

**ノルspan®テープ 5, 10, 20 mg**

**（ブプレノルフィン）**

**第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.8 添付文書（案）**

**ムンディファーマ株式会社**

略号一覧

| 略号 | 略していない名称（英語） | 略していない名称（日本語） |
|----|--------------|---------------|
| なし |              |               |

目次

1.8 添付文書（案） .....4

1.8.1 添付文書（案） .....4

1.8.2 添付文書（案） 設定根拠..... 11

## 1.8.1 添付文書（案）

\*添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

\* 新薬承認情報提供時に記載

2010年●●月作成(第1版)

日本標準商品分類番号  
8 7 1 1 4 9

## 経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

ノルspan®テープ 5mg

ノルspan®テープ 10mg

ノルspan®テープ 20mg

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品  
(注意-習慣性あり)

処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せん  
により使用すること)

NORSPAN® TAPE

ブプレノルフィン経皮吸収型製剤

|      | 5mg      | 10mg | 20mg |
|------|----------|------|------|
| 承認番号 | ●●●●     | ●●●● | ●●●● |
| 薬価収載 | ●●●●年●月  |      |      |
| 販売開始 | ●●●●年●月  |      |      |
| 国際誕生 | 2003年 7月 |      |      |

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：2 年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

## 【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者  
〔呼吸抑制が増強されるおそれがある。〕

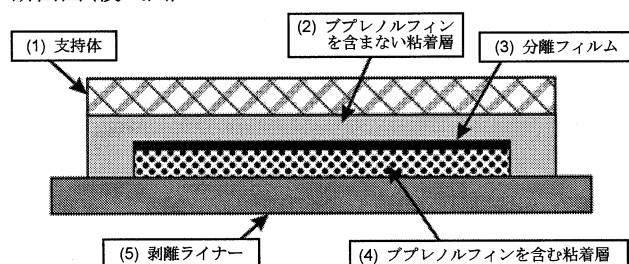
## 【組成・性状】

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

| 販売名                            | ノルspan®<br>テープ 5 mg                                                                                            | ノルspan®<br>テープ 10 mg  | ノルspan®<br>テープ 20 mg  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 成分・含量<br>(1 枚中)                | ブプレノルフィン<br>5 mg を含有                                                                                           | ブプレノルフィン<br>10 mg を含有 | ブプレノルフィン<br>20 mg を含有 |
| 大きさ<br>(mm)                    | 45×45                                                                                                          | 45×68                 | 72×72                 |
| ブプレノル<br>フィンを含<br>む粘着層<br>(mm) | 25×25                                                                                                          | 25×50                 | 50×50                 |
| 添加物                            | レプリン酸、オレイン酸オレイル、ポビドン K90、<br>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、<br>アルミニウムアセチルアセトナート、<br>ポリエチレンテレフタレート |                       |                       |

## 外形

断面図(模式図)



## 【効能又は効果】

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛

- ・変形性関節症
- ・腰痛症

## 《効能又は効果に関連する使用上の注意》

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

## 【用法及び用量】

通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部に貼付し、7 日毎に貼り替えて使用する。  
初回貼付用量はブプレノルフィンとして 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。

## 《用法及び用量に関連する使用上の注意》

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

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

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

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

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

**6. 投与の中止**

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

**【使用上の注意】****1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制があらわれるおそれがある。〕
- (2) QT延長を起こしやすい患者（不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等）〔QT延長を起こすおそれがある。〕
- (3) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (4) 脳に器質的な障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
- (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (6) 肝・腎機能障害のある患者〔作用が増強するおそれがある。〕
- (7) 麻薬依存患者〔麻薬拮抗作用を有するため禁断症状を誘発するおそれがある。〕
- (8) 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕
- (9) 胆道疾患のある患者〔オッドディ括約筋の収縮を起こすおそれがある。〕
- (10) 高熱のある患者〔本剤からのブプレノルフィンの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤を変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- (2) 本剤は、変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ用いること。
- (3) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振、便秘等の消化器症状が高頻度にあらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤、便秘に対する対策として緩下剤の併用を行うなど適切な処置を行うこと。また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (5) 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至るおそれがあるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- (8) 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- (9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のブプレノルフィンの血中濃度を考慮し、本剤剥離から 24 時間後まで観察を継続すること。
- (10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しブプレノルフィン吸収量が増加するため、過量投与になるおそれ

があるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。

- (11) 眠気、めまい、ふらつきが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (12) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

**3. 相互作用****併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等                                                                                                         | 臨床症状・措置方法                                      | 機序・危険因子              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|
| 中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン系薬剤<br>ベンゾジアゼピン系薬剤<br>バルビツール酸系薬剤 等<br>全身麻酔剤<br>モノアミン酸化酵素阻害剤<br>オピオイド鎮痛剤<br>骨格筋弛緩剤<br>アルコール | 呼吸抑制、低血圧、深い鎮静、又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | 相加的に中枢神経抑制作用が増強する。   |
| CYP3A4 誘導作用を有する薬剤<br>フェノバルビタール<br>カルバマゼピン<br>フェニトイン<br>リファンピシン 等                                             | 本剤の作用が減弱するおそれがある。                              | 本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。 |

**4. 副作用**

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

**1) 重大な副作用**

- (1) 呼吸抑制、呼吸困難（頻度不明）：呼吸抑制、呼吸困難があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）が有効であるが、麻薬拮抗薬（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等）の効果は確実ではない。
- (2) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (3) 依存性（頻度不明）：長期の使用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行い、慎重に投与すること。長期使用後、急に投与を中止すると、不安、不眠、興奮、胸内苦悶、嘔気、振戦、発汗等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましい。

**2) その他の副作用**

| 頻度<br>種類 | 10%以上 | 1%以上～<br>10%未満 | 1%未満 | 頻度不明*            |
|----------|-------|----------------|------|------------------|
| 過敏症      |       |                |      | 過敏症（口腔咽頭腫脹、舌腫脹等） |
| 血液       |       | 貧血、リンパ球数減少     |      |                  |

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

\*：海外でのみ認められている副作用は、頻度不明とした。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔他のブプレノルフィン製剤による妊娠中の大量投与により、新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。動物実験（ラット皮下投与試験）で、死産児数の増加並びに出生児における体重増加抑制等が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

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

## 9. 適用上の注意

### 1) 交付時

(1) 包装袋を開封せず交付すること。  
(2) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。

### 2) 貼付部位

(1) 本剤は前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部以外に貼付しないこと。（膝や腰部に貼付した場合、十分な血中濃度が得られないおそれがある。）  
(2) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。  
(3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。  
(4) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。血中濃度が上昇するおそれがあるため、同じ部位に貼付する場合は、3 週間以上の間隔をあけること。  
(5) 活動性皮膚疾患や創傷面等がみられる部位は避けて貼付すること。

### 3) 貼付時

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。  
(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。  
(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついた本剤は使用しないこと。  
(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。  
(5) 貼付後、約 30 秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

### 4) 貼付期間中

(1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけるか、又は皮膚用テープ等で剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて 7 日間貼付すること。またその場合は、現在の貼付部位とは異なる部位に貼付すること。  
(2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。

## 10. その他の注意

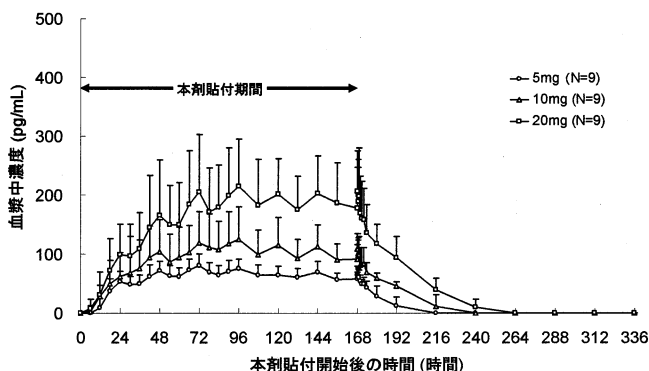
MRI（核磁気共鳴画像法）による検査を実施する場合は前もって本剤を除去すること。〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕

## 【薬物動態】

## 1. 血中濃度

(1) 健康成人における単回貼付試験(日本人)<sup>1)</sup>

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



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

平均±標準偏差

(2) 患者における反復貼付試験(日本人)<sup>2)</sup>

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

(3) 高齢者における血中濃度(外国人)<sup>3,4)</sup>

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

(4) 肝障害患者における血中濃度(外国人)<sup>5)</sup>

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

(5) 腎障害患者における血中濃度(外国人)<sup>6)</sup>

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

(6) 血中濃度に及ぼす局所加温の影響(外国人)<sup>7)</sup>

健康成人(20 例)に本剤10 mg製剤を貼付し、貼付開始後2日目及び4日目に2時間単位で各3回、加温パッドにて貼付部位を加温(38℃)したとき、加温時の平均血漿中ブプレノルフィン濃度は、非加温群と比較して約1.3~1.5倍増加したが、AUC<sub>0-t</sub>に大きな差は認められなかった。

|               | AUC <sub>24-36</sub> (pg·h/mL) | AUC <sub>72-84</sub> (pg·h/mL) | AUC <sub>0-t</sub> (pg·h/mL) |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 非加温群 (N = 19) | 991±418                        | 1870±607                       | 21798±6960                   |

| 加温群 (N = 19)    | 1562±773 | 2318±742 | 20624±6199 |
|-----------------|----------|----------|------------|
| 比* (加温群/非加温群、%) | 155      | 126      | 96         |

\*: 最小二乗平均比(加温群/非加温群)

平均±標準偏差

加温パッド貼付時間:

貼付開始後2日目: 24~26 時間、26.5~28.5 時間、29~31 時間

貼付開始後4日目: 72~74 時間、74.5~76.5 時間、77~79 時間

2. 吸収(外国人)<sup>8)</sup>

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

## 3. 分布

(1) 血漿蛋白結合<sup>9)</sup>

ヒトにおけるブプレノルフィンの血漿蛋白結合率は約94%であった。

(2) 組織への分布(マウス)<sup>10)</sup>

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

## (3) 胎児移行性(外国人)

ブプレノルフィンは、ヒト胎盤を通過する<sup>11)</sup>。ブプレノルフィンは新生児の血液、尿及び胎便中に検出される<sup>12)</sup>。

## (4) 母乳中への移行(外国人)

ブプレノルフィンは母乳中へ移行することが確認されている<sup>12)</sup>。

## 4. 代謝(in vitro)

ブプレノルフィンは肝臓で代謝され、活性代謝物であるノルブプレノルフィンが生成される<sup>13)</sup>。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルブプレノルフィンへの代謝にはCYP3A4が関与していることが確認されている<sup>14)</sup>。ブプレノルフィンとノルブプレノルフィンはいずれもグルクロン酸抱合される<sup>15)</sup>。

## 5. 排泄(外国人)

健康成人にブプレノルフィンを経口投与又は筋肉内投与したとき、投与量の約70%が糞中に排泄された<sup>16)</sup>。また、健康成人にブプレノルフィンを皮下投与、舌下投与又は経口投与したとき、投与量の2~13%が代謝物として尿中に排泄された<sup>17)</sup>。

## 6. 相互作用(外国人)

(1) ミダゾラム<sup>18)</sup>

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

(2) プロクロルペラジン<sup>19)</sup>

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

(3) ケトコナゾール<sup>20)</sup>

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

## 【臨床成績】

## 国内第Ⅲ相比較試験

## 1. 変形性関節症を伴う慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

股関節又は膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者(本剤投与群66例、プラ

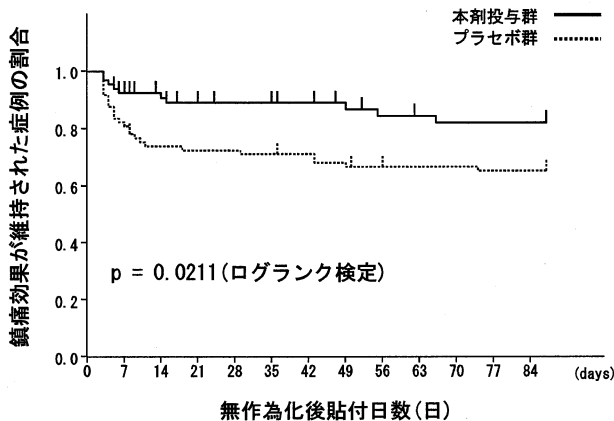


セボ群 74 例) を対象に、非盲検下で 2~4 週間かけて 5~20 mg の範囲で適宜漸増した後、二重盲検下で本剤又はプラセボを最大 12 週間貼付したとき、主要評価項目である FAS における二重盲検下での鎮痛効果不十分\*をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった ( $p = 0.0211$ 、ログランク検定)。

\*鎮痛効果不十分(①又は②を満たす)：

①過去 24 時間以内の平均疼痛強度(0~10)が本剤貼付前の値に比べて 2 ポイント以上低下していない日が 3 日連続した場合。

②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。



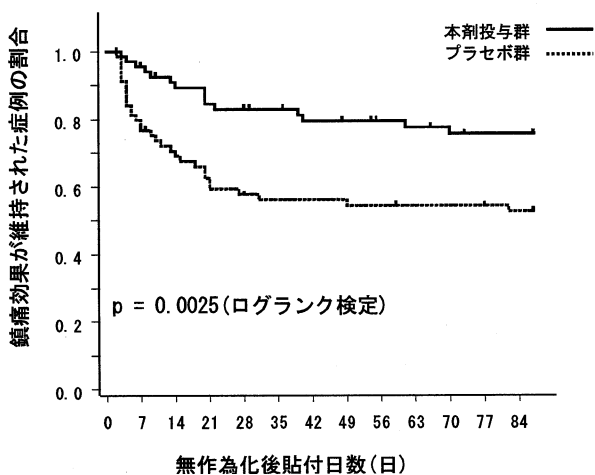
## 2. 腰痛症を伴う慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

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

\*鎮痛効果不十分(①又は②を満たす)：

①過去 24 時間以内の平均疼痛強度(0~10)が本剤貼付前の値に比べて 2 ポイント以上低下していない日が 3 日連続した場合。

②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。



## 【薬効薬理】

### 1. 鎮痛作用

ブプレノルフィン、マウス、ラット及びウサギにおいて、化学刺激、熱刺激、圧刺激及び電気刺激を侵害刺激

として用いたいずれの試験においても、モルヒネより強く、かつ長い鎮痛効果を示した<sup>21)</sup>。ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に作用し、中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮すると考えられている。

### 2. 作用機序 (in vitro)<sup>22)</sup>

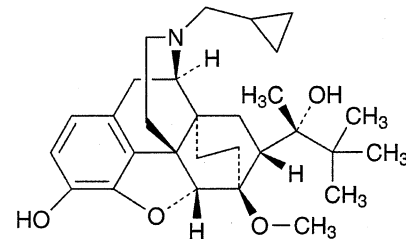
受容体結合試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換え  $\mu$  (ミュー) オピオイド受容体に対して  $K_i = 0.16$  nM、 $\kappa$  (カッパ) オピオイド受容体に対して  $K_i = 0.06$  nM、 $\delta$  (デルタ) オピオイド受容体に対して  $K_i = 1.79$  nM 及び ORL-1 (オピオイド受容体様 1) 受容体に対して  $K_i = 15.44$  nM の親和性を示した。また、機能活性試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換え  $\mu$  オピオイド受容体に対して  $EC_{50} = 0.76$  nM、 $\kappa$  オピオイド受容体に対して  $EC_{50} > 20,000$  nM、 $\delta$  オピオイド受容体に対して  $EC_{50} = 52,458$  nM 及び ORL-1 受容体に対して  $EC_{50} = 67$  nM の効力を示した。これらの結果から、ブプレノルフィンは  $\mu$  オピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブプレノルフィン (Buprenorphine)

化学名：21-cyclopropyl-7- $\alpha$ -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-endo-ethano-6,7,8,14-tetrahydrooripavine

構造式：



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

分子量：467.6

性状：本品は白色又はほとんど白色の結晶性の粉末である。

溶解性：本品は水に極めて溶けにくく、アセトンに溶けやすく、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、シクロヘキサンに溶けにくい。

融点：約 217°C

## 【包装】

ノルspan テープ 5 mg：2 枚 (1 枚×2)

ノルspan テープ 10 mg：2 枚 (1 枚×2)

ノルspan テープ 20 mg：2 枚 (1 枚×2)

