

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®坐剤0.2mg
レペタン®坐剤0.4mg

ブプレノルフィン塩酸塩坐剤
Lepetan® suppositories 0.2mg・0.4mg

剤形	肛門坐剤
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	レペタン坐剤 0.2mg： 1個中：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）
	レペタン坐剤 0.4mg： 1個中：ブプレノルフィン塩酸塩 0.432mg （ブプレノルフィンとして 0.4mg）
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1990年 3月 30日 薬価基準収載年月日：1990年 5月 25日 販売開始年月日：1990年 6月 1日
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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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	7
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	7
12. その他	7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 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……………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……………15
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………15
4. 吸収……………16
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……………20
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	39
2. その他の関連資料	39

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、オリパビンビン誘導体の中より、強力な鎮痛作用を持ちながら、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*
2005年 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術後及び癌性疼痛に対する鎮痛効果は、約8～12時間持続し、1日2～3回投与で疼痛改善が認められる。（9頁参照）
- ②癌性疼痛患者において、疼痛改善とともに、食欲、気分、睡眠状態も改善する。（9、10頁参照）
- ③ブプレノルフィンはWHO方式癌性疼痛治療法（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を用いるオピオイド）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、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

レペタン坐剤投与後の血漿中濃度はレペタン注射剤より低く、その吸収は緩やかである。（15頁参照）

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料、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料	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

レペタン坐剤0.2mg

レペタン坐剤 0.4mg

(2) 洋名

Lepetan suppositories 0.2mg

Lepetan suppositories 0.4mg

(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）

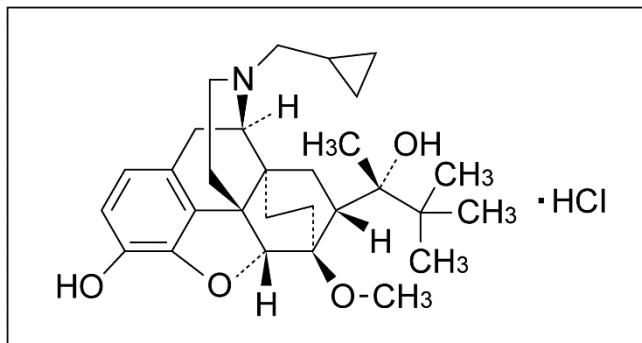
(2) 洋名（命名法）

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：C₂₉H₄₁NO₄・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

該当なし

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	7.10
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 $E_{1cm}^{1\%}$ (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	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 (開放)		12箇月
		25℃ 91%RH			
	光	室内散光 25℃、600～1,000 lx	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
水溶液 30℃ 100W 高圧水銀ランプ					
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

直腸内投与

(2) 製剤の外観及び性状

区別：肛門坐剤



規格：

レペタン坐剤0.2mg：1個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)含有

レペタン坐剤0.4mg：1個中ブプレノルフィン塩酸塩0.432mg(ブプレノルフィンとして0.4mg)含有

性状：白色不透明な紡錘形の肛門坐剤で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。

形状：

販売名	形状	長さ (mm)	直径 (mm)	重さ (g)
レペタン坐剤0.2mg		約27	約8.5	約1.35
レペタン坐剤0.4mg		約29	約9.3	約1.75

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

崩壊試験：日本薬局方一般試験法即放性製剤に準じ、試験液に水を用いて試験を行う。ただし、補助盤は用いない（30分以内）。

(5) その他

該当しない

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
レペタン坐剤0.2mg	1個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)	プロピレングリコール、マクロゴール400、マクロゴール1000、マクロゴール6000、トコフェロール
レペタン坐剤0.4mg	1個中ブプレノルフィン塩酸塩0.432mg (ブプレノルフィンとして0.4mg)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

分解物は検出されなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
0.2mg	長期保存試験	室温	アルミニウム コンテナ	36箇月	ごくわずかに着色
		25℃ 75%RH		36箇月	変化なし
		25℃ 60%RH		36箇月	
	加速試験	40℃ 75%RH		6箇月	わずかに着色、含量低下（規格内）
0.4mg	長期保存試験	室温	アルミニウム コンテナ	36箇月	ごくわずかに着色
		25℃ 75%RH		36箇月	変化なし
		25℃ 60%RH		36箇月	
	加速試験	40℃ 75%RH		6箇月	わずかに着色、含量低下（規格内）

測定項目：性状、確認試験、含量、崩壊試験、水分、硬度、類縁物質 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

本剤は水溶性の基剤を用いた坐剤であり、主成分のブプレノルフィン塩酸塩は水溶性である。また、本剤の溶解と同時にブプレノルフィン塩酸塩が放出されることが確認されている。

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

〈レペタン坐剤 0.2mg〉

アルミ製コンテナ：50 個（5 個×10）

〈レペタン坐剤 0.4mg〉

アルミ製コンテナ：50 個（5 個×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

コンテナ：アルミニウム

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

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

術後：通常、成人にはブプレノルフィンとして1回0.4mgを直腸内に投与する。その後、必要に応じて約8～12時間ごとに反復投与する。

ただし、術直後の激しい疼痛にはブプレノルフィンの注射剤を投与し、その後、必要に応じて坐剤を投与する。

各種癌：通常、成人にはブプレノルフィンとして1回0.2mg又は0.4mgを直腸内に投与する。その後、必要に応じて約8～12時間ごとに反復投与する。なお、低用量より投与を開始することが望ましい。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈術後〉

プラセボ坐剤との二重盲検比較試験の結果を踏まえ、通常用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4)①術後疼痛」の項参照）

〈各種癌〉

2つの二重盲検比較試験（ブプレノルフィン注射剤との比較試験、プラセボ坐剤との比較試験）の結果を踏まえ、通常用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4)②癌性疼痛」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

健康成人男性にブプレノルフィンとして0.3mg又は0.6mgの坐剤を単回直腸内投与した結果、呼吸・循環系パラメータには異常は認められなかった。

自覚症状はいずれも軽微で一過性であった²⁾。

桧山隆司ほか：日本薬理学会誌, 1982; 79:147-162.

