

使用の制限あり

2023年8月(第12版)

日本標準商品分類番号 878219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部 2018 (2019年更新版) に準拠]

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

ワンデュロ[®]パッチ 0.84mg
ワンデュロ[®]パッチ 1.7mg
ワンデュロ[®]パッチ 3.4mg
ワンデュロ[®]パッチ 5mg
ワンデュロ[®]パッチ 6.7mg
OneDuro[®] Patch

剤形	経皮吸収型製剤
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品* ※注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ワンデュロ [®] パッチ 0.84mg : 1枚中フェンタニル 0.84mg ワンデュロ [®] パッチ 1.7mg : 1枚中フェンタニル 1.7mg ワンデュロ [®] パッチ 3.4mg : 1枚中フェンタニル 3.4mg ワンデュロ [®] パッチ 5mg : 1枚中フェンタニル 5mg ワンデュロ [®] パッチ 6.7mg : 1枚中フェンタニル 6.7mg
一般名	和名：フェンタニル (JAN) 洋名：fentanyl (JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日： 2010年10月27日 製造販売一部変更承認年月日： 2013年12月20日 (効能又は効果追加) 薬価基準収載年月日： 2010年12月10日 発売年月日： 2011年2月4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医薬品情報サイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは、2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

目 次

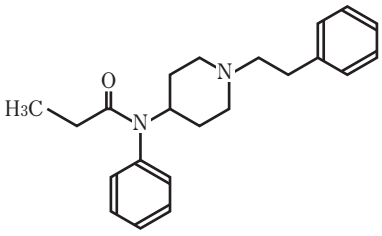
I . 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II . 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III . 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV . 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	6
4. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
5. 製剤中の有効成分の定量法	7
6. 混入する可能性のある夾雑物	7
7. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
8. 刺激性	7
V . 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	11
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	18
2. 薬理作用	18
VII . 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 吸収	27
4. 分布	28
5. 代謝	30
6. 排泄	30
7. トランスポーターに関する情報	31
8. 透析等による除去率	31

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	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	36
8. 副作用	38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
10. 過量投与	44
11. 適用上の注意	45
12. その他の注意	46
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	49
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	51
7. 容器の材質	51
8. 同一成分・同効薬	51
9. 国際誕生年月日	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
12. 効能又は効果追加、用法及び用量の変更追加等の年月日及びその内容	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	54
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55
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	56
2. その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>フェンタニルは、1960年にベルギーのJanssen社で合成された選択的μオピオイド受容体作動性の麻薬性鎮痛剤である。</p> <p>フェンタニルは、動物実験（マウス、ラット）において鎮痛作用を有する。また、分子量が小さく脂溶性が高いため、皮膚からの吸収が良好である。</p> <p>本邦では、3日に1回貼付するデュロテップ® MTパッチが2008年3月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に対して製造販売承認を取得し、同年7月から販売されている。またデュロテップ® MTパッチは非癌性の慢性疼痛に対しても、2010年1月に「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の追加効能が承認された。</p> <p>ワンデュロ®パッチは、定常状態時の血清中フェンタニルの曝露量がデュロテップ® MTパッチと同等になるように製剤設計された1日1回貼付型製剤である。</p> <p>海外において日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その後、国内においてオピオイド鎮痛薬にて疼痛コントロールされているがん疼痛を有する患者を対象に、本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性についての検討を行い、2010年10月27日、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌」における鎮痛に対して製造販売承認を取得した。</p> <p>さらに、国内において中等度から高度の慢性疼痛を有する患者を対象にオピオイド鎮痛剤から切り替えた際のワンデュロ®パッチの有効性及び安全性が確認された。また、オピオイド鎮痛剤からの切り替え後、本剤を長期投与した際の有効性及び安全性も確認され、2013年12月20日、「中等度から高度の慢性疼痛」における鎮痛の追加効能が承認された。</p> <p>また、がん疼痛の効能又は効果については2017年6月に、慢性疼痛の効能又は効果については2019年3月に医薬品、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との再審査結果を得た。</p>
<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</p>	<p>1. フェンタニルを粘着性高分子基剤に溶解させたマトリックス型の半透明フィルム状の経皮吸収型製剤である。[P.5 参照]</p> <p>2. 皮膚貼付後、約24時間まで血清中濃度を維持する持続性経皮吸収型製剤である。[P.20 参照]</p> <p>3. 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌患者及び慢性疼痛患者に対し、1日（約24時間）毎の貼付による疼痛コントロールが期待できる。[P.11～16 参照]</p> <p>4. 重大な副作用として、依存性（頻度不明）、呼吸抑制（0.9%*）、意識障害（頻度不明）、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、痙攣（頻度不明）が報告されている。</p> <p>その他の副作用（頻度5%以上）として、がん疼痛患者において傾眠・眠気、貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、便秘、悪心、嘔吐、下痢が報告され、慢性疼痛患者において傾眠、めまい、不眠症、貼付部位のそう痒感、そう痒、便秘、悪心、嘔吐、下痢、倦怠感、食欲減退が報告されている。（P.38～40 参照）</p> <p>詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。</p> <p>※ 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における発現頻度</p> <p>注意）ワンデュロ®パッチの効能又は効果 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 ○中等度から高度の慢性疼痛 <p>5. 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じることが求められている。[P.51 参照]</p>

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	<p>(1) 和名 ワンデュロ[®]パッチ 0.84mg ワンデュロ[®]パッチ 1.7mg ワンデュロ[®]パッチ 3.4mg ワンデュロ[®]パッチ 5mg ワンデュロ[®]パッチ 6.7mg</p> <p>(2) 洋名 OneDuro[®] Patch 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg</p> <p>(3) 名称の由来 1日1回貼付する製剤という特徴と「Duration：持続」の意味から命名した。</p>
2. 一般名	<p>(1) 和名 (命名法) フェンタニル (JAN)</p> <p>(2) 洋名 (命名法) fentanyl (JAN, INN)</p> <p>(3) ステム 不明</p>
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O 分子量：336.47
5. 化学名 (命名法)	N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	JNS020QD (治験番号) R004263 (ヤンセン社の化合物番号)
7. CAS登録番号	437-38-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

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

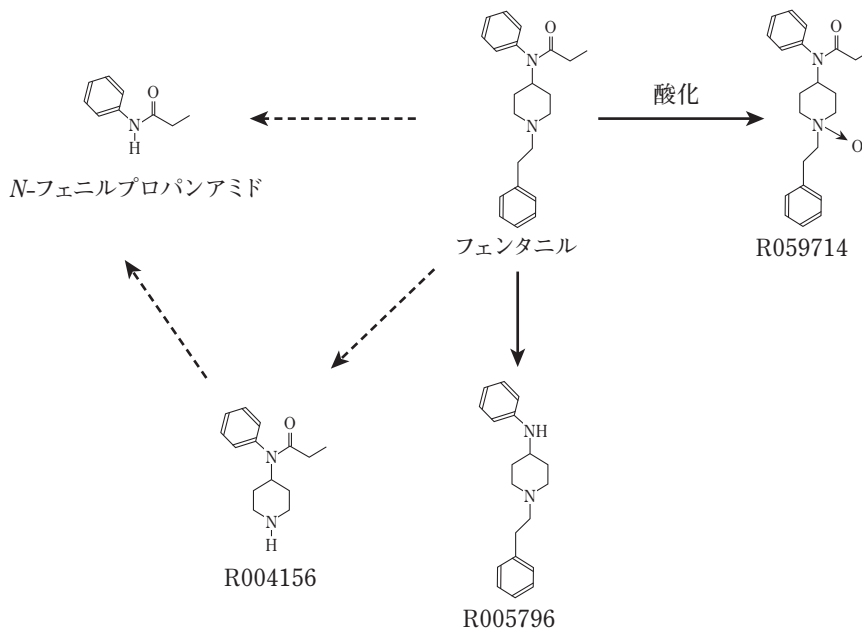
試験項目※：性状、類縁物質、乾燥減量、含量

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

(2) 強制分解による生成物

フェンタニルは固体状態において、熱、温度及び光のいずれの条件に対しても安定であった。

溶液状態の熱強制分解では、R005796、N-フェニルプロパンアミド、R004156及びR059714が主分解物として生成した。その他の分解物として、アニリン及びベンズアルデヒドが微量観測された。また、溶液状態の光強制分解（白色蛍光灯又はケミカルランプ）では、フェンタニルはいずれのpH及び溶媒中においても比較的安定であった。



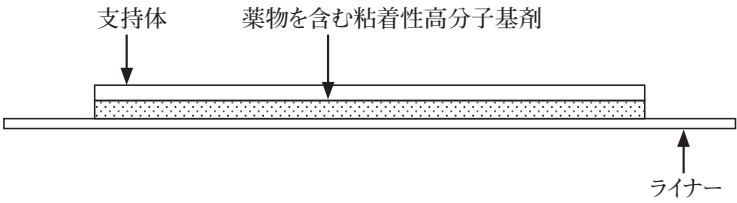
3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法〔臭化カリウム錠剤法〕

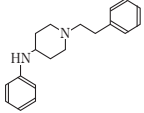
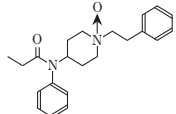
4. 有効成分の定量法

0.1mol/L 過塩素酸による非水滴定法（電位差滴定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	(1) 投与経路 経皮																		
	(2) 剤形の区別、外観及び性状 1) 剤形：経皮吸収型製剤 2) 規格と性状：本剤は、フェンタニルをアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。 本剤には、含量の異なる 5 製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>ワンデュロ® パッチ 0.84mg</th> <th>ワンデュロ® パッチ 1.7mg</th> <th>ワンデュロ® パッチ 3.4mg</th> <th>ワンデュロ® パッチ 5mg</th> <th>ワンデュロ® パッチ 6.7mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>大きさ (縦×横 mm)</td> <td>20.5 × 20.0</td> <td>25.5 × 31.8</td> <td>45.5 × 36.9</td> <td>45.5 × 54.5</td> <td>45.5 × 72.1</td> </tr> <tr> <td>面積 (cm²)</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>16</td> <td>24</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	ワンデュロ® パッチ 0.84mg	ワンデュロ® パッチ 1.7mg	ワンデュロ® パッチ 3.4mg	ワンデュロ® パッチ 5mg	ワンデュロ® パッチ 6.7mg	大きさ (縦×横 mm)	20.5 × 20.0	25.5 × 31.8	45.5 × 36.9	45.5 × 54.5	45.5 × 72.1	面積 (cm ²)	4	8	16	24	32
販売名	ワンデュロ® パッチ 0.84mg	ワンデュロ® パッチ 1.7mg	ワンデュロ® パッチ 3.4mg	ワンデュロ® パッチ 5mg	ワンデュロ® パッチ 6.7mg														
大きさ (縦×横 mm)	20.5 × 20.0	25.5 × 31.8	45.5 × 36.9	45.5 × 54.5	45.5 × 72.1														
面積 (cm ²)	4	8	16	24	32														
	<p>3) 外形 断面図 (模式図)</p> 																		
	<p>(3) 製剤の物性</p> <p>1) 放出試験 米国薬局方の放出試験 (シリンダー法) に従い、試験を行った。</p> <p>2) 粘着力試験 本剤の粘着力は 150g/cm 以上であった。</p> <p>(4) 識別コード 該当しない</p> <p>(5) 無菌の有無 本剤は無菌製剤ではない。</p>																		

<p>2. 製 剤 の 組 成</p>	<p>(1) 有効成分（活性成分）の含量 ワンデュロ[®] パッチ 0.84mg : 1 枚中フェンタニル 0.84mg ワンデュロ[®] パッチ 1.7mg : 1 枚中フェンタニル 1.7mg ワンデュロ[®] パッチ 3.4mg : 1 枚中フェンタニル 3.4mg ワンデュロ[®] パッチ 5mg : 1 枚中フェンタニル 5mg ワンデュロ[®] パッチ 6.7mg : 1 枚中フェンタニル 6.7mg</p> <p>(2) 添加物 アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー (基剤) ポリエステル/エチレン酢酸ビニル (支持体) ポリエチレンテレフタレートセパレータ (ライナー)</p>																												
<p>3. 製 剤 の 各 種 条 件 下 に お け る 安 定 性</p>	<p style="text-align: center;">製剤の安定性試験</p> <table border="1" data-bbox="411 658 1445 1308"> <thead> <tr> <th>試験項目</th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>25 ± 2°C/60 ± 5% RH</td> <td>アルミパウチ包装</td> <td>36 ヶ月</td> <td rowspan="2">粘着力にはわずかな低下傾向及びばらつきが認められたが、いずれの測定値も申請規格値の範囲内であった。その他の項目では、いずれの含量でも経時的な変化は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td>加 速 試 験</td> <td>40 ± 2°C/75 ± 5% RH</td> <td>アルミパウチ包装</td> <td>6 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>光安定性試験</td> <td>総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m² 総照度：120万 lx・h</td> <td>未包装 / アルミパウチ包装</td> <td>—</td> <td>経時的な変化は認められず、包装の有無で安定性に差は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td>サイクル試験</td> <td>-10°C ↔ 40°C^{a)}</td> <td>アルミパウチ包装</td> <td>1 週間、 2 週間</td> <td>いずれの保存期間でも変化は認められなかった。</td> </tr> </tbody> </table> <p>測定項目：性状、含量、純度試験、粘着力試験 (光安定性試験、サイクル試験を除く)、放出性、微生物限度 (長期保存試験のみ)</p> <p>a) -10°C から 40°C まで 12 時間かけて上昇させる。40°C から -10°C まで 12 時間かけて降下させる。</p>					試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	長期保存試験	25 ± 2°C/60 ± 5% RH	アルミパウチ包装	36 ヶ月	粘着力にはわずかな低下傾向及びばらつきが認められたが、いずれの測定値も申請規格値の範囲内であった。その他の項目では、いずれの含量でも経時的な変化は認められなかった。	加 速 試 験	40 ± 2°C/75 ± 5% RH	アルミパウチ包装	6 ヶ月	光安定性試験	総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 総照度：120万 lx・h	未包装 / アルミパウチ包装	—	経時的な変化は認められず、包装の有無で安定性に差は認められなかった。	サイクル試験	-10°C ↔ 40°C ^{a)}	アルミパウチ包装	1 週間、 2 週間	いずれの保存期間でも変化は認められなかった。
試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果																									
長期保存試験	25 ± 2°C/60 ± 5% RH	アルミパウチ包装	36 ヶ月	粘着力にはわずかな低下傾向及びばらつきが認められたが、いずれの測定値も申請規格値の範囲内であった。その他の項目では、いずれの含量でも経時的な変化は認められなかった。																									
加 速 試 験	40 ± 2°C/75 ± 5% RH	アルミパウチ包装	6 ヶ月																										
光安定性試験	総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 総照度：120万 lx・h	未包装 / アルミパウチ包装	—	経時的な変化は認められず、包装の有無で安定性に差は認められなかった。																									
サイクル試験	-10°C ↔ 40°C ^{a)}	アルミパウチ包装	1 週間、 2 週間	いずれの保存期間でも変化は認められなかった。																									

4. 製剤中の有効成分の確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法		
5. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー		
6. 混入する可能性のある夾雑物	略称	化学名	構造式
	R005796	4-anilino-1-phenethyl piperidine	
	R059714	1-phenethyl-4-(N-phenylpropanamido) piperidine 1-oxide	
7. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない		
8. 刺激性	局所刺激性試験(ウサギ、ヘアレスモルモット)		
	<p>(1) 皮膚一次刺激性試験¹⁾ 雌性ウサギ6例の背部皮膚に本剤1.7mg1枚を24時間にわたり単回貼付した結果、剥離後30～40分では軽度から中等度の紅斑及び軽微な浮腫がみられたが、48時間後には軽微から軽度の紅斑のみであった。また、皮膚一次刺激指数は2.1であり、「中等度の刺激性あり」であった。</p> <p>(2) 皮膚累積刺激性試験²⁾ ヘアレスモルモット10匹の背部皮膚に1.25cm²のデュロテップ® MTパッチ(フェンタニル含有量：0.5mg/1.25cm²)を約72時間毎に計9回、27日間反復閉塞貼付した結果、皮膚累積刺激指数は0.8であり、「軽度の刺激性あり」であった。</p>		
累積刺激指数		分類	
0 - 0.5		なし又はほとんどなし	
0.6 - 2.0		軽度	
2.1 - 5.0		中等度	
5.1 - 8.0		重度	

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。）</p> <p>○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌</p> <p>○中等度から高度の慢性疼痛</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。</p> <p>5.2 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>5.1 本剤の投与対象が、既にオピオイド鎮痛剤を投与している患者であることを明確にするため、設定した。</p> <p>国内においてがん疼痛及び慢性疼痛以外に使用経験がないこと、また本剤は経皮吸収され効果を発揮するまでに注射剤及び経口剤に比べ時間がかかることなどから、がん疼痛又は慢性疼痛以外の外科手術での使用を含む急性又は術後の疼痛には使用しないこと。疼痛の程度が変動（軽減）しやすい疾患に対しオピオイド鎮痛剤を用いた場合、呼吸抑制を招来することが懸念されている。</p> <p>5.2 痛みは、患者の心理・社会的要因（仕事や対人関係のストレス等）により増強されることがあり、これらの因子や依存リスク等を包括的に評価し、心理・社会的要因を伴う場合はこれらに対し適切な治療を行う必要があるため設定した。</p>
<p>2. 用法及び用量</p>	<p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。</p> <p>初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mgのいずれかの用量を選択する。</p> <p>その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 初回貼付用量</p> <p>初回貼付用量として、本剤 6.7mg は推奨されない（初回貼付用量として 5mg を超える使用経験はない）。</p> <p>初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量 90mg/日（坐剤の場合 45mg/日）、経口オキシコドン量 60mg/日、経口コデイン量 270mg/日以上、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠（6～8錠）、フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）4.2mg（25µg/hr；フェンタニル0.6mg/日）に対して本剤1.7mgへ切り替えるものとして設定し</p> </div>

