

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]

がん疼痛治療剤
フェンタニルクエン酸塩舌下錠

アブストラル[®]舌下錠 100μg
アブストラル[®]舌下錠 200μg
アブストラル[®]舌下錠 400μg
Abstral[®] Sublingual Tablets

剤形	舌下錠
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アブストラル舌下錠 100μg：1 錠中日局フェンタニルクエン酸塩 157.1μg (フェンタニルとして 100μg) を含有 アブストラル舌下錠 200μg：1 錠中日局フェンタニルクエン酸塩 314.2μg (フェンタニルとして 200μg) を含有 アブストラル舌下錠 400μg：1 錠中日局フェンタニルクエン酸塩 628.4μg (フェンタニルとして 400μg) を含有
一般名	和名：フェンタニルクエン酸塩 (JAN) 洋名：Fentanyl Citrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2013 年 9 月 20 日 薬価基準収載年月日：2013 年 11 月 19 日 発売年月日：2013 年 12 月 12 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社 発売元：久光製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/ 久光製薬株式会社 お客様相談室 TEL. 0120-381332 FAX. (03) 5293-1723 受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2025 年 1 月改訂の電子添文（第 3 版）の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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に審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

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

【IF の作成】

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

【IF の発行】

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

（2013 年 4 月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

- 1.開発の経緯……………1
- 2.製品の治療学的・製剤学的特性…………1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

- 1.物理化学的性質……………5
- 2.有効成分の各種条件下における
安定性……………5
- 3.有効成分の確認試験法……………5
- 4.有効成分の定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

- 1.剤形……………6
- 2.製剤の組成……………7
- 3.用時溶解して使用する製剤の調製法…………7
- 4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………7
- 5.製剤の各種条件下における安定性…………8
- 6.溶解後の安定性……………8
- 7.他剤との配合変化（物理化学的変化）…………8
- 8.溶出性……………8
- 9.生物学的試験法……………8
- 10.製剤中の有効成分の確認試験法…………8
- 11.製剤中の有効成分の定量法……………9
- 12.力価……………9
- 13.混入する可能性のある夾雑物……………9
- 14.注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………9
- 15.刺激性……………9
- 16.その他……………9

V. 治療に関する項目

- 1.効能又は効果……………10
- 2.用法及び用量……………10
- 3.臨床成績……………12

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1.薬理学的に関連ある化合物又は
化合物群……………22
- 2.薬理作用……………22

VII. 薬物動態に関する項目

- 1.血中濃度の推移・測定法……………24
- 2.薬物速度論的パラメータ……………26
- 3.吸収……………27
- 4.分布……………28
- 5.代謝……………29
- 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……………33
- 6.特定の背景を有する患者に関する
注意……………34
- 7.相互作用……………37
- 8.副作用……………39
- 9.臨床検査結果に及ぼす影響……………47
- 10.過量投与……………47
- 11.適用上の注意……………49
- 12.その他の注意……………51

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1.薬理試験……………52

2.毒性試験	54
--------	----

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	56
2.有効期間又は使用期限	56
3.貯法・保存条件	56
4.薬剤取扱い上の注意点	56
5.承認条件等	57
6.包装	57
7.容器の材質	57
8.同一成分・同効薬	57
9.国際誕生年月日	57
10.製造販売承認年月日及び承認番号	57
11.薬価基準収載年月日	57
12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	57
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
14.再審査期間	58
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16.各種コード	58
17.保険給付上の注意	58

X I. 文献

1.引用文献	59
2.その他の参考文献	60

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	61
2.海外における臨床支援情報	66

X III. 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	68
2.その他の関連資料	68

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

がん疼痛のある患者には、持続する慢性的な痛みに加えて、間歇的な痛みや一過性の強い痛み（突出痛）が現れることがあり、突出痛には臨時追加投与（レスキュー・ドーズ、以下レスキュー）を行う。中等度から高度の強さの痛みへの定時投与、及び、突出痛へのレスキューには、いずれもオピオイド鎮痛剤が使用される。

本邦では強オピオイド鎮痛剤の定時投与として、モルヒネ製剤（経口剤、注射剤、坐剤）、オキシコドン製剤（経口剤、注射剤）及びフェンタニル製剤（貼付剤、注射剤）が使用されている。一方、突出痛が発現した場合のレスキューとして使用される薬剤は、モルヒネ、オキシコドンを有効成分とする製剤は経口剤、注射剤があるが、フェンタニル製剤は近年まで注射剤のみであった。

フェンタニルは、経口投与でのバイオアベイラビリティが低い薬物であるが、胃腸管・肝の初回通過効果を回避できる舌下投与が可能なフェンタニル製剤があれば、摂食・嚥下障害の程度に関わらずがん疼痛患者に対するレスキューとしてベネフィットとなることが期待される。

協和発酵キリン株式会社（現：協和キリン株式会社）では、患者自身で服薬できるフェンタニルのレスキュー製剤として舌下錠の開発を目指し、2003年1月にOrexo社より本剤を導入し、レスキューに用いるフェンタニル製剤の臨床試験を開始した。

臨床試験では、突出痛を有する強オピオイド鎮痛剤を定時投与しているがん疼痛患者に対し、本剤100 μ gを初回用量として漸増法にて決定された至適用量で、プラセボに対する本剤の優越性について検討を行った。その結果、アブストラル舌下錠のプラセボに対する優越性が示されたことから、承認申請するに至り、2013年9月に製造販売承認が得られた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本邦で開発されたフェンタニルクエン酸塩の初めての舌下錠である。

（I.1. 開発の経緯」の項参照）

- ・ 本剤は舌下錠であり、投与が簡便で、経口摂取や嚥下が困難ながん疼痛患者にも使用できる。

（I.1. 開発の経緯」の項参照）

- ・ 舌下で速やかに崩壊し、口腔粘膜で吸収される。（第I相臨床試験）

（「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

- ・ 錠剤・包装ともに含有量によって色が異なる。

（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）

2. 強オピオイド鎮痛剤を定時投与しているがん患者における突出痛に対して、速やかな鎮痛効果を発揮する。（国内第III相臨床試験）

（「V.3.(5) 2 比較試験」の項参照）

3. 安全性

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。

- ・ 重大な副作用
呼吸抑制（0.9%）、依存性（頻度不明）、意識障害（頻度不明）、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）、痙攣（頻度不明）
- ・ その他の副作用（5%以上）
便秘、悪心、嘔吐、傾眠

（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

<用法及び用量に関連する注意（抜粋）>

7.1 処方時

7.1.1 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。

7.1.2 誤用防止のため、含量の異なる本剤を同時に処方しないこと。

7.2 開始用量

他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合、フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため、必ずフェンタニルとして1回 100μg から投与を開始すること。

※ 用法及び用量に関連する注意については、「Ⅴ.2. 用法及び用量」の項を参照のこと

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

アブストラル®舌下錠 100µg

アブストラル®舌下錠 200µg

アブストラル®舌下錠 400µg

(2) 洋名：

Abstral®Sublingual Tablets 100µg

Abstral®Sublingual Tablets 200µg

Abstral®Sublingual Tablets 400µg

(3) 名称の由来：

口腔内で吸収される特徴を表すため、Absorb（吸収する）と Oral（口の）とを組み合わせ命名した。

2.一般名

(1) 和名（命名法）：

フェンタニルクエン酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Fentanyl Citrate（JAN）

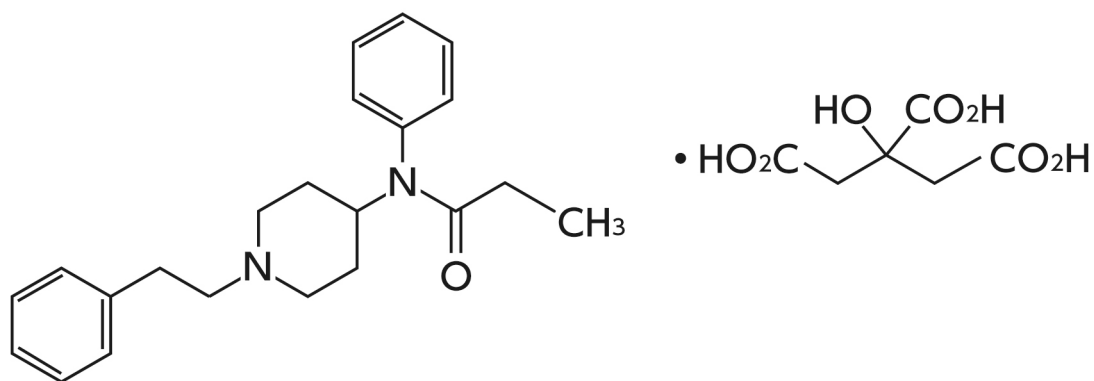
fentanyl（rINN）

(3) ステム：

-fentanil：opioid receptor agonists,fentanyl derivatives

3.構造式又は示性式

化学構造式：



4.分子式及び分子量

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

分子量：528.59

5.化学名（命名法）

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

6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：KW-2246

7.CAS 登録番号

990-73-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

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

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：150～154℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：8.43¹⁾

(6) 分配係数：

オクタノール／水：816¹⁾

(7) その他の主な示性値：

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

2.有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3.有効成分の確認試験法

日本薬局方 フェンタニルクエン酸塩の「確認試験」による。

4.有効成分の定量法

日本薬局方 フェンタニルクエン酸塩の「定量法」による。

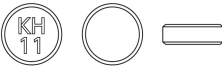
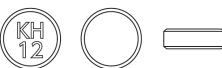
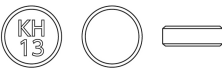
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路：

舌下錠

(2) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面・裏面・側面	色調 剤皮	識別コード
アブストラ ル舌下錠 100 μ g	6	2	0.07		白色 素錠	KH11 (錠剤本体、SP シートに表示)
アブストラ ル舌下錠 200 μ g	6	2	0.07		まだらをも つごくうす い黄色 素錠	KH12 (錠剤本体、SP シートに表示)
アブストラ ル舌下錠 400 μ g	6	2	0.07		まだらをも つうすい 帯黄赤色 素錠	KH13 (錠剤本体、SP シートに表示)

(3) 製剤の物性：

(4) 識別コード：

アブストラル舌下錠 100 μ g：KH11（錠剤本体、SP シートに表示）

アブストラル舌下錠 200 μ g：KH12（錠剤本体、SP シートに表示）

アブストラル舌下錠 400 μ g：KH13（錠剤本体、SP シートに表示）

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

該当しない

(6) 無菌の有無：

該当しない

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	有効成分	添加剤
アブストラル舌下錠 100µg	1錠中日局フェンタニルクエン酸塩 157.1µg (フェンタニルとして 100µg)	クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール
アブストラル舌下錠 200µg	1錠中日局フェンタニルクエン酸塩 314.2µg (フェンタニルとして 200µg)	黄色三二酸化鉄、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール
アブストラル舌下錠 400µg	1錠中日局フェンタニルクエン酸塩 628.4µg (フェンタニルとして 400µg)	クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール

(2) 添加物：

「IV.2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

3.用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

安定性試験のまとめ（アブストラル舌下錠 100 μ g・200 μ g・400 μ g）

試験の種類		保存条件			包装形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	SP/Al 袋 包装 ^{a)}	48 箇月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	暗所	SP/Al 袋 包装 ^{a)}	6 箇月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	褐色ガラス瓶 (開放)	31 日	規格内
	湿度	25℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶 (開放)	3 箇月	水分の増加及び 硬度の低下が認められた (規格設定なし)
	光	25℃	60%RH	b)	無色ガラス シャーレ (曝光)	41 時間 ^{c)} 40 時間 ^{d)}	規格内

試験項目：性状（外観）、確認試験、類縁物質、硬度、水分、崩壊性、含量等
—：制御せず

a) ストリップ包装品をアルミニウム袋に入れたもの

b) キセノンランプ（30,000 lx）

c) アブストラル舌下錠 100 μ g

41 時間の総照度は 121 万 lx・h、総近紫外放射エネルギーは 232W・h/m²

d) アブストラル舌下錠 200 μ g、400 μ g

40 時間の総照度は 121 万 lx・h、総近紫外放射エネルギーは 233W・h/m²

6.溶解後の安定性

該当しない

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8.溶出性

<参考：崩壊性と溶出性の関連性>

本剤は、崩壊後、速やかに溶出することが確認されている。

9.生物学的試験法

該当しない

10.製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

11.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12.力価

該当しない

13.混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質、原薬の分解物：

フェンタニルのアセチル体、*N*-オキシド体、脱フェネチル体、脱プロパノイル体

14.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

含量別 SP シート色調

販売名	SP シートの色調
アブストラル®舌下錠 100µg	白色
アブストラル®舌下錠 200µg	黄色
アブストラル®舌下錠 400µg	赤色

※ SP シートは半面が透明のため、未開封の状態でも、錠剤を確認できる

15.刺激性

「IX.2. (4) その他の特殊毒性（モルモット）」の項参照

16.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

〔解説〕

本剤は、 μ オピオイド受容体作動性の鎮痛作用を有するフェンタニルクエン酸塩を有効成分とする舌下錠である。

国内において、強オピオイド鎮痛剤が定時投与され、更に突出痛にレスキューされている成人がん患者を対象に、本剤をレスキューに使用した国内第Ⅲ相試験を含む 4 試験において、有効性及び安全性が確認されたことにより、【効能又は効果】が設定された。

5. 効能又は効果に関連する注意

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、かつ強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されているがん患者における突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）に対してのみ使用すること。

5.2 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤 60mg/日未満、オキシコドン経口剤 40mg/日未満、フェンタニル経皮吸収型製剤 0.6mg/日^注未満、又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。

注）定常状態におけるフェンタニルの推定平均吸収量

〔解説〕

5.1 本邦における臨床試験において、強オピオイド鎮痛剤が定時投与され、更に突出痛にレスキューがされている成人がん患者を対象に、本剤をレスキューに使用した際の有効性及び安全性が確認されたことや、本剤はオピオイド鎮痛剤に忍容性のない患者に投与された場合には呼吸抑制等の重篤な副作用を発現するおそれがあるため、オピオイド鎮痛剤に忍容性を有する患者に対してのみ使用されるべきであることから、設定した。

5.2 定時投与オピオイド鎮痛剤の用量が低い患者における本剤の使用経験は限られていることから、定時投与オピオイド鎮痛剤の用量が低い患者に対しては、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意するため、設定した。

2. 用法及び用量

通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 100 μ g を開始用量として舌下投与する。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 100、200、300、400、600、800 μ g の順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 1 回 100～600 μ g のいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から 30 分後以降に同一用量までの本剤を 1 回のみ追加投与できる。

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

ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から 2 時間以上の投与間隔をあけ、1 日あたり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

〔解説〕

本剤は、米国、欧州諸国及びその他の各国で、がん疼痛に対して既にオピオイドが投与されている成人患者に発現した突出痛の鎮痛の適応で承認されている。海外では、他のフェンタニル製剤から切り替える患者を含めて、すべての患者で本剤の投与は 100µg から開始し、鎮痛効果及び安全性を考慮して漸増法により患者ごとの至適用量が決定されている。

