第268号
受付
23.5.13
小郡三井医師会

福県医発第384号（総）
平成23年5月10日

各 医 師 会 長　殿

福 岡 県 医 師 会
会 長　松　田　峻一良
（公印省略）

ブプレノルフィン経皮吸収型製剤の使用にあたっての留意事項について

標記の件につきまして、厚生労働省医薬食品局より日本医師会を通じて、別紙のとおり周知方依頼がありました。

向精神薬として新たな剤型である経皮吸収型製剤の医薬品、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤（ノルスパンテープ）が承認されたことに伴う施行規則の改正につきましては、福県医発8号(総)「麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令の施行について」（平成23年4月1日付）にてお知らせしておりますが、本件は、その適正な使用にあたっての留意事項について周知を行うものであります。

留意事項として、本剤は、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こと、医師はその処方・使用にあたっては、製造販売業者が提供する講習を受講すること等とされております。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただき、会員にご周知方よろしくお願い申し上げます。

なお、麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令については、既にお送りしておりますがご参考に添付しております。

小郡三井医師会より

医療保険担当理事　山下拓郎
会長　蒲池　壽

日医発第86号（地Ｉ29）

平成２３年４月２６日

都道府県医師会長　殿

日本医師会長

原　中　勝　征

ブプレノルフィン経皮吸収型製剤の使用にあたっての留意事項について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて今般、厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び同局監視指導・麻薬対策課長連名にて各都道府県等衛生主管部（局）長宛に、「ブプレノルフィン経皮吸収型製剤の使用にあたっての留意事項について」の通知が発出されるとともに、本会に対しても周知方依頼がありました。

本通知は、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）が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がなされたことを受け、本剤の適正使用のため、その使用にあたっての留意事項について周知を求めるものであります。

留意事項として、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、薬事法第７９条に基づく承認条件により、製造販売業者に適正な流通管理の実施を義務づけており、医師は本剤の処方・使用にあたっては製造販売業者の提供する講習を受講すること等とされております。また、本剤が向精神薬であることから、添付文書の使用上の注意等を踏まえ、適正に処方・説明等を行うこと等とされております。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了知いただきますとともに、貴会管下関係医療機関等への周知方につきご高配賜りますようよろしくお願い申し上げます。

なお、本剤の承認に関連して、厚生労働省医薬食品局長より、各都道府県知事及び各地方厚生（支）局長宛に「麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令の施行について（通知）」が発出され、本会に対しましても周知方依頼がありましたので、併せてご高配賜りますようよろしくお願い申し上げます。

福岡県医師会
受
23.4.28
受付
594

各医師会通知

薬食審査発０２２３第８号
薬食監麻発０２２３第２号
平成２３年２月２３日

社団法人日本医師会　会長　殿

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

標記について、別添写しのとおり、各都道府県等衛生主管部（局）長あて通知を発出しましたので、貴会会員への周知をお願いします。

写

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 / 特別区 衛生主管部（局）長 殿

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ってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

（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。

2011年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87 1149

経皮吸収型　持続性疼痛治療剤

ノルスパン®テープ　5mg
ノルスパン®テープ 10mg
ノルスパン®テープ 20mg

NORSPAN®TAPE
ブプレノルフィン経皮吸収型製剤

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）

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）

	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		

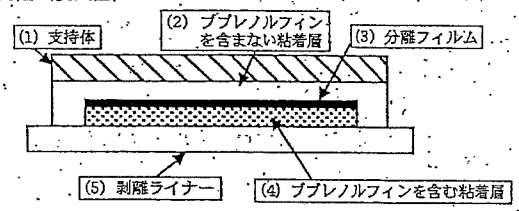
【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)重篤な呼吸抑制状態及び呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制が増強されるおそれがある。〕

【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織物、(2)ブプレノルフィンを含まない粘着層、(3)分離フィルム、(4)ブプレノルフィンを含む粘着層及び(5)剥離ライナーである。

販売名	ノルスパン®テープ5mg	ノルスパン®テープ10mg	ノルスパン®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	レブリン酸、オレイン酸オレイル、ポビドン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われることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤、便秘に対する対策として緩下剤の併用を行うなど適切な処置を行うこと。また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。

(5)体重減少を来たすことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(6)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。

(7)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至るおそれがあるので、これらを防止するため観察を十分行うこと。