切り替えに関する注意

■本剤からフェンタニルケエン酸塩経皮吸収型製剤及びフェンタニルケエン酸塩経皮吸収型製剤から本剤への切り替えに関するデータはありません。本剤とフェンタニルケエン酸塩経皮吸収型製剤（フェントス®テープ）では換算比が異なり、また、本剤は有効成分であるフェンタニル（分子量：336.47）としての含量（mg）を表示しているのに対し、フェンタニルケエン酸塩経皮吸収型製剤は有効成分であるフェンタニルケエン酸塩（分子量：528.59）としての含量（mg）を表示しています。本剤とフェンタニルケエン酸塩経皮吸収型製剤の安易な変更は行わないでください。

■1日貼付型製剤である本剤と、3日貼付型製剤であるデュロテップ® MTパッチは、反復投与時の定常状態において、それぞれ対応する製剤で、有効成分であるフェンタニルの薬物動態（C_{max} 及び AUC）が同等になるように設計されておりますが、濃度推移は異なるため、デュロテップ® MTパッチから本剤に切り替えたとき及び本剤からデュロテップ® MTパッチに切り替えたときには、一過性の血清フェンタニル濃度の変動の可能性があるので注意してください。

デュロテップ® MTパッチ (mg/3日)	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg						
ワンデュロ®パッチ (mg/日)	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg						
モルヒネ経口剤 (mg/日)	45	(90)	135	(180)	225	(270)	315			
フェントス®テープ (mg/日)	1mg	2mg	4mg	6mg						
	30	(60)	90	(120)	150	(180)	210	(240)	270	(300)

2. 用法及び用量
(つづき)

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1日使用量に基づく推奨貼付用量）：がん疼痛における切り替え

本剤貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg
定常状態における推定平均吸収量 ^{a)} (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8
	↑	↑	↑	↑
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30~69	70~112	113~157
オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30~89	90~149	150~209
フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤；貼付用量mg) [定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]	2.1 [0.3]	4.2 [0.6]	8.4 [1.2]	12.6 [1.8]

換算表（オピオイド鎮痛剤1日使用量に基づく推奨貼付用量）：慢性疼痛における切り替え

本剤貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg
定常状態における推定平均吸収量 ^{a)} (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8
	↑	↑	↑	↑
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
コデイン経口剤 (mg/日)	<270	270~	-	-
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠 ^{b)} (錠/日) [トラマドール塩酸塩の用量 (mg)]	4~5 [150~187.5]	6~8 [225~300]	-	-
フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤；貼付用量mg) [定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]	2.1 [0.3]	4.2 [0.6]	8.4 [1.2]	12.6 [1.8]

a) 本剤 6.7mg は、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は 2.4mg/日に相当する。

b) 1錠中トラマドール塩酸塩 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg を含有する。

7.2 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。本剤の血中濃度が定常状態に達するには時間を要することから、この時点での増量は過量投与となる可能性がある[16.1.1-16.1.3 参照]。

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。

【使用方法例】

使用していたオピオイド鎮痛剤 ^{注)} の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2~3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回投与	本剤の貼付開始と同時及び4~6時間後に1回量を投与する。

注) 経皮吸収型製剤を除く。

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

2. 用法及び用量 (つづき)

7.3 用量調整と維持

7.3.1 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

7.3.2 増量

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

鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、0.84mgから1.7mgへの増量の場合を除き、貼付用量の25～50%を目安として貼り替え時に増量する。

なお、本剤の1回の貼付用量が20.1mgを超える場合は、他の方法を考慮すること。

7.3.3 減量

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

7.3.4 投与の継続

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

7.4 投与の中止

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

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

(解説)

7.1 換算表に基づく推奨用量は、切り替え後の患者の安全性を重視しており、初回用量では患者の約50%は増量が必要であるものの、過量投与となる可能性を最小限にするよう設定した。

7.2 「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」の設定理由について
本剤初回貼付後1日目の血清中フェンタニル濃度は定常状態時の50%程度であり、この時点で増量すると過量投与となる可能性があるため、少なくとも2日間は増量を行わないことと設定した。

「使用方法例」の設定理由について

本剤は経皮吸収型持続性製剤であり、換算表が各患者のオピオイドに対する忍容性及び経皮吸収の違いによる過量投与の危険性回避を重視しているため、鎮痛効果が十分得られない可能性があることから、初回貼付時は「使用方法例」を参考に、使用していたオピオイド鎮痛剤の併用投与を推奨した。また、十分な鎮痛効果が得られない場合の速効性オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）の投与方法を設定した。

7.3.1 本剤により疼痛コントロールが良好な患者でも、突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現する場合があります、その際には追加投与（レスキュー）として速効性のオピオイド鎮痛剤を用いることが推奨される。

7.3.2 初回貼付時と同様、増量直後も、血清中フェンタニル濃度は定常状態時より低いことが考えられ、この時点でさらに増量すると過量投与となる可能性があるため、少なくとも2日間は増量を行わないことと設定した。

2. 用法及び用量 (つづき)	<p>「本剤の1回の貼付用量が20.1mgを超える場合は、他の方法を考慮すること」の設定理由について</p> <p>本剤の増量が続けても効果が得られない場合は、本剤に反応しない疼痛の可能性があり、他の方法を考慮する必要があるため設定した。</p> <p>7.3.3 一般にオピオイド鎮痛剤は連用中における急激な減量により、あくび、悪心等の退薬症候があらわれることがあるため、減量は25～50%を目安に徐々にいき、十分に観察しながら慎重に行うこと。</p> <p>7.3.4 慢性疼痛においては、本剤の投与が長期にわたることが想定されることから、設定した。長期間、本剤を漫然と投与することがないように長期使用時の症状の変化等を診察時に確認し、耐性の発現や副作用が見られた際は、適切な処置を行うこと。</p> <p>7.4.1 一般にオピオイド鎮痛剤の連用中における急激な中止により、あくび、嘔気等の退薬症候があらわれることがあるため、注意喚起した。</p> <p>7.4.2 本剤を剥離してもしばらくは血中にフェンタニルが残存するため、他のオピオイド鎮痛剤の過量投与を避けるため設定した。</p>																																																																														
3. 臨床成績	<p>(1) 臨床データパッケージ</p> <p><がん疼痛></p> <p>日本人がん疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(C02試験)、第Ⅲ相試験(C01試験)の2試験に加え、製剤設計を目的に実施した日本人健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相試験4試験(C-2006-016試験、C-2006-029-03試験、C-2006-030試験及びC-2007-004試験)を評価資料とした。</p> <p>臨床データパッケージ</p> <table border="1" data-bbox="469 1032 1450 1494"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試験区分</th> <th rowspan="2">対象</th> <th rowspan="2">試験番号</th> <th rowspan="2">有効性</th> <th rowspan="2">安全性</th> <th rowspan="2">薬物動態</th> <th rowspan="2">治験の内容</th> <th colspan="2">使用製剤</th> </tr> <tr> <th>本剤</th> <th>MT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">第Ⅰ相</td> <td rowspan="4">日本人健康成人^{注)}</td> <td>C-2006-016</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>薬物動態比較試験(単回及び反復貼付)</td> <td>●^{a)}</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>C-2006-030</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>○</td> <td rowspan="2">薬物動態比較試験(反復貼付)</td> <td>●^{b)}</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>C-2007-004</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>●^{a)}</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>C-2006-029-03</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>臨床薬理試験(単回貼付)</td> <td>●^{b)}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>第Ⅱ/Ⅲ相³⁾</td> <td rowspan="2">日本人がん疼痛患者</td> <td>JNS020QD-JPN-C02</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>二重盲検、実薬対照臨床試験</td> <td>●</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>第Ⅲ相⁴⁾</td> <td>JNS020QD-JPN-C01</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>非盲検、非対照臨床試験</td> <td>●</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注)：海外在住の日本人を対象に海外で実施 ○：評価資料、—：非検討又は当該評価資料とはせず。 a)：治験製剤を含む検討 b)：治験製剤のみで検討 MT：デュロテップ[®] MT パッチ</p> <p><慢性疼痛の適応追加申請に係る主要な臨床データパッケージ></p> <table border="1" data-bbox="469 1695 1450 1995"> <thead> <tr> <th>試験区分</th> <th>対象</th> <th>試験番号</th> <th>有効性</th> <th>安全性</th> <th>薬物動態</th> <th>治験の内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第Ⅲ相⁵⁾</td> <td>日本人オピオイド切り替え慢性疼痛患者</td> <td>JNS020QD-JPN-N04</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> <td>非盲検 非対照 長期投与試験</td> </tr> <tr> <td>第Ⅲ相⁶⁾</td> <td>日本人オピオイド未使用及びオピオイド使用慢性疼痛患者</td> <td>JNS020QD-JPN-N03</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> <td>非盲検 非対照 長期投与試験</td> </tr> </tbody> </table> <p>○：評価資料、—：非該当</p>	試験区分	対象	試験番号	有効性	安全性	薬物動態	治験の内容	使用製剤		本剤	MT	第Ⅰ相	日本人健康成人 ^{注)}	C-2006-016	—	—	○	薬物動態比較試験(単回及び反復貼付)	● ^{a)}	●	C-2006-030	—	—	○	薬物動態比較試験(反復貼付)	● ^{b)}	●	C-2007-004	—	—	○	● ^{a)}	●	C-2006-029-03	—	—	○	臨床薬理試験(単回貼付)	● ^{b)}		第Ⅱ/Ⅲ相 ³⁾	日本人がん疼痛患者	JNS020QD-JPN-C02	○	○	○	二重盲検、実薬対照臨床試験	●	●	第Ⅲ相 ⁴⁾	JNS020QD-JPN-C01	○	○	○	非盲検、非対照臨床試験	●		試験区分	対象	試験番号	有効性	安全性	薬物動態	治験の内容	第Ⅲ相 ⁵⁾	日本人オピオイド切り替え慢性疼痛患者	JNS020QD-JPN-N04	○	○	—	非盲検 非対照 長期投与試験	第Ⅲ相 ⁶⁾	日本人オピオイド未使用及びオピオイド使用慢性疼痛患者	JNS020QD-JPN-N03	○	○	—	非盲検 非対照 長期投与試験
試験区分	対象								試験番号	有効性	安全性	薬物動態			治験の内容	使用製剤																																																															
		本剤	MT																																																																												
第Ⅰ相	日本人健康成人 ^{注)}	C-2006-016	—	—	○	薬物動態比較試験(単回及び反復貼付)	● ^{a)}	●																																																																							
		C-2006-030	—	—	○	薬物動態比較試験(反復貼付)	● ^{b)}	●																																																																							
		C-2007-004	—	—	○		● ^{a)}	●																																																																							
		C-2006-029-03	—	—	○	臨床薬理試験(単回貼付)	● ^{b)}																																																																								
第Ⅱ/Ⅲ相 ³⁾	日本人がん疼痛患者	JNS020QD-JPN-C02	○	○	○	二重盲検、実薬対照臨床試験	●	●																																																																							
第Ⅲ相 ⁴⁾		JNS020QD-JPN-C01	○	○	○	非盲検、非対照臨床試験	●																																																																								
試験区分	対象	試験番号	有効性	安全性	薬物動態	治験の内容																																																																									
第Ⅲ相 ⁵⁾	日本人オピオイド切り替え慢性疼痛患者	JNS020QD-JPN-N04	○	○	—	非盲検 非対照 長期投与試験																																																																									
第Ⅲ相 ⁶⁾	日本人オピオイド未使用及びオピオイド使用慢性疼痛患者	JNS020QD-JPN-N03	○	○	—	非盲検 非対照 長期投与試験																																																																									

3. 臨床成績
(つづき)

(2) 臨床効果

1) がん疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験 (オピオイド鎮痛剤からの切り替え)⁴⁾

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤) を投与されている日本人がん疼痛患者 66 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え 10 日間貼付したところ、主要評価項目である 10 日間貼付終了時又は中止時における疼痛コントロール達成率^{注)} は 81.8% (54/66 例) であった。

注) 疼痛コントロール達成率 (%) = 以下の条件を満たした例数 / 評価対象例数 × 100

- ・ 治験薬貼付期終了 (中止) 前 3 日間における VAS 平均値と治験薬貼付期開始前 3 日間における VAS 平均値からの変化量が +15mm 以下である。
- ・ 治験薬貼付期終了 (中止) 前 3 日間の各日のレスキュー投与回数は 2 回以下とし、治験薬貼付期終了 (中止) 前 3 日間の平均レスキュー投与回数と、治験薬貼付期開始前 3 日間における 1 日あたりの平均レスキュー投与回数との差 (増加分) が 1.0 以下である。

疼痛コントロール達成率

項目	例数 (%)
疼痛コントロール達成率 95% CI	54/66 (81.8%) [70.4~90.2%]
VAS 平均値の変化量が +15mm 以下 平均レスキュー投与回数の差が 1.0 以下	61/66 (92.4%) 56/66 (84.8%)

副作用発現率は、81.8% (54/66 例) であった。主な副作用は便秘 (47.0%)、傾眠 (47.0%)、悪心 (25.8%)、嘔吐 (21.2%) 等であった。

2) 慢性疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験 (N04 試験)⁵⁾ (オピオイド鎮痛剤からの切り替え)

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ経口剤、コデイン経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤、トラマドール / アセトアミノフェン配合錠、プブレノルフィン経皮吸収型製剤) の投与によって慢性疼痛がコントロールされている日本人慢性疼痛患者 77 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え 52 週間 (I 期:1~4 週、II 期:5~52 週) 貼付したところ、主要評価項目である 4 週後の疼痛コントロール維持率^{注)} は 92.6% (63/68 例) であった。

注) 疼痛コントロール維持率 (%) = 以下の条件を満たした例数 / 評価対象例数 × 100

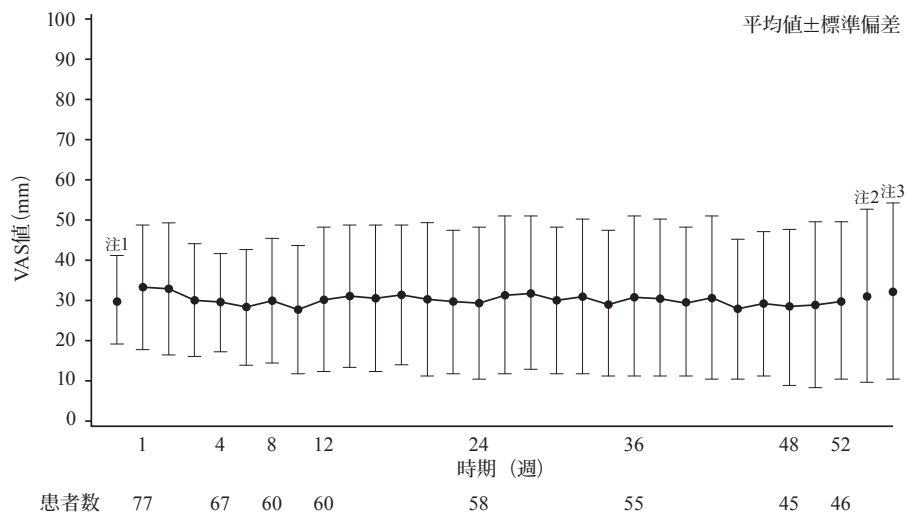
- ・ 用量固定評価期 7 日間の治験薬投与量が一定である。
- ・ 用量固定評価期 7 日間の VAS 平均値のベースライン (治験薬貼付開始前 7 日間の VAS 平均値) からの変化量が +15mm 以下である。
- ・ 用量固定評価期 7 日間の各日のレスキュー投与回数が 2 回以下、かつ用量固定評価期 7 日間の平均レスキュー投与回数のベースライン (治験薬貼付開始前 7 日間における平均レスキュー投与回数) からの差が +1.0 回以下であること。

疼痛コントロール維持率

項目	例数 (%)
疼痛コントロール維持率 95% CI	63/68 (92.6%) [86.4~98.9]
治験薬投与量が一定 VAS 平均値の変化量が +15mm 以下 平均レスキュー投与回数の差が +1.0 回以下	66/68 (97.1%) 65/68 (95.6%) 67/68 (98.5%)

また、本剤貼付前後の VAS 平均値は、本剤貼付開始前 7 日間が 30.1mm、4 週後が 29.7mm、52 週後が 29.9mm であり、本剤貼付前から貼付 52 週後まで安定して推移した。

