

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

劇薬、向精神薬、 習慣性医薬品、 処方箋医薬品	<p>鎮痛剤</p> <p>レペタン®坐剤0.2mg</p> <p>レペタン®坐剤0.4mg</p> <p>ブプレノルフィン塩酸塩坐剤</p> <p>Lepetan® suppositories 0.2mg・0.4mg</p>
-------------------------------	--

剤形	肛門坐剤
規制区分	劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、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・ 発売年月日	製造承認年月日： 1990年3月30日 薬価基準収載年月日： 1990年5月25日 発売年月日： 1990年6月1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IFは2015年6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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.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. 用時溶解して使用する製剤の調製法 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
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. 溶出性 6
9. 生物学的試験法 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
11. 製剤中の有効成分の定量法 6
12. 力価 6
13. 混入する可能性のある夾雑物 6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 6
15. 刺激性 7
16. 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 15
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 21
9. 高齢者への投与 26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 27
13. 過量投与 27
14. 適用上の注意 27
15. その他の注意 27
16. その他 27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 28
2. 毒性試験 29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 31
2. 有効期間又は使用期限 31
3. 貯法・保存条件 31
4. 薬剤取扱い上の注意点 31
5. 承認条件等 31
6. 包装 31

7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準記載年月日	32
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	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32

XI. 文献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	34

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35

XIII. 備考

その他の関連資料	36
----------	----

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・製剤学的特性

- 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。
- ③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。(14頁参照)
- ④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に用いるオピオイド)と同じ段階に位置づけられている。
- ⑤副作用発現症例率は7.81%(313/4,006例)で、主な副作用は悪心・嘔気4.37%、嘔吐2.62%、めまい・ふらつき1.70%であった(承認時及び再審査終了時)。
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。

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）

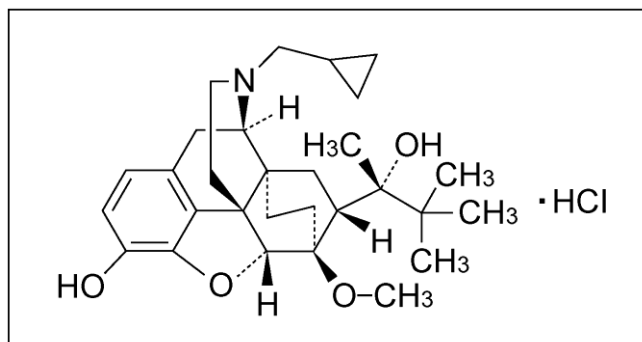
(2) 洋名（命名法）

Buprenorphine Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

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）

$$Pka_1(>NH^{\oplus}-) = 8.06$$

$$pka_2(\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}^{\ominus}) = 10.54$$

(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	ガラス容器 (密栓)	40℃		8箇月
			50℃		5箇月
	湿度	プラスチック容器 (開封)	25℃/75%RH		12箇月
			25℃/ 91%RH		
	光	プラスチックシャーレ	室内散光 25℃、600～1,000lx		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、分解物、乾燥減量、含量等

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) 投与経路

直腸内投与

(2) 剤形の区別、外観及び性状

区別：肛門坐剤


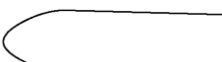
規格：

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8.7	約1.35
レペタン坐剤 0.4mg		約29	約9.4	約1.75

(3) 製剤の物性

崩壊試験：日本薬局方一般試験法錠剤に準じ、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）。

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

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
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)	ゴール 6000、トコフェロール

(2) 添加物

「(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

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

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
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

測定項目：性状、確認試験、含量、崩壊試験、水分、硬度、分解物等

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）

該当しない

8. 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。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

①Marquis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

284～289nmに吸収の極大を示す。

11. 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：オクタデシルシリル化シリカゲル（約5μm）

移動相：メタノール/酢酸アンモニウム（1→100）/酢酸（100）混液（900：100：1）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長288nm）

12. 力価

該当しない

13. 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。

14. 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

15. 刺激性

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性」の項参照

16. 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. 用法及び用量

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。

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

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²⁾。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³⁾。

田口鐵男ほか：薬理と治療, 16(11), 4577-4594, 1988

佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ, 148(4), 285-294, 1989

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⁴⁾。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⁵⁾。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^{6,7)}。

檀健二郎ほか：医学のあゆみ, 148(6), 435-446, 1989

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, 16(11), 4623-4638, 1988

檀健二郎ほか：薬理と治療, 16(11), 4639-4650, 1988

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子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⁸⁾。

