

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®0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL・バッグ 250mg/100mL

ポプスカイン®0.75%注 75mg/10mL・シリンジ 75mg/10mL・150mg/20mL

POPSCAINE®0.25% inj. 25mg/10mL・syringe 25mg/10mL・bag 250mg/100mL

POPSCAINE®0.75% inj. 75mg/10mL・syringe 75mg/10mL・150mg/20mL

レボブピバカイン塩酸塩

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 0.25%注：1mL 中、レボブピバカイン塩酸塩 2.82mg（レボブピバカインとして 2.5mg）（0.25%） ポプスカイン 0.75%注：1mL 中、レボブピバカイン塩酸塩 8.45mg（レボブピバカインとして 7.5mg）（0.75%）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：2008年04月16日 薬価基準収載年月日：2008年06月13日 発売年月日：2008年08月05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 | 2 |
| 1. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 |
| 7. CAS登録番号 | 2 |
| III. 有効成分に関する項目 | 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 | 3 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 |
| 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 | 4 |
| 3. 注射剤の調製法 | 4 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 4 |
| 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 | 5 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6 |
| 8. 生物学的試験法 | 6 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 6 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 6 |
| 11. 力価 | 6 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 6 |
| 14. その他 | 6 |
| V. 治療に関する項目 | 6 |
| 1. 効能又は効果 | 6 |
| 2. 用法及び用量 | 6 |
| 3. 臨床成績 | 8 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 |
| 2. 薬理作用 | 15 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 19 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 19 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 23 |
| 3. 吸収 | 24 |
| 4. 分布 | 24 |
| 5. 代謝 | 24 |
| 6. 排泄 | 25 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 25 |
| 8. 透析等による除去率 | 25 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 25 |
| 1. 警告内容とその理由 | 25 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 25 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 26 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 26 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 26 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 28 |

| | |
|--|----|
| 7. 相互作用 | 33 |
| 8. 副作用 | 34 |
| 9. 高齢者への投与 | 39 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 40 |
| 11. 小児等への投与 | 42 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 42 |
| 13. 過量投与 | 42 |
| 14. 適用上の注意 | 43 |
| 15. その他の注意 | 44 |
| 16. その他 | 44 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 44 |
| 1. 薬理試験 | 44 |
| 2. 毒性試験 | 46 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 49 |
| 1. 規制区分 | 49 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 49 |
| 3. 貯法・保存条件 | 49 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 49 |
| 5. 承認条件等 | 51 |
| 6. 包装 | 51 |
| 7. 容器の材質 | 51 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 51 |
| 9. 国際誕生年月日 | 51 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 52 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 52 |
| 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 | 52 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 52 |
| 14. 再審査期間 | 52 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 52 |
| 16. 各種コード | 52 |
| 17. 保険給付上の注意 | 53 |
| XI. 文献 | 53 |
| 1. 引用文献 | 53 |
| 2. その他の参考文献 | 55 |
| XII. 参考資料 | 55 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 55 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 56 |
| XIII. 備考 | 58 |
| その他の関連資料 | 58 |

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 月に承認され、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、本剤においても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、0.25%製剤の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（0.25%製剤^{*}）の効能・効果を取得した。

※ 100 mL バッグ製剤を除く

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（0.25%製剤：シリンジ 25mg/10mL・0.75%製剤：シリンジ 75mg/10mL）がある⁶⁾。

【術後鎮痛における特徴】

・痛覚神経遮断作用を維持しながら運動神経は回復するため、術後鎮痛に適している。

【硬膜外麻酔における特徴】

・硬膜外麻酔において痛覚神経遮断作用、運動神経遮断作用に優れた効果を認めた。

【伝達麻酔における特徴】

・伝達麻酔においてブピバカインと同等の痛覚神経遮断作用及び運動神経遮断作用を示した。

・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）

【硬膜外麻酔】

製造販売後における硬膜外麻酔での使用成績調査では、安全性解析対象症例 580 例中 114 例 135 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 105 例（18.1%）であった。（再審査終了時）

【術後鎮痛】

製造販売後における術後鎮痛での使用成績調査では、安全性解析対象症例 542 例中 76 例 104 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 20 例（3.7%）、悪心 23 例（4.2%）、嘔吐 17 例（3.1%）及び感覚鈍麻 11 例（2.0%）であった。（再審査終了時）

【伝達麻酔】

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

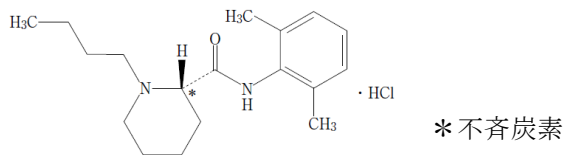
1. 販売名

- (1) 和名
ポプスカイン[®]0.25%注 25mg/10mL
ポプスカイン[®]0.25%注 シリンジ 25mg/10mL
ポプスカイン[®]0.25%注 バッグ 250mg/100mL
ポプスカイン[®]0.75%注 75mg/10mL
ポプスカイン[®]0.75%注 シリンジ 75mg/10mL
ポプスカイン[®]0.75%注 150mg/20mL
- (2) 洋名
POPSCAINE[®]0.25%inj. 25mg/10mL
POPSCAINE[®]0.25%inj. syringe 25mg/10mL
POPSCAINE[®]0.25%inj. bag 250mg/100mL
POPSCAINE[®]0.75%inj. 75mg/10mL
POPSCAINE[®]0.75%inj. syringe 75mg/10mL
POPSCAINE[®]0.75%inj. 150mg/20mL
- (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

pKa：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 $[\alpha]_D^{20}$ ：-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

ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL、

ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL、ポプスカイン 0.75%注 150mg/20mL

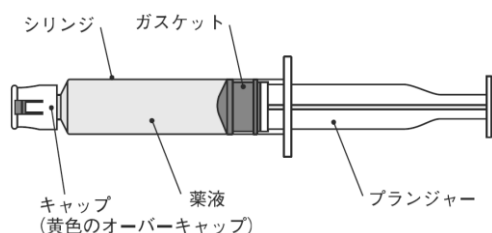
区別：水溶性注射剤、無色澄明の液

外観：ポリエチレンアンプル (0.25%注：1 アンプル 10mL 中レボブピバカインとして 25mg 含有、0.75%注：1 アンプル 10mL 中レボブピバカインとして 75mg 含有、1 アンプル 20mL 中レボブピバカインとして 150mg 含有)

ポプスカイン 0.25%注 シリンジ 25mg/10mL、ポプスカイン 0.75%注 シリンジ 75mg/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 (0.25%注：1 シリンジ 10mL 中レボブピバカインとして 25mg 含有、0.75%注：1 シリンジ 10mL 中レボブピバカインとして 75mg 含有)



ポブスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL

区別：水溶性注射剤、無色澄明の液

外観：ポリエチレンバッグ（1 バッグ 100mL 中レボブピバカインとして 250mg 含有）

(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 0.25%注 シリンジ 25mg/10mL・バッグ 250mg/100mL、

ポブスカイン 0.75%注 シリンジ 75mg/10mL

pH：3.5～5.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

ポブスカイン 0.25%注 25mg/10mL、

ポブスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL

pH：4.0～6.0

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 0.25%注：1mL 中、レボブピバカイン塩酸塩 2.82mg（レボブピバカインとして 2.5mg）（0.25%）を含有する。

ポブスカイン 0.75%注：1mL 中、レボブピバカイン塩酸塩 8.45mg（レボブピバカインとして 7.5mg）（0.75%）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

該当しない

(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

ポブスカイン 0.25%注 25mg/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。

ポブスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL

| 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 | ポリエチレン容器 | 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 | 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 0.25%注 バッグ 250mg/100mL

| 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 | ポリエチレン容器 /ピロー包装 | 水分損失に伴う含量増加が認められたが、規格の範囲内であった。 |
| 加速試験 | 40°C/25%RH以下 | 6カ月 | | 水分損失に伴う含量増加が認められたが、規格の範囲内であった。 |
| 中間的試験 | 30°C/65%RH以 | 12カ月 | | 12カ月間安定であった。 |
| 苛酷試験 | 50°C/25%RH | 3カ月 | | 水分損失に伴う含量増加が認められたが、規格の範囲内であった。 |
| | 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 0.25%注 シリンジ 25mg/10mL

ポプスカイン 0.75%注 シリンジ 75mg/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）

「XⅢ.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 0.25%注 25mg/10mL、ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL

アンプル：ポリエチレン

ポプスカイン0.25%注 シリンジ25mg/10mL、ポプスカイン0.75%注 シリンジ75mg/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

ポプスカイン0.25%注 バッグ250mg/100mL

バッグ本体：ポリエチレン

栓体：ブチルゴム／ポリエチレン

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

[ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL：術後鎮痛、伝達麻酔]

【効能・効果に関連する使用上の注意】

【伝達麻酔】

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。

[ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL：術後鎮痛]

[ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL：硬膜外麻酔]

2. 用法及び用量

[ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL]

術後鎮痛には、手術終了時に、通常、成人に6mL/時(レボブピバカインとして15mg/時)を硬膜外腔に持続投与する。

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4～8mL/時の範囲で適宜増減する。

伝達麻酔には、通常、成人に1回40mL (レボブピバカインとして100mg) 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60mL (レボブピバカインとして150mg) 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】

