

## 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	鎮痛剤
	<b>レペタン坐剤0.2<sup>mg</sup></b>
	<b>レペタン坐剤0.4<sup>mg</sup></b>
	Lepetan suppositories 0.2 <sup>mg</sup> ・0.4 <sup>mg</sup>

剤形	肛門坐剤
規格・含量	レペタン坐剤0.2mg 1個中 : ブプレノルフィン0.2mg レペタン坐剤0.4mg 1個中 : ブプレノルフィン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・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 : 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・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る。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 ..... 3
7. CAS登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 ..... 4
2. 物理化学的性質 ..... 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
4. 有効成分の確認試験法 ..... 6
5. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 7
3. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
4. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 8
5. 溶出試験 ..... 8
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 8
7. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 8
8. 容器の材質 ..... 8
9. 刺激性 ..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績 ..... 9

## 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 ..... 13
3. 吸収 ..... 14
4. 分布 ..... 15
5. 代謝 ..... 16
6. 排泄 ..... 18
7. 透析等による除去率 ..... 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・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
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	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	27
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. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	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. 一般薬理	28
2. 毒性	29

## 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	32
2. 貯法・保存条件	32
3. 薬剤取扱い上の注意点	32
4. 承認条件	32
5. 包装	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	32
9. 薬価基準収載年月日	32
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	32
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
12. 再審査期間	33
13. 長期投与の可否	33
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	33
15. 保険給付上の注意	33

## XI. 文献

1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	36
---------------	----

## XIII. 備考

1. その他の関連資料	37
-------------	----

# 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<sup>注)</sup>は、1966年にReckitt & Colman (現BENCKISER) 研究所のBentleyらが、オリパビンベン誘導体の中より、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。

1966年	ブプレノルフィン合成 <sup>1)</sup>
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*
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. 製品の特徴及び有用性

- 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<sup>2,3)</sup>。
- 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<sup>3～5)</sup>。
- 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。また、呼吸及び循環系への影響はモルヒネ及びペンタゾシンより少ない<sup>6)</sup>。
- 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<sup>7)</sup>。
- ⑤副作用発現症例率は7.81%(313/4,006)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, INN）

## 3. 構造式又は示性式

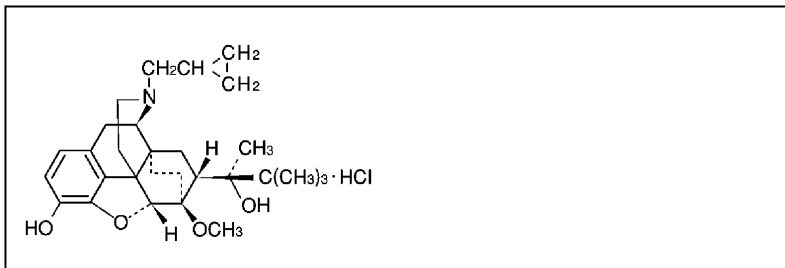


図1 ブプレノルフィン塩酸塩の構造式

## 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-tetrahydronoripavine 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

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. 有効成分の規制区分

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品

#### 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 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)

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

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

## (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	7.10
5.0	297	70.3

## (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-92 \sim -98^\circ$  (乾燥後、0.4g、メタノール、20mL、100mm)

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (286nm) :  $29 \sim 32$  [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。

## 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℃	8カ月	ガラス容器	
50℃	5カ月	(密栓)	
25℃ RH75%	12カ月	プラスチック容器	
25℃ RH91%		(開封)	
室内散光	24カ月	プラスチックシャーレ	
日光	3カ月		
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	4時間		分解物を認めた
0.1mol/L塩酸溶液 100℃			変化なし
0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液 100℃	12時間		

## 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) 投与経路

直腸内投与

#### (2) 剤形の区別、規格及び性状

肛門坐剤

レペタン坐剤 0.2mg :


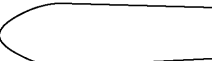
1 個中ブプレノルフィン塩酸塩 0.216mg (ブプレノルフィンとして 0.2mg)

