

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2008年に準拠して作成

劇薬 向精神薬 習慣性医薬品^{注1)} 処方箋医薬品^{注2)}
 経皮吸収型 持続性疼痛治療剤 注1) 注意－習慣性あり 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

ノルspan[®] テープ **5mg**
10mg
20mg

NORSPAN[®] TAPE
 ブプレノルフィン経皮吸収型製剤

剤 形	テープ剤
規 格 ・ 含 量	ノルspan [®] テープ 5mg : 1 枚中ブプレノルフィン 5mg を含有 ノルspan [®] テープ 10mg : 1 枚中ブプレノルフィン 10mg を含有 ノルspan [®] テープ 20mg : 1 枚中ブプレノルフィン 20mg を含有
一 般 名	和名：ブプレノルフィン (JAN) 洋名：Buprenorphine (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年2月23日 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 発 売 年 月 日：2011年8月4日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ムンディファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ムンディファーマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-525-272 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日および当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： http://mundipharma.co.jp/medical/

®：ノルspanおよびNORSPANはムンディファーマの登録商標です。

本IFは2016年1月改訂の添付文書に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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、添付文書で赤字・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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-15 刺激性	8
I-1 開発の経緯	1	IV-16 その他	11
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	12
II-1 販売名	3	V-1 効能又は効果	12
(1)和名	3	V-2 用法及び用量	12
(2)洋名	3	V-3 臨床成績	13
(3)名称の由来	3	(1)臨床データパッケージ	13
II-2 一般名	3	(2)臨床効果	14
(1)和名(命名法)	3	(3)臨床薬理試験：忍容性試験	16
(2)洋名(命名法)	3	1)単回貼付試験	16
(3)ステム	3	2)反復貼付試験	16
II-3 構造式又は示性式	3	(4)探索的試験：用量反応探索試験	17
II-4 分子式及び分子量	3	(5)検証的試験	22
II-5 化学名(命名法)	3	1)無作為化並行用量反応試験	22
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2)比較試験	23
II-7 CAS登録番号	3	3)安全性試験	31
		4)患者・病態別試験	38
		(6)治療的使用	38
		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)	38
III. 有効成分に関する項目	4	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	38
III-1 物理化学的性質	4		
(1)外観・性状	4	VI. 薬効薬理に関する項目	39
(2)溶解性	4	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39
(3)吸湿性	4	VI-2 薬理作用	39
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1)作用部位・作用機序	39
(5)酸塩基解離定数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	39
(6)分配係数	4	(3)作用発現時間・持続時間	40
(7)その他の主な示性値	4		
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	41
III-3 有効成分の確認試験法	4	VII-1 血中濃度の推移・測定法	41
III-4 有効成分の定量法	4	(1)治療上有効な血中濃度	41
		(2)最高血中濃度到達時間	41
		(3)臨床試験で確認された血中濃度	41
		(4)中毒域	46
		(5)食事・併用薬の影響	47
		(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	47
		VII-2 薬物速度論的パラメータ	47
		(1)コンパートメントモデル	47
		(2)吸収速度定数	47
		(3)バイオアベイラビリティ	47
		(4)消失速度定数	47
		(5)クリアランス	48
		(6)分布容積	48
		(7)血漿蛋白結合率	48
		VII-3 吸収	49
		VII-4 分布	49
		(1)血液-脳関門通過性	50
		(2)血液-胎盤関門通過性	50
		(3)乳汁への移行性	50
		(4)髄液への移行性	50
		(5)その他の組織への移行性	50
		VII-5 代謝	51
IV. 製剤に関する項目	5		
IV-1 剤形	5		
(1)投与経路	5		
(2)剤形の区別、規格及び性状	5		
(3)製剤の物性	5		
(4)識別コード	5		
(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域 等	5		
(6)無菌の有無	6		
IV-2 製剤の組成	6		
(1)有効成分(活性成分)の含量	6		
(2)添加物	6		
(3)添付溶解液の組成及び容量	6		
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	6		
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6		
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	7		
IV-6 溶解後の安定性	7		
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
IV-8 溶出性	7		
IV-9 生物学的試験法	7		
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	7		
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	8		
IV-12 力価	8		
IV-13 混入する可能性のある夾雑物	8		
IV-14 治療上注意が必要な容器に関する情報	8		

(1)代謝部位及び代謝経路	51	X-4 薬剤取扱い上の注意点	77
(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	52	(1)薬局での取扱いについて	77
(3)初回通過効果の有無及びその割合	52	(2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	77
(4)代謝物の活性の有無及び比率	52	X-5 承認条件等	77
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	53	X-6 包装	77
VII-6 排泄	53	X-7 容器の材質	77
(1)排泄部位及び経路	53	X-8 同一成分・同効薬	77
(2)排泄率	53	X-9 国際誕生日	77
(3)排泄速度	53	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	77
VII-7 透析等による除去率	53	X-11 薬価基準収載年月日	77
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	54	X-12 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	78
VIII-1 警告内容とその理由	54	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	78
VIII-2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	54	X-14 再審査期間	78
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	54	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	78
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	54	X-16 各種コード	78
VIII-5 慎重投与内容とその理由	54	X-17 保険給付上の注意	78
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	57	XI. 文献	79
VIII-7 相互作用	60	XI-1 引用文献	79
(1)併用禁忌とその理由	60	XI-2 その他の参考文献	80
(2)併用注意とその理由	60	XII 参考資料	81
VIII-8 副作用	61	XII-1 主な外国での発売状況	81
(1)副作用の概要	61	XII-2 海外における臨床支援情報	82
(2)重大な副作用と初期症状	62	XIII 備考	83
(3)その他の副作用	63	その他の関連資料	83
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	64		
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	69		
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	69		
VIII-9 高齢者への投与	69		
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	69		
VIII-11 小児等への投与	69		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	69		
VIII-13 過量投与	69		
VIII-14 適用上の注意	71		
VIII-15 その他の注意	73		
VIII-16 その他	73		
IX. 非臨床試験に関する項目	74		
IX-1 薬理試験	74		
(1)薬効薬理試験	74		
(2)副次的薬理試験	74		
(3)安全性薬理試験	74		
(4)その他の薬理試験	74		
IX-2 毒性試験	74		
(1)単回投与毒性試験	74		
(2)反復投与毒性試験	75		
(3)生殖発生毒性試験	75		
(4)その他の特殊毒性	76		
X. 管理的事項に関する項目	77		
X-1 規制区分	77		
X-2 有効期間又は使用期限	77		
X-3 貯法・保存条件	77		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ブプレノルフィン¹は、1966年にイギリスのReckitt & Colman研究所でアヘンアルカロイドの一種であるテバインから半合成されたオピオイドであり、中枢神経系の μ オピオイド受容体に作用してその鎮痛作用を発揮する。

ブプレノルフィンは有効かつ安全な鎮痛薬として国内外で約30年間にわたって臨床で使用されてきた。国内では塩酸塩の注射用製剤や坐剤が市販されている一方、海外では塩酸塩の注射用製剤や舌下投与製剤、そして経皮吸収型製剤が市販されている。

2004年に国内で実施された慢性疼痛に関する大規模な調査によると、慢性疼痛保有者は全人口の13.4%、およそ1,700万人にも上ると推定されており、その部位は「腰部」が58.6%、「膝」は20.3%であった。これらの慢性疼痛に対する薬物療法として非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）が第一選択薬として用いられているが、副作用として上部消化管障害が多く報告されており、長期間投与する場合は十分な注意が必要となる。また、NSAIDsでは痛みが十分に緩和されないという問題点も指摘されており、より強力な鎮痛作用を有する薬剤が求められている。

2003年当時、オピオイド先進国である欧米の多くの国において、非がん性の慢性疼痛の治療においてもWHO方式がん性疼痛治療法の概念が応用され、NSAIDs等の非オピオイド鎮痛剤でコントロールできない慢性疼痛に対しては、オピオイド鎮痛剤が広く使用されていた。実際、医療用モルヒネの40～90%が非がん性の疼痛治療に用いられているとする推計もある。

一方、国内では多くのオピオイド鎮痛剤の適応症ががん性疼痛に限定されていた。さらに、国内で非がん性疼痛に保険適応があるオピオイド鎮痛剤の多くが注射剤であり、持続的な疼痛コントロールを必要とする慢性疼痛への使用には適さなかった。これらの理由により、わが国ではオピオイドは慢性疼痛の治療にはほとんど使用されず、NSAIDsが第一選択薬となっているが、NSAIDsだけでは痛みが消失しない患者や、副作用の為にNSAIDsを投与できない患者が多く存在していた。

我が国におけるこの様な慢性疼痛治療の現状を鑑みると、より強力で利便性が高い慢性疼痛治療剤を医療現場に提供することの意義は大きいと考えられた。

そこで、非麻薬性オピオイド鎮痛薬であるブプレノルフィンを用いたマトリックス型経皮吸収製剤を開発し、2011年2月に製造販売承認を取得した。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ノルspan®テープの特徴

1. 週1回貼付する経皮吸収型 持続性疼痛治療剤である（成分：ブプレノルフィン）。

低用量から高用量までの3規格（5mg、10mg、20mg）があり、用量調整が可能である。

2. 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛」に対し、鎮痛効果を示す。

3. 血漿中ブプレノルフィン濃度は、初回貼付開始後約72時間で定常状態に達する。その後の反復投与により安定した血中濃度を維持することができる。

4. 世界48カ国で承認されている製剤である。

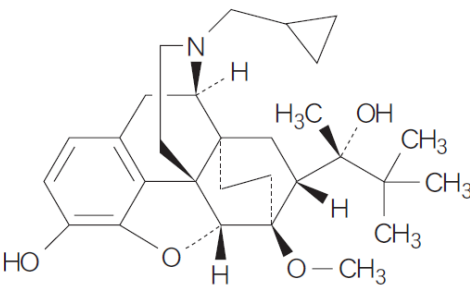
アメリカ、イギリス、ドイツをはじめ欧米を中心に48カ国で承認され臨床使用されている。（2018年7月時点）

5. 安全性（承認時の副作用）

変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛のある日本人患者を対象にした国内臨床試験において、803例中743例（92.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは、悪心（62.5%）、嘔吐（35.7%）、便秘（33.7%）、傾眠（30.3%）、適用部位そう痒感（28.6%）、浮動性めまい（18.9%）、適用部位紅斑（15.3%）、頭痛（11.8%）等であった。

また、重大な副作用として呼吸抑制、呼吸困難（頻度不明）、ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）、依存性（頻度不明）があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

II-1.	販売名	
	(1) 和名	ノルспан®テープ 5mg ノルспан®テープ 10mg ノルспан®テープ 20mg
	(2) 洋名	NORSPAN® TAPE 5mg NORSPAN® TAPE 10mg NORSPAN® TAPE 20mg
	(3) 名称の由来	特になし
II-2.	一般名	
	(1) 和名 (命名法)	ブプレノルフィン (JAN)
	(2) 洋名 (命名法)	Buprenorphine (JAN、INN)
	(3) ステム	モルフィナン系麻薬性拮抗作動薬：-orph-
II-3.	構造式又は示性式	 <p>The image shows the chemical structure of Buprenorphine. It is a complex pentacyclic molecule consisting of a morphine-like core with a cyclopropyl group attached to the nitrogen atom at position 21. The structure includes a hydroxyl group at position 3, a methoxy group at position 6, and a trimethylpropyl group at position 7. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
II-4.	分子式及び分子量	分子式：C ₂₉ H ₄₁ NO ₄ 分子量：467.6
II-5.	化学名 (命名法)	和名：21-シクロプロピル-7-α-[(S)-1-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチルプロピル]-6,14-endo-エタノ-6,7,8,14-テトラヒドロオリパビン (INN) 洋名：21-cyclopropyl-7-α-[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-endo-ethano-6,7,8,14-tetrahydrooripavine (INN)
II-6.	慣用名、別名、略号、記号番号	ノルспан®テープ5mg : BTDS 5 ノルспан®テープ10mg : BTDS 10 ノルспан®テープ20mg : BTDS 20
II-7.	CAS登録番号	52485-79-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	本品は白色又はほとんど白色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	本品は水に極めて溶けにくく、アセトンに溶けやすく、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、シクロヘキサンに溶けにくい。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：約 217°C
(5) 酸塩基解離定数	pKa=8.5
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -103~-107° (乾燥物換算, 0.250g, エタノール, 25mL, 100mm)
Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性	

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH, 暗所	二重のポリエチレン袋に詰め、金属製の容器に保存	48 箇月	変化なし
中間的試験	30°C/65%RH, 暗所	二重のポリエチレン袋に詰め、金属製の容器に保存	48 箇月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH, 暗所	二重のポリエチレン袋に詰め、金属製の容器に保存	6 箇月	変化なし

試験項目：性状、純度試験、乾燥減量、定量

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
Ⅲ-4. 有効成分の定量法	0.1mol/L 過塩素酸による滴定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形 (1) 投与経路

経皮

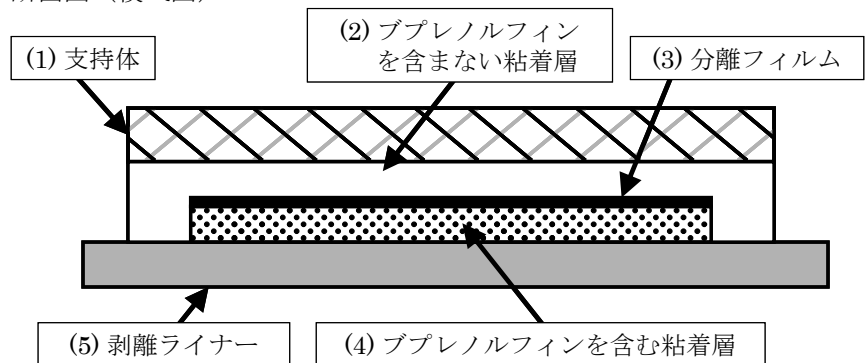
(2) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：経皮吸収型製剤

規格及び性状：本剤は、ベージュ色の、販売名が記された角が丸い長方形（10mg）又は正方形（5mg及び20mg）のマトリックスタイプの経皮吸収型製剤である。外面から皮膚粘着面に向かって、各層は(1)ベージュ色のポリエチレンテレフタレート織物、(2)ブプレノルフィンを含まない粘着層、(3)分離フィルム、(4)ブプレノルフィンを含む粘着層及び(5)剥離ライナーである。

販売名	ノルspan® テープ 5mg	ノルspan® テープ 10mg	ノルspan® テープ 20mg
成分・含量 (1枚中)	ブプレノルフィン 5mgを含有	ブプレノルフィン 10mgを含有	ブプレノルフィン 20mgを含有
大きさ (mm)	45×45	45×68	72×72
ブプレノル フィンを含 む粘着層 (mm)	25×25	25×50	50×50

断面図（模式図）



(3) 製剤の物性

- 1) 放出性
溶出試験法（但し、パドルは回転シリンダーを用いる）
- 2) 粘着力
引っ張り強度試験法
- 3) 剥離力
引っ張り強度試験法

(4) 識別コード

販売名	ノルspan® テープ 5 mg	ノルspan® テープ 10 mg	ノルspan® テープ 20 mg
識別コード	MKK001	MKK002	MKK003

(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	本品は無菌製剤ではない
IV-2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	ノルспан®テープ5 mg 1枚中、ブプレノルフィン5 mgを含有 ノルспан®テープ10 mg 1枚中、ブプレノルフィン10 mgを含有 ノルспан®テープ20 mg 1枚中、ブプレノルフィン20 mgを含有
(2) 添加物	レブリン酸、オレイン酸オレイル、ポビドンK90、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ブチル・アクリル酸共重合体溶液、アルミニウムアセチルアセトナート、ポリエチレンテレフタレート
(3) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
IV-3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

ノルスパン®テープ 5mg、10mg、20mg

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH,暗所	36 箇月	アルミ複合包材	36 箇月で規格外の放出性の低下を認めた。
	25°C/60%RH,暗所	24 箇月	アルミ複合包材	全試験項目の結果は、規格内であった。
中間的試験	①30°C/60 又は 65%RH ^{注1)} ,暗所	24 箇月	アルミ複合包材	18 箇月では全試験項目の結果は規格内であったが、24 箇月で規格外の放出性の低下を認めた。
	②30°C/75%RH, 暗所	6 箇月	アルミ複合包材	全試験項目の結果は、規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH,暗所	6 箇月	アルミ複合包材	6 箇月で規格外の類縁物質の増加及び放出性の低下を認めた。
苛酷試験 ^{注2)*} (光)	光源： キセノンランプ	総照度 120 万 lux・hr 以上 及び 総近紫外放射 エネルギー 200W・h/m ² 以上	アルミ複合包材	明確な品質の変化は認められなかった。
			未包装	剥離ライナーを剥離した粘着側面に照射した際は、ブプレノルフィンを含む粘着層の着色、規格外の含量低下及び類縁物質の増加を認めた。 支持体側に照射した際は、全試験項目の結果は、規格内であった。
サイクル試験 ^{注2)}	-10°C/なりゆき湿度 ⇕ 40°C/75%RH,暗所	2 又は 3 日ごとに 3 サイクル 合計 14 日間	アルミ複合包材	明確な品質の変化は認められなかった。
	4°C/なりゆき湿度 ⇕ 40°C/75%RH,暗所	2 又は 3 日ごとに 3 サイクル 合計 14 日間	アルミ複合包材	明確な品質の変化は認められなかった。

注1) 試験実施中に安定性試験ガイドライン (日米EU 医薬品規制調和国際会議<ICH>Q1A) が改定されたため、当該ガイドラインに準拠し、21箇月以降の湿度条件は60%RH から65%RHに変更された。

注2) ブプレノルフィンを含む粘着層の厚さ及び単位面積あたりの成分分量は、ノルスパン®テープ 5mg、10mg、20mg の各製剤で同一のため、ノルスパン®テープ 20mg を用いて試験を実施した。

試験項目：性状、純度試験 (類縁物質)、粘着力、剥離力、放出性、定量、一次包装の密封性

*試験項目：性状、純度試験 (類縁物質)、定量

IV-6. 溶解後の安定性

該当しない

IV-7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

IV-8. 溶出性

該当しない

IV-9. 生物学的試験法

該当しない

IV-10. 製剤中の有効成分の
確認試験法

1. マルキス試薬による呈色反応
2. 定量法 (液体クロマトグラフィー) のピークの保持時間

IV-11.	製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
IV-12.	力価	該当しない
IV-13.	混入する可能性のある夾雑物	ノルブプレノルフィン、ブプレノルフィン-N-オキシド
IV-14.	治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない
IV-15.	刺激性	<p>1. 皮膚感作性試験（モルモット） モルモットにおいて皮膚感作性を示さなかった。</p> <p>2. 局所刺激性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ） 最長6ヵ月にわたってブプレノルフィンを経皮投与した試験では、本剤貼付及び皮膚塗布のいずれの投与方法においても、様々な程度の皮膚刺激性（紅斑及び浮腫）が投与部位にみられた。 本剤を用いた試験では、プラセボパッチを貼付しても同程度の皮膚刺激性がみられたことから、本剤の皮膚刺激性の少なくとも一部はブプレノルフィン投与に関連しないと考えられた。 皮膚刺激性反応は、本剤貼付の方が皮膚塗布より強かった。</p> <p>3. 国内第I相試験（ヒト） 健康成人男子36名を対象として、本剤5mg製剤、10mg製剤、20mg製剤（各製剤9例）とそれぞれに対するプラセボ製剤（各製剤3例）を単回7日貼付した。その後、薬剤を剥離し、0.5時間、24時間、48時間の3回、貼付部位における皮膚症状を「皮膚刺激の本邦判定基準」と「Draize皮膚刺激スコア」を用いて判定した。</p>

皮膚刺激(中央部)

製剤	除去後時間	-	±	+	++	+++	++++	合計
本剤 5mg群	実薬	0.5時間	4	5	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	2	1	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 10mg群	実薬	0.5時間	1	7	1	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	1	1	1	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 20mg群	実薬	0.5時間	4	4	1	0	0	9
		24時間	4	5	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	1	2	0	0	0	3
		24時間	2	1	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3

皮膚刺激(辺縁部)

製剤	除去後時間	-	±	+	++	+++	++++	合計
本剤 5mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 10mg群	実薬	0.5時間	3	5	1	0	0	9
		24時間	7	2	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	1	2	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 20mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3

Draize皮膚刺激スコア(明らかな紅斑、中央部)

製剤		除去後時間	0	1	2	3	4	合計
本剤 5mg群	実薬	0.5時間	4	5	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	2	1	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 10mg群	実薬	0.5時間	1	7	1	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	1	1	1	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 20mg群	実薬	0.5時間	4	4	1	0	0	9
		24時間	4	5	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	1	2	0	0	0	3
		24時間	2	1	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3

Draize皮膚刺激スコア(明らかな紅斑、辺縁部)

製剤		除去後時間	0	1	2	3	4	合計
本剤 5mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 10mg群	実薬	0.5時間	3	5	1	0	0	9
		24時間	7	2	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	1	2	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 20mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3

Draize皮膚刺激スコア(浮腫、中央部)

製剤		除去後時間	0	1	2	3	4	合計
本剤 5mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 10mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 20mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3

Draize皮膚刺激スコア(浮腫、辺縁部)

製剤		除去後時間	0	1	2	3	4	合計
本剤 5mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 10mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3
本剤 20mg群	実薬	0.5時間	9	0	0	0	0	9
		24時間	9	0	0	0	0	9
		48時間	9	0	0	0	0	9
	プラセボ	0.5時間	3	0	0	0	0	3
		24時間	3	0	0	0	0	3
		48時間	3	0	0	0	0	3

IV-15. 刺激性（つづき）

4. プラセボ製剤を用いたパッチテスト

健康成人男子30名を対象として、本剤5mg製剤に対するプラセボ製剤（大きさ：45 mm×45 mm。以下、プラセボ製剤）と医療用絆創膏（大きさ：約25 mm×25 mm）を上背部に、単純パッチテストとして48時間、光パッチテストとして24時間貼付した。

(1) 単純パッチテスト結果

単純パッチテスト

製剤	除去後時間	－	±	+	++	+++	++++	合計	皮膚刺激指数
プラセボ群	1時間	19 63.3%	8 26.7%	3 10.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30	25.0
	24時間	28 93.3%	2* 6.7%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30	
医療用絆創膏群	1時間	28 93.3%	2 6.7%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30	3.3
	24時間	30 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30	

*：2例は追跡調査の結果、除去後6日と除去後10日に皮膚反応の消失を確認

単純パッチテスト（本邦の判定基準）

皮膚状態	判定	(スコア)
反応なし	－	(0)
軽い紅斑	±	(0.5)
紅斑	+	(1.0)
紅斑＋浮腫、丘疹	++	(2.0)
紅斑＋浮腫＋丘疹＋小水疱	+++	(3.0)
大水疱	++++	(4.0)

(2) 光パッチテスト結果

光パッチテスト(紫外線A非照射部位)

製剤	除去後時間	－	±	+	++	+++	++++	合計
プラセボ群	1時間	21 70.0%	5 16.7%	4 13.3%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30
	25時間	30 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30
医療用絆創膏群	1時間	29 96.7%	1 3.3%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30
	25時間	30 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30

光パッチテスト(紫外線A照射部位と非照射部位の比較)

製剤	除去後時間	Ph-	Ph?+	Ph+	Ph++	Ph+++	Ph T	合計
プラセボ群	1時間	30 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30
	25時間	30 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30
医療用絆創膏群	1時間	30 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30
	25時間	30 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	30

IV-15. 刺激性（つづき）

皮膚状態	判定
光パッチテスト（紫外線A波照射部位と非照射部位を比較する。） 光アレルギーなし	Ph -
疑わしい光アレルギー（明かな紅斑）または単純パッチテストよりわずかに強い反応	Ph +
紅斑と浸潤、または単純パッチテストの炎症反応よりかなり強い反応	Ph +
紅斑、浸潤及び丘疹+小水疱、または単純パッチテストより明らかに強い反応	Ph++
大水疱、単純パッチテスト部より極端に強い反応	Ph+++
光毒性反応	Ph T

IV-16 その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛
・変形性関節症
・腰痛症

《効能又は効果に関連する使用上の注意》

1. 本剤は、非オピオイド鎮痛剤の投与を含む保存的治療では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする日常生活動作障害を有する変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

V-2. 用法及び用量

通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部に貼付し、7日毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量はブプレノルフィンとして5mgとし、その後の貼付用量は患者の症状に応じて適宜増減するが、20mgを超えないこと。

《用法及び用量に関連する使用上の注意》

1. 初回貼付時

- 1) 初回貼付72時間後までブプレノルフィンの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、必要に応じて他の適切な治療の併用を考慮すること。
- 2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える場合には、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果の持続時間を考慮して、本剤の貼付を開始すること。なお、高用量（経口モルヒネ換算量80mg/日超）のオピオイド鎮痛剤から切り替えた場合には、十分な鎮痛効果が得られないおそれがあるので、注意すること。

2. 貼付方法

血中濃度が上昇するおそれがあるので、毎回貼付部位を変え、同じ部位に貼付する場合は、3週間以上の間隔をあけること。

3. 増量

本剤貼付開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、ブプレノルフィンとして5～10mgずつ貼り替え時に増量する。

4. 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

5. 投与の継続

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

6. 投与の中止

- 1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の投与を中止し他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後24時間以上の間隔をあけること。また、ブプレノルフィンの μ オピオイド受容体への親和性は他のオピオイド鎮痛剤より強いいため、切り替え直後には他のオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果が十分に得られないことがあるので、注意すること。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本インタビューフォームで引用した臨床試験

国内／海外	開発相	試験番号	薬物動態									薬力学	安全性	有効性	
			バイオアベイラビリティ	単回貼付時の薬物動態	反復貼付時の薬物動態	貼付部位の検討	休薬期間の検討	体温上昇の影響	外部加温の影響	薬物相互作用	高齢者				肝障害患者
国内	第I相	BUP1005		○									○	○	
	第II相	BUP2001			○									○	○
		BUP2002			○									○	○
	第III相	BUP3801												○	○
		BUP3802												○	○
	長期投与	BUP3803												○	○
		BUP3804												○	○
海外	第I相	BP96-0501				○									
		BP96-0702									○			△	
		BP96-1102						○							
		BP97-0112										○		△	
		BP97-0501	○												
		BP97-1001										○		△	
		BP98-0202										○		△	
		BP98-1204								○					
		BUP1009										○		△	
		BUP1012		△											
		BP97-0303										○ ^a		△	
		BUP1002						○							
		BUP1011											○	△	

