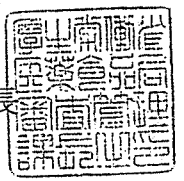




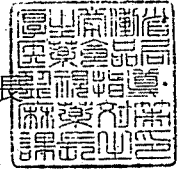
薬食審査発0223第7号
 薬食監麻発0223第1号
 平成23年2月23日

各 (都 道 府 県)
 (保 健 所 設 置 市) 衛生主管部 (局) 長 殿
 (特 別 区)

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長



ブプレノルフィン経皮吸収型製剤の使用に当たっての留意事項について

ブプレノルフィン経皮吸収型製剤（販売名：ノルスパンテープ 5mg、同 10mg 及び同 20mg）（以下「本剤」という。）については、本日、変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛に係る効能効果として承認を行ったところですが、その使用にあたっては、下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関・薬局等に対する周知をお願いします。

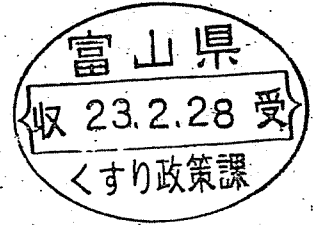
記

1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤の効能効果は、

- 「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛
 ・変形性関節症
 ・腰痛症」

であり、本剤の処方については、変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方されるよう、今回の承認に当たり、薬事法第79条に基づき、製造販売業者に適正な流通管理の実施を義務づけたこと。



(参考)

<承認条件>

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

(2) 本剤の使用にあたっては、あらかじめ、別添1の添付文書の内容を理解し、その注意を遵守すること。

(3) 本剤の処方・使用にあたっては、医師は製造販売業者の提供する講習を受講するとともに、薬剤師は処方医が講習を修了した医師であることを確認した上で調剤すること。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

(1) 本剤については、上記1(3)の流通管理がなされること。

なお、上記1(3)の講習の受講を希望する医師については、本剤の製造販売業者への問い合わせ等をお願いしたいこと。

(2) 本剤を処方する場合は、本剤が麻薬及び向精神薬取締法上の向精神薬であること、添付文書の使用上の注意等を踏まえ、適正に処方・説明等を行うこと。また、原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

3. 薬局における調剤に関する周知事項について

(1) 本剤については、上記1(3)の流通管理がなされること。

(2) 本剤を調剤する場合は、調剤前に、処方医が上記1(3)の講習を修了した医師であることを確認すること。また、その確認ができない場合には、調剤することを拒むこと。

(3) 上記(2)に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法第21条(調剤の求めに応じる義務)の「正当な理由」に当たるものと解されること。

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

ノルspan®テープ 5mg
ノルspan®テープ 10mg
ノルspan®テープ 20mg

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品
(注意-習慣性あり)
処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

NORSPAN®TAPE
ブプレノルフィン経皮吸収型製剤

	5mg	10mg	20mg
承認番号	●●●●●	●●●●●	●●●●●
薬価収載	薬価基準未収載		
販売開始			
国際誕生	2003年7月		

貯法：遮光、室温保存
使用期限：2年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

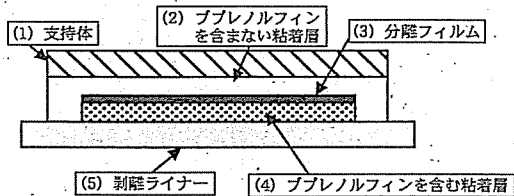
- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者（呼吸抑制が増強されるおそれがある。）

【組成・性状】

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

販売名	ノルspan® テープ5mg	ノルspan® テープ10mg	ノルspan® テープ20mg
成分・含量 (1枚中)	ブプレノルフィン 5mgを含有	ブプレノルフィン 10mgを含有	ブプレノルフィン 20mgを含有
大きさ (mm)	45×45	45×68	72×72
ブプレノルフィン を含む粘着層 (mm)	25×25	25×50	50×50
添加物	レプリン酸、オレイン酸オレイル、ポピドンK90、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ブチル・アクリル酸共重合体溶液、アルミニウムアセチルアセトナート、ポリエチレンテレフタレート		

