

## 審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノルスパンテープ<sup>5 mg</sup>、同テープ<sup>10 mg</sup>、同テープ<sup>20 mg</sup>

[一 般 名] ブプレノルフィン

[申 請 者] ムンディファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 10 月 31 日

### [審議結果]

平成 22 年 11 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

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。

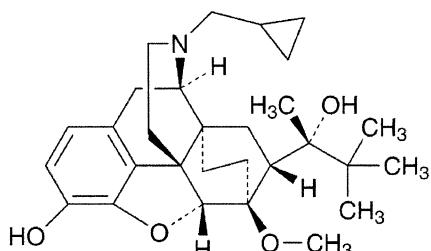
## 審査報告書

平成 22 年 11 月 10 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ノルスパンテープ 5 mg、同テープ 10 mg、同テープ 20 mg
[一 般 名]	ブプレノルフィン
[申 請 者 名]	ムンディファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 10 月 31 日
[剤形・含量]	1 枚中にブプレノルフィンとして 5、10 又は 20 mg を含有する経皮吸収型製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式 : C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>\*

分子量 : 467.6

化学名 :

- (日本名) 21-シクロプロピル-7- $\alpha$ -[(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
- (英 名) 21-cyclopropyl-7- $\alpha$ -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-*endo*-ethano-6,7,8,14-tetrahydrooripavine

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

\* 新薬承認情報提供時に訂正（訂正前: C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>）

## 審査結果

平成 22 年 11 月 10 日

[販 売 名] ノルスパンテープ 5 mg、同テープ 10 mg、同テープ 20 mg

[一 般 名] ブプレノルフィン

[申 請 者 名] ムンディファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 10 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤貼付時のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、恶心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等）、投与部位局所の有害事象（接触性皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等）、体重減少、QTc 間隔延長のリスク、退薬症候や依存性、他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えた際の安全性及び有効性、有効性及び安全性における性差等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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

[用法・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 5 mg 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、20 mg を超えないこと。

[承認条件] 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。

## 審査報告（1）

平成 22 年 10 月 1 日作成

### I. 申請品目

[販売名]	ノルスパンテープ 5 mg、同テープ 10 mg、同テープ 20 mg
[一般名]	ブプレノルフィン
[申請者名]	ムンディファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 10 月 31 日
[剤型・含量]	1 枚中にブプレノルフィンとして 5、10 又は 20 mg を含有する経皮吸収型製剤
[申請時効能・効果]	中等度から高度の以下の症状の鎮痛 <ul style="list-style-type: none"><li>・変形性関節症に伴う疼痛</li><li>・慢性腰痛</li></ul>
[申請時用法・用量]	通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部、側胸部に貼付し、7 日ごとに貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤 5 mg とし、20 mg まで增量できる。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ブプレノルフィン（本薬）は、1966 年に Reckitt & Colman 研究所（英国）で開発されたオピオイド  $\mu$  受容体の部分作動薬である。本邦において、ブプレノルフィン塩酸塩を有効成分として含有する製剤は、1983 年 5 月に注射剤（販売名：レペタン<sup>®</sup>注）、1990 年 3 月に坐剤（販売名：レペタン<sup>®</sup>坐剤）が承認され、注射剤は「術後、各種癌、心筋梗塞症における鎮痛及び麻酔補助」、坐剤は「術後、各種癌における鎮痛」に対して使用されている。

本剤は、本薬を有効成分として含有するマトリックス型の経皮吸収型製剤であり、海外において、19■年■月より臨床試験が開始され、2003 年 7 月にデンマークで承認されて以来、20■年■月現在、世界 30 ヶ国において承認されており、米国では「徐放性オピオイド鎮痛剤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」、英国では「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癌性疼痛<sup>1)</sup>」を効能・効果として承認されている。

本邦においては、20■年■月より臨床試験が開始され、今般申請者は、中等度から高度の変形性関節症に伴う疼痛及び慢性腰痛の鎮痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

<sup>1)</sup> 英国等の欧州における本剤の効能・効果には「本剤は急性疼痛の治療に適さない」旨が記載されている。

なお、本申請に係る審査の過程においては、申請者の照会事項に対する対応に多大な時間を要し、さらに提出された資料において数値の不整合等の不備が多数散見され、総審査期間の延長を来たした。

## 2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

### (1) 原薬

原薬であるブプレノルフィンは、Tasmanian Alkaloids Pty, Ltd.により原薬等登録簿（MF）に登録番号 222MF10117（販売名：ブプレノルフィン）として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

### (2) 製剤

製剤は、外面から皮膚粘着面に向かって順に、支持体、原薬を含まない粘着層（粘着剤）、分離フィルム、原薬を含む粘着層（原薬、可溶剤、軟化剤、安定剤、粘着剤）及びライナーより構成されるマトリックス型の経皮吸収型製剤であり、遮光性を有する複合材（外層より内層に向かって順に紙/低密度ポリエチレン/アルミニウム/エチレン共重合体）により一次包装されている。申請製剤は1枚中に原薬を5.0、10.0及び20.0 mg含有し、原薬を含む粘着層の面積<sup>2)</sup>はそれぞれ6.3(2.5×2.5)、12.5(2.5×5.0)及び25.0(5.0×5.0) cm<sup>2</sup>であり、原薬を含む粘着層の厚さ及び単位面積あたりの成分分量は各製剤で同一である。添加物のうち、粘着剤であるアクリル酸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はHenkel Corporation社により販売名DURO-TAK 387-2051/87-2051及びDURO-TAK 387-2054/87-2054としてMFに登録されており（登録番号：220MF20002及び220MF20003）、これらの粘着剤、アルミニウムアセチルアセトナート（粘着剤の架橋剤）<sup>3)</sup>及びレブリン酸（可溶剤）は新規添加物である。その他、軟化剤は薬添規収載品、安定剤は日本薬局方（日局）収載品であり、支持体、分離フィルム及びライナーはポリエチレンテレフタレート（PET）製でそれぞれ別紙規格が設定されている。

製剤の開発過程において、原薬を含む粘着層における可溶剤、軟化剤及び粘着剤の検討が行われ、マウス皮膚モデルを用いた *in vitro* 皮膚透過速度、原薬の結晶化の防止及び保存時における粘着層の軟化（粘着力低下を伴うべとつき）防止を指標として申請製剤の処方が選択された。また、製剤の四隅を丸くするにあたって、製造工程で原薬を含有する粘着層に廃棄部分を生じないよう、原薬を含む粘着層とは別に原薬を含まない粘着層及び分離フィルムを設定する方法が採択された。なお、本剤は当初3日毎<sup>4)</sup>に貼り替えて使用する製剤として開発されたが、海外第I相試験（5.3.3.1.4及び5.3.3.1.5: BP96-0803試験、5.3.3.1.6及び5.3.3.1.7: BP98-0201試験）において本剤貼付時の血漿中

<sup>2)</sup> 原薬を含まない粘着層を含む製剤全体の面積は、原薬を5.0、10.0及び20.0 mg含有する製剤でそれぞれ20.25(4.5×4.5)、30.6(4.5×6.8)及び51.84(7.2×7.2) cm<sup>2</sup>である。

<sup>3)</sup> 粘着剤の架橋剤であるアルミニウムアセチルアセトナートは、製造工程において除去されるが、製剤中にはアルミニウムが微量に残存する。また、DURO-TAK 387-2054/87-2054は架橋剤（アルミニウムアセチルアセトナート）を含む以外は、DURO-TAK 387-2051/87-2051と同一である。

<sup>4)</sup> 海外において、本剤に先行して上市されていた高用量の本薬を含有する貼付剤（20、30及び40 mg）が3又は4日毎に貼り替えて使用する製剤であったため、本剤は当初3日毎に貼り替えて使用する製剤として開発された。

未変化体濃度は貼付開始後 7 日間まで維持されたため、その後は 7 日毎に貼り替えて使用する製剤として開発され、国内外の臨床試験ではいずれも申請製剤と同一処方の製剤が用いられた。

製剤の製造工程は、工程 I（原薬を含む粘着剤<sup>5)</sup> の製造）、工程 II（原薬を含まない粘着剤<sup>5)</sup> の製造）、工程 III（原薬を含む粘着剤<sup>5)</sup> の展延）、工程 IV（原薬を含まない粘着剤<sup>5)</sup> の展延）、工程 V（スリッティング）、工程 VI（打ち抜き及び個別包装）、工程 VII（包装）及び工程 VIII（試験及び保管）からなり、工程 I～工程 VI が重要工程と位置づけられ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（マルキス試薬による呈色反応、高速液体クロマトグラフィー<HPLC>）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、含量均一性、粘着力、剥離力、放出性及び含量（HPLC）が設定され、類縁物質に関しては、ノルブプレノルフィン、ブプレノルフィン-N-オキシド、その他の個々の類縁物質及び類縁物質総量について規格値が設定されている。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された 5、10 及び 20 mg 製剤の一次包装品<sup>6)</sup> を用いて、長期保存試験（25°C/60 %RH、暗所、24 又は 36 ヶ月）、中間的試験（①31°C/70 %RH/暗所、36 ヶ月、②30°C/60 又は 65 %RH<sup>7)</sup> /暗所、24 ヶ月、③30°C/75 %RH/暗所、6 ヶ月）、加速試験（40°C/75 %RH/暗所、6 ヶ月）が実施され、20 mg 製剤の 1 ロットを用いて苛酷試験（光<総照度 120 万 lx·h + 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m<sup>2</sup> 以上/一次包装、原薬を含む粘着層面曝露<sup>8)</sup>、支持体面曝露又はアルミホイル遮光）及びサイクル試験（-10°C/なりゆき湿度及び 40°C/75 %RH 又は 4°C/なりゆき湿度及び 40°C/75 %RH をそれぞれ 2 又は 3 日ごとに 3 サイクル、一次包装）が実施された。長期保存試験、中間的試験及び加速試験では純度試験（類縁物質<HPLC>）、粘着力、剥離力、放出性、含量（HPLC）及び一次包装の密封性が測定項目として設定され、サイクル試験ではこれらに加えて性状（外観）が設定され、苛酷試験（光）では性状（外観）、純度試験（類縁物質<HPLC>）及び含量（HPLC）が設定された。長期保存試験、中間的試験及び加速試験において、含量の低下、類縁物質の増加及び放出性の低下が認められ、含量の低下は規格の範囲内であったが、類縁物質は中間的試験①の 24 ヶ月以降及び加速試験の 6 ヶ月、放出性は長期保存試験の 36 ヶ月、中間的試験①及び②の 24 ヶ月以降及び加速試験の 6 ヶ月に規格を逸脱した。苛酷試験（光）において、原薬を含む粘着層面及び支持体面の曝露条件下で含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、その他の条件下では影響は認められず、サイクル試験において、明確な品質の変化は認められなかった。

<sup>5)</sup> 原薬を含む粘着層及び原薬を含まない粘着層として展延する前の状態を、申請者はそれぞれ「原薬を含む粘着剤」と称している。

<sup>6)</sup> 製剤の安定性試験として、1996 年～1998 年に製造された 4 ロットを用いて長期保存試験（25°C/60 %RH、36 ヶ月）、3 ロットを用いて中間的試験①（31°C/70 %RH、36 ヶ月）及び加速試験（40°C/75 %RH、6 ヶ月）、並びに 1 ロットを用いて苛酷試験（光）及びサイクル試験が実施され、また 2001 年に製造された 3 ロットを用いて長期保存試験（25°C/60 %RH、24 ヶ月）及び中間的試験②及び③（30°C/60 又は 65 %RH、24 ヶ月及び 30°C/75 %RH、6 ヶ月）が実施された。これらの製剤処方は同一であるが、2000 年以降に製造された製剤は、ドイツ規制当局の指導により製造工程中の溶媒がブタノン含有の変性アルコールから無水エタノールへ変更されている。なお、これらの安定性試験において異なる傾向は認められておらず、製造工程における当該溶媒の変更は製剤の品質に影響を及ぼさない旨が申請者より説明されている。

<sup>7)</sup> 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 ヶ月以降の湿度条件は 60 %RH から 65 % RH に変更された。

<sup>8)</sup> ライナーを剥離して曝露された。

これらの結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、遮光、室温保存で2年と設定された。

#### <審査の概略>

##### (1) 製剤について

機構は、安定性試験において認められた経時的な含量の低下及び類縁物質の増加が製剤の品質に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、含量の低下及び類縁物質の増加は保存温度が高いほど顕著であり、主な分解生成物（類縁物質）としてノルブプレノルフィン及びブプレノルフィン-N-オキシドが認められたが、長期保存試験では規格を逸脱した変動は認められていないこと、これらの類縁物質の規格値については、ブプレノルフィン-N-オキシドは安全性の確認が必要な閾値以下（1.0 %以下）に設定しており、ノルブプレノルフィンは安全性の確認が必要な閾値を超える2.0 %以下と設定しているが、ノルブプレノルフィンは代謝物の一つであり、マウス3ヶ月間（4.2.3.2.3）及びラット6ヶ月間（4.2.3.2.6）反復皮膚塗布試験における無毒性量でのノルブプレノルフィンの曝露量（投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積； $AUC_{0-24h} = 10.4 \sim 163 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ ）は、1.3 %のノルブプレノルフィンを含有する本剤20mgを外国人健康成人<sup>9)</sup>に貼付したとき（5.3.1.1.1及び5.3.1.1.2: BP97-0501試験）の血漿中ノルブプレノルフィンの $AUC_{\text{day}}$ （ $AUC_{0-\infty}$ を本剤貼付期間で除して算出した値=3.86 ng·h/mL）の2.7~42.2倍であるため、規格値上限（2.0 %）でもヒトでの安全域は担保されていると考えていることを説明した。

また申請者は、安定性試験における含量の低下は分解生成物（類縁物質）の増加に比して大きく、マスバランスの不均衡が認められたこと、保存後の製剤をアルカリ加水分解するとより多くの原薬が回収され、保存期間中に原薬と粘着剤のアクリル酸に由来するカルボキシル基がエステル結合した可能性が示唆されたことを説明した。その上で申請者は、外国人健康成人に本剤5、10及び20mg（各製剤1枚）を7日間貼付したとき（5.3.1.1.1及び5.3.1.1.2: BP97-0501試験）、本薬を静脈内投与したときの $AUC_{0-t}$ から算出した本剤貼付時のバイオアベイラビリティ（BA）は約15 %と低く、剥離後製剤中の原薬残存量（平均値±標準偏差）はそれぞれ $4.5 \pm 0.06$ 、 $8.6 \pm 0.10$ 及び $17.1 \pm 0.17$ mgと、ほとんどの原薬が剥離後の製剤に残存するため、設定した規格の範囲内（90~108 %）での含量の低下は臨床的に大きな影響を及ぼさないと考えていることを説明した。

機構は、安定性試験において認められた放出性の低下が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤の放出性は、欧州医薬品委員会（CPMP）による徐放性製剤の品質に関するガイドライン（CPMP/QWP/604/96, 29 July 1999）に準拠し、約20 %が放出する時点として0.5時間、約50 %

<sup>9)</sup> 日本人健康成人（5.3.3.1.1: BUP1005試験）に本剤20mgを貼付したときの曝露量（平均値）は、未変化体 $C_{\text{max}}$ 0.27 ng/mL、未変化体 $AUC_{\text{day}}$ 4.61 ng·h/mL、ノルブプレノルフィン $AUC_{\text{day}}$ 1.48 ng·h/mLであり、外国人健康成人（5.3.1.1.1及び5.3.1.1.2: BP97-0501試験、未変化体 $C_{\text{max}}$ 0.47 ng/mL、未変化体 $AUC_{\text{day}}$ 7.76 ng·h/mL、ノルブプレノルフィン $AUC_{\text{day}}$ 3.86 ng·h/mL）と比較して低値であったため、安全域の算出にあたっては外国人のデータを用いて推定された。なお、本剤10mg貼付時の日本人健康成人（5.3.3.1.1: BUP1005試験）における血漿中未変化体の $AUC_{0-t}$ （平均値）16.96 ng·h/mLは、外国人健康成人を対象とした8試験（5.3.1.1.1及び5.3.1.1.2: BP97-0501試験、5.3.3.1.8及び5.3.3.1.9: BP96-0501試験、5.3.3.3.1及び5.3.3.3.2: BP96-0702試験、5.3.3.1.4及び5.3.3.1.5: BP96-0803試験、5.3.3.1.6及び5.3.3.1.7: BP98-0201試験、5.3.3.4.3及び5.3.3.4.4: BP98-1204試験、5.3.3.4.7及び5.3.3.4.8: BUP1002試験、5.3.3.4.13: BUP1009試験）14.14~27.04 ng·h/mLの範囲内であったことから、本剤の薬物動態は日本人と外国人で大きく異なると考えられている。

が放出する時点として 2 時間、80 %以上が放出する時点として 24 時間の合計 3 時点における放出率を規格に設定したこと、本剤の平均放出速度<sup>10)</sup>（平均値 ± 標準偏差）は、前述の外国人健康成人を対象とした BA 試験（5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2: BP97-0501 試験）における剥離後製剤中の原薬残存量からそれぞれ  $4 \pm 1$ 、 $8 \pm 2$  又は  $20 \pm 3 \mu\text{g}/\text{h}$ 、BA からそれぞれ  $5 \pm 2$ 、 $9 \pm 3$  又は  $20 \pm 6 \mu\text{g}/\text{h}$  と算出され、これらの結果から本剤 5、10 及び 20 mg 製剤の放出速度はそれぞれ約 5、10 及び 20  $\mu\text{g}/\text{h}$  と推定していることを説明した。

その上で申請者は、外国人健康成人を対象に保存期間の異なる同一ロットの本剤 10 mg 製剤（室温にて 9 及び 24 ヶ月保存した製剤）を胸部に 7 日間単回貼付したとき（5.3.3.1.8 及び 5.3.3.1.9: BP96-0501 試験、5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2: BP97-0501 試験）、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータはそれぞれ図 1 及び表 1 のとおりであり、本剤の保存期間の違いによって異なる傾向は認められなかったことから、設定した規格の範囲内での放出性の変動は本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えていることを説明した。

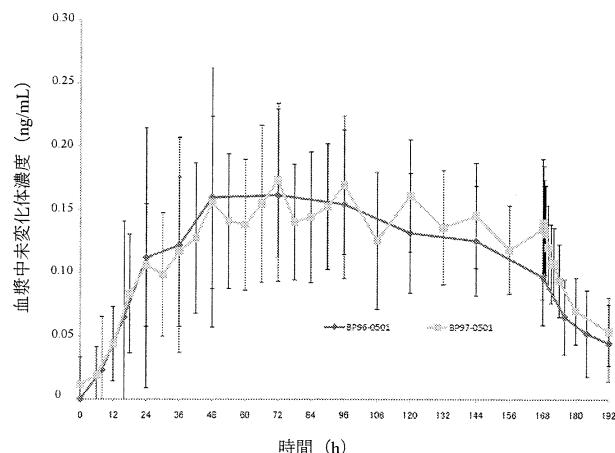


図 1 外国人健康成人に保存期間の異なる本剤 10 mg を胸部に 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

表 1 外国人健康成人に保存期間の異なる本剤 10 mg を胸部に 7 日間単回貼付したときの製剤の含量及び放出率並びに薬物動態パラメータ

試験名	BP96-0501 試験	BP97-0501 試験
保存期間（室温）	9 ヶ月	24 ヶ月
含量 (%)	100	96
放出率 (%)	a) 0.5 時間 2 時間 24 時間	a) 47 38 90
$C_{\max}^{\text{b)}$ (ng/mL)	$0.19 \pm 0.09$	$0.19 \pm 0.07$
$AUC_{0-168h}^{\text{b)}$ (ng·h/mL)	$21.4 \pm 9.4$	$21.4 \pm 7.0$

(5.3.3.1.8 及び 5.3.3.1.9: BP96-0501 試験、評価例数 19 例、5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2: BP97-0501 試験、評価例数 12 例)

a) 試験実施当時は CPMP のガイダンスが発出されていなかったため、0.5 時間の放出率は測定されていない

b) 平均値 ± 標準偏差

機構は、以上について了承し、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は適切であると判断した。

## （2）新添加物について

本剤には、外用剤又は経皮吸収型製剤において使用前例がない新添加物として、アクリル酸 2-エチルヘキシリ・酢酸ビニル・アクリル酸ブチル・アクリル酸共重合体溶液（販売名: DURO-TAK387-2051/87-2051 及び DURO-TAK387-2054/87-2054）が粘着剤の目的で、アルミニウムアセチルアセトナートが粘着剤の架橋剤の目的で、レブリン酸が可溶剤の目的で使用されている。

<sup>10)</sup> 本剤の平均放出速度は、残存量及びバイオアベイラビリティ（BA）から以下のとおり算出された。

・残存量から算出した平均放出速度 ( $\mu\text{g}/\text{h}$ ) = (製剤中の原薬含有量 - 剥離後製剤中の原薬残存量) / 本剤貼付時間

・BA から算出した平均放出速度 ( $\mu\text{g}/\text{h}$ ) = 製剤中の原薬含有量 × BA / 本剤貼付時間

これらのほか、残存量及び BA を用いて Wagner-Nelson 法 (Wagner JG et al, *J Pharm Sci*, 53: 1392-1403, 1964) により測定時間ごとの放出速度を、時間  $t$  における未変化体吸収率 / 未変化体総吸収量 =  $(C_t + k \times AUC_{0-t}) / k \times AUC_{0-\infty}$  ( $C_t$ : 時間  $t$  における血漿中未変化体濃度、 $k$ : 消失速度定数) により推定する方法も用いられたが、いずれの推定値もほぼ同様であった。

機構は、これらの添加物の規格及び試験方法について、日局等を参考に再設定するとともに、アルミニウムアセチルアセトナート及びレブリン酸の安定性試験について、成り行き条件下ではなく、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日付医薬審発第0603001号）に準拠して実施すること、またアクリル酸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（販売名：DURO-TAK387-2051/87-2051及びDURO-TAK387-2054/87-2054）の安全性について、溶出液を用いた遺伝毒性試験を実施し、含有するモノマーの遺伝毒性を検討するとともに、日本人を対象としたパッチテストを実施することを申請者に求めた。

申請者は、アルミニウムアセチルアセトナート及びレブリン酸の安定性試験を実施した上で、本剤に使用する新添加物の規格及び試験方法を再設定するとともに、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（販売名：DURO-TAK387-2051/87-2051及びDURO-TAK387-2054/87-2054）の遺伝毒性は陰性であったこと、日本人健康成人男性（評価例数30例）にプラセボ貼付剤を48時間単回貼付又は24時間単回貼付後に紫外線（UVA波6J/cm<sup>2</sup>）を照射したとき（5.3.5.4.3: BUP1019試験）、軽度の紅斑が認められたが、光アレルギー反応は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤に使用される新添加物について、本剤の臨床推奨用量及び使用方法において安全性上の問題が生じる可能性は極めて低く、本剤におけるこれらの添加物の使用に特段の問題はないものと判断した。なお機構は、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（販売名：DURO-TAK387-2051/87-2051及びDURO-TAK387-2054/87-2054）から成る粘着剤については、接着力が強く、同一部位に繰り返し貼付した場合、皮膚刺激を生じることが明らかであることから、本剤のように貼付部位を変更する等の刺激性を低減させる工夫を施した上で使用すべきであり、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

本剤は当初3日毎に貼り替えて使用する製剤として開発されたこと（「2. 品質に関する資料、<提出された資料の概略>（2）製剤」の項参照）、その後も皮膚への影響等を評価する上で、非臨床試験では臨床使用を上回る頻度で貼り替えることが適切と考えられたことから、*in vivo*試験において本剤はいずれも3日毎に貼り替えて貼付された。また、げっ歯類を用いた長期投与試験では、本剤を貼付することが技術的に困難であるため、本薬のアセトン溶液を用いて皮膚塗布され、皮下投与による試験では、本薬は水に対する溶解度が低いため、ブプレノルフィン塩酸塩を用いて投与された。なお、ブプレノルフィン塩酸塩の活性本体は遊離塩基（本薬）であり、本薬の薬理作用及び毒性はブプレノルフィン塩酸塩とほぼ同様と考えられている。

#### （i）薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験としてオピオイド受容体に対する結合親和性及び機能活性に関する試験（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）、安全性薬理試験として呼吸器系への影響に関する試験（4.2.1.3.1）の成績が提出された。また、各種疼痛モデルにおける鎮痛作用及び一般薬理に関する公表文献が参考資料として提出された。なお、各種疼痛モデルにおけるブプレノルフィン塩酸塩の

鎮痛作用（化学刺激、熱刺激、圧刺激及び電気刺激に対する侵害作用）は、投与経路（皮下、静脈内及び筋肉内投与）により異なること（参考 4.3.1: 檜山隆司ほか、日本薬理学雑誌, 79: 147-162, 1982）から、本剤の投与経路（経皮投与）による効力を裏付ける試験は実施されていない。特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準誤差で記載されている。

### （1）効力を裏付ける試験

#### 1) オピオイド受容体に対する結合親和性及び機能活性（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

ヒトオピオイド受容体に対する結合親和性をヒト胎児腎由来細胞（HEK-293 細胞）に発現させた各受容体に対する特異的リガンドを用いて検討した結果、オピオイド  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  及びオピオイド受容体様 1 (ORL-1) 受容体に対する本薬、本薬の代謝物（ノルブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体、ブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体）及びモルヒネの阻害定数 ( $K_i$  値) は表 2 のとおりであった。

表 2 オピオイド受容体に対する結合親和性 ( $K_i$  値 nM)

	$\mu$	$\kappa$	$\delta$	ORL-1
本薬	0.16 ± 0.10	0.06 ± 0.01	1.79 ± 0.27	15.44 ± 4.08
ノルブプレノルフィン	3.81 ± 1.63	1.57 ± 0.30	209 ± 72	837 ± 148
ノルブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体	133 ± 68	191 ± 53	3,897 ± 1,234	> 20,000
ブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体	1,507 ± 1,075	752 ± 275	12,756 ± 2,030	> 20,000
モルヒネ	2.0 ± 0.4	147 ± 31	> 10,000	> 10,000
ナロキソン	10.0 ± 2.1	-	274 ± 46	-

-: 算出不可

また、ヒトオピオイド受容体に対する GTP $\gamma$ S [ $^{35}$ S] の結合を指標として、受容体機能活性を検討した結果、各受容体に対する本薬、本薬の代謝物及びモルヒネの 50 %有効濃度 ( $EC_{50}$ ) 及び各受容体の完全作動薬 ( $\mu$ : (D-Ala2, N-Me-Phe4, Gly5-ol)-エンケファリン<DAMGO>、 $\delta$ : Met-エンケファリン、 $\kappa$ : U-69593、ORL-1: ノシセプチニン) による反応を 100 %としたときの最大反応の割合は表 3 のとおりであった。

表 3 オピオイド受容体に対する機能活性 ( $EC_{50}$  nM)

	$\mu$	$\kappa$	$\delta$	ORL-1
本薬	0.76 ± 0.32 (24 ± 2.7)	>20,000 (10 以下)	52,458 ± 16,559 (27 ± 10)	67 ± 16 (25 ± 8)
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)	2,332 ± 53 (58 ± 11)
ノルブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体	779 ± 68 (93 ± 3)	1,311 ± 232 (33 ± 1)	3,988 ± 1,617 (81 ± 10)	> 20,000 (10 以下)
ブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体	692 ± 189 (22 ± 4)	899 ± 66 (14 ± 3)	2,721 ± 179 (24 ± 8)	> 20,000 (10 以下)
モルヒネ	118 ± 28 (56 ± 4)	350 ± 112 (97 ± 6)	-	-

括弧内は各受容体の完全作動薬による反応を 100 %としたときの最大反応の割合 (%) 、-: 測定せず

#### 2) 各種疼痛モデルにおける鎮痛作用（参考 4.3.2: Christoph et al, Eur J Pharmacol, 507: 87-98, 2005）

ブプレノルフィン塩酸塩の静脈内投与 (i.v.) による鎮痛作用について、急性疼痛モデルとしてマウスにおける熱板法及びテールフリック法、炎症性疼痛モデルとしてマウス及びラットにおける Randall-Selitto 法及びホルマリンテスト、内臓痛モデルとしてマウスにおけるフェニルキノン誘発ラジング法及びマスター油誘発痛、神経障害性疼痛モデルとしてラットにおける脊髄神経結紮及び絞扼性神経損傷 (CCI) を用いて検討された結果、 $ED_{50}$  は 0.0024～0.28 mg/kg であり、鎮痛作用の最大反応は各モデルで得られる最大反応の約 74～100 %であった。

## (2) 安全性薬理試験

### 1) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

覚醒ラットにブプレノルフィン塩酸塩 (0.1、0.3、1.0、3.0 及び 10 mg/kg) を皮下投与 (s.c.) したとき、0.1 mg/kg 以上で投与後 6~20 分に呼吸数の減少が認められたが、投与後 25 分には回復し、1 回換気量に影響は認められなかった。また、これらの作用に対して、オピオイド拮抗薬であるナルメフェン (本邦未承認、1 mg/kg s.c.) の前処置及び後処置による影響は認められなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 呼吸器系に及ぼす影響について