## 【主要文献】

- 1) ムンディファーマ株式会社：試験 No.BUP1005, 2007
- 2) Purdue Pharma L.P.：社内資料, 2008
- 3) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP96-0702, 2000
- 4) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP97-0303, 2000
- 5) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP97-0112, 2000
- 6) Hand C.W., et al.：Br J Anaesth, 1990, 64(3), 276-282
- 7) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP98-1204, 2000
- 8) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP97-0501, 2000
- 9) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BUPDR04-111:1, 2004
- 10) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BUPPR03-177:1, 2003
- 11) Nanovskaya T, et al.：J Pharmacol Exp Ther, 2002, 300(1), 26-33
- 12) Marquet P, et al.：Clin Pharmacol Ther, 1997, 62(5), 69-571
- 13) Iribarne C, et al.：Life Sci, 1997, 60(22), 1953-1964
- 14) Kobayashi K, et al.：Drug Metab Dispos, 1998, 26(8), 818-821
- 15) Picard N, et al.：Drug Metab Dispos, 2005, 33, 689-695
- 16) Heel RC, et al.：Drugs, 1979, 17, 81-110
- 17) Cone EJ, et al.：Drug Metab Dispos, 1984, 12(5), 577-581
- 18) Purdue Pharma L.P.：試験 BP97-1001, 2000
- 19) Purdue Pharma L.P.：試験 BP98-0202, 2000

- 20) Purdue Pharma L.P. : 試験 BUP1009, 2004
- 21) 桒山隆司 他 : 日薬理誌, 79, 147-162, 1982
- 22) Purdue Pharma L.P. : 試験BUP-P-007, 2006

**【資料請求先】**

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室  
〒100-6221 東京都千代田区丸の内1-11-1  
TEL. (03) 5293-1707 フリーダイヤル 0120-381332  
FAX. (03) 5293-1723  
受付時間 9:00～18:00（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

**製造販売元(輸入元) ムンディファーマ株式会社**  
東京都港区港南2-16-4

**販売元 久光製薬株式会社**  
佐賀県鳥栖市田代大官町 408

® : ノルスパンは登録商標です。

**ノルspan®テープ 5, 10, 20 mg**  
**(ブプレノルフィン)**

**第1部**

**1.8 添付文書案**

**1.8.2 添付文書案設定根拠**

**ムンディファーマ株式会社**

## 1.8.2 添付文書（案）設定根拠

### (1) 効能又は効果

#### 効能又は効果（案）

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

### (2) 効能又は効果の設定根拠

#### 1) 非臨床試験成績

BTDS の薬効成分であるブプレノルフィン<sup>1</sup>は、ヒト遺伝子組み換え受容体を用いて実施した *in vitro* 試験において、 $\mu$ 、 $\kappa$ および $\delta$ オピオイド受容体に高い親和性を示し ( $K_i$  値は、それぞれ、0.16, 0.06 および 1.79 nmol/L),  $\mu$ 受容体に対しては部分作動薬として、一方、 $\kappa$ および $\delta$ 受容体に対しては拮抗薬として作用した (BUP-P-007)。また、マウス、ラットおよびウサギを用いてブプレノルフィンの鎮痛作用を皮下投与、筋肉内投与または静脈内投与により検討したところ、化学刺激、熱刺激、圧刺激および電気刺激を侵害刺激として用いたいずれの鎮痛試験においても、ブプレノルフィンの効力はモルヒネより 5~100 倍強かった (桧山ら, 1982)。

#### 2) 臨床試験成績

##### a) 第Ⅱ相試験

NSAID s で十分な鎮痛効果が得られない、股関節または膝関節の変形性関節症による中等度から高度の疼痛を有する患者を対象として、BTDS の有効性および安全性を検討した (BUP2001 試験)。個々の患者の用量を、用量漸増法 (「用法・用量の設定根拠」の「用量漸増法」参照) により 3 週間かけて 5 mg~20 mg の範囲で決定した後、BTDS を最大 9 週間貼付した。

その結果、疼痛の程度を 0~10 の 11 ポイントで表した疼痛評定尺度で測定した「過去 24 時間以内の平均疼痛強度」は、BTDS 貼付開始前  $5.7 \pm 1.4$  (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) であったが、用量決定時  $3.7 \pm 1.9$ , 用量決定後 4 週目  $3.3 \pm 2.1$ , 用量決定後 9 週目  $3.8 \pm 2.0$  と貼付開始後低下を示した。さらに、「過去 24 時間以内の平均疼痛強度」が貼付開始前に比べ 2 ポイント以上低下した症例は 78.6%であった。

また、NSAID s で十分な鎮痛効果が得られない、中等度から高度の慢性腰痛を有する患者を対象として、BTDS の有効性および安全性を検討した (BUP2002 試験)。

その結果、「過去 24 時間以内の平均疼痛強度」は、BTDS 貼付開始前  $6.3 \pm 1.3$  であったが、用量決定時  $5.0 \pm 1.7$ , 用量決定後 4 週目  $4.5 \pm 1.6$ , 用量決定後 9 週目  $4.0 \pm 2.7$  と貼付開始後低下を示した。さらに、「過去 24 時間以内の平均疼痛強度」が貼付開始前に比べ 2 ポイント以上低下した症例は 72.2%であった。

##### b) 第Ⅲ相比較試験

NSAIDs の経口製剤で十分な鎮痛効果が得られない、股関節または膝関節の変形性関節症による中等度から高度の疼痛を有する患者を対象として、BTDS の有効性および安全性をプラセボと比較し検討した (BUP3801 試験)。試験デザインは、無作為化された患者における治療効果の持続時間を評価する「ランダム化治療中止デザイン」を採用し、無作為化後の最初の治験薬投与から「鎮痛効果が不十分\*」となるまでの期間を主要評価項目とした。また、個々の患者の用量を、

用量漸増法により 2~4 週間かけて 5mg~20mg の範囲で決定した後に無作為化し、BTDS あるいはプラセボを最大 12 週間投与した。

その結果、プラセボ群に比し BTDS 群で「鎮痛効果が不十分」となったことをイベントとし、主要評価のイベントが発生するまでの被験者の残存割合は高値に推移し、プラセボ群の方が早期に「鎮痛効果が不十分」となった ( $p=0.0211$ , log-rank 検定) (図 1 参照)。

:①過去 24 時間以内の平均疼痛強度が BTDS 投与前の値に比べて 2 ポイント以上低下していない日が 3 日連続した場合、および②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。

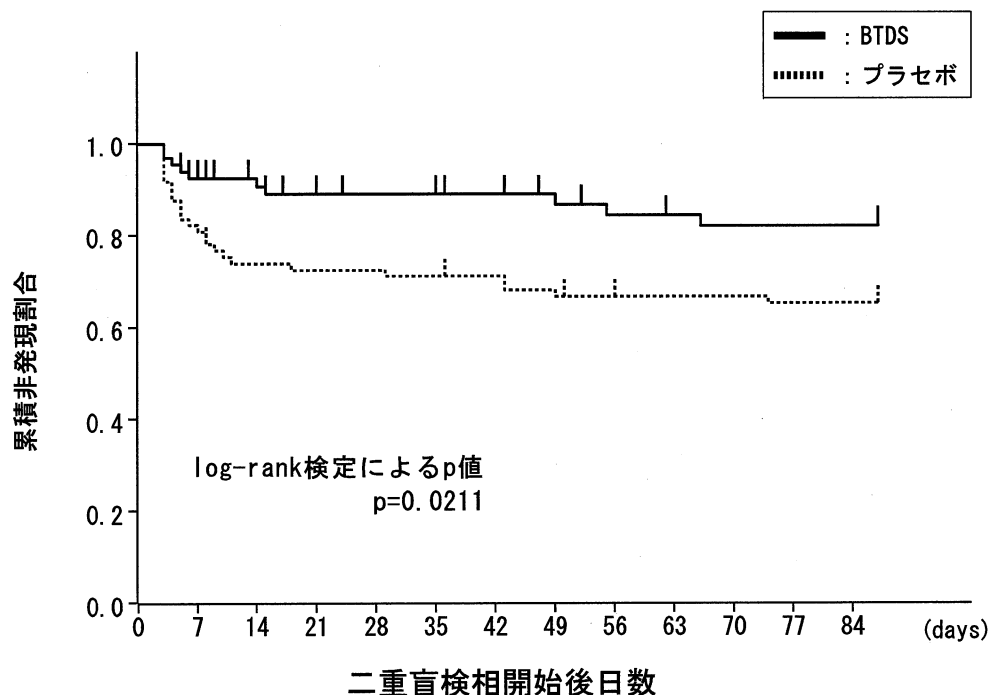


図 1 主要評価のイベントが発生するまでの被験者の残存割合 (BUP3801 試験)

また、NSAIDs の経口製剤で十分な鎮痛効果が得られない、中等度から高度の慢性腰痛を有する患者を対象として、BTDS の有効性および安全性をプラセボと比較し検討した (BUP3802 試験)。その結果、プラセボ群に比べ BTDS 群で主要評価のイベントが発生するまでの被験者の残存割合は高値に推移し、プラセボ群の方が早期に鎮痛効果不十分となった ( $p=0.0025$ , log-rank 検定) (図 2 参照)。

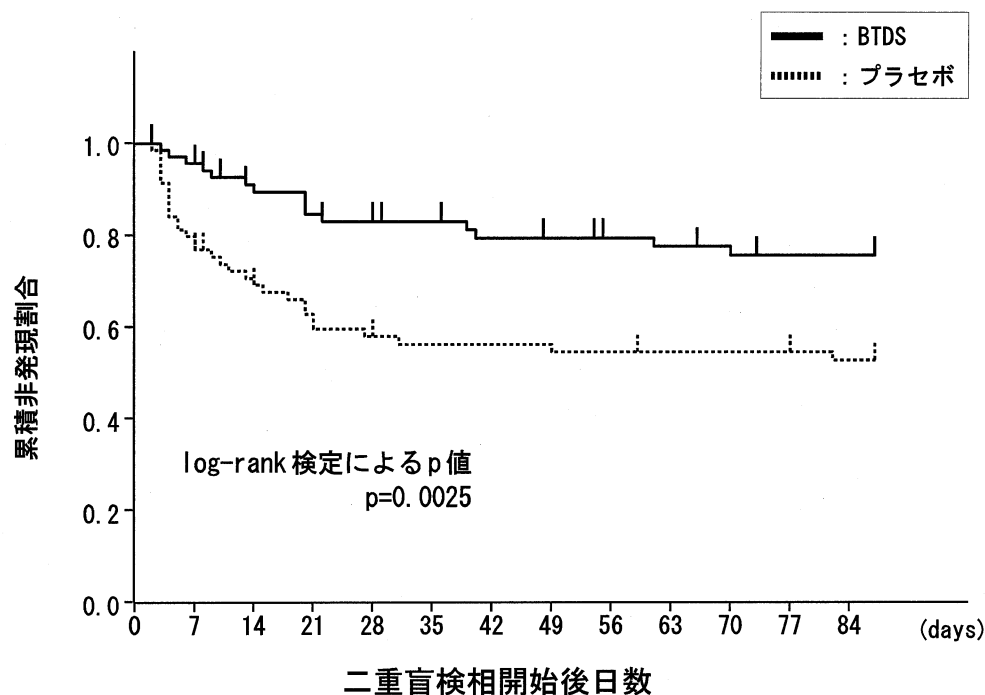


図 2 主要評価のイベントが発生するまでの被験者の残存割合 (BUP3802 試験)

### c) 長期投与試験

NSAIDs の経口製剤で十分な鎮痛効果が得られない、あるいは NSAIDs の経口製剤に対し忍容性がない、股関節または膝関節の変形性関節症による中等度から高度の疼痛を有する患者を対象として、長期投与時の BTDS の安全性および有効性を検討した (BUP3803 試験)。個々の患者の用量を、用量漸増法により 2~4 週間かけて 5 mg~20 mg の範囲で決定した後、BTDS を最大 48 週間貼付した。その結果、「過去 24 時間以内の平均疼痛強度」は、BTDS 貼付開始前  $6.5 \pm 1.2$  であったが、用量決定時  $4.1 \pm 1.5$ 、用量決定後 24 週目  $2.7 \pm 1.5$ 、継続期完了時  $2.5 \pm 1.8$  と貼付開始後低下を示した。

また、NSAIDs の経口製剤で十分な鎮痛効果が得られない、あるいは NSAIDs の経口製剤に対し忍容性がない、中等度から高度の慢性腰痛を有する患者を対象として、長期投与時の BTDS の安全性および有効性を検討した (BUP3804 試験)。その結果、「過去 24 時間以内の平均疼痛強度」は、BTDS 貼付開始前  $6.6 \pm 1.1$  であったが、用量決定時  $3.8 \pm 1.5$ 、用量決定後 24 週目  $3.0 \pm 1.9$ 、継続期完了時  $2.6 \pm 1.8$  と貼付開始後低下を示した。

### 3) 安全性

各試験の BTDS 貼付患者における有害事象発現率は、第 II 相試験では BUP2001 試験 96.3%，BUP2002 試験 100.0%，第 III 相比較試験では BUP3801 試験 88.4%，BUP3802 試験 94.6%，長期投与試験では BUP3803 試験 99.5%，BUP3804 試験 99.5% であった。

また、各試験のBTDS貼付患者における副作用発現率は、第Ⅱ相試験ではBUP2001試験92.6%、BUP2002試験100%、第Ⅲ相比較試験ではBUP3801試験81.2%、BUP3802試験91.9%、長期投与試験ではBUP3803試験96.2%、BUP3804試験96.0%であった。

各試験を併合した場合のBTDS貼付患者における有害事象発現率は97.0% (779例/803例)で、副作用発現率は92.5% (743例/803例)であった。主な副作用は、悪心62.5%、嘔吐35.7%、便秘33.7%、傾眠30.3%、適用部位そう痒感28.6%、浮動性めまい18.9%、適用部位紅斑15.3%、頭痛11.8%であったが、その大部分はオピオイド投与時に一般的に認められる症状あるいは貼付部位における皮膚症状で、安全性に重大な問題となるものは認められなかった。

#### 4) WHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛ラダーでの本剤の位置付け

WHO方式がん疼痛治療法では、ブプレノルフィンの少量使用(0.2 mgの8時間ごとの反復投与)はコデインの代替になるとしている。

海外BUP1201試験の結果から、本剤20 mg貼付時の血漿中ブプレノルフィン濃度レベルは、ブプレノルフィン200 $\mu$ g錠を8時間ごとの反復投与したときに得られる血漿中ブプレノルフィン濃度レベルとブプレノルフィン400 $\mu$ g錠を8時間ごとの反復投与したときに得られる血漿中ブプレノルフィン濃度レベルの間と推定される。また、本剤20 mgより低い用量である本剤5mgおよび10 mg貼付時の血漿中ブプレノルフィン濃度レベルは、ブプレノルフィン200 $\mu$ g錠を8時間ごとの反復投与時よりも低いと推定される。よって、本剤貼付時に得られる血漿中ブプレノルフィン濃度レベルは、上述のブプレノルフィンの少量使用と同程度であると考えられる。よって、本剤はWHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛ラダーで第二段階に位置付けられるオピオイド鎮痛剤(弱オピオイド)と考えられる。

国内第Ⅲ相臨床試験では、NSAIDsで十分な鎮痛効果が得られない変形性関節症に伴う疼痛および慢性腰痛を有する患者を対象とし、プラセボに対して本剤の有効性が示された。また、本剤の長期投与における忍容性は良好であった。以上を踏まえ、上記の「効能又は効果」を設定することとした。

### (3) 用法及び用量

#### 用法及び用量（案）

通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部に貼付し、7 日毎に貼り替えて使用する。初回貼付用量はブプレノルフィンとして 5mg とし、その後の貼付用量は患者の症状に応じて適宜増減するが、20mg を超えないこと。

### (4) 用法及び用量の設定根拠

用法及び用量（案）は、国内臨床試験成績に基づいて設定した。

#### 1) 貼り替え間隔

健康成人を対象に実施した第 I 相試験では、BTDS 5, 10, 20 mg を 7 日間単回貼付した。その結果、BTDS 貼付後 72 時間まで血漿中ブプレノルフィン濃度は上昇し、BTDS を除去する（貼付後 168 時間）まで安定した推移を示した。このことから、貼り替え間隔は 7 日ごとが妥当であると考えられた。

#### 2) 貼付部位

BTDS の貼付部位の検討において、前胸部、上背部、上腕外部、側胸部に貼付した際の  $C_{max}$  および AUC は、貼付部位によって大きな差はなかった。

