

## 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（1998年9月）に準拠して作成

劇薬、向精神薬、 習慣性医薬品、 処方せん医薬品	<p>鎮痛剤</p> <p><b>レペタン注0.2<sup>mg</sup></b></p> <p><b>レペタン注0.3<sup>mg</sup></b></p> <p>Lepetan injection 0.2<sup>mg</sup>・0.3<sup>mg</sup></p>
--------------------------------	---

剤形	注射剤
規格・含量	レペタン注 0.2mg : 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) レペタン注 0.3mg : 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)
一般名	和名 : ブプレノルフィン塩酸塩 (JAN) 洋名 : Buprenorphine Hydrochloride (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日 : 2005年9月15日 薬価基準収載年月日 : 2005年12月16日 発売年月日 : 1984年3月17日 (販売名変更前の製品の発売年月日)
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元 : 大塚製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL : _____ FAX : _____

本IFは2009年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の特徴及び有用性 ..... 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. 有効成分の規制区分 ..... 3
2. 物理化学的性質 ..... 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
4. 有効成分の確認試験法 ..... 4
5. 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. 注射剤の調製法 ..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
5. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 6
6. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
7. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 6
8. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 6
9. 容器の材質 ..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 7
2. 用法及び用量 ..... 7
3. 臨床成績 ..... 7

## 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 ..... 10
2. 薬理作用 ..... 10

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 12
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 13
3. 吸収 ..... 13
4. 分布 ..... 14
5. 代謝 ..... 15
6. 排泄 ..... 16
7. 透析等による除去率 ..... 16

## 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	17
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	25
15. その他の注意	26
16. その他	26

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	27
2. 毒性	28

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	30
2. 貯法・保存条件	30
3. 薬剤取扱い上の注意点	30
4. 承認条件	30
5. 包装	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	30
9. 薬価基準収載年月日	30
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	30
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
12. 再審査期間	31
13. 長期投与の可否	31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
15. 保険給付上の注意	31

## XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
---------------	----

## XIII. 備考

1. その他の関連資料	35
-------------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1966年	ブプレノルフィン合成 ・Reckitt & Colman 研究所の Bentley らは、オリパビン誘導体の中より強力な鎮痛効果を持ちながら、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。
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	レペタン注心筋梗塞症における鎮痛の効能追加
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*
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

## 2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 強い鎮痛効果を有する。（術後疼痛患者、ウサギ、マウス、ラット 10～13頁参照）
- 2) 鎮痛効果は長時間持続する。（癌患者、術後疼痛患者、ラット 11、14、15頁参照）
- 3) 副作用発現症例率は9.62%（767/7,974）で、主な副作用は悪心3.69%、嘔吐3.15%、口渇2.03%、発汗1.58%、呼吸抑制1.39%等であった（承認時及び再審査終了時）。  
なお、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、急性肺水腫及び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

レペタン注 0.2mg・0.3mg

## (2) 洋名

Lepetan injection 0.2mg・0.3mg

## (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. 構造式又は示性式

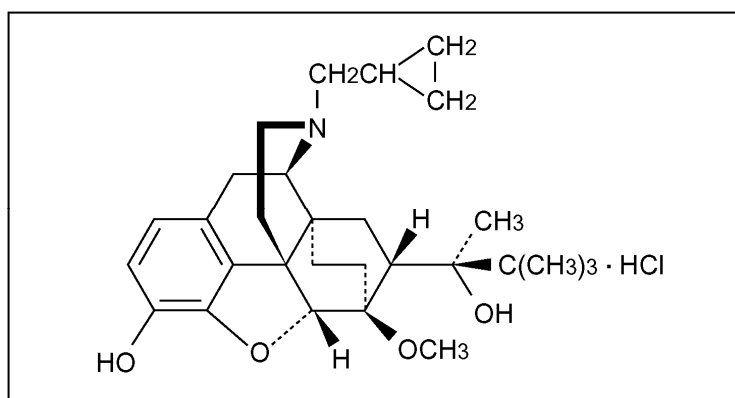


図1 ブプレノルフィン塩酸塩の構造式

## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>・HCl

分子量：504.10

## 5. 化学名(命名法)

N-cyclopropylmethyl-7 $\alpha$ -(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)-6,14-endo-ethano-6,7,8,14-tetrahydro-nororipavine hydrochlorideN-シクロプロピルメチル-7 $\alpha$ -(S)-1-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチルプロピル)-6,14-エンド-エタノ-6,7,8,14-テトラヒドロノルオリパビン塩酸塩

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

## 7. CAS登録番号

52485-79-7

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 有効成分の規制区分

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品

### 2. 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（95）にやや溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

表1 溶解性 測定温度：20℃

溶 媒	溶解度 (g/mL)
酢 酸 (100)	$3.3 \times 10^{-1}$
メ タ ノ ー ル	$1.3 \times 10^{-1}$
水	$1.4 \times 10^{-2}$
エ タ ノ ー ル (95)	$1.7 \times 10^{-2}$
ク ロ ホ ル ム	$1.7 \times 10^{-2}$
ブ タ ノ ー ル	$2.9 \times 10^{-3}$
ア セ ト ン	$5.9 \times 10^{-4}$
無 水 酢 酸	$1.7 \times 10^{-4}$
オ ク タ ノ ー ル	$1.3 \times 10^{-4}$
ジエチルエーテル	$1 \times 10^{-4}$ 以下

#### (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)

pka<sub>1</sub> (>NH<sup>+</sup>) = 8.06

pka<sub>2</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O<sup>-</sup>) = 10.54

#### (6) 分配係数

表2 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	7.01
5.0	297	70.3

## (7) その他の主な示性値

施光度  $[\alpha]_D^{20}$  : -92~-98°C (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→5,000)]

pH : 本品 1.0g を水 200mL に溶かした液の pH は 4.0~6.0 である

## 3. 有効成分の各種条件下における安定性

表 3 ブプレノルフィン塩酸塩の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 カ月	プラスチック容器 (密栓)	変化なし
40°C	8 カ月	ガラス容器 (密栓)	
50°C	5 カ月		
25°C RH75%	12 カ月	プラスチック容器 (密栓)	
25°C RH91%			
室内散光	24 カ月	プラスチックシャーレ	
日光	3 カ月	プラスチックシャーレ	粉体の表面が微黄色～ 黄かっ色に着色した。
キセノンランプ	400 時間	プラスチックシャーレ	
水溶液 100°C	12 時間		変化なし
水溶液 30°C 100W 高圧水銀ランプ			
0.1mol/L 塩酸溶液 100°C	4 時間		分解物を認めた
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液 100°C	12 時間		変化なし

