

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

長時間作用性局所麻酔剤
ポプスカイン®0.5%注
50mg/10mL・シリンジ 50mg/10mL
POPSCAINE®0.5% inj.
50mg/10mL・syringe 50mg/10mL
レボブピバカイン塩酸塩注射剤
Levobupivacaine Hydrochloride

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品
規格・含量	ポプスカイン 0.5%注：1mL 中、レボブピバカイン塩酸塩 5.63mg（レボブピバカインとして 5.0mg）（0.5%）を含有する。
一般名	和名：レボブピバカイン塩酸塩（JAN） 洋名：Levobupivacaine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2011年04月22日 薬価基準収載年月日：2011年07月19日 発売年月日：2011年09月07日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/

本IFは2019年10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は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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 A4 判、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
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
1. 販売名	1
2. 一般名	1
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	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	2
3. 有効成分の確認試験法	2
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	3
3. 注射剤の調製法	3
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	3
5. 製剤の各種条件下における安定性	4
6. 溶解後の安定性	4
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4
8. 生物学的試験法	4
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	4
10. 製剤中の有効成分の定量法	4
11. 力価	4
12. 混入する可能性のある夾雑物	4
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	4
14. その他	5
V. 治療に関する項目	5
1. 効能又は効果	5
2. 用法及び用量	5
3. 臨床成績	5
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学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	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	15
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	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法及び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	17
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	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上の注意	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	26
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	31
6. 包装	32
7. 容器の材質	32
8. 同一成分・同効薬	32
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	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	33
XI. 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	35
XII. 参考資料	35
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	36
XIII. 備考	37
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ポプスカイン注の有効成分であるレボブピバカインは、英国の Chiroscience 社（現 UCB 社）が開発したアミド型の長時間作用性局所麻酔剤である。

ブピバカインは、ピペコロキシリジド骨格を有し、エナンチオマー（光学異性体）が存在する。S（-）-エナンチオマーがレボブピバカイン、R（+）-エナンチオマーがデクスブピバカインである。ポプスカイン注は、S（-）-エナンチオマーであるレボブピバカインのみからなる製剤で、ブピバカインは2つのエナンチオマーの比率が 50 : 50 のラセミ体である。

2つのエナンチオマーは共に活性を示すが、レボブピバカインはデクスブピバカインよりも活性が高く、心血管系への作用が低いとされるデータが示されていたことから^{1,2)}、海外においてレボブピバカインの開発が行われることとなった。レボブピバカインは、ブピバカインよりも血管内誤投与時^{3,5)}の心血管系への作用を軽減し、ブピバカインと同等の効果を示す局所麻酔剤として欧米を中心に開発された。米国では 1999 年 8 月に承認が取得され、欧州では、1998 年 12 月にスウェーデンにおいて承認が取得され、その後、2010 年 2 月現在、米国及び欧州諸国を含む 66 カ国で承認されている。

本邦においては、丸石製薬株式会社が開発・販売権を取得し、開発を行った。本剤の有効性が確認されたことから 2008 年 4 月に術後鎮痛（0.25%製剤）及び硬膜外麻酔（0.75%製剤）の効能・効果を取得した。

また、本剤の伝達麻酔については、海外において伝達麻酔の効能・効果を取得し、臨床使用されていること、国内においては類薬であるブピバカイン、ロピバカインが伝達麻酔の効能・効果を取得し、手術時の神経ブロック等に汎用されていることから、伝達麻酔の開発を行い、臨床供給する必要があると考え、第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたことから 2011 年 4 月に承認され、伝達麻酔^{*}の効能・効果を取得した。

※伝達麻酔の効能・効果をもつ製剤としては、0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL 及び 0.5%注 50mg/10mL・シリンジ 50mg/10mL がある。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

・S（-）-エナンチオマーであるレボブピバカインのみからなるアミド型の長時間作用性局所麻酔剤である。使いやすいポリプロピレン製で、調製が簡便で清潔な滅菌済みのプレフィルドシリンジ（ポプスカイン[®]0.5%注 シリンジ 50mg/10mL）がある⁶⁾。

【伝達麻酔における特徴】

・伝達麻酔において知覚神経遮断作用、運動神経遮断作用に優れた効果を認めた。

・国内における硬膜外麻酔及び術後鎮痛（持続硬膜外投与）の試験では、安全性評価対象症例 190 例中 119 例 207 件の副作用が認められた。主な副作用は血圧低下 86 例（45.3%）、嘔吐 32 例（16.8%）であった。（承認時）

また、国内における伝達麻酔の試験では、安全性評価対象症例 189 例中 15 例 19 件の副作用が認められた。主な副作用は嘔吐 6 例（3.2%）であった。（効能追加承認時）

製造販売後における伝達麻酔での使用成績調査（ポプスカイン 0.25%注及び 0.5%注の合計）では、安全性解析対象症例 632 例中 66 例 71 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 52 例（8.2%）であった。（再審査終了時）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名 ポプスカイン[®]0.5%注 50mg/10mL
ポプスカイン[®]0.5%注 シリンジ 50mg/10mL

(2)洋 名 POPSCAINE[®]0.5%inj. 50mg/10mL
POPSCAINE[®]0.5%inj. syringe 50mg/10mL

(3)名称の由来 "Postoperative"（術後）"Pain"（疼痛）"Service"（サービス）の頭文字と Levobupivacaine の末尾を組み合わせ、「術後疼痛にサービスするレボブピバカイン」の意味の造語を名称とした。

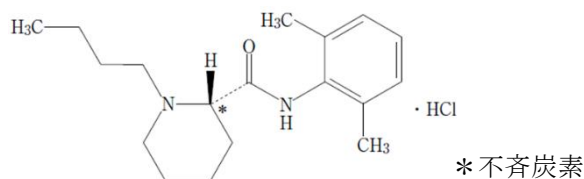
2. 一般名

(1)和名（命名法）レボブピバカイン塩酸塩（JAN）、レボブピバカイン（INN）

(2)洋名（命名法）Levobupivacaine Hydrochloride（JAN）、levobupivacaine（INN）

(3) ステム -caine (アミド型局所麻酔薬)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₈N₂O · HCl

分子量：324.89

5. 化学名 (命名法)

(2*S*)-1-ブチル-*N*-(2,6-ジメチルフェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド一塩酸塩

(2*S*)-1-Butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MR8A2

7. CAS 登録番号

27262-48-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 258°C

(5) 酸塩基解離定数

pK_a：8.09

(6) 分配係数

分配係数 (オレイルアルコール/水)：1,624

(7) その他の主な示性値

旋光度 [α]_D²⁰：-12.3°

(レボブピバカイン塩酸塩の 0.5W/V%メタノール溶液の 20°Cにおける重水素化ナトリウム線で測定)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レボブピバカイン塩酸塩の長期保存試験 (25°C/60%RH) で 24 カ月、加速試験 (40°C/75%RH) で 6 カ月保存した後の残存率を下表に示す。残存率はいずれも 98%以上であり、安定であった。

原薬の安定性

保存条件	保存期間	残存率 (%)
長期保存試験 (25°C/60%RH)	24カ月	99.6~100.9
加速試験 (40°C/75%RH)	6カ月	99.8~100.5

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法 液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

ポブスカイン 0.5%注 50mg/10mL

区別：水溶性注射剤、無色澄明の液

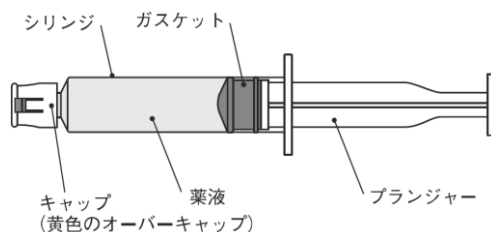
外観：ポリエチレンアンプル（1 アンプル 10mL 中、レボブピバカインとして 50mg 含有する）

性状：無色澄明の液

ポブスカイン 0.5%注シリンジ 50mg/10mL

区別：水溶性注射剤、無色澄明の液

外観：プレフィルドシリンジ（1 シリンジ 10mL 中、レボブピバカインとして 50mg 含有する）



性状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

ポブスカイン 0.5%注 50mg/10mL

pH：4.0～6.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

ポブスカイン 0.5%注シリンジ 50mg/10mL

pH：3.5～5.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ポブスカイン 0.5%注：1mL 中、レボブピバカイン塩酸塩 5.63mg（レボブピバカインとして 5.0mg）（0.5%）を含有する。

(2) 添加物

1mL 中 塩化ナトリウム 9.0mg 及び pH 調整剤

(3) 電解質の濃度

塩化ナトリウム 154mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当なし

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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

ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C/40%RH	24カ月	ポリエチレン容器	24カ月間安定であった。
加速試験	40°C/25%RH以	6カ月		6カ月間安定であった。
苛酷試験	曝光*	51日	ポリエチレン容器	51日まで安定であった。

*ICH ガイドライン Q1B に従い、総照度として 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上の光に曝した。

ポプスカイン 0.5%注 シリンジ 50mg/10mL

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C/40%RH	36カ月	ポリプロピレン容器 /ブリスター包装	36カ月間安定であった。
加速試験	40°C/25%RH以	6カ月		6カ月間安定であった。
苛酷試験	50°C/25%RH	3カ月		3カ月間安定であった。
	50°C/75%RH	3カ月		3カ月間安定であった。
	5°C	3カ月	3カ月間安定であった。	
	曝光*	51日	ポリプロピレン容器	51日まで安定であった。

*ICH ガイドライン Q1B に従い、総照度として 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上の光に曝した。

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）

「X III.その他の関連資料」の項参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

定性反応（第2級アミン）、紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

R(+)-体ブピバカイン：

(2*R*)-1-Butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl) piperidine-2-carboxamide monohydrochloride (IUPAC)

類縁物質：2,6-ジメチルアニリン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL

アンプル：ポリエチレン

ポプスカイン 0.5%注 シリンジ 50mg/10mL

シリンジ本体：ポリプロピレン

キャップ（黄色のオーバーキャップ）：ポリプロピレン

ガasket：ブチルゴム
 ストッパ：ポリプロピレン
 プランジャー：ポリプロピレン

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

伝達麻酔

【効能・効果に関連する使用上の注意】

子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと（「VIII10.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。

(解説)

子宮頸管傍ブロックは一般に意図せぬ血管内注入、胎児の徐脈などの発生が多いとされている。また、海外では本剤の子宮頸管傍ブロックでの使用は禁忌となっている。子宮頸管傍ブロックには本剤を使用しないこと。

2. 用法及び用量

通常、成人に1回30 mL（レボブピバカインとして150 mg）までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。複数の神経ブロックを必要とする場合でも、総量として30 mL（レボブピバカインとして150 mg）を超えないこと。

なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤に血管収縮剤（アドレナリン）を添加しても、作用持続時間の延長は認められない（「V3.臨床成績」の項参照）。

(解説)

局所麻酔剤の作用持続時間の延長を目的に、血管収縮剤を添加することが一般的に知られているが、外国で実施された試験結果において、本剤に血管収縮剤を添加しても作用時間の延長は認められなかった⁷⁾。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

フェーズ	試験	目的	試験デザイン	対象	主要評価項目	実施国
伝達麻酔第II相	伝達麻酔（腕神経叢ブロック）第II相用量設定試験①	伝達麻酔（腕神経叢ブロック）時の用量反応性及び薬物動態	非盲検	上肢手術患者（63例）	治験薬投与完了後9時間までの腕の各神経支配領域ごとの痛覚消失効果を示す症例の割合	日本
	伝達麻酔（腕神経叢ブロック）第II相用量設定試験②	伝達麻酔（腕神経叢ブロック）時の用量反応性	非盲検無作為化	上肢手術患者（68例）	知覚神経遮断における痛覚消失効果の作用持続時間	日本
伝達麻酔第III相	伝達麻酔（腕神経叢ブロック）第III相比較試験	伝達麻酔（腕神経叢ブロック）時の有効性・安全性及び薬物動態	二重盲検無作為化	上肢手術患者（75例）	知覚神経遮断における作用持続時間	英国
	伝達麻酔	伝達麻酔（腕	二重盲検	上肢手術患者	知覚神経遮断におけ	日本

	(腕神経叢ブロック) 第Ⅲ相比較試験	神経叢ブロック) 時の有効性・安全性	無作為化	(61 例)	る痛覚消失効果の平均作用持続時間	
	伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) 第Ⅲ相一般試験	伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) 時の有効性・安全性	非盲検	上肢手術患者 (24 例)	知覚神経遮断における痛覚消失効果の平均作用持続時間	日本
	伝達麻酔 (指神経ブロック) 第Ⅲ相一般試験	伝達麻酔 (指神経ブロック) 時の有効性・安全性	非盲検	指部手術患者 (9 例)	知覚神経遮断における痛覚消失効果の作用持続時間	日本
	伝達麻酔 (下肢末梢神経ブロック) 第Ⅲ相一般試験	伝達麻酔 (下肢末梢神経ブロック) 時の有効性・安全性	非盲検	下肢手術患者 (20 例)	施行された下肢末梢神経ブロックに関して評価すべきすべての神経支配領域において痛覚消失効果が認められた症例の割合	日本

(2) 臨床効果

①伝達麻酔

(1) 伝達麻酔(腋窩部腕神経叢ブロック)による上肢手術患者を対象に、ポプスカイン 0.25% 40mL (100mg) の知覚神経遮断効果について、ブピバカイン 0.25% 40mL (100mg) を対照薬として臨床試験を実施した⁸⁾。その結果、主要評価項目である PPS での知覚神経遮断における痛覚消失効果の平均作用持続時間 (平均値±標準偏差) ※は、本剤群 8.9±1.5 時間、ブピバカイン群 8.4±1.8 時間であり、本剤群のブピバカイン群に対する非劣性が検証された (片側 p=0.0014、Δ 上乘せによる 2 標本 t 検定、Δ=1 時間)。両群間の差とその 95%信頼区間は 0.42 時間 [-0.49,1.33] であった。

