

## 鎮痛剤

劇薬、向精神薬、  
習慣性医薬品

注意・習慣性あり

処方せん医薬品

注意・医師等の処方せんにより使用すること

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。レパタン坐剤0.2mg  
レパタン坐剤0.4mg

ブプレノルフィン塩酸塩坐剤

Lepetan suppositories 0.2mg・0.4mg

	レパタン坐剤0.2mg	レパタン坐剤0.4mg
承認番号	20200AMZ00648	20200AMZ00649
薬価収載	1990年5月	1990年5月
販売開始	1990年6月	1990年6月
再審査結果	1999年3月	1999年3月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱に表示)

TD29X2B15

## 〔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〕
7. 直腸炎、直腸出血又は著明な痔疾のある患者

## 〔組成・性状〕

## 1. 組成

販売名	有効成分	添加物
レパタン坐剤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
レパタン坐剤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. 製剤の性状

レパタン坐剤0.2mg、0.4mgはいずれも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。

販売名	形状	長さ(mm)	直径(mm)	重さ(g)
レパタン坐剤0.2mg		約27	約8.7	約1.35
レパタン坐剤0.4mg		約29	約9.4	約1.75

## 〔効能・効果〕

下記疾患並びに状態における鎮痛  
術後、各種癌

## 〔用法・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。

## ※※〔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。

## 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。

##### (1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 急性肺水腫(頻度不明\*)があらわれたとの報告がある。
- 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	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、口渴、食欲不振、便秘、腹痛	下痢、腸管運動障害、肛門部痛等	
過敏症 <sup>注)</sup>	痒痒感、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。

#### 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、用量に留意して慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]

- 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

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

#### [薬物動態]

##### 1. 血漿中濃度<sup>1)</sup>

術後患者にブプレノルフィン坐剤0.2mg、0.4mgを直腸内投与し血漿中濃度を測定した結果、 $t_{max}$ はいずれも約2時間で注射剤の筋肉内投与に比べ遅かった。本剤投与後の血漿中濃度には用量反応性がみられた。

##### 2. 代謝、排泄<sup>2)</sup>

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。主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、ヒトでの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]

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。

- 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。
- 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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7, 8)</sup>。

#### [薬効薬理]

##### 鎮痛作用<sup>9)</sup>

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ペンタゾシンより強い。

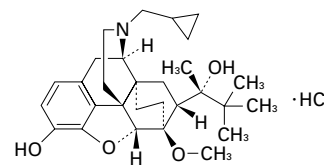
#### ※※[有効成分に関する理化学的知見]

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:  $C_{20}H_{31}NO_4 \cdot HCl$

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〕

レベタン坐剤0.2mg：50個

レベタン坐剤0.4mg：50個

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 太城力良ほか：麻酔，38(2)，182-189，1989
- 2) Heel, R.C. et al.: Drugs, 17, 81-110, 1979
- 3) 田口鐵男ほか：薬理と治療，16(11)，4577-4594，1988
- 4) 佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ，148(4)，285-294，1989
- 5) 檀健二郎ほか：医学のあゆみ，148(6)，435-446，1989
- 6) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ，148(8)，553-564，1989
- 7) プレノルフィン坐剤研究会：薬理と治療，16(11)，4623-4638，  
1988
- 8) 檀健二郎ほか：薬理と治療，16(11)，4639-4650，1988
- 9) 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