

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 2013 に準拠して作成

<p>劇薬、向精神薬、 習慣性医薬品、 処方箋医薬品</p>	<p>鎮痛剤</p> <p>レペタン®注0.2mg</p> <p>レペタン®注0.3mg</p> <p>ブプレノルフィン塩酸塩注射液</p> <p>Lepetan® injection 0.2mg・0.3mg</p>
--	--

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬、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 http://www.otsuka.co.jp/medical/

本I Fは2014年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報については、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

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・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 11
2. 薬理作用 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 13
2. 薬物速度論的パラメータ 14
3. 吸収 14
4. 分布 15
5. 代謝 16
6. 排泄 17
7. トランスポーターに関する情報 17
8. 透析等による除去率 17

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 18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 18
5. 慎重投与内容とその理由 19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 19
7. 相互作用 20
8. 副作用 22
9. 高齢者への投与 27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 28
13. 過量投与 28
14. 適用上の注意 28
15. その他の注意 29
16. その他 29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 30
2. 毒性試験 31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 33
2. 有効期間又は使用期限 33
3. 貯法・保存条件 33
4. 薬剤取扱い上の注意点 33
5. 承認条件等 33
6. 包装 33

7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

XI. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37

XIII. 備考

その他の関連資料	40
----------	----

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・製剤学的特性

- ①強い鎮痛効果を有する。(11～14頁参照)
- ②鎮痛効果は長時間持続する。(12、15、16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副作用発現症例率は 9.62% (767/7,974例) で、主な副作用は悪心 3.69%、嘔吐 3.15%、口渴 2.03%、発汗 1.58%、呼吸抑制 1.39%等であった (承認時及び再審査終了時)。
なお、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。

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)

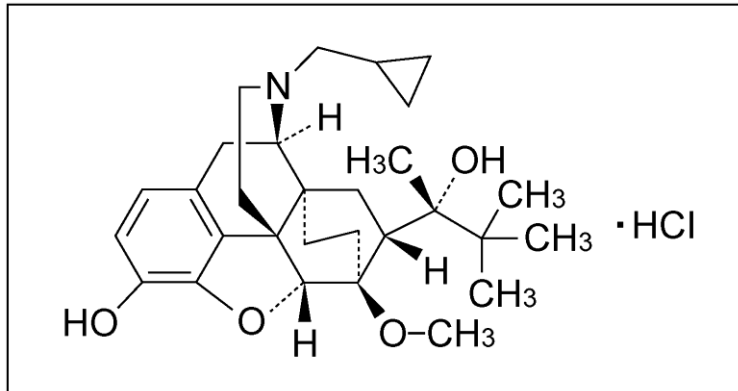
(2) 洋名（命名法）

Buprenorphine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

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：C₂₉H₄₁NO₄ · HCl

分子量：504.10

5. 化学名（命名法）

(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

7. CAS 登録番号

52485-79-7

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°C（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 (C₆H₅-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

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

吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (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	室 温	プラスチック容器 (密栓)	36 箇月	変化なし	
苛酷 試験	温度	40℃	8 箇月		
		50℃	5 箇月		
	湿度	25℃/75%RH	プラスチック容器 (開封)		12 箇月
		25℃/ 91%RH			
	光	室内散光 25℃、600～1,000lx	プラスチックシャーレ		24 箇月
		日光 3,000 lx 以上			3 箇月
キセノンランプ		400 時間			
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	

3. 有効成分の確認試験法

日局「ブプレノルフィン塩酸塩」による。

4. 有効成分の定量法

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、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。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：3.5～5.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

粘度：1

比重：1.02

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	有効成分	添加物
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) 添加物

「(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

①調製時：

i) 原則として他剤との混合注射は避けること。

ii) 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。

②アンプルカット時：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。

③分割使用：不可能（細菌感染のおそれがあるため。）

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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)。

1)レペタン注 0.2mg について実施

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

① Marquis 反応による呈色反応(アルカロイドの確認)

液は赤紫色を呈し、次に濃紫色に変わる。

② 紫外吸収スペクトル(極大波長: 284~288nm、極小波長: 256~260nm)

③ 塩化物の定性反応(塩化物の確認)

10. 製剤中の有効成分の定量法

方 法: 液体クロマトグラフ法

充填剤: Spherisorb-5ODS

移動相: メタノール・酢酸アンモニウム溶液(1→500)、混液(75:25)

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 230nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ① 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
- ② 麻酔補助

2. 用法及び用量

- ① 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時間ごとに反復注射する。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。
- ② 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

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^{2~6)}。

- 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4μg/kg、6μg/kg、8μg/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，6(4)，383-392，1982