また、各神経支配領域での痛覚消失効果の作用発現時間及び作用持続時間は、全ての神経支配領域においてポプスカイン群とブピバカイン群の両群間に統計学的に有意な差はなく、効果発現率も各神経支配領域及び各測定時期において、両群ともほぼ同様の効果発現率を示した。

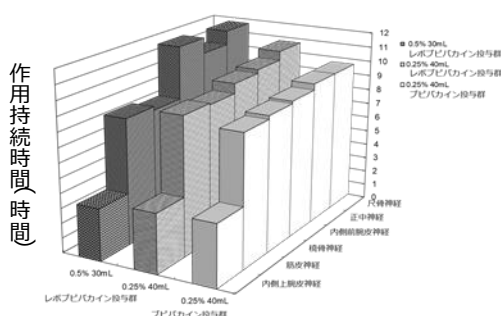
部分及び完全運動神経遮断効果の作用発現時間及び作用持続時間についても、両群間に統計学的に有意な差はなく、効果発現率も各神経支配領域及び各測定時期において、両群ともほぼ同様の効果発現率を示した。

伝達麻酔(腋窩部腕神経叢ブロック)による上肢手術患者を対象にポプスカイン 0.5% 30mL (150mg) を投与し、その知覚神経遮断効果を評価する臨床試験を実施した⁹⁾。その結果、主要評価項目である FAS での知覚神経遮断における痛覚消失効果の平均作用持続時間 (平均値±標準偏差) ※は 9.1±2.9 時間であり、95%信頼区間は [7.86,10.31] であった。

また、各神経支配領域における痛覚消失効果の作用発現時間の平均値は 27.0~42.6 分であり、作用持続時間の平均値は 3.5~11.8 時間であった。効果発現率は、内側上腕皮神経以外の神経支配領域では投与終了後 30~60 分で 80%以上を示したのに対し、内側上腕皮神経では他の神経支配領域と比較して低い効果発現率を示した。

部分運動神経遮断効果の作用発現時間の平均値は 12.6~26.4 分、作用持続時間の平均値は 9.8~12.0 時間で、効果発現率は、橈骨神経以外の神経支配領域では、投与終了後 30~60 分で 100%を示し、少なくとも投与終了後 6 時間まで 100%を示したのに対し、橈骨神経では他の神経支配領域と比較してやや低い効果発現率を示した。完全運動神経遮断効果の作用発現時間の平均値は 36.0~88.2 分、作用持続時間の平均値は 4.9~9.3 時間で、効果発現率は、正中神経及び尺骨神経では投与終了後 40~60 分で 60%以上を示し、少なくとも投与終了後 2~8 時間は 90%以上を示したが、橈骨神経及び筋皮神経ではほとんどの測定時期で正中神経及び尺骨神経よりも低い効果発現率を示した。

知覚神経遮断における痛覚消失効果の作用持続時間



※橈骨、正中、尺骨、筋皮、内側前腕皮及び内側上腕皮の6つの各神経支配領域での作用持続時間の平均値

- (2) 伝達麻酔（指神経ブロック）による指部手術患者9例を対象に、ポプスカイン0.25%注4mL（10mg）の知覚神経遮断効果及び手術施行に対する評価について臨床試験を実施した結果¹⁰、主要評価項目である知覚神経遮断における痛覚消失効果の作用持続時間は 9.5 ± 2.0 時間であった。知覚神経遮断における痛覚消失効果の作用発現時間は 12 ± 7.8 分であり、効果発現率は、投与後20分～7時間は80%以上を示し、そのうち投与後30分～5時間は100%を示した。
- (3) 伝達麻酔（下肢末梢神経ブロック）と全身麻酔の併用による下肢手術患者20例を対象に、ポプスカイン0.25%注を用いた下肢末梢神経ブロック（大腿神経ブロック、大腰筋筋溝ブロック、坐骨神経ブロック）の単一又は複数併用施行時の知覚神経遮断効果について臨床試験を実施した¹¹。ポプスカイン0.25%注の投与量は1神経ブロック当たり40mL（100mg）、総量60mL（150mg）を上限とした。その結果、すべての症例で大腿神経ブロックと坐骨神経ブロックの併用であり、大腰筋筋溝ブロックは施行されなかったことから、主要評価項目である「施行された下肢末梢神経ブロックに関して評価すべきすべての神経支配領域において痛覚消失効果が認められた症例の割合」の算出対象となる神経支配領域は大腿神経、伏在神経、総腓骨神経及び脛骨神経の4つとなり、4つすべてにおいて痛覚消失効果が認められた症例の割合は、投与後40分で85.0%に達し、その後、投与後3時間で92.9%、4時間で89.5%、6時間で80.0%、8時間及び10時間で75.0%であった。なお、平均手術時間は 1.6 ± 0.6 時間であり、全身麻酔からの覚醒確認時には95.0%の症例に痛覚消失効果が認められた。大腿神経、伏在神経、総腓骨神経及び脛骨神経のそれぞれにおける痛覚消失効果の発現率は、いずれの神経支配領域においても投与後30分で95%以上となり、大腿神経では投与後4時間まで90%以上、伏在神経では投与後10時間まで90%以上、総腓骨神経では投与後10時間まで100.0%、脛骨神経では投与後10時間まで95%以上を示した。痛覚消失効果の発現時期・消失時期をそれぞれ、評価すべきすべての神経支配領域において痛覚消失効果が認められた時点、4つの神経支配領域のうち1つでも痛覚消失効果が認められなくなった時点として算出した結果、発現時期は 40.2 ± 49.8 分、消失時期は 9.6 ± 4.7 時間であった。各神経支配領域における痛覚消失効果の発現時期は、大腿神経で 15.6 ± 7.8 分、伏在神経で 16.2 ± 9.6 分、総腓骨神経で 21.6 ± 37.8 分、脛骨神経で 23.4 ± 37.8 分であり、消失時期は、大腿神経で 13.2 ± 7.9 時間、伏在神経で 13.4 ± 7.8 時間、総腓骨神経で 16.3 ± 9.0 時間、脛骨神経で 16.6 ± 9.3 時間であった。

<知覚神経遮断効果判定基準（pin-prick法）>

1. 効果なし：治験薬投与前と変化なし、
 2. 痛覚鈍麻：痛みを感じるが投与前ほどではない、
 3. 痛覚消失（analgesia）：触覚はあるが痛みは感じない、
 4. 感覚消失（anesthesia）：触覚も痛みも感じない
- ・痛覚消失効果とは知覚神経遮断効果判定基準における「3. 痛覚消失」あるいは「4. 感覚消失」である状態を示すものである
 - ・感覚消失効果とは知覚神経遮断効果判定基準における「4. 感覚消失」である状態を示すものである

<運動神経遮断効果判定基準>

- ①橈骨神経（手関節を背屈させる能力）：1. 運動神経遮断なし（通常の力で手関節の背

- 屈ができる)、2. 部分運動神経遮断あり(手関節の背屈はできるが、筋力が低下している)、3. 完全運動神経遮断あり(手関節の背屈ができない)
- ②正中神経(母指と示指によって丸を作る能力) : 1. 運動神経遮断なし(通常力で丸を作ることができる)、2. 部分運動神経遮断あり(丸を作ることはできるが、筋力が低下している)、3. 完全運動神経遮断あり(丸を作ることができない)
- ③尺骨神経(指を揃えて手刀を作った状態から小指を外転させる能力) : 1. 運動神経遮断なし(通常力で小指を外転させることができる)、2. 部分運動神経遮断あり(小指を外転させることはできるが、筋力が低下している)、3. 完全運動神経遮断あり(小指を外転させることができない)
- ④筋皮神経(肘関節を屈曲させる能力) : 1. 運動神経遮断なし(普通に肘の屈曲ができる)、2. 部分運動神経遮断あり(肘の屈曲はできるが、筋力が低下している)、3. 完全運動神経遮断あり(肘の屈曲ができない)

②アドレナリンとの併用

外国人背部手術患者 117 例(各群 39 例)を対象に二重盲検下で 0.5%レボブピバカイン単独、0.5%レボブピバカイン+アドレナリン(1:400,000)又は 0.5%レボブピバカイン+アドレナリン(1:200,000)を 15~20mL 硬膜外腔に投与し麻酔効果について比較した。ITT 集団における知覚神経ブロック及び運動神経ブロックの作用持続時間は下表の通りであり、いずれにおいても 3 群間で統計学的に有意差は認められなかった。

感覚神経遮断の作用持続時間 (ITT 集団)

投与群	評価症例数	平均値 ±標準偏差 (分)	最小値 (分)	最大値 (分)	投与群比較	p値*
レボブピバカイン 単独	35	186.3±66.9	90.0	375.0	レボブピバカイン単独 vs レボブピバカイン+アドレナリン (1:200,000)	0.294
レボブピバカイン +アドレナリン (1:400,000)	36	200.3±65.5	75.0	360.0	レボブピバカイン単独 vs レボブピバカイン+アドレナリン (1:400,000)	0.365
レボブピバカイン +アドレナリン (1:200,000)	37	202.4±62.2	105.0	375.0	レボブピバカイン+アドレナリン (1:400,000) vs レボブピバカイン+アドレナリン (1:200,000)	0.890

* : ANOVA Bonferroni-Holm procedure

ITT 集団 : 治験薬が投与された全ての集団

運動神経遮断の作用持続時間 (ITT 集団)

投与群	評価 症例数	平均値 ±標準偏差 (分)	最小値 (分)	最大値 (分)	投与群比較	p値*
レボブピバカイン 単独	13	204.4±63.9	135.0	345.0	レボブピバカイン単独 vs レボブピバカイン+アドレナ リン (1 : 200,000)	0.890
レボブピバカイン +アドレナリン (1 : 400,000)	19	238.6±109.9	122.0	635.0	レボブピバカイン単独 vs レボブピバカイン+アドレナ リン (1 : 400,000)	0.323
レボブピバカイン +アドレナリン (1 : 200,000)	18	206.1±62.6	130.0	345.0	レボブピバカイン+アドレナ リン (1 : 400,000) vs レボブピバカイン+アドレナ リン (1 : 200,000)	0.353

* : ANOVA Bonferroni-Holm procedure

ITT 集団 : 治験薬が投与された全ての集団

(3) 臨床薬理試験

①皮内丘疹試験

日本人健康成人男性 (6 例) を対象に、レボブピバカイン 0.25%、0.5%、0.75%をそれぞれ 0.1mL、同一被験者の両側前腕部の手首から肘の間の各 2 カ所に単回皮内投与し、局所麻酔における有効性及び安全性を検討した。

その結果、本剤の局所麻酔効果を 50%回復時間を指標としたとき、用量依存的な持続時間の延長が得られることが確認された。また本試験で用いた用量の範囲では注射部位の変化を含め安全性に問題となる所見は認められなかった¹²⁾。

②尺骨神経ブロック試験

日本人健康成人男性 (30 例) を対象に、上腕部尺骨神経周囲にレボブピバカイン 0.25%、0.5%、0.75%を 0.5%ブピバカイン又はプラセボを対照とし各 5mL を単回皮下投与した際の有効性及び安全性を検討した。

その結果、局所麻酔効果を麻酔効果持続時間 (触覚の認識能、痛覚の認識能、運動能) 及び平均皮膚温度差増加度を指標とするとき、用量 0.5%及び 0.75%でプラセボに比べ有意な局所麻酔持続効果が確認された。また、本試験で用いられた用量の範囲では注射部位の変化、心電図所見の変化を含め、安全性に問題となる所見は認められなかった¹²⁾。

③健康成人男子における単回静脈内投与薬物動態試験

健康成人男子 18 例を対象に、レボブピバカイン 0.125%、0.25%、0.5%の 3 用量各 8mL を 1mL/分の投与速度で前腕部皮下静脈に投与し、安全性を検討した。

その結果、本剤 10mg~40mg 静脈内投与で有害事象は認められず、静脈内投与時における臨床耐用量と考えられた¹³⁾。

(4) 探索的試験

伝達麻酔

伝達麻酔 (腋窩部腕神経叢ブロック) による上肢手術を受ける予定の患者を対象に、レボブピバカイン 0.25% 30mL、40mL 又は 0.5% 30mL、40mL の 4 投与群にて有効性及び安全性をもとに推奨用量を検討した。

有効性評価の主要評価項目である「知覚神経遮断における痛覚消失効果の作用持続時間」は、容量の違い (30mL 及び 40mL) よりも濃度 (0.25%及び 0.5%) の影響を受け延長する傾向がみられたが、運動神経遮断効果については、容量及び濃度に依存した関係はみられなかった。

安全性については、用量相関的な傾向は認められなかったが、0.5% 40mL 群で他群より高い副作用発現率を示した。

以上より、臨床的有用性は本剤 0.25%、0.5%の双方とも同等であり、十分な広がりが見られる容量と使用目的に合わせた麻酔効果が得られる濃度とを選択する必要があると考えられた¹⁵⁾。

(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

V. 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 の項参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 高齢者

硬膜外麻酔についての国内第Ⅲ相臨床試験で非高齢者 (65 歳未満) 22 例及び高齢者 (65 歳以上) 8 例における「Th10 の痛覚神経遮断の作用持続時間」は、ポプスカインでそれぞれ 393.5 ± 82.18 分及び 376.4 ± 96.73 分であった。