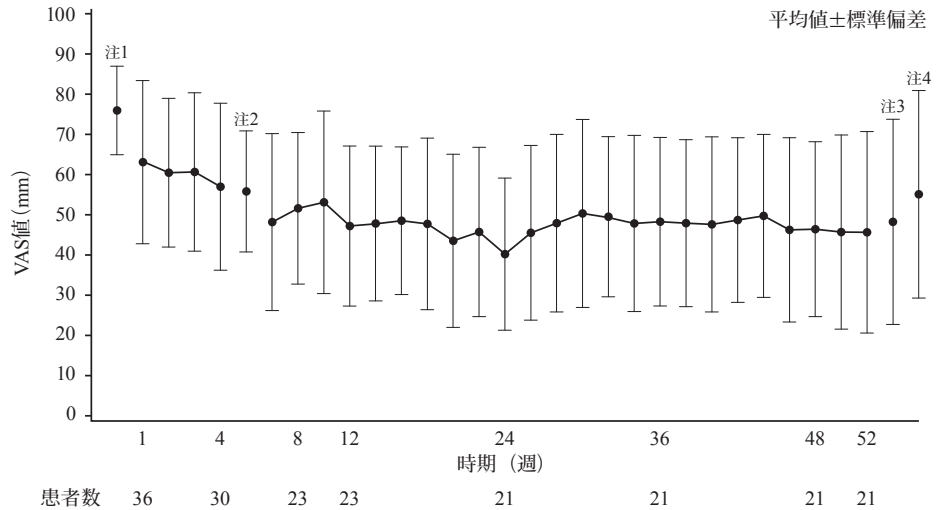
3. 臨床成績
(つづき)



注1：治験薬貼付開始前7日間、注2：II期最終評価時、注3：最終評価時

副作用発現率は、79.2% (61/77 例) であった。主な副作用は便秘 (35.1%)、悪心 (29.9%)、傾眠 (26.0%) 等であった。

3) 慢性疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験 (N03 試験)⁶⁾ (オピオイド鎮痛剤からの切り替え)
一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、コデイン製剤) の投与で十分な鎮痛効果が得られていない日本人慢性疼痛患者 36 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え 52 週間 (貼付期①:1~4 週、貼付期②:5~52 週) 貼付したところ、本剤貼付前後の VAS 平均値は、前観察期終了前 3 日間で 76.2mm であったのに対し、4 週後は 57.2mm、52 週後は 45.9mm まで低下した。



注1：前観察期終了前3日間、注2：貼付期①終了前3日間、注3：貼付期②最終評価時、注4：最終評価時

副作用発現率は、94.4% (34/36 例) であった。主な副作用は傾眠 (58.3%)、悪心 (50.0%)、便秘 (38.9%) 等であった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

がん疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験 (オピオイド鎮痛剤からの切り替え)⁴⁾

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤) を投与されている日本人がん疼痛患者 66 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え、10 日間貼付したときの疼痛コントロール達成率 (P.12 参照) について、初回貼付用量を部分集団とした解析を行った。その結果、初回貼付用量の部分集団間で有効性に大きな差は認められなかった。

3. 臨床成績
(つづき)

初回貼付用量別疼痛コントロール達成率

貼付用量	疼痛コントロール達成率	
	例数 (%)	95% CI
0.84mg	19/22 (86.4)	65.1 ~ 97.1
1.7mg	24/32 (75.0)	56.6 ~ 88.5
3.4mg	7/7 (100.0)	59.0 ~ 100.0
5mg	4/5 (80.0)	28.4 ~ 99.5

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

① 慢性疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験 (N04 試験)⁵⁾ (オピオイド鎮痛剤からの切り替え)

試験デザイン：非盲検、非対照、長期投与試験

対象：一定量のオピオイド鎮痛剤投与によって慢性疼痛がコントロールされている日本人慢性疼痛患者 77 例 (有効性評価対象 77 例)

主な選択基準：・VAS45mm 以下 ・20 歳以上

- ・下記疾患による疼痛が 12 週間以上持続している患者
 <侵害受容性疼痛>変形性関節症、腰痛症
 <神経障害性疼痛>帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛、CRPS (Complex Regional Pain Syndrome)、術後疼痛症候群
- ・下記いずれかのオピオイド鎮痛剤が 7 日間以上投与され、その投与量が一定の患者 (レスキューは除く)
 コデイン経口剤 (120mg/ 日以上)
 モルヒネ経口剤 (20mg/ 日以上 315mg/ 日未満)
 フェンタニル経皮吸収型製剤 (3 日製剤、2.1mg/3 日、4.2mg/3 日、8.4mg/3 日又は 12.6mg/3 日)
 ترامadol/アセトアミノフェン配合錠 (4 錠/ 日以上 8 錠/ 日以下)
 ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 (7 日製剤、10mg/7 日以上 20mg/7 日以下)

方法：本剤貼付開始日前日に投与された先行オピオイド鎮痛剤から切り替えて、本剤を 1 日 (約 24 時間) 毎に貼り替えた。投与期間は 52 週間とした。

初回貼付用量は、先行オピオイド鎮痛剤の 1 日あたりの投与量から、初回貼付用量換算表 (P.9 参照) を用いて決定した^{注)}。用量調節は 3 週間の用量調節期に増量基準に従って実施し、その後の 1 週間の用量固定期には有害事象の発現による減量を除き、用量調節期で調節された用量を変更せずに投与を継続した。突出痛の発現に対しては、レスキューとして速放性のコデイン経口剤又はモルヒネ経口剤を投与した。

注) ブプレノルフィン経皮吸収型製剤 (7 日製剤) 貼付用量 10 ~ 20mg の場合、本剤貼付用量 0.84mg を選択する。

評価項目：主要評価項目：疼痛コントロール維持率 (「疼痛コントロール維持基準」 (P.12 参照) を満たした患者の割合^{*1)})

*1 疼痛コントロール維持率算出の際の分母は、用量調節達成基準を満たした患者数とした。

3. 臨床成績 (つづき)

主な副次評価項目：VASの推移、患者による総合評価

結果：77例がオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えを行った結果、本剤貼付開始前7日間のVAS平均値±標準偏差は30.1±11.04mmであった。本剤への切り替え後のVAS平均値±標準偏差は、4週後は29.7±12.18mm、52週後は29.9±19.60mmで大きな変動なく推移した。

安全性解析対象例77例中61例(79.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は便秘(35.1%)、悪心(29.9%)、傾眠(26.0%)、適用部位そう痒感(18.2%)、浮動性めまい(11.7%)及び嘔吐(11.7%)であった。

重篤な有害事象の発現割合は16.9%(13/77例、16件)であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、急性胆管炎、倦怠感、薬剤離脱症候群、及び同一症例に発現した食欲減退及び体重減少の4例5件であった。

② 慢性疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験(N03試験)⁶⁾(オピオイド鎮痛剤からの切り替え)

試験デザイン：非盲検、非対照、長期投与試験

対象：非オピオイド鎮痛剤又はオピオイド鎮痛剤の定時投与で十分な鎮痛効果が得られていない患者142例。このうち本剤貼付開始日前日までに先行オピオイドが継続的に投与され、その投与量が一定の患者「オピオイド切り替え患者」を有効性評価対象36例とした。

主な選択基準：・VAS50mm以上 ・20歳以上

- ・下記いずれかの薬物治療を受けている慢性疼痛患者
270mg/日未満のコデイン製剤
経口モルヒネ換算量として45mg/日未満のモルヒネ製剤
0.3mg/日未満のフェンタニル注射剤

方法：本剤貼付開始日前日に投与された先行オピオイド鎮痛剤から切り替えて、本剤を1日(約24時間)毎に貼り替えた。投与期間は52週間で、本剤0.84mg製剤から貼付を開始し、最大貼付用量は20.1mgとした。

突出痛の発現時又は鎮痛効果が不十分になった場合、レスキューとして速放性のモルヒネ製剤を投与した。

評価項目：有効性評価：VASの推移、患者による総合評価

結果：オピオイド切り替え患者は36例で、この切り替え患者の切り替え前3日間のVAS平均値±標準偏差は76.2±11.03mmであった。本剤への切り替え後のVAS平均値±標準偏差は、4週後は57.2±20.81mm、52週後は45.9±25.10mmであった。

切り替え患者の安全性解析対象例36例中34例(94.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は傾眠(58.3%)、悪心(50.0%)、便秘(38.9%)、浮動性めまい(22.2%)、下痢(13.9%)であった。

また、重篤な有害事象は1～4週で19.4%(7/36例、8件)、5～52週で24.0%(6/25例、7件)に認められた。15件の重篤な有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は10件であった。

4) 患者・病態別試験

① がん疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験(オピオイド鎮痛剤からの切り替え)⁴⁾

一定量のオピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤)を投与されている日本人がん疼痛患者66例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え、10日間貼付したときの疼痛コントロール達成率(P.12参照)について、年齢、性別、原疾患を部分集団とした解析を行った。

3. 臨床成績
(つづき)

部分集団別疼痛コントロール達成率

部分集団		疼痛コントロール達成率	
		例数 (%)	95% CI
年齢	65歳未満	27/31 (87.1)	70.2 ~ 96.4
	65歳以上	27/35 (77.1)	59.9 ~ 89.6
性別	男性	28/35 (80.0)	63.1 ~ 91.6
	女性	26/31 (83.9)	66.3 ~ 94.5
原疾患	呼吸器系	18/24 (75.0)	53.3 ~ 90.2
	消化器系	21/24 (87.5)	67.6 ~ 97.3
	婦人科系	5/7 (71.4)	29.0 ~ 96.3
	泌尿器系	4/4 (100.0)	39.8 ~ 100.0
	その他	6/7 (85.7)	42.1 ~ 99.6

- ② 慢性疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験(N04試験)⁵⁾(オピオイド鎮痛剤からの切り替え)
 一定量のオピオイド鎮痛剤(モルヒネ経口剤、コデイン経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤、トラマドール/アセトアミノフェン配合錠、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤)を投与されている日本人慢性疼痛患者77例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え52週間貼付したときの有害事象の発現割合は、1～4週で65歳未満71.0%(22/31例)、65歳以上56.5%(26/46例)であり、5～52週で65歳未満96.4%(27/28例)、65歳以上94.4%(34/36例)であった。
- ③ 慢性疼痛に対する国内第Ⅲ相臨床試験(N03試験)⁶⁾(オピオイド鎮痛剤からの切り替え)
 一定量のオピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤、コデイン製剤)を投与されている日本人慢性疼痛患者(切り替え患者)36例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え52週間貼付したときの有害事象の発現割合は、1～4週で65歳未満96.0%(24/25例)、65歳以上72.7%(8/11例)であり、5～52週で65歳未満88.9%(16/18例)、65歳以上71.4%(5/7例)であった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
 <ワンデュロ[®]パッチのがん疼痛に対する使用成績調査>

本調査の概要

調査目的	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛を要する患者を対象に、使用実態下における長期(1ヵ月以上)貼付時の安全性及び有効性について調査する。
調査予定症例数	登録症例数として500例
調査対象症例	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛を要する患者
観察期間	貼付開始日から12週間(本剤貼付終了又は中止例では、終了又は中止後1週間を含む)
調査実施期間	2011年4月～2013年12月

安全性解析対象症例534例のうち、副作用の発現割合は13.5%(72/534例)であり、8例以上に発現した副作用の内訳は、傾眠(23例)、便秘(19例)、悪心(16例)及び嘔吐(8例)であった。重篤な副作用は14例に認められ、事象の内訳は譫妄(4例)、肺炎、悪性腹水、前立腺癌、好中球減少症、悪液質、低ナトリウム血症、意識レベルの低下、第二度房室ブロック、徐脈、洞不全症候群、呼吸障害、腹水、嘔吐、尿閉、倦怠感、疾患進行及び体重減少(各1例)であった。転帰が死亡であった副作用は、2例(悪性腹水/悪液質/意識レベルの低下及び前立腺癌(各1例))に認められ、死因はいずれの例も原疾患の進行又は悪化とされた。386例で本剤の貼付が中止された。死亡により本剤の貼付が中止に至った258例のうち20例に副作用が発現したが、死因はいずれの例においても原疾患の進行又は悪化であった。有害事象により本剤の貼付が中止された12例のうち、2例以上に発現した事象の内訳は、呼吸困難及び肺の悪性新生物(各3例)、悪心、傾眠、嘔吐、倦怠感及び譫妄(各2例)であった。

有効性は、担当医師による総合評価にて「有効」、「無効」、「判定不能」の3段階で評価された。その結果、有効性解析対象症例410例のうち、95.9%(393/410例)が有効であり、承認時まで実施された臨床試験(JNS020QD-JPN-C01試験)における担当医師による総合評価の有効例の割合95.5%(63/66例)と同様であった。

3. 臨床成績
(つづき)

<ワンデュロ[®]パッチの慢性疼痛に対する特定使用成績調査(長期使用に関する調査)>
本調査の概要

調査目的	中等度から高度の慢性疼痛患者を対象に、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性について調査する。
調査予定症例数	登録症例数として 280 例
調査対象症例	・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慢性疼痛における鎮痛を目的とした患者(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。) ・本剤を初めて投与された患者
観察期間	本剤の貼付開始日より 12 ヶ月。ただし、本剤による治療を終了又は中止した場合は終了又は中止より 1 週間後 ^{*1} までとした。
調査実施期間	2014 年 1 月～2016 年 4 月

※1: 終了又は中止後 1 週間は、薬剤離脱症候群の発現状況を確認する。

安全性解析対象症例数 282 例において、本調査の副作用発現割合は 35.1% (99/282 例) であり、重篤な副作用は 6 例 9 件にみられた。その内訳は食欲減退、不眠症、意識レベルの低下、意識消失、徐脈、呼吸抑制、転倒、交通事故及び手首関節骨折が各 1 例であった(転帰はいずれも回復又は軽快)。オピオイド鎮痛剤に特徴的な事象については、悪心 13.5% (38/282 例)、便秘 9.9% (28/282 例) 及び傾眠 6.4% (18/282 例)、嘔吐 6.0% (17/282 例) であり、重篤な副作用はみられなかった。薬剤離脱症候群はみられなかった。承認時の臨床試験における副作用発現状況 [84.1% (95/113 例)] と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。感染症の発現はなかった。また、副作用発現までの日数別の主な副作用の種類に大きな違いはなく、長期使用することによる発現が懸念される副作用は認められなかった。

特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	282 例	
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
薬物依存	0	0
呼吸抑制	1 (0.4)	0
意識障害	2 (0.7)	0
アナフィラキシー	0	0
痙攣	0	0
セロトニン作用薬併用による セロトニン症候群	0	0

MedDRA/J version 20.1

本剤の治療効果は、患者の印象を参考に、調査担当医師が総合評価を行い、「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で判定した。有効性解析対象症例数 220 例において、各評価時期の有効性の推移は下記に示すとおり、本剤により改善がみられた。

有効性の推移

評価時期	症例数	有効率 ^{*1} (%)	治療効果	
			有効	無効
1 ヶ月後	163	86.5	141	22
3 ヶ月後	119	93.3	111	8
6 ヶ月後	101	93.1	94	7
12 ヶ月後	82	95.1	78	4
最終観察時 ^{*2}	220	84.5	186	34