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)

レペタン坐剤0.2mg・0.4mgはいずれも白色不透明な紡すい形の肛門坐剤で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

表4 性状

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）。

### 2. 製剤の組成

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、
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)	マクロゴール 6000、トコフェロール

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

表5 レペタン坐剤の各種条件下における安定性

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
0.2mg	室温	36カ月	アルミニウム コンテナ	ごくわずかに着色
	25℃ 75%RH	36カ月		変化なし
	25℃ 60%RH	36カ月		わずかに着色、含量低下
	40℃ 75%RH	6カ月		
0.4mg	室温	36カ月	アルミニウム コンテナ	ごくわずかに着色
	25℃ 75%RH	36カ月		変化なし
	25℃ 60%RH	36カ月		わずかに着色、含量低下
	40℃ 75%RH	6カ月		

## 4. 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。

## 5. 溶出試験

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。

## 6. 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。

## 7. 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5 $\mu$ m）

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：紫外吸光度計（測定波長288nm）

## 8. 容器の材質

成形シート：アルミニウム

## 9. 刺激性

ラット直腸内にブプレノルフィン坐剤を単回投与した時の直腸粘膜刺激性はインドメタシン坐剤よりも弱いものであった。

## 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) 臨床効果

国内延べ130施設で総計477例について実施された二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験の概要は次のとおりである<sup>2～5, 8～12</sup>。

表6 臨床成績

対象	薬剤	改善率 (%)
		中等度改善以上
術後疼痛	ブプレノルフィン坐剤0.4mg	111/150 (74.0) <sup>2, 10, 11)</sup>
癌性疼痛	ブプレノルフィン坐剤0.2mg	62/72 (86.1) <sup>4, 9, 12)</sup>
	ブプレノルフィン坐剤0.4mg	60/83 (72.3) <sup>3, 9, 12)</sup>
	ブプレノルフィン坐剤0.2mg～0.4mg	95/112 (84.8) <sup>5, 8)</sup>
計		217/267 (81.3)

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

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。

自他覚症状はいずれも軽微で一過性であった<sup>13)</sup>。

本剤の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です。

#### (3) 探索的試験：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<sup>2)</sup>。

##### 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<sup>12)</sup>。

本剤の承認されている用法・用量は、通常1回ブプレノルフィンとして0.2mg又は0.4mgです。

(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

中等度以上の術後疼痛患者を対象にブプレノルフィン注射剤0.2mgを筋肉内投与した後、ブプレノルフィン坐剤0.4mg又はプラセボ坐剤を投与する二重盲検比較試験で検討した結果、本剤の有効性が認められた<sup>10)</sup>。

②癌性疼痛

癌性疼痛患者を対象にブプレノルフィン坐剤0.4mgとプラセボ坐剤との二重盲検比較試験で検討した結果、本剤の有効性が認められた<sup>3)</sup>。

3) 安全性試験

長期投与試験

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3週間投与した結果、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。

また、副作用として、悪心・嘔吐8例、便秘1例、呼吸抑制1例がみられた<sup>5)</sup>。

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

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			

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

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發揮する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

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作用を發揮し、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、かつ長い鎮痛作用を示す<sup>13)</sup>。

表7 鎮痛効力一覧表

試験項目	動物種	投与経路	ED <sub>50</sub> (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
酢酸ライシング法	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)
フェニールキノン・ライシング法	マウス	皮下 経口	0.008 (0.005-0.013)	0.35 (0.22-0.60)	4.3 (2.6-7.1)
			0.24 (0.14-0.39)	2.6 (1.4-4.9)	59 (46-76)
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 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 静脈内	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)
イースト足浮腫法	ラット	皮下	0.12 (0.05-0.32)	1.93 (0.45-8.34)	6.79 (1.23-37)
ハフナー法	マウス	皮下	0.17 (0.06-0.49)	3.0 (2.0-4.5)	—
尾加圧法	ラット	腹腔内 経口	0.016 (0.011-0.024)	0.66 (0.26-1.6)	8.8 (3.5-22)
			0.35 (0.16-0.77)	3.6 (1.6-8.1)	35 (16-76)
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)