## 4. 有効成分の確認試験法

- 1) 本品 2mg にホルマリン・硫酸試液 1 滴を加えるとき、液は赤紫色を呈し、次に濃紫色に変わる。
- 2) 本品 0.01g に  $\alpha$ -ニトロソ- $\beta$ -ナフトールのエタノール溶液 (3→1,000) 0.2mL 及び薄めた硝酸 (1→3) 0.2mL を加えて水浴上で加熱するとき、液は赤紫色を呈する。
- 3) 本品の 0.1mol/L 塩酸試液溶液 (1→5,000) につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 284~288nm に吸収の極大を、256~260nm に吸収の極小を示す。
- 4) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $3,360\text{cm}^{-1}$ 、 $3,150\text{cm}^{-1}$ 、 $2,970\text{cm}^{-1}$ 、 $1,640\text{cm}^{-1}$ 、 $1,505\text{cm}^{-1}$  及び  $1,473\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。
- 5) 本品の水溶液 (1→100) は塩化物の定性反応を呈する。

## 5. 有効成分の定量法

非水滴定法 (電位差滴定法により定量する。)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

表 4 参照

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表 4 参照

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

表 4 剤形（レペタン注 0.2mg、レペタン注 0.3mg）

区 別	溶液
規 格	1mL 中に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）を含有する。直接の容器：ガラスアンプル
性 状	本剤は無色澄明な注射液である。
p H	3.5～5.0
浸 透 圧 比	約 1（生理食塩液に対する比）
粘 度	1
比 重	1.02
容器中の特殊な気体	窒素置換（光に対する安定性向上のため）

### 2. 製剤の組成

レペタン注 0.2mg、レペタン注 0.3mg は 1 容器中に次の成分を含有する注射剤である。

表 5

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

### 3. 注射剤の調製法

分割使用：不可能（細菌感染のおそれがあるため。）

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

・本剤の密封容器保存での安定性は次のとおりである。

表6 レペタン注 0.2mg、レペタン注 0.3mg の安定性

保存条件	保存期間	試験結果
25°C 75%RH	36 カ月	変化なし
30°C	36 カ月	
40°C 75%RH	12 カ月	
25°C 蛍光灯下 600～1,000 ルクス	24 カ月	
室内散光 600～1,000 ルクス	24 カ月	
日光 3,000 ルクス以上	4 週間	
キセノンランプ	100 時間	

## 5. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ブプレノルフィン注射液の配合変化は、「レペタン注射剤配合変化」（別資料）をご参照ください。

## 6. 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。

## 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

1) Marquis 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（極大波長：284～288nm、極小波長：256～260nm）

3) 塩化物の定性反応（塩化物の確認）

## 8. 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：Spherisorb-5ODS

移動相：メタノール・酢酸アンモニウム溶液（1→500）、混液（75：25）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

## 9. 容器の材質

アンプル：ガラス（レペタン注 0.2mg：1.0mL、レペタン注 0.3mg：1.5mL）

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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

### 2. 用法及び用量

#### (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 $\mu$ g/kg～6 $\mu$ 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 $\mu$ g/kg～8 $\mu$ 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

国内延 151 施設で総計 1,652 例について実施された二重盲検試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである<sup>2～6)</sup>。

表 7 臨床成績

対 象	用法・用量	$\frac{\text{有効例数}}{\text{効果判定例数}}$	有効率 (%)
術後疼痛	0.2mg筋注	170/192	88.5
	0.3mg筋注	58/64	90.6
癌性疼痛	0.2mg筋注	64/90	71.1
	0.3mg筋注	22/24	91.7
心筋梗塞疼痛	0.2mg静注	153/170	90.0
麻酔補助	4 $\mu$ g/kg 1回静注	32/64	50.0
	6 $\mu$ g/kg 1回静注	80/96	83.3
	8 $\mu$ g/kg 1回静注	73/87	83.9

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>7)</sup>

健康成人12名に対し、ブプレノルフィンとして0.15、0.3、0.45及び0.6mgを単回筋肉内投与した結果、血圧、脈拍数及び心電図上は大きな変動は見られず、血液及び尿の臨床検査値に異常が認められなかった。自覚症状として、一過性の口渇、そう痒感、悪心、嘔吐、発汗、丘疹及び眩暈等がみられた。

また、臨床上問題とならない程度の呼吸数の低下がみられた。

注意：本剤の承認されている用法・用量は鎮痛を目的とする場合、術後、各種癌には通常成人には、ブプレノルフィンとして1回0.2mg～0.3mg（体重当り4 $\mu$ g/kg～6 $\mu$ 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。

心筋梗塞症には、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。

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 $\mu$ g/kg～8 $\mu$ 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。

## (3) 探索的試験：用量反応探索試験

## 1) 術後疼痛

外国での臨床試験の結果、術後疼痛に対しブプレノルフィンとして0.2～0.4mgが効果的な鎮痛作用を示すことが報告されている<sup>8)</sup>。

上記忍容性試験及び外国の報告を考慮し、開腹術後疼痛患者254例（本剤投与は190例）にブプレノルフィンとして、0.15、0.2、0.3及び0.4mgをそれぞれ1回筋注して検討した結果、術後疼痛に対する本剤の臨床用量は、通常1回ブプレノルフィンとして0.2又は0.3mgが適当と考えられた<sup>9)</sup>。

## 2) 癌性疼痛

該当資料なし

## 3) 心筋梗塞

該当資料なし

## 4) 麻酔補助

バランス麻酔への応用として、全身麻酔下で手術を受けた324例を対象に、ブプレノルフィンとして4、6、8及び10 $\mu$ g/kgをそれぞれ1回静脈内投与して検討した結果、4 $\mu$ g/kg～8 $\mu$ g/kgが適当と考えられた<sup>2)</sup>。

また、NLA変法への応用として、ASA1～2の成人患者154例を対象に、麻酔導入時にブプレノルフィンとして3 $\mu$ g/kgを静脈内投与して検討した結果、本剤の有用性が認められた<sup>10)</sup>。

これらのことより、麻酔補助に対する臨床用量は、ブプレノルフィンとして0.2～0.4mg（体重当たり4 $\mu$ g/kg～8 $\mu$ g/kg）が適当と考えられた。

注意：本剤の承認されている用法・用量は鎮痛を目的とする場合、術後、各種癌には通常成人には、ブプレノルフィンとして1回0.2mg～0.3mg（体重当り4 $\mu$ g/kg～6 $\mu$ 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。

心筋梗塞症には、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。

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 $\mu$ g/kg～8 $\mu$ 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。

## (4) 検証的試験

## 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

## 2) 比較試験

① 術後疼痛<sup>3)</sup>

開腹術後疼痛患者 247 例を対象に、ブプレノルフィンとして 0.2、0.3mg 及びペンタゾシン 30mg を 1 回筋肉内投与する 3 群間比較二重盲検試験で検討した結果、本剤の有用性が認められた。

## ② 癌性疼痛

癌性疼痛患者 63 例を対象に、ブプレノルフィンとして 0.2mg 及びペンタゾシン 30mg を 1 回筋肉内投与する交叉二重盲検試験で検討した結果、本剤の有用性が認められた<sup>4)</sup>。