※1: 有効率 (%) = 有効症例数 / 評価時期ごとの有効解析対象症例数 × 100

※2: 終了・中止症例の場合は「本剤投与終了・中止時点」の評価、継続症例の場合は調査期間内の最終評価

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>アヘンアルカロイド系鎮痛薬 モルヒネ硫酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物</p> <p>合成麻薬系鎮痛薬 フェンタニルクエン酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、ペチジン塩酸塩</p>																																																																												
<p>2. 薬理作用</p>	<p>(1) 作用部位・作用機序⁷⁾</p> <p>ヒト・クローン化オピオイド受容体又はモルモットの全脳膜組織を用い、³H 標識のトレーサーをリガンドとして各オピオイド受容体への結合親和性を検討した (<i>in vitro</i>)。その結果、フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に親和性を示した。フェンタニルは μ オピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、鎮痛作用を示すものと考えられている。</p> <p style="text-align: center;">フェンタニルおよびモルヒネのオピオイド受容体に対する親和性</p> <table border="1" data-bbox="411 703 1445 958"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="3">Ki 値 (nmol/L) ^{※)}</th> <th colspan="2">比</th> </tr> <tr> <th>μ</th> <th>δ</th> <th>κ</th> <th>μ / δ</th> <th>μ / κ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ヒト・クローン</td> <td>フェンタニル</td> <td>1.02 ± 0.05</td> <td>1530 ± 160</td> <td>1080 ± 70</td> <td>1/1500</td> <td>約 1/1060</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ</td> <td>2.40 ± 0.22</td> <td>2280 ± 370</td> <td>427 ± 43</td> <td>1/950</td> <td>約 1/178</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">モルモット脳</td> <td>フェンタニル</td> <td>2.11 ± 0.90</td> <td>109 ± 5</td> <td>308 ± 26</td> <td>約 1/51.7</td> <td>約 1/146</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ</td> <td>3.47 ± 0.02</td> <td>123 ± 4</td> <td>142 ± 25</td> <td>約 1/35.4</td> <td>約 1/40.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>※) 平均値±標準誤差 (n=3)</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) 機械的侵害刺激に対する作用 (マウス)⁸⁾</p> <p>マウス尾根部のピンチによる発痛において、フェンタニルの皮下投与による鎮痛作用の ED₅₀ は 0.07mg/kg であった。モルヒネ硫酸塩水和物の皮下投与による鎮痛作用の ED₅₀ は 9mg/kg であった。</p> <p style="text-align: center;">フェンタニルおよびモルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用</p> <table border="1" data-bbox="411 1263 1445 1890"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>投与量 (mg/kg, s.c.)</th> <th>テイルピンチ侵害刺激反応 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)</th> <th>ED₅₀ (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照 (溶媒のみ) ^{※1)}</td> <td>—</td> <td>0/10</td> <td rowspan="8">0.07 (0.04-0.12) ^{※3)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">フェンタニル</td> <td>0.01</td> <td>0/10</td> </tr> <tr> <td>0.03</td> <td>2/10</td> </tr> <tr> <td>0.1</td> <td>6/10*</td> </tr> <tr> <td>0.3</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>対照 (溶媒のみ) ^{※2)}</td> <td>—</td> <td>0/10</td> <td rowspan="6">9 (6-12) ^{※3)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">モルヒネ硫酸塩水和物</td> <td>3</td> <td>0/10</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>3/10</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>6/10*</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>10/10*</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>10/10*</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1) 0.057%クエン酸含有 0.9%生理食塩液、10mL/kg ※2) 0.9%生理食塩液、10mL/kg ※3) 95%信頼区間 * : p<0.05, vs 対照 (Fisher の直接確率片側検定)</p>		薬剤	Ki 値 (nmol/L) ^{※)}			比		μ	δ	κ	μ / δ	μ / κ	ヒト・クローン	フェンタニル	1.02 ± 0.05	1530 ± 160	1080 ± 70	1/1500	約 1/1060	モルヒネ	2.40 ± 0.22	2280 ± 370	427 ± 43	1/950	約 1/178	モルモット脳	フェンタニル	2.11 ± 0.90	109 ± 5	308 ± 26	約 1/51.7	約 1/146	モルヒネ	3.47 ± 0.02	123 ± 4	142 ± 25	約 1/35.4	約 1/40.9	薬剤	投与量 (mg/kg, s.c.)	テイルピンチ侵害刺激反応 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)	ED ₅₀ (mg/kg)	対照 (溶媒のみ) ^{※1)}	—	0/10	0.07 (0.04-0.12) ^{※3)}	フェンタニル	0.01	0/10	0.03	2/10	0.1	6/10*	0.3	10/10*	1	10/10*	3	10/10*	10	10/10*	対照 (溶媒のみ) ^{※2)}	—	0/10	9 (6-12) ^{※3)}	モルヒネ硫酸塩水和物	3	0/10	6	3/10	10	6/10*	30	10/10*	100	10/10*
	薬剤			Ki 値 (nmol/L) ^{※)}			比																																																																						
		μ	δ	κ	μ / δ	μ / κ																																																																							
ヒト・クローン	フェンタニル	1.02 ± 0.05	1530 ± 160	1080 ± 70	1/1500	約 1/1060																																																																							
	モルヒネ	2.40 ± 0.22	2280 ± 370	427 ± 43	1/950	約 1/178																																																																							
モルモット脳	フェンタニル	2.11 ± 0.90	109 ± 5	308 ± 26	約 1/51.7	約 1/146																																																																							
	モルヒネ	3.47 ± 0.02	123 ± 4	142 ± 25	約 1/35.4	約 1/40.9																																																																							
薬剤	投与量 (mg/kg, s.c.)	テイルピンチ侵害刺激反応 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)	ED ₅₀ (mg/kg)																																																																										
対照 (溶媒のみ) ^{※1)}	—	0/10	0.07 (0.04-0.12) ^{※3)}																																																																										
フェンタニル	0.01	0/10																																																																											
	0.03	2/10																																																																											
	0.1	6/10*																																																																											
	0.3	10/10*																																																																											
	1	10/10*																																																																											
	3	10/10*																																																																											
	10	10/10*																																																																											
対照 (溶媒のみ) ^{※2)}	—	0/10	9 (6-12) ^{※3)}																																																																										
モルヒネ硫酸塩水和物	3	0/10																																																																											
	6	3/10																																																																											
	10	6/10*																																																																											
	30	10/10*																																																																											
	100	10/10*																																																																											

2. 薬理作用
(つづき)

2) 化学的侵害刺激に対する作用 (ラット)⁸⁾

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

フェンタニルおよびモルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用

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

※1) 0.0017%クエン酸含有 0.9%生理食塩液、1mL/kg

※2) 0.9%生理食塩液、1mL/kg

※3) 2μg/kg 右側総頸動脈内注入

* : p<0.05、vs 対照 (Fisher の直接確率片側検定)

3) 電氣的侵害刺激に対する作用 (ウサギ)⁹⁾

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

その結果、デュロテップ[®]パッチ 25μg/hr の 1 回貼付により、鎮痛作用は 3 時間後から認められ、72 時間まで持続的な鎮痛作用を示した。

歯髄刺激による脳波覚醒反応に対する影響

	電氣的侵害刺激 (鎮痛効果発現動物数/使用動物数)										
	投与前	投与後時間 (hr)									
		3	6	12	24	25	36	48	49	60	72
無処置対照	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
デュロテップ [®] パッチ 25μg/hr 経皮	0/6	4/6	6/6**	6/6**	6/6**	6/6**	6/6**	5/6*	6/6**	6/6**	6/6**

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

* : デュロテップ[®]パッチは、2010 年 3 月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

2. 薬理作用
(つづき)

4) 神経障害性疼痛に対する作用 (スナネズミ)¹⁰⁾

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

その結果、フェンタニルは0.04mg/kg以上の皮下投与で冷的アロディニアを用量依存的に有意 ($p < 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney U-test) に抑制し、0.63mg/kgではほぼ完全に抑制した。

抗アロディニア作用 (アセトン噴霧テスト)

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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

鎮痛作用の目安 (「Ⅶ.1. 血中濃度の推移・測定法」を参照)

製剤名	作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
ワンデュロ® パッチ	—	18時間	—

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考>¹¹⁾

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

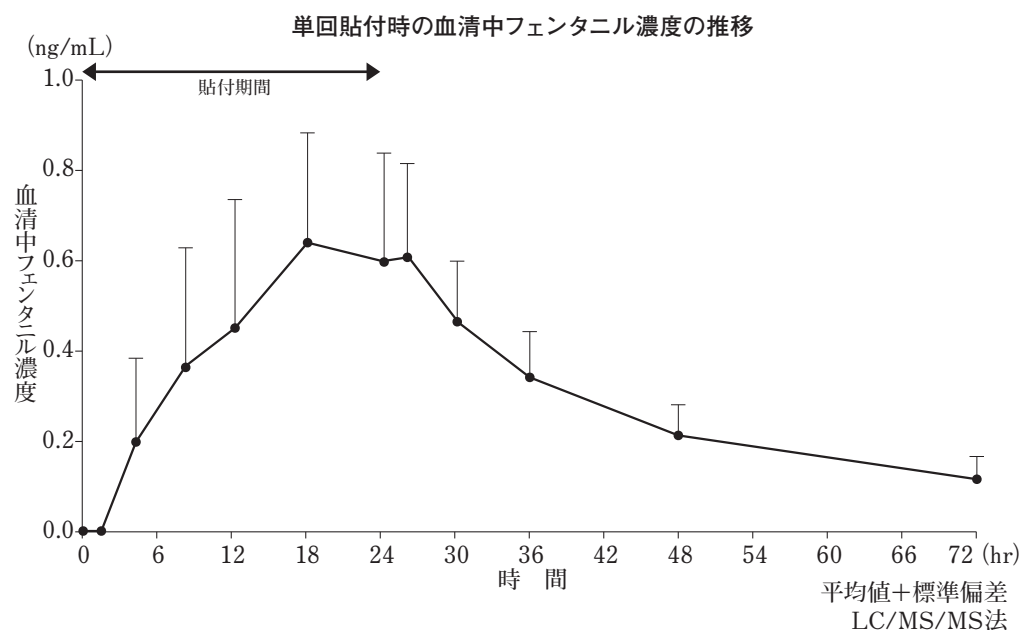
(2) 最高血中濃度到達時間 (海外データ)¹²⁾

健康成人 (日本人) 18 例に本剤 3.4mg を単回貼付したとき、貼付開始 18.0 時間後で最高濃度に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回貼付時の血中動態 (海外データ)¹²⁾

健康成人 (日本人) 18 例に本剤 3.4mg を単回貼付した。血清中フェンタニル濃度は貼付開始 18.0 時間後に C_{max} に達し、剥離後の消失半減期は 21.3 時間であった。



単回貼付時の薬物動態パラメータ

貼付用量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^{注1)} (hr)	$t_{1/2}$ ^{注2)} (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)
3.4mg	0.71 ± 0.25	18.0 (8.0~26.0)	21.3 ± 4.8	26.5 ± 8.7

平均値±標準偏差、LC/MS/MS法

注1) 中央値 (範囲)、注2) 剥離後の値

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

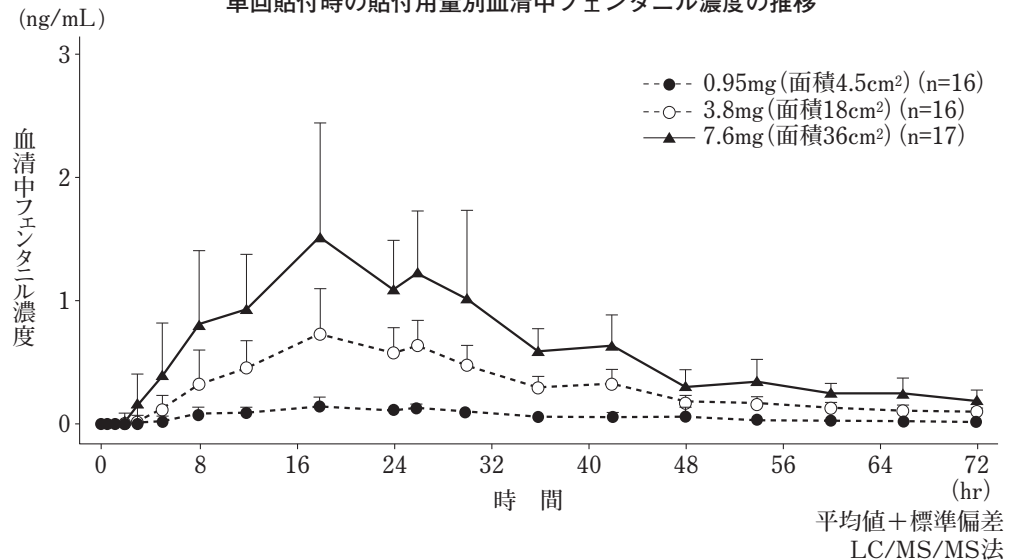
3) 貼付用量と血中濃度との関係

①健康成人における検討 (海外第 I 相臨床試験)¹⁵⁾

健康成人(日本人) 18 例に、本剤 0.95mg、3.8mg 及び 7.6mg^{注)}を 3 用量 3 期クロスオーバー法にて単回貼付したときの C_{max} 及び AUC_{∞} は用量比例性を示した。

注) 治験製剤を用いた試験であるため、本剤とは含有量が異なる。

単回貼付時の貼付用量別血清中フェンタニル濃度の推移



単回貼付時の貼付用量別薬物動態パラメータ

貼付用量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^{注1)} (hr)	$t_{1/2}$ ^{注2)} (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)
0.95mg	0.17 ± 0.10	26.0 (18.0~48.0)	20.0 ± 5.5	5.2 ± 2.2
3.8mg	0.78 ± 0.35	18.0 (18.0~26.0)	20.7 ± 6.9	25.4 ± 8.8
7.6mg	1.64 ± 1.00	18.0 (8.0~26.0)	22.4 ± 4.8	51.7 ± 25.4

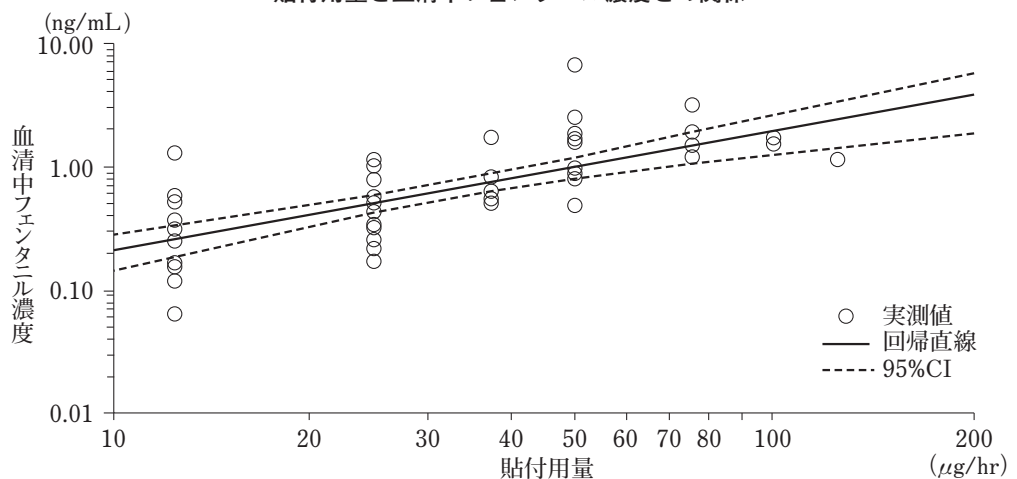
平均値±標準偏差、LC/MS/MS法

注1) 中央値(最小値~最大値)、注2) 剥離後の値

②がん疼痛患者における検討 (国内第 III 相試験)⁴⁾ (国内第 II / III 相試験)³⁾

日本人がん疼痛患者 66 例を対象に、本剤を 10 日間反復貼付したときの血清中フェンタニル濃度について、貼付用量及び血清中フェンタニル濃度の対数変換値を用いた回帰分析により用量比例性を検討した結果、血清中フェンタニルの薬物動態は用量比例性を示すことが示唆された⁴⁾。

貼付用量と血清中フェンタニル濃度との関係⁴⁾

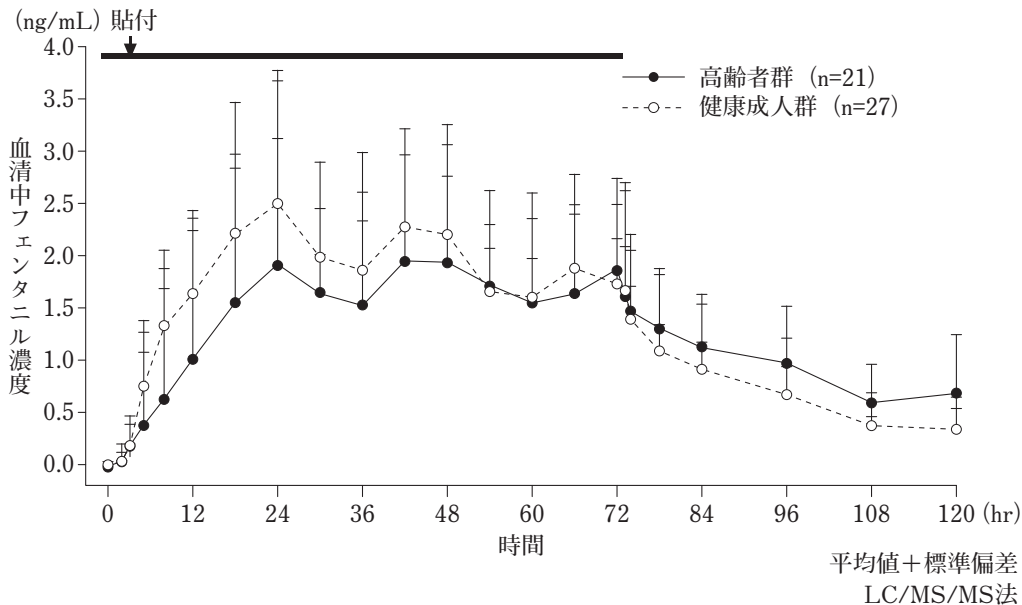


1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

4) 高齢者における血中動態 (海外データ) <参考: デュロテップ® MT パッチの外国人での成績> ¹⁶⁾

健康な高齢者 (65~81 歳) にデュロテップ® MT パッチ 16.8mg (100 μg/hr) 1 枚を 72 時間単回貼付したとき、健康成人 (18~33 歳) に比して、貼付期間 (72 時間) にわたって血清中フェンタニル濃度は若干低く推移し、C_{max} は健康成人群で 2.69ng/mL であったのに対して 2.48ng/mL、AUC₍₀₋₁₂₀₎ は 164.1ng·hr/mL に対して 153.3ng·hr/mL であった。

高齢者及び健康成人の血清中フェンタニル濃度の推移



高齢者及び健康成人の薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₁₂₀₎ (ng·hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
高齢者 (n=21)	49.7 ± 21.4	2.48 ± 1.60	153.3 ± 89.7	190.1 ± 110	34.4 ± 14.1 ^{※)}
健康成人 (n=27)	35.1 ± 17.1	2.69 ± 0.66	164.1 ± 36.7	177.8 ± 41.8	23.9 ± 9.8