機構は、本薬の呼吸抑制作用について、呼吸器系に及ぼす影響に関する試験が改めて実施された経緯を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の呼吸器系に及ぼす影響に関する試験 (4.2.1.3.1) は、本薬の過量投与時の処置に関して、オピオイド拮抗薬であるナルメフェン (本邦未承認) が本薬による呼吸抑制を回復させるか否かを検討する目的で、米国 FDA の助言に基づき実施した試験であることを説明した。

その上で申請者は、モルヒネの呼吸抑制作用にはオピオイド  $\mu$  受容体の関与が示唆されている (Romberg R et al, *Br J Anaesth*, 91: 862-870, 2003, Dahan A et al, *Anesthesiology*, 94: 824-832, 2001) が、モルヒネはオピオイド  $\mu$  受容体に対する完全作動薬であるのに対し、本薬は部分作動薬であるため、本薬の呼吸抑制作用には天井効果があり、その作用はモルヒネと比較して弱く、持続時間は短いと報告 (Cowan A et al, *Br J Pharmacol*, 60: 547-554, 1977) されており、覚醒ラットにブプレノルフィン塩酸塩 (本薬として 0.01、0.03、0.1、1.0 及び 10 mg/kg) 又はモルヒネ硫酸塩 (モルヒネとして 0.30、3.0 及び 30mg/kg) を投与したとき、いずれの薬剤でも投与 15 分後に動脈血中二酸化炭素分圧 ( $PCO_2$ ) の増加及び酸素分圧 ( $PO_2$ ) の減少が認められたが、その作用はモルヒネでは用量依存的で、投与 45 分後でも持続したのに対し、本薬では 0.10 mg/kg 以上で一定となり、投与 45 分後には回復したこと、マウスにブプレノルフィン塩酸塩 (本薬として 0.001~10 mg/kg, s.c.) 又はモルヒネ塩酸塩 (モルヒネとして 1、5 及び 10 mg/kg, s.c.) を投与したとき、いずれの薬剤でも呼吸数の減少が認められたが、その作用はモルヒネでは用量依存的で、最大 56 %減少したのに対し、本薬では 0.10 mg/kg で最大 22 %減少したことを説明した。

また申請者は、ヒトにおいても同様の傾向が報告 (Dahan A et al, *Br J Anaesth*, 94: 825-834, 2005) されており、外国人健康成人にブプレノルフィン塩酸塩 (本薬として 0.7、1.4、4.3 及び 8.6  $\mu$ g/kg) 及びフェンタニル (1.1、2.1、2.9、4.3 及び 7.1  $\mu$ g/kg) を静脈内投与したとき、1 分間あたりの呼吸量は図 2 のとおりであり、フェンタニルでは用量依存的に抑制され、2.9  $\mu$ g/kg 以上で無呼吸となつたが、本薬では 1.4  $\mu$ g/kg 以上で一定となり、ベースラインから最大約 50 %の減少であったこと、これらの結果から、本薬の呼吸抑制作用はモルヒネやフェンタニルと比較して弱く、呼吸抑制を発現した場合であっても、その天井効果により呼吸停止のような重大な副作用に繋がる可能性は低いと考えていることを説明した。

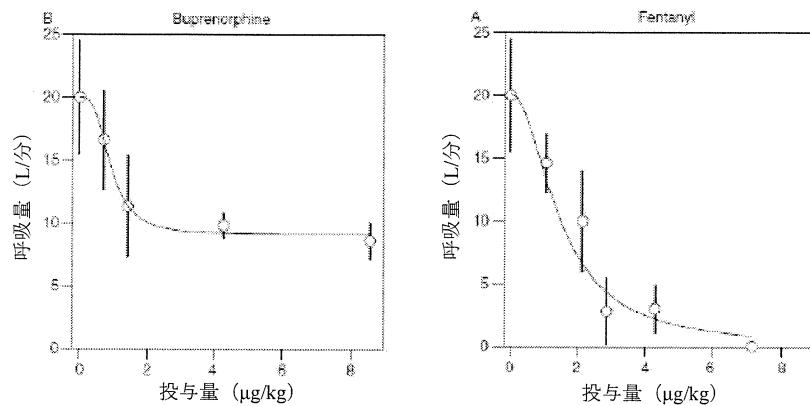


図2 本薬（左）又はフェンタニル（右）を静脈内投与したときの1分間あたりの呼吸量と投与量の関係（平均値 ± 標準偏差）  
(Dahan A et al, *Br J Anaesth*, 94: 825-834, 2005)

さらに申請者は、本薬による呼吸抑制が発現した場合の処置について、本薬のオピオイド $\mu$ 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（4.2.1.1.1）、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（Boas RA et al, *Br J Anaesth*, 57: 192-196, 1985）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こと、しかしながら、近年、本薬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（Van Dorp EL et al, *Expert Opin Drug Saf*, 6: 125-132, 2007）、外国人健康成人にブプレノルフィン塩酸塩（本薬として0.2 mg）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（0.5～4 mg）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、本薬投与量を增量した場合、ナロキ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（Dahan A, *Palliat Med*, 20 Supple 1: s3-8, 2006）等が報告されており、ナロキソンが有効な場合もあると考えていることを説明した。

機構は、臨床試験における本剤貼付時の呼吸抑制に関する有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人患者を対象とした国内臨床試験6試験（5.3.5.2.1: BUP2001試験、5.3.5.2.2: BUP2002試験、5.3.5.1.1: BUP3801試験、5.3.5.1.2: BUP3802試験、5.3.5.2.6: BUP3803試験、5.3.5.2.7: BUP3804試験）において、呼吸抑制に関連する有害事象<sup>11)</sup>は803例中7例（息詰まり4例、呼吸困難2例、喘息1例）に認められ、いずれも因果関係が否定されておらず、喘息1例は重篤及び高度であり、息詰まり3例は投与中止に至ったが、いずれも転帰回復又は軽快が確認されていること、また、試験期間中に呼吸数が基準値（12回/分）を下回った症例が803例中47例（5.9%）認められたが、最小値（9回/分）を示した2例に自覚症状は認められなかったことを説明した。

<sup>11)</sup> 呼吸抑制に関連する有害事象として、MedDRA基本語（PT）のうち、息詰まり、呼吸困難、喘息、呼吸障害、低換気及び呼吸抑制が集計された。

また申請者は、外国人患者を対象とした海外臨床試験 19 試験<sup>12)</sup>において、呼吸抑制に関連する有害事象は 4,723 例中 106 例に認められ、このうち 52 例（呼吸困難 43 例、喘息 5 例、呼吸障害 3 例、呼吸抑制 1 例）は因果関係が否定されておらず、7 例（呼吸困難 6 例、呼吸抑制 1 例）は重篤、8 例（呼吸困難 7 例＜いずれも非重篤＞、呼吸抑制 1 例＜重篤な呼吸抑制と同一症例<sup>13)</sup>＞）は高度であったが、いずれも転帰回復が確認されていること、海外製造販売後の安全性情報（報告期間：2003 年 7 月 16 日＜国際誕生日＞から 2010 年 6 月 2 日まで<sup>14)</sup>）において、本剤貼付症例での呼吸抑制に関連する重篤な有害事象は 33 件（喘息 1 件、呼吸困難 23 件、呼吸抑制 7 件、呼吸障害 2 件）報告され、このうち 2 件は転帰死亡であったことを説明した。

その上で申請者は、本剤の添付文書においては、既承認のブプレノルフィン塩酸塩製剤と同様に重度の呼吸機能障害のある患者を禁忌、呼吸機能の低下している患者を慎重投与とともに、重大な副作用及び過量投与の項において、呼吸抑制を発現した場合の処置等について情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、本薬の呼吸抑制作用については、モルヒネ又はフェンタニルと比較して弱く、天井効果が示唆されており、国内外の臨床試験成績から現時点で本剤による呼吸抑制が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は重度の呼吸機能障害のある患者には禁忌、呼吸機能の低下している患者には慎重投与とし、添付文書の使用上の注意が遵守されるよう情報提供を徹底することが重要と考える。なお機構は、本剤の呼吸抑制に関連した有害事象については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

## （ii）薬物動態試験成績の概要

### ＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体及び代謝物（ノルブプレノルフィン、ブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体及びノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体）濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC/MS/MS）によりバリデートされた方法で測定された（定量下限: 0.05 又は 0.1 ng/mL）。<sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを用いた試験における生体試料中放射能濃度は液

<sup>12)</sup> 海外第Ⅲ相試験 16 試験（第Ⅲ相/継続長期投与試験 8 試験を含む）（参考 5.3.3.2.3 及び 5.3.3.2.4: BP96-0101 試験、参考 5.3.3.2.5 及び 5.3.3.2.6: BP96-0102 試験、参考 5.3.5.1.3、5.3.5.1.4 及び 5.3.5.1.5: BP96-0604 試験、参考 5.3.5.1.6 及び 5.3.5.1.7: BP99-0203 試験、参考 5.3.5.1.8 及び 5.3.5.1.9: BUP3002/3002S 試験、参考 5.3.5.1.10: BUP3201 試験、参考 5.3.5.1.11: BUP3011/3011S 試験、参考 5.3.5.1.12、5.3.5.1.13、5.3.5.1.14 及び 5.3.5.1.15: BUP3012/3012S 試験、参考 5.3.5.1.16: BUPN.CLIN0001 試験、参考 5.3.5.1.17 及び 5.3.5.1.18: 020-006/020-006OL 試験、参考 5.3.5.1.19 及び 5.3.5.1.20: BP98-1201 試験、参考 5.3.5.1.21 及び 5.3.5.1.22: BUP3014/3014S 試験、参考 5.3.5.1.23、5.3.5.1.24、5.3.5.1.25 及び 5.3.5.1.26: BUP3015/3015S 試験、参考 5.3.5.1.27: BUP3018 試験、参考 5.3.5.1.28、5.3.5.1.29、5.3.5.1.30 及び 5.3.5.1.31: BUP3019/3019S 試験、参考 5.3.5.1.32、5.3.5.1.33 及び 5.3.5.1.34: 020-007/020-007OL 試験）及び海外長期投与試験 2 試験（参考 5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.4: BP96-0103 試験、参考 5.3.5.2.5: BUP3202/3201S 試験）及び海外製造販売後臨床試験 1 試験（参考 5.3.5.1.35: BUP4009 試験）。

<sup>13)</sup> 海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.23 及び 5.3.5.1.24: BUP3015 試験）に組み入れられた 68 歳白人女性の変形性脊椎症による腰痛症患者で、トラマドール/アセトアミノフェン配合剤及びヒドロコドン/アセトアミノフェン配合剤から切り替えて本剤 10 mg を貼付し、貼付開始 4 日目に本剤 20 mg へ增量、貼付開始 28 日目に本剤 5 mg 群に割り付けられたが、貼付開始 31 日目に呼吸抑制を発現したため、中止された。なお、呼吸抑制は発現日翌日に消失した。

<sup>14)</sup> 定期的安全性最新報告（PSUR）は、本剤の国際誕生日から 5 年間（2008 年 7 月 31 日）までに 10 報が作成された後、欧州における本剤の申請のため、2010 年 6 月 2 日までの Addendum レポートが作成された。本剤の推定使用患者数は、Addendum レポートでは集計されていないが、国際誕生日から 2008 年 3 月 31 日まで約 192 万人月と推定されている。

体シンチレーションカウンターにより測定された（定量下限：バックグラウンド値の2倍）。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

### （1）吸収

雌雄ラットに本剤5、10及び20mgを72時間単回貼付又は本薬0.5、1及び2mgを単回皮膚塗布したとき、血漿中未変化体濃度は本剤貼付時に約50時間、本薬皮膚塗布時に約2.5時間でC<sub>max</sub>に達し、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>（本剤貼付ではAUC<sub>0-72h</sub>、本薬皮膚塗布ではAUC<sub>0-24h</sub>）は表4のとおりであり、いずれの投与方法でもC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>は投与量に伴って増加し、本剤貼付時には本薬皮膚塗布時と比較して投与量は10倍であるにもかかわらず、C<sub>max</sub>が上回ることはなかった。血漿中ノルブプレノルフィンの未変化体に対するAUC<sub>0-t</sub>比（ノルブプレノルフィン/未変化体比）は、投与量によらずほぼ一定であり、本剤貼付時及び本薬皮膚塗布時にそれぞれ約1/75～1/39及び約1/47～1/28であった（4.2.2.2.1）。

表4 ラットに本剤を72時間単回貼付又はブプレノルフィン塩酸塩のアセトン溶液を単回皮膚塗布したときの血漿中未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>（4.2.2.2.1）

本剤貼付用量(mg)	雄			雌		
	5	10	20	5	10	20
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.82±2.78	5.22±6.31	10.7±6.79	4.10±1.97	6.53±6.02	8.05±7.64
AUC <sub>0-t<sup>a)</sup></sub> (ng·h/mL)	151±157	201±258	420±286	209±100	353±332	398±343
アセトン溶液塗布量(mg)	0.5	1	2	0.5	1	2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.66±3.73	16.2±9.18	14.0±8.37	6.11±1.50	10.2±5.28	16.8±11.5
AUC <sub>0-t<sup>a)</sup></sub> (ng·h/mL)	82.8±25.3	151±53.9	131±24.6	92.2±6.11	124±13.1	183±40.2

平均値±標準偏差、a) 本剤貼付ではAUC<sub>0-72h</sub>、アセトン溶液塗布ではAUC<sub>0-24h</sub>

雌雄ラットに本剤5、10及び20mgを3日毎に90日間反復貼付したとき、血漿中未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-72h</sub>は、雌では雄と比較して0.9～2.5倍高値を示し、雄ではほぼ用量比に伴って増加したが、雌では用量比を若干上回った。45及び87日目の血漿中未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-72h</sub>は、本剤5mg貼付時の87日目では初回貼付時とほぼ同程度であったが、本剤5mg貼付時の45日目並びに本剤10及び20mg貼付時の45及び87日目では初回貼付時の約1/2であった<sup>15)</sup>。血漿中ノルブプレノルフィンは本剤5及び10mg貼付時にはほとんど検出されず、本剤20mg貼付時の血漿中ノルブプレノルフィンのAUC<sub>0-24h</sub>は、雌と比較して雄で高値を示し（ノルブプレノルフィン/未変化体AUC<sub>0-72h</sub>比は、雄で1/92～1/35、雌で1/540～1/310）、45及び87日目では初回貼付時の1/7～1/2であった。また本薬0.5、1.5及び5.0mg/日を90日間反復皮膚塗布したとき、血漿中未変化体の薬物動態に明らかな性差は認められず、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量比を下回って増加した。本薬皮膚塗布時の45及び87日目の血漿中未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は、45及び87日目でC<sub>max</sub>が初回貼付時の1.2～3.6倍、AUC<sub>0-24h</sub>が1.6～5.5倍高値を示した。本薬塗布時の血漿中ノルブプレノルフィンのAUC<sub>0-t<sup>16)</sup></sub>は、雌と比較して雄で高値を示し（ノルブプレノルフィン/未変化体AUC<sub>0-t</sub>比は、雄で1/80～1/16、雌で1/356～1/95）、45及び87日目では初回塗布時の1～6倍であった（4.2.3.2.5）。

<sup>15)</sup> ラット反復投与試験（4.2.3.2.5）において、本剤反復貼付時の血漿中未変化体濃度が初回貼付時と比較して低値を示した原因是特定されていないが、ラッピング剤の締め付けに起因する体脂肪減少、体重増加抑制等の健康状態の変化が認められていることから、これらが本薬の吸収に影響した可能性も否定できないと考察されている。

<sup>16)</sup> 雌における87日目の血漿中ノルブプレノルフィンはほとんどの測定時点で定量下限未満であり、AUC<sub>last</sub>は算出されていない。

雌雄ラットに本剤 20 mg を 1、2 又は 3 日毎に 6 日間反復貼付したとき、6 日目の血漿中未変化体濃度は初回貼付時と比較して、 $C_{max}$  はそれぞれ雄で 3.5、1.9 又は 1.0 倍、雌で 5.9、6.1 又は 6.5 倍、 $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ雄で 4.0、1.8 又は 1.9 倍、雌で 7.6、6.0 又は 6.7 倍であった（4.2.2.2.2）。

雌雄白色ウサギに本剤 5、30 及び 60 mg を 3 日毎に 6 ヶ月間反復貼付したとき、136 日目の貼付前及び貼付 72 時間後の血漿中未変化体濃度に大きな差はなく、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  は、雌では雄と比較して 1.7~3.2 倍高値を示し、雌雄ともに用量比を下回って増加した（4.2.3.2.9）。

雌雄イヌに本剤 10、35 及び 120 mg を 3 日毎に 3 ヶ月間反復貼付したとき、血漿中未変化体濃度に明らかな性差は認められず、22、52 及び 88 日目の貼付前及び貼付 24 時間後の血漿中未変化体濃度は投与量に伴って増加し、貼付前の血漿中未変化体濃度は投与期間によらずほぼ同様であった（4.2.3.2.11）。

雌雄ミニブタに本剤 80 mg を 3 日毎に 3 回（8 日間）反復貼付し、3 回目貼付時の貼付 24 時間後に 15 分間温浴（41~42°C）させたとき、貼付 36 時間後までに血漿中未変化体濃度の増加は認められなかった（4.2.2.2.4）。

## （2）分布

雌雄マウスに  $^3H$ -ブプレノルフィン 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雌雄の組織分布に大きな差はなく、組織中放射能濃度は、小腸では投与 1 又は 2 時間後、その他組織では投与 0.25 時間後に最高値に達し、副腎、小腸、肝臓の順に高く（それぞれ血漿中放射能濃度の 4.2~5.7、3.4~3.6 及び 2.4~2.9 倍）、その他に腎臓、脾臓、肺において血漿中放射能濃度よりも高値を示したが、いずれの組織においても投与 24 時間後には血漿中放射能濃度よりも低値を示した（4.2.2.3.1）。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿に  $^3H$  標識体（本薬）を 0.0001~50.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加したとき、*in vitro* 血漿タンパク結合率（平衡透析法）は、いずれの動物種においても濃度によらずほぼ一定で、80.7~90.3 % であった（4.2.2.3.2）。

## （3）代謝

雌雄マウスに  $^3H$ -ブプレノルフィン 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中には主代謝物としてブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体及びノルブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体が認められた。投与 144 時間後までの尿中には主にブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体及びノルブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体が認められ、その他ヒドロキシノルブプレノルフィン及びヒドロキシブプレノルフィンのグルクロン酸抱合体も認められた。投与 144 時間後までの糞中には主に未変化体及びノルブプレノルフィンが認められ、その他ヒドロキシブプレノルフィン、ヒドロキシノルブプレノルフィン、ジヒドロキシブプレノルフィンも認められた（4.2.2.3.1）。

*in vitro*において、ラット皮膚ミクロソームに本薬 100~200  $\mu\text{M}$  となるように添加したとき、ノルブプレノルフィン及びブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロン酸抱合体の生成は認められなかった（4.2.2.4.1）。

#### (4) 排泄

雌雄マウスに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 144 時間後までの尿中に雄及び雌でそれぞれ投与放射能の 42.0 及び 44.2 %が排泄され、ノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体はそれぞれ投与放射能の 26.5 及び 31.6 %、ブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体はそれぞれ投与放射能の 7.41 及び 8.06 %認められた。投与 144 時間後までの糞中に雄及び雌でそれぞれ投与放射能の 53.0 及び 50.3 %が排泄され、未変化体はそれぞれ投与放射能の 34.2 及び 23.8 %、ノルブプレノルフィンはそれぞれ投与放射能の 6.9 及び 11.2 %認められた（4.2.2.3.1）。

妊娠 6 日目の雌性ラットに本剤 1.25、2.5、5 及び 10 mg を 3 日毎に授乳 21 日目まで反復貼付したとき、いずれの用量においても授乳 7 日目の貼付 50 及び 74 時間後の乳汁中に母動物の血漿中よりも高濃度の未変化体が認められた（4.2.3.5.2.1）。

#### <審査の概略>

##### (1) 性差について

機構は、ラット（4.2.3.2.5、4.2.2.2.2）及びウサギ（4.2.3.2.9）において、本剤貼付時の血漿中未変化体濃度は雄と比較して雌で高値を示したことから、同様の性差がヒトで認められる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット及びウサギにおいて本剤貼付時の血漿中未変化体濃度が雄に比べて雌で高値を示した原因について、ラットでは本薬の代謝経路であるグルクロン酸抱合反応及び N-脱アルキル化反応は雌性ラットに比べて雄性ラットで活性が高いと報告（Catania VA et al, *Biochem Pharmacol*, 50: 509-514, 1995、Brewster D et al, *Xenobiotica*, 11: 189-196, 1981）されているため、これらが関与した可能性も否定できないが、ラット反復投与試験（4.2.3.2.5）において、本薬の皮膚塗布時では血漿中未変化体濃度に明らかな性差は認められておらず、本剤貼付時の主代謝物である血漿中ブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体濃度に明らかな性差は認められなかつたこと、ウサギでは同様の代謝酵素に関する性差は報告されていないことから、明確な原因は特定できていないことを説明した。

その上で申請者は、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 5 試験<sup>17)</sup>において、本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、性別により異なる傾向は認められなかつたこと、日本人患者を対象とした国内第 II 相試験 2 試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験）において、本剤 5、10 及び 20 mg を 7 日毎に反復貼付したときの貼付前（トラフ値）の血漿中未変化体濃度は図 3 のとおりであり、本剤 20 mg 貼付時には女性でやや高い傾向が認められたが、ばらつきが大きく、他の用量では異なる傾向は認められなかつたことから、ヒトにおいて本剤の薬物動態に明らかな性差は認められないと考えていることを説明した。

<sup>17)</sup> 海外第 I 相試験 5 試験（5.3.3.1.8 及び 5.3.3.1.9: BP96-0501 試験＜胸部のみ＞、5.3.3.3.1 及び 5.3.3.3.2: BP96-0702 試験＜非高齢者のみ＞、5.3.3.1.4 及び 5.3.3.1.5: BP96-0803 試験、5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2: BP97-0501 試験＜本剤 10 mg 貼付時のみ＞、5.3.3.1.6 及び 5.3.3.1.7: BP98-0201 試験＜7 日間貼付のみ＞）の併合結果。

表5 外国人健康成人に本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	男性	女性
$C_{max}$ (ng/mL)	$0.172 \pm 0.065$ (41)	$0.173 \pm 0.086$ (35)
$AUC_{0-168h}$ (ng·h/mL)	$19.4 \pm 6.9$ (36)	$19.3 \pm 10.6$ (30)

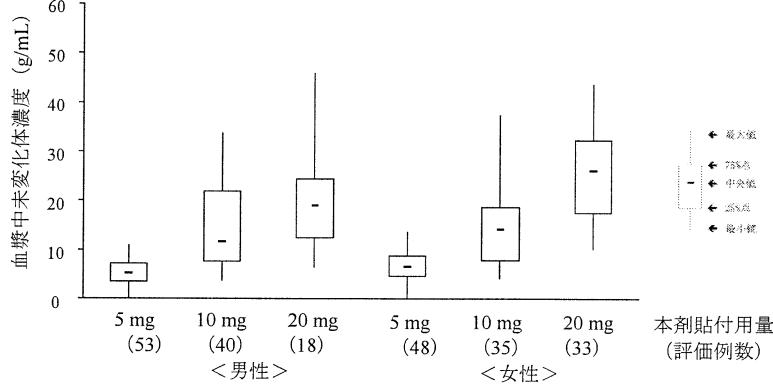
平均値  $\pm$  標準偏差 (評価例数)

図3 日本人患者に本剤 5、10 又は 20 mg を反復貼付したときの血漿中未変化体濃度 (トラフ値)

機構は、本剤貼付時の有効性及び安全性に性差が認められていないか、申請者に説明を求めた。申請者は、日本人変形性関節症及び腰痛症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）において、性別ごとの最終評価時の患者日誌による平均疼痛強度<sup>18)</sup>及び二重盲検期における「鎮痛効果不十分」<sup>19)</sup>をイベントとしたときのイベント非発生症例の割合は表6のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群の平均疼痛強度の変化量及びイベント非発生症例の割合は男性と比較して女性で高値を示し、変形性関節症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験）では男性における本剤群の平均疼痛強度の変化量及びイベント非発生症例の割合がプラセボ群と比較して低値を示したが、症例数の偏りが影響した可能性があると考えており、変形性関節症患者を対象とした国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験）における最終評価時（最長投与期間 48 週間）の平均疼痛強度の変化量（平均値  $\pm$  標準偏差、評価例数）は、男性で $-3.3 \pm 1.6$  (23 例)、女性で $-3.3 \pm 1.9$  (125 例) と明らかな性差は認められなかったことを説明した。

表6 国内第Ⅲ相試験における性別ごとの最終評価時の平均疼痛強度及び「鎮痛効果不十分」と判定された症例の割合  
(5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、FAS) (1/2)

投与群、性別	評価例数	平均疼痛強度 <sup>a)</sup>			イベント非発生症例の割合 (%) <sup>b)</sup>
		本剤貼付前	最終評価時	変化量 <sup>c)</sup>	
変形性関節症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: BUP3801 試験)					
本剤群	男性	14	$6.4 \pm 0.9$	$3.9 \pm 2.3$	$-2.6 \pm 2.0$ 68.6
	女性	52	$6.4 \pm 1.2$	$3.0 \pm 1.8$	$-3.3 \pm 1.7$ 86.6
プラセボ群	男性	19	$6.1 \pm 0.9$	$3.2 \pm 1.5$	$-2.9 \pm 1.2$ 72.9
	女性	55	$6.6 \pm 1.4$	$4.4 \pm 2.2$	$-2.2 \pm 1.9$ 63.3

a) 平均値  $\pm$  標準偏差

b) 二重盲検期における「鎮痛効果不十分」をイベントとしたときのイベント非発生症例の割合

c) 最終評価時 - 本剤貼付前

<sup>18)</sup> 評価部位（変形性関節症評価部位又は腰部）の過去 24 時間以内の平均疼痛強度について、「0: 痛くない」から「10: これ以上の痛みは考えられない」の 11 段階で判定された。<sup>19)</sup> 平均疼痛強度が本剤貼付開始前と比較して 2 ポイント以上低下していない日が 3 日間連続した場合、又は疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要となった場合に「鎮痛効果不十分」と判定された。

表 6 国内第III相試験における性別ごとの最終評価時の平均疼痛強度及び「鎮痛効果不十分」と判定された症例の割合  
(5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、FAS) (2/2)

投与群、性別	評価例数	平均疼痛強度 <sup>a)</sup>			イベント非発生症例の割合 (%) <sup>b)</sup>	
		本剤貼付前	最終評価時	変化量 <sup>c)</sup>		
腰痛症患者を対象とした国内第III相試験 (5.3.5.1.2: BUP3802 試験)						
本剤群	男性	35	6.3 ± 1.3	3.4 ± 2.3	-2.9 ± 2.0	62.4
	女性	34	6.7 ± 1.2	2.9 ± 1.8	-3.8 ± 1.7	90.5
プラセボ群	男性	37	6.8 ± 1.0	5.1 ± 2.4	-1.7 ± 2.2	44.7
	女性	32	6.6 ± 1.3	3.9 ± 2.1	-2.7 ± 2.1	61.8

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 二重盲検期における「鎮痛効果不十分」をイベントとしたときのイベント非発生症例の割合

c) 最終評価時 - 本剤貼付前

また申請者は、日本人患者を対象とした国内 6 試験 (5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験) における性別ごとの有害事象は表 7 のとおりであり、女性では男性と比較して嘔吐（男性 28.7 %、女性 40.8 %）、便秘（男性 25.9 %、女性 38.9 %）及び体重減少（男性 3.1 %、女性 12.0 %）が多く認められたが、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、高度の事象の発現率に大きな差は認められなかつたことから、これらの差が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

表 7 日本人患者を対象とした国内 6 試験における性別ごとの主な有害事象

評価例数	男性			女性				
	286	280 (97.9)	499 (96.5)	517	合計	合計		
すべての有害事象								
主な有害事象	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
悪心	189 (66.1)	134 (46.9)	45 (15.7)	10 (3.5)	318 (61.5)	210 (40.6)	88 (17.0)	20 (3.9)
嘔吐	82 (28.7)	45 (15.7)	31 (10.8)	6 (2.1)	211 (40.8)	108 (20.9)	85 (16.4)	18 (3.5)
便秘	74 (25.9)	58 (20.3)	16 (5.6)	0	201 (38.9)	174 (33.7)	25 (4.8)	2 (0.4)
傾眠	101 (35.3)	80 (28.0)	20 (7.0)	1 (0.3)	146 (28.2)	124 (24.0)	18 (3.5)	4 (0.8)
浮動性めまい	63 (22.0)	48 (16.8)	11 (3.8)	4 (1.4)	94 (18.2)	71 (13.7)	21 (4.1)	2 (0.4)
鼻咽頭炎	45 (15.7)	44 (15.4)	1 (0.3)	0	72 (13.9)	62 (12.0)	10 (1.9)	0
適用部位紅斑	35 (12.2)	27 (9.4)	8 (2.8)	0	88 (17.0)	68 (13.2)	19 (3.7)	1 (0.2)
適用部位そうちん感	75 (26.2)	62 (21.7)	13 (4.5)	0	155 (30.0)	134 (25.9)	21 (4.1)	0
頭痛	41 (14.3)	31 (10.8)	10 (3.5)	0	61 (11.8)	46 (8.9)	14 (2.7)	1 (0.2)
食欲不振	21 (7.3)	16 (5.6)	5 (1.7)	0	61 (11.8)	47 (9.1)	14 (2.7)	0
接触性皮膚炎	22 (7.7)	11 (3.8)	11 (3.8)	0	53 (10.3)	35 (6.8)	15 (2.9)	3 (0.6)
不眠症	29 (10.1)	18 (6.3)	10 (3.5)	1 (0.3)	37 (7.2)	25 (4.8)	12 (2.3)	0
体重減少	9 (3.1)	6 (2.1)	3 (1.0)	0	62 (12.0)	57 (11.0)	5 (1.0)	0