中等度から重度の癌性疼痛患者 31 例を対象に、ブプレノルフィンとして 0.2、0.3mg 及びペンタゾシン 30mg を 1 回筋肉内投与する非盲検交叉比較試験で検討した結果、投与 5 時間以降においても鎮痛効果が認められ、ブプレノルフィン 0.2mg では約 9 時間、0.3mg では約 11 時間作用が持続した<sup>11)</sup>。

## ③ 麻酔補助

該当資料なし

## 3) 安全性試験

長期投与試験<sup>12)</sup>

癌性疼痛患者 30 例に対し、ブプレノルフィンとして 0.2、0.3mg を 3 日以上（最長 116 日）投与した結果、長期投与による耐性形成はほとんどみられず、血液、尿の一般検査においても有意な変動はみられなかった。

また、副作用として、悪心 8 例、嘔吐 7 例、眩暈 6 例、眠気 5 例、発汗 2 例、陶酔感 2 例、頭痛 2 例、排尿障害 1 例、呼吸抑制 1 例、不快感 1 例がみられたがいずれも一過性であった。

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (5) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査

昭和 58 年 5 月 27 日より平成元年 5 月 26 日までに実施された使用成績調査で収集され、承認の効能・効果に単剤で使用された調査症例は 4,157 例であった。

主治医判定による全般改善度の結果は表に示すとおりであった。

表 8 使用成績調査結果

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能・未記載	合計
術後鎮痛	525	1,397	156	18	1	10	2,107
	91.7						
癌性疼痛	76	336	175	37	9	4	637
	65.1						
心筋梗塞疼痛	26	99	28	2	0	-	155
	80.7						
麻酔補助	131	544	153	40	0	390	1,258
	77.8						

上段：症例数 下段：改善以上の改善率(%) 判定不能・未記載は除く (社内集計)

## 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

該当資料なし

## 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

ブプレノルフィンと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を侵害刺激として用いたいずれの試験においても鎮痛効果を示す。

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<sup>13)</sup>。

表 9 鎮痛効力一覧表<sup>13)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	ED <sub>50</sub> (95%信頼区間) mg/kg		
			ブプレノルフィン	モルヒネ	ペンタゾシン
酢酸ライシグ法	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)
		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)	—
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)

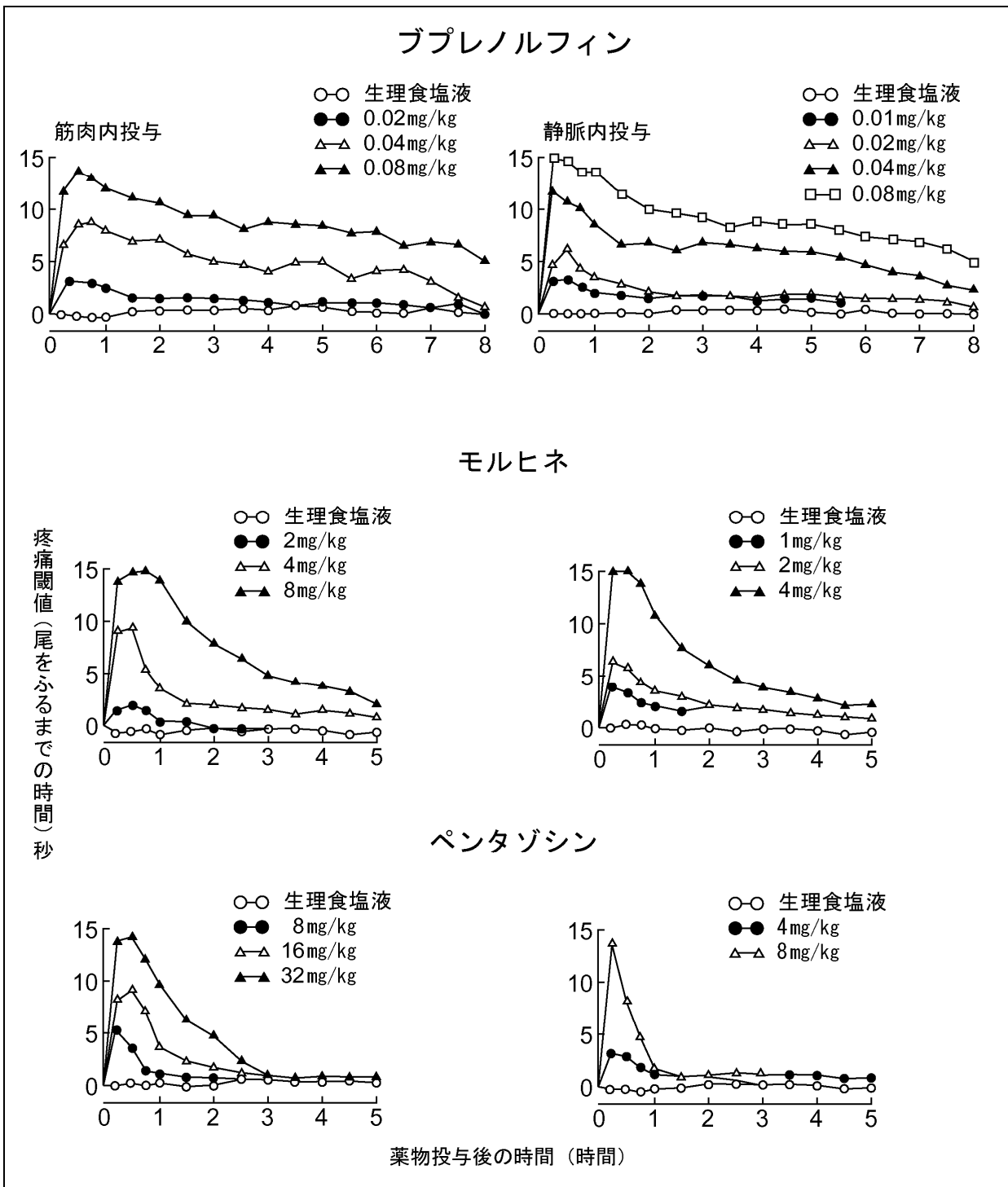


図2 低強度幅射熱刺激によるダマール・スミス法（ラット）でのブプレノルフィン、モルヒネ及びペンタゾシンの鎮痛作用<sup>13)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

測定法：ラジオイムノアッセイ法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

本剤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<sup>14)</sup>。

[参考：ラット]

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<sup>13)</sup>。

#### (2) 最高血中濃度到達時間(海外データ)<sup>15)</sup>

ヒトにブプレノルフィン0.3mg/bodyを筋注及び静注し、ラジオイムノアッセイ法により血漿中濃度を測定したところ、筋注の場合は、5分以内で最高濃度になり、約60分まで速やかに減少し、その後緩慢に減少した。静注の場合、投与後60分まで急速に減少し、その後緩慢に減少した。濃度推移は筋注と静注はほぼ同じであり、消失半減期は約2～3時間あった。

