

貯法：室温保存
 有効期間：3年

経皮吸収型 持続性がん疼痛治療剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品^(注)

フェンタニルクエン酸塩貼付剤

	承認番号	販売開始
1mg	23000AMX00206	2018年6月
2mg	23000AMX00207	2018年6月
4mg	23000AMX00208	2018年6月
6mg	23000AMX00209	2018年6月
8mg	23000AMX00210	2018年6月

フェンタニルクエン酸塩1日用テープ1mg「第一三共」
フェンタニルクエン酸塩1日用テープ2mg「第一三共」
フェンタニルクエン酸塩1日用テープ4mg「第一三共」
フェンタニルクエン酸塩1日用テープ6mg「第一三共」
フェンタニルクエン酸塩1日用テープ8mg「第一三共」

FENTANYL CITRATE TAPE for 1day “DAIICHI SANKYO”

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[8.10、9.1.5 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

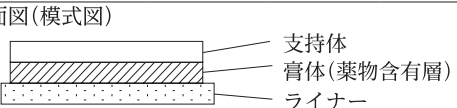
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症のある患者
- 2.2 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状

* * 3.1 組成

販売名	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ1mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ2mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ4mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ6mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ8mg「第一三共」
有効成分	1枚中 フェンタニルクエン酸塩(日局)1mg (フェンタニルとして0.64mg)	1枚中 フェンタニルクエン酸塩(日局)2mg (フェンタニルとして1.27mg)	1枚中 フェンタニルクエン酸塩(日局)4mg (フェンタニルとして2.55mg)	1枚中 フェンタニルクエン酸塩(日局)6mg (フェンタニルとして3.82mg)	1枚中 フェンタニルクエン酸塩(日局)8mg (フェンタニルとして5.09mg)
添加剤	スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペン樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、ラウリルアルコール、酢酸ナトリウム水和物				

3.2 製剤の性状

販売名	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ1mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ2mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ4mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ6mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩1日用テープ8mg「第一三共」
外観・性状	無色半透明の膏体を白色の支持体に展延した四隅が丸い四角形の粘着テープ剤である。				
外形	断面図(模式図) 				
大きさ	2.24cm × 2.24cm	3.17cm × 3.17cm	4.48cm × 4.48cm	5.48cm × 5.48cm	6.33cm × 6.33cm
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²	40cm ²

4. 効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

5. 効能又は効果に関連する注意

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の管理にのみ使用すること。

6. 用法及び用量

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択する。その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

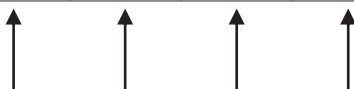
7.1 初回貼付用量

初回貼付用量として、本剤8mgは推奨されない(初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない)。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ60mg/日(坐剤の場合30mg/日、注射の場合20mg/日)、経口オキシコドン40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)4.2mg(25µg/hr；フェンタニル0.6mg/日)に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

(オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量)

本剤1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均吸収量(フェンタニルとして) ^{注)}	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日



本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ	経口剤(mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209
		坐剤(mg/日)	≤10	20~40	50~70	80~100
	注射剤/静脈内投与(mg/日)	≤9	10~29	30~49	50~69	
	オキシコドン経口剤(mg/日)	≤19	20~59	60~99	100~139	
	フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤; 貼付用量mg)	2.1	4.2	8.4	12.6	

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

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

使用方法例

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

a) 経皮吸収型製剤を除く

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

7.3 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患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与(レス

キュー)された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を1mg(0.3mg/日)又は2mg(0.6mg/日)ずつ増量する。ただし、1mgから増量する場合は2mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg(7.2mg/日)を超える場合は、他の方法を考慮すること。

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。

7.4 使用の中止

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

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を中等度から高度のがん疼痛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、14.2.1-14.2.10、14.3.1-14.3.3 参照]
- 8.3 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフエン等)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、観察を十分にを行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分にを行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 8.5 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.6 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 8.7 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分にを行い、慎重に使用すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。[9.1.6、11.1.3 参照]
- 8.8 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。[11.1.3 参照]
- 8.9 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。
- 8.10 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。[1、9.1.5 参照]
- 8.11 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.12 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者
呼吸抑制を増強するおそれがある。[11.1.1 参照]
- 9.1.2 喘息患者
気管支収縮を起こすおそれがある。
- 9.1.3 徐脈性不整脈のある患者
徐脈を助長させるおそれがある。
- 9.1.4 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者
呼吸抑制を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]
- 9.1.5 40℃以上の発熱が認められる患者
本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。[1.、8.10 参照]
- 9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者
依存性を生じやすい。[8.7、11.1.3 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている¹⁾。[11.1.3、16.3.2 参照]
- 9.6 授乳婦
授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている²⁾。[16.3.3 参照]
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。フェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている³⁾。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。
[16.4 参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制(0.5%^{注)})

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

11.1.2 意識障害(0.2%^{注)})

意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがある。

11.1.3 依存性(頻度不明)

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

11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

11.1.5 痙攣(頻度不明)