外形
断面図（模式図）



【効能又は効果】

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患に伴う慢性疼痛における鎮痛
・変形性関節症
・腰痛症

《効能又は効果に関連する使用上の注意》

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

【用法及び用量】

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

《用法及び用量に関連する使用上の注意》

1. 初回貼付時
 - 1) 初回貼付72時間後までブプレノルフィンの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、必要に応じて他の適切な治療の併用を考慮すること。
 - 2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える場合には、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果の持続時間を考慮して、本剤の貼付を開始すること。なお、高用量（経口モルヒネ換算量80mg/日超）のオピオイド鎮痛剤から切り替えた場合には、十分な鎮痛効果が得られないおそれがあるので、注意すること。
2. 貼付方法
血中濃度が上昇するおそれがあるので、毎回貼付部位を変え、同じ部位に貼付する場合は、3週間以上の間隔をあけること。
3. 増量
本剤貼付開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、ブプレノルフィンとして5～10mgずつ貼り替え時に増量する。
4. 減量
連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
5. 投与の継続
本剤貼付開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。
6. 投与の中止
 - 1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
 - 2) 本剤の投与を中止し他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後24時間以上の間隔をあけること。また、ブプレノルフィンのμオピオイド受容体への親和性は他のオピオイド鎮痛剤より強いいため、切り替え直後には他のオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果が十分に得られないことがあるので、注意すること。

【使用上の注意】

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

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

4. 副作用

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

1) 重大な副作用

- (1) 呼吸抑制、呼吸困難 (頻度不明) : 呼吸抑制、呼吸困難があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤 (ドキサラム塩酸塩水和物) が有効であるが、麻薬拮抗薬 (ナロキシオン塩酸塩、レバロルフファン等) の効果は確実ではない。

- (2) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (3) 依存性 (頻度不明) : 長期の使用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行い、慎重に投与すること。長期使用後、急に投与を中止すると、不安、不眠、興奮、胸内苦悶、嘔気、振戦、発汗等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましい。

2) その他の副作用

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

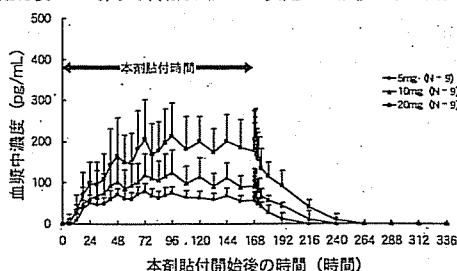
* : 海外でのみ認められている副作用は、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔他のブプレノルフィン製剤による妊娠中の大量投与により、新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。動物実験(ラット皮下投与試験)で、死産児数の増加並びに出生児における体重増加抑制等が報告されている。〕
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
8. 過量投与
(1) 徴候・症状：呼吸抑制、鎮静、嗜眠、悪心、嘔吐、心血管虚脱、縮瞳等を起こすことがある。
(2) 処置：直ちに本剤を剥離し、呼吸抑制に対しては気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。なお、本剤による呼吸抑制には、人工呼吸又は呼吸促進剤(ドキサプラム塩酸塩水和物)が有効であるが、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等)の効果は確実ではない。必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。
9. 適用上の注意
1) 交付時
(1) 包装袋を開封せず交付すること。
(2) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
2) 貼付部位
(1) 本剤は前胸部、上背部、上腕外部又は側胸部以外に貼付しないこと。(膝や腰部に貼付した場合、十分な血中濃度が得られないおそれがある。)
(2) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
(3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
(4) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。血中濃度が上昇するおそれがあるため、同じ部位に貼付する場合は、3週間以上の間隔をあけること。
(5) 活動性皮膚疾患や創傷面等がみられる部位は避けて貼付すること。
3) 貼付時
(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。
(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついた本剤は使用しないこと。
(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
(5) 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の緑の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。
4) 貼付期間中
(1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけるか、又は皮膚用テープ等で剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて7日間貼付すること。またその場合は、現在の貼付部位とは異なる部位に貼付すること。
(2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。
10. その他の注意
MRI(核磁気共鳴画像法)による検査を実施する場合は前もって本剤を除去すること。〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人における単回貼付試験(日本人)⁹⁾
健康成人(27例)に本剤5~20mgを単回7日間貼付したときの血漿中ブプレノルフィン濃度は貼付開始約72時間で定常状態に達し、本剤貼付後168時間(本剤除去)まで安定した推移を示した。



本剤貼付用量	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
5mg (N=9)	102±39	84±19	11014±2381	15±6
10mg (N=9)	119±39	140±47	18737±5919	30±21
20mg (N=9)	126±44	270±67	32255±9572	23±6