※) n=19

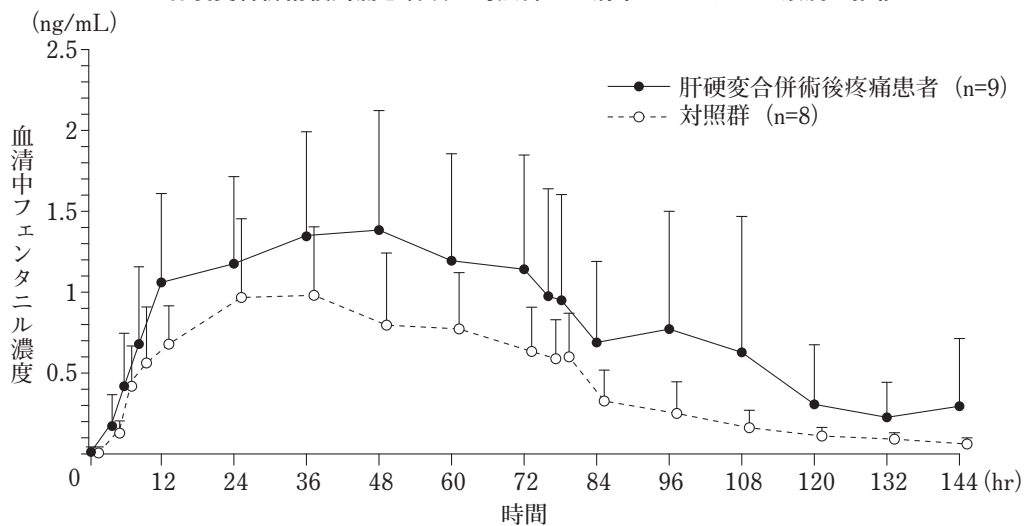
平均値±標準偏差
LC/MS/MS法

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

5) 肝障害患者における血中動態 (海外データ) <参考: デュロテップ® パッチ* の外国人での成績> ¹⁷⁾

肝硬変合併術後疼痛患者^{注)} (39 ~ 66 歳) 9 例にデュロテップ® パッチ 5mg (50 μg/hr) を 1 枚、72 時間単回貼付したときの薬物動態は以下の通りであった。

肝硬変合併術後疼痛患者及び対照群の血清中フェンタニル濃度の推移



平均値±標準偏差
LC/MS/MS法

肝硬変合併術後疼痛患者及び対照群の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
LC/MS/MS法

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

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌
- 中等度から高度の慢性疼痛」である。

*: デュロテップ® パッチは、2010年3月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

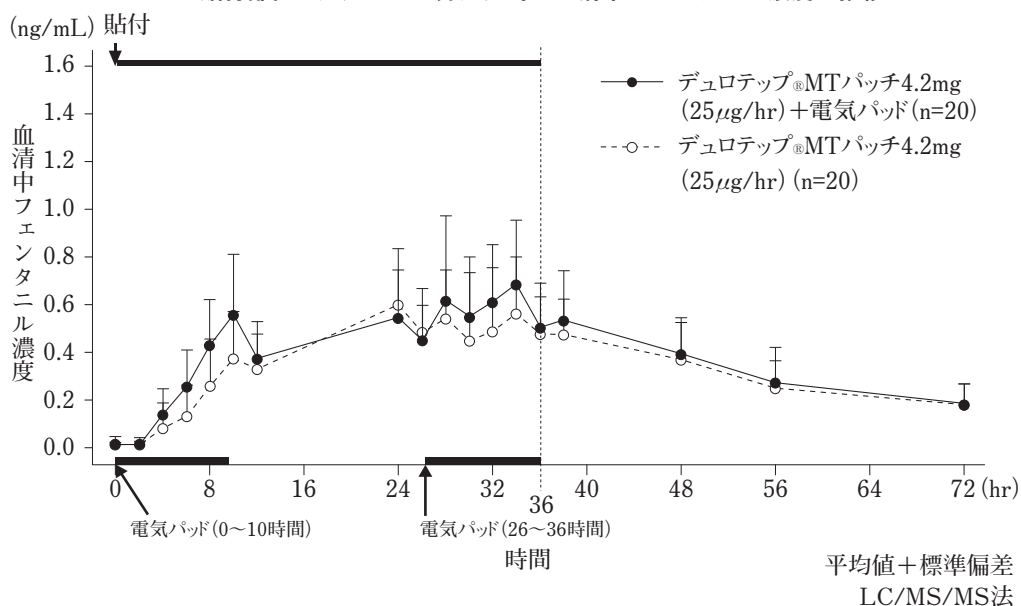
1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

6) 血中動態に対する温度の影響

①薬物動態に及ぼす皮膚温の影響 (海外データ) <参考: デュロテップ®MT パッチの外国人での成績> ¹⁸⁾

健康成人 20 例にデュロテップ®MT パッチ 4.2mg (25 μ g/hr) を 36 時間単回貼付したときの薬物動態に及ぼす皮膚温の影響をクロスオーバー法にて検討した。本剤貼付後 0 ~ 10 時間に電気パッドにて皮膚貼付部位を加温 [貼付後 10 時間の皮膚温度: 32.2 ~ 38.4 $^{\circ}$ C (最小値~最大値)] したとき、フェンタニルの AUC₍₀₋₁₀₎ は非加温群に比して約 2 倍増加したが、貼付後 26 ~ 36 時間に加温 [貼付後 36 時間の皮膚温度: 35.4 ~ 37.6 $^{\circ}$ C (最小値~最大値)] したときの AUC₍₂₆₋₃₆₎ への影響は貼付初期 (0 ~ 10 時間) に比して小さかった。

貼付部位の加温または非加温時の血清中フェンタニル濃度の推移



貼付部位の加温に対する薬物動態パラメータ

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

※ 1) 貼付後 10 時間の血清中フェンタニル濃度

平均値 \pm 標準偏差

※ 2) 最小二乗平均比

LC/MS/MS 法

<p>1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)</p>	<p>(4) 中毒域 該当資料なし <参考：ウサギ> ¹⁹⁾ ウサギに、フェンタニル 0.2、0.4、0.8 及び 1.6mg/kg/ 日を 1 日 4 時間静脈内持続注入にて 3 日間投与し、3 日目の持続注入開始直前、投与開始 2 時間後及び 4 時間後 (持続注入終了時) の血漿中濃度を測定した。投与初日、1.6mg/kg/ 日群中 1 匹に死亡がみられたため、過量投与とみなし以後の投与を中止した。0.2、0.4 及び 0.8mg/kg/ 日持続注入終了時の血漿中濃度は、それぞれ 11.0ng/mL、21.0ng/mL、28.4ng/mL であった。</p> <p>(5) 食事・併用薬の影響 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照</p> <p>(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 該当資料なし</p>																
<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p>	<p>(1) 解析方法 該当資料なし</p> <p>(2) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ (海外データ) ²⁰⁾ 8 例の手術施行患者^{注)} に対して、術後 1 日目 (フェンタニル静脈内投与 24 時間後) に、デュロテップ[®] パッチ *10mg (100µg/hr) を 24 時間貼付したところ、経皮投与時の全身バイオアベイラビリティは 92% であった。 注) 本剤の効能又は効果は「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 (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痛 ○中等度から高度の慢性疼痛」である。</p> <p>(4) 消失速度定数 該当資料なし</p> <p>(5) クリアランス 該当資料なし <参考：フェンタニル静脈内投与海外患者> ²¹⁾</p> <table border="1" data-bbox="469 1319 1449 1397"> <tr> <td></td> <td>手術患者</td> <td>肝障害患者</td> <td>腎障害患者</td> </tr> <tr> <td>クリアランス (L/hr) 範囲 [70kg]</td> <td>27-75</td> <td>3-80*</td> <td>30-78</td> </tr> </table> <p>※：推定値</p> <p>(6) 分布容積 該当資料なし <参考：フェンタニル静脈内投与海外患者> ²¹⁾</p> <table border="1" data-bbox="469 1547 1449 1626"> <tr> <td></td> <td>手術患者</td> <td>肝障害患者</td> <td>腎障害患者 ²²⁾</td> </tr> <tr> <td>分布容積 (L/kg) 範囲</td> <td>3-8</td> <td>0.8-8*</td> <td>3.1</td> </tr> </table> <p>※：推定値</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率 ²³⁾ <i>in vitro</i> におけるヒト血漿蛋白結合率は、84.4% (平衡透析法、10ng/mL) であった。</p>		手術患者	肝障害患者	腎障害患者	クリアランス (L/hr) 範囲 [70kg]	27-75	3-80*	30-78		手術患者	肝障害患者	腎障害患者 ²²⁾	分布容積 (L/kg) 範囲	3-8	0.8-8*	3.1
	手術患者	肝障害患者	腎障害患者														
クリアランス (L/hr) 範囲 [70kg]	27-75	3-80*	30-78														
	手術患者	肝障害患者	腎障害患者 ²²⁾														
分布容積 (L/kg) 範囲	3-8	0.8-8*	3.1														
<p>3. 吸収</p>	<p>(1) 吸収部位：皮膚</p> <p>(2) 腸肝循環 該当資料なし <参考：ラット> ²⁴⁾ 雄ラットに ³H- フェンタニル 0.2mg/kg を単回皮下投与したときの 48 時間までの放射能の胆汁中排泄率は 50.3% であり、その放射能の約 73% が再吸収され、腸肝循環の可能性が示唆された。</p>																

*：デュロテップ[®] パッチは、2010 年 3 月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

4. 分	<p>布</p> <p>(1) 血液－脳関門通過性 該当資料なし <参考：ラット> ²⁴⁾ 雄ラットに³H- フェンタニル 0.2mg/kg を単回皮下投与したとき、投与1時間後の組織内放射能濃度は、大脳では 59.0 ± 8.9ng eq./g、小脳では 63.2 ± 14.3ng eq./g であり、血液中では 49.7 ± 2.9ng eq./mL であった。</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性 <海外データ> 妊娠初期の女性にフェンタニル 1.5μg/kg を静脈内投与したとき、フェンタニルの胎盤通過が認められたことが報告されている²⁵⁾。また、妊娠38週目の女性²⁶⁾ にデュロテップ® パッチ *125μg/hr を貼付し、出産直後の新生児に退薬症候が認められた例が報告されている²⁶⁾。</p> <p>注) 本剤の効能又は効果は「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。) ○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 ○中等度から高度の慢性疼痛」である。</p> <p><参考：ラット> ²⁴⁾ 妊娠19日目のラットに³H- フェンタニル 0.2mg/kg を単回皮下投与したとき、投与1時間後における胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の約2倍高く推移し、胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度とおおむね平行に低下した。</p> <p>(3) 乳汁への移行性(海外データ) ²⁷⁾ 分娩時の女性10例にフェンタニル注射剤を必要に応じて1時間毎に静脈内投与(総投与量: 50~400μg/body) したときの乳汁中フェンタニル濃度は、分娩4時間後及び24時間後でそれぞれ0.15及び0.14ng/mL以下であり、フェンタニルの乳汁移行が認められた。</p> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし</p>
------	--

★：デュロテップ® パッチは、2010年3月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

4. 分 布
(つづき)

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雄ラットに ³H- フェンタニル 0.2mg/kg を単回皮下投与したとき、膀胱内尿及び小腸（十二指腸）内容物に高い放射能が認められた。肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、鼻粘膜、生殖器及び骨髄など多くの組織に放射能が認められた²⁸⁾。

雄ラットに ³H- フェンタニル 0.2mg/kg を単回皮下投与後の各組織内放射能濃度を下表に示す²⁴⁾。

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

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

ND：検出下限未満 (<バックグラウンドの2倍)

平均値±標準偏差 (n=3)

<p>5. 代 謝</p>	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路 該当資料なし <参考：ラット、<i>in vitro</i>> ^{24, 29)} フェンタニルは主にヒト肝チトクローム P-450 で代謝され、その主代謝物の一つはピペリジン環の酸化的 <i>N</i>-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ノルフェンタニルは大部分が遊離体として、一部はさらにグルクロン酸あるいは硫酸抱合を受けて、主に尿中へ排泄される。</p> <p>(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種 <参考：<i>in vitro</i>> ^{29, 30)} ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝には CYP3A4 が関与していることが報告されている。</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当しない</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし <参考：モルモット> ³¹⁾ μオピオイド受容体アゴニスト活性の指標であるモルモット摘出回腸収縮抑制活性において、ノルフェンタニルはフェンタニルの約 1/950 であった。</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>
<p>6. 排 泄</p>	<p>(1) 排泄部位及び経路 尿中及び糞中</p> <p>(2) 排泄率 (海外データ) ³²⁾ 健康成人 7 例に ³H-フェンタニル 3.2 μg/kg または 6.4 μg/kg を静脈内投与したとき、72 時間までに投与量の 76 \pm 3% が尿中に排泄され、そのほとんどが代謝物であり、未変化体は投与量の 6.4 \pm 1.2% であった。糞中には投与量の 1.2 \pm 0.3% が未変化体として、7.8 \pm 1.0% が代謝物として排泄された。 <参考：ラット ²⁴⁾、イヌ ³³⁾> 雄ラットに ³H-フェンタニル 0.2mg/kg を単回皮下投与したときの 168 時間までの放射能の尿中及び糞中累積排泄率 (% of dose) はそれぞれ 65.9% 及び 33.7% であった。 雄イヌに ³H-フェンタニル 0.1mg/kg を単回皮下投与したときの 168 時間までの放射能の尿中及び糞中累積排泄率はそれぞれ 40.9% 及び 52.2% であった。</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>

7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	<p>(1) 腹膜透析 該当資料なし</p> <p>(2) 血液透析 (海外データ)³⁴⁾ 海外において下肢の激しい疼痛を有する腎不全患者^{注)} にデュロテップ[®] パッチ*300 μg/hr、フェンタニル PCA60 μg/hr (血液透析開始時に 50 μg を追加投与)、モルヒネ硫酸塩水和物 60mg × 2 回/日を経口投与し、透析前後のフェンタニル血中濃度測定を行った。動脈血濃度 (ダイアライザー移行前) は 5.4ng/mL であり、静脈血濃度 (ダイアライザー移行後) は 5.3ng/mL であった。さらに透析前濃度は 6.1ng/mL、2 時間の透析後は 5.4ng/mL であった。</p> <p>注) 本剤の効能又は効果は「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 (ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 ○中等度から高度の慢性疼痛」である。 <p>(3) 直接血液灌流 該当資料なし</p>

*：デュロテップ[®] パッチは、2010 年 3 月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>1. 警告内容とその理由</p>	<p>1. 警告 本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[8.10、9.1.5 参照]</p> <p>(解説) 本剤は、温度の上昇により製剤からのフェンタニルの放出量が増えるため、吸収量が増加し、過量投与となり死に至る恐れがある。そのため、本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴及び発熱に十分な注意が必要であると考え設定した。 また、本剤の成分はパッチから放出されたあと、一旦皮膚に貯留し徐々に血中に移行する。本剤剥離後であっても貼付していた部位の加温により、本剤成分の血中への移行が加速される可能性があるため、本剤による治療期間中は、本剤剥離後であっても熱源への接触や熱い温度での入浴等を避けるよう指導すること。</p>
<p>2. 禁忌内容とその理由</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症のある患者 2.2 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者 [10.1 参照]</p> <p>(解説) 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の貼付により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。 本剤の国内臨床試験⁴⁾ではショックの報告はないが、過敏症と思われる副作用として貼付部位のそう痒感6例(9.1%)、貼付部位の紅斑4例(6.1%)等が認められている。海外でフェンタニル注射剤でアナフィラキシー反応が認められたとの報告³⁵⁾がある。 2.2 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。</p>
<p>3. 効能又は効果に関連する注意とその理由</p>	<p>「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照</p>
<p>4. 用法及び用量に関連する注意とその理由</p>	<p>「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照</p>
<p>5. 重要な基本的注意とその理由</p>	<p>8. 重要な基本的注意 8.1 本剤を中等度から高度のがん疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。 8.2 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。[14.1.3、14.1.6、14.2.1-14.2.9、14.3.1-14.3.3 参照] 8.3 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）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。[11.1.2 参照] 8.4 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。 8.5 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照] 8.6 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 8.7 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。[9.1.6、11.1.1 参照] 8.8 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。[11.1.1 参照]</p>

5. 重要な基本的
注意とその理由
(つづき)