阿部令彦ほか：医学のあゆみ，121(5)，300-310，1982

田口鐵男ほか：医学のあゆみ，121(13)，1160-1169，1982

池田正男ほか：医学のあゆみ，132(3)，228-247，1985

曾爾一頭ほか：外科診療，24(1)，119-123，1982

(3) 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⁷⁾、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, 16(1), 392-398, 1982

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。

(4) 探索的試験

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⁸⁾。

釘宮豊城ほか：薬理と治療, 9(7), 2585-2598, 1981

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10μg/kgをそれぞれ1回静脈内投与して検討した結果、4μg/kg～8μg/kgが適当と考えられた²⁾。

また、NLA変法への応用として、ASA1～2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3μg/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⁹⁾。

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4μg/kg～8μg/kg）が適当と考えられた。

山村秀夫ほか：臨床麻酔, 6(4), 383-392, 1982

百瀬 隆ほか：麻酔, 30(10), 1053-1061, 1981

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。」です。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

① 術後疼痛³⁾

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, 121(5), 300-310, 1982

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⁴⁾。

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¹⁰⁾。

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

田口鐵男ほか：癌と化学療法, 9(2), 250-257, 1982

3) 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¹¹⁾、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, 15(10), 4995-5055, 1981

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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、ブトルファノール、エプタゾシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

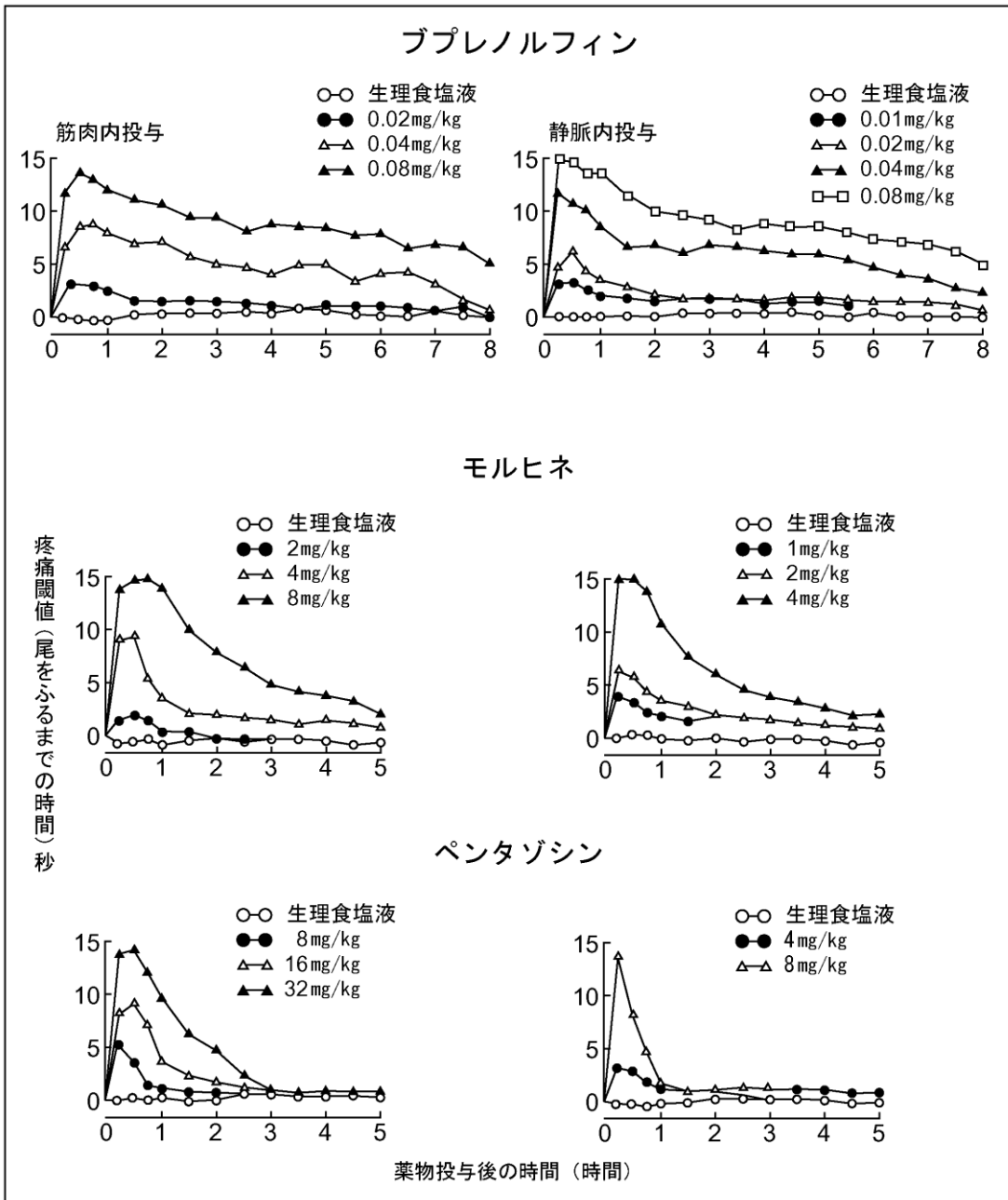
ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に（部分作動薬として）作用し、痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛作用を発揮する。

