

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

鎮痛剤

劇薬、
向精神薬（第二種）、
習慣性医薬品、
処方箋医薬品

レペタン® 注 0.2mg
レペタン® 注 0.3mg

ブプレノルフィン塩酸塩注射液
Lepetan® injection 0.2mg・0.3mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬（第二種）、習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レペタン注 0.2mg：1 管（1.0mL）中ブプレノルフィン塩酸塩 0.216mg （ブプレノルフィンとして 0.2mg） レペタン注 0.3mg：1 管（1.5mL）中ブプレノルフィン塩酸塩 0.324mg （ブプレノルフィンとして 0.3mg）
一般名	和名：ブプレノルフィン塩酸塩（JAN） 洋名：Buprenorphine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2005 年 9 月 15 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005 年 12 月 16 日（販売名変更による） 発売年月日：1984 年 3 月 17 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2023 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群12
2. 薬理作用12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移14
2. 薬物速度論的パラメータ14
3. 母集団（ポピュレーション）解析15
4. 吸収15
5. 分布16
6. 代謝16
7. 排泄18
8. トランスポーターに関する情報18
9. 透析等による除去率18
10. 特定の背景を有する患者18
11. その他18

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由19
2. 禁忌内容とその理由19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由19
5. 重要な基本的注意とその理由20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意20
7. 相互作用22
8. 副作用25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響29
10. 過量投与29
11. 適用上の注意30
12. その他の注意30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験31
2. 毒性試験32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分34
2. 有効期間34
3. 包装状態での貯法34
4. 取扱い上の注意34
5. 患者向け資材34
6. 同一成分・同効薬34
7. 国際誕生年月日34
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日34

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	35
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35

XI. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	42
2. その他の関連資料	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レペタン注 0.2mg・0.3mg、レペタン坐剤 0.2mg・0.4mg の有効成分であるブプレノルフィン塩酸塩^{注)}は、1966年に Reckitt & Colman（現 Reckitt Benckiser）研究所の Bentley らが、オリパビン誘導体の中より、強力な鎮痛効果を持ちながら、不快な精神刺激作用を示さない化合物の検索を行い、ブプレノルフィンを最終的に選択した¹⁾。

1966 年	ブプレノルフィン合成
1984 年 3 月	レペタン注発売（術後の鎮痛、各種癌の鎮痛、麻酔補助）
1985 年 10 月	レペタン注効能追加（心筋梗塞症における鎮痛）
1990 年 6 月	レペタン坐剤 0.2mg・0.4mg 発売（術後の鎮痛、各種癌の鎮痛） ・中枢性鎮痛薬として初の坐剤を独自に開発した。 政令によりブプレノルフィン塩酸塩は、第 2 種向精神薬に指定される。
1991 年 3 月	レペタン注再審査結果通知
1999 年 3 月	レペタン坐剤 0.2mg・0.4mg 再審査結果通知
2005 年 9 月	レペタン注からレペタン注 0.2mg・0.3mg への販売名変更が承認*
12 月	レペタン注 0.2mg・0.3mg の薬価収載

*平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名変更の承認

注)平成 19 年 8 月 6 日付 薬食審査発第 0806001 号「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」に基づき、塩酸ブプレノルフィンからブプレノルフィン塩酸塩に変更。

2. 製品の治療学的特性

- ①強い鎮痛効果を有する。（10、13 頁参照）
- ②鎮痛効果は長時間持続する。（10、13 頁参照）
- ③ブプレノルフィンは WHO 方式がん疼痛治療法（1996 年改訂）において、モルヒネ（中等度から高度の強さの痛みに用いるオピオイド）と同じ段階に位置づけられている。
- ④重大な副作用として、呼吸抑制、呼吸困難、舌根沈下、ショック、せん妄、妄想、依存性、急性肺水腫及び血圧低下から失神に至った症例が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レペタン注 0.2mg

レペタン注 0.3mg

(2) 洋名

Lepetan injection 0.2mg

Lepetan injection 0.3mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブプレノルフィン塩酸塩 (JAN)

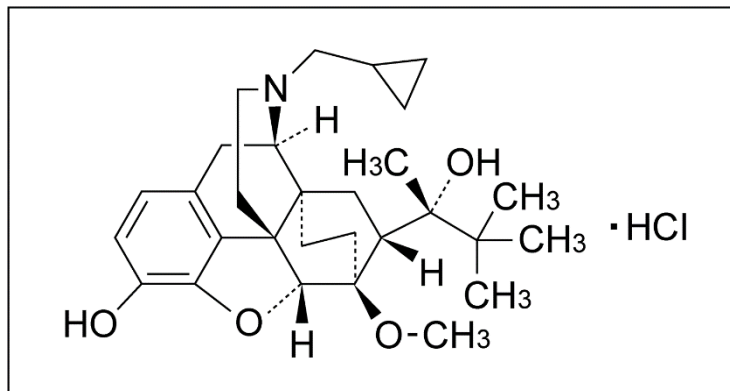
(2) 洋名（命名法）

Buprenorphine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$

分子量: 504.10

5. 化学名（命名法）又は本質

(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 monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けにくい。

溶 媒	1 g を溶かすに 必要な量 (mL)	日本薬局方における 溶解性の用語
メタノール	7～8	溶けやすい
酢酸 (100)	3	溶けやすい
水	70～80	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	70	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

臨界相対湿度（飽和溶液法）：約 100%

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 268℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa (pH 滴定法、50v/v%メタノール中)

pKa₁ (>NH[⊕]-) = 8.06

pKa₂ (⌡-O[⊖]) = 10.54

(6) 分配係数

pH	クロロホルム/緩衝液	オクタノール/緩衝液
1.0	1.80	3.25
2.0	1.05	2.00
2.5	1.47	2.06
3.0	3.21	2.44
3.5	9.92	3.88
4.0	29.4	7.01
5.0	297	70.3

(7) その他の主な示性値

施光度 $[\alpha]_D^{20}$: -92～-98°（乾燥後、0.4g、メタノール、20mL、100mm）

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (286nm) : 29～32 [0.1mol/L 塩酸溶液 (1→5000)]

pH：本品 1.0g を水 200mL に溶かした液の pH は 4.0～6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保 存 条 件		保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		プラスチック容器 (密栓)	36 箇月	変化なし
苛酷 試験	温度	ガラス容器 (密栓)	8 箇月	
			5 箇月	
	湿度	プラスチック容器 (開放)	12 箇月	
			25℃ 75%RH	
	光	プラスチックシャーレ	24 箇月	
			25℃ 91%RH	
室内散光 25℃、600～1,000 lx				
日光 3,000 lx 以上				
キセノンランプ		400 時間	粉体の表面が微黄色～ 黄かつ色に着色した	
水溶液 100℃		—	12 時間	変化なし
0.1mol/L 塩酸溶液 100℃			4 時間	分解が認められた
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液 100℃			12 時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、溶状、類縁物質、乾燥減量、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

日局「ブプレノルフィン塩酸塩」による。

〔定量法〕

日局「ブプレノルフィン塩酸塩」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

区 別	溶液
容 器 の 材 質	ガラスアンプル
性 状	本剤は無色澄明な注射液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：3.5～5.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

比重：1.02

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の種類：窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
レペタン注 0.2mg	1 管 (1.0mL) 中ブプレノルフィン塩酸塩 0.216mg (ブプレノルフィンとして 0.2mg)	ブドウ糖 (50mg)、乳酸ナトリウム液、乳酸
レペタン注 0.3mg	1 管 (1.5mL) 中ブプレノルフィン塩酸塩 0.324mg (ブプレノルフィンとして 0.3mg)	ブドウ糖 (75mg)、乳酸ナトリウム液、乳酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ガラスアンプル+紙箱	36 箇月	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	ガラスアンプル+紙箱	12 箇月	変化なし
苛酷試験 (光)	白色蛍光・近紫外ランプ (3,000 lx・50 μ W/cm ²)	ガラスアンプル+紙箱	600 時間	変化なし
		ガラスアンプル (無包装)	48 時間	分解物の増加により含量低下 (レペタン注 0.2mg : 12 時間後は規格内、24 時間後に規格外、レペタン注 0.3mg : 6 時間後は規格内、12 時間後に規格外)。
光安定性 ¹⁾	室内散光下 (照度約 800 lx)	ガラスアンプル+紙箱	14 日	変化なし
		ガラスアンプル (無包装)		分解物の増加により含量低下 (3 日後は規格内、7 日後は規格外)。

測定項目：性状、確認試験、pH、含量等

1)レペタン注 0.2mg について実施、試験項目：含量、類縁物質

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意は、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

〈溶解後の安定性〉

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

原則として他剤との混合注射は避けること。

バルビタール系薬剤 (注射液) と同じ注射筒を使用すると沈殿を生ずるので、同じ注射筒で混合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈レペタン注 0.2mg〉

ガラスアンプル：1.0mL×10 管

〈レペタン注 0.3mg〉

ガラスアンプル：1.5mL×10 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記疾患並びに状態における鎮痛
術後、各種癌、心筋梗塞症
- 麻酔補助

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈鎮痛を目的とする場合〉

術後、各種癌：通常成人には、ブプレノルフィンとして1回0.2mg～0.3mg(体重当り4μg/kg～6μg/kg)を筋肉内に注射する。なお、初回量は0.2mgとすることが望ましい。その後必要に応じて約6～8時間毎に反復注射する。症状に応じて適宜増減する。

心筋梗塞症：通常成人には、ブプレノルフィンとして1回0.2mgを徐々に静脈内に注射する。症状に応じて適宜増減する。

〈麻酔補助を目的とする場合〉

通常成人には、ブプレノルフィンとして0.2mg～0.4mg(体重当り4μg/kg～8μg/kg)を麻酔導入時に徐々に静脈内に注射する。症状、手術時間、併用薬などに応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈鎮痛を目的とする場合〉

術後、各種癌：3つの二重盲検試験比較試験の成績に基づき、用法及び用量を設定した。(「V. 5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照)

心筋梗塞症：主に一般臨床試験及び比較臨床試験の成績に基づき、用法及び用量を設定した。

〈麻酔補助を目的とする場合〉

ブプレノルフィンをバランス麻酔に応用した試験成績に基づき、用法及び用量を設定した。(「V. 5. (3)②麻酔補助」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人12名に対し、ブプレノルフィンとして0.15、0.3、0.45及び0.6mgを単回筋肉内投与した結果²⁾、血圧、脈拍数及び心電図上は大きな変動は見られず、血液及び尿の臨床検査値に異常が認められなかった。自覚症状として、一過性の口渇、そう痒感、悪心、嘔吐、発汗、丘疹及び眩暈等がみられた。

また、臨床上問題とならない程度の呼吸数の低下がみられた。

花岡一雄ほか：基礎と臨床. 1982; 16(1): 392-398.

注意：本剤の承認されている用量は、通常成人には、ブプレノルフィンとして1回0.2mg～0.3mg(術後、各種癌)、0.2mg(心筋梗塞症)、又は0.2mg～0.4mg(麻酔補助)です。

(3) 用量反応探索試験

① 術後疼痛

開腹術後疼痛患者 254 例（本剤投与は 190 例）にブプレノルフィンとして、0.15、0.2、0.3 及び 0.4mg をそれぞれ 1 回筋注して検討した結果、術後疼痛に対する本剤の臨床用量は、通常 1 回ブプレノルフィンとして 0.2 又は 0.3mg が適当と考えられた³⁾。

釘宮豊城ほか：薬理と治療. 1981; 9(7): 2585-2598.