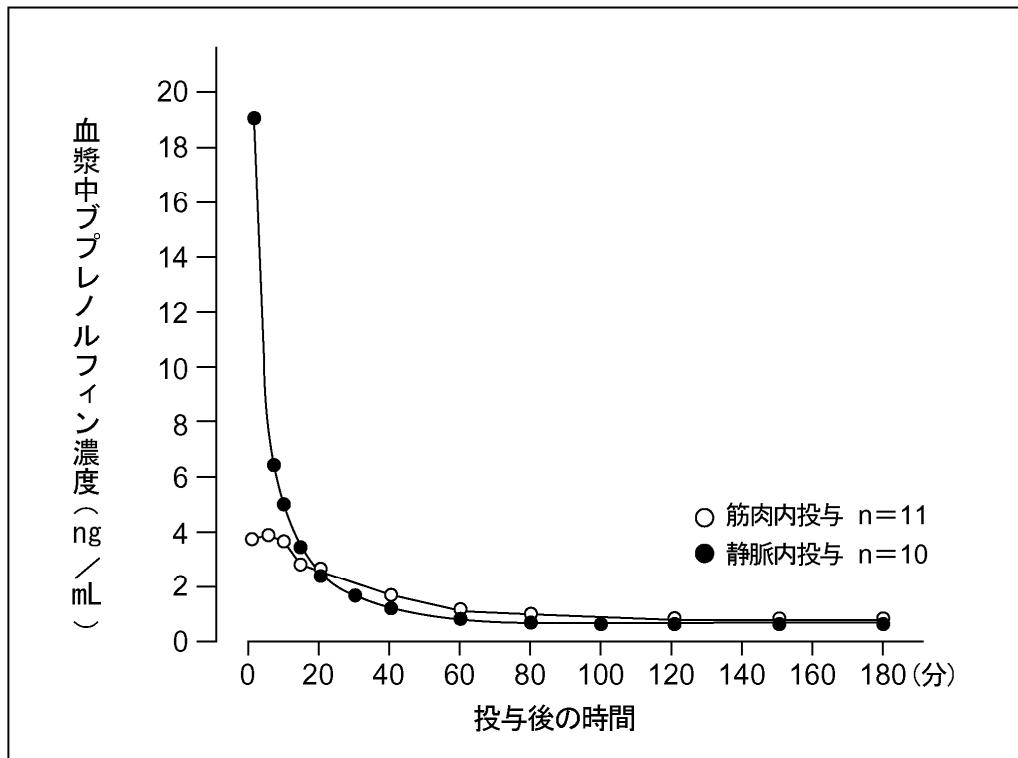


図3 血漿中ブプレノルフィン濃度の経時変化

#### (3) 通常用量での血中濃度

図3参照

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 吸収速度定数

該当資料なし

## (2) バイオアベイラビリティ

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) 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<sup>8)</sup>。

## 3. 吸収

該当資料なし

[参考：ラット]

SD系雄性ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン20  $\mu$ g/kgを筋肉内投与及び静脈内投与し、血液中濃度を検討した。筋肉内投与の場合、投与後約40分に最高濃度3.2ng eq./mLとなり、約80分まで速やかに減少し、その後極めて緩慢に減少した。静脈内投与の場合、投与後約80分まで速やかに減少し、その後極めて緩慢に減少した。筋肉内投与及び静脈内投与後の血液中濃度推移はほぼ同じであった<sup>16)</sup>。

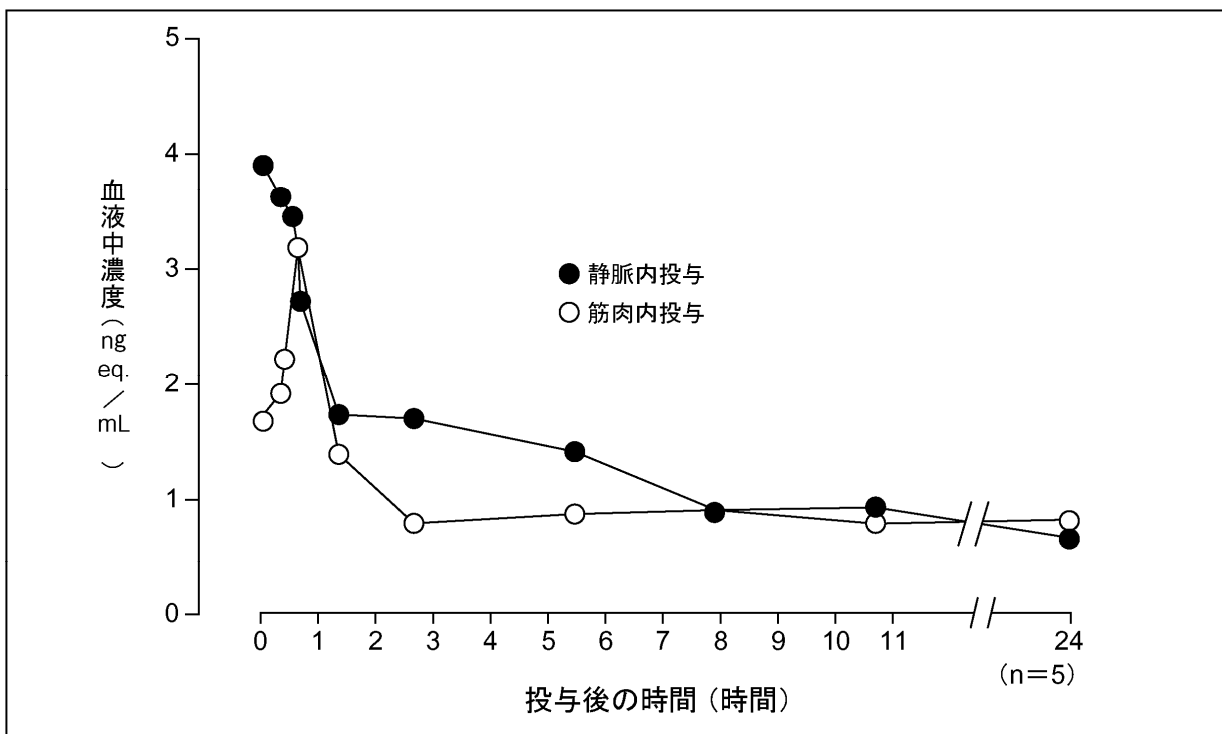


図4 ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを静脈内及び筋肉内投与 (20  $\mu$ g/kg) 後の血液中放射活性濃度の経時変化

## 4. 分布

該当資料なし

[参考：ラット]

表10 ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを筋肉内投与（20 μg/kg）後の組織内濃度<sup>17)</sup>