#### 3) 用量漸増法

オピオイドは個々での感受性が異なることから、鎮痛効果や副作用の発現の程度も個々で異なる。ゆえに、使用に当たっては、低用量から徐々に増量し、鎮痛効果と忍容性を確認しながら患者ごとに適切な用量を決定する用量漸増法を用いることが推奨されている。今回、第 II 相試験、第 III 相試験および長期投与試験においても、BTDS 5 mg を初回用量とし、鎮痛効果と忍容性を確認しながら、必要に応じて 10 mg, 20 mg と順次増量し、患者ごとの用量を決定した。

#### 4) 用量

ブプレノルフィンは中等度から高度の疼痛に対して十分な鎮痛効果を示し、その有効血漿中濃度が 100~500 pg/mL であることが確認されている。そこで、ブプレノルフィンを持続投与するために経皮吸収製剤の開発が計画され、がん性疼痛に対する製剤が開発された。この製剤の初回用量はブプレノルフィンの血漿中濃度が 100~150 pg/mL を達成するために 20 mg と設定され、高用量として 30 mg と 40 mg が開発された。これら 3 製剤を用いた臨床試験において、がん性疼痛に対して有効性が検証され、良好な忍容性が確認されている。

一方、中等度以上の非がん性疼痛に対する製剤として前述の製剤よりも低い血漿中濃度を達成するために BTDS が開発された。用量については BTDS 20 mg（前述製剤 20 mg に相当）から開始し、低用量として BTDS 5 mg と BTDS 10 mg が開発された。海外においては、薬物動態学的検討を経て、非がん性疼痛を有する患者を対象とした臨床試験が実施され、BTDS 5 mg~20 mg を貼付した際の有効性および良好な忍容性が確認されている。

国内においては第 I 相臨床試験が実施され、BTDS 5, 10, 20 mg を 7 日間単回貼付した際の安全性が確認された。

これらの海外臨床試験および国内第 I 相試験の結果をもとに実施された第 II 相試験においては、



BTDS 5 mg を初回用量とし用量漸増法により 20 mg まで増量できることとした。その結果、BTDS 5 mg～20 mg の有効性および良好な忍容性が確認された。

その後実施された第Ⅲ相比較試験においては、BTDS 5 mg～20 mg を用量漸増法により貼付した際、BTDS がプラセボに比べ優れた鎮痛効果を示すこと、および良好な忍容性が確認された。

以上の臨床試験結果から、上述の「用法及び用量」を設定することとした。

#### (5) 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号薬務局通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日薬発第 607 号薬務局通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本薬の国内外の臨床試験成績及び非臨床試験成績、国内における他のオピオイド系鎮痛剤の使用上の注意の記載、関連会社企業中核データシート（CCDS）を参考に設定した。

#### 使用上の注意（案）およびその設定根拠

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                            | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）</b></p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制が増強されるおそれがある。〕</p>                                                                                                              | <p><b>【禁忌】</b></p> <p>(1) CCDS の記載を参考に、一般的な注意事項として設定した。</p> <p>(2) 本剤を重篤な呼吸抑制状態や呼吸機能障害のある患者に投与した場合の安全性は確立していないことから、類薬の記載を参考に投与禁忌とした。</p>                                                                                                                                |
| <p><b>《効能又は効果に関連する使用上の注意》</b></p> <p>1. 本剤は、非オピオイド鎮痛剤の投与を含む保存的治療では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする日常生活動作障害を有する変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の管理にのみ使用すること。</p> <p>2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。</p> | <p><b>《効能又は効果に関連する使用上の注意》</b></p> <p>1. 変形性関節症及び腰痛症の治療において、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除痛が得られず、日常生活に支障を来す慢性疼痛を有する患者に対してのみ適用となることから、これらが明確となるよう、患者の選択について注意喚起した。</p> <p>2. 本剤はオピオイド製剤であり、心因性の要因が強い患者、依存・乱用のリスクが高い患者には適用とならないため、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うよう注意喚起した。</p> |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                        | 設定根拠                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>《用法及び用量に関連する使用上の注意》</b></p> <p>1. 初回貼付時</p> <p>1) 初回貼付 72 時間後までブプレノルフィンの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、必要に応じて他の適切な治療の併用を考慮すること。</p> | <p><b>《用法及び用量に関連する使用上の注意》</b></p> <p>1. 初回貼付時</p> <p>1) 健康成人における国内単回貼付臨床試験結果では、血漿中ブプレノルフィン濃度が定常状態に達するまでに約72 時間かかることから、その間には必要に応じて他の鎮痛剤など適切な治療の併用を考慮する必要がある。</p> |

- 2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える場合には、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果の持続時間を考慮して、本剤の貼付を開始すること。なお、高用量（経口モルヒネ換算量 80mg/日超）のオピオイド鎮痛剤から切り替えた場合には、十分な鎮痛効果が得られないおそれがあるので、注意すること。

## 2. 貼付方法

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

## 3. 増量

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

## 4. 減量

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

## 5. 投与の継続

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

## 6. 投与の中止

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

- 2) 国内臨床試験では、他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えを検討していない。切り替える場合は、先行するオピオイド鎮痛剤の持続時間等を考慮した上で、慎重に本剤の投与を開始する必要がある。

また、米国添付文書では、「他のオピオイド鎮痛剤からの本剤への切り替え」の項に、「高用量（経口モルヒネ換算 80 mg/日超）のオピオイドを必要とするような高度の疼痛のある患者では十分な鎮痛が得られないおそれがある」と記載されており、国内でも同様の注意喚起が必要と判断した。

## 2. 貼付方法

海外臨床試験では、休薬期間を 0～14 日で同一貼付部位に本剤を貼付したとき、AUC 及び  $C_{max}$  の上昇が認められ、休薬期間が 21 日以上では AUC 及び  $C_{max}$  の上昇が認められなかった。このことから、本剤を貼り替える場合、毎回異なる貼付部位に貼り替え、同一貼付部位に再貼付する場合、少なくとも 3 週間を空ける必要がある。

## 3. 増量

国内臨床試験では、本剤の導入期（用量漸増期）に本剤 5mg から開始し、鎮痛効果と忍容性を確認しながら任意漸増法により 5～10mg ずつ用量調整を行い、患者ごとの至適用量を決定した。

## 4. 減量

他のオピオイド系鎮痛剤の添付文書の記載を参考に設定した。

## 5. 投与の継続

本剤を一定期間投与しても期待する効果が得られない場合、他の適切な治療への変更を検討する必要があることから、類薬の添付文書の記載を参考に設定した。

## 6. 投与の中止

類薬の添付文書の記載を参考に設定した。また、本剤除去後のブプレノルフィンの半減期は約 24 時間であることから、安全性を考慮し血中薬物濃度が半減する前に、他のオピオイド鎮痛剤を開始しないよう注意喚起した。

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1)呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2)QT延長を起こしやすい患者（不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等）〔QT延長を起こすおそれがある。〕</p> <p>(3)薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕</p> <p>(4)脳に器質的な障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕</p> <p>(5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕</p> <p>(6)肝・腎機能障害のある患者〔作用が増強するおそれがある。〕</p> <p>(7)麻薬依存患者〔麻薬拮抗作用を有するため禁断症状を誘発するおそれがある。〕</p> <p>(8)麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕</p> <p>(9)胆道疾患のある患者〔オッディ括約筋の収縮を起こすおそれがある。〕</p> <p>(10)高熱のある患者〔本剤からのブプレノルフィンの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある。〕</p> | <p><b>1. 慎重投与</b></p> <p>(1)重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者は投与禁忌であることから、一般的に呼吸機能の低下している患者を慎重投与とした。</p> <p>(2)海外の臨床試験で、本剤 20mg×2 投与群で陽性対照群と同程度の QTc 延長が認められたこと、および国内臨床試験でも QT 延長が認められた症例があることから、誘発するリスク因子について注意喚起した。</p> <p>(3)CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(4)CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(5)CCDS の記載に準拠して設定した。</p> <p>(6)肝・腎機能障害患者における安全性データは十分に得られていないことから、類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(7)ブプレノルフィンは <math>\mu</math> 受容体に対する部分作動薬であり、麻薬拮抗作用を有することから、類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(8)本剤の薬理作用を考慮して、慎重投与に設定した。</p> <p>(9)オッディ括約筋収縮は動物実験で認められている薬理作用であり、類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(10)海外の臨床試験結果から、本剤貼付部位の温度が上昇するとブプレノルフィンの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがあるため、CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。</p> |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。</p> <p>(2) 本剤は、変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ用いること。</p> <p>(3) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。〔「適用上の注意」の項参照〕</p> <p>(4) 悪心・嘔吐、食欲不振、便秘等の消化器症状が高頻度にあらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤、便秘に対する対策として緩下剤の併用を行うなど適切な処置を行うこと。また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。</p> <p>(5) 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。</p> <p>(7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至るおそれがあるので、これらを防止するため観察を十分行うこと。</p> <p>(8) 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。</p> <p>(9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のブプレノルフィンの血中濃度を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。</p> <p>(10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しブプレノルフィン吸収量が増加するため、過量投与になるおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。</p> <p>(11) 眠気、めまい、ふらつきが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を適応症以外の慢性疼痛には使用しないよう、類薬を参考に注意喚起した。</p> <p>(2) 類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(3) 類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(4) 国内臨床試験において悪心・嘔吐等の消化器症状が高頻度で認められており、オピオイドに特有の副作用とその対応について注意喚起した。</p> <p>(5) 国内臨床試験において、臨床検査値異常として体重減少が高頻度に認められていることから、定期的な体重測定が必要であることを注意喚起した。</p> <p>(6) 類薬の記載を参考に設定した</p> <p>(7) CCDS の記載に準拠し、類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(8) CCDS の記載に準拠し、類薬の記載を参考に設定した</p> <p>(9) 類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(10) 海外の臨床試験結果から、本剤貼付部位の温度が上昇するとブプレノルフィンの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがあるため、CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(11) 類薬の記載を参考に、CCDS の記載に準拠して設定した。</p> <p>(12) 類薬の記載を参考に設定した。</p> |

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

| 使用上の注意（案）                                                                                                   |                                               |                      | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. 相互作用</b><br><b>併用注意（併用に注意すること）</b>                                                                    |                                               |                      | <b>併用注意</b><br>(1) 中枢神経抑制薬、全身麻酔剤、MAO 阻害剤、オピオイド鎮痛剤、骨格筋弛緩剤、アルコール：併用した場合に、相加的に中枢神経抑制作用が増強され、呼吸抑制等があるため、CCDS、米国添付文書及び類薬の記載に準拠して設定した。<br>(2) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤：本剤の代謝には CYP3A4 が関与していることから、併用により本剤の血中濃度が低下するおそれがあり、CCDS の記載に準拠して設定した。 |
| 薬剤名等                                                                                                        | 臨床症状・措置方法                                     | 機序・危険因子              |                                                                                                                                                                                                                                 |
| 中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン系薬剤<br>ベンゾジアゼピン系薬剤<br>バルビツール酸系薬剤等<br>全身麻酔剤<br>モノアミン酸化酵素阻害剤<br>オピオイド鎮痛剤<br>骨格筋弛緩剤<br>アルコール | 呼吸抑制、低血圧、深い鎮静、又は昏睡が起ることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | 相加的に中枢神経抑制作用が増強する。   |                                                                                                                                                                                                                                 |
| CYP3A4 誘導作用を有する薬剤<br>フェノバルビタール<br>カルバマゼピン<br>フェニトイン<br>リファンピシン等                                             | 本剤の作用が減弱するおそれがある。                             | 本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。 |                                                                                                                                                                                                                                 |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 設定根拠                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4. 副作用</b></p> <p>変形性関節症及び腰痛症を伴う日本人慢性疼痛患者を対象にした国内臨床試験において、803 例中743 例(92.5%)に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは、悪心(62.5%)、嘔吐(35.7%)、便秘(33.7%)、傾眠(30.3%)、適用部位そう痒感(28.6%)、浮動性めまい(18.9%)、適用部位紅斑(15.3%)、頭痛(11.8%)等であった。(承認時までの集計)</p>                                                                                                                                                         | <p>〔概要〕</p> <p>国内における臨床試験成績に基づいて記載した。</p>                                                                                                                                                |
| <p><b>1) 重大な副作用</b></p> <p>(1)呼吸抑制、呼吸困難（頻度不明）：呼吸抑制、呼吸困難があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）が有効であるが、麻薬拮抗薬(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等)の効果は確実ではない。</p> <p>(2)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)依存性（頻度不明）：長期の使用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行い、慎重に投与すること。長期使用後、急に投与を中止すると、</p> | <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1)呼吸抑制、呼吸困難：<br/>CCDSおよび類薬の添付文書記載を参考に設定した。</p> <p>(2) ショック、アナフィラキシー様症状：<br/>海外製造販売後の有害事象収集状況や米国添付文書および類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(3)海外製造販売後の有害事象収集状況及び類薬の記載を参考に設定した。</p> |

不安、不眠、興奮、胸内苦悶、嘔気、振戦、発汗等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましい。

## 2) その他の副作用

| 頻度<br>種類 | 10%以上           | 1%以上～<br>10%未満                           | 1%未満                                                   | 頻度不明*                                                                      |
|----------|-----------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 過敏症      |                 |                                          |                                                        | 過敏症(口腔咽頭腫脹、舌腫脹等)                                                           |
| 血液       |                 | 貧血、リンパ球数減少                               |                                                        |                                                                            |
| 精神神経系    | 浮動性めまい、頭痛、傾眠    | 不安、不眠症                                   | 不快気分、気分動揺、落ち着きのなさ、うつ病、神経過敏、リビド一減退、感覚鈍麻、味覚異常、蟻走感、振戦、片頭痛 | 錯乱状態、感情不安定、激越、離人症、多幸気分、幻覚、悪夢、精神病性障害、離脱症候群、錯感覚、注意力障害、協調運動異常、構語障害、記憶障害、失神、痙攣 |
| 感覚器      |                 | 回転性めまい                                   | 流涙増加、眼乾燥、頭位性回転性めまい、耳鳴                                  | 霧視、縮瞳                                                                      |
| 循環器      |                 | 動悸、ほてり                                   | 頻脈、高血圧、潮紅                                              | 狭心症、血管拡張、起立性低血圧                                                            |
| 呼吸器      |                 | あくび                                      | 鼻漏、息詰まり、喘息増悪                                           | 咳嗽、しゃっくり、過換気、低酸素症、鼻炎、喘鳴                                                    |
| 消化器      | 便秘、悪心、嘔吐        | 下痢、口内乾燥、胃不快感、上腹部痛、胃炎                     | 腹痛、消化不良、口内炎、嚥下障害                                       | 鼓腸、憩室炎、イレウス                                                                |
| 肝臓       |                 | 肝機能異常、γ-GTP 増加                           | AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加                              | 胆道仙痛                                                                       |
| 皮膚       | 適用部位紅斑、適用部位そう痒感 | 接触性皮膚炎、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位変色、適用部位小水疱、多汗症 | そう痒症、発疹、全身性そう痒症、皮膚乾燥、蕁麻疹、適用部位刺激感、適用部位発疹、適用部位びらん        | 適用部位浮腫                                                                     |
| 腎臓・泌尿器   |                 | 排尿困難                                     | 尿閉、血中クレアチニン増加、BUN 増加                                   | 尿失禁、排尿躊躇                                                                   |
| 臨床検査     |                 | 血中尿酸増加、心電図QT延長、体重減少                      | LDH 増加、血中トリグリセリド増加、尿沈渣陽性、血中ブドウ糖増加、尿中蛋白陽性               |                                                                            |
| その他      | 食欲減退            | 脱水、無力症、悪寒、異常感、けん怠感、末梢性浮腫、口渇、胸部不快感        | 転倒、性機能不全、高尿酸血症、背部痛、筋痙攣、筋肉痛、冷感、発熱、疼痛、顔面浮腫               | 筋力低下、胸痛、インフルエンザ様疾患、浮腫                                                      |

\*: 海外でのみ認められている副作用は、頻度不明とした。

## 2) その他の副作用

国内臨床試験の併合解析結果から、発現頻度 0.5%以上の副作用を記載した。また 0.5%以下の発現頻度であっても CCDS に記載されている副作用は「1%未満」の項に記載した。