○：評価資料 △：参考資料

a：高齢高血圧患者のデータを含む

(2) 臨床効果

【臨床成績】

国内第Ⅲ相比較試験

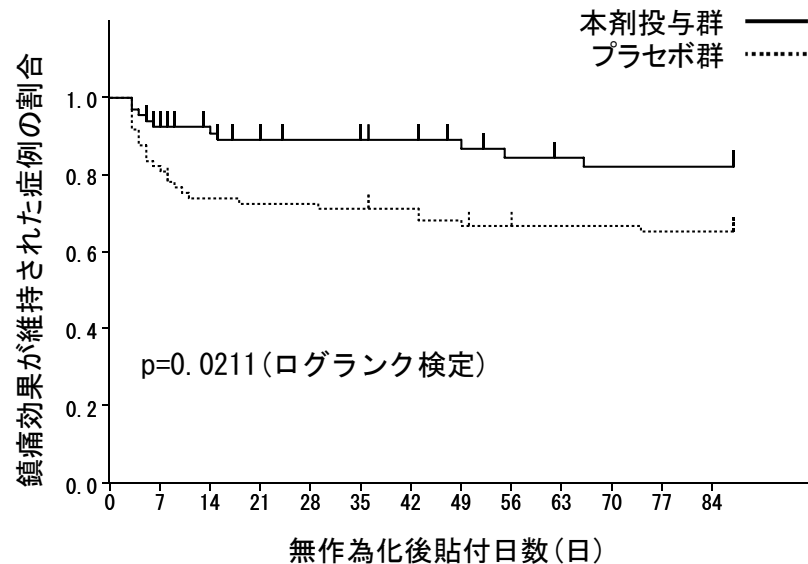
1. 変形性関節症に伴う慢性疼痛のある患者を対象とした第Ⅲ相比較試験¹⁾

股関節又は膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者（本剤投与群 66 例、プラセボ群 74 例）を対象に、非盲検下で 2～4 週間かけて 5～20mg の範囲で適宜漸増した後、二重盲検下で本剤又はプラセボを最大 12 週間貼付したとき、主要評価項目である FAS[※]における二重盲検下での鎮痛効果不十分^{*}をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤投与群で有意に長かった（ $p=0.0211$ 、ログランク検定）。

*鎮痛効果不十分（①又は②を満たす）：

- ①過去 24 時間以内の平均疼痛強度（0～10）が本剤貼付前の値に比べて 2 ポイント以上低下していない日が 3 日連続した場合。
- ②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。

※： Full Analysis Set（最大の解析対象集団）



(2) 臨床効果 (つづき)

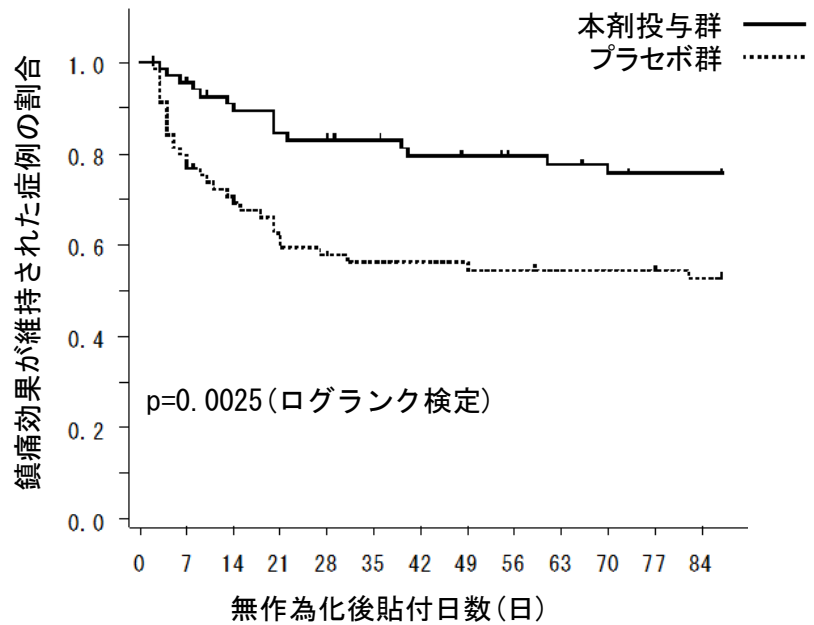
2. 腰痛症に伴う慢性疼痛のある患者を対象とした第Ⅲ相比較試験²⁾

腰痛症と診断され、一定量の非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者（本剤投与群 69 例、プラセボ群 69 例）を対象に、非盲検下で 2~4 週間かけて 5~20mg の範囲で適宜漸増した後、二重盲検下で本剤又はプラセボを最大 12 週間貼付したとき、主要評価項目である FAS*における二重盲検下での鎮痛効果不十分*をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤投与群で有意に長かった(p=0.0025、ログランク検定)。

*鎮痛効果不十分 (①又は②を満たす) :

- ①過去 24 時間以内の平均疼痛強度 (0~10) が本剤貼付前の値に比べて 2 ポイント以上低下していない日が 3 日連続した場合。
- ②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。

※ : Full Analysis Set (最大の解析対象集団)



(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

1) 単回貼付試験

◇健康成人における単回貼付試験（日本人）³⁾

健康成人（27例）に本剤 5～20mg を 7 日間、単回貼付したときの安全性を検討した。

観察項目は有害事象、貼付部位の皮膚反応、臨床検査、心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、及び呼吸数）、及び体重とした。

その結果、本剤の安全性に関して特記すべき新たな知見は認められず、本剤の忍容性は良好であった。

高頻度（20%以上）に発現した有害事象は、頭痛、異常感、悪心、嘔吐、尿閉、便秘であり、いずれもオピオイド鎮痛薬投与時に通常認められる症状であり、全ての有害事象が治験薬貼付を中止することなく、無処置で消失した。

7 日後の本剤貼付部位における皮膚反応は紅斑のみで、浮腫は認められなかった。

2) 反復貼付試験

◇患者における反復貼付試験（日本人）^{4),5)}

変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛のある患者（各 27 例）に、本剤 5mg から開始し、5～20mg の範囲で 7 日間毎に適宜漸増して最長 12 週間反復貼付したときの安全性を検討した。

観察項目は有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）、体重、他覚所見、心電図、オピオイド退薬症候とした。

その結果、主な副作用は悪心、嘔吐などのオピオイド鎮痛薬で一般に認められる症状及び経皮吸収製剤に特有の皮膚症状であった。悪心及び嘔吐は貼付開始初期に発現することが多く、その時期に本剤に耐容可能であった被験者では、長期間貼付を継続しても良好な忍容性が得られることが示唆された。

また、本治験で検討した範囲では、本剤貼付により軽度な身体依存が形成される可能性があるものの、その身体依存が精神依存を増強させる可能性は低いと判断された。

(4) 探索的試験: 用量反応 | 1. 変形性関節症日本人患者を対象とした臨床試験⁴⁾
探索試験

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、用量漸増法																																																													
対象	日本人の変形性関節症患者(膝関節/股関節)																																																													
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・40歳以上の日本人の男女。 ・Visit 1の時点で、本試験開始前1年以内のX線所見で下記の2項目が確認され、股関節または膝関節の変形性関節症と臨床的に診断された者： <ul style="list-style-type: none"> a) 骨棘形成 b) 関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像、および軟骨下嚢胞の少なくとも1所見 ・Visit 1の段階で現行の治療を受けているにもかかわらず試験開始14日前から試験開始日までの変形性関節症評価部位の疼痛の程度を平均した結果、患者自身が中等度または高度と評価し、かつ試験責任/分担医師によって同様の評価をされた者。 ・前治療相中に記入された患者日誌の「変形性関節症評価部位の過去24時間以内の平均疼痛強度」が、11ポイント疼痛評定尺度(0~10)で5ポイント以上と記録された日が2日以上連続していたことが確認された者。 																																																													
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・現在、長時間作用型または短時間作用型のオピオイド鎮痛薬を投与されている者。 ・変形性関節症以外に頻繁に鎮痛療法を要する以下のような慢性疾患を既往あるいは合併している者：頻発頭痛、線維筋痛、痛風、関節リウマチ、慢性腰痛、糖尿病性神経障害など。 																																																													
試験方法	<p>・試験方法</p> <p>試験は、1週間の前治療相、7週間の治療相、5週間の継続相、および1週間の追跡期で構成された。さらに治療相は3週間の用量漸増期と4週間の維持期で構成された。試験期間を通じて変形性関節症に対する基礎鎮痛療法を行った。治療相の用量漸増期では、本剤5mgを開始用量とし、鎮痛効果と忍容性を確認しながら3週間かけて用量を漸増し、患者ごとに適切な用量を決定した。維持期では、用量漸増期において決定された用量で4週間反復貼付した。継続相では、維持期の最後に貼付された用量を開始用量として鎮痛効果および忍容性を考慮し用量を調整した上で5週間反復貼付した。試験薬1枚は7日間貼付した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>↓ 試験開始</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 25%;">前治療相 (1週間)</td> <td colspan="4" style="width: 50%;">治療相 (7週間)</td> <td style="width: 15%;">継続相 (5週間)</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">用量漸増期 (3週間)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">維持期 (4週間)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">追跡期 (1週間)</td> </tr> <tr> <td>Visit</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Day</td> <td></td> <td>1</td> <td>8</td> <td>15</td> <td>22</td> <td>36</td> <td>50</td> <td>64</td> <td>85</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>Week</td> <td>-1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>13</td> </tr> </table> <div style="margin-top: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">本剤20mg</td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">本剤10mg</td> <td style="text-align: center;">本剤(用量固定)</td> <td style="text-align: center;">本剤(用量増減可)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">本剤5mg</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p style="margin-top: 5px;">3週間 基礎鎮痛療法 (試験開始3週間以前から一定の治療計画)</p> </div> <p>↓ 試験終了</p> </div> <p>・用量および投与方法 本剤5mg、10mgおよび20mgを1回1枚7日間、上腕部(肘から肩まで)、上部前胸部(鎖骨より下)、脇下部、または上背部のいずれかに貼付した。</p>		前治療相 (1週間)	治療相 (7週間)				継続相 (5週間)				用量漸増期 (3週間)		維持期 (4週間)			追跡期 (1週間)	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Day		1	8	15	22	36	50	64	85	92	Week	-1	0	1	2	3	5	7	9	12	13		本剤20mg				本剤10mg	本剤(用量固定)	本剤(用量増減可)		本剤5mg		
	前治療相 (1週間)	治療相 (7週間)				継続相 (5週間)																																																								
		用量漸増期 (3週間)		維持期 (4週間)			追跡期 (1週間)																																																							
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																																				
Day		1	8	15	22	36	50	64	85	92																																																				
Week	-1	0	1	2	3	5	7	9	12	13																																																				
	本剤20mg																																																													
	本剤10mg	本剤(用量固定)	本剤(用量増減可)																																																											
	本剤5mg																																																													
主要評価項目	探索的な試験のため、設定なし。																																																													
副次評価項目	患者日誌に記録された「変形性関節症評価部位の過去24時間以内の平均疼痛強度」、等																																																													

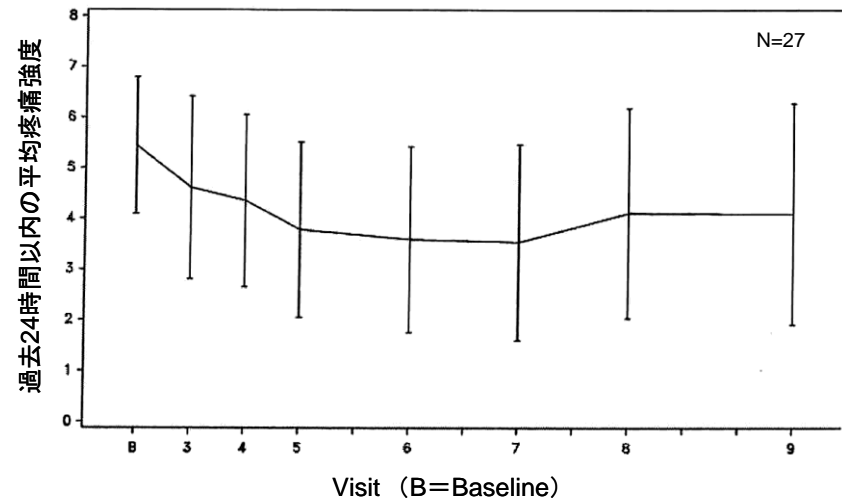
(4) 探索的試験: 用量反応
探索試験 (つづき)

<結果>

有効性の結果

・患者日誌に記録された変形性関節症評価部位の過去 24 時間以内の平均疼痛強度

ベースライン値は 5.44 ± 1.349 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であったが、治験薬貼付開始後 1 週間目 (Visit 3) から低下が認められ、増量期終了時 (Visit 5) には 3.79 ± 1.733 まで低下した。その後、ほぼ一定の値を維持し、維持期終了時 (Visit 7) には 3.54 ± 1.933 、継続相終了時 (Visit 9) には 4.10 ± 2.188 を示した。



患者日誌に記録された「変形性関節症評価部位の過去 24 時間以内の平均疼痛強度」の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

(4) 探索的試験: 用量反応
探索試験 (つづき)

安全性の結果

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 88.9% (24/27 例)、維持期 81.3% (13/16 例)、継続期 88.9% (8/9 例) 及び終了/中止後 40.7% (11/27 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は用量漸増期 10 例 (悪心・嘔吐 2 例、嘔吐・悪心・頭位性回転性めまい、悪心、傾眠・悪心、悪心・動悸、動悸、浮動性めまい・悪心・倦怠感・頭部不快感・嘔吐、全身性そう痒症・紅斑及び浮動性めまい・悪心各 1 例)、維持期 2 例 (悪心・食欲不振及び嘔吐各 1 例)、継続期 1 例 (接触性皮膚炎) に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 85.2% (23/27 例)、維持期 81.3% (13/16 例)、継続期 77.8% (7/9 例) 及び終了/中止後 29.6% (8/27 例) に認められ、主な事象は悪心 (用量漸増期 20 例、維持期 6 例、継続期 3 例、終了/中止後 1 例)、嘔吐 (用量漸増期 13 例、維持期 3 例、継続期 1 例、終了/中止後 2 例)、便秘 (用量漸増期 12 例、維持期 1 例、継続期 1 例)、食欲不振 (用量漸増期 3 例、維持期 4 例、終了/中止後 2 例)、傾眠 (用量漸増期 6 例、維持期 2 例、継続期 1 例)、適用部位そう痒感 (用量漸増期 4 例、維持期 5 例)、頭痛 (用量漸増期 4 例、終了/中止後 3 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び呼吸数) 及び体重について、高血圧 2 例 (いずれも用量漸増期) 及び体重減少 4 例 (維持期 1 例、継続期 3 例) が有害事象として報告され、このうち高血圧 1 例 (用量漸増期) を除き、いずれも因果関係は否定されていない。

心電図について、不整脈、第一度房室ブロック、上室性期外収縮及び上室性不整脈各 1 例が有害事象として報告され、いずれも因果関係は否定されていない。

主観的オピオイド退薬症候スケールにより 4 例にオピオイド退薬症候の発現の可能性があるかと判定されたが、いずれも症状の変化は軽度であった。

<結論>

非ステロイド性抗炎症剤で十分な除痛が得られない変形性関節症患者における本剤の有効性が示唆され、安全性に関しては、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象である悪心、嘔吐等が用量漸増期に多く認められたが、貼付開始初期に忍容性が認められた症例では継続貼付による特段の問題は認められなかった。

(4) 探索的試験:用量反応 | 2. 腰痛症日本人患者を対象とした臨床試験⁵⁾
 探索試験 (つづき)

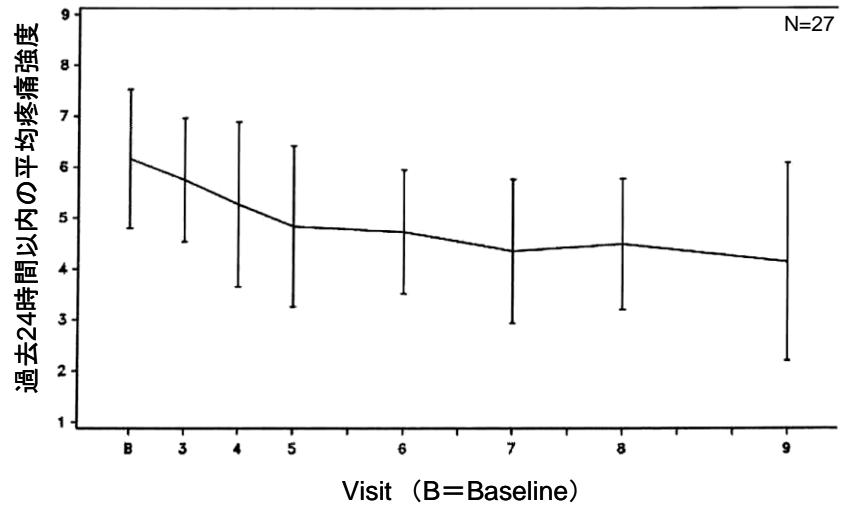
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、用量漸増法																																																															
対象	日本人の慢性腰痛患者																																																															
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上の日本人の男女。 ・ Visit 1の時点で、非悪性疼痛病因を伴う腰痛と臨床的に診断されてから4週間以上経過している者。可能性のある病因として、椎間板疾患、神経根絞扼、脊椎すべり症、変形性脊椎症に関連する病態、その他それに類似する非悪性の病態が認められていても可とした。 ・ Visit 1の時点で、現行の治療を受けているにもかかわらず治験開始14日前から治験開始日(Visit 1)までの腰部における疼痛の程度を平均した結果、患者自身が中等度または高度と評価し、かつ治験責任/分担医師によって同様の評価をされた者。 ・ 前治療相中に記入された患者日誌の「腰部における過去24時間以内の平均疼痛強度」が、11ポイント疼痛評定尺度(0~10)で5ポイント以上と記録された日が2日以上連続していたことが確認された者。 																																																															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、長時間作用型または短時間作用型のオピオイド鎮痛薬を投与されている者。 ・ 腰痛以外に頻繁に鎮痛療法を要する以下のような慢性疾患を既往あるいは合併している者：頻発頭痛、線維筋痛、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、糖尿病性神経障害など。 																																																															
試験方法	<p>・試験方法 本治験は、1週間の前治療相、7週間の治療相、5週間の継続相、および1週間の追跡期で構成された。さらに治療相は3週間の用量漸増期と4週間の維持期で構成された。治験期間を通じて慢性腰痛に対する基礎鎮痛療法を行った。治療相の用量漸増期では、本剤5mgを開始用量とし、鎮痛効果と忍容性を確認しながら3週間かけて用量を漸増し、患者ごとに適切な用量を決定した。維持期では、用量漸増期において決定された用量で4週間反復貼付した。継続相では、維持期の最後に貼付された用量を開始用量として鎮痛効果および忍容性を考慮し用量を調整した上で5週間反復貼付した。治験薬1枚は7日間貼付した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>↓ 治験開始</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 20%;">前治療相 (1週間)</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">治療相 (7週間)</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">継続相 (5週間)</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">用量漸増期 (3週間)</td> <td colspan="1" style="text-align: center;">維持期 (4週間)</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">追跡期 (1週間)</td> </tr> <tr> <td>Visit</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Day</td> <td></td> <td>1</td> <td>8</td> <td>15</td> <td>22</td> <td>36</td> <td>50</td> <td>64</td> <td>85</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>Week</td> <td>-1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>13</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">↓ 治験終了</p> </div> <p style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">本剤5mg</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">本剤10mg</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">本剤20mg</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">本剤(用量固定)</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">本剤(用量増減可)</td> </tr> </table> </p> <p style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">3週間</td> <td style="text-align: center;">基礎鎮痛療法 (治験開始3週間以前から一定の治療計画)</td> </tr> </table> </p>		前治療相 (1週間)	治療相 (7週間)				継続相 (5週間)							用量漸増期 (3週間)			維持期 (4週間)					追跡期 (1週間)	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Day		1	8	15	22	36	50	64	85	92	Week	-1	0	1	2	3	5	7	9	12	13		本剤5mg	本剤10mg	本剤20mg	本剤(用量固定)	本剤(用量増減可)	3週間	基礎鎮痛療法 (治験開始3週間以前から一定の治療計画)
	前治療相 (1週間)	治療相 (7週間)				継続相 (5週間)																																																										
		用量漸増期 (3週間)			維持期 (4週間)					追跡期 (1週間)																																																						
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																																						
Day		1	8	15	22	36	50	64	85	92																																																						
Week	-1	0	1	2	3	5	7	9	12	13																																																						
	本剤5mg	本剤10mg	本剤20mg	本剤(用量固定)	本剤(用量増減可)																																																											
3週間	基礎鎮痛療法 (治験開始3週間以前から一定の治療計画)																																																															
主要評価項目	探索的な試験のため、設定なし。																																																															
副次評価項目	患者日誌に記録された「腰部過去24時間以内の平均疼痛強度」、等																																																															

(4) 探索的試験:用量反応
探索試験(つづき)

<結果>

有効性の結果

・患者日誌に記録された「腰部における過去 24 時間以内の平均疼痛強度」
ベースライン値は 6.17 ± 1.364 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)であったが、治験薬貼付開始後 1 週間目 (Visit 3) から緩やかに低下し、増量期終了時 (Visit 5) には 4.84 ± 1.578 、維持期終了時 (Visit 7) には 4.35 ± 1.410 、継続相終了時 (Visit 9) には 4.14 ± 1.937 を示した。



患者日誌に記録された「腰部における過去 24 時間以内の平均疼痛強度」
の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

(4) 探索的試験:用量反応
探索試験(つづき)

安全性の結果

有害事象(臨床検査値の異常を含む)は、用量漸増期 88.9%(24/27例)、維持期 81.8%(18/22例)、継続期 81.3%(13/16例)及び終了/中止後 51.9%(14/27例)に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は用量漸増期 1例(感染性腸炎・逆流性食道炎)及び維持期 2例(不眠症・うつ病及び椎間板突出 各 1例)に認められ、このうち 1例(不眠症・うつ病)は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、用量漸増期 5例(悪心・嘔吐 3例、頭痛・回転性めまい・悪心・嘔吐・動悸及び悪心・傾眠・浮動性めまい・嘔吐各 1例)、維持期 3例(接触性皮膚炎、悪心・嘔吐及び顔面腫脹 各 1例)、継続期 4例(接触性皮膚炎 3例、貧血 1例)に認められ、このうち継続期 1例(貧血)を除き、因果関係はいずれも否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、用量漸増期 85.2%(23/27例)、維持期 63.6%(14/22例)、継続期 62.5%(10/16例)及び終了/中止後 29.6%(8/27例)に認められ、主な事象は悪心(用量漸増期 18例、維持期 4例)、嘔吐(用量漸増期 10例、維持期 3例、終了/中止後 1例)、頭痛(用量漸増期 6例、維持期 5例、終了/中止後 1例)、便秘(用量漸増期 7例、維持期 2例)、浮動性めまい(用量漸増期 8例、維持期 1例)、傾眠(用量漸増期 9例)、適用部位そう痒感(用量漸増期 7例、継続期 1例)、適用部位紅斑(用量漸増期 4例、維持期 2例)、適用部位皮膚炎(用量漸増期 2例、継続期 5例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び呼吸数)及び体重について、高血圧 2例(いずれも終了/中止後)及び体重減少 2例(用量漸増期 1例、終了/中止後 1例)が有害事象として報告され、このうち高血圧 1例を除き、いずれも因果関係は否定されていない。

心電図について、臨床的上問題となる変動は認められなかった。

主観的オピオイド退薬症候スケールにより 7例にオピオイド退薬症候の発現の可能性があるとして判定されたが、いずれも症状の変化は軽度であった。

<結論>

非ステロイド性抗炎症剤で十分な除痛が得られない慢性腰痛症患者における本剤の有効性が示唆され、安全性に関しては、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象である悪心、嘔吐等が用量漸増期に多く認められたが、貼付開始初期に忍容性が認められた症例では継続貼付による特段の問題は認められなかった。

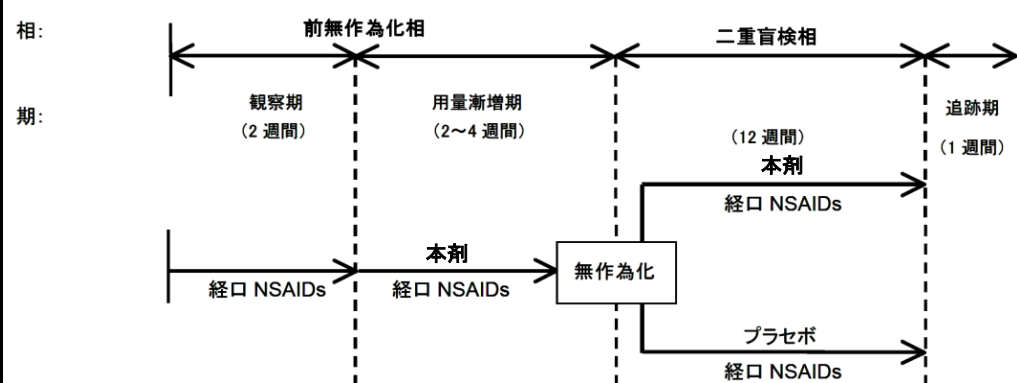
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