間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがある。
注)発現頻度はがん疼痛の試験成績に基づく。

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

* 13.1 症状

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

13.2 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

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

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、14.2.1-14.2.10、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。[8.2、14.1.3 参照]
- 14.2.8 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。[8.2、14.1.3 参照]
- 14.2.9 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。[8.2、14.1.3 参照]
- * 14.2.10 本剤を剥がす可能性がある患者には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。[8.2、14.1.3 参照]

14.3 薬剤貼付期間中の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

成人がん疼痛患者にフェンタニルクエン酸塩テープ(2及び4mg)を24時間単回貼付したときのAUC₀₋₂₄、AUC_{0-∞}及びC_{max}の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。t_{max}

及び製剤剥離後の $t_{1/2}$ は貼付用量間で著明な差はなかった⁴⁾。
[7.2 参照]

貼付用量	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	AUC_{0-24} (pg·hr/mL)	フェンタニル エン酸塩テープ剥 離後の $t_{1/2}$ (hr)
2mg (n=6)	20.1±6.1	349±96	15614±5959	4763±1100	27.09±14.14
4mg (n=7)	20.6±5.9	724±553	31126±15917	9316±9856 ^{a)}	37.76±46.60

a)n=8 平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

成人がん疼痛患者にフェンタニルエン酸塩テープ(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、 $AUC_{216-240}$ の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後の $t_{1/2}$ は貼付用量間で著明な差はなかった^{5)、6)}。[7.2 参照]

貼付用量	$AUC_{216-240}$ (pg·hr/mL)	フェンタニルエン酸 塩テープ剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
2mg(n=7)	19961±9222	31.31±9.78
4mg(n=5)	34102±14409	25.73±7.00

平均値±標準偏差

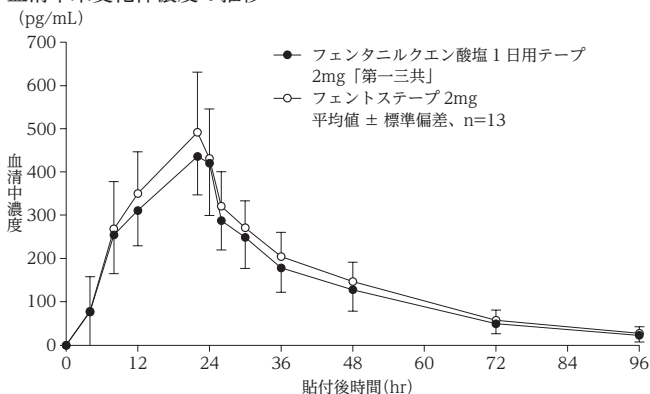
16.1.3 用量と血清中濃度との関係

フェンタニルエン酸塩テープを3日間以上同一用量(1~10mg)で貼付した成人がん疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された(パワーモデル： $\log(y) = 2.46 + 1.03 \cdot \log(x)$)⁶⁾。[7.2 参照]

16.1.4 生物学的同等性試験

フェンタニルエン酸塩1日用テープ2mg「第一三共」とフェントステープ2mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1枚(フェンタニルとして1.27mg)健康成人男性に24時間単回貼付して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC 、 C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

血清中未変化体濃度の推移



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-96} (pg·hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フェンタニルエン酸塩1日用テープ2mg「第一三共」	14452.8 ±3348.4	460.8 ±109.6	22.5 ±0.9	18.9 ±3.7
フェントステープ2mg	16179.4 ±4005.0	496.8 ±139.6	21.7 ±3.0	19.5 ±4.0

平均値±標準偏差、n=13

血清中濃度並びに AUC 、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 組織への分布

[¹⁴C]フェンタニルエン酸塩を含むテープ剤をラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺で高濃度であった⁸⁾。

16.3.2 胎児移行性

妊娠ラットに[³H]フェンタニルを単回皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は、母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移したことが報告されている⁹⁾。[9.5 参照]

16.3.3 乳汁移行性

分娩時にフェンタニルエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている²⁾(外国人のデータ)。[9.6 参照]

16.3.4 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は89.1%(*in vitro*、5ng/mL)であった⁸⁾。

16.4 代謝

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物はピペリジン環の酸化N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝マイクロゾームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている¹⁰⁾(ラット、*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

成人がん疼痛患者にフェンタニルエン酸塩テープ(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、貼付開始後216~240時間(10回目貼付時)の尿中におけるフェンタニル及びノルフェンタニルの β -グルクロニダーゼ処理前の排泄量の2mg群の平均値は、それぞれ15.84及び128.49 μ gであった。4mg群ではこれらの排泄量の平均値はそれぞれ38.58及び242.07 μ gであった¹¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験(モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験)