なお、国内臨床試験では認められなかったが、CCDS に記載されている有害事象は、すべて頻度不明の項に記載することとした。

その他、海外製造販売後の有害事象収集状況や米国添付文書および類薬の記載を参考に設定した。

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>5. 高齢者への投与</b><br/>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。</p>                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>外国の薬物動態試験成績に基づき設定した。本試験の結果、高齢者においても本剤の用量調節の必要はないとされているが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、注意を喚起する必要があるため設定した。</p>                                                                                                                |
| <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br/>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔他のブプレノルフィン製剤による妊娠中の大量投与により、新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。動物実験（ラット皮下投与試験）で、死産児数の増加並びに出生児における体重増加抑制等が報告されている。〕<br/>(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕</p>                                                                   | <p>CCDS 及び類薬の記載に準拠して設定した。</p>                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>7. 小児等への投与</b><br/>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p>                                                                                                                                                                                                                                                | <p>CCDS 及び類薬の記載を参考にして設定した。</p>                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>8. 過量投与</b><br/>(1)徴候・症状：呼吸抑制、鎮静、嗜眠、悪心、嘔吐、心血管虚脱、縮瞳等を起こすことがある。<br/>(2)処置：直ちに本剤を剥離し、呼吸抑制に対しては気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）が有効であるが、麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルファン等）の効果は確実ではない。必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。</p>                                                                         | <p>CCDS に準拠し、類薬の記載を参考にして設定した。</p>                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>9. 適用上の注意</b><br/><b>1) 交付時</b><br/>(1)包装袋を開封せず交付すること。<br/>(2)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。<br/><b>2) 貼付部位</b><br/>(1)本剤は前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部以外に貼付しないこと。（膝や腰部に貼付した場合、十分な血中濃度が得られないおそれがある。）<br/>(2)体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を</p> | <p><b>9. 適用上の注意</b><br/>CCDS 及び他のオピオイド系経皮吸収型持続性疼痛治療剤の記載に準拠して設定した。<br/><br/>海外の臨床試験結果から、膝蓋骨の真上に貼付した場合のバイオアベイラビリティは、上背部に貼付した場合に比べて低値であったこと、また腰部に貼付した場合の薬物動態に関するデータは得られていないことから、本剤の適応となる変形性関節症や慢性腰痛患者が疼痛発現部位である膝や腰部に貼付しないよう注意喚</p> |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。</p> <p>(3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。</p> <p>(4) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。血中濃度が上昇するおそれがあるため、同じ部位に貼付する場合は、3 週間以上の間隔をあけること。</p> <p>(5) 活動性皮膚疾患や創傷面等がみられる部位は避けて貼付すること。</p> <p><b>3) 貼付時</b></p> <p>(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。</p> <p>(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。</p> <p>(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついた本剤は使用しないこと。</p> <p>(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。</p> <p>(5) 貼付後、約 30 秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。</p> <p><b>4) 貼付期間中</b></p> <p>(1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけるか、又は皮膚用テープ等で剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて7日間貼付すること。またその場合は、現在の貼付部位とは異なる部位に貼付すること。</p> <p>(2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。</p> <p><b>10. その他の注意</b></p> <p>MRI（核磁気共鳴画像法）による検査を実施する場合は前もって本剤を除去すること。〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕</p> | <p>起した。</p> <p>《用法及び用量に関連する使用上の注意》</p> <p>2. 貼付方法の項参照</p> <p>本剤は手で破れる包装材料を使用しています。また内袋には切り込みが入っており、開封にハサミは不要です。ハサミを用いた場合、テープ自体を切ってしまうおそれがあるため、注意喚起しました。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>本剤の組成中に導電性物質であるアルミニウムアセチルアセトナートを含んでおり、また海外において MRI 検査中に「適用部位熱傷」を発現したとの自発報告が1例あることから、「その他の注意」で注意喚起することとした。</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**ノルspan®テープ 5, 10, 20 mg**  
**(ブプレノルフィン)**

**第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.9 一般的名称に係る文書**

**ムンディファーマ株式会社**

**略号一覧**

| 略号  | 略していない名称（英語）                      | 略していない名称（日本語） |
|-----|-----------------------------------|---------------|
| INN | International Nonproprietary Name | 国際一般名         |
| JAN | Japanese Accepted Names           | 日本医薬品一般名      |

## 目次

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1.9 一般的名称に係る文書 ..... | 4 |
|----------------------|---|

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 INN

英名 buprenorphine

日本名 ブプレノルフィン

化学名 21-cyclopropyl-7  $\alpha$  -[(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-*endo*-ethano-6,7,8,14-tetrahydrooripvine

Rec.(Recommended) INN List 13

(No. 10, Vol. 27, Reprinted from WHO Chronicle 1973): WHO Drug Information に収載されている。

### 1.9.2 JAN

英名 Buprenorphine

日本名 ブプレノルフィン

化学名 (2*S*)-2-[(5*R*,6*R*,7*R*,14*S*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3-hydroxy-6-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl]-3,3-dimethylbutan-2-ol

(2*S*)-2-[(5*R*,6*R*,7*R*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-6,14-エタノモルフィナン-7-イル]-3,3-ジメチルブタン-2-オール

平成 20 年 4 月 8 日付薬食審査発第 0408001 号

(厚生労働省医薬食品審査管理課長通知) により通知された。

## **ノルspan®テープ 5, 10, 20 mg**

**(ブプレノルフィン)**

### **第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

#### **1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

**ムンディファーマ株式会社**

**略号一覧**

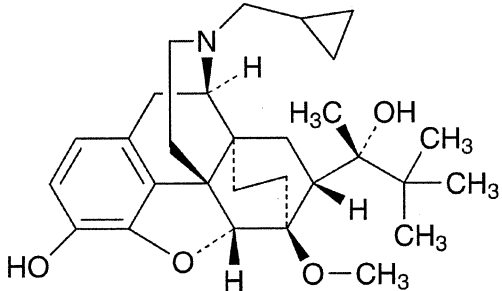
| 略号               | 略していない名称（英語）                     | 略していない名称（日本語）             |
|------------------|----------------------------------|---------------------------|
| A/G              | Albumin/Globulin Ratio           | アルブミン／グロブリン比              |
| BTDS             | Buprenorphine Transdermal System | ブプレノルフィン経皮吸収製剤            |
| GGT              | $\gamma$ -glutamyltranspeptidase | $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ |
| LD <sub>50</sub> | 50% Lethal Dose                  | 50%致死量                    |
| Pty Ltd          | Proprietary Limited              | 株式会社                      |

## 目次

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| <b>1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....</b> | <b>4</b> |
|-------------------------------------|----------|



## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 化学名・別名                       | (2 <i>S</i> )-2-[(5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,14 <i>S</i> )-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-6,14-エタノモルフィナン-7-イル]-3,3-ジメチルブタン-2-オール (別名 ブプレノルフィン) 及びその製剤                                                                                                                                     |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
| 構造式                          |                                                                                                                                                                                                                            |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
| 効能・効果                        | <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・変形性関節症</li> <li>・腰痛症</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
| 用法・用量                        | <p>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。</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                            |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
| 劇薬等の指定                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
| 市販名および有効成分・分量                | <p>原体： ブプレノルフィン</p> <p>製剤：</p> <table border="0"> <tr> <td>ノルスパン<sup>®</sup>テープ 5 mg</td> <td>(1 枚中ブプレノルフィンを 5 mg 含有)</td> </tr> <tr> <td>ノルスパン<sup>®</sup>テープ 10 mg</td> <td>(1 枚中ブプレノルフィンを 10 mg 含有)</td> </tr> <tr> <td>ノルスパン<sup>®</sup>テープ 20 mg</td> <td>(1 枚中ブプレノルフィンを 20 mg 含有)</td> </tr> </table> | ノルスパン <sup>®</sup> テープ 5 mg | (1 枚中ブプレノルフィンを 5 mg 含有) | ノルスパン <sup>®</sup> テープ 10 mg | (1 枚中ブプレノルフィンを 10 mg 含有) | ノルスパン <sup>®</sup> テープ 20 mg | (1 枚中ブプレノルフィンを 20 mg 含有) |
| ノルスパン <sup>®</sup> テープ 5 mg  | (1 枚中ブプレノルフィンを 5 mg 含有)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
| ノルスパン <sup>®</sup> テープ 10 mg | (1 枚中ブプレノルフィンを 10 mg 含有)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                         |                              |                          |                              |                          |
| ノルスパン <sup>®</sup> テープ 20 mg | (1 枚中ブプレノルフィンを 20 mg 含有)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                         |                              |                          |                              |                          |

## 毒性

## 単回投与試験

| 動物種 | 投与経路 | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-----|------|--------------------------|
| マウス | 経口   | 260～800                  |
| ラット | 経口   | >1000                    |
| マウス | 皮下   | >1000                    |
| ラット | 皮下   | >1000                    |
| マウス | 腹腔内  | 90                       |
| ラット | 腹腔内  | 197                      |
| マウス | 静脈内  | 24～72                    |
| ラット | 静脈内  | 31～62                    |
| イヌ  | 静脈内  | 79                       |
| マウス | 筋肉内  | >600                     |
| ラット | 筋肉内  | >600                     |

## 反復投与試験

| 動物種      | 投与期間 | 投与経路                    | 投与量<br>(mg/kg/日)                                                    | 無毒性量<br>(mg/kg/日)                            | 主な所見（カッコ内は所見が見られた投与量）                                                                                                                                                |
|----------|------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD-1マウス  | 28日間 | 経皮<br>(皮膚塗布)            | 0, 80, 240, 800                                                     | 800                                          | 投薬に関連した所見なし。                                                                                                                                                         |
| FVB/Nマウス | 28日間 | 経皮<br>(皮膚塗布)            | 0, 18.75, 37.5, 150, 600                                            | 600                                          | 死亡なし。<br>投与部位に落屑（150, 600）および摂餌量の軽微減少（雄の18.75, 150, 600）。                                                                                                            |
| CD-1マウス  | 3ヵ月間 | 経皮<br>(皮膚塗布)            | 0, 80, 240, 800                                                     | 800                                          | 死亡なし。<br>尾のこわばり（雄の240, 800；雌の全投薬群）；<br>活動性の亢進（雄の800；雌の80および800），<br>刺激に対する過敏反応（雌の800）；<br>尿による汚れおよび毛並みの悪化（雄の全投薬群）；<br>摂餌量の減少（雌の240, 800）；<br>飲水量の一過性の減少（雄の240, 800）。 |
| SDラット    | 3ヵ月間 | 経皮<br>(皮膚塗布<br>およびBTDS) | 0, 5, 10, 20mg/ラット/日<br>(BTDS)；<br>0, 0.5, 1.5, 5mg/ラット/日<br>(皮膚塗布) | 20mg/ラット/日<br>(BTDS)，<br>5mg/ラット/日<br>(皮膚塗布) | BTDS群では投薬に関連する所見なし。<br>皮膚塗布群では投与1週目に摂餌量の減少（雌雄の1.5, 5.0）。                                                                                                             |

| 毒性<br>(つづき) | 動物種                 | 投与期間 | 投与経路         | 投与量<br>(mg/kg/日)    | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 主な所見 (カッコ内は所見が見られた投与量)                                                                                                                                                        |
|-------------|---------------------|------|--------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | ニュージーランド<br>ホワイトウサギ | 28日間 | 経皮<br>(BTDS) | 0, 5, 30, 60mg/ウサギ  | 5mg/ウサギ<br>(約2)   | 死亡なし。<br>糞便量の一過性の減少, 体重増加量, 摂餌量の軽微な減少<br>(30, 60 mg/ウサギ);<br>投与部位の皮膚に皮膚刺激性<br>(プラセボ群を含めて用量依存性あり);<br>中等度の慢性皮膚炎, 極軽微な表皮肥厚および極軽微から<br>軽度な角質増殖 (全群)。                             |
|             | ビーグル犬               | 28日間 | 経皮<br>(BTDS) | 0, 30, 60, 120mg/イヌ | 120mg/イヌ<br>(約12) | 死亡なし。<br>活動性の低下 (雌の30, 雌雄の60および120);<br>糞便量の減少/無便, 摂餌量の減少 (全投薬群);<br>軽微から中等度の皮膚刺激性 (プラセボおよび全投薬群);<br>投与部位に極軽微から軽度な表皮肥厚および角質増殖<br>(プラセボおよび全投薬群)。                               |
|             | ビーグル犬               | 3ヵ月間 | 経皮<br>(BTDS) | 0, 10, 35, 120mg/イヌ | 120mg/イヌ<br>(約12) | 死亡なし。<br>投与1週目に一過性の糞便量の減少/無便 (35, 120);<br>体重低下/体重増加量の減少および摂餌量の一過性の減少 (全<br>投薬群);<br>パッチの貼付部位に軽微な皮膚刺激性, 極軽微から中等度の<br>表皮肥厚, 極軽微から軽度な急性または慢性皮膚炎,<br>不全角化および慢性毛包炎 (プラセボを含む全処置群)。 |
|             | Hanford<br>ミニブタ     | 28日間 | 経皮 (BTDS)    | 8                   | 8                 | 死亡なし。6例中1例で体重低下。軽微な皮膚刺激性。                                                                                                                                                     |
|             | Hanford<br>ミニブタ     | 3ヵ月間 | 経皮<br>(BTDS) | 0, 0.8, 4, 8        | 8                 | 死亡なし。<br>活動性の低下 (雄2例), 体重増加量の減少 (8);<br>軽微な皮膚刺激性 (プラセボを含む全処置群);<br>総蛋白およびグロブリンの増加, A/G比の減少 (雄の8);<br>極軽微から軽度な不全角化, 慢性皮膚炎, 表皮角質層に<br>極軽微から中等度の微小膿瘍 (プラセボを含む全処置群)。              |
|             | CD-1マウス             | 31週間 | 経皮<br>(皮膚塗布) | 0, 80, 240, 800     | 記載なし              | 死亡, 尿による汚れ, 膀胱の膨満 (全投薬群)。                                                                                                                                                     |

| 毒性<br>(つづき) | 動物種                 | 投与期間 | 投与経路         | 投与量<br>(mg/kg/日)    | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 主な所見 (カッコ内は所見が見られた投与量)                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|---------------------|------|--------------|---------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | SDラット               | 6ヵ月間 | 経皮<br>(皮膚塗布) | 0, 20, 60, 200      | 60                | 投薬に関連した死亡なし。<br>自傷, 毛並みの悪化, ケージ/受け皿を噛む, 尿による汚れ,<br>鼻の周囲に黒色物質の付着, 糞便量の減少, 眼の蒼白化,<br>投与後の活動性の亢進/低下, 体重/体重増加量の減少,<br>摂餌量の減少 (1群以上)。<br>飲水量の減少 (雄の全投薬群; 雌の60, 200),<br>GGTの増加 (雄の200), 副腎重量の増加 (雄の60, 200および<br>雌の200)<br>および胆管で可逆的な過形成 (雄の200)。 |
|             | ニュージーランド<br>ホワイトウサギ | 6ヵ月間 | 経皮<br>(BTDS) | 0, 5, 30, 60mg/ウサギ  | 60mg/ウサギ<br>(約30) | 死亡なし。<br>糞便量 (60) および摂餌量 (30, 60) の一過性の減少;<br>軽微な皮膚刺激性 (プラセボを含む全処置群);<br>雌で扁平上皮細胞の非常に軽微な肥厚化および小型の<br>慢性炎症細胞のわずかな増加 (プラセボを含む全処置群)。                                                                                                            |
|             | ビーグル犬               | 6ヵ月間 | 経皮<br>(BTDS) | 0, 10, 35, 120mg/イヌ | 120mg/イヌ<br>(約12) | 死亡なし。<br>低発生率での一過性の糞便量の減少/無便;<br>摂餌量および体重の一過性の減少;<br>投与部位に皮膚刺激性および皮膚の変化<br>(プラセボを含む全処置群);<br>軽微な徐脈 (投与1, 2, 4, 22日目は35および120,<br>88日目は120のみ), ただし心毒性の兆候なし。                                                                                   |
|             | Hanford<br>ミニプタ     | 6ヵ月間 | 経皮<br>(BTDS) | 0, 0.8, 4, 8        | 4                 | 投薬に関連した死亡なし。<br>散発的に活動性の低下 (雄の4, 雌雄の8);<br>体重/体重増加量の減少, 軽微から中等度の皮膚刺激性,<br>投与部位に極軽微から軽度または中等度の組織学的変化<br>(角質層の不全角化, 微小膿疱の形成, ケラチンの退色)<br>(プラセボを含む全処置群)。                                                                                        |

|                         |                      |     |
|-------------------------|----------------------|-----|
| 副作用                     | 副作用発現率 726/802=90.5% |     |
|                         | 副作用の種類               | 件数  |
|                         | 悪心                   | 745 |
|                         | 嘔吐                   | 354 |
|                         | 便秘                   | 280 |
|                         | 傾眠                   | 295 |
|                         | 適用部位そう痒感             | 267 |
|                         | 浮動性めまい               | 180 |
|                         | 適用部位紅斑               | 115 |
|                         | 頭痛                   | 129 |
| 等                       |                      |     |
| 臨床検査異常発現率 121/802=15.1% |                      |     |
|                         | 臨床検査異常の種類            | 件数  |
|                         | 体重減少                 | 46  |
|                         | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加   | 12  |
|                         | リンパ球数減少              | 10  |
|                         | 心電図 QT 延長            | 9   |
|                         | 血中尿酸増加               | 8   |
| 等                       |                      |     |
| 会社                      | ムンディファーマ株式会社：輸入・製造販売 |     |