- 8.9 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から最低でも24時間観察を継続すること。
- 8.10 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。[1.、9.1.5 参照]
- 8.11 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 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。なお、海外において薬物乱用等の適正に使用されなかったことによる死亡例が報告されていることから設定した。
- 8.2 初回貼付時に本剤についての患者等への説明を徹底することにより、本剤の適正使用を徹底するために設定した。また、呼吸抑制、意識障害等の副作用発現時には主治医へ連絡をするように指導することで、本剤貼付時の安全性確保を図ることとした。
海外において、本剤使用患者と他者との接触(本剤使用患者が子供と同じベッドで就寝するなど)により、他者に本剤が付着し過量投与の症状が発現した事例が集積されていることから、患者等への指導について注意喚起することとした。なお、具体的な注意事項については、「適用上の注意」の項に記載した。
- 8.3 重篤な呼吸抑制が認められる可能性があるため、対処法について設定した。
- 8.4 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた直後に、薬理作用の増強あるいは退薬症候によると思われる悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の症状が認められる可能性があるため設定した。
- 8.5、8.8 デュロテップ[®]パッチ*の国内臨床試験^{36,37)}において、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替えであくび、振戦等の退薬症候を発現した症例がみられたため設定した。
一般にオピオイド鎮痛剤の投与の中止・減量は、退薬症候を防ぐため徐々に行うべきであることから設定した。
- 8.6 増量する場合の副作用発現に関し、注意を喚起した。
- 8.7 オピオイド鎮痛剤は、反復投与により依存性を引き起こすことがあることから設定した。
- 8.9 本剤は剥離後、血清中フェンタニル濃度の減少が緩徐(消失半減期21.5時間)であるため、重篤な副作用により本剤を中止するとき、本剤剥離後の血中濃度推移より、剥離から24時間以上、本剤による臨床症状が認められる可能性があることから、最低でも24時間は観察を継続するよう注意を喚起した。
- 8.10 本剤は温度の上昇によりフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与となり死に至るおそれがある。
海外において、健康成人を対象にデュロテップ[®]MTパッチの薬物動態に及ぼす皮膚温の影響を検討した結果、皮膚を加温した際、貼付初期のフェンタニルのAUCが加温しない場合の約2倍に増加した¹⁸⁾ことから設定した。(VIIの1.(3)6)「血中動態に対する温度の影響」の項参照)
「合併症・既往歴等のある患者」9.1.5の項において、40℃以上の発熱が認められる患者について注意喚起しているが、さらに、本剤貼付中に発熱した場合や、激しい運動により体温が上昇した場合についても同様の注意が必要であると考えられることから注意を喚起した。
国内において、こたつで加温したためと考えられる呼吸抑制の発現が報告³⁸⁾されている。さらに、海外において熱源がフェンタニル貼付剤の貼付部位に直接接触し、呼吸抑制が生じた症例が報告されている^{39,40)}。また国内においても、デュロテップパッチの熱源への接触又は発熱によって過量投与になり副作用が発現したと疑われる症例が報告されている。このため、本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等で貼付部位が高温となることを避けるよう指導すること。

*：デュロテップ[®]パッチは、2010年3月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

<p>5. 重要な基本的注意とその理由 (つづき)</p>	<p>なお、本剤剥離後もしばらくの間は本剤の有効成分であるフェンタニルが皮膚に貯留するため、本剤を剥離した後も熱源への接触や熱い温度での入浴等を避けるなど指導すること。</p> <p>8.11 本剤の中樞神経抑制作用により眠気、めまいが生じることがあり設定した。</p> <p>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を十分認識して使用すること。</p>
<p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>	<p>(1) 合併症・既往歴等のある患者</p> <div data-bbox="416 465 1444 963" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者 呼吸抑制を増強するおそれがある。[11.1.2 参照]</p> <p>9.1.2 喘息患者 気管支収縮を起こすおそれがある。</p> <p>9.1.3 徐脈性不整脈のある患者 徐脈を助長させるおそれがある。</p> <p>9.1.4 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者 呼吸抑制を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]</p> <p>9.1.5 40℃以上の発熱が認められる患者 本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。[1、8.10 参照]</p> <p>9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者 依存性を生じやすい。[8.7、11.1.1 参照]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>9.1.1 オピオイド鎮痛剤は、呼吸抑制作用があるため、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸機能障害を持つ患者においては、慎重投与とした。</p> <p>9.1.2 オピオイド鎮痛剤は、呼吸抑制作用やヒスタミン遊離によると思われる気管支収縮作用を有しているため、喘息を悪化させる可能性があるため設定した。動物実験にてフェンタニルを静注したところ、セロトニン及びヒスタミンに対する気管支収縮反応の増強が認められたが、静止時の気管支緊張に変化がみられなかったことから、フェンタニルは交感神経活性を低下させることで気管支反応性亢進を引き起こすと考えられる⁴¹⁾。</p> <p>9.1.3 オピオイド鎮痛剤による徐脈は、脳幹の迷走神経核を刺激することによって生じると考えられている⁴²⁾。このため、フェンタニルは徐脈を引き起こすおそれがあるので、徐脈性不整脈のある患者について注意を喚起した。</p> <p>9.1.4 脳腫瘍、脳血管障害、脳炎・髄膜炎、悪性腫瘍による髄膜症、慢性硬膜下血腫、意識障害・昏睡などの頭蓋内圧亢進が生じている疾患では、呼吸抑制が起こりやすく、また呼吸中枢の二酸化炭素反応性の低下により脳血管が拡張し、頭蓋内圧がさらに上昇する危険性があるため⁴³⁾ 注意を喚起した。</p> <p>9.1.5 海外において、健康成人を対象にデュロテップ[®]MTパッチの薬物動態に及ぼす皮膚温の影響を検討した結果、皮膚を加温した際、貼付初期のフェンタニルのAUCが加温しない場合の約2倍に増加した¹⁸⁾ ことから設定した。(VIIの1(3)6)「血中動態に対する温度の影響」の項参照)</p> <p>9.1.6 オピオイド鎮痛剤を薬物依存の既往歴のある患者に投与すると、依存性が生じやすくなる可能性があることから設定した。</p> <p>(2) 腎機能障害患者</p> <div data-bbox="416 1720 1444 1839" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.2 腎機能障害患者 代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。なお、腎機能障害患者を対象として有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>海外の慢性腎不全患者にてフェンタニル注射剤のクリアランス等に影響が見られたとの報告²²⁾があるため、設定した。</p>

6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。[16.1.5 参照]

(解説)

フェンタニルは肝・腎にて代謝・排泄され、肝・腎機能障害のある患者ではフェンタニルの代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなる可能性があるため設定した。

海外において、肝硬変合併術後疼痛患者^{注)}にデュロテップ[®]パッチ*50 μ g/hrを1枚、72時間単回貼付したとき、対照群に比して、 C_{max} は1.35倍、 $AUC_{(0-144)}$ は1.73倍高かったが、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ にほとんど相違は認められなかった¹⁷⁾(VIIの1(3)5)「肝障害患者における血中動態」の項参照)。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。[11.1.1、16.3.2 参照]

(解説)

フェンタニル注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれることが報告されており、フェンタニル経皮吸収型製剤である本剤においても同様の副作用が起こる可能性を否定できないことから、注意を喚起した。

<海外データ>

妊娠初期の女性にフェンタニル1.5 μ g/kgを静脈内投与したとき、フェンタニルの胎盤通過が認められたことが報告されている²⁵⁾。また、妊娠38週目の女性^{注)}にデュロテップ[®]パッチ*125 μ g/hrを貼付し、出産直後の新生児に退薬症候が認められた例が報告されている²⁶⁾。

<参考：ラット>⁴⁴⁾

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

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.3 参照]

(解説)

<海外データ>²⁷⁾

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

(解説)

国内臨床試験にて小児への使用例がないため、設定した。

*：デュロテップ[®]パッチは、2010年3月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

<p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)</p>	<p>(8) 高齢者</p> <p>9.8 高齢者 副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。フェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。⁴⁵⁾ [16.1.4 参照]</p> <p>(解説) 海外において、健康な高齢者 (65 ~ 81 歳) にデュロテップ[®]MT パッチ 16.8mg (100μg/hr) 1 枚を 72 時間単回貼付したとき、健康成人 (18 ~ 33 歳) に比して、高齢者群の血清中フェンタニル濃度は若干低く推移し、C_{max} 及び AUC₍₀₋₁₂₀₎ についても低値を示し、t_{1/2} については約 10 時間の延長が認められた¹⁶⁾ (VIIの 1(3)4) 「高齢者における血中動態」の項参照) 注) 本剤の効能又は効果は「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 (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り。) ○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 ○中等度から高度の慢性疼痛」である。</p>						
<p>7. 相互作用</p>	<p>10. 相互作用 本剤は主に CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>10.1 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="427 936 1445 1126"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.2 参照]</td> <td>離脱症状を起こすおそれがある。また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。</td> <td>μ オピオイド受容体への競合的阻害による。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(解説) 本剤とナルメフェン塩酸塩水和物を併用した場合、ナルメフェン塩酸塩水和物による μ オピオイド受容体の競合的阻害により、本剤の離脱症状を起こすおそれや、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 なお、ナルメフェン塩酸塩水和物のオピオイド受容体に対する影響が十分に消失する期間は 1 週間とされていることから、ナルメフェン塩酸塩水和物投与中止後 1 週間以内の患者には本剤を投与しないこととした。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.2 参照]	離脱症状を起こすおそれがある。また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。	μ オピオイド受容体への競合的阻害による。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.2 参照]	離脱症状を起こすおそれがある。また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。	μ オピオイド受容体への競合的阻害による。					

7. 相互作用 (つづき)	(2) 併用注意とその理由															
	10.2 併用注意 (併用に注意すること)															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="438 324 774 358">薬剤名等</th> <th data-bbox="774 324 1252 358">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1252 324 1444 358">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="438 369 774 683"> 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 全身麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤 </td> <td data-bbox="774 369 1252 683"> 呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 </td> <td data-bbox="1252 369 1444 683"> 相加的に中枢神経抑制作用が増強する。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 689 774 862"> セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等 </td> <td data-bbox="774 689 1252 862"> セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等) があらわれるおそれがある。 </td> <td data-bbox="1252 689 1444 862"> 相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 869 774 1131"> CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等 </td> <td data-bbox="774 869 1252 1131"> 本剤の AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 </td> <td data-bbox="1252 869 1444 1131"> 肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1137 774 1310"> CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等 </td> <td data-bbox="774 1137 1252 1310"> 本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 </td> <td data-bbox="1252 1137 1444 1310"> 肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 全身麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等) があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	本剤の AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 全身麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。													
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等) があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。														
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	本剤の AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。														
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。														
(解説)																
<p>ヒト肝チトクローム P-450 を用いた <i>in vitro</i> の検討^{29, 30)} にて、本剤の代謝に CYP3A4 が関与していると判明したため薬物代謝酵素の分子種を記載した。CYP3A4 の強力な阻害剤であるリトナビル (HIV 感染症治療剤：ノービア[®]) との併用は、本剤の代謝が阻害されたとの海外の報告⁴⁶⁾ があることから、併用の際は患者の状態に注意すること。</p>																
<ul style="list-style-type: none"> ・ 中枢神経抑制剤 他との相互作用について⁴⁷⁾ 一般にオピオイド鎮痛剤は中枢神経抑制作用を有しており、他の中枢神経抑制剤との併用により相加的に中枢神経抑制作用が増強することが知られている。中枢神経を抑制する薬剤と本剤を併用する際は、呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こる可能性があるため、患者の状態に注意しながら減量するなど慎重に投与する。 アルコールにも中枢神経抑制作用があるので、貼付中はできるだけ飲酒を控えるよう患者等に指導すること。 ・ セロトニン作用薬との相互作用について 市販後において、本剤とセロトニン作用薬との併用投与により、セロトニン症候群の発現が報告されていることから、「相互作用」の項に「セロトニン作用薬」を記載し、代表的な薬剤名とともに注意喚起することとした。 																

<p>7. 相互作用 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・リトナビルとの相互作用について⁴⁶⁾ 海外において、健康成人(20～33歳)12例にフェンタニル5μg/kgを静脈内投与した時の、リトナビル600～900mg/日併用(経口)投与によるフェンタニルの体内動態に及ぼす影響を検討した。フェンタニルのAUC_(0-∞)はプラセボ投与群と比較して2.74倍に増加し(p<0.01、t検定)、t_{1/2}においては2倍以上の延長が認められた(p<0.01、t検定)。 ・CYP3A4誘導作用を有する薬剤との相互作用について CYP3A4誘導作用を有する薬剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがあること、またCYP3A4誘導作用を有する薬剤の併用中止後に本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあることから、「相互作用」の項に「CYP3A4誘導作用を有する薬剤」を記載し、代表的な薬剤名とともに注意喚起することとした。
<p>8. 副作用</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> </div> <p>(1) 重大な副作用と初期症状</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 依存性(頻度不明) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性がある。[8.5、8.7、8.8、9.1.6、9.5 参照]</p> <p>11.1.2 呼吸抑制(0.9%*) 無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれることがある。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフエン等)が有効である。[8.3、9.1.1、9.1.4 参照]</p> <p>11.1.3 意識障害(頻度不明) 意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)</p> <p>11.1.5 痙攣(頻度不明) 間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがある。</p> <p><small>※慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における発現頻度</small></p> </div> <p>(解説)</p> <p>11.1.1 オピオイド鎮痛剤では一般に反復投与により依存性を生じることがあり、急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。 しかし、疼痛存在下においては依存が形成されにくくなる機序として、κ受容体の活性化が考えられている。κ受容体はμ及びδ受容体とは相反した生理機能を有し、相互に機能を調節し生体の恒常性を維持している。オピオイドによる依存の形成はドーパミンの過剰遊離によるものと考えられているが、疼痛存在下ではκ受容体の刺激によりダイノルフィンの遊離が促進されμ受容体からのドーパミン遊離に対して抑制的に働くことにより、依存が形成されにくくなると推察されている⁴⁸⁾。</p> <p>11.1.2、11.1.3 オピオイド鎮痛剤では、患者によって重大な呼吸抑制が発現することがあり、海外では呼吸困難⁴⁹⁾が報告されている。 なお、デュロテップ[®]パッチ*の発売後、呼吸抑制、意識障害の発現が報告されている。</p> <p>11.1.4、11.1.5 国内におけるこれらの副作用報告はないが、海外での報告があり、国内においても十分な注意が必要であると考え設定した。</p>

*：デュロテップ[®]パッチは、2010年3月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

8. 副作用
(つづき)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

<がん疼痛>

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器			高血圧、低血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸
精神神経系	傾眠・眠気	不眠症、頭痛	不穏、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、味覚異常、記憶障害、錐体外路障害
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑	そう痒、汗疹	発疹、紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位反応（発疹、湿疹、皮膚炎、小水疱）
消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢		口渇、胃部不快感、消化不良、イレウス、腹痛、痔核、口内炎
肝臓		肝機能異常	
泌尿器		排尿困難	尿閉
眼障害			縮瞳、霧視、結膜炎、複視
感染症			鼻咽頭炎、膀胱炎、带状疱疹
臨床検査		白血球数減少、 血中カリウム減少	血小板数減少、ALT増加、蛋白尿、AST増加、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、体重減少、白血球数増加、血中ALP増加、血中尿素窒素上昇
その他		発熱、体熱感	倦怠感、発汗、しゃっくり、食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、耳鳴、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、不正子宮出血、胸部不快感、胸痛、悪寒、異常感

8. 副作用
(つづき)

<慢性疼痛>			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器		低血圧	高血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸
精神神経系	傾眠、めまい、不眠症	頭痛、味覚異常	健忘、幻覚、多幸症、錯乱、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、記憶障害、錐体外路障害、不穏、せん妄、いらいら感
皮膚	貼付部位のそう痒感、そう痒	発疹、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位皮膚炎、貼付部位の紅斑	紅斑、貼付部位反応(発疹、湿疹、小水疱)、汗疹
消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢	腹痛、口渇、口内炎	胃部不快感、消化不良、イレウス、痔核
肝臓		肝機能異常	
泌尿器		排尿困難	尿閉
眼障害		複視	縮瞳、結膜炎、霧視
感染症		鼻咽頭炎	膀胱炎、带状疱疹
臨床検査		ALT増加、AST増加、体重減少、血中ALP増加	蛋白尿、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、白血球数減少、白血球数増加、血中尿素窒素上昇、血小板数減少、血中カリウム減少
その他	倦怠感、食欲減退	薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、発汗、悪寒、異常感、背部痛、筋骨格痛、無力症、胸部不快感、胸痛	発熱、食欲不振、性機能不全、勃起不全、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、貧血、白血球増加症、耳鳴、四肢痛、不正子宮出血、しゃっくり、体熱感

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) がん疼痛に対するワンデュロ®パッチ投与による副作用(承認時、再審査終了時)

時期	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査症例数	66	534	600
副作用等の発現症例数	54	72	126
副作用等の発現症例率	81.82%	13.48%	21.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	1 (1.52)	3 (0.56)	4 (0.67)
気管支炎	-	1 (0.19)	1 (0.17)
肺炎	1 (1.52)	1 (0.19)	2 (0.33)
尿路感染	-	1 (0.19)	1 (0.17)

8. 副作用
(つづき)