平均±標準偏差

- (2) 患者における反復貼付試験(日本人)²⁾
変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛のある患者(各27例)に、本剤5mgから開始し、5~20mgの範囲で7日間毎に適宜漸増して最長12週間反復貼付したとき、血漿中ブプレノルフィン濃度(トラフ値)はほぼ一定で推移し、蓄積性は認められなかった。
- (3) 高齢者における血中濃度(外国人)^{3,4)}
健康な高齢者(10~12例、65~77歳)に本剤10mg製剤1枚を単回7日間貼付したとき、又は本剤5~20mg製剤を13日間反復貼付したとき、健康成人(11~12例、21~45歳)と比較してAUC₀₋₁₆₈、C_{max}及びt_{1/2}に明らかな差は認められなかった。
- (4) 肝障害患者における血中濃度(外国人)⁵⁾
軽度及び中等度の肝障害患者(12例、Child-Pugh分類でグレードA及びB)にブプレノルフィンとして0.3mgを10分かけて静脈内持続注入したとき、健康成人(12例)と比較してAUC₀₋₁₆₈及びt_{1/2}に大きな差は認められなかった。
- (5) 腎障害患者における血中濃度(外国人)⁶⁾
腎機能障害患者(9例、BUN:11.3~25.5mmol/L、血清クレアチニン:420~1031μmol/L)にブプレノルフィンとして0.3mgを単回静脈内投与したとき、健康成人(6例)と比較してt_{1/2}及びCLに大きな差は認められなかった。また、腎機能障害患者(8例、血清クレアチニン:250μmol/L以上、クレアチニン・クリアランス:9mL/min未満)にブプレノルフィンとして0.6mgを単回静脈内投与し、引き続き0.3mg/hで静脈内持続注入したとき、健康成人(12例)と比較してCLに大きな差は認められなかった。
- (6) 血中濃度に及ぼす局所加温の影響(外国人)⁷⁾
健康成人(20例)に本剤10mg製剤を貼付し、貼付開始後2日目及び4日目に2時間単位で各3回、加温パッドにて貼付部位を加温(38°C)したとき、加温時の平均血漿中ブプレノルフィン濃度は、非加温群と比較して約1.3~1.5倍増加したが、AUC₀₋₁₆₈に大きな差は認められなかった。

	AUC ₂₄₋₃₆ (pg·h/mL)	AUC ₇₂₋₈₄ (pg·h/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (pg·h/mL)
非加温群(N=19)	991±418	1870±607	21798±6960
加温群(N=19)	1562±773	2318±742	20624±6199
比*(加温群/非加温群、%)	155	126	96

*: 最小二乗平均比(加温群/非加温群) 平均±標準偏差

加温パッド貼付時間:

貼付開始後2日目: 24~26時間、26.5~28.5時間、29~31時間

貼付開始後4日目: 72~74時間、74.5~76.5時間、77~79時間

2. 吸収(外国人)⁸⁾

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

3. 分布

- (1) 血漿蛋白結合⁹⁾
ヒトにおけるブプレノルフィンの血漿蛋白結合率は約94%であった。
- (2) 組織への分布(マウス)¹⁰⁾
[³H]-ブプレノルフィンをCD-1マウスに単回静脈内投与したとき、放射能は全身に分布し、小腸を除く各組織で投与後0.25時間後に最高濃度を示した。投与0.25時間後に高い放射能濃度がみられた組織は、脳、腎臓、肝臓、すい臓及び小腸であった。

(3) 胎児移行性(外国人)

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

(4) 母乳中への移行(外国人)

ブプレノルフィンは母乳中へ移行することが確認されている¹²⁾。

4. 代謝(in vitro)

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

5. 排泄(外国人)

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

6. 相互作用(外国人)

(1) ミダゾラム¹⁸⁾

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

(2) プロクロルペラジン¹⁹⁾

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

(3) ケトコナゾール²⁰⁾

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

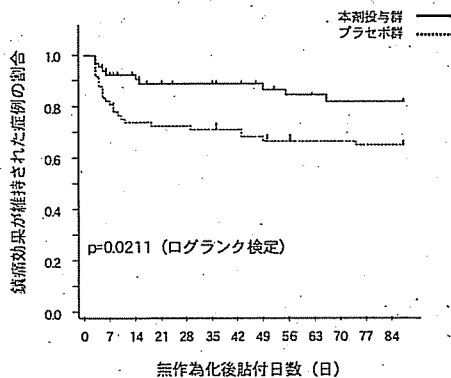
【臨床成績】

国内第Ⅲ相比較試験

1. 変形性関節症に伴う慢性疼痛のある患者を対象とした第Ⅲ相比較試験
股関節又は膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者(本剤投与群66例、プラセボ群74例)を対象に、非盲検下で2~4週間かけて5~20mgの範囲で適宜漸増した後、二重盲検下で本剤又はプラセボを最大12週間貼付したとき、主要評価項目であるFASにおける二重盲検下での鎮痛効果不十分*をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった(p=0.0211、ログランク検定)。