(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 静脈内	0.0085 (0.005-0.014)	0.35 (0.22-0.56)	3.8 (2.4-6.1)
			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 静脈内	0.11 (0.063-0.18)	2.4 (1.6-3.6)	16 (12-23)
			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 皮下	0.020 (0.013-0.03)	1.8 (1.2-2.7)	19 (9.7-3.8)
			0.097 (0.074-0.12)	3.9 (3.4-4.6)	—
	ラット	筋肉内 静脈内	0.053 (0.029-0.099)	3.9 (3.5-4.5)	12 (6.6-2.3)
			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⁸⁾。

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¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(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)

<参考>

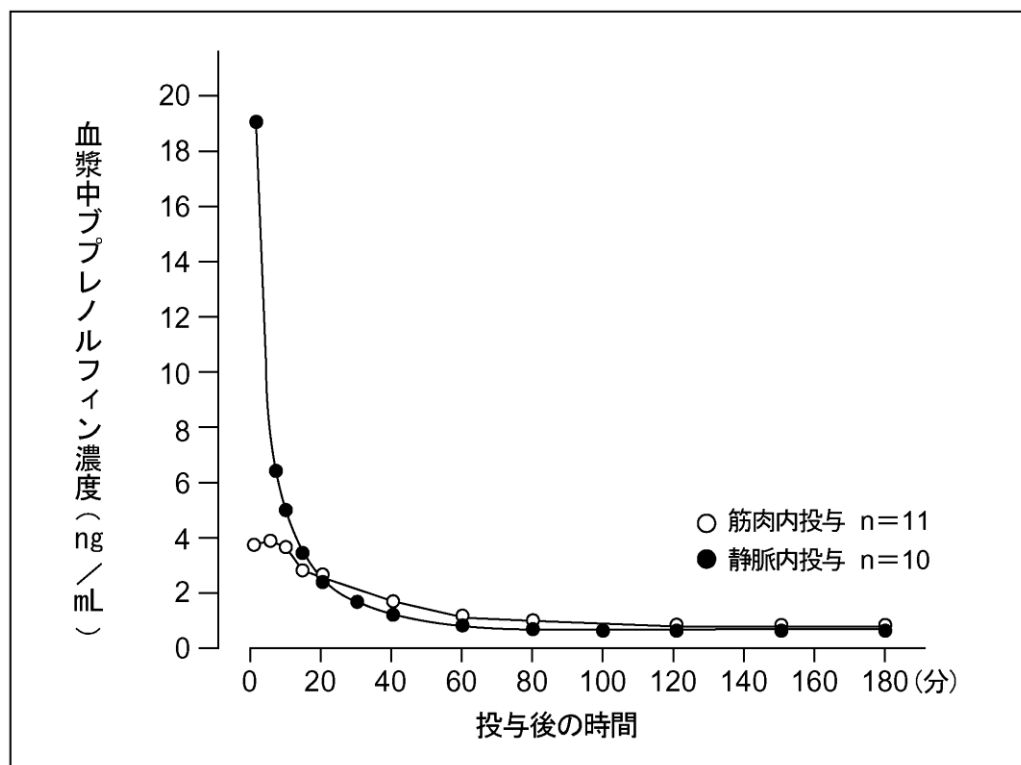
ラットを用いた試験におけるブプレノルフィンの鎮痛作用は血中濃度とは相関せず、むしろ脳内濃度と相関していた¹²⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

イギリス人にブプレノルフィン0.3mg/bodyを筋注したとき、血漿中濃度は、5分以内で最高濃度になった¹⁴⁾。

(3) 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〕

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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¹⁵⁾。(海外データ)