本邦でも海外と同様に漸増法により至適用量を決定する臨床試験を行い、有効性及び安全性が確認されたことに基づき、設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 処方時

7.1.1 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。

7.1.2 誤用防止のため、含量の異なる本剤を同時に処方しないこと。

7.2 開始用量

他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合、フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため、必ずフェンタニルとして 1 回 100µg から投与を開始すること。

7.3 用量調節と維持

7.3.1 1 回の突出痛に対して 1 回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。

7.3.2 1 回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の 1 回用量の増量を検討すること。

7.3.3 1 回あたりの投与錠数は 4 錠までとすること。

7.3.4 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。

7.3.5 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 800µg で十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。

7.3.6 1 日に 4 回を超える突出痛の発現が続く場合には、がんに伴う持続性疼痛に使用されているオピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

〔解説〕

7.1 処方時

オピオイド鎮痛剤の誤用や乱用による過量投与は、呼吸抑制などの重篤な副作用や薬物依存などを引き起こすおそれがあることから、誤用及び乱用の防止のため、突出痛の発現回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限錠数を処方するようにすること。

7.2 開始用量

他のフェンタニル速放製剤から本剤に変更する場合、各製剤のフェンタニル含有量によって換算はしてはならない。製剤により本剤と吸収が異なることから、十分な効果を示さないことや過量投与による副作用を引き起こす可能性がある。本剤は必ず 100µg から開始し、至適用量を決めること。

7.3 用量調節と維持

7.3.1 及び 7.3.2

本剤は強オピオイド鎮痛剤が定時投与され、突出痛にレスキューがされている患者に使用される。適切な鎮痛効果が得られると同時に過量投与による副作用が起らない用量を一段階ずつ漸増して調節すること。

7.3.3 臨床試験における使用経験及び海外添付文書に基づき、一度に舌下に入れられる本剤の最大錠数を 4 錠と設定した。

7.3.4 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量したり、種類を変更する場合、オピオイドの血中濃度が変化することが予想されるため、副作用などを注意深く観察し、必要に応じて本剤を減量すること。

7.3.5 本剤の国内臨床試験において、本剤 800µg までを投与した時の有効性及び安全性が確認されたことをもとに設定した。

7.3.6 欧州臨床腫瘍学会のガイドラインでは、突出痛の回数が増加し 1 日あたり 4 回を超える場合には、臨床的再評価を行うとともに定時投与オピオイド鎮痛剤の用量の変更を行うことが適切であるとされていることから、設定した²⁾。4 回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

実施地域	試験の種類	症例数	試験概要	資料区分
海外	生物学的同等性試験	35	健康成人(外国人)における含量が異なる製剤の生物学的同等性の検討	評価
	生物学的同等性試験	34	健康成人(外国人)における異なる製造所で製造された製剤を用いた生物学的同等性の検討	
	第Ⅰ相臨床試験	21	健康成人男性(日本人、外国人)における安全性、忍容性、薬物動態の検討	
	第Ⅰ相臨床試験	48	健康成人(日本人)における単回、反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討(試験番号: 2246-EU-005)	
	第Ⅰ相臨床試験	24	健康成人(日本人)における単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	
国内	第Ⅲ相臨床試験	42	癌性疼痛患者における二重盲検比較による有効性及び安全性の検討(試験番号: 2246-004)	

実施地域	試験の種類	症例数	試験概要	資料区分
国内	第Ⅲ相臨床試験	51	癌性疼痛患者における換算比による経口モルヒネからの切り替え時の有効性の検証	評価
	第Ⅲ相臨床試験	43	癌性疼痛患者における長期使用における安全性の検討	
海外	BA 比較試験	48	健康成人(外国人)におけるバイオアベイラビリティ比較	参考
	BA 比較試験	33	健康成人(外国人)におけるバイオアベイラビリティ比較	
	BA 比較試験	34	健康成人(外国人)におけるバイオアベイラビリティ比較	
	第Ⅰ相臨床試験	10	健康成人(日本人)における反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	
	第Ⅰ相臨床試験	24	健康成人男性(日本人)における単回、反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	
	第Ⅰ相臨床試験	11	癌性疼痛患者(外国人)における単回投与時の忍容性及び薬物動態の検討	
国内	第Ⅱ相臨床試験	19	癌性疼痛患者における経口モルヒネ製剤からの推奨換算比の検討	
海外	第Ⅲ相臨床試験	131	癌性疼痛患者(外国人)における二重盲検比較による有効性の検証及び長期使用における安全性の検討	
	第Ⅲ相臨床試験	139	癌性疼痛患者(外国人)における長期使用における安全性及び有効性の検討	

(2) 臨床効果：

国内第Ⅲ相試験³⁾

定時投与オピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤 20mg/日以上、オキシコドン経口剤 10mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤 12.5µg/hr 相当以上）が使用されており、1日1～4回のオピオイド鎮痛剤によりコントロールされている突出痛を有する日本人がん性疼痛患者を対象に、開始用量を 100 µg とし、800 µg を上限として下表に従って漸増し、被験者毎に決定した本剤の至適用量を突出痛にレスキュー・ドーズした。

段階	用量 ^{注)}	追加投与量 ^{注)}
1	100µg	100µg
2	200µg	100µg
3	300µg	100µg
4	400µg	200µg
5	600µg	200µg
6	800µg	—

注) フェンタニルとしての用量

至適用量が決定した 37 例を対象に、二重盲検比較期では、9 回の突出痛に対して至適用量の本剤を 6 回、プラセボを 3 回舌下投与し、PID30（投与直前の VAS（Visual Analogue Scale）の値から投与 30 分後の値を引いた値）を指標に本剤の有効性を検証した。その結果、本剤のプラセボに対する優越性が確認された。

	本剤	プラセボ
PID30 ^{a)} (mm)	41.11 ± 23.03	33.85 ± 25.39
PID30 ^{b)} (mm)	41.20 [37.40, 45.00]	34.01 [29.41, 38.61]
本剤とプラセボとの差 ^{b)} (mm)	7.19 [2.59, 11.79]	
	p=0.002	

(VAS は 0～100mm の範囲 (0mm が無痛、100mm が最大痛) で疼痛強度を表す指標であり、その投与前と投与 30 分後の差である PID30 の値が大きいほど鎮痛効果が高いことをあらわす。)

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 共分散分析による最小二乗平均値 [95% 信頼区間]

副作用発現頻度は 26.2% (11/42 例) であった。主な副作用は、傾眠 9.5% (4/42 例)、便秘、悪心及び嘔吐 各 7.1% (3/42 例) であった。

3) 社内資料: 癌患者の突出痛レスキューにおける二重盲検比較試験
(2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.12)

(3) 臨床薬理試験：

単回及び反復投与試験（試験番号：2246-EU-005）⁴⁾

海外在住の日本人健康成人男女を対象に、1 日目の朝に本剤 100、200、400 及び 800µg のいずれかを絶食下にて単回舌下投与した（単回投与期）。その後、4 日目から 6 日目にかけて単回投与と同一用量の本剤を 6 時間間隔で 13 回反復舌下投与した（反復投与期）。本剤の単回投与期及び反復投与期における安全性、忍容性及び薬物動態を検討した結果、単回投与期には、副作用として「傾眠」が最も多く発現した。その他、「悪心」、「浮動性めまい」及び「呼吸抑制」が多く発現し、いずれも用量の増加に伴って発現割合が上昇し、更に、「多幸気分」及び「嘔吐」が高用量群のみに発現した。反復投与期には副作用として「傾眠」が最も多く、その他、「浮動性めまい」、「悪心」及び「頭痛」が多く発現した。重篤な有害事象として高度の「嘔吐」が 48 例中 1 例（2.1%）に認められた。本治験において認められた副作用はフェンタニルの薬理作用に起因した忍容できる事象であり、本剤の安全性に問題は認められなかった。

4) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.7)

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

「V.3. (5) .2) 比較試験」の項参照

2) 比較試験：

日本人癌性疼痛患者を対象とした第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験及び継続投与試験（試験番号：2246-004）³⁾

試験デザイン

多施設共同、オープン漸増、無作為化、プラセボ対照二重盲検比較、継続投与試験

対象

強オピオイド鎮痛剤が定時投与され、更に突出痛にレスキューされている癌性疼痛患者

主な登録基準

- ・ 定時投与のオピオイド鎮痛剤の 1 日量が一定であった患者
- ・ 同意取得日以降、同意取得時と同一・同用量のオピオイド鎮痛剤でレスキューされている患者
- ・ レスキューの回数が 1 日平均 1 回以上 4 回以下で疼痛がコントロールされている患者

主な除外基準

- ・ 忍容できない呼吸抑制、眠気、便秘又は嘔気・嘔吐等のオピオイド特有の有害事象が発現した患者
- ・ 登録前 7 日以内に、疼痛強度評価に影響を及ぼすと考えられる療法を実施した患者
- ・ 観察期開始以降に、鎮痛目的で使用されている薬剤の 1 日量を増減した患者

試験方法

観察期の後に突出痛に対して、100 μ g を初回用量として本剤の投与を開始し、最大 800 μ g まで用量を漸増し、本剤の至適用量を決定した（オープン漸増期）。その後、9 回の突出痛に対して本剤の至適用量を 6 回及びプラセボを 3 回、無作為に割付けされた順序に従って投与し、有効性及び安全性を検討した（二重盲検比較期）。さらに本剤の用量を適宜増減し 12 週間投与し、定時投与のオピオイド鎮痛剤の種類、用量を変更した際の本剤の使用状況、有効性及び安全性を確認した（継続投与期）。

主要評価項目

- ・投与 30 分後における疼痛強度変化量 (PID*30)

※PID : 疼痛強度変化量 (Pain Intensity Difference)

[PID15,30,60] 投与 15、30、60 分後における疼痛強度変化量 (治験薬投与直前の疼痛強度評価から治験薬投与後 15、30、60 分における疼痛強度評価を引いた差)。

疼痛強度は、VAS を用いて評価した。

主な副次評価項目

- ・投与 15 分後、及び 60 分後における疼痛強度変化量 (PID15、PID60)

- ・投与 30 分後、及び 60 分後における疼痛緩和評価 (PR*30、PR60)

※PR : 疼痛緩和評価 (Pain Relief)

[PR30,60] 投与 30、60 分後における疼痛緩和評価

- ・追加レスキューが必要であった回数 (投与後 2 時間未満の追加レスキュー実施状況)

- ・治験薬の全体評価、本剤の満足度評価

症例数 (安全性解析対象集団、括弧内は最大の解析対象集団)

42 例 (37 例)

結 果

●主要評価項目

本剤投与時の PID30 は 41.20 [37.40, 45.00] mm (最小二乗平均値 [95%CI]、以下同様)、プラセボ投与時の PID30 は 34.01 [29.41, 38.61] mm であった。本剤投与時とプラセボ投与時の PID30 の差は 7.19 [2.59, 11.79] mm であり、両者に統計学的有意差が認められた ($p=0.002$; 共分散分析 : 薬剤、投与前 VAS を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル)。

●副次評価項目

【二重盲検比較期】

1. 疼痛強度変化量 (PID15、PID60)

本剤投与時及びプラセボ投与時の PID15 はそれぞれ 22.43 [19.12, 25.75] mm 及び 20.65 [16.81, 24.48] mm であり、両者の差は 1.79 [-1.67, 5.24] mm であった ($p=0.309$; 共分散分析 : 薬剤、投与前 VAS を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル)。

また、本剤投与時及びプラセボ投与時の PID60 はそれぞれ 56.73 [52.43, 61.03] mm 及び 45.44 [40.41, 50.47] mm であり、両者の差は 11.28 [7.01, 15.56] mm であった ($p<0.001$; 共分散分析 : 薬剤、投与前 VAS を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル)。

2. 疼痛緩和評価 (PR30、PR60)

被験者の評価結果をもとに、「完全に治った」: 0 点、「かなり治った」: 1 点、「まあまあ治った」: 2 点、「あまり治っていない」: 3 点、「まったく治っていない」: 4 点でスコア化し、集計した。

本剤投与時及びプラセボ投与時の PR30 はそれぞれ 1.5 [1.4, 1.7] 及び 2.0 [1.8, 2.2] であり、両者の差は -0.5 [-0.7, -0.2] であった。本剤投与時は、総投与回数 211 回に対して「0 : 完全に治った」が 25 回 (11.8%)、「1 : かなり治った」

が 94 回 (44.5%) であり、プラセボ投与時は、総投与回数 106 回に対してそれぞれ 10 回 (9.4%) 及び 30 回 (28.3%) であった。

また、本剤投与時及びプラセボ投与時の PR60 はそれぞれ 0.9 [0.7, 1.1] 及び 1.4 [1.2, 1.7] であり、両者の差は -0.6 [-0.8, -0.3] であった ($p < 0.001$; 分散分析: 薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル)。本剤投与時は、総投与回数 186 回に対して「0: 完全に治った」が 62 回 (33.3%)、「1: かなり治った」が 90 回 (48.4%) であり、プラセボ投与時は、総投与回数 83 回に対して、それぞれ 17 回 (20.5%) 及び 31 回 (37.3%) であった。

3. 追加レスキューが必要であった回数

本剤投与時は、37 例中 22 例 (59.5%) において 132 回の投与のうち 38 回 (28.8%) で追加レスキューされた。プラセボ投与時は、37 例中 23 例 (62.2%) において 66 回の投与のうち 39 回 (59.1%) で追加レスキューされた。

4. 治験薬の全体評価

被験者の評価結果をもとに、「とても良好」: 0 点、「良好」: 1 点、「どちらでもない」: 2 点、「不良」: 3 点、「とても不良」: 4 点でスコア化し、集計した。

本剤投与時の全体的評価は 1.4 [1.2, 1.5]、プラセボ投与時の全体的評価は 1.9 [1.7, 2.1] であり、両者の差は -0.5 [-0.8, -0.3] であった ($p < 0.001$; 分散分析: 薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル)。本剤投与時は、総投与回数 210 回に対して「0: とても良好」が 27 回 (12.9%)、「1: 良好」が 122 回 (58.1%) であり、プラセボ投与時は、総投与回数 106 回に対して、それぞれ 7 回 (6.6%) 及び 42 回 (39.6%) であった。

【継続投与期】

1. 疼痛緩和評価

PR30 は、継続投与期 2 週まで 1.6 ± 0.9 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) であり、その後経時的に低下し、継続投与期 8~10 週及び 10~12 週ではいずれも 1.1 ± 0.7 であった。頻度集計に関して、「0: 完全に治った」又は「1: かなり治った」の割合も経時的に上昇し、継続投与期 4 週以降は両者の合計が 50% を超え、8 週以降は 75% 前後で推移した。