有害事象発現例数 (発現率 %)

(5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験)

機構は、ヒトにおいては本剤の薬物動態に関する明らかな性差は認められておらず、有効性及び安全性に関しても現時点で臨床上大きな問題となる性差は認められていないと考えるが、本剤の有効性及び安全性における性差については、製造販売後調査において引き続き検討することが適切であると考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（誤飲を想定した毒性試験等）の成績が提出された。なお、単回投与毒性試験は GLP 非適用で実施され、参考資料として提出された。

## (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラット、ウサギ及びイヌ（参考 4.2.3.1.1）、ミニブタ（参考 4.2.3.1.2）並びにブタ（参考 4.2.3.1.3）における本剤を用いた 3 日間の皮膚貼付試験が実施された。ラットでは 10 mg/body（約 40 mg/kg に相当）、ウサギでは 60 mg/body（約 30 mg/kg に相当）、イヌでは 120 mg/body（約 12 mg/kg に相当）、ミニブタでは 120 mg/body（約 16.8 mg/kg に相当）、ブタでは 120 mg/body（約 5 mg/kg に相当）まで死亡は認められず、ラット、ウサギ及びイヌでは体重の低下、ウサギ及びイヌでは摂餌量及び糞便量の減少が認められた。また、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びブタの貼付部位に紅斑、痂皮等が認められ、本剤の皮膚刺激性が示された。

## (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス（3 ヶ月）及びラット（3 及び 6 ヶ月）における本薬を用いた皮膚塗布試験、並びにウサギ（6 ヶ月）、イヌ（3 及び 6 ヶ月）及びミニブタ（3 及び 6 ヶ月）における本剤を用いた皮膚貼付試験が実施された。いずれの試験においてもオピオイドの薬理作用やその二次的影響によると考えられる体重及び摂餌量の減少、糞便量の減少、自発運動の低下等が観察され、ラットでは  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) の上昇及び胆管の過形成も認められた。また、皮膚貼付試験では、本剤及びプラセボ貼付剤（対照）の皮膚刺激性が示された。なお、非げっ歯類における反復投与毒性試験の試験期間については、イヌにおける 3 ヶ月間（4.2.3.2.11）及び 6 ヶ月間（4.2.3.2.12）の試験成績に大きな差はなく、蓄積性も示されなかったことから、より長期間の試験は実施されていない。

### 1) マウスにおける 3 ヶ月間皮膚塗布試験（4.2.3.2.3）

CD-1 マウス（雌雄各 15 例/群）に本薬 80、240 及び 800 mg/kg/日を 3 ヶ月間皮膚塗布したとき、80 mg/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、240 mg/kg 以上の群で一過性の摂餌量及び摂水量の減少、800 mg/kg 群で刺激に対する過敏反応が認められたが、これらの変化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ており、無毒性量は 800 mg/kg/日と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6)}$  ) の 734 倍（雄）及び 1,017 倍（雌）であった。

### 2) ラットにおける 3 及び 6 ヶ月間皮膚塗布試験（4.2.3.2.6）

SD ラット（雌雄各 30 又は 35 例/群）に本薬 20、60 及び 200 mg/kg/日を 3 及び 6 ヶ月間皮膚塗布したとき、20 mg/kg 以上の群で摂餌量及び摂水量の減少、自傷に関連する所見（前肢の自咬、腫脹、痂皮及び指の欠落）、ケージを噛む行動、活動性の亢進、毛並みの悪化、尿による汚れ並びに鼻周囲の黒色物質の付着及び糞便量の減少、60 mg/kg 以上の群で眼の蒼白化、200 mg/kg 群で活動性の低下が認められた。また、200 mg/kg 群で副腎の重量増加、 $\gamma$ -GTP の上昇及び門脈周囲肝細胞の空胞（脂肪）化が認められ、200 mg/kg 群の投与 6 ヶ月後に胆管の過形成が認められた。4 週間の休薬後に摂水量の減少及び副腎の重量増加以外の変化は回復した。これらの変化のうち、 $\gamma$ -GTP の上昇及び胆管の過形成については毒性学的意義のある変化と考えられたが、副腎重量の増加については関連する病理組織学的所見は認められなかったこと、門脈周囲肝細胞の空胞（脂肪）化については軽微な変化で投与期間の延長に伴って増悪しないこと、その他についてはオピオイドの薬理作用や

その二次的影響によることから毒性学的意義は低いと考えられており、無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6)}$ ) の 334 倍 (雄) 及び 246 倍 (雌) であった。

### 3) ウサギにおける 6 ヶ月間皮膚貼付試験 (4.2.3.2.9)

NZW ウサギ (雌雄各 6 例/群) に本剤 5、30 及び 60 mg を 3 日毎に 6 ヶ月間皮膚貼付したとき、すべての本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で体重の低下、糞便量の減少及び糞便の小型化が認められ、5 mg 以上の群で摂餌量の減少、60 mg 群で糞便量の減少及び糞便の小型化の発現頻度の増加が認められたが、これらの変化は投与手技 (ジャケット及び首かせの着用) 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ており、無毒性量は 60 mg (17.1~25.3 mg/kg 相当) と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $AUC_{day}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6)}$ ) の 2.5 倍 (雄) 及び 8.0 倍 (雌) であった。また、貼付部位の所見として、すべての本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で紅斑、浮腫、落屑、扁平上皮の肥厚及び小型の慢性炎症性細胞の浸潤が認められた。

### 4) イヌにおける 3 ヶ月間皮膚貼付試験 (4.2.3.2.11)

ビーグル犬 (雌雄各 3 例/群) に本剤 10、35 及び 120 mg を 3 日毎に 3 ヶ月間皮膚貼付したとき、投与 1 週目に 10 mg 以上の群で体重増加量及び摂餌量の減少、35 mg 以上の群で無便又は糞便量の減少が認められ、投与 3 ヶ月後に 35 mg 以上の群で体重増加量の減少が認められた。これらの変化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ており、無毒性量は 120 mg (13.8~18.5 mg/kg 相当) と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 (平均血漿中濃度;  $C_{ss}^{20)}$ ) は臨床最大用量 ( $C_{max}^{6}$ ) の 10.8 倍であった。また、貼付部位の所見として、すべての本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で紅斑、浮腫、赤色の隆起、表皮厚化、急性及び慢性皮膚炎、不全角化及び慢性毛包炎が認められた。

### 5) イヌにおける 6 ヶ月間皮膚貼付試験 (4.2.3.2.12)

ビーグル犬 (雌雄各 5 例/群) に本剤 10、35 及び 120 mg を 3 日毎に 6 ヶ月間皮膚貼付したとき、投与 1~2 週目に本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で体重増加量及び摂餌量の減少、無便又は糞便量の減少が認められ、これらの変化は 35 mg 以上の群で顕著であったが、投与手技 (ジャケット及び首かせの着用) 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ている。また、35 mg 以上の群で軽微な徐脈が認められたが、心毒性を示す所見は認められなかつたことから、無毒性量は 120 mg (12.6~18.3 mg/kg 相当) と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $C_{ss}^{20)}$ ) は臨床最高用量 ( $C_{max}^{6}$ ) の 2.8 倍であった。また、貼付部位の所見として、すべての本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で紅斑、浮腫、落屑、赤色の隆起、扁平上皮細胞過形成、扁平上皮細胞過角化及び急性炎症細胞浸潤が認められた。

### 6) ミニブタにおける 3 ヶ月間皮膚貼付試験 (4.2.3.2.15)

Hanford ミニブタ (雌雄各 4 例/群) に本剤 0.8、4 及び 8 mg/kg を 3 日毎に 3 ヶ月間皮膚貼付したとき、8 mg/kg 群で体重増加量の減少、活動性の低下、総蛋白及びグロブリンの増加並びに A/G 比の減少が認められた。これらの変化は軽度又は片性 (雄) でのみ認められ、関連する病理組織学的

<sup>20)</sup> イヌ及びミニブタでは薬物動態パラメータとして AUC が算出されなかったため、定常状態での雌雄の平均血漿中濃度を用いて安全域が算出された。

所見は認められなかったことから、otoxicological意義は低いと考えられており、無毒性量は 8 mg/kg (7.58 ~ 8.48 mg/kg) と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $C_{ss}^{20)}$ ) は臨床最高用量 ( $C_{max}^{6)}$ ) の 0.8 倍であった。また、貼付部位の所見として、すべての本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で紅斑、浮腫、痂皮、蒼白化、不全角化、慢性皮膚炎及び角質層の微小膿瘍が認められた。

#### 7) ミニブタにおける 6 ヶ月間皮膚貼付試験 (4.2.3.2.16)

Hanford ミニブタ (雌雄各 5 例/群) に本剤 0.8、4 及び 8 mg/kg を 3 日毎に 6 ヶ月間皮膚貼付したとき、4 mg/kg 以上の群で活動性の低下が認められ、オピオイドの薬理作用によるものと考えられたが、8 mg/kg 群では顕著な体重の低下が認められたことから、無毒性量は 4 mg/kg (3.68~4.27 mg/kg) と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $C_{ss}^{20})$  は臨床最高用量 ( $C_{max}^{6})$  の 1.1 倍であった。また、貼付部位の所見として、すべての本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で紅斑、浮腫、痂皮、蒼白化、黄色の汚れ、不全角化、微小膿疱及び角質層のケラチンの退色が認められた。

#### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、ブプレノルフィン塩酸塩を用いて、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1) 、マウスリンフォーマ TK 試験 (4.2.3.3.1.2) 及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.3) 、*in vivo* 試験として、マウスを用いる経口投与による骨髄小核試験 (4.2.3.3.2.1) が実施され、いずれの試験成績も陰性であったことから、本薬は遺伝毒性は示さないと判断されている。

#### (4) がん原性試験

がん原性については、経皮投与による Tg.AC マウスにおける 26 週間及びラットにおける 2 年間のがん原性試験が実施された。マウスでは本薬による腫瘍発生は認められなかった。ラットでは雄で精巣間細胞腫、雌で副腎髓質クロム親和性細胞腫及び子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加が認められたが、試験実施施設の背景値をわずかに上回る程度であり、また、臨床曝露量を大きく超える用量域での発生であることから、これらの腫瘍発生のヒトへの外挿性は低いと判断されている。なお、いずれの腫瘍発生もオピオイドの副次的薬理作用の過剰発現に起因した視床下部-下垂体系のホルモン不均衡に伴うものと考えられている。

##### 1) マウスにおける試験 (4.2.3.4.1.1)

Tg.AC マウス (雌雄各 25 又は 30 例/群) に本薬 18.75、37.5、150 及び 600 mg/kg/日を 26 週間皮膚塗布したとき、投与部位を含む全身の臓器及び組織において腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。なお、Tg.AC マウスの遺伝的背景を有する FVB/N マウスに本薬 600 mg/kg/日を皮膚塗布したときの本薬の曝露量 ( $AUC_{0-6h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6})$  の 185 倍 (雄) 及び 254 倍 (雌) であった。

##### 2) ラットにおける試験 (4.2.3.4.1.2)

SD ラット (雌雄各 65 例/群) に本薬 20、60 及び 200 mg/kg/日を 2 年間 (99~100 週間) 皮膚塗布したとき、20 mg/kg 以上の群の雌で良性の副腎髓質クロム親和性細胞腫、60 mg/kg 以上の群の雄で良性の精巣間細胞腫、20 及び 200 mg/kg 群の雌で良性の子宮内膜間質ポリープの発生頻度の増加が認められ、20 mg/kg 以上の群の雌各 1 例で子宮内膜間質肉腫、200 mg/kg 群の雌 1 例で悪性のク

クロム親和性細胞腫が認められた。これらの良性の精巣間細胞腫、副腎髓質クロム親和性細胞腫及び子宮内膜間質ポリープの発生頻度はそれぞれ 7.7～9.2、10.9～15.4 及び 7.7～13.8 %であり、試験実施施設での背景値（それぞれ 1.5～6.2、0～23.3 及び 0.8～10.2 %）をわずかに上回る程度であることと、20 mg/kg/日での本薬の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub><sup>6)</sup>）は臨床最高用量（AUC<sub>/day</sub><sup>6)</sup>）の 149 倍（雄）及び 116 倍（雌）であることから、これらの腫瘍発生のヒトへの外挿性は低いと判断されている。

## （5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、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つたが、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。なお、既承認のブプレノルフィン製剤（販売名：レペタン<sup>®</sup>注、レペタン<sup>®</sup>坐剤）の添付文書では既に注意喚起されているが、ラットでは本薬の乳汁移行性が示されている（4.2.3.5.2.1）。

### 1) 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（4.2.3.5.1.2）

SD ラット（雌雄各 25 例群）に本剤 1.25、5 及び 20 mg を 3 日毎に、雄は交配 4 週間前から交配後少なくとも 68 日間、雌は交配 2 週間前から妊娠 7 日目まで皮膚貼付（ただし、交配期間中は夜間の交配を妨げないよう日中のみ貼付）したとき、すべての本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で軟便及び体の腫れが認められ、1.25 mg 以上の群ではその発現頻度が高く、口周囲の黒色物質の付着、1.25 及び 5 mg 群で糞便量の減少、5 mg 群で糞便の小型化、5 mg 以上の群で接触に対する過敏反応、攻撃性の亢進、異常発声及びケージに帶赤色の液、20 mg 群で指の欠落、妊娠時の体重の低下及び摂餌量の減少が認められたが、これらの変化は投与手技（本剤を固定するためのラッピング）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ている。受胎能及び胚の初期発生に対する影響は認められなかつた。無毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖能、並びに次世代の発生のいずれに対しても 20 mg（54.9～87.0 mg/kg 相当）と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量（AUC<sub>/day</sub><sup>6)</sup>）は臨床最大用量（AUC<sub>/day</sub><sup>6)</sup>）の 100 倍（雄）及び 152 倍（雌）であった。また、貼付部位の所見として、すべての本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で紅斑、浮腫、落屑が認められた。

### 2) 胚・胎児発生に関する試験

#### ① ラットにおける皮膚貼付試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラット（24 又は 25 例群）に本剤 1.25、5 及び 20 mg を 3 日毎に妊娠 6 日から 18 日まで皮膚貼付したとき、母動物ではすべての本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で糞便量の減少、鼻、口及び眼周囲の黒色物質の付着並びに前肢の痴皮が認められ、1.25 及び 20 mg 群ではその発現頻度が増加し、1.25 mg 以上の群で前肢の腫脹、5 mg 以上の群で眼の蒼白化及び摂餌量の減少が認められたが、これらの変化は投与手技（本剤を固定するためのラッピング）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ている。胚・胎児発生に対する影響は認められず、催奇形性は示されなかつた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに次世代の発生のいずれに対しても 20 mg（59.2～73.3 mg/kg 相当）と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量（AUC<sub>/day</sub><sup>6)</sup>）

は臨床最大用量 ( $AUC_{day}^{6)}$ ) の 86 倍であった。また、貼付部位の所見として、すべての本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で紅斑及び落屑が認められた。

#### ② ラットにおける皮下投与試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラット（22 又は 25 例/群）にブプレノルフィン塩酸塩（本薬として）5 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで皮下投与したとき、母動物では体重の低下、体重増加量及び摂餌量の減少、無便、糞便量の減少、ケージに帶赤色物質、尿による汚れ、皮膚及び眼の蒼白化、鼻、口周囲及び体部の黒色物質の付着、眼漏並びに毛並みの悪化が認められたが、これらの変化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ている。胎児発生に対する影響は認められず、催奇形性は示されなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに次世代の発生のいずれに対しても 5 mg/kg と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6)}$ ) の 143 倍であった。また、投与部位の所見として、痴皮が認められた。

#### ③ ウサギにおける皮膚貼付試験（4.2.3.5.3.3）

妊娠 NZW ウサギ（19 例/群）に本剤 80 mg を 3 日毎に妊娠 6 日から 20 日まで皮膚貼付したとき、母動物ではすべての本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で糞便量減少及び赤色眼瞼が認められ、本剤群ではその発現頻度が高く、摂餌量の減少も認められたが、これらの変化は投与手技（ジャケット及び首かせの着用）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ている。胎児発生に対する影響は認められず、催奇形性は示されなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに次世代の発生のいずれに対しても 80 mg (22.2~23.0 mg/kg 相当) と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6)}$ ) の 26 倍であった。また、貼付部位の所見として、本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で紅斑及び浮腫が認められた。

#### ④ ウサギにおける皮下投与試験（4.2.3.5.3.3）

妊娠 NZW ウサギ（18~20 例/群）にブプレノルフィン塩酸塩（本薬として）0.1、1 及び 5 mg/kg/日を妊娠 6 日から 19 日まで皮下投与したとき、母動物ではすべてのブプレノルフィン塩酸塩群及び対照（溶媒）群で糞便量減少が認められ、0.1 mg/kg 以上の群ではその発現頻度が高く、摂餌量の減少も認められたが、これらの変化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ている。胎児発生に対する影響は認められず、催奇形性は示されなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに次世代の発生のいずれに対しても 5 mg/kg/日と判断されている。無毒性量での本薬の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6)}$ ) の 113 倍であった。また、投与部位の所見として、紅斑、擦過傷及び浮腫が認められた。

### 3) 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（4.2.3.5.2.2）

#### ① 皮膚貼付試験

妊娠 SD ラット（23~25 例/群）に本剤 1.25 mg を 3 日毎に、妊娠 6 日から授乳 21 日まで皮膚貼付したとき、母動物では本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で鼻、口周囲及び体部の黒色物質の付着、前肢の腫脹及び痴皮、尿による汚れ並びに眼の蒼白化が認められ、本剤群ではその発現頻度が高く、無便、糞便量減少、糞便の小型化、眼漏、皮膚の蒼白化、前肢の外傷及び妊娠 6~9 日での摂餌量の減少が認められたが、これらの変化は投与手技（本剤を固定するためのラッピング）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ている。 $F_1$  出生児では 4 日生存率の低下、離乳率の低下、生後 4 及び 7 日体重の低下、出生児の小型化、接触時の冷感、胃内乳汁な

しの発現頻度の増加及び驚愕反応の遅延が認められ、 $F_1$  の生殖能では一腹あたりの平均生存出生児 ( $F_2$ ) の減少、死産児数の増加、死亡児がみられた母体数の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に対して 1.25 mg (3.48~4.75 mg/kg 相当) 、次世代の発生及び生殖能に対して 1.25 mg (3.48~4.75 mg/kg に相当) 未満と判断されている。本剤 1.25 mg 貼付時の曝露量 ( $AUC_{day}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{(6)}$ ) の 6.4 倍であった。また、貼付部位の所見として、本剤群及び対照 (プラセボ貼付剤) 群で紅斑及び落屑が認められた。

## ② 皮下投与試験

妊娠 SD ラット (22~24 例/群) にブプレノルフィン塩酸塩 (本薬として) 0.05、0.5 及び 5 mg/kg/日を妊娠 6 日から授乳 21 日まで皮下投与したとき、母動物では 5 mg/kg 群で死亡が認められ、腎臓及び膀胱に肉眼的な病変 (腎孟内の黄褐色クリーム状内容物、膀胱の肥厚及び腔内赤色液) が認められた。0.05 mg/kg 以上の群で鼻周囲の黒色物質の付着、前肢の痂皮及び脱毛の発現頻度の増加、無便、糞便量の減少、眼及び皮膚の蒼白化、眼周囲の黒色物質の付着、前肢の腫脹並びに前肢及び腹側頸部の外傷、0.5 mg/kg 以上の群で糞便の小型化、尿による汚れ、眼漏、口周囲の黒色物質の付着、ケージに帶赤色の液、ハンドリング時の硬直化、前肢の自咬及び指の欠落、5 mg/kg 群で活動性の低下、腹部膨満及び体部の帶褐色の汚れが認められ、0.05 mg/kg 以上の群で妊娠時及び授乳時に体重の低下及び摂餌量の減少も認められたが、これらの変化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ている。0.5 mg/kg 以上の群では死亡児を有する母体数の増加が認められた。 $F_1$  出生児では 0.5 mg/kg 以上の群で死産児数の増加、4 日生存率の減少、生後 1 及び 4 日体重の低下、皮膚の蒼白化、接触時の冷感及び皮下出血の発現頻度の増加並びに全同腹児死亡母体数の増加、5 mg/kg 群で生後 7、14 及び 21 日体重の低値、一腹あたりの平均生存出生児数の減少、あえぎ、出生児紫色化及び痂皮の発現頻度の増加、驚愕反応の遅延並びに T 型迷路学習試行の平均過誤数の増加が認められた。 $F_1$  の生殖能への影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 0.5 mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代の発生に対して 0.05 mg/kg/日、次世代の生殖能に対して 5 mg/kg/日と判断されている。ブプレノルフィン塩酸塩 0.05 mg/kg/日 (本薬として) 皮下投与時の本薬の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{(6)}$ ) の 0.48 倍であった。また、投与部位の所見として、痂皮及び外傷が認められた。

## (6) 局所刺激性試験

NZW ウサギ (雄 3 例/群) に本剤及びプラセボ貼付剤を 4 時間又は 3 日間貼付し、剥離後 1 時間から 14 日間貼付部位を観察したとき、4 時間貼付部位では本剤群及びプラセボ貼付剤群とも軽微な刺激性、3 日間貼付部位では本剤群で中等度、プラセボ貼付群で軽微な刺激性を示した (4.2.3.6.1)。Hartley モルモット (雌雄各 10 例) に本剤を週 1 回 6 時間、3 週間貼付し、2 週間後に再貼付したとき、接触感作性は認められなかった (4.2.3.6.2)。

## (7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、マウスにおける 31 週間皮膚塗布試験<sup>21)</sup>、誤飲時の毒性評価を目的とした本剤を用いた単回経口投与試験及び口腔内投与試験が実施された。なお、本薬は 290～700 nm の波長に吸収が認められないため、光安全性試験は実施されていない。

### 1) マウスにおける 31 週間皮膚塗布試験 (4.2.3.7.7.1)

CD-1 マウス（雌雄各 60 例/群）に本薬 80、240 及び 800 mg/kg/日を 18 週目まで 1 日 1 回、19 週目以降は 3 日毎に 31 週間皮膚塗布したとき<sup>21)</sup>、240 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、死亡例並びに投与終了時及び休薬期間後の生存例のいずれにおいても、膀胱、尿管及び腎孟の拡張を伴った尿のうつ滯（尿閉）が認められ、一部の動物では 4 週間の休薬期間後に回復傾向が示された。これらの変化は、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタにおける反復投与毒性試験では認められていないものの、水負荷ラットではプレノルフィン塩酸塩又はモルヒネによる尿排泄の阻害が報告されていること（参考 4.3.3: 飯塚弘美ほか、実中研・前臨床研究報、7: 279-321, 1981）、80 mg/kg (30 週目) での曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は臨床最高用量 ( $AUC_{day}^{6)}$  ) の 264 倍（雄）及び 301 倍（雌）であったことから、感受性の高い系統の動物において高濃度かつ長期間曝露されたことにより、オピオイドの薬理作用が過剰に発現した可能性があると考えられている。

### 2) イヌにおける単回経口投与試験 (4.2.3.7.7.2)

ビーグル犬（雄 3 例/群）に本剤（無処置の 5 及び 20 mg 製剤並びに咀嚼を模倣して碎いた 20 mg 製剤各 1 枚）をカプセルに充填して単回経口投与したとき、無処置の 5 mg 群の 1 例で糞便量の減少が認められたが、その他に異常は認められなかった。

### 3) イヌにおける単回口腔内投与試験 (4.2.3.7.7.3)

ビーグル犬（雌 3 例/群）に本剤（無処置の 5 及び 20 mg 製剤並びに小さな穴を開けた 20 mg 製剤各 1 枚）を口腔粘膜に 30 分間固定したとき、無処置の 5 及び 20 mg 群で流涎及び摂餌量の減少、無処置の 20 mg 群で体重の低下、穴を開けた 20 mg 群で活動性の低下、並びに体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、すべての本剤群及び対照（プラセボ貼付剤）群で口腔粘膜に刺激性（頬粘膜の赤色又は腫脹）が認められた。穴を開けた 20 mg 群での曝露量 ( $C_{max}$ ) は臨床最高用量 ( $C_{max}^{6)}$  ) の 374 倍であった。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の毒性に関して特段の問題は認められないと判断した。

<sup>21)</sup> マウスにおける 31 週間皮膚塗布試験 (4.2.3.7.7.1) は、当初 104 週間のがん原性試験として、本薬 80、240 及び 800 mg/kg を 18 週目まで 1 日 1 回皮膚塗布されたが、240 mg/kg 以上の群で死亡が頻発したため、19 週目以降は投与回数が 3 日に 1 回（3 日毎）に減じられた。しかしながら、19 週目以降も死亡が認められたため、試験期間が 31 週間に短縮され、当該試験成績は他の毒性試験と位置づけられ、がん原性については別途 Tg.AC マウスを用いて実施された。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

###### <提出された資料の概略>

評価資料として、海外で実施されたバイオアベイラビリティ（BA）に関する試験（5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2: BP97-0501 試験）の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物（ノルブプレノルフィン、ブプレノルフィン- $3\beta$ -グルクロン酸抱合体及びノルブプレノルフィン- $3\beta$ -グルクロン酸抱合体）濃度は LC/MS/MS によりバリデートされた方法で測定された（定量下限: 0.020 又は 0.025 ng/mL）。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

###### (1) バイオアベイラビリティ（BA）（5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2: BP97-0501 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 35 例）を対象に、本剤 5、10 及び 20 mg を 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体の  $C_{max}$  はそれぞれ  $0.176 \pm 0.119$ 、 $0.191 \pm 0.066$  及び  $0.471 \pm 0.232$  ng/mL、 $AUC_{0-168h}$  はそれぞれ  $12.6 \pm 6.98$ 、 $24.3 \pm 8.16$  及び  $51.1 \pm 18.5$  ng·h/mL であった。また、交叉比較法により本薬 0.6 mg を 24 時間かけて持続静脈内投与したときの  $AUC_{0-t}$  から算出した本剤貼付時の絶対的 BA は貼付用量によらずほぼ一定で、15~16 % であった。

##### (ii) 臨床薬理の概略

###### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1: BUP1005 試験）、日本人患者を対象とした第 II 相試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験）、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.4 及び 5.3.3.1.5: BP96-0803 試験、5.3.3.1.6 及び 5.3.3.1.7: BP98-0201 試験）、外国人患者を対象とした第 III 相試験（5.3.3.2.3 及び 5.3.3.2.4: BP96-0101 試験、5.3.3.2.5 及び 5.3.3.2.6: BP96-0102 試験）、内因性要因を検討した試験（5.3.3.3.1 及び 5.3.3.3.2: BP96-0702 試験、5.3.3.3.3 及び 5.3.3.3.4: BP97-0303 試験、5.3.3.3.5 及び 5.3.3.3.6: BP97-0112 試験）、外因性要因を検討した試験（5.3.3.1.8 及び 5.3.3.1.9: BP96-0501 試験、5.3.3.4.1 及び 5.3.3.4.2: BP96-1102 試験、5.3.3.4.3 及び 5.3.3.4.4: BP98-1204 試験、5.3.3.4.5 及び 5.3.3.4.6: BP99-0204 試験、5.3.3.4.7 及び 5.3.3.4.8: BUP1002 試験）、薬物相互作用試験（5.3.3.4.9 及び 5.3.3.4.10: BP97-1001 試験、5.3.3.4.11 及び 5.3.3.4.12: BP98-0202 試験、5.3.3.4.13: BUP1009 試験）及び薬力学試験（5.3.4.1.3 及び 5.3.4.1.4: BP98-1202 試験、5.3.4.1.5: BUP1011 試験）の成績が提出された。また、参考資料<sup>22)</sup>として、用量比例性に関する試験（参考 5.3.3.1.2 及び 5.3.3.1.3: BP96-0304 試験）、高齢者における貼付部位の影響に関する試験（参考 5.3.3.1.10: BUP1012 試験）、舌下投与と比較した薬物動態試験（参考 5.3.3.1.11: BUP1201 試験）、静脈内投与と比較した薬力学試験<sup>23)</sup>（参考 5.3.4.1.1 及び 5.3.4.1.2: BP95-0901 試験）、外国人患者を