組織	投与後の時間	組織内濃度 (ng/g)			
		10分	30分	120分	360分
血 漿		10.0	2.4	2.1	2.0
脳		13.2	11.8	8.5	5.0
肺		88.5	25.6	5.6	2.8
心 臓		62.1	10.8	2.3	1.3
腎		28.7	15.7	5.5	4.5
肝 臓		23.4	19.8	14.9	16.1

## (1) 血液－脳関門通過性

[参考：ラット]

ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを20 μg/kgの用量で7日間反復投与後、血漿中及び脳中における投与30分後の濃度は9.4±0.6、10.0±0.5ng eq./g or mL、投与2時間後では5.3±0.5、8.3±0.4ng eq./g or mLであった<sup>18)</sup>。

## (2) 胎児への移行性

[参考：ラット]

妊娠11日、21日のラット及び非妊娠ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを5mg/kgの用量で筋肉内投与し、胎児及び母体での分布について検討した<sup>19)</sup>。

表 11 妊娠 11 日と 21 日のラットに <sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを筋肉内投与（5mg/kg）後の胎児組織内濃度（n=3）

組 織		組織内濃度（μg eq./g or mL）			
		0.25 時間	1.0 時間	6.0 時間	24.0 時間 <sup>注</sup>
妊娠 11 日	胎 児	1.70±0.08	1.04±0.08	0.25±0.05	0.08±0
	羊 水	0.56±0.08	0.66±0.07	0.06±0	0.03±0
妊娠 21 日	胎 児	0.93±0.13	1.51±0.11	2.12±0.21	2.18
	羊 水	0.30±0.17	0.13±0	0.21±0	0.34
	脳	1.06±0.07	0.94±0.09	0.22±0	0.07
	心 臓	0.95±0.08	0.80±0.17	0.24±0	0.09
	腎 臓	0.78±0.33	1.05±0.18	0.39±0.05	0.27
	肝 臓	1.12±0.42	1.03±0.89	0.65±0.06	0.53
	胎 盤	1.40±0.16	1.23±0.14	0.49±0.03	0.25

注：一匹のみのデータ

## (3) 乳汁中への移行性

[参考：ラット]

授乳ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを5mg/kgの用量で筋肉内投与し、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濃度とほぼ同じか、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<sup>20)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

[参考：ラット]

ラットに $^3\text{H}$ 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 $31.69 \pm 8.33$ 、骨髄中濃度は $15.42 \pm 2.46\text{ng eq.}/\text{g or mL}$ であった<sup>21)</sup>。

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝されグルクロン酸抱合体となる（成人男子、筋肉内投与）<sup>22)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等の分子種）<sup>23)</sup>

ブプレノルフィン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てCYP3A4により、代謝される（*in vitro*）。

## (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

（参考：ラット、イヌ、アカゲザル）<sup>19, 24, 25)</sup>

ラットに筋肉内投与及び静脈内投与、イヌ及びアカゲザルに筋肉内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、尿中及び胆汁中へ排泄される。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-脱アルキル体として排泄された。主要代謝産物はN-脱アルキル体であった。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も少ないものと考えられる。

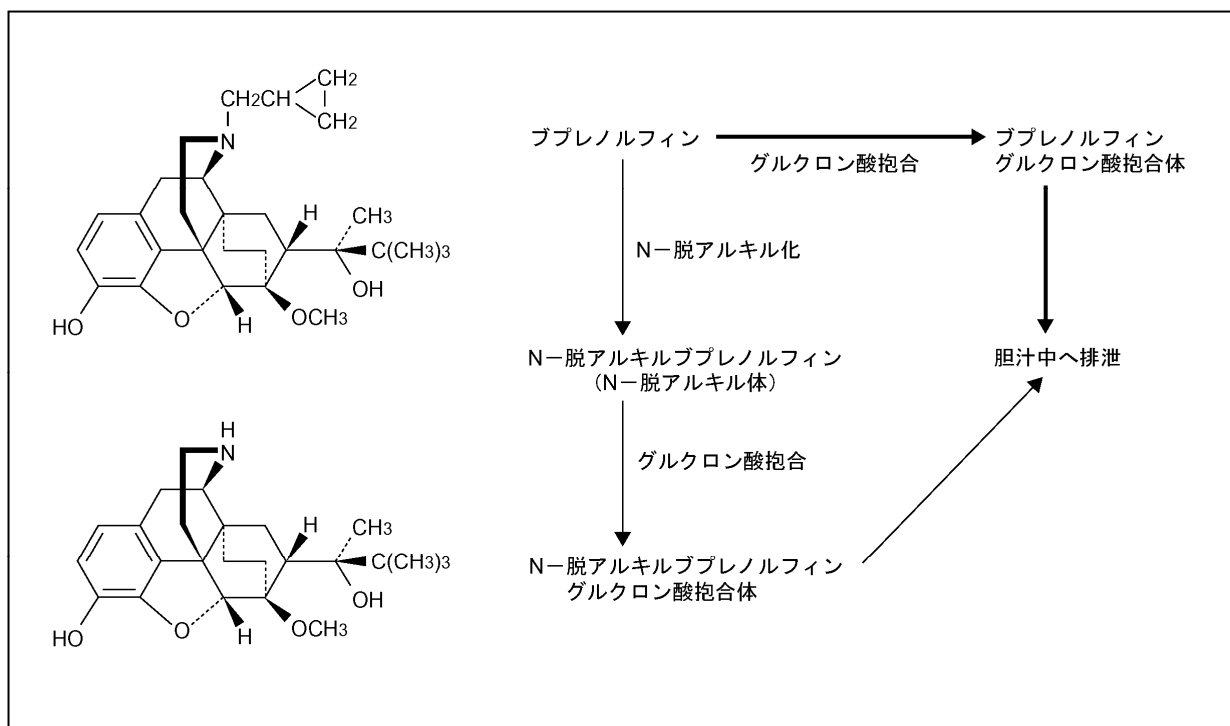


図5 ブプレノルフィンの代謝経路

表12 ラット、イヌ及びアカゲザルにおける代謝産物の比率<sup>24)</sup>

動物種	投与量	試料	試料中の%		
			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 $\mu$ g/kg i.m.	胆汁	—	—	>95
		酵素処理後の胆汁	55	45	—
イヌ	20 $\mu$ g/kg i.m.	糞	90	5	—
アカゲザル	20 $\mu$ g/kg i.m.	胆汁	—	—	>95
		酵素処理後の胆汁	85	10	—

— : トレース  
空白は測定していない。

表13 主代謝物N-脱アルキル体の鎮痛作用<sup>25)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	
			N-脱アルキル体	ブプレノルフィン
酢酸ライシニング法	マウス	皮下	0.18	0.021
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 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	0.20

- (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

腎、胆汁

### (2) 排泄率

健康成人にブプレノルフィン2  $\mu$  g/kgを筋注したところ、約70%が糞中へ、約30%が尿中へ排泄された<sup>8)</sup>。

### (3) 排泄速度

[参考：ラット]

ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン20  $\mu$  g/kgを筋肉内投与し、放射能の尿・糞中排泄について検討した結果、投与後168時間までに尿中に18.4%、糞中へ56.1%が排泄された<sup>19)</sup>。

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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）が報告されており<sup>26)</sup>、また、国内においても、アナフィラキシーショック等が報告されている。

(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)

ブプレノルフィンは中枢性鎮痛剤に特有の呼吸抑制作用を有している。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るので投与禁忌とした<sup>27)</sup>。

(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で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るため投与禁忌とした。

(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、呼吸抑制があり、血中二酸化炭素分圧を上昇させる傾向がある。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る<sup>28)</sup>ので投与禁忌とした。

(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が報告されている<sup>29)</sup>ので投与禁忌とした。

## 3. 効能・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・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が報告されている。

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る。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る<sup>27)</sup>ので、慎重投与とした。

(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、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁中（糞中排泄率約 70%<sup>8)</sup>）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るので、慎重投与とした。

(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、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、胆管内圧上昇作用が報告されている<sup>30)</sup>。

(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、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。]

(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る。

(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る。

ブプレノルフィン、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁（糞中排泄率約 70%）<sup>8)</sup>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る。

## 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。

(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。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

## (2) 併用注意とその理由

表14 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 酒石酸ブトルファノール等	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。
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。
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。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

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（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）

本剤の投与により呼吸抑制、呼吸困難が報告されている。本剤投与約 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ある。

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、観察を続ける。

②呼吸数が 8 回/分以下又は PaCO<sub>2</sub>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ある。

- ドキサプラム塩酸塩水和物（ドプラム<sup>®</sup>）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する。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うこと。

- 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 時間観察すること。

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、詳細は添付文書を参照すること。

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。

（解説）

麻酔補助を目的とした、本剤の投与により舌根沈下が発症したとの報告がある。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た。

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。

（解説）

本剤の投与終了時より顔面蒼白となり、悪心を訴え、その後ショック状態（血圧低下、意識障害）となったとの報告がある。この症例においては、人工呼吸を施すとともに、副腎皮質ホルモン等を投与した結果、2 時間後にはほぼ回復した。なお、副腎皮質ホルモンには急性心筋梗塞に対して禁忌となっている薬剤もあるので、詳細は各製品の添付文書を参照すること。

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。

（解説）

レペタン坐剤 0.4 mg 投与によりせん妄が発症したとの報告がある<sup>31)</sup>。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。

（解説）

用法・用量の範囲内での投与においても本剤の長期使用により、薬物依存を形成したとの報告がある。

6) **急性肺水腫**（頻度不明\*）があらわれたとの報告がある。

（解説）

本剤の投与により肺水腫が報告されている。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が報告<sup>32)</sup>されている。

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。

（解説）

本剤の投与により、血圧低下から失神に致った症例が報告されている。

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。

\*：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。

## 2) その他の副作用

表 15 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、悪寒、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 <sup>注)</sup>	発疹	そう痒感等	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P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。

### 【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。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。

#### [参考]

呼吸抑制の処置

表 16 呼吸抑制症例 85 例について、その処置を R&C final report<sup>注)</sup>と比較してまとめた。

処 置	使用成績調査	R&C final report
	症 例 数	症 例 数
ドキサプラム塩酸塩水和物	7	47
+ 抜管延長	4	
+ O <sub>2</sub>	1	
+ O <sub>2</sub> + 補助呼吸	1	
+ レバロルフアン酒石酸塩	1	
+ ネオフィリン	1	
ナロキソン塩酸塩	3	26
+ O <sub>2</sub>	1	
+ ワゴスチグミン	1	
ドキサプラム塩酸塩水和物+ナロキソン塩酸塩	2	12
その他の薬剤		8
人工呼吸	7	6
調節呼吸	2	
抜管延長	8	
補助呼吸	4	
nasal airway 挿入	1	
O <sub>2</sub> 投与	9	
O <sub>2</sub> 投与+テラプチク	1	
O <sub>2</sub> 投与+補助呼吸	2	
よびかけ	1	
無治療	11	31
経過観察	13	
記録なし	4	68

(社内集計)

注) R&C final report : レキット&コールマン社のブプレノルフィンにおける呼吸抑制に関するレポート。術前、術中及び術後にブプレノルフィンの投与を受けた 15,923 例中、ブプレノルフィンに起因と思われる呼吸抑制の症例は 198 例 (1.2%) であった。このうち 68 例は治療についての報告がないが、おそらくほとんどは積極的な治療を必要としなかった症例と推測された。

## (2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

表 17 項目別副作用発現頻度一覧

時期	承認時	市販後調査の累計	合計
調査症例数	1,644	6,330	7,974
副作用発現症例数	471	296	767
副作用発現件数	747	507	1,254
副作用発現症例率 (%)	28.65	4.68	9.62
副作用の種類	副作用発現頻度 (%)		
1. 皮膚・皮膚付属器障害			
そう痒感	2 (0.12)	2 (0.03)	4 (0.05)
発汗	111 (6.75)	15 (0.24)	126 (1.58)
冷汗	—	1 (0.02)	1 (0.01)
発疹	5 (0.30)	5 (0.08)	10 (0.13)
2. 筋・骨格系障害			
舌根沈下	—	3 (0.05)	3 (0.04)
3. 中枢・末梢神経系障害			
意識障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
頭痛	17 (1.03)	14 (0.22)	31 (0.39)
頭重 (感)	2 (0.12)	1 (0.02)	3 (0.04)
めまい	47 (2.86)	42 (0.66)	89 (1.12)
ふらつき (感)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
4. 自律神経系障害			
顔色不良	—	1 (0.02)	1 (0.01)
顔面蒼白	—	1 (0.02)	1 (0.01)
5. 聴覚・前庭障害			
耳鳴	1 (0.06)	—	1 (0.01)
6. 精神障害			
ぼんやり	—	1 (0.02)	1 (0.01)
傾眠	—	4 (0.06)	4 (0.05)
術後延長傾眠	—	3 (0.05)	3 (0.04)
眠気	11 (0.67)	2 (0.03)	13 (0.16)
幻覚	1 (0.06)	—	1 (0.01)
もうろう状態	—	1 (0.02)	1 (0.01)
興奮	1 (0.06)	4 (0.06)	5 (0.06)
陶酔感	9 (0.55)	—	9 (0.11)
薬物依存	—	1 (0.02)	1 (0.01)
抑うつ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
7. 消化管障害			
嘔気	9 (0.55)	12 (0.19)	21 (0.26)
悪心	172 (10.46)	122 (1.93)	294 (3.69)
嘔吐	129 (7.85)	122 (1.93)	251 (3.15)
げっぷ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
口渇	158 (9.61)	4 (0.06)	162 (2.03)
しゃっくり	1 (0.06)	—	1 (0.01)
唾液分泌亢進	—	1 (0.02)	1 (0.01)
吐血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腹痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃痛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
心窩部圧痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
8. 肝臓・胆管系障害			
肝機能検査異常	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
9. 心・血管障害			
血圧上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血圧低下	2 (0.12)	13 (0.21)	15 (0.19)