1. 変形性関節症日本人患者を対象とした第Ⅲ相比較試験¹⁾

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検群間比較試験
対象	日本人の変形性関節症患者(膝関節/股関節)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 歳以上の男女。 ・ Visit 1 の時点で、本試験開始前 1 年以内のX 線所見で、下記のa)、b)の2 項目が確認され、股関節または膝関節の変形性関節症と臨床的に診断された者： <ul style="list-style-type: none"> a) 骨棘形成 b) 関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像、および軟骨下嚢胞の少なくとも1 所見 ・ Visit 1、Visit 2、およびVisit 3 の時点で、「変形性関節症評価部位の過去24 時間以内の平均疼痛強度」(実施医療機関における調査)が11 ポイント疼痛評定尺度(0-10)で5ポイント以上ある者。 ・ Visit 1 の時点で変形性関節症評価部位の疼痛の程度が中等度または高度、かつ観察期のVisit 2 およびVisit 3 の時点でそれぞれVisit 1 からVisit 2 およびVisit 2 からVisit 3 までの平均した変形性関節症評価部位の疼痛の程度が中等度または高度と、患者自身および治験責任/分担医師により評価された者(0 =なし、1=軽度、2=中等度、3=高度)。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、長時間作用型または短時間作用型のオピオイド鎮痛薬を使用している者。 ・ 変形性関節症による疼痛以外に頻繁に全身作用の鎮痛薬物療法を要する以下のような慢性疾患を合併している者あるいは既往があり治験中に再発する可能性が高い者 <ul style="list-style-type: none"> : 頻発頭痛、線維筋痛、痛風、関節リウマチ、慢性腰痛、糖尿病性神経障害など ・ 治験期間中、変形性関節症評価部位に対する穿刺排液を予定している者。ただし、ヒアルロン酸ナトリウムの関節内注射の前処置としての穿刺排液は可とした。
試験方法	<p>・ 治験方法 本試験は、4~6週間の前無作為化相(2週間の観察期と2~4週間の用量漸増期)、12週間の二重盲検相、および1週間の追跡期で構成された。観察期開始時から二重盲検相最終時まで変形性関節症による疼痛に対し基礎鎮痛薬(NSAIDsの経口製剤)を投与した。</p>  <p>相: 前無作為化相 二重盲検相 追跡期</p> <p>期: 観察期(2週間) 用量漸増期(2~4週間) (12週間)本剤 (1週間)追跡期</p> <p>期間: -2W -1 0 2~4W 14~16W</p> <p>Visit: V1 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9 V10 V11</p> <p>・ 用量および投与方法 本剤5mg、10mgおよび20mgあるいはプラセボを1回1枚あたり7日間、上腕部、上部前胸部、脇下部、または上背部のいずれかに貼付した。 なお、観察期で投与したNSAIDsの経口製剤はVisit 2以降同じ承認用法・用量で、用量漸増期および二重盲検相においても継続投与した。また、変形性関節症による疼痛に対するNSAIDsの経口製剤以外の薬剤および非薬物療法についても、Visit 2以降その用法・用量や治療計画を一定とし、二重盲検相最終時まで継続した。</p>
主要評価項目	<p>二重盲検相での最初の治験薬貼付から「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間</p> <p><「鎮痛効果が不十分」と判断する基準> 基準1: 患者日誌に記録された「変形性関節症評価部位の過去24時間以内の平均疼痛強度」の値が、治験薬貼付開始日(Visit 3)前日の値に比べて二重盲検相で2ポイント以上低下していない日が3日連続した場合 基準2: 変形性関節症による疼痛のため、二重盲検相中に鎮痛療法の変更や追加が必要となった場合</p>
副次評価項目	・ 二重盲検相中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合、等

2) 比較試験 (つづき)

<結果>

有効性の結果

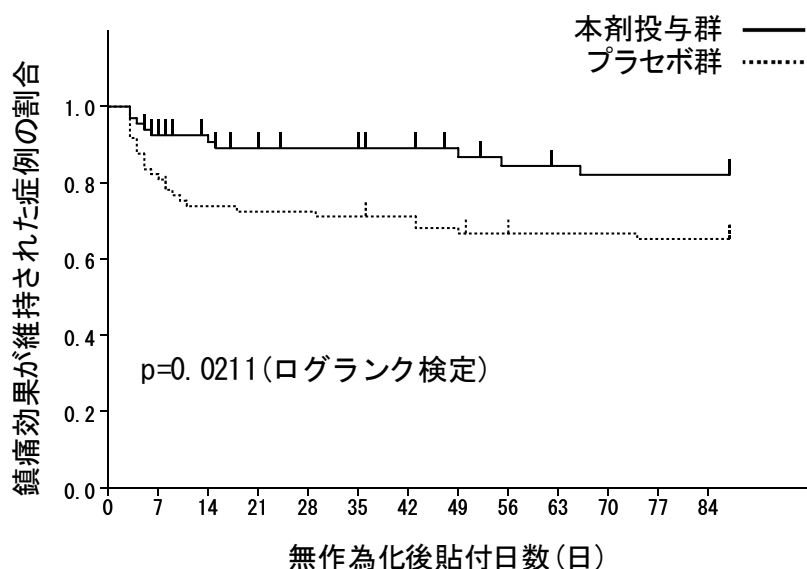
1) 主要評価項目

- ・二重盲検相での最初の治験薬貼付から「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間

プラセボ群では 25/74 例で「鎮痛効果が不十分」となり、イベントが発生するまでの期間は 14.4 ± 3.7 日 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) であった。一方、本剤投与群では 10/66 例が「鎮痛効果が不十分」となり、イベントが発生するまでの期間は 22.0 ± 7.8 日であった。

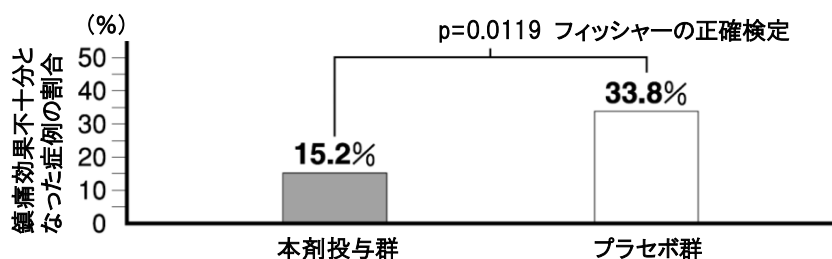
プラセボ群に比べ、本剤投与群で主要評価のイベントが発生しない患者の割合は高値に推移し、プラセボ群のほうが早期にイベントが発生していた ($p=0.0211$ 、ログランク検定)。

二重盲検相最終時 (Visit 10) までにイベントが発生しない患者の累積割合は、本剤投与群で 82.1% (71.8~92.4% : 95%信頼区間、以下同様)、プラセボ群で 65.7% (54.8~76.6%) であった。



- ・二重盲検相中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合

二重盲検相中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合は、本剤投与群で 15.2% (10/66 例)、プラセボ群で 33.8% (25/74 例) であった。「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合は本剤投与群で低く、両群間に有意差が認められた ($p=0.0119$ 、フィッシャーの正確検定)。



2) 比較試験 (つづき)

安全性の結果

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 85.6 % (155/181 例)、二重盲検相の本剤投与群 77.6% (52/67 例) 及びプラセボ群 71.6% (53/74 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止は下表のとおりであった。

死亡以外の重篤な有害事象	用量漸増期 (2 例)	腓骨骨折・骨盤骨折及び入院 各 1 例
	用量漸増期の終了/中止後 ^{a)} (1 例)	骨関節炎 1 例
	二重盲検相 ^{b)} の本剤群 (3 例)	白内障、うつ病及びメレナ*・意識レベルの低下*・脳梗塞 各 1 例
	二重盲検相 ^{b)} のプラセボ群 (1 例)	インフルエンザ
有害事象による中止 (いずれも因果関係は否定されていない)	用量漸増期 (30 例)	悪心・嘔吐 6 例、悪心 4 例、嘔吐 3 例、悪心・嘔吐・脱水 2 例、悪心・嘔吐・全身性浮腫、便秘・痔核、悪心・浮動性めまい・便秘、悪心・嘔吐・多汗症、悪心・嘔吐・頭痛・浮動性めまい、悪心・嘔吐・頭痛、悪心・食欲不振、嘔吐・異常感、傾眠・浮動性めまい・食欲不振、嘔吐・頭痛、悪心・嘔吐・異常感、悪心・浮動性めまい、嘔吐・浮動性めまい、傾眠及び異常感・口渇・嘔吐 各 1 例
	二重盲検相 ^{b)} の本剤群 (15 例)	接触性皮膚炎 3 例、悪心、嘔吐及び悪心・嘔吐 各 2 例、傾眠、便秘・胃不快感・頭痛、胃炎、浮動性めまい、適用部位湿疹及びメレナ・意識レベルの低下 各 1 例
	二重盲検相 ^{b)} のプラセボ群 (3 例)	高血圧、うつ病及び上腹部痛 各 1 例

*: 死亡以外の重篤な有害事象のうち、因果関係が否定されていない有害事象

a) 二重盲検相非移行症例、b) 二重盲検相終了/中止後 (本剤剥離後) 30 日間に発現した事象を含む

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 79.0% (143/181 例)、二重盲検相 (終了/中止後を含む) の本剤投与群 62.7% (42/67 例) 及びプラセボ群 36.5% (27/74 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	用量漸増期	用量漸増期の終了/中止後 ^{a)}	二重盲検相 ^{b)}	
			本剤群	プラセボ群
評価例数	181	40	67	74
すべての有害事象	155 (85.6)	14 (35.0)	54 (80.6)	54 (73.0)
因果関係が否定されていない有害事象	143 (79.0)	6 (15.0)	42 (62.7)	27 (36.5)
悪心	92 (50.8)	1 (2.5)	14 (20.9)	9 (12.2)
便秘	51 (28.2)	1 (2.5)	7 (10.4)	1 (1.4)
嘔吐	50 (27.6)	1 (2.5)	12 (17.9)	0
傾眠	43 (23.8)	0	3 (4.5)	0
浮動性めまい	27 (14.9)	0	4 (6.0)	1 (1.4)
適用部位そう痒感	27 (14.9)	0	10 (14.9)	7 (9.5)
適用部位紅斑	4 (2.2)	0	8 (11.9)	3 (4.1)

有害事象発現例数 (発現率)

a) 二重盲検相非移行症例、b) 二重盲検相終了/中止後 (本剤剥離後) 30 日間に発現した事象を含む

2) 比較試験（つづき）

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）及び体重について、高血圧 4 例（用量漸増期 2 例、二重盲検相のプラセボ群 2 例）、体重増加 1 例（用量漸増期）、体重減少 3 例（二重盲検相の本剤投与群）が有害事象として報告され、このうち高血圧 2 例（用量漸増期 1 例、二重盲検相のプラセボ群 1 例）、体重増加 1 例（用量漸増期）及び体重減少 2 例（二重盲検相の本剤投与群）は因果関係が否定されていない。

心電図について、心電図 QT 延長 9 例（用量漸増期の終了/中止後 3 例、二重盲検相の本剤投与群 1 例及びプラセボ群 5 例）、第一度房室ブロック 1 例（二重盲検相の本剤投与群が有害事象として報告され、このうち第一度房室ブロック 1 例（二重盲検相の本剤投与群）は因果関係が否定されていない。

主観的オピオイド退薬症候スケールにより 7 例（用量漸増期の終了/中止後 4 例、二重盲検相の本剤投与群 2 例及びプラセボ群 1 例）にオピオイド退薬症候の発現の可能性があるかと判定されたが、いずれも症状の変化は軽度で速やかに消失した。

<結論>

本剤 5～20mg の 1 回 7 日間貼付は、非ステロイド性抗炎症薬の経口製剤により十分な鎮痛効果が得られない股関節又は膝関節の変形性関節症による中等度～高度の疼痛に対して有効であることが検証された。また、本剤の安全性には大きな問題がないと考えられたが、 μ オピオイド作動性に関連する有害事象の発現には、特に貼付初期に注意する必要があることが示唆された。

2) 比較試験 (つづき)

2. 慢性腰痛日本人患者を対象とする第Ⅲ相比較試験²⁾

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検群間比較試験
対象	日本人の慢性腰痛症患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上の男女。 ・ Visit 1の時点で、非悪性疼痛病因を伴う腰痛と臨床的に診断されてから4週間以上経過している者(可能性のある病因として、椎間板疾患、神経根絞扼、脊椎すべり症、変形性脊椎症に関連する病態、その他それに類似する非悪性の病態など)。 ・ Visit 1、Visit 2、およびVisit 3の時点で、「腰部における過去24時間以内の平均疼痛強度」(実施医療機関における調査)が11ポイント疼痛評定尺度(0-10)で5ポイント以上ある者。 ・ Visit 1の時点で腰部における疼痛の程度が中等度または高度、かつ観察期のVisit 2およびVisit 3の時点でそれぞれVisit 1からVisit 2およびVisit 2からVisit 3までの平均した腰部における疼痛の程度が中等度または高度と、患者自身および治験責任/分担医師により評価された者(0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度)。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、長時間作用型または短時間作用型のオピオイド鎮痛薬を使用している者。 ・ 腰痛以外に頻繁に全身作用の鎮痛薬物療法を要する以下のような慢性疾患を合併している者あるいは既往があり治験中に再発する可能性が高い者 :頻発頭痛、線維筋痛、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、糖尿病性神経障害など。
試験方法	<p>・ 治験方法 本試験は、4~6週間の前無作為化相(2週間の観察期と2~4週間の用量漸増期)、12週間の二重盲検相、および1週間の追跡期で構成された。観察期開始時から二重盲検相最終時まで慢性腰痛症に対し基礎鎮痛薬(NSAIDsの経口製剤)を投与した。</p> <p>相: 前無作為化相 (観察期 2週間, 用量漸増期 2~4週間), 二重盲検相 (12週間), 追跡期 (1週間)</p> <p>期: 観察期 (2週間), 用量漸増期 (2~4週間), 二重盲検相 (12週間), 追跡期 (1週間)</p> <p>期間: -2W, -1, 0, 2~4W, 14~16W</p> <p>Visit: V1, V2, V3, V4, V5, V6, V7, V8, V9, V10, V11</p> <p>・ 用量および投与方法 本剤5mg、10mgおよび20mgあるいはプラセボを1回1枚あたり7日間、上腕部、上部前胸部、脇下部、または上背部のいずれかに貼付した。 なお、観察期で投与したNSAIDsの経口製剤はVisit 2以降同じ承認用法・用量で、用量漸増期および二重盲検相においても継続投与した。また、腰痛に対するNSAIDsの経口製剤以外の薬剤および非薬物療法についても、Visit 2以降その用法・用量や治療計画を一定とし、二重盲検相最終時まで継続した。</p>
主要評価項目	<p>二重盲検相での最初の治験薬貼付から「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間</p> <p><「鎮痛効果が不十分」と判断する基準> 基準1: 患者日誌に記録された「腰部における過去24時間以内の平均疼痛強度」の値が、治験薬貼付開始日(Visit 3)前日の値に比べて二重盲検相で2ポイント以上低下していない日が3日連続した場合 基準2: 腰痛のため、二重盲検相中に鎮痛療法の変更や追加が必要となった場合</p>
副次評価項目	・ 二重盲検相中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合、等

2) 比較試験 (つづき)

<結果>

有効性の結果

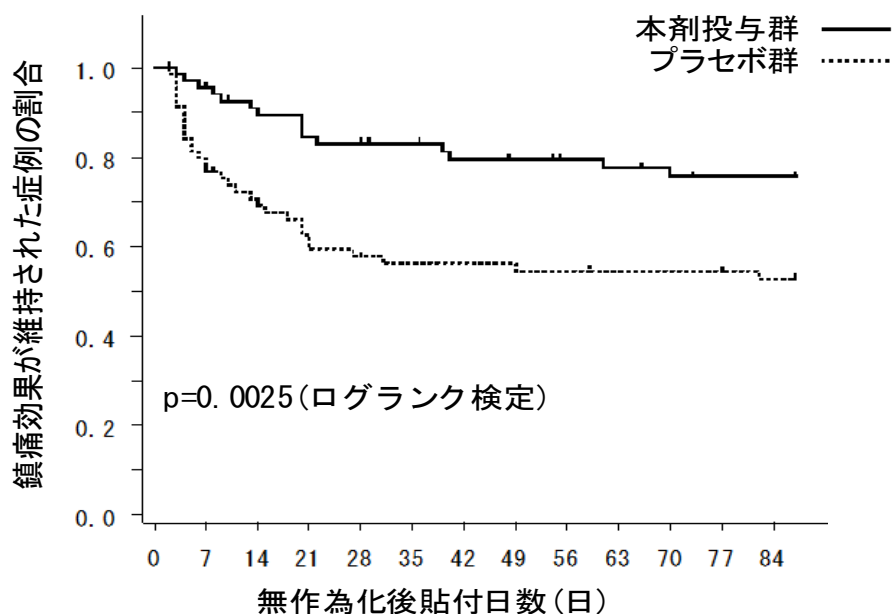
1) 主要評価項目

・二重盲検相での最初の治験薬貼付から「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間

プラセボ群では 31/69 例で「鎮痛効果が不十分」となり、イベントが発生するまでの期間は 13.8 ± 3.0 日 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) であった。一方、本剤投与群では 15/69 例が「鎮痛効果が不十分」となり、イベントが発生するまでの期間は 23.3 ± 5.3 日であった。

プラセボ群に比べ、本剤投与群で主要評価のイベントが発生しない患者の割合は高値に推移し、プラセボ群のほうが早期にイベントが発生していた ($p=0.0025$ 、ログランク検定)。

二重盲検相最終時 (Visit 10) までにイベントが発生しない患者の累積割合は、本剤投与群で 75.6% (64.8~86.5% : 95%信頼区間、以下同様)、プラセボ群で 52.8% (40.6~65.0%) であった。



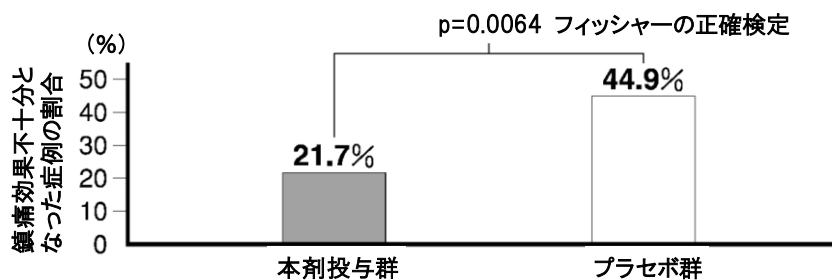
主要評価のイベントが発生しない患者の割合の経時的推移

2) 副次的評価項目

・二重盲検相中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合

二重盲検相中に、「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合は、本剤投与群で 21.7% (15/69 例)、プラセボ群で 44.9% (31/69 例) であった。

「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合は本剤投与群で低く、両群間に有意差が認められた ($p=0.0064$ 、フィッシャーの正確検定)。



2) 比較試験 (つづき)

安全性の結果

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 89.7% (166/185 例)、二重盲検相 (終了/中止後を含む) の本剤投与群 82.6% (57/69 例) 及びプラセボ群 63.8% (44/69 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止は下表のとおりであった。

死亡以外の重篤な有害事象	用量漸増期 (1 例)	嘔吐*1 例
	用量漸増期の終了/中止後 ^{a)} (1 例)	椎間板突出 1 例
	二重盲検相 ^{b)} のプラセボ群 (2 例)	網膜剥離及び良性前立腺肥大症 各 1 例
有害事象による中止 (1 例 ^{c)} を除き、いずれも因果関係は否定されていない)	用量漸増期 (35 例)	悪心・嘔吐 7 例、悪心・浮動性めまい 6 例、嘔吐 3 例、悪心 2 例、悪心・浮動性めまい・多汗症、悪心・嘔吐・頭痛・回転性めまい、悪心・嘔吐・浮動性めまい・食欲不振・上腹部痛、適用部位そう痒感、悪心・傾眠・不快気分、悪心・嘔吐・下痢・頭痛・動悸・多汗症、頭痛、食欲減退・悪心・嘔吐、悪心・嘔吐・発熱・頭痛・浮動性めまい・適用部位そう痒感、悪心・嘔吐・傾眠・排尿困難・浮動性めまい、悪心・嘔吐・回転性めまい、悪心・嘔吐・便秘・尿閉・浮動性めまい、悪心・回転性めまい、悪心・頭痛、傾眠、悪心・傾眠・浮動性めまい・食欲不振及び悪心・嘔吐・食欲不振 各 1 例
	二重盲検相 ^{b)} の本剤群 (14 例)	接触性皮膚炎 5 例、悪心 2 例、悪心・接触性皮膚炎・回転性めまい、悪心・嘔吐、頭痛、上腹部痛・浮動性めまい、悪心・浮動性めまい、傾眠及び胃腸炎 各 1 例
	二重盲検相 ^{b)} のプラセボ群 (4 例)	無力症・便秘・食欲不振・浮動性めまい・不安、感情障害、不眠症・便秘・食欲不振・体重減少及び下痢 各 1 例

*: 死亡以外の重篤な有害事象のうち、因果関係が否定されていない有害事象

a) 二重盲検相非移行症例、b) 二重盲検相終了/中止後 (本剤剥離後) 30 日間に発現した事象を含む

c) 有害事象による中止のうち、二重盲検相の本剤群 1 例 (胃腸炎) は因果関係が否定されている

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 88.1% (163/185 例)、用量漸増期の終了/中止後 23.4% (11/47 例)、二重盲検相 (終了/中止後を含む) の本剤投与群 66.7% (46/69 例) 及びプラセボ群 36.2% (25/69 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	用量漸増期	用量漸増期の 終了/中止後 ^{a)}	二重盲検相 ^{b)}	
			本剤群	プラセボ群
評価例数	185	47	69	69
すべての有害事象	166 (89.7)	14 (29.8)	59 (85.5)	44 (63.8)
因果関係が否定されていない有害事象	163 (88.1)	11 (23.4)	46 (66.7)	25 (36.2)
悪心	117 (63.2)	1 (2.1)	12 (17.4)	4 (5.8)
便秘	49 (26.5)	1 (2.1)	6 (8.7)	1 (1.4)
嘔吐	55 (29.7)	1 (2.1)	7 (10.1)	2 (2.9)
傾眠	55 (29.7)	0	4 (5.8)	1 (1.4)
浮動性めまい	37 (20.0)	0	4 (5.8)	1 (1.4)
適用部位そう痒感	27 (14.6)	0	10 (14.5)	6 (8.7)
適用部位紅斑	11 (5.9)	0	7 (10.1)	1 (1.4)
接触性皮膚炎	2 (1.1)	0	7 (10.1)	0

有害事象発現例数 (発現率)

a) 二重盲検相非移行症例、b) 二重盲検相終了/中止後 (本剤剥離後) 30 日間に発現した事象を含む

2) 比較試験（つづき）

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）及び体重について、高血圧 2 例（用量漸増期）、血圧上昇 3 例（用量漸増期の終了/中止後 1 例、二重盲検相の本剤投与群 2 例）、血圧低下 1 例（二重盲検相<終了/中止後を含む>のプラセボ群）、呼吸数増加 1 例（用量漸増期）、体重増加 1 例（用量漸増期）、体重減少 7 例（用量漸増期の終了/中止後 1 例、二重盲検相<終了/中止後を含む>の本剤投与群 5 例及びプラセボ群 1 例）が認められ、このうち高血圧 1 例（用量漸増期）、血圧上昇 2 例（用量漸増期 1 例、二重盲検相の本剤投与群 1 例）、血圧低下 1 例（二重盲検相<終了/中止後を含む>のプラセボ群）、呼吸数増加 1 例（用量漸増期）、体重減少 5 例（用量漸増期の終了/中止後 1 例、二重盲検相の本剤投与群 3 例及びプラセボ群 1 例）は因果関係が否定されていない。

心電図について、心電図 QT 延長 2 例（二重盲検相の本剤投与群 1 例及びプラセボ群 1 例）、左脚ブロック 1 例（二重盲検相のプラセボ群）が有害事象として報告され、このうち心電図 QT 延長 1 例（二重盲検相のプラセボ群）は因果関係が否定されていない。

主観的オピオイド退薬症候スケールにより 23 例（用量漸増期の終了/中止後 8 例、二重盲検相の本剤投与群 10 例及びプラセボ群 5 例）にオピオイド退薬症候の発現の可能性があると判定されたが、いずれも症状の変化は軽度で速やかに消失した。

<結論>

本剤 5～20mg の 1 回 7 日間貼付は、非ステロイド性抗炎症薬の経口製剤により十分な鎮痛効果が得られない中等度～高度の疼痛を有する慢性腰痛患者に対して有効であることが検証された。また、本剤の安全性には大きな問題がないと考えられたが、 μ オピオイド作動性に関連する有害事象の発現には、特に貼付初期に注意する必要があることが示唆された。

3) 安全性試験

1. 変形性関節症日本人患者を対象とする長期投与試験⁶⁾

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験、用量漸増法
対象	日本人の変形性関節症患者(膝関節/股関節)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 40歳以上の男女。 Visit 1の時点で、本試験開始前1年以内のX線所見で下記のa)、b)の2項目が確認され、股関節または膝関節の変形性関節症と臨床的に診断された者。 <ul style="list-style-type: none"> a) 骨棘形成 b) 関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像、および軟骨下嚢胞の少なくとも1所見 Visit 1、Visit 2、およびVisit 3の時点で、「変形性関節症評価部位の過去24時間以内の平均疼痛強度」(実施医療機関における調査)が11ポイント疼痛評定尺度(0-10)で5ポイント以上ある者。 Visit 1の時点で変形性関節症評価部位の疼痛の程度が中等度または高度、かつVisit 2およびVisit 3の時点でそれぞれVisit 1からVisit 2およびVisit 2からVisit 3までの平均した変形性関節症評価部位の疼痛の程度が中等度または高度と、患者自身および治験責任/分担医師により評価された者(0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度)。
主な除外基準	現在、長時間作用型または短時間作用型のオピオイド鎮痛薬を使用している者。
試験方法	<p>・試験方法 貼付期間は50~52週間(用量漸増期:2~4週間、継続期:48週間)とし、治験薬を貼付しない観察期2週間および追跡期1週間を含めた53~55週間を観察期間とした。</p> <p>相: 前治療相 治療相</p> <p>期: 観察期 (2週間) 用量漸増期 (2~4週間) 継続期 (48週間) 追跡期 (1週間)</p> <p>期間: -2 w -1 w 0 2~4 w 50~52 w</p> <p>Visit V1 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8~V18 V19 V20</p> <p>・用量および投与方法 本剤5mg、10mgおよび20mgを1回1枚あたり7日間、上腕部、上部前胸部、脇下部、または上背部のいずれかに貼付した。 また、NSAIDsの経口製剤を、承認用法・用量でVisit 1から本剤貼付終了/中止まで投与した。なお、オピオイド含有薬や、本剤との併用により有害事象を引き起こす可能性が高いと考えられる薬剤および非薬物療法は継続期終了まで禁止した。</p>
主要評価項目	<p>(1) 有効性 継続期中の「変形性関節症評価部位の過去24時間以内の平均疼痛強度」、等</p> <p>(2) 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図、診察(他覚所見)、主観的オピオイド退薬症候スケールおよび精神依存性調査</p>