注意：本剤の承認されている用法・用量は鎮痛を目的とする場合、術後、各種癌には「通常成人には、ブプレノルフィンとして 1 回 0.2mg～0.3mg（体重当り 4 μ g/kg～6 μ g/kg）を筋肉内に注射する。なお、初回量は 0.2mg とすることが望ましい。その後必要に応じて約 6～8 時間ごとに反復注射する。症状に応じて適宜増減する。」です。

② 麻酔補助

バランス麻酔への応用として、全身麻酔下で手術を受けた 324 例を対象に、ブプレノルフィンとして 4、6、8 及び 10 μ g/kg をそれぞれ 1 回静脈内投与して検討した結果、4 μ g/kg～8 μ g/kg が適当と考えられた⁴⁾。

また、NLA 変法への応用として、ASA 1～2 の成人患者 154 例を対象に、麻酔導入時にブプレノルフィンとして 3 μ g/kg を静脈内投与して検討した結果、本剤の有用性が認められた⁵⁾。

これらのことより、麻酔補助に対する臨床用量は、ブプレノルフィンとして 0.2～0.4mg（体重当たり 4 μ g/kg～8 μ g/kg）が適当と考えられた。

山村秀夫ほか：臨床麻酔. 1982; 6(4): 383-392.

百瀬 隆ほか：麻酔. 1981; 30(10): 1053-1061.

注意：本剤の承認されている用法・用量は、麻酔補助を目的とする場合、「通常成人には、ブプレノルフィンとして 0.2mg～0.4mg（体重当り 4 μ g/kg～8 μ g/kg）を麻酔導入時に徐々に静脈内に注射する。症状、手術時間、併用薬などに応じて適宜増減する。」です。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 術後疼痛⁶⁾

開腹術後疼痛患者 247 例を対象に、ブプレノルフィンとして 0.2、0.3mg 及びペンタゾシン 30mg を 1 回筋肉内投与する 3 群間比較二重盲検試験で検討した結果、本剤の有用性が認められた。

阿部令彦ほか：医学のあゆみ. 1982; 121(5): 300-310.

② 癌性疼痛

癌性疼痛患者 63 例を対象に、ブプレノルフィンとして 0.2mg 及びペンタゾシン 30mg を 1 回筋肉内投与する交叉二重盲検試験で検討した結果、本剤の有用性が認められた⁷⁾。

中等度から重度の癌性疼痛患者 31 例を対象に、ブプレノルフィンとして 0.2、0.3mg 及びペンタゾシン 30mg を 1 回筋肉内投与する非盲検交叉比較試験で検討した結果、投与 5 時間以降においても鎮痛効果が認められ、ブプレノルフィン 0.2mg では約 9 時間、0.3mg では約 11 時間作用が持続した⁸⁾。

田口鐵男ほか：医学のあゆみ. 1982; 121(13): 1160-1169.

田口鐵男ほか：癌と化学療法. 1982; 9(2): 250-257.

2) 安全性試験

癌性疼痛患者 30 例に対し、ブプレノルフィンとして 0.2、0.3mg を 3 日以上（最長 116 日）投与した結果⁹⁾、長期投与による耐性形成はほとんどみられず、血液、尿の一般検査においても有意な変動はみられなかった。

また、副作用として、悪心 8 例、嘔吐 7 例、眩暈 6 例、眠気 5 例、発汗 2 例、陶酔感 2 例、頭痛 2 例、排尿障害 1 例、呼吸抑制 1 例、不快感 1 例がみられたがいずれも一過性であった。

田口鐵男ほか：基礎と臨床. 1981; 15(10): 4995-5055.

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

使用成績調査

昭和 58 年 5 月 27 日より平成元年 5 月 26 日までに実施された使用成績調査で収集され、承認の効能・効果に単剤で使用された調査症例は 4,157 例であった。

主治医判定による全般改善度の結果は表に示すとおりであった。

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能・未記載	合計
術後鎮痛	525	1,397	156	18	1	10	2,107
	91.7						
癌性疼痛	76	336	175	37	9	4	637
	65.1						
心筋梗塞疼痛	26	99	28	2	0	—	155
	80.7						
麻酔補助	131	544	153	40	0	390	1,258
	77.8						

上段：症例数 下段：改善以上の改善率(%) 判定不能・未記載は除く（社内集計）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内延 151 施設で総計 1,652 例について実施された、3 種の多施設共同二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである^{4, 6, 7, 10, 11)}。

① 術後疼痛

術後疼痛に対しブプレノルフィンとして 0.2mg あるいは 0.3mg を筋肉内注射した時の有効率はそれぞれ 88.5% (170/192 例)、90.6% (58/64 例) であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

② 癌性疼痛

癌性疼痛に対しブプレノルフィンとして 0.2mg あるいは 0.3mg を筋肉内注射した時の有効率はそれぞれ 71.1% (64/90 例)、91.7% (22/24 例) であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

③ 心筋梗塞疼痛

心筋梗塞疼痛に対しブプレノルフィンとして 0.2mg を静脈内注射した時の有効率は 90.0% (153/170 例) であった。また、比較試験（封筒法）によって本剤の有用性が認められている。

④ 麻酔補助

麻酔補助への応用試験においてブプレノルフィンとして 4 μg/kg、6 μg/kg、8 μg/kg を静脈内注射した時の有効率はそれぞれ 50.0% (32/64 例)、83.3% (80/96 例)、83.9% (73/87 例) であった。

山村秀夫ほか：臨床麻酔. 1982; 6(4): 383-392.

阿部令彦ほか：医学のあゆみ. 1982; 121(5): 300-310.

田口鐵男ほか：医学のあゆみ. 1982; 121(13): 1160-1169.

池田正男ほか：医学のあゆみ. 1985; 132(3): 228-247.

曾爾一顯ほか：外科診療. 1982; 24(1): 119-123.

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

中枢性鎮痛薬

モルヒネ、ペンタゾシン、エプタゾシン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

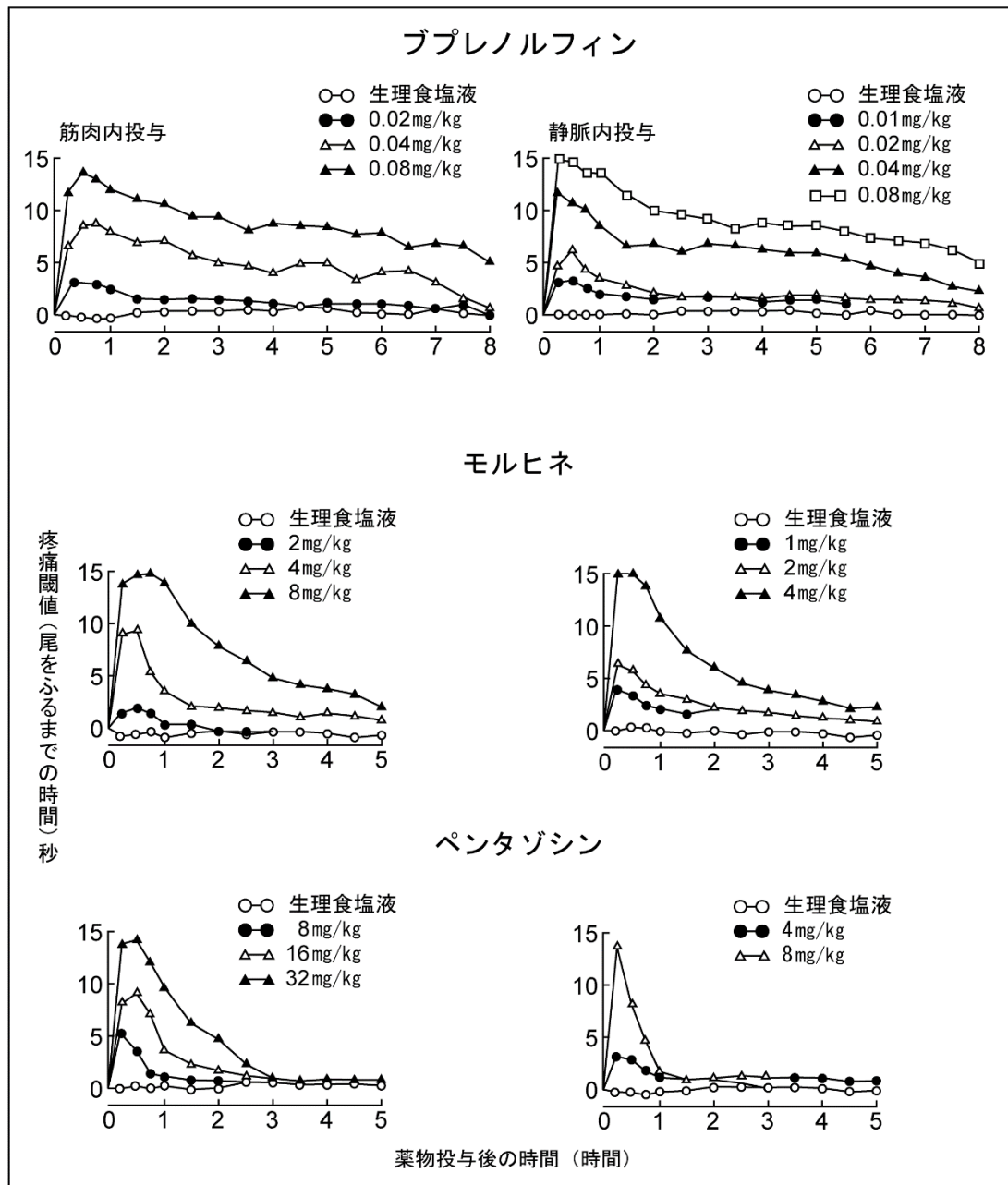
ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に部分作動薬として作用し、中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 鎮痛作用（マウス、ラット、ウサギ）

ブプレノルフィンでは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し、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、ペンタゾシンより強く、かつ長い鎮痛効果を示す。なお、モルヒネに対する拮抗作用はナロキソン塩酸塩とほぼ同程度かやや弱い¹²⁾。

試験項目	動物種	投与経路	ED ₅₀ (95%信頼区間) mg/kg		
			ブプレノルフィン	モルヒネ	ペンタゾシン
酢酸ライジング法	マウス	皮下	0.0085 (0.005－0.014)	0.35 (0.22－0.56)	3.8 (2.4－6.1)
		静脈内	0.0053 (0.003－0.0093)	0.24 (0.15－0.39)	1.5 (0.87－2.6)
ブラジキニン誘発後肢屈曲反射法	ラット	筋肉内	0.015 (0.008－0.027)	1.5 (0.79－2.7)	4.1 (2.3－7.2)
熱板法	マウス	皮下	0.11 (0.063－0.18)	2.4 (1.6－3.6)	16 (12－23)
		静脈内	0.053 (0.041－0.07)	2.1 (1.4－3.2)	—
ダマール・スミス法 低強度刺激 高強度刺激 低強度刺激	マウス	皮下	0.020 (0.013－0.03)	1.8 (1.2－2.7)	19 (9.7－3.8)
		皮下	0.097 (0.074－0.12)	3.9 (3.4－4.6)	—
	ラット	筋肉内	0.053 (0.029－0.099)	3.9 (3.5－4.5)	12 (6.6－2.3)
		静脈内	0.030 (0.016－0.054)	2.1 (1.8－2.4)	—
ランダル・セリット法 炎症足 正常足	ラット	皮下	0.014 (0.008－0.026)	1.3 (0.72－2.5)	8.0 (7.0－9.2)
			0.019 (0.011－0.034)	1.4 (0.73－2.8)	11 (5.9－20)
ハフナー法	マウス	皮下	0.17 (0.06－0.49)	3.0 (2.0－4.5)	—
歯髄刺激による脳波覚醒反応法	ウサギ	静脈内	0.20 (0.13－0.29)	0.99 (0.83－1.2)	3.0 (1.6－5.7)



〔低強度輻射熱刺激によるダマール・スミス法（ラット）でのブプレノルフィン、モルヒネ及びペンタゾシンの鎮痛作用¹²⁾〕

(3) 作用発現時間・持続時間

術後疼痛患者を対象とした非盲検比較試験（筋注）において投与 6 時間後でも良好な鎮痛効果が得られ、効果持続時間の長いことが確認された³⁾。

癌性疼痛患者を対象とした非盲検比較試験（筋注）の結果、ブプレノルフィン 0.3mg は投与 3 時間以降において、ブプレノルフィン 0.2mg は投与 5 時間以降において鎮痛効果が持続した⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

