0%（3/4例）、6～19歳で0%（0/7例）、体重20kg未満で50.0%（3/6例）、20kg以上で0%（0/5例）であり、6歳未満又は体重20kg未満の小児における傾眠の発現割合は、成人がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験における傾眠の発現割合（12.0%（49/408例））よりも高かった<sup>113,116</sup>。[7.1.1参照]  <b>9.7.2</b> 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児又は体重が10kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。  <b>〈慢性疼痛〉</b>  <b>9.7.3</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

### ◇米国の類薬貼付剤（DURAGESIC®）の添付文書（2021年3月）（FDA, FDA-Approved Drugs, <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/019813s081lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019813s081lbl.pdf)>, 2023年10月5日アクセス）

#### **Pediatric Use**

The safety of DURAGESIC was evaluated in three open-label trials in 289 pediatric patients with chronic pain, 2 years of age through 18 years of age. Starting doses of 25 mcg/h and higher were used by 181 patients who had been on prior daily opioid doses of at least 45 mg/day of oral morphine or an equianalgesic dose of another opioid. Initiation of DURAGESIC therapy in pediatric patients taking less than 60 mg/day of oral morphine or an equianalgesic dose of another opioid has not been evaluated in controlled clinical trials.

The safety and effectiveness of DURAGESIC in children under 2 years of age have not been established.

To guard against excessive exposure to DURAGESIC by young children, advise caregivers to strictly adhere to recommended DURAGESIC application and disposal instructions.

### ◇英国の類薬貼付剤（Durogesic® DTrans®）のSPC（2023年8月23日）（Datepharm Ltd, emc, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6942/smpc>>, 2023年10月5日アクセス）

#### *Paediatric population*

*Children aged 16 years and above*

Follow adult dosage.

*Children 2 to 16 years old*

Durogesic DTrans should be administered to only those opioid-tolerant paediatric patients (ages 2 to 16 years) who are already receiving at least 30 mg oral morphine equivalents per day. To convert paediatric patients from oral or parenteral opioids to Durogesic DTrans, refer to Equianalgesic potency conversion (Table 1) and Recommended Durogesic DTrans dosage based upon daily oral morphine dose (Table 4).

Table 4: Recommended Durogesic DTrans dosage for paediatric patients<sup>1</sup> based upon daily oral morphine dose<sup>2</sup>

Oral 24-hour morphine (mg/day)	Durogesic DTrans Dosage (mcg/h)
30 – 44	12
45 – 134	25

<sup>1</sup> Conversion to Durogesic DTrans dosages greater than 25mcg/h is the same for paediatric patients as it is for adult patients.

<sup>2</sup> In clinical studies these ranges of daily oral morphine doses were used as a basis for conversion to Durogesic DTrans.

In two paediatric studies, the required fentanyl transdermal patch dose was calculated conservatively: 30mg to 44mg oral morphine per day or its equivalent opioid dose was replaced by one Durogesic DTrans 12mcg/h

patch. It should be noted that this conversion schedule for children only applies to the switch from oral morphine (or its equivalent) to Durogesic DTrans patches. The conversion schedule should not be used to convert from Durogesic DTrans into other opioids, as overdosing could then occur.

The analgesic effect of the first dose of Durogesic DTrans patches will not be optimal within the first 24 hours. Therefore, during the first 12 hours after switching to Durogesic DTrans, the patient should be given the previous regular dose of analgesics. In the next 12 hours, these analgesics should be provided based on clinical need.

Monitoring of the patient for adverse events, which may include hypoventilation, is recommended for at least 48 hours after initiation of Durogesic DTrans therapy or up-titration of the dose.

Durogesic DTrans should not be used in children aged less than 2 years because the safety and efficacy have not been established.

*Dose titration and maintenance in children*

The Durogesic DTrans patch should be replaced every 72 hours. The dose should be titrated individually until a balance between analgesic efficacy and tolerability is attained. Dosage must not be increased in intervals of less than 72 hours. If the analgesic effect of Durogesic DTrans is insufficient, supplementary morphine or another short-duration opioid should be administered. Depending on the additional analgesic needs and the pain status of the child, it may be decided to increase the dose. Dose adjustments should be done in 12mcg/h steps.