【共通（術後鎮痛・伝達麻酔）】

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）。

【術後鎮痛】

1. 血圧低下、運動障害等の副作用の発現が増加するおそれがあるので、本剤 6mL/時を超える投与速度で硬膜外に投与する場合は、患者の状態を考慮しながら慎重に判断し、注意深く観察を行うこと。
2. 持続投与開始時に手術部位（手術創傷部位及び手術操作部位）に痛覚遮断域が到達していない場合は、ポプスカイン等の局所麻酔剤を硬膜外腔に単回投与し、適切な痛覚遮断域を確保すること。
3. あらかじめ痛覚遮断域を確保するために、術前又は術中からポプスカイン等の局所麻酔剤を投与することが望ましい。
4. 術後に局所麻酔剤を単回投与する場合は、血圧低下に注意しながら投与すること。

（解説）

【共通（術後鎮痛・伝達麻酔）】

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。

【術後鎮痛】

1. 用量設定試験において、8mL/時投与群で運動障害が1例みられ、投与中止されたことから設定した。6mL/時での48時間持続硬膜外投与試験では、重篤な有害事象の発現や投与中止に至った症例はなかった。また、投与速度が増加すると本剤の作用が大きくなり、血圧低下が発生する可能性が高くなると考えられる。
2. 術後鎮痛を行う際には、あらかじめ痛覚神経遮断域（無痛域）を確保する必要があることから設定した。あらかじめ無痛域を確保することにより、術後痛は軽度で、炎症性サイトカインの産生は抑制されるとされている。
3. 術前又は術中から硬膜外麻酔を行うことにより、術後鎮痛に必要な痛覚神経遮断域（無痛域）を確保できる。また、術前又は術中に使用した局所麻酔剤の作用持続時間が長ければ、術後鎮痛で用いる局所麻酔剤の使用量が軽減される可能性がある。
4. 手術終了時は循環動態が不安定であり、この状態で局所麻酔剤を硬膜外腔に単回投与を行うと、交感神経遮断によりさらに循環動態が乱れ血圧低下を起こしやすくなる。術後に局所麻酔剤を単回投与する際の血圧低下には、十分な注意が必要である。

【ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL】

手術終了時に、通常、成人に6mL/時(レボブピバカインとして15mg/時)を硬膜外腔に持続投与する。

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4～8mL/時の範囲で適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 血圧低下、運動障害等の副作用の発現が増加するおそれがあるので、本剤 6mL時を超える投与速度で硬膜外に投与する場合は、患者の状態を考慮しながら慎重に判断し、注意深く観察を行うこと。
2. 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）。
3. 持続投与開始時に手術部位（手術創傷部位及び手術操作部位）に痛覚遮断域が到達していない場合は、ポプスカイン等の局所麻酔剤を硬膜外腔に単回投与し、適切な痛覚遮断域を確保すること。
4. あらかじめ痛覚遮断域を確保するために、術前又は術中からポプスカイン等の局所麻酔剤を投与することが望ましい。
5. 術後に局所麻酔剤を単回投与する場合は、血圧低下に注意しながら投与すること。

（解説）

1. 用量設定試験において、8mL/時投与群で運動障害が1例みられ、投与中止されたことから設定した。6mL/時での48時間持続硬膜外投与試験では、重篤な有害事象の発現や投与中止に至った症例はなかった。また、投与速度が増加すると本剤の作用が大きくなり、血圧低下が発生する可能性が高くなると考えられる。
2. 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。
3. 術後鎮痛を行う際には、あらかじめ痛覚神経遮断域（無痛域）を確保する必要があることから設定した。あらかじめ無痛域を確保することにより、術後痛は軽度で、炎症性サイトカインの産生は抑制されるとされている。
4. 術前又は術中から硬膜外麻酔を行うことにより、術後鎮痛に必要な痛覚神経遮断域（無痛域）を確保できる。また、術前又は術中に使用した局所麻酔剤の作用持続時間が長ければ、術後鎮痛で用いる局所麻酔剤の使用量が軽減される可能性がある。
5. 手術終了時は循環動態が不安定であり、この状態で局所麻酔剤を硬膜外腔に単回投与を行うと、交感神経遮断によりさらに循環動態が乱れ血圧低下を起こしやすくなる。術後に局所麻酔剤を単回投与する際の血圧低下には、十分な注意が必要である。

【ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL】

通常、成人に1回20mL（レボブピバカインとして150mg）までを硬膜外腔に投与する。

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）。本剤を全身麻酔と併用する際には出来る限り少ない投与で開始すること。

（解説）

局所麻酔剤の作用持続時間延長を目的に、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。本剤と全身麻酔の併用により侵害刺激による交感神経系の興奮を抑制し、循環制御に優れた麻酔管理が期待できるが、過度な抑制により血圧低下の発現頻度が増加する可能性がある。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

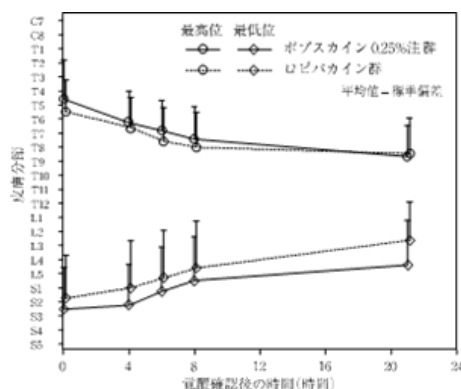
該当しない

(2) 臨床効果

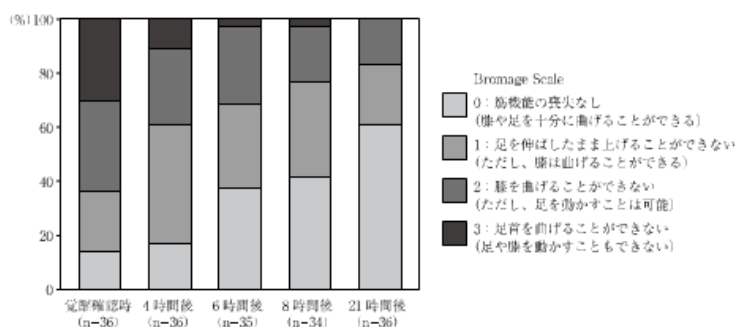
① 術後鎮痛（持続硬膜外投与）

全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術患者を対象にポプスカイン0.75%注及び0.75%ロピバカイン6~10mL（45~75mg）を術前に硬膜外投与し、術中及び覚醒時は必要に応じて0.75%5mL（37.5mg）を追加投与、術後投与にはポプスカイン0.25%注126mL（315mg）、0.2%ロピバカイン126mL（252mg）をそれぞれ6mL/時の投与速度で21時間持続硬膜外投与した比較臨床試験（穿刺部位：L1~2）を実施した⁸⁾。その結果、治験実施計画書適合集団（PPS）において、主要評価項目である覚醒確認後0~21時間のペンタゾジンの使用量（平均値±標準偏差）は、ポプスカイン群20.8±25.7mg、ロピバカイン群23.5±21.6mgであり、ポプスカイン群のロピバ

カイン群に対する非劣性が検証された(片側 $p=0.013$, Δ 上乘せによる 2 標本 t 検定, $\Delta=9.3\text{mg}$)。両群間の差とその 95%信頼性区間は -2.7mg [$-13.2, 7.8$] であった。さらに、鎮痛剤を必要としなかった症例の割合は、ポプスカイン群 44.4% (16/36 例)、ロピバカイン群 20.5% (9/44 例) であり、レボプロピバカインが有意に多かった。また、痛覚神経遮断域(無痛域)の皮膚分節数はポプスカインがロピバカインに比して多く、運動神経遮断効果は時間経過に沿って改善された。覚醒確認後 21 時間の痛覚神経遮断の推移及び運動神経遮断の程度の推移を示す。