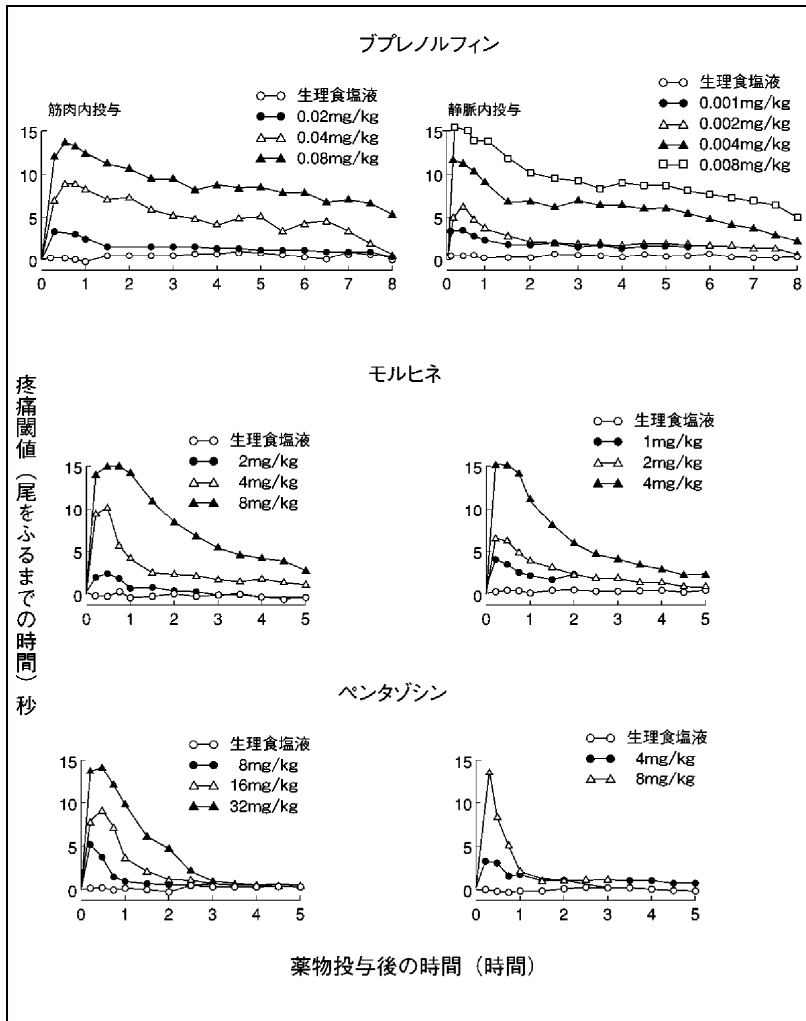


図2 低強度輻射熱刺激によるダマール・スミス法（ラット）でのブプレノルフィン、モルヒネ及びペンタゾシンの鎮痛作用

直腸内投与（坐剤）及び筋肉内投与のED<sub>50</sub>値を示す。

表8 鎮痛効力

	ED <sub>50</sub> (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)
酢酸ライシング法	0.24 (0.13-0.39)	0.011 (0.007-0.017)

## 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<sup>14)</sup>。

なお、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関係せず、むしろ脳内濃度と相関していた<sup>15)</sup>。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

VII. -2.「薬物速度論的パラメータ」の項参照

#### (3) 通常用量での血中濃度

同上

#### (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（健康成人男子）

ブプレノルフィン坐剤0.2mg 2個とブプレノルフィン坐剤0.4mg 1個の同等性を健康成人男子12名について1群6名の2剤2期のクロスオーバー法により検討した。その結果、両製剤の生物学的同等性が確認された<sup>16)</sup>。