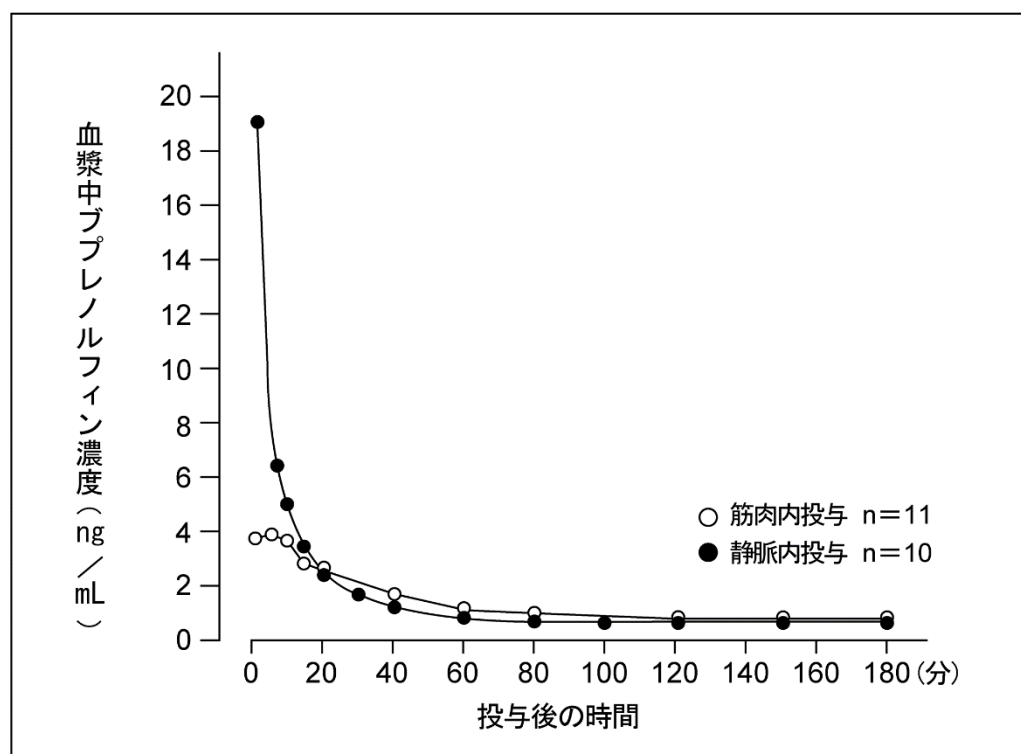
(1) 治療上有効な血中濃度

本剤の有効血中濃度は明らかでない。術後疼痛患者にブプレノルフィン舌下錠投与後の血漿中濃度において、有効血中濃度は0.4～0.6ng/mLとの報告がある¹³⁾。(海外データ)

ラットを用いた試験におけるブプレノルフィンの鎮痛作用は血中濃度とは相関せず、むしろ脳内濃度と相関していた¹²⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

イギリス人にブプレノルフィン0.3mg/bodyを筋注及び静注し、ラジオイムノアッセイ法により血漿中濃度を測定したところ、筋注の場合は、5分以内で最高濃度になり、約60分まで速やかに減少し、その後緩慢に減少した。静注の場合、投与後60分まで急速に減少し、その後緩慢に減少した。濃度推移は筋注と静注はほぼ同じであり、消失半減期は約2～3時間あった¹⁴⁾。



〔血漿中ブプレノルフィン濃度の経時変化〕

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

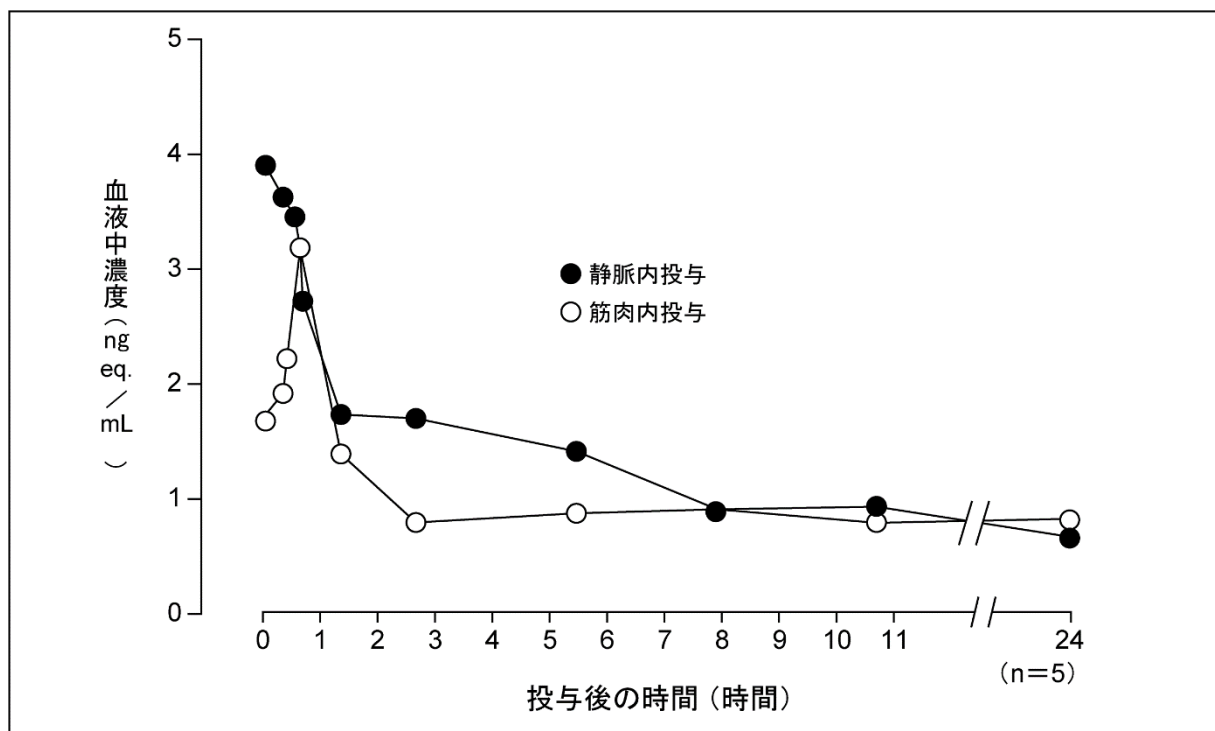
(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

SD系雄性ラットに ^3H -ブプレノルフィン $20\text{ }\mu\text{g/kg}$ を筋肉内投与及び静脈内投与し、血液中濃度を検討した。筋肉内投与の場合、投与後約40分に最高濃度 3.2 ng eq./mL となり、約80分まで速やかに減少し、その後極めて緩慢に減少した。静脈内投与の場合、投与後約80分まで速やかに減少し、その後極めて緩慢に減少した。筋肉内投与及び静脈内投与後の血液中濃度推移はほぼ同じであった¹⁵⁾。

またラットに ^3H -ブプレノルフィン $20\text{ }\mu\text{g/kg}$ を筋肉内投与した結果、腸肝循環が認められ、投与後24時間までに54.7%が再び胆汁中へ排泄された¹⁶⁾。



〔ラットに ^3H -ブプレノルフィンを静脈内及び筋肉内投与 ($20\text{ }\mu\text{g/kg}$) 後の血液中放射性濃度の経時変化〕

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに ^3H -ブプレノルフィンを $20\mu\text{g/kg}$ の用量で 7 日間反復投与後、血漿中及び脳中における投与 30 分後の濃度は 9.4 、 $10.0\text{ng eq./g or mL}$ 、投与 2 時間後では 5.3 、 8.3ng eq./g or mL であった¹⁷⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠 11 日、21 日のラット及び非妊娠ラットに ^3H -ブプレノルフィン 5mg/kg の用量で筋肉内投与し、胎児及び母体での分布について検討した結果、胎児への移行が認められた¹⁸⁾。

〔妊娠 11 日と 21 日のラットに ^3H -ブプレノルフィンを筋肉内投与 (5mg/kg) 後の胎児組織内濃度 ($n=3$) 〕

組 織			組織内濃度 ($\mu\text{g eq./g or mL}$)			
			0.25 時間	1.0 時間	6.0 時間	24.0 時間
妊娠 11 日	胎 児		1.70 ± 0.08	1.04 ± 0.08	0.25 ± 0.05	0.08 ± 0
	羊 水		0.56 ± 0.08	0.66 ± 0.07	0.06 ± 0	0.03 ± 0
妊娠 21 日	胎 児		0.93 ± 0.13	1.51 ± 0.11	2.12 ± 0.21	2.18 注
	羊 水		0.30 ± 0.17	0.13 ± 0	0.21 ± 0	0.34 注

Mean $\pm$ S.E. 注：一匹のみのデータ

(3) 乳汁への移行性

授乳ラットに ^3H -ブプレノルフィン 5mg/kg を筋肉内投与し、乳汁中への移行について検討した。乳汁中の濃度は血漿中濃度とほぼ同じか、やや高めであった。乳汁を介した、新生児への移行は投与量の 0.03% 以下であった¹⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

ラットに ^3H -ブプレノルフィン水溶液 $100\mu\text{g/kg}$ 単回直腸内投与したときの投与 15 分後の血漿中濃度は 31.69ng eq./mL 、骨髄中濃度は 15.42ng eq./g であった²⁰⁾。

(5) その他の組織への移行性

〔ラットに ^3H -ブプレノルフィンを筋肉内投与 ($20\mu\text{g/kg}$) 後の組織内濃度²¹⁾ 〕

組織	投与後の時間	組織内濃度 (ng/g)			
		10分	30分	120分	360分
血 漿		10.0	2.4	2.1	2.0
脳		13.2	11.8	8.5	5.0
肺		88.5	25.6	5.6	2.8
心 臓		62.1	10.8	2.3	1.3
腎		28.7	15.7	5.5	4.5
肝 臓		23.4	19.8	14.9	16.1

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は約 96% であった²²⁾。(海外データ)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝されグルクロン酸抱合体となる(成人男性、筋肉内投与)²³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ブプレノルフィンは肝ミクロゾームのチトクローム P450 のアイソザイムのうち主として CYP3A4 により代謝される (*in vitro*)²⁴⁾。