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0.4mg（術後）、または1回0.2mg又は0.4mg（各種癌）です。

(3) 用量反応探索試験

① 術後疼痛

術後疼痛患者174例を対象にブプレノルフィン坐剤0.2mg、0.4mg、0.6mgとブプレノルフィン注射剤0.2mg（筋肉内投与）を封筒法により無作為に単回投与して検討した。その結果、有効性と安全性を考慮すると、術後疼痛に対するブプレノルフィン坐剤の用量は0.4mgを標準とし、症状に応じて適宜増減するのが適当と考えられた³⁾。

田口鐵男ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4577-4594.

注意：本剤の術後疼痛に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人にはブプレノルフィンとして1回0.4mgを直腸内に投与する。その後、必要に応じて約8～12時間ごとに反復投与する。ただし、術直後の激しい疼痛にはブプレノルフィンの注射剤を投与し、その後、必要に応じて坐剤を投与する。」です。

② 癌性疼痛

各種癌性疼痛患者20例を対象にブプレノルフィン坐剤0.2mg、0.4mg、0.6mgの3用量を原則として最初は0.2mgより投与を開始し必要に応じて適宜増減して検討した。その結果、癌性疼痛に対するブプレノルフィン坐剤の用量は0.2mg又は0.4mgが適当であり、通常投与は低用量より開始し、必要に応じて適宜増減するのが望ましいと考えられた。なお、0.6mgは適宜増減の範囲と考えられた⁴⁾。

田口鐵男ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4595-4606.

注意：本剤の癌性疼痛に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人にはブプレノルフィンとして1回0.2mg又は0.4mgを直腸内に投与する。その後、必要に応じて約8～12時間ごとに反復投与する。なお、低用量より投与を開始することが望ましい。」です。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 術後疼痛

・プラセボ坐剤との比較試験

術後、中等度から重度の疼痛が発現した時点で、ブプレノルフィン注射剤0.2mgを筋肉内投与し、その約6時間後よりブプレノルフィン坐剤0.4mgまたはプラセボ坐剤を投与し、次いで約8時間ごとに最高4回まで連続投与して、ブプレノルフィン坐剤の有効性を二重盲検法にて検討した。

その結果、疼痛程度の推移においてブプレノルフィン坐剤群の疼痛程度はいずれの時点においてもプラセボ坐剤群より有意に低かった。また、有効率はブプレノルフィン坐剤群80.4%（78/97例）、プラセボ坐剤群49.5%（49/99例）でありプラセボ坐剤群との間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ Mann-Whitney U-test）。副作用としてはブプレノルフィン坐剤群では嘔気、嘔吐、めまい、頭痛が認められ、発現頻度は6.2%（6/97例）であった。プラセボ坐剤群で嘔気、下腹部痛が認められ発現頻度は2.0%（2/99例）であった⁵⁾。

佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ. 1989; 148(4): 285-294.

② 癌性疼痛

・ブプレノルフィン注射剤との比較試験

軽度から中等度の癌性疼痛患者を対象としてブプレノルフィン注射剤0.2mgとブプレノルフィン坐剤0.2mgの二重盲検試験にてそれぞれ6～8時間の間隔をおき、2回ずつ投与した。その結果、両群とも疼痛は投与2時間後から軽減し、ほぼ6時間有効であり疼痛程度の変化に両群で差はみられなかった。随伴症状としては両群ともに眠気、眩暈、頭重感、嘔気、嘔吐等が認められた⁶⁾。

・プラセボ坐剤との比較試験

中等度から重度の癌性疼痛患者を対象としてブプレノルフィン坐剤0.4mgの有用性をプラセボ坐剤を対照薬として二重盲検比較試験で検討した。

その結果、ブプレノルフィン坐剤群の改善率は67.7%（44/65例）、プラセボ坐剤群の改善率は22.6%（14/62例）であり、プラセボ坐剤群との間に有意差（ $p < 0.001$ Mann-Whitney U-

test)が認められた。疼痛改善度の推移において、いずれの時期においてもブプレノルフィン坐剤群のほうがプラセボ坐剤群より有意に優れていた。睡眠程度の変化においてブプレノルフィン坐剤群のほうが有意な改善を示した。副作用発現頻度はブプレノルフィン坐剤群が44.6% (29/65例)、プラセボ群は8.1% (5/62例) でブプレノルフィン坐剤群に比較的多く発現した副作用は悪心、嘔吐、眩暈であった⁷⁾。

檀健二郎ほか：医学のあゆみ. 1989; 48(6): 435-446.

