

(新聞発表用)

|   |         |  |
|---|---------|--|
| 1 | 販 売 名   | トラムセット配合錠  |
| 2 | 一 般 名   | トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン  |
| 3 | 申 請 者 名 | ヤンセンファーマ株式会社   |
| 4 | 成分・分量   | トラムセット配合錠：1錠中にトラマドール塩酸塩 37.5 mg 及びアセトアミノフェン 325 mg を含有する。  |
| 5 | 用法・用量   | 非がん性慢性疼痛：<br>通常、成人には、1回1錠、1日4回経口投与する。投与間隔は4時間以上空けること。<br>なお、症状に応じて適宜増減するが、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。<br>抜歯後の疼痛：<br>通常、成人には、1回2錠を経口投与する。<br>なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。 |
| 6 | 効能・効果   | 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛<br>非がん性慢性疼痛<br>抜歯後の疼痛  |
| 7 | 備 考     | 本剤は、フェノールエーテル系の中枢性鎮痛薬（弱オピオイド）であるトラマドール塩酸塩とアニリン系の解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンの配合剤である。  |

貯 法：室温保存  
使用期限：包装に表示日本標準商品分類番号  
871149

慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤

劇薬  
処方せん医薬品\*

## トラムセット配合錠 (案)

TRAMCET Combination Tablets

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

|      |         |
|------|---------|
| 承認番号 |         |
| 薬価収載 |         |
| 販売開始 |         |
| 国際誕生 | 2001年8月 |

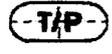
## 【警告】

- 1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、アセトアミノフェンの1日総量が1500mg(本剤4錠)を超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど、慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 2) 本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、過量投与に至るおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること(「過量投与」の項参照)。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者[中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]
- 2) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者(「相互作用」の項参照)
- 3) 治療により十分な管理がされていないてんかん患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 4) 消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 5) 重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- 6) 重篤な肝障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある(「過量投与」の項参照)。]
- 7) 重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- 8) 重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。]
- 9) アスピリン喘息(非ステロイド製剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。]
- 10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

|                |   |   |   |        |
|----------------|---|---|---|--------|
| 販売名            | トラムセット配合錠   |   |   |        |
| 成分・含量<br>(1錠中) | トラマドール塩酸塩 37.5mg<br>アセトアミノフェン 325mg   |   |   |        |
| 添加物            | 粉末セルロース、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、黄色三酸化鉄、ポリソルベート 80、カルナウバロウ |   |   |        |
| 色・剤形           | 淡黄色のフィルムコーティング錠   |   |   |        |
| 外形             | 表面  | 裏面  | 側面  |        |
|                |                            |  |  |        |
| 大きさ            | 長径<br>(mm)  | 短径<br>(mm)  | 厚さ(mm)  | 重量(mg) |
|                | 15.5  | 6.3   | 5.5   | 441    |
| 識別記号           | J-C T/P   |   |   |        |

## 【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛  
非がん性慢性疼痛  
抜歯後の疼痛

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

慢性疼痛患者においては、その原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

## 【用法・用量】

非がん性慢性疼痛：

通常、成人には、1回1錠、1日4回経口投与する。投与間隔は4時間以上空けること。

なお、症状に応じて適宜増減するが、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。抜歯後の疼痛：

通常、成人には、1回2錠を経口投与する。

なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 投与の継続  
慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。
2. 投与の中止  
慢性疼痛患者において、本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者[痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある(「相互作用」の項参照)。]
  - 2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子(頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等)を有する患者[痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。]
  - 3) 呼吸抑制状態にある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
  - 4) 脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。]
  - 5) 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者[依存性を生じやすい。]
  - 6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 7) ショック状態にある患者[循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
  - 8) 肝障害又は腎障害、あるいはそれらの既往歴のある患者[肝機能又は腎機能が悪化するおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある(「過量投与」及び「薬物動態」の項参照)。]
  - 9) 消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。]
  - 10) 血液の異常又はその既往歴のある患者[血液障害を起こすおそれがある。]
  - 11) 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがある。]
  - 12) 心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
  - 13) 気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
  - 14) アルコール多量常飲者[肝障害があらわれやすくなる(「相互作用」の項参照)。]
  - 15) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者[肝障害があらわれやすくなる。]
  - 16) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
  - 1) 本剤は、1錠中にトラマドール塩酸塩(37.5mg)及びアセトアミノフェン(325mg)を含む配合剤であり、トラマドール

とアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

- 2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 3) 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- 6) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。アセトアミノフェンの1日総量が1500mg(本剤4錠)を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合によっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
- 7) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

3. 相互作用

トラマドールは、主に薬物代謝酵素(CYP2D6及びCYP3A4)によって代謝される。

1) 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等                             | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子                               |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|
| モノアミン酸化酵素阻害剤<br>セレギリン塩酸塩<br>エフビー | 外国において、セロトニン症候群(錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクロヌス、下痢等)を含む中枢神経系(攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛)、呼吸器系(呼吸抑制)及び心血管系(低血圧、高血圧)の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2~3日間の間隔を空けることが望ましい。 | 相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。 |

2) 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  |
|--|---|--|
| オピオイド鎮痛剤<br>中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン系薬剤<br>催眠鎮静剤等                  | 痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。   | 中枢神経抑制作用が相加的に増強されると考えられる。  |
| 三環系抗うつ剤<br>セロトニン作用薬<br>選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)等               | セロトニン症候群(錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクロヌス、下痢等)があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。           | 相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。  |
| カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン<br>プリミドン<br>リファンピシン<br>イソニアジド | トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の長期連用者では肝代謝酵素が誘導され、アセトアミノフェン代謝物による肝障害を生じやすくなるとの報告がある。 | これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される。また、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。 |

| 薬剤名等                | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |
|---------------------|--|---|
| アルコール(飲酒)           | 呼吸抑制が生じるおそれがある。また、アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。 | 相加的に作用が増強されると考えられる。アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。                         |
| キニジン                | 相互に作用が増強するおそれがある。  | 機序不明  |
| クマリン系抗凝血剤<br>ワルファリン | 出血を伴うプロトロンビン時間の延長等のクマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。                     | 機序不明  |
| ジゴキシシン              | ジゴキシシン中毒が発現したとの報告がある。  | 機序不明  |
| オンダンセトロン塩酸塩水和物      | 本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。   | 本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。   |
| ブプレノルフィン<br>ペンタゾシン等 | 本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。                         | 本剤が作用するμ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。   |
| エチルエストラジオール含有製剤     | アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。                                     | エチルエストラジオールは肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。エチルエストラジオールの血中濃度が上昇するおそれがある。アセトアミノフェンはエチルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 |

4. 副作用

慢性疼痛及び抜歯後疼痛を有する患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例599例中486例(81.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、悪心248例(41.4%)、嘔吐157例(26.2%)、傾眠155例(25.9%)、便秘127例(21.2%)、浮動性めまい113例(18.9%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。
- (2) 痙攣(0.2%)：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 依存性(頻度不明)：長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
- (4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 喘息発作の誘発(頻度不明)：喘息発作を誘発することがある。
- (6) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) 顆粒球減少症(頻度不明)：顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

|               | 5%以上                               | 1%以上<br>5%未満   | 1%未満  | 頻度不明 <sup>(*)</sup>                        |
|---------------|------------------------------------|--|---|--|
| 感染症および寄生虫症    |                                    |  | 腎盂腎炎  |  |
| 血液およびリンパ系障害   |                                    | 貧血   |   |  |
| 代謝および栄養障害     |                                    | 食欲不振   | 高脂血症  |  |
| 精神障害          |                                    | 不眠症  | 不安、幻覚   | 錯乱、多幸症、神経過敏、健忘、離人症、うつ病、薬物乱用、インポテンス、悪夢、異常思考 |
| 神経系障害         | 傾眠(25.9%)、浮動性めまい(18.9%)、頭痛         | 味覚異常   | 筋緊張亢進、感覚鈍麻、錯感覚、注意力障害、振戦、筋不随意運動、第4脳神経麻痺、意識消失、片頭痛                                     | 運動失調、昏迷                                    |
| 眼障害           |                                    |  | 視覚異常  |  |
| 耳および迷路障害      |                                    |  | 耳不快感、耳鳴、回転性めまい  |  |
| 心臓障害          |                                    |  | 動悸  | 不整脈、頻脈                                     |
| 血管障害          |                                    | 高血圧、ほてり  |   | 低血圧  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 |                                    |  | 呼吸困難、嘔声   |  |
| 胃腸障害          | 悪心(41.4%)、嘔吐(26.2%)、便秘(21.2%)、胃不快感 | 腹痛、下痢、口内炎、口内乾燥、消化不良、胃炎                                   | 逆流性食道炎、口唇炎、胃腸障害、腹部膨満、胃潰瘍、鼓腸、メラナ、上部消化管出血   | 嚥下障害、舌浮腫                                   |
| 肝胆道系障害        | 肝機能検査異常                            |  |   |  |
| 皮膚および皮下組織障害   | そう痒症                               | 発疹、多汗症、冷汗  |   |  |
| 腎および尿路障害      |                                    | 排尿困難   | アルブミン尿、尿閉   | 乏尿   |
| 全身障害および投与局所様態 | 異常感                                | 口渇、倦怠感、発熱、浮腫   | 胸部不快感、無力症、悪寒  | 疲労、胸痛、失神、離脱症候群                             |
| 臨床検査          |                                    | 体重減少、血中CPK増加、血中尿素増加、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性 | 好酸球数増加、白血球数増加、ヘモグロビン減少、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血小板数増加、血中クレアチニン減少、血中尿酸増加、好中球百分率増加 |  |
| 傷害、中毒および処置合併症 |                                    |  | 転倒・転落   |  |

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。トラマドールは胎盤関門を通過し、新生児に痙攣発作、身体的依存及び退薬症候、並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また、動物実験で、トラマドールは器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすこと、アセトアミノフェンは妊娠末期のラットで胎児に軽度の動脈管収縮を起こすことが報告されている。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。[トラマドールは、

乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

トラマドールの過量投与による重篤な症状は、呼吸抑制、嗜眠、昏睡、痙攣発作、心停止である。  
アセトアミノフェンの大量投与により、肝毒性のおそれがある。また、アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は、胃腸過敏症、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗等である。

処置：

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。必要に応じて活性炭の投与等適切な処置を行う。

トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には、ナロキソンが有効な場合があるが、痙攣発作を誘発するおそれがある。また、トラマドールは透析によりほとんど除去されない。

アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

9. 適用上の注意

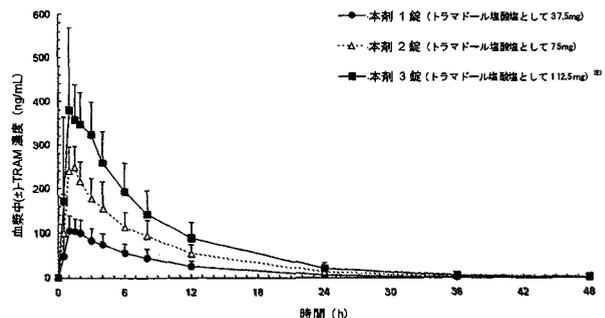
薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

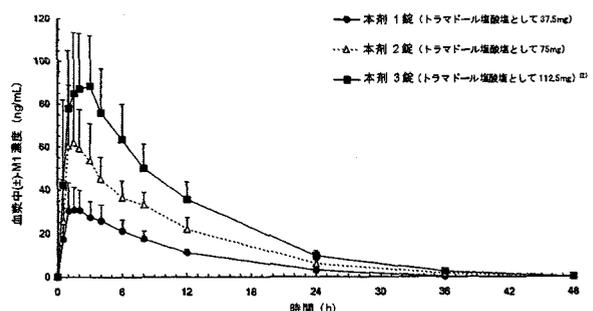
【薬物動態】

1. 血漿中濃度<sup>1), 2)</sup>

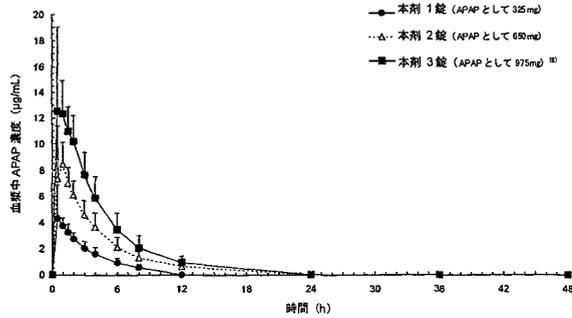
健康成人男性に本剤1~3錠<sup>注)</sup>(トラマドール塩酸塩として37.5、75及び112.5mg、アセトアミノフェン(APAP)として325、650及び975mg)を単回経口投与したとき、投与量にかかわらず、トラマドール[(±)-TRAM]及びAPAPは速やかに吸収され、(±)-TRAM及びAPAPの血漿中濃度はそれぞれ投与後約1~2時間及び約1時間にC<sub>max</sub>に達した後、それぞれ約5~5.5時間及び約3時間のt<sub>1/2</sub>で低下した。両薬物の薬物動態は用量比例性を示した。また、(±)-TRAMは速やかに活性代謝物O-脱メチルトラマドール[(±)-M1]に代謝され、(±)-M1の血漿中濃度は投与後約2時間にC<sub>max</sub>に達した後、約6.5時間のt<sub>1/2</sub>で低下した。血漿中(±)-TRAM及び(±)-M1の各鏡像異性体[(+)-体及び(-)-体]の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。<sup>1)</sup>



本剤1~3錠<sup>注)</sup>を単回経口投与したときの血漿中(±)-TRAM濃度推移 (N=8, Mean±S.D.)



本剤1~3錠<sup>注)</sup>を単回経口投与したときの血漿中(±)-M1濃度推移 (N=8, Mean±S.D.)



本剤 1~3 錠<sup>※</sup> を単回経口投与したときの血漿中 APAP 濃度推移 (N=8, Mean±S.D.)