3) 安全性試験 (つづき)

<結果>

1) 有効性

- ・ 継続期中に実施医療機関で調査された「変形性関節症評価部位の過去 24 時間以内の平均疼痛強度」

「変形性関節症評価部位の過去 24 時間以内の平均疼痛強度」のベースライン値は 6.5 ± 1.2 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であったが、用量漸増期完了時 (Visit 7) には 4.1 ± 1.5 まで低下し、十分な鎮痛効果が確認された。その後、継続期移行後 12 週時 (Visit 10) では 3.2 ± 1.6 、継続期移行後 24 週時 (Visit 13) では 2.7 ± 1.5 、継続期移行後 36 週時 (Visit 16) では 2.6 ± 1.4 、継続期完了時 (Visit 19) では 2.5 ± 1.8 となり、持続した鎮痛効果を認めた。中止時の患者も含めた治験最終時では 3.2 ± 2.0 を示した。

非ステロイド性抗炎症薬の経口製剤を服用できなかった患者の「変形性関節症評価部位の過去 24 時間以内の平均疼痛強度」は、FAS と同様の推移を示した。

実施医療機関で調査された「変形性関節症評価部位の過去 24 時間以内の平均疼痛強度」

	ベースライン Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	用量漸増期 完了時	Visit 8
N	150	150	70	31	150	129
平均値	6.5	5.5	6.0	5.1	4.1	3.7
SD	1.2	1.7	1.7	2.0	1.5	1.6
中央値	6.0	6.0	6.0	5.0	4.0	3.0
最小値～最大値	5～9	2～9	1～9	1～9	0～8	0～7
	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14
N	118	105	93	91	89	85
平均値	3.4	3.2	3.1	2.7	2.7	2.5
SD	1.7	1.6	1.6	1.5	1.5	1.3
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0
最小値～最大値	0～9	1～9	0～8	0～6	0～8	0～6
	Visit 15	Visit 16	Visit 17	Visit 18	継続期完了時	治験最終時
N	81	80	79	76	75	148
平均値	2.6	2.6	2.5	2.4	2.5	3.2
SD	1.5	1.4	1.5	1.5	1.8	2.0
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0
最小値～最大値	0～6	0～6	0～6	0～7	0～8	0～9

2) 安全性

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 77.2% (142/184 例)、継続期 98.7% (148/150 例)、終了/中止後 26.1% (48/184 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止は下表のとおりであった。

死亡以外の重篤な有害事象	用量漸増期 (3 例)	腰部脊椎管狭窄、白内障及び骨関節炎* 各 1 例
	継続期 (14 例)	関節痛 2 例、吐血、不安障害、静脈瘤、悪心*・嘔吐*・浮動性めまい*、再発肝臓悪性新生物、挫傷・手首関節骨折・転倒、口腔内の外骨性隆起・先天性舌小帯短縮症、骨関節炎、白内障、貧血*・肺炎*・喘息*、胃腸炎及び嘔吐 各 1 例
有害事象による中止 (いずれも因果関係は否定されていない)	用量漸増期 (20 例)	悪心・嘔吐 4 例、悪心、嘔吐、悪心・浮動性めまい及び適用部位紅斑 各 2 例、便秘・傾眠・食欲減退、心室性期外収縮・浮動性めまい・息詰まり・便秘・頭痛、傾眠・筋骨格硬直・悪心、倦怠感・悪心・排尿困難、関節滲出液、悪心・嘔吐・傾眠、動悸・悪寒・浮動性めまい及び骨関節炎 各 1 例
	継続期 (53 例)	接触性皮炎 7 例、悪心 6 例、適用部位そう痒感・適用部位紅斑 5 例、適用部位そう痒感・接触性皮炎 4 例、適用部位そう痒感 2 例、胸部不快感・不安・異物感・息詰まり・不眠症、心電図 QT 延長、適用部位びらん・適用部位そう痒感、適用部位びらん、適用部位刺激感・適用部位そう痒感、適用部位紅斑・熱射病、頭痛・悪心、悪心・嘔吐・心電図 QT 延長、悪心・便秘、悪心・接触性皮炎、浮動性めまい、悪心・嘔吐、適用部位紅斑・適用部位小水疱・適用部位丘疹・適用部位熱感、気分変動・悪心・食欲減退、末梢性浮腫、適用部位そう痒感・適用部位紅斑・悪心・嘔吐・適用部位びらん、傾眠・倦怠感・適用部位そう痒感、浮動性めまい・傾眠・悪心、悪心・嘔吐・浮動性めまい、体重減少、便秘、嘔吐、適用部位紅斑・適用部位小水疱、適用部位紅斑、食欲不振、適用部位紅斑・適用部位そう痒感・便秘・息詰まり・振戦、無力症、悪心・便秘及び貧血・肺炎・喘息 各 1 例

*: 死亡以外の重篤な有害事象のうち、因果関係が否定されていない有害事象

3) 安全性試験 (つづき)

因果関係が否定されていない有害事象は、用量漸増期 69.6% (128/184 例)、継続期 90.0% (135/150 例)、終了/中止後 15.2% (28/184 例) に認められ、主な事象は悪心 (用量漸増期 72 例、継続期 58 例、終了/中止後 1 例)、便秘 (用量漸増期 43 例、継続期 27 例)、傾眠 (用量漸増期 42 例、継続期 16 例)、嘔吐 (用量漸増期 38 例、継続期 33 例)、浮動性めまい (用量漸増期 27 例、継続期 6 例、終了/中止後 1 例)、適用部位そう痒感 (用量漸増期 18 例、継続期 67 例、終了/中止後 1 例)、適用部位紅斑 (用量漸増期 3 例、継続期 45 例)、接触性皮膚炎 (継続期 27 例)、体重減少 (用量漸増期 1 例、継続期 25 例、終了/中止後 2 例)、食欲不振 (用量漸増期 5 例、継続期 15 例、終了/中止後 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び呼吸数) 及び体重について、高血圧 6 例 (用量漸増期 1 例、継続期 4 例、終了/中止後 1 例)、血圧上昇 1 例 (継続期)、血圧低下 2 例 (用量漸増期 1 例、継続期 1 例)、体重減少 (用量漸増期 1 例、継続期 32 例、終了/中止後 3 例) が有害事象として報告され、このうち血圧低下 1 例 (継続期)、体重減少 26 例 (用量漸増期 1 例、継続期 25 例) は因果関係が否定されていない。

心電図について、心電図 QT 延長 8 例 (いずれも継続期)、心室性期外収縮 1 例 (用量漸増期)、心房細動 1 例 (継続期)、第一度房室ブロック 1 例 (継続期)、洞性徐脈 1 例 (継続期)、心電図異常 T 波 1 例 (継続期) が有害事象として報告され、このうち心電図 QT 延長 6 例 (いずれも継続期)、心室性期外収縮 1 例 (用量漸増期)、心房細動 1 例 (継続期)、第一度房室ブロック 1 例 (継続期)、心不全 (継続期)、洞性徐脈 1 例 (継続期)、心電図異常 T 波 1 例 (継続期) は因果関係が否定されていない。

主観的オピオイド退薬症候スケールにより 9 例にオピオイド退薬症候の発現の可能性があると判定されたが、いずれも症状の変化は軽度で速やかに消失し、また一部の症例を対象に実施された精神依存性調査により精神依存の発現の可能性があると判定された症例は認められなかった。

<結論>

非ステロイド性抗炎症剤の投与により十分な除痛が得られない又は非ステロイド性抗炎症剤に忍容性がなく十分な除痛が得られない変形性関節症患者に本剤を長期投与したとき、持続的な鎮痛効果が期待でき、安全性に大きな問題はないと考えられた。

3) 安全性試験 (つづき) | 2. 慢性腰痛日本人患者を対象とする長期投与試験⁷⁾

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験、用量漸増法
対象	日本人の慢性腰痛患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上の男女。 ・ Visit 1の時点で、非悪性疼痛病因を伴う腰痛と臨床的に診断されてから4週間以上経過している者(可能性のある病因として、椎間板疾患、神経根絞扼、脊椎すべり症、変形性脊椎症に関連する病態、その他それに類似する非悪性の病態など)。 ・ Visit 1、Visit 2、およびVisit 3の時点で、「腰部における過去24時間以内の平均疼痛強度」(実施医療機関における調査)が11ポイント疼痛評定尺度(0-10)で5ポイント以上ある者。 ・ Visit 1の時点で腰部における疼痛の程度が中等度または高度、かつVisit 2およびVisit 3の時点でそれぞれVisit 1からVisit 2およびVisit 2からVisit 3までの平均した腰部における疼痛の程度が中等度または高度と、患者自身および治験責任/分担医師により評価された者(0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度)。
主な除外基準	・ 現在、長時間作用型または短時間作用型のオピオイド鎮痛薬を使用している者。
試験方法	<p>・ 試験方法 本試験は、2週間の前治療相(観察期)、50~52週間の治療相(2~4週間の用量漸増期と48週間の継続期)および1週間の追跡期で構成された。</p> <p>相: 前治療相 治療相</p> <p>期: 観察期 (2週間) 用量漸増期 (2~4週間) 継続期 (48週間) 追跡期 (1週間)</p> <p>期間: -2 w -1 w 0 2~4 w 50~52 w</p> <p>Visit V1 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8~V18 V19 V20</p> <p>・ 用量および投与方法 本剤5mg、10mgおよび20mgを1回1枚あたり7日間、上腕部、上部前胸部、脇下部、または上背部のいずれかに貼付した。 また、NSAIDsの経口製剤を、承認用法・用量でVisit 1から本剤貼付終了/中止まで投与した。なお、オピオイド含有薬や、本剤との併用により有害事象を引き起こす可能性が高いと考えられる薬剤および非薬物療法は継続期終了まで禁止した。</p>
主要評価項目	<p>(1) 有効性 継続期中の「腰部における過去24時間以内の平均疼痛強度」、等</p> <p>(2) 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図、他覚所見(診察)、主観的オピオイド退薬症候スケールおよび精神依存性調査</p>

3) 安全性試験 (つづき)

<結果>

1) 有効性

・継続期中に実施医療機関で調査された「腰部における過去 24 時間以内の平均疼痛強度」

「腰部における過去 24 時間以内の平均疼痛強度」のベースライン値は 6.6 ± 1.1 (平均値±標準偏差、以下同様) であったが、用量漸増期完了時 (Visit 7) には 3.8 ± 1.5 まで低下し、十分な鎮痛効果が確認された。その後、継続期移行後 12 週時 (Visit 10) では 3.4 ± 2.0 、継続期移行後 24 週時 (Visit 13) では 3.0 ± 1.9 、継続期移行後 36 週時 (Visit 16) では 2.9 ± 1.9 、継続期完了時 (Visit 19) では 2.6 ± 1.8 となり、持続した鎮痛効果が認められた。中止時の患者も含めた治験最終時では 3.1 ± 2.1 を示した。

非ステロイド性抗炎症薬の経口製剤を服用できなかった患者の「腰部における過去 24 時間以内の平均疼痛強度」は、FAS と同様の推移を示した。

実施医療機関で調査された「腰部における過去 24 時間以内の平均疼痛強度」

	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	用量漸増期 完了時	Visit 8
N	141	141	78	45	141	122
平均値	6.6	5.3	5.5	4.7	3.8	3.5
SD	1.1	1.6	1.6	1.5	1.5	1.8
中央値	7.0	5.0	6.0	5.0	4.0	3.0
最小値~最大値	5~9	2~9	1~9	2~8	0~7	0~8
	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14
N	110	102	97	96	89	87
平均値	3.3	3.4	3.3	3.2	3.0	3.0
SD	1.9	2.0	1.9	2.0	1.9	1.8
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
最小値~最大値	0~8	1~9	0~7	0~9	0~8	0~8
	Visit 15	Visit 16	Visit 17	Visit 18	継続期完了時	治験最終時
N	83	81	78	77	77	138
平均値	2.9	2.9	2.9	2.7	2.6	3.1
SD	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8	2.1
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0
最小値~最大値	0~8	0~8	0~8	0~8	0~9	0~9

2) 安全性

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、用量漸増期 85.9% (171/199 例)、継続期 95.2% (138/145 例)、中止/終了後 21.1% (42/199 例) に認められた。死亡例は継続期 1 例 (心臓死^{*}) に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止は下表のとおりであった。

※47 歳男性の腰椎椎間板ヘルニア患者で、本剤 20mg が至適用量と決定された後、継続期移行後 9 日目 (本剤貼付開始後 30 日目) に死亡した。検死の結果、心臓死が疑われたが、警察から得た口頭による情報であり、詳細情報は入手困難であった。また、当該有害事象発現以前の臨床検査、バイタルサイン及び心電図において異常は認められていなかった。

死亡以外の重篤な有害事象	用量漸増期 (4 例)	骨盤骨折、嘔吐*、意識消失*、転倒*及び倦怠感*・流涙増加* 各 1 例
	継続期 (12 例)	骨関節炎 2 例、腰部脊椎管狭窄、大腸穿孔、脊椎分離、憩室炎、頸動脈狭窄、挫傷・鼻出血・転倒、好酸球性肺炎*、糖尿病性網膜症*、急性腎不全・脱水*及び脳梗塞・肺炎 各 1 例
	中止/終了後 (2 例)	肺の悪性新生物*、骨関節炎
有害事象による中止 (いずれも因果関係は否定されていない)	用量漸増期 (41 例)	悪心・嘔吐 8 例、悪心 7 例、悪心・嘔吐・悪寒・傾眠・回転性めまい、嘔吐・悪心・回転性めまい、悪心・嘔吐・便秘・浮動性めまい・頭痛、悪心・嘔吐・胃炎・食欲不振・便秘・傾眠・頭痛、悪心・嘔吐・体重減少、胃腸障害、悪心・浮動性めまい、悪心・嘔吐・脱水・浮動性めまい、悪心・食欲不振・傾眠、食欲不振・便秘、悪心・嘔吐・発熱、嘔吐・傾眠、悪心・多汗症・傾眠・振戦、悪心・傾眠・倦怠感、悪心・嘔吐・便秘・冷感・ほてり、便秘、傾眠・徐脈・不整脈・眼瞼浮腫、悪心・血中リン減少、悪心・便秘・頭痛・傾眠、悪心・浮動性めまい・傾眠、嘔吐・浮動性めまい・傾眠、悪心・嘔吐・上腹部痛、悪心・嘔吐・口渇・動悸・浮動性めまい、浮動性めまい・傾眠、嘔吐及び倦怠感 各 1 例
	継続期 (48 例)	接触性皮膚炎 8 例、悪心 7 例、悪心・嘔吐及び適用部位紅斑 各 3 例、浮動性めまい及び食欲減退・倦怠感 各 2 例、適用部位そう痒感・接触性皮膚炎、接触性皮膚炎・嘔吐、適用部位そう痒感・適用部位紅斑・適用部位変色、異常感、下痢、適用部位そう痒感・適用部位小水疱、悪心・接触性皮膚炎、悪心・適用部位そう痒感・そう痒症、倦怠感、悪心・便秘、悪心・適用部位湿疹、傾眠・適用部位そう痒感、悪心・嘔吐・浮動性めまい、悪心・嘔吐・適用部位湿疹、便秘、背部痛・うつ病、落ち着きのなさ、不安、適用部位そう痒感・適用部位紅斑、悪心・傾眠・回転性めまい・接触性皮膚炎、胸部不快感・動悸、好酸球性肺炎及び心臓死 各 1 例

*: 死亡以外の重篤な有害事象のうち、因果関係が否定されていない有害事象

3) 安全性試験 (つづき)

因果関係が否定されていない有害事象は、用量漸増期 81.9% (163/199 例)、継続期 84.8% (123/145 例)、中止/終了後 17.6% (35/199 例) に認められ、主な有害事象は悪心 (用量漸増期 110 例、継続期 50 例、終了/中止後 3 例)、傾眠 (用量漸増期 71 例、継続期 11 例)、嘔吐 (用量漸増期 51 例、継続期 30 例)、便秘 (用量漸増期 40 例、継続期 32 例、中止/終了時 1 例)、適用部位そう痒感 (用量漸増期 39 例、継続期 27 例)、浮動性めまい (用量漸増期 25 例、継続期 16 例)、頭痛 (用量漸増期 25 例、継続期 11 例、終了/中止後 1 例)、適用部位紅斑 (用量漸増期 5 例、継続期 29 例)、接触性皮膚炎 (用量漸増期 6 例、継続期 17 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び呼吸数) 及び体重について、拡張期血圧上昇 1 例 (用量漸増期)、血圧上昇 1 例 (終了/中止後)、体重減少 20 例 (用量漸増期 1 例、継続期 18 例、終了/中止後 1 例) が有害事象として報告され、このうち血圧上昇 1 例 (終了/中止後)、体重減少 10 例 (用量漸増期 1 例、継続期 8 例、終了/中止後 1 例) は因果関係が否定されていない。

心電図について、心電図 QT 延長 7 例 (継続期 6 例、終了/中止後 1 例)、動悸 7 例 (用量漸増期 1 例、継続期 6 例)、不整脈 2 例 (いずれも用量漸増期)、心房細動 1 例 (継続期)、心電図異常 1 例 (継続期) が有害事象として報告され、このうち心電図 QT 延長 2 例 (継続期 1 例、終了/中止後 1 例)、不整脈 2 例 (いずれも用量漸増期)、心房細動 1 例 (継続期) は因果関係が否定されていない。

主観的オピオイド退薬症候スケールにより 35 例にオピオイド退薬症候の発現の可能性があると判定されたが、いずれも症状の変化は軽度で速やかに消失し、また一部の症例を対象に実施された精神依存性調査により精神依存の発現の可能性があると判定された症例は認められなかった。

<結論>

非ステロイド性抗炎症剤で十分な除痛が得られない又は非ステロイド性抗炎症剤に忍容性がなく十分な除痛が得られない慢性腰痛症患者に本剤を長期投与したとき、持続的な鎮痛効果が期待でき、安全性に大きな問題はないと考えられた。

- | | |
|---|--------------|
| 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） | 特定使用成績調査を実施中 |
| 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

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

中枢性鎮痛剤（エプタゾンシン臭化水素酸塩、酒石酸ブトルファノール、ペンタゾシン、モルヒネ塩酸塩水和物等）

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

受容体結合試験の結果、ブプレノルフィン⁸⁾はヒト組み換え μ （ミュー）オピオイド受容体に対して $K_i=0.16\text{nM}$ 、 κ （カッパ）オピオイド受容体に対して $K_i=0.06\text{nM}$ 、 δ （デルタ）オピオイド受容体に対して $K_i=1.79\text{nM}$ 及び ORL-1（オピオイド受容体様 1）受容体に対して $K_i=15.44\text{nM}$ の親和性を示した。また、機能活性試験の結果、ブプレノルフィン⁸⁾はヒト組み換え μ オピオイド受容体に対して $EC_{50}=0.76\text{nM}$ 、 κ オピオイド受容体に対して $EC_{50}>20,000\text{nM}$ 、 δ オピオイド受容体に対して $EC_{50}=52,458\text{nM}$ 及び ORL-1 受容体に対して $EC_{50}=67\text{nM}$ の効力を示した⁸⁾。

これらの結果から、ブプレノルフィンは μ オピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ブプレノルフィンは、マウス、ラット及びウサギにおいて、化学刺激、熱刺激、圧刺激、電気刺激を侵害刺激として用いたいずれの試験においても、モルヒネより強く、かつ長い鎮痛効果を示した⁹⁾。

また、ラットにおいて、神経因性疼痛に強力な鎮痛作用を示した¹⁰⁾。

試験名		動物	経路	ED ₅₀ (95%信頼区間) (mg/kg)	
				ブプレノルフィン	モルヒネ
化学刺激	酢酸ライジング試験	マウス	皮下	0.0085 (0.005~0.014)	1.8 (0.92~3.5)
			静脈内	0.0053 (0.003~0.0093)	0.24 (0.15~0.39)
	ブラジキニン誘発性筋反射試験	ラット	筋肉内	0.015 (0.008~0.027)	1.5 (0.79~2.7)
熱刺激	熱板刺激	マウス	皮下	0.11 (0.063~0.18)	2.4 (1.6~3.6)
			静脈内	0.053 (0.041~0.07)	2.1 (1.4~3.2)
	D'Amour-Smith試験	マウス	皮下	低強度 0.020 (0.013~0.03)	1.8 (1.2~2.7)
			皮下	高強度 0.097 (0.074~0.12)	3.9 (3.4~4.6)
	D'Amour-Smith試験	ラット	筋肉内	低強度 0.053 (0.029~0.099)	3.9 (3.5~4.5)
			静脈内	0.030 (0.016~0.054)	2.1 (1.8~2.4)
圧刺激	Randall-Selitto法試験	ラット	皮下	炎症を起こした脚 0.014 (0.008~0.026)	1.3 (0.72~2.5)
			皮下	正常な脚 0.019 (0.011~0.034)	1.4 (0.73~2.8)
	Haffner法試験	マウス	皮下	0.17 (0.06~0.49)	3.0 (2.0~4.5)
電気刺激	歯髄刺激試験	ウサギ	静脈内	0.20 (0.13~0.29)	0.99 (0.83~1.2)

試験名		動物	経路	ED ₅₀ (mg/kg)	最大反応 (最大反応を示した用量 mg/kg)
神経因性疼痛	脊髄神経結紮	ラット	静脈内	0.055	98% (0.464)
	絞扼性神経損傷 (CCI)	ラット	静脈内	0.036	74% (0.1)
	ストレプトゾトシン多発神経炎	ラット	腹腔内	0.129	99% (0.464)
	ビンクリスチン多発神経炎	ラット	腹腔内	0.038	82% (0.1)

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 作用発現時間：該当資料なし
作用持続時間：約7日間 |
|-----------------|------------------------------|

VII. 薬物動態に関する項目

VII-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

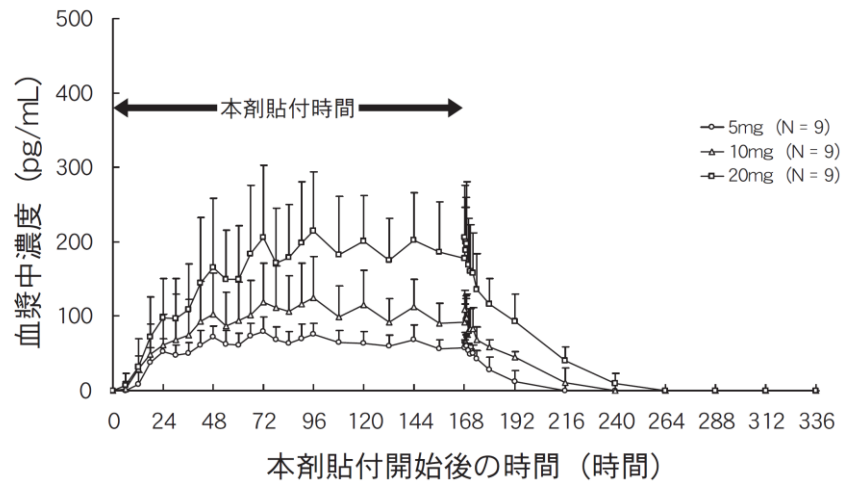
VII-1.(3)「臨床試験で確認された血中濃度」(1)健康成人における単回貼付試験の項 (P41) 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 健康成人における単回貼付試験 (日本人)³⁾

健康成人 (27例) に本剤5~20 mgを単回7日間貼付したときの血漿中ブプレノルフィン濃度は貼付開始約72時間で定常状態に達し、本剤貼付後168時間 (本剤除去) まで安定した推移を示した。本剤除去48~96時間後に血漿中からブプレノルフィンが消失した。

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



本剤貼付用量	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-inf} (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
5mg (N=9)	102 ± 39	84 ± 19	11014 ± 2381	15 ± 6
10mg (N=9)	119 ± 39	140 ± 47	18737 ± 5919	30 ± 21
20mg (N=9)	126 ± 44	270 ± 67	32255 ± 9572	23 ± 6

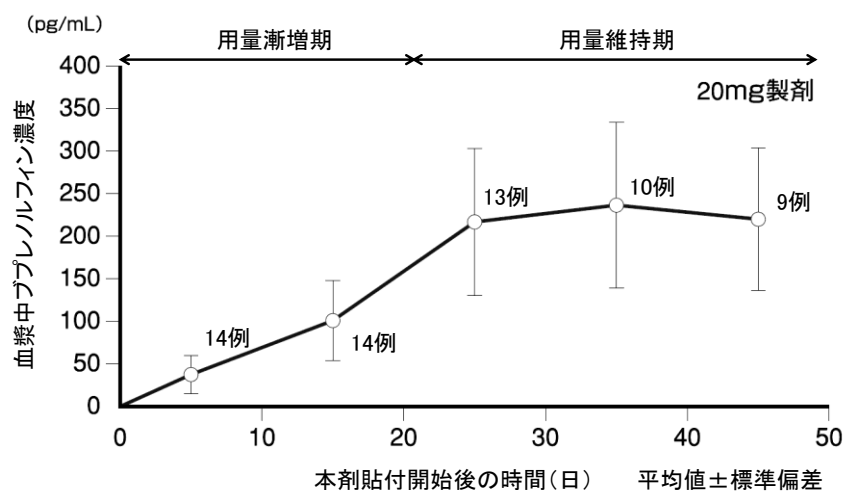
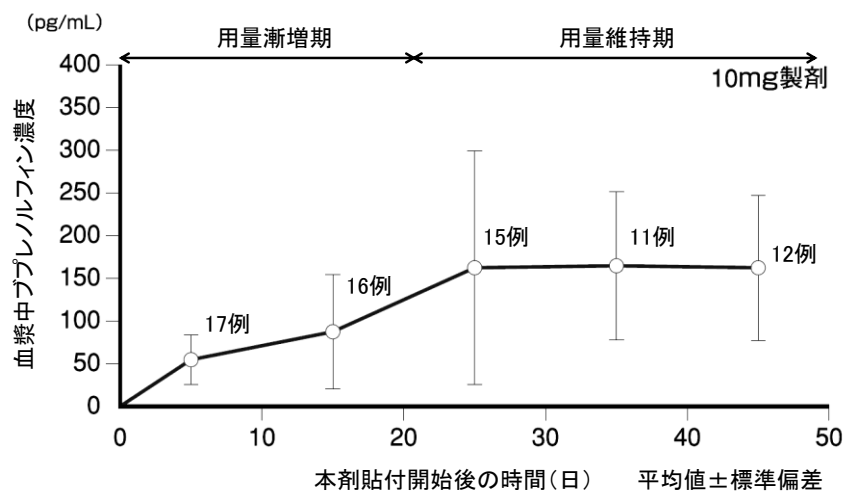
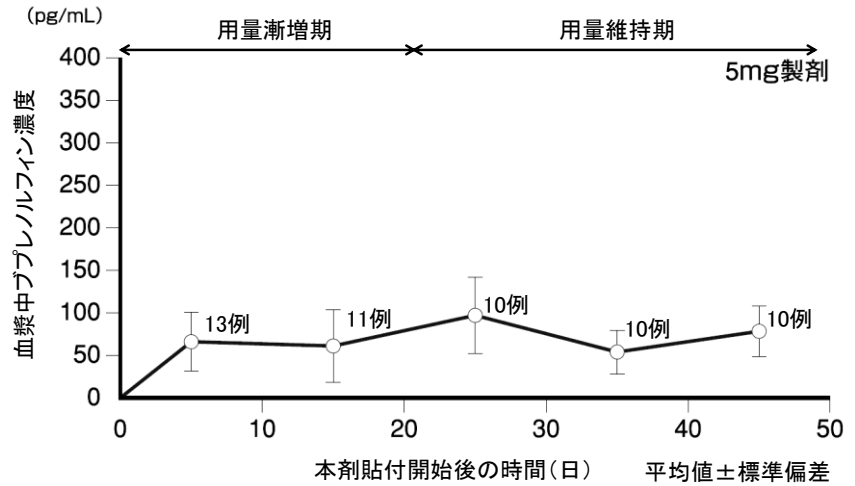
平均値 ± 標準偏差

