

*2023年11月改訂（第2版）
2023年7月改訂（第1版）
貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87 8219

	承認番号	販売開始
50 μg	22500AMX00995000	2013年9月
100 μg	22500AMX00996000	
200 μg	22500AMX00997000	
400 μg	22500AMX00998000	
600 μg	22500AMX00999000	2013年10月
800 μg	22500AMX01000000	

口腔粘膜吸収がん疼痛治療剤
フェンタニルクエン酸塩 口腔粘膜吸収製剤

イーフェン® バッカル錠50μg
イーフェン® バッカル錠100μg
イーフェン® バッカル錠200μg
イーフェン® バッカル錠400μg
イーフェン® バッカル錠600μg
イーフェン® バッカル錠800μg

E-fen® buccal tablets 50μg・100μg・200μg・400μg・600μg・800μg

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

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。[14.1.9 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	イーフェン バッカル錠 50μg	イーフェン バッカル錠 100μg	イーフェン バッカル錠 200μg	イーフェン バッカル錠 400μg	イーフェン バッカル錠 600μg	イーフェン バッカル錠 800μg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩					
有効成分含量 (1錠中)	78.55μg	157.1μg	314.2μg	628.4μg	942.7μg	1256.9μg
フェンタニル としての含量 (1錠中)	50μg	100μg	200μg	400μg	600μg	800μg
添加剤	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム、無水クエン酸、乾燥炭酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム					

1錠当たりのNa含有量（添加剤由来）：50、100μg錠中、10mg
200～800μg錠中、20mg

3.2 製剤の性状

販売名	イーフェン バッカル錠 50μg	イーフェン バッカル錠 100μg	イーフェン バッカル錠 200μg	イーフェン バッカル錠 400μg	イーフェン バッカル錠 600μg	イーフェン バッカル錠 800μg
剤形・性状	発泡性を有するバッカル錠である。白色の円形平板錠である。					
外形						
直径 (mm)	6.4	6.4	8.0	8.0	8.0	8.0
質量 (mg)	100	100	200	200	200	200

4. 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

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（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤）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）に対してのみ投与すること。
- 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30mg/日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。

6. 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50又は100μgを開始用量とし、上顎白歯の歯茎と頬の間で溶解させる。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして1回50、100、200、400、600、800μgの順に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50～600μg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4時間以上の投与間隔をあげ、1日当たり4回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

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

7.2.1 定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤30mg/日以上60mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1回の突出痛に対してフェンタニルとして50 μ gから投与を開始することが望ましい。

7.2.2 すべての患者において開始用量は1回の突出痛に対してフェンタニルとして50又は100 μ gであり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回50又は100 μ gから投与を開始すること（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）。

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（左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ）までとすること。また、用量調節後は同じ含量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。

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1回800 μ g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、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。

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。[14.1.4 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に行うこと。[9.1.6、11.1.1 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、嘔気・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。[14.1.5 参照]

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。[11.1.2 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。[11.1.2 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、副作用があらわれやすくなるおそれがある。[8.7 参照]

9.1.6 薬物依存の既往歴がある患者

依存性を生じやすい。[8.4、11.1.1 参照]

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。[16.2.4 参照]

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。[16.2.3 参照]

9.5 妊婦

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

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。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。フェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度半減期の延長が認められる。

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) [2.2 参照]	ナルメフェン塩酸塩水和物は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。また、退薬症候を起こすおそれがある。	ナルメフェン塩酸塩水和物は μ 受容体のアンタゴニストであり、 μ 受容体のアゴニストである本剤に対して、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 全身麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧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 フルボキサミン等	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素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。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素CYP3A4による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。	肝代謝酵素CYP3A4が誘導されることにより、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。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。

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投与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 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に行うこと。[8.4、9.1.6 参照]