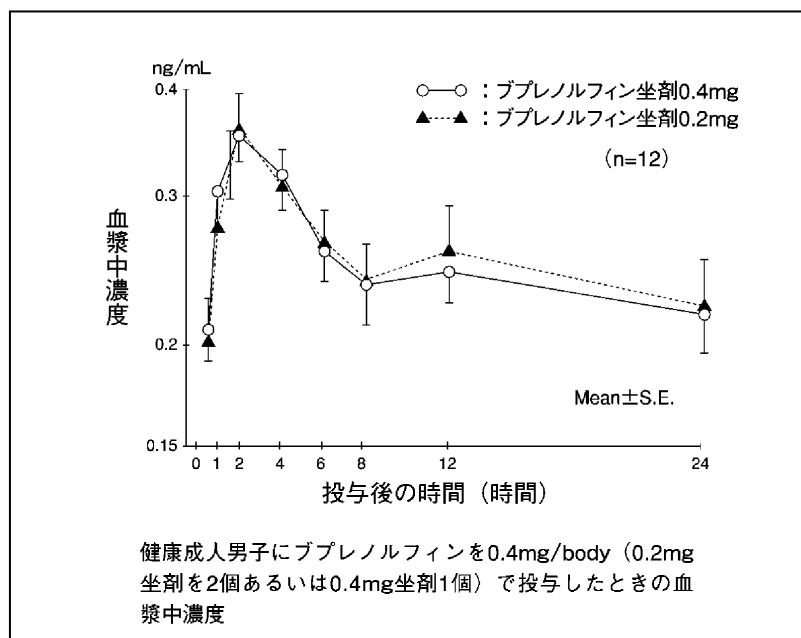


図3 血漿中ブプレノルフィン濃度

#### (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（術後患者）

術後患者において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を約1～2時間であった<sup>6)</sup>。

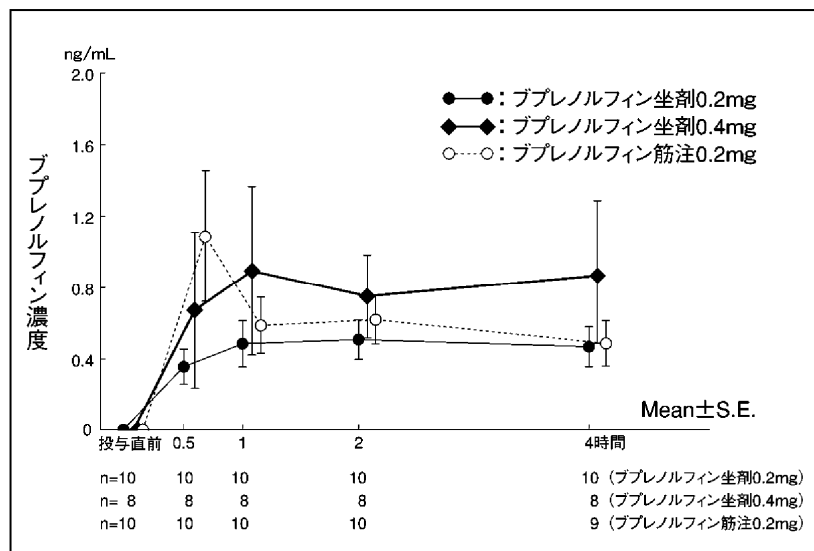


図4 血漿中ブプレノルフィン濃度

## (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>17)</sup>。

## 3. 吸収

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン水溶液を200 μg/kg腸内投与、十二指腸内投与したときの利用率は動脈内投与の54%、9.7%であり、直腸内投与は初回通過効果が少ないと、考えられる<sup>18)</sup>。

十二指腸内に投与された薬剤は、消化管、肝臓で代謝を受けるが直腸内投与では下大静脈を経て直接全身循環系に入る割合が多くなるため利用率が高くなると考えられる。

表9 SD系雄性ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン水溶液200 μg/kg動脈、静脈、直腸、門脈及び十二指腸内投与したときの血液中のブプレノルフィン濃度より求めたrelative systemic availability (n=4、Mean±S.E.)