田口鐵男ほか：医学のあゆみ. 148(8); 553-564: 1989.

2) 安全性試験

- ・癌性疼痛患者107例に対し、ブプレノルフィン坐剤0.2mg 又は0.4mg を投与した結果、本試験による明らかな薬物依存性を示す症例は認められなかった（平均投与日数 18日）。副作用発現頻度は33.6% (36/107例) で、悪心・嘔吐、めまい、眠気などがみられた⁸⁾。
- ・癌性疼痛患者52例に対し、ブプレノルフィン坐剤0.2mg 及び0.4mg 連用時の有効性・安全性を検討した。投与は0.2mg より開始し、必要に応じて適宜増減した。平均投与日数は24.9日、1日平均投与回数は1.9回、1日平均投与量は0.33~0.58 mg の範囲で推移し、投与回数、投与量の明らかな増加は見られなかった。副作用発現頻度は38.5% (20/52例) で、悪心、嘔吐、倦怠感などがみられた⁹⁾。

ブプレノルフィン坐剤研究会：薬理と治療. 1988; 16(11): 4623-4638.

檀健二郎ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4639-4650.

(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（実施期間：1990年3月30日より1996年3月29日まで）

① 術後疼痛

有効性評価症例は、2,344例であり、全般改善度の改善以上の改善率は79.3%（判定不能は除く）、不変と悪化を合わせた無効率は、3.8%（判定不能は除く）であった。

〔全般改善度（術後疼痛）〕

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
症例数	537	1,283	389	84	3	48	2,344
占有率 (%)	改善率79.3		/	無効率3.8		X	

② 癌性疼痛

有効性評価症例は、998例であり、全般改善度の改善以上の改善率は69.5%（判定不能は除く）、不変と悪化を合わせた無効率は、6.1%（判定不能は除く）であった。

〔全般改善度（癌性疼痛）〕

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
症例数	139	549	242	57	3	8	998
占有率 (%)	改善率69.5		/	無効率6.1		X	

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

全国64施設で実施した術後疼痛及び癌性疼痛に対する臨床試験の概要は次のとおりである。

① 術後疼痛

中等度から重度の術後疼痛に対する本剤0.2mg、0.4mg単回投与試験における中等度改善以上の改善率はそれぞれ35.6% (16/45例)、52.6% (20/38例)であった³⁾。中等度から重度の術後疼痛に対する二重盲検試験において、ブプレノルフィン注射剤0.2mgを筋肉内投与し、その6時間後より本剤0.4mgを8時間ごとに投与したときの有効以上の有効率は80.4% (78/97例)であった⁵⁾。

田口鐵男ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4577-4594.

佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ. 1989; 148(4): 285-294.

② 癌性疼痛

軽度から中等度の癌性疼痛に対する二重盲検試験において、本剤0.2mgの有効以上の有効率は94.1% (32/34例)であった⁶⁾。中等度から重度の癌性疼痛に対する二重盲検試験において、本剤0.4mgの中等度改善以上の改善率は67.7% (44/65例)であった⁷⁾。癌性疼痛に対する本剤0.2～0.4mgの長期投与試験においても有効性が認められた^{8,9)}。

檀健二郎ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4639-4650.

田口鐵男ほか：医学のあゆみ. 148(8); 553-564: 1989.

ブプレノルフィン坐剤研究会：薬理と治療. 1988; 16(11): 4623-4638.

檀健二郎ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4639-4650.

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、エブタゾシン

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、痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛作用を発揮する。

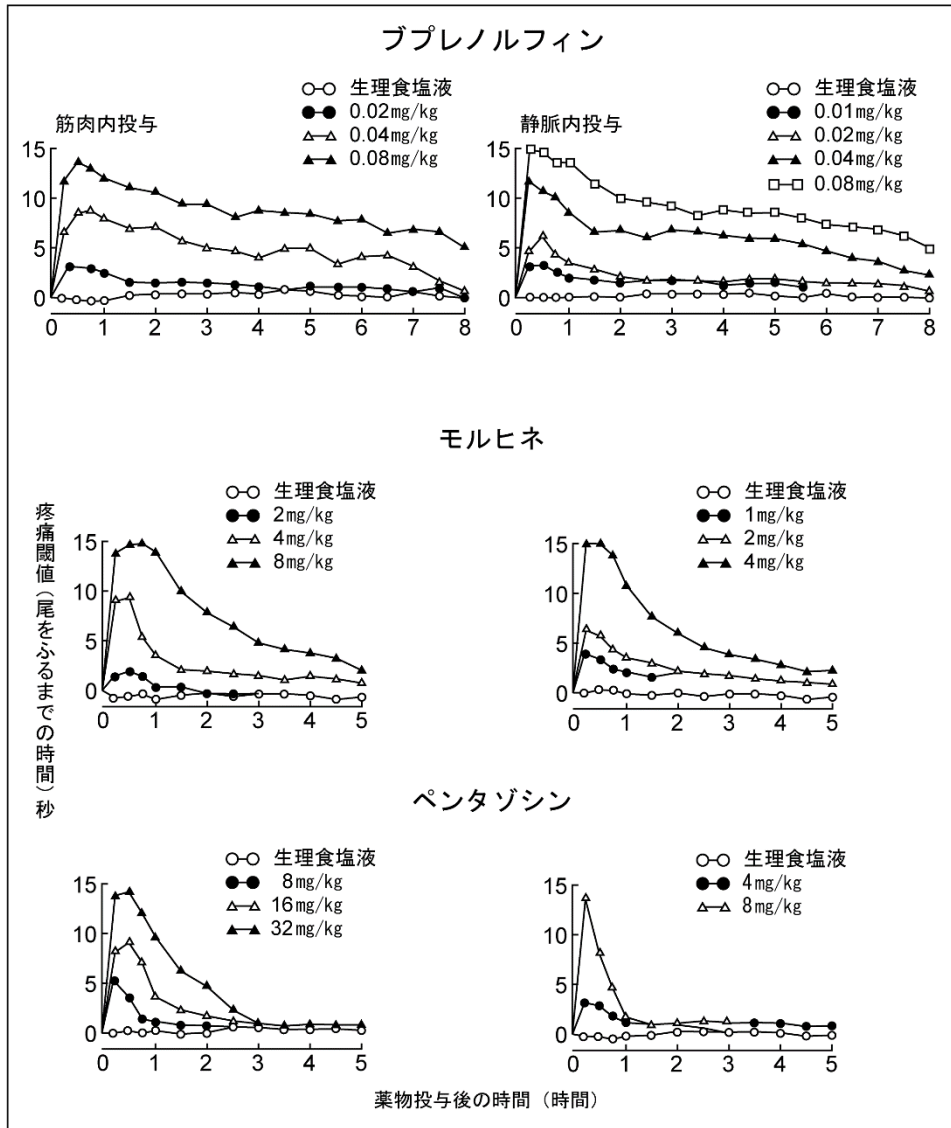
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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（ウサギ）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²⁾。