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

(2) 患者における反復貼付試験 (日本人)¹¹⁾

変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛のある患者 (各27例) に、本剤5mgから開始し、5~20mgの範囲で7日間毎に適宜漸増して最長12週間反復貼付したとき、血漿中ブプレノルフィン濃度(トラフ値)はほぼ一定で推移し、蓄積性は認められなかった。

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



(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

(3) 高齢者における血中濃度 (外国人) ^{12,13)}

健康な高齢者 (10~12例、65~77歳) に本剤10mg製剤1枚を単回7日間貼付したとき、又は本剤5~20mg製剤を13日間反復投与したとき、健康成人 (11~12例、21~45歳) と比較してAUC_{0-t}、C_{max}及びt_{1/2}に明らかな差は認められなかった。

また、高齢高血圧患者 (11例、65~80歳) に本剤5~20mg製剤を13日間反復投与したとき、健康成人 (11例) と比較してAUC_{0-t}、C_{max}及びt_{1/2}に明らかな差は認められなかった。

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

(4) 肝障害患者における血中濃度 (外国人) ¹⁴⁾

軽度及び中等度の肝障害患者 (12例、Child-Pugh分類でグレードA及びB) にブプレノルフィンとして0.3mgを10分かけて静脈内持続注入したとき、健康成人 (12例) と比較してAUC_{0-t}及びt_{1/2}に大きな差は認められなかった。

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

(5) 腎障害患者における血中濃度 (外国人) ¹⁵⁾

腎機能障害患者 (9例、BUN: 11.3~25.5mmol/L、血清クレアチニン: 420~1031µmol/L) にブプレノルフィンとして0.3mgを単回静脈内投与したとき、健康成人 (6例) と比較してt_{1/2}及びCLに大きな差は認められなかった。また、腎機能障害患者 (8例、血清クレアチニン: 250µmol/L以上、クレアチニン・クリアランス: 9mL/min未満) にブプレノルフィンとして0.6mgを単回静脈内投与し、引き続き0.3mg/hで静脈内持続注入したとき、健康成人 (12例) と比較してCLに大きな差は認められなかった。

(測定法: ラジオイムノアッセイ法)

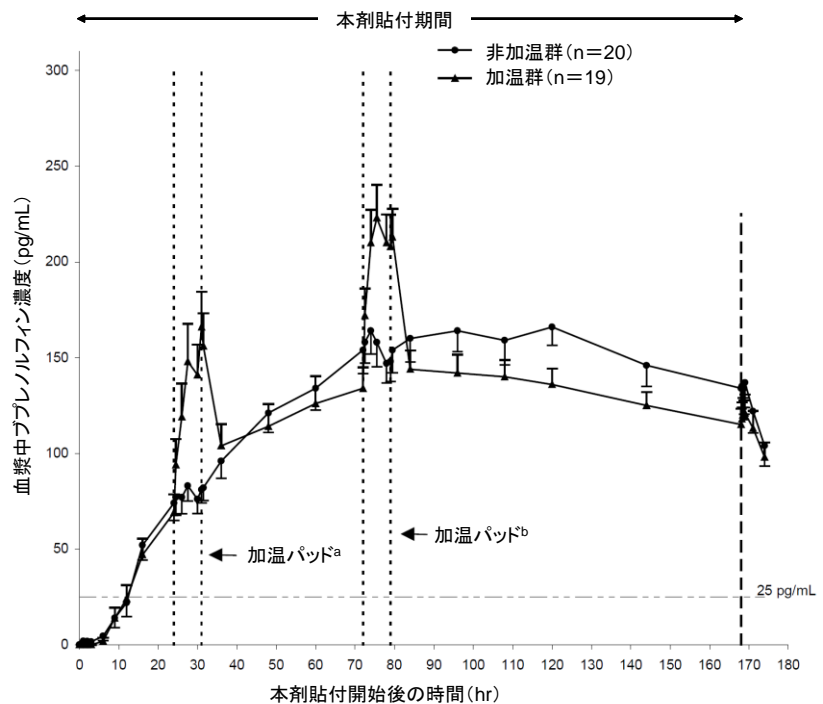
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

(6) 血中濃度に及ぼす局所加温の影響 (外国人)¹⁶⁾

健康成人 (20例) に本剤10mg製剤を貼付し、貼付開始後2日目及び4日目に間歇的に加温パッドで7時間 (2時間単位で各3回) 貼付部位を加温 (38°C) したとき、血漿中ブプレノルフィン濃度は急激に上昇し、加温終了後およそ5時間で加温前の濃度まで低下した。7時間の間歇的加温とその後の5時間の計12時間のAUC₂₄₋₃₆及びAUC₇₂₋₈₄は、非加温群と比較して加温群で26~55%高い値を示した。オピオイド関連事象である血圧の低下と脈拍数の減少が加温群に多く認められたが、いずれの事象も臨床的に問題とならない程度であった。

以上の結果から、貼付中に貼付部位を加温すると、血漿中ブプレノルフィン濃度が上昇し、過量投与又はオピオイドに関連した副作用が増加するおそれがある。

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



加温群: 平均値 + 標準誤差、非加温群: 平均値 - 標準誤差、定量限界値: 25pg/mL

a 貼付開始後2日の加温: 24-26、26.5-28.5、29-31時間

b 貼付開始後4日の加温: 72-74、74.5-76.5、77-79時間

	AUC ₂₄₋₃₆ (pg·h/mL)	AUC ₇₂₋₈₄ (pg·h/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)
非加温群 (n=19)	991 ± 418	1870 ± 607	21798 ± 6960
加温群 (n=19)	1562 ± 773	2318 ± 742	20624 ± 6199
比* (加温群/非加温群, %)	155	126	96

*: 最小二乗平均比 (加温群/非加温群)

平均値 ± 標準偏差

加温パッド貼付時間:

貼付開始後2日目: 24~26時間、26.5~28.5時間、29~31時間

貼付開始後4日目: 72~74時間、74.5~76.5時間、77~79時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

(7) 血中濃度に及ぼす体温上昇の影響 (外国人) ¹⁷⁾

健康成人男性 (20例) に本剤10mg製剤1枚を3日間貼付し、貼付開始24時間後にエンドトキシン (2ng/kg) 又は生理食塩水を静脈内投与した (クロスオーバー法) の血漿中ブプレノルフィン濃度を測定した。

血漿中ブプレノルフィン濃度の平均値の推移は、エンドトキシン投与時とプラセボ投与時と同様であった。

また、ブプレノルフィン薬物動態パラメータは、エンドトキシン投与時及びプラセボ投与時で同程度であった。エンドトキシン投与時とプラセボ投与時のブプレノルフィンのAUC₀₋₁₀₈及びC_{max}の比 (エンドトキシン投与時/プラセボ投与時) を比較した。その結果、AUC₀₋₁₀₈の比は104%、C_{max}の比は102%であり、本剤貼付時の薬物動態に対するエンドトキシンの影響はないと考えられた。

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

(8) 同一部位への再貼付までの休薬期間の検討 (外国人) ⁵³⁾

健康成人を対象に、本剤10mg (1枚) を上腕外部 (三角筋) に7日間貼付し、休薬期間として0、7、14、21、28日間のいずれかの期間を空けた後、同一部位に本剤10mg (1枚) を7日間貼付したとき、各休薬期間群の本剤10mg貼付時の1回目貼付と2回目貼付の血漿中ブプレノルフィン濃度は、0、7、14 日間の休薬群では、2回目の貼付で上昇を認め、21、28日間の休薬群では、1回目の貼付と2回目の貼付ではほぼ同様の濃度推移を示したことから、同一部位に再貼付するまでの最短の休薬期間は3週間 (21日間) であった。

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

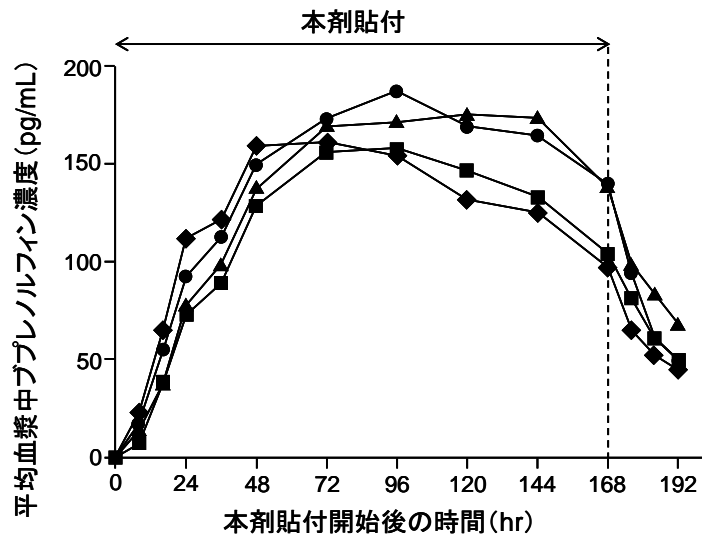
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

(9) 異なる貼付部位でのバイオアベイラビリティ (外国人) ¹⁸⁾

海外第 I 相試験において、本剤の貼付部位がブプレノルフィンの薬物動態に及ぼす影響を検討するために、健康成人20例に対し、異なる貼付部位 (上腕外部、前胸部、上背部) に本剤10mgを7日間貼付した時のバイオアベイラビリティを対照部位 (側胸部) と比較した。前胸部への本剤10mg貼付は対照部位への本剤10mg貼付と生物学的に同等であった。上腕外部及び上背部への貼付については、いずれも対照部位への貼付とは生物学的同等性を示すことができなかったが、対照部位に対する上腕外部への本剤10mg貼付時のC_{max}及びAUC₀₋₁₉₂の比は112%及び118%、上背部への本剤10mg貼付時のC_{max}及びAUC₀₋₁₉₂の比は123%及び126%であり、いずれの部位も対照部位と大きな差はなかった。残渣法により算出された本剤10mgのブプレノルフィン放出速度 (貼付期間: 7日) は、4つの貼付部位間で差はなく、本剤のブプレノルフィン放出特性に貼付部位間で差は認められなかった。また、安全性にも貼付部位間に差は認められなかった。

これらの結果から、本剤 (貼付期間: 7日) は上腕外部、前胸部、上背部、側胸部の貼付部位に交互に適用できると考えられた。

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



▲ 上腕外部 (n=20) ● 上背部 (n=20)
 ■ 側胸部 (n=20) ◆ 前胸部 (n=20)

貼付部位ごとのブプレノルフィン薬物動態パラメータ (薬物動態評価対象集団)

パラメータ	幾何平均		比 (%) ^{a)}	90% 信頼区間 (%) ^{a)}
	試験部位	対照部位		
AUC ₀₋₁₉₂ (pg/mL·h)	22737	19266	118	102 ~ 137
C _{max} (pg/mL)	178	160	112	96 ~ 131
AUC ₀₋₁₉₂ (pg/mL·h)	20744	19266	107	93 ~ 125
C _{max} (pg/mL)	171	160	106	91 ~ 124
AUC ₀₋₁₉₂ (pg/mL·h)	24211	19266	126	108 ~ 146
C _{max} (pg/mL)	197	160	123	106 ~ 143

N=20, a): 比および 90% 信頼区間は、対数変換したパラメータの ANOVA による最小二乗平均から算出した。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(1) ミダゾラム (外国人) ¹⁹⁾

健康成人 12 例に本剤 10mg 製剤 1 枚を単回 7 日貼付中、ミダゾラム 1mg を本剤貼付 6 日後に静脈内投与したとき、ブプレノルフィンの血漿中濃度推移はミダゾラムの投与前後でほぼ同様であった。ミダゾラム投与後の呼吸数の平均値はおおむね基準値 (12-24 回/分) 内で推移した。

(2) プロクロルペラジン (外国人) ²⁰⁾

健康成人 12 例に本剤 10mg 製剤 1 枚を単回 7 日貼付中、25mg 含有プロクロルペラジン坐剤を本剤貼付 6 日後に直腸内投与したとき、プロクロルペラジン投与日におけるブプレノルフィンの最高血漿中濃度と平均血漿中濃度はプロクロルペラジン投与前日に比べて有意に低かった。呼吸数はすべて基準値 (12-24 回/分) 内であった。

(3) ケトコナゾール (外国人) ²¹⁾

健康成人 20 例に本剤 10mg 製剤 1 枚を単回 7 日貼付とケトコナゾール 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ブプレノルフィンの AUC と C_{max} は影響を受けなかった。

相互作用については、Ⅷ-7.(2)「併用注意とその理由」の項 (P60) 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

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

ノンコンパートメントモデル

(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

吸収 (外国人) ²²⁾

健康成人 (36例) に単回 7 日間貼付したときの絶対的バイオアベイラビリティ (F) は、約 15% であった。(ブプレノルフィン 0.6mg を 24 時間静脈内持続注入したときの投与量あたりの AUC と比較)。

(4) 消失速度定数

健康成人男子 27 例に本剤 5mg、10mg 及び 20mg を 1 枚 7 日間単回貼付し、剥離した時の消失速度定数は以下の通りであった³⁾。

ブプレノルフィンの消失速度定数

	本剤 5mg 投与群 (n=9)	本剤 10mg 投与群 (n=9)	本剤 20mg 投与群 (n=9)
λ_z (hr ⁻¹)	0.05319 ± 0.022411	0.03096 ± 0.014389	0.03216 ± 0.008753

平均値 ± 標準偏差

ノルブプレノルフィンの消失速度定数

	本剤 5mg 投与群 (n=9)	本剤 10mg 投与群 (n=9)	本剤 20mg 投与群 (n=9)
λ_z (hr ⁻¹)	1006.2 ± 1767.7	1612.5 ± 2254.2	5927.1 ± 3729.3

平均値 ± 標準偏差

(5) クリアランス

①健康成人12例及び肝障害患者12例（軽度の肝障害患者8例、中等度の肝障害患者4例）を対象にブプレノルフィン0.3mgを、輸液ポンプを用いて10分間かけて静脈内持続注入した際のクリアランスは以下の通りであった¹⁴⁾。

健康成人 : $Cl_{tot}=779\pm 247\text{mL}/\text{min}$ (平均値±標準偏差)
肝障害患者 : $Cl_{tot}=741\pm 174\text{mL}/\text{min}$ (平均値±標準偏差)

②腎機能正常者6例及び腎機能障害者9例を対象にブプレノルフィン0.3mgを静脈内投与した際のクリアランスは以下の通りであった¹⁵⁾。

腎機能正常者 : $CL=650.5\pm 296.3\text{mL}/\text{min}$ (平均値±標準偏差)
腎機能障害者 : $CL=987.6\pm 485.1\text{mL}/\text{min}$ (平均値±標準偏差)

③腎機能正常者12例及び腎機能障害者8例を対象にブプレノルフィン0.6mgを静脈内投与後に静脈内持続注入（注入速度：最大0.3mg/hr）した際のクリアランスは以下の通りであった¹⁵⁾。

腎機能正常者 : $CL=934\pm 385\text{mL}/\text{min}$ (平均値±標準偏差)
腎機能障害者 : $CL=1103\pm 515\text{mL}/\text{min}$ (平均値±標準偏差)

(6) 分布容積

①健康成人12例及び肝障害患者12例（軽度の肝障害患者8例、中等度の肝障害患者4例）を対象にブプレノルフィン0.3mgを、輸液ポンプを用いて10分間かけて静脈内持続注入した際の分布容積は以下の通りであった¹⁴⁾。

健康成人 : $V_{d(ss)}=430\pm 288\text{L}$ (平均値±標準偏差)
肝障害患者 : $V_{d(ss)}=639\pm 392\text{L}$ (平均値±標準偏差)

②腎機能正常者6例及び腎機能障害者9例を対象にブプレノルフィン0.3mgを静脈内投与した際の分布容積は以下の通りであった¹⁵⁾。

腎機能正常者 : $V_{d(ss)}=312.7\pm 147.6\text{L}$ (平均値±標準偏差)
腎機能障害者 : $V_{d(ss)}=200.5\pm 60.4\text{L}$ (平均値±標準偏差)

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト (*in vitro*) におけるブプレノルフィンの血漿蛋白結合率は94.0±0.20% (平均値±標準偏差) であった²³⁾。

VII-3. 吸収

経皮吸収

<参考>

放出速度 (外国人)

海外で実施された絶対的バイオアベイラビリティ試験²²⁾のデータを用いて、本剤5mg、10mg及び20mgのブプレノルフィン放出速度 (貼付期間：7日) を推定した。また、薬物動態から1回貼付の貼付期間を検討した1~7日間貼付時の薬物動態試験²⁴⁾のデータを用いて、本剤10mgのブプレノルフィン放出速度 (貼付期間：1~7日) を推定した。放出速度の推定には、残渣法 (使用后製剤の残存量より算出)、絶対的バイオアベイラビリティ法 (皮膚透過速度として算出)、Wagner-Nelson法の3種類の推定法を用いた。

両試験とも、残渣法で推定された平均放出速度と絶対的バイオアベイラビリティ法で推定された皮膚透過速度は類似していた。1~7日間貼付時の薬物動態試験²⁴⁾の結果から、貼付期間を通じて放出速度が比較的一定であることが示された。Wagner-Nelson法による推定では、両試験の結果とも採血間隔ごとの放出速度は全貼付期間を通して比較的一定であることが示された。

以上の結果から、本剤5mg、10mg及び20mgの放出速度 (貼付期間：7日) はそれぞれ5µg/h、10µg/h及び20µg/hと推定された。

VII-4. 分布

該当資料なし

<参考>

マウスにおける分布²⁵⁾

[³H]-ブプレノルフィンをCD-1マウスに単回静脈内投与したとき、放射能は全身に分布し、小腸を除く各組織で投与後0.25時間後に最高濃度を示した。投与0.25時間後に高い放射能濃度がみられた組織は、脳、腎臓、肝臓、膵臓及び小腸であった。

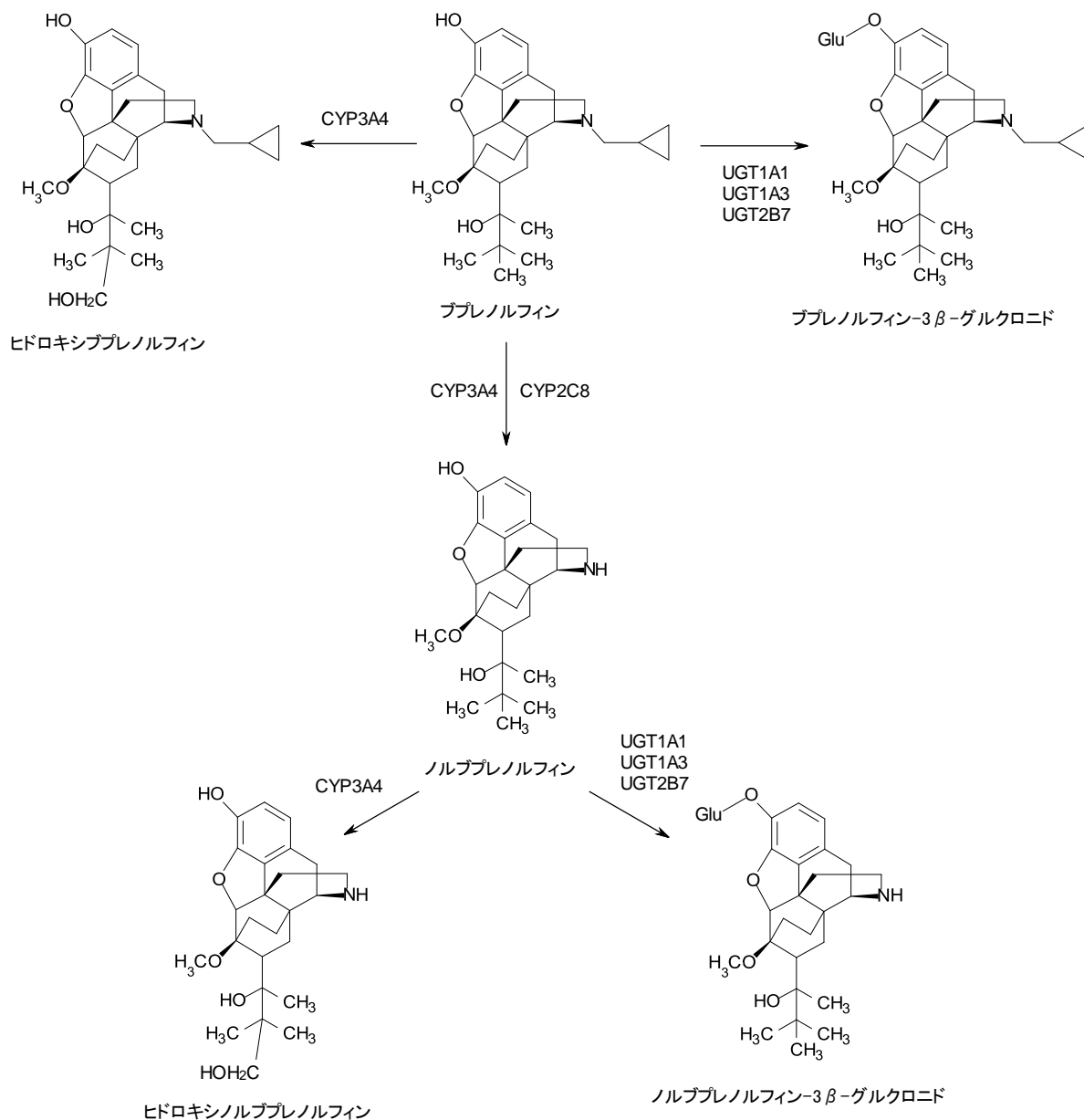
雌雄CD-1マウスに [³H]-ブプレノルフィン (10mg/kg) を単回投与した時の各組織における投与0.25時間後の総放射能の投与量に対する割合、総放射能-時間曲線下面積 (AUC) 及び総放射能の消失半減期 ($t_{1/2}$)

組織/器官	0.25 時間後の放射能の		AUC _(0-∞)		$t_{1/2}$ (h)	
	投与量に占める割合		(µg 当量-h/g)			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.0745	0.0596	80.1	83.1	31.8	27.7
血液	0.165	0.123	44.1	37.7	18.1	14.3
細胞画分	0.0803	0.0623	25.3	22.7	19.9	11.6
骨 (大腿骨)	0.147	0.125	43.8	40.1	41.8	35.4
骨髄 (大腿)	0.0148	0.0158	60.5	61.0	37.0	34.1
脳	1.12	1.12	45.7	43.6	32.1	28.2
死体 (残渣)	44.6	41.6	87.8	115	16.4	11.7
心臓	0.305	0.273	31.5	38.6	28.7	38.4
腎臓	2.79	1.38	71.3	66.8	26.8	27.9
肝臓	9.33	7.07	95.1	97.8	20.2	20.4
肺	0.698	0.634	59.2	62.3	32.9	35.0
筋肉 (大腿)	0.494	0.395	63.1	62.6	38.0	35.2
膵臓	1.58	1.60	55.9	58.3	19.3	25.3
血漿	0.293	0.220	96.2	84.6	36.3	30.1
小腸	6.12	4.01	118	114	18.1	20.1
精巣/卵巣	0.198	0.0740	58.8	75.8	53.5	32.0
甲状腺	0.00662	0.0112	46.0	55.6	31.6	30.9

(1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ラットにおいて、脳内ブプレノルフィン濃度が、投与後短時間で血漿中濃度を上回ることが報告されている²⁶⁾。</p>
(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>(外国人) ブプレノルフィン、ヒト胎盤を通過する²⁷⁾。ブプレノルフィン、新生児の血液、尿及び胎便中に検出される²⁸⁾。</p>
(3) 乳汁への移行性	<p>(外国人) ブプレノルフィンは母乳中へ移行することが確認されている²⁸⁾。</p>
(4) 髄液への移行性	<p>(外国人) 静脈内投与後、ブプレノルフィンは数分以内に脳脊髄液まで分布する。ブプレノルフィン0.3mgを静脈内投与した時の投与2分後の血漿中ブプレノルフィン濃度が3,000～13,000pg/mLであったのに対し、投与12～150分後の脳脊髄液中ブプレノルフィン濃度は234～508pg/mLであった²⁹⁾。</p>
(5) その他の組織への移行性	<p>該当資料なし</p>