術後鎮痛についての国内第Ⅲ相臨床試験で非高齢者 (65 歳未満) 32 例及び高齢者 (65 歳以上) 4 例における「覚醒確認後 0～21 時間までの鎮痛薬 (ペンタゾシン) の使用量」は、ポプスカインでそれぞれ $23.0 \pm 26.39\text{mg}$ 及び $3.8 \pm 7.50\text{mg}$ であった。

なお、両方の国内第Ⅲ相臨床試験で高齢者はクリアランスがやや低下し、排泄が遅れる可能性が示唆され、投与量の減量を考慮する必要があると考えられた^{13, 16)}。

② 肝機能低下患者

<参考：海外データ>

転移癌及び原発肝臓癌のために肝臓切除術を行う患者を対象とした臨床試験では、肝切除術により肝臓の大部分が除かれた患者においても、毒性に関する明らかな臨床上の徴候はみられなかった。運動神経への影響又はしびれ感を生じることなく、大部分の患者に効果的な鎮痛が認められた¹⁷⁾。

(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：使用実態下での伝達麻酔における安全性及び有効性について検討するためにポプスカイン 0.5%注で 321 例、ポプスカイン 0.25%注で 320 例を収集した。なお、本剤の有効成分及び使用方法等の特性上、これらの症例を合算した 641 例を用いて集計を行った。安全性集計対象症例 632 例中 66 例 71 件に副作用が認められた (副作用発現症例率 10.4%)。高頻度に見られた副作用は、血圧低下 31 例 (4.9%)、低血圧 21 例 (3.3%) であった。有効性集計対象症例は 574 例中 562 例で有効であり、有効率は 97.9% であった。

(調査実施期間：平成 23 年 9 月～平成 26 年 6 月)

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アミド型局所麻酔剤としてリドカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩水和物。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

神経のナトリウムチャンネルに作用し、膜を脱分極したときに起こる Na^+ の膜透過性の一過性増大を減少又は消失させることにより刺激伝導を遮断し、局所麻酔作用を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 神経細胞外活動電位に対する作用

a. ラット脊髄神経根細胞外活動電位に対する作用

ラット (SD 系、♂) の神経前根及び後根からの摘出標本 (*in vitro*) において、電気刺激により誘発させた両神経からの活動電位を、レボブピバカイン塩酸塩は $50 \mu\text{M}$ の濃度でそれぞれ約 60%及び 50%抑制した。抑制率はブピバカイン塩酸塩及び R(+)体と同等であった¹⁸⁾。

ラット脊髄神経根細胞外活動電位に対する各種局所麻酔剤の抑制効果

試験薬	前根		後根	
	抑制率 (%)	効力比	抑制率 (%)	効力比
レボブピバカイン塩酸塩	61.92±5.37	—	52.58±7.38	—
ブピバカイン塩酸塩	68.07±4.40	1.10	56.67±3.14	1.08
R(+体ブピバカイン塩酸塩	72.16±4.02	1.17	60.96±5.32	1.16

各抑制率は平均値±標準誤差を表す (n=6)

効力比は、レボブピバカイン塩酸塩による抑制率を1として算出した。

b.カエル坐骨神経ナトリウムチャンネルに対する遮断作用

レボブピバカイン塩酸塩は、摘出したカエル坐骨神経 (*in vitro*) の電気刺激誘発活動電位振幅を減少させ、50%効果濃度 (EC₅₀) は 220 μM であった。ナトリウムチャンネル・アクチベーター *veratridine* による膜の自発的脱分極に対する競合的阻害作用を示す解離定数 (K_c) は 32.4 μM であった¹⁹⁾。

レボブピバカイン塩酸塩及び R(+体)のカエル坐骨神経活動電位に対する作用

試験薬	EC ₅₀ (μM)	K _c (μM)
レボブピバカイン塩酸塩	220	32.6±6.4**
R(+体ブピバカイン塩酸塩	135	10.6±1.0
効力比	1.6	3.0

EC₅₀: 50%効果濃度 (電気刺激時の活動電位振幅を 50%抑制する濃度)

K_c: 解離定数 (*veratridine* による自発的脱分極に対する競合的阻害作用、平均±標準誤差、n=3)

効力比: レボブピバカイン塩酸塩/R(+体ブピバカイン塩酸塩として計算した。

** : p < 0.01、R(+体ブピバカイン塩酸塩と比較して有意差あり (Student's t-test)

c.ラット後根神経節細胞活動電位に対する作用

ラット (SD 系、♂) 腰椎後根神経節標本 (*in vitro*) において、50 μM の濃度でレボブピバカイン塩酸塩による遮断作用は、痛覚をつかさどる Aδ線維 (有髄線維) 及び C線維 (無髄線維) に対してブピバカイン塩酸塩、R(+体ブピバカイン塩酸塩より強く、運動機能発現時に必要となる触覚・圧覚をつかさどる Aβ線維 (有髄線維) に対しては他剤に比べその作用が弱いことが示された²⁰⁾。

ラット脊髄後根神経節細胞活動電位に対する各種局所麻酔剤 (50 μM) の抑制効果

試験薬	Aβ線維	Aδ線維	C線維	Aδ/Aβ	C/Aβ
レボブピバカイン塩酸塩	17.38	82.62	90.73	4.75	5.22
ブピバカイン塩酸塩	65.99	70.99	72.09	1.08	1.09
R(+体ブピバカイン塩酸塩	70.46	67.09	72.83	0.95	1.03

各値は抑制率 (%) 及び比を表す。

②伝達麻酔作用

SD 系雄性ラット坐骨神経周囲へレボブピバカイン塩酸塩 0.25、0.5、1.0%液 (各 0.1mL) を投与し、痛覚及び運動神経遮断作用を検討した結果、濃度依存性に痛覚神経遮断作用を示した。なお、1.0%における痛覚神経遮断作用は、ブピバカイン塩酸塩及びロピバカイン塩酸塩と比べ有意に長かった (Tukey の検定、p ≤ 0.01)。運動神経遮断作用についても、濃度依存性を示し、運動神経遮断作用持続時間及びその AUC は、0.25%ではブピバカイン塩酸塩に比べ有意に長く、1.0%ではブピバカイン塩酸塩及びロピバカイン塩酸塩と比べ有意に長かった (Tukey の検定、p ≤ 0.01)²¹⁾。

1)痛覚神経遮断作用

両側の後脚中指をピンセットで挟み、それに対する忌避反応 (侵害反応) の消失を痛覚神経遮断と定義し、

痛覚神経遮断作用の発現時間及び持続時間を算出した。

2)運動神経遮断作用

下記の基準に基づき positional placing response をスコア化し、スコア 2 以上を運動神経遮断作用有りとして定義し、作用発現時間及び持続時間ならびに AUC（時間曲線下面積；スコア・分）を算出した。

スコア 1：指を開いた状態で足を元の位置に戻す。

スコア 2：指が閉じた状態のまま、足を元の位置に戻す。

スコア 3：スコア 2 及び 4 の中間の状態。

スコア 4：足が反転したままで元の位置に戻らない。

レボブピバカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩及びロピバカイン塩酸塩の伝達麻酔作用

薬物	濃度 (%)	痛覚神経遮断作用		運動神経遮断作用		
		発現時間 (分)	持続時間 (分)	発現時間 (分)	持続時間 (分)	AUC (スコア・分)
生理食塩液	—	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
レボブピバカイン塩酸塩	0.25	3.3±1.7	87.8±20.6	2.3±1.2	100.0±14.8 ^{##}	249±39 [#]
	0.5	1.8±0.7	98.6±33.2	1.4±0.5	108.4±20.8	285±49
	1.0	2.0±0.5	180.9±42.4 ^{**、##}	2.1±0.8 ^{**}	188.3±45.3 ^{**、##}	530±133 ^{**、##}
ブピバカイン塩酸塩	0.25	4.1±2.2	90.6±24.7	3.4±2.5	93.3±26.1 [#]	248±80 [#]
	0.5	3.1±1.9	91.6±25.9	2.0±0.8	102.1±25.2	254±77
	1.0	1.6±0.7	121.3±30.7	1.1±0.4	119.9±26.7	327±90
ロピバカイン塩酸塩	0.25	3.5±1.4	66.9±23.0	3.8±1.9	62.9±24.5	160±45
	0.5	2.4±1.1	98.0±37.9	1.9±0.8	98.5±33.7	265±76
	1.0	1.5±0.5	100.8±7.0	1.4±0.5	102.8±9.3	291±20

各値は平均値±標準偏差を表す (n=8)

*p≤0.05 及び** p≤0.01：同一濃度のブピバカインと比較して有意差あり (Tukey の検定)

p≤0.05 及び## p≤0.01：同一濃度のロピバカインと比較して有意差あり (Tukey の検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

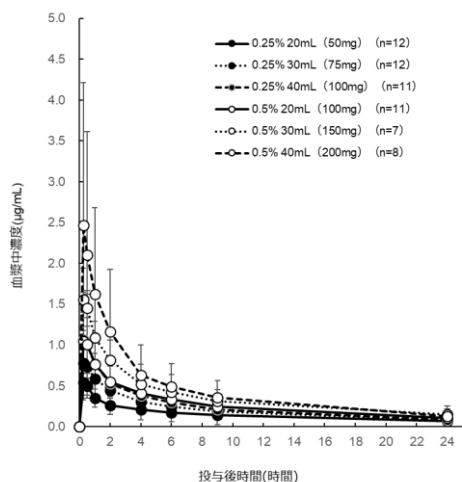
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

伝達麻酔（腕神経叢投与）

ポプスカイン 0.25% 注 20 mL (50 mg)、0.25% 30 mL (75 mg)、0.25% 40 mL (100 mg)、0.5% 20 mL (100 mg)、0.5% 30 mL (150 mg) 及び 0.5% 40 mL (200 mg) 注^{注)}を、腋窩部腕神経叢ブロックによる上肢手術を受ける患者に腋窩部神経血管鞘内へ投与した時の血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。血漿中未変化体の最高濃度到達時間 (T_{max}) は 0.33 ~ 0.39 時間で、最高濃度 (C_{max}) は 0.56 ~ 2.51 μg/mL に達し、みかけの消失半減期 (T_{1/2}) は 11.4 ~ 16.2 時間であった²³⁾。



腕神経叢投与時の血漿中濃度

腕神経叢投与時の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	Vd (L)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
0.25% 20mL (50mg) (n=12)	0.56±0.20	0.33±0.12	14.6±9.7	15.7±7.4	283±170	4.84±5.21
0.25% 30mL (75mg) (n=12)	0.79±0.30	0.38±0.23	11.4±8.2	15.2±5.8	201±86	5.93±3.17
0.25% 40mL (100mg) (n=11)	1.09±0.59	0.39±0.13	16.2±23.5	16.7±7.2	253±118	9.25±10.73
0.5% 20mL (100mg) (n=11)	1.08±0.34	0.36±0.13	12.2±4.4	14.8±4.2	264±120	7.33±2.39
0.5% 30mL (150mg) (n=7)	1.60±0.34	0.36±0.13	12.3±4.9	17.1±6.3	281±90	10.12±4.37
0.5% 40mL (200mg) ^{注)} (n=8)	2.51±1.71	0.38±0.27	12.2±9.4	19.1±7.0	314±191	12.39±6.44

平均値±標準偏差

注)本剤の承認用法・用量は、「通常、成人に1回30mL(レボブピバカインとして150mg)までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。複数の神経ブロックを必要とする場合でも、総量として30mL(レボブピバカインとして150mg)を超えないこと。」である<抜粋>。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回投与

静脈内投与

健康成人6例(20~40歳)にポプスカイン0.25%注8mL(20mg)を1mL/分の投与速度で単回静脈内に投与^{注)}した時、血漿中未変化体濃度は速やかに低下し、最高血中濃度(C_{max})は1.27 $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期(T_{1/2})は2.14時間、クリアランス(CL)は32.64L/hrであった¹³⁾。

注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。

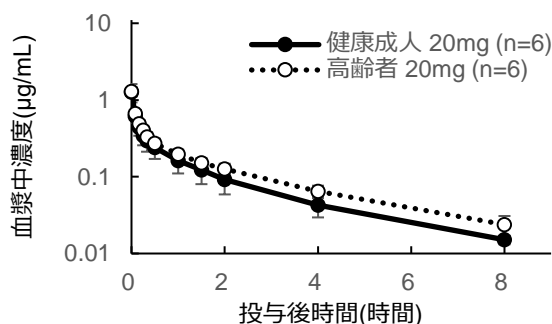
②連続投与

持続硬膜外投与：全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術後患者に、ポプスカイン0.25%注を6mL/時の投与速度で48時間持続硬膜外投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後経時的に増加し、投与終了時(投与開始48時間後)に2.93 $\mu\text{g/mL}$ の最高濃度に達した²²⁾。

③高齢者

健康成人6例(20~40歳)及び高齢者6例(71~82歳)にポプスカイン0.25%注8mL(20mg)を1mL/分の投与速度で単回静脈内に投与^{注)}した時、血漿中未変化体濃度に差は認められなかったが、高齢者では非高齢者に比べてクリアランス(CL)が低値であり、レボブピバカインの排泄が遅れる可能性が示唆された^{13, 16)}。

注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。



健康成人及び高齢者における静脈内投与時の血漿中濃度

健康成人及び高齢者における静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	Vd (L)	AUC _∞ (µg・hr/mL)
健康成人 20mg (n=6)	1.27±0.34	2.14±0.36	32.64±14.66	90.56±31.09	0.74±0.21
高齢者20mg (n=6)	1.29±0.19	2.49±0.49	22.80±2.92	73.64±12.38	0.98±0.15

