

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
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。

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

鎮痛剤

レペタン注0.2mg

レペタン注0.3mg

ブプレノルフィン塩酸塩注射液

Lepetan injection 0.2mg・0.3mg

WD12X2B05

	レペタン注0.2mg	レペタン注0.3mg
承認番号	21700AMX00018	21700AMX00019
薬価収載	2005年12月	2005年12月
販売開始	1984年3月	1984年3月
効能追加	1985年10月	1985年10月
再審査結果	1991年3月	1991年3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。〕
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。〕
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。〕
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

〔組成・性状〕

1. 組成

本剤は1容器中に次の成分を含有する注射剤である。

販売名	有効成分	添加物
レペタン注0.2mg	1管(1.0mL)中ブプレノルフィン塩酸塩0.216mg(ブプレノルフィンとして0.2mg)	ブドウ糖(50mg)、乳酸ナトリウム液、乳酸
レペタン注0.3mg	1管(1.5mL)中ブプレノルフィン塩酸塩0.324mg(ブプレノルフィンとして0.3mg)	ブドウ糖(75mg)、乳酸ナトリウム液、乳酸

2. 製剤の性状

レペタン注0.2mg、レペタン注0.3mgは無色澄明な注射液である。

pH:3.5~5.0 浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

〔効能・効果〕

1. 下記疾患並びに状態における鎮痛
術後、各種癌、心筋梗塞症
2. 麻酔補助

〔用法・用量〕

1. 鎮痛を目的とする場合

術後、各種癌：通常成人には、ブプレノルフィンとして1回0.2mg~0.3mg(体重当り4 μ g/kg~6 μ g/kg)を筋肉内に注射する。なお、初回量は0.2mgとすることが望ましい。その後必要に応じて約6~8時間ごとに反復注射する。症状に応じて適宜増減する。

心筋梗塞症：通常成人には、ブプレノルフィンとして1回0.2mgを徐々に静脈内に注射する。症状に応じて適宜増減する。

2. 麻酔補助を目的とする場合

通常成人には、ブプレノルフィンとして0.2mg~0.4mg(体重当り4 μ g/kg~8 μ g/kg)を麻酔導入時に徐々に静脈内に注射する。症状、手術時間、併用薬などに応じて適宜増減する。

※※〔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ことがある。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (6)高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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ことに注意すること。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。

- (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。
- (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。
- (4)用法・用量の範囲で効果のない場合は、他の治療方法に切り替えること。

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
中枢性鎮痛剤 ベンタゾシン エプタゾシン臭化水素酸塩 酒石酸トルファンール等	本剤の作用が増強することがあるので、併用が必要な場合は一方又は両方の投与量を減らすなど慎重に投与すること。	本剤は中枢性鎮痛剤と同じオピオイドレセプターに作用するため。
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		ともに中枢神経抑制作用を有するため。
モルヒネ	本剤の作用が増強するおそれがあるため、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。
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。
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ため、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。
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。

4. 副作用

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

(1)重大な副作用

- 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シ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シプラム塩酸塩水和物は投与しないこと)。ナロキソン塩酸塩、レバロルファン酒石酸塩などの麻薬拮抗薬の効果は確実ではない。
- 2)舌根沈下(0.1%未満)：手術後早期に舌根沈下による気道閉塞があらわれることがある。このような場合には気道確保等の適切な処置を行い、投与を中止すること。

- 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、血圧低下、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。
- 4) せん妄、妄想(頻度不明*)：せん妄、妄想があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 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。
- 6) 急性肺水腫(頻度不明*)があらわれたとの報告がある。
- 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。

(2) その他の副作用

種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
精神神経系	発汗、めまい、頭痛・頭重感、眠気、軽度の多幸感	意識障害、鎮静、興奮、顔面蒼白、幻覚、抑うつ等	見当識障害、不安感、痙攣、しびれ、悪夢、健忘
循環器	血圧低下、顔面潮紅	動悸、胸内苦悶、熱感、不整脈、徐脈、血圧上昇等	
消化器	嘔気、嘔吐、口渇	腹痛等	食欲不振、便秘、下痢、腸管運動障害
過敏症 ^{注)}	発疹	痒痒感等	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇等	総ビリルビン上昇
眼			縮瞳、羞明感、視力異常
その他	不快感、尿閉	発熱、倦怠感、尿失禁、悪寒、耳鳴	脱力感

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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) 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。]