VII-5. 代謝
 (1) 代謝部位及び代謝経路

ブプレノルフィン³⁰⁾は肝臓で代謝され、活性代謝物ノルブプレノルフィンが生成される。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルブプレノルフィンへの代謝にはCYP3A4が関与していることが確認されている³¹⁾。ブプレノルフィンと活性代謝物はいずれもグルクロン酸抱合される³²⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	CYP3A4等
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	経皮投与のため肝臓での初回通過効果を受けない。 また、皮膚ミクロソームにおいてCYP3A4活性がなく、ノルブプレノルフィンの生成が認められなかったことから、ブプレノルフィンを経皮投与しても、皮膚組織においてブプレノルフィンが初回通過代謝を受ける可能性は低いと考えられた。
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	代謝物の比率 ³⁾ 本剤を7日間単回貼付した際のブプレノルフィン及びノルブプレノルフィン血漿中濃度AUC _{0-t} を比較した場合、ブプレノルフィン：ノルブプレノルフィン比は約5～10：1であった。 また、同様に血漿中濃度AUC _{inf} を比較した場合、ブプレノルフィン：ノルブプレノルフィン比は約1.6～3：1であった。 代謝物の受容体への親和性及び機能活性 ⁸⁾

オピオイド受容体に対するブプレノルフィン代謝物の親和性

化合物	結合親和性に関する K _i (nM, 平均±S.E.)			
	μ	κ	δ	ORL-1
ノルブプレノルフィン	3.81±1.63	1.57±0.3	209±72	837±148
ノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体	133±68	191±53	3897±1234	>20,000
ブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体	1507±1075	752±275	12756±2030	>20,000
ブプレノルフィン	0.16±0.10	0.06±0.01	1.79±0.27	15.44±4.08

K_i: 被験物質の解離定数。

オピオイド受容体に対するブプレノルフィン代謝物の機能活性

化合物	機能活性に関する EC ₅₀ * (nM, 平均±S.E.)			
	μ	κ	δ	ORL-1
ノルブプレノルフィン	10.3±1.5 (89±3.2)	139±68 (42.5±5)	88±29 (87±6.5)	2332±53 (58±11)
ノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体	779±68 (93±3)	1311±232 (33±1)	3988±1617 (81±10)	>20,000 <10
ブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体	692±189 (22±4)	899±66 (14±3)	2721±179 (24±8)	>20,000 <10
ブプレノルフィン	0.76±0.32 (24±2.7)	>20,000 (<10)	52458±16559 (27±10)	67±16 (25±8)

* EC₅₀: 被験物質の50%有効濃度。括弧内の数値は、各オピオイド受容体の完全作動薬(μ-受容体: DAMGO, κ-受容体: U-69593, δ-受容体: Met-エンケファリン, ORL-1-受容体: ノシセプチン)の反応を100%としたときの割合。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6.	排泄
(1) 排泄部位及び経路	<p>(外国人)</p> <p>健康成人にブプレノルフィンを経口投与又は筋肉内投与したとき、投与量の約70%が糞中に排泄された³³⁾。また、健康成人にブプレノルフィンを皮下投与、舌下投与又は経口投与したとき、投与量の2～13%が代謝物として尿中に排泄された³⁴⁾。</p>
(2) 排泄率	VII-6. (1) 「排泄部位及び経路」の項 (P53) 参照
(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7.	透析等による除去率
	<p>(外国人)</p> <p>慢性疼痛を有する末期腎臓病患者10例にF6 HPSダイアライザー (Fresenius Medical Care AG) 又はDiacap-α-Polysulfon (LO PS 12) ダイアライザー (Braun Medizintechnologie GmbH) にて血液透析 [平均抽出量2.26L (1.2～4.0L)] を施行したとき、施行前の血漿中ブプレノルフィン濃度0.16ng/mL (0.10～0.52ng/mL) が、施行後0.23ng/mL (0.12～0.56ng/mL) となったと報告されている³⁵⁾。</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	該当しない																								
VIII-2.	禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者 〔呼吸抑制が増強されるおそれがある。〕</p> <p>(1)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を貼付した場合、ショックなどの重篤な過敏症状を引き起こす可能性があるため、投与しないこと。</p> <p>(2)本剤を重篤な呼吸抑制状態や呼吸機能障害のある患者に投与した場合、更に呼吸抑制が増強されるおそれがあるため、このような患者には投与しないこと。呼吸抑制については、VIII-8.(2)「重大な副作用と初期症状」(1)呼吸抑制、呼吸困難の項（P62）参照。</p>																								
VIII-3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	V-1.「効能又は効果」《効能又は効果に関連する使用上の注意》の項（P12）参照																								
VIII-4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	V-2.「用法及び用量」《用法及び用量に関連する使用上の注意》の項（P12）参照																								
VIII-5.	慎重投与内容とその理由	<p>(1) 呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制があらわれるおそれがある。〕</p> <p>重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者は投与禁忌に設定しているが、一般的に呼吸機能の低下している患者に対しても、慎重に投与すること。呼吸抑制については、VIII-8.(2)「重大な副作用と初期症状」(1)呼吸抑制、呼吸困難の項（P62）参照。</p> <p>(2) QT 延長を起しやすいため患者（不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等）〔QT 延長を起すおそれがある。〕</p> <p>米国において実施された、ICH E14 ガイダンスの要件を満たす Thorough QT 試験³⁶⁾の結果から、本剤 10mg 貼付時（Day 6）の QTc_i はプラセボ群との比較で有意な差が認められなかったが、本剤 20mg×2 貼付時（Day 13）で、有意な QT 間隔延長が認められた。また、陽性対照であるモキシフロキサシン群では、Day 6 及び Day 13 いずれも QTc_i に延長がみられ、Day 13 の延長の程度は、本剤 20mg×2 貼付時と同等であった。</p> <p>■外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの QTc の平均変化量のプラセボ群との差</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">モキシフロキサシン群</th> </tr> <tr> <th>6日目</th> <th>13日目</th> <th>6日目</th> <th>13日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与薬剤</td> <td>本剤 10 mg</td> <td>本剤 40 mg</td> <td colspan="2">モキシフロキサシン 400 mg</td> </tr> <tr> <td>QTc の平均変化量^{a)} (msec)</td> <td>-1.06</td> <td>4.20</td> <td>6.26</td> <td>4.17</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差^{a)} [90% 信頼区間] (msec)</td> <td>0.39 [-1.8, 2.6]</td> <td>5.91 [3.4, 8.4]</td> <td>7.64 [5.4, 9.9]</td> <td>5.86 [3.3, 8.4]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ベースライン値を共変量、性別及び投与群を因子とした共分散分析</p> <p>また、国内臨床試験において、有害事象として心電図 QT 延長が 803 例中 24 例（3.0%）に認められている。これらはすべて非重篤であったが、QTcF が 450msec を超えかつベースラインからの変化量が 60msec であった症例が 1 例あったことから、QTc 延長効果のリスクについて添付文書において注意喚起を行うこととした。</p>	投与群	本剤群		モキシフロキサシン群		6日目	13日目	6日目	13日目	投与薬剤	本剤 10 mg	本剤 40 mg	モキシフロキサシン 400 mg		QTc の平均変化量 ^{a)} (msec)	-1.06	4.20	6.26	4.17	プラセボ群との差 ^{a)} [90% 信頼区間] (msec)	0.39 [-1.8, 2.6]	5.91 [3.4, 8.4]	7.64 [5.4, 9.9]	5.86 [3.3, 8.4]
投与群	本剤群			モキシフロキサシン群																						
	6日目	13日目	6日目	13日目																						
投与薬剤	本剤 10 mg	本剤 40 mg	モキシフロキサシン 400 mg																							
QTc の平均変化量 ^{a)} (msec)	-1.06	4.20	6.26	4.17																						
プラセボ群との差 ^{a)} [90% 信頼区間] (msec)	0.39 [-1.8, 2.6]	5.91 [3.4, 8.4]	7.64 [5.4, 9.9]	5.86 [3.3, 8.4]																						

VIII-5. 慎重投与内容とその理由（つづき）

なお、これまでに行われた国内外臨床試験や海外製造販売後の安全性情報からは“torsade de pointes”の報告はないが、本剤の投与にあたっては、不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等の QT 延長を起こしやすい患者には十分注意を払い、慎重に投与すること。

(3) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕

オピオイド鎮痛剤を薬物やアルコール依存症又はその既往歴のある患者に投与した場合、オピオイドに対する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。依存性については、VIII-8.(2)「重大な副作用と初期症状」(3)依存性の項（P62）参照。

(4) 脳に器質的な障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕

本剤は、他のオピオイドと同様に呼吸抑制作用があり、CO₂貯留を起こし、脳脊髄液圧を上昇させるおそれがある。頭部損傷又は頭蓋内病変など脳に器質的な障害のある患者では、呼吸抑制が起こりやすく、頭蓋内圧がさらに上昇するおそれがある³⁷⁾ことから設定した。

(5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕

ショック状態にある患者では、血圧低下、頻脈等の循環不全及び呼吸状態の悪化が生じやすくなる可能性があることから設定した。

(6) 肝・腎機能障害のある患者〔作用が増強するおそれがある。〕

ブプレノルフィンには主に肝臓で代謝され、大部分が糞中（約 70%^{30,33)}へ排泄されるため、肝機能障害のある患者では、ブプレノルフィンの代謝、排泄が遅延し、作用が増強するおそれがあること、また肝・腎機能障害のある日本人患者に本剤を使用した場合の安全性に関するデータは十分に得られていないことから設定した。

なお、軽度及び中等度の肝障害患者と健康者とのブプレノルフィンの薬物動態を比較することを目的とした海外臨床試験¹⁴⁾、及び腎障害患者と健康者とのブプレノルフィンの薬物動態を比較することを目的とする海外臨床試験¹⁵⁾において、それぞれブプレノルフィンの代謝、排泄の遅延はみられなかった。

《肝障害のある患者¹⁴⁾》

軽度及び中等度の肝障害患者（外国人、12 例、Child-Pugh 分類でグレード A 及び B）に、ブプレノルフィンとして 0.3mg を 10 分かけて静脈内持続注入したとき、健康成人（12 例）と比較して AUC_{0-t} 及び t_{1/2} に大きな差は認められなかった。

《腎障害のある患者¹⁵⁾》

腎機能障害患者（外国人、9 例、BUN：11.3～25.5mol/L、血清クレアチニン：420～1031μmol/L）にブプレノルフィンとして 0.3mg を単回静脈内投与したとき、健康成人（6 例）と比較して t_{1/2} 及び CL に大きな差は認められなかった。また、腎機能障害患者（8 例、血清クレアチニン：250μmol/L 以上、クレアチニン・クリアランス：9 mL/min 未満）にブプレノルフィンとして 0.6mg を単回静脈内投与し、引き続き 0.3 mg/h で静脈内持続注入したとき、健康成人（12 例）と比較して CL に大きな差は認められなかった。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由（つづき）

(7) 麻薬依存患者〔麻薬拮抗作用を有するため禁断症状を誘発するおそれがある。〕

ブプレノルフィン[®]は、 μ オピオイド受容体には部分的に作用し、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬と併用すると拮抗的に働く麻薬拮抗作用を有する³⁸⁾ため、麻薬依存患者に対し本剤を投与すると、既投与している麻薬性鎮痛薬の作用を減弱させる場合があることから、禁断症状の誘発について注意喚起するため設定した。

(8) 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕

オピオイド鎮痛剤は、腸管神経叢に存在するオピオイド受容体に作用し、腸管蠕動を抑制する作用があり³⁸⁾、高頻度で便秘の副作用が発現するおそれがあること、また海外製造販売後の安全性情報で「イレウス」の副作用が報告されていることから設定した。

(9) 胆道疾患のある患者〔オッディ括約筋の収縮を起こすおそれがある。〕

オピオイド鎮痛剤は、胆道の平滑筋に対し緊張をもたらし、オッディ括約筋の収縮に伴う胆管圧の上昇を引き起こす³⁹⁾おそれがあることから設定した。

(10) 高熱のある患者〔本剤からのブプレノルフィンの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕

本剤貼付中に発熱により体温が高度に上昇すると、本剤貼付部位の温度が上昇し、本剤からのブプレノルフィンの吸収量の増加により、過量投与又はオピオイドに関連した副作用が増加するおそれがあるため設定した。

健康成人男性を対象に、本剤貼付時の薬物動態に及ぼす体温上昇の影響を検討した海外臨床試験¹⁷⁾において、エンドトキシン群（エンドトキン）投与時の体温は、プラセボ群（0.9%生理食塩水）投与時よりも0.56℃以上上昇した。エンドトキシン投与中に血漿中ブプレノルフィン濃度は上昇したが、プラセボ群に比べ統計的に有意な変化はみられなかった。VII-1.(3)「臨床試験で確認された血中濃度」(7)血中濃度に及ぼす体温上昇の影響の項（P45）参照

なお、外部加温によるブプレノルフィンの吸収量の影響についてはVIII-6.「重要な基本的注意とその理由及び処置方法(10)」の項（P59）参照

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤を変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。

本剤は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛にのみ適応を有していることから、本剤が適正に使用されるよう設定した。

(2) 本剤は、変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ用いること。

本剤は、非オピオイド鎮痛剤の投与を含む保存的治療では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつ、オピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする日常生活動作障害を有する変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の管理にのみ使用することができる。

また、処方医は慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断、検査を行い、本剤の投与の適応となる患者を慎重に判断することが求められる。

「患者の選択」、「治療計画」及び「治療中のモニタリング」の詳細については、「ノルspan®テープ適正使用ガイドブック」を参照すること。

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

本剤は、経皮吸収型持続性オピオイド製剤であることから、処方医は、本剤による治療を開始する前に、本剤について患者等へ十分な説明を行い、患者の理解を得た上で本剤が適正に使用されるよう設定した。また、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で、本剤貼付時の患者の安全を確保するため設定した。

(4) 悪心・嘔吐、食欲不振、便秘等の消化器症状が高頻度にあらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤、便秘に対する対策として緩下剤の併用を行うなど適切な処置を行うこと。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。

国内臨床試験において、オピオイドに特徴的な副作用として悪心 502/803 例 (62.5%)、嘔吐 287/803 例 (35.7%)、食欲不振 79/803 例 (9.8%)、便秘 271/803 例 (33.7%)、傾眠 243/803 (30.3%) 等が報告されている。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 週間で形成されると考えられる⁴⁰⁾。本剤投与開始初期及び増量時は、制吐剤を併用することが推奨されるが、本剤の貼付開始後もしくは増量後 1~2 週間経過したら、悪心・嘔吐の発現状況を診ながら制吐剤の減量もしくは中止を検討すること。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（つづき）

【制吐剤投与時の注意事項】

プロクロルペラジンの副作用の一つとして錐体外路症状があり、ドンペリドン及びメトクロプラミドについてもその発現の可能性がある⁴¹⁾。

これらの制吐剤投与後は、錐体外路症状の有無を来院時に調査し、制吐剤の継続について検討すること。また、これらの制吐剤は長期的に服用しないようにすること。錐体外路症状が発現した場合には、ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン配合剤への変更を行うか、制吐剤の投与を中止すること。

◆便秘に対する対策

オピオイドによる便秘は、耐性が形成されない⁴²⁾ことから、本剤投与中に便秘が発現した場合には、必要に応じて緩下剤を併用する等、継続的なコントロールを行うこと。

〔作用機序³⁸⁾〕

腸管神経叢に存在するオピオイド受容体に作用し、腸管蠕動が強力に抑制され、内容物の通過時間が遅くなることや、消化液の分泌が抑制されることにより、便秘を生ずる。

◆強い眠気に対する対策

オピオイドの鎮静作用⁴³⁾により、強い眠気が発現した場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を検討するなど適切な処置を行うこと。

(5) 体重減少を来たすことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

国内臨床試験において、臨床検査値異常としての体重減少が 50/803 例 (6.2%) 報告されている。本剤を長期に投与する場合は定期的に体重測定を行い、臨床的に問題となる体重減少の徴候が認められた場合には、本剤の投与中止を検討するなど適切な処置を行うこと。

(6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。

本剤の増量により、眠気、嘔吐等の副作用があらわれることがあることから設定した。本剤の増量法については、「ノルspan®テープ適正使用ガイドブック：3-3.ノルspan®テープの使用法」の項を参照すること。

(7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至るおそれがあるので、これらを防止するため観察を十分行うこと。

オピオイド鎮痛剤は、長期の反復投与により依存性を形成する可能性があることから設定した。依存性については、VIII-8.(2)「重大な副作用と初期症状」(3)依存性の項 (P62) 参照。

(8) 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。

一般に、オピオイド鎮痛剤の投与の中止又は減量は、退薬症候を防ぐために徐々に行うことが推奨されていることから設定した。

本剤の中止・減量法については、V-2.「用法及び用量」《用法及び用量に関連する使用上の注意》6. 投与の中止の項 (P12) 参照。

VII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（つづき）

(9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のブプレノルフィン[®]の血中動態を考慮し、本剤剥離から 24 時間後まで観察を継続すること。

本剤剥離除去後、血中ブプレノルフィン濃度が約 50%になるまでに約 24 時間（範囲：15～30 時間）を要する³⁾ことから、重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離から 24 時間後まで観察を継続することとした。

本剤剥離後のブプレノルフィン[®]の血中動態については、VII-1.(3)「臨床試験で確認された血中濃度」(1)健康成人における単回貼付試験の項 (P41) 参照

(10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しブプレノルフィン[®]吸収量が増加するため、過量投与になるおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぼ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。

本剤貼付中に貼付部位が発熱等により加温又は外部熱源により加温されると、本剤からのブプレノルフィン[®]吸収量が増加することにより血漿中ブプレノルフィン[®]濃度が上昇し、過量投与又はオピオイドに関連した副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起した。

健康成人を対象に、本剤貼付時の薬物動態に及ぼす貼付部位への外部加温の影響を検討した海外臨床試験¹⁶⁾において、本剤貼付部位を 38℃まで加温した場合、血漿中ブプレノルフィン[®]濃度は急激に上昇し、加温終了後およそ 5 時間で加温前の濃度まで低下した。7 時間の間断的加温とその後の 5 時間の計 12 時間の AUC は、非加温群と比較して加温群で 26～55%高い値を示した。

オピオイド関連事象である血圧の低下と脈拍数の減少が加温群に多く認められたが、いずれの事象も臨床的に問題とならない程度であった。VII-1.(3)「臨床試験で確認された血中濃度」(6)血中濃度に及ぼす局所加温の影響の項 (P44) 参照。

なお、体温上昇によるブプレノルフィン[®]の吸収量の影響については、VII-1.(3)「臨床試験で確認された血中濃度」(7)血中濃度に及ぼす体温上昇の影響の項 (P45) 参照。

(11) 眠気、めまい、ふらつき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。

国内臨床試験において、めまいや傾眠等の副作用が高頻度でみられている。本剤投与中の患者には、自動車の運転や危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。

(12) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

本剤による治療は、慢性疼痛の原因療法ではなく、対症療法であることを十分に理解して使用すること。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

[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 オピオイド鎮痛剤 骨格筋弛緩剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧、深い鎮静、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。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェノバルビタール カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。

中枢神経抑制剤など

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)

本剤と他のオピオイド鎮痛剤や中枢神経抑制剤を併用する場合、薬力学的効果の相加作用が生じる可能性が考えられる。本剤とベンゾジアゼピン系薬剤 (ミダゾラム) 及びフェノチアジン系薬剤 (プロクロルペラジン) について検討した薬物相互作用試験^{19,20)}では、これらの薬剤との併用による呼吸抑制作用は認められなかったが、高用量のブプレノルフィンとベンゾジアゼピン系薬剤と併用し、死亡した症例が海外で報告されており⁴⁴⁾、併用には十分に注意する必要がある。

全身麻酔剤

ブプレノルフィンの肝クリアランスは、肝代謝酵素と肝血流量に依存する。したがって、肝血流量を減少させる薬物 (全身麻酔剤等) との併用下では、肝でのブプレノルフィン排泄速度が低下し、本剤の作用が増強されるおそれがある。

モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤

オピオイドとモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤との併用では、興奮、発汗、硬直、高血圧、呼吸抑制、発作、超高熱からなる重篤な反応を引き起こす可能性がある⁴⁵⁾。ブプレノルフィンと MAO 阻害薬についての報告はないが、併用には十分注意すること。

オピオイド鎮痛剤

ブプレノルフィンは、 μ オピオイド受容体作動薬と κ オピオイド受容体拮抗薬の両作用があり、高用量のブプレノルフィンはモルヒネとの併用で作用が拮抗すると言われているが、通常用量では相加的に中枢抑制作用が増強されるおそれがあるため注意が必要である。

骨格筋弛緩剤

本剤は、他のオピオイドと同様に骨格筋弛緩薬との併用により神経筋遮断作用を増強し、呼吸抑制が増大するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由
(つづき)

アルコール

飲酒により中枢抑制作用が増強されるおそれがある。本剤投与中はアルコールの摂取を控えること。

CYP3A4 誘導作用を有する薬剤

ブプレノルフィンの代謝には CYP3A4 が関与していることが確認されているが³¹⁾、ブプレノルフィンの代謝・排泄における CYP3A4 の影響の大きさが定かではない。したがって、本剤を CYP3A4 誘導薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシンなど）と併用する場合は、本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、注意深くモニタリングすることが必要である。

VIII-8. 副作用
(1) 副作用の概要

変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛のある日本人患者を対象にした国内臨床試験において、803 例中 743 例 (92.5%) に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは、悪心 (62.5%)、嘔吐 (35.7%)、便秘 (33.7%)、傾眠 (30.3%)、適用部位そう痒感 (28.6%)、浮動性めまい (18.9%)、適用部位紅斑 (15.3%)、頭痛 (11.8%) 等であった。（承認時までの集計）

承認時までの国内臨床試験において、副作用発現症例は 803 例中 743 例 (92.5%) に 3,656 件みられ、主なものは悪心 502/803 例 (62.5%)、嘔吐 287/803 例 (35.7%)、便秘 271/803 例 (33.7%)、傾眠 243/803 例 (30.3%)、適用部位そう痒感 230/803 例 (28.6%)、浮動性めまい 152/803 例 (18.9%)、適用部位紅斑 123/803 例 (15.3%)、頭痛 95/803 例 (11.8%) 等であった。

国内臨床試験における、副作用発現頻度については、VIII-8.(4)「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」1.副作用発現頻度の項 (P64) 参照。

また、海外での患者対象臨床試験の併合解析結果から、本剤暴露期間中に発現した副作用は 4,723 例中 3,022 例 (64.0%) でみとめられ、主なものは悪心 1,068/4,723 例 (22.6%)、便秘 575/4,723 (12.2%)、適用部位そう痒感 659/4,723 例 (14.0%)、浮動性めまい 626/4,723 例 (13.3%)、頭痛 589/4,723 例 (12.5%)、傾眠 543/4,723 例 (11.5%) であり、国内臨床試験結果とほぼ同様の発現傾向を示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) **呼吸抑制、呼吸困難**（頻度不明）：呼吸抑制、呼吸困難があらわれるおそれがあるので、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。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）が有効であるが、麻薬拮抗薬（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等）の効果は確実ではない。

オピオイド鎮痛剤は、延髄呼吸中枢に直接作用し、血中の二酸化炭素分圧に対する呼吸中枢の反応性を低下させ、また、呼吸リズムを調整する橋や延髄を抑制し、呼吸中枢の応答性を低下させる作用がある⁴³⁾が、ブプレノルフィン⁴⁴⁾は、 μ オピオイド受容体部分作動薬であるため、他のオピオイド鎮痛剤に比べ、呼吸抑制に対するリスクは低いと考えられる。しかしながら、国外の臨床試験や海外製造販売後の安全性情報から、重篤な呼吸抑制、呼吸困難の症例が報告されていることから、重大な副作用として注意喚起を設定した。

呼吸抑制に対する処置については、Ⅷ-13.「過量投与」(2)処置の項(P70)参照。

(2) **ショック、アナフィラキシー様症状**（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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。

国内臨床試験においては、ショック、アナフィラキシー様症状の症例は報告されていないが、本剤の海外製造販売後の安全性情報において2例報告があり、重大な副作用として注意喚起を設定した。

(3) **依存性**（頻度不明）：長期の使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。長期使用後、急に投与を中止すると、不安、不眠、興奮、胸内苦悶、嘔気、振戦、発汗等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましい。

オピオイド鎮痛剤は、一般に連用により薬物依存を生じることがある。本剤の海外製造販売後の安全性情報で、本剤による薬物依存の報告があることから、重大な副作用として注意喚起した。また本剤の長期連用中に、急に投与を中止すると、禁断症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合は徐々に減量すること。

本剤の中止・減量法については、Ⅴ-2.「用法及び用量」《用法及び用量に関連する使用上の注意》6. 投与の中止の項(P12)参照。

(3) その他の副作用

頻度 種類	10%以上	1%以上～10% 未満	1%未満	頻度不明*
過敏症				過敏症（口腔咽頭腫脹、舌腫脹等）
血液		貧血、リンパ球数減少		
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、傾眠	不安、不眠症	不快気分、気分動揺、落ち着きのなさ、うつ病、神経過敏、リビドー減退、感覚鈍麻、味覚異常、蟻走感、振戦、片頭痛	錯乱状態、感情不安定、激越、離人症、多幸気分、幻覚、悪夢、精神病性障害、離脱症候群、錯感覚、注意力障害、協調運動異常、構語障害、記憶障害、失神、痙攣、攻撃性
感覚器		回転性めまい	流涙増加、眼乾燥、頭位性回転性めまい、耳鳴	霧視、縮瞳
循環器		動悸、ほてり	頻脈、高血圧、潮紅、徐脈、低血圧	狭心症、血管拡張、起立性低血圧
呼吸器		あくび	鼻漏、息詰まり、喘息増悪	咳嗽、しゃっくり、過換気、低酸素症、鼻炎、喘鳴
消化器	便秘、悪心、嘔吐	下痢、口内乾燥、胃不快感、上腹部痛、胃炎	腹痛、消化不良、口内炎、嚥下障害	鼓腸、憩室炎、イレウス
肝臓		肝機能異常、 γ -GTP 増加	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	胆道仙痛
皮膚	適用部位紅斑、適用部位そう痒感	接触性皮膚炎、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位変色、適用部位小水疱、多汗症	そう痒症、発疹、全身性そう痒症、皮膚乾燥、蕁麻疹、適用部位刺激感、適用部位発疹、適用部位びらん	適用部位浮腫
腎臓・泌尿器		排尿困難	尿閉、血中クレアチニン増加、BUN 増加	尿失禁、排尿躊躇
臨床検査		血中尿酸増加、心電図QT延長、体重減少	LDH 増加、血中トリグリセリド増加、尿沈渣陽性、血中ブドウ糖増加、尿中蛋白陽性	
その他	食欲減退	脱水、無力症、悪寒、異常感、けん怠感、末梢性浮腫、口渇、胸部不快感	転倒、性機能不全、高尿酸血症、背部痛、筋痙縮、筋肉痛、冷感、発熱、疼痛、顔面浮腫	筋力低下、胸痛、インフルエンザ様疾患、浮腫