本剤 1~3 錠<sup>※</sup> を単回経口投与したときの血漿中(±)-TRAM、(±)-M1 及び APAP の薬物動態パラメータ

| 対象       | 本剤               | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|----------|------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| (±)-TRAM | 1 錠              | 119.8 (34.3)                | 1.8 (0.5~3.0)           | 938.2 (360.7)                 | 5.1 (0.8)               |
|          | 2 錠              | 263.8 (45.6)                | 1.0 (0.5~1.5)           | 2004.3 (580.5)                | 5.6 (1.0)               |
|          | 3 錠 <sup>※</sup> | 424.5 (146.1)               | 1.3 (1.0~3.0)           | 3274.3 (1070.4)               | 5.6 (1.1)               |
| (±)-M1   | 1 錠              | 34.2 (10.6)                 | 1.8 (0.5~3.0)           | 359.4 (63.7)                  | 6.4 (0.9)               |
|          | 2 錠              | 65.6 (24.4)                 | 1.8 (1.0~4.0)           | 680.9 (142.2)                 | 6.3 (0.9)               |
|          | 3 錠 <sup>※</sup> | 95.7 (26.3)                 | 1.8 (1.0~3.0)           | 1083.8 (224.3)                | 6.3 (0.9)               |
| APAP     | 1 錠              | 5.0 (2.0) <sup>a</sup>      | 0.8 (0.5~1.5)           | 17.1 (4.8) <sup>a</sup>       | 2.8 (0.6)               |
|          | 2 錠              | 9.2 (2.3) <sup>a</sup>      | 1.0 (0.5~1.5)           | 38.9 (12.4) <sup>a</sup>      | 3.3 (0.9)               |
|          | 3 錠 <sup>※</sup> | 15.1 (4.3) <sup>a</sup>     | 0.8 (0.5~1.5)           | 62.3 (18.1) <sup>a</sup>      | 3.3 (1.0)               |

a: µg/mL (N=8, Mean (S.D.), t<sub>max</sub>: Median (Min-Max))  
b: µg·h/mL

また、健康成人男性に本剤 1 回 1 又は 2 錠 (トラマドール塩酸塩として 37.5 又は 75mg、APAP として 325 又は 650mg) を 1 日 4 回 (6 時間ごと) 反復経口投与 (本剤 1 錠: 5 日間、本剤 2 錠: 3 日間) したとき、血漿中(±)-TRAM 及び(±)-M1 濃度は反復経口投与開始後 48 時間までに、また血漿中 APAP 濃度は反復経口投与開始後 24 時間までに定常状態に達しており、蓄積性は認められなかった。<sup>1)</sup>

本剤 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回 (6 時間ごと) 反復経口投与 (本剤 1 錠: 5 日間、本剤 2 錠: 3 日間) したときの最終投与後の血漿中(±)-TRAM、(±)-M1 及び APAP の薬物動態パラメータ

| 対象       | 本剤  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>r</sub><br>(ng·h/mL) | R <sub>a</sub> | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|----------|-----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------|-------------------------|
| (±)-TRAM | 1 錠 | 290.6 (72.9)                | 1.0 (0.5~1.5)           | 1141.2 (265.8)                | 1.3 (0.5)      | 6.6 (1.0)               |
|          | 2 錠 | 542.6 (114.4)               | 1.3 (1.0~2.0)           | 2355.8 (533.3)                | 1.3 (0.3)      | 6.5 (0.6)               |
| (±)-M1   | 1 錠 | 78.5 (18.7)                 | 1.3 (0.5~6.0)           | 325.2 (88.0)                  | 0.9 (0.1)      | 7.4 (1.4)               |
|          | 2 錠 | 142.0 (29.3)                | 1.3 (0.5~2.0)           | 666.6 (103.8)                 | 0.9 (0.2)      | 6.7 (0.9)               |
| APAP     | 1 錠 | 6.7 (1.6) <sup>a</sup>      | 0.5 (0.5~1.0)           | 17.4 (2.8) <sup>a</sup>       | 1.0 (0.1)      | 4.3 (2.7)               |
|          | 2 錠 | 11.0 (2.9) <sup>a</sup>     | 0.8 (0.5~1.5)           | 30.4 (4.9) <sup>a</sup>       | 0.9 (0.1)      | 3.3 (1.1)               |

a: µg/mL (N=8, Mean (S.D.), t<sub>max</sub>: Median (Min-Max))  
b: µg·h/mL  
R<sub>a</sub>: 蓄積率 (最終投与後の AUC<sub>r</sub>/初回投与時の AUC<sub>∞</sub>)

配合による影響: 健康成人男性に本剤 2 錠 (トラマドール塩酸塩として 75mg、APAP として 650mg)、トラマドール塩酸塩 2 カプセル (75mg) 又は APAP 2 カプセル (650mg) をそれぞれ単回経口投与したとき、本剤を投与したときの(±)-TRAM、(±)-M1 及び APAP の薬物動態パラメータは、トラマドール塩酸塩及び APAP をそれぞれ単独で投与したときと同様の値を示し、(±)-TRAM、(±)-M1 及び APAP の薬物動態にトラマドール塩酸塩及び APAP の配合による影響は認められなかった。<sup>1)</sup>

食事による影響 (外国人): 外国人健康成人に本剤 3 錠<sup>※</sup> (トラマドール塩酸塩として 112.5mg、APAP として 975mg) を高脂肪食後及び空腹時にそれぞれ単回経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1 及び APAP の薬物動態に食事による顕著な影響は認められなかった。<sup>2)</sup>

注) 本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

## 2. 分布<sup>3), 4)</sup>

ヒト血漿蛋白結合率: (±)-TRAM (0.2~10µg/mL) 及び APAP (280µg/mL) 約 20% (*in vitro*, 平衡透析法)

## 3. 代謝<sup>5) ~9)</sup>

(±)-TRAM は主に肝臓で CYP2D6 により活性代謝物(±)-M1 に代謝される。また、その他の主な代謝経路は、肝臓での CYP3A4 による N-脱メチル化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合である。APAP の主な代謝経路は、肝臓でのグルクロン

酸抱合、硫酸抱合並びに CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 による N-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である。

## 4. 排泄<sup>1)</sup>

健康成人男性に本剤 1~3 錠<sup>※</sup> を単回経口投与及び本剤 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回 (6 時間ごと) 反復経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1 及び APAP の累積尿中排泄率 (単回: 投与後 48 時間、反復: 最終投与後 48 時間) は、それぞれ投与量の 18.2~20.3%、9.4~14.8% 及び 2.5~3.3% であり、投与量及び反復投与による影響は認められなかった。

注) 本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

## 5. 肝機能障害 (外国人)

トラマドール: 肝硬変患者 12 例にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> は顕著に増加し、t<sub>1/2</sub> は約 2.6 倍に延長した。

アセトアミノフェン: 肝機能障害患者 (軽度~中等度: 9 例、高度: 5 例) にアセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中アセトアミノフェンの AUC<sub>0h</sub> は約 1.7 倍増加し、t<sub>1/2</sub> は約 2 時間延長した。<sup>10)</sup>

## 6. 腎機能障害 (外国人)

トラマドール: 腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス: 80mL/min 以下) 21 例にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中トラマドールの t<sub>1/2</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった。

アセトアミノフェン: 腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス: 30mL/min 以下) 13 例にアセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、投与 8~24 時間後の血漿中アセトアミノフェンの t<sub>1/2</sub> は健康成人 (4.9 時間) と比較して 11.7 時間に延長し、AUC<sub>8-24h</sub> も約 1.9 倍増加した。<sup>11)</sup>

## 【臨床成績】

### <非がん慢性疼痛>

1. ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験 (国内試験)<sup>12)</sup>  
腰痛症又は変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者 187 例 (本剤群 94 例、プラセボ群 93 例) を対象に、非盲検下で本剤 1 回 1~2 錠を 1 日 4 回 2 週間投与した後、二重盲検期への移行規準を満たした患者に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて 4 週間投与したとき、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間はプラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった (ログランク検定、p=0.0001)。

2. 非盲検長期投与試験 (国内試験)<sup>13)</sup>  
各種疾患 (腰痛症、変形性関節症、関節リウマチ、頸肩腕症候群、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛など) に伴う慢性疼痛を有し、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者 190 例を対象に、本剤 1 回 1~2 錠を 1 日 4 回、適宜増減して最長 52 週間投与したときの VAS 値の平均値は、前観察期の 65.80mm に対して、治療期 28 週には 29.93mm に低下し、その後、治療期 52 週までほぼ一定の値で推移した。

### <抜歯後の疼痛>

実薬対照二重盲検比較試験 (国内試験)<sup>14)</sup>  
骨削除及び歯冠分割を必要とする下顎埋伏智歯抜歯術を施行し、抜歯後疼痛を認めた患者 328 例 (本剤群 132 例、トラマドール塩酸塩群 66 例、アセトアミノフェン群 130 例) を対象に、二重盲検下で本剤 2 錠、トラマドール塩酸塩 75mg 又はアセトアミノフェン 650mg を単回投与したとき、投与後 8 時間までの痛みの改善度の総和 (投与後の痛みの改善度を「改善なし」~「完全改善」の 5 段階で、0.5~8 時間まで経時的に評価したときの累積値) の平均値は、本剤群 17.7、トラマドール塩酸塩群 12.4、アセトアミノフェン群 13.3 であり、本剤群と各単剤群の間に有意差が認められた (Fisher の LSD 法、いずれも p<0.0001)。また、本剤投与後に奏効するまでの時間 (痛みの程度が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間) の中央値は約 30 分であり、その後に疼痛が再発した患者における効果持続時間 (奏効後に痛みの程度が「中等度」又は「高度」に悪化するまでの時間) の中央値は約 270 分であった。

## 抜歯後の疼痛における鎮痛効果

| 薬剤群             | 解析例数 | 投与後8時間までの痛みの改善度の総和 |                    |                 |
|-----------------|------|--------------------|--------------------|-----------------|
|                 |      | 平均値<br>±標準偏差       | 中央値<br>(最小;最大)     | Fisherの<br>LSD法 |
| 本剤2錠            | 132  | 17.1<br>±7.91      | 18.5<br>(0.0;32.0) |                 |
| トラマドール塩酸塩 75mg  | 66   | 12.4<br>±8.36      | 12.5<br>(0.0;29.5) | p < 0.0001      |
| アセトアミノフェン 650mg | 130  | 13.3<br>±8.07      | 14.0<br>(0.0;30.5) | p < 0.0001      |

## 【薬効薬理】

## 1. 鎮痛作用

- マウスのアセチルコリン誘発ライジングにおいて、トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの併用経口投与は、アインボログラムによる解析の結果、相乗的にライジング反応を抑制することが示唆された<sup>15)</sup>。ただし、ヒトにおいては本剤の相乗的な鎮痛作用は確認されていない。
- アジュバント関節炎ラットにおいて、トラマドール塩酸塩(10mg/kg)とアセトアミノフェン(86.7mg/kg)の併用経口投与では、同用量の各薬物単独投与に比べて、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏、並びに機械刺激性アロディニアを強く抑制した<sup>16)</sup>。

## 2. 作用機序

- トラマドール<sup>17), 18)</sup>  
ラット脳を用いた *in vitro* 試験の結果から、トラマドールは中枢神経系で作用し、トラマドール及び活性代謝物 M1 の  $\mu$ -オピオイド受容体への結合、並びにトラマドールによるノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用が、鎮痛作用に関与すると考えられる。
- アセトアミノフェン<sup>19), 20)</sup>  
ラットを用いた *in vivo* 試験の結果から、アセトアミノフェンは主に中枢神経系で作用し、*N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体及びサブスタンス P 受容体を介した一酸化窒素経路の阻害作用、脊髄のセロトニン受容体を介した間接的な作用などが、鎮痛作用に関与すると考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

## &lt;トラマドール塩酸塩&gt;

一般名：トラマドール塩酸塩 (Tramadol Hydrochloride) (JAN)

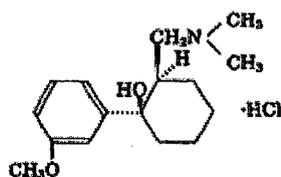
化学名：(1*RS*,2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-

1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>·HCl

分子量：299.84

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色の結晶性の粉末である。

溶解性：水又はメタノールに溶けやすく、アセトンに極めて溶けにくい。

融点：180~184°C

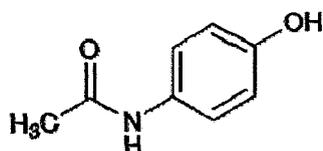
## &lt;アセトアミノフェン&gt;

一般名：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide分子式：C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：151.16

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性：メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにく

い。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：169~172°C

## 【包装】

トラムセット配合錠：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)

## 【主要文献及び文献請求先】

## &lt;主要文献&gt;

- 国内臨床試験(JNS013-JPN-01)(社内資料)
- 海外臨床試験(TRAMAP-PHI-003)(社内資料)
- Dvorchik, B. H., et al.:トラマドールの蛋白結合率の検討(社内資料)
- Gazzard, B. G., et al.: J. Pharm. Pharmacol., 25, 964, 1973
- McKown, L. A., et al.:トラマドールの代謝の検討(社内資料)
- Gerloff, J., et al.:トラマドールの代謝酵素の検討(社内資料)
- Thummel, K. E., et al.: Biochem. Pharmacol., 45, 1563, 1993
- Raucy, J. L., et al.: Arch. Biochem. Biophys., 271, 270, 1989
- Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 693, 2006
- Zapater, P., et al.: Ailment. Pharmacol. Ther., 20, 29, 2004
- Prescott, L.F., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 36, 291, 1989
- 国内臨床試験(JNS013-JPN-04)(社内資料)
- 国内臨床試験(JNS013-JPN-05)(社内資料)
- 国内臨床試験(JNS013-JPN-03)(社内資料)
- Raffa, R. B., : マウスのアセチルコリン誘発ライジングに対するトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン併用投与による鎮痛作用(社内資料)
- アジュバント関節炎ラットにおけるトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン併用投与による鎮痛作用(社内資料)
- Raffa, R. B., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 275, 1992
- Raffa, R. B.: Am. J. Med., 101(suppl 1A), 40S, 1996
- Björkman, R., et al.: Pain, 57, 259, 1994
- Pelissier, T., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 278, 8, 1996

## &lt;文献請求先・製品情報お問い合わせ先&gt;

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日を除く)

janssen

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

(新聞発表用)

|   |       |  |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名   | ①ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL、同 0.5%注シリンジ 50mg/10mL<br>②ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL、同 0.25%注シリンジ 25mg/10mL   |
| 2 | 一般名   | レボブピバカイン塩酸塩  |
| 3 | 申請者名  | 丸石製薬株式会社   |
| 4 | 成分・分量 | ①1mL 中にレボブピバカイン塩酸塩 5.63mg (レボブピバカインとして 5.0mg) 含有する注射剤<br>②1mL 中に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) 含有する注射剤   |
| 5 | 用法・用量 | ①通常、成人に 1 回 30mL (レボブピバカインとして 150mg) までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。複数の神経ブロックを必要とする場合でも、総量として 30mL (レボブピバカインとして 150mg) を超えないこと。<br>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。<br>②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。<br>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。<br><u>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。</u><br>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。(下線部は今回追加) |
| 6 | 効能・効果 | ①伝達麻酔<br>②術後鎮痛、 <u>伝達麻酔</u> (下線部は今回追加)   |
| 7 | 備考    | 本剤はブピバカインの S(-)-異性体である長時間作用性局所麻酔剤である。  |

貯 法：室温保存

使用期限：2年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

注 意：取扱い上の注意の項参照

|      |  |
|------|--|
| 承認番号 |  |
| 薬価収載 |  |
| 販売開始 |  |
| 国際誕生 |  |

長時間作用性局所麻酔剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

# ポプスカイン®0.5%注 50mg/10mL

POPSCAINE® 0.5% inj. 50mg/10mL

レボブピバカイン塩酸塩注射剤

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分また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

## 【組成・性状】

### 1. 組成

本剤は1mL中、レボブピバカイン塩酸塩 5.63mg（レボブピバカインとして5.0mg）（0.5%）を含有する。添加物として塩化ナトリウム 9.0mg 及び pH 調整剤を含有する。

### 2. 性状

| 剤形               | 注射剤         |
|------------------|-------------|
| 色・形状             | 無色澄明の水溶性注射液 |
| pH               | 4.0～6.0     |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 1.0～1.2     |

## 【効能・効果】

伝達麻酔

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

## 【用法・用量】

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

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（エピネフリン）を添加しても、作用持続時間の延長は認められない（【臨床成績】の項参照）。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 高齢者（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」及び「薬物動態」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。〕（「2. 重要な基本的注意」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) 重篤な肝機能障害または腎機能障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕

### 2. 重要な基本的注意

(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（「8. 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) 血管の多い部位（頭部、顔面、扁桃等）に注射する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。

5) 注射針が、血管また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。（「4. 副作用」、「8. 過量投与」の項参照）