## 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  
該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料

・フェントス<sup>®</sup>テープの使い方  
表面

フェントス<sup>®</sup>テープをご使用の患者さんへ

### フェントス<sup>®</sup>テープの使い方

※「フェントス<sup>®</sup>テープ」は本文中では「テープ」と表記しています。

医薬品リスク管理計画 (RMP)

**注意**

- このくすりは「医療用麻薬」です。必ず担当の医師または薬剤師の指示に従ってご使用ください。
- 患者さん本人以外は絶対に使用しないでください。また、他の人に渡さないでください。
- 入浴時間を考慮し1日1回時刻を決めて貼り替えてください。
- 担当の医師の指示なしに使用量(貼る枚数)を変更することは絶対にしてはいけません。
- このテープをハサミなどで切って使用しないでください。
- 傷口あるいは皮膚に異常があるところなどには貼らないでください。
- 何か異常が認められた場合には、担当の医師または薬剤師に相談してください。

**はじめに**

- テープを貼る場所を決めます。胸部、腹部、上腕部、大腿部などに貼ってください。貼る部位は毎回かえてください。
- あらかじめ貼る部位を清潔にしてください。このとき石けん、アルコール、ローションなどは使用しないでください。また、水分や汗をよく取り除いてください。(くすりの有効成分の皮膚からの吸収に影響することがあります。)
- なるべく体毛のないところに貼ってください。体毛が濃い場合は、カミソリを使わずハサミで短くカットしてください。

**1** 「①ここから開封してください」と書いてあるところから手で破ってください。

**2** 「②つぎにこちらを開封してください」と書いてあるところを破ってテープを取り出してください。

**3** テープを貼る日にちと時間を記入してください。(テープ表面の〇月〇日〇時と書いてあるところに直接記入できます。)

ペン、ボールペン、鉛筆等で直接記入することができます。水性ペンの場合は速乾性に劣るのでご注意ください。

**4** テープには透明なフィルムがついていますので、「ここからはがす」と表示されたフィルム面を上にしてかるく半分にまげ、片方のフィルムをはがしてください。

粘着面にふれないでください。

**5** 透明なフィルムを取り除いたテープの半分を貼ってください。次に、残りの半分を貼ってください。

**6** テープを貼った後は、手のひらでしっかり押さえてください。

**7** テープを貼った後は水道水で手をよく洗ってください。

2019年7月改訂  
作成：久光製薬株式会社・協和キリン株式会社

裏面

フェントス<sup>®</sup>テープをご使用の患者さんへ

### フェントス<sup>®</sup>テープを使うときの注意

※「フェントス<sup>®</sup>テープ」は本文中では「テープ」と表記しています。

医薬品リスク管理計画 (RMP)

**※必ず使用前に読んでください**

**使用するときの注意**

- 患者さん本人以外は絶対に使用しないでください。
- 次のような場合は医師または薬剤師に相談してください。
  - (1) 40℃以上の発熱がある場合  
40℃以上の発熱がある場合、体内に吸収されるくすりの量が増え過ぎることがあります。
  - (2) 妊娠している、または妊娠の可能性がある場合  
くすりが胎児に影響することがあります。
  - (3) 授乳中の場合  
くすりが母乳に移行し、乳児に影響を与えることがあります。
  - (4) 他に服用しているくすりがある場合(薬局で買ったくすりも含みます。)  
他のくすりとは併用することにより、くすりの効果などに影響することがあります。
- テープを貼った部位が熱源に接しないようにしてください。(電気パッド、電気毛布、カイロ、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ、こたつなど) 体内に吸収されるくすりの量が増え過ぎることがあります。
- 入浴する場合は長時間あるいは、熱い温度を避けてください。体内に吸収されるくすりの量が増え過ぎることがあります。
- テープの使用中は車の運転など危険な機械の操作は避けてください。  
くすりにより眠気、めまいが起こることがあります。

**副作用に関する注意**

- 次のような症状があらわれた場合は、すぐにテープをはがし、医師に連絡して指示に従ってください。
  - (1) 呼吸が苦しくなる、不規則になる、浅くなる、遅くなるなどの、呼吸が異常になる症状。
  - (2) 意識が薄れる、意識がなくなるなどの症状。
  - (3) 顔色が悪くなる、冷や汗が出る、脈が弱くなる、速くなるなどの症状。
  - (4) 筋肉がひきつる、けいれんをおこすなどの症状。
  - (5) 不安になる、混乱する、いらいらするなどの症状。

**フェントステープを捨てるときの注意**

- テープの粘着面が内側になるように貼り合わせてから廃棄してください。  
子どもまたはペットがさわれない場所に廃棄してください。使用済みのテープでも重大な影響を及ぼすことがあります。
- 使用しなかったテープは病院または薬局に返却してください。

**フェントステープの保管方法**

- 未使用のテープは包装袋を開けずに、子どもまたはペットがさわれない、高温にならない所に保管してください。

その他、このくすりに関するお問合せは担当の医師または薬剤師にお尋ねください。

5J211A

 **久光製薬株式会社**  
**協和キリン株式会社**

FNT0001CJA23J