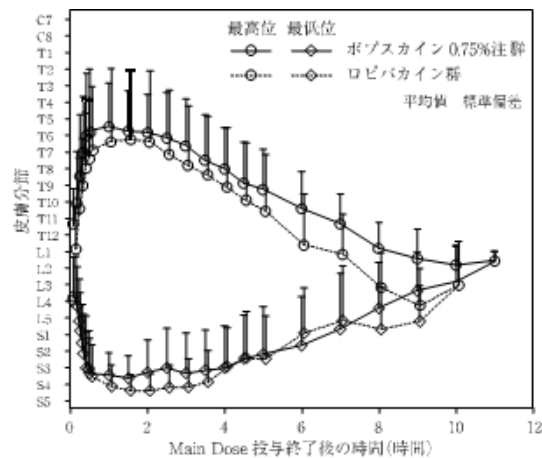
痛覚神経遮断: 最高位・最低位の推移



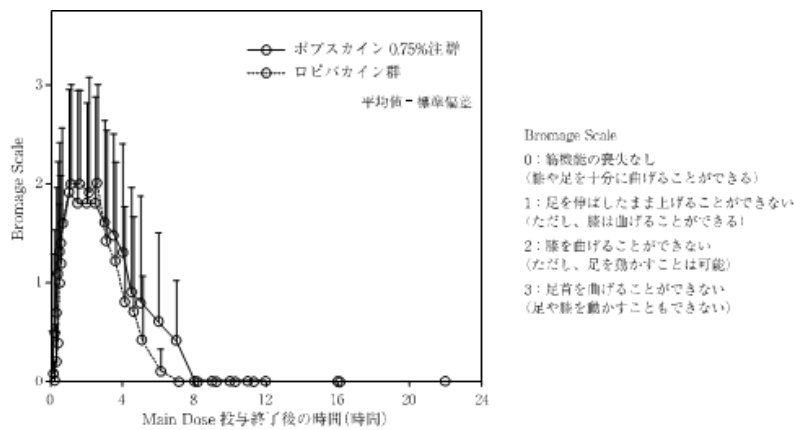
ポプスカイン 0.25% 注による運動神経遮断の推移

②硬膜外麻酔

硬膜外麻酔による下腹部あるいは下肢手術患者を対象に、ポプスカイン 0.75% 20mL (150mg) の痛覚神経遮断効果について、ロピバカイン 0.75% 20mL (150mg) を対照薬として用いた臨床試験(穿刺部位: L3~4)を実施した⁹⁾。その結果、治験実施計画書適合集団(PPS)において、主要評価項目である第 10 胸椎(Th10)の痛覚神経遮断の作用持続時間は、ポプスカイン群が 389.1 ± 84.6 分、ロピバカイン群が 315.0 ± 108.1 分であり、本剤群のロピバカイン群に対する非劣性が検証された(片側 $p < 0.001$, Δ 上乘せによる 2 標本 t 検定, $\Delta = 60$ 分)。両群間の差とその 95% 信頼区間は 74.1 分 [$16.0, 132.1$] であった。また痛覚神経遮断の推移(無痛域の広がり)は、両投与群とも投与後 30 分までは経時的に広がり、投与後 3 時間以降で狭くなる推移を示した。運動神経遮断の推移は、有意差は認められなかったものの、ポプスカイン群で遮断作用が強い(遮断時間が長い)傾向が認められた。痛覚神経遮断の推移及び運動神経遮断の程度の推移を示す。



痛覚神経遮断：最高位・最低位の推移



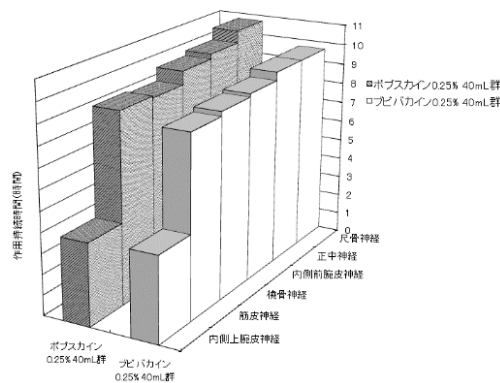
運動神経遮断：Bromage Scale の推移

③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¹⁰⁾。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 上乗せによる 2 標本 t 検定、 $\Delta=1$ 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。



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¹¹⁾。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¹²⁾。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 (通常の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 (通常の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)

④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¹³⁾。

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%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¹³⁾。

③健康成人男子における単回静脈内投与薬物動態試験

健康成人男子を 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¹⁴⁾。

(4) 探索的試験

①術後鎮痛

全身麻酔による下腹部開腹手術を受ける手術患者を対象にレボブピバカイン 0.125%、4 用量 (4、6、8、10mL/時) 及び 0.25%、3 用量 (4、6、8mL/時) の持続硬膜外投与における術後鎮痛効果及び安全性をもとに推奨用量を検討した。

覚醒確認後 0~21 時間の鎮痛剤 (ペンタゾシン) 使用量、鎮痛剤の投与回数及び使用するまでの時間、無痛域の広さ、VAS (視覚アナログ尺度) による術後疼痛の程度についての検討では、最高濃度・最大速度の 0.25% 8mL/時群が最も効果発現が強く、次いで 0.25% 6mL/時群が効果を発現した。

安全性では、投与群と安全性評価の諸項目には用量相関的な傾向は認められなかったが、過度の運動神経遮断効果が発現したと思われる「運動障害」のために投与中止に至った症例が 0.25% 8mL/時群に 1 例認められた。

有効性及び安全性を考慮した推奨用量は、濃度 0.25%投与速度 6mL/時と考えられた¹⁵⁾。

②硬膜外麻酔

硬膜外麻酔により下腹部あるいは下肢手術を受ける手術患者を対象に、レボブピカイン 0.5%、2用量（15mL、20mL）及び0.75%、3用量（10mL、15mL、20mL）の有効性及び安全性をもとに推奨用量を検討した結果、有効性評価の主要評価項目である「Th10の痛覚神経遮断の作用持続時間」では、作用持続時間の平均値は、0.5% 15mL群 226.4分、0.5% 20mL群 302.5分、0.75% 10mL群 281.3分、0.75% 15mL群 290.0分、0.75% 20mL群 348.0分であり、濃度、容量に応じて効果が増強する傾向がみられた。運動神経遮断効果では、0.75%群において効果が強く発現する傾向がみられた。また、Th10の作用発現時間は0.75% 20mL群で12.0分と、0.75% 15mL群の22.9分に対し速やかに効果発現傾向がみられた。安全性評価の諸項目は投与群と用量相関的な傾向は認められず、これらの結果を総合し、有効性及び安全性を考慮した推奨用量は、濃度 0.75% 容量 20mLと結論した¹⁶⁾。

③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¹⁷⁾。

(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

V3. 臨床成績 (1) 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^{8,9)}。

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 ± 26.39 mg 及び 3.8 ± 7.50 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。

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的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¹⁹⁾。

(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：

《硬膜外麻酔》使用実態下での硬膜外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 0.75%注で580例収集した。安全性集計対象症例とした580例中114例135件に副作用が認められた（副作用発現症例率 19.7%）。高頻度にみられた副作用は、血圧低下（15.3%）、低血圧（2.6%）であった。また、有効性集計対象症例とした558例中554例で有効であり、有効率は99.3%であった。

（調査実施期間：平成20年9月～平成23年11月）

《術後鎮痛》使用実態下での術後鎮痛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 0.25%注で 542 例収集した。安全性集計対象症例とした 542 例中 76 例 104 件に副作用が認められた（副作用発現症例率 14.0%）。高頻度にみられた副作用は、悪心（4.2%）、嘔吐（3.1%）であった。また、有効性集計対象症例とした 528 例中 520 例で有効であり、有効率は 98.5%であった。

（調査実施期間：平成 20 年 9 月～平成 23 年 11 月）

《伝達麻酔》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%）。高頻度にみられた副作用は、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とした 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）

該当資料なし

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 μM 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²⁰⁾。

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 |
| <i>R</i> (+)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（ EC_{50} ）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²¹⁾。

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(+) <i>体</i> 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、50μM 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な触覚・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²²⁾。

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(+) <i>体</i> 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。

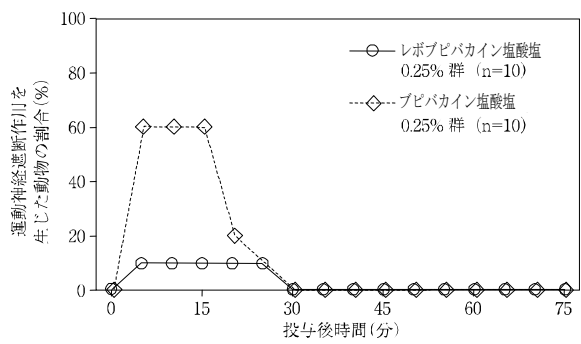
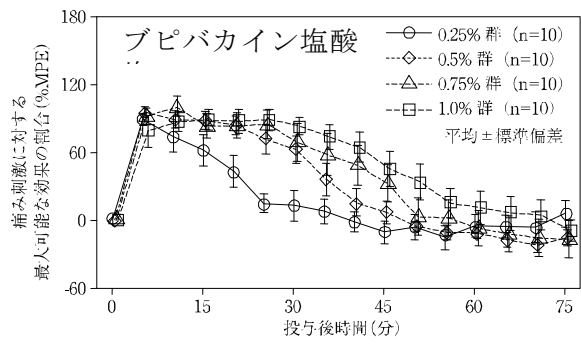
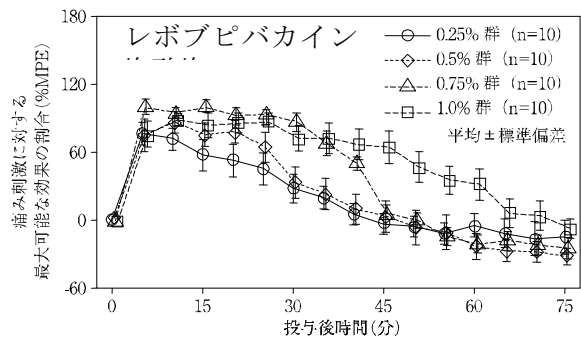
②硬膜外麻酔作用

ラット (SD 系、♂) の硬膜外腔にレボブピバカイン塩酸塩 0.25、0.5、0.75、1.0%を投与し、痛覚及び運動神経遮断作用を検討した結果、濃度に応じた硬膜外麻酔作用を示した。

痛覚神経遮断作用は tail-flick 反応潜時から評価し、%MPE (percent of maximum possible effect : 最大可能性効果に対する%) を求めた。5 分間隔で測定した%MPE より AUC (時間-効果曲線下面積 ; %MPE×Time) を算出した。また、tail-flick 反応潜時に対する抑制の持続性を評価するため、%MPE50T (%MPE が 50%に低下するまでの時間) を時間-効果曲線より算出した。