副作用の種類	副作用発現頻度（％）		
10. 心拍数・心リズム障害			
徐脈	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心悸亢進	2 (0.12)	3 (0.05)	5 (0.06)
不整脈	2 (0.12)	—	2 (0.03)
11. 呼吸器系障害			
喘息発作	—	1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸抑制	27 (1.64)	84 (1.33)	111 (1.39)
呼吸麻痺	—	1 (0.02)	1 (0.01)
去痰困難	1 (0.06)	—	1 (0.01)
12. 泌尿器系障害			
尿失禁	—	1 (0.02)	1 (0.01)
尿閉	5 (0.30)	4 (0.06)	9 (0.11)
排尿障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
13. 一般的全身障害			
悪寒	1 (0.06)	—	1 (0.01)
胸内苦悶感	1 (0.06)	—	1 (0.01)
胸苦しさ	—	2 (0.03)	2 (0.03)
発熱	4 (0.24)	1 (0.02)	5 (0.06)
倦怠（感）	1 (0.06)	—	1 (0.01)
全身倦怠（感）	—	1 (0.02)	1 (0.01)
不快感	13 (0.79)	21 (0.33)	34 (0.43)
顔面潮紅	7 (0.43)	2 (0.03)	9 (0.11)
熱感	2 (0.12)	—	2 (0.03)

出典：「医薬品副作用情報 No.108, 厚生省薬務局（平成3年5月）」

- ・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。

### (3) 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

該当資料なし

### (4) 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しないこと。

ショック症状があらわれることがある。

VIII-8-1) 重大な副作用と初期症状「3) ショック」の項（20頁）参照

## 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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 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。〕

(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。〕

## 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(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。

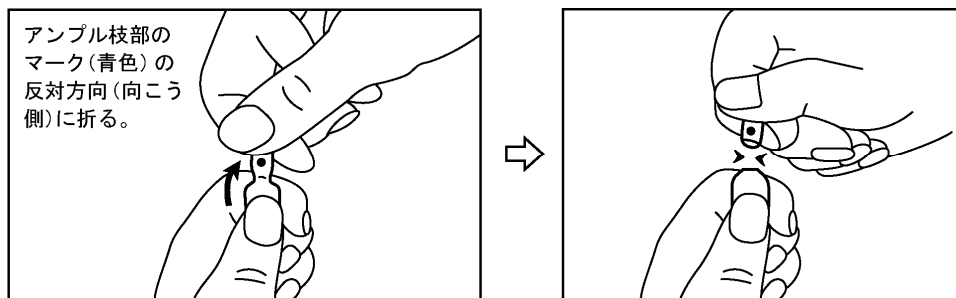
- 1) 神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
- 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位をかえて行うこと。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(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) アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、ア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：アンプルのカット方法>



・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。**

・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。**

VIII-6「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（18頁）参照

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### 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<sup>33)</sup>。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<sup>34)</sup>、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<sup>35)</sup>。
- ・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<sup>34)</sup>。また、マウスにおいてストラウブの挙尾反応<sup>36)</sup>、モルモットにおいて鎮咳作用<sup>37)</sup>が認められ、モルモットにおいてカタレプシー惹起作用（高用量）が認められた<sup>37)</sup>。
- ・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<sup>34)</sup>、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<sup>30)</sup>。

#### ②呼吸器及び循環器系に対する作用<sup>30)</sup>

- ・呼吸器系では、麻酔イヌにおいて pCO<sub>2</sub> の上昇及び pO<sub>2</sub> 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<sup>34)</sup>。
- ・ラットにおいて胃液分泌抑制作用を示したが<sup>34)</sup>、ウサギの胆汁分泌量には影響を及ぼさなかった<sup>30)</sup>。
- ・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<sup>30)</sup>。
- ・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<sup>30)</sup>。
- ・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<sup>34)</sup>。
- ・ラットの妊娠子宮の自発運動に対して10<sup>-6</sup>mol/Lでは影響を及ぼさなかったが、10<sup>-5</sup>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<sup>34)</sup>。

#### ④末梢神経系に対する作用<sup>34)</sup>

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<sup>34)</sup>、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<sup>30)</sup>。

#### ⑥血液に及ぼす影響<sup>38)</sup>

JW/KBL系雄ウサギ（日本白色種）において凝固系では、経時的トロロンビン時間、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その他の作用<sup>30)</sup>

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。

## 2. 毒性

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。

## (1) 単回投与毒性試験

表 18 LD<sub>50</sub> (mg/kg) <sup>39~41)</sup>

動物	性	LD <sub>50</sub> (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<sup>39)</sup>。

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<sup>39, 42~44)</sup>。

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<sup>45, 46)</sup>。

表 19 反復投与毒性試験 <sup>39, 42~44)</sup> — 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
動物数 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
最 小 毒 量	局所：1mg/kg/day (投与部位) 全身：1mg/kg/day	局所：5mg/kg/day (投与部位) 全身：1mg/kg/day	局所：5mg/kg/day (投与部位) 全身：5mg/kg/day	局所：4mg/kg/day (投与部位) 全身：4mg/kg/day
最 大 無 作 用 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：0.5~4mg/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	ビーグル犬 5mg/kg 皮下投与群で雄1例が死亡した以外、いずれの群においても死亡例は認められなかった。	なし

表 20 反復投与毒性試験<sup>45, 46)</sup> — 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 性別	各投与群 30 匹 雄 15 匹、雌 15 匹	各投与群 6 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
最小 中毒量	局所 (投与部位) : 5mg/kg/day 全身 : 5mg/kg/day	局所 (投与部位) : 0.5mg/kg/day 全身 : 5mg/kg/day 以上
最大 無作用量	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<sup>29, 47)</sup>

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<sup>35)</sup>

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、精神依存性も弱いものであった。

② 抗原性試験<sup>48)</sup>

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<sup>49)</sup>

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<sup>50, 51)</sup>

ウサギ及びイヌを用いた局所刺激性試験において、筋肉内及び静脈内投与によっても組織の障害性は認められなかった。

⑤ 溶血性試験<sup>52)</sup>

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. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外箱等に表示）

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品である。

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。

なお、ブプレノルフィン は 1989 年に向精神薬条約の付表Ⅲにリストされた。付表Ⅲにはペンタゾシン、ペントバルビタール等が既にリストされていた。

また、国内では 1990 年に第 2 種向精神薬に指定された。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

レペタン注 0.2mg：1mL×10 管（ガラスアンプル入り）

レペタン注 0.3mg：1.5mL×10 管（ガラスアンプル入り）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レペタン坐剤 0.2mg、レペタン坐剤 0.4mg