2. 追加レスキューが必要であった回数

各期間で 46.2~73.9% の被験者において、本剤投与のうちの 21.8~34.1% で追加レスキューされた。なお、期間別で追加レスキューされた被験者及び回数の割合はいずれも経時的に低下する傾向にあった。

継続投与期に追加レスキューされた被験者数及び回数

継続投与期	被験者数※1 (%)	追加レスキュー回数※2 (%)
～2 週	22/32 (68.8%)	191/560 (34.1%)
2～4 週	17/23 (73.9%)	142/457 (31.1%)
4～6 週	13/20 (65.0%)	125/385 (32.5%)
6～8 週	10/16 (62.5%)	90/326 (27.6%)
8～10 週	8/15 (53.3%)	54/248 (21.8%)
10～12 週	6/13 (46.2%)	47/203 (23.2%)

※1. 割合の分母は各評価期間で本剤を投与された被験者

※2. 割合の分母は、各期間において追加レスキューが実施された被験者における総投与回数

3. 本剤の満足度評価

2 週ごとに行った、被験者の評価結果をもとに、「とても満足した」：0 点、「満足した」：1 点、「どちらでもない」：2 点、「不満」：3 点、「とても不満」：4 点でスコア化し、集計した。本剤の満足度評価の平均値は、継続投与期 6 週までは 1 を若干超えていたが、8 週以降は 1 未満で推移し、継続投与期 12 週では 0.7 であった。頻度集計に関して、「0：とても満足した」又は「1：満足した」の割合は、継続投与期 6 週まではおおむね 60～80%、8 週以降は 90%以上で推移した。

●安全性

副作用は、全体で 42 例中 11 例 (26.2%) に発現した。

事象別では、「傾眠」が最も多く 4 例 (9.5%) に発現した。次いで、「便秘」、「悪心」及び「嘔吐」が各 3 例 (7.1%) に発現した。その他複数の被験者に発現した副作用はなかった。オープン漸増期では「傾眠」が最も多く 3 例 (7.1%) に、二重盲検比較期では「嘔吐」が最も多く 2 例 (5.4%) に、継続投与期では「悪心」が最も多く 3 例 (9.4%) に発現した。

MedDRA/J version 15.0 (PT)	全体 (N=42)	
	n	(%)
全体	11	26.2
傾眠	4	9.5
便秘	3	7.1
悪心	3	7.1
嘔吐	3	7.1
心房細動	1	2.4
心室性期外収縮	1	2.4
異常感	1	2.4
血中尿素増加	1	2.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1	2.4

N：解析対象集団の被験者数（オープン漸増期、二重盲検比較期及び継続投与期は、各区分で治験薬が投与された被験者）

n：発現被験者数

本剤との因果関係が疑われた死亡及び重篤な副作用は発現しなかった。

3) 社内資料: 癌患者の突出痛レスキューにおける二重盲検比較試験
(2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.12)

3) 安全性試験：

「V.3. (5) .2) 比較試験」の項参照

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

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

■使用成績調査⁵⁾

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

目的	使用実態下での未知の副作用の検出、副作用発生状況の把握、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	「強オピオイド鎮痛剤を定期投与中の癌患者における突出痛の鎮痛」に使用された患者
実施期間	2014 年 4 月～2017 年 3 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤を投与開始後 8 週間
実施施設数	140 施設
収集症例数	605 例
安全性解析対象症例数	585 例
有効性解析対象症例数	567 例

1. 安全性

1.1 使用成績調査における副作用

本調査における副作用発現割合は 9.4% (55 / 585 例) であり、国内臨床試験の 38.4% (43 / 112 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。

主な副作用（発現割合 0.5%以上）の発現状況を表 2 に示すが、承認時までに認められているオピオイド特有な副作用、原疾患の増悪等であり、特段の問題は認められなかった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用名	発現例数（発現割合）
悪心	12 例（2.1%）
便秘	10 例（1.7%）
傾眠	9 例（1.5%）
嘔吐	4 例（0.7%）
悪性新生物進行	3 例（0.5%）
疾患進行	3 例（0.5%）

MedDRA/J version (20.0)

使用成績調査における副作用等の発現症例一覧については、「Ⅷ. 8. 副作用 ■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 ② 副作用等の発現症例一覧：使用成績調査」の項を参照

1.2 再審査期間中に収集した副作用

再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構に報告した副作用は 63 例 86 件で、使用上の注意から予測できない未知・重篤な副作用は 28 例 36 件であった。再審査期間中に収集した未知の副作用は 59 例 83 件であった。主な未知の副作用（3 例以上発現）を表 3 に示す。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	59	83	28	36	36	47
神経系障害	14	16	4	4	11	12
味覚異常	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	15	15	12	12	3	3
死亡	5	5	5	5	0	0
疾患進行	4	4	4	4	0	0
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）	4	4	4	4	0	0
悪性新生物進行	3	3	3	3	0	0
精神障害	8	9	0	0	8	9
不眠症	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	16	19	4	5	12	14
口 of 感覚鈍麻	3	3	0	0	3	3

死亡・疾患進行・状態悪化関連の事象は、死亡（5例）、疾患進行（4例）、状態悪化及び全身健康状態低下（各1例）の計11例集積した。いずれの症例も転帰は死亡であったが、原疾患の悪化による死亡症例又は情報不足のため評価困難な症例であり、新たな安全対策は不要と判断した。その他の未知の副作用に関しても、原疾患等本剤以外の要因が考えられる症例や本剤との関連性が明確ではない症例の集積であること、又は現時点では評価可能な症例の集積が少ないことから、新たな安全対策は不要と判断した。

※再審査期間：2013年9月20日～2017年9月19日

2. 有効性

本剤投与期間中における疼痛緩和の程度を6段階の Pain Relief Score (PRS ; 0 : 完全に治まった、1 : かなり治まった、2 : まあまあ治まった、3 : あまり治まっていない、4 : まったく治まっていない、5 : 不明) で評価した。有効性解析対象症例 567 例における疼痛緩和の評価結果を表 4 に示す。「まあまあ治まった」以上を有効としたときの有効率は 85.9% (487 / 567 例) であった。評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験 (2246-004 試験) の継続投与期における「まあまあ治まった」以上の割合は 89.1% (2,628 / 2,948 回) であり、本調査における有効率は承認時までの臨床試験の結果と同程度であった。

表 4 疼痛緩和評価の結果

PRS	評価結果	症例数 (割合)
0	完全に治まった	50 (8.8%)
1	かなり治まった	260 (45.9%)
2	まあまあ治まった	177 (31.2%)
3	あまり治まっていない	54 (9.5%)
4	まったく治まっていない	10 (1.8%)
5	不明	16 (2.8%)

5) 再審査報告書 (平成 30 年 11 月 2 日)

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

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アヘンアルカロイド系鎮痛薬

モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、等

合成麻薬系鎮痛薬

フェンタニル、レミフェンタニル塩酸塩、ペチジン塩酸塩、等

麻薬拮抗性鎮痛薬

ペンタゾシン、ブプレノルフィン塩酸塩、等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾：

モルモット全脳組織を用いた、フェンタニルのオピオイド受容体サブタイプ (μ 、 δ 、 κ) に対するアゴニスト活性の検討において、 μ 受容体に対して選択的で高い親和性が示されたことが報告されている。したがって、フェンタニルは μ オピオイド受容体のアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すと考えられる。

■オピオイド受容体選択性 (*in vitro*)

フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性について、モルモット全脳組織を用いた検討結果が報告されている。フェンタニルの μ オピオイド受容体に対する阻害定数 (K_i) 値は 1.2nmol/L であり、 δ オピオイド受容体の 1/150、 κ オピオイド受容体の 1/242 であった。

薬物名	K_i (nmol/L)			選択性	
	μ	δ	κ	δ/μ	κ/μ
フェンタニル	1.2 $\pm$ 0.2	180 $\pm$ 18	290 $\pm$ 24	150	242

平均値 $\pm$ 標準偏差 (3~4 回測定)、モルモット全脳を使用

μ 受容体リガンド: [3 H]DAGO、 δ 受容体リガンド: [3 H]DPDPE、 κ 受容体リガンド: [3 H]U-69593

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

■マウスにおける鎮痛作用^{7,8)}

- 1) 熱刺激法の一つであるマウスのホットプレート法において、フェンタニルクエン酸塩 (静脈内投与) は鎮痛作用を示し、その ED_{50} (鎮痛作用の 50%有効投与量) は 0.016mg/kg であり、モルヒネ硫酸塩 (静脈内投与) の ED_{50} は 7.3mg/kg であったことが報告されている。
- 2) Haffner 変法によるマウス侵害刺激反応試験において、フェンタニルクエン酸塩は皮下投与 10~15 分後に最大作用を示し、その ED_{50} は 0.08mg/kg であったこ

と、フェンタニルクエン酸塩における鎮痛活性はモルヒネ硫酸塩（皮下投与、 ED_{50} ：15mg/kg）に比べて約 190 倍強い効力を示したことが報告されている。

■ラットにおける鎮痛作用^{9, 10)}

- 1) ラットにフェンタニルを皮下投与したときの鎮痛作用が機械刺激法にて検討されている。鎮痛作用の ED_{50} は 0.006mg/kg であった。
- 2) ラットにフェンタニル、ペチジン及びモルヒネを静脈内投与したときの鎮痛作用が Tail-withdrawal 法にて検討されている。鎮痛作用の ED_{50} は、フェンタニルで 0.011mg/kg、ペチジンで 6.04mg/kg、モルヒネで 3.21mg/kg であった。

■ウサギにおける鎮痛作用⁷⁾

電氣的侵害刺激法のウサギ歯髄疼痛モデルを用いた鎮痛試験において、フェンタニルクエン酸塩（静脈内投与）は鎮痛作用を示し、その ED_{50} は 0.0074mg/kg であり、モルヒネ硫酸塩（静脈内投与）の ED_{50} は 1.1mg/kg であったことが報告されている。

■イヌにおける鎮痛作用⁷⁾

イヌにフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したときの鎮痛作用が Tail-clamp 法にて検討されている。フェンタニルクエン酸塩の鎮痛作用の ED_{50} は、0.018mg/kg であった。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

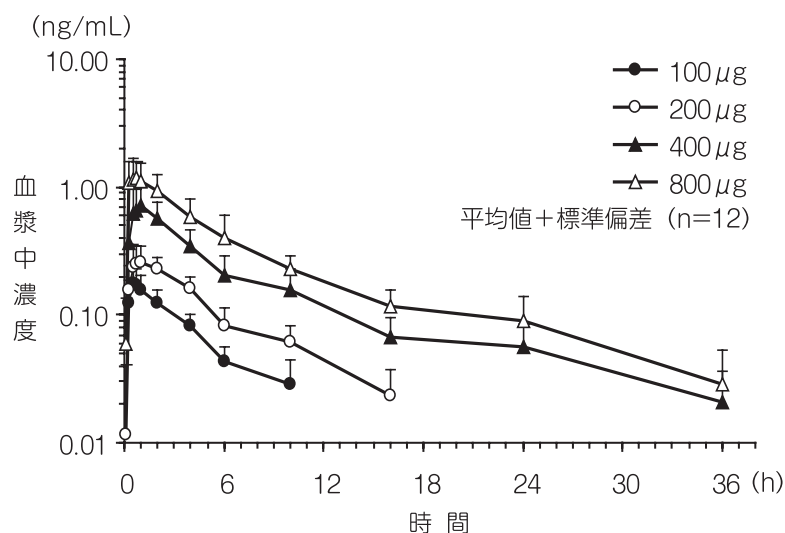
(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与⁴⁾

健康成人に本剤 100～800 μ g（フェンタニルとして）を単回舌下投与した場合、フェンタニルは投与後速やかに吸収され、 t_{max} （中央値）は 0.50～1.00 時間であった。血漿中フェンタニル濃度の推移、薬物動態パラメータは下記のとおりである。



健康成人に単回舌下投与したときの血漿中濃度推移

健康成人に単回舌下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} ^{a)} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100 μ g	0.50 (0.31-2.00)	0.187 $\pm$ 0.061	0.974 $\pm$ 0.332	5.02 $\pm$ 2.58
200 μ g	0.87 (0.27-4.00)	0.302 $\pm$ 0.092	1.92 $\pm$ 0.53	6.67 $\pm$ 2.01
400 μ g	1.00 (0.50-1.99)	0.765 $\pm$ 0.288	5.49 $\pm$ 1.93	13.5 $\pm$ 5.0
800 μ g	0.50 (0.25-1.00)	1.42 $\pm$ 0.47	8.95 $\pm$ 2.97	10.1 $\pm$ 3.4

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=12

a) 中央値（最小値－最大値）

2) 高齢者における薬物動態（外国人データ）¹¹⁾

若年（平均 36 歳、5 例）及び高齢（平均 67 歳、4 例）の患者を対象として、フェンタニルを 10 μ g/kg 静脈内投与したときの薬物動態が検討されている。高齢者群の血清中フェンタニル濃度は若年者群に比べ高く推移し、高齢者群及び若年群での $t_{1/2}$ （平均値）はそれぞれ 945 及び 265 分、CL はそれぞれ 4.0 及び 15.4 mL/min/kg であった。（「Ⅷ.6.（8）高齢者」の項参照）

薬物動態パラメータ

	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	V_c (L/kg)	V_d (L/kg)	CL (mL/min/kg)
若年患者	28 $\pm$ 8	265 $\pm$ 22	0.36 $\pm$ 0.09	5.9 $\pm$ 0.8	15.4 $\pm$ 1.6
高齢患者	39 $\pm$ 8	945 $\pm$ 64	0.23 $\pm$ 0.06	4.9 $\pm$ 0.5	4.0 $\pm$ 0.6

平均値 $\pm$ 標準偏差

【本剤の承認された用法及び用量(抜粋)】：

通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 100 μ g を開始用量として舌下投与する。
（「Ⅴ.2. 用法及び用量」の項参照）

3) 肝障害患者における薬物動態（外国人データ）¹²⁾

肝硬変患者（8 例）と肝腎機能の正常な患者（13 例）にフェンタニル 5 μ g/kg を静脈内投与したときの薬物動態は両者でほとんど差がなかった。

薬物動態パラメータ

	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	V_i (L/kg)	V_β (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)	AUC _{total} (ng/mL/min)
肝腎機能の正常な患者	9 $\pm$ 3	263 $\pm$ 49	0.77 $\pm$ 0.29	3.81 $\pm$ 67	3.44 $\pm$ 64	10.8 $\pm$ 1.2	518 $\pm$ 53
肝硬変患者	8 $\pm$ 4	304 $\pm$ 74	1.02 $\pm$ 0.36	4.41 $\pm$ 72	4.27 $\pm$ 65	11.3 $\pm$ 1.6	507 $\pm$ 63

平均値 $\pm$ 標準偏差、 V_i :投与直後の分布容積

【本剤の承認された用法及び用量(抜粋)】：

通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 100 μ g を開始用量として舌下投与する。
（「Ⅴ.2. 用法及び用量」の項参照）