同濃度のブピバカイン塩酸塩に対するレボブピバカイン塩酸塩の AUC 及び%MPE50T の効力比はそれぞれ 1.04、1.08 で、ブピバカイン塩酸塩と同等の痛覚神経遮断作用を示した。

一方、運動神経遮断作用の持続時間は、0.25%においてブピバカイン塩酸塩と比べ有意に短く、その効力比は 0.78 であった²³⁾。

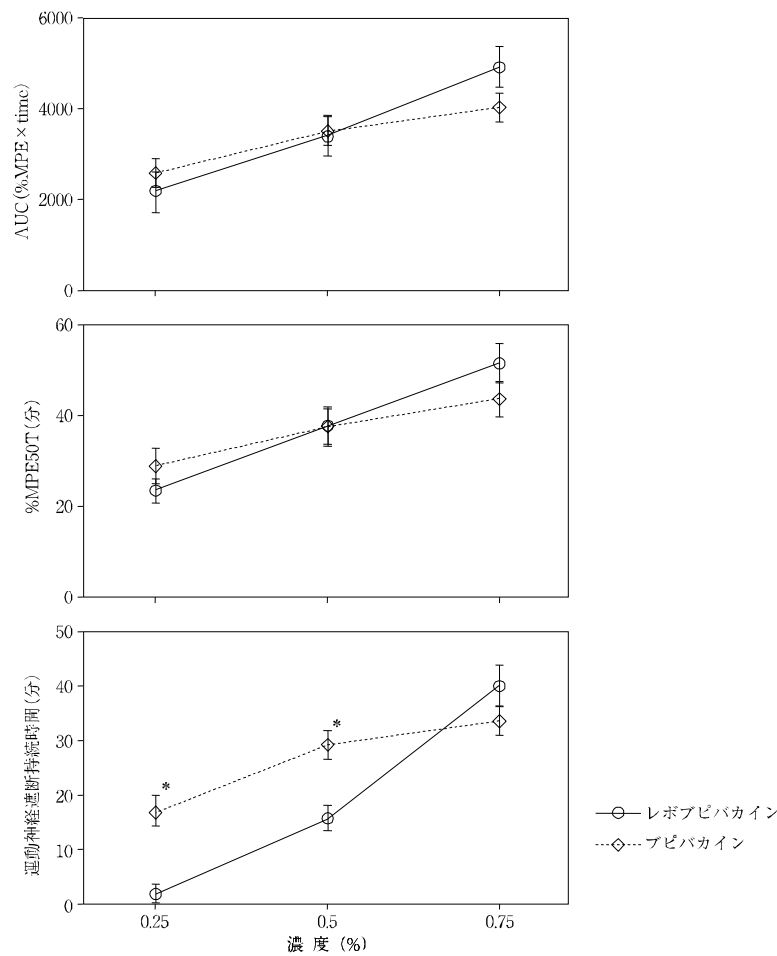


ラットへのレボブピバカイン塩酸塩及びブピバカイン塩酸塩の
硬膜外投与による痛覚・運動神経遮断作用

%MPE (percent of maximum possible effect : 最大可能性効果に対する%) とは、痛覚神経遮断作用の評価のために動物の尾に熱刺激を加えて刺激開始から尾を打ち振るまでの時間をtail-flick 反応潜時として以下の式により算出した値である。

$$\%MPE = [(\text{Tail-flick 反応潜時} - \text{投与前値}) / (\text{最大打ち切り時間} - \text{投与前値})] \times 100\%$$

さらに、同様の方法を用いて、ラットにおけるレボブピバカイン塩酸塩の硬膜外麻酔作用についてブピバカイン塩酸塩と同時比較した試験で、レボブピバカイン塩酸塩は用量依存性に痛覚神経遮断作用 (AUC 及び%MPE50T) を示し、ブピバカイン塩酸塩と有意な差はなかった。運動神経遮断作用 (運動神経遮断持続時間) について、レボブピバカイン塩酸塩は用量に応じた遮断作用を示し、低濃度 (0.25%及び 0.5%) ではブピバカイン塩酸塩に比べて有意に弱く、高濃度 (0.75%) では同等の遮断作用を示した。



ラットへの硬膜外投与による用量-反応曲線

数値は平均値±標準偏差、n=9~10

*: $p < 0.05$ 、同濃度のブピバカイン塩酸塩に対して (Bonferroni test による)

③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²⁴⁾、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、 $p \leq 0.01$)。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、 $p \leq 0.01$)。

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。

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

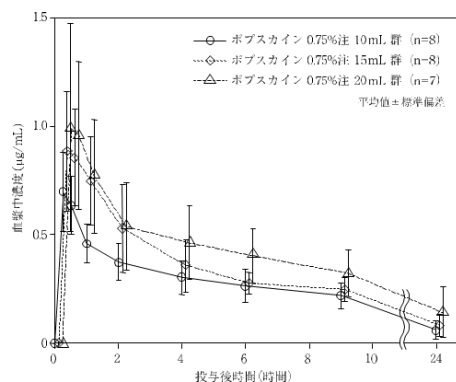
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

①硬膜外単回投与

ポブスカイン 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、血漿中未変化体濃度の最高濃度到達時間 (T_{max}) は 0.34~0.5 時間後で、最高濃度 (C_{max}) は 0.72~1.06µg/mL に達した¹⁶⁾。



硬膜外単回投与時の血漿中濃度

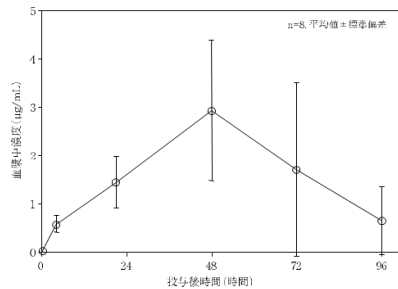
硬膜外単回投与時の薬物動態パラメータ

| 投与群 | C _{max} ($\mu\text{g/mL}$) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | Cl (L/hr) | Vd (L) | AUC _{0→∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) |
|------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------|-----------|--|
| 0.75%10mL (75mg) (n=8) | 0.72±0.16 | 0.34±0.13 | 9.7±6.2 | 15.7±5.4 | 201±96 | 5.21±1.52 |
| 0.75%15mL (112.5mg) (n=8) | 0.99±0.20 | 0.50±0.33 | 10.0±5.9 | 17.3±3.7 | 232±91 | 6.77±1.48 |
| 0.75%20mL (150mg) (n=7) | 1.06±0.43 | 0.43±0.28 | 16.2±12.9 | 17.9±8.3 | 312±113 | 10.71±6.18 |

平均値±標準偏差

②持続硬膜外投与

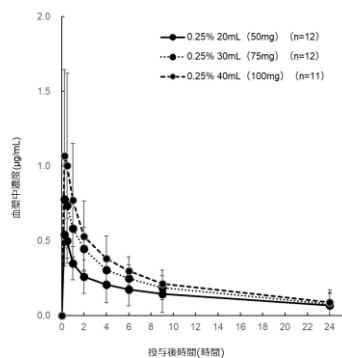
全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術後患者に、ポプスカイン 0.25%注を 6mL/時の投与速度で 48 時間持続硬膜外投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後経時的に増加し、投与終了時（投与開始 48 時間後）に 2.93 $\mu\text{g/mL}$ の最高濃度に達した²⁵⁾。



持続硬膜外投与時の血漿中濃度

③伝達麻酔（腕神経叢投与）

ポプスカイン 0.25%注 20mL (50mg)、0.25% 30mL (75mg) 及び 0.25% 40mL (100mg) 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 0.56~1.09 $\mu\text{g/mL}$ 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²⁶⁾。



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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | CL (L/hr) | V _d (L) | AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) |
|------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|---|
| 0.25% 20mL (50mg) (n=12) | 0.56 \pm 0.20 | 0.33 \pm 0.12 | 14.6 \pm 9.7 | 15.7 \pm 7.4 | 283 \pm 170 | 4.84 \pm 5.21 |
| 0.25% 30mL (75mg) (n=12) | 0.79 \pm 0.30 | 0.38 \pm 0.23 | 11.4 \pm 8.2 | 15.2 \pm 5.8 | 201 \pm 86 | 5.93 \pm 3.17 |
| 0.25% 40mL (100mg) (n=11) | 1.09 \pm 0.59 | 0.39 \pm 0.13 | 16.2 \pm 23.5 | 16.7 \pm 7.2 | 253 \pm 118 | 9.25 \pm 10.73 |

平均値 \pm 標準偏差

(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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、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¹⁴⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25% (2.5mg/mL) 製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔 (100mLバッグ製剤を除く)、0.75% (7.5mg/mL) 製剤：硬膜外麻酔である。

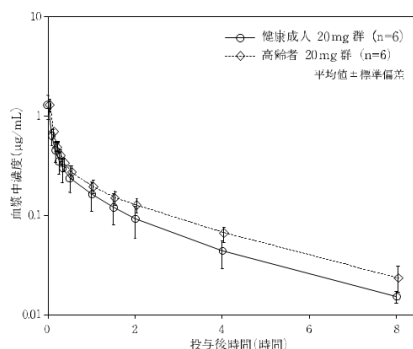
②連続投与

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高濃度に達した²⁵⁾。

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^{14, 18)}。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25% (2.5mg/mL) 製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔 (100mLバッグ製剤を除く)、0.75% (7.5mg/mL) 製剤：硬膜外麻酔である。