桧山隆司ほか：日本薬理学会誌, 79, 147-162, 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0.4mg（術後）、または1回0.2mg又は0.4mg（各種癌）です。

(4) 探索的試験

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²⁾。

田口鐵男ほか：薬理と治療, 16(11), 4577-4594, 1988

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⁹⁾。

田口鐵男ほか：薬理と治療, 16(11), 4595-4606, 1988

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。

(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

・ 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³⁾。

佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ, 148(4), 285-294, 1989

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⁴⁾。

・ 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⁵⁾。

檀健二郎ほか：医学のあゆみ, 148(6), 435-446, 1989

田口鐵男ほか：医学のあゆみ, 148(8), 553-564, 1989

3) 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⁶⁾。
- ・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⁷⁾。

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

檀健二郎ほか：薬理と治療, 16(11), 4639-4650, 1988

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 (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			

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			

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

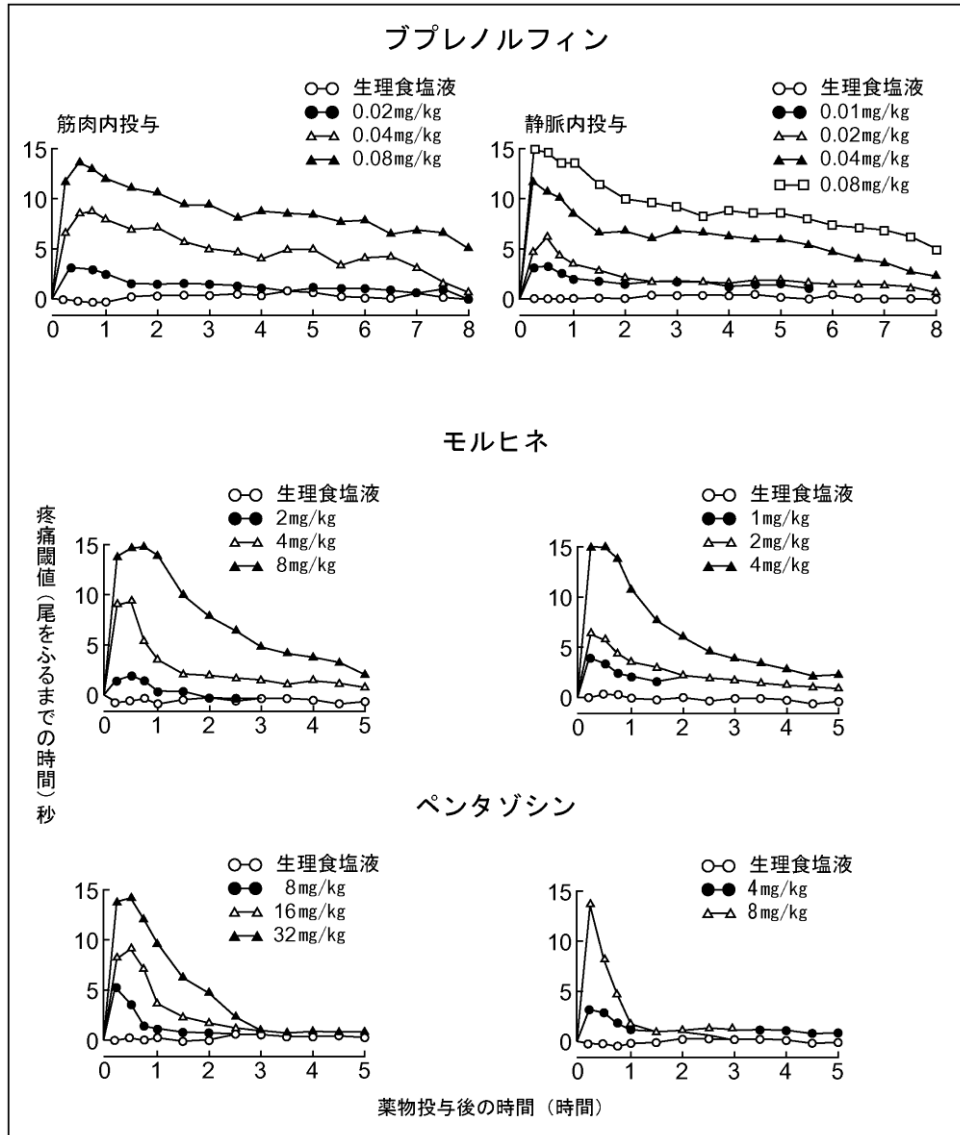
ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に（部分作動薬として）作用し、痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ブプレノルフィンでは中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮し、化学刺激、熱刺激、圧刺激及び電気刺激を侵害刺激として用いたいずれの試験においてもモルヒネ、ペンタゾシンより強く、かつ長い鎮痛効果を示す。なお、モルヒネに対する拮抗作用はナロキソン塩酸塩とほぼ同程度かやや弱い⁸⁾。