(8)連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。

(9)重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のブプレノルフィンの血中濃度を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。

(10)本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しブプレノルフィン吸収量が増加するため、過量投与になるおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、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（ドキサプラム塩酸塩水和物）が有効であるが、麻薬拮抗薬（ナロキソン塩酸塩、レバロルファン等）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

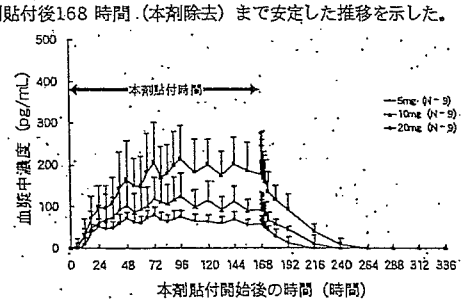
種類＼頻度	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	頻度不明*
過敏症				過敏症（口腔咽頭腫脹、舌腫脹等）
血液		貧血、リンパ球数減少		
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、傾眠	不安、不眠症	不快気分、気分動揺、落ち着きのなさ、うつ病、神経過敏、リビドー減退、感覚鈍麻、味覚異常、蟻走感、振戦、片頭痛	錯乱状態、感情不安定、激越、離人症、多幸気分、幻覚、悪夢、精神病性障害、離脱症候群、錯感覚、注意力障害、協調運動異常、構語障害、記憶障害、失神、痙攣
感覚器		回転性めまい	流涙増加、眼乾燥、頭位性回転性めまい、耳鳴	霧視、縮瞳
循環器		動悸、ほてり	頻脈、高血圧、潮紅	狭心症、血管拡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

＊：海外でのみ認められている副作用は、頻度不明とした。

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

【薬物動態】

1．血中濃度
(1)健康成人における単回貼付試験（日本人）[1]
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)	$AUC_{0\,inf}$ (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$AUC_{0\tau}$、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AUC_0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）[5]
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℃）したとき、加温時の平均血漿中ブプレノルフィン濃度は、非加温群と比較して約1.3～1.5倍増加したが、$AUC_{0\tau}$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)	$AUC_{0\tau}$ (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）[6]
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]
[^{3}H]-ブプレノルフィンをCD-1マウスに単回静脈内投与したとき、放射能は全身に分布し、小腸を除く各組織で投与後0.25時間後に最高濃度を示した。投与0.25時間後に高い放射能濃度がみられた組織は、脳、腎臓、肝臓、すい臓及び小腸であった。
(3)胎児移行性（外国人）
ブプレノルフィンは、ヒト胎盤を通過する[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。

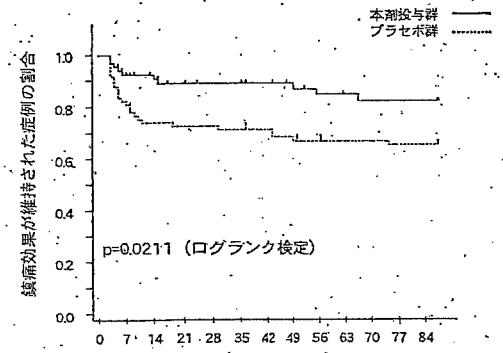
(2)ブロクロルベラジン[19]
健康成人12例に本剤1.0mg製剤1枚を単回7日貼付中、25mg含有ブロクロルベラジン坐剤を本剤貼付6日後に直腸内投与したとき、ブロクロルベラジン投与日におけるブプレノルフィンの最高血漿中濃度と平均血漿中濃度はブロクロルベラジン投与前日に比べて有意に低かった。呼吸数はすべて基準値（12-24回/分）内であった。

(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。

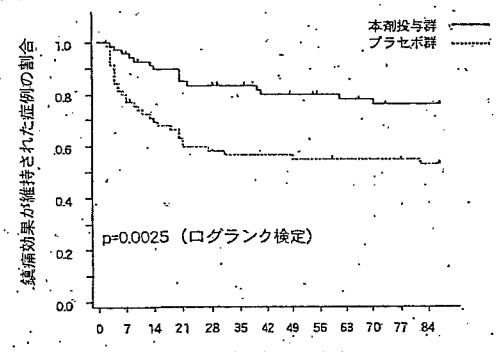
【臨床成績】

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日遠続した場合。
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日遠続した場合。
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。