11.1.2 呼吸抑制（頻度不明）

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

ン酒石酸塩等）が有効である。[9.1.1、9.1.4 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）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		貧血		
循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧	
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群
精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯感覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常
肝臓		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加	胆管拡張
泌尿器		排尿困難		尿閉
皮膚		紅斑、そう痒症	皮膚乾燥	多汗症
眼			目の異常感	霧視
その他		倦怠感、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加	発熱、口渇、ほてり、灼熱感、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少	性腺機能低下、末梢性浮腫、無力症、体重減少、食欲不振

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 換気低下が起きたら、本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、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。

13.2.2 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。

13.2.3 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。

- 13.2.4 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
 13.2.5 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。

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へ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使用方法、使用時の注意点、保管方法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 参照]
 14.1.5 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]
 14.1.6 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。
 14.1.7 プリスターシートから錠剤を取り出して使用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。
 14.1.8 プリスターシートから錠剤を取り出す際には、凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。錠剤が割れることがあるので、押し出さないこと。
 14.1.9 本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。[1. 参照]

14.2 薬剤使用時の注意

- 14.2.1 口内乾燥が認められる患者では、必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。
 14.2.2 本剤は吸湿性を有するため、プリスターシートは必ず使用直前に開封すること。
 14.2.3 本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、本剤を割ったり、噛んだり、舐めたりせずに使用すること。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。また、割れている場合も使用しないこと。
 14.2.4 本剤が溶けるまで、上顎臼歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また、30分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合、水等で嚥下してもよい。
 14.2.5 本剤を連続して使用する場合は、口腔内の影響を考慮し、左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。

14.3 薬剤使用後の注意

- 14.3.1 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指導すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における血中濃度

健康成人（22例）を対象に、本剤を単回パッカルの投与（30分で嚥下）したときの平均血清中フェンタニル濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示し、嚥下しなかったときの薬物動態パラメータを表2に示した^{1, 2)}。いずれの投与方法においても血清中フェンタニル濃度は本剤の用量に依存した増加を示した。

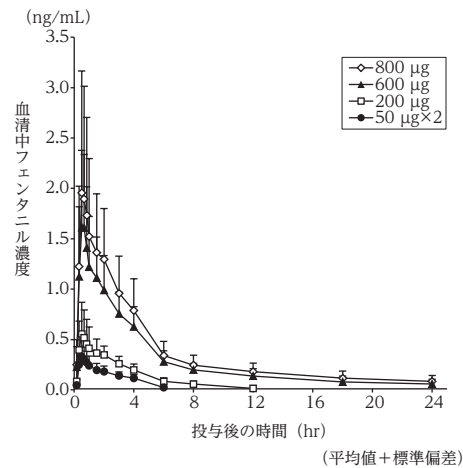


図1 平均血清中フェンタニル濃度の経時的推移 (30分で嚥下した場合)
 (平均値+標準偏差)

表1 フェンタニルの薬物動態パラメータ（30分で嚥下）

薬物動態パラメータ	50 µg×2 (N=22)	200 µg (N=22)	600 µg (N=22)	800 µg (N=22)
C _{max} (ng/mL)	0.357±0.160	0.627±0.292	1.885±0.723	2.336±1.058
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.252±0.369 ^{a)}	2.037±0.671	7.999±2.737	10.441±4.452
t _{max} (hr) ^{b)}	0.585 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 3.000)
t _{1/2} (hr)	3.369±2.705 ^{a)}	3.035±1.636	10.174±5.419	10.487±5.193

平均値±標準偏差

錠剤を投与した30分後にも依然錠剤の一部が残存していれば、被験者は嚥下するように指示され、必要に応じて水で嚥下した。

a) N=21

b) 中央値（範囲）

表2 フェンタニルの薬物動態パラメータ（嚥下無し）

薬物動態パラメータ	100 µg (N=21)	200 µg (N=21)	400 µg (N=22)	800 µg (N=21)
C _{max} (ng/mL)	0.45±0.17	0.91±0.22	1.62±0.43	2.99±0.80
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.86±0.47 (N=16)	4.21±0.95 (N=19)	9.18±2.24 (N=18)	17.44±3.88 (N=20)
t _{max} (hr) ^{a)}	1.5 (0.50, 3.00)	1.5 (0.50, 3.00)	1.5 (0.50, 2.00)	1.5 (0.50, 3.00)
t _{1/2} (hr)	2.60±0.940 (N=16)	5.56±3.236 (N=19)	10.44±3.576 (N=18)	10.06±2.954 (N=20)