投与経路	area under blood concentration time curve (AUC <sub>0-4h</sub> , ng·mL <sup>-1</sup> ·min)	relative systemic availability(%) over the 0-4h period
動脈内	1,852±189	100
静脈内	1,807±242	98±13
直腸内	1,000±267	54±14
門脈内	900±161	49±9
十二指腸内	180±71	9.7±4

relative systemic availabilityは動脈内投与を100として計算した。

## 4. 分布

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン水溶液を単回直腸内投与し、組織内分布を調べた<sup>19)</sup>。

表10 SD系雄性ラットにおける組織内放射能濃度推移

(投与量：<sup>3</sup>H-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 (T/P value) である)

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)
胸 腺	10.46±0.93 (0.33)	2.56±0.61 (1.19)	0.50±0.03 (0.85)
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)
副 腎	51.64±9.94 (1.63)	6.02±0.97 (2.80)	2.11±0.15 (3.58)
脾 臓	22.46±2.29 (0.71)	4.29±0.06 (2.00)	2.19±0.07 (3.71)
膵 臓	29.86±4.60 (0.91)	5.02±0.84 (2.33)	1.62±0.07 (2.75)
白色脂肪	22.06±3.96 (0.70)	21.54±4.05 (10.02)	2.29±0.18 (3.88)
筋 肉	9.15±0.70 (0.29)	1.73±0.46 (0.80)	0.54±0.04 (0.92)
骨 髄	15.42±2.46 (0.49)	5.90±3.62 (2.74)	1.52±0.19 (2.58)
精 巢	3.82±0.30 (0.12)	1.96±0.44 (0.91)	0.44±0.04 (0.75)

## (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

[参考：ラット]

血漿中、大脳、小脳における投与15分後の濃度は $31.69 \pm 8.33$ 、 $8.04 \pm 0.05$ 、 $6.20 \pm 0.58$  ng eq./g or mL、投与2時間後では $2.15 \pm 0.14$ 、 $5.06 \pm 0.23$ 、 $1.33 \pm 0.21$  ng eq./g or mLであった<sup>19)</sup>。

## (2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

妊娠18日目のラットに<sup>3</sup>H-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 $38.21 \pm 1.43$ 、胎仔濃度は $13.25 \pm 2.25$  ng eq/g or mLで胎仔への移行がみられた<sup>20)</sup>。

## (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

授乳ラットに<sup>3</sup>H-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<sup>21)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン水溶液100  $\mu$  g/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 $15.42 \pm 2.46$  ng eq/g or mLであった<sup>19)</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

該当資料なし

[参考：ラット、ウサギ]

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<sup>18,21)</sup>。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ブプレノルフィン<sup>3</sup>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*）<sup>22)</sup>。