〔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	マウス	皮下	0.020 (0.013-0.03)	1.8 (1.2-2.7)	19 (9.7-3.8)
		皮下	0.097 (0.074-0.12)	3.9 (3.4-4.6)	—
	ラット	筋肉内	0.053 (0.029-0.099)	3.9 (3.5-4.5)	12 (6.6-2.3)
		静脈内	0.030 (0.016-0.054)	2.1 (1.8-2.4)	—
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	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⁸⁾〕

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・測定法

(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)

<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¹⁴⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

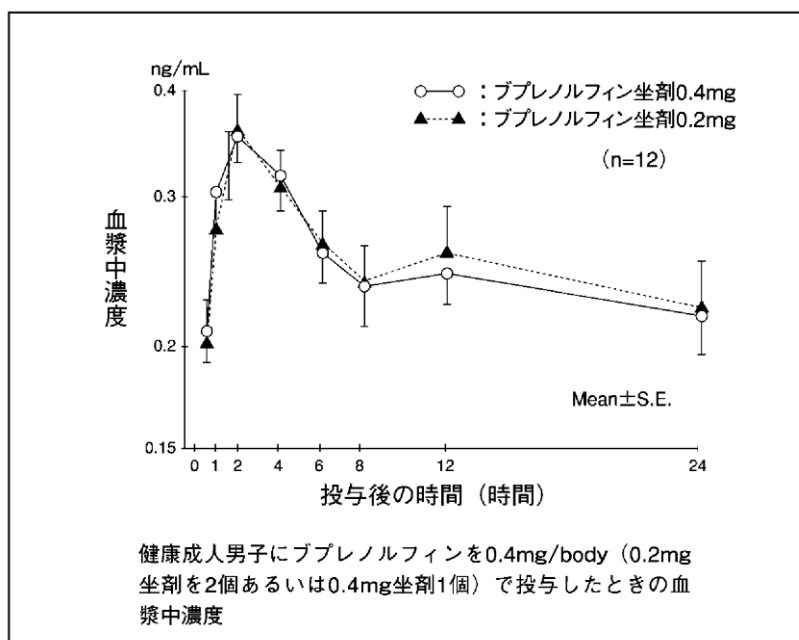
約1~2時間¹⁵⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①健康成人男子

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。

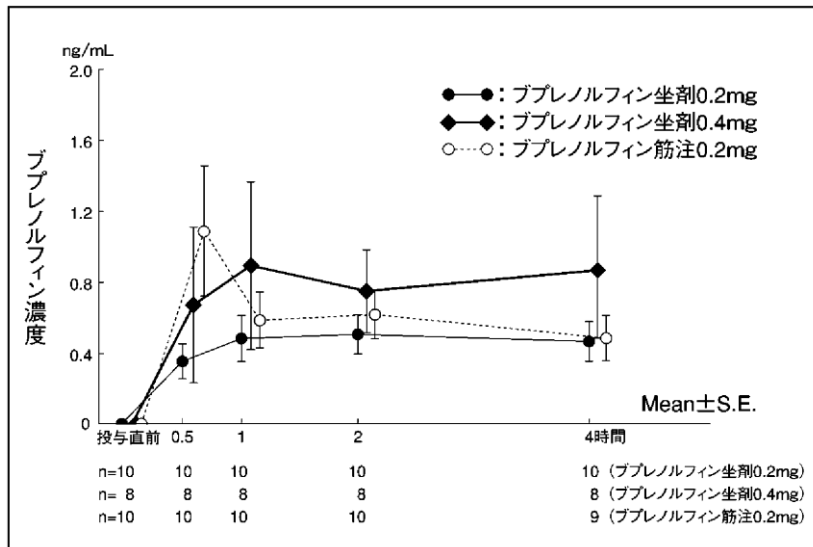
なお、坐剤0.2mgと坐剤0.4mgは生物学的に同等であった¹⁶⁾。



〔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〕

(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¹⁷⁾。（海外データ）

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

ラットに³H-ブプレノルフィン水溶液を200 μg/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¹⁸⁾。また、ラットに³H-ブプレノルフィンを20 μg/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¹⁹⁾。