平均値±標準偏差

錠剤を投与した10分後に薬剤が残っている場合には、薬剤を崩壊させるため投与部位を5分間マッサージし、その後はそのままの状態とした。

a) 中央値（範囲）

16.1.2 がん疼痛患者における血清中濃度

がん突出痛を有する患者（6例）を対象に、本剤100、200又は400 µgを単回パッカルの投与したときの平均血清中フェンタニル濃度推移を図2に、薬物動態パラメータを表3に示す。血清中フェンタニル濃度は健康成人と同様の推移を示した³⁾。

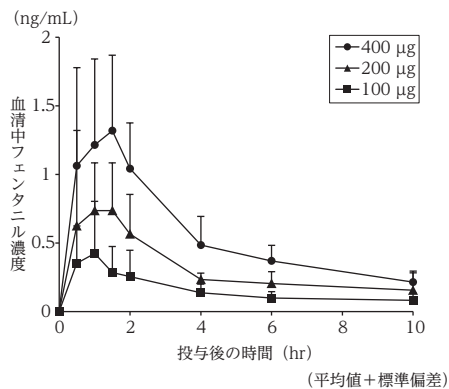


図2 平均血清中フェンタニル濃度の経時的推移

表3 フェンタニルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	100 µg (N=6)	200 µg (N=6)	400 µg (N=6)
C _{max} (ng/mL)	0.464±0.363	0.939±0.596	1.553±0.665
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2.461±1.136	3.429±1.100 ^{a)}	7.264±1.758
t _{max} (hr) ^{b)}	0.75 (0.5, 1)	1.25 (0.5, 1.5)	1.50 (0.5, 2)
t _{1/2} (hr)	7.69±5.67	5.03±1.00 ^{a)}	5.25±1.87

平均値±標準偏差

a) N=5

b) 中央値 (範囲)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤をバツカル投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった。総投与量の約50%が口腔粘膜から吸収され、残る半分は嚥下され、その約1/3 (総投与量の約1/6) が消化管から吸収されたものと考えられた⁴⁾ (外国人データ)。

16.2.2 高齢者における薬物動態

61歳以上の高齢患者 (4例) にフェンタニル10 µg/kgを静脈内投与したとき、50歳未満の患者 (5例) に比べてt_{1/2}の明らかな延長 (高齢: 945min、50歳未満: 265min)、高い血清中フェンタニル濃度、クリアランスの明らかな減少が認められた (高齢: 275mL/min、50歳未満: 991mL/min)⁵⁾ (外国人データ)。

16.2.3 肝障害患者における薬物動態

肝硬変患者 (8例) と肝腎機能の正常な患者 (13例) にフェンタニルを静脈内投与 (5 µg/kg) したとき、フェンタニルの薬物動態パラメータは両者にほとんど差がなかった⁶⁾ (外国人データ)。[9.3 参照]

16.2.4 腎障害患者における薬物動態

腎不全患者8例にフェンタニル25 µg/kgを静脈内投与したとき、フェンタニルの全身クリアランス (CL) と血液尿素窒素値 (BUN) には負の相関が認められた⁷⁾。したがって、BUNが高値を示す腎障害患者ではCLが低下し血清中濃度が上昇する可能性がある (外国人データ)。[9.2 参照]

16.3 分布

16.3.1 組織への分布

[¹⁴C] フェンタニル (100 µg/kg) をラットに口腔粘膜経路で投与したとき、投与後5分で全身組織への放射能の移行がみられ、投与後30分ではハーダー氏腺、膵臓、脾臓及び腎臓皮質が高く、次いで褐色脂肪、胸腺、脊髄及び唾液腺が高く、大脳、舌体、心筋、肺及び肝臓もこれらと同程度の放射能濃度であった。投与後24時間では全身の放射能濃度は減少し、盲腸内容物が高かった他、唾液腺、肝臓及び腎臓皮質に放射能が認められ、その他の組織ではほとんど消失した⁸⁾。