## (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（ラット、ウサギ、ヒト）

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<sup>23)</sup>。

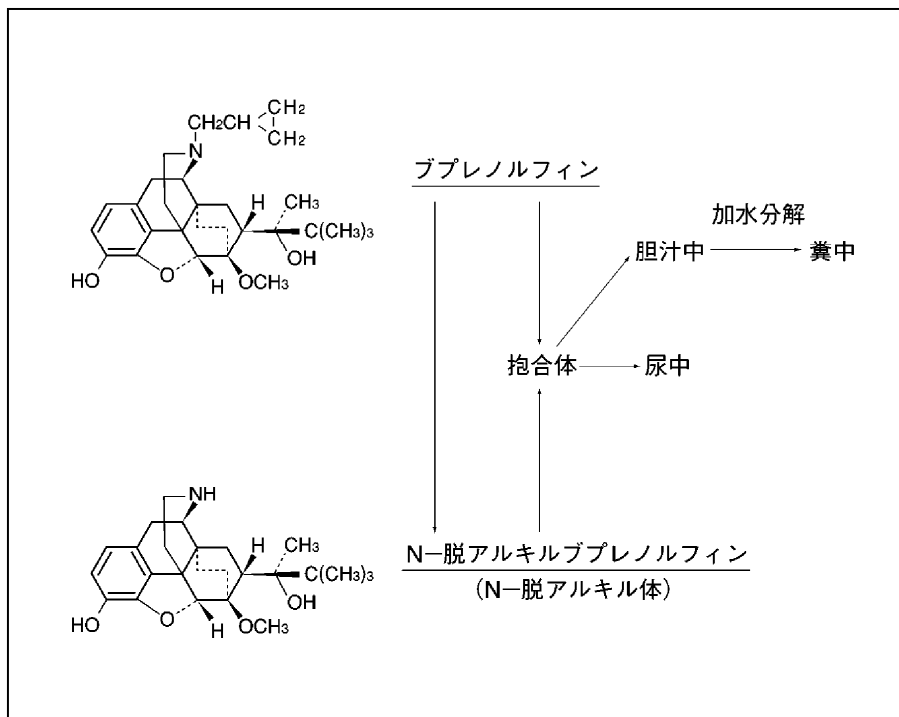


図5 ブプレノルフィンの代謝経路

表11 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 (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。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

表12 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> (95%信頼限界) 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(0.11-0.28)	0.0085(0.005-0.014)
ブラジキニン誘発 後肢屈曲反射法	ラット	筋肉内	0.83(0.64-1.1)	0.015(0.008-0.027)
熱板法	マウス	皮下	1.1(0.71-1.6)	0.11(0.063-0.18)
ダマール・ スミス法	マウス	皮下	0.91(0.61-1.4)	0.020(0.013-0.030)
	ラット	筋肉内	1.1(0.92-1.2)	0.053(0.029-0.099)
ランドル・セリット法 炎症足 正常足	ラット	皮下	1.1(0.70-1.8)	0.014(0.008-0.026)
			1.1(0.70-1.8)	0.019(0.011-0.034)
ハフナー法	マウス	皮下	0.63(0.50-0.79)	0.17(0.058-0.49)

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位

腎、胆汁

## (2) 排泄率（健康成人）

健康成人にブプレノルフィン2 $\mu$ g/kgを投与（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>17)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィン水溶液を100 $\mu$ g/kg単回直腸内投与し、放射能の尿・糞中排泄率について検討した結果、投与後72時間までに尿中へ9.4%、糞中へ80.7%が排出された。また、ラットに<sup>3</sup>H-ブプレノルフィンを20 $\mu$ g/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<sup>19, 26)</sup>。

## 7. 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。

## (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>27)</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、中枢性鎮痛剤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>28)</sup>ので、投与禁忌とした。

(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、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、呼吸抑制作用があり、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>29)</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（「10. 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>30)</sup>ので、投与禁忌とした。

(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る。

## 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>28)</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<sup>®</sup>は、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁中（糞中排泄率約70%<sup>17)</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<sup>®</sup>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、胆管内圧上昇作用が報告されている<sup>33)</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<sup>®</sup>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（「9. 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<sup>®</sup>は、主に肝臓で代謝され、尿中及び胆汁（糞中排泄率約70%）<sup>17)</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には、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

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

表9 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。
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) 重大な副作用と初期症状

## (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）

レペタン投与により呼吸抑制、呼吸困難が報告されている。レペタン注投与薬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drowsy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50mmHg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®）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。
- ・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**（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。

（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）

レペタン坐剤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る。この症例においては、昇圧剤投与により本症状は消失した。

- 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。

（解説）

レペタン坐剤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レペタンの長期使用により、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）

レペタン注で肺水腫が報告された。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されている<sup>32)</sup>。

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。

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。

## 2) その他の副作用

表13 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 <sup>注)</sup>	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。