6) 前投薬や術中に投与した鎮静剤、鎮痛剤等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。

7) 本剤を他のアミド型局所麻酔剤と併用する際には、中毒症状が相加的に起こることに留意して投与すること。

8) 本剤を全身麻酔剤と併用する際には、血圧がより低下しやすいので、留意して投与すること。

(3) 注射針また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。

### 3. 相互作用

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  | レボプロ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プロ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。   |

### 4. 副作用

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

#### （1）重大な副作用

- 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。
- 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。（「8. 過量投与」の項参照）
- 異常感覚、知覚・運動障害**：注射針また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。

#### （2）その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|         | 5%以上  | 1%以上<br>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、固有性心室調律                   |
| 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、筋痙攣、筋力低下、四肢痛                          |
| 肝臓      |       |              | AST(GOT)/ALT(GPT)/ $\gamma$ -GTP/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

### 5. 高齢者への投与

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

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**妊婦等**：妊婦また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。]

#### 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。

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

### 8. 過量投与

局所麻酔剤の過量投与や血管内誤投与また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、鎮静下また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、ジアゼパムまた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。

**9. 適用上の注意**

**投与経路:** 局所静脈内麻酔(Bier's block)として投与しないこと。

**投与時:** 参考までに伝達麻酔法の一般的な推奨容量を記す。

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

**10. その他の注意**

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

**【薬物動態】**

**1. 血漿中濃度**

**(1) 伝達麻酔(腕神経叢投与)<sup>5)</sup>**

レボピピバカイン 0.25% 20mL (50mg)、0.25% 30mL (75mg)、0.25% 40mL (100mg)、0.5% 20mL (100mg)、0.5% 30mL (150mg) 及び 0.5% 40mL (200mg) 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、血漿中未変化体濃度は約 0.3~0.4 時間後に最高に達し、約 11~16 時間の半減期で消失した(図1及び表1)。

注) 本剤 0.5% 製剤の伝達麻酔に対し承認されている用法・用量は、1回 30mL までである。

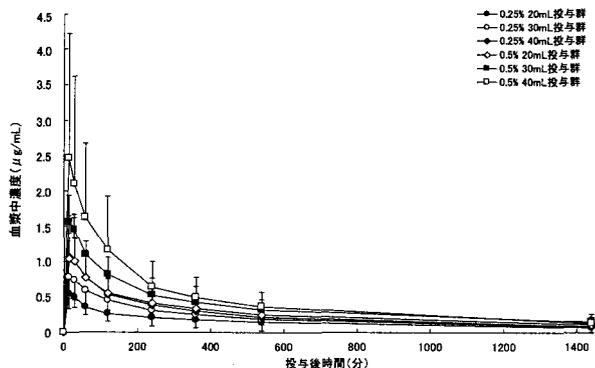


図1 腕神経叢投与時のレボピピバカイン血漿中未変化体濃度(平均値±標準偏差)

表1 腕神経叢投与時におけるレボピピバカインの薬物動態パラメータ

| 投与群                             | 0.25%<br>20mL   | 0.25%<br>30mL   | 0.25%<br>40mL   | 0.5%<br>20mL    | 0.5%<br>30mL    | 0.5%<br>40mL    |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 評価例数                            | 12              | 12              | 11              | 11              | 7               | 8               |
| C <sub>max</sub><br>(µg/mL)     | 0.560±<br>0.202 | 0.789±<br>0.301 | 1.094±<br>0.589 | 1.079±<br>0.344 | 1.597±<br>0.336 | 2.513±<br>1.707 |
| T <sub>max</sub><br>(h)         | 0.333±<br>0.123 | 0.375±<br>0.226 | 0.386±<br>0.131 | 0.364±<br>0.131 | 0.357±<br>0.134 | 0.375±<br>0.267 |
| T <sub>1/2</sub><br>(h)         | 14.6±<br>9.7    | 11.4±<br>8.2    | 16.2±<br>23.5   | 12.2±<br>4.4    | 12.3±<br>4.9    | 12.2±<br>9.4    |
| CL<br>(L/h)                     | 15.7±<br>7.4    | 15.2±<br>5.8    | 16.7±<br>7.2    | 14.8±<br>4.2    | 17.1±<br>6.3    | 19.1±<br>7.0    |
| Vd<br>(L)                       | 283±<br>170     | 201±<br>86      | 253±<br>118     | 264±<br>120     | 281±<br>90      | 314±<br>191     |
| AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·h/mL) | 4.84±<br>5.21   | 5.93±<br>3.17   | 9.25±<br>10.73  | 7.33±<br>2.39   | 10.12±<br>4.37  | 12.39±<br>6.44  |

平均値±標準偏差

**(2) 静脈内投与<sup>6),7)</sup>**

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で前腕部皮下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、最高血中濃度は、それぞれ、1.27 及び 1.29 µg/mL、消失半減期は 2.1 及び 2.5 時間、クリアランスは 543.9 及び 380.0 mL/min であり高齢者で排泄が遅延する可能性が示唆された。

|         | 評価<br>例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(mL/h) |
|---------|----------|-----------------------------|-------------------------|--------------|
| 健康成人男子  | 6        | 1.27                        | 2.1                     | 543.9        |
| 男性健康高齢者 | 6        | 1.29                        | 2.5                     | 380.0        |

※: 本剤は静脈内投与では承認されていない。 平均値

**2. 分布<sup>8)</sup>**

in vitro における <sup>14</sup>C-レボピピバカインの血漿蛋白結合率は、0.1 µg/mL の濃度では 94.8% であり、10 µg/mL の濃度では 74.5% と高濃度で血漿蛋白結合の飽和がみられた。また、精製蛋白に対する結合率では、ヒト血清アルブミン、ヒト α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白及びヒトグロブリンに対する結合率は 0.1 µg/mL でそれぞれ 49.7%、82.0% 及び 11.1%、10 µg/mL でそれぞれ 53.7%、55.0% 及び 8.3% であり、ヒト α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白において蛋白結合の飽和が認められた。

**3. 代謝<sup>6),7)</sup>**

本剤は主として肝代謝酵素 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。

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で前腕部皮下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-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体が検出された。

**4. 排泄<sup>6),7)</sup>**

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で静脈内投与した結果、投与終了後 48 時間までに、未変化体、代謝物であるデスブチル体、3-ヒドロキシ体(抱合体を含む)及び 4-ヒドロキシ体(抱合体を含む)が、健康成人男子でそれぞれ 0.18%、3.01%、5.18% 及び 0.25% が、男性健康高齢者でそれぞれ 0.26%、3.37%、6.38% 及び 0.27% が尿中に排泄された。

|         | 評価<br>例数 | 未変化体  | デスブチ<br>ル体 | 3'-OH 体 | 4'-OH 体 |
|---------|----------|-------|------------|---------|---------|
| 健康成人男子  | 6        | 0.18% | 3.01%      | 5.18%   | 0.25%   |
| 男性健康高齢者 | 6        | 0.26% | 3.37%      | 6.38%   | 0.27%   |

**【臨床成績】**

**1. 伝達麻酔**

[国内第Ⅲ相比較試験]<sup>1)</sup>

伝達麻酔(腋窩部腕神経叢ブロック)による上肢手術患者 61 例(レボピピバカイン群 31 例、ピピバカイン群 30 例)を対象に、

レボブピバカイン 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) を対照薬として用いた臨床試験を実施した。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 8.86±1.53 時間、ブピバカイン群 8.44±1.82 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、△上乗せによる 2 標本 t 検定、△=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。

#### [国内第Ⅲ相一般試験]<sup>2)</sup>

伝達麻酔 (腋窩部腕神経叢ブロック) による上肢手術患者 24 例を対象にレボブピバカイン 0.5% 30mL (150mg) を投与し、その知覚神経遮断効果を評価する臨床試験を実施した。その結果、主要評価項目である FAS での知覚神経遮断における痛覚消失効果の平均作用持続時間 (平均値±標準偏差)\*は 9.09±2.91 時間であり、95%信頼区間は [7.86, 10.31] であった。

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

#### 2. エピネフリンとの併用<sup>9)</sup>

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+エピネフリン (1:400,000) または 0.5% レボブピバカイン+エピネフリン (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とおりであり、いずれにおいても 3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

感覚神経遮断の持続時間 (ITT 集団)

| 投与群                                | 評価症例数 | 平均値±標準偏差           | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|------------------------------------|-------|--------------------|-------|-------|--|-------|
| レボブピバカイン単独                         | 35    | 186.3<br>±<br>66.9 | 90.0  | 375.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000)                     | 0.890 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:400,000) | 36    | 200.3<br>±<br>65.5 | 75.0  | 360.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)                     | 0.323 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:200,000) | 37    | 202.4<br>±<br>62.2 | 105.0 | 375.0 | レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

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            | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|------------------------------------|-------|---------------------|-------|-------|--|-------|
| レボブピバカイン単独                         | 13    | 204.4<br>±<br>63.9  | 135.0 | 345.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000)                     | 0.890 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:400,000) | 19    | 238.6<br>±<br>109.9 | 122.0 | 635.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)                     | 0.323 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:200,000) | 18    | 206.1<br>±<br>62.6  | 130.0 | 345.0 | レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

## 【薬効薬理】

### 1. レボブピバカインの局所麻酔剤としての特徴

レボブピバカインは、ブピバカインの S (-)-エナンチオマーであり、ブピバカインと同様、長時間作用性局所麻酔剤に属する。レボブピバカインは、ブピバカイン、ロピバカインと同様にラット摘出脊髄後根神経節を用いた試験において、細胞外活動電位を抑制した。その効力比はブピバカインで 1.08、ロピバカインで 0.28 であった<sup>10)</sup>。

### 2. 局所麻酔作用

#### (1) 局所麻酔作用に対するレボブピバカインとブピバカインとの比較<sup>11)</sup>

ラットへ 0.25、0.5 及び 1.0% を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにブピバカインと比べ有意な差は認められず、その効力比は約 1 であった。また、運動神経遮断作用の持続時間は 0.25% でブピバカインと比して有意に短く、その効力比は 0.78 であった。

#### (2) 局所麻酔作用に対するレボブピバカインとロピバカインとの比較<sup>12)</sup>

ラットへ 0.5 及び 1.0% を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにロピバカインの約 2 倍であった。また、運動神経遮断の作用持続時間は 1.0% でロピバカインの約 1.5 倍であった。

### 3. 中枢神経系及び心循環器系への影響

#### (1) 中枢神経系に対する影響<sup>13)</sup>

イスに 2mg/kg/分の投与速度で静脈内投与し、痙攣誘発用量を求めたところ、レボブピバカインで 5.34mg/kg、ブピバカインで 4.23mg/kg、ロピバカインで 6.43mg/kg であり、有意な差は認められなかった。

#### (2) 心循環系に対する影響<sup>14)</sup>

イスにレボブピバカイン、ブピバカイン、ロピバカインを痙攣誘発量の 2 倍量 (それぞれ 10.68mg/kg、8.46mg/kg、12.86mg/kg) を投与することにより全例に痙攣を誘発し、その後痙攣に対する処置 (ペントバルビタール投与及び酸素吸入) を施したところ、レボブピバカインでは不整脈の発現例は認められなかったが、ブピバカインでは 6 例中 2 例で発現 (内 1 例死亡)、ロピバカインでは 6 例中 3 例で発現 (内 2 例死亡) した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: レボブピバカイン塩酸塩

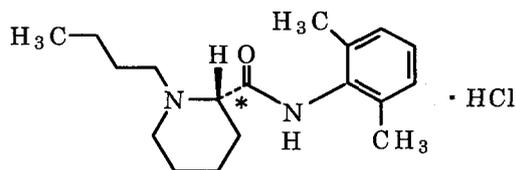
(Levobupivacaine Hydrochloride)

(INN: levobupivacaine)

化学名: (2S)-1-butyl- N-(2,6-dimethylphenyl)

piperidine-2-carboxamide monohydrochloride

構造式:



\* 不斉炭素

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

分子量: 324.89

融点: 約 258°C

性状: 白色の粉末で、水またはエタノール (99.5) にやや溶けやすい。

## 【取扱い上の注意】

1. ポリエチレンアンプルの開封方法については、次頁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。

## 【包装】

10mL×10 アンプル [ポリエチレンアンプル]

## 【主要文献】

- 1) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における第Ⅲ相比較臨床試験（MR8A2-13）
- 2) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における第Ⅲ相一般臨床試験（MR8A2-14）
- 3) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（指神経ブロック）における第Ⅲ相一般臨床試験（MR8A2-15）治験総括報告書
- 4) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（下肢末梢神経ブロック）における第Ⅲ相一般臨床試験（MR8A2-16）治験総括報告書
- 5) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における第Ⅱ相臨床試験（MR8A2-03）治験総括報告書
- 6) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）薬物動態試験－健康成人男子における単回静脈内投与（MR8A2-07）－治験総括報告書
- 7) 丸石製薬：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）－治験総括報告書
- 8) 丸石製薬：<sup>14</sup>C-Levobupivacaine のラット、イヌ及びヒトにおける in vitro での血漿蛋白結合（PBC03-86）最終報告書
- 9) 丸石製薬：A Double-blind, Randomised, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:400,000, 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:200,000, and 0.5% Levobupivacaine Alone Administered as an Epidural Block to Patients Undergoing Back Surgery. (ICR031306)
- 10) 丸石製薬：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(020625) 最終報告書
- 11) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外及び脊椎内投与による局所麻酔作用（SR00077）最終報告書
- 12) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外投与による局所麻酔作用－塩酸ロピバカインとの比較－（SR01120）最終報告書
- 13) 丸石製薬：Comparative acute systemic toxicity of intravenously administered Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine in the dog (D1249-057PH) 最終報告書
- 14) 丸石製薬：Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine in the conscious dog (D1249-058PH) 最終報告書

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

丸石製薬株式会社 学術情報グループ

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

T E L. 0120-014-561

## 〈本剤の容器（ポリエチレンアンプル）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、薬液が飛び出す恐れがあるので強く握らない。



### 手順 3

注射針を装着せずに注射筒の筒先をポリエチレンアンプルに接続した後、ポリエチレンアンプルを上にして薬液を抜き取る。このとき本体を強く握り過ぎないこと。薬液を抜き取り中にプランジャーが引き戻されることがあるので薬液を抜き取った後は、プランジャーを固定した状態でポリエチレンアンプルを取り外すこと。





|      |  |
|------|--|
| 承認番号 |  |
| 薬価収載 |  |
| 販売開始 |  |
| 国際誕生 |  |

貯 法：室温保存

使用期限：2年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

注 意：取扱い上の注意の項参照

## 長時間作用性局所麻酔剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>注</sup>

## ポプスカイン®0.25%注 25mg/10mL

POPSCAINE® 0.25% inj. 25mg/10mL

レボピバカイン塩酸塩注射剤

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

## 【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）】

本剤の成分またはアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【術後鎮痛】

- 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。〕
- 注射部位また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。〕
- 敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕

## 【組成・性状】

## 1. 組成

本剤は1 mL 中、レボピバカイン塩酸塩 2.82mg（レボピバカインとして2.5mg）（0.25%）を含有する。

添加物として塩化ナトリウム9.0mg及びpH調整剤を含有する。

## 2. 性状

|                  |             |
|------------------|-------------|
| 剤形               | 注射剤         |
| 色・形状             | 無色澄明の水溶性注射液 |
| pH               | 4.0～6.0     |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 1.0～1.2     |

## 【効能・効果】

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（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

## 【用法・用量】

術後鎮痛には、手術終了時に、通常、成人に6mL/時（レボピバカインとして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（エピネフリン）を添加しても、作用持続時間の延長は認められない（【臨床成績】の項参照）。

## 【術後鎮痛】

- 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ため、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。
- 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薬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。
- あらかじめ痛覚遮断域を確保するために、術前また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。
- 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。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