**ノルspan®テープ 5, 10, 20 mg**  
**(ブプレノルフィン)**

**第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.12 添付資料一覧**

**ムンディファーマ株式会社**

**略号一覧**

| 略号   | 略していない名称（英語）                  | 略していない名称（日本語） |
|------|-------------------------------|---------------|
| AUS  | Australia                     | オーストラリア       |
| ISS  | Integrated Summary of Safety  | 総合安全概要        |
| PUSR | Periodic Safety Update Report | 定期的安全性最新報告    |
| UK   | United Kingdom                | イギリス          |
| USA  | United States of America      | アメリカ合衆国       |

## 目次

## 1.12 添付文書一覧

|            |    |
|------------|----|
| 第 3 部..... | 4  |
| 第 4 部..... | 9  |
| 第 5 部..... | 17 |



**第 3 部 品質に関する文書****3.2.S 原薬**

| 資料番号 | 資料の表題 | 実施場所 | 資料の種類<br>評価／参考 |
|------|-------|------|----------------|
|------|-------|------|----------------|

原薬ブプレノルフィンの情報は、MF 登録番号 222MF10117（平成 22 年 4 月 1 日 第 回登録）による。

**3.2.S.2 製造**

|           |                                  |                               |      |
|-----------|----------------------------------|-------------------------------|------|
| 3.2.S.2.1 | Manufacturer(s) Name and Address | Tasmanian Alkaloids Pty. Ltd. | 評価資料 |
|-----------|----------------------------------|-------------------------------|------|

**3.2.S.4 原薬の管理**

|           |               |                               |      |
|-----------|---------------|-------------------------------|------|
| 3.2.S.4.1 | Specification | Tasmanian Alkaloids Pty. Ltd. | 評価資料 |
|-----------|---------------|-------------------------------|------|

|           |                   |                               |      |
|-----------|-------------------|-------------------------------|------|
| 3.2.S.4.1 | Analytical Method | Tasmanian Alkaloids Pty. Ltd. | 評価資料 |
|-----------|-------------------|-------------------------------|------|

**3.2.S.7 安定性**

|           |                                                  |                               |      |
|-----------|--------------------------------------------------|-------------------------------|------|
| 3.2.S.7.1 | Re-Test Period and Storage Conditions (Labeling) | Tasmanian Alkaloids Pty. Ltd. | 評価資料 |
|-----------|--------------------------------------------------|-------------------------------|------|

## 第3部 品質に関する文書

## 3.2.P 製剤

| 資料番号                                                                                                                            | 資料の表題                                                     | 施設名                        | 資料の種類<br>評価／参考 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|
| 3.2.P.1 製剤及び処方                                                                                                                  |                                                           |                            |                |
| 3.2.P.1                                                                                                                         | Description and Composition of the Drug Product 5 mg      | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.1                                                                                                                         | Description and Composition of the Drug Product 10 mg     | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.1                                                                                                                         | Description and Composition of the Drug Product 20 mg     | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯                                                                                                                 |                                                           |                            |                |
| 3.2.P.2                                                                                                                         | Pharmaceutical Development                                | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.3 製造                                                                                                                      |                                                           |                            |                |
| 3.2.P.3.1                                                                                                                       | Manufacturer                                              | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.3.2                                                                                                                       | Batch Formula                                             | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.3.3                                                                                                                       | Description of Manufacturing Process and Process Controls | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.3.4                                                                                                                       | Control of Critical Steps and Intermediates               | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.3.5                                                                                                                       | Process Validation and/or Evaluation                      | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4 添加剤の管理                                                                                                                  |                                                           |                            |                |
| 3.2.P.4                                                                                                                         | Overview Over the Excipients                              | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.1                                                                                                                       | Specifications (Levulinic acid)                           | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.2                                                                                                                       | Analytical Procedures (Levulinic acid)                    | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.3                                                                                                                       | Validation of Analytical Procedures (Levulinic acid)      | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.4                                                                                                                       | Justification of Specifications (Levulinic acid)          | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.5                                                                                                                       | Excipients of Human or Animal Origin (Levulinic acid)     | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.6                                                                                                                       | Novel Excipients (Levulinic acid)                         | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 新添加物アクリル酸 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 (DURO-TAK 387-2051/87-2051) の情報は、MF 登録番号 220MF20002 (平成 22 年 9 月 7 日 第■回登録) による。 |                                                           |                            |                |
| 3.2.P.4.1                                                                                                                       | Specifications (DURO-TAK 387-2051)                        | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.2                                                                                                                       | Analytical Procedures (DURO-TAK 387-2051)                 | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.3                                                                                                                       | Validation of Analytical Procedures (DURO-TAK 387-2051)   | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.4                                                                                                                       | Justification of Specifications (DURO-TAK 387-2051)       | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.5                                                                                                                       | Excipients of Human or Animal Origin (DURO-TAK 387-2051)  | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.6                                                                                                                       | Novel Excipients (DURO-TAK 387-2051)                      | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 新添加物アクリル酸 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 (DURO-TAK 387-2054/87-2054) の情報は、MF 登録番号 220MF20003 (平成 22 年 9 月 7 日 第■回登録) による。 |                                                           |                            |                |

| 資料番号      | 資料の表題                                                                              | 施設名                        | 資料の種類<br>評価／参考 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|
| 3.2.P.4.1 | Specifications (DURO-TAK 387-2054)                                                 | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures (DURO-TAK 387-2054)                                          | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures (DURO-TAK 387-2054)                            | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications (DURO-TAK 387-2054)                                | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin (DURO-TAK 387-2054)                           | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients (DURO-TAK 387-2054)                                               | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.1 | Specifications (Aluminum Acetylacetonate)                                          | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures (Aluminum Acetylacetonate)                                   | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures (Aluminum Acetylacetonate)                     | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications (Aluminum Acetylacetonate)                         | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin (Aluminum Acetylacetonate)                    | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients (Aluminum Acetylacetonate)                                        | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.1 | Specifications (PET(Polyethylene terephthalate) web)                               | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures (PET (Polyethylene terephthalate) web)                       | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures (PET(Polyethylene terephthalate) web)          | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications (PET(Polyethylene terephthalate) web)              | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin (PET(Polyethylene terephthalate) web)         | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients (PET(Polyethylene terephthalate) web)                             | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.1 | Specifications (PET(Polyethylene terephthalate) film 23µm)                         | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures (PET(Polyethylene terephthalate) film 23µm)                  | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures (PET(Polyethylene terephthalate) film 23µm)    | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications (Polyethylene terephthalate film 23µm)             | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin (PET(Polyethylene terephthalate) film 23µm)   | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients (PET(Polyethylene terephthalate) film 23µm)                       | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.1 | Specifications (PET (Polyethylene terephthalate) foil 100µm)                       | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures (PET (Polyethylene terephthalate) foil 100µm)                | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures (PET (Polyethylene terephthalate) foil 100µm)  | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications (PET (Polyethylene terephthalate) foil 100µm)      | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin (PET (Polyethylene terephthalate) foil 100µm) | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients (PET (Polyethylene terephthalate) foil 100µm)                     | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |

| 資料番号              | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 施設名                        | 資料の種類<br>評価／参考 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|
| 3.2.P.5 製剤の管理     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                |
| 3.2.P.5.1         | Specification(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.2         | Analytical Procedures                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.3         | Validation of Analytical Procedures                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.3         | Buprenorphine Transdermal Patch (BTDS) Additional Study on Intermediate Precision for Submission in Japan “ (Validation Protocol issued on January 20,2010, 04-230-00-1-00029-00)<br>“Buprenorphine Transdermal Patch (BTDS) Additional Study on Intermediate Precision for Submission in Japan” (Validation Report issued on March 8, 2010, 04-230-00-2-00029-00). | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.4         | Batch Analyses 5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.4         | Batch Analyses 10 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.4         | Batch Analyses 20 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.5         | Characterisation of Impurities                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.5.6         | Justification of Specifications                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                |
| 3.2.P.6           | Reference Standards or Materials                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                |
| 3.2.P.7           | Container Closure System                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.8 安定性       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                |
| 3.2.P.8.1         | Stability Summary and Conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.8.2         | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.P.8.3         | Stability Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.A その他         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                |
| 3.2.A.1           | Facilities and Equipment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.A.2           | Adventitious Agents Safety Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.A.3           | Novel Excipients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.A.3           | 「ノルスバンテープ 5 mg、同 10 mg、同 20 mg」の新添加物（レブリン酸）の追加資料                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.A.3.1         | Specifications (Levulinic acid)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.A.3.2         | Analytical Procedures (Levulinic acid)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |
| 3.2.A.3.3         | Validation of Analytical Procedures (Levulinic acid)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | LohmannTherapie-Systeme AG | 評価資料           |

| 資料番号                                                                                                                            | 資料の表題                                                                 | 施設名                                                      | 資料の種類<br>評価／参考 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------|
| 3.2.A.3.4                                                                                                                       | Justification of Specifications (Levulinic acid)                      | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.5                                                                                                                       | Excipients of Human or Animal Origin (Levulinic acid)                 | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.6                                                                                                                       | Novel Excipients (Levulinic acid)                                     | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 新添加物アクリル酸 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 (DURO-TAK 387-2051/87-2051) の情報は、MF 登録番号 220MF20002 (平成 22 年 9 月 7 日 第■回登録) による。 |                                                                       |                                                          |                |
| 3.2.A.3.6                                                                                                                       | Novel Excipients (DURO-TAK 387-2051)                                  | National Adhesives – A Division<br>of Henkel Corporation | 評価資料           |
| 新添加物アクリル酸 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 (DURO-TAK 387-2054/87-2054) の情報は、MF 登録番号 220MF20003 (平成 22 年 9 月 7 日 第■回登録) による。 |                                                                       |                                                          |                |
| 3.2.A.3.6                                                                                                                       | Novel Excipients (DURO-TAK 387-2054)                                  | National Adhesives – A Division<br>of Henkel Corporation | 評価資料           |
| 3.2.A.3                                                                                                                         | 「ノルスパンテープ 5 mg、同 10 mg、同 20 mg」の<br>新添加物 (アルミニウムアセチルアセトナート) の<br>追加資料 | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.1                                                                                                                       | Specifications (Aluminum Acetylacetonate)                             | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.2                                                                                                                       | Analytical Procedures (Aluminum Acetylacetonate)                      | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.3                                                                                                                       | Validation of Analytical Procedures (Aluminum<br>Acetylacetonate)     | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.4                                                                                                                       | Justification of Specifications (Aluminum<br>Acetylacetonate)         | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.5                                                                                                                       | Excipients of Human or Animal Origin (Aluminum<br>Acetylacetonate)    | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.A.3.6                                                                                                                       | Novel Excipients (Aluminum Acetylacetonate)                           | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |
| 3.2.R                                                                                                                           | 生物起源の原材料に関する情報                                                        | LohmannTherapie-Systeme AG                               | 評価資料           |

## 第 4 部 非臨床試験報告書

### 4.2.1 薬理試験

| 資料<br>番号             | 試験<br>番号              | 資料の表題                                                                                                                                                                | 実施場所                          | 実施期間                  |    |
|----------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----|
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験    |                       |                                                                                                                                                                      |                               |                       |    |
| 4.2.1.1.<br>1        | BUP-P-<br>007         | <i>In vitro</i> Opioid Receptor Binding and Functional Properties of Buprenorphine, Buprenorphine-3-glucuronide, Norbuprenorphine and Norbuprenorphine-3-glucuronide | Purdue Pharma<br>L.P. NJ, USA | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.1.1.<br>2        | BUPPR<br>03-<br>189:1 | <i>In Vitro</i> Characterization of Buprenorphine and Morphine at the Human Mu, Kappa, Delta and ORL-1 Opioid Receptors                                              | Purdue Pharma<br>L.P. NJ, USA | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験      |                       |                                                                                                                                                                      |                               |                       |    |
| 該当資料なし               |                       |                                                                                                                                                                      |                               |                       |    |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験      |                       |                                                                                                                                                                      |                               |                       |    |
| 4.2.1.3.<br>1        | DSE-<br>239           | Effects of Nalmefene on buprenorphine-induced respiratory depression in rats                                                                                         | ■■■■■■■■■■<br>■■■■■■■■■■, USA | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 |                       |                                                                                                                                                                      |                               |                       |    |
| 該当資料なし               |                       |                                                                                                                                                                      |                               |                       |    |

## 第 4 部 非臨床試験報告書

## 4.2.2 薬物動態試験

| 資料<br>番号                  | 試験<br>番号                     | 資料の表題                                                                                                                                                                                  | 実施場所                          | 実施期間                  |    |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----|
| 4.2.2.1 分析法およびバリデーション報告書  |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 該当資料なし                    |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 4.2.2.2 吸収                |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 4.2.2.2.1                 | BUPPP<br>01-<br>177:0        | Single Dose Pharmacokinetics of Buprenorphine following Skin Painting and Dermal Patch Application in Sprague Dawley Rats                                                              | Purdue Pharma<br>L.P. NY, USA | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.2.2                 | PKDM<br>BUP<br>NDSE<br>-438  | Toxicokinetic Aspect of, "A Comparative Dermal Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with Buprenorphine Patches Applied at One, Two or Three Day Intervals"                         | ■■■■, USA                     | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.2.3                 | PKDM<br>BP-D<br>SE-34<br>2:0 | A Preliminary Dose Range-finding Dermal Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with Buprenorphine Patches                                                                            | ■■■■, USA                     | 19■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.2.4                 | DSE<br>-243-<br>GLP          | Evaluation of the Effects of Bath Immersion on Plasma Buprenorphine Levels in Mini-Swine                                                                                               | ■■■■, USA                     | 19■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.3 分布                |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 4.2.2.3.1                 | BUPPR<br>03-<br>177:1        | Mass Balance, Tissue Distribution, and Metabolic Profile of <sup>3</sup> H-Buprenorphine after Intravenous Administration to Mice                                                      | ■■■■, USA                     | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.3.2                 | BUPD<br>R04-11<br>1:1        | <i>In Vitro</i> Protein Binding of [ <sup>3</sup> H]-Buprenorphine Using Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Plasma                                                              | Purdue Pharma<br>L.P. NY, USA | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.4 代謝                |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 4.2.2.4.1                 | PKDM<br>-BUP-<br>DM001       | <i>In Vitro</i> Metabolism of Buprenorphine by Rat Liver and Skin Subcellular Fractions                                                                                                | Purdue Pharma<br>L.P. NY, USA | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.4.2                 | PKDM<br>-BUP-<br>DM002       | <i>In Vitro</i> Metabolism and Drug Interaction of Buprenorphine following its Incubation with Human Liver Microsomes Recombinant Human Cytochrome P450 Isoforms and Human Hepatocytes | Purdue Pharma<br>L.P. NY, USA | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 4.2.2.5 排泄                |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 該当資料なし                    |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） |                              |                                                                                                                                                                                        |                               |                       |    |
| 4.2.2.6.1                 | DS<br>-BUP-<br>001           | Effect of Ketoconazole on Buprenorphine Metabolism in Human Hepatocytes and Human Liver Microsomes                                                                                     | Purdue Pharma<br>L.P. NY, USA | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |

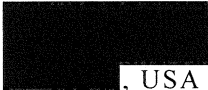
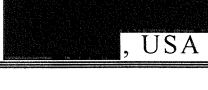
| 資料<br>番号              | 試験<br>番号           | 資料の表題                                                                                             | 実施場所                          | 実施期間                  | 評価 |
|-----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----|
| 4.2.2.6.<br>2         | DS<br>-BUP-<br>002 | Buprenorphine Metabolism and Drug<br>Interactions in Human Hepatocytes and<br>Recombinant Enzymes | Purdue Pharma<br>L.P. NY, USA | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ |    |
| 4.2.2.7    その他の薬物動態試験 |                    |                                                                                                   |                               |                       |    |
| 該当資料なし                |                    |                                                                                                   |                               |                       |    |