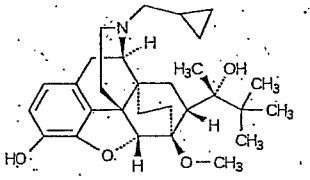
【薬効薬理】

1．鎮痛作用
ブプレノルフィンは、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EC_{50}=0.76nM、κオピオイド受容体に対してEC_{50}>20,000nM、δオピオイド受容体に対してEC_{50}=52,458nM及びORL-1受容体に対してEC_{50}=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：$C_{29}H_{41}NO_4$
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ってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【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：血中濃度に及ぼす局所加温の影響〔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：ブロクロルベ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) 桧山隆司 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。

薬食監麻発０３１６第１号
平成２３年３月１６日

日本医師会会長　殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令の施行について（通知）

平成２３年３月１６日厚生労働省令第２４号をもって、麻薬及び向精神薬取締法施行規則（昭和２８年厚生省令第１４号。）が改正され、今般、その施行について、各都道府県知事及び各地方厚生（支）局長あて別添のとおり通知したので、内容を御了知の上、関係各機関に周知されるようお願いします。

別添

薬食発０３１６第３号
平成２３年３月１６日

各都道府県知事　殿
各地方厚生（支）局長　殿

厚生労働省医薬食品局長

麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令の施行について（通知）

本日、麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令（平成２３年厚生労働省令第２４号。以下「改正省令」という。）を別添のとおり制定したので、下記事項について御了知の上、関係各方面に対する周知徹底及び適切な指導方御配慮願いたい。

記

第１　改正要旨

１　改正の趣旨及び内容

平成２３年２月２３日、向精神薬として新たな剤型である経皮吸収型製剤の医薬品（ノルスパンテープ）が承認されたことから、麻薬及び向精神薬取締法（昭和２８年法律第１４号。以下「法」という。）第５０条の２２第１項の規定に基づく、向精神薬取扱者による向精神薬の事故の届出に関する麻薬及び向精神薬取締法施行規則（昭和２８年厚生省令第１４号。以下「施行規則」という。）第４１条第１項の規定を改正し、

１）同項の表に、事故の届出を行う向精神薬の剤型として、新たに経皮吸収型製剤を追加したこと。

２）１）に併せ、経皮吸収型製剤にかかる事故の届出を要する数量として、１０枚以上と規定したこと。

２　施行日

平成２３年３月１６日から施行すること。

第２　改正省令の施行に当たっての留意事項

施行規則第４１条第１項の規定による届出に関しては、平成２年８月２２日付け薬発第８５２号厚生省薬務局長通知「麻薬取締法等の一部を改正する法律の施行について」第１の１１により行われているところであるが、本改

正省令により新たに届出を要することとなった経皮吸収型製剤の事故の届についても、同様に扱われたいこと。

（参考）

平成２年８月２２日付け薬発第８５２号厚生省薬務局長通知「麻薬取締法等の一部を改正する法律の施行について」

第１　麻薬及び向精神薬取締法関係

１１　事故の届出に関する事項

（１）事故の種類

法第５０条の２２に規定する「滅失」とは火災等によりその物理的存在を失うこと、「盗取」とは盗難に会うこと、「所在不明」とは紛失、亡失等所在を見失うことをいい、「その他の事故」とは強奪された場合、脅取された場合、詐欺にかかった場合等が考えられること。

（２）届出を要する数量

規則第４１条第１項の規定は、盗取、所在不明等が発見されたときに、その数量が同項に掲げる表に規定する数量以上である場合及びそのことが推定される場合に届け出ることとしているが、盗難、強奪、脅取及び詐欺であることが明らかな場合には、同表に規定する数量以下であっても届け出ることが適当であること。

（３）届出書の記載

ア　規則別記第３５号様式中「事故発生の状況」欄の記載については、盗取、大量の所在不明の場合は詳細に記載することとすること。

イ　同様式の届出者の氏名及び押印は、法人の場合にあっては、法人の名称並びに施設の長の職名、氏名及び押印で差し支えないこと。

明治二十五年三月三十一日　第三種郵便物認可　日刊（行政機関の休日休刊）

官報

編集・印刷
独立行政法人国立印刷局

目次

〔政　令〕

○登記手数料令等の一部を改正する政令（二〇）　二
○大気汚染防止法及び水質汚濁防止法の一部を改正する法律の施行期日を定める政令（二一）　三
○水質汚濁防止法施行令の一部を改正する政令（二二）　三