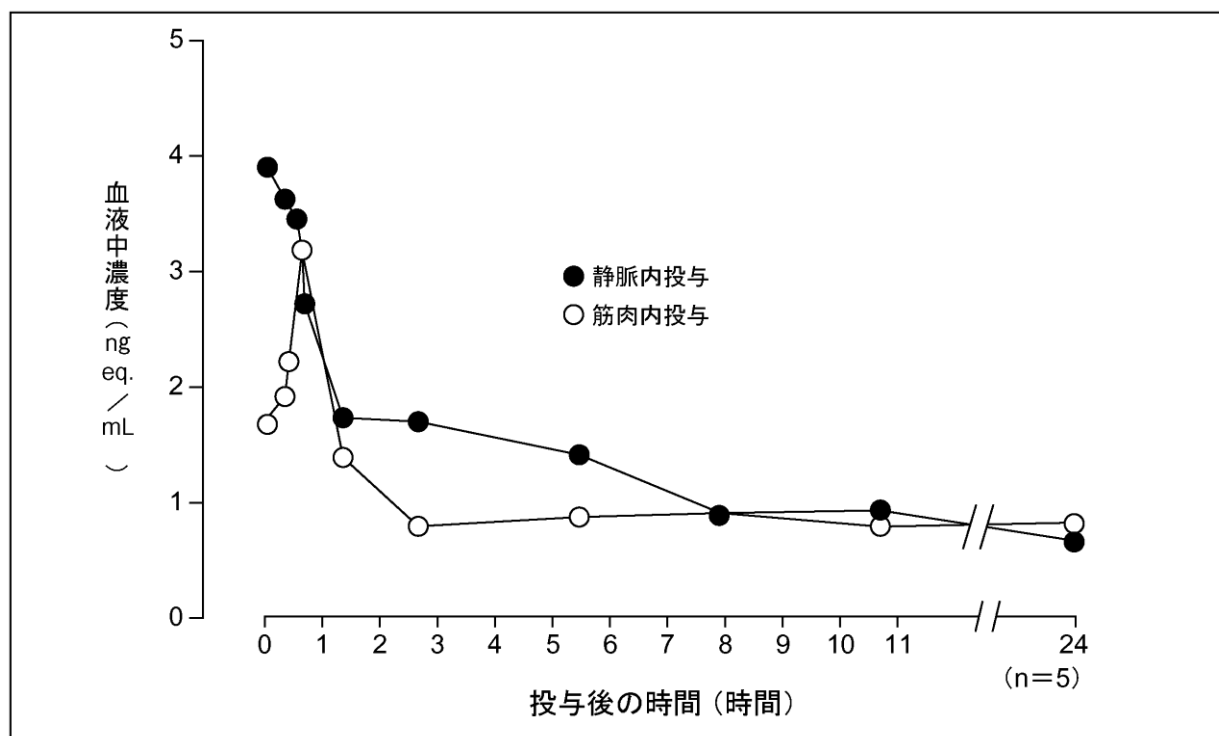
3. 吸収

該当資料なし

<参考>

SD系雄性ラットに³H-ブプレノルフィン20 μ 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3.2ng 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¹⁶⁾。

またラットに³H-ブプレノルフィン20 μ 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¹⁷⁾。



[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 μ g/kg) 後の血液中放射活性濃度の経時変化]

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに³H-ブプレノルフィンを20 μg/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、10.0ng eq./g or mL、投与2時間後では5.3、8.3ng eq./g or mLであった¹⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠11日、21日のラット及び非妊娠ラットに³H-ブプレノルフィンを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、胎仔への移行が認められた¹⁹⁾。

[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 (μg 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±S.E. 注：一匹のみのデータ

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

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²⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに³H-ブプレノルフィン水溶液100 μg/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31.69 ng eq./ mL、骨髄中濃度は15.42ng eq./gであった²¹⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

[ラットに³H-ブプレノルフィンを筋肉内投与 (20 μg/kg) 後の組織内濃度²²⁾]

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

5. 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（成人男子、筋肉内投与）²³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等の分子種）