時期	承認時までの状況	使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	-	2 (0.37)	2 (0.33)
悪性腹水	-	1 (0.19)	1 (0.17)
前立腺癌	-	1 (0.19)	1 (0.17)
血液およびリンパ系障害	-	2 (0.37)	2 (0.33)
鉄欠乏性貧血	-	1 (0.19)	1 (0.17)
好中球減少症	-	1 (0.19)	1 (0.17)
代謝および栄養障害	1 (1.52)	5 (0.94)	6 (1.00)
悪液質	-	2 (0.37)	2 (0.33)
高カリウム血症	-	1 (0.19)	1 (0.17)
低ナトリウム血症	-	1 (0.19)	1 (0.17)
食欲減退	1 (1.52)	2 (0.37)	3 (0.50)
精神障害	3 (4.55)	11 (2.06)	14 (2.33)
不安	-	1 (0.19)	1 (0.17)
譫妄	-	4 (0.75)	4 (0.67)
初期不眠症	1 (1.52)	-	1 (0.17)
不眠症	2 (3.03)	4 (0.75)	6 (1.00)
睡眠障害	-	1 (0.19)	1 (0.17)
心身症	-	1 (0.19)	1 (0.17)
神経系障害	31 (46.97)	24 (4.49)	55 (9.17)
意識レベルの低下	-	1 (0.19)	1 (0.17)
頭痛	1 (1.52)	-	1 (0.17)
神経痛	-	1 (0.19)	1 (0.17)
傾眠	31 (46.97)	23 (4.31)	54 (9.00)
耳および迷路障害	-	1 (0.19)	1 (0.17)
耳鳴	-	1 (0.19)	1 (0.17)
心臓障害	1 (1.52)	1 (0.19)	2 (0.33)
不整脈	1 (1.52)	-	1 (0.17)
第二度房室ブロック	-	1 (0.19)	1 (0.17)
徐脈	-	1 (0.19)	1 (0.17)
洞不全症候群	-	1 (0.19)	1 (0.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	3 (0.56)	3 (0.50)
呼吸困難	-	1 (0.19)	1 (0.17)
呼吸障害	-	2 (0.37)	2 (0.33)
胃腸障害	43 (65.15)	35 (6.55)	78 (13.00)
腹部膨満	-	1 (0.19)	1 (0.17)
上腹部痛	1 (1.52)	-	1 (0.17)
腹水	-	1 (0.19)	1 (0.17)
便秘	31 (46.97)	19 (3.56)	50 (8.33)
下痢	6 (9.09)	5 (0.94)	11 (1.83)
おくび	-	1 (0.19)	1 (0.17)
胃炎	-	1 (0.19)	1 (0.17)
悪心	17 (25.76)	16 (3.00)	33 (5.50)
嘔吐	14 (21.21)	8 (1.50)	22 (3.67)
肝胆道系障害	2 (3.03)	-	2 (0.33)
肝機能異常	2 (3.03)	-	2 (0.33)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.55)	4 (0.75)	7 (1.17)
脱毛症	1 (1.52)	-	1 (0.17)
接触性皮膚炎	-	1 (0.19)	1 (0.17)
紅斑	1 (1.52)	-	1 (0.17)
汗疹	1 (1.52)	-	1 (0.17)
そう痒症	1 (1.52)	1 (0.19)	2 (0.33)
皮膚潰瘍	-	1 (0.19)	1 (0.17)
中毒性皮疹	-	1 (0.19)	1 (0.17)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.52)	2 (0.37)	3 (0.50)
背部痛	1 (1.52)	1 (0.19)	2 (0.33)
筋骨格痛	-	1 (0.19)	1 (0.17)
四肢痛	-	2 (0.37)	2 (0.33)

8. 副作用
(つづき)

時期	承認時までの状況	使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
腎および尿路障害	1 (1.52)	2 (0.37)	3 (0.50)
排尿困難	1 (1.52)	-	1 (0.17)
血尿	-	1 (0.19)	1 (0.17)
尿閉	-	1 (0.19)	1 (0.17)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (16.67)	10 (1.87)	21 (3.50)
適用部位紅斑	4 (6.06)	1 (0.19)	5 (0.83)
適用部位そう痒感	6 (9.09)	-	6 (1.00)
熱感	1 (1.52)	-	1 (0.17)
倦怠感	-	1 (0.19)	1 (0.17)
末梢性浮腫	-	1 (0.19)	1 (0.17)
疼痛	-	3 (0.56)	3 (0.50)
発熱	1 (1.52)	2 (0.37)	3 (0.50)
疾患進行	-	1 (0.19)	1 (0.17)
突出痛	-	1 (0.19)	1 (0.17)
臨床検査	2 (3.03)	2 (0.37)	4 (0.67)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.19)	1 (0.17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.19)	1 (0.17)
血中カリウム減少	1 (1.52)	-	1 (0.17)
体重減少	-	1 (0.19)	1 (0.17)
白血球数減少	1 (1.52)	-	1 (0.17)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (0.19)	1 (0.17)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver17.0 にて記載。

2) 慢性疼痛に対するワンデュロ[®] パッチ投与による副作用(承認時、再審査終了時)

時期	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
調査施設数	32	63	94
調査症例数	113	282	395
副作用等の発現症例数	95	99	194
副作用等の発現件数	318	174	492
副作用等の発現症例率	84.07%	35.11%	49.11%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	5 (4.42)	-	5 (1.27)
* 気管支炎	1 (0.88)	-	1 (0.25)
上咽頭炎	2 (1.77)	-	2 (0.51)
咽頭炎	1 (0.88)	-	1 (0.25)
* 肺炎	1 (0.88)	-	1 (0.25)
* 副鼻腔炎	1 (0.88)	-	1 (0.25)
内分泌障害	1 (0.88)	-	1 (0.25)
* 甲状腺機能低下症	1 (0.88)	-	1 (0.25)
代謝および栄養障害	8 (7.08)	4 (1.42)	12 (3.04)
* 脱水	2 (1.77)	-	2 (0.51)
* 低血糖	1 (0.88)	-	1 (0.25)
食欲減退	6 (5.31)	4 (1.42)	10 (2.53)
精神障害	13 (11.50)	7 (2.48)	20 (5.06)
* 攻撃性	-	1 (0.35)	1 (0.25)
* 怒り	-	1 (0.35)	1 (0.25)
うつ病	-	1 (0.35)	1 (0.25)
失見当識	-	1 (0.35)	1 (0.25)
* 解離性障害	1 (0.88)	-	1 (0.25)
不眠症	9 (7.96)	3 (1.06)	12 (3.04)
* 悪夢	-	1 (0.35)	1 (0.25)
* パニック発作	1 (0.88)	-	1 (0.25)
* 睡眠障害	2 (1.77)	-	2 (0.51)
* 不安障害	1 (0.88)	-	1 (0.25)
神経系障害	50 (44.25)	30 (10.64)	80 (20.25)
アカンジア	1 (0.88)	-	1 (0.25)
* 固定姿勢保持困難	-	1 (0.35)	1 (0.25)
* 自律神経失調	1 (0.88)	-	1 (0.25)
意識レベルの低下	-	1 (0.35)	1 (0.25)

8. 副作用
(つづき)

時 期	承認時までの状況		特定使用成績調査		合 計	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
浮動性めまい	17	(15.04)	7	(2.48)	24	(6.08)
味覚異常	1	(0.88)	-		1	(0.25)
頭痛	2	(1.77)	6	(2.13)	8	(2.03)
意識消失	-		1	(0.35)	1	(0.25)
* 片頭痛	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 嗅覚錯誤	1	(0.88)	-		1	(0.25)
傾眠	41	(36.28)	18	(6.38)	59	(14.94)
緊張性頭痛	1	(0.88)	-		1	(0.25)
振戦	-		1	(0.35)	1	(0.25)
眼障害	2	(1.77)	1	(0.35)	3	(0.76)
複視	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 眼乾燥	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 眼瞼浮腫	-		1	(0.35)	1	(0.25)
心臓障害	1	(0.88)	2	(0.71)	3	(0.76)
徐脈	-		1	(0.35)	1	(0.25)
動悸	-		1	(0.35)	1	(0.25)
* 心室性期外収縮	1	(0.88)	-		1	(0.25)
血管障害	2	(1.77)	-		2	(0.51)
* 潮紅	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* ほてり	1	(0.88)	-		1	(0.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.77)	1	(0.35)	3	(0.76)
* 呼吸困難	1	(0.88)	-		1	(0.25)
呼吸抑制	-		1	(0.35)	1	(0.25)
* 上気道の炎症	1	(0.88)	-		1	(0.25)
胃腸障害	74	(65.49)	63	(22.34)	137	(34.68)
腹部不快感	1	(0.88)	1	(0.35)	2	(0.51)
* 腹部膨満	2	(1.77)	-		2	(0.51)
下腹部痛	1	(0.88)	-		1	(0.25)
上腹部痛	4	(3.54)	-		4	(1.01)
* 肛門直腸障害	1	(0.88)	-		1	(0.25)
便秘	41	(36.28)	28	(9.93)	69	(17.47)
下痢	8	(7.08)	2	(0.71)	10	(2.53)
* 口内乾燥	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 胃潰瘍	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 胃炎	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 胃食道逆流性疾患	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* メレナ	2	(1.77)	-		2	(0.51)
悪心	41	(36.28)	38	(13.48)	79	(20.00)
口内炎	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 舌苔	1	(0.88)	-		1	(0.25)
嘔吐	12	(10.62)	17	(6.03)	29	(7.34)
心窩部不快感	-		1	(0.35)	1	(0.25)
* 胃腸音異常	1	(0.88)	-		1	(0.25)
肝胆道系障害	4	(3.54)	-		4	(1.01)
* 急性胆管炎	1	(0.88)	-		1	(0.25)
* 胆嚢炎	1	(0.88)	-		1	(0.25)
肝機能異常	1	(0.88)	-		1	(0.25)
薬物性肝障害	1	(0.88)	-		1	(0.25)
皮膚および皮下組織障害	16	(14.16)	7	(2.48)	23	(5.82)
接触皮膚炎	2	(1.77)	2	(0.71)	4	(1.01)
湿疹	2	(1.77)	-		2	(0.51)
多汗症	3	(2.65)	1	(0.35)	4	(1.01)
そう痒症	7	(6.19)	2	(0.71)	9	(2.28)
発疹	3	(2.65)	-		3	(0.76)
* 脂漏性皮膚炎	1	(0.88)	-		1	(0.25)
全身性そう痒症	-		2	(0.71)	2	(0.51)
筋骨格系および結合組織障害	5	(4.42)	4	(1.42)	9	(2.28)
* 関節痛	1	(0.88)	-		1	(0.25)
背部痛	2	(1.77)	-		2	(0.51)
* ビロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	-		1	(0.35)	1	(0.25)

8. 副作用 (つづき)	時期	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	* 関節硬直	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	* 腰部脊柱管狭窄症	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	筋痙縮	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	筋骨格痛	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	* 筋肉痛	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	* 運動性低下	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	腎および尿路障害	4 (3.54)	1 (0.35)	5 (1.27)
	排尿困難	2 (1.77)	1 (0.35)	3 (0.76)
	* 頻尿	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	* 膀胱障害	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	一般・全身障害および投与部位の状態	38 (33.63)	13 (4.61)	51 (12.91)
	適用部位皮膚炎	2 (1.77)	1 (0.35)	3 (0.76)
	適用部位紅斑	2 (1.77)	1 (0.35)	3 (0.76)
	適用部位そう痒感	16 (14.16)	4 (1.42)	20 (5.06)
	適用部位発疹	-	2 (0.71)	2 (0.51)
	無力症	1 (0.88)	1 (0.35)	2 (0.51)
	胸部不快感	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	胸痛	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	悪寒	2 (1.77)	-	2 (0.51)
	薬剤離脱症候群	4 (3.54)	-	4 (1.01)
	異常感	2 (1.77)	-	2 (0.51)
	熱感	1 (0.88)	1 (0.35)	2 (0.51)
	倦怠感	8 (7.08)	2 (0.71)	10 (2.53)
	末梢性浮腫	3 (2.65)	1 (0.35)	4 (1.01)
	* 疼痛	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	口渇	2 (1.77)	-	2 (0.51)
	* 活動状態低下	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	適用部位小水疱	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	臨床検査	13 (11.50)	1 (0.35)	14 (3.54)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.65)	-	3 (0.76)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.65)	-	3 (0.76)
	* 血中クレアチニン増加	2 (1.77)	-	2 (0.51)
	血圧低下	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.77)	-	2 (0.51)
	体重減少	3 (2.65)	1 (0.35)	4 (1.01)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.77)	-	2 (0.51)
	肝機能検査値上昇	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.88)	3 (1.06)	4 (1.01)
	* 転倒	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	* 足骨折	1 (0.88)	-	1 (0.25)
	* 裂傷	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	* 交通事故	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	* 手首関節骨折	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	* 挫傷	-	2 (0.71)	2 (0.51)
	社会環境	-	1 (0.35)	1 (0.25)
	* 日常活動における個人の自立の喪失	-	1 (0.35)	1 (0.25)
「副作用等の種類」は MedDRA/J ver.20.1 にて記載。 *再審査時において「使用上の注意」から予測できない副作用。				
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。			

<p>10. 過 量 投 与 (つづき)</p>	<p>13.2 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 ・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、循環血流量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。</p> <p>(解説) 過量投与による分時換気量の低下(呼吸数が8回/分以下又はPaCO₂が55mmHg以上)に対する処置方法を記載した。呼吸数が10回/分以下になったら呼吸数のチェックを頻繁に行うこと。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。</p>
<p>11. 適 用 上 の 注 意</p>	<p>14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 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、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。[8.2、14.1.6、14.2.1-14.2.9、14.3.1-14.3.3 参照] 14.1.4 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 14.1.5 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。 14.1.6 本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。[8.2、14.1.3 参照] 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。また、傷ついたパッチは使用しないこと。[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 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。[8.2、14.1.3 参照]</p>

<p>11. 適用上の注意 (つづき)</p>	<p>14.3 薬剤貼付期間中の注意</p> <p>14.3.1 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。[8.2、14.1.3 参照]</p> <p>14.3.2 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇することがあるので注意すること。[8.2、14.1.3 参照]</p> <p>14.3.3 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。[8.2、14.1.3 参照]</p> <p>(解説)</p> <p>14.1.1 本剤は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。</p> <p>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。</p> <p>14.1.3 本剤は経皮吸収型持続性麻薬製剤であり、患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。</p> <p>14.1.4、14.1.5 麻薬製剤であり、誤用・乱用によって事故を招来する懸念があるため設定した。</p> <p>14.1.6 海外で誤って小児が貼付し呼吸抑制が生じた報告⁵⁰⁾があることから設定した。また、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等に指導すること。</p> <p>14.2.1 本剤は経皮から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。</p> <p>14.2.2 本剤は経皮から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、清潔さ並びに水分除去について記載した。</p> <p>14.2.3 国内臨床試験^{4, 36, 37, 51～53)}にて、貼付部位のそう痒感や紅斑等の副作用の報告が認められていることから設定した。</p> <p>14.2.4 皮膚の創傷により本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるため設定した⁵⁴⁾。</p> <p>14.2.5 本剤の開封後の光安定性試験にて分解物の増加及びフェンタニルの減少が認められたため設定した。</p> <p>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等に指導すること。</p> <p>14.2.7 本剤を切って使用したときの有効性及び安全性が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等に指導すること。</p> <p>14.2.8 ライナーを剥がさずに使用した場合、主成分のフェンタニルが経皮吸収されず鎮痛効果が発現しないことから、必ずライナーを剥がして使用するよう患者等に指導すること。</p> <p>14.2.9 本剤は経皮から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り設定した。</p> <p>14.3.1 海外において、フェンタニルパッチ使用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、本剤使用患者から剥がれたパッチの他者への付着などに十分注意するよう、患者等に指導すること。</p> <p>14.3.2 本剤は経皮から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り、また、1日毎に規則正しく貼り替えて使用するため設定した。パッチの一部が剥離した場合は、再度手で約30秒間押しつけたり、ばんそう膏など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、新しいパッチに貼り替えること。</p> <p>14.3.3 本剤は約24時間貼付後も、主成分のフェンタニルが残存しているため、子供やペットの手の届かないところに安全に処分する必要があるため設定した。</p>
<p>12. その他の注意</p>	<p>(1) 臨床使用に基づく情報 設定されていない</p> <p>(2) 非臨床試験に基づく情報 設定されていない</p>

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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

1. 薬理試験
(つづき)

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

(4) その他の薬理試験⁸⁾

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

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス⁵⁵⁾、ラット⁵⁶⁾)

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

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

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

(2) 反復投与毒性試験 (ラット⁵⁷⁾、ウサギ^{58~60)})

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

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

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (雄ラット)⁶¹⁾

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

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

2) 受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験 (雌ラット)⁶²⁾

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

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

3) 胚・胎児発生に関する試験 (雌ウサギ)⁶³⁾

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

この結果、胎児に対する無毒性量は0.1mg/kg/日であった。

4) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (雌ラット)⁶⁴⁾

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

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

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

*: デュロテップ[®]パッチは、2010年3月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

2. 毒性試験
(つづき)

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (*in vitro*^{65~68})、マウス⁶⁹⁾)

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

2) 皮膚感作性試験 (ヘアレスモルモット)²⁾

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

3) 皮膚光感作性試験 (モルモット)⁷⁰⁾

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

4) 局所刺激性試験

① 皮膚一次刺激性試験 (ウサギ)¹⁾

雌性ウサギ 6 例の背部皮膚に本剤 1.7mg 1 枚を 24 時間にわたり単回貼付した結果、剥離後 30~40 分では軽度から中等度の紅斑及び軽微な浮腫がみられたが、48 時間後には軽微から軽度の紅斑のみであった。また、皮膚一次刺激指数は 2.1 であり、「中等度の刺激性あり」であった。