〔省　令〕

○麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令（厚生労働二四）　四
○大気汚染防止法施行規則等の一部を改正する省令（環境三）　四

〔告　示〕

○出入国管理及び難民認定法別表第一の二の表の技能実習の項の下欄に規定する団体の要件を定める省令第一条第一号トの規定による技能実習を監理する団体及び出入国管理及び難民認定法第七条第一項第二号の基準を定める省令の表の法別表第一の二の表の技能実習の項の下欄第一号ロに掲げる活動の項の下欄第二十九号の規定による技能実習を定める件の一部を改正する件（法務一一六）　五
○出入国管理及び難民認定法第七条第一項第二号の基準を定める省令の表の法別表第一の二の表の技能実習の項の下欄第一号イに掲げる活動の項の下欄第十一号ただし書の規定に基づき、同号本文を適用しない技能実習を定める件（同一一七～一一九）　五
○出入国管理及び難民認定法第七条第一項第二号の基準を定める省令の表の法別表第一の二の表の技能実習の項の下欄第一号イに掲げる活動の項の下欄第十一号ただし書の規定に基づき、同号本文を適用しない技能実習を定める件（同一二〇～一二二）　六
○計量法第十六条第一項第二号ロの指定をした外国製造事業者を指定した件（経済産業四一）　六
○工業所有権に関する手続等の特例に関する法律の規定に基づき特定登録調査機関を登録した件（特許庁五）　七
○道路に関する件
（四国地方整備局二二）　七
○都市計画に関する件
（九州地方整備局五二）　七
○住宅の品質確保の促進等に関する法律の規定により登録住宅性能評価機関の評価員の氏名を変更した件
（北海道開発局三二）　七
○住宅の品質確保の促進等に関する法律の規定により登録住宅性能評価機関の住所を変更した件（同三三）　七

〔国会事項〕

官庁事項　八

〔人事異動〕

内閣　法務省　八

〔叙位・叙勲〕

諸事項　八

〔官庁報告〕

貸金業法第三十三条第二項の規定による日本貸金業協会からの届出に関する公示について（金融庁）　九
指定保安検査機関の指定に関する公示
（関東東北産業保安監督部）　一〇
中部地方整備局公示（中部地方整備局）　一〇
四国地方整備局公示（四国地方整備局）　一〇
労　働
労働保険審査官及び労働保険審査会法第五条の規定に基づく関係事業主を代表する者の候補者の推薦について
（厚生労働省）　一〇
国土調査法に基づく国土調査と同一の効果があるものとしての指定の公告
（農林水産省）　一〇

〔公　告〕

裁判所
相続、公示催告、失踪、除権決定　二
破産、免責、会社更生、再生関係　三
会社その他　三

本日公布された法令の「あらまし」は、次のページに掲載されています。

省　令

○厚生労働省令第二十四号

麻薬及び向精神薬取締法（昭和二十八年法律第十四号）第五十条の二十二第一項の規定に基づき、麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令を次のように定める。

平成二十三年三月十六日

厚生労働大臣　細川　律夫

麻薬及び向精神薬取締法施行規則の一部を改正する省令

麻薬及び向精神薬取締法施行規則（昭和二十八年厚生省令第十四号）の一部を次のように改正する。

第四十一条第一項の表に次のように加える。

経皮吸収型製剤	十枚

附　則

この省令は、公布の日から施行する。

○環境省令第三号

大気汚染防止法及び水質汚濁防止法の一部を改正する法律（平成二十二年法律第三十一号）の施行に伴い、並びに大気汚染防止法（昭和四十三年法律第九十七号）第三条第一項及び第十六条並びに水質汚濁防止法（昭和四十五年法律第百三十八号）第十四条第一項の規定に基づき、大気汚染防止法施行規則等の一部を改正する省令を次のように定める。