平均値±標準偏差

④肝機能低下患者

<参考：海外データ>

肝臓切除術後患者（外国人）に、レボブピバカイン塩酸塩 0.1%^注 + フェンタニル又はレボブピバカイン塩酸塩 0.2%^注 を持続硬膜外投与した。なお、平均肝臓切除率は 44.1%、総投与日数は 4.79 日、レボブピバカインの総投与量は 1064.9mg、1 日当たり投与量は 226.2mg であった。

血漿中未変化体の最高濃度（C_{max}）を肝臓切除率 10～40%未満（A 群）、40～70%未満（B 群）、70%以上（C 群）の 3 群に分けて算出したところ、A 群：2.15 µg/mL、B 群：2.13 µg/mL、C 群：2.65 µg/mL であり、C_{max} と切除率の間に明らかな関連性は認められなかった¹⁷⁾。

注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。

肝臓切除術後患者における持続硬膜外投与時の薬物動態パラメータ

肝臓切除率	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (day)
10～40%未満 (n=4)	2.15±0.54	2.77±0.74 (1.19～4.25)
40～70%未満 (n=5)	2.13±0.87	
70%以上 (n=2)	2.65	

平均値±標準偏差 (最小値～最大値)

⑤腎不全患者における血漿中濃度

<参考：海外データ>

末期腎不全患者（外国人）と正常腎機能患者（外国人）に、レボブピバカイン塩酸塩 0.5% 50～60mL を腕神経叢に投与^注した時の薬物動態を検討したところ、両群間の各パラメータに有意差は認められなかった²⁴⁾。

注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。

末期腎不全患者と正常腎機能患者における腕神経叢投与時の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (µg・hr/mL)
末期腎不全患者 (n=8)	1.6 (1.0～4.0)	48 (15～370)	13 (4.2～34)
正常腎機能患者 (n=12)	1.2 (0.8～3.7)	55 (25～370)	11 (2.2～22)
p値	0.28	0.93	0.54

中央値 (最小値～最大値)

(4) 中毒域

<参考：海外データ>

健康成人（外国人）14 例に、臨床的に意義のある中枢神経系症状（舌又は口唇の刺痛又はしびれ感、複視、ふらつき感等）が発現するまで、又はレボブピバカイン塩酸塩の投与量が 150mg に達するまで静脈内投与した時の平均投与量は 56.07mg で、血漿中未変化体の最高濃度（C_{max}）は 2.62 µg/mL であった²⁵⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。

- (5) 食事・併用薬の影響
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。
- (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
<参考：イヌ>
イヌに ^{14}C -レボブピバカイン塩酸塩 1mg/kg を硬膜外単回投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 0.58 時間で最高濃度 (C_{\max}) に達し、約 6.3 時間及び約 100 時間の半減期で 2 相性に消失した²⁶⁾。
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
<参考：ラット>
ラットに ^{14}C -レボブピバカイン塩酸塩 1mg/kg を単回皮下及び単回静脈内投与した時の吸収率を $\text{AUC}_{0-\infty}$ より算出すると 99.4%となり、大部分が血漿中に吸収されることが示唆された²⁷⁾。
- (4) 消失速度定数
①硬膜外単回投与
ポプスカイン 0.75%注 10mL (75mg)、0.75% 15mL (112.5mg) 及び 0.75% 20mL (150mg) を、硬膜外麻酔により下腹部あるいは下肢手術を受ける患者の硬膜外腔へ投与した時、9.7～16.2 時間のみかけの消失半減期 ($T_{1/2}$) で血漿から消失した¹⁴⁾。
②静脈内投与
健康成人 6 例 (20～40 歳) にポプスカイン 0.25%注 8mL (20mg) を 1mL / 分の投与速度で単回静脈内に投与^{注)}した時の消失半減期 ($T_{1/2}$) は 2.14 時間であった¹³⁾。
注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。
- (5) クリアランス
静脈内投与
健康成人 6 例 (20～40 歳) にポプスカイン 0.25%注 8mL (20mg) を 1mL / 分の投与速度で単回静脈内に投与^{注)}した時のクリアランス (CL) は 32.64L/hr であった¹³⁾。
注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。
- (6) 分布容積
静脈内投与
健康成人 6 例 (20～40 歳) にポプスカイン 0.25%注 8mL (20mg) を 1mL / 分の投与速度で単回静脈内に投与^{注)}した時の分布容積 (Vd) は 90.56L であった¹³⁾。
注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。
- (7) 血漿蛋白結合率
<参考：海外データ (健康成人)、*in vitro* (ヒト血漿) >
健康成人 4 例 (外国人) に ^{14}C -レボブピバカイン塩酸塩 40mg を静脈内投与^{注)}した時の血漿蛋白結合率は 92.3～100.0%であった²⁸⁾。
また、ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、血漿蛋白結合率は、レボブピバカイン塩酸塩濃度 0.1 $\mu\text{g/mL}$ では 94.8%、10 $\mu\text{g/mL}$ では 74.5%と高濃度で飽和状態となり、主な結合蛋白はヒト α_1 -酸性糖蛋白であると考えられた²⁹⁾。
注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。

3. 吸収

- 該当資料なし
<参考：ラット>
ラットに ^{14}C -レボブピバカイン塩酸塩 1mg/kg を皮下及び静脈内に投与した時、吸収率は 99.4%となり、大部分が血漿中に吸収されることが示唆された²⁷⁾。

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：海外データ>

待機的帝王切開術を受ける妊婦（外国人）に、レボブピバカイン塩酸塩 150mg を硬膜外投与した時、臍帯静脈血漿中未変化体濃度は母体血漿中未変化体濃度の約 30%で、胎盤通過が認められた³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

授乳中のラットに ¹⁴C-レボブピバカイン塩酸塩を単回皮下投与した時の乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間で最高値となり、血漿中放射能濃度の 3.7 倍の値を示した。その後、乳汁中放射能濃度は、投与後 4 時間まで血漿中放射能濃度よりも高値で推移し、投与後 6 時間以降は血漿中放射能濃度に比べて速やかに低下し、乳汁中への移行性が認められた³¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C-レボブピバカイン塩酸塩 3mg/kg を脊髄くも膜下（第 4～6 腰椎間）に投与した時、投与後 5、15、30 及び 60 分のいずれの測定時点においても投与部位付近の放射能濃度が最も高く、投与部位から離れるにしたがって低下した。これらの結果から、放射能は投与局所に留まることが示され、脊髄から脳への移行性は低いことが示唆された³²⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C-レボブピバカイン塩酸塩 3mg/kg を単回皮下投与した時、放射能濃度が高い臓器・組織は、投与後 30 分では特に皮膚（投与部位）及び褐色脂肪、1 時間では皮膚（投与部位）及び褐色脂肪以外では副腎、4 時間では小腸、肝臓、大腸、腹腔内脂肪及び甲状腺であった。その後、各組織の放射能濃度は徐々に低下し、投与後 168 時間では最高放射能濃度よりも著しく減少し、全身オートラジオグラムも、臓器・組織内放射能濃度分布と同様の傾向を示した。

また、放射能の血球移行率は、投与後 0.5～168 時間で 31.2～80.6%であった³³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で代謝される。レボブピバカインは酸化的代謝を受け、その主代謝経路はジメチルフェニル基の 3 位のヒドロキシ化であり、その他ジメチルフェニル基の 4 位のヒドロキシ化、さらに複素環の脱ブチル化が行われ、さらにヒドロキシ体は抱合化を受けると考えられた^{13,22,27,34-37)}。

健康成人にポプスカイン 0.25% 注 8mL (20mg) を 1mL/分の投与速度で単回静脈内に投与^{注)}したところ、静脈内投与後の尿中主要代謝物として、デスブチル体、3-ヒドロキシ体（抱合体含む）及び 4-ヒドロキシ体（抱合体含む）が検出された¹³⁾。

なお、全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術後患者にポプスカイン 0.25% を 6mL/時の投与速度で 48 時間持続硬膜外投与した場合の結果も同様であった²²⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

CYP3A4 及び CYP1A2 で代謝を受け、CYP3A4 はデスブチル体、CYP1A2 は 3-ヒドロキシ体への代謝に関与することが示されている³⁷⁾。

(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

該当資料なし

<参考：ラット、モルモット>

ラットにレボブピバカイン塩酸塩 0.25、0.5、1.0mg を坐骨神経周囲へ投与（伝達麻酔）、あるいはモルモットにレボブピバカイン塩酸塩 0.25、0.5、1.0mg を皮内投与（浸潤麻酔）した時の局所麻酔作用を検討したところ、各代謝物の局所麻酔作用はレボブピバカインより弱く、代謝物の中で最も作用の強い 3-ヒドロキシ体の作用は、レボブピバカインのおよそ 1/3 であった³⁸⁻³⁹⁾。

(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

尿中及び糞中に排泄される²⁷⁾。

(2) 排泄率

<参考：海外データ>

健康成人（外国人）に¹⁴C レボブピバカイン塩酸塩 40mg 静脈内投与^{注)}した時、主排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間までに投与放射能の 70.6%が尿中に、24.0%が糞中に排泄され、168 時間までに 71.7%が尿中に、25.1%が糞中に排泄された²⁷⁾。

注)本剤の承認効能・効果は、「伝達麻酔」である。

(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

該当資料なし

8. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はアミド型局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

一般に、薬剤に対し過敏反応を起こしたことのある患者では、再度投与するとアナフィラキシーショック等の重篤な過敏反応を起こすことがある。レボブピバカイン塩酸塩についても、同様の過敏反応があらわれる可能性がある。

また、レボブピバカイン塩酸塩の再投与だけではなく、構造が類似している他のアミド型局所麻酔剤（リドカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩等）に対し交差反応を示すことにより過敏反応を起こす可能性も考えられる。

十分な問診等を行い、本剤の成分やアミド型局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 高齢者（「VIII 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII 9. 高齢者への投与」及び「VII 薬物動態に関する項目」の項参照）

(2) 全身状態が不良な患者 [生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。]（「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）

(3) 心刺激伝導障害のある患者 [症状を悪化させることがある。]

(4) 重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者 [中毒症状が発現しやすくなる。]

（解説）

① 高齢者は麻酔時のリスクファクターとされており、生理機能の低下から麻酔に対する忍容性が低下する可能性がある。また、国内で実施された高齢者薬物動態試験^{13,16)}において、未変化体

のクリアランスは健康成人男子と比較して低値を示した。

- ② 全身状態が不良な患者は麻酔時のリスクファクターとされており、生理機能の低下から麻酔に対する忍容性が低下する可能性がある。
- ③ 一般的に、局所麻酔剤は血中濃度が上昇するに従い、次第に循環系の抑制作用が強くなるといわれている。したがって、心刺激伝導障害のある患者では、本剤の血中濃度の上昇に伴う循環系の抑制作用により、症状が悪化するおそれがある。
- ④ レボプロピバカインは、他のアミド型局所麻酔剤と同様に、主に肝臓で代謝された後に尿中に排泄される。重篤な肝機能障害のある患者では、代謝が遅れ中毒症状を起こす可能性がある。さらに、腎機能障害に伴う低蛋白血症やアシドーシスがある場合には、血漿中の蛋白と局所麻酔剤との結合率を低下させ、遊離型の局所麻酔剤を増加させることが考えられ、中毒症状が発現しやすくなる可能性がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) まれに**ショックあるいは中毒症状**を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに**救急処置**のとれるよう、常時準備しておくこと。なお、事前の**静脈路確保**が望ましい。
- (2) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。
 - 1) 患者の**バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数等）及び全身状態の観察**を十分に行うこと。
 - 2) できるだけ**必要最小量**にとどめること。追加投与及び持続投与時には過量投与時の発現症状（「VIII.13. 過量投与」の項参照）に注意すること。
 - 3) 注射の速度は出来るだけ**遅く**すること。
 - 4) 血管の多い部位（頭部、顔面、扁桃等）に注射する場合には、**吸収が速い**ので、できるだけ少量を投与すること。
 - 5) 注射針が、**血管又はくも膜下腔**に入っていないことを確かめること。血管内へ誤投与された場合、中毒症状が発現することがあり、また、くも膜下腔へ誤投与された場合、全脊椎麻酔となることがある。（「VIII.8. 副作用」、「VIII.13. 過量投与」の項参照）
 - 6) 前投薬や術中に投与した**鎮静剤、鎮痛剤**等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は**少量**より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。
 - 7) 本剤を他のアミド型局所麻酔剤と併用する際には、**中毒症状が相加的に起こる**ことに留意して投与すること。
 - 8) 本剤を**全身麻酔剤**と併用する際には、**血圧がより低下しやすい**ので、留意して投与すること。
- (3) 注射針又はカテーテルが適切に位置していない等により、**神経障害**が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。

解説)