## 【共通（術後鎮痛、伝達麻酔）】

- 高齢者（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）
- 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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 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。〕
- 重篤な肝機能障害また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】

- 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・脊椎に腫瘍また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。〕
- 血液凝固障害や抗凝固剤投与中の患者〔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。〕
- 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。〕
- 妊産婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 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。〕

## 2. 重要な基本的注意

### 〔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（「8. 過量投与」の項参照）に注意すること。
  - 3) 注射針が、血管また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。（「4. 副作用」、「8. 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) 注射針また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、注射針また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。

## 3. 相互作用

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、ペラパミル塩酸塩等）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  | レボプ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プ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（デクスメドトミジン塩酸塩等）   | 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。   |

## 4. 副作用

国内における硬膜外麻酔及び術後鎮痛（持続硬膜外投与）の試験では、安全性評価対象症例 190 例中 119 例 207 件の副作用が認められた。主な副作用は血圧低下 86 例（45.3%）、嘔吐 32 例（16.8%）であった（承認時）。また、国内における伝達麻酔の試験では、安全性評価対象症例 189 例中 15 例 19 件の副作用が認められた。主な副作用は嘔吐 6 例（3.2%）であった（効能追加承認時）。

### （1）重大な副作用

- 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。（「8. 過量投与」の項参照）
- 3) **異常感覚、知覚・運動障害**：注射針また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。

### （2）その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|             | 5%以上      | 1%以上<br>5%未満 | 1%未満  | 頻度不明*  |
|-------------|-----------|--------------|---|--|
| 循環器系        | 血圧低下      |              | 徐脈、洞性徐脈、<br>上室性頻脈、心室<br>性期外収縮、ST<br>低下            | 狭心症、期外収<br>縮、頻脈、高血圧、<br>固有心血管調律                                |
| 呼吸器系        |           |              | 鼻閉、呼吸抑制、<br>酸素飽和度低下                               | 喘息、呼吸困難、<br>低換気、低酸素<br>症、呼吸障害、肺<br>出血                          |
| 中枢・<br>末梢系  |           | 感覚鈍麻         | 頭痛、頭部不快<br>感、運動機能障<br>害、運動障害、耳<br>鳴               | 浮動性めまい、錯<br>感覚、麻痺、感覚<br>障害、傾眠、昏迷、<br>失神、振戦、運動<br>低下、脳浮腫、脳<br>症 |
| 消化器系        | 悪心、<br>嘔吐 |              | 腹痛  | 便秘、下痢、便失<br>禁、吐血   |
| 血管系         |           |              | 出血、総蛋白減少  | 潮紅、静脈炎、末<br>梢性虚血   |
| 泌尿器系        |           |              | 排尿困難、膀胱膨<br>満                                     | 乏尿、尿失禁、尿<br>閉、尿流量減少、<br>アルブミン尿、血<br>尿、無尿、ビリル<br>ビン尿            |
| 皮膚          |           |              |   | そう痒症、多汗<br>症、発疹、紅斑性<br>皮疹、水疱性皮膚<br>炎                           |
| 血液・<br>リンパ系 |           |              |   | 白血球数減少、低<br>カリウム血症、血<br>液量減少、好塩基<br>球数増加                       |
| 精神<br>神経系   |           |              | 悪寒  | 発熱、激越、不安、<br>無感情、錯乱状<br>態、幻覚                                   |
| 筋骨格<br>筋系   |           |              |   | 背部痛、筋痙縮、<br>筋力低下、四肢痛   |
| 肝臓          |           |              | AST (GOT)/ALT (GP<br>T)/ $\gamma$ -GTP/ALPの<br>増加 | 高ビリルビン血<br>症   |
| 腎臓          |           |              |   | 尿検査異常  |
| その他         |           |              |   | 処置疼痛、胸痛、<br>注射部位疼痛、疼<br>痛、創部分泌、偶<br>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

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

[共通 (術後鎮痛、伝達麻酔)]

妊婦等：妊婦また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。] (「1. 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。

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

## 8. 過量投与

局所麻酔剤の過量投与や血管内誤投与また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、鎮静下また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、ジアゼパムまた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。

## 9. 適用上の注意

**投与経路：**局所静脈内麻酔 (Bier's block) として投与しないこと。

**投与时：**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                         |
|-----------------------------|----------------------------|
| 三叉神経ブロック <sup>※1</sup>      | 0.5~1mL                    |
| 星状神経節ブロック <sup>※2</sup>     | 5~10mL                     |
| 肋間神経ブロック <sup>※1</sup>      | 1神経あたり2~3mL<br>(最大20~25mL) |
| 腰部交感神経節ブロック <sup>※1,2</sup> | 10mL                       |
| 大腰筋筋溝ブロック <sup>※3,4</sup>   | 15~30mL                    |
| 胸膜腔局所麻酔 <sup>※1</sup>       | 20mL                       |
| 腕神経叢ブロック <sup>1,2)</sup>    | 30~40mL                    |
| 指神経ブロック <sup>3)</sup>       | 4mL                        |
| 大腿神経ブロック <sup>4)</sup>      | 20~30mL                    |
| 坐骨神経ブロック <sup>4)</sup>      | 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

## 10. その他の注意

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

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 術後鎮痛 (持続硬膜外投与)<sup>5)</sup>

全身麻酔による下腹部開腹手術の患者8名に0.25% 10mL (25mg) をボーラス投与し、引き続いて0.25% 288mL (720mg) を6mL/時の投与速度で48時間持続硬膜外投与 (総量として745mg) を行った。投与終了時の平均血漿中未変化体濃度は、2.93  $\mu$ g/mLであった。

#### (2) 硬膜外投与<sup>6)</sup>

レボピピバカイン0.5% 15mL (75mg)、0.5% 20mL (100mg)、0.75% 10mL (75mg)、0.75% 15mL (112.5mg) 及び0.75% 20mL (150mg) を下腹部あるいは下肢手術を受ける患者に硬膜外腔へ投与した時、血漿中未変化体濃度は約0.3~0.5時間後に最高に達し、約9~16時間の半減期で消失した (図1及び表1)。

表2 腕神経叢投与時におけるレボピバカインの薬物動態パラメータ

| 投与群   | 0.25%<br>20mL        | 0.25%<br>30mL        | 0.25%<br>40mL        | 0.5%<br>20mL         | 0.5%<br>30mL         | 0.5%<br>40mL         |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 評価例数  | 12                   | 12                   | 11                   | 11                   | 7                    | 8                    |
| $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ )                     | 0.560 $\pm$<br>0.202 | 0.789 $\pm$<br>0.301 | 1.094 $\pm$<br>0.589 | 1.079 $\pm$<br>0.344 | 1.597 $\pm$<br>0.336 | 2.513 $\pm$<br>1.707 |
| $T_{max}$<br>(h)                                      | 0.333 $\pm$<br>0.123 | 0.375 $\pm$<br>0.226 | 0.386 $\pm$<br>0.131 | 0.364 $\pm$<br>0.131 | 0.357 $\pm$<br>0.134 | 0.375 $\pm$<br>0.267 |
| $T_{1/2}$<br>(h)                                      | 14.6 $\pm$<br>9.7    | 11.4 $\pm$<br>8.2    | 16.2 $\pm$<br>23.5   | 12.2 $\pm$<br>4.4    | 12.3 $\pm$<br>4.9    | 12.2 $\pm$<br>9.4    |
| CL<br>(L/h)   | 15.7 $\pm$<br>7.4    | 15.2 $\pm$<br>5.8    | 16.7 $\pm$<br>7.2    | 14.8 $\pm$<br>4.2    | 17.1 $\pm$<br>6.3    | 19.1 $\pm$<br>7.0    |
| Vd<br>(L)   | 283 $\pm$<br>170     | 201 $\pm$<br>86      | 253 $\pm$<br>118     | 264 $\pm$<br>120     | 281 $\pm$<br>90      | 314 $\pm$<br>191     |
| $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 4.84 $\pm$<br>5.21   | 5.93 $\pm$<br>3.17   | 9.25 $\pm$<br>10.73  | 7.33 $\pm$<br>2.39   | 10.12 $\pm$<br>4.37  | 12.39 $\pm$<br>6.44  |

平均値 $\pm$ 標準偏差

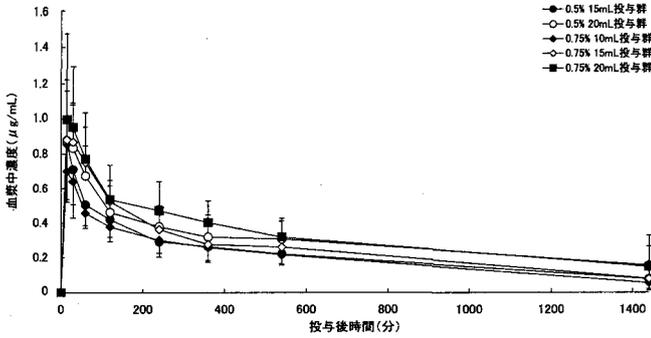


図1 硬膜外投与時のレボピバカイン血漿中未変化体濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

表1 硬膜外投与時におけるレボピバカインの薬物動態パラメータ

| 投与群   | 0.5%<br>15mL         | 0.5%<br>20mL         | 0.75%<br>10mL        | 0.75%<br>15mL        | 0.75%<br>20mL        |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 評価例数  | 10                   | 7                    | 8                    | 8                    | 7                    |
| $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ )                     | 0.868 $\pm$<br>0.323 | 0.881 $\pm$<br>0.311 | 0.722 $\pm$<br>0.162 | 0.987 $\pm$<br>0.195 | 1.055 $\pm$<br>0.435 |
| $T_{max}$<br>(h)                                      | 0.325 $\pm$<br>0.237 | 0.357 $\pm$<br>0.134 | 0.344 $\pm$<br>0.129 | 0.500 $\pm$<br>0.327 | 0.429 $\pm$<br>0.278 |
| $T_{1/2}$<br>(h)                                      | 11.2 $\pm$<br>5.9    | 11.8 $\pm$<br>5.6    | 9.7 $\pm$<br>6.2     | 10.0 $\pm$<br>5.9    | 16.2 $\pm$<br>12.9   |
| CL<br>(L/h)   | 14.0 $\pm$<br>4.2    | 15.1 $\pm$<br>3.8    | 15.7 $\pm$<br>5.4    | 17.3 $\pm$<br>3.7    | 17.9 $\pm$<br>8.3    |
| Vd<br>(L)   | 205 $\pm$<br>77      | 255 $\pm$<br>114     | 201 $\pm$<br>96      | 232 $\pm$<br>91      | 312 $\pm$<br>113     |
| $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 5.90 $\pm$<br>2.10   | 6.92 $\pm$<br>1.52   | 5.21 $\pm$<br>1.52   | 6.77 $\pm$<br>1.48   | 10.71 $\pm$<br>6.18  |

平均値 $\pm$ 標準偏差

(3) 伝達麻酔 (腕神経叢投与)<sup>7)</sup>

レボピバカイン 0.25% 20mL (50mg)、0.25% 30mL (75mg)、0.25% 40mL (100mg)、0.5% 20mL (100mg)、0.5% 30mL (150mg) 及び 0.5% 40mL (200mg) 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、血漿中未変化体濃度は約 0.3~0.4 時間後に最高に達し、約 11~16 時間の半減期で消失した (図 2 及び表 2)。

注) 本剤 0.5% 製剤の伝達麻酔に対し承認されている用法・用量は、1 回 30mL までである。

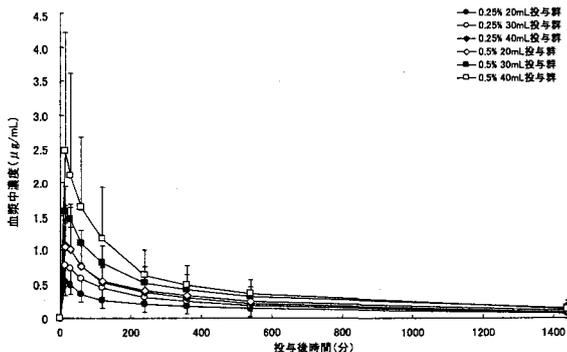


図2 腕神経叢投与時のレボピバカイン血漿中未変化体濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

(4) 静脈内投与<sup>8),9)</sup> ※

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で前腕部皮下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、最高血中濃度は、それぞれ、1.27 及び 1.29  $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期は 2.1 及び 2.5 時間、クリアランスは 543.9 及び 380.0 mL/min であり高齢者で排泄が遅延する可能性が示唆された。

|         | 評価<br>例数 | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $T_{1/2}$<br>(h) | CL<br>(mL/h) |
|---------|----------|-----------------------------------|------------------|--------------|
| 健康成人男子  | 6        | 1.27                              | 2.1              | 543.9        |
| 男性健康高齢者 | 6        | 1.29                              | 2.5              | 380.0        |

※: 本剤は静脈内投与では承認されていない。 平均値

2. 分布<sup>10)</sup>

in vitro における <sup>14</sup>C-レボピバカインの血漿蛋白結合率は、0.1  $\mu\text{g/mL}$  の濃度では 94.8% であり、10  $\mu\text{g/mL}$  の濃度では 74.5% と高濃度で血漿蛋白結合の飽和がみられた。また、精製蛋白に対する結合率では、ヒト血清アルブミン、ヒト  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白及びヒトグロブリンに対する結合率は 0.1  $\mu\text{g/mL}$  でそれぞれ 49.7%、82.0% 及び 11.1%、10  $\mu\text{g/mL}$  でそれぞれ 53.7%、55.0% 及び 8.3% であり、ヒト  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白において蛋白結合の飽和が認められた。

3. 代謝<sup>8),9)</sup>

本剤は主として肝代謝酵素 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。

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で前腕部皮下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-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体が検出された。

4. 排泄<sup>8),9)</sup>

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で静脈内投与した結果、投与終了後 48 時間までに、未変化体、代謝物であるデスブチル体、3-ヒドロキシ体 (抱合体を含む) 及び 4-ヒドロキシ体 (抱合体を含む) が、健康成人男子でそれぞれ 0.18%、3.01%、5.18% 及び 0.25% が、男性健康高齢者でそれぞれ 0.26%、3.37%、6.38% 及び 0.27% が尿中に排泄された。

|         | 評価<br>例数 | 未変化体  | デスブチ<br>ル体 | 3'-OH 体 | 4'-OH 体 |
|---------|----------|-------|------------|---------|---------|
| 健康成人男子  | 6        | 0.18% | 3.01%      | 5.18%   | 0.25%   |
| 男性健康高齢者 | 6        | 0.26% | 3.37%      | 6.38%   | 0.27%   |

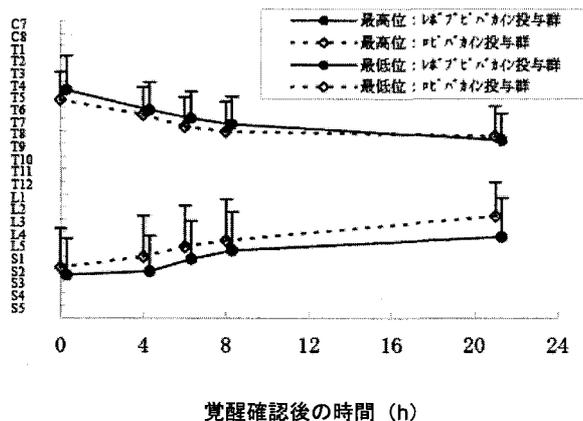
【臨床成績】

1. 術後鎮痛 (持続硬膜外投与)<sup>11)</sup>

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 87 例 (レボピバカイン群 42 例、ロピバカイン群 45 例) を対象にレボピバ