## 第 4 部 非臨床試験報告書

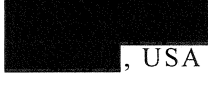
## 4.2.3 毒性試験

| 資料<br>番号         | 試験<br>番号     | 資料の表題                                                                                                                                                        | 実施場所            | 実施期間                              |    |
|------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----|
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 |              |                                                                                                                                                              |                 |                                   |    |
| 4.2.3.1.1        | DSE-107      | A Preliminary Single Application Dermal Toxicity Study in Rats, Rabbits, and Dogs with Buprenorphine Patches                                                 | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 参考 |
| 4.2.3.1.2        | DSE-185      | A Preliminary Single Application Dermal Toxicity Study in Hanford Minipigs with Buprenorphine Patches                                                        | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 参考 |
| 4.2.3.1.3        | DSE-179      | A Preliminary Single Application Dermal Toxicity Study in SPF Yorkshire Pigs with Buprenorphine Patches                                                      | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 参考 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 |              |                                                                                                                                                              |                 |                                   |    |
| 4.2.3.2.1        | NDSE-586-GLP | 28-Day Dose Range-finding Dermal Toxicity and Toxicokinetic Study with Buprenorphine Base in CD-1 Mice                                                       | [REDACTED], USA | 20[REDACTED]<br>~<br>20[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.2        | BUP-P-011    | Buprenorphine: 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in FVB/N Mice                                                                                      | [REDACTED], USA | 20[REDACTED]<br>~<br>20[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.3        | NDSE-606-GLP | A Three-Month Dermal Toxicity Study with Buprenorphine Base in CD-1 Mice                                                                                     | [REDACTED], USA | 20[REDACTED]<br>~<br>20[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.4        | NDSE-530     | A Preliminary 14-Day Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with Buprenorphine Base using the Dermal (Skin Painting) Route of Administration | [REDACTED], USA | 20[REDACTED]<br>~<br>20[REDACTED] | 参考 |
| 4.2.3.2.5        | NDSE-581-GLP | A Three-Month Carcinogenicity Range-Finding Study with Buprenorphine Patches and Buprenorphine Base in Rats                                                  | [REDACTED], USA | 20[REDACTED]<br>~<br>20[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.6        | NDSE-598-GLP | A Six-Month Dermal (Skin Painting) Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period with Buprenorphine Base                                              | [REDACTED], USA | 20[REDACTED]<br>~<br>20[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.7        | DSE-258-GLP  | A 7-Day Dermal Toxicokinetic Study in Rabbits with Buprenorphine Patches                                                                                     | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.8        | DSE-168-GLP  | A 28-Day Dermal Toxicity Study in Rabbits with Buprenorphine Patches                                                                                         | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.9        | DSE-304-GLP  | A 6-Month Dermal Toxicity Study in Rabbits with Buprenorphine Patches                                                                                        | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.10       | DSE-169-GLP  | A 28-Day Dermal Toxicity Study in Dogs with Buprenorphine Patches                                                                                            | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.11       | DSE-213-GLP  | A 3-Month Dermal Toxicity Study in Dogs with Buprenorphine Patches                                                                                           | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>19[REDACTED] | 評価 |
| 4.2.3.2.12       | DSE-214-GLP  | A 6-Month Dermal Toxicity Study in Dogs with Buprenorphine Patches                                                                                           | [REDACTED], USA | 19[REDACTED]<br>~<br>20[REDACTED] | 評価 |

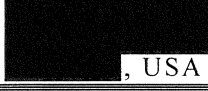
| 資料<br>番号       | 試験<br>番号            | 資料の表題                                                                                               | 実施場所                                                                                     | 実施期間                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.3.2.<br>13 | DSE-<br>210         | A Preliminary Dose Range-finding Toxicity Study in Male Hanford Minipigs with Buprenorphine Patches |  , USA | 19 <br>~<br>19  | 参考 |
| 4.2.3.2.<br>14 | DSE<br>-251-<br>GLP | A 28-day Dermal Toxicity Study in Hanford Minipigs with Buprenorphine Patches                       |  , USA | 19 <br>~<br>19  | 評価 |
| 4.2.3.2.<br>15 | DSE<br>-211-<br>GLP | A 3-Month Dermal Toxicity Study in Hanford Minipigs with Buprenorphine Patches                      |  , USA | 19 <br>~<br>19  | 評価 |
| 4.2.3.2.<br>16 | DSE<br>-212-<br>GLP | A 6-Month Dermal Toxicity Study in Hanford Minipigs with Buprenorphine Patches                      |  , USA | 19 <br>~<br>20  | 評価 |

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

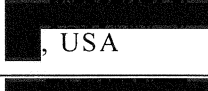
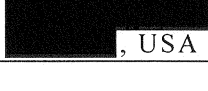
|                 |                     |                                                                                                                                                                      |                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.3.3.<br>1.1 | DSE<br>-232-<br>GLP | Mutagenicity Test with Buprenorphine Hydrochloride in the <i>Salmonella Escherichia Coli</i> / Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay  |  , USA   | 19 <br>~<br>19      | 評価 |
| 4.2.3.3.<br>1.2 | DSE<br>-233-<br>GLP | L5178Y TK +/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with Buprenorphine Hydrochloride with a Confirmatory Assay                                                       |  , USA  | 19 <br>~<br>19    | 評価 |
| 4.2.3.3.<br>1.3 | DSE<br>-234-<br>GLP | Mutagenicity Test on Buprenorphine Hydrochloride in a Chromosome Aberrations Study in Human Whole Blood Lymphocytes with a Confirmatory Assay with Multiple Harvests |  , USA | 19 <br>~<br>19  | 評価 |

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

|                 |                     |                                                                                          |                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.3.3.<br>2.1 | DSE<br>-235-<br>GLP | Mutagenicity Test on Buprenorphine Hydrochloride in the In Vivo Mouse Micronucleus Assay |  , USA | 19 <br>~<br>19  | 評価 |
|-----------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## 4.2.3.4 がん原性試験

## 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

|                 |                  |                                                                                                                                                         |                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.3.4.<br>1.1 | BUP<br>-P-012    | Buprenorphine: 26-Week Dermal Carcinogenicity Study in Hemizygous Tg.AC Mice                                                                            |  , USA | 20 <br>~<br>20  | 評価 |
| 4.2.3.4.<br>1.2 | BUP<br>-N-004    | Buprenorphine Base: A Two Year Dermal (Skin Painting) Carcinogenicity Study in Rats                                                                     |  , USA | 20 <br>~<br>20  | 評価 |
| 4.2.3.4.<br>1.3 | Bunton<br>et al. | Assessment of the Tumor Response in: Buprenorphine: A Two-Year Dermal (Skin Painting) Carcinogenicity in Rats (Purdue Pharma, L.P. Study No. BUP-N-004) | —                                                                                          | —                                                                                                                                                                                         | 評価 |

## 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

## 4.2.3.4.3 その他の試験

| 資料<br>番号                              | 試験<br>番号     | 資料の表題                                                                                                                                                                                           | 実施場所            | 実施期間                          |    |
|---------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|----|
| 該当資料なし                                |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験                      |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 4.2.3.5.1 受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験      |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 4.2.3.5.1.1                           | DSE-390      | A Dose Range-finding Developmental/Reproductive Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with Topically Applied Buprenorphine Patches and Subcutaneously Administered Buprenorphine HCl         | ■■■■■■■■■■, USA | 19■■■■■■■■<br>~<br>20■■■■■■■■ | 参考 |
| 4.2.3.5.1.2                           | NDSE-554-GLP | A Fertility and Early Embryonic Development (Segment I) Study in Rats with Topically Applied Buprenorphine Patches                                                                              | ■■■■■■■■■■, USA | 20■■■■■■■■<br>~<br>20■■■■■■■■ | 評価 |
| 4.2.3.5.2 出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験 |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 4.2.3.5.2.1                           | DSE-418-GLP  | A Pre- and Postnatal Dose Range-Finding Study in Rats with Topically Applied Buprenorphine Patches and Subcutaneously Administered Buprenorphine HCL                                            | ■■■■■■■■■■, USA | 20■■■■■■■■<br>~<br>20■■■■■■■■ | 評価 |
| 4.2.3.5.2.2                           | NDSE-555-GLP | A Pre-and Postnatal Study in Rats with Topically Applied Buprenorphine Patches and Subcutaneously Administered Buprenorphine HCL                                                                | ■■■■■■■■■■, USA | 20■■■■■■■■<br>~<br>20■■■■■■■■ | 評価 |
| 4.2.3.5.3 胚・胎児発生に関する試験                |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 4.2.3.5.3.1                           | NDSE-527-GLP | A Developmental Toxicity Study in Rats with Topically Applied Buprenorphine Patches and Subcutaneously Administered Buprenorphine HCL                                                           | ■■■■■■■■■■, USA | 20■■■■■■■■<br>~<br>20■■■■■■■■ | 評価 |
| 4.2.3.5.3.2                           | DSE-395      | A Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in New Zealand White Rabbits with Topically Applied Buprenorphine Patches and Subcutaneously Administered Buprenorphine HCl | ■■■■■■■■■■, USA | 19■■■■■■■■<br>~<br>20■■■■■■■■ | 参考 |
| 4.2.3.5.3.3                           | NDSE-528-GLP | A Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits with Topically Applied Buprenorphine Patches and Subcutaneously Administered Buprenorphine HCL                                      | ■■■■■■■■■■, USA | 20■■■■■■■■<br>~<br>20■■■■■■■■ | 評価 |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験                   |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 該当資料なし                                |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験                       |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |
| 4.2.3.6.1                             | DSE-170-GLP  | A Primary Dermal Irritation Study in Rabbits with Buprenorphine Patches                                                                                                                         | ■■■■■■■■■■, USA | 19■■■■■■■■<br>~<br>19■■■■■■■■ | 評価 |
| 4.2.3.6.2                             | DSE-163-GLP  | A Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs with Buprenorphine Patches using a Modified Buehler Design                                                                                          | ■■■■■■■■■■, USA | 19■■■■■■■■<br>~<br>19■■■■■■■■ | 評価 |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験                      |              |                                                                                                                                                                                                 |                 |                               |    |

| 資料<br>番号                | 試験<br>番号            | 資料の表題                                                                                                            | 実施場所            | 実施期間                      |    |
|-------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|----|
| 4.2.3.7.1 抗原性試験         |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 該当資料なし                  |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験        |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 該当資料なし                  |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 該当資料なし                  |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 4.2.3.7.4 依存性試験         |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 該当資料なし                  |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験      |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 該当資料なし                  |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験      |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 該当資料なし                  |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 4.2.3.7.7 その他の試験        |                     |                                                                                                                  |                 |                           |    |
| 4.2.3.7.<br>7.1         | BUP<br>-N-<br>003   | Buprenorphine Base: A 31-Week Dermal (Skin Painting) Chronic Toxicity Study in Mice with a 4 Week Recovery Phase | ██████████, USA | 20██████<br>~<br>20██████ | 評価 |
| 4.2.3.7.<br>7.2         | DSE<br>-244-<br>GLP | A Single Dose Oral Administration (capsule) Safety Study in Beagle Dogs with Buprenorphine Patches               | ██████████, USA | 19██████<br>~<br>20██████ | 評価 |
| 4.2.3.7.<br>7.3         | DSE<br>-245-<br>GLP | A Single Dose Buccal Administration Safety Study in Beagle Dogs with a Buprenorphine Patch                       | ██████████, USA | 19██████<br>~<br>20██████ | 評価 |

## 第 4 部 非臨床試験報告書

### 4.3 参考文献

| 資料<br>番号 | 試験<br>番号                          | 資料の表題                                                                                                                                                          | 実施場所 | 実施期間 |        |
|----------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|--------|
| 4.3.1    | Hiyama<br>et al.,<br>1982         | 檜山隆司ら, 中枢性鎮痛薬<br>Buprenorphine の<br>鎮痛作用および麻薬拮抗作用. 日薬<br>理誌. 1982;79:147-62.                                                                                   | —    | —    | 参<br>考 |
| 4.3.2    | Christop<br>h et al.,<br>2005     | Christoph T, et al. Broad analgesic<br>profile of buprenorphine in rodent<br>models of acute and chronic pain. Eur J<br>Pharmacol. 2005;507:87-98.             | —    | —    | 参<br>考 |
| 4.3.3    | Iizuka et<br>al., 1981            | 飯塚宏美ら, Buprenorphine およびその<br>代謝産物 RX2007M の一般薬理作用.<br>実中研・前臨床研究報.<br>1981;7(3):279-321.                                                                       | —    | —    | 参<br>考 |
| 4.3.4    | Katchma<br>n et al.,<br>2002      | Katchman AN, et al. Influence of opioid<br>agonists on cardiac human<br>ether-a-go-go-related gene K(+)<br>currents. J Pharmacol Exp Ther.<br>2002;303:688-94. | —    | —    | 参<br>考 |
| 4.3.5    | Boachie-<br>Ansah et<br>al., 1989 | Boachie-Ansah G, et al. The<br>antiarrhythmic and cardiac<br>electrophysiological effects of<br>buprenorphine. Br J Pharmacol.<br>1989;97:801-8.               | —    | —    | 参<br>考 |
| 4.3.6    | Yanagita<br>et al.,<br>1981       | 柳田知司ら, アカゲザルにおける<br>Buprenorphine の薬物依存性試験. 実<br>中研・前臨床研究報. 1981;7(3):337-46.                                                                                  | —    | —    | 参<br>考 |
| 4.3.7    | —                                 | 医薬品医療機器総合機構との<br>がん原性試験に関する<br>対面助言の議事録                                                                                                                        | —    | —    | 参<br>考 |

**第 5 部 臨床試験報告書****5.2 臨床試験一覧表**

| 資料<br>番号 | 試験番号 | 資料の表題   | 実施場所 | 実施期間 |    |
|----------|------|---------|------|------|----|
| 5.2      | —    | 臨床試験一覧表 | —    | —    | 参考 |

## 第5部 臨床試験報告書

## 5.3 試験報告書及び関連情報

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

| 資料番号                                          | 試験番号                       | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                   | 実施場所 | 実施期間   |    |
|-----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|----|
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書                  |                            |                                                                                                                                                                                                                         |      |        |    |
| 5.3.1.1.1                                     | BP97-0501                  | A Randomized, Crossover, Pharmacokinetic Study to Characterize the Absolute Bioavailability of Buprenorphine TDS                                                                                                        | USA  | 19■■■■ | 評価 |
| 5.3.1.1.2                                     | BP97-0501 (Addendum)       |                                                                                                                                                                                                                         |      | 19■■■■ |    |
| 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書            |                            |                                                                                                                                                                                                                         |      |        |    |
| 該当資料なし                                        |                            |                                                                                                                                                                                                                         |      |        |    |
| 5.3.1.3 <i>In vitro-In vivo</i> の関連を検討した試験報告書 |                            |                                                                                                                                                                                                                         |      |        |    |
| 該当資料なし                                        |                            |                                                                                                                                                                                                                         |      |        |    |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書                    |                            |                                                                                                                                                                                                                         |      |        |    |
| 5.3.1.4.1                                     | BUPVR 03-039:1             | Validation Report of a Quantitative Method for the Determination of Buprenorphine and Its Metabolite Norbuprenorphine in Human Plasma Using a Liquid Chromatography Mass Spectrometric (LC-MS/MS) Method                | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.2                                     | BUPVR 05-032:1             | LC-MS/MS Assay Validation of Buprenorphine and Norbuprenorphine in Human Plasma                                                                                                                                         | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.3                                     | PDM #97-0812V:0            | Validation of LC-MS/MS Bioanalytical Methods (PDM97-0812M:0) for the Analysis of Buprenorphine in Human Plasma                                                                                                          | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.4                                     | TM-332                     | Determination of Buprenorphine in Human EDTA Plasma by LC-MS-MS Validation of the Analytical Method                                                                                                                     | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.5                                     | PDMBA-BP1298VP-VR0599:0    | Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometric (LC-MS/MS) Bioanalytical Methods (PDMBA-BUP-MR0599:1 and PDMBA-BUP-MR-0599:2) for the Determination of Buprenorphine and Norbuprenorphine in Human Plasma | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.6                                     | 20442_1                    | Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of Buprenorphine in EDTA Plasma                                                                                                                                   | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.7                                     | 20442_2                    | Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of Buprenorphine in EDTA Plasma                                                                                                                                   | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.8                                     | V1330P1                    | Analytical Method for the LC/MS/MS Analysis of Buprenorphine in Human Plasma                                                                                                                                            | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.9                                     | PKDM BP0897V:1             | Validation of an LC/MS/MS Bioanalytical Method (PDM 97-0812M:0) for the Analysis of Buprenorphine in Human Plasma.                                                                                                      | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.10                                    | 25720_2                    | Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of Buprenorphine and Norbuprenorphine in Human EDTA Plasma.                                                                                                       | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.11                                    | QPS 42-0217                | LC/MS/MS Assay Validation of Buprenorphine and Norbuprenorphine in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma                                                                                                                     | USA  | —      | 評価 |
| 5.3.1.4.12                                    | QPS 32-0222/BUP VR03-081:1 | LC/MS/MS Assay Validation of Buprenorphine-3β-D-glucuronide and Norbuprenorphine-3β-D-glucuronide in Human Plasma                                                                                                       | USA  | —      | 評価 |