*鎮痛効果不十分(①又は②を満たす)：

- ①過去24時間以内の平均疼痛強度(0~10)が本剤貼付前の値に比べて2ポイント以上低下していない日が3日連続した場合。
- ②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。

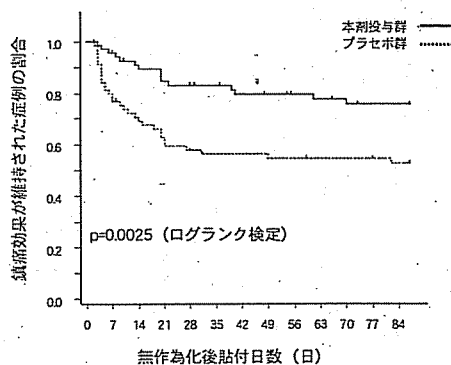


2. 腰痛症に伴う慢性疼痛のある患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

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

*鎮痛効果不十分(①又は②を満たす)：

- ①過去24時間以内の平均疼痛強度(0~10)が本剤貼付前の値に比べて2ポイント以上低下していない日が3日連続した場合。
- ②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。



【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

ブプレノルフィン、マウス、ラット及びウサギにおいて、化学刺激、熱刺激、圧刺激及び電気刺激を侵害刺激として用いたいずれの試験においても、モルヒネより強く、かつ長い鎮痛効果を示した²¹⁾。ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に作用し、中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮すると考えられている。

2. 作用機序 (in vitro)²²⁾

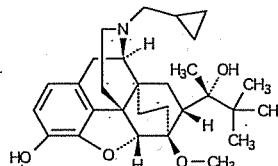
受容体結合試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換えμ(ミュー)オピオイド受容体に対してK_i=0.16nM、κ(カッパ)オピオイド受容体に対してK_i=0.06nM、δ(デルタ)オピオイド受容体に対してK_i=1.79nM及びORL-1(オピオイド受容体様1)受容体に対してK_i=15.44nMの親和性を示した。また、機能活性試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換えμオピオイド受容体に対してEC₅₀=0.76nM、κオピオイド受容体に対してEC₅₀>20,000nM、δオピオイド受容体に対してEC₅₀=52,458nM及びORL-1受容体に対してEC₅₀=67nMの効力を示した。これらの結果から、ブプレノルフィンはμオピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブプレノルフィン (Buprenorphine)

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

構造式：



分子式：C₂₉H₄₁NO₄

分子量：467.6

性状：本品は白色又はほとんど白色の結晶性の粉末である。

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

融点：約217℃

【承認条件】

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

【包装】

ノルスパン[®]テープ5mg：2枚(1枚×2)

ノルスパン[®]テープ10mg：2枚(1枚×2)

ノルスパン[®]テープ20mg：2枚(1枚×2)

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人単回貼付試験 (BUP1005)
- 2) 社内資料：日本人反復貼付試験
- 3) 社内資料：外国人高齢者における薬物動態 (単回貼付) (BP96-0702)
- 4) 社内資料：外国人高齢者における薬物動態 (反復貼付) (BP97-0303)
- 5) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 (BP97-0112)
- 6) Hand C.W., et al. : Br J Anaesth, 1990, 64(3), 276-282
- 7) 社内資料：血中濃度及び局所加温の影響 (BP98-1204)
- 8) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティの検討 (BP97-0501)
- 9) 社内資料：血漿蛋白結合 (BUPDR04-111:1)
- 10) 社内資料：マウスにおける組織分布 (BUPPR03-177:1)
- 11) Nanovskaya T, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 2002, 300(1), 26-33
- 12) Marquet P, et al. : Clin Pharmacol Ther, 1997, 62, 569-571
- 13) Iribarne C, et al. : Life Sci, 1997, 60(22), 1953-1964
- 14) Kobayashi K, et al. : Drug Metab Dispos, 1998, 26(8), 818-821
- 15) Picard N, et al. : Drug Metab Dispos, 2005, 33(5), 689-695
- 16) Heel RC, et al. : Drugs, 1979, 17, 81-110
- 17) Cone EJ, et al. : Drug Metab Dispos, 1984, 12(5), 577-581
- 18) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用の検討 (BP97-1001)
- 19) 社内資料：プロクロルペラジンとの薬物相互作用の検討 (BP98-0202)
- 20) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用の検討 (BUP1009)
- 21) 松山隆司 他：日薬理誌, 1982, 79, 147-162
- 22) 社内資料：オピオイド受容体結合および機能試験 (BUP-P-007)

【資料請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

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

発売元 久光製薬株式会社
佐賀県鳥栖市田代大官町408

®：ノルスパンは登録商標です。