<sup>22)</sup> 臨床薬理に関する参考資料のうち、用量比例性に関する試験（参考 5.3.3.1.2 及び 5.3.3.1.3: BP96-0304 試験）及び外国人患者を対象とした第 II 相試験（参考 5.3.3.2.1 及び 5.3.3.2.2: BP96-0104 試験）の成績は、いずれも本剤を 3 日毎に貼り替えて貼付したデータであるため、本報告書ではこれらの試験成績の記載は省略した。

<sup>23)</sup> ブプレノルフィン塩酸塩の静脈内投与と比較した薬力学試験（参考 5.3.4.1.1 及び 5.3.4.1.2: BP95-0901 試験）では、薬物動態の測定も計画されたが、適用された分析法の真度及び精度に許容範囲を超えるばらつきが認められ、その後改良された分析法により測定するために必要な残存血漿検体が残っていなかったため、薬物動態に関するデータは得られなかった。

対象とした第Ⅱ相試験(参考 5.3.3.2.1 及び 5.3.3.2.2: BP96-0104 試験)の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験(4.2.2.3.2、4.2.2.4.2、4.2.2.6.1、4.2.2.6.2)の成績も提出された。

### (1) ヒト生体試料を用いた試験

#### 1) 血漿タンパク結合率 (4.2.2.3.2)

ヒト血漿に  $^3\text{H}$  標識体(本薬)を 0.0001~50.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加し、平衡透析法により測定した *in vitro* 血漿タンパク結合率は、濃度によらずほぼ一定で 94.0 %であった。

#### 2) *in vitro* 代謝 (4.2.2.4.2)

ヒト肝 S9 に本薬を 0.0033、0.1 又は 1.0 mg/mL、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞に本薬を 100~1000  $\mu\text{M}$  となるように添加し、それぞれ NADPH 存在下、37°Cでインキュベーションしたとき、代謝物としてヒト肝 S9 及びヒト肝ミクロソームではノルブプレノルフィンのみ、ヒト肝細胞ではノルブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロロン酸抱合体及びブプレノルフィン-3 $\beta$ -グルクロロン酸抱合体が認められた。また、ヒト肝 S9(1 時間インキュベーション)におけるノルブプレノルフィンの生成量は、本薬 0.0033、0.1 又は 1.0 mg/mL でそれぞれ 0.31、5.25 又は 3.15  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{mg protein}$  であり、1.0 mg/mL ではノルブプレノルフィン生成の阻害が示唆された。

ヒト皮膚ミクロソームに本薬を 100  $\mu\text{M}$  となるように添加し、NADPH 存在下、37°Cでインキュベーションしたとき、ノルブプレノルフィンの生成は認められなかった。

10 種のヒト CYP 分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11)発現系を用いて、本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討したとき、ノルブプレノルフィン生成には主に CYP3A4 が関与し、CYP2C8 も関与することが示唆された。

以上の結果より、本薬の代謝経路は図 4 のように推定されている。

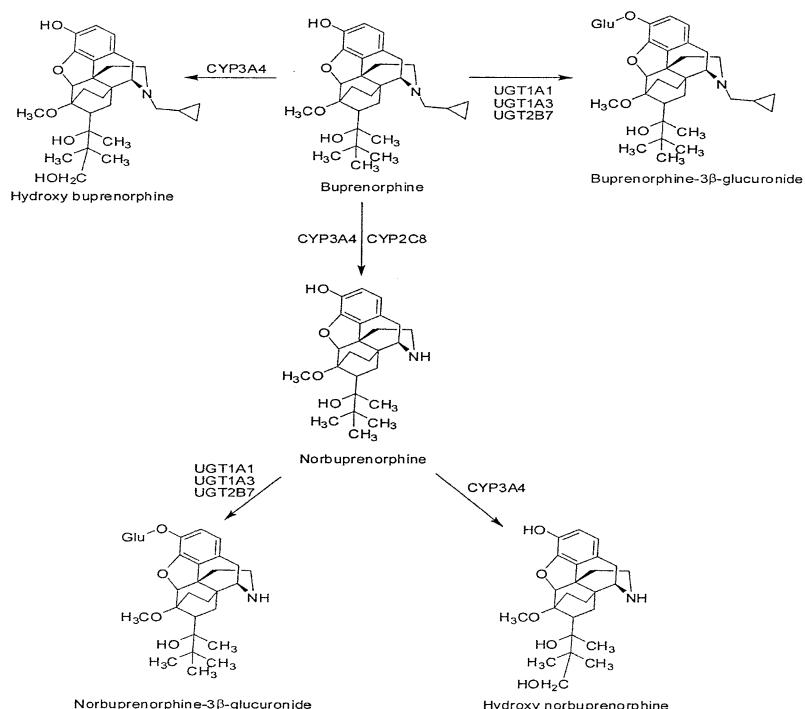


図 4 本薬の推定代謝経路

### 3) *in vitro* 薬物相互作用

4種のヒトCYP分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6及びCYP3A4）発現系を用いて、本薬のCYP分子種の阻害作用について検討したとき、各CYP分子種に対する本薬のIC<sub>50</sub>はそれぞれ約200、100、0.05及び25μMであり、いずれも本剤の臨床最高用量（C<sub>max</sub><sup>9)</sup>）の50倍以上高値であることから、本剤の臨床使用において阻害作用を示す可能性は低いと考えられている（4.2.2.4.2）。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて、CYP3A4阻害薬（ケトコナゾール、リトナビル及びインジナビル）がノルブプレノルフィン生成に及ぼす影響を検討したとき、ノルブプレノルフィン生成に対するIC<sub>50</sub>は、肝ミクロソームではそれぞれ0.05～0.25、0.02及び2～5μMであり、ヒト肝細胞ではケトコナゾール及びインジナビルでそれぞれ5.0及び1～2μMであったが、リトナビルは1μMまで影響は認められなかった（4.2.2.4.2）。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて、CYP3A4阻害薬（ケトコナゾール）が本薬の代謝に及ぼす影響を検討したとき、ノルブプレノルフィン及びブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体生成に対するIC<sub>50</sub>は、ヒト肝ミクロソームではそれぞれ0.5及び1μMであり、ヒト肝細胞ではドナーによりばらつきが大きく、それぞれ0.5～5及び0.5～25μMであった（4.2.2.6.1）。

ヒト肝細胞及び2種のヒトUGT（UGT1A1及びUGT2B7）発現系を用いて、CYP3A4阻害薬（ケトコナゾール及びリトナビル）が本薬の代謝に及ぼす影響を検討したとき、ヒト肝細胞におけるケトコナゾールのノルブプレノルフィン及びブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体生成に対するK<sub>i</sub>値はそれぞれ2.53±1.75及び3.80±1.59μMであり、ノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体生成に対する明らかな阻害作用は認められなかった<sup>24)</sup>。ヒト肝細胞におけるリトナビルのノルブプレノルフィン生成に対するK<sub>i</sub>値は0.59±0.35μMであり、ブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体生成の阻害も示唆された<sup>25)</sup>。UGT1A1及びUGT2B7発現系におけるケトコナゾールのブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体生成に対するK<sub>i</sub>値はそれぞれ21及び12μMであった（4.2.2.6.2）。

### （2）健康成人における検討

<日本人における成績>

#### 1) 7日間単回貼付試験（5.3.3.1.1: BUP1005試験）

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数27例）を対象に、本剤5、10及び20mgを7日間単回貼付したとき、血漿中未変化体濃度推移は図5のとおりであり、貼付72時間後まで上昇した後、剥離時（貼付168時間後）までほぼ一定で推移した。血漿中未変化体及びノルブプレノルフィンの薬物動態パラメータは表8のとおりであり、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>はほぼ用量に伴って増加した。また、薬力学的作用の指標として設定された瞳孔径は用量によらず本剤貼付3及び8日目に縮小したが、15日目に回復した。

<sup>24)</sup> ヒト肝細胞におけるノルブプレノルフィン、ブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体及びノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体の濃度は1.82±0.37、3.68±2.52及び0.22±0.16μg/mLとノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体への代謝率が低値であったため、ノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体生成に対してはケトコナゾールの影響が認められなかったと考察されている。

<sup>25)</sup> K<sub>i</sub>値は算出できなかった。

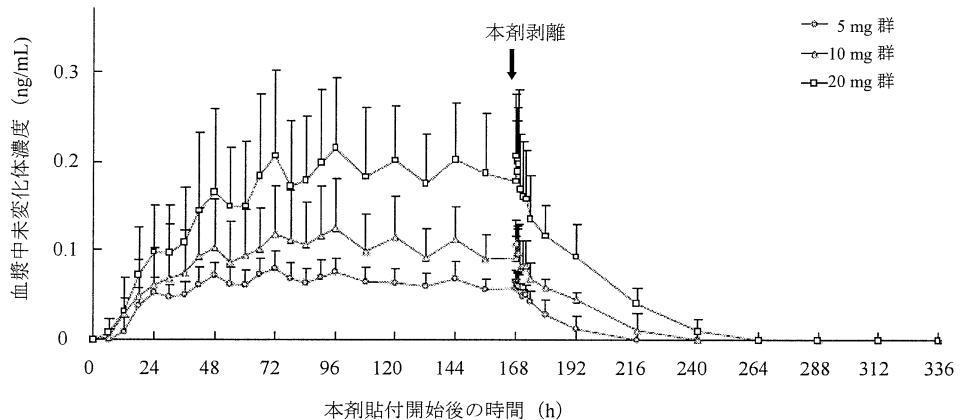


図 5 日本人健康成人に本剤 5、10 及び 20 mg を 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体濃度推移  
(5.3.3.1.1: BUP1005 試験、評価例数 9 例、平均値 + 標準偏差)

表 8 日本人健康成人に本剤 5、10 及び 20 mg を 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体及びノルブレノルフィンの薬物動態パラメータ (5.3.3.1.1: BUP1005 試験)

貼付用量 (mg)	未変化体			ノルブレノルフィン		
	5	10	20	5	10	20
$C_{max}$ (ng/mL)	0.0837 ± 0.0186	0.140 ± 0.0473	0.270 ± 0.0672	0.0159 ± 0.0196	0.0198 ± 0.0245	0.0591 ± 0.0216
$t_{max}$ (h)	102 ± 38.9	119 ± 38.9	126 ± 44.3	175 ± 11.6 <sup>b)</sup>	158 ± 25.2 <sup>b)</sup>	156 ± 37.2
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	10.4 ± 2.35	17.0 ± 6.62	31.1 ± 9.92	1.01 ± 1.77	1.61 ± 2.25	5.93 ± 3.73
$t_{1/2}^a)$ (h)	14.9 ± 5.8	30.0 ± 20.9	22.9 ± 5.6	60.3 <sup>c)</sup>	92.7 <sup>d)</sup>	72.3 ± 19.3 <sup>b)</sup>

評価例数 9 例、平均値 ± 標準偏差

a) 本剤剥離後の消失半減期、b) 4 例、c) 2 例、d) 1 例

#### <外国人における成績>

##### 1) 単回貼付試験 (5.3.3.1.4 及び 5.3.3.1.5: BP96-0803 試験)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体濃度は貼付 72 時間後まで上昇した後、剥離時（貼付 168 時間後）までほぼ一定で推移し、最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は 107 ± 26.3 時間、 $C_{max}$  は 0.142 ± 0.0571 ng/mL、 $AUC_{0-t}$  は 14.1 ± 7.28 ng·h/mL であった。

##### 2) 貼付期間の影響 (5.3.3.1.6 及び 5.3.3.1.7: BP98-0201 試験)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 81 例）を対象に、本剤 10 mg を 1、2、3、4、5、6 及び 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、 $C_{max}$  及び剥離後の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は貼付期間によらずほぼ一定であった。

表 9 外国人健康成人に本剤 10 mg を 1 から 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ  
(5.3.3.1.6 及び 5.3.3.1.7: BP98-0201 試験)

貼付期間	1 日間	2 日間	3 日間	4 日間	5 日間	6 日間	7 日間
評価例数	12	11	12	11	12	12	11
$C_{max}$ (ng/mL)	0.168 ± 0.116	0.157 ± 0.097	0.157 ± 0.057	0.159 ± 0.076	0.172 ± 0.057	0.188 ± 0.093	0.213 ± 0.093
$t_{max}$ (h)	30 ± 7.5	49 ± 1.1	70 ± 9.4	82 ± 24	92 ± 31	84 ± 21	86 ± 35
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	5.02 ± 4.22	6.39 ± 4.22	8.55 ± 3.68	10.29 ± 4.76	15.39 ± 6.44	17.05 ± 6.88	23.09 ± 10.85
$t_{1/2}^a)$ (h)	18 ± 6.5 <sup>b)</sup>	16 ± 4.7 <sup>c)</sup>	16 ± 6.7 <sup>d)</sup>	20 ± 8.4 <sup>e)</sup>	23 ± 15 <sup>e)</sup>	28 ± 17 <sup>d)</sup>	16 ± 5.4 <sup>d)</sup>

平均値 ± 標準偏差、a) 本剤剥離後の消失半減期、b) 6 例、c) 7 例、d) 8 例、e) 9 例

### 3) 舌下投与時と比較した薬物動態試験（参考 5.3.3.1.11: BUP1201 試験）

外国人健康成人 14 例を対象に、交叉比較法により本剤 20 mg を 7 日間単回貼付又は本薬 0.4 mg を 8 時間毎に 3 回（1.2 mg/日）舌下投与したとき、血漿中未変化体の  $C_{max}$ （幾何平均値）はそれぞれ 0.32 又は 0.50 ng/mL<sup>26)</sup>、 $AUC_{0-t}$ （幾何平均値）はそれぞれ 41.79 又は 7.89 ng·h/mL であり、本剤貼付時の舌下投与時に対する  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ （幾何平均値）の比はそれぞれ 0.64 及び 0.77 であった。

### （3）患者における検討

＜日本人における成績＞

#### 1) 変形性関節症患者における反復貼付試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験）

日本人変形性関節症患者（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、用量漸増期に本剤 5 mg から開始し、5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増<sup>27)</sup>して 3 週間貼付した後、維持期に用量を固定して<sup>28)</sup> 7 日毎に 4 週間貼付し、継続期に 7 日毎に 5～20 mg の範囲で適宜漸増して 5 週間、合計 12 週間反復貼付したとき、維持期（本剤貼付開始後 21～49 日）における本剤貼り替え直前の血漿中未変化体濃度（トラフ値）は表 10 のとおりであり、貼付期間によらずほぼ一定で推移した。また、用量漸増期及び維持期を通じて本剤 5 mg が貼付された 4 例における血漿中未変化体濃度は貼付開始 7 日後以降ほぼ一定で推移し、本剤は初回貼付時に定常状態に到達することが示唆された。

表 10 日本人変形性関節症患者に本剤を 7 週間反復貼付したときの血漿中未変化体濃度（5.3.5.2.1: BUP2001 試験）

本剤貼付期間		21 日後	35 日後	49 日後
本剤貼付用量	5 mg	0.077 ± 0.023 (4)	0.061 ± 0.041 (4)	0.067 ± 0.027 (4)
	10 mg	0.055 (1)	0.043 (1)	0.066 (1)
	20 mg	0.220 ± 0.091 (5)	0.275 ± 0.092 (5)	0.256 ± 0.080 (5)

単位: ng/mL、平均値 ± 標準偏差（評価例数）

#### 2) 慢性腰痛症患者における反復貼付試験（5.3.5.2.2: BUP2002 試験）

日本人慢性腰痛患者（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、用量漸増期に本剤 5 mg から開始し、5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増<sup>27)</sup>して 3 週間貼付した後、維持期に用量を固定して<sup>28)</sup> 7 日毎に 4 週間貼付し、継続期に 7 日毎に 5～20 mg の範囲で適宜増減して 5 週間、合計 12 週間反復貼付したとき、維持期（本剤貼付開始後 21～49 日）に本剤の貼付用量が変更されなかった症例における本剤貼り替え直前の血漿中未変化体濃度（トラフ値）は表 11 のとおりであり、貼付期間によらずほぼ一定で推移した。また、用量漸増期及び維持期を通じて本剤 5 mg を貼付された 3 例における血漿中未変化体濃度は貼付開始 7 日後以降ほぼ一定で推移し、本剤は初回貼付時に定常状態に到達することが示唆された。

<sup>26)</sup> 舌下投与時と比較した薬物動態試験（参考 5.3.3.1.11: BUP1201 試験）は、本剤貼付後及び舌下錠投与後 24 時間以内の薬物動態を比較することを目的として実施されており、本剤貼付開始後 24 時間以内の血漿中未変化体の最高濃度は 0.17 ± 0.10 ng/mL、投与開始後 24 時間以内の最高濃度の本剤貼付時の舌下投与時に対する幾何平均値の比は 0.29 であった。

<sup>27)</sup> 医師の判断に基づき、忍容性と鎮痛効果を確認しながら、本剤 5、10 及び 20 mg の順に增量すると設定された。

<sup>28)</sup> 安全性の観点から減量は可能とされた。

表11 日本人慢性腰痛患者に本剤を7週間反復貼付したときの血漿中未変化体濃度 (5.3.5.2.2: BUP2002 試験)

本剤貼付期間		21日後	35日後	49日後
本剤貼付用量	5 mg	0.063 ± 0.014 (3)	0.053 ± 0.012 (3)	0.092 ± 0.039 (3)
	10 mg	0.091 ± 0.048 (5)	0.176 ± 0.111 (5)	0.145 ± 0.080 (5)
	20 mg	0.193 ± 0.094 (4)	0.192 ± 0.111 (4)	0.176 ± 0.075 (4)

単位: ng/mL、平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

## &lt;外国人における成績&gt;

## 1) 変形性関節症患者における反復貼付試験 (5.3.3.2.3 及び 5.3.3.2.4: BP96-0101 試験)

外国人変形性関節症患者 163 例を対象に、本剤 5 mg から開始し、6 日毎<sup>29)</sup>に漸増して貼付開始後 12 日目以降は本剤 5、10 及び 20 mg を固定用量で 6 日毎に 60 日間反復貼付したとき、貼付開始後 15~60 日目の血漿中未変化体濃度はほぼ一定で、それぞれ  $0.066 \pm 0.010$ 、 $0.118 \pm 0.008$  及び  $0.223 \pm 0.019$  ng/mL (評価例数はそれぞれ 37、46 及び 38 例) であり、ほぼ用量に比例して増加した。

## 2) 慢性腰痛患者における反復貼付試験 (5.3.3.2.5 及び 5.3.3.2.6: BP96-0102 試験)

外国人慢性腰痛患者 149 例を対象に、本剤を 5 mg から開始し、7 日毎に漸増し、貼付開始後 14 日目以降は本剤 5、10 及び 20 mg を固定用量で 63 日間反復貼付したとき、貼付開始後 15~60 日目の血漿中未変化体濃度はほぼ一定で、それぞれ  $0.057 \pm 0.007$ 、 $0.120 \pm 0.013$  及び  $0.192 \pm 0.018$  ng/mL (評価例数はそれぞれ 33、35 及び 35 例) とほぼ用量に比例して増加した。

## (4) 内因性要因の検討

## 1) 肝機能障害の影響 (5.3.3.3.5 及び 5.3.3.3.6: BP97-0112 試験)

外国人健康成人 (12 例) 及び外国人肝機能障害患者 (12 例<sup>30)</sup>) を対象に、本薬 0.3 mg を 10 分かけて静脈内投与したとき、血漿中未変化体の  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ  $5.71 \pm 1.33$  及び  $5.28 \pm 1.41$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $12.7 \pm 7.6$  及び  $15.0 \pm 7.1$  時間であり、大きな差は認められなかった。また、血漿中ノルブプレノルフィンの  $AUC_{0-t}$  は、それぞれ  $0.36 \pm 0.21$  及び  $0.30 \pm 0.35$  ng·h/mL であった。

## 2) 年齢の影響 (5.3.3.3.1 及び 5.3.3.3.2: BP96-0702 試験)

外国人非高齢者及び高齢者 (薬物動態評価例数 各 12 例) を対象に、本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は非高齢者と比較して高齢者で高くなる傾向は認められなかった。

## 3) 年齢及び高血圧症の影響 (5.3.3.3.3 及び 5.3.3.3.4: BP97-0303 試験)

外国人非高齢者、高齢者及びチアジド系利尿剤を投与中の高齢高血圧患者 (薬物動態評価例数はそれぞれ 11、10 及び 11 例) を対象に、本剤を 5 mg 3 日間、10 mg 3 日間、20 mg 7 日間の順に合計 13 日間反復貼付したとき、血漿中未変化体及びノルブプレノルフィンの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、いずれの集団においても大きな差は認められなかった。

<sup>29)</sup> 外国人変形性関節症患者を対象とした反復貼付試験 (5.3.3.2.3 及び 5.3.3.2.4: BP96-0101 試験) は、当初 3 日毎に貼り替えて貼付する試験として計画され、当該試験実施前に本剤貼付期間は 7 日毎とすることが適切と判断されたため、治験スケジュールを大幅に変更せずに実施できるよう本剤貼付期間は 6 日毎と設定された。なお、当該試験における本剤を 6 日毎に貼り替えたときの血漿中未変化体濃度は、慢性腰痛症患者を対象に本剤を 7 日毎に貼り替えたとき (5.3.3.2.5 及び 5.3.3.2.6: BP96-0102 試験) と同様に推移したことが確認されている。

<sup>30)</sup> Child-Pugh 分類に基づくグレード A (軽度) 8 例及びグレード B (中等度) 4 例

表 12 外国人非高齢者、高齢者及び高齢高血圧症患者に貼付したときの血漿中未変化体及びノルブプレノルフィンの薬物動態パラメータ (5.3.3.3.3 及び 5.3.3.3.4: BP97-0303 試験)

	未変化体			ノルブプレノルフィン		
	非高齢者	高齢者	高齢高血圧症患者	非高齢者	高齢者	高齢高血圧症患者
評価例数	11	10	11	11	10	11
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.722 ± 0.272	0.562 ± 0.247	0.610 ± 0.192	0.191 ± 0.069	0.158 ± 0.056	0.260 ± 0.132
t <sub>max</sub> (h)	178 ± 16.5	181 ± 20.2	208 ± 44.4	240 ± 53.6	257 ± 45.5	295 ± 43.3
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	86.0 ± 25.9	78.7 ± 24.4	94.0 ± 14.1	31.4 ± 11.4	26.2 ± 9.81	37.7 ± 13.3
t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)	29.5 ± 9.6 <sup>b)</sup>	33.4 ± 12.8	41.8 ± 5.3	45.2 ± 22.6 <sup>b)</sup>	48.2 ± 12.3 <sup>c)</sup>	36.4 ± 12.7 <sup>d)</sup>

本剤 5 mg を 3 日間、10 mg を 3 日間、20 mg を 7 日間の順で貼付したときの貼付期間を通じた平均値 ± 標準偏差

a) 本剤剥離後の消失半減期、b) 10 例、c) 7 例、d) 4 例

## (5) 外因性要因の検討

### 1) 貼付部位の影響 (5.3.3.1.8 及び 5.3.3.1.9: BP96-0501 試験)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、本剤 10 mg を交叉比較法により上腕外部、前胸部、上背部又は側胸部に 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、側胸部に貼付したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-192h</sub> に対する幾何平均値の比は、それぞれ上腕外部で 1.12 及び 1.18、前胸部で 1.06 及び 1.07、上背部で 1.23 及び 1.26 であり、貼付部位による大きな差は認められなかった。

表 13 外国人健康成人に本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したときの薬物動態パラメータ (5.3.3.1.8 及び 5.3.3.1.9: BP96-0501 試験)

貼付部位	側胸部	上腕外部	前胸部	上背部
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.178 ± 0.0782	0.199 ± 0.0881	0.188 ± 0.0910	0.207 ± 0.0627
AUC <sub>0-192h</sub> (ng·h/mL)	21.7 ± 10.2	25.3 ± 10.7	22.6 ± 9.67	25.7 ± 8.36

評価例数 20 例、平均値 ± 標準偏差

### 2) 高齢者における貼付部位の影響 (参考 5.3.3.1.10: BUP1012 試験)

外国人高齢者 30 例を対象に、本剤 5 mg を交叉比較法により大腿側上部、下側腹壁部及び膝蓋骨上部のいずれか又は上背部に 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、上背部に貼付したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> に対する幾何平均値の比は、それぞれ大腿側上部で 0.78 及び 0.57、下側腹壁部で 0.78 及び 0.74、膝蓋骨上部で 0.53 及び 0.29 と低値であった。

表 14 外国人高齢者に本剤 5 mg を 7 日間単回貼付したときの薬物動態パラメータ (参考 5.3.3.1.10: BUP1012 試験)

貼付部位	上背部	大腿側上部	下側腹壁部	膝蓋骨上部
評価例数	30	8	9	6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.068 ± 0.001	0.053 ± 0.001	0.050 ± 0.001	0.034 ± 0.001
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	7.776 ± 0.001	5.486 ± 0.002	6.476 ± 0.001	2.335 ± 0.001

幾何平均値 ± 幾何標準誤差

### 3) 体温の影響 (5.3.3.4.1 及び 5.3.3.4.2: BP96-1102 試験)

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、本剤 10 mg を 3 日間単回貼付し、貼付開始 24 時間後にエンドトキシン (2 ng/kg) により体温（平均値 ± 標準偏差）を最高 37.9 ± 0.57 °C まで上昇させたとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

### 4) 本剤貼付時の外部加温の影響 (5.3.3.4.3 及び 5.3.3.4.4: BP98-1204 試験)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 19 例）を対象に、本剤 10 mg を 7 日間単回貼付し、貼付開始 2 及び 4 日目に貼付部位を加温パッドで加温 (38°C、2 時間を 30 分間隔で 3 回) したとき、血漿

中未変化体濃度は図 6 及び表 15 のとおりであり、加温時は非加温時と比較して 1.3~1.6 倍上昇し、加温終了約 5 時間後まで高値を示したが、 $AUC_{0-174h}$  に大きな差は認められなかった。

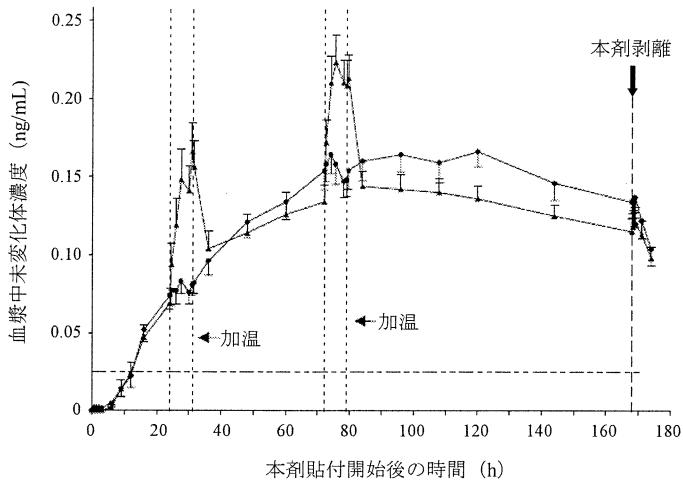


図 6 外国人健康成人に本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体濃度推移  
(5.3.3.4.3 及び 5.3.3.4.4: BP98-1204 試験、平均値±標準偏差)

表 15 外国人健康成人に本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したときの血漿中未変化体濃度 (5.3.3.4.3 及び 5.3.3.4.4: BP98-1204 試験)

	0~174 時間		24~36 時間		72~84 時間	
	非加温時	加温時	非加温時	加温時	非加温時	加温時
$C_{conc}$ (ng/mL) <sup>a)</sup>	0.125 ± 0.040	0.119 ± 0.036	0.083 ± 0.035	0.130 ± 0.064	0.156 ± 0.051	0.193 ± 0.062
$AUC$ (ng·h/mL) <sup>b)</sup>	21.80 ± 6.96	20.62 ± 6.20	0.99 ± 0.42	1.56 ± 0.77	1.87 ± 0.61	2.32 ± 0.74

評価例数 19 例、平均値 ± 標準偏差、a) 各期間中の平均血漿中濃度、b) 各期間中の AUC

##### 5) 本剤剥離後の外部加温の影響 (5.3.3.4.5 及び 5.3.3.4.6: BP99-0204 試験)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、本剤 5 mg を 7 日毎に 21 日間反復貼付し、本剤剥離後に貼付部位を加温パッドで加温（38°C、3 時間）したとき、本剤剥離後の血漿中未変化体の  $AUC_{504-528h}$  は加温時及び非加温時でそれぞれ  $0.828 \pm 0.595$  及び  $0.719 \pm 0.403$  ng·h/mL であり、本剤剥離後の加温による影響は認められなかった。

##### 6) 同一部位への再貼付の影響 (5.3.3.4.7 及び 5.3.3.4.8: BUP1002 試験)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 60 例、各群 13~15 例）を対象に、本剤 10 mg を 7 日間単回貼付し、0、7、14、21 又は 28 日間休薬した後、同一部位に本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-168h}$  及び  $t_{max}$  は休薬期間 21 及び 28 日群では初回貼付時と再貼付時でほぼ同様（初回貼付時に対する再貼付時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の比は 1.0~1.1）であったが、休薬期間 0、7 及び 14 日群では初回貼付時と比較して  $C_{max}$  はそれぞれ 1.1、1.5 及び 1.6 倍、 $AUC_{0-168h}$  はそれぞれ 1.1、1.3 及び 1.8 倍に上昇し、 $t_{max}$  は約 1/2 に短縮した。