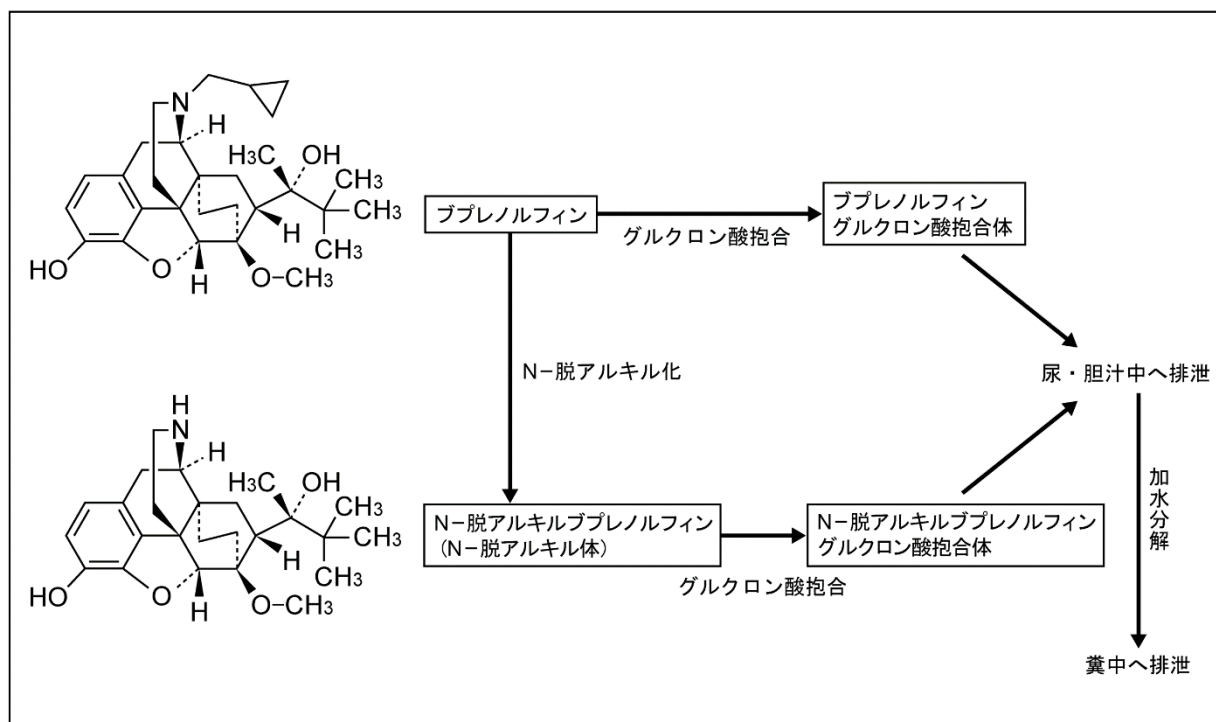
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

外国人に (15,16-³H) ブプレノルフィンを $2\mu\text{g/kg}$ の用量で筋肉内投与した結果、ブプレノルフィンのグルクロン酸抱合体とN-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体が尿中へ排泄された。糞中には未変化のブプレノルフィンと少量のN-脱アルキルブプレノルフィンが排泄された²⁵⁾。

ラットに筋肉内投与及び静脈内投与、イヌ及びアカゲザルに筋肉内投与されたブプレノルフィンは主に肝臓で代謝され、N-脱アルキル化あるいはグルクロン酸抱合を受け、尿中及び胆汁中へ排泄される。尿中及び胆汁中にはブプレノルフィンのグルクロン酸抱合体とN-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体が認められた。胆汁中に排泄された抱合体は消化管で加水分解を受け、糞中に未変化体及びN-脱アルキル体として排泄された。主要代謝産物はN-脱アルキル体であった。N-脱アルキル体の効力は原薬よりかなり弱いことより本代謝物の薬効への影響も少ないものと考えられる^{25, 26)}。



〔ブプレノルフィンの代謝経路〕

〔ラット、イヌ及びアカゲザルにおける代謝産物の比率²⁵⁾〕

動物種	投与量	試料	試料中の%		
			ブプレノルフィン	N-脱アルキルブプレノルフィン	抱合体
ラット	$20\mu\text{g/kg i.m.}$	胆汁	—	—	>95
		酵素処理後の胆汁	55	45	—
イヌ	$20\mu\text{g/kg i.m.}$	糞	90	5	—
アカゲザル	$2\mu\text{g/kg i.m.}$	胆汁	—	—	>95
		酵素処理後の胆汁	85	10	—

—：検出限度外

空白は測定していない。

〔主代謝物N-脱アルキル体の鎮痛作用²⁶⁾〕

試 験 項 目	動物種	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	
			N-脱アルキル体	ブプレノルフィン
酢酸ライジング法	マウス	皮下	0.18	0.021
ブラジキニン誘発 後肢屈曲反射法	ラット	筋肉内	0.83	0.015
熱板法	マウス	皮下	1.1	0.11
ダマール・スミス法	マウス	皮下	0.91	0.020
	ラット	筋肉内	1.1	0.053
ランダル・セリット法 炎症足 正常足	ラット	皮下	1.1	0.014
			1.1	0.019
ハフナー法	マウス	皮下	0.63	0.17
歯髄刺激による脳波覚醒反応法	ウサギ	静脈内	0.19	0.20

7. 排泄²²⁾

排泄部位及び経路：尿中及び糞中

健康成人に標識ブプレノルフィン 2 μ g/kg を筋注したところ、投与後 144 時間までに放射能の 68% が糞中へ、27% が尿中へ排泄された。（海外データ）

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験の結果、P-糖蛋白の基質ではないことが示された²⁷⁾。

9. 透析等による除去率

蛋白結合率が高いため、除去率は低いと考えられる。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な呼吸抑制状態及び肺機能障害のある患者〔呼吸抑制が増強されることがある。〕
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者〔9.3.1 参照〕
- 2.4 頭部傷害、脳に病変のある場合で、意識混濁が危惧される患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。〕
- 2.5 頭蓋内圧上昇の患者〔頭蓋内圧が更に上昇するおそれがある。〕
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕
- 2.7 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者〔10.1 参照〕

（解説）

- 2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。
外国において、ブプレノルフィンで重篤なアレルギー反応（アナフィラキシー反応、ショック、重篤なアレルギー皮膚反応）の報告があり²⁸⁾、また、国内においても、アナフィラキシーショック等の報告があります。
なお、本剤は有効成分としてブプレノルフィン塩酸塩、添加物として、ブドウ糖、乳酸ナトリウム液、乳酸を含有しています。
- 2.2 ブプレノルフィンは中枢性鎮痛剤に特有の呼吸抑制作用を有しています。その機序はモルヒネなどと同様に延髄付近に存在する呼吸中枢を抑制し、血中の二酸化炭素分圧に対する感受性を低下させることによると考えられます²⁹⁾。
- 2.3 ブプレノルフィンは、主に肝臓で代謝され、重篤な肝機能障害のある患者では肝臓の代謝機能が低下している可能性が高く、作用が増強されるおそれがあります。
- 2.4 一般に中枢性鎮痛剤は程度の差はあるが、呼吸抑制があり、血中二酸化炭素分圧を上昇させる傾向があります。このことが脳内血管の拡張を招き、更に脳内圧の上昇をきたすことが知られています³⁰⁾。
- 2.5 一般に中枢性鎮痛剤は程度の差はあるが、呼吸抑制があり、血中二酸化炭素分圧を上昇させる傾向があります。このことが脳内血管の拡張を招き、更に脳内圧の上昇をきたすことが知られています³⁰⁾。
- 2.6 動物実験（SD 系ラット：5mg/kg 筋肉内投与）において難産、拙劣な哺育行動がみられた。また、出生児の生存率の低下及び体重増加の抑制の報告があります³¹⁾。
- 2.7 ナルメフェン塩酸塩水和物（販売名：セリクロ錠）は μ オピオイド受容体拮抗作用を有しているため、本剤と併用した場合、本剤の鎮痛作用を減弱させる可能性があります。従って、本剤をナルメフェン塩酸塩水和物と併用した場合、本剤の鎮痛効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなり、呼吸抑制等の重篤な症状を惹起する可能性があります。
また、本剤の急激な効果減弱を引き起こし、本剤の離脱症状（自律神経症状、振戦等）が現れる可能性があることから、本剤との併用は避けてください。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を投与後、特に起立、歩行時に悪心、嘔吐、めまい、ふらつきなどの症状があらわれやすいので、投与後はできる限り安静にするように注意すること。特に、外来患者に投与した場合には十分に安静にした後、安全を確認して帰宅させること。
- 8.2 眠気、めまい、ふらつき、注意力・集中力・反射運動能力等の低下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に注意すること。
- 8.3 薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないように慎重に投与すること。
- 8.4 用法及び用量の範囲で効果のない場合は、他の治療方法に切り替えること。

（解説）

- 8.1 本剤を投与後、特に起立、歩行時に悪心、嘔吐、めまい、ふらつきなどの症状があらわれやすいので、投与後はできる限り安静にするように注意してください。
特に、外来患者に投与した場合には十分に安静にした後、安全を確認して帰宅させてください。
- 8.2 眠気、めまい、ふらつき、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中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に注意してください。
なお、承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査において、副作用として、眠気 13/7,974 例(0.16%)、めまい 89/7,974 例（1.12%）等の報告があります。
- 8.3 本剤の長期使用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行うことが大切です。用量を超えないように注意して慎重に投与してください。
- 8.4 用法及び用量の範囲で効果のない場合には、漫然と使用せず、他の治療方法に切り替えてください。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 呼吸機能の低下している患者
呼吸抑制があらわれることがある。
- 9.1.2 胆道疾患のある患者
動物実験（イヌ）において高用量（0.1mg/kg i.v. 以上）で Oddi 筋の収縮がみられる。
- 9.1.3 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。
- 9.1.4 薬物依存の既往歴のある患者
薬物依存を生じることがある。

（解説）

- 9.1.1 本剤投与により呼吸抑制の報告があります。
ブプレノルフィン、中枢性鎮痛剤に特有の呼吸抑制作用を有しています。その機序は、モルヒネなどと同様に延髄付近に存在する呼吸中枢を抑制し、血中の二酸化炭素分圧に対する感受性を低下させることによると考えられます²⁹⁾。
- 9.1.2 ブプレノルフィン、イヌにおいて高用量（0.1mg/kg i.v.以上）で Oddi 筋の収縮作用を示すと同時に、胆管内圧上昇作用の報告があります³²⁾。
- 9.1.3 ブプレノルフィン、麻薬拮抗作用を有するため、麻薬依存患者に投与すると、既に投与している麻薬性鎮痛薬の作用を減弱させることにより、禁断症状を誘発するおそれがあります。
- 9.1.4 薬物依存の既往歴のある患者において、本剤投与により薬物依存が生じたとの報告があります。

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 腎機能の低下している患者
作用が増強されるおそれがある。

（解説）

ブプレノルフィン、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁中（糞中排泄率約 70%）¹⁷⁾へ排出されるので、

肝臓及び腎臓の機能が低下している患者では、ブプレノルフィンの代謝、排泄が遅延し、作用が増強されるおそれがあります。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

作用が増強されるおそれがある。

（解説）

9.3.1 ブプレノルフィンは、主に肝臓で代謝され、重篤な肝機能障害のある患者では肝臓の代謝機能が低下している可能性が高く、作用が増強されるおそれがあります。

9.3.2 ブプレノルフィンは、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁中（糞中排泄率約 70%）²²⁾ へ排出されるので、肝臓及び腎臓の機能が低下している患者では、ブプレノルフィンの代謝、排泄が遅延し、作用が増強されるおそれがあります。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国において、妊娠中に本剤を大量に投与した患者から出生した新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。また、動物実験（ラット）で難産、拙劣な哺育行動、出生児の生存率の低下及び体重増加の抑制が報告されている。[2.6 参照]

（解説）

妊婦を対象とした試験は実施していませんが、外国において薬物依存の患者の治療のためにブプレノルフィン塩酸塩舌下錠を大量に投与（日本ではこのような治療法は承認されていません）した患者から出生した新生児に禁断症状がみられたとの報告^{33,34)}に基づき記載しました。

なお、本剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対しては投与禁忌となっています。

また、動物実験（ラット）において難産、拙劣な哺育行動、出生児の生存率の低下及び体重増加の抑制が報告されています。

「VII. 薬物動態に関する項目」の項もご参照ください。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

（解説）

「VII. 5. (3)乳汁中への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

低出生体重児、新生児に対する使用経験がなく、乳児、幼児又は小児に対する使用経験が少ないため、安全性は確立していません。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に生理機能が低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では、患者の状態を観察しながら注意して慎重に投与してください。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、CYP3A4 により代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 (セリンクロ) [2.7参照]	ナルメフェン塩酸塩水和物はオピオイド受容体作動薬の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な本剤の用量が通常用量より多くなるおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に本剤の用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にはナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること。	μ オピオイド受容体拮抗作用により、 μ オピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害する。

(解説)

