

再審査報告書

令和2年4月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ノルspanテープ 5 mg ノルspanテープ 10 mg ノルspanテープ 20 mg
有効成分名	ブプレノルフィン
申請者名	ムンディファーマ株式会社
承認の 効能・効果	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛 ・変形性関節症 ・腰痛症
承認の 用法・用量	通常、成人に対し、前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部に貼付し、7日毎に 貼り替えて使用する。 初回貼付用量はブプレノルフィンとして5 mg とし、その後の貼付用量は患者 の症状に応じて適宜増減するが、20 mg を超えないこと。
承認年月日	平成23年2月23日
再審査期間	8年
承認条件	変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によっ てのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説 明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それ ら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされ るよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後において本品目の流通管理が適切に実施されていることを確認した。なお、再審査終了後も本品目の安全性の確保、適正使用に鑑み、引き続き流通管理を適切に実施する必要があると考える。

[承認条件]

変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ノルspanテープ 5 mg、同テープ 10 mg 及び同テープ 20 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	使用実態下における未知の有害事象及び副作用、有害事象の発生状況、安全性又は有効性に影響を与えと考えられる要因を把握することを主目的とする。
重点調査項目	悪心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠、便秘、呼吸抑制、体重減少、QTc 間隔延長のリスク、貼付部位における皮膚症状、退薬症候、薬物依存
調査方法	中央登録方式
対象患者	効能又は効果の対象となる患者
実施期間	平成 23 年 8 月～平成 28 年 7 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	貼付開始から 52 週間（1 年間） 貼付期間が 52 週間未満の場合は、投与中止 1 週間後まで
実施施設数	649 施設
収集症例数	3,121 例
安全性解析対象症例数	3,017 例
有効性解析対象症例数	2,573 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 50.5%（1,524/3,017 例）で、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 92.5%（743/803 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。MedDRA/J 器官別大分類別では、胃腸障害の発現割合が 32.5%（982/3,017 例）と最も高く、基本語別の主な副作用（発現割合 5%以上）を表 2 に示すが、オピオイド特有の副作用が多くを占め、これは承認時までの臨床試験と同様であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合%）
悪心	704 (23.3)
便秘	371 (12.3)
嘔吐	315 (10.4)
傾眠	210 (7.0)

浮動性めまい	201 (6.7)
適応部位そう痒感	193 (6.4)

MedDRA/J version (21.1)

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目の発現状況を表 3 に示すが、発現した副作用のほとんどが非重篤で、転帰は回復又は軽快であり、新たな対応が必要な問題は認められなかった。なお、薬物依存の発現は認められなかった。

表 3 重点調査項目の発現状況

重点調査項目の種類 ¹⁾	発現例数 (発現割合%)	重篤副作用発現例数 (発現割合%)
悪心	711 (23.6)	14 (0.5)
嘔吐	315 (10.4)	13 (0.4)
浮動性めまい	201 (6.7)	3 (0.1)
傾眠	210 (7.0)	0
便秘	371 (12.3)	1 (0.0)
呼吸抑制	26 (0.9)	1 (0.0)
体重減少	58 (1.9)	1 (0.0)
QTc 間隔延長のリスク	8 (0.3)	0
貼付部位における皮膚症状	519 (17.2)	2 (0.1)
退薬症候	2 (0.1)	0
薬物依存	0	0

MedDRA/J version (21.1)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、312 例 540 件（未知・重篤 102 例 158 件、既知・重篤 222 例 382 件）であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 223 例 556 件であり、主な副作用（基本語で発現件数 5 件以上）は表 4 のとおりであった。併用薬等の他の要因が考えられる症例、詳細情報が不十分であり、本剤投与との因果関係の評価が困難である症例等であることから、現時点で「使用上の注意」への追記等の新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の副作用に留意し情報収集に努めることとする。

1) 重点調査項目の定義

悪心：悪心、異常感、胸部不快感、食欲減退、腹部不快感

嘔吐：嘔吐

浮動性めまい：浮動性めまい

傾眠：傾眠

便秘：便秘

呼吸抑制：咳嗽、胸部不快感、減呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、息詰まり、息詰まり感、喘息

体重減少：体重減少

QTc 間隔延長のリスク：異常感、上室性期外収縮、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、動悸