#### (6) 薬物相互作用

##### 1) ミダゾラム (5.3.3.4.9 及び 5.3.3.4.10: BP97-1001 試験)

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 10 mg を 7 日間単回貼付し、貼付開始 6 日目にミダゾラム 1 mg を 2 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中未変化体及びミダゾラムの薬物動態並びに呼吸数、酸素飽和度、血圧及び脈拍数に併用による明らかな影響は認められなかった。

### 2) プロクロルペラジン (5.3.3.4.11 及び 5.3.3.4.12: BP98-0202 試験)

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 10 mg を 7 日間単回貼付し、貼付開始 6 日目にプロクロルペラジン坐剤 25 mg を直腸内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態並びに呼吸数、酸素飽和度、血圧及び脈拍数に併用による明らかな影響は認められなかった。

### 3) ケトコナゾール (5.3.3.4.13: BUP1009 試験)

外国人健康成人 20 例を対象に、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、投与開始 3 日目から本剤 10 mg を 7 日間単回貼付したとき、血漿中未変化体の薬物動態に併用による影響は認められなかった。また、血漿中ノルブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体及びブプレノルフィン-3β-グルクロン酸抱合体濃度はケトコナゾール併用時に高値を示す傾向が認められたが、ばらつきが大きく、明らかな影響ではないと考えられている。

## (7) 薬力学試験

### 1) QTc 間隔に及ぼす影響 (5.3.4.1.5: BUP1011 試験)

外国人健康成人 131 例（本剤群 44 例、モキシフロキサシン群 43 例、プラセボ群 44 例）を対象に、本剤群では本剤を 5 mg 3 日間、10 mg 3 日間、20 mg 3 日間、40 mg 4 日間の順に合計 13 日間反復貼付、モキシフロキサシン群ではモキシフロキサシン 400 mg を 6 及び 13 日目に単回経口投与、プラセボ群では両剤のプラセボを同様に投与したとき、QTc のベースラインからの平均変化量とそのプラセボ群との差は表 16 のとおりであり、本剤 10 mg 貼付時には QTc に影響を認められなかつたが、本剤 40 mg 貼付時には陽性対照であるモキシフロキサシン群と同程度の QTc 延長が認められ、Bazett 及び Fridericia 法により補正した QTc (QTcB 及び QTcF) においても同様の傾向が認められた。また、QTc のベースラインからの平均変化量と血漿中未変化体濃度<sup>31)</sup> の関係は図 7 のとおりであった。

表 16 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 (5.3.4.1.5: BUP1011 試験)

投与群	本剤群		モキシフロキサシン群	
	測定時期	6 日目	13 日目	6 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 <sup>a)</sup> (msec)	-1.06	4.20	6.26	4.17
プラセボ群との差 <sup>a)</sup> [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]

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

<sup>31)</sup> 本剤 10 mg 貼付開始 49、61 及び 72 時間後（6 日目）、本剤 40 mg 貼付開始 73、85 及び 96 日後（13 日目）に測定された血漿中未変化体濃度の平均値。

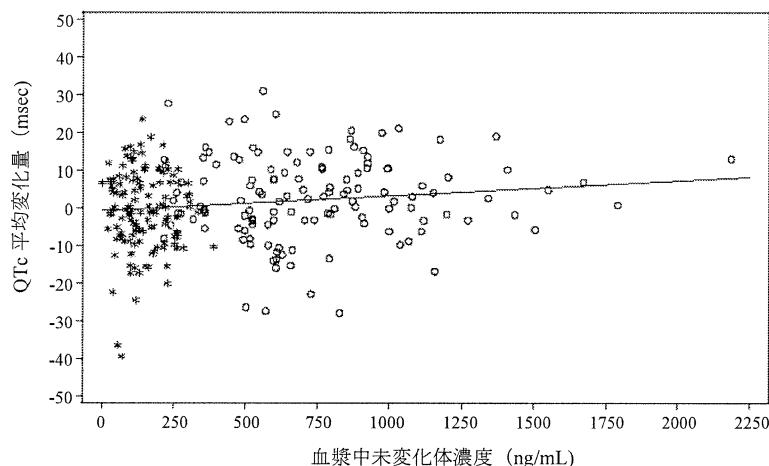


図 7 外国人健康成人に本剤 10 mg (\*: 6 日目) 又は 40 mg (○: 13 日目) を貼付したときの血漿中未変化体濃度と QTc 変化量の関係 (5.3.4.1.5: BUP1011 試験)

## 2) 被乱用性の検討 (5.3.4.1.3 及び 5.3.4.1.4: BP98-1202 試験)

オピオイド乱用の既往歴があり、身体依存を有さない外国人健康成人男性 9 例を対象に、本剤 20 mg を 26 時間単回貼付し、70 時間休薬した後、交叉比較法により本剤 40 mg を 26 時間単回再貼付、本薬 0.9 mg を筋肉内投与又はプラセボを投与したとき、投与 26 時間後までの瞳孔径、薬物の影響<sup>32)</sup>、オピオイド自覚効果スケール<sup>33)</sup> 及び認知機能評価 (Digit Symbol Substitution test<sup>34)</sup> )において、本剤貼付時の影響はプラセボ投与時とほぼ同様で、本薬筋肉内投与時と比較して軽度<sup>35)</sup> であったことから、本剤が乱用される可能性は低いと考えられている。

## 3) 静脈内投与時と比較した薬力学試験 (参考 5.3.4.1.1 及び 5.3.4.1.2: BP95-0901 試験)

外国人健康成人 27 例を対象に、交叉比較法により本剤 20 mg を 3 日間単回貼付若しくは 3 日毎に 9 日間反復貼付又は本薬 0.3 mg を 2 分間かけて単回静脈内投与したとき、悪心、浮動性めまい、眠気及び薬物の影響 (Overall patient drug effect)<sup>36)</sup> に関する Visual Analog Scale (VAS) は表 17 のとおりであり、本剤貼付時にはいずれの項目も初回貼付 24~30 時間後に最大値を示し、反復貼付により最大値は減少する傾向を示した。

<sup>32)</sup> General drug effect、Good effect、Bad effect、High、Drug liking 及び Heroin feeling の 6 項目について Visual Analg Scale (1~100 mm) により評価された。

<sup>33)</sup> オピオイドアゴニスト作用に関する 16 項目及びオピオイドアンタゴニスト作用 (離脱症状) に関する 21 項目について「0: not at all, 1: a little, 2: moderately, 3: quite a bit, 4: extremely」の 5 段階で評価され、その合計がそれぞれオピオイドアゴニストスケール及びオピオイドアンタゴニストスケールとして集計された。

<sup>34)</sup> Digit Symbol Substitution test (DSST、McLeod DR et al, *Behav Res Methods Instrum*, 14: 463-466, 1982) の処理セット数、正解数及び正解率について評価された。

<sup>35)</sup> 本薬筋肉内投与時にはオピオイドアンタゴニストスケール及び DSST 正解率を除くすべての項目において、プラセボ投与時と比較して影響が認められたが、本剤貼付時には瞳孔径、Bad effect、オピオイドアンタゴニストスケールでのみ影響が認められ、その程度はいずれも本薬筋肉内投与時と比較して軽度であった。

<sup>36)</sup> 薬物の影響 (Overall patient drug effect) は、「Do you feel any drug effect?」の質問に対して VAS (0~100 mm) で評価された。

表 17 外国人健康成人に本剤 20 mg を単回若しくは 3 日毎に 9 日間反復貼付又は本薬 0.3 mg を静脈内投与したときのオピオイド作動性の副作用に関する VAS (参考 5.3.4.1.1 及び 5.3.4.1.2: BP95-0901 試験)

	本剤 20 mg 単回貼付	本剤 20 mg を 3 日毎に 9 日間反復貼付			本薬 0.3 mg 静脈内投与
		1 回目貼付時	2 回目貼付時	3 回目貼付時	
評価例数	25	27	26	25	25
悪心	21.9 ± 30.0 (30h)	22.7 ± 30.0 (24h)	5.8 ± 15.1 (4h)	3.0 ± 7.6 (2h)	13.6 ± 25.8 (5h)
浮動性めまい	25.3 ± 26.3 (30h)	23.0 ± 30.5 (30h)	9.9 ± 18.0 (4h)	2.8 ± 5.1 (2h)	28.4 ± 28.8 (0.5h)
眠気	22.0 ± 25.8 (30h)	22.4 ± 26.7 (30h)	14.7 ± 15.2 (3h)	11.8 ± 14.9 (2h)	31.8 ± 34.3 (1.5h)
薬物の影響	26.6 ± 26.2 (30h)	26.2 ± 28.0 (30h)	12.1 ± 17.3 (3h)	5.5 ± 8.5 (2h)	31.3 ± 30.4 <sup>a)</sup> (0.75h)

個々の症例における VAS 最大値の平均値 ± 標準偏差 (初回貼付又は貼り替え後、最大値に到達するまでの時間)

a) 24 例

## <審査の概略>

### (1) 本剤の吸収に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の吸収に影響を及ぼす要因とそれらに関する添付文書（案）における注意喚起について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤貼付時には本薬の受動拡散により皮膚へ浸潤し、吸収には皮膚温度（皮膚の血流）や角質層の状態が影響する可能性があると考えていること、本剤貼付部位の外部加温（38°C）により血漿中未変化体濃度が約 1.3～1.6 倍上昇した(5.3.3.4.3 及び 5.3.3.4.4: BP98-1204 試験)ことから、添付文書（案）においては、重度の熱性疾患がある患者を慎重投与とし、本剤貼付部位の外部熱源との接触及び熱い温度での入浴を避けること、創傷等が認められる部位には貼付しないこと、カミソリや除毛剤を使用しないことについて注意喚起していることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報において報告された本剤貼付時の発熱又は外部加温と関連した重篤な有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の患者を対象とした臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 2003 年 7 月 16 日＜国際誕生日＞から 2010 年 6 月 2 日まで）において、因果関係が否定されていない重篤な有害事象が認められ、当該有害事象発現時又は発現直前に発熱又は外部加温が認められた症例は表 18 のとおりであり、海外臨床試験では加温パッドを使用していた症例における重篤な呼吸抑制 1 例が認められていることを説明した。

表 18 国内外の患者を対象とした臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報において、因果関係が否定されていない重篤な有害事象が認められ、当該有害事象発現時に発熱又は外部加温が認められた症例

	年齢・性別	有害事象（発現時本剤貼付用量）	転帰	発熱又は外部加温の状況
国内臨床試験	49 歳女性	好酸球性肺炎 (5 mg)	回復	観察期より発熱が継続し、好酸球性肺炎と診断
	64 歳男性	胸痛 (5 mg)	回復	胸痛の発現前日に発熱（中等度）
	37 歳女性	腹痛 (20 mg)	回復	腹痛の発現日に 38.9°C の発熱
	76 歳男性	発疹 (20 mg)	回復	発疹の発現前日に発熱（程度不明）
	60 歳女性	失神 (20 mg)	回復	失神の発現日に 37.2°C の発熱
海外臨床試験	55 歳男性	胃腸炎・膀胱炎・腹痛 (5 mg)	回復	発熱を伴う腹痛
	63 歳女性	吐血・嘔吐増悪 (20 mg)	回復	吐血の発現前日に発熱（軽度）
	53 歳男性	嚥下性肺炎 (20 mg)	回復	嚥下性肺炎の発現前日に発熱（微熱）
	68 歳女性	呼吸抑制 (5 mg)	回復	本剤貼付中ベッドで加温パッドを使用
海外製造販売後	54 歳男性	薬物離脱症候群・薬物依存	不明	薬物離脱症候群の発現数日前（日付不明）に発熱（程度不明）
	92 歳女性	幻視	不明	幻視の発現 3 日前に発熱（程度不明）

機構は、本剤を同一部位へ再貼付したとき (5.3.3.4.7 及び 5.3.3.4.8: BUP1002 試験)、血漿中未変化体濃度 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$ ) は休薬期間 21 及び 28 日群では初回貼付時と再貼付時でほぼ同様で

あったのに対し、休薬期間 14 日群では初回貼付時と比較して約 1.6～1.8 倍に上昇した理由、一方、休薬期間 0 日群では約 1.1 と明らかな影響が認められなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro* ヒト皮膚透過試験において、損傷皮膚では無傷皮膚と比較して本薬の透過量が約 6 倍高値を示したこと（Roy SD et al, *J Pharm Sci*, 83: 126-130, 1994）、ラットにブプレノルフィン塩酸塩を経皮投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は損傷皮膚では無傷皮膚と比較してそれぞれ 7 及び 5 倍高値を示し、角質層によって経皮吸収率が 46 % 低下したこと（高橋康弘ほか、*薬物動態*, 16: 584-589, 2001）、一度破壊された角質層が修復される（基底細胞から角質層まで分化する）までに約 1 ヶ月を要すること（田上八朗ほか、*皮膚科の臨床*, 35: 1163-1169, 1993）等の報告を踏まえると、本剤を再貼付したときの影響を検討した試験（5.3.3.4.7 及び 5.3.3.4.8: BUP1002 試験）において、休薬期間 7 及び 14 日群では、初回貼付後に剥離した際に損傷した皮膚の角質層が十分回復していないため、再貼付時に本剤の吸収が増加したと考えていること、一方、休薬期間 0 日群では、初回貼付後の最終評価時点（再貼付直前）の血漿中未変化体濃度が 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となっておらず、再貼付前の皮膚組織に本薬が残存していたため、皮膚貯留層と本剤間の濃度勾配が緩やかとなり、受動拡散の促進が顕著に認められなかっただ可能性があると考えていることを説明した。また申請者は、これらの結果から、添付文書（案）においては、本剤を同一部位に再貼付する場合には 3 週間以上の間隔をあけるよう注意喚起していることを説明した。

機構は、変形性関節症又は慢性腰痛症患者では本剤を誤って膝、腰等の疼痛部位に貼付されるおそれがあることから、本剤の貼付部位に関する注意喚起について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を大腿側上部、下側腹壁部及び膝蓋骨上部に貼付したときの血漿中未変化体濃度（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-192h}$ ）は上背部に貼付したときと比較して 0.3～0.8 倍と低値であったこと（参考 5.3.3.1.10: BUP1012 試験）を踏まえ、本剤の添付文書（案）においては、本剤は前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部に貼付し、膝や腰部には貼付しないよう注意喚起していることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の吸収に影響を及ぼす可能性がある要因については添付文書（案）において適切に注意喚起されていると考えるが、本剤の使用にあたってはこれらを患者等に周知し、適正使用を推進することが重要と考える。また機構は、発熱や入浴、本剤の貼付部位又は同一部位での休薬期間等が安全性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

### （iii）有効性及び安全性試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人変形性関節症患者及び日本人慢性腰痛患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験）、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）及び長期投与試験 2 試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: BUP1005 試験）の成績が提出された。また、安全性の参考資

料として外国人健康成人（特別な集団を含む）を対象とした海外第Ⅰ相試験8試験<sup>37)</sup>及び外国人患者を対象とした海外臨床試験19試験<sup>12)</sup>の成績が提出された。

なお、有効性評価項目である平均疼痛強度<sup>18)</sup>について、日本人患者を対象とした第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験では、患者日誌（就寝前）及び実施医療機関（来院時）における過去24時間の痛みがいずれも患者により評価されたが、特に記載のない限り、患者日誌に記録された平均疼痛強度を示す。また、有害事象について、特に記載のない投与期又は投与群は発現例数が0例であることを示す。

(1) 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.1: BUP1005 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数36例、1ステップあたり本剤群9例及びプラセボ群3例）を対象に、本剤を7日間単回貼付時の薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）。

用法・用量は、本剤5、10若しくは20mg又はプラセボ貼付剤を7日間単回貼付すると設定され、低用量から順に3ステップに分けて投与された。

総投与症例36例（本剤5、10及び20mg群各9例並びにプラセボ群9例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5mg群88.9%（8/9例）、10mg群77.8%（7/9例）、20mg群88.9%（8/9例）、プラセボ群22.2%（2/9例）に認められ、このうちプラセボ群1例を除き、因果関係はいずれも否定されていない。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、因果関係が否定されていない主な有害事象は便秘（10mg群3例、20mg群1例）、恶心（5mg群3例、10mg群4例、20mg群3例）、嘔吐NOS（5mg群1例、10mg群2例、20mg群1例）、異常感（20mg群4例）、頭痛（5mg群6例、10mg群5例、20mg群5例、プラセボ群1例）、尿閉（10mg群2例、20mg群2例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）、体重及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められず、退薬症候<sup>38)</sup>を示唆する症状は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康男性に本剤5、10及び20mgを7日間単回貼付したときの安全性に大きな問題は認められなかつたことを説明した。

<sup>37)</sup> 海外第Ⅰ相試験8試験（参考5.3.3.3.5及び5.3.3.3.6: BP97-0112試験、参考5.3.3.4.9及び5.3.3.4.10: BP97-1001試験、参考5.3.3.4.11及び5.3.3.4.12: BP98-0202試験、参考5.3.3.4.13: BUP1009試験、参考5.3.3.3.1及び5.3.3.3.2: BP96-0702試験、参考5.3.3.3.3及び5.3.3.3.4: BP97-0303試験、参考5.3.4.1.3及び5.3.4.1.4: BP98-1202試験、参考5.3.4.1.5: BUP1011試験）。

<sup>38)</sup> オピオイド自覚効果（Fraser HF et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 133: 371-387, 1961、Preston KL et al, *Drug Alcohol Depend*, 27: 7-17, 1991）、退薬症候（Handelsman L et al, *Am J Drug Alcohol Abuse*, 13: 293-308, 1987）及び依存性（栗原雅直ほか、臨床評価, 5: 341-368, 1997）に関する3種類の調査票を用いて評価された。

## (2) 第Ⅱ相試験

### 1) 日本人変形性関節症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: BUP2001 試験<20■年■月～20■年■月>)

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 (NSAIDs) の投与により十分な除痛が得られない（本剤貼付開始前 3～1 週に疼痛の程度<sup>39)</sup> が中等度又は高度で、かつ本剤貼付開始前 1 週間に平均疼痛強度<sup>18)</sup> が 5 以上と判定された日が連續 2 日以上）日本人患者を対象（目標症例数 30 例）に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）。

用法・用量は、用量漸増期に本剤 5 mg から開始し、5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増<sup>27)</sup> して 3 週間貼付した後、維持期に用量を固定して<sup>28)</sup> 7 日毎に 4 週間貼付し、継続期に 5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増して 5 週間、合計 12 週間反復貼付すると設定された。また、試験期間中、NSAIDs は用法・用量を固定して投与すると設定された。

総投与症例 27 例全例が安全性解析対象及び FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象であった。安全性解析対象における用量漸増期終了/中止時の貼付用量の度数分布は、本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 13 例 (48.1 %)、6 例 (22.2 %) 及び 8 例 (29.6 %) であった。

有効性評価項目である平均疼痛強度<sup>18)</sup> とその変化量は表 19 のとおりであった。

表19 日本人変形性関節症患者に本剤5～20 mgを貼付したときの平均疼痛強度 (5.3.5.2.1: BUP2001試験、FAS)

評価時期	本剤貼付期間	評価例数	測定値	変化量 <sup>a)</sup>
ベースライン	貼付前	27	5.4 ± 1.3	-
用量漸増期終了時	3 週後	18	3.8 ± 1.7	-1.5 ± 1.4
維持期終了時	7 週後	14	3.5 ± 1.9	-2.0 ± 1.7
継続期終了時	12 週後	9	4.1 ± 2.2	-2.0 ± 1.8

平均値 ± 標準偏差、-：該当なし、a) ベースライン値 - 測定値

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<sup>40)</sup> 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

<sup>39)</sup> 痛みの程度は、「0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度」の 4 段階で医師及び患者により評価され、両者の評価がいずれも中等度又は高度であった患者が組み入れられた。

<sup>40)</sup> 死亡及びその他の重篤な有害事象については、本剤又はプラセボ貼付剤の剥離後（終了/中止後）30 日間まで、重篤な有害事象以外の有害事象については、本剤又はプラセボ貼付剤の剥離後（終了/中止後）1 週間までに認められた事象が集計された。

漸増期 6 例、維持期 2 例、継続期 1 例)、適用部位そうち痒感(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<sup>41)</sup>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<sup>42)</sup>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と判定されたが、いずれも症状の変化は軽度であった。

以上より申請者は、NSAIDs 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つたことを説明した。

## 2) 日本人慢性腰痛症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2: BUP2002 試験<20■年■月～20■年■月>)

非悪性の病因を伴う腰痛症と診断され、一定量の NSAIDs の投与により十分な除痛が得られない(本剤貼付開始前 3～1 週に疼痛の程度<sup>39)</sup>が中等度又は高度で、かつ本剤貼付開始前 1 週間に平均疼痛強度<sup>18)</sup>が 5 以上と判定された日が連続 2 日以上)日本人患者を対象(目標症例数 30 例)に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

用法・用量は、用量漸増期に本剤 5 mg から開始し、5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増<sup>27)</sup>して 3 週間貼付した後、維持期に用量を固定して<sup>28)</sup>7 日毎に 4 週間貼付し、継続期に本剤 5～20 mg の範囲で 7 日毎に 5 週間、合計 12 週間反復貼付すると設定された。また、試験期間中、NSAIDs は用法・用量を固定して投与すると設定された。

総投与症例 27 例全例が安全性解析対象及び FAS であり、有効性解析対象であった。安全性解析対象における用量漸増期終了/中止時の貼付用量の度数分布は、本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 8 例(29.6%)、8 例(29.6%)及び 11 例(40.7%)であった。

有効性評価項目である平均疼痛強度<sup>18)</sup>とその変化量は表 20 のとおりであった。

<sup>41)</sup> バイタルサインについて、収縮期血圧 90 mmHg 未満及び 160 mmHg 超、拡張期血圧 55 mmHg 未満及び 95 mmHg 超、呼吸数 10 回/分未満及び 24 回/分超、体重についてベースライン値から 5 %を超えて変動した場合に、異常変動として集計された。

<sup>42)</sup> Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS、Handelsman L et al, Am J Drug Alcohol Abuse, 13: 293-308, 1987) のうち、オピオイド乱用経験者でないと判断できない 1 項目(I feel like shooting up now)を除いた 15 項目(精神的症状に関する 2 項目、身体症状に関する 13 項目)について 5 段階(0: 全くなかった、1: 少しあった、2: ある程度あった、3: かなりあった、4: ひどくあつた)で評価され、本剤除去後(プラセボ群では用量漸増期から二重盲検期移行直後及びプラセボ貼付剝離直後)の各日の合計スコアの最大値が 20 以上、又は本剤貼付前後の合計スコアの差の最大値が 15 以上の症例について、本剤貼付期間が約 3 週間以上である、スコアが高値を示した項目が多岐にわたっている、スコア増加のタイミングが項目により異ならず、2～3 日以上継続している等を踏まえて、薬物依存の専門医 1 名がオピオイド退薬症候の有無を「1: なし、2: ないらしい、3: あるかもしれない、4: 多分あり、5: 明らかにあり」の 5 段階で評価し、「3: あるかもしれない」以上の場合に「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。

表20 日本人慢性腰痛患者に本剤5～20 mgを貼付したときの平均疼痛強度（5.3.5.2.2: BUP2002試験、FAS）

評価時期	本剤貼付期間	評価例数	測定値	変化量 <sup>a)</sup>
ベースライン	貼付前	27	6.2 ± 1.4	-
用量漸増期終了時	3週後	22	4.8 ± 1.6	-1.4 ± 1.1
維持期終了時	7週後	18	4.4 ± 1.4	-2.1 ± 1.2
継続期終了時	12週後	12	4.1 ± 1.9	-2.3 ± 1.4

平均値 ± 標準偏差、-：該当なし、a) ベースライン値 - 測定値

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<sup>40)</sup> 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（恶心・嘔吐 3 例、頭痛・回転性めまい・恶心・嘔吐・動悸及び恶心・傾眠・浮動性めまい・嘔吐 各 1 例）、維持期 3 例（接触性皮膚炎、恶心・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、主な事象は恶心（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<sup>41)</sup>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<sup>42)</sup>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判定されたが、いずれも症状の変化は軽度であった。

以上より申請者は、NSAIDs 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恶心、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つたことを説明した。

### (3) 第III相試験

#### 1) 日本人変形性関節症患者を対象とした第III相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験<20■年■月～20■年■月>）

股関節又は膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の NSAIDs の投与により十分な除痛が得られない（本剤貼付開始前 2 週間に疼痛の程度<sup>39)</sup> が中等度又は高度で、平均疼痛強度<sup>18)</sup> が本剤貼付開始前 1 週間に 5 以上と判定された日が連続 2 日以上、かつ本剤貼付開始前日に 5 以上）日本人患者（目標症例数：二重盲検期移行症例として 124 例、各群 62 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、用量漸増期に非盲検下で本剤 5 mg から開始し、5~20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増<sup>27)</sup>して至適用量<sup>43)</sup>を決定した後、二重盲検期に至適用量の本剤又はプラセボ貼付剤を 7 日毎に貼付すると設定され、投与期間は、用量漸増期 2~4 週間、二重盲検期 12 週間と設定された。また、試験期間中、NSAIDs は一定の用法・用量で投与すると設定された。

総投与症例数 181 例全例が用量漸増期の安全性解析対象であり、二重盲検期に移行した 142 例(本剤群 68 例、プラセボ群 74 例)のうち、二重盲検期の来院なし 1 例を除外した 141 例(本剤群 67 例、プラセボ群 74 例)が二重盲検期の安全性解析対象であり、さらに有効性評価データなし 1 例を除外した 140 例(本剤群 66 例、プラセボ群 74 例)が FAS であり、有効性解析対象であった。

用量漸増期の安全性解析対象における用量漸増期終了/中止時の貼付用量の度数分布は、本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 65 例 (35.9 %)、76 例 (42.0 %) 及び 40 例 (22.1 %)、本剤貼付日数(平均値 ± 標準偏差)は、 $18.5 \pm 7.4$  日、二重盲検期の安全性解析対象における至適用量の度数分布は、本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 25 例 (37.3 %)、27 例 (40.3%) 及び 15 例 (22.4 %) であった。

主要評価項目である FAS における二重盲検期での「鎮痛効果不十分」<sup>44)</sup>をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は図 8 のとおりであり、イベント発生までの期間は、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった ( $p=0.0211$ 、log-rank 検定)。また、副次評価項目であるイベント発生症例の割合は、本剤群 15.2 % (10/66 例)、プラセボ群 33.8 % (25/74 例) であった。

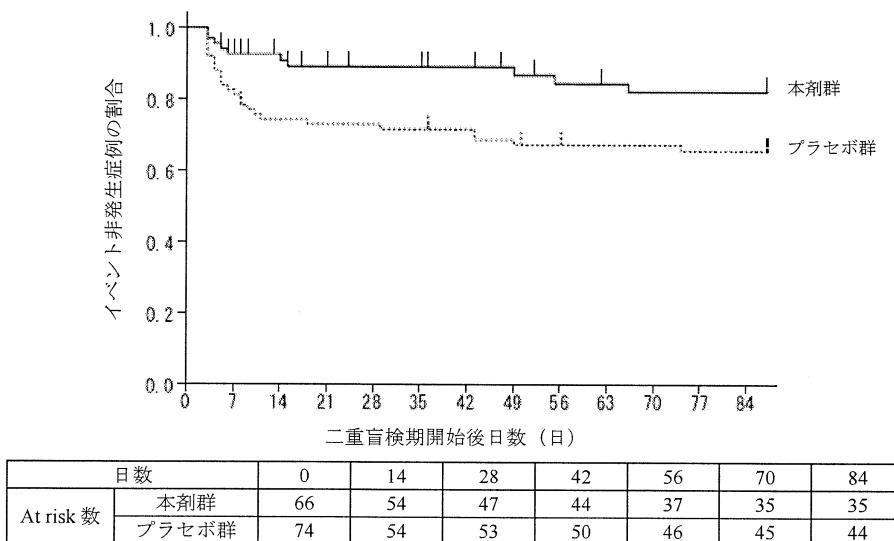


図 8 二重盲検期での「鎮痛効果不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1.1: BUP3801 試験、FAS)

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)、用量漸増期の終了/中止後<sup>40)</sup> 35.0 % (14/40 例)、二重盲検期（終了/中止後<sup>40)</sup>を含む）の本剤群 80.6 % (54/67 例) 及びプラセボ群 73.0 % (54/74 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表 21 のとおりであった。

<sup>43)</sup> 本剤貼り替え前 2 日間の平均疼痛強度が、本剤貼付開始前日から両日とも 2 以上低下した場合に至適用量と判定され、至適用量が決定し、本剤貼付開始前 1 週間以降 NSAIDs の用法・用量が一定である患者が二重盲検期へ移行すると設定された。