16.3.2 胎児移行性

妊娠している雌性ヒツジに50、75及び100 µgのフェンタニルを静脈内に単回投与したとき、胎児の血漿中濃度は投与5分後に最大濃度に到達した後、母獣血漿

中の約40%の濃度で推移した⁹⁾。

16.3.3 乳汁移行性

分娩中 (妊娠37~41週間) の女性にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与 (総投与量: 50~400 µg) したとき、分娩後4及び24時間後の乳汁中にわずかではあるが、フェンタニルが移行することが報告されている¹⁰⁾。

16.3.4 血漿中蛋白結合率

平衡透析法によって求めたフェンタニルの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率 (最終濃度10ng/mL) は84.4%であった¹¹⁾。

16.4 代謝

フェンタニルは肝臓と小腸粘膜においてCYP3A4によって主としてノルフェンタニルへ代謝される¹²⁾。また、動物試験において、ノルフェンタニルの薬理活性はほとんど認められていない¹³⁾ (ヒト、*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

健康被験者に6.4 µg/kgの [³H] フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに総投与放射能の76±3%が尿中に排泄され、投与量の6.4±1.2%が未変化体として排泄された。一方、糞中への放射能の累積排泄率は投与量の9%であり、投与量の1.2±0.3%が未変化体として排泄された¹⁴⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本人がん疼痛患者を対象とした臨床第Ⅲ相比較試験

対象患者:

定時投与オピオイド薬 (経口モルヒネ換算で30mg/日以上1,000mg/日未満相当量) が1週間以上投与され、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1日1~4回有し、患者日誌の記載及び痛みの評価が実施可能な日本人がん疼痛患者

投与方法:

定時投与オピオイド薬として、経口モルヒネ換算で30mg/日以上60mg/日未満相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者では本剤50 µg、経口モルヒネ換算で60mg/日以上1,000mg/日以下相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者では本剤100 µgを開始用量とし、800 µgを上限として用量漸増を行い、十分な除痛が得られ、耐えられない副作用がない用量を患者個々に決定した (用量漸増期間)。その後決定した用量の実薬6錠とプラセボ3錠を盲検下にて投与した (二重盲検期間)。

結果: 投与後30分の疼痛強度変化量 (主要評価項目) 投与後30分の疼痛強度変化量において、本剤はプラセボに対して有意な差を認めた。

全試験期間において副作用は41.7% (43/103例) に認められ、期間別では用量漸増期 36.9% (38/103例)、二重盲検期 19.2% (14/73例) であった。主な事象は傾眠 [用量漸増期 19.4% (20/103例)、二重盲検期 8.2% (6/73例)]、口内炎 [用量漸増期 4.9% (5/103例)] 等であった¹⁵⁾。

投与後30分の疼痛強度変化量

投与群	例数	平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差	薬剤間の差 (95%信頼区間) ^{a)}	p値 ^{b)}
本剤	72	2.4±1.0	2.440±0.117	0.401	0.001
プラセボ	72	2.0±1.1	2.039±0.144	(0.165-0.637)	

a) 最小二乗平均値における本剤とプラセボの差 (95%信頼区間)

b) 個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定

なお、臨床第Ⅲ相比較試験に先行して実施した日本人がん疼痛患者を対象とした比較臨床試験では、主要評価項目である投与後30分の疼痛強度変化量で本剤のプラセボに対する優越性を検証することができなかった。