- (1) 硬膜外麻酔等の局所麻酔では、過敏反応、神経遮断等に起因するショックや血管内誤投与に伴う中毒症状を起こす可能性がある。これらの危険を予測し回避するために、本剤の投与に際しては、十分な問診を行い患者の全身状態を把握し、あらかじめ患者管理の方針をたてておく必要がある。
また、このような症状が発生した場合、迅速かつ適切な処置が必要となるため、常時救急処置のとれる準備が必要である。
- (2)
 - 1) 術後鎮痛のために硬膜外カテーテルを留置している場合、カテーテル先端部が移動し、血管内に入ることがある。本剤を投与する際の患者のバイタルサイン及び全身状態の観察は、患者の異常を早期に発見し迅速な処置を行うために重要である。
 - 2) 血中濃度の上昇や重篤な副作用を避けるために、有効な麻酔・鎮痛効果が得られる最小量を投与すること。持続投与や反復投与を行う際は、薬剤及びその代謝産物の蓄積や代謝が遅れることにより血中濃度が上昇することがあるので、局所麻酔剤の総投与量を考慮し、過量投与とならないよう注意する必要がある。
 - 3) 注射の速度は局所麻酔剤の血中濃度に影響を及ぼし、注射の速度が速いほど急激な血中濃度の上昇を来す。特に、誤って血管に投与された場合に問題となる。投与の際には、患者の全身状態を観察しながら、ゆっくり投与する。
 - 4) 局所麻酔剤中毒は、急激な血中濃度の上昇により発現する。頭部、顔面、扁桃等の血管の多い部位では、局所麻酔剤の吸収が速く血中濃度が急激に上昇する場合があるので、このような血管の多い部位に投与する場合は、できる限り少量を投与する。

- 5) 血管内あるいはくも膜下誤投与を防ぐために、本剤投与の際には、注射針やカテーテルの先端が血管内やくも膜下腔に入っていないことを確かめる必要がある。その方法の1つに、注射器を吸引して血液や脳脊髄液の有無を確かめる方法がある。血液や脳脊髄液が吸引された場合、針が血管又はくも膜下腔に入っているため、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。しかし、血液又は脳脊髄液が吸引されなくても、血管内又はくも膜下腔に注射針やカテーテルの先端が刺入されていることがあるので、投与の際には十分な注意が必要である。
 - 6) 手術施行時は、全身麻酔や局所麻酔剤の他にジアゼパム等の鎮静剤やペンタゾシン等の鎮痛剤が併用される。これらの薬剤を前投薬として又は術中に投与された場合、呼吸抑制、舌根沈下による気道閉塞が生じることがある。これらは、鎮静剤や鎮痛剤の呼吸中枢に対する直接的な抑制作用によるものと考えられている。高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者のようなリスクの高い患者では、特に注意が必要である。
 - 7) 2種以上の局所麻酔剤が併用された場合、各々の血中濃度が中毒域に達していなくても、相加的に中毒症状が発現することがある。そのため、併用の際には、局所麻酔剤の総投与量を考慮し、投与する必要がある。
 - 8) 国内で実施した臨床試験において、本剤を全身麻酔と併用した場合には、本剤を単独で使用した場合と比較してより多くの症例で血圧低下を認めた。本剤と全身麻酔を併用する場合には、血圧低下に十分に留意して投与する。
- (3) 注射針の穿刺やカテーテル留置時に神経を傷害することがあり、麻酔後にしびれ等の神経障害が認められることがある。穿刺に際し異常を認めた場合は、注射針やカテーテルが適切に位置していないと考えられるため、無理に本剤の注入を行わず、直ちに操作を中止すること。

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

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP1A2 で代謝される。

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
CYP3A4阻害剤（ケトコナゾール、エリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ベラパミル塩酸塩等）及びCYP1A2阻害剤（シメチジン、フルボキサミン、キノロン系抗菌剤等）	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4及びCYP1A2が関与しているため、CYP3A4及びCYP1A2阻害剤との併用で、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
ジゴキシン	レボブピバカインによる中毒症状が発現しやすくなる。	ラットを用いた研究で、ジゴキシンとの併用により、本剤のラセミ体であるブピバカインの中毒閾値が低下したとの報告がある。
アミド型局所麻酔剤	中毒症状が相加的に起こるおそれがある。	他の局所麻酔剤との併用で中毒症状が相加的に起こることが考えられる。
クラスⅢ抗不整脈剤（アミオダロン等）	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。
催眠鎮静剤（デクスメトミジン塩酸塩等）	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下などの症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速するなど慎重に投与すること。抜管後に他の鎮静剤、鎮痛剤などと併用する場合は、鎮静効果が相	相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強すると考えられる。

	加的に増強するおそれがあるので、本剤あるいは他の鎮静剤、鎮痛剤の投与量を減量するなどの注意が必要である。	
--	--	--

(解説)

CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール、エリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ベラパミル塩酸塩等) 及び CYP1A2 阻害剤 (シメチジン、フルボキサミン、キノロン系抗菌剤等) : 外国からの情報において、レボブピバカインは肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP1A2 により代謝を受けることが報告されている。また国内で実施した *in vitro* 試験においても確認された。ジゴキシン : ラットを用いた研究で、ジゴキシンとの併用により、本剤のラセミ体であるブピバカインの中毒閾値が低下したとの報告⁴⁰⁾がある。

アミド型局所麻酔剤 : 2 種以上の局所麻酔剤が併用された場合、各々の血中濃度が中毒域に達していなくても、相加的に中毒症状が発現することがある。そのため、併用の際には、局所麻酔剤の総投与量を考慮し、投与する必要がある。

クラスⅢ抗不整脈剤 (アミオダロン等) : 類薬 (リドカイン塩酸塩) とアミオダロンとの併用により、血中リドカイン濃度が上昇し、発作を起こした報告⁴¹⁾がある。

作用機序は明確ではないが、代謝阻害が示唆されており、併用により心機能抑制を増強する可能性がある。

催眠鎮静剤 (デクスメデトミジン塩酸塩等) : デクスメデトミジンの α_2 受容体刺激による交感神経抑制が本剤の交感神経遮断と相互に作用が増強される可能性があり、併用により循環抑制が増強される可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内における硬膜外麻酔及び術後鎮痛 (持続硬膜外投与) の試験では、安全性評価対象症例 190 例中 119 例 207 件の副作用が認められた。主な副作用は血圧低下 86 例 (45.3%)、嘔吐 32 例 (16.8%) であった。(承認時)

また、国内における伝達麻酔の試験では、安全性評価対象症例 189 例中 15 例 19 件の副作用が認められた。主な副作用は嘔吐 6 例 (3.2%) であった。(効能追加承認時)

製造販売後における伝達麻酔での使用成績調査 (ポプスカイン 0.25%注及び 0.5%注の合計) では、安全性解析対象症例 632 例中 66 例 71 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 52 例 (8.2%) であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック** : 徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) **意識障害、振戦、痙攣** : 意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「Ⅷ13.過量投与」の項参照)
- 3) **異常感覚、知覚・運動障害** : 注射針又はカテーテルの留置時に神経 (神経幹、神経根) に触れることにより一過性の異常感覚が発現することがある。また、神経が注射針や薬剤あるいは虚血によって障害を受けると、まれに持続的な異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害、硬膜外麻酔及び術後鎮痛では膀胱直腸障害等の神経学的疾患があらわれることがある。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明*
循環器系	血圧低下		徐脈、洞性徐脈、 上室性頻脈、 心室性期外収縮、 ST 低下	狭心症、期外収縮、頻脈、高血圧、固有 心室調律
呼吸器系			鼻閉、呼吸抑制、 酸素飽和度低下	喘息、呼吸困難、低換気、低酸素症、呼 吸障害、肺出血
中枢・ 末梢系		感覚鈍麻	頭痛、頭部不快感、 運動機能障害、 運動障害、耳鳴	浮動性めまい、錯感覚、麻痺、感覚障害、 傾眠、昏迷、失神、振戦、運動低下、脳 浮腫、脳症
消化器系	悪心、嘔吐		腹痛	便秘、下痢、便失禁、吐血
血管系			出血、総蛋白減少	潮紅、静脈炎、末梢性虚血
泌尿器系			排尿困難、 膀胱膨満	乏尿、尿失禁、尿閉、尿流量減少、アルブ ミン尿、血尿、無尿、ビリルビン尿
皮膚				そう痒症、多汗症、発疹、紅斑性皮疹、 水疱性皮膚炎
血液・ リンパ系				白血球数減少、低カリウム血症、血液量 減少、好塩基球数増加
精神神経系			悪寒	発熱、激越、不安、無感情、錯乱状態、 幻覚
筋骨格筋系				背部痛、筋痙縮、筋力低下、四肢痛
肝臓			AST(GOT)/ ALT(GPT)/ γGTP/ALPの増加	高ビリルビン血症
腎臓				尿検査異常
その他				処置疼痛、胸痛、注射部位疼痛、疼痛、 創部分泌、偶発的針穿刺

※：海外臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内における硬膜外麻酔及び術後鎮痛（持続硬膜外投与）の試験では、安全性評価対象症例 190 例中 119 例 207 件の副作用が認められた。主な副作用は血圧低下 86 例（45.3%）、嘔吐 32 例（16.8%）であった。（承認時）

また、国内における伝達麻酔の試験では、安全性評価対象症例 189 例中 15 例 19 件の副作用が認められた。主な副作用は嘔吐 6 例（3.2%）であった。（効能追加承認時）

製造販売後における伝達麻酔での使用成績調査（ポプスカイン 0.25%注及び 0.5%注の合計）

では、安全性解析対象症例 632 例中 66 例 71 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 52 例 (8.2%) であった。(再審査終了時)

副作用	国内臨床試験 ¹⁾		使用成績調査 ²⁾		
	硬膜外麻酔・術後鎮痛 (n=190)	伝達麻酔 (n=189)	硬膜外麻酔 (n=580)	術後鎮痛 (n=542)	伝達麻酔 (n=632)
副作用症例	119(62.60%)	15(7.90%)	114(19.70%)	76(14%)	66(10.40%)
神経系障害	12(6.30%)	2(1.10%)	-	15(2.80%)	2(0.30%)
馬尾症候群	-	-	-	1(0.20%)	-
浮動性めまい	-	-	-	1(0.20%)	-
異常感覚	-	-	-	1(0.20%)	-
頭部不快感	1(0.50%)	-	-	-	-
頭痛	1(0.50%)	2(1.10%)	-	-	-
感覚鈍麻	8(4.20%)	-	-	11(2.00%)	-
不全単麻痺	-	-	-	1(0.20%)	-
運動障害	1(0.50%)	-	-	1(0.20%)	-
運動機能障害	1(0.50%)	-	-	-	2(0.30%)
耳および迷路障害	-	1(0.50%)	-	-	-
耳鳴	-	1(0.50%)	-	-	-
心臓障害	7(3.70%)	1(0.50%)	5(0.90%)	2(0.40%)	2(0.30%)
急性心筋梗塞	-	-	-	1(0.20%)	-
徐脈	3(1.60%)	-	4(0.70%)	-	2(0.30%)
洞性徐脈	1(0.50%)	-	-	-	-
上室性頻脈	1(0.50%)	-	-	-	-
頻脈	-	-	-	1(0.20%)	-
心室性期外収縮	2(1.10%)	1(0.50%)	-	-	-
徐脈性不整脈	-	-	1(0.20%)	-	-
血管障害	1(0.50%)	-	15(2.60%)	12(2.20%)	24(3.80%)
高血圧	-	-	-	1(0.20%)	4(0.60%)
低血圧	-	-	15(2.60%)	10(1.80%)	21(3.30%)
起立性低血圧	-	-	-	1(0.20%)	-
出血	1(0.50%)	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.10%)	-	-	1(0.20%)	-
鼻閉	1(0.50%)	-	-	-	-
呼吸停止	-	-	-	1(0.20%)	-
呼吸抑制	1(0.50%)	-	-	-	-
胃腸障害	56(29.50%)	10(5.30%)	3(0.50%)	28(5.20%)	2(0.30%)
上腹部痛	1(0.50%)	-	-	-	-
悪心	25(13.20%)	4(2.10%)	3(0.50%)	23(4.20%)	2(0.30%)
嘔吐	32(16.80%)	6(3.20%)	1(0.20%)	17(3.10%)	1(0.20%)
肝胆道系障害	-	-	-	1(0.20%)	-
肝機能異常	-	-	-	1(0.20%)	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	5(0.90%)	-
筋力低下	-	-	-	5(0.90%)	-

腎および尿路障害	2(1.10%)	-	-	2(0.40%)	-
膀胱拡大	1(0.50%)	-	-	-	-
排尿困難	1(0.50%)	-	-	-	-
尿閉	-	-	-	2(0.40%)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.50%)	-	2(0.30%)	5(0.90%)	-
悪寒	1(0.50%)	-	-	-	-
発熱	-	-	2(0.30%)	5(0.90%)	-
臨床検査	86(45.30%)	5(2.60%)	92(15.90%)	12(2.20%)	36(5.70%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(1.10%)	-	2(0.30%)	1(0.20%)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.10%)	-	1(0.20%)	-	-
血圧低下	86(45.30%)	3(1.60%)	89(15.30%)	8(1.50%)	31(4.90%)
血圧上昇	-	-	-	2(0.40%)	5(0.80%)
心電図ST部分下降	1(0.50%)	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.10%)	-	3(0.50%)	2(0.40%)	-
心拍数減少	-	-	1(0.20%)	-	-
心拍数増加	-	-	1(0.20%)	1(0.20%)	1(0.20%)
酸素飽和度低下	-	1(0.50%)	-	-	-
総蛋白減少	-	1(0.50%)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.50%)	-	-	-	-

数値：例数、()：%

- 1) 国内の第Ⅱ/Ⅲ相試験（硬膜外麻酔、術後鎮痛（持続硬膜外投与）及び伝達麻酔）における副作用・感染症の発現状況
- 2) 製造販売後における使用成績調査（硬膜外麻酔、術後鎮痛、伝達麻酔）における副作用・感染症の発現状況

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（術後鎮痛、硬膜外麻酔及び伝達麻酔）における臨床検査の異常変動を示した被験者数