【特定の背景を有する患者に関する注意】：9.3 肝機能障害患者

代謝が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。

（「Ⅷ.6.（3）肝機能障害患者」の項参照）

4) 腎障害患者における薬物動態（外国人データ）¹³⁾

血液尿素窒素（BUN）が高値（35～111mg/dL）を示した腎不全末期患者（8 例）にフェンタニル 25 μ g/kg を静脈内投与したとき、クリアランスと BUN に負の相関が認められた。

【本剤の承認された用法及び用量(抜粋)】：

通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして100 μ gを開始用量として舌下投与する。
(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

【特定の背景を有する患者に関する注意】：9.2 腎機能障害患者

代謝が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。

(「VIII.6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

5) 薬物間相互作用（外国人データ）¹⁴⁾

健康成人（11例）を対象としたクロスオーバー試験でCYP3A4阻害作用を有するリトナビルとのフェンタニルの薬物動態に及ぼす影響が検討されている。Day1はリトナビル200mg又はプラセボを1日3回、Day2はリトナビル300mg又はプラセボを1日3回、Day3はリトナビル300mg又はプラセボをそれぞれ経口投与した。Day2の2回目のリトナビル投与2時間後にフェンタニル5 μ g/kgを静脈内投与した。プラセボ群及びリトナビル併用群でのAUC_{0- ∞} （平均値 $\pm$ 標準偏差、11例）はそれぞれ6.6 $\pm$ 3.4及び18.1 $\pm$ 6.5ng $\cdot$ h/mLであり、リトナビルの併用により2.7倍に増加した。また、t_{1/2}は9.4 $\pm$ 4.6及び20.1 $\pm$ 8.4時間であり、リトナビルの併用により2.1倍に延長した。

【本剤の承認された用法及び用量(抜粋)】：

通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして100 μ gを開始用量として舌下投与する。
(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項を参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ :

＜外国人データ：健康成人に単回舌下投与した場合＞¹⁵⁾

約 50%

＜参考：ラット、イヌ＞¹⁶⁾

1. 雄ラットにフェンタニルクエン酸塩を舌下投与したときの生物学的利用率は 36.6%～72.9%であった。
2. 雄イヌに本剤を舌下投与したときの生物学的利用率は約 100%であった。

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

健康成人男女に、本剤を舌下投与（朝絶食時）した場合、全身クリアランス（CL/F）は下記のとおりである⁴⁾。

単回投与

投与量（例数）	100µg (n=12)	200µg (n=12)	400µg (n=12)	800µg (n=12)
CL/F (L/h)	113 ± 36	112 ± 31	82.9 ± 32.1	101 ± 39

平均値±標準偏差

反復投与

投与量（例数）	100µg (n=12)	200µg (n=11)	400µg (n=12)	800µg (n=12)
CL/F (L/h)	87.5 ± 24.8	80.6 ± 23.9	77.0 ± 20.9	90.0 ± 26.5

平均値±標準偏差

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

＜参考：in vitro（ヒト血漿）＞¹⁷⁾

89.1～90.0%（超遠心分離法、5～20ng/mL）

3. 吸収

・ 吸収部位：舌下

・ 腸肝循環

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞¹⁸⁾

胆管カニュレーションを施した雄ラットに³H-フェンタニルを 0.2mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、投与後 48 時間までの非揮発性放射能の胆汁中排泄率及び尿中排泄率はそれぞれ投与放射能の 50.3%及び 49.0%であった。また、上記試験で得た胆汁を総胆管にカニュレを挿入した別のラットの十二指腸内に投与したとき、投与後 48 時間までに投与した胆汁中の放射能の 52.7%が胆汁中に、21.0%が尿中に、17.9%が糞中に排泄された。皮下投与後、胆汁中に排泄された放射能の再吸収率は約 73%と見積もられ、代謝物の腸肝循環の可能性が示唆された。

4.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞

脳への移行が確認されている。

（「VII.4.（5）その他の組織への移行性」の項参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞¹⁸⁾

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

(3) 乳汁への移行性：

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている¹⁹⁾（外国人データ）。

（「VIII.6.（6）授乳婦」の項参照）

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞¹⁸⁾

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

【本剤の承認された用法及び用量(抜粋)】：

通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 100µg を開始用量として舌下投与する。
(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞²⁰⁾

雄ラットに ³H-フェンタニルクエン酸塩を ³H-フェンタニルとして 0.1mg/kg の用量で麻酔下にて単回舌下投与したときの全身オートラジオグラムにおいて、投与後 0.5 時間では肝臓に最も高い放射能が認められ、次いで腎髄質、腎皮質、脾臓、膵臓、顎下腺、心臓内血液、肺の順に放射能が認められた。更に、低いながらハーダー腺、胸腺、心臓、後大静脈、骨髄、筋肉、脳及び精巣に放射能が認められた。投与後 2 時間では顎下腺に最も高い放射能が認められた。次いで肝臓、腎皮質、腎髄質、ハーダー腺、脾臓、膵臓、肺、精巣の順に放射能が認められた。更に、低いながら心臓、筋肉、後大静脈、脳及び眼球に放射能が認められた。投与後 24 及び 48 時間では、消化管内容物を除くすべての組織において放射能は認められなかった。

5.代謝

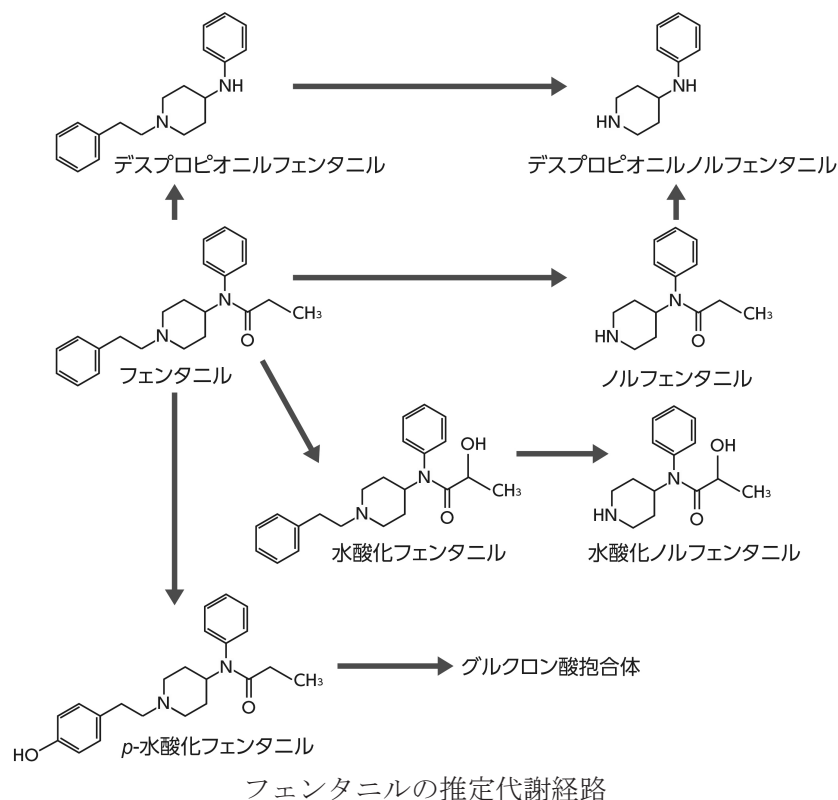
(1) 代謝部位及び代謝経路：

＜参考：ラット、イヌ、ヒト※＞^{21～24)}

フェンタニルは主に肝臓で代謝され、主たる代謝物はピペリジン環の酸化的 *N*-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。

(「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照)

※：人種不明



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

・代謝酵素の同定＜参考：*in vitro*＞^{25～27)}

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、フェンタニルの主代謝物であるノルフェンタニルの生成速度とチトクローム P450 (CYP) 3A4 活性マーカーであるニフェジピンの酸化活性に有意な相関が認められている。更に、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール、エリスロマイシン及び CYP3A4 に対するポリクローナル抗体がノルフェンタニルの生成を阻害することから、フェンタニルからノルフェンタニルへの代謝には CYP3A4 が関与していると報告されている。また、ヒト型 CYP 分子種の酵母発現系を用いた試験において、CYP1A1、2C8、2C9、2D6 及び 3A5 もフェンタニルからノルフェンタニルへの代謝に関与する可能性が報告されている。

(「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照)

・代謝酵素阻害作用＜参考：*in vitro*＞²⁸⁾

ヒト型 CYP 分子種発現系ミクロソーム (CYP1A2、CYP2C9-Arg、CYP2C9-Cys、CYP2C19、CYP2D6-Val、CYP2E1 及び CYP3A4) の指標活性に対するフェンタニ

ルクエン酸塩の阻害作用が *in vitro* で検討されている。フェンタニルクエン酸塩は 0.1、1 及び 10 μ mol/L の濃度で、CYP2D6-Val に対してそれぞれ、8.5、52.7 及び 86.9%の阻害を示した。CYP2C9-Cys 及び CYP2C19 に対しては非常に弱い阻害がみられたが、CYP1A2、CYP2C9-Arg、CYP2E1 及び CYP3A4 についての阻害は認められなかった。

・薬物相互作用試験<参考： *in vitro* > ²⁹⁾

ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え CYP3A4 を用いた *in vitro* 試験で、ミダゾラムの代謝に及ぼすフェンタニルの影響が報告されている。代謝反応に対するフェンタニルの競合阻害反応の阻害定数 (Ki) 値は、ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え CYP3A4 で、それぞれ 26.8 及び 24.2 μ mol/L であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

<参考： *in vitro* > ³⁰⁾

μ オピオイド受容体アゴニスト活性の指標であるモルモット摘出回腸収縮抑制活性において、ノルフェンタニルはフェンタニルの約 1/950 であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

「VII.6. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率：

健康成人に本剤 100～800 μ g (フェンタニルとして) を単回舌下投与後 72 時間までのフェンタニルの尿中排泄率は、投与量の 0.89～1.39%であった。一方、主代謝物であるノルフェンタニルの尿中排泄率 (未変化体換算) は、投与量の 27.5～36.3%であった⁴⁾。

<参考：ラット、イヌ (放射能濃度での検討) > ^{21, 22)}

雄ラットにフェンタニルとして 0.1mg/kg の用量で ³H-フェンタニルクエン酸塩を単回舌下投与したとき、投与後 168 時間までの非揮発性放射能の尿中及び糞中累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 58.5%及び 47.8%であり、放射能のほとんどが投与後 48 時間までに排泄された。

雄イヌにフェンタニルとして 400 μ g/body の用量で ³H-フェンタニルクエン酸塩を単回舌下投与したとき、投与後 168 時間までの非揮発性放射能の尿中及び糞中累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 51.9%及び 48.5%であり、放射能のほとんどが投与後 72 時間までに排泄された。

(3) 排泄速度³¹⁾：

日本人健康成人に本剤 50 μ g を 4 時間間隔で 12 回反復舌下投与し、投与開始時（0 時間）から 56 時間後まで 4 時間ごと及び 56～68 時間の畜尿を用いてフェンタニル及び主代謝物であるノルフェンタニルの 68 時間累積尿中排泄量及び尿中排泄速度を算出した。フェンタニルの尿中排泄速度は、期間を通じて男性の方が高値で推移した。ノルフェンタニルの尿中排泄速度は、投与開始後初期には男性の方が高値であったが、後期には女性の方が高値であった。

【本剤の承認された用法及び用量(抜粋)】：

通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 100 μ g を開始用量として舌下投与する。
(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

7. トランスポーターに関する情報^{32～35)}

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

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

[14.1.5、14.1.8 参照]

〔解説〕

小児が誤って口に入れた場合、過量投与となり呼吸抑制などの重篤な副作用を発現し、死亡に至るおそれがあることから、本剤を小児の手の届かないところに保管するよう設定した。

〔「VIII.11.」の項参照〕

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症のある患者

2.2 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者 [10.1 参照]

〔解説〕

2.1 本剤の成分に対して過敏症のある患者には、過敏症を起こす可能性があるので、本剤の投与を避けること。

なお、海外において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がある³⁶⁾。

2.2 <追記：2020 年 3 月改訂時（自主改訂）>

2019 年 1 月に製造販売承認を取得したナルメフェン塩酸塩水和物（販売名：セリンクロ錠）の添付文書において、本剤を含むオピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）が併用禁忌薬剤に設定されていることを受け、本剤についても整合性を図るため、電子添文「2. 禁忌」及び「10. 相互作用」の「10.1. 併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。〔「VIII.7.(1)」の項参照〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1. 効能又は効果」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.2. 用法及び用量」を参照すること

5.重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

- 8.1 本剤をがんにおける突出痛の鎮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、具体的な服用方法、服用時の注意点、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。[14.1.4、14.1.8、14.1.9、14.2.1、14.3 参照]
- 8.3 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 8.4 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。[9.1.6、11.1.2 参照]
- 8.5 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.6 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- 8.7 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するように患者等に指導すること。[9.1.5 参照]
- 8.8 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[14.1.6 参照]

〔解説〕

- 8.1 本剤は、「強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛」のみを適応としていることから設定した。がんにおける突出痛の鎮痛以外には使用しないこと。
- 8.2 本剤は麻薬製剤であるため、安全性及び麻薬管理に関する患者への説明を徹底する必要があることから、設定した。呼吸抑制、意識障害等の症状が発現した時には主治医へ連絡するように指導することで、本剤使用時の安全性確保を図るため設定した。[「Ⅷ.11.」の項参照]
- 8.3 増量により眠気、悪心、嘔吐などがみられることがある。また、過量投与による呼吸抑制の発現にも注意すること。
- 8.4 本剤は麻薬製剤であり、連用により薬物依存を生じるおそれがあることから、設定した。動物実験にて、精神及び身体依存形成が報告されている。[「Ⅷ.6.(1)」、「Ⅷ.8.(1)」の項参照]
- 8.5 本剤の臨床試験において、「傾眠」、「(回転性/浮動性)めまい」が認められ、身体機能及び精神機能を抑制し、自動車運転や機械操作に影響を及ぼすおそれがあり、本剤使用中の患者を自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させるべきではないことから、設定した。

8.6 本剤の臨床試験において、オピオイドに特徴的な副作用として傾眠 15/112 例 (13.4%)、便秘 13/112 例 (11.6%)、悪心 13/112 例 (11.6%)、嘔吐 11/112 例 (9.8%) 等が認められている。これらの副作用の発現に十分注意すること。

●悪心・嘔吐に対する対策

オピオイドによる悪心・嘔吐への耐性は、オピオイド投与後もしくは増量後 1-2 週間で形成されと考えられる。オピオイド投与開始初期及び漸増時は制吐剤を併用することが推奨されるが、制吐剤の副作用の 1 つとして錐体外路症状が生じる場合があることから、本剤の開始もしくは増量から 1-2 週間経過後には、悪心・嘔吐の発現状況をみながら、制吐剤の減量もしくは中止を検討すること。