バカイン及びロピバカイン 0.75% 6~10mL (45~75mg) を術前に硬膜外投与し、術中は必要に応じて 0.75% 5mL (37.5mg) を追加投与、術後投与にはレボプロピバカイン 0.25% 126mL (315mg)、ロピバカイン 0.2% 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。その結果、主要評価項目である PPS における覚醒確認後 0~21 時間のペンタゾシンの使用量 (平均値±標準偏差) は、本剤群 20.8±25.7mg、ロピバカイン群 23.5±21.6mg 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=0.013、△上乗せによる 2 標本 t 検定、△=9.3mg)。両群間の差とその 95%信頼区間は -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、レボプロピバカイン 44.4% (16/36 例)、ロピバカイン 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) の皮膚分節数はレボプロピバ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図 3 及び図 4 に示した。

皮膚分節



覚醒確認後の時間 (h)

図 3 痛覚神経遮断: 最高位・最低位の推移 (平均値±標準偏差)

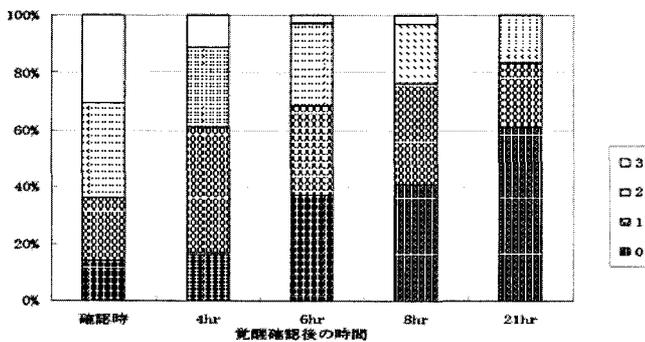


図 4 運動神経遮断の程度の推移: Bromage Scale の推移

## 2. 伝達麻酔

### 〔国内第Ⅲ相比較試験〕<sup>1)</sup>

伝達麻酔 (腋窩部腕神経叢ブロック) による上肢手術患者 61 例 (レボプロピバカイン群 31 例、プロピバカイン群 30 例) を対象に、レボプロピバカイン 0.25% 40mL (100mg) の知覚神経遮断効果についてプロピバカイン 0.25% 40mL (100mg) を対照薬として用いた臨床試験を実施した。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)<sup>\*</sup>は、本剤群 8.86±1.53 時間、プロピバカイン群 8.44±1.82 時間であり、本剤群のプロピバカイン群に対する非劣性が検証された (片側 p=0.0014、△上乗せによる 2 標本 t 検定、△=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。

### 〔国内第Ⅲ相一般試験〕<sup>2)</sup>

伝達麻酔 (腋窩部腕神経叢ブロック) による上肢手術患者 24 例

を対象にレボプロピバカイン 0.5% 30mL (150mg) を投与し、その知覚神経遮断効果を評価する臨床試験を実施した。その結果、主要評価項目である FAS での知覚神経遮断における痛覚消失効果の平均作用持続時間 (平均値±標準偏差)<sup>\*</sup>は 9.09±2.91 時間であり、95%信頼区間は [7.86, 10.31] であった。

<sup>\*</sup> 桡骨、正中、尺骨、筋皮、内側前腕皮及び内側上腕皮の 6 つの各神経支配領域での作用持続時間の平均値を示す。

## 3. エピネフリンとの併用<sup>12)</sup>

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% レボプロピバカイン単独、0.5% レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) または 0.5% レボプロピバカイン+エピネフリン (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とおりであり、いずれにおいても 3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

感覚神経遮断の持続時間 (ITT 集団)

| 投与群                            | 評価症例数 | 平均値±標準偏差     | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|--------------------------------|-------|--------------|-------|-------|--|-------|
| レボプロピバカイン単独                    | 35    | 186.3 ± 66.9 | 90.0  | 375.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000)                  | 0.890 |
| レボプロピバカイン + エピネフリン (1:400,000) | 36    | 200.3 ± 65.5 | 75.0  | 360.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000)                  | 0.323 |
| レボプロピバカイン + エピネフリン (1:200,000) | 37    | 202.4 ± 62.2 | 105.0 | 375.0 | レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

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      | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|--------------------------------|-------|---------------|-------|-------|--|-------|
| レボプロピバカイン単独                    | 13    | 204.4 ± 63.9  | 135.0 | 345.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000)                  | 0.890 |
| レボプロピバカイン + エピネフリン (1:400,000) | 19    | 238.6 ± 109.9 | 122.0 | 635.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000)                  | 0.323 |
| レボプロピバカイン + エピネフリン (1:200,000) | 18    | 206.1 ± 62.6  | 130.0 | 345.0 | レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

## 【薬効薬理】

### 1. レボプロピバカインの局所麻酔薬としての特徴

レボプロピバカインは、プロピバカインの S (-)-エナンチオマーであり、プロピバカインと同様、長時間作用性局所麻酔薬に属する。レボプロピバカインは、プロピバカイン、ロピバカインと同様にラット摘出脊髄後根神経節を用いた試験において、細胞外活動電位を抑制した。その効力比はプロピバカインで 1.08、ロピバカインで 0.28 であった<sup>13)</sup>。

### 2. 局所麻酔作用

#### (1) 局所麻酔作用に対するレボプロピバカインとプロピバカインとの比較<sup>14)</sup>

ラットへ 0.25、0.5 及び 1.0% を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにプロピバカインと比べ有意な差は認められず、その効力比は約 1 であった。また、運

動神経遮断作用の持続時間は 0.25%でブピバカインと比して有意に短く、その効力比は 0.78 であった。

## (2) 局所麻酔作用に対するレボブピバカインとロピバカインとの比較<sup>15)</sup>

ラットへ 0.5 及び 1.0%を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにロピバカインの約 2 倍であった。また、運動神経遮断の作用持続時間は 1.0%でロピバカインの約 1.5 倍であった。

## 3. 中枢神経系及び心循環器系への影響

### (1) 中枢神経系に対する影響<sup>16)</sup>

イヌに 2mg/kg/分の投与速度で静脈内投与し、痙攣誘発用量を求めたところ、レボブピバカインで 5.34mg/kg、ブピバカインで 4.23mg/kg、ロピバカインで 6.43mg/kg であり、有意な差は認められなかった。

### (2) 心循環系に対する影響<sup>17)</sup>

イヌにレボブピバカイン、ブピバカイン、ロピバカインを痙攣誘発量の 2 倍量 (それぞれ 10.68mg/kg、8.46mg/kg、12.86mg/kg) を投与することにより全例に痙攣を誘発し、その後痙攣に対する処置 (パントバルビタール投与及び酸素吸入) を施したところ、レボブピバカインでは不整脈の発現例は認められなかったが、ブピバカインでは 6 例中 2 例で発現 (内 1 例死亡)、ロピバカインでは 6 例中 3 例で発現 (内 2 例死亡) した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボブピバカイン塩酸塩

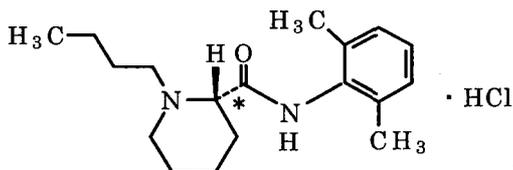
(Levobupivacaine Hydrochloride)

(INN: levobupivacaine)

化学名：(2S)-1-Butyl- N-(2,6-dimethylphenyl)

piperidine-2-carboxamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

分子量：324.89

融点：約 258℃

性状：白色の粉末で、水またはエタノール (99.5) にやや溶けやすい。

## 【取扱い上の注意】

1. ポリエチレンアンプルの開封方法については、次頁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。

## 【包装】

10mL×10 アンプル [ポリエチレンアンプル]

## 【主要文献】

- 1) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における第Ⅲ相比較臨床試験 (MR8A2-13) 治験総括報告書
- 2) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における第Ⅲ相一般臨床試験 (MR8A2-14) 治験総括報告書

## 験総括報告書

- 3) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (指神経ブロック) における第Ⅲ相一般臨床試験 (MR8A2-15) 治験総括報告書
- 4) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (下肢末梢神経ブロック) における第Ⅲ相一般臨床試験 (MR8A2-16) 治験総括報告書
- 5) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の持続硬膜外投与 (術後鎮痛) における薬物動態試験 (MR8A2-11) - 治験総括報告書
- 6) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の硬膜外麻酔における第Ⅱ相臨床試験 (MR8A2-02) 治験総括報告書
- 7) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における第Ⅱ相臨床試験 (MR8A2-03) 治験総括報告書
- 8) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) 薬物動態試験 - 健康成人男子における単回静脈内投与 (MR8A2-07) - 治験総括報告書
- 9) 丸石製薬：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) - 治験総括報告書
- 10) 丸石製薬：<sup>14</sup>C-Levobupivacaine のラット、イヌ及びヒトにおける in vitro での血漿蛋白結合 (PBC03-86) 最終報告書
- 11) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の持続硬膜外麻酔による術後鎮痛に関する第Ⅲ相臨床試験 (MR8A2-10) 治験総括報告書
- 12) 丸石製薬：A Double-blind, Randomised, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:400,000, 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:200,000, and 0.5% Levobupivacaine Alone Administered as an Epidural Block to Patients Undergoing Back Surgery. (ICR031306)
- 13) 丸石製薬：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 (020625) 最終報告書
- 14) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外及び脊椎内投与による局所麻酔作用 (SR00077) 最終報告書
- 15) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外投与による局所麻酔作用 - 塩酸ロピバカインとの比較 - (SR01120) 最終報告書
- 16) 丸石製薬：Comparative acute systemic toxicity of intravenously administered Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine in the dog (D1249-057PH) 最終報告書
- 17) 丸石製薬：Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine in the conscious dog (D1249-058PH) 最終報告書

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

丸石製薬株式会社 学術情報グループ

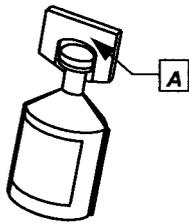
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中 2-4-2

TEL. 0120-014-561

## 〈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。



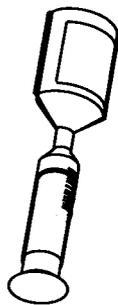
### 手順 2

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、薬液が飛び出す恐れがあるので強く握らない。



### 手順 3

注射針を装着せずに注射筒の筒先をポリエチレンアンプルに接続した後、ポリエチレンアンプルを上にして薬液を抜き取る。このとき本体を強く握り過ぎないこと。薬液を抜き取り中にプランジャーが引き戻されることがあるので薬液を抜き取った後は、プランジャーを固定した状態でポリエチレンアンプルを取り外すこと。



貯 法：室温保存

使用期限：3年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

注 意：取扱い上の注意の項参照

|      |  |
|------|--|
| 承認番号 |  |
| 薬価収載 |  |
| 販売開始 |  |
| 国際誕生 |  |

## 長時間作用性局所麻酔剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>※</sup>

## ポプスカイン®0.5%注シリンジ 50mg/10mL

POPSCAINE® 0.5% inj. syringe 50mg/10mL

レボプピバカイン塩酸塩注射剤

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分また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

## 【組成・性状】

## 1. 組成

本剤は1mL中、レボプピバカイン塩酸塩 5.63mg（レボプピバカインとして5.0mg）（0.5%）を含有する。添加物として塩化ナトリウム 9.0mg 及び pH 調整剤を含有する。

## 2. 性状

|                  |             |
|------------------|-------------|
| 剤形               | 注射剤         |
| 色・形状             | 無色澄明の水溶性注射液 |
| pH               | 3.5～5.5     |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 1.0～1.2     |

## 【効能・効果】

伝達麻酔

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

子宮頸管傍ブロックへは使用しないこと（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

## 【用法・用量】

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

本剤に血管収縮剤（エピネフリン）を添加しても、作用持続時間の延長は認められない（【臨床成績】の項参照）。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 高齢者（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」及び「薬物動態」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。〕（「2. 重要な基本的注意」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) 重篤な肝機能障害または腎機能障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕

## 2. 重要な基本的注意

(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（「8. 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) 血管の多い部位（頭部、顔面、扁桃等）に注射する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。

5) 注射針が、血管また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。（「4. 副作用」、「8. 過量投与」の項参照）

6) 前投薬や術中に投与した鎮静剤、鎮痛剤等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。

7) 本剤を他のアミド型局所麻酔剤と併用する際には、中毒症状が相加的に起こることに留意して投与すること。

8) 本剤を全身麻酔剤と併用する際には、血圧がより低下しやすいので、留意して投与すること。

(3) 注射針また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。

### 3. 相互作用

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  | レボプロピ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プロピ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。   |

### 4. 副作用

国内における硬膜外麻酔及び術後鎮痛（硬膜外持続投与）の試験では、安全性評価対象症例 190 例中 119 例 207 件の副作用が認められた。主な副作用は血圧低下 86 例（45.3%）、嘔吐 32 例（16.8%）であった（承認時）。また、国内における伝達麻酔の試験では、安全性評価対象症例 189 例中 15 例 19 件の副作用が認められた。主な副作用は嘔吐 6 例（3.2%）であった（効能追加承認時）。

#### （1）重大な副作用

- 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。
- 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。（「8. 過量投与」の項参照）
- 異常感覚、知覚・運動障害**：注射針また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。

#### （2）その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|         | 5%以上  | 1%以上<br>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、固有室室調律                    |
| 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、錯覚、麻痺、感覚障害、傾眠、昏迷、失神、振戦、運動低下、脳浮腫、脳症 |
| 消化器系    | 悪心、嘔吐 |              | 腹痛  | 便秘、下痢、便失禁、吐血                              |
| 血管系     |       |              | 出血、総蛋白減少  | 潮紅、静脈炎、末梢性虚血                              |
| 泌尿器系    |       |              | 排尿困難、膀胱膨満                                       | 乏尿、尿失禁、尿閉、尿流量減少、アルブミン尿、血尿、無尿、ビリルビン尿       |
| 皮膚      |       |              |   | そう痒症、多汗症、発疹、紅斑性皮疹、水疱性皮膚炎                  |
| 血液・リンパ系 |       |              |   | 白血球数減少、低カリウム血症、血液量減少、好塩基球数増加              |
| 精神神経系   |       |              | 悪寒  | 発熱、激越、不安、無感情、錯乱状態、幻覚                      |
| 筋骨格筋系   |       |              |   | 背部痛、筋痙攣、筋力低下、四肢痛                          |
| 肝臓      |       |              | AST (GOT) / ALT (GPT) / $\gamma$ -GTP / 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

### 5. 高齢者への投与

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

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**妊婦等**：妊婦また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。]

#### 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。

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

### 8. 過量投与

局所麻酔剤の過量投与や血管内誤投与また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、鎮静下また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、ジアゼパムまた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。

**9. 適用上の注意**

**投与経路：**局所静脈内麻酔(Bier's block)として投与しないこと。

**投与时：**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                         |
|-----------------------------|----------------------------|
| 三叉神経ブロック <sup>※1</sup>      | 0.5~1mL                    |
| 星状神経節ブロック <sup>※2</sup>     | 5~10mL                     |
| 肋間神経ブロック <sup>※1</sup>      | 1神経あたり2~3mL<br>(最大20~25mL) |
| 腰部交感神経節ブロック <sup>※1,2</sup> | 10mL                       |
| 大腰筋筋溝ブロック <sup>※3,4</sup>   | 15~30mL                    |
| 胸膜腔局所麻酔 <sup>※1</sup>       | 20mL                       |
| 腕神経叢ブロック <sup>1,2)</sup>    | 30~40mL                    |
| 指神経ブロック <sup>3)</sup>       | 4mL                        |
| 大腿神経ブロック <sup>4)</sup>      | 20~30mL                    |
| 坐骨神経ブロック <sup>4)</sup>      | 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