② 皮膚累積刺激性試験 (ヘアレスモルモット)²⁾

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

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

5) 依存性 (ラット)^{71~73)}

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

*: デュロテップ[®] パッチは、2010 年 3 月をもって経過措置期間が終了し薬価削除されました。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規 制 区 分	製 剤：ワンデュロ [®] パッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg、6.7mg 劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：フェンタニル 毒薬、麻薬
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：36 ヶ月
3. 貯法・保存条件	貯法：室温保存
4. 薬剤取り扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 本剤は麻薬であるため、麻薬及び向精神薬取締法等諸規則に則した取扱いをすること。 (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り (3) 調剤時の留意点について 該当しない
5. 承認条件等	慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な処置を講じること。
6. 包 装	ワンデュロ [®] パッチ 0.84mg：7 枚（1 枚×7） ワンデュロ [®] パッチ 1.7mg：7 枚（1 枚×7） ワンデュロ [®] パッチ 3.4mg：7 枚（1 枚×7） ワンデュロ [®] パッチ 5mg：7 枚（1 枚×7） ワンデュロ [®] パッチ 6.7mg：7 枚（1 枚×7）
7. 容器の材質	アルミパウチ包装：ポリエステルとアルミ箔のラミネート
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：デュロテップ [®] MT パッチ 同効薬：モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩等の麻薬性鎮痛剤
9. 国際誕生年月日	2010 年 10 月 27 日（国内開発）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2010 年 10 月 27 日 承認番号：ワンデュロ [®] パッチ 0.84mg：22200AMX00950000 ワンデュロ [®] パッチ 1.7mg：22200AMX00951000 ワンデュロ [®] パッチ 3.4mg：22200AMX00952000 ワンデュロ [®] パッチ 5mg：22200AMX00953000 ワンデュロ [®] パッチ 6.7mg：22200AMX00954000
11. 薬価基準収載年月日	2010 年 12 月 10 日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量の変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加年月日：2013 年 12 月 20 日（ <u>下線部</u> ） 効能又は効果： 非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 中等度から高度の慢性疼痛

<p>13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容</p>	<p><がん疼痛> 再審査結果公表年月日：がん疼痛 2017年6月29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。</p> <p><慢性疼痛> 再審査結果公表年月日：慢性疼痛 2019年3月14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。</p>																											
<p>14. 再審査期間</p>	<p>がん疼痛 4年間 (2014年10月満了) 慢性疼痛 4年間 (2017年12月満了)</p>																											
<p>15. 投薬期間制限医薬品に関する情報</p>	<p>本剤は厚生労働省告示第76号 (平成22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。</p>																											
<p>16. 各種コード</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 770 778 891">販売名</th> <th data-bbox="785 770 995 891">HOT (9桁) 番号</th> <th data-bbox="1002 770 1212 891">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th data-bbox="1219 770 1449 891">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 900 778 936">ワンデュロ®パッチ 0.84mg</td> <td data-bbox="785 900 995 936">120419301</td> <td data-bbox="1002 900 1212 936">8219700T1026</td> <td data-bbox="1219 900 1449 936">622041901</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 945 778 981">ワンデュロ®パッチ 1.7mg</td> <td data-bbox="785 945 995 981">120420901</td> <td data-bbox="1002 945 1212 981">8219700T2022</td> <td data-bbox="1219 945 1449 981">622042001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 990 778 1025">ワンデュロ®パッチ 3.4mg</td> <td data-bbox="785 990 995 1025">120421601</td> <td data-bbox="1002 990 1212 1025">8219700T3029</td> <td data-bbox="1219 990 1449 1025">622042101</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1034 778 1070">ワンデュロ®パッチ 5mg</td> <td data-bbox="785 1034 995 1070">120422301</td> <td data-bbox="1002 1034 1212 1070">8219700T4025</td> <td data-bbox="1219 1034 1449 1070">622042201</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1079 778 1115">ワンデュロ®パッチ 6.7mg</td> <td data-bbox="785 1079 995 1115">120423001</td> <td data-bbox="1002 1079 1212 1115">8219700T5021</td> <td data-bbox="1219 1079 1449 1115">622042301</td> </tr> </tbody> </table>				販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	ワンデュロ®パッチ 0.84mg	120419301	8219700T1026	622041901	ワンデュロ®パッチ 1.7mg	120420901	8219700T2022	622042001	ワンデュロ®パッチ 3.4mg	120421601	8219700T3029	622042101	ワンデュロ®パッチ 5mg	120422301	8219700T4025	622042201	ワンデュロ®パッチ 6.7mg	120423001	8219700T5021	622042301
販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード																									
ワンデュロ®パッチ 0.84mg	120419301	8219700T1026	622041901																									
ワンデュロ®パッチ 1.7mg	120420901	8219700T2022	622042001																									
ワンデュロ®パッチ 3.4mg	120421601	8219700T3029	622042101																									
ワンデュロ®パッチ 5mg	120422301	8219700T4025	622042201																									
ワンデュロ®パッチ 6.7mg	120423001	8219700T5021	622042301																									
<p>17. 保険給付上の注意</p>	<p>該当しない</p>																											

XI. 文献

1. 引用文献	
1)	社内資料：マトリックス1日製剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 [J900434]
2)	社内資料：ヘアレスモルモットにおけるフェンタニルパッチの局所刺激性試験、皮膚感作性試験 [J900238]
3)	社内資料：JNS020QDのがん疼痛に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3） [J900432]
4)	社内資料：JNS020QDのがん疼痛に対する第Ⅲ相試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3） [J900431]
5)	社内資料：JNS020QDの慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（JPN-N04）（2013年12月20日承認、CTD2.7.6.4） [J900770]
6)	社内資料：JNS020QDの慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験（JPN-N03）（2013年12月20日承認、CTD2.7.6.3） [J900771]
7)	社内資料：フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性 [J900248]
8)	社内資料：フェンタニルの一般薬理作用 [J900247]
9)	塩崎静男, 他：薬理と治療, 29 (11) : 849, 2001 [J033765]
10)	Vissers, K., et al. : Anesth. Analg., 101 : 457, 2005 (PMID : 16037162) [J076937]
11)	Stanley TH. : J Pain., 15 (12) : 1215, 2014 (PMID : 25441689) [J113846]
12)	社内資料：日本人におけるデュロテップMTパッチとの薬物動態比較（2010年10月27日承認、CTD2.7.1.2.(1)） [J900428]
13)	社内資料：日本人におけるデュロテップMTパッチとの定常状態時の薬物動態比較（2010年10月27日承認、CTD2.7.1.2.(3)） [J900429]
14)	社内資料：単回貼付時と反復貼付時の血清中フェンタニルの薬物動態比較 [J900433]
15)	社内資料：日本人における用量比例性の検討（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.(1)） [J900430]
16)	社内資料：JNS005の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較 [J900243]
17)	社内資料：フェンタニルパッチの肝障害患者における薬物動態の検討 [J900244]
18)	社内資料：JNS005の薬物動態に対する温度の影響の検討 [J900245]
19)	社内資料：ウサギにおけるフェンタニルの3日間静脈内持続注入試験のトキシコキネティクス [J031373]
20)	Varvel J. R., et al. : Anesthesiology, 70 (6) : 928, 1989 (PMID : 2729633) [J031072]
21)	2008年度版PDR抜粋 [J064854]
22)	Desai S. P., et al. : Progress Anesth., 14 (11) : 167, 2000 [J033406]
23)	Meuldermans W. E. G., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 257 (1) : 4, 1982 (PMID : 6214227) [J030391]
24)	大塚宏之, 他：薬理と治療, 29 (11) : 865, 2001 [J033766]
25)	Shanon C., et al. : Hum. Reprod., 13 : 2317, 1998 (PMID : 9756318) [J033769]
26)	Regan J., et al. : Br. J. Obstet. Gynaecol., 107 : 570, 2000 (PMID : 10759282) [J033768]
27)	Leuschen M. P., et al. : Clin. Pharmacy, 9 : 336, 1990 (PMID : 2350936) [J031087]
28)	社内資料：フェンタニルの薬物動態試験 [J900246]
29)	Feierman D. E., et al. : Drug Metab. Dispos., 24 (9) : 932, 1996 (PMID : 8886601) [J030655]
30)	Tateishi T., et al. : Anesth. Analg., 82 : 167, 1996 (PMID : 8712396) [J030648]
31)	Schneider E., et al. : Arch. Pharmacol., 334 : 267, 1986 (PMID : 3808083) [J031154]
32)	McClain D. A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 28 : 106, 1980 (PMID : 7389247) [J034220]
33)	大塚宏之, 他：薬理と治療, 29 (11) : 877, 2001 [J033762]
34)	Bastani B., et al. : Nephrol Dial Transplant, 12 : 2802, 1997 (PMID : 9430910) [J033767]
35)	Bennett M. J. : Can. Anaesth. Soc., 33 (1) : 75, 1986 (PMID : 3948052) [J033388]
36)	水口公信, 他：医薬ジャーナル, 37 (8) : 2389, 2001 [J032247]
37)	水口公信, 他：医薬ジャーナル, 37 (8) : 2403, 2001 [J032246]
38)	清水文崇, 他：臨床神経学, 47 : 222, 2007 [J061425]
39)	Rose P. G., et al. : Anesth. Analg., 77 : 390, 1993 (PMID : 8346842) [J030650]
40)	Frölich M., et al. : Anesth. Analg., 93 : 647, 2001 (PMID : 11524334) [J032108]
41)	Jeal W., et al. : Drugs, 53 (1) : 109, 1997 (PMID : 9010652) [J030439]
42)	福田和彦：臨床麻酔 25 (S) : 345, 2001 [J033407]

<p>1. 引用文献 (つづき)</p>	<p>43) 宮下久徳, 他: モルヒネによるがん疼痛緩和 国立がんセンター中央病院薬剤部編著 ミクス: 104, 1997 [J033398]</p> <p>44) 社内資料: ラットにおけるクエン酸フェンタニルの静脈内投与による催奇形性試験 [J031380]</p> <p>45) Bentley J. B., et al.: Anesth. Analg., 61: 968, 1982 (PMID: 7149300) [J032098]</p> <p>46) Olkkola K. T., et al.: Anesthesiology, 91 (3): 681, 1999 (PMID: 10485779) [J030652]</p> <p>47) Reisine T., et al.: グッドマンギルマン薬理書 第9版 廣川書店: 691, 1999 [J033394]</p> <p>48) 矢島義識, 他: ターミナルケア, 14: 454, 2004 [J044657]</p> <p>49) Duthie D. J. R., et al.: Br. J. Anaesth., 60: 614, 1988 (PMID: 3377943) [J032057]</p> <p>50) Hardwick W. E., et al.: Clin. Res., 41: 814A, 1993 [J033389]</p> <p>51) Miyazaki T., et al.: Clin. Drug Invest., 28: 313, 2008 (PMID: 18407717) [J066775]</p> <p>52) 社内資料: JNS005 の慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験 [J900397]</p> <p>53) 社内資料: JNS005 の慢性難治性疼痛に対する臨床試験 [J900398]</p> <p>54) Roy S. D., et al.: Pharm. Res., 7: 842, 1990 (PMID: 1978306) [J030663]</p> <p>55) 社内資料: 雄マウスにおけるフェンタニルの単回静脈投与試験 [J031342]</p> <p>56) 社内資料: 雄ラットにおけるフェンタニルの単回静脈内投与試験 [J031343]</p> <p>57) 社内資料: ラットにおけるフェンタニルの5週間静脈内持続注入および4週間回復試験 [J031344]</p> <p>58) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニルパッチ (25 µg/hr 製剤) の9日間貼付試験 [J031348]</p> <p>59) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニルパッチ (25 µg/hr 製剤) の28日間貼付試験 [J031346]</p> <p>60) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニルパッチ (25 µg/hr 製剤) の90日間貼付試験 [J031347]</p> <p>61) 社内資料: ラットにおけるフェンタニル静脈内持続注入による雄生殖能に関する試験 (雄投与、Segment I) [J031350]</p> <p>62) 社内資料: ラットにおけるフェンタニル静脈内持続注入による受胎能および胚・胎児発生 に関する試験 (雌投与、Segment I + II) [J031351]</p> <p>63) 社内資料: ウサギにおけるフェンタニル静脈内持続注入による胚・胎児発生に関する試験 (Segment II) [J031353]</p> <p>64) 社内資料: ラットにおけるフェンタニル静脈内持続注入による出生前および出生後の発生 並びに母体の機能に関する試験 (Segment III) [J031355]</p> <p>65) 社内資料: 細菌を用いたフェンタニルの <i>in vitro</i> 変異原性試験 [J031356]</p> <p>66) 社内資料: マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いたフェンタニルの <i>in vitro</i> 遺伝子突然 変異試験 [J031359]</p> <p>67) 社内資料: フェンタニルの <i>in vitro</i> 染色体異常試験 [J031360]</p> <p>68) 社内資料: ネズミチフス菌を用いたフェンタニルの遺伝子復帰突然変異試験 [J031357]</p> <p>69) 社内資料: クエン酸フェンタニルのマウス小核試験 [J031358]</p> <p>70) 社内資料: フェンタニルパッチ製剤のモルモットを用いる皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法) [J031362]</p> <p>71) van Ree J.M., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 204 (3): 547, 1978 (PMID: 633066) [J067828]</p> <p>72) Holtzman S.G.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 233 (1): 80, 1985 (PMID: 4039002) [J067564]</p> <p>73) Emmett-Oglesby M.W., et al.: Behav. Pharmacol., 1 (1): 3, 1989 (PMID: 11175382) [J067565]</p>
<p>2. その他の 参考文献</p>	<p>特になし</p>

XII. 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。												
2. 海外における臨床支援情報	<p>本剤と同一成分の貼付剤であるデュロテップ®MTパッチは、アジア太平洋、北米、南米、欧州、アメリカ等の世界92の国と地域で承認されている。(2020年4月現在)</p> <p>本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。</p> <p>デュロテップ®MTパッチの効能又は効果</p> <p>非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ○中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 ○中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛 <p>デュロテップ®MTパッチの用法及び用量</p> <p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3日毎（約72時間）に貼り替えて使用する。</p> <p>初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1mg (12.5 µg/hr)、4.2mg (25 µg/hr)、8.4mg (50 µg/hr)、12.6mg (75 µg/hr) のいずれかの用量を選択する。</p> <p>その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。</p> <p>最新の英国の承認情報は以下をご確認ください。(2023年6月30日アクセス)</p> <p>英国：https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=durogesic</p> <table border="1" data-bbox="422 1019 1444 1545"> <tr> <td>国名</td> <td>英国</td> </tr> <tr> <td>会社名</td> <td>Janssen-Cilag Ltd</td> </tr> <tr> <td>販売名</td> <td>Durogesic® DTrans®</td> </tr> <tr> <td>剤形・規格</td> <td>貼付剤 Durogesic® DTrans® 12 µg/h Durogesic® DTrans® 25 µg/h Durogesic® DTrans® 50 µg/h Durogesic® DTrans® 75 µg/h Durogesic® DTrans® 100 µg/h</td> </tr> <tr> <td>承認年月</td> <td>2004年12月 (12 µg/hのみ 2005年10月)</td> </tr> <tr> <td>効能又は効果</td> <td><u>Adults</u> Durogesic DTrans is indicated for management of severe chronic pain that requires continuous long term opioid administration. <u>Children</u> Long-term management of severe chronic pain in children from 2 years of age who are receiving opioid therapy.</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">(2023年6月時点)</p> <p>なお、外国において12.5 µg/h製剤は、125 µg/hとの誤認を避けるために「12 µg/h」と表示されている。</p>	国名	英国	会社名	Janssen-Cilag Ltd	販売名	Durogesic® DTrans®	剤形・規格	貼付剤 Durogesic® DTrans® 12 µg/h Durogesic® DTrans® 25 µg/h Durogesic® DTrans® 50 µg/h Durogesic® DTrans® 75 µg/h Durogesic® DTrans® 100 µg/h	承認年月	2004年12月 (12 µg/hのみ 2005年10月)	効能又は効果	<u>Adults</u> Durogesic DTrans is indicated for management of severe chronic pain that requires continuous long term opioid administration. <u>Children</u> Long-term management of severe chronic pain in children from 2 years of age who are receiving opioid therapy.
国名	英国												
会社名	Janssen-Cilag Ltd												
販売名	Durogesic® DTrans®												
剤形・規格	貼付剤 Durogesic® DTrans® 12 µg/h Durogesic® DTrans® 25 µg/h Durogesic® DTrans® 50 µg/h Durogesic® DTrans® 75 µg/h Durogesic® DTrans® 100 µg/h												
承認年月	2004年12月 (12 µg/hのみ 2005年10月)												
効能又は効果	<u>Adults</u> Durogesic DTrans is indicated for management of severe chronic pain that requires continuous long term opioid administration. <u>Children</u> Long-term management of severe chronic pain in children from 2 years of age who are receiving opioid therapy.												

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・ワンデュロ[®]パッチを使用される皆様とご家族の方へ & 治療日誌【がん疼痛用】
- ・ワンデュロ[®]パッチを使用される皆様とご家族の方へ & 治療日誌【慢性疼痛用】
- ・ワンデュロ[®]パッチ 患者用説明書（がん性・慢性疼痛共通）

詳細：<https://www.janssenpro.jp/account/login?returnUrl=/product/odr/odr>（2023年6月30日アクセス）