8.7 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、成分が傷口から直接血中に入ることにより、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがある。口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、速やかに医師又は薬剤師に相談するように患者等に指導すること。[「VIII.6.(1)」の項参照]

8.8 本剤は麻薬製剤であるため、麻薬管理に関する情報提供を徹底し、乱用や誤用を防止することが必要と考え、設定した。[「VIII.11.」の項参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 喘息患者

気管支収縮を起こすおそれがある。

9.1.3 徐脈性不整脈のある患者

徐脈を助長させるおそれがある。

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

呼吸抑制を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.5 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者

血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[8.7 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。[8.4、11.1.2 参照]

[解説]

9.1.1 オピオイド鎮痛剤には、呼吸抑制があることから設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]

9.1.2 オピオイド鎮痛剤は呼吸抑制作用やヒスタミン遊離によると思われる気管支収縮作用を有しているため、喘息を悪化させる可能性があるため、設定した。フェンタニルにはヒスタミン遊離作用が少ないといわれているが、動物実験にてフェンタニルを静注したところ、セロトニン及びヒスタミンに対する気管支収

縮反応の増強が認められたが、静止時の気管支緊張に変化がみられなかったとの報告がある³⁷⁾。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。

9.1.3 オピオイド鎮痛剤は脳幹迷走神経核を刺激することによって、徐脈を生じると考えられていることから、設定した³⁸⁾。

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いと考えられる。また、呼吸中枢の二酸化炭素への反応性の低下による二酸化炭素の蓄積や呼吸抑制の結果として脳血管が拡張し、頭蓋内圧がさらに上昇するおそれがある^{39, 40)}。[「VIII.8.(1)」の項参照]

9.1.5 本剤は口腔粘膜より吸収される薬剤であることから、口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者においては、粘膜損傷部位から血中に入る可能性があり、血中濃度の上昇により副作用があらわれる可能性があることから、設定した。なお、海外において、類薬で中等度の口内炎を合併するがん患者においてフェンタニルの吸収に差はなかったとの報告がある⁴¹⁾。[「VIII.5.」の項参照]

9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者にオピオイド鎮痛剤を投与すると、依存性が生じやすくなる可能性があることから、設定した。[「VIII.5.」、「VIII.8.(1)」の項参照]

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。

【解説】

本剤は肝・腎にて代謝・排泄されるため、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。なお、海外において、外国人の肝硬変患者（8例）と肝腎機能の正常な患者（13例）にフェンタニル 5 μ g/kg を静脈内投与したとき、薬物動態パラメータは両者でほとんど差がなかったが¹²⁾、血液尿素窒素（BUN）が高値（35～111mg/dL）を示した外国人腎不全末期患者（8例）にフェンタニル 25 μ g/kg を静脈内投与したとき、クリアランスとBUNに負の相関が認められたとの報告がある¹³⁾。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

代謝が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。

【解説】

「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項を参照すること

(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。また、動物実験（ラット）で胚・胎児死亡率の高値傾向が認められている。

〔解説〕

妊娠ラットに ^3H -フェンタニルを皮下投与した際に、胎児内放射能濃度が母動物の血液中放射能濃度の約 1.5-2 倍であったことから、設定した¹⁸⁾。

＜追記：2016 年 5 月改訂時＞

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。また、新生児の呼吸抑制は企業中核データシート（CCDS）に記載されている。以上のことから、電子添文「5.妊婦」の項に追記し、注意喚起することとした。

(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〕

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたとの報告があることから、設定した¹⁹⁾。[「VII.4.」の項参照]

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした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。

〔解説〕

国内の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、本剤の安全性評価はなされていないことから設定した。

(8) 高齢者：

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認められている。

〔解説〕

高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されているため、設定した¹¹⁾。

7.相互作用

10.相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

【解説】

[「Ⅶ.5.」の項参照]

(1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

【解説】＜追記：2020 年 3 月改訂時（自主改訂）＞

2019 年 1 月に製造販売承認を取得したナルメフェン塩酸塩水和物（販売名：セリンクロ錠）の添付文書において、本剤を含むオピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）が併用禁忌薬剤に設定されていることを受け、本剤についても整合性を図るため、電子添文「2. 禁忌」及び「10. 相互作用」の「10.1. 併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。[「Ⅷ.2.」の項参照]

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	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 を阻害する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩等	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。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン等	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	P 糖蛋白及び CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の吸収が増加し代謝が阻害される。

【解説】

フェンタニルの代謝には CYP3A4 が関与しているため²⁵⁾、薬物代謝酵素の分子種を記載した。

● 中枢神経抑制剤

オピオイド鎮痛剤の中枢神経抑制作用は、フェノチアジン系薬剤等の中枢神経抑制剤や三環系抗うつ剤等との併用により相加的に増強することが知られている⁴²⁾。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使用すること。アルコールにも中枢神経抑制作用があるので、使用中の飲酒は控えるよう患者等に指導すること。

● セロトニン作用薬

本剤とセロトニン作用のある医薬品を同時投与するとセロトニン症候群が発現する可能性があることから、設定した。セロトニン症候群では、精神症状（不安、焦燥、興奮、錯乱）、自律神経症状（発熱、発汗、頻脈）、運動神経系症状（振戦、ミオクローヌス）などがあらわれることが特徴であることから、併用時にはこれら症状の発現に注意すること。

● CYP3A4 を阻害する薬剤、グレープフルーツジュース

本剤は主として CYP3A4 により代謝されることから、CYP3A4 を阻害する薬剤を併用することにより、本剤の AUC が増加したり、消失半減期が延長し、呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、併用時には十分な観察を行うこと。

● CYP3A4 を誘導する薬剤

本剤は主として CYP3A4 により代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用する場合、本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 を誘導する薬剤を中止または減量した場合、本剤の血中濃度が上がって効果が増強したり、副作用が発現するおそれがあるので、十分な観察を行うこと。

● キニジン

キニジンは、P 糖蛋白及び CYP3A4 に対する阻害により、フェンタニルの吸収を増加させ、代謝を阻害するとの報告がある⁴³⁾。本剤との併用時にフェンタニルの血中濃度を上昇させることにより、副作用を発現する可能性があることから、十分な観察を行うこと。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制（0.9%）

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た場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルファン酒石酸塩等）が有効である。[9.1.1、9.1.4 参照]

11.1.2 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。連用中に投与量の急激な減量又は中止により退薬症候があらわれることがある。

また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。[8.4、9.1.6 参照]

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。

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）

〔解説〕

11.1.1 呼吸抑制

痛みの強さに相応した量のオピオイド鎮痛剤が投与されている場合、オピオイド鎮痛剤によって臨床的に問題とすべき呼吸抑制が発現することは稀とされているが⁴⁴⁾、患者によっては呼吸抑制が発現することがある。国内臨床試験における「呼吸抑制」の発現頻度は0.9% (1/112 例)であった。海外でもフェンタニルによる呼吸抑制が報告されている⁴⁵⁾。

オピオイド鎮痛剤による呼吸抑制は、延髄の呼吸中枢への直接作用によるもので、血液中の二酸化炭素の増加に対する呼吸中枢の反応性を低下させることによると考えられている。また、呼吸リズムを調節する脳橋及び延髄中枢を抑制し、延髄呼吸中枢の電氣的刺激に対する反応性を低下させることが知られている。オピオイドは、呼吸数、分時呼吸量及び1回換気量を抑制するといわれている³⁹⁾。

呼吸抑制は、呼吸機能障害のある患者や中枢神経抑制剤との併用では危険性が高まるので慎重に使用すること。呼吸抑制に対する処置については、「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照のこと。[「Ⅷ.6.(1)」の項参照]

11.1.2 依存性

オピオイド鎮痛剤では一般的に反復投与により薬物依存を生じることがある。オピオイド鎮痛剤のがん疼痛治療においては、身体的依存（退薬症状）は生じるが精神的依存はまれであったとの報告があり⁴⁶⁾、医学的に管理された状況では、自己投与による過量投与や薬物依存の危険性はないという意見がある⁴⁷⁾。また、WHO では「身体的依存がオピオイド鎮痛剤の効果的な使用の妨げになることはない」としており⁴⁴⁾、フェンタニルクエン酸塩ががん疼痛に対して適切に処方された場合、臨床的に問題となる薬物依存はほとんど認められないと考えられる。

疼痛存在下で精神的依存が形成されにくくなる機序として、 κ 受容体の活性化が考えられている。 κ 受容体と μ 受容体は相反した生理機能を有し、相互に機能を調節し生体の恒常性を維持している。オピオイドが μ 受容体を介して GABA 神経系を抑制することにより中脳辺縁ドーパミン神経系が活性化され、ドーパミンの過剰遊離が起こり、精神的依存が形成され则认为られている。一方、疼痛存在下ではダイノルフィン神経系が活性化され、内因性 κ 受

容体作動性物質であるダイノルフィンの遊離が促進され、その結果ドパミン遊離が抑制され、精神的依存が形成されにくくなると推察されている⁴⁸⁾。

なお、乱用や誤用は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必要がある。[「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.6.(1)」の項参照]

11.1.3 意識障害

他のフェンタニル製剤で意識レベルの低下等、意識障害の発現が報告されていることから、設定した。

11.1.4 ショック、アナフィラキシー、11.1.5 痙攣

国内臨床試験において、ショック、アナフィラキシー及び痙攣の報告はないが、類薬の添付文書において、海外での報告があったとの記載があり、本剤でも発現する可能性があることから、記載した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	便秘、悪心、嘔吐	口内炎、口渇、食欲減退、腹痛	食道運動障害
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、幻覚	錯乱、せん妄、痛覚過敏 ^{注)} 、アロディニア
循環器		動悸、心室性期外収縮、ほてり	
泌尿器		排尿困難	
皮膚		そう痒	
その他		異常感、倦怠感	発汗

注) 増量により痛みが増悪する。

【解説】

国内臨床試験において発現が認められた主な副作用を頻度別に記載した。また、国外で本剤又は類薬で報告されており、国内でも発生が予想される副作用についても頻度不明として記載した。

<精神神経系>

● 傾眠^{49～52)}

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

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

●めまい

めまいやふらつきは投与初期に発現しやすいといわれている⁵⁰⁾。発現機序は、前庭神経・前庭神経核などの前庭経路のいずれかの部分の障害に起因するとされており、耳鳴りを伴うこともある。

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

●幻覚

オピオイド鎮痛剤による精神症状の発現頻度は数%と言われており、投与量が多い場合や高齢者、脳腫瘍のある患者に出現しやすい傾向がある⁵⁰⁾。

本剤投与により精神症状が発現したと考えられた場合には、注意深く観察しながら、漸減や中止を行うか、抗精神病薬の投与を行うこと。

●せん妄

がんの進行に伴い全身症状が悪化して発現したと考えられる場合もあるが、本剤により発現したと考えられた場合には、注意深く観察しながら、漸減や中止を行うか、抗精神病薬等の投与を行うこと。高齢者、電解質異常、頭蓋内に器質的疾患が見られる場合などに発生頻度が増すと言われている⁵³⁾。

●頭痛

機序は不明だが、頭痛は頭蓋内外の血管拡張によって生じている可能性がある。

脳腫瘍や脳血管障害等のある患者の場合には、頭蓋内圧亢進による発現の可能性を検討すること。呼吸中枢の二酸化炭素の増加に対する反応性の低下により、二酸化炭素の蓄積や呼吸抑制の結果として脳血管が拡張し、頭蓋内圧が上昇すると考えられている^{39, 40)}。

●痛覚過敏、アロディニア（追記：2025年1月改訂時）

米国 DSC(Drug Safety Communication) を契機として、フェンタニルの成分として当該副作用報告症例を確認した結果、フェンタニル成分と痛覚過敏及びアロディニアとの因果関係が否定できないと判断したため、追記した。

<消化器>

●悪心、嘔吐

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

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

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

●便秘^{51, 53)}

腸管の蠕動運動の低下及び肛門括約筋の緊張を高めるためと考えられている。オピオイド鎮痛剤による便秘は高い頻度で発現するが、耐性を生じることがほとんどなく、また日常生活の工夫（運動、水分・繊維の多い食物摂取）で改善されない場合が多いと言われている。緩下剤はセンナ等の大腸刺激性下剤や酸化マグネシウム等の塩類緩下剤など、作用の異なる緩下剤を併用すると効果的と言われている。便秘が続くと、食欲不振、腹痛、腹部膨満感が現れ、対処しないと宿便や麻痺性イレウスにまで進展することがあり、このような状況にならないように緩下剤を予防的に用いることが重要である。

● 口渇

口渇の原因としては、一般的に脱水、電解質異常、加齢などによる唾液腺の委縮、頭頸部への放射線照射による唾液腺の変性、唾液分泌を抑制する薬剤の投与などが考えられる。特にオピオイド鎮痛剤による口渇は、口腔の外分泌腺の分泌抑制によると考えられる。

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

● 食道運動障害（追記：2025年1月改訂時）

フェンタニル製剤における当該国内副作用報告、文献、海外措置状況等を確認した結果、フェンタニルとの因果関係が疑われる食道運動障害の症例が複数確認されたこと、及びオピオイドにおける食道運動障害の文献が報告されていたことより、フェンタニル成分と食道運動障害の因果関係が否定できないと判断したため、追記した。

<その他>

● 倦怠感

倦怠感とは、がんの進行に伴う電解質の異常、肝不全などの臓器不全、抑うつ、不安など複数因子が関連して発現することがある。また、放射線照射や化学療法の副作用として発現することもある⁵⁴⁾。

オピオイド鎮痛剤による倦怠感とは、退薬症候の初期症状としてあらわれることがあるので⁵³⁾、本剤と併用している定時投与オピオイド鎮痛剤の切り替え直後や減量時に認められている場合には退薬症候の可能性を検討すること。

● 発汗

オピオイド鎮痛剤による発汗の詳細な機序は不明だが、退薬症候の初期症状としてあらわれることがあるので⁵³⁾、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え直後並びに本剤の減量時に認められている場合は退薬症候の可能性を検討すること。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