<sup>44)</sup> 二重盲検期に以下のいずれかに該当する場合に「鎮痛効果不十分」と判定された。

- ・患者日誌における平均疼痛強度が、本剤貼付開始前の値に比べて 2 以上低下していない日が 3 日連続した場合
- ・鎮痛療法の変更や追加が必要となった場合

表 21 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.1.1: BUP3801 試験、安全性解析対象)

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 <sup>a)</sup> (1 例)	骨関節炎 1 例
	二重盲検期 <sup>b)</sup> 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
	二重盲検期 <sup>b)</sup> のプラセボ群 (1 例)	インフルエンザ
有害事象による中止 (いざ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・胃不快感、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・口渴・嘔吐 各 1 例
	二重盲検期 <sup>b)</sup> 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
	二重盲検期 <sup>b)</sup> 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) 二重盲検期非移行症例、b) 二重盲検期終了/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)、二重盲検期（終了/中止後<sup>40)</sup> を含む）の本剤群 62.7 % (42/67 例) 及びプラセボ群 36.5 % (27/74 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

表 22 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1.1: BUP3801 試験、安全性解析対象)

	用量漸増期	用量漸増期の終了/中止後 <sup>a)</sup>	二重盲検期 <sup>b)</sup>	
			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) 二重盲検期非移行症例、b) 二重盲検期終了/中止後（本剤剥離後）30 日間に発現した事象を含む

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）及び体重<sup>41)</sup>について、高血圧 4 例（用量漸増期 2 例、二重盲検期のプラセボ群 2 例）、体重増加 1 例（用量漸増期）、体重減少 3 例（二重盲検期の本剤群）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、二重盲検期のプラセボ群 1 例）、体重増加 1 例（用量漸増期）及び体重減少 2 例（二重盲検期の本剤群）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、二重盲検期の本剤群 1 例及びプラセボ群 5 例）、第一度房室ブロック 1 例（二重盲検期の本剤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（二重盲検期の本剤群）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<sup>42)</sup>により 7 例（用量漸増期の終了/中止後 4 例、二重盲検期の本剤群 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と判定されたが、いざれも症状の変化は軽度で速やかに消失した。

以上より申請者は、NSAIDs で十分な除痛が得られない変形性関節症患者において、本剤のプラセボに対する有効性が検証され、安全性に関しては、大きな問題は認められないものの、貼付開始

初期にオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（悪心、嘔吐、便秘、傾眠、浮動性めまい等）の発現に注意が必要であると考えることを説明した。

## 2) 日本人慢性腰痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: BUP3802 試験<20■年■月～20■年■月>)

非悪性の病因を伴う腰痛症と診断され、一定量の NSAIDs の投与により十分な除痛が得られない（本剤貼付開始前 2 週間に疼痛の程度<sup>39)</sup> が中等度又は高度で、平均疼痛強度<sup>18)</sup> が本剤貼付開始前 1 週間に 5 以上と判断された日が連続 2 日以上、かつ本剤貼付開始前日に 5 以上）日本人患者（目標症例数：二重盲検期移行症例として 124 例、各群 62 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、用量漸増期に非盲検下で本剤 5 mg から開始し、5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増<sup>27)</sup> して至適用量<sup>43)</sup> を決定した後、二重盲検期に至適用量の本剤又はプラセボ貼付剤を 7 日毎に貼付すると設定され、投与期間は、用量漸増期 2～4 週間、二重盲検期 12 週間と設定された。また、試験期間中、NSAIDs は一定の用法・用量で投与すると設定された。

総投与症例数 185 例全例が用量漸増期の安全性解析対象であり、二重盲検期に移行した 138 例（本剤群 69 例、プラセボ群 69 例）全例が二重盲検期の安全性解析対象及び FAS であり、有効性解析対象であった。

用量漸増期の安全性解析対象における用量漸増期終了/中止時の貼付用量の度数分布は、本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 75 例（40.5%）、71 例（38.4%）及び 39 例（21.1%）、本剤貼付日数（平均値 ± 標準偏差）は、18.6 ± 7.9 日、二重盲検期の安全性解析対象における至適用量の度数分布は、本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 25 例（36.2%）、31 例（44.9%）及び 13 例（18.8%）であった。

主要評価項目である FAS における二重盲検期での「鎮痛効果不十分」<sup>44)</sup> をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は図 9 のとおりであり、イベント発生までの期間は、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった（p=0.0025、log-rank 検定）。また、副次評価項目であるイベント発生症例の割合は、本剤群 21.7%（15/69 例）、プラセボ群 44.9%（31/69 例）であった。

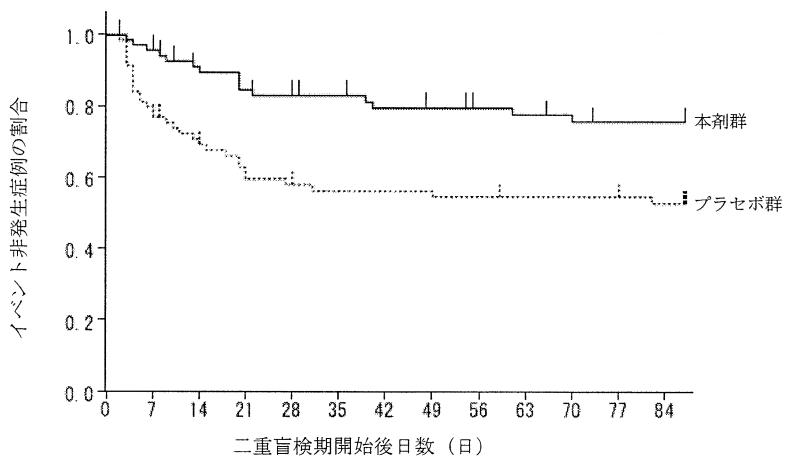


図 9 二重盲検期での「鎮痛効果不十分」による中止をイベントとしたときの Kaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1.2: BUP3802 試験、FAS)

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)、用量漸増期の終了/中止後 29.8 % (14/47 例)、二重盲検期（終了/中止後<sup>40)</sup>を含む）の本剤群 85.5 % (59/69 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表 23 のとおりであった。

表 23 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.1.2: BUP3802 試験、安全性解析対象)

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 <sup>a)</sup> (1 例)	椎間板突出 1 例
	二重盲検期 <sup>b)</sup> 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 <sup>c)</sup> 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
	二重盲検期 <sup>b)</sup> 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
	二重盲検期 <sup>b)</sup> 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) 二重盲検期非移行症例、b) 二重盲検期終了/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、二重盲検期の本剤群 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)、二重盲検期（終了/中止後<sup>40)</sup>を含む）の本剤群 66.7 % (46/69 例) 及びプラセボ群 36.2 % (25/69 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。

表 24 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1.2: BUP3802 試験、安全性解析対象)

	用量漸増期	用量漸増期の終了/中止後 <sup>a)</sup>	二重盲検期 <sup>b)</sup>	
			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) 二重盲検期非移行症例、b) 二重盲検期終了/中止後（本剤剥離後）30 日間に発現した事象を含む

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）及び体重<sup>41)</sup>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、二重盲検期の本剤群 2 例）、血圧低下 1 例（二重盲検期<終了/中止後を含む>のプラセボ群）、呼吸数增加 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、二重盲検期<終了/中止後を含む>の本

剤群 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、二重盲検期の本剤群 1 例) 、血圧低下 1 例 (二重盲検期終了/中止後を含む>のプラセボ群) 、呼吸数增加 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、二重盲検期の本剤群 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 (二重盲検期の本剤群 1 例及びプラセボ群 1 例) 、左脚ブロック 1 例 (二重盲検期のプラセボ群) が有害事象として報告され、このうち心電図 QT 延長 1 例 (二重盲検期のプラセボ群) 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<sup>42)</sup>により 23 例 (用量漸増期の終了/中止後 8 例、二重盲検期の本剤群 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。

以上より申請者は、NSAIDs で十分な除痛が得られない慢性腰痛患者において、本剤のプラセボに対する有効性が検証され、安全性に関しては、大きな問題は認められないものの、貼付開始初期にオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（悪心、嘔吐、便秘、傾眠、浮動性めまい等）の発現に注意が必要であると考えることを説明した。

#### (4) 長期投与試験

##### 1) 日本人変形性関節症患者を対象とする長期投与試験 (5.3.5.2.6: BUP3803 試験<20■年■月～20■年■月>)

股関節又は膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の NSAIDs の投与により十分な除痛が得られない、又は NSAIDs に忍容性がなく十分な除痛が得られない（本剤貼付開始前 2 週間に疼痛の程度<sup>39)</sup> が中等度又は高度で、平均疼痛強度<sup>18)</sup> が本剤貼付開始前 1 週間に 5 以上と判断された日が連続 2 日以上、かつ本剤貼付開始前に 5 以上）日本人患者（目標被験者数：1 年間投与症例として 50 例）を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、用量漸増期に本剤 5 mg から開始し、5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増<sup>27)</sup> した後、継続期に本剤 5～20 mg の範囲で 7 日毎に適宜増減<sup>45)</sup> して貼付すると設定され、投与期間は、用量漸増期 2～4 週間、継続期 48 週間と設定された。また、NSAIDs は用量漸増期には一定の用法・用量で投与し<sup>46)</sup>、継続期には適宜変更可能と設定された。

総投与症例 184 例<sup>47)</sup> 全例が安全性評価対象であり、継続期に移行した 150 例の全例が FAS であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤貼付日数（平均値 ± 標準偏差）は、用量漸増期  $18.7 \pm 6.8$  日、継続期  $214.8 \pm 135.3$  日、貼付用量の度数分布は、用量漸増期終了/中止時に本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 73 例（39.7 %）、74 例（40.2 %）及び 37 例（20.1 %）、継続期終了/中止時にそれぞれ 81 例（54.0 %）、40 例（26.7 %）及び 29 例（19.3 %）であった。

<sup>45)</sup> 本剤貼り替え前日の平均疼痛強度が 2 以上低下することを目標に增量が行われた。また、試験開始時には減量のみ可能と設定されていたが、20■年■月に治験実施計画書が改訂され、本剤 5、10 及び 20 mg の順に適宜増減可能と変更された。

<sup>46)</sup> NSAIDs に忍容性がない患者及び NSAIDs による除痛が全く得られない患者では NSAIDs は投与しなくてもよいと規定された。

<sup>47)</sup> 総投与症例 184 例のうち、18 例は第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験）からの移行症例（第Ⅲ相試験の二重盲検期における本剤群 8 例、プラセボ群 10 例）であり、当該症例における第Ⅲ相試験終了後から長期投与試験開始までの期間（平均値 ± 標準偏差）は  $143 \pm 59.5$  日であった。

有効性評価項目である FAS における医療機関<sup>48)</sup>で調査された平均疼痛強度<sup>18)</sup>は表 25 のとおりであった。

表25 日本人変形性関節症患者に本剤5~20 mgを貼付したときの医療機関で調査された平均疼痛強度の推移 (5.3.5.2.6: BUP3803試験、FAS)

評価時期	本剤貼付期間 <sup>a)</sup>	評価例数	測定値	変化量 <sup>b)</sup>
ベースライン	貼付前	150	6.5 ± 1.2	-
用量漸増期終了時	2~4 週後	150	4.1 ± 1.5	-2.4 ± 1.2
継続期	8 週後	129	3.7 ± 1.6	-2.8 ± 1.5
	12 週後	118	3.4 ± 1.7	-3.1 ± 1.7
	24 週後	91	2.7 ± 1.5	-3.8 ± 1.6
	36 週後	81	2.6 ± 1.5	-3.9 ± 1.7
	48 週後	76	2.4 ± 1.5	-4.1 ± 1.7
	52 週後	75	2.5 ± 1.8	-4.1 ± 1.6
	継続期終了/中止時	148 <sup>c)</sup>	3.2 ± 2.0	-3.3 ± 1.8

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし

a) 用量漸増期を 4 週間とした場合の期間、b) ベースライン値 - 測定値

c) 継続期終了/中止時に平均疼痛強度が欠測であった 2 例を除く

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表 26 のとおりであった。

表 26 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.2.6: BUP3803 試験、安全性解析対象) (1/2)

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 <sup>*</sup> 各 1 例
	継続期 (14 例)	関節痛 2 例、吐血、不安障害、静脈瘤、悪心 <sup>*</sup> ・嘔吐 <sup>*</sup> ・浮動性めまい <sup>*</sup> 、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・先天性舌小帶短縮症、骨関節炎、白内障、貧血 <sup>*</sup> ・肺炎 <sup>*</sup> ・喘息 <sup>*</sup> 、胃腸炎及び嘔吐 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

表 26 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.2.6: BUP3803 試験、安全性解析対象) (2/2)

有害事象による中止 (いざ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)	接触性皮膚炎 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・接触性皮膚炎 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・接触性皮膚炎・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

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

<sup>48)</sup> 長期投与試験 (5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験) における維持期では、患者日誌による平均疼痛強度は評価されず、医療機関で調査された平均疼痛強度（患者による来院時点での過去 24 時間の痛みに対する平均疼痛強度）のみが評価された。

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<sup>41)</sup>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<sup>42)</sup>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<sup>43)</sup>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。

以上より申請者は、NSAIDs の投与により十分な除痛が得られない又は NSAIDs 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ることを説明した。

## 2) 日本人慢性腰痛患者を対象とする長期投与試験(5.3.5.2.7: BUP3804 試験<20■年■月～20■年■月>)

非悪性の病因を伴う腰痛症と診断され、一定量の NSAIDs の投与により十分な除痛が得られない、又は NSAIDs に忍容性がなく十分な除痛が得られない(本剤貼付開始前 2 週間に疼痛の程度<sup>39)</sup>が中等度又は高度で、平均疼痛強度<sup>18)</sup>が本剤貼付開始前 1 週間に 5 以上と判断された日が連続 2 日以上、かつ本剤貼付開始前日が 5 以上)日本人患者(目標被験者数: 1 年間投与症例として 50 例)を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

<sup>43)</sup> 長期投与試験(5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験)では、いずれも 20■年■月に治験実施計画書が改訂され、主観的オピオイド退薬症候スケール(主に身体依存に関する項目)に加えて、「精神依存性調査」が評価項目として追加され、それぞれ安全性解析対象 184 例中 18 例及び 199 例中 24 例を対象に実施された。精神依存性調査は、公表文献(Fraser HF et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 133: 371-387, 1961、Preston KL et al, *Drug Alcohol Depend*, 27: 7-17, 1991、栗原雅直ほか、*臨床評価*, 5: 341-368, 1977)をもとに精神依存に関する質問項目を抽出し、主観的オピオイド退薬症候スケールと重複した項目を除外した 3 項目(「あの薬を貼っていた頃に比べて、イライラして落ち着きませんか?」、「あの薬を貼っていた頃に比べて、疲れませんでしたか?」、「あの薬をぜひ、また貼りたいですか?」)について、「0: いいえ、1: 少し、2: かなり、3: 非常に」の 4 段階で評価し、各項目について「1: 少し」以上の症例について、本剤の鎮痛効果を期待していることが確認できるか否かを踏まえて、薬物依存の専門医が「1: なし、2: ないらしい、3: あるかもしれない、4: 多分あり、5: 明らかにあり」の 5 段階で評価し、「3: あるかもしれない」以上の場合に「精神依存の発現の可能性がある」と判定されたが、いずれの試験においても該当する症例は認められなかった。

用法・用量は、用量漸増期に本剤 5 mg から開始し、5~20 mg の範囲で 7 日毎に適宜漸増した後、継続期に本剤 5~20 mg の範囲で 7 日毎に適宜増減<sup>45)</sup> して貼付すると設定され、投与期間は、用量漸増期 2~4 週間、継続期 48 週間と設定された。また、NSAIDs は用量漸増期には一定の用法・用量で投与し<sup>46)</sup>、継続期には適宜変更可能と設定された。

総投与症例 199 例<sup>50)</sup> 全例が安全性評価対象であり、継続期に移行した 145 例のうち、継続期の有効性評価データなし 4 例を除外した 141 例が FAS であり、有効性評価対象であった。

安全性解析対象における本剤貼付日数（平均値 ± 標準偏差）は、用量漸増期  $18.6 \pm 7.9$  日、継続期  $221.2 \pm 135.0$  日、貼付用量の度数分布は、用量漸増期終了/中止時に本剤 5、10 及び 20 mg でそれぞれ 102 例（51.3 %）、73 例（36.7 %）及び 24 例（12.1 %）、維持期終了/中止時にそれぞれ 90 例（62.1 %）、42 例（29.0 %）及び 13 例（9.0 %）であった。

有効性評価項目である FAS における医療機関<sup>48)</sup> で調査された平均疼痛強度<sup>18)</sup> は表 27 のとおりであった。

表27 日本人慢性腰痛患者に本剤5~20 mgを貼付したときの医療機関で調査された平均疼痛強度の推移  
(5.3.5.2.7: BUP3804 試験、FAS)

評価時期	本剤貼付期間 <sup>a)</sup>	評価例数	測定値	変化量 <sup>b)</sup>
ベースライン	貼付前	141	$6.6 \pm 1.1$	-
用量漸増期終了時	2~4 週後	141	$3.8 \pm 1.5$	$-2.8 \pm 1.3$
継続期	8 週後	122	$3.5 \pm 1.8$	$-3.2 \pm 1.8$
	12 週後	110	$3.3 \pm 1.9$	$-3.3 \pm 1.8$
	24 週後	96	$3.2 \pm 2.0$	$-3.5 \pm 2.0$
	36 週後	83	$2.9 \pm 2.0$	$-3.7 \pm 2.0$
	48 週後	77	$2.7 \pm 1.8$	$-4.0 \pm 1.8$
	52 週後	77	$2.6 \pm 1.8$	$-4.0 \pm 1.7$
	継続期終了/中止時	138 <sup>c)</sup>	$3.1 \pm 2.1$	$-3.5 \pm 2.1$

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし

a) 用量漸増期を 4 週間とした場合の期間、b) ベースライン値 - 測定値

c) 維持期終了/中止時に平均疼痛強度が欠測であった 3 例を除く

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<sup>51)</sup>）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表 28 のとおりであった。

表 28 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象) (1/2)

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

<sup>50)</sup> 総投与症例 199 例のうち、17 例は第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: BUP3802 試験) からの移行症例（第Ⅲ相試験の二重盲検期における本剤群 5 例、プラセボ群 12 例）であり、当該症例における第Ⅲ相試験終了後から長期投与試験開始までの期間（平均値 ± 標準偏差）は  $162.5 \pm 73.7$  日であった。

<sup>51)</sup> 47 歳男性の腰椎椎間板ヘルニア患者で、本剤 20 mg 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。

表 28 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象) (2/2)

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・口渴・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

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<sup>41)</sup>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<sup>42)</sup>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<sup>49)</sup>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。

以上より申請者は、NSAIDs で十分な除痛が得られない又は NSAIDs 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ることを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置づけについて

#### 1) 変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛のみを適応症とすることについて

機構は、海外において本剤は、変形性関節症及び慢性腰痛以外の疾患を含む非癌性の慢性疼痛に対して承認されているにもかかわらず、本邦において非癌性の慢性疼痛のうち、変形性関節症及び腰痛症に伴う疼痛に限定して開発した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の開発当時、本邦において疼痛専門医以外による非癌性の慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の使用に関する報告はほとんどなかったことから、本剤の適正使用を確保する上では、適応症を限定して開発を行い、本剤を処方する医師に情報提供を徹底することが適切と考えたことを説明した。

その上で申請者は、非癌性の慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の適用に関して、明らかな診断に関する根拠とそれを支持する他覚的所見があり、オピオイドに反応する疾患を伴う高度の疼痛に対して、他の治療法で鎮痛効果が得られない場合に適用することについてコンセンサスが高まっていると報告（Savage SR et al. *Med Clin North Am*, 83: 761-786, 1999）されていたこと、本邦の慢性疼痛患者に関する大規模調査では、原因疾患として腰痛が約 50 %と最も多く、次いで頭痛・片頭痛、関節炎・変形性関節症、椎間板障害・椎間板ヘルニア、骨や筋疾患、変形性膝関節症・人工膝関節置換術後、坐骨神経痛、神経原性疾患の順であったこと（服部政治ほか, ペインクリニック, 2004, 25: 1541-1551, 2004）、変形性関節症又は腰痛症患者の診療にあたっている医師 300 名（診療科: 整形外科 154 名、内科 73 名、外科 58 名、ペインクリニック 15 名）を対象とした Web を介した調査において、現在の治療薬及び治療法では痛みがなくならない患者が存在すると回答した医師は 81 %、疼痛の程度によってはオピオイド鎮痛剤を使用すると回答した医師は 63 %を占めたこと（紺野慎一ほか, 臨床医薬, 24: 865-873, 2008）から、本邦において本剤を最初に開発する疾患は慢性疼痛のうち、変形性関節症及び慢性腰痛とすることが適切と判断し、両疾患以外の慢性疼痛に対しては今後改めて開発を検討する予定であることを説明した。

機構は、変形性関節症や腰痛症等の器質的要因が明らかな疾患に対しては、オピオイド鎮痛剤による対症療法よりも原疾患に対する根治療法が優先されるべきではないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、変形性関節症は、関節軟骨の退行性変性を基盤とする進行性の疾患で（古賀良生編, 変形性膝関節症 - 病態と保存療法 -, 南江堂: 2-15, 2008）、国際疼痛学会（Merskey H et al, *Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms*, 2<sup>nd</sup> ed, IASP Press, 1994）における慢性疼痛分類では関節の退行過程が原因である深くうずくような痛みと定義されていること、治療目標は疼痛コントロールと患者の生活機能の維持であり、手術治療（人工関節置換術等）は薬物療法、物理療法、装具療法、運動療法等の保存的治療を十分に行っても症状の改善が得られず、患者の希望するレベルでの生活に障害がある場合にのみ考慮されること（泉孝英編, 外来診療 2010, 日経メディカル開発, 280-284, 2010）、アメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines, *Arthritis Rheum*, 43: 1905-1915, 2000）やヨーロッパリウマチ学会（Jordan KM et al, EULAR recommendations 2003, *Ann Rheum Dis*, 62: 1145-1155, 2003）から発出された変形性関節症に関するガイドラインでも、物理療法、装具療法、運動療法等が重要とされているが、薬物療法

においては NSAIDs（シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害剤を含む）に反応しないか、不耐の場合にはオピオイド鎮痛剤の適用が推奨されていることを説明した。

また申請者は、腰痛症は、急性腰痛と慢性腰痛に分類され、慢性腰痛は 12 週間（約 3 ヶ月）以上持続する腰痛と定義されていること（Abenhaim L et al, *Spine*, 25: 1S-33S, 2000、Airaksinen O et al, *Eur Spine J*, 15: S192-S300, 2006、Chou R et al, *Ann Intern Med*, 147: 478-491, 2007）、腰痛症には様々な原因疾患があり、根治療法を優先すべき疾患もあるが、脊柱とその周辺組織の退行変性による腰痛症には手術的治療と保存的治療が検討されること、しかしながら、慢性腰痛では多くの治療は効果がなく、手術は必ずしも奏効しないこと（菊池臣一, *名医に学ぶ腰痛診療のコツ*, 永井書店, 1-23, 2006）、他の治療法に反応しない慢性腰痛にはオピオイド鎮痛剤の適用が推奨されていること（Airaksinen O et al, *Eur Spine J*, 15: S192- S300, 2006、Chou R et al, *Ann Intern Med*, 478-491, 2007）を説明した。

その上で申請者は、変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛に対しては、物理療法や運動療法等の非薬物治療を行うことは重要であるものの、必ずしも根治療法となる手術治療が選択されるとは限らず、薬物療法による保存的治療として、NSAIDs 等の非オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られない場合には、本剤のようなオピオイド鎮痛剤が適用となると考えていることを説明した。

## 2) 本剤の 3 段階除痛ラダーにおける位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、非癌性の慢性疼痛に対する治療に関しては、WHO 方式がん疼痛治療法（武田文和著、世界保健機関編、がんの痛みからの解放、東京、金原出版株式会社、1996）の 3 段階除痛ラダーに準じて、痛みの程度に応じて段階的に非オピオイド鎮痛剤からオピオイド鎮痛剤を使用することが推奨されており（Trescot AM, et al, *Pain Physician*, 11: S5-S62, 2008）、本薬は WHO 方式がん疼痛治療法の 3 段階除痛ラダーにおいて、少量の使用（本薬 0.2 mg の 8 時間毎 <0.6 mg/日> の舌下投与）はコデインの代替となる第 2 段階（軽度から中等度の痛み）、多量の使用（本薬 1 mg 以上の 8 時間毎 <3 mg/日以上> の舌下投与）はモルヒネ 30 mg/回の 4 時間毎の経口投与に相当する第 3 段階（中等度から高度の痛み）と位置づけられていることを説明した。

その上で申請者は、本剤 20 mg 貼付時の血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比は本薬 1.2 mg/日（0.4 mg を 8 時間毎に 1 日 3 回）舌下投与時のそれ 0.64 及び 0.77 であったこと（参考 5.3.3.1.11: BUP1201 試験）、変形性関節症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1.16: BUPN.CLIN0001 試験）において、本剤 5~20 mg 貼付又は本薬 0.6~1.2 mg/日（0.2 mg の 8 時間毎、0.2 mg の 6 時間毎又は 0.4 mg の 8 時間毎）舌下投与したときの 11 段階疼痛スコア<sup>52)</sup> は表 29 のとおりであり、両群との差の 95 % 信頼区間は予め設定した同等性 ( $\pm 1.5$ ) の範囲内であったことから、本剤 5~20 mg は本薬舌下錠の少量の使用と同様に 3 段階除痛ラダーの第 2 段階に位置づけられると考えていることを説明した。

<sup>52)</sup> 各評価時点での疼痛の程度について、「0: 痛みがない」から「10: 最大の痛み」の 11 段階で評価された。

表 29 外国人変形性関節症患者に本剤 5～20 mg 又は本薬舌下錠 0.6～1.2 mg/日を投与したときの 11 段階疼痛スコア  
(参考 5.3.5.1.16: BUPN.CLIN0001 試験、PPS)

評価例数	本剤群			本薬舌下錠群		
	午前	正午	午後	午前	正午	午後
ベースライン（投与開始前）	5.7 ± 2.3 <sup>b)</sup>	6.3 ± 1.5	6.4 ± 1.9 <sup>c)</sup>	5.9 ± 2.3 <sup>b)</sup>	6.2 ± 1.6 <sup>b)</sup>	6.8 ± 1.7 <sup>c)</sup>
評価期 Day 3 <sup>d)</sup>	3.1 ± 1.9	3.3 ± 2.0	3.3 ± 2.1	3.1 ± 2.1	3.3 ± 1.9	3.2 ± 2.0
評価期 Day 7 <sup>e)</sup>	3.0 ± 2.0	3.3 ± 1.9	3.4 ± 2.0	3.1 ± 2.0	3.2 ± 2.0	3.2 ± 2.0
評価期終了時の群間差 <sup>f)</sup> [95 %信頼区間]	0.00 [-0.68, 0.69]			-0.11 [-0.85, 0.63]		

平均値 ± 標準偏差

- a) 二重盲検下で本剤又は本薬舌下錠を用量漸増期（3週間）に投与した後、評価期（4週間）に週2回、本剤貼り替え後3及び7日目（Day 3及び7）に相当する日に、午前、正午及び午後の時点での疼痛強度を評価し、その4週間の平均値が算出された
- b) 評価例数50例、c) 評価例数41例、d) 投与開始後24、31、38及び45日目、e) 投与開始後28、35、42及び49日目
- f) 本剤群 - 本薬舌下錠群、ベースライン値を共変量、投与日（Day 3及びDay 7）及び投与群を因子とした共分散分析

### 3) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えについて

機構は、本剤はオピオイドμ受容体の部分作動薬であり、一方でオピオイドμ受容体への親和性はモルヒネよりも高いこと（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）から、他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外臨床試験においては、経口モルヒネ換算量30～80 mg/日に相当するモルヒネ製剤を投与中の外国人腰痛症患者660例<sup>53)</sup>（本剤5 mg群222例、本剤20 mg群219例、オキシコドン経口剤群221例）を対象に、経口モルヒネ換算量30 mg/日まで一旦漸減した後、用量漸増期に本剤10 mgから開始して20 mgを7日毎に合計3週間貼付し、二重盲検期に本剤5若しくは20 mgを7日毎、又はオキシコドン経口剤（速放性製剤）40 mg/日を12週間投与したとき（参考5.3.5.1.23及び5.3.5.1.24: BUP3015試験）、本剤20 mg群の平均疼痛強度<sup>18)</sup>（二重盲検期4、8及び12週目の平均）はオキシコドン経口剤群とほぼ同程度で、本剤5 mg群と比較して有意に低かったが（p<0.001、投与群、時点、スクリーニング時の平均疼痛強度、無作為化前の平均疼痛強度を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル）、二重盲検期における有害事象発現率は本剤5 mg群59.3%（131/221例）、本剤20 mg群77.2%（169/219例）、オキシコドン経口剤群72.7%（160/220例）と、本剤20 mg群では本剤5 mg群と比較して高値を示したこと、またヒドロコドン/アセトアミノフェン配合剤（ヒドロコドンとして15～30 mg/日）を投与中の外国人変形性関節症患者203例（本剤10～20 mg群101例、本剤20 mg群102例）を対象に、二重盲検期に本剤10 mgから開始して10～20 mg又は本剤20 mgを7日毎に2週間貼付したとき（参考5.3.5.1.27: BUP3018試験）、本剤10～20 mg群の68.3%（69/101例）が本剤10 mgで維持され、二重盲検期における有害事象発現率は本剤10～20 mg群52.5%（53/101例）、本剤20 mg群61.8%（63/102例）と、本剤20 mg群では本剤10～20 mg群と比較して高値を示したことから、モルヒネ経口剤から切り替える場合の本剤の初回貼付用量は、モルヒネ経口剤30 mg/日未満では本剤5 mg、モルヒネ経口剤30～80 mg/日では本剤10 mgとし、その後、患者の状態を確認しながら適宜漸増することが適切と考えており、米国添付文書ではその旨を切り替え換算表として情報提供していることを説明した。