この結果を受けて、臨床第Ⅲ相比較試験では、患者の適格性を判断する観察期間を本剤投与前に設け、用量漸増期間において適切な本剤の有効用量を決定することを目的に有効用量決定基準を変更し、二重盲検期間における投与回数を6回（実薬4錠、プラセボ2錠）から9回（実薬6錠、プラセボ3錠）に変更した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させた各オピオイド受容体結合試験の結果、フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して δ オピオイド受容体及び κ オピオイド受容体に比べ120～220倍高い親和性が示されていることから、 μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられている¹⁶⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 マウスにおけるテールクランプ試験で、フェンタニルの鎮痛作用 ($ED_{50}=80\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下投与) は、投与後4分以内に発現、10～15分で最大に達し、45分後には消失するのに対し、モルヒネ ($ED_{50}=15\text{mg}/\text{kg}$ 、皮下投与) は投与後15分以内に発現、45分で最大に達した。フェンタニルの作用は、モルヒネよりも速く発現し、持続時間は短い¹⁷⁾。

18.2.2 ラットにおけるテールプレッシャー試験 ($ED_{50}=20\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下投与) 及びブラジキニン誘発疼痛試験 ($ED_{50}=8\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下投与) でフェンタニルの用量依存的な鎮痛作用が報告されている¹⁸⁾。

18.2.3 ウサギを用いて歯髄刺激による体性感覚野誘発電位を指標に鎮痛作用を検討したところ、本剤の口腔粘膜投与において用量依存的な鎮痛作用を示した¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フェンタニルクエン酸塩
(Fentanyl Citrate) (JAN)

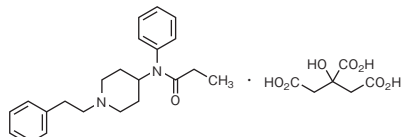
化学名：*N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate

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

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。

化学構造式：



融点：150～154℃

22. 包装

〈イーフェンバツカル錠50 μg 〉

20錠 (4錠/シート×5枚)

〈イーフェンバツカル錠100 μg 〉

20錠 (4錠/シート×5枚)

〈イーフェンバツカル錠200 μg 〉

20錠 (4錠/シート×5枚)

〈イーフェンバツカル錠400 μg 〉

20錠 (4錠/シート×5枚)

〈イーフェンバツカル錠600 μg 〉

20錠 (4錠/シート×5枚)

〈イーフェンバツカル錠800 μg 〉

20錠 (4錠/シート×5枚)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人健康者を対象とした臨床薬理試験 (海外、用量比例性) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.5)
- 2) Darwish M, et al. : Arch. Drug Inf. 2008 ; 1 : 43-49
- 3) 社内資料：日本人がん疼痛患者における臨床第Ⅰ相試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.13)
- 4) Darwish M, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2007 ; 47 : 343-350
- 5) Bentley JB, et al. : Anesth. Analg. 1982 ; 61 : 968-971
- 6) Haberer JP, et al. : Br. J. Anaesth. 1982 ; 54 : 1267-1270
- 7) Koehntop DE, et al. : Pharmacotherapy. 1997 ; 17 : 746-752
- 8) 社内資料：ラットを用いたフェンタニルクエン酸塩の口腔内投与における薬物動態試験 (2013年6月28日承認、CTD2.6.5)
- 9) Craft JB Jr, et al. : Anesth. Analg. 1983 ; 62 : 894-898
- 10) Leuschen MP, et al. : Clin. Pharm. 1990 ; 9 : 336-337
- 11) Meuldermans WE, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1982 ; 257 : 4-19
- 12) Labroo RB, et al. : Drug. Metab. Dispos. 1997 ; 25 : 1072-1080
- 13) Schneider E, et al. : Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. 1986 ; 334 : 267-274
- 14) McClain DA, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1980 ; 28 : 106-114
- 15) 社内資料：第Ⅲ相二重盲検比較試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.15)
- 16) Toll L, et al. : NIDA Res. Monogr. 1998 ; 178 : 440-466
- 17) Gardocki JF, et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1964 ; 6 : 48-62
- 18) Blane GF : J. Pharm. Pharmacol. 1967 ; 19 : 367-373
- 19) 社内資料：ウサギ歯髄刺激モデルを用いたフェンタニルクエン酸塩製剤 (OVF) の鎮痛作用 (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527

25. 保険給付上の注意

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、1回14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

帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

26.2 販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

26.3 提携先

Cephalon® 米国

販売元  大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

製造販売元  帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

®登録商標

提携先  Cephalon® 米国