ブプレノルフィンに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

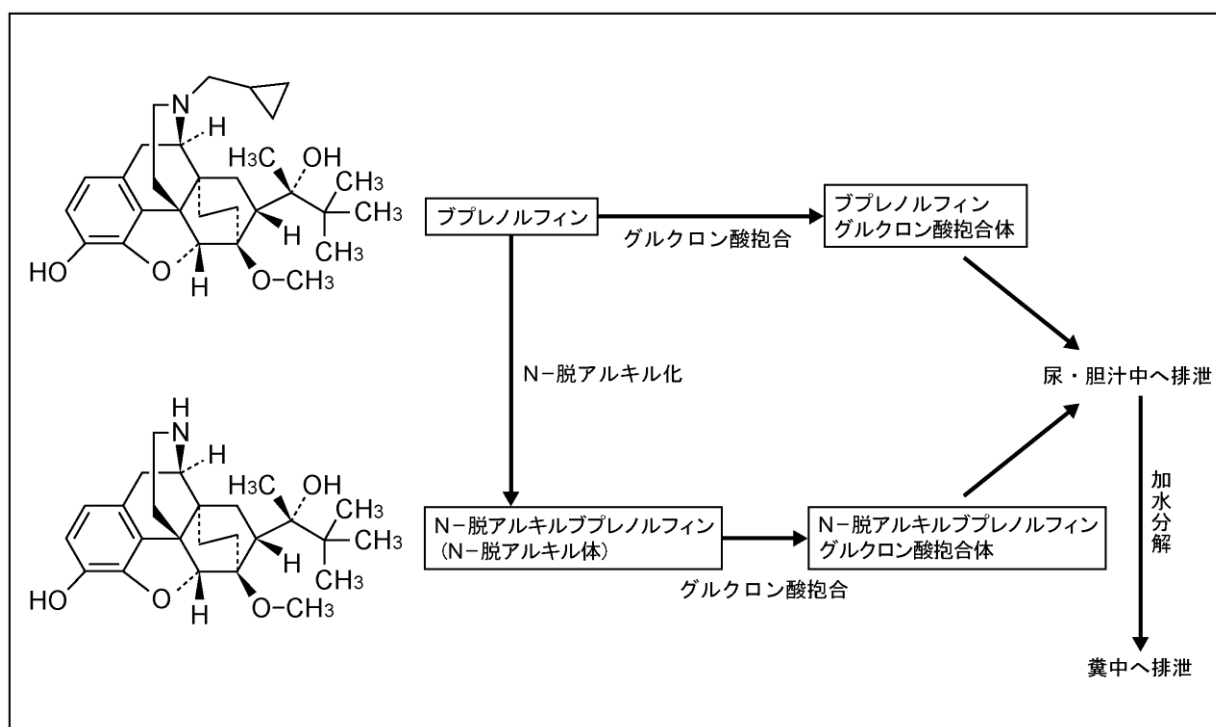
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

外国人に（15,16-³H）ブプレノルフィンを2 μ 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。糞中には未変化体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⁾。

<参考>

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 μ g/kg i.m.	胆汁	—		>95
		酵素処理後の胆汁	55	45	
イヌ	20 μ g/kg i.m.	糞	90	5	—
アカゲザル	2 μ 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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中¹⁵⁾

(2) 排泄率

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¹⁵⁾。(海外データ)

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」参照

7. 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⁾。

8. 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。

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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. 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。]

（解説）

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⁾。

3. 重篤な肝機能障害のある患者 [代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。]

（解説）

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。

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。]

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。]

（解説）

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⁾。

6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

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⁾。

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の解説もご参照ください。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(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。]

(解説)

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⁾。

(2) 肝、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)

ブプレノルフィンは、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁中（糞中排泄率約70%）¹⁵⁾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) 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。]

(解説)

ブプレノルフィンは、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⁾。

(4) 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。]

(解説)

ブプレノルフィンは、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。

(5) 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)

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。

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(解説)

一般に高齢者では、肝機能、腎機能およびその他の生理機能が低下しているおそれがあります。

ブプレノルフィンは、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁（糞中排泄率約70%）¹⁵⁾へ排泄されるので、高齢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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。**

(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。

(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。**

(解説)

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。

(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。**

(解説)

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。

(4)用法・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)

用法・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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 酒石酸ブトルファンール等	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。	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。

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。

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
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）³³⁾。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で代謝される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で代謝される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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例 7,974 例中 767 例 (9.62%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（承認時及び再審査終了時）。以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

（解説）

臨床試験、使用成績調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。

臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については『項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧』をご参照ください。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 呼吸抑制、呼吸困難 (0.1～5%未満)：呼吸抑制、呼吸困難があらわれることがある。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ので、観察を十分に行うこと。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PaCO₂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。

2) 舌根沈下 (0.1%未満)：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。

（解説）

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。

3) ショック (頻度不明*)：ショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

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。

4) **せん妄、妄想**（頻度不明*）：せん妄、妄想があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

レペタン坐剤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³⁴。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。

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。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

用法・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。

6) **急性肺水腫**（頻度不明*）があらわれたとの報告がある。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

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³⁴があります。

7) **血圧低下から失神に至った症例**（頻度不明*）が報告されている。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

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。

1) 呼吸抑制、呼吸困難、2) 舌根沈下、3) ショック、4) せん妄、妄想、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。