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-ブプレノルフィン水溶液100 μg/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²⁰⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠18日目のラットに³H-ブプレノルフィン水溶液を0.5mg/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、胎仔濃度は13.25ng eq./gで胎仔への移行がみられた²¹⁾。

(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²²⁾。

(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31.69ng eq./ mL、骨髄中濃度は15.42ng eq./gであった²⁰⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

[SD系雄性ラットにおける組織内放射能濃度推移²⁰⁾]

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 μg/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)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

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¹⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ブプレノルフィン¹⁹⁾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⁾。

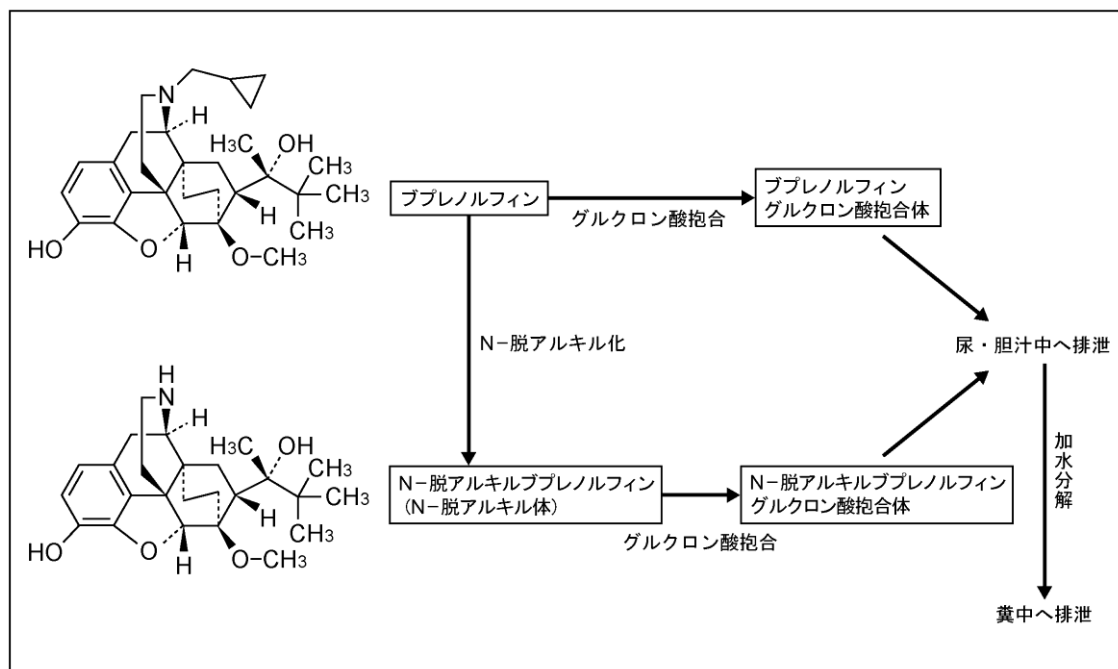
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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 μg/kg	胆汁	—	—	>95
		酵素処理後の胆汁	55	45	—
イヌ	20 μg/kg	糞	90	5	—
アカゲザル	2 μg/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
ランドル・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	1.20

(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¹⁷⁾

(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¹⁷⁾。(海外データ)

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

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。

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⁾。

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。

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⁾。

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。

7. 直腸炎、直腸出血又は著明な痔疾のある患者

（解説）

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。

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%）¹⁷⁾へ排出されるので、肝臓及び腎臓の機能が低下している患者では、ブプレノルフィンの代謝、排泄が遅延し、作用が増強されるおそれがあります。

(3) 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%）¹⁷⁾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に注意してください。

なお、承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査において、副作用として眠気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。

(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には、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 酒石酸ブトルフェノール等	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 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。

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例 4,006 例中 313 例（7.81%）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。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）

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よ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。

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。

*：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）

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。

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。

4) **せん妄**（頻度不明*）、**妄想**（0.1%未満）：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）

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。

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）

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³⁵⁾。

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）

レパ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。

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、薬物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	めまい・ふらつき、眠気、頭痛・頭重感、発汗、幻覚、見当識障害、不安感	意識障害、痙攣、しびれ、鎮静、軽度の多幸感、興奮、健忘、悪夢等	抑うつ、顔面蒼白
循環器	血圧低下	血圧上昇、動悸、徐脈、皮膚潮紅、熱感等	不整脈、胸内苦悶
消化器	嘔気、嘔吐、口渇、食欲不振、便秘、腹痛	下痢、腸管運動障害、肛門部痛等	
過敏症 ^{注)}	そう痒感、発疹等		
肝臓		総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等	
眼		羞明感、視力異常等	縮瞳
その他	倦怠感、不快感、尿閉	脱力感、悪寒、尿失禁、発熱、耳鳴	