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 _{0→∞} (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%+フェンタニル又はレボブピバカイン塩酸塩 0.2%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：2.15µg/mL、B 群：2.13µg/mL、C 群：2.65µg/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¹⁹⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25%（2.5mg/mL）製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔（100mLバッグ製剤を除く）、0.75%（7.5mg/mL）製剤：硬膜外麻酔である。

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²⁷⁾。

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 μ g/mL であった²⁸⁾。

(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²⁹⁾。

(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 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 $AUC_{0-\infty}$ 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³⁰⁾。

(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¹⁶⁾。

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した時の消失半減期 ($T_{1/2}$) は 2.14 時間であった¹⁴⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25% (2.5mg/mL) 製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔 (100mL バッグ製剤を除く)、0.75% (7.5mg/mL) 製剤：硬膜外麻酔である。

(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した時のクリアランス (Cl) は 32.64L/hr であった¹⁴⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25% (2.5mg/mL) 製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔 (100mL バッグ製剤を除く)、0.75% (7.5mg/mL) 製剤：硬膜外麻酔である。

(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した時の分布容積 (Vd) は 90.56L であった¹⁴⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25% (2.5mg/mL) 製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔 (100mL バッグ製剤を除く)、0.75% (7.5mg/mL) 製剤：硬膜外麻酔である。

(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 を静脈内投与した時の血漿蛋白結合率は 92.3~100.0% であった³¹⁾。

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 μ g/mL では 94.8%、10 μ 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³²⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25% (2.5mg/mL) 製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔 (100mL バッグ製剤を除く)、0.75% (7.5mg/mL) 製剤：硬膜外麻酔である。

3. 吸収

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 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³⁰⁾。

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³³⁾。

(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と比べて速やかに低下し、乳汁中への移行性が認められた³⁴⁾。

(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³⁵⁾。

(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³⁰⁾。

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^{14,25, 31,37-40)}。

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¹⁴⁾。

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²⁵⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25% (2.5mg/mL) 製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔 (100mL バッグ製剤を除く)、0.75% (7.5mg/mL) 製剤：硬膜外麻酔である。

(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⁴⁰⁾。

(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）⁴¹⁾、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）⁴²⁾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。

(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。

(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³⁾。

【注意】本剤の承認効能・効果は、0.25%（2.5mg/mL）製剤：術後鎮痛及び伝達麻酔（100mL バッグ製剤を除く）、0.75%（7.5mg/mL）製剤：硬膜外麻酔である。

(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）

[ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

[共通(術後鎮痛、伝達麻酔)]

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

[術後鎮痛]

(1) 大量出血やショック状態の患者 [過度の血圧低下が起こることがある。]

(2) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]

(3) 敗血症の患者 [敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]

[ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL、

ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 大量出血やショック状態の患者 [過度の血圧低下が起こることがある。]

(2) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]

(3) 敗血症の患者 [敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]

(4) 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※)

①一般に、薬剤に対し過敏反応を起こしたことがある患者では、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。

②本剤の硬膜外腔への投与では、交感神経遮断に伴い末梢血管が拡張するため血圧低下を来す。大量出血やショック状態の患者では、血管の代償機能が低下しており、本剤の硬膜外腔への投与を行うことで、過度の血圧低下が起こる可能性が考えられることから、大量出血やショック状態の患者には、本剤を投与しないこと。

③注射部位又はその周辺に炎症のある患者では、硬膜外穿刺により髄膜を刺激し、髄膜炎などの炎症症状を起こすことが考えられることから、注射部位又はその周辺に炎症のある患者には、本剤を投与しないこと。

④敗血症の患者は、硬膜外穿刺により病巣が拡大し、髄膜炎が生じるおそれがあることから、敗血症の患者には本剤を投与しないこと。

※ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL の解説は①～④、ポプスカイン 0.25%注バッグ 250mg/100mL／ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL の解説は②～④、①の順で対応している。

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

[ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL]

[共通（術後鎮痛、伝達麻酔）]

(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。]

[術後鎮痛]

(1) 中枢神経系疾患：髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等の患者及び脊髄・脊椎に腫瘍又は結核等の患者 [硬膜外麻酔により病状が悪化するおそれがある。]

(2) 血液凝固障害や抗凝血剤投与中の患者 [出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがあるので、やむを得ず投与する場合は観察を十分に行うこと。]

(3) 脊柱に著明な変形のある患者 [脊髄や神経根の損傷のおそれがあり、また麻酔範囲の予測も困難であるので、やむを得ず投与する場合は患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]

(4) 妊産婦（「VIII 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(5) 腹部腫瘤のある患者 [仰臥位性低血圧を起こすことがあり、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがあるので、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こと。]

(6) 重篤な高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者 [血圧低下や病状の悪化が起こりやすいので、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]

(7) 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」の項参照）

- (8) 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)
- (9) 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。〕
- (10) 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。〕

[ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL、

ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL]

- (1) 中枢神経系疾患：髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等の患者及び脊髄・脊椎に腫瘍又は結核等のある患者〔硬膜外麻酔により病状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 血液凝固障害や抗凝血剤投与中の患者〔出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがあるので、やむを得ず投与する場合は観察を十分に行うこと。〕
- (3) 脊柱に著明な変形のある患者〔脊髄や神経根の損傷のおそれがあり、また麻酔範囲の予測も困難であるので、やむを得ず投与する場合は患者の全身状態の観察を十分に行うこと。〕
- (4) 妊産婦（「VIII.10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (5) 腹部腫瘍のある患者〔仰臥位性低血圧を起こすことがあり、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがあるので、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こと。〕
- (6) 重篤な高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者〔血圧低下や病状の悪化が起こりやすいので、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。〕

(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^{14,18)}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 レボピピバカインは、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。
- ⑤ 穿刺部位近くの脊髄・脊椎にこのような中枢神経系疾患がある場合、症状が悪化するおそれがある。
- ⑥ 血液凝固障害や抗凝血剤投与中の患者では出血傾向にあるため、硬膜外腔にカテーテルを挿入する際に硬膜外腔の血管を損傷し出血が起これば、硬膜外血腫を生じるおそれがある。硬膜外血腫は脊髄を圧迫し、後に異常感覚や麻痺等の神経障害を残す可能性がある。やむを得ず投与する場合には、患者の凝固機能をモニターする、血腫による脊髄圧迫の有無を確認するなど、十分な観察が必要である。
- ⑦ 脊柱の変形に伴い硬膜外腔が狭窄していることにより、穿刺時に脊髄や神経根を損傷する可能性がある。また、硬膜外腔の狭窄に伴い脊髄神経の一分節を麻酔するための薬剤量が少なくなるために麻酔範囲が広がりやすく、その予測が難しいといわれている。したがって、やむを得ず投与する際には患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
- ⑧ 妊娠後期には腹腔内圧が上昇して下大静脈が圧迫を受けると、硬膜外腔の静脈が怒張し、硬膜外腔の薬剤の占めることが可能な容積が減少するため麻酔範囲が広がりやすいといわれている。投与の際には、投与量の減量を考慮し、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。また、妊産婦では仰臥位性低血圧を起こしやすいためといわれている。仰臥位をとると、増大した子宮が下大静脈を圧迫し静脈還流が低下するために、心拍出量が減少して血圧が低下する。本剤の硬膜外腔への投与時にはこの血圧低下は更に助長されるため、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
- ⑨ 腹部腫瘍で腹腔内圧が上昇して下大静脈が圧迫を受けると、硬膜外腔の静脈が怒張し、硬膜外腔の薬剤の占めることが可能な容積が減少するため麻酔範囲が広がりやすいといわれている。投与の際には、投与量の減量を考慮し、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。また、腹部腫瘍のある患者は仰臥位性低血圧を起こしやすいためといわれている。仰臥位をとると、腹部腫瘍が下大静脈を圧

迫し静脈還流が低下するために、心拍出量が減少して血圧が低下する。本剤の硬膜外腔への投与時にはこの血圧低下は更に助長されるため、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。

⑩ 重篤な高血圧症のある患者では交感神経遮断等の血圧低下の要因が伴うと、血管における代償機能が減弱しているために血圧が急激に低下することがある。また、心弁膜症、冠動脈疾患等の心血管系に障害のある患者では、交感神経遮断やそれに伴う血圧低下の影響で病状が悪化する可能性がある。

※ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL の解説は①～⑩、ポプスカイン 0.25%注バッグ 250mg/100mL /ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL の解説は⑤～⑩，①～④の順で対応している。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

[ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL]

[共通 (術後鎮痛、伝達麻酔)]

- (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、常時準備をしておくこと。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) できるだけ必要最少量にとどめること。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）
 - 4) 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。
 - 5) 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。
- (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。

[術後鎮痛]

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) 試験的に注入（test dose）し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。
- 2) 麻酔範囲が予期した以上に広がることにより、過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制を来すことがあるので、麻酔範囲に注意すること。

[伝達麻酔]

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) 注射の速度はできるだけ遅くすること。
- 2) 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。
- 3) 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。

(解説)

[共通 (術後鎮痛、伝達麻酔)]

- (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少量を投与すること。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) 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。
 - 4) 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。
 - 5) 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。
- (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。