〔鎮痛効力一覧表〕

試験項目	動物種	投与経路	ED ₅₀ (95%信頼限界) 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	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	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)	—
温湯法	マウス	腹腔内	2.4 (0.25-22)	3.8 (2.0-7.4)	>30
	ラット	腹腔内	1.6 (0.71-3.6)	9.5 (4.8-19)	>30
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²⁾]

直腸内投与 (坐剤) 及び筋肉内投与の ED₅₀ 値を示す^{10~12)}。

[鎮痛効力]

	ED ₅₀ (95%信頼限界) mg/kg	
	直腸内投与 (16例)	筋肉内投与 (12例)
ランダル・セリット法	0.41 (0.27-0.68)	0.031 (0.018-0.056)
ダマール・スミス法	1.11 (0.78-1.48)	0.099 (0.061-0.51)
酢酸ライジング法	0.24 (0.13-0.39)	0.011 (0.007-0.017)

(3) 作用発現時間・持続時間

術後及び癌性疼痛に対する鎮痛効果は、約 8~12 時間持続する (9 頁参照)。

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

本薬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¹⁴⁾。

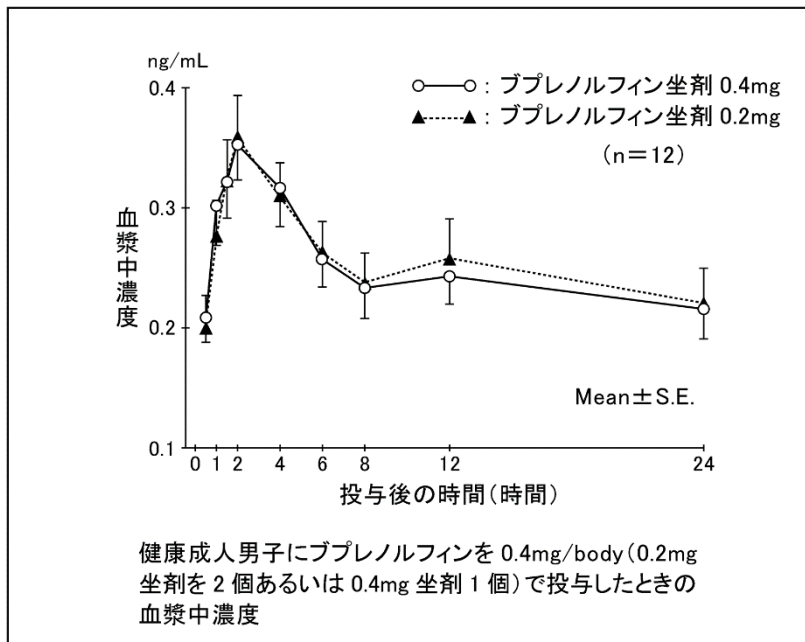
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