## (2) 項目別副作用出現頻度及び臨床検査値異常一覧

表14 項目別の副作用発現頻度一覧表

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 ( % )		
1. 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)
2. 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)
3. 自律神経系障害			
発 汗	12 (2.23)	—	12 (0.30)
冷 汗	—	3 (0.09)	3 (0.07)
4. 視 覚 障 害			
羞 明 感	1 (0.19)	—	1 (0.02)
視 力 障 害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
5. 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
<b>6. 精 神 障 害</b>			
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)
<b>7. 消 化 管 障 害</b>			
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)
<b>8. 肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害</b>			
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)
<b>9. 代 謝 栄 養 障 害</b>			
電 解 質 異 常	—	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>10. 心 ・ 血 管 障 害</b>			
血 圧 上 昇	3 (0.56)	—	3 (0.07)
血 圧 低 下	3 (0.56)	2 (0.06)	5 (0.12)
<b>11. 心 拍 数 ・ 心 リ ズ ム 障 害</b>			
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)
<b>12. 血 管 (心 臓 外) 障 害</b>			
皮 膚 潮 紅	1 (0.19)	—	1 (0.02)

時 期	承 認 時	市販後調査の累計	合 計
13. 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)
14. 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)
15. 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(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。

### (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

基礎疾患別副作用出現率

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

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌なのであらかじめ十分な問診を行うこと。

## 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。

## 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) 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。

- ・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、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」の項参照

## 15. その他の注意

該当しない

## 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>34)</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>35)</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>36)</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>35)</sup>。また、マウスにおいてストラウブの挙尾反応<sup>37)</sup>及びモルモットにおいて鎮咳作用<sup>38)</sup>も認められた。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<sup>38)</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>35)</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>33)</sup>。

#### ②呼吸器及び循環器系に対する作用<sup>33)</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>35)</sup>。
- ・ラットにおいて胃液分泌抑制作用を示したが<sup>35)</sup>、ウサギの胆汁分泌量には影響を及ぼさなかった<sup>33)</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>33)</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が、ペンタゾシンは10mg/kg (i.v.) 以上の用量で膀胱内圧を上昇させた<sup>33)</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>35)</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>35)</sup>。

#### ④末梢神経に対する作用<sup>35)</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>35)</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>33)</sup>。

#### ⑥血液に及ぼす影響<sup>39)</sup>

凝固系では、経時的トロンビン時間、プロトロ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にすぎなかった。

#### ⑦その他の作用<sup>33)</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17 LD<sub>50</sub> (mg/kg) <sup>40~42)</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

表18 反復投与毒性試験<sup>40, 43~45)</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
最小 中毒量	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：0.5~4 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	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。			

表19 反復投与毒性試験<sup>46)</sup>—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
最小中毒量	局所 (投与部位) : 1mg/kg/day以上 全身 : 0.2mg/kg/day
最大無影響量	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。

表20 反復投与毒性試験<sup>47, 48)</sup>

動物種	ラット (Wistar系)	ヒ ヒ
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
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>30, 49)</sup>

ラット及びウサギを用いて、一連の生殖過程に及ぼす影響を検討した。その結果、母獣の分娩、哺育行動及び出生児の生後発育に変化が認められたが、雌雄の生殖能力は良好であり、催奇形性は認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

① 溶血性試験<sup>50)</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。

② 局所刺激性試験<sup>46, 51)</sup>

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。直腸粘膜刺激性はアスピリン坐剤よりも弱いものであった。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。

③ 抗原性試験<sup>52)</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・デーラー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。

④ 変異原性試験<sup>53)</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。

## 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

規制区分：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。

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。

習慣性医薬品

注意—習慣性あり。

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<sup>®</sup>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る。

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

レペタン坐剤 0.2mg：50個

レペタン坐剤 0.4mg：50個

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レペタン注0.2mg・0.3mg

同 効 薬：モルヒネ坐剤

### 7. 国際誕生年月日

1977年10月3日（英国での注射剤の承認年月日）

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

平成2年（1990年）3月30日 承認

レペタン坐剤0.2mg：20200AMZ00648000

レペタン坐剤0.4mg：20200AMZ00649000

### 9. 薬価基準収載年月日

平成2年（1990年）5月25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

該当しない

### 11. 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

内容：承認事項に変更なし

12. 再審査期間

1990年3月30日～1996年3月29日（終了）

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。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