(3) その他の副作用

種類/頻度	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	意識障害、鎮静、興奮、顔面蒼白、幻覚、抑うつ等	見当識障害、不安感、痙攣、しびれ、悪寒、健忘
循環器	血圧低下、顔面潮紅	動悸、胸内苦悶、熱感、不整脈、徐脈、血圧上昇等	
消化器	嘔気、嘔吐、口渇	腹痛等	食欲不振、便秘、下痢、腸管運動障害
過敏症 ^{注)}	発疹	そう痒感等	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P の上昇等	総ビリルビン上昇
眼			縮瞳、羞明感、視力異常
その他	不快感、尿閉	発熱、倦怠感、尿失禁、悪寒、耳鳴	脱力感

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

＜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^{※)}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	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌のため、あらかじめ十分な問診を行うこと。副作用として、ショック、発疹、そう痒感等の過敏症状が報告されている。

9. 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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

一般に生理機能の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。

10. 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。〕

（解説）

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^{36,37)}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婦人」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。

(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。[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)

動物実験(ラット)で乳汁中にブプレノルフィン塩酸塩が移行することが報告されていますので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせてください。

「VII. 薬物動態に関する項目」の項もご参照ください。

11. 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（低出生体重児又は新生児には使用経験がない。乳児、幼児又は小児には使用経験が少ない）。

(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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 筋肉内注射時：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。

- 1) 神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

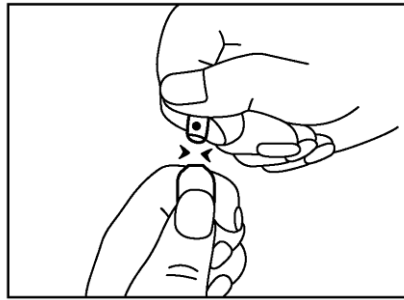
(2) 調製時：

- 1) 原則として他剤との混合注射は避けること。
- 2) 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。

(3) アンプルカット時：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。

<参考：アンプルのカット方法>

アンプル枝部の
マーク(青色)
の反対方向(向こう
側)に折る。



- 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。**

「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

15. その他の注意
該当資料なし

16. その他
該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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³⁸⁾。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³⁹⁾、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⁴⁰⁾。
- ・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³⁹⁾。また、マウスにおいてストラウブの挙尾反応⁴¹⁾、モルモットにおいて鎮咳作用⁴²⁾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⁴²⁾。
- ・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³⁵⁾、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 $p\text{CO}_2$ の上昇及び $p\text{O}_2$ 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³⁹⁾。
- ・ラットにおいて胃液分泌抑制作用を示したが³⁹⁾、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³⁹⁾。
- ・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³⁹⁾。

④末梢神経系に対する作用³⁹⁾

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³⁹⁾、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⁴³⁾

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⁾

ラットにおいてもモルヒネと同様にカラゲニン浮腫抑制作用を示した。イヌにおいても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。

(4) 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^{44~46)}。

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⁴⁴⁾。

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^{44, 47~49)}。

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^{50, 51)}。

〔反復投与毒性試験^{44, 47~49)} — 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^{50, 51)} –その2–〕

動物種	ラット (Wistar 系)	サバンナヒヒ (オリーブパプーン)
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	薬物に関連した死亡例は認められなかった。	いずれの群においても死亡例は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験^{31, 52)}

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、母獣での難産、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。

(4) その他の特殊毒性

① 依存性試験⁴⁰⁾

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⁵³⁾

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 変異原性試験⁵⁴⁾

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 局所刺激性試験^{55, 56)}

ウサギ及びイヌ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。

⑤ 溶血性試験⁵⁷⁾

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、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、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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存（外箱開封後は遮光して保存すること。）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

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。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

・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。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

レペタン注 0.2mg：[ガラスアンプル] 1mL×10管

レペタン注 0.3mg：[ガラスアンプル] 1.5mL×10管

7. 容器の材質

アンプル：ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レペタン坐剤 0.2mg・0.4mg、ザルバン注 0.2mg・0.3mg

同効薬：ペントゾシン

9. 国際誕生年月日

1977年10月3日（英国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

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

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
レペタン注 0.2mg	2005年12月16日
レペタン注 0.3mg	(販売名変更による)

旧販売名：レペタン注 薬価基準収載年月日：1984年3月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1985年10月16日 心筋梗塞症における鎮痛の効能追加

13. 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〕

14. 再審査期間

1983年5月27日～1989年5月26日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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、複方オキシシドン製剤又はフ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）