検査項目	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 （術後鎮痛）（n=119）			国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 （硬膜外麻酔）（n=71）			国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 （伝達麻酔）（n=189）			
	例数	発現例数	(%)	例数	発現例数	(%)	例数	発現例数	(%)	
血液学的検査	赤血球数	119	1	(0.8)	70	1	(1.4)	188	0	(0.0)
	ヘモグロビン量	119	1	(0.8)	70	1	(1.4)	188	0	(0.0)
	ヘマトクリット値	119	1	(0.8)	70	1	(1.4)	188	0	(0.0)
	血小板数	118	1	(0.8)	70	0	(0.0)	185	0	(0.0)
	白血球数	119	0	(0.0)	70	1	(1.4)	188	3	(1.6)
白血球分画	好中球桿状核球	69	0	(0.0)	41	0	(0.0)	74	0	(0.0)
	好中球分葉核球	69	0	(0.0)	41	0	(0.0)	74	0	(0.0)
	好酸球	69	0	(0.0)	41	0	(0.0)	74	0	(0.0)
	好塩基球	69	0	(0.0)	41	0	(0.0)	74	0	(0.0)
	リンパ球	69	0	(0.0)	41	0	(0.0)	74	0	(0.0)
	単球	69	0	(0.0)	41	0	(0.0)	74	0	(0.0)
血液生化学検査	AST	119	0	(0.0)	71	1	(1.4)	189	0	(0.0)
	ALT	119	2	(1.7)	71	1	(1.4)	189	0	(0.0)
	ALP	119	0	(0.0)	71	1	(1.4)	189	0	(0.0)

γ-GTP	119	1	(0.8)	71	1	(1.4)	189	0	(0.0)
LDH	119	0	(0.0)	71	1	(1.4)	189	0	(0.0)
総ビリルビン	119	0	(0.0)	71	2	(2.8)	189	4	(2.1)
BUN	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)
クレアチニン	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)
総蛋白	119	1	(0.8)	71	1	(1.4)	189	2	(1.1)
総コレステロール	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)
尿酸	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)
トリグリセライド	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)
Na	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)
K	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)
Cl	119	0	(0.0)	71	0	(0.0)	189	0	(0.0)

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ 2.禁忌内容とその理由」を参照すること。

「Ⅷ 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照すること。

確立した試験方法は無いので、十分な問診を行う。一般的なアレルギーテスト法として、パッチテスト、プリックテスト、スクラッチテスト、皮内テストなどがある。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では、麻酔範囲が広がりやすく、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下しているため、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行う等慎重に投与すること。

(解説)

一般に高齢者においては、脊柱の変形、硬膜外腔の容積の狭小化などに伴い麻酔範囲が広がりやすくなる。ほかにも、加齢による生体反応の予備力の低下や、腎機能、肝機能の生理機能の低下がみられ、副作用が発現しやすい傾向がある。

高齢者に本剤を投与する際には、投与量の減量を考慮するとともに、全身状態の観察を十分に行うこと。

また、薬物動態試験において、健康成人男子 6 例及び男性健康高齢者（70 歳以上）6 例にポプスカイン注 0.25%8mL（20mg）を 1mL / 分の投与速度で静脈内に投与した結果、男性健康高齢者の未変化体及び各代謝物の血漿中及び尿中の薬物動態は、健康成人男性のそれと類似した。しかし、薬物動態パラメータで高齢者では半減期が延長傾向にあり、クリアランスの低下傾向が認められたことから、排泄が遅延する可能性が示唆された。一方、男性高齢者 6 例で、本剤 20mg 静脈内投与では有害事象は認められなかった^{13,16)}。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 妊産婦：子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと。子宮頸管傍ブロックにより胎児の徐脈を起こすことが知られている。

(解説)

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。

(2) 子宮頸管傍ブロックは一般に意図せぬ血管内注入、胎児の徐脈などの発生が多いとされている。また、海外では本剤の子宮頸管傍ブロックでの使用は禁忌となっている。

子宮頸管傍ブロックには本剤を使用しないこと。

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。（使用経験がない）

(解説)

本剤の承認時までには実施された本適応に関する臨床試験では、未熟児、新生児、乳児、幼児又は

小児を対象とした試験は実施しておらず、使用経験がないことから記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

局所麻酔剤の過量投与や血管内誤投与又は非常に急速な吸収等による血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。特に血管内誤投与となった場合には、数分以内に発現することがある。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。

また、腕神経叢ブロックや坐骨神経ブロック等の伝達麻酔や硬膜外麻酔で、蘇生術が困難及び死亡に至った報告がある。

徴候、症状：

中枢神経系の症状：初期症状として視覚障害、聴覚障害、口周囲の知覚麻痺、眩暈、ふらつき、不安、刺痛感、感覚異常があらわれる。また、構音障害、筋硬直、攣縮等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。これらの心血管系の症状は、鎮静下又は全身麻酔下において、中枢神経系症状を伴わずに発生することがある。

処置：呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージ等の蘇生術を開始する。

（解説）

局所麻酔剤中毒は、過量投与や血管内誤投与又は非常に急速な吸収等による急激な血中濃度の上昇に伴い発現する。特に、血管内誤投与の場合には数分以内に症状が発現することがある。

中毒症状が発現した場合には迅速な救急処置が必要となる。

また、類薬（ブピバカイン塩酸塩）にて、腕神経叢ブロックや坐骨神経ブロック等の伝達麻酔や硬膜外麻酔で、蘇生術が困難及び死亡に至った報告があり、類薬（ブピバカイン塩酸塩）の使用上の注意にも同様の記載があることから、本剤においても使用に際しては留意する。

14. 適用上の注意

投与経路：局所静脈内麻酔（Bier's block）として投与しないこと。

投与時：参考までに伝達麻酔法の一般的な推奨容量を記す。

麻酔法	容量	麻酔法	容量
三叉神経ブロック※1	0.5～1mL	胸膜腔局所麻酔※1	20mL
星状神経節ブロック※2	5～10mL	腕神経叢ブロック 8,9)	30～40mL 注)
肋間神経ブロック※1	1 神経あたり 2～3mL (最大 20～25mL)	指神経ブロック 10)	4mL
腰部交感神経節ブロック※1,2	10mL	大腿神経ブロック 11)	20～30mL
大腰筋筋溝ブロック※3,4	15～30mL	坐骨神経ブロック 11)	20～30mL

注) 本剤の 1 回の伝達麻酔における最大投与量は、複数の神経ブロックを実施する場合でも総量 30mL（レボブピバカインとして 150mg）までである。

※1：「図解局所麻酔法マニュアル」吉矢生人、根岸孝明監訳より引用、※2：「麻酔科入門」吉矢生人、真下節編集より引用、※3：「局所麻酔マニュアル」花岡一雄編集より引用、※4：「ミラー麻酔科学」武田純三監修より引用

（解説）

類薬（ブピバカイン塩酸塩）で局所静脈内麻酔（Bier ピバカイン塩酸塩）として使用された際に、タニケットカフ下より漏出し、局所麻酔剤中毒症状が現れたとの報告⁴²⁾がある。

15. その他の注意

球後麻酔、眼球周囲麻酔に際し、類薬（リドカイン塩酸塩等）で持続性の眼筋運動障害が発現することが報告されている。（本邦における本剤での球後麻酔、眼球周囲麻酔に対する使用経験はない）

（解説）

類薬（リドカイン塩酸塩等）で持続性の眼筋運動障害の報告⁴³⁾があることから、注意を喚起するために設定した。

16. その他

該当資料なし

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）

①神経細胞外活動電位に対する作用

- a. ラット脊髄神経根細胞外活動電位に対する作用
- b. カエル坐骨神経ナトリウムチャンネルに対する遮断作用
- c. ラット後根神経節細胞活動電位に対する作用

②伝達麻酔作用

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

平成15年7月1日以前に実施された試験であるため、医薬審発第902号(平成13年6月21日)に定める安全性薬理試験としては実施しておらず、一般薬理試験^{44)~47)}として実施した。

1) 中枢神経系

マウスにおいて一般症状・行動、睡眠誘発作用、鎮痛作用、自発運動量、体温及び痙攣誘発作用に基づく中枢神経系への影響は0.1~10mg/kgの皮下投与で認められなかったが、10mg/kgの皮下投与で抗痙攣作用が認められた。ラット及びサルにおいて一般症状・行動に基づく中枢神経系への影響が、3mg/kgの静脈内投与で見られた。サルにおいて0.3~3mg/kgの静脈内投与で体温に対する作用は認められなかった。

2) 心血管及び呼吸器系

ウサギプルキンエ繊維摘出標本において、30μMで50%・90%活動電位持続時間、活動電位振幅及び最大立ち上がり速度の減少、100位持で50%活動電位持続時間、活動電位振幅、最大立ち上がり速度減少及び90%活動電位持続時間延長傾向を示した。サルにおいて、ペントバルビタール麻酔下において1mg/kgの静脈内投与で、心拍数低下、呼吸数増加、血圧低下、大腿動脈血流量低下、PR間隔及びQT間隔延長、QRS時間延長傾向、3mg/kgの静脈内投与で血圧、心拍数、大腿動脈血流量低下、PR間隔、QRS時間及びQT間隔延長傾向、10mg/kgの静脈内投与で投与直後に呼吸・心拍停止（死亡）した。一方、テレメトリー法では、3mg/kgの静脈内投与で一過性の血圧上昇、心拍数及び呼吸数増加を示した。

3) 自律神経系・平滑筋

モルモット摘出回腸を用いて検討したところ、10⁻⁶g/mLで筋緊張を軽度低下、10⁻⁵g/mLで筋緊張の低下、自動運動抑制を示した。10⁻⁵g/mLでアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮を抑制したが、バリウムによる収縮には作用を示さなかった。

4) 消化器系

皮下投与により、マウス小腸炭末輸送能を検討したところ、0.1~10mg/kgで作用を示さなかった。

5) 水・電解質代謝

皮下投与により、ラット尿量及び尿中電解質について検討したところ、10mg/kgで尿中Cl⁻排泄量増加、尿量、Na⁺及びK⁺排泄量増加傾向を示した。

レボブピバカイン塩酸塩の一般薬理作用 44~47)

試験項目(試験方法)		動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果	
一般症状・行動	(Irwin法)	マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1, 10	影響を及ぼさなかった。	
	(Irwinの変法)	ラット(♂6例/群)	静脈内	0.3, 1	影響を及ぼさなかった。	
				3	攣縮、自発運動の低下、後肢の外転、散瞳、流涎、腹位、横位、よろめき歩行、反応性・警戒性の亢進、驚愕反応の亢進、腹筋緊張度の低下。	
	(テレメトリー法)	サル(♂4例)	静脈内	0.3, 1	影響を及ぼさなかった。	
				3	間代性痙攣、散瞳、口腔粘膜蒼白化、皮膚蒼白化、異常啼鳴、流涎、接触に対する反応性の消失、うずくまり。	
	中枢神経系	自発運動量	(赤外線感知法)	マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1, 10
(テレメトリー法)			サル(♂4例)	静脈内	0.3, 1, 3	影響を及ぼさなかった。
体温		(直腸温)	ラット(♂6例/群)	皮下	0.1, 1, 10	影響を及ぼさなかった。
		(テレメトリー法)	サル(♂4例)	静脈内	0.3, 1, 3	影響を及ぼさなかった。
抗痙攣作用		電撃痙攣	マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1	影響を及ぼさなかった。
					10	強直性伸展痙攣は認められず、強直性屈曲痙攣又は間代性痙攣を認めた。
		ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1	影響を及ぼさなかった。
痙攣誘発		マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1, 10	影響を及ぼさなかった。	
睡眠誘発作用 (ペントバルビタール)		マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1, 10	影響を及ぼさなかった。	
鎮痛作用 (酢酸wringing)		マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1, 10	影響を及ぼさなかった。	
呼吸・循環器系	心筋活動電位 (プルキンエ線維 摘出標本)	ウサギ (♀4~6例/群)	<i>in vitro</i>	0.3 μM	作用は認められなかった。	
				3 μM		
				30 μM	50%・90%活動電位持続時間、活動電位振幅、最大立ち上がり速度減少。	
				100 μM	50%活動電位持続時間、活動電位振幅、最大立ち上がり速度減少、90%活動電位持続時間延	
	呼吸数、血圧、心拍数、 末梢血流量、心電図 (ペントバルビ タール麻酔下)	サル(♂3例)	静脈内	0.1	影響を及ぼさなかった。	
				1	心拍数低下、呼吸数増加、血圧低下、大腿動脈血流量低下、PR間隔及びQT間隔延長、QRS	
				3	血圧、心拍数、大腿動脈血流量低下。PR間隔、QRS時間及びQT間隔延長傾向。	
10	投与直後に呼吸・心拍停止(死亡)。					
呼吸数、血圧、心拍数、 末梢血流量、心電図 (テレメトリー法)	サル(♂4例)	静脈内	0.3, 1	影響を及ぼさなかった。		
			3	一過性の血圧上昇。心拍数、呼吸数増加。		
自律神経系・平滑筋	自動運動 (摘出回腸)	モルモット (♂4例/群)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ g/mL	影響を及ぼさなかった。	
				10 ⁻⁶ g/mL	筋緊張を軽度に低下。	
				10 ⁻⁵ g/mL	筋緊張の低下、自動運動抑制。	
	抗コリン作用 (摘出回腸)	モルモット (♂4例/群)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ g/mL	作用は認められなかった。	
				10 ⁻⁵ g/mL	アセチルコリンによる収縮を抑制。	