本剤とナルメフェン塩酸塩水和物（販売名：セリンクロ錠）との併用は避けてください。

ナルメフェン塩酸塩水和物は μ オピオイド受容体拮抗作用を有しているため、本剤と併用した場合、本剤の鎮痛作用を減弱させる可能性があります。従って、本剤をナルメフェン塩酸塩水和物と併用した場合、本剤を競合的に阻害し、本剤の離脱症状（自律神経症状、振戦等）や過量投与のリスクが高くなるおそれがあります。また、手術等において、本剤を投与する場合には、少なくとも1週間前にはナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断してください。なお、緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に本剤の用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察してください。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢性鎮痛剤 ペンタゾシン エプタゾシン臭化水素酸塩等	本剤の作用が増強することがあるので、併用が必要な場合は一方又は両方の投与量を減らすなど慎重に投与すること	本剤は中枢性鎮痛剤と同じオピオイドレセプターに作用するため。

(解説)

本剤は中枢性鎮痛剤と同じオピオイドレセプターに作用するため、これらの薬剤等と併用することにより、ブプレノルフィンの作用が増強することがあります。患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン誘導体・その他の鎮静剤 ジアゼパム ニトラゼパム メダゼパム等 中枢抑制剤（催眠剤等） バルビツール酸誘導体 （フェノバルビタール等） アルコール等	本剤の作用が増強することがあるので、併用が必要な場合は一方又は両方の投与量を減らすなど慎重に投与すること。	ともに中枢神経抑制作用を有するため。

（解説）

中枢神経抑制作用を有するため、これらの薬剤等と併用することにより、ブプレノルフィンの作用が増強することがあります。患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モルヒネ	本剤の作用が増強するおそれがあるので、併用が必要な場合は一方又は両方の投与量を減らすなど慎重に投与すること。また、本剤は高用量（8mg連続皮下投与）においてモルヒネの作用に拮抗するとの報告がある。	本剤はモルヒネと同じオピオイドレセプターに作用するため、本剤の作用は、脳内オピオイドレセプターの飽和濃度に左右される。

（解説）

身体依存形成患者 5 人を対象に、ブプレノルフィン塩酸塩 8mg/日を約 2 週間投与し、退薬症候を阻害した結果、拮抗作用がみられたとの報告があります（外国）³⁵⁾。ブプレノルフィンは拮抗性鎮痛薬の分類に入っており、モルヒネと同じオピオイドレセプター（ μ 、 κ ）に作用する。したがって、モルヒネがすべてのレセプターに結合している状態の時に高用量のブプレノルフィンを投与すると、モルヒネをレセプターから遊離させ、ブプレノルフィンがレセプターに結合する結果、退薬症候等を誘発する可能性が考えられます。患者の症状に留意し、必要に応じて一方又は両方の減量等を考慮してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	機序は不明であるが、本剤の代謝速度や生体アミンの変化が関係していると考えられている。

（解説）

モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬は MAO 阻害剤によって作用が増強、延長するおそれがあります²⁹⁾。患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール エリスロマイシン リトナビル アタザナビル硫酸塩等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

（解説）

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されと考えられています。CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾール、エリスロマイシン、リトナビル、アタザナビル硫酸塩等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられます。患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

（解説）

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されと考えられています。肝代謝酵素（特に CYP3A4）誘導作用を有するフェノバルビタール、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下する可能性が考えられます。患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作動薬	セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、高熱）があらわれるおそれがあるので、十分に注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。	中枢のセロトニン作動活性を増強すると考えられる。

（解説）

海外市販後において、オピオイドとセロトニン作動薬との併用により、致死的な状態に至るセロトニン症候群が報告されています。また本剤とセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群の症例も報告されています³⁶⁾。本剤は中枢のセロトニン作動活性を増強する³⁷⁾と考えられるため、セロトニン作動薬との併用が必要な場合は、特に使用開始時および用量調節の際に、注意深く観察してください。セロトニン症候群（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、高熱）が認められる場合は、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意してください。

＜セロトニン作動薬の例＞

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、三環系抗うつ薬（TCA）、トリプタン、5-HT₃ 受容体アンタゴニスト、セロトニン前駆体（例：トリプトファン）、セロトニン神経伝達物質系に影響する薬剤（例：ミルタザピン、トラドゾン、トラマドール、リチウム、セント・ジョーンズ・ワート）、特定の筋弛緩剤（シクロベンザプリン、メタキサロン）、及びモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤（精神疾患の治療に使用される薬剤、リネアゾイド、静注メチレンブルー等）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制（1～5%未満）、呼吸困難（頻度不明）

呼吸抑制から呼吸不全、呼吸停止に至った症例が報告されている。呼吸抑制があらわれた場合、人工呼吸又は呼吸促進剤のドキサプラム塩酸塩水和物が有効である（ただし、心筋梗塞症にはドキサプラム塩酸塩水和物は投与しないこと）。ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩などの麻薬拮抗薬の効果は確実ではない。

11.1.2 舌根沈下（頻度不明）

手術後早期に舌根沈下による気道閉塞があらわれることがある。このような場合には気道確保等の適切な処置を行い、投与を中止すること。

11.1.3 ショック（頻度不明）

顔面蒼白、呼吸困難、チアノーゼ、血圧降下、頻脈、全身発赤等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 せん妄、妄想（いずれも頻度不明）

11.1.5 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。

11.1.6 急性肺水腫（頻度不明）

11.1.7 失神（頻度不明）

血圧低下から失神に至った症例が報告されている。

(解説)

11.1.1 本剤の投与により呼吸抑制、呼吸困難が報告されている。本剤投与約10時間後においても呼吸抑制が発現した症例もあり、長時間にわたって観察を行うことが必要です。

処置方法：

① 呼吸数減少（10回/分前後）の場合

呼吸数が減少し眠たそうな状態になった場合には意識的に呼吸するように呼びかけ、観察を続けてください。

② 呼吸数が8回/分以下又は PaCO_2 が50torr以上の場合

呼吸促進剤のドキサプラム塩酸塩水和物が有効です。

・ドキサプラム塩酸塩水和物（ドプラム）は常用量（0.5～2.0mg/kg）を徐々に静注し必要に応じて追加投与します。必要な場合はバッグによる補助呼吸又はレスピレーターによる人工呼吸を行ってください。

・ドキサプラム塩酸塩水和物の追加投与は 1.0～3.0mg/kg/hr の速度で点滴静注し、経過を2～3時間観察してください。

なお、ドキサプラム塩酸塩水和物は冠動脈疾患、明瞭な代償不全性心不全などには投与禁忌であり、詳細は製品添付文書をご参照ください。

11.1.2 麻酔補助を目的とした、本剤の投与により舌根沈下が発症したとの報告があります。この症例においては、酸素投与、マスクで補助呼吸、鼻腔エアウェイ挿入の処置を行うことにより回復しています。

11.1.3 本剤の投与終了時より顔面蒼白となり、悪心を訴え、その後ショック状態（血圧低下、意識障害）となったとの報告があります。この症例においては、人工呼吸を施すとともに、副腎皮質ホルモン等を投与した結果、2時間後にはほぼ回復しています。なお、副腎皮質ホルモンには急性心筋梗塞に対して禁忌となっている薬剤もあるので、詳細は各製品の添付文書を

ご参照ください。

11.1.4 レパタン坐剤 0.4 mg の投与によりせん妄が発症したとの報告があります³⁸⁾。これらの症例においてはハロペリドール等の抗精神薬を投与することにより、せん妄症状は消失あるいは軽減しました。

11.1.5 用法及び用量の範囲内での投与においても本剤の長期使用により、薬物依存を形成したとの報告があります。

11.1.6 本剤の投与により肺水腫の報告があります。また、外国において、ブプレノルフィン塩酸塩舌下錠で非心原性肺水腫の報告³⁹⁾があります。

11.1.7 本剤の投与により、血圧低下から失神に致った症例の報告があります。

11.1.1 呼吸抑制、呼吸困難、11.1.2 舌根沈下、11.1.3 ショック、11.1.4 せん妄、妄想、11.1.5 依存性の予知方法：

家族歴、既往歴、薬剤過敏症の有無を確認する。投与中は、呼吸機能、循環機能などに十分注意することが望ましい。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	発汗	めまい、頭痛・頭重感	眠気、軽度の多幸感、興奮、幻覚、抑うつ	見当識障害、不安感、痙攣、しびれ、悪夢、健忘、意識障害、顔面蒼白、鎮静
循環器			顔面潮紅、血圧低下、動悸、熱感、不整脈、胸内苦悶	徐脈、血圧上昇
消化器	嘔気、口渇、嘔吐		腹痛	食欲不振、便秘、下痢、腸管運動障害
過敏症			発疹、そう痒感	
肝臓				総ビリルビン上昇、AST、ALT、Al-P の上昇
眼				縮瞳、羞明感、視力異常
その他			不快感、尿閉、発熱、倦怠感、悪寒、耳鳴	脱力感、尿失禁

(解説)

<参考>

本剤投与後にみられる副作用は中枢性鎮痛薬に共通するものであり、特に起立、歩行時に悪心、嘔吐、めまい、ふらつきなどの症状があらわれやすいので、投与後はできる限り安静にするように注意する。

術後疼痛患者より癌性疼痛患者において副作用発現頻度は高かった。特に、悪心、嘔吐、めまいが癌性疼痛患者に比較的多く発現したが、この理由として、

- ①術後患者に比較して癌患者の方が体動が多いこと
- ②原疾患自身による症状もありうること
- ③化学療法剤によるものも含まれていると考えられること
- ④一般的に癌患者では全身状態が悪いために副作用が発現しやすいこと

等が考えられる。

悪心、嘔吐の副作用は投与開始初期に発現しやすく、継続投与のうちに症状が消失する例もある。

悪心、嘔吐に対する対策としては、

- ①本剤投与後に人によって悪心、嘔吐が発現することがあること、これらの副作用は活動時に発現しやすく、安静にしていれば治まりやすいことなどを事前に患者に注意しておく。
- ②投与前より悪心、嘔吐のある患者や乗り物に酔いやすい体質の患者には最初の1週間ほど、メトクロプラミドやドンペリドンなどの制吐剤を併用するのがよい。

臨床的な問題となる呼吸抑制があらわれた場合、人工呼吸（バッグによる補助呼吸、レスピレーターによる人工呼吸等）又は呼吸促進剤のドキサプラム塩酸塩水和物が有効である（ただし、心筋梗塞症

にはドキサプラム塩酸塩水和物は投与しないこと）。ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩などの麻薬拮抗薬の効果は確実ではない。また、まれに手術後早期に舌根沈下により気道閉塞があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には気道確保等の適切な処置を行うこと。

[参考]

呼吸抑制の処置

呼吸抑制症例 85 例について、その処置を R&C final report^{注)}と比較してまとめた。

処 置	使用成績調査	R&C final report
	症 例 数	症 例 数
ドキサプラム塩酸塩水和物	7	47
+ 抜管延長	4	
+ O ₂	1	
+ O ₂ + 補助呼吸	1	
+ レバロルフアン酒石酸塩	1	
+ ネオフィリン	1	
ナロキソン塩酸塩	3	26
+ O ₂	1	
+ ワゴスチグミン	1	
ドキサプラム塩酸塩水和物 + ナロキソン塩酸塩	2	12
その他の薬剤		8
人工呼吸	7	6
調節呼吸	2	
抜管延長	8	
補助呼吸	4	

処 置	使用成績調査	R&C final report
	症 例 数	症 例 数
nasal airway 挿入	1	
O ₂ 投与	9	
O ₂ 投与 + テラプチク	1	
O ₂ 投与 + 補助呼吸	2	
よびかけ	1	
無治療	11	31
経過観察	13	
記録なし	4	68

(社内集計)

注) R&C final report : レキット&コールマン社のブプレノルフィンにおける呼吸抑制に関するレポート。術前、術中及び術後にブプレノルフィンの投与を受けた 15,923 例中、ブプレノルフィンに起因すると思われる呼吸抑制の症例は 198 例 (1.2%) であった。このうち 68 例は治療についての報告がないが、おそらくほとんどは積極的な治療を必要としなかった症例と推測された。