【術後鎮痛】

- 1) 硬膜外腔は血管に富んでおり血管内誤投与となりやすく、大量の局所麻酔剤が一気に血管内に投与されると、中毒を起こすことがある。また、針先が誤って硬膜を破り、くも膜下腔へ入った場合は、くも膜下ブロックとなる可能性がある。これらの合併症を事前に防ぐため硬膜外麻酔を施行する際は、試験的に局所麻酔剤の注入 (test dose) を行い、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認しておく必要がある。また、カテーテル留置後も、患者の体位の変換等によりカテーテル先端が移動することがあるので、カテーテルの移動が推測された場合は、再度 test dose を行い確認することが必要である。

【参考】 test dose の方法

- ①注射針穿刺後又はカテーテル挿入後、アドレナリン添加局所麻酔剤 3~5mL を硬膜外腔に投与する。
 - ②血管内注入となった場合、心拍数の増加等の一過性のアドレナリン反応がみられる。くも膜下腔注入となった場合は、くも膜下ブロックに特有の迅速な知覚・運動麻痺等の徴候がみられる。
 - ③上記の症状が認められなければ、麻酔に必要な量の局所麻酔剤を投与する。なお、この方法を用いても吸引法と同様、完全には血管内投与やくも膜下投与を確認し得ないので、投与の際には注意が必要である。
- 2) 局所麻酔剤を硬膜外腔に投与すると、交感神経遮断に伴い血圧の低下を来すことがあるが、その程度は遮断される交感神経の範囲に依存する。硬膜外麻酔を実施する際には、目標とする麻酔範囲を得るための用量を選択するが、予期した以上に麻酔範囲が広がると予測以上の血圧低下を起こすことがある。また、徐脈や呼吸抑制を認めることもある。本剤投与時は、患者の全身状態や手術対象疾患を考慮し、投与量の調節や麻酔範囲に注意し、その後の事態に備える必要がある。特に高齢者や妊産婦等麻酔範囲が広がりやすい患者では、より慎重に投与する必要がある。

【伝達麻酔】

- 1) 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。
- 2) 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。

- 3) 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。

[ポプスカイン0.25%注 バッグ 250mg/100mL]

- (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、常時準備をしておくこと。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) できるだけ必要最少量にとどめること。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、全脊髄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）
 - 4) 試験的に注入（test dose）し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。
 - 5) 麻酔範囲が予期した以上に広がることにより、過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制を来すことがあるので、麻酔範囲に注意すること。
 - 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。
- (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、有効な鎮痛効果が得られる最少量を投与すること。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) 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。
 - 4) 硬膜外腔は血管に富んでおり血管内誤投与となりやすく、大量の局所麻酔剤が一気に血管内に投与されると、中毒を起こすことがある。また、針先が誤って硬膜を破り、くも膜下腔へ入った場合は、くも膜下ブロックとなる可能性がある。これらの合併症を事前に防ぐため硬膜外麻酔を施行する際は、試験的に局所麻酔剤の注入（test dose）を行い、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認しておく必要がある。また、カテーテル留

置後も、患者の体位の変換等によりカテーテル先端が移動することがあるので、カテーテルの移動が推測された場合は、再度 test dose を行い確認することが必要である。

【参考】 test dose の方法

- ①注射針穿刺後又はカテーテル挿入後、アドレナリン添加局所麻酔剤 3～5mL を硬膜外腔に投与する。
 - ②血管内注入となった場合、心拍数の増加等の一過性のアドレナリン反応がみられる。くも膜下腔注入となった場合は、くも膜下ブロックに特有の迅速な知覚・運動麻痺等の徴候がみられる。
 - ③上記の症状が認められなければ、麻酔に必要な量の局所麻酔剤を投与する。なお、この方法を用いても吸引法と同様、完全には血管内投与やくも膜下投与を確認し得ないので、投与の際には注意が必要である。
- 5) 局所麻酔剤を硬膜外腔に投与すると、交感神経遮断に伴い血圧の低下を来すことがあるが、その程度は遮断される交感神経の範囲に依存する。硬膜外麻酔を実施する際には、目標とする麻酔範囲を得るための用量を選択するが、予期した以上に麻酔範囲が広がると予測以上の血圧低下を起こすことがある。また、徐脈や呼吸抑制を認めることもある。本剤投与時は、患者の全身状態や手術対象疾患を考慮し、投与量の調節や麻酔範囲に注意し、その後の事態に備える必要がある。特に高齢者や妊産婦等麻酔範囲が広がりやすい患者では、より慎重に投与する必要がある。
 - 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。
- (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。

【ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL】

〔硬膜外麻酔〕

- (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、常時準備をしておくこと。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を行うこと。
 - 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) 注射の速度はできるだけ遅くすること。
 - 4) 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）
 - 5) 試験的に注入（test dose）し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。
 - 6) 麻酔範囲が予期した以上に広がることにより、過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制を来すことがあるので、麻酔範囲に注意すること。
 - 7) 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。
 - 8) 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。
 - 9) 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) 硬膜外麻酔では、交感神経及び運動神経を遮断するため血圧低下、徐脈、呼吸困難、SpO₂の低下等を起こしやすく、全身状態が不安定な状態となっている。また、早期の段階で適切な処置を行わなければ、心肺停止等の重大な副作用に至るおそれがある。硬膜外麻酔中は、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数等）や全身状態の観察を十分に行い、患者の状態の変化を把握する必要がある。術中は経皮的に動脈血酸素飽和度（パルスオキシメーター等）の測定を行うことが望ましいと考えられる。
- 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少量を投与すること。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。また硬膜外麻酔では、局所麻酔剤を急速投与した場合、ゆっくり投与した場合に比べ麻酔範囲が広がりやすいとされる。投与の際には、患者の全身状態を観察しながら、ゆっくり投与すること。
- 4) 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。
- 5) 硬膜外腔は血管に富んでおり血管内誤投与となりやすく、大量の局所麻酔剤が一気に血管内に投与されると、中毒を起こすことがある。また、針先が誤って硬膜を破り、くも膜下腔へ入った場合は、くも膜下ブロックとなる可能性がある。これらの合併症を事前に防ぐため硬膜外麻酔を施行する際は、試験的に局所麻酔剤の注入（test dose）を行い、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認しておく必要がある。また、カテーテル留置後も、患者の体位の変換等によりカテーテル先端が移動することがあるので、カテーテルの移動が推測された場合は、再度 test dose を行い確認することが必要である。

【参考】 test dose の方法

- ① 注射針穿刺後又はカテーテル挿入後、アドレナリン添加局所麻酔剤 3～5mL を硬膜外腔に投与する。
 - ② 血管内注入となった場合、心拍数の増加等の一過性のアドレナリン反応がみられる。くも膜下腔注入となった場合は、くも膜下ブロックに特有の迅速な知覚・運動麻痺等の徴候がみられる。
 - ③ 上記の症状が認められなければ、麻酔に必要な量の局所麻酔剤を投与する。なお、この方法を用いても吸引法と同様、完全には血管内投与やくも膜下投与を確認し得ないので、投与の際には注意が必要である。
- 6) 局所麻酔剤を硬膜外腔に投与すると、交感神経遮断に伴い血圧の低下を来すことがあるが、その程度は遮断される交感神経の範囲に依存する。硬膜外麻酔を実施する際には、目標とする麻酔範囲を得るための用量を選択するが、予期した以上に麻酔範囲が広がると予測以上の血圧低下を起こすことがある。また、徐脈や呼吸抑制を認めることもある。本剤投与時は、患者の全身状態や手術対象疾患を考慮し、投与量の調節や麻酔範囲に注意し、その後の事態に備える必要がある。特に高齢者や妊産婦等麻酔範囲が広がりやすい患者では、より慎重に投与する必要がある。
- 7) 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。

- 8) 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。
- 9) 硬膜外麻酔と全身麻酔を併用すると、血圧がより低下しやすい傾向がある。硬膜外麻酔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こと。
- (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

[全製品共通]

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。 | 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。 |

(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カインの中毒閾値が低下したとの報告 43)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 44)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 $\alpha 2$ 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

[ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL]

[術後鎮痛]

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）

製造販売後における術後鎮痛での使用成績調査では、安全性解析対象症例 542 例中 76 例 104 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 20 例（3.7%）、悪心 23 例（4.2%）、嘔吐 17 例（3.1%）及び感覚鈍麻 11 例（2.0%）であった。（再審査終了時）

[伝達麻酔]

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）

[ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL、

ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL]

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）

製造販売後における硬膜外麻酔での使用成績調査では、安全性解析対象症例 580 例中 114 例 135 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 105 例（18.1%）であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

[全製品共通]

- 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

[ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL・シリンジ 25mg/10mL]

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、紅斑性皮膚疹、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

[ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL、ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ 75mg/10mL]

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、心室性期外収縮 | 洞性徐脈、上室性頻脈、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 | 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 | 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 | 潮紅、静脈炎、末梢性虚血、総蛋白減少 |
| 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、 |
| 皮膚 | | | | そう痒症、多汗症、発疹、紅斑性皮膚疹、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 |
| 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)/ γ -GTPの増加 | 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）

[硬膜外麻酔]

製造販売後における硬膜外麻酔での使用成績調査では、安全性解析対象症例 580 例中 114 例 135 件の副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 105 例 (18.1%) であった。（再審査終了時）

[術後鎮痛]