<sup>53)</sup> 海外 BUP3015 試験（参考 5.3.5.1.23 及び 5.3.5.1.24）はビジネス上の理由により、目標症例数891例に到達する以前に早期中止されたが、無作為化された662例（うち2例は治験薬を未投与）は盲検性を維持して治験が遂行され、当該症例数での検出力は「過去 24 時間以内の平均疼痛強度」の被験者内標準偏差を 2.7 と仮定した場合に約 80 % と推定されたため、当該試験成績から有効性の評価は可能と考える旨が申請者より説明されている。

しかしながら申請者は、本剤は3段階除痛ラダーの第2段階に位置づけられるため、適用される患者の多くはNSAIDs等の非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない患者であると考えており、開発当時、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することを想定していなかったため、国内臨床試験では他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたときの有効性及び安全性は確認していないこと、したがって、本剤の添付文書（案）において、米国と同様の切り替え換算表を推奨することは困難であるが、一方で本薬はオピオイド $\mu$ 受容体の部分作動薬であり、モルヒネ経口剤80mg/日以上に相当する高用量のオピオイド鎮痛剤から本剤へ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ため、その旨を注意喚起するとともに、本薬はオピオイド $\mu$ 受容体への親和性が高いため、本剤から他のオピオイド鎮痛剤へ切り替える場合には本剤剥離後24時間以降に他のオピオイド鎮痛剤の投与を開始するよう注意喚起していること、また本剤と他のオピオイド鎮痛剤の切り替えについては、製造販売後調査等において検討する予定であることを説明した。

以上について機構は、本剤を3段階除痛ラダーの第2段階（軽度から中等度の痛みに用いる弱オピオイド鎮痛剤）と位置づけ、本邦における適応症を慢性疼痛のうち変形性関節症及び慢性腰痛とすることに現時点でき大きな問題はないと考えるが、慢性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛剤は他の治療法（薬物療法以外の治療を含む）により十分な効果が得られない場合に慎重に検討されるべき対症療法であり、安易な使用や漫然とした使用がなされないよう適正使用を徹底すること、また適応外使用がなされないよう適切な措置を講じるとともに、医療上の必要性が認められる場合には他の慢性疼痛に対する開発についても適切に検討することが必要と考える。

また機構は、本剤と他のオピオイド鎮痛剤の切り替えについて、本薬はオピオイド $\mu$ 受容体への親和性が高い部分作動薬であるため、このような薬理学的特性を十分に考慮して行う必要があり、モルヒネ経口剤80mg/日以上に相当する高用量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こと、本剤から他のオピオイド鎮痛剤へ切り替える場合には剥離後24時間以上の間隔を空けることを注意喚起するとともに、本剤と他のオピオイド鎮痛剤を切り替えた際の安全性及び有効性については製造販売後調査等において検討する必要があると考える。

なお、このような機構の考え方については、専門協議において検討したい。

## （2）有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801試験、5.3.5.1.2: BUP3802試験）の試験デザインをランダム化治療中止試験とした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、オピオイド鎮痛剤である本薬の忍容性には個体間差が大きいと報告されており（Adriaensen H et al, *Acta Anaesthesiol Belg*, 27: 187-191, 1976、Fullerton T et al, *Pharmacotherapy*, 11: 90-93, 1991、松本真希ほか、ペインクリニック, 20: 1127-1133, 1999、有田英子ほか、オピオイドの基礎と臨床、エルゼビア・ジャパン株式会社, 49-55, 2000、有田英子ほか、痛みと臨床, 3: 192-198, 2003）、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: BUP2001試験、5.3.5.2.2: BUP2002試験）において、用量漸増期には恶心・嘔吐等のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象が多く認められ、中止に至った症例も多かったこと、しかしながら、本剤により除痛が得られ、本剤貼付初期に忍容性が認められた患者ではその

後の継続貼付が可能であったことから、国内第Ⅲ相試験においては、用量漸増期に本剤により除痛が得られ、かつ忍容性が認められた患者に対して有効性を検証することが適切であると考え、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインを選択したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）における用量漸増期完了例のうち、「鎮痛効果不十分」による中止以外に「有害事象」による中止が変形性関節症患者（5.3.5.1.1: BUP3801 試験）で 142 例中 18 例（12.7 %）、腰痛症患者（5.3.5.1.2: BUP3802 試験）で 138 例中 18 例（13.0 %）に認められており、二重盲検期における「鎮痛効果不十分」及び「有害事象」による中止をイベントとした time to event の解析結果では、いずれの試験でも本剤群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められていないことから、この点を踏まえて本剤の臨床的有用性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）において、副次評価項目である二重盲検期における「鎮痛効果不十分<sup>44)</sup>」及び「有害事象」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線及び time to event の解析結果はそれぞれ図 10 及び表 30 のとおりであり、いずれの試験においてもイベント発生までの期間は本剤群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかったが（ $p=0.8060$  及び  $p=0.0847$ 、log-rank 検定）、イベント発生までの期間の 25 % 点はプラセボ群と比較して本剤群で長かったことを説明した。

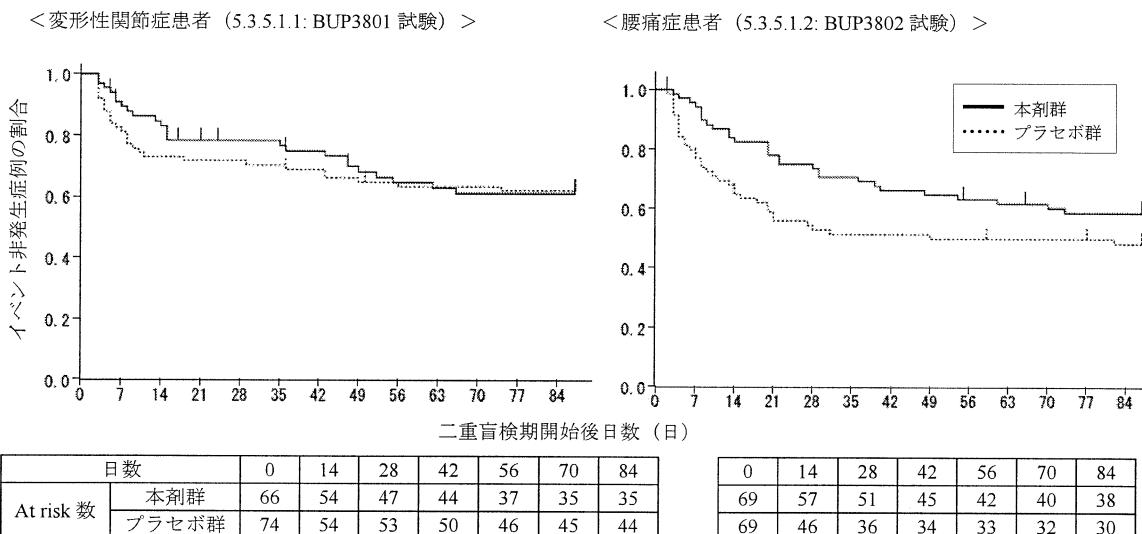


図 10 二重盲検期での「鎮痛効果不十分」又は「有害事象」による中止をイベントとしたときの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

表 30 国内第Ⅲ相試験における二重盲検期での「鎮痛効果不十分」又は「有害事象」による中止をイベントとしたときのイベント発生症例の割合及びイベント発生までの期間 (FAS)

		変形性関節症患者 (5.3.5.1.1: BUP3801 試験)		腰痛症患者 (5.3.5.1.2: BUP3802 試験)	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
イベント発生症例の割合		34.6 % (24/66 例)	37.8 % (28/74 例)	40.6 % (28/69 例)	50.7 % (35/69 例)
イベント発生までの期間	25 % 点	17.0 日	10.0 日	22.0 日	8.0 日
	中央値	-	-	-	31.0 日

-: 算出不可

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）における二重盲検期での平均疼痛強度<sup>18)</sup>とその変化量の推移は表 31 のとおりであり、いずれの試験において

も中止例における欠測値を中止時点のデータで補完（LOCF）したときの二重盲検期終了/中止時の平均疼痛強度の変化量はプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低値を示した（BUP3801試験及びBUP3802試験でそれぞれ  $p=0.0031$  及び  $0.0045$ 、t検定）ことから、当該試験成績から本剤の臨床的有用性は示唆されていると考えていることを説明した。

表31 国内第III相試験における平均疼痛強度とその変化量の推移（5.3.5.1.1: BUP3801試験、5.3.5.1.2: BUP3802試験、FAS）

評価時期	本剤貼付期間 <sup>a)</sup>	本剤群			プラセボ群		
		評価例数	測定値	変化量 <sup>b)</sup>	評価例数	測定値	変化量 <sup>b)</sup>
<b>変形性関節症患者（5.3.5.1.1: BUP3801試験）</b>							
ベースライン	貼付前	66	6.5 ± 1.2	-	74	6.5 ± 1.2	-
用量漸増期終了時	2~4週後	66	3.7 ± 1.2	-2.8 ± 1.0	74	3.8 ± 1.4	-2.7 ± 1.0
二重盲検期	8週後	47	3.0 ± 1.4	-3.5 ± 1.4	51	3.5 ± 1.6	-3.1 ± 1.2
	12週後	37	3.0 ± 1.5	-3.4 ± 1.5	45	3.0 ± 1.1	-3.4 ± 1.0
	16週後	35	2.7 ± 1.5	-3.7 ± 1.5	45	3.2 ± 1.4	-3.4 ± 1.3
二重盲検期終了/中止時（LOCF）		66	3.2 ± 1.9	-3.3 ± 1.8	74	4.1 ± 1.9	-2.4 ± 1.7
二重盲検期終了/中止時の変化量の群間差 <sup>c)</sup> （LOCF）（p値）		-0.9 ± 1.8 (p=0.0031)					
<b>腰痛症患者（5.3.5.1.2: BUP3802試験）</b>							
ベースライン	貼付前	69	6.6 ± 1.2	-	69	6.8 ± 1.2	-
用量漸増期終了時	2~4週後	69	3.6 ± 1.4	-3.0 ± 1.1	69	3.8 ± 1.3	-3.0 ± 1.2
二重盲検期	8週後	48	3.2 ± 1.7	-3.4 ± 1.5	35	3.4 ± 1.3	-3.5 ± 1.3
	12週後	42	2.9 ± 1.5	-3.6 ± 1.2	33	3.2 ± 1.3	-3.7 ± 1.4
	16週後	39	2.4 ± 1.4	-4.0 ± 1.5	31	2.9 ± 1.5	-3.8 ± 1.6
二重盲検期終了/中止時（LOCF）		69	3.4 ± 2.1	-3.3 ± 1.9	69	4.5 ± 2.3	-2.3 ± 2.2
二重盲検期終了/中止時の変化量の群間差 <sup>c)</sup> （LOCF）（p値）		-1.0 ± 2.0 (p=0.0045)					

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし

a) 用量漸増期を4週間とした場合の期間、b) ベースライン値 - 測定値、c) 本剤群- プラセボ群、t検定

機構は、有害事象による中止例において、本剤による鎮痛効果が不十分であった可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第III相試験（5.3.5.1.1: BUP3801試験、5.3.5.1.2: BUP3802試験）の本剤群における平均疼痛強度<sup>18)</sup>について、「鎮痛効果不十分<sup>44)</sup>」による中止例（効果不十分例）、「有害事象」による中止例（有害事象中止例）及びこれら以外の理由による中止又は完了例（完了・中止例）での推移は図11のとおりであり、いずれの試験においても有害事象中止例及び完了・中止例はほぼ同様に推移し、効果不十分例とは異なる推移を示したことから、有害事象中止例において本剤の鎮痛効果が不十分であった可能性は低いと考えていることを説明した。

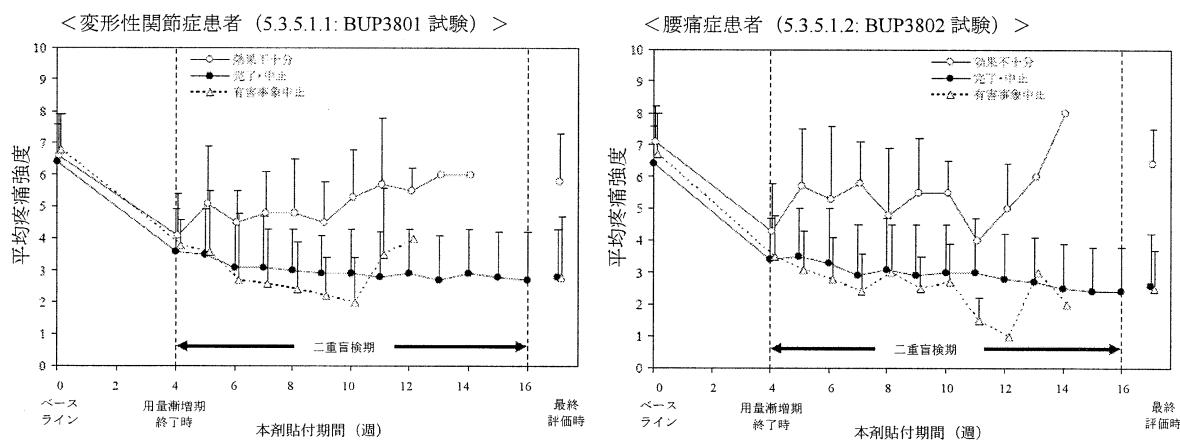


図11 国内第III相試験における中止理由別の平均疼痛強度の推移（FAS、平均値 + 標準偏差）

機構は、国内第Ⅲ相試験では変形性関節症患者（5.3.5.1.1: BUP3801 試験）及び腰痛症患者（5.3.5.1.2: BUP3802 試験）のいずれにおいても、主要評価項目として設定された「鎮痛効果不十分<sup>44)</sup>」までの期間において、本剤群ではプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められており、有害事象による中止例が多く認められるものの、二重盲検期終了/中止時の平均疼痛強度の変化量はプラセボ群と比較して本剤群で大きい傾向が認められること、有害事象中止例における平均疼痛強度は完了・中止例とほぼ同様の推移を示しており、有害事象中止例における鎮痛効果が不十分であった可能性は低いと考えられることから、当該試験成績から本剤の有効性が示されていると判断することに大きな問題はないと考える。しかしながら機構は、国内臨床試験では用量漸増期のみならず、それ以降も有害事象による中止例が多く認められていることから、本剤貼付時には患者の状態を観察し、本剤の有用性（投与継続の適否）を定期的に検討する必要があると考える。

### （3）安全性について

#### 1) 有害事象による中止について

機構は、国内臨床試験において認められた有害事象による中止について、申請者に説明を求めた。申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）において認められた主な有害事象による中止は表 32 のとおりであり、用量漸増期には悪心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象による中止が多く、用量漸増期以降（二重盲検期、維持期又は継続期）には悪心及び嘔吐に加えて、接触性皮膚炎、適用部位そう痒感、適用部位紅斑等の投与部位の有害事象による中止が多く認められたことを説明した。

表 32 国内臨床試験における主な有害事象による中止（安全性解析対象）

	国内第Ⅱ相試験 <sup>a)</sup>		国内第Ⅲ相試験 <sup>b)</sup>		国内長期投与試験 <sup>c)</sup>	
	用量漸増期	維持期 及び継続期	用量漸増期	二重盲検期 <sup>d)</sup>	用量漸増期	継続期
評価例数	54	38	366	136	383	295
本剤貼付期間 <sup>e)</sup>	3 週間 (18.0 ± 7.1 日)	9 週間 (46.1 ± 22.2 日)	2~4 週間 (18.6 ± 7.6 日)	12 週間 (59.3 ± 31.1 日)	2~4 週間 (18.7 ± 7.4 日)	48 週間 (218 ± 135 日)
有害事象による中止	15 (27.8)	10 (26.3)	65 (17.8)	29 (21.3)	59 (15.4)	100 (33.9)
悪心	13 (24.1)	2 (5.3)	49 (13.4)	9 (6.6)	43 (11.2)	33 (11.2)
嘔吐	9 (16.7)	2 (5.3)	39 (10.7)	5 (3.7)	28 (7.3)	11 (3.7)
便秘	0	0	3 (0.8)	1 (0.7)	8 (2.1)	6 (2.0)
浮動性めまい	3 (5.6)	0	17 (4.6)	3 (2.2)	11 (2.9)	6 (2.0)
傾眠	2 (3.7)	0	6 (1.6)	2 (1.5)	14 (3.7)	4 (1.4)
頭痛	1 (1.9)	0	8 (2.2)	2 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.3)
食欲不振	0	1 (2.6)	5 (1.4)	0	3 (0.8)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	0	5 (13.2)	0	9 (6.6)	0	24 (8.1)
適用部位紅斑	0	0	0	0	2 (0.5)	16 (5.4)
適用部位そう痒感	0	0	2 (0.5)	0	0	22 (7.5)

有害事象発現例数（発現率 %）、各投与期は中止時期による集計

a) 5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、b) 5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、

c) 5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、d) 本剤群のみ、

e) 治験実施計画書における規定（実際の平均値 ± 標準偏差）

#### 2) 本剤貼付用量又は貼付期間別の有害事象について

機構は、本剤貼付用量と有害事象との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第III相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）の用量漸増期における本剤貼付用量の漸増パターン別の主な有害事象は表 33 のとおりであり、增量後に減量された漸増パターン（5→10→5 mg 及び 5→10→20→10 mg）では、有害事象により減量されたため、減量なしの漸増パターン（5 mg、5→10 mg 及び 5→10→20 mg）と比較して、いずれの有害事象も発現率が高値を示したこと、減量なしの症例では、便秘の発現率は本剤至適用量が高いほど高値を示したが、本剤貼付期間の違いが影響した可能性があると考えており、その他の有害事象の発現率に至適用量により異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 33 国内第III相試験及び国内長期投与試験の用量漸増期における漸増パターン別の主な有害事象  
(5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象)

至適用量 (mg)	5 <sup>a)</sup>	10 <sup>b)</sup>	20
本剤貼付用量の漸増パターン (mg)	5	5→10→5	5→10
評価例数	194	27	224
本剤貼付期間 (日) <sup>c)</sup>	15.0 ± 3.0	26.2 ± 3.0	18.6 ± 5.3
すべての有害事象	155 (79.9)	27 (100)	174 (77.7)
有害事象による中止	7 (3.6)	1 (3.7)	11 (4.9)
悪心	96 (49.5)	22 (81.5)	95 (42.4)
嘔吐	33 (17.0)	7 (25.9)	41 (18.3)
便秘	36 (18.6)	10 (37.0)	55 (24.6)
傾眠	48 (24.7)	18 (66.7)	66 (29.5)
浮動性めまい	30 (15.5)	7 (25.9)	19 (8.5)
適用部位紅斑	2 (1.0)	1 (3.7)	6 (2.7)
適用部位そう痒感	25 (12.9)	6 (22.2)	34 (15.2)

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) 本剤 5→10→20→10→5 mg で投与された 1 例（悪心及び浮動性めまいのため減量された症例）を除く。

b) 本剤 5→10→5→10 mg で投与された 1 例（便秘のため減量されたが、再増量された症例）を除く。

c) 用量漸増期における平均値 ± 標準偏差

また申請者は、国内第III相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）の二重盲検期における至適用量<sup>43)</sup>別の主な有害事象は表 34 のとおりであり、悪心、嘔吐、便秘、浮動性めまい、接触性皮膚炎及び体重減少の発現率は本剤貼付用量が高いほど高値を示し、有害事象による中止例も多く認められたことを説明した。

表 34 国内第III相試験の二重盲検期における本剤至適用量別の主な有害事象  
(5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、安全性解析対象)

投与群及び本剤群の至適用量	本剤群			プラセボ群
	5 mg	10 mg	20 mg	
評価例数	50	58	29	143
すべての有害事象	34 (68.0)	51 (87.9)	24 (82.8)	97 (67.8)
有害事象による中止	6 (12.0)	9 (15.5)	8 (27.6)	6 (4.2)
悪心	7 (14.0)	11 (19.0)	8 (27.6)	15 (10.5)
嘔吐	5 (10.0)	8 (13.8)	5 (17.2)	3 (2.1)
便秘	3 (6.0)	6 (10.3)	4 (13.8)	2 (1.4)
傾眠	2 (4.0)	4 (6.9)	1 (3.4)	1 (0.7)
浮動性めまい	2 (4.0)	3 (5.2)	2 (6.9)	2 (1.4)
食欲不振	2 (4.0)	4 (6.9)	2 (6.9)	2 (1.4)
接触性皮膚炎	2 (4.0)	5 (8.6)	4 (13.8)	1 (0.7)
適用部位紅斑	3 (6.0)	9 (15.5)	3 (10.3)	4 (2.8)
適用部位そう痒感	5 (10.0)	11 (19.0)	4 (13.8)	13 (9.1)
鼻咽頭炎	5 (10.0)	11 (19.0)	1 (3.4)	19 (13.3)
リンパ球数減少	3 (6.0)	5 (8.6)	1 (3.4)	11 (7.7)
体重減少	0	3 (5.2)	4 (13.8)	1 (0.7)

有害事象発現例数 (発現率 %)

さらに申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）の継続期において、本剤貼付用量が変更されなかった 217 例における貼付用量別の主な有害事象は表 35 のとおりであり、悪心の発現率は用量漸増期以降の継続期においても本剤貼付用量が高いほど高値を示したことを説明した。

表 35 国内長期投与試験の継続期における本剤貼付用量別の主な有害事象  
(5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象のうち継続期に本剤貼付用量が変更されなかった症例)

本剤至適用量	5 mg	10 mg	20 mg
評価例数	116	66	35
すべての有害事象	111 (95.7)	64 (97.0)	34 (97.1)
有害事象による中止	32 (27.6)	21 (31.8)	14 (40.0)
悪心	38 (32.8)	25 (37.9)	17 (48.6)
嘔吐	24 (20.7)	17 (25.8)	8 (22.9)
便秘	18 (15.5)	12 (18.2)	7 (20.0)
傾眠	12 (10.3)	7 (10.6)	2 (5.7)
浮動性めまい	12 (10.3)	3 (4.5)	2 (5.7)
頭痛	8 (6.9)	5 (7.6)	2 (5.7)
食欲不振	7 (6.0)	3 (4.5)	5 (14.3)
接触性皮膚炎	17 (14.7)	13 (19.7)	6 (17.1)
適用部位紅斑	28 (24.1)	9 (13.6)	11 (31.4)
適用部位そう痒感	40 (34.5)	18 (27.3)	7 (20.0)
鼻咽頭炎	30 (25.9)	9 (13.6)	7 (20.0)
体重減少	15 (12.9)	11 (16.7)	4 (11.4)

有害事象発現例数（発現率 %）

機構は、本剤貼付期間と有害事象との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）における本剤貼付期間別の主な有害事象は表 36 のとおりであり、悪心、嘔吐、便秘、傾眠、浮動性めまい等のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象は用量漸増期（貼付開始後 4 週まで）に多く、接触性皮膚炎、適用部位紅斑及び体重減少は継続期（貼付開始後 5 週以降）に多く認められたことを説明した。

表 36 国内長期投与試験における本剤貼付期間別の主な有害事象  
(5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象)

投与期	用量 漸増期	継続期						
		0~4	5~8	9~12	13~20	21~28	29~36	37~44
本剤貼付期間（週） <sup>a)</sup>	383	295	254	228	192	178	166	156
評価例数	313 (81.7)	219 (74.2)	121 (47.6)	146 (64.0)	122 (63.5)	86 (48.3)	77 (46.4)	62 (39.7)
すべての有害事象	59 (15.4)	37 (12.5)	26 (10.2)	22 (9.6)	6 (3.1)	4 (2.2)	1 (0.6)	0
有害事象による中止 <sup>b)</sup>	183 (47.8)	67 (22.7)	16 (6.3)	22 (9.6)	19 (9.9)	16 (9.0)	9 (5.4)	5 (3.2)
悪心	90 (23.5)	29 (9.8)	8 (3.1)	18 (7.9)	13 (6.8)	10 (5.6)	1 (0.6)	3 (1.9)
嘔吐	84 (21.9)	25 (8.5)	10 (3.9)	9 (3.9)	10 (5.2)	6 (3.4)	5 (3.0)	3 (1.9)
便秘	115 (30.0)	16 (5.4)	2 (0.8)	6 (2.6)	6 (3.1)	2 (1.1)	0	0
傾眠	55 (14.4)	10 (3.4)	2 (0.8)	7 (3.1)	2 (1.0)	4 (2.2)	2 (1.2)	0
浮動性めまい	36 (9.4)	7 (2.4)	7 (2.8)	4 (1.8)	5 (2.6)	3 (1.7)	2 (1.2)	0
頭痛	13 (3.4)	8 (2.7)	6 (2.4)	2 (0.9)	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.2)	3 (1.9)
食欲不振	6 (1.6)	17 (5.8)	8 (3.1)	13 (5.7)	7 (3.6)	4 (2.2)	4 (2.4)	2 (1.3)
接触性皮膚炎	8 (2.1)	15 (5.1)	15 (5.9)	23 (10.1)	16 (8.3)	4 (2.2)	2 (1.2)	0
適用部位紅斑	57 (14.9)	28 (9.5)	22 (8.7)	32 (14.0)	12 (6.3)	10 (5.6)	4 (2.4)	2 (1.3)
適用部位そう痒感	19 (5.0)	5 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)
倦怠感	2 (0.5)	4 (1.4)	8 (3.1)	17 (7.5)	16 (8.3)	3 (1.7)	0	4 (2.6)
体重減少								

有害事象発現例数（発現率 %）

a) 用量漸増期を 4 週間とした場合の本剤貼付期間、b) 中止に至った有害事象の発現時期による集計（中止時期とは異なる）

### 3) オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（悪心、嘔吐等）について

機構は、国内臨床試験において認められた悪心、嘔吐等のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の重症度及び転帰について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人患者を対象とした国内臨床試験 6 試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）において、本剤貼付時<sup>54)</sup>に認められたオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の重症度は表 37 のとおりであり、悪心及び嘔吐は高度の症例も多く認められたが、転帰は不明（悪心 2 例、浮動性めまい 3 例、傾眠 2 例）を除き、いずれも回復又は軽快が確認されていることを説明した。

表 37 日本人患者を対象とした国内臨床試験 6 試験におけるオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象の重症度  
(5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、  
5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象)

	軽度	中等度	高度
悪心	351 (43.7)	136 (16.9)	30 (3.7)
嘔吐	156 (19.4)	116 (14.4)	24 (3.0)
便秘	235 (29.3)	41 (5.1)	2 (0.2)
浮動性めまい	121 (15.1)	33 (4.1)	6 (0.7)
傾眠	207 (25.8)	39 (4.9)	5 (0.6)

評価例数 803 例、有害事象発現例数（発現率 %）

機構は、用量漸増期における悪心及び嘔吐による中止例は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験）においてそれぞれ 24.1 % (13/54 例) 及び 16.7 % (9/54 例) と、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）のそれぞれ 13.4 % (49/366 例) 及び 10.7 % (39/366 例)、国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）のそれぞれ 11.2 % (43/383 例) 及び 7.3 % (28/383 例) と比較して多い（「1) 有害事象による中止について」の項参照）ことから、この理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験）では、悪心及び嘔吐に対する処置として、セロトニン 5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬（クエン酸モサプリド）や抗ドパミン薬（メトクロプロラミド、ドンペリドン）を投与する旨を規定していたが、試験開始初期に悪心及び嘔吐による中止例が多く報告されたため、中枢性制吐剤（プロクロルペラジン）を投与する旨を新たに医療機関へ情報提供したこと、しかしながら、整形外科領域では中枢性制吐薬の使用経験は少なく、使用を敬遠する医師も認められたため、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）では、中枢性制吐剤の投与に理解がある医師を治験責任医師の選定要件とし、悪心及び嘔吐に対する処置として、中枢性制吐剤（プロクロルペラジン）や抗ドパミン薬（メトクロプロラミド、ドンペリドン）を投与する旨を規定したが、それでも悪心及び嘔吐による中止例が多く報告されたため、制吐薬を予防投与するよう医療機関へ情報提供したこと、国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）では、国内第Ⅲ相試験と同様に制吐薬の予防投与に関する規定は設けなかったが、試験開始時より制吐薬を予防投与するよう医療機関へ情報提供を行ったことを説明した。