◆副作用頻度一覧表等

時期	承認時	市販後調査の累計	合計
調査症例数	1,644	6,330	7,974
副作用発現症例数	471	296	767
副作用発現件数	747	507	1,254
副作用発現症例率（％）	28.65	4.68	9.62
副作用の種類	副作用発現頻度（％）		
皮膚・皮膚付属器障害			
そう痒感	2 (0.12)	2 (0.03)	4 (0.05)
発汗	111 (6.75)	15 (0.24)	126 (1.58)
冷汗	—	1 (0.02)	1 (0.01)
発疹	5 (0.30)	5 (0.08)	10 (0.13)
筋・骨格系障害			
舌根沈下	—	3 (0.05)	3 (0.04)
中枢・末梢神経系障害			
意識障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
頭痛	17 (1.03)	14 (0.22)	31 (0.39)
頭重（感）	2 (0.12)	1 (0.02)	3 (0.04)
めまい	47 (2.86)	42 (0.66)	89 (1.12)
ふらつき（感）	—	2 (0.03)	2 (0.03)
自律神経系障害			
顔色不良	—	1 (0.02)	1 (0.01)
顔面蒼白	—	1 (0.02)	1 (0.01)
聴覚・前庭障害			
耳鳴	1 (0.06)	—	1 (0.01)
精神障害			
ぼんやり	—	1 (0.02)	1 (0.01)
傾眠	—	4 (0.06)	4 (0.05)
術後延長傾眠	—	3 (0.05)	3 (0.04)
眠気	11 (0.67)	2 (0.03)	13 (0.16)
幻覚	1 (0.06)	—	1 (0.01)
もうろう状態	—	1 (0.02)	1 (0.01)
興奮	1 (0.06)	4 (0.06)	5 (0.06)
陶酔感	9 (0.55)	—	9 (0.11)
薬物依存	—	1 (0.02)	1 (0.01)
抑うつ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
消化管障害			
嘔気	9 (0.55)	12 (0.19)	21 (0.26)
悪心	172 (10.46)	122 (1.93)	294 (3.69)
嘔吐	129 (7.85)	122 (1.93)	251 (3.15)
げっぷ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
口渇	158 (9.61)	4 (0.06)	162 (2.03)
しゃっくり	1 (0.06)	—	1 (0.01)
唾液分泌亢進	—	1 (0.02)	1 (0.01)
吐血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腹痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃痛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
心窩部圧痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害			
肝機能検査異常	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心・血管障害			
血圧上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血圧低下	2 (0.12)	13 (0.21)	15 (0.19)

副作用の種類	副作用発現頻度（％）		
心拍数・心リズム障害			
徐脈	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心悸亢進	2 (0.12)	3 (0.05)	5 (0.06)
不整脈	2 (0.12)	—	2 (0.03)
呼吸器系障害			
喘息発作	—	1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸抑制	27 (1.64)	84 (1.33)	111 (1.39)
呼吸麻痺	—	1 (0.02)	1 (0.01)
去痰困難	1 (0.06)	—	1 (0.01)
泌尿器系障害			
尿失禁	—	1 (0.02)	1 (0.01)
尿閉	5 (0.30)	4 (0.06)	9 (0.11)
排尿障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
一般的全身障害			
悪寒	1 (0.06)	—	1 (0.01)
胸内苦悶感	1 (0.06)	—	1 (0.01)
胸苦しさ	—	2 (0.03)	2 (0.03)
発熱	4 (0.24)	1 (0.02)	5 (0.06)
倦怠（感）	1 (0.06)	—	1 (0.01)
全身倦怠（感）	—	1 (0.02)	1 (0.01)
不快感	13 (0.79)	21 (0.33)	34 (0.43)
顔面潮紅	7 (0.43)	2 (0.03)	9 (0.11)
熱感	2 (0.12)	—	2 (0.03)

出典：「医薬品副作用情報 No.108，厚生省薬務局（平成3年5月）」

- ・この表は、承認時までの調査結果、及び市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果を集計したものです。
- ・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、添付文書の使用上の注意をご参照下さい。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心、嘔吐、縮瞳、鎮静、低血圧、呼吸抑制及び死亡に至るおそれがある。

13.2 処置

呼吸抑制があらわれた場合、人工呼吸又は呼吸促進剤のドキサプラム塩酸塩水和物が有効である（ただし、心筋梗塞症にはドキサプラム塩酸塩水和物は投与しないこと）。ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩などの麻薬拮抗薬の効果は確実ではない。

（解説）

本剤の海外製造販売後の安全性情報において、過量投与の症例が報告されており、企業中核安全性情報（CCDS）の記載に準拠して記載した。過量投与が認められた場合、心肺状態をよく観察し、呼吸抑制があらわれた場合は、気道確保、補助呼吸及び呼吸調整により適切な呼吸管理を行ってください。麻薬拮抗薬（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等）の効果は確実ではありません。しかしながら、本剤のような長時間作用型のオピオイド鎮痛剤による呼吸抑制においては、ナロキシンの急速静注内投与ではなく、持続静注内投与が有用であるとの報告もあります⁴⁰⁾。

また、ブプレノルフィンによる呼吸抑制（又は過量投与）に対しては、呼吸促進剤（ドキサプラム塩酸塩水和物）の投与が有効であるとの報告もあります⁴¹⁾が、必要に応じて、適切な水分摂取、昇圧剤等の投与またはその他の補助療法を行ってください。

なお、ドキサプラム塩酸塩水和物は冠動脈疾患、明瞭な代償不全性心不全などには投与禁忌であり、詳細は製品添付文書をご参照ください。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

- ・神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
- ・繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位をかえて行うこと。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ・注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

14.2 薬剤調製時の注意

- ・原則として他剤との混合注射は避けること。
- ・バルビタール系薬剤（注射液）と同じ注射筒を使用すると沈殿を生ずるので、同じ注射筒で混合しないこと。

（解説）

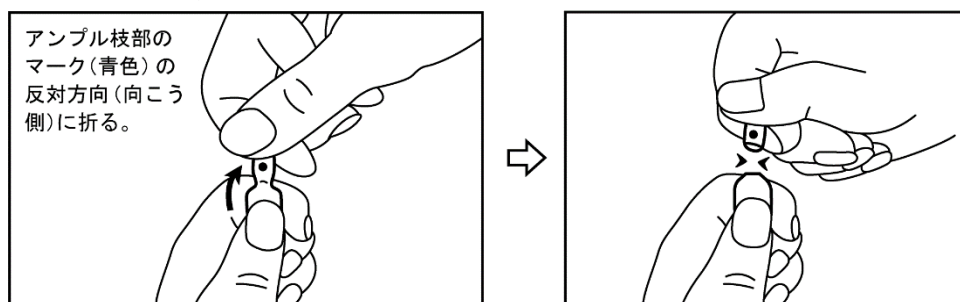
- ・本剤を投与後、特に起立、歩行時に悪心、嘔吐、めまい、ふらつきなどの症状があらわれやすいので、投与後はできる限り安静にするように注意すること。特に、外来患者に投与した場合には十分に安静にした後、安全を確認して帰宅させること。
- ・眠気、めまい、ふらつき、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

<参考>

- ・分割使用：不可（細菌感染のおそれがあるため。）
- ・アンプルカット時の注意

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

- ・アンプルのカット方法



12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

①中枢神経系に対する作用

- ・一般症状として、ラットで投与初期に自発運動の減少を示し、その後増加作用を示した⁴²⁾。イヌでは軽度の歩行異常、体温低下、注意力低下等が見られ⁴³⁾、サルでは反応性の低下及び高用量では抑制状態が認められた⁴⁴⁾。
- ・マウスにおいてペントバルビタール及びアルコール麻酔時間の軽度な延長作用、軽度な体温下降作用を示した⁴³⁾。また、マウスにおいてストラウブの挙尾反応⁴⁵⁾、モルモットにおいて鎮咳作用⁴⁶⁾が認められた。高用量ではモルモットにおいてカタレプシー惹起作用が認められた⁴⁶⁾。
- ・ラット脳波に対しては皮質脳波の振幅増大、周波数減少、海馬脳波の脱周期化した速波の出現を引き起こしたが³⁹⁾、ウサギ脳波に対しては著明な影響を及ぼさなかった。その他種々の誘発脳波に対しても著明な影響を及ぼさなかった³²⁾。

②呼吸器及び循環器系に対する作用³²⁾

- ・呼吸器系では、麻酔イヌにおいて pCO_2 の上昇及び pO_2 の低下傾向を示した。この作用はレバロルフアン酒石酸塩の後投与により拮抗されなかったが、ドキサプラム塩酸塩水和物により拮抗された。
- ・循環器系では、麻酔イヌにおいて $3mg/kg$ (i.v.) の高用量でわずかな血圧下降作用を示したが、心拍数、大腿動脈血流量、心電図、心収縮力、冠血流量、脳脊髄圧及び脳血流量に対して著明な影響を及ぼさなかった。無麻酔イヌにおいては $1mg/kg$ (i.v.) の高用量で心拍数を減少させたが、血圧あるいは心電図に対して著明な影響を及ぼさなかった。無麻酔ラットの血圧及び心拍数に対しては著明な影響を及ぼさなかった。

③消化器及び平滑筋に対する作用

- ・イヌの小腸及び大腸運動に対し、 $0.1mg/kg$ (i.v.) 以上の用量では影響がないかあるいは抑制作用を示した。マウスの腸管輸送能に対しては、モルヒネ及びペンタゾシンと同様に抑制作用を示した⁴³⁾。
- ・ラットにおいて胃液分泌抑制作用を示したが⁴³⁾、ウサギの胆汁分泌量には影響を及ぼさなかった³²⁾。
- ・ $0.1mg/kg$ (i.v.) 以上の用量でモルヒネ及びペンタゾシンと同様にイヌのOddi筋収縮作用を示した³²⁾。
- ・イヌの膀胱内圧に対して $3mg/kg$ (i.v.) までほとんど影響を及ぼさなかった³²⁾。
- ・摘出平滑筋では膀胱筋張力のわずかな上昇作用以外、回腸、輸精管、子宮、胃及び気管に対して直接作用は認められなかった。また、特異的な抗アセチルコリン、抗ヒスタミン、抗ノルアドレナリン、抗セロトニン及び抗オキシトシン等の作用はなかった⁴³⁾。
- ・ラットの妊娠子宮の自発運動に対して $10^{-6}mol/L$ では影響を及ぼさなかったが、 $10^{-5}mol/L$ で収縮頻度の減少作用を示した。収縮力には影響を及ぼさなかった⁴³⁾。

④末梢神経系に対する作用⁴³⁾

ペチジンとほぼ同程度の局所麻酔作用を示したが、交感神経節に対して影響を及ぼさなかった。

⑤腎機能に及ぼす影響

ラットにおいてモルヒネ及びペンタゾシンと同様に尿量及び電解質排泄量の減少作用を示したが⁴³⁾、イヌにおいては、尿量、腎血漿流量、糸球体濾過量及び電解質排泄量に対しては影響を及ぼさなかった³²⁾。

⑥血液に及ぼす影響⁴⁷⁾

雄ウサギにおいて凝固系では、経時的トロンビン時間、プロトロンビン時間及びトロンビン時間に対して軽度な延長作用を示した。

⑦その他の安全性薬理試験結果³²⁾

ラットにおいてモルヒネと同様にカラゲニン浮腫抑制作用を示した。イヌにおいてはモルヒネとは異なり血中ヒスタミン遊離作用を示さなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

各種動物で多く観察された中毒症状は、鎮静、呼吸困難、自発運動の抑制あるいは亢進、間代性あるいは強直性痙攣であり、イヌ及びヒヒでは、更に振戦、流涎などが認められた^{48, 49, 50)}。