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。

(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 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)
不穏	—	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)
吐き気	—	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

(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、用量に留意して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、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) 投与経路：直腸内投与による外用にのみ使用すること。

(2) 投与時期：できるだけ排便後に投与すること。

15. その他の注意

該当しない

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³⁸⁾、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。この作用はレパロルファ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、経時的トロロンビン時間、プロトロロンビン時間及びトロロンビン時間に対

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^{44~46)}

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。

		LD ₅₀ (mg/kg)			
動物	性	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)}。

Wister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⁵²⁾。

〔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
動物種 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：0.5~4 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⁵²⁾－その2－〕

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	いずれの群においても死亡例は認められなかった。

〔反復投与毒性試験^{50,51)}－その3－〕

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	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^{31,53)}

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⁵⁴⁾

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⁵⁵⁾

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^{52,56)}

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。

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：レペタン坐剤0.2mg・0.4mg 劇薬、向精神薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

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

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

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

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）

- ・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。
- ・直腸内投与による外用にのみ使用すること。
- ・できるだけ排便後に投与すること。

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

レペタン坐剤 0.2mg：50個

レペタン坐剤 0.4mg：50個

7. 容器の材質

コンテナ：アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

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

同効薬：モルヒネ塩酸塩坐剤

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
レペタン坐剤0.2mg	1990年3月30日	20200AMZ00648000
レペタン坐剤0.4mg		20200AMZ00649000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
レペタン坐剤0.2mg	1990年5月25日
レペタン坐剤0.4mg	

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

該当しない

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：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〕

14. 再審査期間

1990年3月30日～1996年3月29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。

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
レペタン坐剤0.2mg	101163001	1149703J1020	661140188
レペタン坐剤0.4mg	101164701	1149703J2027	661140189

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. : Adv. Biochem. Psychopharmacol., 8, 123-136, 1974
- 2) 田口鐵男ほか：薬理と治療, 16(11), 4577-4594, 1988
- 3) 佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ, 148(4), 285-294, 1989
- 4) 檀健二郎ほか：医学のあゆみ, 148(6), 435-446, 1989
- 5) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ, 148(8), 553-564, 1989
- 6) ププレノルフィン坐剤研究会：薬理と治療, 16(11), 4623-4638, 1988
- 7) 檀健二郎ほか：薬理と治療, 16(11), 4639-4650, 1988
- 8) 桧山隆司ほか：日薬理誌, 79(3), 147-162, 1982
- 9) 田口鐵男ほか：薬理と治療, 16(11), 4595-4606, 1988
- 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., 13(5), 665-673, 1982
- 14) 筒井正博 : Pain Clinic, 10, S20-S28, 1988
- 15) 太城力良ほか：麻酔, 38(2), 182-189, 1989
- 16) 小富正昭ほか：社内資料（生物学的同等性試験）, 1989
- 17) Heel, R. C. et al. : Drugs, 17, 81-110, 1979
- 18) Brewster, D. et al. : J. Pharm. Pharmacol., 33(8), 500-506, 1981
- 19) 沼田弘明ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 347-357, 1981
- 20) 江角凱夫ほか：医薬品研究, 20(3), 644-651, 1989
- 21) 江角凱夫ほか：医薬品研究, 20(3), 652-660, 1989
- 22) Brewster, D. : 社内資料（ラットにおける乳汁移行性試験）, 1979
- 23) Kobayashi, K. et al. : Drug Metab. Dispos. 26(8), 818-821, 1998
- 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., 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, 591-597, 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, 598-600, 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);569,1997
- 37) Herve, F. et al. : Arch. Pediatr., 5(2);206,1998
- 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. Pharmacol., 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. et al. : 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. et al. : 社内資料（ヒヒにおける単回静脈内投与毒性試験）, 1979
- 47) 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

- 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. et al. : 社内資料 (イブにおける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カ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カ月間筋肉内投与毒性試験) , 1974
- 52) 山崎寛治ほか : 基礎と臨床, 22(14), 4551-4574, 1988
- 53) 森 規子ほか : 医薬品研究, 13(2), 532-544, 1982
- 54) 平井嘉勝ほか : 社内資料 (抗原性試験) , 1981
- 55) 石井清士ほか : 社内資料 (変異原性試験) , 1981
- 56) 山根重孝ほか : 社内資料 (直腸粘膜刺激性試験) , 1988
- 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
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

その他の関連資料

該当資料なし