同 効 薬：ペンタゾシン

### 7. 国際誕生年月日

1977 年 10 月 3 日（英国での承認年月日）

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

表 21

販売名	製造承認年月日	承認番号
レペタン注 0.2mg	2005 年 9 月 15 日	21700AMX00018000
レペタン注 0.3mg	2005 年 9 月 15 日	21700AMX00019000

### 9. 薬価基準収載年月日

2005 年 12 月 16 日 収載

### 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1985 年 10 月 16 日 心筋梗塞症における鎮痛の効能追加

### 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

レペタン注\*

再審査結果公表年月日：1991 年 3 月 6 日

内容：承認事項に変更なし

\*：販売名変更前の製品

## 12. 再審査期間

レペタン注\*

1983年5月27日～1989年5月26日（終了）

\*：販売名変更前の製品

## 13. 長期投与の可否

本剤は、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付 厚生労働省告示第97号）により次の条件を満たす場合にのみ投薬が認められており、投与期間の上限（1回30日間分）が設けられた。

対象疾患：在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法<sup>(注)</sup>

注) 保医発第0305001号（平成20年3月5日付）より抜粋

**C-108 在宅悪性腫瘍患者指導管理料**

注 在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法又は化学療法を行っている入院中の患者以外の末期の悪性腫瘍の患者に対して、当該療法に関する指導管理を行った場合に算定する。

## →在宅悪性腫瘍患者指導管理料

(1) 「在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法又は化学療法」とは、末期の悪性腫瘍の患者であって、持続性の疼痛があり鎮痛剤の経口投与では疼痛が改善しないため注射による鎮痛剤注入が必要なもの又は注射による抗悪性腫瘍剤の注入が必要なものが、在宅において自ら実施する鎮痛療法又は化学療法をいう。

(2) (1)の鎮痛療法とは、ブプレノルフィン製剤、ブトルファノール製剤、塩酸モルヒネ製剤、クエン酸フェンタニル製剤、複方オキシコドン製剤又はフルルビプロフェンアキセチル製剤を注射又は携帯型ディスプレイ注入ポンプ若しくは輸液ポンプを用いて注入する療法をいう。（以下略）

(平成20.3.5 保医発0305001)

## 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

レペタン注 0.2mg : 1149403A1050

レペタン注 0.3mg : 1149403A2057

## 15. 保険給付上の注意

該当資料なし

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Lewis, J. W.: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, **8**, 123, 1974
- 2) 山村秀夫ほか：臨床麻酔, **6**(4), 383-392, 1982
- 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) 池田正男ほか：医学のあゆみ, **132**(3), 228-247, 1985
- 6) 曾爾一颯ほか：外科診療, **24**(1), 119-123, 1982
- 7) 花岡一雄ほか：基礎と臨床, **16**(1), 392-398, 1982
- 8) Heel, R. C. et al.: *Drugs*, **17**, 81-110, 1979
- 9) 釘宮豊城ほか：薬理と治療, **9**(7), 2585-2598, 1981
- 10) 百瀬 隆ほか：麻酔, **30**(10), 1053-1061, 1981
- 11) 田口鐵男ほか：癌と化学療法, **9**(2), 250-257, 1982
- 12) 田口鐵男ほか：基礎と臨床, **15**(10), 4995-5055, 1981
- 13) 桧山隆司ほか：日本薬理学雑誌, **79**, 147-162, 1982
- 14) Bullingham, R. E. S. et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 665-673, 1982
- 15) Bullingham, R. E. S. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**(5), 667-672, 1980
- 16) 宮本剛八郎：社内資料, 1980
- 17) Reckitt & Colman：社内資料, 1976
- 18) 宮本剛八郎：社内資料, 1981
- 19) Reckitt & Colman：社内資料, 1979
- 20) Brewster, D.：社内資料, 1979
- 21) 江角凱夫ほか：医薬品研究, **20**(3), 644-651, 1989
- 22) Reckitt & Colman：社内資料, 1979
- 23) Yamamoto, T. : *Drug Metab. Dispos.*, **26**(8), 818-821, 1998
- 24) Reckitt & Colman：社内資料, 1979
- 25) 筒井正博ほか：社内資料, 1981
- 26) Peduto, V.A. et al. : *Anest. Rianim.*, **29**, 241-244, 1988
- 27) 監修/藤原元始ほか：グッドマン・ギルマン薬理書第8版, P591-597, 廣川書店, 1992
- 28) 監修/藤原元始ほか：グッドマン・ギルマン薬理書第8版, P598-600, 廣川書店, 1992
- 29) 森 規子ほか：医薬品研究, **13**(2), 509-531, 1982
- 30) 新谷成之ほか：日薬理誌, **79**, 173-191, 1982
- 31) 大谷義夫ほか：老化と疾患, **5**(9), 1346-1351, 1992
- 32) Thammakumpee, G. et al. : *Chest*, **106**, 306-308, 1994
- 33) 高田孝二ほか：実中研・前臨床研究報, **7**(3), 323-335, 1981
- 34) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報, **7**(3), 279-321, 1981
- 35) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報, **7**(3), 337-346, 1981
- 36) Reckitt & Colman：社内資料, 1976
- 37) Cowan, A. et al. : *Br. J. Pharmac.*, **60**, 547-554, 1977
- 38) 谷本義文：社内資料, 1980
- 39) 新保幸太郎ほか：医薬品研究, **13**(2), 486-508, 1982
- 40) Leuschner, F. : 社内資料, 1979
- 41) Leuschner, F. : 社内資料, 1979
- 42) Dawes, R. L. F. : 社内資料, 1972
- 43) Neumann, W. : 社内資料, 1979
- 44) Dawes, R. L. F. : 社内資料, 1972
- 45) Ginocchio, A.V. : 社内資料, 1974
- 46) Fox, T. : 社内資料, 1974
- 47) 森 規子ほか：医薬品研究, **13**(2), 532-544, 1982

- 48) 平井嘉勝ほか：社内資料, 1981
- 49) 石井清士：社内資料, 1981
- 50) 竹内雅也：社内資料, 1981
- 51) Leuschner, F.：社内資料, 1979
- 52) 大川直士：社内資料, 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

ブプレノルフィン製剤（注射液）は 43 カ国で販売されている（2007 年 10 月現在）。販売されている主な国は、英国、フランス、ドイツ、イタリア、パキスタン、アメリカである。

## XIII. 備考

---

### 1. その他の関連資料

版数表示

レペタン注 0.2mg・0.3mg インタビューフォーム

---

2004年 3月	2-0	(改訂第2版)
2005年 7月	3-0	(改訂第3版)
2006年 2月	4-0	(改訂第4版)
2007年 11月	5-0	(改訂第5版)
2008年 11月	6-0	(改訂第6版)
2009年 10月	7-0	(改訂第7版)