貼付部位における皮膚症状：そう痒感、アレルギー性皮膚炎、紅斑、湿疹、接触皮膚炎、適応部位そう痒感、適応部位腫脹、適応部位変色、適応部位疼痛、発疹、皮膚障害等

退薬症候：下痢、薬剤離脱症候群

薬物依存：薬物依存

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	223	556	102	158	159	398
感染症および寄生虫症	24	26	10	12	14	14
上咽頭炎	5	5	1	1	4	4
肺炎	3	7	2	5	1	2
精神障害	29	35	6	9	23	26
譫妄	5	5	1	1	4	4
異常行動	6	6	3	3	3	3
神経系障害	45	67	20	22	29	45
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
認知症	11	11	3	3	8	8
錐体外路障害	5	5	0	0	5	5
頭部不快感	7	7	0	0	7	7
心臓障害	22	25	17	18	5	7
心不全	2	5	2	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	38	16	17	21	21
発声障害	8	8	1	1	7	7
胃腸障害	27	53	7	10	22	43
腹部膨満	5	5	0	0	5	5
皮膚および皮下組織障害	40	43	1	1	39	42
脱毛症	7	7	0	0	7	7
冷汗	15	15	1	1	14	14
皮下出血	5	5	0	0	5	5
筋骨格系および結合組織障害	28	30	4	4	24	26
筋骨格硬直	8	9	0	0	8	9
腎および尿路障害	30	33	8	9	22	24
頻尿	6	6	0	0	6	6
腎機能障害	8	8	2	2	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	63	83	19	23	46	60
死亡	6	6	6	6	0	0
薬物相互作用	26	29	2	5	24	24
歩行障害	19	19	3	3	16	16
評価不能の事象	5	5	3	3	2	2
臨床検査	31	37	5	5	26	32
血圧低下	8	8	1	1	7	7
心電図 QT 短縮	6	8	0	0	6	8
傷害、中毒および処置合併症	12	25	6	12	8	13
挫傷	7	7	2	2	5	5

MedDRA/J version (22.0)

承認条件について、申請者は以下のように説明した。

本剤の販売開始日より再審査期間を通じて、下記に示す流通管理を実施した（現在も実施中）。

- ① 本剤を購入及び調剤できる医療施設を、予め登録された医療機関及び薬局に限定することとした。
- ② 本剤を処方できる医師を、e-learning 受講済み医師に限定することとした（e-learning 未受講の代理の医師による処方不可）。
- ③ 本剤を調剤する薬剤師は、処方医師が e-learning 受講済みであるか否かの事前確認を行い、e-learning 受講が確認できない場合は調剤しないこととした。

これら流通管理の結果、再審査期間中、本剤の有効性及び安全性において特段の問題や新たなリスクは認められず、現時点では承認条件の見直しは不要と判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査では Numerical Rating Scale²⁾（以下、「NRS」）値を有効性の評価指標とした。貼付開始時及び貼付開始翌日以降の1つ以上の測定値を有している症例を NRS 有効性解析対象症例とし、欠側値については LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完した。変形性関節症の NRS 有効性解析対象症例は 907 例、腰痛症の NRS 有効性解析対象症例は 1,637 例であった（NRS 評価がなかった 29 例を除く）。

NRS 値は、変形性関節症では、貼付開始時 7.5 ± 1.5 （平均値±標準偏差、以下同様）から貼付 52 週後 4.0 ± 2.3 へと低下し、腰痛症においても、貼付開始時 7.8 ± 1.4 から貼付 52 週後 4.1 ± 2.6 へと低下した。承認時までの国内臨床試験と同様、変形性関節症及び腰痛症いずれにおいても、貼付 1 週後から NRS 値の有意な低下を認め、貼付開始 52 週後まで NRS 値の低下を維持していることから、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国措置報告は 3 件（いずれも米国添付文書の「**BOXED WARNING**」の項の改訂情報）、研究報告は 1 件であった。それらの概要を表 5 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 呼吸抑制に関する注意喚起の追記（平成 24 年 8 月） ② 新生児オピオイド離脱症候群の追記（平成 26 年 4 月） ③ ベンゾジアゼピン系若しくは他の中枢神経系抑制剤併用の際の注意喚起の追記（平成 29 年 4 月）
研究報告	① 胎児中にブプレノルフィンが投与された男児において、より重篤な新生児薬物症候群（NAS）を発現し、NAS に対する薬物療法がより必要であることが示唆されたとの報告（平成 26 年 5 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後において本剤の流通管理が適切に実施されていることを確認した。なお、再審査終了後も本剤の安全性の確保、適正使用に鑑み、引き続き流通管理を

²⁾ NRS は、痛みを 0～10 の 11 段階に分け、痛みが全くないのを 0、考えられるなかで最悪の痛みを 10 とし、痛みの点数を問うもの。

適切に実施する必要があると考える。

以上