16. 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

17. 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*, 8, 123, 1974
- 2) 山村秀夫ほか：臨床麻酔, 6(4), 383-392, 1982
- 3) 阿部令彦ほか：医学のあゆみ, 121(5), 300-310, 1982
- 4) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ, 121(13), 1160-1169, 1982
- 5) 池田正男ほか：医学のあゆみ, 132(3), 228-247, 1985
- 6) 曾爾一顯ほか：外科診療, 24(1), 119-123, 1982
- 7) 花岡一雄ほか：基礎と臨床, 16(1), 392-398, 1982
- 8) 釘宮豊城ほか：薬理と治療, 9(7), 2585-2598, 1981
- 9) 百瀬 隆ほか：麻酔, 30(10), 1053-1061, 1981
- 10) 田口鐵男ほか：癌と化学療法, 9(2), 250-257, 1982
- 11) 田口鐵男ほか：基礎と臨床, 15(10), 4995-5055, 1981
- 12) 桧山隆司ほか：日薬理誌, 79(3), 147-162, 1982
- 13) Bullingham, R. E. S. et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 13(5), 665-673, 1982
- 14) Bullingham, R. E. S. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28(5), 667-672, 1980
- 15) Heel, R. C. et al.: *Drugs*, 17, 81-110, 1979
- 16) 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
- 17) 沼田弘明ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 347-357, 1981
- 18) 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
- 19) Reckitt & Colman：社内資料（妊娠ラットにおける薬物動態試験）, 1979
- 20) Brewster, D.：社内資料（ラットにおける乳汁移行性試験）, 1979
- 21) 江角凱夫ほか：医薬品研究, 20(3), 644-651, 1989
- 22) Reckitt & Colman：社内資料（ラットにおける分布試験）, 1976
- 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.*, 26(8), 818-821, 1998
- 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.*, 98(12), 4928-4940, 2009
- 28) Peduto, V.A. et al. : *Anest. Rianim.*, 29, 241-244, 1988
- 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, 13(2), 509-531, 1982
- 32) 新谷成之ほか：日薬理誌, 79(3), 173-191, 1982
- 33) Jasinski, D.R. et al. : *Arch. Gen. Psychiatry*, 35(4), 501-516, 1978
- 34) 大谷義夫ほか：老化と疾患, 5(9), 1346-1351, 1992
- 35) Thammakumpee, G. et al. : *Chest*, 106(1), 306-308, 1994
- 36) Marquet, P. et al. : *Chin. Pharmacol. Ther.* , 62(5), 569-571, 1997
- 37) Herve, F. et al. : *Arch. Pediatr.*, 5(2), 206-207, 1998
- 38) 高田孝二ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 323-335, 1981
- 39) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 279-321, 1981
- 40) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 337-346, 1981
- 41) Reckitt & Colman：社内資料（一般薬理試験（中枢作用））, 1976
- 42) Cowan, A. et al. : *Br. J. Pharmac.*, 60(4), 547-554, 1977
- 43) 谷本義文：社内資料（一般薬理試験（血液に及ぼす作用））, 1980
- 44) 新保幸太郎ほか：医薬品研究, 13(2), 486-508, 1982
- 45) Leuschner, F.：社内資料（イヌにおける単回静脈内投与毒性試験）, 1979
- 46) Leuschner, F.：社内資料（ヒビにおける単回静脈内投与毒性試験）, 1979
- 47) 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

- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 森 規子ほか : 医薬品研究, **13**(2), 532-544, 1982
- 53) 平井嘉勝ほか : 社内資料 (抗原性試験), 1981
- 54) 石井清士 : 社内資料 (変異原性試験), 1981
- 55) 竹内雅也 : 社内資料 (ウサギにおける局所刺激性試験), 1981
- 56) Leuschner, F. : 社内資料 (イヌにおける局所刺激性試験), 1979
- 57) 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43カ国で販売されている（2007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、パキスタン、アメリカである。