	抗ヒスタミン作用 (摘出回腸)	モルモット (♂4例/群)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ g/mL	作用は認められなかった。
				10 ⁻⁵ g/mL	ヒスタミンによる収縮を抑制。
	抗バリウム作用 (摘出回腸)	モルモット (♂4例/群)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL	作用は認められなかった。
消化器系	消化器輸送能 (小腸炭末輸送)	マウス(♂6例/群)	皮下	0.1, 1, 10	作用は認められなかった。
泌尿器系	尿量及び尿中電解質	ラット(♂6例/群)	皮下	0.1, 1	作用は認められなかった。
				10	尿中Cl ⁻ 排泄量増加、尿量、Na ⁺ 及びK ⁺ 排泄量増加傾向。

(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

ラットに本剤を硬膜外投与、静脈内投与及び皮下投与した時の概略の致死量は硬膜外投与では雄 15mg/kg 以上⁴⁸⁾、雌 15mg/kg⁴⁸⁾、静脈内投与では雌雄 2.5~5mg/kg⁴⁹⁾、皮下投与では雌雄 40~60mg/kg であった⁵⁰⁾。イヌに本剤を硬膜外投与、皮下投与及び脊髄くも膜下投与した場合の概略の致死量は硬膜外投与では雌雄 30mg/kg⁵¹⁾、皮下投与では雄 20~40mg/kg⁵²⁾、脊髄くも膜下投与では雄 5mg/kg、雌 5mg/kg 以上⁵³⁾であった。

動物種 (系統)	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット (SD系)	硬膜外	3.75, 7.5, 11.25, 15	♂ (n=5) : >15
			♀ (n=5) : 15
	静脈内	2.5, 5, 7.5	♂ (n=5) : 2.5~5
			♀ (n=5) : 2.5~5
	皮下	20, 40, 60, 80, 100	♂ (n=5) : 40~60
			♀ (n=5) : 40~60
イヌ (ビーグル)	硬膜外 (第4~第6腰椎)	10, 20, 30	♂ (n=1) : 30
			♀ (n=1) : 30
	皮下	20, 40, 80	♂ (n=2) : 20~40
			脊髄くも膜下 (第4~第6腰椎)
	♀ (n=1) : >5		

(2) 反復投与毒性試験

ラット 4 週間反復皮下投与試験では、20mg/kg で雄 1 例が死亡し、生存例では、20mg/kg の雌 1 例で投与部位の痂皮及び脱毛がみられ、投与部位の刺激性を除く無毒性量は 10mg/kg/日であった⁵⁴⁾。イヌ 4 週間反復硬膜外投与試験では、10mg/kg で雄 3 例、雌 2 例が死亡し、各投与日の被験物質投与後に生存例で粘膜の赤色化、起立不能、前肢麻痺、後肢麻痺、体位の異常、流涎、振戦、筋緊張の増加、間代性痙攣あるいは攣縮、もがき、呼吸緩徐、チアノーゼがみられた。さらに死亡例では体温が低下して死亡した。その他、生存例では、脱糞、失調歩行、徐脈、傾眠、口腔粘膜の蒼白化がみられた。5mg/kg 以上で間代性痙攣等重篤な症状がみられたことから、無毒性量は 3mg/kg であった⁵⁵⁾。イヌ 4 週間反復皮下投与試験では、10mg/kg で流涎、嘔吐、自発運動の減少、麻痺性歩行、失調歩行、うずくまり状態、座位、腹臥位、横臥位、前肢麻痺、後肢麻痺、起立困難、起立不能、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、頻呼吸がみられ、心電図検査で QRS 幅の延長が雄 1 例にみられた。無毒性量は 3mg/kg/日であった⁵⁶⁾。イヌ 4 週間反復脊髄くも膜下投与試験で観察された症状は硬膜外投与試験の

それとほぼ同じであったが 5mg/kg で雄 3 例、雌 2 例に死亡がみられたことから、無毒性量は 2.5mg/kg であった⁵⁷⁾。なお、いずれの試験においても休薬により、回復あるいは回復傾向がみられ、レボブピバカイン投与に起因した変化は可逆的变化であった⁵⁴⁻⁵⁷⁾。

動物種 (系統)	投与経路、投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量
ラット (SD系)	皮下、4週間 (28日)	0, 5, 10, 20	10mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	硬膜外 (第4～第6腰椎)、 4週間 (1回/週、計5回)	0, 3, 5 (♀), 10, 15→5 (♂)	3mg/kg
	皮下、4週間 (28日)	0, 1, 3, 10	3mg/kg/日
	脊髄くも膜下 (第4～第6腰椎)、 4週間 (1回/週、計5回)	0, 1.25, 2.5, 5	2.5mg/kg

(3) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

①受胎能及び胚・胎児発生(CrI: CDBR ラット、レボブピバカイン塩酸塩 0, 10, 20, 30mg/kg、皮下投与)⁵⁸⁾

30mg/kg 群の母動物で黄体数及び着床数に減少がみられたが、交尾率や受胎率に群間で有意差はなかった。また、30mg/kg 群で生存胎児数の減少がみられたが、着床前・着床後死亡率、胎児体重への影響はなく、催奇形作用も認められなかった。親動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 20mg/kg/日と判断された。

②胚・胎児発生(CrI:CDBR ラット、レボブピバカイン塩酸塩 0, 6, 18mg/kg 及び NZW ウサギ、0, 5, 10, 20mg/kg、皮下投与)

ラット母動物の妊娠能、一般状態、体重、摂餌量に対するレボブピバカインの影響はみられなかった。胚・胎児に対しては死亡数、体重に影響はみられず、催奇形作用もみられなかった⁵⁹⁾。

ウサギ母動物では 5mg/kg 群から摂餌量の低下がみられ、20mg/kg 群では痙攣、呼吸促迫、歩行失調、疲憊、運動失調、反応性低下、体重及び摂餌量の低下がみられた。胚・胎児では死亡数、体重にレボブピバカインの影響はみられず、催奇形作用もみられなかった⁶⁰⁾。

母動物に対する無毒性量はラットで 18mg/kg/日⁵⁹⁾、ウサギで 5mg/kg/日未満⁶⁰⁾、胚・胎児に対する無毒性量はラットで 18mg/kg/日⁵⁹⁾、ウサギで 20mg/kg/日⁶⁰⁾と判断された。

③出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能(CrI:CDBR ラット、0, 10, 20, 30mg/kg、皮下投与)⁶¹⁾

母動物において各群ともに体重及び摂餌量への影響はみられなかった。30mg/kg 群の出生児(F₁)の性比について、雄の数が雌を上回った。20mg/kg 群で体重の増加がみられたが、用量依存性の傾向はなかった。出生率、生存率、外形・身体発育分化・行動機能及び生殖機能に影響はみられず、F₂胎児への影響もなかった。

無毒性量は母動物で 20mg/kg/日、出生児では 30mg/kg/日と判断された。

(4) その他の特殊毒性

①遺伝毒性〔*in vitro* (細菌、ヒト)、マウス]

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験⁶²⁾、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験⁶³⁾、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験⁶⁴⁾、マウス小核試験⁶⁵⁾の結果はいずれも陰性であり、遺伝毒性は示唆されなかった。

②抗原性 (モルモット、マウス)

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応 (ASA 反応) ならびに同種受身皮膚アナフィラキシー反応 (同種 PCA 反応)、マウスを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー反応 (異種 PCA 反応) はいずれも陰性であり、抗原性は認められなかった⁶⁶⁾。

③局所刺激性 (ラット、ウサギ)

0.75%レボブピバカイン塩酸塩をラットの坐骨神経周囲及び坐骨神経内に投与した結果、局所刺激性は認められなかった⁶⁷⁾。

0.5%及び 0.75%のレボブピバカイン塩酸塩をウサギに筋肉内投与した結果、0.75%で強い刺激性がみられたが、0.5%では、生理食塩液より強いが、0.5%のブピバカイン塩酸塩と同等の刺激性であった⁶⁸⁾。0.5%及び 0.75%のレボブピバカイン塩酸塩のウサギ皮下投与においては生理食塩液と同等で刺激性は認められなかった⁶⁹⁾。

④代謝物の毒性〔ラット、*in vitro* (細菌)]

レボブピバカインの主な代謝物である 3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体及びデスブチル体をラットに単回静脈内投与したときの概略の致死量は、それぞれ 2.5～5mg/kg、20～30mg/kg

及び 25～37.5mg/kg であった⁷⁰⁻⁷²⁾。この結果から、単回静脈内投与した場合の代謝物の毒性は、レボピピバカインと同等もしくは毒性が低いことが示唆された。同じく主な代謝物について、サルモネラ菌及び大腸菌を用いて復帰突然変異誘発作用を調べた結果、復帰突然変異性は示さなかった⁷³⁻⁷⁵⁾。

⑤不純物の毒性〔ラット、*in vitro* (細菌)〕

レボピピバカインの不純物である R(+)^{レボ}ピピバカインをラットに単回皮下投与したときの概略の致死量は 20～40mg/kg⁷⁶⁾であり、レボピピバカインの皮下投与による概略の致死量 40～60mg/kg に比べて若干毒性が高いことが示された。

R(+)^{レボ}ピピバカインの復帰突然変異誘発作用を、サルモネラ菌及び大腸菌を用いて調べた結果、復帰当然変異性は示さなかった⁷⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬

処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：

ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL： 2年

ポプスカイン 0.5%注シリンジ 50mg/10mL： 3年

(ラベル等に表示の使用期限を参照すること。)

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

ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL

1. ポリエチレンアンプルの開封方法については、下図の説明を参照すること。

2. ポリエチレンアンプルを複数の患者に使用しないこと。また、残液は廃棄すること。

本剤の容器（ポリエチレンアンプル）の開封方法

手順 1：A の部分を片手でつまみ、首の部分に溜まっている薬液を軽く振って落とす。

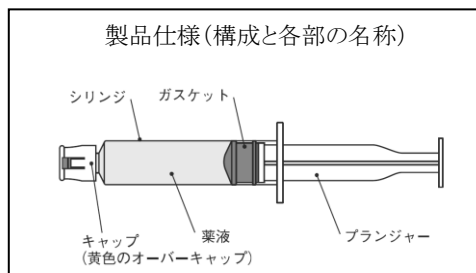


手順 2：ポリエチレンアンプル本体の B の部分を片手で持ち、もう片方の手で C の部分を矢印の方向にねじって取り外す。このとき、薬液が飛び出すおそれがあるので強く握らない。



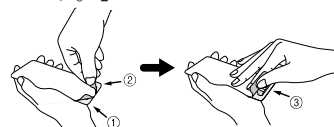
ポプスカイン0.5%注 シリンジ 50mg/10mL

1. ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開けること。
2. シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
3. ブリスター包装から取り出す際、プランジャー（押子）を持って引き出さないこと。
4. 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
5. シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
6. シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
7. 注入前後ともにプランジャー（押子）を引かないこと。
8. 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
9. シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
10. 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。
11. 本剤はISO80369-6準拠品である
12. 本剤の使用にあたっては、接続する医療機器のコネクタ形状を確認すること。本剤のISO規格と医療機器のISO規格が一致した場合にのみ接続可能である。



本剤の容器（ポリプロピレンシリンジ）の開封方法

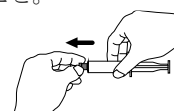
1. ブリスター包装を開封する。
2つの“開封口”（下図①、②）から側面全体（下図③）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。
注意：ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。[ブリスター内は高圧蒸気滅菌されています。]



2. シリンジを取り出す。
注意：プランジャーを持って引き出さないこと。[ガスケットが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]



3. シリンジ先端のキャップをゆっくり回転させながら外す。[薬液が飛び散るおそれがある。]
注意：キャップを外した後、シリンジ先端部にふれないこと。



4. 注射針に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。
カテーテルに接続する場合は、シリンジ内の空気を除去後、カテーテルに接続し、薬液を注入する。
注意：プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある]

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項を参照。

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL :
 10mL×10 アンプル [ポリエチレンアンプル]
 ポプスカイン 0.5%注 シリンジ 50mg/10mL :
 10mL×10 シリンジ [ISO80369-6 準拠品]

7. 容器の材質

販売名	形状		材質
ポプスカイン0.5%注 50mg/10mL	アンプル	—	ポリエチレン
ポプスカイン0.5%注 シリンジ 50mg/10mL	シリンジ	本体	ポリプロピレン
		キャップ	ポリプロピレン
		ガスケット	ブチルゴム
		ストッパ	ポリプロピレン
		プランジャー	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ブピバカイン塩酸塩
 同効薬：リドカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1999年1月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL	2011年4月22日	22300AMX00551
ポプスカイン 0.5%注 シリンジ 50mg/10mL	2011年4月22日	22300AMX00518

11. 薬価基準収載年月日

2011年7月19日

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

再審査結果通知：2018年3月29日(平成29年度(その4)、薬生薬審発0329第26号)
 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

伝達麻酔：6年間（2011年4月22日～2017年4月21日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT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
ポプスカイン0.5%注 50mg/10mL	1208641010101	1214407A4023	622086401
ポプスカイン0.5%注 シリンジ50mg/10mL	1208634010201	1214407G4026	622086301