**第 5 部 臨床試験報告書****5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書**

| 資料番号    | 試験番号 | 資料の表題             | 実施場所 | 実施期間 |
|---------|------|-------------------|------|------|
| 5.3.2.1 |      | 血漿蛋白結合試験報告書       |      |      |
|         |      | 該当資料なし            |      |      |
| 5.3.2.2 |      | 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書  |      |      |
|         |      | 該当資料なし            |      |      |
| 5.3.2.3 |      | 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 |      |      |
|         |      | 該当資料なし            |      |      |



## 第5部 臨床試験報告書

## 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

| 資料番号                              | 試験番号                    | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                 | 実施場所 | 実施期間                  |    |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------|----|
| 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書 |                         |                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                       |    |
| 5.3.3.1.1                         | BUP1005                 | 健康成人日本人男子を対象とする<br>BTDS5, 10 及び 20 の単回投与試験                                                                                                                                                                                                            | 日本   | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.1.2                         | BP96-0304               | A Randomized, Crossover, Analytically Blinded<br>Single Dose Bioequivalence and Dose<br>Proportionality Study of Three Strengths of                                                                                                                   | USA  | 19■■■■<br>～           | 参考 |
| 5.3.3.1.3                         | BP96-0304<br>(Addendum) | Buprenorphine Transdermal System in Normal,<br>Healthy, Adult Volunteers                                                                                                                                                                              |      | 19■■■■                |    |
| 5.3.3.1.4                         | BP96-0803               | A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of<br>Buprenorphine TDS 25 µg/hr Single Application to<br>Determine the Pharmacologic Actions and Duration<br>of Wear for the 12.5 µg/hr Placebo,                                                             | USA  | 19■■■■<br>～           | 評価 |
| 5.3.3.1.5                         | BP96-0803<br>(Addendum) | 25 µg/hr Active, and the 50 µg/hr Placebo Patches<br>in Healthy Adult Volunteers                                                                                                                                                                      |      | 19■■■■                |    |
| 5.3.3.1.6                         | BP98-0201               | A Parallel Group Study to Evaluate the Absorption<br>and Disposition Kinetics of Buprenorphine<br>Delivered by a Transdermal System Applied for                                                                                                       | USA  | 19■■■■<br>～           | 評価 |
| 5.3.3.1.7                         | BP98-0201<br>(Addendum) | Varying Durations in Young, Healthy Volunteers                                                                                                                                                                                                        |      | 19■■■■                |    |
| 5.3.3.1.8                         | BP96-0501               | A Randomized, Crossover,<br>Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of<br>Buprenorphine TDS 25 µg/hr Single Dose to<br>Determine the Relative Bioavailability from                                                                                      | USA  | 19■■■■<br>～           | 評価 |
| 5.3.3.1.9                         | BP96-0501<br>(Addendum) | Different Body Regions in Healthy Adult<br>Volunteers                                                                                                                                                                                                 |      | 19■■■■                |    |
| 5.3.3.1.10                        | BUP1012                 | An Open Label Incomplete Crossover Pilot Study<br>to Characterise the Pharmacokinetics of<br>Buprenorphine 5 µg/H Transdermal Patch When<br>Applied at Four Anatomical Sites in Healthy<br>Elderly Subjects of Varying Body Fat Composition.          | UK   | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.3.1.11                        | BUP1201                 | Open, Randomized, Two-Part, Crossover Study to<br>Determine The Pharmacokinetics of Transdermal<br>Buprenorphine Compared with Sublingual<br>Buprenorphine in Healthy Subjects.                                                                       | UK   | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書    |                         |                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                       |    |
| 5.3.3.2.1                         | BP96-0104               | A Single Dose, Randomized, Double-Blind,<br>Parallel Group Study of the Safety and<br>Pharmacokinetics of Buprenorphine TDS (12.5, 25,                                                                                                                | USA  | 19■■■■<br>～           | 参考 |
| 5.3.3.2.2                         | BP96-0104<br>(Addendum) | 50 µg/hour) vs. Placebo in Patients with Moderate<br>to Severe Pain Following Orthopedic Surgery                                                                                                                                                      |      | 19■■■■                |    |
| 5.3.3.2.3                         | BP96-0101               | A Multi-Center, Randomized, Double-Blind,<br>Parallel Group, Placebo- and Active-Controlled<br>Study of the Safety and Efficacy of Buprenorphine<br>TDS (Transdermal Delivery System) 12.5, 25, and<br>50 µg/hr Applied Every Six Days For Sixty Days | USA  | 19■■■■<br>～           | 評価 |
| 5.3.3.2.4                         | BP96-0101<br>(Addendum) | vs. IR 5 mg Oxycodone/325mg Acetaminophen<br>Tablets q6h prn vs Placebo in Patients With<br>Chronic Pain Due to Osteoarthritis                                                                                                                        |      | 19■■■■                |    |

| 資料番号                        | 試験番号                 | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                        | 実施場所      | 実施期間                  |    |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|----|
| 5.3.3.2.5                   | BP96-0102            | Safety and Efficacy of Buprenorphine TDS (Transdermal Delivery System) 5, 10 and 20 Applied Every 7 Days for Sixty Days vs. 5 mg Oxycodone/325 mg Acetaminophen Tablets q6h prn vs. Placebo in Patients With Chronic Low Back Pain                           | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.2.6                   | BP96-0102 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.2.7                   | Analysis Report      | Exploratory Analysis of Buprenorphine Pharmacokinetics in Japanese and US Clinical Trials of Buprenorphine Transdermal Systems (BTDS)                                                                                                                        | 日本<br>USA | 19■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書 |                      |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.3.1                   | BP96-0702            | A Single Dose Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of Buprenorphine Transdermal System (25µg/hour, 10mg/patch) in Healthy Elderly and Young Adult Volunteers                                                                                                | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.3.2                   | BP96-0702 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.3.3                   | BP97-0303            | A Parallel Group Study to Evaluate the Effects of Buprenorphine Transdermal System on Vital Signs and Oxygen Saturation in Young Healthy Volunteers, Elderly Healthy Volunteers, and Elderly Patients With Hypertension Receiving Thiazide Diuretics         | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.3.4                   | BP97-0303 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.3.5                   | BP97-0112            | A Single-Dose Pharmacokinetic Study of Buprenorphine in Healthy Adults and Adult Subjects with Hepatic Impairment                                                                                                                                            | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.3.6                   | BP97-0112 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書 |                      |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.4.1                   | BP96-1102            | A Pharmacokinetic Study to Determine the Effect of Increased Core Body Temperature on Buprenorphine Absorption From the Buprenorphine 25 µ/hr TDS in Normal Volunteers                                                                                       | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.4.2                   | BP96-1102 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.4.3                   | BP98-1204            | Evaluation of Effect of External Heat Application on the Plasma Concentration Time Course of Buprenorphine From BTDS in Healthy Subjects                                                                                                                     | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.4.4                   | BP98-1204 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.4.5                   | BP99-0204            | An Open-Label Study to Determine the Apparent Time To Steady-State Plasma Concentrations Following the Application of Buprenorphine Transdermal System (BTDS) and the Effects of Local Heat on the Plasma Concentrations of Buprenorphine After BTDS Removal | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.4.6                   | BP99-0204 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.4.7                   | BUP1002              | A Parallel Open-Label Study to Examine Plasma Concentrations of Buprenorphine Following Reapplication of 10-mg Buprenorphine Transdermal System (BTDS) After Variable Application Site Rest Periods in Healthy Subjects                                      | USA       | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.4.8                   | BUP1002 (Addendum)   |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |
| 5.3.3.4.9                   | BP97-1001            | A Third-Party Blind, Double-Dummy Study to Evaluate the Effects of Buprenorphine Transdermal System (BTDS) Plus Midazolam and of Fentanyl Transdermal (■■■■■) Plus Midazolam on Vital Signs and Oxygen Saturation in Young Healthy Volunteers                | USA       | 19■■■■<br>~<br>19■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.4.10                  | BP97-1001 (Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                       |    |

| 資料番号                      | 試験番号                 | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                             | 実施場所 | 実施期間                  |    |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------|----|
| 5.3.3.4.11                | BP98-0202            | A Third-Party Blind, Double-Dummy Study to Evaluate the Effects of Buprenorphine Transdermal System (BTDS 10) Plus Prochlorperazine and of Fentanyl Transdermal ( ) Plus                                                          | USA  | 19■■■■                | 評価 |
| 5.3.3.4.12                | BP98-0202 (Addendum) | Prochlorperazine on Vital Signs and Oxygen Saturation in Young Healthy Volunteers                                                                                                                                                 |      | 19■■■■                |    |
| 5.3.3.4.13                | BUP1009              | A Single Center, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Assess Buprenorphine Accumulation and Description of Its Metabolites During Co-Medication of BTDS and Ketoconazole, Used As a CYP3A4 Inhibitor, in Healthy Subjects | USA  | 20■■■■<br>~<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書 |                      |                                                                                                                                                                                                                                   |      |                       |    |
| 5.3.3.5.1                 | BUPPK 00-072:0       | Pharmacokinetics/Drug Metabolism Report (Clinical Pharmacokinetics)                                                                                                                                                               | USA  | —                     | 評価 |

## 第5部 臨床試験報告書

## 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

| 資料番号                                  | 試験番号                    | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                                         | 実施場所 | 実施期間                  |    |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------|----|
| 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書 |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                       |    |
| 5.3.4.1.1                             | BP95-0901               | A Randomized, Crossover, Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characterization of Buprenorphine TTS 50 µg/hour (Single Dose), Buprenorphine TTS 50 µg/hour, (3 Sequential Doses) and Buprenorphine Intravenous Injection 0.3 mg (Single Dose) in Normal, Healthy, Adult Volunteers | UK   | 19■■■■<br>～<br>19■■■■ | 参考 |
| 5.3.4.1.2                             | BP95-0901<br>(Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                       |    |
| 5.3.4.1.3                             | BP98-1202               | A Study to Characterize the Abuse Potential of Buprenorphine TDS in Non-Opioid Dependent Volunteers                                                                                                                                                                           | USA  | 19■■■■<br>～<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.4.1.4                             | BP98-1202<br>(Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                       |    |
| 5.3.4.1.5                             | BUP1011                 | A Randomized, Double-blind, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel Group, Dose Escalating Study to Evaluate the Effect of Buprenorphine Delivered by the Buprenorphine Transdermal System (BTDS) at 10- and 40-mg Dose Levels on QT Intervals in Healthy Adult Volunteers | USA  | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書    |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                       |    |
| 該当資料なし                                |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                       |    |

## 第5部 臨床試験報告書

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

| 資料番号                         | 試験番号                                  | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 実施場所      | 実施期間                  |    |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|----|
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                       |    |
| 5.3.5.1.1                    | BUP3801                               | 変形性関節症患者を対象とする<br>BTDS の第Ⅲ相比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 日本        | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.5.1.2                    | BUP3802                               | 慢性腰痛患者を対象とする<br>BTDS の第Ⅲ相比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 日本        | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.5.1.3                    | BP96-0604                             | A Comparative Study of Buprenorphine<br>TDS,Oxycodone/Acetaminophen Tablets qid<br>and Placebo in Patients with Chronic Back Pain                                                                                                                                                                                                                   | USA       | 19■■■■<br>～<br>19■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.4                    | BP96-0604<br>(Addendum)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                       |    |
| 5.3.5.1.5                    | BP96-0604<br>(改訂版)                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                       |    |
| 5.3.5.1.6                    | BP99-0203                             | A Double-Blind Placebo-Controlled Study of<br>Buprenorphine Transdermal System (BTDS) in<br>Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee                                                                                                                                                                                                         | USA       | 19■■■■<br>～<br>19■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.7                    | BP99-0203<br>(Addendum)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                       |    |
| 5.3.5.1.8                    | BUP3002                               | A Randomized, Double Blind, Pilot Evaluation<br>of the Effectiveness of BTDS vs Placebo<br>(With Short-acting Opioid Therapy Present in<br>Both Groups) on Health Outcomes Associated<br>With Analgesic Management of Elderly<br>Residents in Supervised Living Environments                                                                        | USA       | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.9                    | BUP3002S                              | An Open-Label Extension Study of a<br>Randomized, Double-Blind, Pilot Evaluation of<br>the Effectiveness of BTDS vs. Placebo (With<br>Short-Acting Opioid Therapy Present in Both<br>Groups) on Health Outcomes Associated with<br>Analgesic Management of Elderly Residents in<br>Supervised Living Environments                                   | USA       | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.10                   | BUP3201                               | An Open-label Run-in, Followed by a<br>Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled,<br>Parallel Group Study to Show the Effectiveness<br>of Buprenorphine Transdermal Delivery System<br>(BTDS) - 5,10 and 20 mg Therapy in the<br>Management of Patients with Chronic<br>Non-malignant Pain Syndromes Responsive to<br>Opioid Combination Therapy | USA<br>UK | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.11                   | BUP3011+<br>BUP3011S                  | A Randomized, Double-Blind,<br>Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter<br>Study to Determine the Efficacy and Safety of<br>Buprenorphine Transdermal System (BTDS) in<br>Subjects with Moderate to Severe Osteoarthritis<br>(OA) Pain Requiring Daily Treatment with<br>Opioids.<br>(Core Study and Extension Phase)                        | USA       | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.12                   | BUP3012                               | A Randomized, Double-Blind,<br>Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter<br>Study to Determine the Efficacy and Safety of<br>the Buprenorphine Transdermal Delivery<br>System (BTDS) in Subjects with Moderate to<br>Severe Osteoarthritic Pain of the Hip or Knee                                                                            | USA       | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.13                   | BUP3012<br>(1 <sup>st</sup> Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                       |    |
| 5.3.5.1.14                   | BUP3012<br>(2 <sup>nd</sup> Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                       |    |

| 資料番号       | 試験番号                               | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 実施場所      | 実施期間                  |    |
|------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|----|
| 5.3.5.1.15 | BUP3012S                           | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of the Buprenorphine Transdermal Delivery System (BTDS) in Subjects with Moderate to Severe Osteoarthritic Pain of the Hip or Knee:A 6-month Open-label Extension Phase    | USA       | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.16 | BUPN.<br>CLIN0001                  | A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group Study to Compare The Efficacy and Tolerability of Buprenorphine Transdermal Delivery System (5mg, 10mg and 20mg) with Buprenorphine Sublingual Tablets (200μg and 400μg ) in Patients with Moderate to Severe Pain Due to Osteoarthritis | UK<br>AUS | 19■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.17 | 020-006                            | Buprenorphine Transdermal System or Codeine Plus Acetaminophen for Opioid Therapy in Patients with Chronic Low Back Pain                                                                                                                                                                          | Canada    | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.18 | 020-006OL                          | Long Term Open Label Extension of A Randomized Double-Blind Crossover Study of Buprenorphine Transdermal System or Codeine Plus Acetaminophen for Opioid Therapy in Patients with Chronic Low Back Pain                                                                                           | Canada    | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.19 | BP98-1201                          | A Double-Blind Comparative Study of Buprenorphine Transdermal System (BTDS) and Hydrocodone/Acetaminophen Tablets in Patients With Chronic Back Pain                                                                                                                                              | USA       | 19■■■■<br>～           | 参考 |
| 5.3.5.1.20 | BP98-1201<br>(Addendum)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           | 19■■■■                |    |
| 5.3.5.1.21 | BUP3014<br>+BUP3014S               | A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Active-Control Study Evaluating the Efficacy and Safety of Buprenorphine Transdermal System (BTDS) in Subjects with Moderate to Severe Osteoarthritis Pain (Core Study and Extension Phase)                                                              | USA       | 20■■■■<br>～           | 参考 |
| 5.3.5.1.22 | BUP3014<br>+BUP3014S<br>(Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           | 20■■■■                |    |
| 5.3.5.1.23 | BUP3015                            | A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Study to Determine the Efficacy and Safety of BTDS 20 or *A Versus BTDS 5 in Subjects with Moderate to Severe Low Back Pain                                                                                                            | USA       | 20■■■■<br>～           | 参考 |
| 5.3.5.1.24 | BUP3015<br>(改訂版)                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           | 20■■■■                |    |
| 5.3.5.1.25 | BUP3015S                           | A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Study to Determine the Efficacy and Safety of BTDS 20 or *A Versus BTDS 5 in Subjects with Moderate to Severe Low Back Pain: A 52-week Extension Phase                                                                                 | USA       | 20■■■■<br>～           | 参考 |
| 5.3.5.1.26 | BUP3015S<br>(Addendum)             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           | 20■■■■                |    |
| 5.3.5.1.27 | BUP3018                            | A Randomized, Double-Blind Study Evaluating the Dose Conversion From *B to Buprenorphine Transdermal System (BTDS) in Subjects with Osteoarthritis (OA) Pain                                                                                                                                      | USA       | 20■■■■<br>～<br>20■■■■ | 参考 |
| 5.3.5.1.28 | BUP3019                            | Randomized, Double-blind, Multicenter, Active Comparator Study to Determine the Efficacy and Safety of BTDS 20 or *A versus BTDS 5 in Subjects with Moderate to Severe Osteoarthritis (OA) Pain.                                                                                                  | USA       | 20■■■■<br>～           | 参考 |
| 5.3.5.1.29 | BUP3019<br>(Addendum)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           | 20■■■■                |    |