**10. その他の注意**

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

**【薬物動態】**

**1. 血漿中濃度**

(1) 伝達麻酔(腕神経叢投与)<sup>5)</sup>

レボピピバカイン0.25%20mL(50mg)、0.25%30mL(75mg)、0.25%40mL(100mg)、0.5%20mL(100mg)、0.5%30mL(150mg)及び0.5%40mL(200mg)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、血漿中未変化体濃度は約0.3~0.4時間後に最高に達し、約11~16時間の半減期で消失した(図1及び表1)。

注) 本剤0.5%製剤の伝達麻酔に対し承認されている用法・用量は、1回30mLまでである。

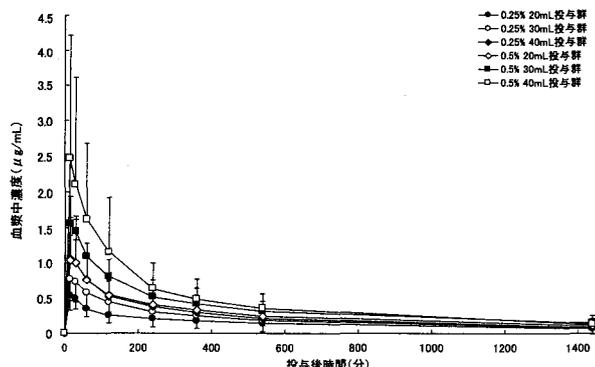


図1 腕神経叢投与時のレボピピバカイン血漿中未変化体濃度(平均値±標準偏差)

表1 腕神経叢投与時におけるレボピピバカインの薬物動態パラメータ

| 投与群                             | 0.25%<br>20mL   | 0.25%<br>30mL   | 0.25%<br>40mL   | 0.5%<br>20mL    | 0.5%<br>30mL    | 0.5%<br>40mL    |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 評価例数                            | 12              | 12              | 11              | 11              | 7               | 8               |
| C <sub>max</sub><br>(µg/mL)     | 0.560±<br>0.202 | 0.789±<br>0.301 | 1.094±<br>0.589 | 1.079±<br>0.344 | 1.597±<br>0.336 | 2.513±<br>1.707 |
| T <sub>max</sub><br>(h)         | 0.333±<br>0.123 | 0.375±<br>0.226 | 0.386±<br>0.131 | 0.364±<br>0.131 | 0.357±<br>0.134 | 0.375±<br>0.267 |
| T <sub>1/2</sub><br>(h)         | 14.6±<br>9.7    | 11.4±<br>8.2    | 16.2±<br>23.5   | 12.2±<br>4.4    | 12.3±<br>4.9    | 12.2±<br>9.4    |
| CL<br>(L/h)                     | 15.7±<br>7.4    | 15.2±<br>5.8    | 16.7±<br>7.2    | 14.8±<br>4.2    | 17.1±<br>6.3    | 19.1±<br>7.0    |
| Vd<br>(L)                       | 283±<br>170     | 201±<br>86      | 253±<br>118     | 264±<br>120     | 281±<br>90      | 314±<br>191     |
| AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·h/mL) | 4.84±<br>5.21   | 5.93±<br>3.17   | 9.25±<br>10.73  | 7.33±<br>2.39   | 10.12±<br>4.37  | 12.39±<br>6.44  |

平均値±標準偏差

(2) 静脈内投与<sup>6),7)</sup> ※

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピピバカイン0.25%8mL(20mg)を1mL/minの投与速度で前腕部皮下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、最高血中濃度は、それぞれ、1.27及び1.29µg/mL、消失半減期は2.1及び2.5時間、クリアランスは543.9及び380.0mL/minであり高齢者で排泄が遅延する可能性が示唆された。

|         | 評価<br>例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(mL/h) |
|---------|----------|-----------------------------|-------------------------|--------------|
| 健康成人男子  | 6        | 1.27                        | 2.1                     | 543.9        |
| 男性健康高齢者 | 6        | 1.29                        | 2.5                     | 380.0        |

※：本剤は静脈内投与では承認されていない。 平均値

**2. 分布<sup>8)</sup>**

in vitroにおける<sup>14</sup>C-レボピピバカインの血漿蛋白結合率は、0.1µg/mLの濃度では94.8%であり、10µg/mLの濃度では74.5%と高濃度で血漿蛋白結合の飽和がみられた。また、精製蛋白に対する結合率では、ヒト血清アルブミン、ヒトα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白及びヒトグロブリンに対する結合率は0.1µg/mLでそれぞれ49.7%、82.0%及び11.1%、10µg/mLでそれぞれ53.7%、55.0%及び8.3%であり、ヒトα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白において蛋白結合の飽和が認められた。

**3. 代謝<sup>6),7)</sup>**

本剤は主として肝代謝酵素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。

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピピバカイン0.25%8mL(20mg)を1mL/minの投与速度で前腕部皮下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-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体が検出された。

**4. 排泄<sup>6),7)</sup>**

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピピバカイン0.25%8mL(20mg)を1mL/minの投与速度で静脈内投与した結果、投与終了後48時間までに、未変化体、代謝物であるデスブチル体、3-ヒドロキシ体(抱合体を含む)及び4-ヒドロキシ体(抱合体を含む)が、健康成人男子でそれぞれ0.18%、3.01%、5.18%及び0.25%が、男性健康高齢者でそれぞれ0.26%、3.37%、6.38%及び0.27%が尿中に排泄された。

|         | 評価<br>例数 | 未変化体  | デスブチ<br>ル体 | 3'-OH体 | 4'-OH体 |
|---------|----------|-------|------------|--------|--------|
| 健康成人男子  | 6        | 0.18% | 3.01%      | 5.18%  | 0.25%  |
| 男性健康高齢者 | 6        | 0.26% | 3.37%      | 6.38%  | 0.27%  |

**【臨床成績】**

**1. 伝達麻酔**

【国内第Ⅲ相比較試験<sup>1)</sup>】

伝達麻酔(腋窩部腕神経叢ブロック)による上肢手術患者61例(レボピピバカイン群31例、ピピバカイン群30例)を対象に、

レボブピバカイン 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) を対照薬として用いた臨床試験を実施した。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 8.86±1.53 時間、ブピバカイン群 8.44±1.82 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、△上乘せによる 2 標本 t 検定、△=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。

#### [国内第Ⅲ相一般試験]<sup>2)</sup>

伝達麻酔 (腋窩部腕神経叢ブロック) による上肢手術患者 24 例を対象にレボブピバカイン 0.5% 30mL (150mg) を投与し、その知覚神経遮断効果を評価する臨床試験を実施した。その結果、主要評価項目である FAS での知覚神経遮断における痛覚消失効果の平均作用持続時間 (平均値±標準偏差)\*は 9.09±2.91 時間であり、95%信頼区間は [7.86, 10.31] であった。

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

#### 2. エピネフリンとの併用<sup>9)</sup>

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+エピネフリン (1:400,000) または 0.5% レボブピバカイン+エピネフリン (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とおりであり、いずれにおいても 3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

感覚神経遮断の持続時間 (ITT 集団)

| 投与群                                | 評価症例数 | 平均値±標準偏差           | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|------------------------------------|-------|--------------------|-------|-------|--|-------|
| レボブピバカイン単独                         | 35    | 186.3<br>±<br>66.9 | 90.0  | 375.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000)                     | 0.890 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:400,000) | 36    | 200.3<br>±<br>65.5 | 75.0  | 360.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)                     | 0.323 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:200,000) | 37    | 202.4<br>±<br>62.2 | 105.0 | 375.0 | レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

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            | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|------------------------------------|-------|---------------------|-------|-------|--|-------|
| レボブピバカイン単独                         | 13    | 204.4<br>±<br>63.9  | 135.0 | 345.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000)                     | 0.890 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:400,000) | 19    | 238.6<br>±<br>109.9 | 122.0 | 635.0 | レボブピバカイン単独<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)                     | 0.323 |
| レボブピバカイン+<br>エピネフリン<br>(1:200,000) | 18    | 206.1<br>±<br>62.6  | 130.0 | 345.0 | レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:400,000)<br>vs<br>レボブピバカイン+エピネフリン<br>(1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

## 【薬効薬理】

### 1. レボブピバカインの局所麻酔剤としての特徴

レボブピバカインは、ブピバカインの S (-)-エナンチオマーであり、ブピバカインと同様、長時間作用性局所麻酔剤に属する。レボブピバカインは、ブピバカイン、ロピバカインと同様にラット摘出脊髄後根神経節を用いた試験において、細胞外活動電位を抑制した。その効力比はブピバカインで 1.08、ロピバカインで 0.28 であった<sup>10)</sup>。

### 2. 局所麻酔作用

#### (1) 局所麻酔作用に対するレボブピバカインとブピバカインとの比較<sup>11)</sup>

ラットへ 0.25、0.5 及び 1.0% を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにブピバカインと比べ有意な差は認められず、その効力比は約 1 であった。また、運動神経遮断作用の持続時間は 0.25% でブピバカインと比して有意に短く、その効力比は 0.78 であった。

#### (2) 局所麻酔作用に対するレボブピバカインとロピバカインとの比較<sup>12)</sup>

ラットへ 0.5 及び 1.0% を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにロピバカインの約 2 倍であった。また、運動神経遮断の作用持続時間は 1.0% でロピバカインの約 1.5 倍であった。

### 3. 中枢神経系及び心循環器系への影響

#### (1) 中枢神経系に対する影響<sup>13)</sup>

イスに 2mg/kg/分の投与速度で静脈内投与し、痙攣誘発用量を求めたところ、レボブピバカインで 5.34mg/kg、ブピバカインで 4.23mg/kg、ロピバカインで 6.43mg/kg であり、有意な差は認められなかった。

#### (2) 心循環系に対する影響<sup>14)</sup>

イスにレボブピバカイン、ブピバカイン、ロピバカインを痙攣誘発量の 2 倍量 (それぞれ 10.68mg/kg、8.46mg/kg、12.86mg/kg) を投与することにより全例に痙攣を誘発し、その後痙攣に対する処置 (ペントバルビタール投与及び酸素吸入) を施したところ、レボブピバカインでは不整脈の発現例は認められなかったが、ブピバカインでは 6 例中 2 例で発現 (内 1 例死亡)、ロピバカインでは 6 例中 3 例で発現 (内 2 例死亡) した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: レボブピバカイン塩酸塩

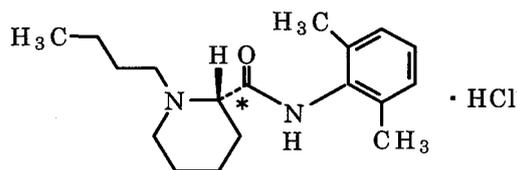
(Levobupivacaine Hydrochloride)

(INN: levobupivacaine)

化学名: (2*S*)-1-butyl- *N*-(2,6-dimethylphenyl)

piperidine-2-carboxamide monohydrochloride

構造式:



\* 不斉炭素

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

分子量: 324.89

融点: 約 258°C

性状: 白色の粉末で、水またはエタノール (99.5) にやや溶けやすい。

## 【取扱い上の注意】

1. ブリスター包装は使用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。

## 【包装】

10mL×10 シリンジ

## 【主要文献】

- 1) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における第Ⅲ相比較臨床試験（MR8A2-13）
- 2) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における第Ⅲ相一般臨床試験（MR8A2-14）
- 3) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（指神経ブロック）における第Ⅲ相一般臨床試験（MR8A2-15）治験総括報告書
- 4) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（下肢末梢神経ブロック）における第Ⅲ相一般臨床試験（MR8A2-16）治験総括報告書
- 5) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）の伝達麻酔（腕神経叢ブロック）における第Ⅱ相臨床試験（MR8A2-03）治験総括報告書
- 6) 丸石製薬：MR8A2（塩酸レボブピバカイン注）薬物動態試験－健康成人男子における単回静脈内投与（MR8A2-07）－治験総括報告書
- 7) 丸石製薬：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）－治験総括報告書
- 8) 丸石製薬：<sup>14</sup>C-Levobupivacaine のラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* での血漿蛋白結合（PBC03-86）最終報告書
- 9) 丸石製薬：A Double-blind, Randomised, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:400,000, 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:200,000, and 0.5% Levobupivacaine Alone Administered as an Epidural Block to Patients Undergoing Back Surgery. (ICR031306)
- 10) 丸石製薬：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(020625) 最終報告書
- 11) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外及び脊髄内投与による局所麻酔作用（SR00077）最終報告書
- 12) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外投与による局所麻酔作用－塩酸ロピバカインとの比較－（SR01120）最終報告書
- 13) 丸石製薬：Comparative acute systemic toxicity of intravenously administered Levobupivacaine, Bupivacaine

and Ropivacaine in the dog (D1249-057PH) 最終報告書

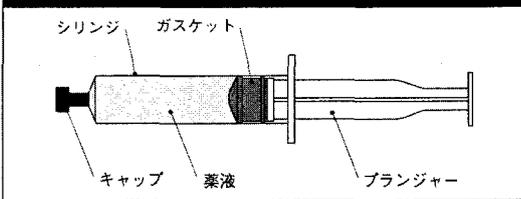
- 14) 丸石製薬：Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine in the conscious dog (D1249-058PH) 最終報告書

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
丸石製薬株式会社 学術情報グループ

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2  
TEL. 0120-014-561

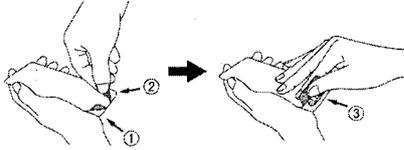
## 製品仕様（構成と各部の名称）



## 操作方法

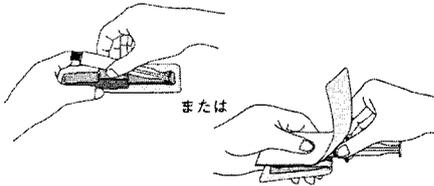
### 1. プリスター包装を開封する。

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：プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。  
【プリスター内は高圧蒸気滅菌されています。】



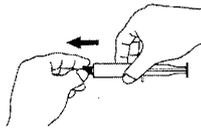
### 2. シリンジを取り出す。

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. シリンジ先端のゴム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、シリンジ先端部に触れないこと。



### 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。】

|      |  |
|------|--|
| 承認番号 |  |
| 薬価収載 |  |
| 販売開始 |  |
| 国際誕生 |  |

貯 法：室温保存

使用期限：3年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

注 意：取扱い上の注意の項参照

**長時間作用性局所麻酔剤**劇薬、処方せん医薬品<sup>注</sup>**ポプスカイン®0.25%注シリンジ25mg/10mL**

POPSCAINE® 0.25% inj. syringe 25mg/10mL

レボプロピバカイン塩酸塩注射剤

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

**【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）】**

本剤の成分またはアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

**【術後鎮痛】**

- 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。〕
- 注射部位また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。〕
- 敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕

**【組成・性状】****1. 組成**

本剤は1mL中、レボプロピバカイン塩酸塩 2.82mg（レボプロピバカインとして2.5mg）（0.25%）を含有する。

添加物として塩化ナトリウム9.0mg及びpH調整剤を含有する。

**2. 性状**

|                  |             |
|------------------|-------------|
| 剤形               | 注射剤         |
| 色・形状             | 無色澄明の水溶性注射液 |
| pH               | 3.5～5.5     |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 1.0～1.2     |