レペタン坐剤0.2mg：1149703J1020

レペタン坐剤0.4mg：1149703J2027

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. : 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) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ, 148(8), 553-564, 1989
- 4) 檀健二郎ほか：医学のあゆみ, 148(6), 435-446, 1989
- 5) ブプレノルフィン坐剤研究会：薬理と治療, 16(11), 4623-4638, 1988
- 6) 太城力良ほか：麻酔, 38(2), 182-189, 1989
- 7) 編集／世界保健機関：がんの痛みからの解放－WHO方式がん疼痛治療法－第2版, P15-33金原出版, 1996
- 8) 檀健二郎ほか：薬理と治療, 16(11), 4639-4650, 1988
- 9) 岡田和夫ほか：薬理と治療, 16(11), 4607-4621, 1988
- 10) 佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ, 148(4), 285-294, 1989
- 11) 花岡一雄ほか：臨床麻酔, 12(12), 1643-1644, 1988
- 12) 田口鐵男ほか：薬理と治療, 16(11), 4595-4606, 1988
- 13) 桧山隆司ほか：日本薬理学会誌, 79, 147-162, 1982
- 14) Bullingham, R. E. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 13, 665-673, 1982
- 15) 筒井正博：Pain Clinic, 10, S20-S28, 1988
- 16) 小富正昭ほか：社内資料, 1989
- 17) Heel, R. C. et al. : Drugs, 17, 81-110, 1979
- 18) Brewster, D. et al. : J. Pharm. Pharmacol., 33, 500-506, 1981
- 19) 江角凱夫ほか：医薬品研究, 20(3), 644-651, 1989
- 20) 江角凱夫ほか：医薬品研究, 20(3), 652-660, 1989
- 21) Brewster, D. : 社内資料, 1979
- 22) Kobayashi, K. et al. : Drug Metab. Dispos. 26, 818-821, 1998
- 23) 宮本剛八郎ほか：社内資料, 1987
- 24) Reckitt & Colman : 社内資料, 1979
- 25) 筒井正博ほか：社内資料, 1981
- 26) 沼田弘明ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 347-357, 1981
- 27) Peduto, V. A. et al. : Anest. Rianim., 29, 241-244, 1988
- 28) グッドマン・ギルマン薬理書第8版, 591-597, 1992
- 29) グッドマン・ギルマン薬理書第8版, 598-600, 1992
- 30) 森規子ほか：医薬品研究, 13(2), 509-531, 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) 新谷成之ほか：日薬理誌, 79, 173-191, 1982
- 34) 高田孝二ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 323-335, 1981
- 35) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 279-321, 1981
- 36) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報, 7(3), 337-346, 1981
- 37) Reckitt & Colman : 社内資料, 1976
- 38) Cowan, A. et al. : Br. J. Pharmacol., 60, 547-554, 1977
- 39) 谷本義文：社内資料, 1980
- 40) 新保幸太郎ほか：医薬品研究, 13(2), 486-508, 1982
- 41) Leuschner, F. et al. : 社内資料, 1979
- 42) Leuschner, F. et al. : 社内資料, 1979
- 43) Dawes, R.L.F. et al. : 社内資料, 1972
- 44) Neumann, W. : 社内資料, 1979
- 45) Dawes, R.L.F. et al. : 社内資料, 1972
- 46) 山崎寛治ほか：基礎と臨床, 22(14), 4551-4574, 1988

- 47) Ginocchio, A.V. : 社内資料, 1974
- 48) Fox, T. : 社内資料, 1974
- 49) 森 規子ほか : 医薬品研究, 13(2), 532-544, 1982
- 50) 大川直士 : 社内資料, 1981
- 51) 山根重孝ほか : 社内資料, 1988
- 52) 平井嘉勝ほか : 社内資料, 1981
- 53) 石井清士ほか : 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  
該当しない

## XIII. 備考

---

1. その他の関連資料  
該当資料なし

## 版数表示

レペタン坐剤 インタビューフォーム

---

2003年 7月	1-0	(新様式第1版)
2005年 7月	2-0	(改訂第2版)
2007年 12月	3-0	(改訂第3版)
2009年 3月	4-0	(改訂第4版)
2009年 10月	5-0	(改訂第5版)