最高血中濃度到達時間：約1~2時間¹⁵⁾

①健康成人男性

ブプレノルフィン塩酸塩として0.4mg（坐剤0.2mg 2個あるいは坐剤0.4mg 1個）を単回直腸内投与したときの血漿中濃度推移を以下に示す。

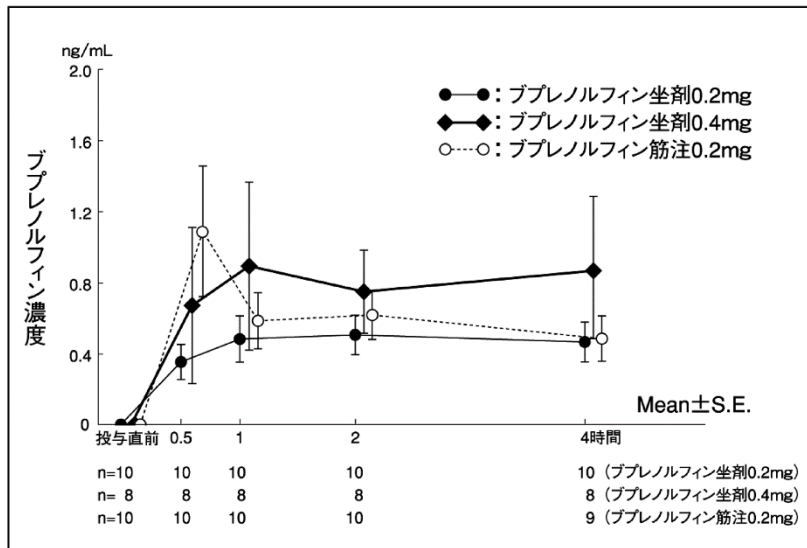
なお、坐剤0.2mgと坐剤0.4mgは生物学的に同等であった¹⁶⁾。



[血漿中ブプレノルフィン濃度]

②術後患者

ブプレノルフィン坐剤0.2mg、0.4mg投与後の血漿中濃度の推移を示す。ブプレノルフィン注射剤0.2mg筋肉内投与に比べブプレノルフィン坐剤0.2mg、0.4mg投与後の血漿中濃度の上昇は緩やかで、最高血中濃度到達時間は約1～2時間であった¹⁵⁾。



〔血漿中ブプレノルフィン濃度〕

(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

ラットに ^3H -ブプレノルフィン水溶液を $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 直腸内投与したときの利用率は動脈内投与の 54%であった¹⁷⁾。また、ラットに ^3H -ブプレノルフィン $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 筋肉内投与した結果、腸肝循環が認められ、投与後 24 時間までに約 55%が再び胆汁中へ排泄された¹⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ラットに ^3H -ブプレノルフィン水溶液 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ を単回直腸内投与したときの投与 15 分後の血漿中、大脳、小脳における濃度は 31.69、8.04、6.20ng eq./g or mL、投与 2 時間後では 2.15、5.06、1.33 ng eq./g or mL であった¹⁹⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠 18 日目のラットに ^3H -ブプレノルフィン水溶液を $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 直腸内投与し、組織内放射能濃度を測定した。投与 15 分後の母体血漿中濃度は 38.21 ng eq./mL、胎児濃度は 13.25ng eq./g で胎仔への移行がみられた²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳ラットに ^3H -ブプレノルフィン $5\text{mg}/\text{kg}$ 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²¹⁾。

(4) 髄液への移行性

ラットに ^3H -ブプレノルフィン水溶液 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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¹⁹⁾。

(5) その他の組織への移行性

[SD系雄性ラットにおける組織内放射能濃度推移¹⁹⁾]

組織/時間	放射能濃度 (ng eq./g or mL)					
	15 分		2 時間		24 時間	
血 漿	31.69±8.33	(1.00)	2.15±0.14	(1.00)	0.59±0.07	(1.00)
血 液	19.81±5.40	(0.63)	2.06±0.15	(0.96)	1.46±0.11	(2.47)
大 脳	8.04±0.55	(0.25)	5.06±0.23	(2.35)	0.49±0.05	(0.38)
小 脳	6.20±0.58	(0.20)	1.33±0.21	(0.62)	0.16±0.01	(0.27)
心 臓	22.35±2.34	(0.71)	2.57±0.35	(1.20)	0.77±0.06	(1.31)
肺	47.92±9.87	(1.51)	6.77±1.16	(3.15)	1.88±0.10	(3.19)
肝 臓	245.21±57.54	(7.74)	23.36±3.28	(10.87)	9.39±0.92	(15.92)
腎 臓	70.29±11.23	(2.22)	14.10±2.37	(6.56)	7.70±1.33	(13.05)

(投与量： ^3H -ブプレノルフィン水溶液 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回直腸内投与、 $n=3$ 、
Mean±S.E., ()の値は組織内濃度を血漿中濃度で割った値である)

(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

ラット、ウサギへの直腸内投与後の代謝経路は、筋肉内投与と同様で主に肝臓で代謝されグルクロン酸抱合体となる¹⁷⁾。

(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 ^3H 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 CYP3A4 により代謝される (*in vitro*)²³⁾。