**【効能・効果】**

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】**

子宮頸管ブロックへは使用しないこと（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

**【用法・用量】**

術後鎮痛には、手術終了時に、通常、成人に6mL/時（レボプロピバカインとして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（レボプロピバカインとして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（レボプロピバカインとして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（エピネフリン）を添加しても、作用持続時間の延長は認められない（【臨床成績】の項参照）。

**【術後鎮痛】**

- 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。
- 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薬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。
- あらかじめ痛覚遮断域を確保するために、術前また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。
- 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。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）****【共通（術後鎮痛、伝達麻酔）】**

- 高齢者（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）
- 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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 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。〕
- 重篤な肝機能障害また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】**

- 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・脊椎に腫瘍また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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 妊産婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 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。〕

## 2. 重要な基本的注意

### 〔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（「8. 過量投与」の項参照）に留意すること。
  - 3) 注射針が、血管また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。（「4. 副作用」、「8. 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) 注射針また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、注射針また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、麻酔範囲に留意すること。

### 〔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。

## 3. 相互作用

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  | レボプロ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プロ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ため、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（デクスメドミジン塩酸塩等）  | 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ため、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ため、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。   |

## 4. 副作用

国内における硬膜外麻酔及び術後鎮痛（持続硬膜外投与）の試験では、安全性評価対象症例 190 例中 119 例 207 件の副作用が認められた。主な副作用は血圧低下 86 例（45.3%）、嘔吐 32 例（16.8%）であった（承認時）。また、国内における伝達麻酔の試験では、安全性評価対象症例 189 例中 15 例 19 件の副作用が認められた。主な副作用は嘔吐 6 例（3.2%）であった（効能追加承認時）。

### （1）重大な副作用

- 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ため、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ため、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。（「8. 過量投与」の項参照）
- 3) **異常感覚、知覚・運動障害**：注射針また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。

### （2）その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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、鎮静下また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、ジアゼパムまた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。

**9. 適用上の注意**

**投与経路：**局所静脈内麻酔（Bier's block）として投与しないこと。

**投与時：**参考までに伝達麻酔法の一般的な推奨容量を記す。

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

**10. その他の注意**

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

**【薬物動態】**

**1. 血漿中濃度**

(1) 術後鎮痛（持続硬膜外投与）<sup>5)</sup>

全身麻酔による下腹部開腹手術の患者8名に0.25% 10mL (25mg) をボラス投与し、引き続いて0.25% 288mL (720mg) を6mL/時の投与速度で48時間持続硬膜外投与（総量として745mg）を行った。投与終了時の平均血漿中未変化体濃度は、2.93 μg/mLであった。

(2) 硬膜外投与<sup>6)</sup>

レボピブバカイン0.5% 15mL (75mg)、0.5% 20mL (100mg)、0.75% 10mL (75mg)、0.75% 15mL (112.5mg) 及び0.75% 20mL (150mg) を下腹部あるいは下肢手術を受ける患者に硬膜外腔へ投与した時、血漿中未変化体濃度は約0.3~0.5時間後に最高に達し、約9~16時間の半減期で消失した（図1及び表1）。

|         | 5%以上  | 1%以上<br>5%未満 | 1%未満  | 頻度不明 <sup>※</sup>                         |
|---------|-------|--------------|---|---|
| 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 |
| 消化器系    | 悪心、嘔吐 |              | 腹痛  | 便秘、下痢、便失禁、吐血                              |
| 血管系     |       |              | 出血、総蛋白減少  | 潮紅、静脈炎、末梢性虚血                              |
| 泌尿器系    |       |              | 排尿困難、膀胱膨満                                       | 乏尿、尿失禁、尿閉、尿流量減少、アルブミン尿、血尿、無尿、ビリルビン尿       |
| 皮膚      |       |              |   | そう痒症、多汗症、発疹、紅斑性皮疹、水疱性皮膚炎                  |
| 血液・リンパ系 |       |              |   | 白血球数減少、低カリウム血症、血液量減少、好塩基球数増加              |
| 精神神経系   |       |              | 悪寒  | 発熱、激越、不安、無感情、錯乱状態、幻覚                      |
| 筋骨格筋系   |       |              |   | 背部痛、筋痙縮、筋力低下、四肢痛                          |
| 肝臓      |       |              | AST (GOT) / ALT (GPT) / $\gamma$ -GTP / 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

**5. 高齢者への投与**

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

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

[共通（術後鎮痛、伝達麻酔）]

**妊婦等：**妊婦また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。]（「1. 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。

**7. 小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

**8. 過量投与**

局所麻酔剤の過量投与や血管内誤投与また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。

表2 腕神経叢投与時におけるレボピバカインの薬物動態パラメータ

| 投与群   | 0.25%<br>20mL    | 0.25%<br>30mL    | 0.25%<br>40mL    | 0.5%<br>20mL     | 0.5%<br>30mL     | 0.5%<br>40mL     |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 評価例数  | 12               | 12               | 11               | 11               | 7                | 8                |
| $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ )                     | 0.560 ±<br>0.202 | 0.789 ±<br>0.301 | 1.094 ±<br>0.589 | 1.079 ±<br>0.344 | 1.597 ±<br>0.336 | 2.513 ±<br>1.707 |
| $T_{max}$<br>(h)                                      | 0.333 ±<br>0.123 | 0.375 ±<br>0.226 | 0.386 ±<br>0.131 | 0.364 ±<br>0.131 | 0.357 ±<br>0.134 | 0.375 ±<br>0.267 |
| $T_{1/2}$<br>(h)                                      | 14.6 ±<br>9.7    | 11.4 ±<br>8.2    | 16.2 ±<br>23.5   | 12.2 ±<br>4.4    | 12.3 ±<br>4.9    | 12.2 ±<br>9.4    |
| CL<br>(L/h)   | 15.7 ±<br>7.4    | 15.2 ±<br>5.8    | 16.7 ±<br>7.2    | 14.8 ±<br>4.2    | 17.1 ±<br>6.3    | 19.1 ±<br>7.0    |
| Vd<br>(L)   | 283 ±<br>170     | 201 ±<br>86      | 253 ±<br>118     | 264 ±<br>120     | 281 ±<br>90      | 314 ±<br>191     |
| $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 4.84 ±<br>5.21   | 5.93 ±<br>3.17   | 9.25 ±<br>10.73  | 7.33 ±<br>2.39   | 10.12 ±<br>4.37  | 12.39 ±<br>6.44  |

平均値±標準偏差

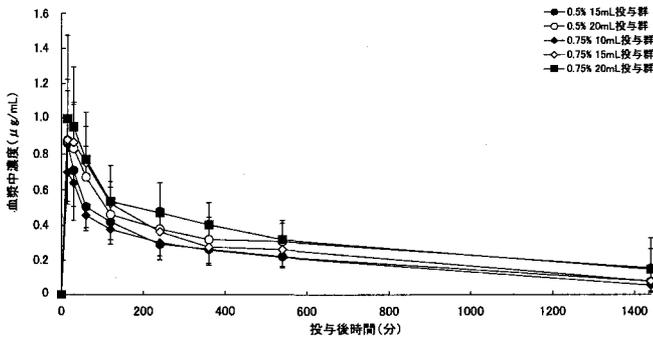


図1 硬膜外投与時のレボピバカイン血漿中未変化体濃度 (平均値±標準偏差)

表1 硬膜外投与時におけるレボピバカインの薬物動態パラメータ

| 投与群   | 0.5%<br>15mL     | 0.5%<br>20mL     | 0.75%<br>10mL    | 0.75%<br>15mL    | 0.75%<br>20mL    |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 評価例数  | 10               | 7                | 8                | 8                | 7                |
| $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ )                     | 0.868 ±<br>0.323 | 0.881 ±<br>0.311 | 0.722 ±<br>0.162 | 0.987 ±<br>0.195 | 1.055 ±<br>0.435 |
| $T_{max}$<br>(h)                                      | 0.325 ±<br>0.237 | 0.357 ±<br>0.134 | 0.344 ±<br>0.129 | 0.500 ±<br>0.327 | 0.429 ±<br>0.278 |
| $T_{1/2}$<br>(h)                                      | 11.2 ±<br>5.9    | 11.8 ±<br>5.6    | 9.7 ±<br>6.2     | 10.0 ±<br>5.9    | 16.2 ±<br>12.9   |
| CL<br>(L/h)   | 14.0 ±<br>4.2    | 15.1 ±<br>3.8    | 15.7 ±<br>5.4    | 17.3 ±<br>3.7    | 17.9 ±<br>8.3    |
| Vd<br>(L)   | 205 ±<br>77      | 255 ±<br>114     | 201 ±<br>96      | 232 ±<br>91      | 312 ±<br>113     |
| $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 5.90 ±<br>2.10   | 6.92 ±<br>1.52   | 5.21 ±<br>1.52   | 6.77 ±<br>1.48   | 10.71 ±<br>6.18  |

平均値±標準偏差

(3) 伝達麻酔 (腕神経叢投与)<sup>7)</sup>

レボピバカイン 0.25% 20mL (50mg)、0.25% 30mL (75mg)、0.25% 40mL (100mg)、0.5% 20mL (100mg)、0.5% 30mL (150mg) 及び 0.5% 40mL (200mg) 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、血漿中未変化体濃度は約 0.3~0.4 時間後に最高に達し、約 11~16 時間の半減期で消失した (図2 及び表2)。

注) 本剤 0.5% 製剤の伝達麻酔に対し承認されている用法・用量は、1 回 30mL までである。

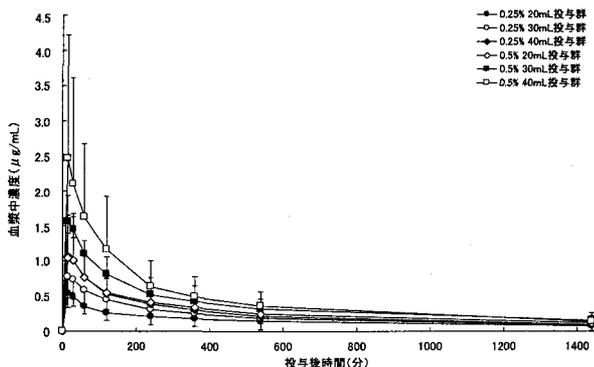


図2 腕神経叢投与時のレボピバカイン血漿中未変化体濃度 (平均値±標準偏差)

(4) 静脈内投与<sup>8),9)</sup>\*

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で前腕部皮下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、最高血中濃度は、それぞれ、1.27 及び 1.29  $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期は 2.1 及び 2.5 時間、クリアランスは 543.9 及び 380.0mL/min であり高齢者で排泄が遅延する可能性が示唆された。

|         | 評価例数 | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $T_{1/2}$<br>(h) | CL<br>(mL/h) |
|---------|------|-----------------------------------|------------------|--------------|
| 健康成人男子  | 6    | 1.27                              | 2.1              | 543.9        |
| 男性健康高齢者 | 6    | 1.29                              | 2.5              | 380.0        |

※: 本剤は静脈内投与では承認されていない。 平均値

2. 分布<sup>10)</sup>

in vitro における <sup>14</sup>C-レボピバカインの血漿蛋白結合率は、0.1  $\mu\text{g/mL}$  の濃度では 94.8% であり、10  $\mu\text{g/mL}$  の濃度では 74.5% と高濃度で血漿蛋白結合の飽和がみられた。また、精製蛋白に対する結合率では、ヒト血清アルブミン、ヒト  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白及びヒトグロブリンに対する結合率は 0.1  $\mu\text{g/mL}$  でそれぞれ 49.7%、82.0% 及び 11.1%、10  $\mu\text{g/mL}$  でそれぞれ 53.7%、55.0% 及び 8.3% であり、ヒト  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白において蛋白結合の飽和が認められた。

3. 代謝<sup>8),9)</sup>

本剤は主として肝代謝酵素 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。

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で前腕部皮下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-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体が検出された。

4. 排泄<sup>8),9)</sup>

健康成人男子及び男性健康高齢者にレボピバカイン 0.25% 8mL (20mg) を 1mL/min の投与速度で静脈内投与した結果、投与終了後 48 時間までに、未変化体、代謝物であるデスブチル体、3-ヒドロキシ体 (抱合体を含む) 及び 4-ヒドロキシ体 (抱合体を含む) が、健康成人男子でそれぞれ 0.18%、3.01%、5.18% 及び 0.25% が、男性健康高齢者でそれぞれ 0.26%、3.37%、6.38% 及び 0.27% が尿中に排泄された。

|         | 評価例数 | 未変化体  | デスブチル体 | 3'-OH 体 | 4'-OH 体 |
|---------|------|-------|--------|---------|---------|
| 健康成人男子  | 6    | 0.18% | 3.01%  | 5.18%   | 0.25%   |
| 男性健康高齢者 | 6    | 0.26% | 3.37%  | 6.38%   | 0.27%   |

【臨床成績】

1. 術後鎮痛 (持続硬膜外投与)<sup>11)</sup>

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 87 例 (レボピバカイン群 42 例、ロピバカイン群 45 例) を対象にレボピバ

バカイン及びロピバカイン 0.75% 6~10mL (45~75mg) を術前に硬膜外投与し、術中は必要に応じて 0.75% 5mL (37.5mg) を追加投与、術後投与にはレボプロピバカイン 0.25% 126mL (315mg)、ロピバカイン 0.2% 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。その結果、主要評価項目である PPS における覚醒確認後 0~21 時間のペンタゾシンの使用量 (平均値±標準偏差) は、本剤群 20.8±25.7mg、ロピバカイン群 23.5±21.6mg 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=0.013、△上乗せによる 2 標本 t 検定、△=9.3mg)。両群間の差とその 95%信頼区間は -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、レボプロピバカイン 44.4% (16/36 例)、ロピバカイン 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) の皮膚分節数はレボプロピバ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図 3 及び図 4 に示した。

皮膚分節

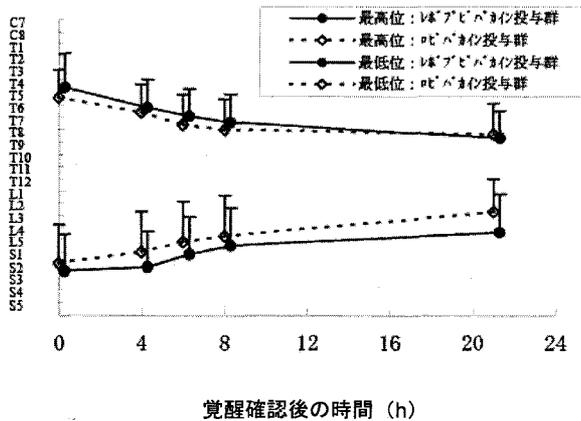


図 3 痛覚神経遮断: 最高位・最低位の推移 (平均値±標準偏差)