<sup>54)</sup> 本剤貼付時の有害事象として、貼付開始から剥離後 1 週間まで（ただし、国内第Ⅲ相試験<5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験>のプラセボ群では用量漸増期の本剤剥離時まで）に発現した有害事象が集計された。

機構は、制吐薬の予防投与が本剤の悪心及び嘔吐に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。申請者は、日本人患者を対象とした国内臨床試験 6 試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）における制吐薬の予防投与の有無別による本剤貼付時<sup>54)</sup>の悪心及び嘔吐は表 38 のとおりであり、本剤貼付開始前に制吐剤が予防投与された症例では中等度及び高度の悪心及び嘔吐の発現率が低かったことを説明した。

表 38 日本人患者を対象とした国内臨床試験 6 試験における制吐薬の予防投与の有無別による悪心・嘔吐の発現状況  
(5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、  
5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象)

有害事象		悪心		嘔吐	
制吐薬の予防投与		予防投与あり	予防投与なし	予防投与あり	予防投与なし
評価例数		619	184	619	184
有害事象発現例数		394 (63.7)	122 (66.3)	226 (36.5)	69 (37.5)
重症度	軽度	277 (70.3)	73 (59.8)	126 (55.8)	29 (42.0)
	中等度	99 (25.1)	37 (30.3)	84 (37.2)	32 (46.4)
	高度	18 (4.6)	12 (9.8)	16 (7.1)	8 (11.6)
有害事象による中止		110 (17.8)	39 (21.8)	69 (11.1)	25 (14.0)

有害事象発現例数（割合 %）

また申請者は、本剤貼付時には他のオピオイド鎮痛剤と同様に悪心、嘔吐、便秘、傾眠等に対する対策を適切に施す必要があると考えており、その旨を添付文書（案）において注意喚起していることを説明した。

#### 4) 体重減少について

機構は、国内臨床試験の体重測定において 5 %を超える体重減少が多く認められていることから、本剤貼付時の体重減少について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 II 相試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験）、国内第 III 相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）において、5 %を超える体重減少及び有害事象として報告された体重減少は表 39 のとおりであり、10 %を超える体重減少が国内第 III 相試験では 6 例（最小値-13.1 %）、国内長期投与試験では 47 例（最小値-24.9 %）に認められたが、有害事象として高度の体重減少は報告されなかったことを説明した。

表 39 国内臨床試験において認められた 5 %を超える体重減少及び有害事象として報告された体重減少（安全性解析対象）(1/2)

評価例数	国内第 II 相試験 <sup>a)</sup>		国内第 III 相試験 <sup>b)</sup>			国内長期投与試験 <sup>c)</sup>	
	用量漸増期	維持期 及び継続期	用量漸増期	二重盲検期		用量漸増期	継続期
				本剤群	プラセボ群		
評価例数	54	38	366	136	143	383	295
貼付期間 <sup>d)</sup>	3 週間 (18.0±7.1 日)	9 週間 (46.1±22.2 日)	2~4 週間 (18.6±7.6 日)	12 週間 (59.3±31.1 日)	12 週間 (54.4±35.2 日)	2~4 週間 (18.7±7.4 日)	48 週間 (218±135 日)
体重 減少率	5 %超 7.5 %以下	4 (7.4)	4 (10.5)	9 (2.5)	18 (13.2)	8 (5.6)	8 (2.1)
	7.5 %超 10 %以下	0	3 (7.9)	0	7 (5.1)	3 (2.1)	1 (0.3)
	10 %超	0	0	0	6 (4.4)	0	0

体重減少率が各区分を超えて変動した症例数又は有害事象発現例数（割合 %）

有害事象は各投与期終了/中止後に発現した事象を含む

a) 5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、b) 5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験

c) 5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験

d) 治験実施計画書における規定（実際の平均値 ± 標準偏差）

表 39 国内臨床試験において認められた 5 %を超える体重減少及び有害事象として報告された体重減少(安全性解析対象) (2/2)

	国内第Ⅱ相試験 <sup>a)</sup>		国内第Ⅲ相試験 <sup>b)</sup>			国内長期投与試験 <sup>c)</sup>	
	用量漸増期	維持期 及び継続 期	用量漸増期	二重盲検期		用量漸増期	継続期
				本剤群	プラセボ群		
評価例数	54	38	366	136	143	383	295
貼付期間 <sup>d)</sup>	3週間 (18.0±7.1日)	9週間 (46.1±22.2日)	2~4週間 (18.6±7.6日)	12週間 (59.3±31.1日)	12週間 (54.4±35.2日)	2~4週間 (18.7±7.4日)	48週間 (218±135日)
体重減少 (有害事象)	軽度 中等度 の重症度	2 (3.7) 0 0	4 (10.5) 0 0	1 (0.3) 3 (2.2) 0	5 (3.7) 0 0	1 (0.7) 1 (0.3) 0	50 (16.9) 4 (1.4) 0

体重減少率が各区分を超えて変動した症例数又は有害事象発現例数(割合 %)

有害事象は各投与期終了/中止後に発現した事象を含む

a) 5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、b) 5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験

c) 5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験

d) 治験実施計画書における規定(実際の平均値 ± 標準偏差)

また申請者は、国内長期投与試験(5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験)における体重変化率及び 5 %を超える体重減少が認められた症例数とその割合の推移は表 40 のとおりであり、本剤貼付開始後 24 週前後までは体重変化率が徐々に低下したこと、しかしながら、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Event; CTCAE Version.4.0, Published May 28, 2009, 有害事象共通用語規準v.4.0 日本語訳 JCOG 版, 2010 年 2 月 1 日) では 5 %以上 10 %未満の体重減少は治療を要さないとされており、また体重減少が 1 ヶ月間に 5 %、3 ヶ月間に 7.5 %、6 ヶ月間に 10 %を超える場合に重度と扱われていること (Blackburn GL et al, J PEN, 1: 11-22, 1977) を踏まえると、本剤貼付開始後 4 週目(用量漸増期終了時)に 5 %、12 週目に 7.5 %及び 24 週目に 10 %を超える体重減少が認められた症例はそれぞれ 2 例 (0.7 %)、9 例 (4.0 %) 及び 7 例 (3.7 %) と少数であり、体重減少が認められた症例の多くは、これらの期間を超えて発現していることから、臨床的に大きな問題とはならないと考えていることを説明した。

表 40 国内長期投与試験における体重減少率の推移(5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象)

評価時期	本剤貼付期間 <sup>a)</sup>	評価例数	体重減少率 <sup>b)</sup>	体重減少率が各区分を超えて変動した症例数(割合 %)		
				5 %超 7.5 %以下	7.5 %超 10 %以下	10 %超
ベースライン	貼付前	383	-	-	-	-
用量漸増期終了時	2~4 週後	295	-0.47±1.62	2 (0.7)	0	0
継続期	8 週後	251	-1.16±2.45	13 (5.2)	4 (1.6)	0
	12 週後	228	-1.72±2.80	18 (7.9)	8 (3.5)	1 (0.4)
	24 週後	188	-3.01±3.99	32 (17.0)	17 (9.0)	7 (3.7)
	36 週後	164	-3.28±4.82	25 (15.2)	11 (6.7)	17 (10.4)
	48 週後	153	-3.73±5.15	19 (12.4)	13 (8.5)	19 (12.4)
	52 週後	152	-3.96±5.63	21 (13.8)	13 (8.6)	23 (15.1)
終了/中止時		361	-3.30±4.73	44 (12.2)	19 (5.3)	37 (10.2)

-: 該当なし、a) 用量漸増期を 4 週間とした場合の期間、b) 平均値 ± 標準偏差

機構は、本剤貼付時の恶心、嘔吐等と体重減少との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人患者を対象とした国内臨床試験(5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験)において、恶心、嘔吐、食欲不振又は食欲減退の有害事象(消化器症状)の有無別による 5 %を超える体重減少が認められた症例数は表 41 のとおりであり、体重減少と消化器症状の有無に関連性は認められず、本剤貼付後に体重減少が認められた原因は明らかではないことを説明した。

表 41 日本人患者を対象とした国内臨床試験における消化器症状の有害事象の有無別による体重減少の発現状況  
 (5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、  
 5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象)

消化器症状 <sup>a)</sup> の有無		消化器症状あり	消化器症状なし
体重減少率	評価例数	571	232
	5 %超 7.5 %以下	67 (11.7)	25 (10.8)
	7.5 %超 10 %以下	22 (3.9)	14 (6.0)
	10 %超	40 (7.0)	13 (5.6)
合計		129 (22.6)	52 (22.4)

体重減少率が各区分を超えて変動した症例数（割合 %）

a) 悪心、嘔吐、食欲不振又は食欲減退の有害事象

## 5) 投与部位局所における有害事象（接触性皮膚炎等）について

機構は、国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）において、接触性皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等による中止例が多く認められる（「1) 有害事象による中止について」の項参照）ことから、本剤の投与部位局所における有害事象の重症度及び転帰について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人患者を対象とした国内 6 試験（5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）における本剤貼付時<sup>54)</sup>に認められた投与部位局所における主な有害事象の重症度は表 42 のとおりであり、高度の接触性皮膚炎等が認められたものの、転帰はいずれも回復又は軽快が確認されていることを説明した。

表 42 日本人患者を対象とした国内臨床試験における投与部位局所における主な有害事象の重症度  
 (5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、  
 5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験、安全性解析対象)

	軽度	中等度	高度
接触性皮膚炎	48 (6.0)	26 (3.2)	3 (0.4)
適用部位紅斑	98 (12.2)	27 (3.4)	1 (0.1)
適用部位そう痒感	204 (25.4)	35 (4.4)	0

評価例数 803 例、有害事象発現例数（発現率 %）

## 6) QTc 間隔延長のリスクについて

機構は、外国人健康成人（5.3.4.1.5: BUP1011 試験）において、本剤 40 mg 貼付時に陽性対照であるモキシフロキサシンと同程度の QTc 間隔の延長が認められたことから、本剤による QTc 間隔の延長のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬では hERG 電流の抑制 ( $IC_{50}$ : 7.5  $\mu$ M, Katchman AN et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 303: 688-694, 2002) やヒツジ心筋プルキンエ線維における 90 %再分極時の活動電位持続時間 (APD<sub>90</sub>) の延長 (10  $\mu$ M, Boachie-Ansah G et al, *Br J Pharmacol*, 97: 801-808, 1989) が報告されているが、本剤の臨床最高用量 20 mg を外国人健康成人<sup>9)</sup>に貼付したとき (5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2: BP97-0501 試験) の  $C_{max}$  (0.47 ng/mL、約 1 nM) は、本薬 0.2 mg を筋肉内投与又は本薬 0.4 mg を直腸内投与したときの  $C_{max}$  (それぞれ 1.14 又は 1.16 ng/mL、太城力良ほか, *麻酔*, 38: 182-189, 1989) を上回らず、hERG 電流の抑制や APD<sub>90</sub> の延長が認められた本薬の濃度と比較すると 7,500 倍以上の安全域があることを説明した。

また申請者は、国内臨床試験のうち、QT/QTc 間隔の評価が行われた国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7:

BUP3804 試験)における QTcF の測定値、ベースライン(登録時<sup>55)</sup>)からの変化量及び異常変動(測定値 450 msec 又は変化量 30 msec を超える変動)が認められた症例数とその割合は表 43 のとおりであり、本剤貼付後に QT/QTc 間隔の評価が行われた合計 747 例<sup>56)</sup>のうち、測定値 450 msec を超える症例が 26 例、変化量 30 msec を超える症例が 43 例認められ、そのうち測定値 480 msec 及び変化量 60 msec を超える症例が 1 例(本剤 5 mg 貼付時に測定値 491 msec、変化量 61 msec)認められしたこと、一方、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験)の二重盲検期では異常変動が認められた症例数の割合に本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 43 国内臨床試験における QTcF の測定値、変化量及び異常変動が認められた症例数とその割合

評価例数 <sup>c)</sup>	国内第Ⅲ相試験 <sup>a)</sup>		国内長期投与試験 <sup>b)</sup>		用量漸増期
	用量漸増期	二重盲検期		用量漸増期	継続期
		本剤群	プラセボ群		
評価例数 <sup>c)</sup>	348	126	135	376	275
ベースラインの測定値(msec) <sup>c)</sup>	405.5 ± 20.9	405.4 ± 20.8	405.6 ± 20.0	407.6 ± 19.2	408.0 ± 19.3
最終評価時の測定値(msec) <sup>c)</sup>	407.5 ± 22.1	406.7 ± 21.2	405.7 ± 21.8	409.4 ± 20.5	405.0 ± 22.2
最終評価時の変化量(msec) <sup>c)</sup>	2.0 ± 16.6	1.3 ± 17.7	0.1 ± 14.9	1.8 ± 15.6	-3.0 ± 16.6
測定値 450 msec を超える <sup>d)</sup>	8 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.2)	9 (2.4)	5 (1.8)
変化量 30 msec を超える <sup>d)</sup>	12 (3.4)	6 (4.8)	3 (2.2)	12 (3.2)	8 (2.9)
測定値 450 msec かつ変化量 30 msec を超える <sup>d)</sup>	3 (0.9)	0	1 (0.7)	4 (1.1)	2 (0.7)

a) 5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験

b) 5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験

c) ベースライン(登録時に測定できず観察期に測定された 5 例を含む)及び最終評価時に QT/QTc 間隔が評価された症例数

d) 治験実施計画書における規定(実際の平均値 ± 標準偏差)、e) 平均値 ± 標準偏差、f) 異常変動発現例数(割合 %)

さらに申請者は、日本人患者を対象とした国内臨床試験 6 試験(5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験)、外国人患者を対象とした海外臨床試験 19 試験<sup>12)</sup>及び海外製造販売後の安全性情報(報告期間: 2003 年 7 月 16 日<国際誕生日>から 2010 年 6 月 2 日まで<sup>14)</sup>)において、本剤貼付症例で報告された QT/QTc 間隔延長と関連する有害事象<sup>57)</sup>は表 44 のとおりであり、このうち国内臨床試験における心臓死 1 例、海外臨床試験における 3 例(心室性頻脈、心肺停止及び心突然死 各 1 例)は転帰死亡であったが、国内臨床試験における心臓死 1 例<sup>51)</sup>は 47 歳男性で本剤貼付開始後 30 日目(本剤貼付用量 20 mg)に心臓死を発現したものの、詳細情報が入手困難であったため因果関係は明らかではないこと、海外臨床試験における 3 例はいずれも因果関係が否定されていることを説明した。

<sup>55)</sup> 登録時(初回来院時)に心電図 QTcF の適切な測定値が得られなかつた 5 例では観察期における次の来院時に再測定された結果がベースライン値とされた。

<sup>56)</sup> 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験)では 366 例、国内長期投与試験(5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験)では 381 例の合計 747 例が本剤貼付後に 1 回以上 QT/QTc 間隔の評価が行われたが、このうち 23 例(国内第Ⅲ相試験 18 例、国内長期投与試験 5 例)は最終評価時の QT/QTc 間隔の評価が行われなかつた。

<sup>57)</sup> QT/QTc 間隔延長と関連する有害事象として、MedDRA 基本語(PT)のうち、トルサード・ド・ポアン(torsade de pointes)、固有心室調律、心細動、心室細動、心室性期外収縮、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、心室粗動、心室早期興奮、心室無収縮、心臓死、心停止、心突然死、心肺停止、電気収縮解離、突然死、頻脈性固有心室調律、副収縮、心電図 QT 延長、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 補正間隔延長、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、心電図 2 相性 U 波、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、意識消失、失神、てんかん、てんかんにおける原因不明の突然死、間代性痙攣、強直性痙攣、部分発作、大発作痙攣、単純部分発作、側頭葉てんかん及び複雑部分発作が集計された。

表44 患者を対象とした国内6試験及び海外19試験並びに海外製造販売後の安全性情報において認められたQT/QTc間隔延長と関連する有害事象

	国内臨床試験 6 試験 <sup>a)</sup>			海外臨床試験 19 試験 <sup>b)</sup>			海外製造販売後の 安全性情報 <sup>c)</sup>		
	評価例数	803		4,723			-		
重篤又は非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤
心臓死	1	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
心肺停止	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
心突然死	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.0)	0	3 (0.0)	1	0	1
心室無収縮	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
心電図 QT 補正間隔延長	0	0	0	2 (0.0)	0	2 (0.0)	0	0	0
心電図 QT 延長	24 (3.0)	0	24 (3.0)	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 間隔異常	0	0	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0
意識消失	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	9	9	0
失神	0	0	0	12 (0.3)	3 (0.0)	9 (0.2)	7	7	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	1	1	0

-: 該当なし、国内外の臨床試験は有害事象発現例数（割合 %）、海外製造販売後の安全性情報は発現件数

a) 国内第II相試験2試験（5.3.5.2.1: BUP2001試験、5.3.5.2.2: BUP2002試験）、国内第III相試験2試験（5.3.5.1.1: BUP3801試験、5.3.5.1.2: BUP3802試験）及び国内長期投与試験2試験（5.3.5.2.6: BUP3803試験、5.3.5.2.7: BUP3804試験）の安全性解析対象

b) 海外第III相試験16試験、長期投与試験2試験及び製造販売後臨床試験1試験の安全性解析対象

c) 報告期間：2003年7月16日（国際誕生日）から2010年6月2日まで

その上で申請者は、本剤のQTc間隔延長のリスクは臨床推奨用量の範囲（5～20mg）では本薬の既承認製剤（注射剤及び坐剤）を上回るものではないと考えているが、国内臨床試験においてQTcFの測定値が450 msecを超える、かつベースラインからの変化量が60 msecを超えた症例が1例認められており、本剤によりQT間隔が延長する可能性は否定できないこと、また国内臨床試験ではQTcFの測定値450 msecを超える患者、心疾患を有する患者及び抗不整脈薬を使用している患者は除外していることから、これらの患者は慎重投与として注意喚起していることを説明した。

#### 7) 依存性について

機構は、国内臨床試験において、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症例が散見されることから、本剤の依存性及び退薬症候について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第II相試験（5.3.5.2.1: BUP2001試験、5.3.5.2.2: BUP2002試験）、国内第III相試験（5.3.5.1.1: BUP3801試験、5.3.5.1.2: BUP3802試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803試験、5.3.5.2.7: BUP3804試験）において、主観的オピオイド退薬症候スケール<sup>42)</sup>により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症例数とその症状（項目）は表45のとおりであり、いずれの試験においても特別な処置を必要とする症例は認められず、臨床的に問題となるような身体依存の形成は示唆されなかったこと、また国内長期投与試験（5.3.5.2.6: BUP3803試験、5.3.5.2.7: BUP3804試験）の一部の症例を対象に実施された精神依存性調査<sup>49)</sup>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ことを説明した。

表45 患者を対象とした国内6試験において主観的オピオイド退薬症候スケールにより  
「オピオイド退薬症候の発現の可能性がある」と判定された症例数とその症状（項目）

評価例数 <sup>d)</sup>	国内第II相試験 <sup>a)</sup>	国内第III相試験 <sup>b)</sup>	国内長期投与試験 <sup>c)</sup>
オピオイド退薬症候の発現の可能性がある	53	361	374
Q1: 不安であった	11 (20.8)	30 (8.3)	44 (11.8)
Q2: あくびがしたくなった	4 (7.5)	18 (5.0)	29 (7.8)
Q3: 汗をかいた	3 (5.7)	17 (4.7)	23 (6.1)
Q4: 涙が出た	4 (7.5)	13 (3.6)	22 (5.9)
Q5: 鼻水がでた	4 (7.5)	10 (2.8)	21 (5.6)
Q6: とりはだがたった	4 (7.5)	14 (3.9)	24 (6.4)
Q7: ふるえがあった	5 (9.4)	17 (4.7)	23 (6.1)
Q8: ほてり（のぼせ）があった	4 (7.5)	12 (3.3)	28 (7.5)
Q9: 悪寒があった	4 (7.5)	11 (3.0)	25 (6.7)
Q10: 骨及び筋肉が痛かった	4 (7.5)	18 (5.0)	30 (8.0)
Q11: 落ち着きがなかった	1 (1.9)	4 (1.1)	10 (2.7)
Q12: 嘔気（吐き気）があった	4 (7.5)	13 (3.6)	32 (8.6)
Q13: 嘔吐しそうであった	7 (13.2)	20 (5.5)	30 (8.0)
Q14: 筋肉が痙攣した	6 (11.3)	16 (4.4)	28 (7.5)
Q15: 胃が激しく痛かった	3 (5.7)	6 (1.7)	15 (4.0)
	2 (3.8)	11 (3.0)	20 (5.3)

「オピオイド退薬症候の発現の可能性がある」又は各症状の発現の可能性があると判定された症例数（割合 %）

a) 5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、b) 5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験

c) 5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験

d) 安全性解析対象のうち主観的オピオイド退薬症候スケールによる評価が行われた症例数

また申請者は、サルを用いた自己静脈内投与によるレバー押し比率累進試験において、ブプレノルフィン塩酸塩の強化効果はペントゾシンと比較して弱かつたこと（柳田知司ほか、実中研・前臨床研究報、7: 337-346, 1981）、モルヒネ（120mg/日）を投与中のヘロイン乱用者8例を対象に本薬（0.125～8 mg/70kg）、フェンタニル（0.0625～0.250 mg/70kg）、オキシコドン（6.25～50 mg/70kg）、モルヒネ（6.25～50 mg/70kg）及びヘロイン（3.125～25 mg/70kg）を静脈内投与し、主観的効果に関する26項目についてVASにより評価したとき、本薬による乱用の傾向は他の薬剤と比較して低かつたこと（Comer SD et al, *Neuropsychopharmacology*, 33: 1179-1191, 2008）、米国におけるオピオイド鎮痛剤の乱用の傾向に関する調査（Researched Abuse, Division and Addiction-Related Surveillance: RADAR®）において、2002年から2004年に集積された本薬の乱用の報告数は他の薬剤と比較して最も少なかつたこと（Cicero TJ et al, *J Pain*, 6: 662-672, 2005）等が報告されており、またオピオイド乱用の既往歴がある外国人健康成人男性9例を対象に本剤40 mg貼付又は本薬0.9 mgを筋肉内投与したとき（5.3.4.1.3 及び 5.3.4.1.4: BP98-1202 試験）、瞳孔径、薬物の影響、オピオイド自覚効果スケール及び認知機能評価への影響は、本剤貼付時には本薬筋肉内投与時と比較して軽度であったことから、本薬による依存性及び乱用の可能性は他のオピオイド鎮痛剤と比較して低く、さらに経皮吸収製剤である本剤では本薬の注射剤と比較して低いと考えていることを説明した。

その上で申請者は、本薬はオピオイドμ受容体作動薬であり、薬物依存のリスクは否定できないこと、海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 2003年7月16日＜国際誕生日＞から2010年6月2日まで<sup>14)</sup>）において、本剤貼付症例での重篤な有害事象として、離脱症候群20件、薬物離脱症候群11件、薬物依存4件、薬物乱用1件等が報告されていることを踏まえ、本剤の添付文書（案）においては、薬物乱用又は薬物依存のある患者を慎重投与とともに、連用により薬物依存を生じる可能性があるため観察を十分に行うこと、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ため行わないことを注意喚起していることを説明した。

以上について機構は、本剤では悪心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象や接触性皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等の投与部位局所における有害事象が多く認められており、用量漸増期のみならず、その後の継続治療においても約20%が中止に至っていること、特に悪心及び嘔吐に関しては、制吐剤の投与にもかかわらず、多くの症例が中止に至っており、また長期投与試験では約15%に体重減少が認められていることから、本剤による治療を開始する際にはこれらの安全性プロファイルを考慮するとともに、本剤貼付時には副作用に対する対策を適切に講じ、患者の状態を観察して投与継続の適否を検討する必要があると考える。また機構は、本薬はオピオイド鎮痛剤であるものの、麻薬指定を受けない薬物であり、モルヒネ、フェンタニル等の典型的なオピオイド鎮痛剤の使用経験がない医師により使用されることも想定されるため、麻薬施用者以外の医師等によっても副作用に対する管理が適切になされ、不適正な使用や漫然とした使用がなされることがないよう、医療従事者及び患者に情報提供を徹底することが重要であると考える。

さらに機構は、QTc間隔延長のリスク、退薬症候や依存性に関して、本剤の臨床推奨用量の範囲内では、現時点で既承認製剤（本薬の注射剤及び坐剤）を上回るリスクは認められていないと考えており、添付文書（案）において必要な注意喚起はなされていると考える。

なお機構は、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（悪心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等）、投与部位局所の有害事象（接触性皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等）、体重減少、QTc間隔延長のリスク、退薬症候や依存性等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考えており、また国内臨床試験における制吐薬の投与に関して、治験実施計画書の改訂を行なうことなく、医療機関への情報提供のみを以て対応したことは極めて不適切であり、今後このようなことがないよう十分に注意する必要があると考える。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1: BUP3801 試験、5.3.5.1.2: BUP3802 試験、5.3.5.2.1: BUP2001 試験、5.3.5.2.2: BUP2002 試験、5.3.5.2.6: BUP3803 試験、5.3.5.2.7: BUP3804 試験）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、一部の実施医療機関において、説明文書の改訂に係る審査を迅速審査により審議していた事例、治験実施計画書からの逸脱（観察期治療及び併用薬に関する規定の不遵守）等が認められ、治験依頼者において、これらの事項に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められたが、提出された資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えるが、本剤の臨床的位置づけについては、専門協議においてさらに検討が必要と考える。なお、本剤の有効性及び安全性における性差、他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えた際の安全性及び有効性、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制、恶心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等）、投与部位局所の有害事象（接触性皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等）、体重減少、QTc間隔延長のリスク、退薬症候や依存性等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 22 年 11 月 9 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	ノルスパンテープ 5 mg、同テープ 10 mg、同テープ 20 mg
[一 般 名]	ブプレノルフィン
[申 請 者 名]	ムンディファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 10 月 31 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### （1）本剤の臨床的位置づけ及び適正使用推進のための施策について

本剤の臨床的位置づけ（審査報告（1）「4. 臨床に関する資料、（iv）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（i）本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）について、専門協議では、機構の考え方は支持された。一方で、本剤の適応症は変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛のみに限定されているが、変形性関節症に伴う疼痛の多くは既存の薬物療法（非オピオイド鎮痛剤、ヒアルロン酸製剤やステロイドの関節内投与等）に加え、物理療法、装具療法、運動療法等を併用することにより疼痛コントロールが得られる場合が多く、これらの保存的治療が無効な場合には手術治療が施されるため、本剤のようなオピオイド鎮痛剤が適用となる患者は、保存的治療を行っても日常生活動作に支障を来たす程度の疼痛が残存し、かつ手術治療が適用できない限られた症例であること、また腰痛症に伴う疼痛では心理的要因が影響している場合も多いことから、本剤の投与は両疾患の診断を的確に行った上で、両疾患に伴う慢性疼痛の治療や自然経過等を熟知している医師によってのみ、呼吸抑制や依存性のリスク等を十分に考慮して慎重に判断されるべきであり、安易な使用がなされないよう、適切な措置を講じる必要があるとの意見が出された。

これらの意見を踏まえて機構は、本剤の投与が適切ではない患者に安易に投与されることがないよう、添付文書において注意喚起するとともに、本剤の適正使用に関する資材を作成し、本剤を用いる医療従事者及び患者に周知すること、本剤が変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の診断及び治療に精通した医師のもとでのみ使用されるよう管理体制を整備することを申請者に求めた。

申請者は、本剤の添付文書（案）「効能・効果に関する使用上の注意」の項において、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、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を注意喚起とともに、医療従事者向け及び患者向けの資材として適正使用ガイドブックや使用の手引き、患者向けの資材としてリーフレットや痛み治療ノート等を作成し、これらを用いて本剤の適正使用を推進していくことを説明した。また申請者は、本剤を処方するすべての医師にはインターネット上のウェブサイトを介した講習（e-learning）又は集合形式での講習を義務づけ、当該講習において、変形性関節症及び腰痛症の病態と診断、両疾患に伴う慢性疼痛の治療、本剤の薬理学的特性（オピオイド $\mu$ 受容体親和性が高い部分作動薬であること）、呼吸抑制や依存・乱用のリスク、副作用とその対策等について再確認を行うこと、本剤を調剤する薬局においては当該講習を修了した医師であることを確認した上で調剤がなされるよう管理体制を構築することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

#### [承認条件]

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。

#### (2) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、本剤を長期間貼付したときのオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（呼吸抑制に関連する有害事象、恶心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠、便秘等）、投与部位局所での有害事象（接触性皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等）、体重減少、QT延長に関連する有害事象、薬物依存、退薬症候、他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えた際の安全性及び有効性、本剤の有効性及び安全性における性差等について検討するとともに、患者毎の治療目標を策定した包括的な治療（薬物療法以外の治療を含む）と定期的なモニタリングを実施した上での治療目標の達成度を調査するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数3,000例、観察期間1年間、約600施設を対象とした特定使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮すること、また患者の定期的なモニタリングを実施し、患者毎に設定した治療目標に対する達成度、疼痛強度、本剤の投与状況、有害事象等を評価することを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の製造販売後調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・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
[用法・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適宜増減するが、20mgを超えないこと。
[承認条件]	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。