平成二十三年三月十六日

環境大臣　松本　龍

大気汚染防止法施行規則等の一部を改正する省令

（大気汚染防止法施行規則の一部改正）

第一条　大気汚染防止法施行規則（昭和四十六年厚生省・通商産業省令第一号）の一部を次のように改正する。

第十五条中「及びその結果の記録は、次の各号に定めるところによる。」を「は、法第三条第一項若しくは第三項の排出基準又は法第五条の二第一項若しくは第三項の総量規制基準が定められたばい煙を対象とし、次の各号に定めるところにより行うものとする。」に改め、同条中第二号を削り、第三号を第二号とし、第四号を第三号とし、第五号を第四号とし、第六号及び第七号を削り、同条に次の一項を加える。

2　法第十六条の規定によるばい煙量又はばい煙濃度の測定結果の記録は、次の各号に定めるところにより行うものとする。

一　前項各号の測定（第一号及び第四号の常時の測定を除く。）の結果は、様式第七によるばい煙量等測定記録表により記録し、その記録を三年間保存すること。ただし、計量法（平成四年法律第五十一号）第百七条の登録を受けた者から当該測定に係る測定者の氏名、測定年月日、測定箇所、測定方法及びばい煙濃度の測定結果について証明する旨を記載した同法第百十条の二の証明書の交付を受けた場合には、当該証明書の記載をもつて、様式第七によるばい煙等測定記録表の記録に代えることができる。

二　前項第一号及び第四号の常時の測定の結果は、測定年月日、測定箇所、測定方法及びばい煙発生施設の使用状況を明らかにして記録し、その記録を三年間保存すること。

別表第一備考二中「規格K二五四一一」を「規格K二五四一一から二五四一一七まで」に、「規格Z八七六二一」を「規格Z八七六二一一から八七六二一四まで」に改める。

様式第七を次のように改める。

様式第7（第15条関係）

ばい煙量等測定記録表

ばい煙発生施設の種類及び工場又は事業場における施設番号

測定者の氏名

測定箇所

ばい煙		測定単位	測定年月日及び時刻（開始時間～終了時間）	測定方法	平均	最大	備考
硫黄酸化物	排出ガス量	（Nm³／h）					
	硫黄酸化物の濃度	（ppm）					
	硫黄酸化物の量	（Nm³／h）					
ばいじん	Cs	（g／Nm³）					
	C	（g／Nm³）					
	酸素濃度	（%）					
カドミウム及びその化合物		（mg／Nm³）					
塩素		（mg／Nm³）					
塩化水素	Cs	（mg／Nm³）					
	C	（mg／Nm³）					
	酸素濃度	（%）					
弗素、弗化水素及び弗化珪素		（mg／Nm³）					
鉛及びその化合物		（mg／Nm³）					
窒素酸化物	Cs	（容量比ppm）					
	C	（容量比ppm）					
	酸素濃度	（%）					

備考

1　硫黄酸化物の排出ガス量の欄は、乾き排出ガス量を記載すること。

2　硫黄酸化物の量の測定について、大気汚染防止法施行規則別表第1備考二に掲げる方法で行う場合には、「排出ガス量」及び「硫黄酸化物の濃度」の欄の記載は不要であるが、備考欄に「燃料の硫黄含有率」及び「燃料の使用量」の測定方法及び測定結果を記載すること。

3　ばいじん、塩化水素及び窒素酸化物の濃度のCsの欄にはそれぞれ大気汚染防止法施行規則別表第2、別表第3及び別表第3の2の備考に掲げるCsとして表示された数値を、Cの欄にはそれぞれ大気汚染防止法施行規則別表第2、別表第3及び別表第3の2の備考に掲げる式により算出されたばいじん、塩化水素及び窒素酸化物の量として表示された数値を記載すること。ただし、大気汚染防止法施行令別表第1の13の項に掲げる廃棄物焼却炉以外のばい煙発生施設に係る塩化水素に係るばい煙濃度の測定の結果は、塩化水素のCsの欄に記載すること。

4　ばいじん、塩化水素及び窒素酸化物の濃度の酸素濃度の欄には、それぞれの測定を行った時の排出ガスの酸素の濃度を記載すること。

5　規格K2301、規格K2541－1から2541－7まで若しくは規格M8813に定める方法により硫黄酸化物に係るばい煙発生施設において使用する燃料の硫黄含有率を測定した場合又は当該硫黄含有率をその他の方法により確認した場合には、硫黄酸化物の備考欄に当該硫黄含有率を重量比%又は容量比%の別を明らかにし記載すること。