製造販売後における術後鎮痛での使用成績調査では、安全性解析対象症例 542 例中 76 例 104 件の

副作用が認められた。主な副作用は、血圧低下 20 例 (3.7%)、悪心 23 例 (4.2%)、嘔吐 17 例 (3.1%) 及び感覚鈍麻 11 例 (2.0%) 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%) | 12(6.30%) | 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%) | 8(4.20%) | 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%) | 10(5.30%) | 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%) | 4(2.10%) | 89(15.30%) | 8(1.50%) | 31(4.90%) |
| 血圧上昇 | - | - | - | 2(0.40%) | 5(0.80%) |
| 心電図S T部分下降 | 1(0.50%) | 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 | - | 4(2.10%) | - | - | - |
| 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を表に示す。

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) |
| | AL-P | 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

[全製品共通]

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ー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^{14,18)}。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

[ポプスカイン0.25%注 25mg/10mL・シリンジ25mg/10mL]

[共通（術後鎮痛、伝達麻酔）]

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。〕

[術後鎮痛]

妊産婦：妊娠後期の患者には、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。〔妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。〕（「VIII5.慎重投与」の項参照）

[伝達麻酔]

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)

[共通（術後鎮痛・伝達麻酔）]

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。

[術後鎮痛]

妊娠後期には腹腔内圧が上昇して下大静脈が圧迫を受けると、硬膜外腔の静脈が怒張し、硬膜外腔の薬剤の占めることが可能な容積が減少するため麻酔範囲が広がりやすいといわれている。投与の際には、投与量の減量を考慮し、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。

また、妊産婦では仰臥位性低血圧を起こしやすいといわれている。仰臥位をとると、増大した子宮が下大静脈を圧迫し静脈還流が低下するために、心拍出量が減少して血圧が低下する。本剤の硬膜外腔投与時にはこの血圧低下は更に助長されるため、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。（「VIII5.慎重投与」の項参照）

[伝達麻酔]

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。

[ポプスカイン0.25%注 バッグ 250mg/100mL]

(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：妊娠後期の患者には、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。[妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。]（「VIII.5.慎重投与」の項参照）

（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こと。
- (2) 妊娠後期では、腹腔内圧が上昇し下大静脈が圧迫を受け、硬膜外腔の静脈が怒張し、硬膜外腔の薬剤の占めるべき容積が減少することから、麻酔範囲が広がりやすいといわれている。

また、妊産婦が仰臥位をとると、増大した子宮が下大静脈を圧迫し静脈還流が低下するために、心拍出量が減少して血圧が低下する（仰臥位性低血圧）。
妊娠後期の患者に本剤を投与する場合には、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こと。（「VIII.5.慎重投与」の項参照）

[ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ75mg/10mL]

ブロック実施時には血管内への誤投与がおこる可能性があり、その結果、心停止に至るおそれがある。特に妊娠患者に誤って本剤を急激に静脈内投与した時、不整脈、心循環停止及び死亡を生じるリスクが高いことが報告されていることから、妊婦への投与は可能な限り避けること。また特に帝王切開などの産科手術及び子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと。

- (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：**妊娠後期の患者には、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。[妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。]（「VIII.5.慎重投与」の項参照）

（解説）

妊娠患者に誤って類薬（ブピバカイン）を血管内投与された際に、心室頻拍を起こした症例や痙攣・心血管虚脱から死亡に至った症例の報告⁵⁾がある。

妊娠中は血管床が怒張しているため、硬膜外穿刺時又はカテーテル挿入時には血管穿刺や血管内カテーテル迷入の危険性が非妊娠時よりも高くなる。

海外では0.75%の製剤は産科麻酔領域では避けることとされており、米国では帝王切開には0.5%の製剤の使用が推奨されている。また、子宮頸管傍ブロックは一般に意図せぬ血管内注入、児の徐脈などの発生が多いとされている。

帝王切開などの産科手術や子宮頸管傍ブロックには本剤を使用しないこと。

- (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こと。
- (2) 妊娠後期では、腹腔内圧が上昇し下大静脈が圧迫を受け、硬膜外腔の静脈が怒張し、硬膜外腔の薬剤の占めるべき容積が減少することから、麻酔範囲が広がりやすいといわれている。

また、妊産婦が仰臥位をとると、増大した子宮が下大静脈を圧迫し静脈還流が低下するために、心拍出量が減少して血圧が低下する（仰臥位性低血圧）。
妊娠後期の患者に本剤を投与する場合には、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こと。（「VIII.5.慎重投与」の項参照）

11. 小児等への投与

[全製品共通]

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

[ポプスカイン0.25%注 25mg/10mL・シリンジ25mg/10mL、

ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ75mg/10mL]

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。

[ポプスカイン0.25%注 バッグ250mg/100mL]

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。

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。

14. 適用上の注意

[ポプスカイン0.25%注 25mg/10mL・シリンジ25mg/10mL]

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 10,36) | 30～40mL |
| 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 11) | 4mL |
| 腰部交感神経節ブロック※1,2 | 10mL | 大腿神経ブロック 12) | 20～30mL |
| 大腰筋筋溝ブロック※3,4 | 15～30mL | 坐骨神経ブロック 12) | 20～30mL |

※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's block）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⁴⁵⁾がある。

[ポプスカイン0.25%注 バッグ250mg/100mL、
ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ75mg/10mL]

投与経路：局所静脈内麻酔（Bier's block）として投与しないこと。

（解説）

本剤の用法は硬膜外腔への投与となっているので、用法・用量に従い使用すること。類薬（ブピバカイン）で局所静脈内麻酔（Bier's block）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あらわれたとの報告⁴⁵⁾がある。

15. その他の注意

[全製品共通]

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⁴⁶⁾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硬膜外麻酔作用
- ③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⁴⁷⁻⁵⁰⁾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、100μM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^{-6} g/mL で筋緊張を軽度低下、 10^{-5} g/mL で筋緊張の低下、自動運動抑制を示した。 10^{-5} g/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、 $0.1\sim 10$ mg/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、 10 mg/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。

レボプロピバカイン塩酸塩の一般薬理作用(47-50)

| 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 | 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。 |
| | 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 | 10 | 強直性伸展痙攣が見られた。 | |
| | | | | 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 |
| 鎮痛作用 (酢酸writhing) | 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 μ M | 作用は認められなかった。 | |
| | | | | 3 μ M | | |
| | | | | 30 μ M | 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 μ M | 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長傾向。 | | | | |
| 呼吸数、血圧、心拍 | サル(♂3例) | 静脈内 | 0.1 | 影響を及ぼさなかった。 | | |

| | | | | | |
|-----------|-----------------------------------|------------------|-----------------|---|--|
| | 数、末梢血流量、心電図 (ペントバルビタール麻酔下) | | | 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時間延長傾向。 |
| | | | | 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 | 筋緊張を軽度到低下。 |
| | | | | 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⁵¹⁾では雄15mg/kg以上、雌15mg/kg、静脈内投与⁵²⁾では雌雄2.5~5mg/kg、皮下投与⁵³⁾では雌雄40~60mg/kgであった。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⁵⁴⁾では雌雄30mg/kg、皮下投与⁵⁵⁾では雄20~40mg/kg、脊髄くも膜下投与⁵⁶⁾では雄5mg/kg、雌5mg/kg以上であった。

| 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、イヌ)

ラット4週間反復皮下投与試験⁵⁷⁾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。イヌ4週間反復硬膜外投与試験⁵⁸⁾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。イヌ4週間反復皮下投与試験⁵⁹⁾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。イヌ4週間反復脊髄くも膜下投与試験⁶⁰⁾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。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変化であった。

| 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(Crl:CDBR ラット、レボブピバカイン塩酸塩 0,10,20,30mg/kg、皮下投与)

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⁶¹⁾。

②胚・胎児発生(Crl: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⁶²⁾。

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、呼吸促進、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⁶³⁾。

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

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

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⁶⁴⁾。

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⁶⁵⁾、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験⁶⁶⁾、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験⁶⁷⁾、マウス小核試験⁶⁸⁾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⁶⁹⁾。

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⁷⁰⁾。

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%のピバカイン塩酸塩と同等の刺激性であった⁷¹⁾。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⁷²⁾。

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。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、レボブ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⁷³⁻⁷⁵⁾。

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⁷⁶⁻⁷⁸⁾。

⑤不純物の毒性〔ラット、*in vitro*（細菌）〕

レボブピバカインの不純物である R(+)体ブ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/kg であり、レボブ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⁷⁹⁾。

R(+)体ブ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⁸⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分：劇薬

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

有効成分：レボブピバカイン塩酸塩

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：

ポプスカイン0.25%注25mg/10mL： 2年

ポプスカイン0.25%注シリンジ25mg/10mL： 3年

ポプスカイン0.25%注バッグ250mg/100mL： 3年

ポプスカイン0.75%注75mg/10mL： 3年

ポプスカイン0.75%注シリンジ75mg/10mL： 3年

ポプスカイン0.75%注150mg/20mL： 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0.25%注 25mg/10mL、ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL

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。

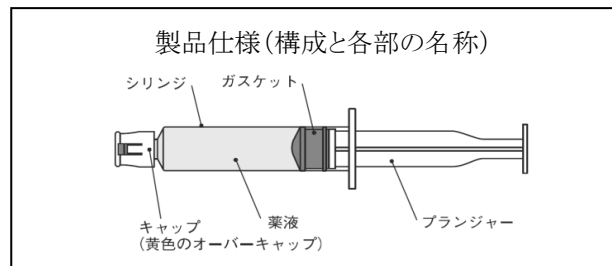


手順 2：ポリエチレンアンプル本体の B の部分を片手で持ち、もう片方の手で C の部分を矢印の方向にねじって取り外す。このとき、薬液が飛び出すおそれがあるので強く握らない。