① 副作用発現症例一覧：承認時までの臨床試験

試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験		第Ⅲ相試験		全体
		検証的試験	継続投与試験	用量設定 及び 二重盲検期	継続投与期	
安全性評価対象例数	19	51	43	42	32	112
副作用発現症例数（％）	6 (31.6)	9 (17.6)	22 (51.2)	7 (16.7)	6 (18.8)	43 (38.4)
分類・副作用名	副作用発現症例数（％）					
	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験		第Ⅲ相試験		全体
		検証的試験	継続投与試験	用量設定 及び 二重盲検期	継続投与期	
心臓障害	1 (5.3)	—	2 (4.7)	1 (2.4)	—	4 (3.6)
動悸	—	—	2 (4.7)	—	—	2 (1.8)
心室性期外収縮	1 (5.3)	—	—	1 (2.4)	—	2 (1.8)
心房細動	—	—	—	1 (2.4)	—	1 (0.9)
耳および迷路障害	—	1 (2)	3 (7)	—	—	3 (2.7)
回転性めまい	—	1 (2)	3 (7)	—	—	3 (2.7)
胃腸障害	1 (5.3)	5 (9.8)	14 (32.6)	3 (7.1)	5 (15.6)	26 (23.2)
便秘	—	3 (5.9)	7 (16.3)	2 (4.8)	1 (3.1)	13 (11.6)
悪心	—	3 (5.9)	8 (18.6)	—	3 (9.4)	13 (11.6)
嘔吐	—	1 (2)	7 (16.3)	2 (4.8)	1 (3.1)	11 (9.8)
口内炎	1 (5.3)	—	1 (2.3)	—	—	2 (1.8)
上腹部痛	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
痔核	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
口の感覚鈍麻	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
一般・全身障害および 投与部位の状態	—	2 (3.9)	2 (4.7)	1 (2.4)	—	5 (4.5)
異常感	—	—	1 (2.3)	1 (2.4)	—	2 (1.8)
口渇	—	1 (2)	1 (2.3)	—	—	2 (1.8)
倦怠感	—	1 (2)	—	—	—	1 (0.9)
臨床検査	1 (5.3)	—	—	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (2.7)
血圧低下	1 (5.3)	—	—	—	—	1 (0.9)
血中尿素増加	—	—	—	—	1 (3.1)	1 (0.9)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	—	—	—	1 (2.4)	—	1 (0.9)
代謝および栄養障害	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
食欲減退	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
神経系障害	3 (15.8)	3 (5.9)	10 (23.3)	3 (7.1)	1 (3.1)	17 (15.2)
傾眠	3 (15.8)	3 (5.9)	8 (18.6)	3 (7.1)	1 (3.1)	15 (13.4)
頭痛	—	—	2 (4.7)	—	—	2 (1.8)
浮動性めまい	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)

分類・副作用名	副作用発現症例数 (%)					
	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験		第Ⅲ相試験		全体
		検証的試験	継続投与試験	用量設定 及び 二重盲検期	継続投与期	
精神障害	—	—	2 (4.7)	—	—	2 (1.8)
失見当識	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
幻覚	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
不眠症	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
腎および尿路障害	—	—	2 (4.7)	—	—	2 (1.8)
排尿困難	—	—	2 (4.7)	—	—	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	—	1 (2)	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
呼吸抑制	—	1 (2)	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
皮膚および 皮下組織障害	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
そう痒症	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
血管障害	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)
ほてり	—	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.9)

副作用名については、MedDRA/J version (15.0) 基本語 (PT) を使用して集計した。

② 副作用等の発現症例一覧：使用成績調査

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
安全性評価対象例数	112	585
副作用等の発現症例数 (%)	43 (38.39)	55 (9.40)
副作用等の発現件数	86	68
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
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)	—	4 (0.68)
* 乳癌	—	1 (0.17)
* 悪性新生物進行	—	3 (0.51)
血液およびリンパ系障害	—	2 (0.34)
* 貧血	—	1 (0.17)
* 凝固因子欠乏症	—	1 (0.17)
代謝および栄養障害	1 (0.89)	2 (0.34)
* 低カリウム血症	—	1 (0.17)
* 栄養補給障害	—	1 (0.17)
食欲減退	1 (0.89)	—
精神障害	2 (1.79)	4 (0.68)
* 攻撃性	—	1 (0.17)
錯乱状態	—	1 (0.17)
譫妄	—	1 (0.17)
* 失見当識	1 (0.89)	—

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
幻覚	1 (0.89)	1 (0.17)
* 不眠症	1 (0.89)	—
* 落ち着きのなさ	—	1 (0.17)
* 独語	—	1 (0.17)
神経系障害	17 (15.18)	16 (2.74)
* アカシジア	—	1 (0.17)
意識変容状態	—	1 (0.17)
* 脳出血	—	1 (0.17)
* 意識レベルの低下	—	1 (0.17)
浮動性めまい	1 (0.89)	1 (0.17)
* 味覚異常	—	1 (0.17)
頭痛	2 (1.79)	—
意識消失	—	1 (0.17)
* 傾眠	—	1 (0.17)
傾眠	15 (13.39)	8 (1.37)
耳および迷路障害	3 (2.68)	—
回転性めまい	3 (2.68)	—
心臓障害	4 (3.57)	—
* 心房細動	1 (0.89)	—
動悸	2 (1.79)	—
心室性期外収縮	2 (1.79)	—
血管障害	1 (0.89)	—
ほてり	1 (0.89)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.89)	—
呼吸抑制	1 (0.89)	—
胃腸障害	26 (23.21)	25 (4.27)
上腹部痛	1 (0.89)	—
便秘	13 (11.61)	10 (1.71)
* 胃食道逆流性疾患	1 (0.89)	—
* 痔核	1 (0.89)	—
悪心	13 (11.61)	12 (2.05)
口内炎	2 (1.79)	—
嘔吐	11 (9.82)	4 (0.68)
* 口の感覚鈍麻	1 (0.89)	1 (0.17)
* 口腔障害	—	1 (0.17)
肝胆道系障害	—	2 (0.34)
* 肝機能異常	—	2 (0.34)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.89)	—
そう痒症	1 (0.89)	—
腎および尿路障害	2 (1.79)	—
排尿困難	2 (1.79)	—

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.46)	7 (1.20)
* 状態悪化	—	1 (0.17)
* 死亡	—	2 (0.34)
異常感	2 (1.79)	—
倦怠感	1 (0.89)	—
口渇	2 (1.79)	—
* 全身健康状態低下	—	1 (0.17)
* 疾患進行	—	3 (0.51)
臨床検査	3 (2.68)	1 (0.17)
* 血圧低下	1 (0.89)	—
* 血中尿素増加	1 (0.89)	1 (0.17)
* 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.89)	—

副作用名については、MedDRA/J version (20.0) を使用して集計した。

*：「使用上の注意」から予測できない副作用等

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

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

13.2.1 本剤服用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出す。

13.2.2 換気低下が起きたら、患者をより動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。

13.2.3 麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

13.2.4 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。

13.2.5 適切な体温の維持と水分摂取を行う。

13.2.6 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ため、適切な輸液療法を行う。

〔解説〕

過量投与による分時換気量の低下に対し、対処方法^{39, 40, 49, 55)}を参考として紹介しているが、患者の状態に合わせ対応すること。

通常、疼痛が認められる患者では、除痛に必要な投与量に至っていないため、過量投与とはならず、換気低下は発現しないと言われている。

●オピオイド鎮痛剤による換気低下時の一般的な処置方法について

- ①本剤服用中の場合は、直ちに本剤を口腔内から取り出す。
- ②呼吸数が10回/分以下となったら、呼吸数のチェックを頻繁に行う。
- ③呼吸数が8回/分（目安）以下となったら、患者を揺り動かしたり、話しかけたりして目を覚まさせる。
- ④呼吸数が6回/分以下となったら、可能であれば動脈血ガス検査を行う。PaCO₂値が50mmHg以下の場合は経過観察を行う。50-55mmHgの場合は、患者に意識的に深呼吸を行うように伝える。気道狭窄により呼吸しにくいようであれば、患者の顔を横に向けたり、肩枕を使用したりする。
- ⑤PaCO₂値が55mmHg以上の場合は、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）の投与を行う。昏睡状態の患者は、誤嚥性肺炎防止のため、麻薬拮抗剤投与に先立ち気管内チューブ挿入等を行う。ナロキソンは「通常成人1回0.2mgを静脈内注射する。効果不十分の場合、さらに2-3分間隔で0.2mgを1-2回追加投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」とされているが、身体的依存のある患者では重症な退薬症状、痙攣発作、激しい痛みの再発が急速に起こることを避けるために、ナロキソンを希釈した溶液（0.4mgを生理食塩液で10mLに希釈したもの）を2分毎に0.5mL（0.02mg）静注し、呼吸回数など患者の状態に応じて徐々に増量する投与方法が検討されている。麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、ナロキソンを2-3時間毎に投与する必要を生じることがある。このような反復投与にてナロキシソンの至適用量決定後は、注入速度を調節しながら点滴静注を行うことも可能である。低酸素血症となっている場合は、あわせて酸素吸入を行う。舌根沈下が認められれば、気道の確保を行う。必要に応じて、気管内チューブの挿入等による適切な呼吸管理を行う。これらの処置と合わせて、適切な体温維持と水分摂取を行う。重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。疼痛が認められている場合は、NSAIDsや鎮痛補助薬を使用する。

<「13.1 症状」への追記：2023年10月改訂時（自主改訂）>

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

（参考1：公表文献）

- ・ Delayed encephalopathy following acute fentanyl intoxication. Shimizu F, et. al. Clin Neurol. 2007; 47: 222-225.
- ・ Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy Caused by Fentanyl Intoxication in a Healthy Woman. Kim J, et. al. Dement Neurocogn Disord. 2020; 19 (4) 170-172.

- ・ 'Toxic Leukoencephalopathy by Accidental Oral Ingestion of an Infant' s Fentanyl Patch. Lim H, et. al. Ann Child Neurol. 2021; 29 (2) 93-94.

(参考 2 : 欧州における措置情報)

Periodic safety update single assessment: Fentanyl (transdermal patches, solution for injection – nationally authorised product only) – CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation – PSUSA/00001370/202204

https://www.ema.europa.eu/documents/psusa/fentanyl-transdermal-patches-solution-injection-nationally-authorized-product-only-cmdh-scientific/00001370/202204_en.pdf

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- 14.1.2 誤用防止のため、含量の異なる本剤を同時に交付しないこと。
- 14.1.3 誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった含量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局に返却するよう患者等に指導すること。
- 14.1.4 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。[8.2、14.1.8、14.1.9、14.2.1、14.3 参照]
- 14.1.5 本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを患者等に知らせること。[1.参照]
- 14.1.6 本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。[8.8 参照]
- 14.1.7 本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。
- 14.1.8 本剤を小児の手の届かない所に保管するよう患者等に指導すること。[1、8.2、14.1.4 参照]
- 14.1.9 湿気を避けて保管するよう患者等に指導すること。[8.2、14.1.4 参照]

〔解説〕

- 14.1.1 本剤は、強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で交付すること。強オピオイド鎮痛剤を定時投与していない患者やオピオイド鎮痛剤に忍容性のない患者に投与した場合、呼吸抑制等の副作用が強く発現することがある。
- 14.1.2 含量の異なる本剤を同時に処方した場合、本来使用すべき含量の本剤ではなく、誤って高含量の本剤を使用してしまう危険がある。誤用防止のため、必ず含量の異なる本剤を同時に処方しないよう注意すること。

- 14.1.3 本剤の使用を中止したり、用量調節後に使用しなくなった含量の本剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、必ず、病院又は薬局に返却するよう患者等に指導すること。未使用製剤を他者が誤って使用した場合、重篤な副作用が発現するおそれがある。
- 14.1.4 本剤を安全に使用してもらうため、使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を、患者用説明文書などを用いて十分に説明し、誤用などによる事故が起こらないよう指導すること。[「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.11.」の項参照]
- 14.1.5 本剤は成人患者を対象にした臨床試験をもとに用量が決定されていることから、小児には致死的となりうる量のフェンタニルが含有されていることを患者等に十分に説明すること。[「Ⅷ.1.」の項参照]
- 14.1.6 本剤はがん患者における突出痛を適応としている。本剤を指示された目的以外に使用した場合、呼吸抑制など重篤な副作用を発現するおそれがあるので、目的以外に使用してはならないことを指導すること。[「Ⅷ.5.」の項参照]
- 14.1.7 本剤の投与量は各患者に合わせて設定されており、他人が使用した場合、呼吸抑制など重篤な副作用を発現し、死亡に至るおそれがある。本剤を他人に譲渡してはならないことを、指導すること。
- 14.1.8 本剤を誤って小児が服用した場合、致命的な転帰をたどるおそれがある。小児の手の届かない所に保管するよう患者等に指導すること。[「Ⅷ.1.」、「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.11.」の項参照]
- 14.1.9 本剤は吸湿しやすい製剤であり、吸湿により硬度が低下するので、湿気を避けて保管するよう患者等に指導すること。[「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.11.」の項参照]

14.2 薬剤服用時の注意

14.2.1 以下の点について、患者等に指導すること。[8.2、14.1.4 参照]

- (1) 本剤は吸湿により硬度が低下するため、服用直前に SP シートから取り出すこと。
- (2) 舌下の奥の方に入れて自然に溶解させ、舌下の口腔粘膜から吸収させること。
- (3) 本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、そのまま飲み込んだり、なめたり、噛み砕いたりしないこと。口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある。
- (4) 誤って飲み込んだ場合も 1 回の投与とし、再投与は避けること。再投与により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
- (5) 水なしで服用すること。ただし、口腔内乾燥がある患者では、本剤服用前に口腔内を水で湿らせてもよい。

〔解説〕

以下の点について、患者説明文書や資材などを用いて、患者等に指導すること。[「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.11.」の項参照]

- (1) 本剤は吸湿しやすく、吸湿により硬度が低下する。硬度が低下すると欠けて服用しにくくなるため、服用直前に SP シートから取り出すよう指導すること。
- (2) 本剤は口腔粘膜から吸収されて薬効を発現するため、舌下の奥のほうに置いて自然に溶解させるよう指導すること。

- (3) 本剤はそのまま飲み込んだり、なめたり、かみ砕いたりした場合、必要量が吸収されずに十分な効果を発現しないおそれがある。(2)に記載したとおり、口腔粘膜で自然に溶解させるよう指導すること。
- (4) 本剤は消化管からある程度吸収されるため、誤って飲み込んだ場合であっても1回の投与として数え、再投与は避けること。再投与により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用を発現するおそれがある。
- (5) 本剤は水なしで服用すること。但し、口腔内乾燥があり、本剤を自然に溶解させることが難しい場合は、本剤服用前に口腔内を水で湿らせてもよいことを指導すること。

<参考>

服用方法に関しては「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

14.3 薬剤服用後の注意

途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するように患者等に指導すること。[8.2、14.1.4 参照]

【解説】

本剤を途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かし、トイレに流すなどにより、安全に処分するように患者等に指導すること。[「Ⅷ.5.」、
「Ⅷ.11.」の項参照]

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

IX. 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：

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

試験項目	動物種 (性：例数)	投与経路及び 投与量 (μg/kg)	試験成績
中枢神経系に及ぼす影響 ⁵⁶⁾			
一般症状及び行動 (Irwin 法)	ICR 系マウス (雄：6)	皮下： 0、10、30、100、 300、1000	30μg/kg 以上で常同性の亢進、身づくろいの低下、疼痛反応の低下、挙尾反応、軀幹緊張度の亢進など、一般症状及び行動の変化
自発運動量	ICR 系マウス (雄：10)		100μg/kg 以上で自発運動量の増加
睡眠延長作用 (ヘキシバルビタール法)	ICR 系マウス (雄：10)		100μg/kg 以上で睡眠時間の延長
痙攣誘発作用 (ペンテトラゾール法)	ICR 系マウス (雄：10)		1000μg/kg まで痙攣誘発作用なし
痙攣誘発作用 (電撃法)	ICR 系マウス (雄：10)		1000μg/kg まで痙攣誘発作用なし
抗痙攣作用 (ペンテトラゾール法)	ICR 系マウス (雄：10)		1000μg/kg まで抗痙攣作用なし
抗痙攣作用 (最大電撃法)	ICR 系マウス (雄：10)		100μg/kg 以上で痙攣及び死亡を抑制