\*新薬承認情報提供時に置き換え

A:oxycodone HCl immediate release

B:hydrocodone/acetaminophen

| 資料番号             | 試験番号                    | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 実施場所      | 実施期間        |    |
|------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|----|
| 5.3.5.1.30       | BUP3019S                | Randomized, Double-blind, Multicenter, Active Comparator Study to Determine the Efficacy and Safety of BTDS 20 or *A versus BTDS 5 in Subjects with Moderate to Severe Osteoarthritis (OA) Pain.                                                                                                    | USA       | 20■■■■<br>～ | 参考 |
| 5.3.5.1.31       | BUP3019S<br>(Addendum)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           | 20■■■■      |    |
| 5.3.5.1.32       | 020-007                 | Buprenorphine Transdermal System Versus Placebo with Acetaminophen Rescue in Patients with Chronic Low Back Pain                                                                                                                                                                                    | Canada    | 20■■■<br>～  | 参考 |
| 5.3.5.1.33       | 020-007<br>(Addendum)   | A Subgroup Analysis Evaluating QTc Effects in Chronic Low Back Pain Patients Receiving Buprenorphine Transdermal System (BTDS) Versus Placebo with Acetaminophen Rescue                                                                                                                             |           | 20■■■       |    |
| 5.3.5.1.34       | 020-007OL               | Long Term Open Label Extension of A Randomized Double-Blind Crossover Study of Buprenorphine Transdermal System Versus Placebo with Acetaminophen Rescue in Patients with Chronic Low Back Pain                                                                                                     | Canada    | 20■■■■<br>～ | 参考 |
| 5.3.5.1.35       | BUP4009                 | A randomized, Open, Controlled Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Norspan® versus *C in Subjects with Chronic, Moderate Osteoarthritis Pain of the Hip and /or Knee                                                                                           | SEK       | 20■■■■<br>～ | 参考 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |             |    |
| 5.3.5.2.1        | BUP2001                 | 変形性関節症日本人患者を対象とする BTDS5, 10 および 20 の臨床第Ⅱ相試験                                                                                                                                                                                                                                                         | 日本        | 20■■■■<br>～ | 評価 |
| 5.3.5.2.2        | BUP2002                 | 慢性腰痛日本人患者を対象とする BTDS5, 10 および 20 の臨床第Ⅱ相試験                                                                                                                                                                                                                                                           | 日本        | 20■■■■<br>～ |    |
| 5.3.5.2.3        | BP96-0103               | A Long-Term, Open-Label, Clinical Use Safety Study of BTDS 5, BTDS 10, and BTDS 20 Applied Every 7 Days for the Management of Ongoing Pain Syndromes                                                                                                                                                | USA       | 19■■■■<br>～ | 参考 |
| 5.3.5.2.4        | BP96-0103<br>(Addendum) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           | 20■■■■      |    |
| 5.3.5.2.5        | BUP3202/<br>3201S       | An Open-Label, Multi-Center, Titration Study to Establish the Long-Term Safety and Tolerability of Buprenorphine Transdermal Delivery System (BTDS) 5 mg, 10 mg, and 20 mg in Patients With Chronic Non-Malignant Pain Syndromes Responsive to Opioid Combination Therapy—a 28-Week Extension Study | USA<br>UK | 20■■■■<br>～ | 参考 |
| 5.3.5.2.6        | BUP3803                 | 変形性関節症患者を対象とする BTDS の長期投与試験 (最終報告書)                                                                                                                                                                                                                                                                 | 日本        | 20■■■■<br>～ | 評価 |
| 5.3.5.2.7        | BUP3804                 | 慢性腰痛患者を対象とする BTDS の長期投与試験 (最終報告書)                                                                                                                                                                                                                                                                   | 日本        | 20■■■■<br>～ | 評価 |

## 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

\*新薬承認情報提供時に置き換え

A:oxycodone HCl immediate release

C:tramadol extended release

| 資料番号                | 試験番号    | 資料の表題                                             | 実施場所 | 実施期間                               |    |
|---------------------|---------|---------------------------------------------------|------|------------------------------------|----|
| 5.3.5.3.1           | —       | Integrated Summary of Safety (国内試験)               | 日本   | —                                  | 評価 |
| 5.3.5.3.2           | —       | 有効性の部分集団解析 (国内試験)                                 | 日本   | —                                  | 評価 |
| 5.3.5.3.3           | —       | Integrated Summary of Safety (海外試験)               | USA  | —                                  | 参考 |
| 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 |         |                                                   |      |                                    |    |
| 5.3.5.4.1           | BUP3803 | 変形性関節症患者を対象とする<br>BTDS の長期投与試験<br>(6 ヶ月投与時の中間報告書) | 日本   | 20■■■■<br>～データカット<br>オフ日<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.5.4.2           | BUP3804 | 慢性腰痛患者を対象とする<br>BTDS の長期投与試験<br>(6 ヶ月投与時の中間報告書)   | 日本   | 20■■■■<br>～データカット<br>オフ日<br>20■■■■ | 評価 |
| 5.3.5.4.3           | BUP1019 | 健康成人日本人男性を対象とする BTDS プ<br>ラセボ製剤(TDS)の皮膚刺激性試験      | 日本   | 20■■■■<br>～<br>20■■■■              | 評価 |



## 第5部 臨床試験報告書

## 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

| 資料番号     | 試験番号 | 資料の表題                                                    | 実施場所 | 実施期間 |    |
|----------|------|----------------------------------------------------------|------|------|----|
| 5.3.6.1  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.2  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.3  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.4  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.5  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.6  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.7  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.8  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.9  | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.10 | —    | PSUR (Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■)             | —    | —    | 参考 |
| 5.3.6.11 | —    | PSUR Addendum<br>(Data lock point : 20■■/■/■■-20■■/■/■■) | —    | —    | 参考 |

**第 5 部 臨床試験報告書****5.3.7 患者データ一覧表および症例記録**

| 資料番号    | 試験番号 | 資料の表題                          | 実施場所 | 実施期間 |    |
|---------|------|--------------------------------|------|------|----|
| 5.3.7.1 | —    | 「患者データ一覧表および症例記録」<br>の所在を示した一覧 | —    | —    | 参考 |

## 5.4 参考文献

| 資料番号   | 試験番号 | 資料の表題                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 実施場所 | 実施期間 |    |
|--------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|
| 5.4.1  | —    | ██████████相談の議事録<br>(平成██年██月██日)                                                                                                                                                                                                                                                      | —    | —    | 参考 |
| 5.4.2  | —    | 森脇克行, 弓削孟文 :<br>慢性疼痛における薬物療法の概要.<br>ペインクリニック. 1999;20(8):1119-1126                                                                                                                                                                                                                     | —    | —    | 参考 |
| 5.4.3  | —    | 服部政治, 竹島直純, 木村信康, 山本一嗣,<br>水谷明男, 野口隆之 :<br>日本における慢性疼痛を保有する患者<br>に関する大規模調査.<br>ペインクリニック. 2004;25(11):1541-51                                                                                                                                                                            | —    | —    | 参考 |
| 5.4.4  | —    | 大瀬戸清茂 :<br>膝の痛みのペインクリニック治療<br>(薬物療法を含む) .<br>ペインクリニック. 2002;23(4):478-485                                                                                                                                                                                                              | —    | —    | 参考 |
| 5.4.5  | —    | 長総義弘他 :<br>変形性膝関節症 (解説) , 今日の治療のために.<br>ガイドライン外来診療 2003 (泉孝英編) ,<br>日経メディカル開発. 2003;224-235                                                                                                                                                                                            | —    | —    | 参考 |
| 5.4.6  | —    | 木本愛之, 花岡晃郎, 笹又理央, 宮田桂司 :<br>新規シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬<br>セレコキシブ (セレコックス®錠) の<br>薬理学的特性および臨床試験成績.<br>日薬理誌. 2008;131:127-136                                                                                                                                                                 | —    | —    | 参考 |
| 5.4.7  | —    | 菅原幸子 :<br>非ステロイド抗炎症・鎮痛剤の副作用.<br>臨床と薬物治療. 1989;8(3):31-35                                                                                                                                                                                                                               | —    | —    | 参考 |
| 5.4.8  | —    | 豊島良太他 :<br>変形性関節症に対する新しい治療の指針.<br>骨・関節・靱帯. 2002;15(7):729-733                                                                                                                                                                                                                          | —    | —    | 参考 |
| 5.4.9  | —    | Lochmänder LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen<br>M, Jensen EM, Karlsson K, et al. :<br>Intra-articular hyaluronan injection in the treatment<br>of osteoarthritis of the knee :<br>a randomized, double blind, placebo controlled<br>multicenter trial. Ann Rheum Dis. 1996;55:424-431 | —    | —    | 参考 |
| 5.4.10 | —    | 高平尚伸 : 変形性股関節症.<br>Pharma Media. 2002;20(5):121-128                                                                                                                                                                                                                                    | —    | —    | 参考 |
| 5.4.11 | —    | 川上守 :<br>保存療法 1)薬物療法による新たなアプローチ.<br>ペインクリニック. 2007;28(1):41-49                                                                                                                                                                                                                         | —    | —    | 参考 |
| 5.4.12 | —    | 大谷晃司, 菊地臣一, 鳥羽衛 :<br>腰痛の薬物療法. 骨・関節・靱帯.<br>2003;(8):968-976                                                                                                                                                                                                                             | —    | —    | 参考 |
| 5.4.13 | —    | 小田裕胤, 木村光浩, 藤本英明 :<br>腰部脊柱管狭窄症の薬物療法. 骨・関節・靱帯.<br>2002;15(6):601-607                                                                                                                                                                                                                    | —    | —    | 参考 |
| 5.4.14 | —    | 山下敏彦, 竹林庸雄, 川口哲, 横串算敏 :<br>腰部変性疾患に対する理学療法・薬物療法.<br>痛みと臨床. 2003;3(2):42-49                                                                                                                                                                                                              | —    | —    | 参考 |

| 資料番号   | 試験番号 | 資料の表題                                                                                                                                                                          | 実施場所 | 実施期間 |    |
|--------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|
| 5.4.15 | —    | 紺野慎一, 菊地臣一, 上田能孝, 中森省吾,<br>南秀尚 :<br>変形性関節症と腰痛に対する医療ニーズと<br>オピオイド鎮痛薬の受容度に関する調査.<br>臨床医薬. 臨床医薬. 2008;24 (10) 別冊:865-873.                                                         | —    | —    | 参考 |
| 5.4.16 | —    | 武田文和訳 : がんの痛みからの解放<br>—WHO 方式がん疼痛治療法—.<br>金原出版, 1996                                                                                                                           | —    | —    | 参考 |
| 5.4.17 | —    | 鈴木勉 :<br>オピオイドの非がん性疼痛への適用の<br>効用と課題.<br>ペインクリニック. 2007;28(3):313-319                                                                                                           | —    | —    | 参考 |
| 5.4.18 | —    | 加藤佳子, 山川真由美, 加藤滉 :<br>慢性疼痛にオピオイドを勧める理由.<br>ペインクリニック. 2004;25(4):432-439                                                                                                        | —    | —    | 参考 |
| 5.4.19 | —    | American Geriatrics Society :<br>The Management of Persistent Pain in Older<br>Persons. JAGA. 2002;50:S205-S224                                                                | —    | —    | 参考 |
| 5.4.20 | —    | Kalso E, Allan L, Dellemijn P.L, Faura C.C, Ilias<br>W.K, Jensen T.S, et al. :<br>Recommendations for using opioids in chronic<br>non-cancer pain. Eur J Pain. 2003; 7:381-386 | —    | —    | 参考 |
| 5.4.21 | —    | 有田英子, 花岡一雄 :<br>ブプレノルフィンによる治療.<br>痛みと臨床. 2003;3(2):80-86                                                                                                                       | —    | —    | 参考 |
| 5.4.22 | —    | 臨床試験における対照群の選択と<br>それに関連する諸問題.<br>医薬審発第 136 号, 平成 13 年 2 月 27 日                                                                                                                | —    | —    | 参考 |
| 5.4.23 | —    | 致命的でない疾患に対し長期間の投与が<br>想定される新医薬品の治験段階において<br>安全性を評価するために必要な症例数と<br>投与期間について.<br>薬審第 592 号, 平成 7 年 5 月 24 日                                                                      | —    | —    | 参考 |
| 5.4.24 | —    | 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法<br>に関するガイドライン.<br>薬新薬第 104 号, 平成 5 年 12 月 2 日                                                                                                               | —    | —    | 参考 |
| 5.4.25 | —    | 臨床試験のための統計的原則.<br>医薬審第 1047 号, 平成 10 年 11 月 30 日                                                                                                                               | —    | —    | 参考 |
| 5.4.26 | —    | Ballantyne J.C, Mao J.<br>Opioid therapy for chronic pain.<br>N Engl J Med. 2003; 349:1943-53.                                                                                 | —    | —    | 参考 |
| 5.4.27 | —    | Kalso.E, Allan.L, Dellemijn P.L.I, Faura C.C, Ilias<br>W.K, Jensen T.S, et al.<br>Recommendations for using opioids in chronic<br>non-cancer pain. Eur J Pain. 2003;7:381-386  | —    | —    | 参考 |
| 5.4.28 | —    | Modi P.<br>Review of rational approaches to the treatment of<br>pain management-role for opioids therapies. Curr<br>Drug Ther. 2008; 3: 33-43.                                 | —    | —    | 参考 |

| 資料番号   | 試験番号 | 資料の表題                                                                                                                                                                                                             | 実施場所 | 実施期間 |    |
|--------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|
| 5.4.29 | —    | Farrar J.T. et al. Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM.<br>Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain. 2001; 94(2): 149-158.     | —    | —    | 参考 |
| 5.4.30 | —    | 大森豪著. 変形性膝関節症の疫学要因.<br>古賀良生編集. 変形性膝関節症<br>—病態と保存療法—. 南江堂, 東京, 2008                                                                                                                                                | —    | —    | 参考 |
| 5.4.31 | —    | Tawfik M.O. , Bryuzgin V, Kourteva G, et al. Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain.<br>Curr Med Res Opin. 2004;20(3): 259-267.                              | —    | —    | 参考 |
| 5.4.32 | —    | 須貝哲郎.<br>接触皮膚炎とパッチテスト. 皮膚.<br>1977; 19(2):210-222                                                                                                                                                                 | —    | —    | 参考 |
| 5.4.33 | —    | Suzuki T, Kishimoto Y, Misawa M, Nagase H, Takeda F.<br>Role of the Kappa-opioid system in the attenuation of the morphine-induced place preference under chronic pain.<br>Life Sci. 1999;64:PL1-7.               | —    | —    | 参考 |
| 5.4.34 | —    | Suzuki T, Kishimoto Y, Misawa M. Formalin-and carrageenan-induced inflammation attenuates place preferences produced by morphine, methamphetamine and cocaine.<br>Life Sci. 1996;59:1667-1674.                    | —    | —    | 参考 |
| 5.4.35 | —    | Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD.<br>Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine:<br>a potential agent for treating narcotic addiction.<br>Arch Gen Psychiatry. 1978; 35(4):501-16. | —    | —    | 参考 |
| 5.4.36 | —    | Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C.<br>Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse.<br>Lancet. 2007;369(9566):1047-53.                                                 | —    | —    | 参考 |