動 物	性	LD ₅₀ (mg/kg)			
		経 口	皮 下	筋肉内	静脈内
マ ウ ス (ddY 系)	♂	800	>1,000	>600	75
	♀	820	>1,000	>600	72
ラ ッ ト (Wistar 系)	♂	>1,000	>1,000	>600	62
	♀	>1,000	>1,000	>600	82
イ ヌ	—	—	—	—	79-100
ヒ ヒ	—	—	—	—	40-80

(2) 反復投与毒性試験

Wistar 系ラットにブプレノルフィン塩酸塩を 5 週間、筋肉内投与した際、投与部位及びその周囲組織に炎症性変化を主体とする障害が認められた⁴⁸⁾。

全身に対する影響として、興奮あるいは鎮静などの症状、体重増加の抑制、摂餌量の減少が認められた^{48, 51~53)}。

Wistar 系ラット及びサバンナヒヒ（オリーブバブーン）にブプレノルフィン塩酸塩を 6 カ月筋肉投与した際、体重増加の抑制、また、投与部位に炎症性変化を主とする障害が認められた^{54, 55)}。

〔反復投与毒性試験^{48, 51~54)} — その 1 —〕

動物種	ラット (Wistar 系)	ラット (C・F・Y 系)	ビーグル犬	ビーグル犬
動物数 性別	各投与群 40 匹 雄 20 匹、雌 20 匹	各投与群 40 匹 雄 20 匹、雌 20 匹	各投与群 6 頭 雄 3 頭、雌 3 頭	各投与群 6 頭 雄 3 頭、雌 3 頭
投 与 量	0、0.04、0.2、1、 5mg/kg	0、0.2、1、5mg/kg	0、0.2、1、5mg/kg	0、0.5、4、32mg/kg
投与経路	筋肉内	皮下	皮下	静脈内
投与期間	5 週間、1 日 1 回	30 日間、1 日 1 回	30 日間、1 日 1 回	4 週間、1 日 1 回
無毒性量	局所：0.2mg/kg/day (投与部位) 全身：0.2mg/kg/day	局所：5mg/kg/day (投与部位) 全身：0.2mg/kg/day	局所：1mg/kg/day (投与部位) 全身：1mg/kg/day	局所：0.5mg/kg/day (投与部位) 全身：0.5~4mg/kg/day
回復試験 (5 週間)	投与部位の筋肉において修復所見としての繊維化がみられた。A/G 比の低下を除きすべて回復した。			
死 亡 例	なし	なし	5mg/kg 皮下投与群で 雄 1 例が死亡	なし

〔反復投与毒性試験^{54, 55)} – その 2 –〕

動物種	ラット (Wistar 系)	サバンナヒヒ (オリーブバブーン)
動物数 性別	各投与群 30 匹 雄 15 匹、雌 15 匹	各投与群 6 匹 雄 3 匹、雌 3 匹
投与量	0、0.1、1、5mg/kg	0、0.05、0.5、5mg/kg
投与経路	筋肉内	筋肉内
投与期間	6 カ月間、1 日 1 回	6 カ月間、1 日 1 回
無毒性量	局所 (投与部位) : 1mg/kg/day 全身 : 1mg/kg/day	局所 (投与部位) : 0.05mg/kg/day 全身 : 5mg/kg/day
死亡例	なし	なし

(3) 遺伝毒性試験⁵⁶⁾

変異原性を微生物試験系で検討した。修復試験 (Rec-assay) 及び復帰突然変異誘発試験の結果、DNA 損傷性及び遺伝子変異誘発能を有しないものと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{31, 57)}

ラット及びウサギを用いた筋肉内投与による、一連の生殖試験の結果、母動物での難産、軽度の妊娠期間の延長、拙劣な哺育行動が、出生児では体重増加の抑制、生後発育分化の遅延などが認められた。雌雄の生殖能力には影響は認められず、また、催奇形性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験^{58, 59)}

ウサギ及びイスを用いた局所刺激性試験において、筋肉内及び静脈内投与によっても組織の障害性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

① 依存性試験⁴⁴⁾

アカゲザルを用いた依存性試験 (ブプレノルフィン塩酸塩 1mg/kg、皮下投与) において、身体依存性は軽度であり、精神依存性はペンタゾシンよりも弱いものであった。

② 抗原性試験⁶⁰⁾

モルモットの全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、回腸のシュルツ・デール反応及びゲル内免疫拡散法での沈降反応のいずれも陰性で、即時型アレルギー反応を引き起こさなかった。また、マウスの遅延型過敏反応は陰性で、遅延型アレルギー反応も引き起こさなかった。

③ 溶血性試験⁶¹⁾

ヒト血液を用いた溶血性試験において 0.025mg/mL で弱い溶血性を示したが、0.0125mg/mL 以下では溶血性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レペタン注 0.2mg・0.3mg 劇薬、向精神薬（第二種）、習慣性医薬品^{注1)}、
処方箋医薬品^{注2)}

有効成分：ブプレノルフィン塩酸塩 劇薬、向精神薬（第二種）、習慣性医薬品^{注1)}

注1) 注意－習慣性あり。

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 医療外使用を防止するため、本品の保管管理には十分注意すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レペタン坐剤 0.2mg・0.4mg、ノルスパンテープ 5mg・10mg・20mg

同 効 薬：ペンタゾシン等

7. 国際誕生年月日

1977 年 10 月 3 日（英国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造承認年月日	承認番号
レペタン注 0.2mg	2005 年 9 月 15 日	21700AMX00018000
レペタン注 0.3mg	（販売名変更による）	21700AMX00019000

旧販売名：レペタン注 承認年月日：1983 年 5 月 27 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1985 年 10 月 16 日 心筋梗塞症における鎮痛の効能追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1991 年 3 月 6 日

再審査結果公表内容：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

11. 再審査期間

1983 年 5 月 27 日～1989 年 5 月 26 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、平成 18 年 3 月 6 日付 厚生労働省告示第 107 号により次の条件を満たす場合にのみ投薬が認められており、投与期間の上限（1 回 30 日間分）が設けられた。

対象疾患：在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法^注

注）保医発 0305 第 1 号（平成 24 年 3 月 5 日付）より抜粋

C-108 在宅悪性腫瘍患者指導管理料

注 在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法又は化学療法を行っている入院中の患者以外の末期の悪性腫瘍の患者に対して、当該療法に関する指導管理を行った場合に算定する。

→在宅悪性腫瘍患者指導管理料

- (1) 「在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法又は化学療法」とは、末期の悪性腫瘍の患者であって、持続性の疼痛があり鎮痛剤の経口投与では疼痛が改善しないため注射による鎮痛剤注入が必要なもの又は注射による抗悪性腫瘍剤の注入が必要なものが、在宅において自ら実施する鎮痛療法又は化学療法をいう。
- (2) (1) の鎮痛療法とは、ブプレノルフィン製剤、モルヒネ塩酸塩製剤、フェンタニルクエン酸塩製剤、複方オキシコドン製剤又はフルルビプロフェンアキセチル製剤を注射又は携帯型ディスポーザブル注入ポンプ若しくは輸液ポンプを用いて注入する療法をいう。（以下略）

（平成 24.3.5 保医発 0305 第 1 号）

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
レペタン注 0.2mg	101098501	1149403A1050	620003245
レペタン注 0.3mg	101101201	1149403A2057	620003246

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Lewis, J. W. : Advances in Biochemical Psychopharmacology. 1974; 8: 123. (PMID: 4795079)
- 2) 花岡一雄ほか：基礎と臨床. 1982; 16(1): 392-398.
- 3) 釘宮豊城ほか：薬理と治療. 1981; 9(7): 2585-2598.
- 4) 山村秀夫ほか：臨床麻酔. 1982; 6(4): 383-392.
- 5) 百瀬 隆ほか：麻酔. 1981; 30(10): 1053-1061.
- 6) 阿部令彦ほか：医学のあゆみ. 1982; 121(5): 300-310.
- 7) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ. 1982; 121(13): 1160-1169.
- 8) 田口鐵男ほか：癌と化学療法. 1982; 9(2): 250-257.
- 9) 田口鐵男ほか：基礎と臨床. 1981; 15(10): 4995-5055.
- 10) 池田正男ほか：医学のあゆみ. 1985; 132(3): 228-247.
- 11) 曾爾一頓ほか：外科診療. 1982; 24(1): 119-123.
- 12) 桧山隆司ほか：日薬理誌. 1982; 79(3): 147-162.
- 13) Bullingham, R. E. S. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1982; 13(5): 665-673. (PMID: 7082534)
- 14) Bullingham, R. E. S. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1980; 28(5): 667-672. (PMID: 7438685)
- 15) 宮本剛八郎：社内資料（ラットにおける静脈内及び筋肉内投与試験(1)）. 1980.
- 16) 沼田弘明ほか：実中研・前臨床研究報. 1981; 7(3): 347-357.
- 17) 宮本剛八郎：社内資料（ラットにおける静脈内及び筋肉内投与試験(2)）. 1981.
- 18) Reckitt & Colman：社内資料（妊娠ラットにおける薬物動態試験）. 1979.
- 19) Brewster, D. : 社内資料（ラットにおける乳汁移行性試験）. 1979.
- 20) 江角凱夫ほか：医薬品研究. 1989; 20(3): 644-651.
- 21) Reckitt & Colman：社内資料（ラットにおける分布試験）. 1976.
- 22) Heel, R. C. et al. : Drugs. 1979; 17: 81-110. (PMID: 378645)
- 23) Reckitt & Colman：社内資料（ヒトにおける薬物動態試験）. 1979.
- 24) Yamamoto, T. : Drug Metab. Dispos. 1998; 26(8): 818-821. (PMID: 9698298)
- 25) Reckitt & Colman：社内資料（代謝産物の同定試験）. 1979.
- 26) 筒井正博ほか：社内資料（マウス・ラット・ウサギにおける鎮痛作用と麻薬拮抗作用）. 1981.
- 27) Hassan, H.E. et al. : J Pharma Sci. 2009; 98(12): 4928-4940. (PMID: 19370547)
- 28) Peduto, V.A. et al. : Anesth Analg. 1988; 67: 241-244.
- 29) 監修/藤原元始ほか：グッドマン・ギルマン薬理書第8版, P591-597, 廣川書店, 1992.
- 30) 監修/藤原元始ほか：グッドマン・ギルマン薬理書第8版, P598-600, 廣川書店, 1992.
- 31) 森 規子ほか：医薬品研究. 1982; 13(2): 509-531.
- 32) 新谷成之ほか：日薬理誌. 1982; 79(3): 173-191.
- 33) Marquet, P. et al. : Chin Pharmacol Ther. 1997; 62(5): 569-571. (PMID: 9390114)
- 34) Herve, F. et al. : Arch Pediatr. 1998; 5(2): 206-207. (PMID: 10223149)
- 35) Jasinski, D.R. et al. : Arch Gen Psychiatry. 1978; 35(4): 501-516. (PMID: 215096)
- 36) Giblin, M. et al. : Chest. 2019; 156 Issue 4 Supplement: A2196. (PMID: 22037635)
- 37) Rastogi, R. et al. : Anesthesiology. 2011; 115(6): 1291-1298.
- 38) 大谷義夫ほか：老化と疾患. 1992; 5(9): 1346-1351.
- 39) Thammakumpee, G. et al. : Chest. 1994; 106(1): 306-308. (PMID: 8020299)
- 40) Dahan, A. et al. : Palliat Med. 2006; 20(Suppl 1): s3-8. (PMID: 16764215)
- 41) Orwin, J.M. et al. : Acta Anaesthesiol Belg. 1977; 28(2): 93-106. (PMID: 337748)
- 42) 高田孝二ほか：実中研・前臨床研究報. 1981; 7(3): 323-335.
- 43) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報. 1981; 7(3): 279-321.
- 44) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報. 1981; 7(3): 337-346.
- 45) Reckitt & Colman：社内資料（一般薬理試験（中枢作用））. 1976.
- 46) Cowan, A. et al. : Br J Pharmac. 1977; 60(4): 547-554. (PMID: 409449)