一定量のモルヒネ製剤(経口モルヒネ換算量として89mg/日以下)又はオキシコドン経口剤(59mg/日以下)が投与され、24時間のVAS値が35mm未満に疼痛がコントロールされている日本人成人がん疼痛患者65例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験において、フェンタニルエン酸塩テープへ切り替えて7日間同一用量を貼付したときの最終評価時(7回目剥離時又は中止時)のフェンタニルエン酸塩テープ貼付開始前からのVAS値の変化量とその95%信頼区間は0.6mm[-3.4, 4.6]であり、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値(15mm以下)の範囲内であった。副作用発現頻度は60.0%(39/65例)であり、主な副作用は下痢10.8%(7/65例)、嘔吐9.2%(6/65例)、便秘及び不眠症が各7.7%(5/65例)、悪心、傾眠及び適用部位そう痒感が各6.2%(4/65例)等であった^{12)、13)}。

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時のVAS値変化量

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

平均値±標準偏差

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)からの切り替え貼付試験)
6日間以上一定量のフェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)が投与されている日本人成人がん疼痛患者76例を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験において、最終評価時(9回目剥離時又は中止時)の有効率及びフェンタニルクエン酸塩テープ貼付開始前(フェンタニル経皮吸収型製剤投与期)からの最終評価時のVAS値変化量は下表のとおりであった。副作用発現頻度は39.5%(30/76例)であり、主な副作用は悪心9.2%(7/76例)、傾眠7.9%(6/76例)、嘔吐5.3%(4/76例)等であった^{14)、15)}。

フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)から切り替えた時の有効率

	全体	a群	b群
評価例数	56	43	13
最終評価時の有効率(有効例数)	83.9%(47)	86.0%(37)	76.9%(10)
フェンタニルクエン酸塩テープ貼付開始前(3日間)の平均VAS値(mm)	21.7±19.5	13.8±11.5	49.3±16.6
最終評価時のVAS値(mm)	21.0±20.5	15.0±16.3	40.8±21.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	-0.7±15.1	1.7±13.5	-8.5±17.9

平均値±標準偏差

a群：前観察期のVAS値が35mm未満(疼痛管理良好)

b群：前観察期のVAS値が35mm以上(疼痛管理不良)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フェンタニルはμオピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、μオピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すものと考えられている^{16)、17)}。

18.2 鎮痛作用

18.2.1 本剤の主薬であるフェンタニルクエン酸塩は、ピペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約100倍強力である¹⁸⁾。

18.2.2 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、フェンタニルクエン酸塩テープ(2mg)は1日1回、3日間の貼付で2~72時間まで持続的な鎮痛効果を示した¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フェンタニルクエン酸塩(Fentanyl Citrate)

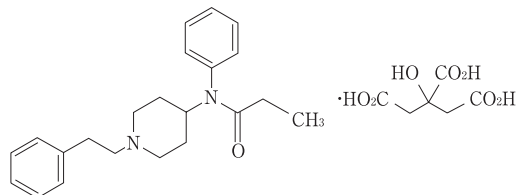
化学名：N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide monocitrate

分子式：C₂₂H₂₈N₂O・C₆H₈O₇

分子量：528.59

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

構造式：



22. 包装

- 〈フェンタニルクエン酸塩1日用テープ1mg〔第一三共〕〉
7枚[1枚/1袋×7袋]
- 〈フェンタニルクエン酸塩1日用テープ2mg〔第一三共〕〉
7枚[1枚/1袋×7袋]
- 〈フェンタニルクエン酸塩1日用テープ4mg〔第一三共〕〉
7枚[1枚/1袋×7袋]
- 〈フェンタニルクエン酸塩1日用テープ6mg〔第一三共〕〉
7枚[1枚/1袋×7袋]
- 〈フェンタニルクエン酸塩1日用テープ8mg〔第一三共〕〉
7枚[1枚/1袋×7袋]

23. 主要文献

- 1) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 2) Leuschen MP, et al. : Clin Pharm. 1990 ; 9(5) : 336-337
- 3) Bentley JB, et al. : Anesth Analg. 1982 ; 61(12) : 968-971
- 4) 単回投与試験-体内動態の検討-(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) 反復貼付試験(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 6) モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.7.2.3)
- 7) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 8) 薬物動態試験(分布)(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4)
- 9) 大塚宏之 他：薬理と治療. 2001 ; 29(11) : 865-876
- 10) Feerman DE, et al. : Drug Metab Dispos. 1996 ; 24(9) : 932-939
- 11) 連続投与試験(第Ⅰ相)-体内動態の検討-(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.7.6.3)
- 12) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.7.6.8)
- 13) 第Ⅲ相用量換算試験(フェントステープ：2010年4月16日承認、審査報告書)
- 14) フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.7.6.6)
- 15) リザーバー型フェンタニル貼付剤からの切り替え貼付試験(フェントステープ：2010年4月16日承認、審査報告書)
- 16) Maguire P, et al. : Eur J Pharmacol. 1992 ; 213(2) : 219-225
- 17) Raynor K, et al. : Mol Pharmacol. 1994 ; 45(2) : 330-334
- 18) Brunton LL, et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第11版. 廣川書店；2007. p.669-728
- 19) ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用(フェントステープ：2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL：0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

25. 保険給付上の注意

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

救急薬品工業株式会社

富山県射水市戸破 32-7

26.2 販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1