試験項目	動物種 (性：例数)	投与経路及び 投与量 (μg/kg)	試験成績
正常体温	ICR 系マウス (雄：10)	皮下： 0、10、30、100、 300、1000	100μg/kg 以上で体温低下ないし上昇
呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響			
呼吸器系 心血管系	ビーグル犬 (雄：4)	静脈内： 0、3、10、30	3μg/kg 以上で自発運動量の減少、鎮 静及び筋弛緩 10μg/kg 以上で炭酸ガス分圧増加に伴 う動脈血 pH 低下 30μg/kg で心拍数減少、QT 間隔及び QTc 値の延長 ⁵⁷⁾
		皮下： 0、1、3、10、 30、100	10μg/kg 以上で睡眠、筋弛緩等の一般 状態の変化 30μg/kg 以上で QT 間隔延長。ただし QTc 値には影響なし 100μg/kg で心拍数及び呼吸数の減少 ⁵⁶⁾
呼吸器系	SD 系ラット (雄：10)	皮下： 0、3、10、30、100	30μg/kg 以上で呼吸数及び分時換気量 の減少 ⁵⁶⁾
自律神経系および平滑筋に及ぼす影響 ⁵⁶⁾			
摘出回腸自動運動	JW 系ウサギ (雄：3 又は 4)	<i>in vitro</i> ： 0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁶ 及び 10 ⁻⁵ mol/L で自動運動を抑 制、 10 ⁻⁴ mol/L で増強
摘出回腸の各種アゴニ スト収縮	Hartley 系モ ルモット (雄：3)	<i>in vitro</i> ： 0、10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ mol/L (10 ⁻⁹ 及び 10 ⁻⁸ mol/L はセロト ニンのみ検討)	10 ⁻⁸ mol/L 以上でセロトニン収縮を抑 制 10 ⁻⁵ mol/L 以上でアセチルコリン及び ヒスタミン収縮を抑制傾向又は抑制 10 ⁻⁴ mol/L まで塩化バリウム収縮に対 する抑制作用なし (10 ⁻⁴ mol/L で自動運動増強)
胃腸管系に及ぼす影響 ⁵⁶⁾			
腸管輸送能	ICR 系マウス (雄：10)	皮下： 0、10、30、100、 300、1000	100μg/kg 以上で腸管輸送能を抑制

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2.毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ラット、イヌ）：

動物種 (性：例数)	投与経路	投与量	試験結果 (概略の致死量)
SW 系マウス ⁸⁾ (雄：10 以上)	静脈内、 皮下	0.01～300 mg/kg ^{a)}	11.2 mg/kg (静脈内投与時) 62 mg/kg (皮下投与時)
SD 系ラット ⁵⁸⁾ (雄雌：各 7)	経皮	0、100、200、400、 800 µg/body	雄：>800 µg/body (>3928µg/kg) 雌：800 µg/body (5117µg/kg)
ビーグル犬 ⁵⁹⁾ (雄：2)	経口	35 mg/kg	>35 mg/kg
ビーグル犬 ⁵⁸⁾ (雄雌：各 3)	経皮	0、5000、15000、 45000 µg/body	雄：>45000 µg/body (>5172µg/kg) 雌：>45000 µg/body (>5444µg/kg)

a)皮下投与の用量

※観察された毒性所見は、摂餌量及び体重の減少、自発運動の減少、呼吸数の減少、無排便、筋肉の硬直等であり、これらは可逆性であった。これらの毒性所見は、フェンタニルの薬理作用又はその二次的影響による変化と推察され、モルヒネに代表される他のオピオイド鎮痛剤と共通するものであった。

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）⁵⁸⁾：

動物種 (性：例数)	投与経路 ・ 期間	投与量	試験結果 (無毒性量)
SD 系ラット (雄雌：各 12 又は 各 18)	経皮 ・ 4 週間	0、100、200、400 µg/body/日	雄：100 µg/body/日 (427 µg/kg/日) 雌：200 µg/body/日 (1159 µg/kg/日)
SD 系ラット (雄雌：各 12)	経皮 ・ 13 週間	0、650、1300、2600 µg/kg/日	雌雄：650 µg/kg/日
SD 系ラット (雄雌：各 14 又は 各 20)	経皮 ・ 26 週間	0、325、650、1300 µg/kg/日	雌雄：325 µg/kg/日
ビーグル犬 (雄雌：各 3)	経皮 ・ 2 週間	0、3750、7500、 15000 µg/body/日	雌雄：3750 µg/body/日 (雄：453 µg/kg/日、雌：506 µg/kg/日)
ビーグル犬 (雄雌：各 3)	経皮 ・ 4 週間	0、3750、7500、 15000 µg/body/日	雌雄：3750 µg/body/日 (雄：463 µg/kg/日、雌：487 µg/kg/日)
ビーグル犬 (雄雌：各 3 又は 各 5)	経皮 ・ 13 週間	0、3750、7500、 15000 µg/body/日	雌雄：<3750 µg/body/日 (雄：<442 µg/kg/日、雌：<468 µg/kg/日)
ビーグル犬 (雄雌：各 4 又は 各 6)	経皮 ・ 39 週間	0、250、500、1000 µg/kg/日	雌雄：500 µg/kg/日

※観察された毒性所見は、摂餌量及び体重の減少、自発運動の減少、呼吸数の減少、無排便、筋肉の硬直等であり、これらは可逆性であった。これらの毒性所見は、フェンタニルの薬理作用又はその二次的影響による変化と推察され、モルヒネに代表される他のオピオイド鎮痛剤と共通するものであった。

(3) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）⁵⁸⁾：

フェントス[®]テープのラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（経皮投与）において催奇形性は認められなかったが、ラットで性周期の延長、交尾率の低下、黄体数の減少、胚・胎児死亡率の高値傾向、哺育行動の低下、出生児の生後4日生存率の低値傾向等が認められた。

試験の種類	動物種 (性：例数)	投与経路・期間	投与量	試験結果 (無毒性量)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	SD系ラット (雄雌：各20)	経皮・ 雄：交配前4週間から交配期間、解剖前日まで 雌：交配前2週間から交配期間、妊娠7日まで	0、650、1300、2600 μg/kg/日	親動物の一般毒性： <650 μg/kg/日 親動物の生殖機能及び初期胚発生： <650 μg/kg/日
			0、160、320、650 μg/kg/日	親動物の一般毒性： 320 μg/kg/日 親動物の生殖機能及び初期胚発生： 320 μg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験	SD系ラット (母動物、胎児：各17又は各20)	経皮・ 妊娠7日から妊娠17日まで	0、320、650、1300 μg/kg/日	母動物の一般毒性： <320 μg/kg/日 母動物の生殖機能及び胚・胎児発生： 320 μg/kg/日
	NZW系ウサギ (母動物、胎児：各18～21)	経皮・ 妊娠6日から妊娠18日まで	0、250、500、1000 μg/kg/日	母動物の一般毒性： 250 μg/kg/日 母動物の生殖機能及び胚・胎児発生： 1000 μg/kg/日
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	SD系ラット (母動物、出生児：各18～20)	経皮・ 妊娠7日から授乳20日まで	0、160、320、650 μg/kg/日	母動物の一般毒性： 160 μg/kg/日 母動物の生殖機能及び出生児： <160 μg/kg/日
	SD系ラット (母動物、出生児：各16～24)		0、80、160 μg/kg/日	母動物の一般毒性： <80 μg/kg/日 母動物の生殖機能及び出生児： 80 μg/kg/日

(4) その他の特殊毒性（モルモット）：

試験の種類	動物種・細胞種	試験結果
局所刺激性試験 ⁵⁹⁾		
口腔粘膜刺激性試験 口腔内塗布（CTFA法）	Hartley系モルモット	本剤 400ug、4回/日×4日間の反復塗擦において刺激性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、麻薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬、麻薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：4 年

3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存

(「X.4. 薬剤取り扱い上の注意点」の項参照)

4. 薬剤取り扱い上の注意点

20. 取り扱い上の注意

- 20.1 200µg 錠及び 400µg 錠は錠剤表面にまだらが認められ、多少の色調幅があるが、使用色素によるものであり、品質に影響はない。
- 20.2 本剤は吸湿により硬度が低下するため、アルミニウム袋開封後は湿気を避け、開封口を閉じて保存すること。なお、有効期間内であってもアルミニウム袋開封後はなるべく速やかに使用すること。
- 20.3 本剤は通常の錠剤に比べて硬度が低いため、衝撃による欠けや割れが生じることがあるので、取り扱いに注意すること。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

本剤は麻薬製剤のため、鍵をかけた堅固な設備内に保管しなければならない。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

その他の患者向け資材：アブストラル舌下錠を使う時の注意/アブストラル舌下錠の使い方

「XⅢ.2. その他の関連資料」の項も参照のこと

(3) 調剤時の留意点について：

SP シートは半面が透明のため、未開封の状態でも、錠剤を確認できる。

含量別 SP シート色調については、「Ⅳ. 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」の項参照

5.承認条件等

＜医薬品リスク管理計画について＞

医薬品リスク管理計画の公表はしていないが、自主的に医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施している。

6.包装

アブストラル®舌下錠 100µg : [SP] 40 錠 (5 錠×4×2 袋)

アブストラル®舌下錠 200µg : [SP] 40 錠 (5 錠×4×2 袋)

アブストラル®舌下錠 400µg : [SP] 40 錠 (5 錠×4×2 袋)

7.容器の材質

SP シート : ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミ

ピロー袋 : ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミ

8.同一成分・同効薬

同一成分薬 : フェントステープ、フェンタニル注射液「第一三共」等

同 効 薬 : フェンタニル、モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物等

9.国際誕生年月日

2008 年 2 月 29 日

10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アブストラル®舌下錠 100µg	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01804000
アブストラル®舌下錠 200µg	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01805000
アブストラル®舌下錠 400µg	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01806000

11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日 : 2013 年 11 月 19 日

12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2018 年 12 月 20 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。」と通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

14.再審査期間

4 年：2013 年 9 月 20 日～2017 年 9 月 19 日

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、麻薬であるため投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

16.各種コード

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
アブストラル®舌下錠 100µg	122935601	8219001F1020	622293501
アブストラル®舌下錠 200µg	122936301	8219001F2026	622293601
アブストラル®舌下錠 400µg	122937001	8219001F3022	622293701

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Peng PW, et al. : Anesthesiology. 1999; 90: 576-599 (PMID:9952166)
- 2) Ripamonti CI, et al. : Ann Oncol. 2011; 22 Suppl 6: 69-77 (PMID:21908508)
- 3) 社内資料: 癌患者の突出痛レスキューにおける二重盲検比較試験 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.12)
- 4) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.7)
- 5) 再審査報告書 (平成 30 年 11 月 2 日)
- 6) Maguire P, et al. : Eur J Pharmacol. 1992; 213: 219-225 (PMID:1355735)
- 7) Rudo FG, et al. : Anesth Analg. 1989; 69: 450-456 (PMID:2476953)
- 8) Gardocki JF, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1964; 6: 48-62 (PMID:14105897)
- 9) Kurilenko VM, et al. : Pharm Chem J. 1976; 10: 1193-1196
- 10) Van Bever WF, et al. : Arzneimittelforschung. 1976; 26: 1548-1551 (PMID:12771)
- 11) Bentley JB, et al. : Anesth Analg. 1982; 61: 968-971 (PMID:7149300)
- 12) Haberer JP, et al. : Br J Anaesth. 1982; 54: 1267-1270 (PMID:7171414)
- 13) Koehntop DE, et al. : Pharmacotherapy. 1997; 17: 746-752 (PMID:9250552)
- 14) Olkkola KT, et al. : Anesthesiology. 1999; 91: 681-685 (PMID:10485779)
- 15) 社内資料: 健康成人におけるバイオアベイラビリティ (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.1.3.2)
- 16) 社内資料: 薬物動態試験 (非臨床) (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.1.2)
- 17) 社内資料: ラットにおける薬物動態試験 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 18) 大塚宏之ほか: 薬理と治療. 2001; 29: 865-876
- 19) Nitsun M, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006; 79: 549-557 (PMID:16765143)
- 20) 社内資料: ³H-クエン酸フェンタニルをラットに舌下投与後の全身オートラジオグラフィ (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.4.1.1)
- 21) 社内資料: ³H-クエン酸フェンタニルをラットに舌下投与後の血漿、尿および糞中代謝 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.5.2)
- 22) 社内資料: ³H-クエン酸フェンタニルをイヌに舌下投与後の吸収、代謝および排泄 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.5.2)
- 23) Van Rooy HH, et al. : J Chromatogr. 1981; 223: 85-93 (PMID:7251778)
- 24) Sera S, et al. : Xenobio Metabol and Dispos. 2000; 15: 495-503
- 25) Tateishi T, et al. : Anesth Analg. 1996; 82: 167-172 (PMID:8712396)
- 26) Feerman DE, et al. : Drug Metab Dispos. 1996; 24: 932-939 (PMID:8886601)
- 27) Guitton J, et al. : Biochem Pharmacol. 1997; 53: 1613-1619 (PMID:9264313)
- 28) フェントス[®]テープ申請資料: 薬物動態試験 (非臨床) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.4)
- 29) Oda Y, et al. : Br J Anaesth. 1999; 82: 900-903 (PMID:10562786)
- 30) Schneider E, et al. : Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol. 1986; 334: 267-274 (PMID:3808083)