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	FDA	<p><参考：ブプレノルフィン製剤> (Buprenex) Pregnancy Category C Teratogenic effects: Buprenorphine was not teratogenic in rats or rabbits after I.M. or S.C. doses up to 5 mg/kg/day (approximately 48 and 95 times the recommended human daily dose of 1.2 mg on a mg/m² basis), I.V. doses up to 0.8 mg/kg/day (approximately 8 times and 15 times the recommended human daily dose of 1.2 mg on a mg/m² basis), or oral doses up to 160 mg/kg/day in rats (approximately 1525 times the recommended human daily dose of 1.2 mg on a mg/m² basis) and 25 mg/kg/day in rabbits (approximately 475 times the recommended human daily dose of 1.2 mg on a mg/m² basis). Significant increases in skeletal abnormalities (e.g. extra thoracic vertebra or thoraco-lumbar ribs) were noted in rats after S.C. administration of 1 mg/kg/day and up (approximately 9.5 times the recommended human daily dose of 1.2 mg on a mg/m² basis) and in rabbits after I.M. administration of 5 mg/kg/day (approximately 95 times the recommended human daily dose of 1.2 mg on a mg/m² basis), but these increases were not statistically significant. Increases in skeletal abnormalities after oral administration were not observed in rats, and increases in rabbits (1-25 mg/kg/day) were not statistically significant. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Buprenex should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Labor and Delivery: The safety of Buprenex given during labor and delivery has not been established.</p> <p><参考：分類の概要> C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus. There are no adequate and well-controlled studies in humans.</p> <p>(Suboxone、Subutex) Pregnancy Category C: Teratogenic effects: SUBOXONE: Effects on embryo-fetal development were studied in Sprague-Dawley rats and Russian white rabbits following oral (1:1) and intramuscular (3:2) administration of mixtures of buprenorphine and naloxone. Following oral administration to rats and rabbits, no teratogenic effects were observed at doses up to 250 mg/kg/day and 40 mg/kg/day, respectively (estimated exposure was approximately 150 times and 50 times, respectively, the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis). No definitive drug-related teratogenic effects were observed in rats and rabbits at intramuscular doses up to 30 mg/kg/day (estimated exposure was approximately 20 times and 35 times, respectively, the recommended human daily dose of 16 mg on a mg/m² basis). Acephalus was observed in one rabbit fetus from the low-dose group and omphacele 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. Following oral administration to the rat, 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 was</p>
-----	-----	--

		<p>approximately 6 times the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis). In the rabbit, increased post-implantation losses occurred at an oral dose of 40 mg/kg/day. Following intramuscular 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.</p> <p>SUBUTEX: Buprenorphine was not teratogenic in rats or rabbits after im or sc doses up to 5 mg/kg/day (estimated exposure was approximately 3 and 6 times, respectively, the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis), after iv doses up to 0.8 mg/kg/day (estimated exposure was approximately 0.5 times and equal to, respectively, the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis), or after oral doses up to 160 mg/kg/day in rats (estimated exposure was approximately 95 times the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis) and 25 mg/kg/day in rabbits (estimated exposure was approximately 30 times the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis). 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 0.6 times the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis), 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 6 times the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis) or oral administration of 1 mg/kg/day or greater (estimated exposure was approximately equal to the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis) were not statistically significant.</p> <p>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 was approximately 0.3 times the recommended human daily sublingual dose of 16 mg on a mg/m² basis).</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of SUBOXONE or SUBUTEX in pregnant women. SUBOXONE or SUBUTEX should only be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p><参考：分類の概要> C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus. There are no adequate and well-controlled studies in humans.</p>
	オーストラリアの分類	<p><参考：ブプレノルフィン> Pregnancy Category C <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.</p>
小児	米国の添付文書	<p><参考：ブプレノルフィン製剤> (Buprenex) Buprenex Dosage and Administration Children: Buprenex has been used in children 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</p>

	<p>been established by clinical observation of the child. Physicians should recognize that, as with adults, some pediatric patients may not need to be remedicated for 6-8 hours.</p> <p>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.</p> <p>(SUBOXONE、SUBUTEX) Pediatric Use: SUBOXONE and SUBUTEX are not recommended for use in pediatric patients. The safety and effectiveness of SUBOXONE and SUBUTEX in patients below the age of 16 have not been established.</p>
英国の SPC	<p><参考：ブプレノルフィン製剤> (Temgesic Injection 1ml) 4.2 Posology and method of administration Children aged under 12 years: 3-6 micrograms/kg body weight every 6-8 hours. In refractory cases up to 9 micrograms/kg may be administered. There is no clinical experience in infants below the age of 6 months.</p> <p>(Temgesic 200 microgram Sublingual tablets) 4.2 Posology and method of administration Children under 12 years : Temgesic Sublingual is suitable for use in children under 12 as follows: 16-25 kg (35-55 lb) 1/2 tablet 25-37.5 kg (55-82.5 lb) 1/2 - 1 tablet 37.5-50 kg (82.5-110 lb) 1 - 1 1/2 tablets Sublingual administration is not suitable for children under the age of six years.</p> <p>(Temgesic 400 microgram Sublingual tablets) 4.2 Posology and method of administration Children under 12 years : Temgesic Sublingual is suitable for use in children under 12 as follows: 16-25 kg (35-55 lb) 100 micrograms 25-37.5 kg (55-82.5 lb) 100-200 micrograms 37.5-50 kg (82.5-110 lb) 200-300 micrograms The recommended dose should be administered every 6-8 hours. Sublingual administration is not suitable for children under the age of six years.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