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

8. 適用上の注意

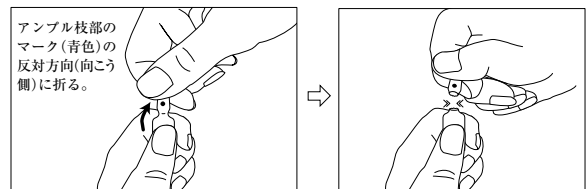
(1) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

- 1) 神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
- 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位をかえて行うこと。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(2) 調製時：

- 1) 原則として他剤との混合注射は避けること。
- 2) バルビタール系薬剤(注射液)と同じ注射筒を使用すると沈殿を生ずるので、同じ注射筒で混合しないこと。
- (3) アンンプルカット時：本品はワンポイントカットアンンプルであるが、アンンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

<参考：アンンプルのカット方法>



[薬物動態](参考：外国人である。)

1. 血漿中濃度¹⁾

術後患者にブプレノルフィン0.3mgを静脈内及び筋肉内投与し、ラジオイムノアッセイ法により血漿中濃度を測定した結果、静脈内投与の場合、初期段階は極めて急速に減少し初期半減期は約2分であり、その後は緩慢に減少した。筋肉内投与では投与後5分以内で最高濃度を示した。両投与経路とも血中濃度推移はほぼ同じであり、消失半減期は約2~3時間であった。

2. 代謝、排泄²⁾

ヒト(成人男子、筋肉内投与)においてブプレノルフィンは主に肝臓で代謝されグルクロン酸抱合体となる。主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、糞中への排泄率は約70%で、残りは尿中へ排泄される。

3. 薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種主としてCYP3A4(*in vitro*)

[臨床成績]

国内延151施設で総計1,652例について実施された、3種の多施設共同二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである³⁻⁶⁾。

1. 術後疼痛：術後疼痛に対しブプレノルフィンとして0.2mgあるいは0.3mgを筋肉内注射した時の有効率はそれぞれ88.5%(170/192例)、90.6%(58/64例)であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。
2. 癌性疼痛：癌性疼痛に対しブプレノルフィンとして0.2mgあるいは0.3mgを筋肉内注射した時の有効率はそれぞれ71.1%(64/90例)、91.7%(22/24例)であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。
3. 心筋梗塞疼痛：心筋梗塞疼痛に対しブプレノルフィンとして0.2mgを静脈内注射した時の有効率は90.0%(153/170例)であった。また、比較試験(封筒法)によって本剤の有用性が認められている。
4. 麻酔補助：麻酔補助への応用試験においてブプレノルフィンとして4µg/kg、6µg/kg、8µg/kgを静脈内注射した時の有効率はそれぞれ50.0%(32/64例)、83.3%(80/96例)、83.9%(73/87例)であった。

[薬効薬理]

鎮痛作用

ブプレノルフィンは中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮し、化学刺激、熱刺激、圧刺激及び電気刺激を侵害刺激として用いたいずれの試験においてもモルヒネ、ペンタゾシンより強く、かつ長い鎮痛効果を示す。なお、モルヒネに対する拮抗作用はナロキソン塩酸塩とほぼ同程度かやや弱い⁷⁾。

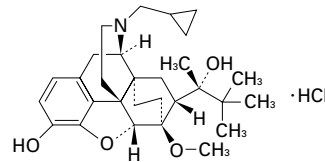
※※[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：ブプレノルフィン塩酸塩

[Buprenorphine Hydrochloride (JAN)]

化学名：(2S)-2-[(5R,6R,7R,14S)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3-hydroxy-6-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl]-3,3-dimethylbutan-2-ol monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₈H₄₁NO₄ · HCl

分子量：504.10

性状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

融点：約268℃(分解)

〔包装〕

レベタン注0.2mg：1 mL×10管(ガラスアンプル入り)

レベタン注0.3mg：1.5mL×10管(ガラスアンプル入り)

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Bullingham, R.E.S. et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 28(5), 667-672, 1980
- 2) Heel, R.C. et al. : Drugs, 17, 81-110, 1979
- 3) 阿部令彦ほか：医学のあゆみ, 121(5), 300-310, 1982
- 4) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ, 121(13), 1160-1169, 1982
- 5) 山村秀夫ほか：臨床麻酔, 6(4), 383-392, 1982
- 6) 池田正男ほか：医学のあゆみ, 132(3), 228-247, 1985
- 7) 松山隆司ほか：日薬理誌, 79, 147-162, 1982

文献請求先

大塚製薬株式会社 信頼性保証本部 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414