- 31)社内資料: 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相反復投与試験 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.9)
- 32)鈴木豊史: 薬学雑誌. 2011; 131: 1445-1451 (PMID:21963971)
- 33)Dagenais C, et al. : Biochem Pharmacol. 2004; 67: 269-276 (PMID:14698039)
- 34)Henthorn TK, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289: 1084-1089 (PMID:10215691)
- 35)Elkiweri IA, et al. : Anesth Analg. 2009; 108: 149-159 (PMID:19095843)
- 36)Bennett MJ, et al. : Can Anaesth Soc J. 1986; 33: 75-78 (PMID:3948052)
- 37)Jeal W, et al. : Drugs. 1997; 53: 109-138 (PMID:9010652)
- 38)福田和彦: 臨床麻酔. 2001; 25: 345-356
- 39)国立がん研究センター中央病院薬剤部編著: オピオイドによるがん疼痛緩和 改訂版. 2012; 179-182
- 40)国立がん研究センター中央病院薬剤部編著: オピオイドによるがん疼痛緩和 改訂版. 2012; 182-184
- 41)Darwish M, et al. : Clin Drug Investig. 2007; 27: 605-611 (PMID:17705569)
- 42)Reisine T, et al. : グッドマン・ギルマン薬理書第 11 版 廣川書店. 2007; 669-728
- 43)Kharasch ED, et al. : J Clin Pharmacol. 2004; 44: 224-233 (PMID:14973303)
- 44)がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法—第 2 版 金原出版. 1996; 1-41
- 45)Bovill JG, et al. : Anesthesiology. 1992; 77: A847
- 46)Foley KM : New Eng J Med. 1985; 313: 84-95 (PMID:2582259)
- 47)Tempest SM : メイラー医薬品の副作用大事典 第 12 版 西村書店. 1998; 158-182
- 48)矢島義識ほか: ターミナルケア. 2004; 14: 454-463
- 49)山室誠: がん患者の痛みの治療 第 2 版 中外医学社. 1997; 87-100
- 50)恒藤暁: がん患者の痛みに対するモルヒネの適応と実際 真興交易医書. 1995; 115-133
- 51)がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版. 2010; 47-52
- 52)的場元弘: 臨床精神薬理. 2000; 3: 661-668
- 53)中保利通ほか: Prog Med. 2006; 26: 2435-2440
- 54)日本ホスピス緩和ケア研究振興財団: がん緩和ケアに関するマニュアル第 2 版. 2005; 32-53
- 55)森田雅之ほか: ナースのための鎮痛薬によるがん疼痛療法. 2008; 68-79
- 56)フェントス[®]テープ申請資料: 薬理試験 (非臨床) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2)
- 57)社内資料: 安全性薬理試験 (非臨床) (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.2.4)
- 58)フェントス[®]テープ申請資料: 毒性試験 (非臨床) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6)
- 59)社内資料: 毒性試験 (非臨床) (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.2.3、CTD2.6.6.7.1)

2.その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、欧州諸国及びその他の各国で申請され、慢性の癌性疼痛に対して既にオピオイドが投与されている成人患者に発現した突出痛の鎮痛での適応で承認されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果、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。

	本邦における承認状況
効能又は効果	効能又は効果 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛 効能又は効果に関連する注意 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、かつ強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されているがん患者における突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）に対してのみ使用すること。 5.2 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者（モルヒネ経口剤 60mg/日未満、オキシコドン経口剤 40mg/日未満、フェンタニル経皮吸収型製剤 0.6mg/日^注 未満、又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者）における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。 注）定常状態におけるフェンタニルの推定平均吸収量
用法及び用量	用法及び用量 通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 100µg を開始用量として舌下投与する。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 100、200、300、400、600、800µg の順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 1 回 100～600µg のいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から 30 分後以降に同一用量までの本剤を 1 回のみ追加投与できる。 至適用量決定後の維持期には、1 回の突出痛に対して至適用量を 1 回投与することとし、1 回用量の上限はフェンタニルとして 800µg とする。 ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から 2 時間以上の投与間隔をあけ、1 日あたり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

	本邦における承認状況
用法及び用量	用法及び用量に関連する注意 7.1 処方時 7.1.1 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。 7.1.2 誤用防止のため、含量の異なる本剤を同時に処方しないこと。 7.2 開始用量 他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合、フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため、必ずフェンタニルとして1回100µgから投与を開始すること。 7.3 用量調節と維持 7.3.1 1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。 7.3.2 1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。 7.3.3 1回あたりの投与錠数は4錠までとすること。 7.3.4 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。 7.3.5 1回の突出痛に対してフェンタニルとして800µgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。 7.3.6 1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、がんに伴う持続性疼痛に使用されているオピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

欧州での発売状況（2024年8月現在）

	SmPC（欧州製品概要）
販売名	ABSTRAL Sublingual Tablets
剤形・含量	2. Qualitative and quantitative composition Each sublingual tablet contains: 100 micrograms fentanyl (as citrate) 200 micrograms fentanyl (as citrate) 300 micrograms fentanyl (as citrate) 400 micrograms fentanyl (as citrate) 600 micrograms fentanyl (as citrate) 800 micrograms fentanyl (as citrate) For the full list of excipients, see section 6.1. 3. Pharmaceutical form Sublingual tablet 100 microgram sublingual tablet is a white round tablet 200 microgram sublingual tablet is a white oval-shaped tablet 300 microgram sublingual tablet is a white triangle-shaped tablet 400 microgram sublingual tablet is a white diamond-shaped tablet 600 microgram sublingual tablet is a white “D” -shaped tablet 800 microgram sublingual tablet is a white capsule-shaped tablet
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Management of breakthrough pain in adult patients using opioid therapy for chronic cancer pain. Breakthrough pain is a transient exacerbation of otherwise controlled chronic background pain.

	SmPC (欧州製品概要)
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration Abstral should only be administered to patients who are considered tolerant to their opioid therapy for persistent cancer pain. Patients can be considered opioid tolerant if they take at least 60 mg of oral morphine daily, at least 25 micrograms of transdermal fentanyl per hour, at least 30 mg of oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer. <u>Method of administration:</u> Abstral sublingual tablets should be administered directly under the tongue at the deepest part. Abstral sublingual tablets should not be swallowed, but allowed to completely dissolve in the sublingual cavity without chewing or sucking. Patients should be advised not to eat or drink anything until the sublingual tablet is completely dissolved. In patients who have a dry mouth water may be used to moisten the buccal mucosa before taking Abstral. <u>Dose titration:</u> The object of dose titration is to identify an optimal maintenance dose for ongoing treatment of breakthrough pain episodes. This optimal dose should provide adequate analgesia with an acceptable level of adverse reactions. The optimal dose of Abstral will be determined by upward titration, on an individual patient basis. Several doses are available for use during the dose titration phase. The initial dose of Abstral used should be 100 micrograms, titrating upwards as necessary through the range of available dosage strengths. Patients should be carefully monitored until an optimal dose is reached. Switching from other fentanyl containing products to Abstral must not occur at a 1:1 ratio because of different absorption profiles. If patients are switched from another fentanyl containing product, a new dose titration with Abstral is required. The following dose regimen is recommended for titration, although in all cases the physician should take into account the clinical need of the patient, age and concomitant illness. All patients must start therapy with a single 100 microgram sublingual tablet. If adequate analgesia is not obtained within 15–30 minutes of administration of a single sublingual tablet, a supplemental (second) 100 microgram sublingual tablet may be administered. If adequate analgesia is not obtained within 15–30 minutes of the first dose an increase in dose to the next highest tablet strength should be considered for the next episode of breakthrough pain (Refer to figure below). Dose escalation should continue in a stepwise manner until adequate analgesia with tolerable adverse reactions is achieved. The dose strength for the supplemental (second) sublingual tablet should be increased from 100 to 200 micrograms at doses of 400 micrograms and higher. This is illustrated in the schedule below. No more than two (2) doses should be administered for a single episode of breakthrough pain during this titration phase.

	SmPC（欧州製品概要）														
用法及び用量	ABSTRAL TITRATION PROCESS <pre> graph TD A[Starting dose 100 µg] --> B{Adequate pain relief achieved within 15-30 minutes?} B -- Yes --> C[Use this dose for subsequent breakthrough pain episodes] B -- No --> D[Take a second tablet (See table to determine strength of second tablet)] D --> E[Increase first tablet to next higher strength for next breakthrough pain episode] E --> B </pre> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength (micrograms) of first sublingual tablet per episode of breakthrough pain</th><th>Strength (micrograms) of supplemental (second) sublingual tablet to be taken 15-30 minutes after first tablet, if required</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>200</td><td>100</td></tr> <tr><td>300</td><td>100</td></tr> <tr><td>400</td><td>200</td></tr> <tr><td>600</td><td>200</td></tr> <tr><td>800</td><td>—</td></tr> </tbody> </table> If adequate analgesia is achieved at the higher dose, but undesirable effects are considered unacceptable, an intermediate dose (using the 100 microgram sublingual tablet where appropriate) may be administered. During titration, patients can be instructed to use multiples of 100 microgram tablets and/or 200 microgram tablets for any single dose. No more than four (4) tablets should be used at any one time. The efficacy and safety of doses higher than 800 micrograms have not been evaluated in clinical studies in patients. In order to minimise the risk of opioid-related adverse reactions and to identify the appropriate dose, it is imperative that patients be monitored closely by health professionals during the titration process. During titration patients should wait at least 2 hours before treating another episode of breakthrough pain with Abstral. Maintenance therapy: Once an appropriate dose has been established, which may be more than one tablet, patients should be maintained on this dose and should limit consumption to a maximum of four Abstral doses per day. During the maintenance period patients should wait at least 2 hours before treating another episode of breakthrough pain with Abstral.	Strength (micrograms) of first sublingual tablet per episode of breakthrough pain	Strength (micrograms) of supplemental (second) sublingual tablet to be taken 15-30 minutes after first tablet, if required	100	100	200	100	300	100	400	200	600	200	800	—
Strength (micrograms) of first sublingual tablet per episode of breakthrough pain	Strength (micrograms) of supplemental (second) sublingual tablet to be taken 15-30 minutes after first tablet, if required														
100	100														
200	100														
300	100														
400	200														
600	200														
800	—														

	SmPC（欧州製品概要）
用法及び用量	<u>Dose re-adjustment:</u> If the response (analgesia or adverse reactions) to the titrated Abstral dose markedly changes, an adjustment of dose may be necessary to ensure that an optimal dose is maintained. If more than four episodes of breakthrough pain are experienced per day over a period of more than four consecutive days, then the dose of the long acting opioid used for persistent pain should be re-evaluated. If the long acting opioid or dose of long acting opioid is changed the Abstral dose should be re-evaluated and re-titrated as necessary to ensure the patient is on an optimal dose. It is imperative that any dose re-titration of any analgesic is monitored by a health professional. In absence of adequate pain control, the possibility of hyperalgesia, tolerance and progression of underlying disease should be considered (see section 4.4). <u>Treatment duration and goals:</u> Before initiating treatment with Abstral, a treatment strategy including treatment duration and treatment goals, and a plan for end of the treatment, should be agreed together with the patient, in accordance with pain management guidelines. During treatment, there should be frequent contact between the physician and the patient to evaluate the need for continued treatment, consider discontinuation and to adjust dosages if needed. In absence of adequate pain control, the possibility of hyperalgesia, tolerance and progression of underlying disease should be considered (see section 4.4). Abstral should not be used longer than necessary. <u>Discontinuation of therapy:</u> Abstral should be discontinued immediately if the patient no longer experiences breakthrough pain episodes. The treatment for the persistent background pain should be kept as prescribed. If discontinuation of all opioid therapy is required, the patient must be closely followed by the doctor in order to avoid the possibility of abrupt withdrawal effects. <u>Use in children and adolescents:</u> Abstral must not be used in patients less than 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy. <u>Use in older people:</u> Dose titration needs to be approached with particular care and patients observed carefully for signs of fentanyl toxicity (see section 4.4). <u>Use in patients with renal and hepatic impairment</u> Patients with kidney or liver dysfunction should be carefully observed for signs of fentanyl toxicity during the Abstral titration phase (see section 4.4).

SmPC（欧州製品概要：2024年8月改訂）の詳細は下記を参照のこと
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10265/smpe>

(2024年12月2日アクセス)

2.海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報（オーストラリア分類等）

本邦における電子添文「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、類薬（fentanyl）におけるオーストラリア分類、及び本製品の SmPC（欧州製品概要）における記載を列記した。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	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。また、動物実験（ラット）で胚・胎児死亡率の高値傾向が認められている。 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]

<参考：類薬（fentanyl）のオーストラリア分類>

	分 類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2024 年 10 月 database)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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

<参考：本製品の SmPC（欧州製品概要）における記載>

出典	記載内容
SmPC（欧州製品概要） (2024 年 8 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation The safety of fentanyl in pregnancy has not been established. Studies in animals have shown reproductive toxicity, with impaired fertility in rats (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Fentanyl should only be used during pregnancy when clearly necessary. Long-term treatment during pregnancy may cause withdrawal symptoms in the new-born infant. Fentanyl should not be used during labour and delivery (including caesarean section) since fentanyl crosses the placenta and may cause respiratory depression in the foetus or in the new-born infant. <u>Breast-feeding</u> Fentanyl passes into breast milk and may cause sedation and respiratory depression in the breast-fed child. Fentanyl should not be used by breastfeeding women and breastfeeding should not be restarted until at least 5 days after the last administration of fentanyl.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、SmPC（欧州製品概要）とは異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9.7 小児等 小児等を対象とした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。

<参考：本製品の SmPC（欧州製品概要）における記載>

出典	記載内容
SmPC（欧州製品概要） （2024 年 8 月）	<u>Use in children and adolescents:</u> Abstral must not be used in patients less than 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy.

X Ⅲ. 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：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当資料なし

2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・ アブストラル舌下錠を使う時の注意/アブストラル舌下錠の使い方
- ・ アブストラル舌下錠を服用されているみなさまに
- ・ アブストラル舌下錠を服用されているみなさまに 痛みの管理手帳

●医療従事者向け資料

- ・ アブストラル舌下錠 使用の手引き

<参考>

●アブストラル舌下錠の使い方

アブストラル[®]舌下錠の使い方

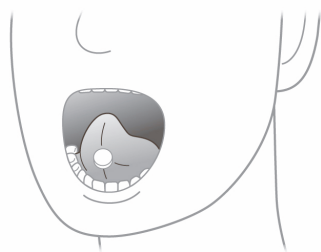
注 意

- このくすりの使い方については、必ず担当の医師または薬剤師の指示に従ってご使用ください。
- 患者さん本人以外は絶対に使用しないでください。また、他の人に渡さないでください。
- 担当の医師の指示なしに使用量を変更することは、絶対にしてはいけません。個人の判断で増量したり、不適切に使用した場合には、死に至る可能性があるため、医師や薬剤師の指示通りに使用してください。
- この錠剤は強い痛みをやわらげるくすりが含まれています。舌の下に入れて自然に溶かし、口腔の粘膜から吸収することにより効果が得られます。

1. くすりを使う直前にシートから取り出してください。



2. 舌の下の奥の方に錠剤を入れてください。



口の中で錠剤を動かさないようにして溶かしてください。この錠剤は舌の下ですぐに溶けます。

服用時の注意点

①



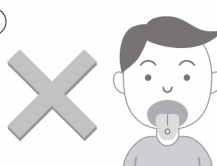
錠剤を飲み込まないでください。

②



錠剤を噛み碎かないでください。

③



錠剤を舐めないでください。

④



水分を飲みながらの服薬はしないでください。

3. 錠剤が完全に溶けるまでは飲食を控えてください。



※口の中が乾燥している場合は、少しの水を口に含んで湿らせてから使うことができます。その場合は、錠剤を口に入れる前に、口に含んだ水を飲み込むか吐き出すようにしてください。

協和キリン株式会社
 久光製薬株式会社

ABTBIF009R00