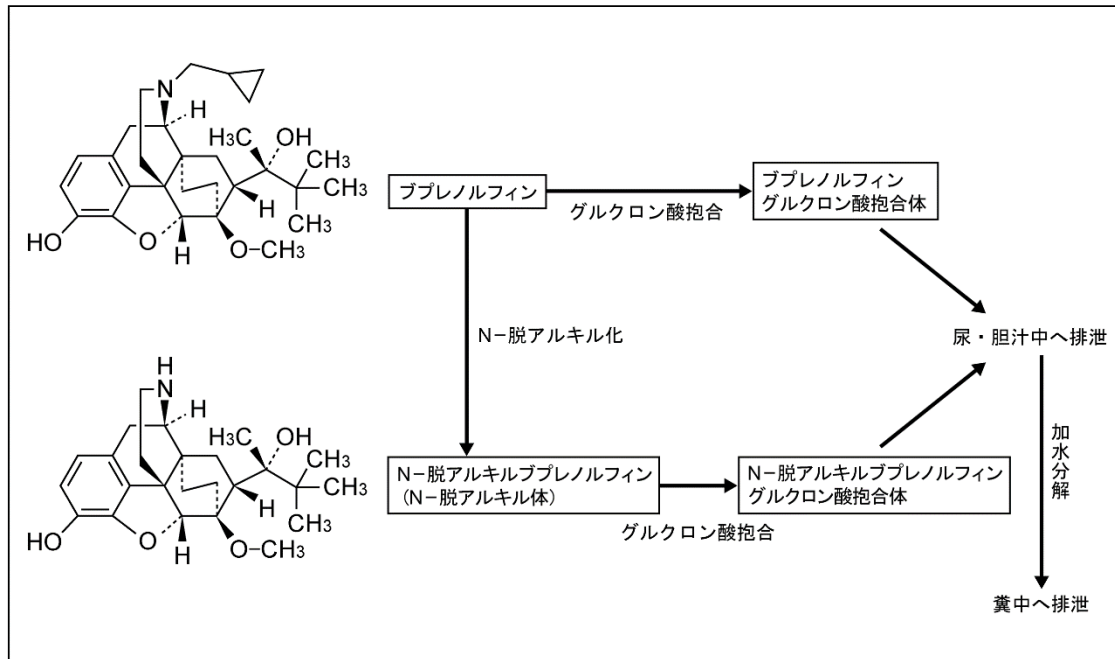
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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

直腸内投与後の代謝経路は、ラット、ウサギ及びヒトにおいて筋肉内、経口投与の場合と同じ代謝経路であった。

投与されたブプレノルフィンに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は少ないものと考えられる²⁴⁾。



〔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 (筋注)	試料	試料中の含量 (%)		
			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	胆汁	—	—	>95
		酵素処理後の胆汁	55	45	
イヌ	20 μ g/kg	糞	90	5	—
アカゲザル	2 μ g/kg	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	0.0085
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	ラット	皮下	1.1	0.014
		正常足	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	1.20

7. 排泄

排泄部位及び経路：尿中及び糞中²²⁾

排泄率：健康成人に標識ブプレノルフィン $2\mu\text{g/kg}$ 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²²⁾。(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 直腸炎、直腸出血又は著明な痔疾のある患者
- 2.8 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。
- 2.2 ブプレノルフィンには、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 ブプレノルフィンには、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、呼吸抑制作用があり、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来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、呼吸抑制作用があり、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来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 著明な痔疾のある患者では痛みのため坐剤を挿入できない場合や、出血を誘発することなどが考えられます。
- 2.8 ナルメフェン塩酸塩水和物（販売名：セリンクロ錠）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 17/4,006 例(0.42%)、めまい 42/4,006 例(1.05%)等が報告されています。
- 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。
ブプレノルフィンには、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⁾。
- 9.1.2 ブプレノルフィンには、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⁾。
- 9.1.3 ブプレノルフィンには、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。
- 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²²⁾は、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁中（糞中排泄率約 70%）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²²⁾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²²⁾は、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁中（糞中排泄率約 70%）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。

(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

用量に留意して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。

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) [2.8参照]	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。	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。

(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
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 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³⁰⁾。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
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。

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%未満）、呼吸困難（1～5%未満）

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。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（頻度不明）、妄想（1%未満）

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 レペタン注の投与により呼吸抑制、呼吸困難が報告されています。レペタン注投与約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、レペタン注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 本剤の投与により血圧下降、顔面蒼白がみられ、ショックが発現したとの報告があります。この症例においては、昇圧剤投与により本症状は消失しています。

11.1.4 本剤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レペタン注の長期使用により、薬物依存を形成したとの報告があります。

11.1.6 レペタン注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があります³⁹⁾。

11.1.7 レペタン注の投与により血圧低下から失神に至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		めまい・ふらつき、眠気、頭痛・頭重感、発汗	幻覚、不安感、意識障害、しびれ、健忘、悪夢	抑うつ、顔面蒼白、見当識障害、痙攣、鎮静、軽度の多幸感、興奮
循環器			血圧低下、血圧上昇、動悸、徐脈、皮膚潮紅	不整脈、胸内苦悶、熱感
消化器	嘔気、嘔吐	口渇	食欲不振、便秘、下痢、腹痛、肛門部痛	腸管運動障害
過敏症			そう痒感、発疹	
肝臓				総ビリルビン、AST、ALT、ALPの上昇
眼			羞明感	縮瞳、視力異常
その他		倦怠感	不快感、尿閉、尿失禁、発熱	脱力感、悪寒、耳鳴

(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、レバルロファ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。