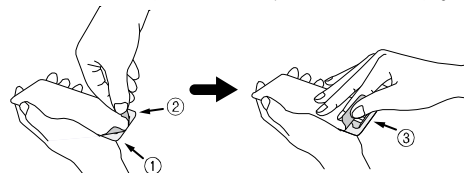
ポプスカイン 0.25%注 シリンジ 25mg/10mL、ポプスカイン 0.75%注 シリンジ 75mg/10mL

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

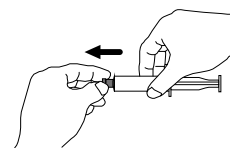
1. ブリスター包装を開封する。
2つの“開封口”（下図①、②）から側面全体（下図③）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。
注意：ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。
[ブリスター内は高圧蒸気滅菌されています。]



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]

ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL

1. バッグのゴム栓部は使用前にエタノール綿等で清拭することが望ましい。
2. バッグ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。

(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

該当料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ポプスカイン0.25%注 25mg/10mL： 10mL×10アンプル [ポリエチレンアンプル]
 ポプスカイン0.25%注 シリンジ25mg/10mL： 10mL×10シリンジ
 ポプスカイン0.25%注 バッグ250mg/100mL： 100mL×1バッグ
 ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL： 10mL×10アンプル [ポリエチレンアンプル]
 ポプスカイン0.75%注 シリンジ75mg/10mL： 10mL×10シリンジ
 ポプスカイン 0.75%注 150mg/20mL： 20mL×10アンプル [ポリエチレンアンプル]

7. 容器の材質

| 販売名 | 形状 | | 材質 |
|---------------------------------|------|----------|---------------|
| ポプスカイン0.25%注 25mg/10mL | アンプル | — | ポリエチレン |
| ポプスカイン0.25%注 シリンジ 25mg/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 |
| ポプスカイン0.25%注 バッグ 250mg/100mL | バッグ | 本体 | ポリエチレン |
| | | 栓体 | ブチルゴム/ポリエチレン |
| | | タンパーフィルム | ポリエチレンテレフタレート |
| ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL | アンプル | — | ポリエチレン |
| ポプスカイン0.75%注 150mg/20mL | アンプル | — | ポリエチレン |
| ポプスカイン0.75%注 シリンジ 75mg/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

| | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|-------------------------------|------------|---------------|
| ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL | 2008年4月16日 | 22000AMX01589 |
| ポプスカイン 0.25%注 シリンジ 25mg/10mL | | 22000AMX01592 |
| ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL | | 22000AMX01590 |
| ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL | | 22000AMX01587 |
| ポプスカイン 0.75%注 シリンジ 75mg/10mL | | 22000AMX01591 |
| ポプスカイン 0.75%注 150mg/20mL | | 22000AMX01588 |

製造販売一部承認変更年月日：(ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL ・シリンジ 25mg/10mL)
2011年4月22日 (効能・効果追加による)

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月13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

(1) 効能又は効果追加

ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL 及びポプスカイン 0.25%注 シリンジ 25mg/10mL に以下の効能又は効果を追加
伝達麻酔 (2011年4月22日)

(2) 用法及び用量変更追加 (以下の内容を追加)

ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL 及びポプスカイン 0.25%注 シリンジ 25mg/10mL に以下の用法及び用量を追加
伝達麻酔には、通常、成人に 1回 40mL (レボブピバカインとして 100mg) 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 60mL (レボブピバカインとして 150mg) 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。

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号イからハマでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

硬膜外麻酔、術後鎮痛：8年間 (2008年4月16日～2016年4月15日)
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0.25%注 25mg/10mL | 1183979010101 | 1214407A1024 | 620006811 |
| ポプスカイン0.25%注 シリンジ25mg/10mL | 1184006010201 | 1214407G1027 | 620006809 |
| ポプスカイン0.25%注 バッグ250mg/100mL | 1184020010101 | 1214407G3020 | 620006810 |
| ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL | 1183986010101 | 1214407A2020 | 620006813 |
| ポプスカイン0.75%注 シリンジ75mg/10mL | 1184013010201 | 1214407G2023 | 620006812 |
| ポプスカイン0.75%注 150mg/20mL | 1183993010101 | 1214407A3027 | 620006814 |

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)
- 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) 並木昭義, 表 圭一, 平川奈緒美 他：長時間作用性局所麻酔薬 塩酸レボブピバカイン(MR8A2) 2.5 mg/mL の持続硬膜外投与による術後鎮痛効果の検討－ロピバカイン塩酸塩水和物 2.0 mg/mL 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*, 44 (増刊), 151-165 (2008) [E2080067]
- 9) 弓削孟文, 村川雅洋, 佐藤重仁 他：長時間作用性局所麻酔薬 塩酸レボブピバカイン(MR8A2) 7.5mg/mL の硬膜外麻酔における臨床的評価－ロ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*, 44 (増刊), 135-149 (2008) [E2080066]
- 10) 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]
- 11) 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]
- 12) 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]
- 13) 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]
- 14) 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]
- 15) 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), 119-133 (2008) [E2080065]
- 16) 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). [E2080065]

- 17) 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]
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 社内資料 (ラットへの硬膜外投与による硬膜外麻酔作用)
- 24) 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)
- 25) 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]
- 26) 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))
- 27) 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]
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 社内資料 (血漿蛋白結合 (*in vitro*))
- 33) 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]
- 34) 社内資料 (ラット単回皮下投与後の乳汁中排泄)
- 35) 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)
- 36) 社内資料 (伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における第Ⅲ相一般臨床試験)
- 37) 社内資料 (ラット及びイヌにおける血漿中代謝物)
- 38) 社内資料 (ラット及びイヌにおける尿中代謝物)
- 39) 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)
- 40) 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関与するチトクロム P450 分子種)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) De Kock M, et al.: Digoxin enhances bupivacaine toxicity in rats. *Reg Anesth.*, 16, 272-277 (1991). [E910007]
- 44) Siegmund JB, et al.: Amiodarone interaction with lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 21, 513-515 (1993). [E930006]
- 45) 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]
- 46) Esswein MB, von Noorden GK: Paresis of a vertical rectus muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 116, 424-30 (1993). [E930007]
- 47) 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)

- 48) 社内資料 (一般症状及び行動に及ぼす作用)
- 49) 社内資料 (中枢神経系、呼吸・循環器系に及ぼす影響)
- 50) 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)
- 51) 社内資料 (ラットにおける単回硬膜外投与毒性試験)
- 52) 社内資料 (ラットにおける単回静脈内投与毒性試験)
- 53) 社内資料 (ラットにおける単回皮下投与毒性試験)
- 54) 社内資料 (イヌにおける単回硬膜外投与毒性試験)
- 55) 社内資料 (イヌにおける単回皮下投与毒性試験)
- 56) 社内資料 (イヌにおける単回脊髄くも膜下投与毒性試験)
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 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)
- 60) 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)
- 61) 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)
- 62) 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)
- 63) 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)
- 64) 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)
- 65) 社内資料 (遺伝毒性：細菌を用いた復帰突然変異試験)
- 66) 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)
- 67) 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)
- 68) 社内資料 (遺伝毒性：マウスを用いた小核試験)
- 69) 社内資料 (抗原性試験)
- 70) 社内資料 (坐骨神経周囲及び坐骨神経内投与刺激性試験)
- 71) 社内資料 (筋肉内投与刺激性試験)
- 72) 社内資料 (皮下投与刺激性試験)
- 73) 社内資料 (代謝物の単回投与毒性試験 (3- ヒドロキシ体))
- 74) 社内資料 (代謝物の単回投与毒性試験 (4- ヒドロキシ体))
- 75) 社内資料 (代謝物の単回投与毒性試験 (デスブチル体))
- 76) 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))
- 77) 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))
- 78) 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)) 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)
- 79) 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」

【ポプスカイン0.25%注 25mg/10mL・シリンジ25mg/10mL】

【共通（術後鎮痛、伝達麻酔）】

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。〕

【術後鎮痛】

妊産婦：妊娠後期の患者には、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。〔妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。〕（「VIII5.慎重投与」の項参照）

【伝達麻酔】

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。

[ポプスカイン 0.25%注 バッグ 250mg/100mL]

- (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**：妊娠後期の患者には、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。[妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。]（「VIII.5.慎重投与」の項参照）

[ポプスカイン0.75%注 75mg/10mL・150mg/20mL・シリンジ75mg/10mL]

ブロック実施時には血管内への誤投与がおこる可能性があり、その結果、心停止に至るおそれがある。特に妊娠患者に誤って本剤を急激に静脈内投与した時、不整脈、心循環停止及び死亡を生じるリスクが高いことが報告されていることから、妊婦への投与は可能な限り避けること。また特に帝王切開などの産科手術及び子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと。

- (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**：妊娠後期の患者には、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。[妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。]（「VIII.5.慎重投与」の項参照）

| | 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) |
| | ノイロトロピン注射液 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。

0.25%注バッグ : A-2
0.25%注・0.75%注 : A-3
0.25%シリンジ・0.75%シリンジ : B-1