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Åberg G : Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* ., 31, 273-286 (1972). [E720001]
- 2) Luduena FP, et al. : Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* ., 200, 359-369 (1972). [E720002]
- 3) 花岡一雄編：局所麻酔マニュアル，第1版，真興交易医書出版部，p.28-29（1998）
- 4) 田中 亮：ブピバカインの心毒性. *臨床麻酔*, 10, 153-158（1986）[E860002]
- 5) Albright GA : Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* , 51, 285-287 (1979). [E790001]
- 6) 社内資料（プレフィルドシリンジ製剤の有用性に関する試験的研究）
- 7) 社内資料（ポプスカイン注の背部手術における硬膜外麻酔（エピネフリン併用）試験（ICR 031306）の成績概要）
- 8) 高崎眞弓，山本健，指宿昌一郎 他：長時間作用性局所麻酔薬 レボブピバカイン塩酸塩（MR8A2）2.5mg/mLの伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における臨床評価－ブピバカイン塩酸塩水和物を対照薬とした二重盲検比較試験（第Ⅲ相臨床試験）－. *麻酔と蘇生*, 47（増刊），93-108（2011）. [E2110099]
- 9) 高崎眞弓，山本健，本多信雅 他：長時間作用性局所麻酔薬 レボブピバカイン塩酸塩（MR8A2）5.0mg/mLの伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における臨床評価－第Ⅲ相臨床試験－. *麻酔と蘇生*, 47（増刊），109-118（2011）. [E2110100]
- 10) 高崎眞弓，山本健，橋口兼久 他：長時間作用性局所麻酔薬 レボブピバカイン塩酸塩（MR8A2）2.5mg/mLの伝達麻酔（指神経ブロック）における臨床評価－第Ⅲ相臨床試験－. *麻酔と蘇生*, 47（増刊），119-127（2011）[E2110101]
- 11) 高崎眞弓，山本健，中本達夫 他：長時間作用性局所麻酔薬 レボブピバカイン塩酸塩（MR8A2）2.5mg/mLの伝達麻酔（下肢末梢神経ブロック）における臨床評価－第Ⅲ相臨床試験－. *麻酔と蘇生*, 47（増刊），129-139（2011）. [E2110102]
- 12) 高崎眞弓，深瀬広幸，中村禎志，川畑久，辛島謙：長時間作用性局所麻酔薬 塩酸レボブピバカイン（MR8A2）の第1相臨床試験－皮内丘疹試験及び尺骨神経ブロック試験－. *麻酔と蘇生*, 44（増刊），81-90（2008）. [E2080062]
- 13) 鈴木太，深瀬広幸，加藤淳：長時間作用性局所麻酔薬 塩酸レボブピバカイン（MR8A2）の薬物動態試験－健康成人及び高齢者における単回静脈内投与－. *麻酔と蘇生*, 44（増刊），91-102（2008）. [E2080063]
- 14) 弓削孟文，福田和彦，宮川博司 他：長時間作用性局所麻酔薬 塩酸レボブピバカイン（MR8A2）の硬膜外麻酔における推奨用量の検討－第Ⅱ相臨床試験－. *麻酔と蘇生*, 44（増刊），103-118（2008）. [E2080064]
- 15) 高崎眞弓，山本健，水谷光 他：長時間作用性局所麻酔薬 レボブピバカイン塩酸塩（MR8A2）の伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における推奨用量の検討－第Ⅱ相臨床試験－. *麻酔と蘇生*, 47（増刊），77-91（2011）. [E2110098]
- 16) 社内資料（MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）薬物動態試験－高齢者における単回静脈内投与（MR8A2-08）試験の成績概要）
- 17) 社内資料（外国第Ⅲ相試験 肝切除患者における持続硬膜外投与試験の概要）
- 18) 社内資料（ラット脊髄神経根細胞外活動電位に対する各種局所麻酔薬の薬効比較）
- 19) 社内資料（カエル坐骨神経ナトリウムチャンネルに対する遮断作用）

- 20) 社内資料 (ラット後根神経節細胞活動電位に対する遮断作用)
- 21) 社内資料 (ラット坐骨神経周囲への投与による伝達麻酔作用)
- 22) 並木昭義, 川真田樹人: 長時間作用性局所麻酔薬 塩酸レボブピバカイン (MR8A2) の持続硬膜外投与における薬物動態に関する臨床的検討. 麻酔と蘇生, 44 (増刊), 167-177 (2008). [E2080068]
- 23) 社内資料 (伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における薬物動態試験 (第Ⅱ相用量設定試験))
- 24) Crews JC, et al. : Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. *Anesth Analg.* , 95, 219-223 (2002). [E2020032]
- 25) 社内資料 (外国第Ⅰ相試験 心血管系に対する効果の比較試験の概要)
- 26) 社内資料 (イヌ単回硬膜外投与後における血漿中濃度の概要)
- 27) 社内資料 (ラット単回皮下投与後及び単回静脈内投与後における血漿中濃度の概要)
- 28) 社内資料 (外国第Ⅰ相試験 ¹⁴C レボブピバカインの静脈内投与時の血漿中濃度試験の概要)
- 29) 社内資料 (血漿蛋白結合 (*in vitro*))
- 30) Bader AM, et al. : Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 90, 1596-1601 (1999). [E990009]
- 31) 社内資料 (ラット単回皮下投与後の乳汁中排泄)
- 32) 社内資料 (ラット単回脊髄くも膜下投与後の脊髄内濃度推移)
- 33) 社内資料 (組織分布試験・血球移行)
- 34) 社内資料 (ラット及びイヌにおける血漿中代謝物)
- 35) 社内資料 (ラット及びイヌにおける尿中代謝物)
- 36) 社内資料 (¹⁴C-Levobupivacaine をイヌに単回皮下・持続硬膜外投与時の血漿及び尿中代謝物組成)
- 37) 社内資料 (ヒト肝ミクロソームにおける代謝物及び各代謝物に關与するチトクロム P450 分子種)
- 38) 社内資料 (代謝物のラット坐骨神経周囲への投与による伝達麻酔作用)
- 39) 社内資料 (代謝物のモルモット皮内投与による浸潤麻酔作用)
- 40) De Kock M, et al. : Digoxin enhances bupivacaine toxicity in rats. *Reg Anesth.* , 16, 272-277 (1991). [E910007]
- 41) Siegmund JB, et al. : Amiodarone interaction with lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol.* , 21, 513-515 (1993). [E930006]
- 42) Rosenberg PH, et al. : Acute bupivacaine toxicity as a result of venous leakage under the tourniquet cuff during a Bier block. *Anesthesiology* 58, 95-8 (1983). [E830002]
- 43) Esswein MB, von Noorden GK : Paresis of a vertical rectus muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 116, 424-30 (1993). [E930007]
- 44) 社内資料 (雌性ウサギプルキンエ線維活動電位に対する作用)
- 45) 社内資料 (一般症状及び行動に及ぼす作用)
- 46) 社内資料 (中枢神経系、呼吸・循環器系に及ぼす影響)
- 47) 社内資料 (自律神経系及び平滑筋、消化器系、泌尿器系に及ぼす影響)
- 48) 社内資料 (ラットにおける単回硬膜外投与毒性試験)
- 49) 社内資料 (ラットにおける単回静脈内投与毒性試験)
- 50) 社内資料 (ラットにおける単回皮下投与毒性試験)
- 51) 社内資料 (イヌにおける単回硬膜外投与毒性試験)
- 52) 社内資料 (イヌにおける単回皮下投与毒性試験)
- 53) 社内資料 (イヌにおける単回脊髄くも膜下投与毒性試験)
- 54) 社内資料 (ラットにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験)

- 55) 社内資料 (イヌにおける4週間反復硬膜外投与毒性試験及び4週間回復性試験)
- 56) 社内資料 (イヌにおける4週間反復皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験)
- 57) 社内資料 (イヌにおける4週間反復脊髄くも膜下投与毒性試験及び4週間回復性試験)
- 58) 社内資料 (ラットにおける皮下投与による受胎能及び胚・胎児発生に関する試験)
- 59) 社内資料 (ラットにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する試験)
- 60) 社内資料 (ウサギにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する試験)
- 61) 社内資料 (ラットにおける皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)
- 62) 社内資料 (遺伝毒性:細菌を用いた復帰突然変異試験)
- 63) 社内資料 (遺伝毒性:マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験)
- 64) 社内資料 (遺伝毒性:培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験)
- 65) 社内資料 (遺伝毒性:マウスを用いた小核試験)
- 66) 社内資料 (抗原性試験)
- 67) 社内資料 (坐骨神経周囲及び坐骨神経内投与刺激性試験)
- 68) 社内資料 (筋肉内投与刺激性試験)
- 69) 社内資料 (皮下投与刺激性試験)
- 70) 社内資料 (代謝物の単回投与毒性試験 (3- ヒドロキシ体))
- 71) 社内資料 (代謝物の単回投与毒性試験 (4- ヒドロキシ体))
- 72) 社内資料 (代謝物の単回投与毒性試験 (デスブチル体))
- 73) 社内資料 (代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験 (3- ヒドロキシ体))
- 74) 社内資料 (代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験 (4- ヒドロキシ体))
- 75) 社内資料 (代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験 (デスブチル体))
- 76) 社内資料 (不純物のラットにおける単回皮下投与毒性試験)
- 77) 社内資料 (不純物の細菌を用いた復帰突然変異試験)

2. その他の参考文献
特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2016年12月現在、ポプスカインは世界55ヶ国で承認を取得している。外国における商品名はChirocaine® (カイロカイン®) であるが、外国ではシリンジ製剤は発売されていない。以下の表に海外における承認取得状況を示す。

国名	承認日	国名	承認日
スウェーデン	1998年12月18日	クロアチア	2004年9月28日
米国	1999年8月5日	ラトビア	2004年3月25日
ベルギー	1999年11月28日	ペルー	2004年4月26日
オランダ	1999年12月20日	フランス	2004年6月3日
ポルトガル	1999年12月23日	フィリピン	2004年9月28日
ルクセンブルク	1999年12月29日		2012年7月9日
イギリス	2000年1月6日	パキスタン	2004年11月11日
オーストリア	2000年1月28日	ブルガリア	2005年1月5日
ギリシャ	2000年2月15日	タイ	2005年5月5日
フィンランド	2000年2月21日	バーレーン	2005年8月23日
スペイン	2000年7月4日	ベトナム	2005年10月7日
イタリア	2000年11月23日	オマーン	2006年1月24日
グアテマラ	2001年1月15日	アラブ首長国連邦	2006年3月6日
シンガポール	2001年3月1日	セルビア	2006年4月6日
香港	2001年3月5日	マレーシア	2006年6月29日

ベネズエラ	2001年3月21日	カタール	2006年9月4日
オーストラリア	2001年5月7日	パナマ	2006年12月11日
チリ	2001年7月3日	クウェート	2008年1月29日
コスタリカ	2001年10月23日	中国	2008年3月24日
チェコ	2001年12月5日	ボスニア	2008年12月19日
南アフリカ	2002年3月26日	日本	2008年4月16日
トルコ	2002年10月16日	ヨルダン	2008年5月22日
エルサルバドル	2003年7月15日	ベラルーシ	2011年1月6日
アイルランド	2003年11月18日	モルドバ	2011年3月15日
インドネシア	2003年11月21日	アルメニア	2011年11月3日
スロバキア	2003年12月17日	エジプト	2011年10月29日
スロベニア	2004年1月6日	ロシア	2015年7月21日
台湾	2004年2月24日	モロッコ	2016年3月25日

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「Ⅷ10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- | |
|---|
| <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 妊産婦：子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと。子宮頸管傍ブロックにより胎児の徐脈を起こすことが知られている。</p> |
|---|

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2019年10月)

オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験結果

1) 0.25%製剤、2) 0.75%製剤、その他は0.5%製剤で検討。配合直後及び1週間後に外観、pH、残存率を求めた。※ポプスカイン注：生理食塩液：被験薬剤、その他はポプスカイン：被験薬剤

ポプスカイン注	pH 変動試験	希釈試験
	変化点 pH	生理食塩水 (pH6.00 及び pH8.05)
0.75 (7.5mg/mL) %	6.11 (白色沈殿析出)	0.6~5.6mg/mL (1.3~12 倍希釈可)
0.25 (2.5mg/mL) %	6.52 (白色沈殿析出)	1.3~1.9mg/mL (1.3~2 倍希釈可)

薬効分類	薬剤名	配合比率	結果
副腎ホルモン剤	ボスミン注 1mg/mL	100 : 0.5	変化なし 1), 2)
	ケナコルト-A 水懸注	10:1	変化なし(ケナコルト-A 自身が懸濁液)
	デカドロン注射液 6.6mg	5:1	配合直後に白濁
		10:1	
	デキサート注射液 6.6mg	2:1	配合直後に白濁
		1:1:1※	
		5 : 1	
10 : 1			
デポ・メドロール水懸注 40mg	10 : 1	変化なし (デポ・メドロール自身が懸濁液)	
2%リンデロン注	3 : 1	配合直後に白濁 1)	
解熱鎮痛消炎剤	レペタン注 0.2mg/mL	96:2	変化なし 1)
	ノイトロピン注射液 3.6 単位	10 : 3	変化なし
全身麻酔剤	ドロレプタン注 2.5mg/mL	96:2	変化なし 1)*
X線造影剤	オムニパーク 300 注	1:1	配合直後に白濁
		2:1	
解毒剤	メイロン静注 8.4%	1 : 2	配合直後に白濁
		10:1	
		20:1	
局所麻酔剤	塩酸メピバカイン注 シリンジ 2%	1:1	変化なし
	リドカイン注射液 2%	1:2	変化なし

*配合直後にポプスカイン0.25%注のポリエチレンアンプルの規格pH(4.0~6.0)を逸脱するpHの低下が見られたが、バッグ及びシリンジの規格pH(3.5~5.5)の範囲内であった。なお、その他の薬剤に関しては、配合直後、24時間後及び48時間後に外観、pH、残存率を求め、配合直後に白濁の認められたものについては外観のみ観察を行った。

ホプスカイン 0.5% : A-3・ホプスカイン 0.5%注シリンジ : B-1