◆副作用頻度一覧表等

時期	承認時	市販後調査の累計	合計
調査施設数	64	451	501
調査症例数	538	3,468	4,006
副作用発現症例数	123	190	313
副作用発現件数	240	299	539
副作用発現症例率(%)	22.86	5.48	7.81
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	5 (0.93)	—	5 (0.12)
発疹	4 (0.74)	—	4 (0.10)
中枢・末梢神経系障害			
痙攣	—	1 (0.03)	1 (0.02)
眩暈	—	9 (0.26)	9 (0.22)
意識障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
失見当識	1 (0.19)	—	1 (0.02)
指南力低下(見当識障害)	—	3 (0.09)	3 (0.07)
頭痛	5 (0.93)	2 (0.06)	7 (0.17)
頭重(感)	7 (1.30)	4 (0.12)	11 (0.27)
頭部不快感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
下肢しびれ(感)	1 (0.19)	—	1 (0.02)
めまい	21 (3.90)	21 (0.61)	42 (1.05)
頭のふらつき	—	1 (0.03)	1 (0.02)
ふらつき(感)	—	13 (0.37)	13 (0.32)
ふらふら(感)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
めまい(感)	—	2 (0.06)	2 (0.05)
自律神経系障害			
発汗	12 (2.23)	—	12 (0.30)
冷汗	—	3 (0.09)	3 (0.07)
視覚障害			
羞明感	1 (0.19)	—	1 (0.02)
視力障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害			
耳鳴	—	1 (0.03)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期		承 認 時	市販後調査の累計	合 計
精 神 障 害				
傾	眠	—	5 (0.14)	5 (0.12)
眠	気	10 (1.86)	7 (0.20)	17 (0.42)
鎮	静	—	2 (0.06)	2 (0.05)
幻	覚	5 (0.93)	3 (0.09)	8 (0.20)
健 忘	(症)	1 (0.19)	—	1 (0.02)
興	奮	—	1 (0.03)	1 (0.02)
多 幸	感	—	2 (0.06)	2 (0.05)
不	安	1 (0.19)	2 (0.06)	3 (0.07)
不	穩	—	1 (0.03)	1 (0.02)
悪	夢	1 (0.19)	—	1 (0.02)
妄	想	1 (0.19)	1 (0.03)	2 (0.05)
浮 遊	感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
消 化 管 障 害				
嘔	気	—	94 (2.71)	94 (2.35)
悪	心	58 (10.78)	21 (0.61)	79 (1.97)
吐	気	—	1 (0.03)	1 (0.02)
む かつ	き	—	1 (0.03)	1 (0.02)
嘔	吐	42 (7.81)	63 (1.82)	105 (2.62)
下	痢	3 (0.56)	—	3 (0.07)
口	渴	10 (1.86)	—	10 (0.25)
肛 門 疼	痛	1 (0.19)	—	1 (0.02)
胸 や	け	—	1 (0.03)	1 (0.02)
食 欲 不	振	—	1 (0.03)	1 (0.02)
食 思 不	振	4 (0.74)	1 (0.03)	5 (0.12)
腹	痛	2 (0.37)	1 (0.03)	3 (0.07)
腹 部 不 快	感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
便	秘	4 (0.74)	1 (0.03)	5 (0.12)
腸 管 麻 痺		—	1 (0.03)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害				
肝 機 能 障 害		—	1 (0.03)	1 (0.02)
血清ビリルビン上昇		—	1 (0.03)	1 (0.02)
代 謝 栄 養 障 害				
電 解 質 異 常		—	1 (0.03)	1 (0.02)
心 ・ 血 管 障 害				
血 圧 上 昇		3 (0.56)	—	3 (0.07)
血 圧 低 下		3 (0.56)	2 (0.06)	5 (0.12)
心拍数・心リズム障害				
徐 脈		1 (0.19)	—	1 (0.02)
徐 脈 傾 向		—	1 (0.03)	1 (0.02)
動 悸		1 (0.19)	1 (0.03)	2 (0.05)
血管（心臓外）障害				
皮 膚 潮 紅		1 (0.19)	—	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承 認 時	市販後調査の累計	合 計
呼 吸 器 系 障 害			
呼 吸 困 難	2 (0.73)	1 (0.03)	3 (0.07)
呼 吸 抑 制	7 (1.30)	2 (0.06)	9 (0.22)
泌 尿 器 系 障 害			
尿 蛋 白 増 加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
尿 失 禁	1 (0.19)	—	1 (0.02)
尿 閉	4 (0.74)	—	4 (0.10)
一 般 的 全 身 障 害			
さ む け	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胸 部 不 快 感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発 熱	1 (0.19)	—	1 (0.02)
倦 怠 感	11 (2.04)	—	11 (0.27)
気 分 不 良	—	4 (0.12)	4 (0.10)
全 身 倦 怠 (感)	—	2 (0.06)	2 (0.05)
不 快 感	5 (0.93)	1 (0.03)	6 (0.15)
の ぼ せ (感)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
脱 力 (感)	—	1 (0.03)	1 (0.02)

1996年社内集計

★その他に、ショック、せん妄、薬物依存、急性肺水腫、舌根沈下、血圧上昇から失神に至った症例が報告されている。（レペタン注での報告を含む。）

★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

基礎疾患別副作用出現率

	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現率
術後疼痛	2,344	80	3.45
癌性疼痛	988	94	9.42

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。
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

できるだけ排便後に投与すること。

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³⁵⁾。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⁴²⁾、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^{48~50)}

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。

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)}。

Wistar系ラットにブプレノルフィン塩酸塩を4週間直腸内投与した際、体重減少、雄の肝重量減少等の障害が認められたが、直腸粘膜には変化が認められなかった⁵⁶⁾。

〔反復投与毒性試験^{48, 51~53)} —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
動物種別	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：0.5~4 mg/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	各投与群 15匹	各投与群 6匹
性別	雄 15 匹、雌 15 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