*：海外でのみ認められている副作用は、頻度不明とした。

国内臨床試験の 6 試験併合解析結果から、発現頻度 0.5%以上の副作用を記載した。

また、国内臨床試験では認められなかったが、CCDS（企業中核安全性情報）に記載されている事象は、すべて頻度不明の項に記載することとした。なお国内臨床試験では 0.5%以下の発現頻度であっても、CCDS に記載されている副作用は「1%未満」の項に記載した。

このような副作用があらわれた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1.副作用発現頻度

[本剤曝露期間]

本剤貼付中、92.5% (743/803 例) に 3,656 件の副作用が発現した。発現率が高かった副作用は、悪心 62.5% (502/803 例)、嘔吐 35.7% (287/803 例)、便秘 33.7% (271/803 例)、傾眠 30.3% (243/803 例)であった。

本剤曝露期間中の副作用一覧 (1/4)

解析対象例数	803	
副作用の発現症例数	743	
副作用の発現件数	3,656	
副作用の発現症例率	92.5%	
副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
感染症および寄生虫症	6(0.7)	6
膀胱炎	2(0.2)	2
鼻咽頭炎	1(0.1)	1
肺炎	1(0.1)	1
鼻炎	1(0.1)	1
口腔ヘルペス	1(0.1)	1
血液およびリンパ系障害	8(1.0)	8
貧血	8(1.0)	8
代謝および栄養障害	112(13.9)	129
食欲不振	79(9.8)	86
脱水	8(1.0)	8
耐糖能障害	1(0.1)	1
高カリウム血症	1(0.1)	1
高尿酸血症	5(0.6)	5
食欲減退	24(3.0)	28
精神障害	76(9.5)	104
不安	15(1.9)	15
無感情	1(0.1)	1
抑うつ気分	3(0.4)	3
うつ病	3(0.4)	3
不快気分	5(0.6)	5
高揚状態	1(0.1)	1
初期不眠症	2(0.2)	2
不眠症	53(6.6)	56
リビドー減退	1(0.1)	1
中期不眠症	3(0.4)	3
気分変動	6(0.7)	6
神経過敏	1(0.1)	1
落ち着きのなさ	4(0.5)	5
睡眠障害	1(0.1)	1

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
神経系障害	376(46.8)	651
健忘	1(0.1)	1
意識レベルの低下	2(0.2)	2
浮動性めまい	152(18.9)	185
体位性めまい	2(0.2)	2
味覚異常	4(0.5)	4
顔面神経麻痺	1(0.1)	1
蟻走感	5(0.6)	5
頭部不快感	1(0.1)	1
頭痛	95(11.8)	130
知覚過敏	1(0.1)	1
感覚鈍麻	6(0.7)	8
意識消失	1(0.1)	1
片頭痛	2(0.2)	2
鎮静	2(0.2)	3
傾眠	243(30.3)	299
振戦	6(0.7)	6
眼障害	10(1.2)	12
白内障	1(0.1)	1
結膜出血	1(0.1)	1
糖尿病性網膜症	1(0.1)	1
複視	1(0.1)	1
眼乾燥	1(0.1)	1
眼瞼浮腫	2(0.2)	2
流涙増加	4(0.5)	4
光視症	1(0.1)	4
耳および迷路障害	28(3.5)	31
耳鳴	1(0.1)	1
回転性めまい	23(2.9)	26
頭位性回転性めまい	4(0.5)	4

本剤曝露期間中の副作用一覧 (2/4)

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
心臓障害	26 (3.2)	32
不整脈	3 (0.4)	3
上室性不整脈	1 (0.1)	1
心房細動	2 (0.2)	2
第一度房室ブロック	3 (0.4)	3
徐脈	1 (0.1)	1
心不全	1 (0.1)	1
動悸	17 (2.1)	17
洞性徐脈	1 (0.1)	1
上室性期外収縮	1 (0.1)	1
頻脈	1 (0.1)	1
心室性期外収縮	1 (0.1)	1
血管障害	19 (2.4)	22
潮紅	1 (0.1)	1
高血圧	6 (0.7)	6
血栓性静脈炎	1 (0.1)	1
ほてり	12 (1.5)	14
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (3.5)	33
喘息	1 (0.1)	1
息詰まり	4 (0.5)	4
呼吸困難	2 (0.2)	2
好酸球性肺炎	1 (0.1)	1
鼻出血	2 (0.2)	2
鼻乾燥	1 (0.1)	1
咽喉頭疼痛	1 (0.1)	1
鼻漏	7 (0.9)	7
くしゃみ	2 (0.2)	2
あくび	10 (1.2)	10
咽喉頭不快感	2 (0.2)	2
胃腸障害	635 (79.1)	1,566
腹部不快感	1 (0.1)	1
腹部膨満	1 (0.1)	1
腹痛	7 (0.9)	8
下腹部痛	1 (0.1)	1
上腹部痛	8 (1.0)	8
裂肛	1 (0.1)	1
便秘	271 (33.7)	298
下痢	19 (2.4)	23
口内乾燥	15 (1.9)	16
消化不良	6 (0.7)	8
嚥下障害	2 (0.2)	2
腸炎	1 (0.1)	1

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
胃潰瘍	3 (0.4)	3
胃炎	8 (1.0)	8
胃腸障害	1 (0.1)	1
舌炎	3 (0.4)	3
痔核	1 (0.1)	1
裂孔ヘルニア	1 (0.1)	1
過敏性腸症候群	2 (0.2)	2
メレナ	1 (0.1)	1
悪心	502 (62.5)	779
逆流性食道炎	1 (0.1)	1
胃不快感	10 (1.2)	10
口内炎	7 (0.9)	8
嘔吐	287 (35.7)	378
排便障害	1 (0.1)	1
心窩部不快感	1 (0.1)	1
肝胆道系障害	11 (1.4)	12
アルコール性肝疾患	1 (0.1)	2
胆石症	1 (0.1)	1
肝機能異常	8 (1.0)	8
肝障害	1 (0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	109 (13.6)	138
冷汗	3 (0.4)	4
接触性皮膚炎	70 (8.7)	76
薬疹	1 (0.1)	1
皮膚乾燥	1 (0.1)	1
湿疹	1 (0.1)	1
紅斑	2 (0.2)	2
多汗症	22 (2.7)	28
寝汗	2 (0.2)	2
そう痒症	5 (0.6)	6
発疹	6 (0.7)	6
全身性皮疹	1 (0.1)	2
顔面腫脹	1 (0.1)	1
蕁麻疹	3 (0.4)	3
全身性そう痒症	4 (0.5)	5
筋骨格系および結合組織障害	17 (2.1)	20
関節痛	1 (0.1)	1
背部痛	5 (0.6)	5
関節滲出液	1 (0.1)	1
筋痙縮	1 (0.1)	1
筋攣縮	1 (0.1)	1
筋骨格痛	1 (0.1)	1

本剤曝露期間中の副作用一覧 (3/4)

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
筋痛	1(0.1)	1
骨関節炎	2(0.2)	3
変形性脊椎炎	1(0.1)	1
筋肉疲労	2(0.2)	2
筋緊張	1(0.1)	1
筋骨格硬直	1(0.1)	1
四肢不快感	1(0.1)	1
腎および尿路障害	15(1.9)	17
排尿困難	11(1.4)	11
夜間頻尿	1(0.1)	2
頻尿	1(0.1)	1
尿閉	1(0.1)	1
腎機能障害	2(0.2)	2
生殖系および乳房障害	5(0.6)	5
後天性陰嚢水腫	1(0.1)	1
性功能不全	2(0.2)	2
性器出血	2(0.2)	2
全身障害および投与局所様態	378(47.1)	686
適用部位皮膚炎	14(1.7)	15
適用部位紅斑	123(15.3)	129
適用部位刺激感	4(0.5)	4
適用部位そう痒感	230(28.6)	287
適用部位発疹	5(0.6)	6
適用部位熱感	1(0.1)	1
無力症	9(1.1)	9
胸部不快感	9(1.1)	10
悪寒	13(1.6)	17
不快感	2(0.2)	2
顔面浮腫	3(0.4)	3
異常感	26(3.2)	28
冷感	5(0.6)	5
熱感	3(0.4)	3
全身性浮腫	2(0.2)	2
倦怠感	52(6.5)	62
末梢性浮腫	16(2.0)	18
疼痛	1(0.1)	1
発熱	7(0.9)	7
口渇	20(2.5)	20
適用部位小水疱	8(1.0)	8
適用部位乾燥	1(0.1)	1
適用部位丘疹	1(0.1)	1
心臓死	1(0.1)	1

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
適用部位湿疹	19(2.4)	20
適用部位蕁麻疹	1(0.1)	1
適用部位変色	13(1.6)	14
適用部位擦過傷	1(0.1)	2
体温調節障害	1(0.1)	1
異物感	1(0.1)	1
適用部位不快感	2(0.2)	2
適用部位びらん	5(0.6)	5

本剤曝露期間中の副作用一覧 (4/4)

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
臨床検査	121 (15.1)	180
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	6 (0.7)	6
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	4
抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	1
血中ビリルビン増加	2 (0.2)	2
血中クレアチニン増加	5 (0.6)	5
血中ブドウ糖増加	4 (0.5)	4
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.6)	5
血中マグネシウム増加	1 (0.1)	1
血中カリウム減少	2 (0.2)	2
血中カリウム増加	2 (0.2)	2
血圧低下	1 (0.1)	1
血圧上昇	4 (0.5)	4
血中ナトリウム減少	2 (0.2)	2
血中ナトリウム増加	1 (0.1)	1
血中トリグリセリド増加	5 (0.6)	6
血中尿素増加	4 (0.5)	4
血中尿酸増加	8 (1.0)	8
心電図QT延長	8 (1.0)	8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (1.5)	12
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.4)	3
ヘマトクリット減少	1 (0.1)	1
尿中血陽性	1 (0.1)	1
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	1
肝機能検査異常	1 (0.1)	1
リンパ球数減少	12 (1.5)	12
単球数増加	1 (0.1)	1
好中球数減少	1 (0.1)	1
総蛋白減少	1 (0.1)	1
尿中赤血球陽性	1 (0.1)	1
呼吸数増加	1 (0.1)	1
体重減少	50 (6.2)	52
体重増加	1 (0.1)	1
白血球数減少	3 (0.4)	3
白血球数増加	3 (0.4)	3
尿中白血球陽性	1 (0.1)	1
血中リン減少	2 (0.2)	2
尿沈渣陽性	4 (0.5)	4
血中リン増加	1 (0.1)	1
心電図異常T波	1 (0.1)	1
血小板数増加	1 (0.1)	1
尿中蛋白陽性	4 (0.5)	4

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
尿中ケトン体陽性	2 (0.2)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.4)	3
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.5)	4
背部損傷	1 (0.1)	1
転倒	1 (0.1)	1
熱疲労	1 (0.1)	1
熱射病	1 (0.1)	1

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (つづき)

[本剤剥離後]

本剤剥離後、16.3% (131/803 例) に 225 件の副作用が発現した。発現率が高かった副作用は、不眠症 4.4% (35/803 例)、悪心 1.7% (14/803 例)、倦怠感 1.2% (10/803 例)、食欲不振 1.1% (9/803 例)、頭痛 1.0% (8/803 例) であった。

本剤剥離後の副作用一覧

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
解析対象例数	803	
副作用の発現症例数	131	
副作用の発現件数	225	
副作用の発現症例率	16.3%	
感染症および寄生虫症	2(0.2)	2
膀胱炎	1(0.1)	1
口腔ヘルペス	1(0.1)	1
血液およびリンパ系障害	1(0.1)	1
貧血	1(0.1)	1
代謝および栄養障害	11(1.4)	11
食欲不振	9(1.1)	9
高尿酸血症	1(0.1)	1
食欲減退	1(0.1)	1
精神障害	42(5.2)	54
感情障害	1(0.1)	1
不安	6(0.7)	6
無感情	1(0.1)	1
うつ病	1(0.1)	1
高揚状態	1(0.1)	1
初期不眠症	1(0.1)	1
不眠症	35(4.4)	35
中期不眠症	2(0.2)	2
気分変動	4(0.5)	4
神経過敏	1(0.1)	1
落ち着きのなさ	1(0.1)	1
神経系障害	16(2.0)	16
浮動性めまい	2(0.2)	2
顔面神経麻痺	1(0.1)	1
蟻走感	2(0.2)	2
頭痛	8(1.0)	8
知覚過敏	1(0.1)	1
片頭痛	1(0.1)	1
傾眠	1(0.1)	1
耳および迷路障害	1(0.1)	1
回転性めまい	1(0.1)	1
心臓障害	3(0.4)	3
上室性不整脈	1(0.1)	1
動悸	2(0.2)	2
血管障害	5(0.6)	6
高血圧	3(0.4)	3
ほてり	3(0.4)	3
呼吸器、胸部および縦隔障害	11(1.4)	14
呼吸困難	1(0.1)	1
鼻出血	1(0.1)	1
鼻漏	4(0.5)	4
くしゃみ	2(0.2)	2
あくび	6(0.7)	6
胃腸障害	37(4.6)	42
腹痛	1(0.1)	1
上腹部痛	3(0.4)	3
裂肛	1(0.1)	1
便秘	3(0.4)	3
下痢	6(0.7)	6
腸炎	1(0.1)	1
胃潰瘍	2(0.2)	2
悪心	14(1.7)	15
逆流性食道炎	1(0.1)	1
胃不快感	2(0.2)	2
口内炎	1(0.1)	1
嘔吐	6(0.7)	6

副作用の種類	発現症例数 (%)	件数
肝胆道系障害	3(0.4)	3
胆石症	1(0.1)	1
肝機能異常	1(0.1)	1
肝障害	1(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	4(0.5)	4
多汗症	3(0.4)	3
寝汗	1(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	4(0.5)	5
関節痛	1(0.1)	1
背部痛	1(0.1)	1
筋痙攣	1(0.1)	1
筋骨格不快感	1(0.1)	1
四肢不快感	1(0.1)	1
生殖系および乳房障害	1(0.1)	1
後天性陰嚢水腫	1(0.1)	1
全身障害および投与局所様態	30(3.7)	33
適用部位紅斑	1(0.1)	1
適用部位そう痒感	4(0.5)	4
胸部不快感	2(0.2)	2
悪寒	6(0.7)	6
不快感	1(0.1)	1
異常感	4(0.5)	4
冷感	1(0.1)	1
熱感	1(0.1)	1
倦怠感	10(1.2)	10
発熱	1(0.1)	1
口渇	1(0.1)	1
適用部位変色	1(0.1)	1
臨床検査	20(2.5)	28
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.2)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.1)	1
血中ビリルビン増加	1(0.1)	1
血中クレアチニン増加	1(0.1)	1
血中ブドウ糖増加	2(0.2)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.1)	1
血中マグネシウム増加	1(0.1)	1
血中カリウム減少	1(0.1)	1
血圧上昇	1(0.1)	1
血中ナトリウム増加	1(0.1)	1
血中尿素増加	1(0.1)	1
血中尿酸増加	1(0.1)	1
心電図QT延長	1(0.1)	1
尿中ブドウ糖陽性	2(0.2)	2
尿中血陽性	1(0.1)	1
リンパ球数減少	2(0.2)	2
体重減少	5(0.6)	5
白血球数増加	1(0.1)	1
血中リン増加	1(0.1)	1
尿中ケトン体陽性	1(0.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	1(0.1)	1
熱疲労	1(0.1)	1

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	Ⅷ-2.「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」【禁忌】(1)の項（P54）参照
Ⅷ-9. 高齢者への投与	<p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。</p> <p>健康な高齢者（10～12例、65～77歳）に本剤10mg製剤1枚を単回7日間貼付したとき、又は本剤5～20mg製剤を13日間反復貼付したとき、健康成人（11～12例、21～45歳）と比較してAUC_{0-t}、C_{max}及びt_{1/2}に明らかな差は認められなかった^{12,13)}。</p> <p>しかしながら、一般に高齢者では、肝機能、腎機能及びその他生理機能が低下しているため、ブプレノルフィンの代謝・排泄が遅延し、作用が増強する可能性があることから、減量するなど注意すること。</p>
Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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のみ投与すること。〔他のブプレノルフィン製剤による妊娠中の大量投与により、新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。動物実験（ラット皮下投与試験）で、死産児数の増加並びに出生児における体重増加抑制等が報告されている。〕</p> <p>国内外において、本剤の妊婦に対する使用経験はないが、海外公表文献より、ブプレノルフィンを投与した場合に、ヒト胎盤通過が認められており²⁷⁾、また、新生児の血液及び胎便中に検出されたとの報告がある²⁸⁾。</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>ブプレノルフィンを投与した場合、ヒト母乳中への移行が認められている²⁸⁾。授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は、授乳を避けさせるよう指導すること。</p>
Ⅷ-11. 小児等への投与	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>本剤の、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験がないことから設定した。</p>
Ⅷ-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
Ⅷ-13. 過量投与	<p>(1) 徴候・症状：呼吸抑制、鎮静、嗜眠、悪心、嘔吐、心血管虚脱、縮瞳等を起こすことがある。</p> <p>本剤の海外製造販売後の安全性情報において過量投与の症例が報告されており、類薬の記載に準拠して記載した。</p>

VIII-13. 過量投与（つづき）

(2) 処置：直ちに本剤を剥離し、呼吸抑制に対しては気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）が有効であるが、麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等）の効果は確実ではない。必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

本剤による呼吸抑制が発現した場合の処置について、ブプレノルフィンの μ オピオイド受容体に対する結合親和性はナロキソンと比較して強く⁸⁾、解離速度はフェンタニルと比較すると約 25 倍と極めて遅い⁴⁶⁾ため、呼吸抑制が認められた場合は適切な換気の維持が不可欠であり、ナロキソン等の麻薬拮抗薬の効果は確実ではない。しかしながら、本剤のような長時間作用型のオピオイド鎮痛剤に対してはナロキシソンの急速静脈内投与ではなく、持続静脈内投与が有用であること⁴⁷⁾、外国人健康成人にブプレノルフィン塩酸塩（ブプレノルフィンとして 0.2mg）を 60 分間かけて持続静脈内投与し、投与開始後 30～60 分にナロキソン（0.5～4mg）を併用したとき、呼吸抑制を 80%回復させる累積ナロキソン投与量は $2.50 \pm 0.60 \text{mg}/70 \text{kg}$ （30 分間投与）であり、ブプレノルフィン投与量を増量した場合、ナロキシソンの持続静脈内投与時間を延長すると呼吸抑制の回復が得られたこと⁴⁸⁾等が報告されており、ナロキシソンの投与が有効な場合もあると考えられている。

また、ブプレノルフィンによる呼吸抑制（又は過量投与）に対しては、呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）の投与が有効であるとの報告もあるが^{33,49)}、必要に応じて、適切な水分摂取、昇圧剤等の投与又はその他の補助療法を行うこと。

VIII-14. 適用上の注意

1) 交付時

(1) 包装袋を開封せず交付すること。

本剤は包装袋に封入された状態において、品質が保証されている。

(2) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等（下記の2）貼付部位、3）貼付時、4）貼付期間中、5）保管方法の項参照）を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。

患者等が使用方法や注意点等を理解することにより、本剤の適切かつ安全な使用ができるよう指導することが必要であるため設定した。

2) 貼付部位

(1) 本剤は前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部以外に貼付しないこと。（膝や腰部に貼付した場合、十分な血中濃度が得られないおそれがある。）

高齢健康者 30 例を対象に、本剤 5mg の 1 枚を上背部に 1 回貼付と、本剤 5mg の 1 枚を大腿側上部、下側腹壁部、膝蓋骨上部のいずれかに 1 回貼付、計 2 回貼付したとき、上背部を対照部位としたときの AUC_{0-t} の比は、下側腹壁部群がもっとも高く（73.6%）、次いで、大腿側上部群（57.0%）及び膝蓋骨上部群（29.2%）であり、大腿側上部群及び膝蓋骨上部群では十分な血中濃度が得られなかった⁵⁰⁾。また、腰部へ貼付したときの薬物動態は確立されていない。

(2) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。

製剤と皮膚との密着度は、本剤の経皮吸収に影響を与える要因の一つである。本剤の鎮痛効果を適切に発揮させるためには、十分に皮膚と密着させる必要があることから、体毛のある部位に貼付する場合は、皮膚を傷つけないようにしてハサミで除毛すること。

また、貼付部位の皮膚表面が損傷している場合は本剤の吸収が著しく増加するとの報告があり^{51,52)}、表皮に物理的もしくは化学的な影響を与えるおそれがあることから、カミソリや除毛剤は使用しないこと。

(3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹼、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

本剤は皮膚から吸収されることにより鎮痛効果を発現するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから、貼付部位の皮膚を拭い清潔にすること、並びに水分除去について記載した。

ただし、石鹼、アルコール、ローション等の過度の使用では、表皮への影響が考えられることから、本剤の吸収が上昇する可能性があるため、貼付部位の皮膚を拭う際には使用しないこと。

VIII-14. 適用上の注意（つづき）

(4) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。血中濃度が上昇するおそれがあるため、同じ部位に貼付する場合は、3週間以上の間隔をあけること。

本剤の国内臨床試験において、副作用として適用部位そう痒感が230/803例（28.6%）、適用部位紅斑が123/803例（15.3%）に認められている。

また、健康成人を対象に、本剤10mg（1枚）を上腕外部（三角筋）に7日間貼付し、休薬期間として0、7、14、21、28日間のいずれかの期間を空けた後、同一部位に本剤10mg（1枚）を7日間貼付したとき、各休薬期間群の本剤10mg貼付時の1回目貼付と2回目貼付の血漿中ブプレノルフィン濃度は、0、7、14日間の休薬群では、2回目の貼付で上昇を認め、21、28日間の休薬群では、1回目の貼付と2回目の貼付ではほぼ同様の濃度推移を示したため、同一部位に貼付する場合は、最低3週間以上の間隔をあける必要があることから設定した⁵³⁾。

(5) 活動性皮膚疾患や創傷面等がみられる部位は避けて貼付すること。

活動性皮膚疾患や創傷面等では、本剤の吸収が上昇する可能性があることから設定した。

3) 貼付時

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

光安定性試験において、ブプレノルフィンは光により分解しやすいことが認められたことから設定した。

(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。

(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついた本剤は使用しないこと。

ハサミ等で切って開封した場合、本剤を切断したり、傷つけたりする可能性があることから、包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すよう患者等に指導すること。また、傷ついた本剤を使用した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

ライナーを剥がさず使用した場合、有効成分であるブプレノルフィンが皮膚から吸収されず効果が発現されないことから、必ずライナーを剥がして使用するよう患者等に指導すること。

(5) 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

本剤は皮膚から吸収されることにより鎮痛効果を発現するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから設定した。

VIII-14. 適用上の注意（つづき）

4) 貼付期間中

(1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。〔海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。〕

海外において、オピオイド貼付剤使用患者と他者（患者と同じベッドで就寝していた小児など）との接触により、オピオイド貼付剤が他者に付着し有害事象が発現した事例が報告されていることから、注意喚起のため記載した。

(2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけるか、又は皮膚用テープ等で剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて7日間貼付すること。またその場合は、現在の貼付部位とは異なる部位に貼付すること。

本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけたり、皮膚用テープ等で剥離部を固定すること。粘着力が弱くなり全体が剥離した場合は、現在の貼付部位とは異なる部位に直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、7日間貼付すること。

(3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。

本剤は、7日間貼付後も有効成分であるブプレノルフィンが残っているため、粘着面を内側にして貼り合わせた後、適切に廃棄すること。（ノルスパン®テープの廃棄、保管等については、「ノルスパン®テープ適正使用ガイドブック：3-6.ノルスパン®テープの取り扱い」を参照。）

5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

VIII-15. その他の注意

MRI（核磁気共鳴画像法）による検査を実施する場合は前もって本剤を除去すること。〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕

本剤は支持層に導電性の金属を使用していないが、組成中に導電性物質であるアルミニウムアセチルアセトナートを含んでいるため、MRIの高周波電磁場により、本剤貼付部位が過度の高周波過熱を引き起こすおそれがある。また、ブプレノルフィンテープ剤貼付中の患者がMRI検査を受けたとき、「適用部位熱傷」を発現したとの海外自発報告もあることから、MRIによる検査を実施する場合は前もって本剤を除去すること。

VIII-16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

- IX-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
 (3) 安全性薬理試験⁵⁴⁾

該当資料なし

試験項目	動物種	経路	結果	
中枢神経系	行動抑制	ラット、イヌ	筋肉内	0.3～3mg/kgで正向反射抑制、傾眠発現。
	睡眠時間	マウス	筋肉内	0.1、0.01mg/kgでペントバルビタール刺激ならびにアルコール刺激による睡眠時間を延長。
	痙攣誘発	マウス	筋肉内	3、30mg/kgで電気ショックによる痙攣誘発を軽度抑制。
	運動協調性	マウス	筋肉内	3、30mg/kgで軽度抑制。
	体温	ウサギ	筋肉内	1mg/kgで低体温(0.9℃)。
	脳波	ラット	筋肉内	0.01mg/kgで大脳皮質知覚野および運動野での振幅増大ならびに周波数の減少。海馬で脱同期化した速波の出現。
呼吸器系	呼吸数	ラット	皮下	0.1～10mg/kgで用量依存的に減少。
	1回換気量	ラット	皮下	10mg/kgで影響なし。
	pO ₂ 、pCO ₂ 、pH、ヘモグロビン濃度	イヌ	静脈内	0.1、0.3、1、3mg/kgで変化なし。
心血管系	血圧、心拍数、心電図	イヌ	静脈内	3mg/kgで変化なし。
腎機能	尿量	ラット	筋肉内	0.01mg/kgで投与後1時間まで尿排泄を完全に阻害。投与3時間後に正常に回復。0.1mg/kgで3時間後まで尿排泄を完全に阻害。4時間後までに回復。
消化器系	小腸および大腸運動	イヌ	静脈内	0.03mg/kgでごくわずかに亢進。3mg/kgで抑制。
		マウス	筋肉内	0.1mg/kgで小腸の炭末輸送抑制。
	胃液分泌	ラット	筋肉内	0.01mg/kgで抑制。

- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

- IX-2. 毒性試験
 (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ）⁵⁵⁾

ブプレノルフィンの最高用量を 10mg/ラット（約 40mg/kg）、60mg/ウサギ（約 30mg/kg）、120mg/イヌ（約 12mg/kg）、120mg/ミニブタ（約 16.8mg/kg）として本剤を貼付したが、いずれも死亡又は意義のある毒性はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ）⁵⁵⁾

反復経皮投与試験では、オピオイドの薬理作用として知られている体重及び摂餌量の減少、糞便量の減少、自発運動の低下ならびに常同行動などの所見がみられた。

マウスにブプレノルフィンを3ヵ月皮膚塗布した試験で、80mg/kg以上の群で、尾のこわばり、活動性の亢進、尿による汚れ及び毛並みの悪化、240mg/kg以上の群で一過性の摂餌量及び摂水量の減少、800mg/kg群で刺激に対する過敏反応が見られたが、オピオイドの薬理作用やその二次的影響によるものと考えられた。無毒性量は800mg/kg/dayと推察された。

ラットにブプレノルフィンを3又は6ヵ月皮膚塗布した試験でγ-グルタミルトランスペプチダーゼが可逆的に増加し、6ヵ月後に高用量(200mg/kg)群の雄ラットにおいて可逆的な胆管の過形成がみられたが、4週間の休薬後に回復した。動物及びヒトでのオピオイドの薬理作用としてオッディ括約筋の収縮に伴う胆管圧の上昇が知られており、胆管過形成はこの作用が継続して発現したことに起因する二次的な反応であると考えられた。無毒性量は60mg/kg/dayと推察された。

ウサギに本剤を3又は6ヵ月皮膚貼付した試験で、摂餌量の一過性の減少が30mg/ウサギ群及び60mg/ウサギ群でみられた。60mg/ウサギ群において、一過性の糞便量の減少が低頻度にみられた。貼付部位の所見としてプラセボ群及び投薬群で投与部位の皮膚における扁平上皮細胞の非常に軽微な肥厚化及び小型の慢性炎症細胞のわずかな増加がみられたが、ブプレノルフィンによるものではなくパッチの貼付に関連すると考えられた。無毒性量は60mg/ウサギ(約30mg/kg)と推察された。

イヌに本剤を6ヵ月皮膚貼付した試験で、プラセボ群及び投薬群において糞便量の減少/無便が最初の2週間に、摂餌量及び体重の一過性の減少が投与1週目～2週目にみられ、これらの変化は35mg/イヌ以上の群で顕著であったが、ジャケット/首かせの装着又はオピオイドの薬理作用やその二次的影響によるものと考えられた。軽微な徐脈が35mg/イヌ以上の群で認められたが、心毒性を示す所見はなかった。貼付部位の所見として、紅斑、浮腫、落屑及び赤色化/隆起がプラセボ群及び投薬群においてみられたが、ブプレノルフィンによるものではなくパッチの貼付に関連すると考えられた。無毒性量は120mg/イヌ(約12mg/kg)と推察された。

ミニブタに本剤を6ヵ月皮膚貼付した試験で、4mg/kg以上の群で活動性の低下がみとめられ、オピオイドの薬理作用と考えられた。貼付部位の所見として、不全角化、微小膿疱の形成、角質層のケラチンの退色がプラセボ群及び投薬群においてみられたが、ブプレノルフィンによるものではなくパッチの貼付に関連すると考えられた。8mg/kg群で顕著な体重の低下が認められたことから、無毒性量は4mg/kgと推察された。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）⁵⁵⁾

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける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が実施された。いずれの試験においても催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて胎児毒性、出生児に対する成長障害(体重低下、離乳率の低下等)及び発達障害(驚愕反応の遅延、学習への影響等)が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (*in vitro*、マウス) ⁵⁵⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、マウス小核試験において、変異原性又は染色体異常を示さなかった。

2) 皮膚感作性試験 (モルモット) ⁵⁵⁾

モルモットにおいて皮膚感作性を示さなかった。

3) 局所刺激性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ) ⁵⁵⁾

最長 6 カ月にわたってブプレノルフィンを経皮投与した試験では、本剤貼付及び皮膚塗布のいずれの投与方法においても、様々な程度の皮膚刺激性 (紅斑及び浮腫) が投与部位にみられた。

本剤を用いた試験では、プラセボパッチを貼付しても同程度の皮膚刺激性がみられたことから、本剤の皮膚刺激性の少なくとも一部はブプレノルフィン投与に関連しないと考えられた。

皮膚刺激性反応は、本剤貼付の方が皮膚塗布より強かった。

4) 依存性 (アカゲザル) ^{55,56)}

モルヒネに対する依存性を形成させたアカゲザルにおいて、モルヒネの退薬症候はブプレノルフィンで拮抗されなかった。

正常アカゲザルにブプレノルフィンを反復皮下投与しても身体依存性は生じなかった。

静脈内自己投与試験では弱い強化作用が認められた。

5) がん原性 (マウス、ラット) ⁵⁵⁾

Tg.AC マウスにブプレノルフィンを皮膚塗布により 6 カ月間投与しても、発がん性又は腫瘍原性はみられなかった。

ブプレノルフィンを皮膚塗布によって投与したラットにおける長期がん原性試験では、雄における精巣間質細胞腫、雌における副腎髄質のクロム親和性細胞腫及び子宮内膜間質部のポリープの発生率が、試験実施施設における背景値の上限よりわずかに高かったが、本試験で用いた用量では、ブプレノルフィンの持続的かつ高い曝露が得られ、臨床曝露量を大きく超えることから、ブプレノルフィンには直接的な腫瘍原性作用は無いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	劇薬、向精神薬（第2種）、習慣性医薬品 ^{注1)} 、処方箋医薬品 ^{注2)} 注1) 注意－習慣性あり 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
X-2.	有効期間又は使用期限	使用期限：2年（包装に表示の使用期限内に使用すること）
X-3.	貯法・保存条件	遮光、室温保存
X-4.	薬剤取扱い上の注意点	
	(1) 薬局での取り扱いについて	1)本剤は向精神薬であるため、麻薬及び向精神薬取締法等諸規則に則して取り扱いをすること。 2)また、本剤は承認条件に基づき、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師、医療機関、管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ使用できる。したがって取扱いに際しては事前に施設の登録が必要となる。 3)登録施設が本剤を調剤する場合は、本剤の処方元医師がノルspan®テープ適正使用講習（e-learning）の受講済医師であることの確認をすること。
	(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	VIII-14.「適用上の注意」の項（P71）参照
X-5.	承認条件等	変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
X-6.	包装	ノルspan®テープ 5mg：2枚（1枚/1袋×2袋） ノルspan®テープ 10mg：2枚（1枚/1袋×2袋） ノルspan®テープ 20mg：2枚（1枚/1袋×2袋）
X-7.	容器の材質	包装袋：アルミ複合包材
X-8.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：ブプレノルフィン塩酸塩
X-9.	国際誕生年月日	2003年7月16日（デンマーク）
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2011年2月23日 承認番号：ノルspan®テープ 5mg：22300AMX00480000 ノルspan®テープ 10mg：22300AMX00481000 ノルspan®テープ 20mg：22300AMX00482000
X-11.	薬価基準収載年月日	2011年7月19日

- X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 該当しない
- X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 該当しない
- X-14. 再審査期間 2011年2月23日～2019年2月22日（8年間）
- X-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97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬期間は1回14日分を限度とされている。
- X-16. 各種コード
- | | HOT(9桁)コード | 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 |
|----------------|------------|-----------------------|---------------|
| ノルspan®テープ5mg | 120576302 | 1149704S1020 | 622057601 |
| ノルspan®テープ10mg | 120577002 | 1149704S2027 | 622057701 |
| ノルspan®テープ20mg | 120578702 | 1149704S3023 | 622057801 |
- X-17. 保険給付上の注意 該当しない

X I . 文献

X I -1. 引用文献

- 1) 社内資料. ノルスパン®テープ5mg,10mg,20mg承認時評価資料, 変形性関節症 国内第Ⅲ相比較試験 [BUP3801] .
- 2) 社内資料. ノルスパン®テープ5mg,10mg,20mg承認時評価資料, 慢性腰痛 国内第Ⅲ相比較試験 [BUP3802] .
- 3) 社内資料. 日本人単回貼付試験 [BUP1005] .
- 4) 社内資料. 変形性関節症 第Ⅱ相試験 [BUP2001] .
- 5) 社内資料. 慢性腰痛 第Ⅱ相試験 [BUP2002] .
- 6) 社内資料. ノルスパン®テープ5mg,10mg,20mg承認時評価資料, 変形性関節症 長期投与試験 [BUP3803] .
- 7) 社内資料. ノルスパン®テープ5mg,10mg,20mg承認時評価資料, 慢性腰痛 長期投与試験 [BUP3804] .
- 8) 社内資料. オピオイド受容体結合および機能試験 [BUP-P-007] .
- 9) 桧山隆司 ほか: 日薬理誌 1982; 79: 147-62.
- 10) Christoph T, et al.: Eur J Pharmacol 2005; 507: 87-98.
- 11) 社内資料. 日本人反復貼付試験.
- 12) 社内資料. 外国人高齢者における薬物動態(単回貼付) [BP96-0702] .
- 13) 社内資料. 外国人高齢者における薬物動態(反復貼付) [BP97-0303] .
- 14) 社内資料. 肝機能障害患者における薬物動態 [BP97-0112] .
- 15) Hand CW, et al.: Br J Anaesth 1990; 64(3): 276-82.
- 16) 社内資料. 血中濃度に及ぼす局所加温の影響 [BP98-1204] .
- 17) 社内資料. 体温上昇の影響に関する薬物動態試験 [BP96-1102] .
- 18) 社内資料. 異なる貼付部位でのバイオアベイラビリティの検討 [BP96-0501] .
- 19) 社内資料. ミタゾラムとの薬物相互作用の検討 [BP97-1001] .
- 20) 社内資料. プロクロルペラジンとの薬物相互作用の検討 [BP98-0202] .
- 21) 社内資料. ケトコナゾールとの薬物相互作用の検討 [BUP1009] .
- 22) 社内資料. 絶対的バイオアベイラビリティの検討 [BP97-0501] .
- 23) 社内資料. 血漿蛋白結合 [BUPDR04-111:1] .
- 24) 社内資料. 1~7日間貼付時の薬物動態試験 [BP98-0201] .
- 25) 社内資料. マウスにおける組織分布 [BUPPR03-177:1] .
- 26) Pontani RB, et al.: Xenobiotica 1985; 15: 287-97.
- 27) Nanovskaya T, et al.: J Pharmacol Exp Ther 2002; 300(1): 26-33.
- 28) Marquet P, et al.: Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 569-71.
- 29) Villiger JW, et al.: Life Sci 1981; 29(3): 229-33.
- 30) Iribarne C, et al.: Life Sci 1997; 60(22): 1953-64.
- 31) Kobayashi K, et al.: Drug Metab Dispos; 26(8): 818-21.
- 32) Picard N, et al.: Drug Metab Dispos 2005; 33(5): 689-95.
- 33) Heel RC, et al.: Drugs 1979; 17: 81-110.
- 34) Cone EJ, et al.: Drug Metab Dispos 1984; 12(5): 577-81.
- 35) Filitz J, et al.: Eur J Pain 2006; 10(8): 743-8.
- 36) 社内資料. QT試験間隔に及ぼす影響 [BUP1011] .
- 37) Reisine T, et al.: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 1996; 9: 521-55.
- 38) 金子周司 編: 薬理学. 化学同人; 2009. p. 145-52.
- 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. エルゼビア・ジャパン; 2006. p. 85-109.
- 40) 宮野早苗 ほか: 総合臨牀 2003; 52(8): 2410-5.

X I -1. 引用文献 (つづき)

- 41) 八木剛平 ほか: 薬原性錐体外路症状の評価と診断. 星和書店; 2007. p. 3-18.
- 42) Keith Budd et al.: Buprenorphine-The Unique Opioid Analgesic. Thieme; 2005.p. 102-15.
- 43) 田中千賀子 ほか: NEW 薬理学. 南江堂; 2007 . p. 363-74.
- 44) Reynaud M, et al.: Addiction 1998; 93(9): 1385-92.
- 45) Browne B, et al.: Br J Psychiatry 1987; 151: 210-12.
- 46) Boas RA, et al.: Br J Anaesth 1985; 57: 192-6.
- 47) van Dorp EL, et al. : Expert Opin Drug Saf 2007 ; 6(2): 125-32.
- 48) Dahan A : Palliat Med 2006; 20 Supple 1 : s3-8.
- 49) Pedersen JE, et al. : Acta Anaesthesiol Scand 1987; 30(8): 660-3.
- 50) 社内資料. 異なる貼付部位における薬物動態試験 [BUP1012] .
- 51) Roy SD, et al.: J Pharm Sci 1994; 83(2): 126-30.
- 52) 高橋康弘 ほか: 薬物動態 2001; 16(6): 584-9.
- 53) 社内資料. 同一部位での再貼付の影響に関する薬物動態試験 [BUP1002] .
- 54) 飯塚宏美 ほか: 実中研・前臨床研究報 1987; 7(3): 279-321.
- 55) 社内資料. 毒性試験.
- 56) 柳田知司 ほか: 実中研・前臨床研究報 1981; 7(3): 337-46.

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2010年7月時点

国名	販売名/剤型・含量	承認日	発売日	効能・効果 ^{*2}
デンマーク	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg/t depotplaster	2003.07.16	2004.05.26	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
韓国	Norspan [®] transdermal patch 5, 10 & 20 mg	2004.11.12	2007.10.15	非オピオイド鎮痛薬に反応しない中等度から高度の慢性疼痛の緩和 本剤は急性疼痛の治療に適さない
オーストラリア	Norspan [®] buprenorphine transdermal patch 5mcg/h, 10mcg/h & 20mcg/h	2005.04.04	2005.08.01	中等度から高度の疼痛の管理
アイスランド	Norspan [®] forðaplástur 5, 10 & 20 mikróg/klst	2005.04.27	2006.01.01	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ノルウェー	Norspan [®] 5, 10 & 20 mikrog/time depotplaster	2005.05.19	2005.11.01	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ポルトガル	Norspan [®] 5 mg, 10 mg & 20 mg sistema transdérmico	2005.05.23	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
チェコ共和国	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermální náplast	2005.06.01	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
イギリス	Butrans [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermal patch	2005.06.10	2005.09.28	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
アイルランド共和国	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermal patch	2005.06.24	2005.10.10	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
スウェーデン	Norspan [®] 5, 10 & 20 mikrogram/timme depotplåster	2005.07.01	2005.11.01	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ルクセンブルグ	Norspan [®] 5, 10 & 20, patch transdermique	2005.10.27	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
スロバキア共和国	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg/hod	2005.11.10	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ドイツ	Norspan [®] 5, 10 & 20 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	2005.12.14	2007.01.15	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
オーストリア	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermales Pflaster	2006.08.17	2009.08.17	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ニュージーランド	Norspan [®] transdermal delivery system	2006.11.16	2008.03.01	中等度から高度の疼痛の管理
イスラエル	Butrans [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermal patch	2006.12.21	2008.03.01	非オピオイド鎮痛薬で反応不十分な中等度から高度のオピオイド反応性慢性疼痛の治療
アルゼンチン	ResTiva [®] 5, 10 & 20 mg	2007.12.12	未定 ^{*1}	非オピオイド鎮痛薬で反応不十分な中等度から高度のオピオイド反応性慢性疼痛の治療
ベルギー	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermal patch	2008.03.03	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ハンガリー	Norspan [®] 5, 10 & 20 mikrogramm/h transzdermális tapasz	2008.03.04	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
エストニア共和国	Norspan [®] 5, 10 & 20 mikrogrammi/tunnis transdermaalne plaaster	2008.04.18	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
フィンランド共和国	Norspan [®] 5 mikrog/tunti, 10 mikrog/tunti & 20 mikrog/tunti depotlaastari	2008.06.10	2008.12.03	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ラトビア共和国	Norspan [®] 5 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris	2008.06.20	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
リトアニア共和国	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg /val transderminis pleistras	2008.07.03	未定 ^{*1}	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
ブラジル	ResTiva [®] 5, 10 & 20mg	2008.12.01	未定 ^{*1}	中等度から高度の疼痛の治療
オランダ	Butrans [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermal patch	2008.12.18	2009.03.31	十分な鎮痛効果を得るためにオピオイドを要する中等度の非がん性疼痛の治療 本剤は急性疼痛の治療に適さない
フィリピン共和国	Norspan [®] 5, 10 & 20 µg/h transdermal patch	2009.01.12	未定 ^{*1}	オピオイド鎮痛を要する高度の慢性疼痛および難治性疼痛の管理
南アフリカ	Sovenor [®] 5, 10 & 20 transdermalPatch	2009.04.17	未定 ^{*1}	オピオイドによる鎮痛効果を要する中等度から高度の関節および腰部の筋骨格系慢性疼痛の治療
インド	Buvalor [®] 5mg, 10mg and 20mg	2009.5.9	未定 ^{*1}	非オピオイド鎮痛薬で反応不十分な高度のオピオイド反応性疼痛の治療
カナダ	BuTrans [®] 5mg, 10mg and 20mg (5, 10 and 20 mcg/h)	2010.5.3	2010.5.31	長期にわたる継続的なオピオイド鎮痛を要する成人における中等度の持続性疼痛の管理
アメリカ合衆国	BuTrans [®] 5mcg/h, 10 mcg/h and 20 mcg/h	2010.6.30	未定 ^{*1}	徐放性オピオイド鎮痛薬の長期継続投与を要する患者における中等度から高度の慢性疼痛の管理

*1 発売日未定の理由：主として薬価申請手続き、市場や関連する法律の再検討等による。

*2 本邦における「効能又は効果」は以下のとおりであり、海外の承認事項と異なる。ただし、用法及び用量は同一である。

効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛
変形性関節症、腰痛症

®:NORSPAN、RESTIVA、BUTRANS、SOVENOR and BUVALORは登録商標です。

X II - 2. 海外における臨床支援情報

1. 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載内容は以下の通りであり、米FDA分類、オーストラリア分類とは異なる。

①本邦における【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔他のブプレノルフィン製剤による妊娠中の大量投与により、新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。動物実験（ラット皮下投与試験）で、死産児数の増加並びに出生児における体重増加抑制等が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

②FDA薬剤胎児危険度分類基準（FDA Pregnancy Category）

分類：Pregnancy Category C（2010年6月時点）

There are no adequate and well-controlled studies with Butrans in pregnant women. Butrans should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and the fetus. In animal studies, buprenorphine caused an increase in the number of stillborn offspring, reduced litter size, and reduced offspring growth in rats at maternal exposure levels that were approximately 10 times that of human subjects who received one Butrans 20 mcg/hour, the maximum recommended human dose (MRHD).

③オーストラリア医薬品評価委員会分類基準（ADEC Pregnancy Category）

分類：Category C（2018年12月時点）

Opioid analgesics may cause respiratory depression in the newborn infant. Withdrawal symptoms in newborn infants have been reported with prolonged use of this class of drugs.

2. 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項は以下のとおりであるが、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

①本邦における【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

②米国の添付文書（2018年9月時点）

Pediatric Use

The safety and efficacy of BUTRANS in patients under 18 years of age has not been established. BUTRANS has been evaluated in an open-label clinical trial in pediatric patients. However, definitive conclusions are not possible because of the small sample size.

③英国のSPC（2017年4月）

Paediatric population

The safety and efficacy of BuTrans in children below 18 years of age has not been established. No data are available.

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料 | 患者さん向け指導箋（表面）

ノルspan®テープを使う時の注意



使用を開始する前に、本説明書をお読みください。

このテープは強い痛みを和らげるための貼り薬です。お薬の成分が、皮膚から血液中に入り効果を発揮します。効果は、7日間持続しますので、7日ごとに貼り替えてください。

使用するときの注意

- 次のような場合は医師または薬剤師に相談してください。
 - (1) 高度の発熱がある。
 - 体の中に吸収されるお薬の量が増える可能性があります。
 - (2) 妊娠している、または妊娠している可能性がある。
 - 胎児に影響を与える可能性があります。
 - (3) 母乳を与えている。
 - 母乳を通じて、赤ちゃんに影響を与える可能性があります。
 - (4) 他に服用しているお薬がある場合。(薬局で買ったお薬も含みます。)
- テープを貼っている部位を熱源(電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等)に近づけないでください。
 - 体の中に吸収されるお薬の量が過剰になる可能性があります。
- 熱いお湯に長時間入浴することはお控えください。
 - テープを貼ったまま、シャワーを浴びる、入浴する、泳ぐことは可能ですが、熱いお湯に長時間入浴すると体の中に吸収されるお薬の量が過剰になる可能性がありますのでお控えください。
- 車の運転や危険な機械の操作を避けてください。
 - 予期しない出来事に、適切にあるいは迅速に対処できなくなる可能性があります。
- 飲酒をお控えください。
 - 副作用が出やすくなる可能性があります。
- MRI(核磁気共鳴画像法)による検査を実施する場合には、火傷を起こす可能性があるためテープをはがしてください。

- テープが他の人に誤って貼り付かないよう注意してください。
 - お子様と添い寝をした際などに誤って貼り付くと、お子様に影響が出る可能性があります。
 - テープの他者への付着に気づいた時は、すぐにテープをはがし、付着部位を水で洗い流し、異常が現れた場合には受診してください。

副作用に関する注意

- 吐き気が出たり、眠くなったりすることがあります。
- 便秘になることがあります。
- テープを貼っているところが赤くなったり、かゆくなったりすることがあります。
- 次のような症状が現れた時には、すぐにテープをはがし、担当の医師あるいは病院にご連絡ください。
 - 呼吸が、遅くなる、浅くなる、苦しくなる 等 / まぶたや顔、唇が腫れる 等 / 全身のかゆみや発疹 等
- その他、何かいつもと違うことに気づいた時は、担当の医師または薬剤師にご連絡ください。

保管・廃棄に関する注意

- 未使用のテープは包装袋を開けずに保管してください。
- 直射日光を避けて、30℃を超えない場所に保管してください。
- お子様やペットがさわれない場所に保管・廃棄してください。
- 使用済みのテープは、粘着面を内側にしてふたつ折りにたたんだ後、捨ててください。

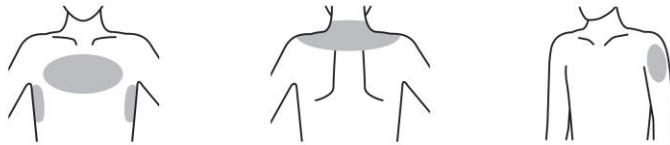
その他、このお薬に関するお問い合わせは、担当の医師、または薬剤師におたずねください。

ナルスパン®テープの使い方



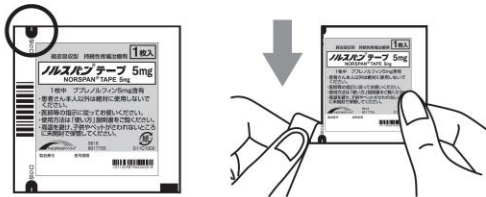
- 患者さん本人以外は絶対に使用しないでください。
- 他人や家族に譲ってはいけません。
- テープが他の人に誤って貼り付かないように注意してください。
- 7日ごとに貼り替えて使用してください。
- 必ず担当の医師または薬剤師の指示に従って使用してください。
- 担当の医師の指示なしに使用量（貼る枚数）を変更することは絶対にしないでください。
- このテープをハサミ等で切って使用しないでください。
- 傷口や湿疹等のあるところには貼らないでください。
- 何か異常が認められた場合には担当の医師または、薬剤師に相談してください。

はじめに

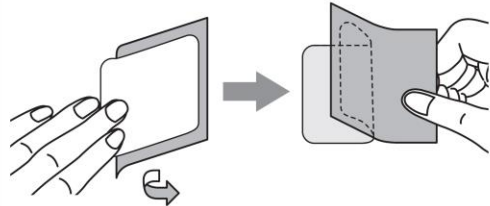


- テープを貼る部位を決めます。前胸部、側胸部、上背部、上腕外部以外に貼らないでください。（膝や腰に貼らないでください。）
- 貼る部位は毎回かえてください。同じ部位に貼る場合は3週間以上の間隔をあけてください。
- あらかじめ貼る部位を乾いたタオルなどでよく拭いて、水分や汗をよく取り除いてください。このとき石けん、アルコール、ローション等は使用しないでください。（お薬の有効成分の皮膚からの吸収に影響することがあります。）
- なるべく体毛のないところに貼ってください。体毛が濃い場合は、カミソリを使わずハサミで短くカットしてください。

1 “切り口”と書いてあるところから手で切り取ってください。



4 先にライナーをはがしたところからテープを貼り、残りのライナーをはがして貼ってください。



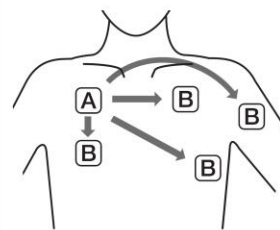
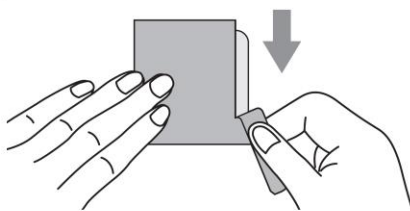
2 開封口を広げてテープを取り出します。開封後は速やかに貼付してください。



5 テープを貼った後は、約30秒間手のひらでしっかり押さえ、テープの緑の部分が皮膚面に完全に接着するようにしてください。テープを貼った後は、水道水で手を洗ってください。



3 テープの粘着面には銀色のライナーが付いています。ライナーの小さい方を先にはがします。



※テープを貼りかえる時には必ずちがう部位に貼ってください。テープが皮膚から一部はがれた場合は、再度手で押しつけるか、または皮膚用テープ等で剥離部を固定しますが、粘着力が弱くなった場合は、直ちに同用量の新たなテープに貼りかえて7日間貼付してください。またその場合は、現在の貼付部位とは異なる部位に貼付してください。



製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南 2-15-1

JP-NOR-M0017-V1-0219