- 47) 谷本義文：社内資料（一般薬理試験（血液に及ぼす作用））. 1980.
- 48) 新保幸太郎ほか：医薬品研究. 1982; 13(2): 486-508.
- 49) Leuschner, F.：社内資料（イヌにおける単回静脈内投与毒性試験）. 1979.
- 50) Leuschner, F.：社内資料（ヒヒにおける単回静脈内投与毒性試験）. 1979.
- 51) Dawes, R. L. F.：社内資料（ラットにおける30日間皮下投与毒性試験）. 1972.
- 52) Neumann, W.：社内資料（イヌにおける4週間静脈内投与毒性試験）. 1979.
- 53) Dawes, R. L. F.：社内資料（イヌにおける30日間皮下投与毒性試験）. 1972.
- 54) Ginocchio, A.V.：社内資料（ラットにおける6ヶ月間筋肉内投与毒性試験）. 1974.
- 55) Fox, T.：社内資料（ヒヒにおける6ヶ月間筋肉内投与毒性試験）. 1974.
- 56) 石井清士：社内資料（変異原性試験）. 1981.
- 57) 森 規子ほか：医薬品研究. 1982; 13(2): 532-544.
- 58) 竹内雅也：社内資料（ウサギにおける局所刺激性試験）. 1981.
- 59) Leuschner, F.：社内資料（イヌにおける局所刺激性試験）. 1979.
- 60) 平井嘉勝ほか：社内資料（抗原性試験）. 1981.
- 61) 大川直士：社内資料（ヒト血液を用いた溶血性試験）. 1981.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブプレノルフィン製剤（注射液）は 25 カ国で販売されている（2022 年 10 月現在）。販売されている主な国は、英国、フランス、ドイツ、イタリア、オーストラリア、アメリカである。

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	アメリカの添付文書	(Buprenex Injection) WARNING Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome Prolonged use of BUPRENEX during pregnancy can result in withdrawal in the neonate. Neonatal opioid withdrawal syndrome, unlike opioid withdrawal syndrome in adults, may be lifethreatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. Observe newborns for signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly. Advise pregnant women using opioids for a prolonged period of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available. Pregnancy <u>Risk Summary</u> Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with BUPRENEX in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Reproductive and developmental studies in rats and rabbits identified adverse events at approximately 2 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.8 mg/day of BUPRENEX. Embryofetal death was observed in both rats and rabbits administered buprenorphine during the period of organogenesis at doses approximately 54 and 2.2 times, respectively, the MRHD of 1.8 mg/day of buprenorphine. Pre- and postnatal development studies in rats demonstrated increased neonatal deaths at 2.7 times and above and dystocia at approximately 27 times the MRHD of 1.8 mg/day of buprenorphine. No clear teratogenic effects were seen when buprenorphine was administered during organogenesis with a range of doses 5 times or greater than the MRHD of 1.8 mg/day of buprenorphine. However, increases in skeletal abnormalities were noted in rats and rabbits administered buprenorphine daily during organogenesis at doses approximately 5.4 and 10.8 times the MRHD of 1.8 mg/day of buprenorphine, respectively. In a few studies, some events such as acephalus and omphalocele were also observed but these findings were not clearly treatment-related. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> Fetal/neonatal adverse reactions Neonatal opioid withdrawal syndrome may occur in newborn infants of mothers who are receiving treatment with BUPRENEX. Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea, and/or failure to gain weight. Signs of neonatal withdrawal usually occur in the first days after birth. The duration and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome may vary. Observe newborns for signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly.
-----	-----------	--

	<i>Labor and Delivery</i> The safety of BUPRENEX given during labor and delivery has not been established. As with all opioids, use of buprenorphine prior to delivery may result in respiratory depression in the newborn. Closely monitor neonates for signs of respiratory depression. An opioid antagonist such as naloxone should be available for reversal of opioid induced respiratory depression in the neonate. <i>Data</i> <i>Human Data</i> Studies have been conducted to evaluate neonatal outcomes in women exposed to buprenorphine during pregnancy. Limited published data on malformations from trials, observational studies, case series, and case reports on buprenorphine use in pregnancy have not shown an increased risk of major malformations. Based on these studies the incidence of neonatal abstinence syndrome is not clear and there does not appear to be a dose-response relationship. <i>Animal Data</i> The exposure margins listed below are based on body surface area comparisons (mg/m^2) to MRHD of 1.8 mg buprenorphine via BUPRENEX. Following oral administration to rats no teratogenic effects were observed at buprenorphine doses up to 250 mg/kg/day (estimated exposure approximately 1351 times the MRHD of 1.8 mg) in the presence of maternal toxicity (mortality). Following oral administration to rabbits, no teratogenic effects were observed at buprenorphine doses up to 40 mg/kg/day (estimated exposure approximately 432 times the MRHD of 1.8 mg) in the absence of clear maternal toxicity. No definitive drug-related teratogenic effects were observed in rats and rabbits at IM doses up to 30 mg/kg/day (estimated exposure approximately 161 times and 324 times, respectively, the MRHD of 1.8 mg). Maternal toxicity resulting in mortality was noted in these studies in both rats and rabbits. Acephalus was observed in one rabbit fetus from the low-dose group and omphalocele was observed in two rabbit fetuses from the same litter in the mid-dose group; no findings were observed in fetuses from the high-dose group. Maternal toxicity was seen in the high-dose group but not at the lower doses where the findings were observed. Following oral administration of buprenorphine to rats, dose-related post-implantation losses, evidenced by increases in the numbers of early resorptions with consequent reductions in the numbers of fetuses, were observed at doses of 10 mg/kg/day or greater (estimated exposure approximately 54 times the MRHD of 1.8 mg). In the rabbit, increased post-implantation losses occurred at an oral dose of 40 mg/kg/day. Following IM administration in the rat and the rabbit, post-implantation losses, as evidenced by decreases in live fetuses and increases in resorptions, occurred at 30 mg/kg/day. Buprenorphine was not teratogenic in rats or rabbits after IM or subcutaneous (SC) doses up to 5 mg/kg/day (estimated exposure was approximately 27 and 54 times, respectively, the MRHD of 1.8 mg), after IV doses up to 0.8 mg/kg/day (estimated exposure was approximately 4.3 and 8.7 times, respectively, the MRHD of 1.8 mg), or after oral doses up to 160 mg/kg/day in rats (estimated exposure was approximately 865 times the MRHD of 1.8 mg) and 25 mg/kg/day in rabbits (estimated exposure was approximately 270 times the MRHD of 1.8 mg). Significant increases in skeletal abnormalities (e.g., extra thoracic vertebra or thoraco-lumbar ribs) were noted in rats after SC administration of 1 mg/kg/day and up (estimated exposure was approximately 5.4 times the MRHD of 1.8 mg), but were not observed at oral doses up to 160 mg/kg/day. Increases in skeletal abnormalities in rabbits after IM administration of 5 mg/kg/day (estimated exposure was approximately 54 times the MRHD of 1.8 mg) in the ab-
--	--

	sence of maternal toxicity or oral administration of 1 mg/kg/day or greater (estimated exposure was approximately 10.8 times the MRHD of 1.8 mg) were not statistically significant. In rabbits, buprenorphine produced statistically significant pre-implantation losses at oral doses of 1 mg/kg/day or greater and post-implantation losses that were statistically significant at IV doses of 0.2 mg/kg/day or greater (estimated exposure approximately 2.2 times the MRHD of 1.8 mg). No maternal toxicity was noted at doses causing post-implantation loss in this study. Dystocia was noted in pregnant rats treated intramuscularly with buprenorphine from Gestation Day 14 through Lactation Day 21 at 5 mg/kg/day (approximately 27 times the MRHD of 1.8 mg). Fertility, pre-, and post-natal development studies with buprenorphine in rats indicated increases in neonatal mortality after oral doses of 0.8 mg/kg/day and up (approximately 4.3 times the MRHD of 1.8 mg), after IM doses of 0.5 mg/kg/day and up (approximately 2.7 times the MRHD of 1.8 mg), and after SC doses of 0.1 mg/kg/day and up (approximately 0.5 times the MRHD of 1.8 mg). An apparent lack of milk production during these studies likely contributed to the decreased pup viability and lactation indices. Delays in the occurrence of righting reflex and startle response were noted in rat pups at an oral dose of 80 mg/kg/day (approximately 432 times the MRHD of 1.8 mg). Lactation An apparent lack of milk production during general reproduction studies with buprenorphine in rats caused decreased viability and lactation indices. Use of high doses of sublingual buprenorphine in pregnant women showed that buprenorphine passes into the mother's milk. Breast-feeding is therefore not advised in nursing mothers treated with BUPRENEX.
オーストラリアの添付文書	4.3 CONTRAINDICATIONS Pregnancy and Lactation. 4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION Effects on fertility There were no effects on mating performance or on fertility of male rats following short term treatment with buprenorphine. Use in pregnancy (Category C) TEMGESIC is contraindicated in pregnant women. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. The safety of buprenorphine in pregnancy has not been established and therefore, it should not be used in women who are pregnant or who are likely to become pregnant. Buprenorphine readily crosses the placental barrier and may cause respiratory depression in neonates. During the last three months of pregnancy, chronic use of buprenorphine may be responsible for a withdrawal syndrome in neonates. Treatment with buprenorphine during pregnancy was associated with difficult parturition and fetotoxicity, including post-implantation loss and decreased post-natal survival, in rats and rabbits at systemic exposures similar to the maximum anticipated human exposure of buprenorphine used for opioid addiction treatment (32 mg/day); this is 20 fold the recommended upper analgesic dose of 1.6mg/day. Evidence for teratology was not evident in animal studies. Maternal oral administration at high doses (80mg/kg/day) during gestation and lactation resulted in a delayed postnatal development of some neurological functions (surface righting reflex and startle response) in neonatal rats with a NOEL of 8mg/kg/day PO (representing a sixfold systemic exposure at the maximum anticipated clinical exposure for analgesia). Use in lactation Animal studies indicate buprenorphine has the potential to inhibit lactation or milk production. Decreases in postnatal survival, growth and development were also observed in animals treated with buprenorphine during lactation. Because buprenorphine passes into the mother's milk, TEMGESIC should not be used in breast-feeding women.

		<参考：分類の概要> Category C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.
小児	アメリカの添付文書	<参考：ブプレノルフィン製剤> (Buprenex Injection) DOSAGE AND ADMINISTRATION Pediatric Patients Buprenex has been used in pediatric patients 2-12 years of age at doses between 2-6 micrograms/kg of body weight given every 4-6 hours. There is insufficient experience to recommend a dose in infants below the age of two years, single doses greater than 6 micrograms/kg of body weight, or the use of a repeat or second dose at 30-60 minutes (such as is used in adults). Since there is some evidence that not all children clear buprenorphine faster than adults, fixed interval or "round-the-clock" dosing should not be undertaken until the proper inter-dose interval has been established by clinical observation of the child. Healthcare providers should recognize that, as with adults, some pediatric patients may not need to be re-medicated for 6-8 hours. Pediatric Use: The safety and effectiveness of Buprenex have been established for children between 2 and 12 years of age. Use of Buprenex in children is supported by evidence from adequate and well controlled trials of Buprenex in adults, with additional data from studies of 960 children ranging in age from 9 months to 18 years of age. Data is available from a pharmacokinetic study, several controlled clinical trials, and several large post-marketing studies and case series. The available information provides reasonable evidence that Buprenex may be used safely in children ranging from 2-12 years of age, and that it is of similar effectiveness in children as in adults.
	オーストラリアの添付文書	Paediatric Use TEMGESIC is not recommended for use in children.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