〔反復投与毒性試験⁵⁶⁾ – その3 –〕

動物種	ラット (Wistar系)
動物数	各投与群 20~32匹
性別	雄 10~16 匹、雌雄 10~16 匹
投与量	0、0.04、0.2、1mg/kg/day
投与経路	直腸内
投与期間	4週間、1日1回
無毒性量	局所 (投与部位) : 1mg/kg/day 全身 : 0.04mg/kg/day
回復試験	雄の肝重量、トリグリセライド及びびリン脂質の減少、雌のトリグリセライドの減少以外の変化は回復した。 雄雌とも体重減少が一過性に認められた。
実験結果	なし

(3) 遺伝毒性試験⁵⁷⁾

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, 58)}

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^{56, 59)}

ウサギ直腸内に基剤、ブプレノルフィン坐剤 0.2mg、0.4mg を単回投与した結果、非常に軽度から軽度の直腸粘膜刺激性が観察された。ラットの 4 週間直腸内投与試験の結果では、1mg/kg で直腸粘膜に対する影響はみられなかった。

(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：レペタン坐剤 0.2mg・0.4mg 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

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：レペタン注 0.2mg・0.3mg、ノルspanテープ 5mg・10mg・20mg

同 効 薬：モルヒネ塩酸塩坐剤

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	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
レペタン坐剤 0.2mg	1990年3月30日	20200AMZ00648000	1990年5月25日	1990年6月1日
レペタン坐剤 0.4mg	1990年3月30日	20200AMZ00649000	1990年5月25日	1990年6月1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

該当しない

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：1999年3月3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

1990年3月30日～1996年3月29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 号に基づき、投薬期間の上限が 14 日間と定められているが、厚生労働省保険局医療課長発 0404001 号（平成 14 年 4 月 4 日付）により、旅程その他の事情を考慮した場合、必要最小限の範囲において、1 回 30 日分を限度として投与することが可能である。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レペタン坐剤 0.2mg	1149703J1020	1149703J1020	101163001	661140188
レペタン坐剤 0.4mg	1149703J2027	1149703J2027	101164701	661140189

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. : *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1974; 8: 123-136. (PMID: 4795079)
- 2) 桧山隆司ほか：日薬理誌. 1982; 79(3): 147-162.
- 3) 田口鐵男ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4577-4594.
- 4) 田口鐵男ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4595-4606.
- 5) 佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ. 1989; 148(4): 285-294.
- 6) 檀健二郎ほか：医学のあゆみ. 1989; 148(6): 435-446.
- 7) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ. 1989; 148(8): 553-564.
- 8) ブプレノルフィン坐剤研究会：薬理と治療. 1988; 16(11): 4623-4638.
- 9) 檀健二郎ほか：薬理と治療. 1988; 16(11): 4639-4650.
- 10) 野瀬由起子ほか：社内資料（ランダル・セリット法による鎮痛効力）. 1987.
- 11) 野瀬由起子ほか：社内資料（ダマール・スミス法による鎮痛効力）. 1987.
- 12) 野瀬由起子ほか：社内資料（酢酸ライジング法による鎮痛効力）. 1987.
- 13) Bullingham, R. E. S. et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 1982; 13(5): 665-673. (PMID: 7082534)
- 14) 筒井正博：Pain Clinic. 1988; 10: S20-S28.
- 15) 太城力良ほか：麻酔. 1989; 38(2): 182-189.
- 16) 小富正昭ほか：社内資料（生物学的同等性試験）. 1989.
- 17) Brewster, D. et al. : *J Pharm Pharmacol.* 1981; 33(8): 500-506. (PMID: 6115924)
- 18) 沼田弘明ほか：実中研・前臨床研究報. 1981; 7(3): 347-357.
- 19) 江角凱夫ほか：医薬品研究. 1989; 20(3): 644-651.
- 20) 江角凱夫ほか：医薬品研究. 1989; 20(3): 652-660.
- 21) Brewster, D. : 社内資料（ラットにおける乳汁移行性試験）. 1979.
- 22) Heel, R. C. et al. : *Drugs.* 1979; 17: 81-110. (PMID: 378645)
- 23) Kobayashi, K. et al. : *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26(8): 818-821. (PMID: 9698298)
- 24) 宮本剛八郎ほか：社内資料（直腸内投与後の薬物動態試験）. 1987.
- 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 Rianim.* 1988; 29: 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. 1992; 591-597.
- 30) 監修/藤原元始ほか：グッドマン・ギルマン薬理書第8版. 1992; 598-600.
- 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. (PMID: 9390114)
- 34) Herve, F. et al. : *Arch Pediatr.* 1998; 5(2): 206. (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 Pharmacol.* 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. et al.：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. et al.：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. et al.：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. et al.：社内資料（イブにおける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カ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カ月間筋肉内投与毒性試験）. 1974.
- 56) 山崎寛治ほか：基礎と臨床. 1988; 22(14): 4551-4574.
- 57) 石井清士ほか：社内資料（変異原性試験）. 1981.
- 58) 森 規子ほか：医薬品研究. 1982; 13(2): 532-544.
- 59) 山根重孝ほか：社内資料（直腸粘膜刺激性試験）. 1988.
- 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
該当しない

2. 海外における臨床支援情報
該当しない

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