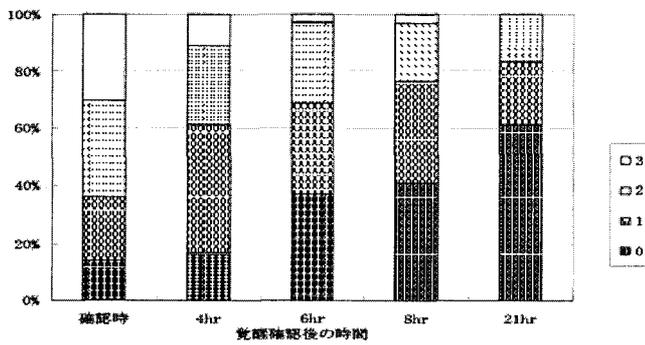


図 4 運動神経遮断の程度の推移: Bromage Scale の推移

## 2. 伝達麻酔

[国内第Ⅲ相比較試験]<sup>1)</sup>

伝達麻酔 (腋窩部腕神経叢ブロック) による上肢手術患者 61 例 (レボプロピバカイン群 31 例、プロピバカイン群 30 例) を対象に、レボプロピバカイン 0.25% 40mL (100mg) の知覚神経遮断効果についてプロピバカイン 0.25% 40mL (100mg) を対照薬として用いた臨床試験を実施した。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)<sup>\*</sup>は、本剤群 8.86±1.53 時間、プロピバカイン群 8.44±1.82 時間であり、本剤群のプロピバカイン群に対する非劣性が検証された (片側 p=0.0014、△上乗せによる 2 標本 t 検定、△=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。

[国内第Ⅲ相一般試験]<sup>2)</sup>

伝達麻酔 (腋窩部腕神経叢ブロック) による上肢手術患者 24 例

を対象にレボプロピバカイン 0.5% 30mL (150mg) を投与し、その知覚神経遮断効果を評価する臨床試験を実施した。その結果、主要評価項目である FAS での知覚神経遮断における痛覚消失効果の平均作用持続時間 (平均値±標準偏差)<sup>\*</sup>は 9.09±2.91 時間であり、95%信頼区間は [7.86, 10.31] であった。

<sup>\*</sup> 桡骨、正中、尺骨、筋皮、内側前腕皮及び内側上腕皮の 6 つの各神経支配領域での作用持続時間の平均値を示す。

### 3. エピネフリンとの併用<sup>12)</sup>

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% レボプロピバカイン単独、0.5% レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) または 0.5% レボプロピバカイン+エピネフリン (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とおりであり、いずれにおいても 3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

感覚神経遮断の持続時間 (ITT 集団)

| 投与群                          | 評価症例数 | 平均値±標準偏差     | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|------------------------------|-------|--------------|-------|-------|--|-------|
| レボプロピバカイン単独                  | 35    | 186.3 ± 66.9 | 90.0  | 375.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000)                  | 0.890 |
| レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) | 36    | 200.3 ± 65.5 | 75.0  | 360.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000)                  | 0.323 |
| レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000) | 37    | 202.4 ± 62.2 | 105.0 | 375.0 | レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

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      | 最小値   | 最大値   | 投与群比較  | P 値*  |
|------------------------------|-------|---------------|-------|-------|--|-------|
| レボプロピバカイン単独                  | 13    | 204.4 ± 63.9  | 135.0 | 345.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000)                  | 0.890 |
| レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) | 19    | 238.6 ± 109.9 | 122.0 | 635.0 | レボプロピバカイン単独 vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000)                  | 0.323 |
| レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000) | 18    | 206.1 ± 62.6  | 130.0 | 345.0 | レボプロピバカイン+エピネフリン (1:400,000) vs レボプロピバカイン+エピネフリン (1:200,000) | 0.353 |

\*: ANOVA Bonferroni-Holm procedure

## 【薬効薬理】

### 1. レボプロピバカインの局所麻酔薬としての特徴

レボプロピバカインは、プロピバカインの S (-)-エナンチオマーであり、プロピバカインと同様、長時間作用性局所麻酔薬に属する。レボプロピバカインは、プロピバカイン、ロピバカインと同様にラット摘出脊髄後根神経節を用いた試験において、細胞外活動電位を抑制した。その効力比はプロピバカインで 1.08、ロピバカインで 0.28 であった<sup>13)</sup>。

### 2. 局所麻酔作用

#### (1) 局所麻酔作用に対するレボプロピバカインとプロピバカインとの比較<sup>14)</sup>

ラットへ 0.25、0.5 及び 1.0% を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにプロピバカインと比べ有意な差は認められず、その効力比は約 1 であった。また、運

動神経遮断作用の持続時間は 0.25%でブピバカインと比して有意に短く、その効力比は 0.78 であった。

## (2) 局所麻酔作用に対するレボブピバカインとロピバカインとの比較<sup>15)</sup>

ラットへ 0.5 及び 1.0%を硬膜外投与したところ、痛覚神経遮断作用は、その強度及び持続性ともにロピバカインの約 2 倍であった。また、運動神経遮断の作用持続時間は 1.0%でロピバカインの約 1.5 倍であった。

## 3. 中枢神経系及び心循環器系への影響

### (1) 中枢神経系に対する影響<sup>16)</sup>

イヌに 2mg/kg/分の投与速度で静脈内投与し、痙攣誘発用量を求めたところ、レボブピバカインで 5.34mg/kg、ブピバカインで 4.23mg/kg、ロピバカインで 6.43mg/kg であり、有意な差は認められなかった。

### (2) 心循環系に対する影響<sup>17)</sup>

イヌにレボブピバカイン、ブピバカイン、ロピバカインを痙攣誘発量の 2 倍量 (それぞれ 10.68mg/kg、8.46mg/kg、12.86mg/kg) を投与することにより全例に痙攣を誘発し、その後痙攣に対する処置 (パントバルビタール投与及び酸素吸入) を施したところ、レボブピバカインでは不整脈の発現例は認められなかったが、ブピバカインでは 6 例中 2 例で発現 (内 1 例死亡)、ロピバカインでは 6 例中 3 例で発現 (内 2 例死亡) した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボブピバカイン塩酸塩

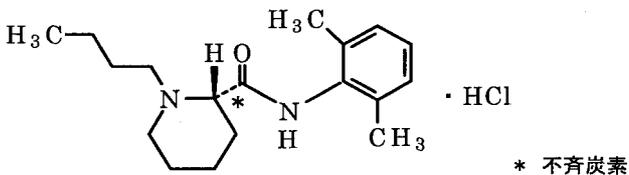
(Levobupivacaine Hydrochloride)

(INN: levobupivacaine)

化学名：(2S)-1-Butyl- N-(2,6-dimethylphenyl)

piperidine-2-carboxamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

分子量：324.89

融点：約 258°C

性状：白色の粉末で、水またはエタノール (99.5) にやや溶けやすい。

## 【取扱い上の注意】

1. プ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. プ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。

## 【包装】

10mL×10 シリンジ

## 【主要文献】

- 1) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における第Ⅲ相比較臨床試験 (MR8A2-13) 治験総括報告書
- 2) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における第Ⅲ相一般臨床試験 (MR8A2-14) 治験総括報告書
- 3) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (指神経ブロック) における第Ⅲ相一般臨床試験 (MR8A2-15) 治験総括報告書
- 4) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (下肢末梢神経ブロック) における第Ⅲ相一般臨床試験 (MR8A2-16) 治験総括報告書
- 5) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の持続硬膜外投与 (術後鎮痛) における薬物動態試験 (MR8A2-11) - 治験総括報告書
- 6) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の硬膜外麻酔における第Ⅱ相臨床試験 (MR8A2-02) 治験総括報告書
- 7) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の伝達麻酔 (腕神経叢ブロック) における第Ⅱ相臨床試験 (MR8A2-03) 治験総括報告書
- 8) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) 薬物動態試験 - 健康成人男子における単回静脈内投与 (MR8A2-07) - 治験総括報告書
- 9) 丸石製薬：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) - 治験総括報告書
- 10) 丸石製薬：<sup>14</sup>C-Levobupivacaine のラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* での血漿蛋白結合 (PBC03-86) 最終報告書
- 11) 丸石製薬：MR8A2 (塩酸レボブピバカイン注) の持続硬膜外麻酔による術後鎮痛に関する第Ⅲ相臨床試験 (MR8A2-10) 治験総括報告書
- 12) 丸石製薬：A Double-blind, Randomised, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:400,000, 0.5% Levobupivacaine with Epinephrine 1:200,000, and 0.5% Levobupivacaine Alone Administered as an Epidural Block to Patients Undergoing Back Surgery. (ICR031306)
- 13) 丸石製薬：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 (O20625) 最終報告書
- 14) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外及び脊椎内投与による局所麻酔作用 (SR00077) 最終報告書
- 15) 丸石製薬：塩酸レボブピバカインのラットへの硬膜外投与による局所麻酔作用 - 塩酸ロピバカインとの比較 - (SR01120) 最終報告書
- 16) 丸石製薬：Comparative acute systemic toxicity of intravenously administered Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine in the dog (D1249-057PH) 最終報告書
- 17) 丸石製薬：Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine in the conscious dog (D1249-058PH) 最終報告書

## 【文献請求先】

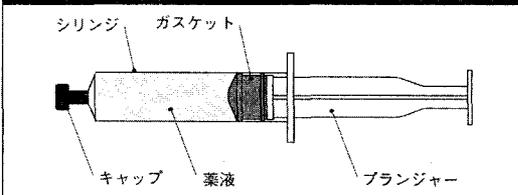
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

丸石製薬株式会社 学術情報グループ

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

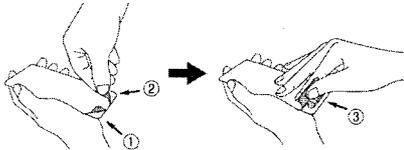
T E L . 0120-014-561

### 製品仕様 (構成と各部の名称)

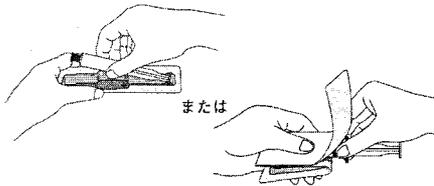


### 操作方法

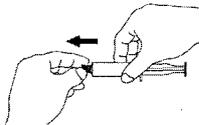
1. プリスター包装を開封する。  
2つの“開封口” (下図①、②) から側面全体 (下図③) を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。  
注意：プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。  
[プリスター内は高圧蒸気滅菌されています。]



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. シリンジ先端のゴム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、シリンジ先端部に触れないこと。



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。]

製造販売元

 丸石製薬株式会社  
大阪市鶴見区今津中2-4-2

(新聞発表用)

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名     | グルベス配合錠  |
| 2 | 一 般 名     | ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース  |
| 3 | 申 請 者 名   | キッセイ薬品工業株式会社   |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1錠中にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 及びボグリボース 0.2 mg を含有   |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人には 1 回 1 錠 (ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg) を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。                        |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 2 型糖尿病<br>ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。  |
| 7 | 備 考       | 取扱区分：新医療用配合剤<br>・添付文書（案）を別紙として添付<br>本剤は、速効型インスリン分泌促進薬であるミチグリニドカルシウム水和物と食後過血糖改善薬であるボグリボースを含有する配合剤である。 |

貯法: 気密容器, 室温保存  
 使用期限: 外装容器に表示

日本標準商品分類番号  
 873969

速効型インスリン分泌促進薬/食後過血糖改善薬配合剤

処方せん医薬品

**グルベス® 配合錠**

**GLUBES® Combination Tab.**

[ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合錠]

|      |            |
|------|------------|
|      | グルベス配合錠    |
| 承認番号 | XXXXXXXXXX |
| 薬価収載 | XXXX年XX月   |
| 販売開始 | XXXX年XX月   |
| 国際誕生 | XXXX年XX月   |

一 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 一

- (1) 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖は是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (2) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者 [インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]

- (5) 本剤投与中において, 本剤の投与がミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

一 用法・用量 一

通常, 成人には1回1錠 (ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして10mg/0.2mg) を1日3回毎食直前に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

ミチグリニドカルシウム水和物は, 食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため, 本剤の投与は毎食直前 (5分以内) とすること。また, ミチグリニドカルシウム水和物は投与後速やかに薬効を発現するため, 食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており, 食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

一 使用上の注意 一

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害のある患者 [肝臓はミチグリニドカルシウム水和物の主代謝臓器の1つであるため, 低血糖を起こすおそれがある。また, 肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。重篤な肝硬変例で, 高アンモニウム血症が増悪し意識障害を伴うことがある。]
- (2) 腎機能障害のある患者 [ミチグリニドカルシウム水和物は慢性腎不全患者において, 血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから, 低血糖を起こすおそれがある (「薬物動態」の項参照)。また, 腎機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。]
- (3) 次に掲げる患者又は状態
  - 1) 虚血性心疾患のある患者 [ミチグリニドカルシウム水和物の投与中に心筋梗塞を発症した患者が報告されている。 (「副作用」の項参照)]
  - 2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が現れやすい。]
  - 3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 [ボグリボースの作用により病態が悪化することがある。]
  - 4) ロエムヘルド症候群, 重度のヘルニア, 大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。]
  - 5) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
  - 6) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
  - 7) 栄養不良状態, 飢餓状態, 食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること。

一 組成・性状 一

1. 組成

| 販売名     | 組成   |
|---------|--|
| グルベス配合錠 | ミチグリニドカルシウム水和物 (10mg) 及び日局ボグリボース (0.2mg)   |
| 添加物     | タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セルロース, 乳糖水和物, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄, その他1成分 |

2. 性状

| 販売名     | 外形     |       |       |       | 識別コード | 色剤形    |
|---------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
|         | 表面     | 裏面    | 側面    |       |       |        |
| グルベス配合錠 |        |       |       |       | ◎MV   | 淡赤白色素錠 |
|         | 長径     | 短径    | 厚さ    | 重量    |       |        |
|         | 10.0mm | 5.0mm | 3.0mm | 150mg |       |        |

一 効能・効果 一

2型糖尿病

ただし, ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等, 糖尿病類似の症状 (腎性糖尿, 甲状腺機能異常等) を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (3) 原則として, 既にミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg, 1日3回及びボグリボースとして1回0.2mg, 1日3回を併用し状態が安定している場合, あるいはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg, 1日3回又はボグリボースとして1回0.2mg, 1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合に, 本剤の使用を検討すること。
- (4) ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず, 有効性及び安全性に関する成績は限られている。

- 8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 9) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 10) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。 (「高齢者への投与」の項参照)]
- (4) 他の糖尿病用薬を投与中の患者 [低血糖が起こることがある。(「重大な副作用」の項参照)]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。(「副作用」の項参照)
- (2) 本剤の適応においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
- (3) ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースを使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上を目安とする。
- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単独治療に切り替える必要がある場合や、投与の必要がなくなる場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤の配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性は確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。(「薬効薬理」の項参照)
- (7) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立されていない(使用経験はない)。

3. 相互作用

ミチグリニドカルシウム水和物は主として、UGT1A9及び1A3によるグルクロン酸抱合化により代謝される。また、ボグリボースはヒト血漿中及び尿中に検出されていない。(「薬物動態」の項参照)

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  |
|--|---|--|
| インスリン製剤<br>ビグアナイド系薬剤<br>メトホルミン塩酸塩等<br>速効型インスリン分泌促進剤<br>ナテグリニド等<br>α-グルコシダーゼ阻害剤<br>アカルボース等<br>チアゾリジン系薬剤<br>ピオグリタゾン塩酸塩<br>選択的DPP-4阻害剤<br>シタグリプチンリン酸塩水和物等<br>GLP-1アナログ製剤<br>リラグルチド (遺伝子組換え) 等 | 低血糖症状 (空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要に応じて中止を考慮すること。<br>チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。 | 左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。<br>機序は不明であるが、ミチグリニドカルシウム水和物とチアゾリジン系薬剤との併用時に浮腫の発現が報告されている。 |

|   |   |  |
|---|---|--|
| サリチル酸製剤<br>アスピリン等<br>クロフィブラート等<br>サルファ剤<br>スルファメトキサゾール等   | 低血糖症状 (空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要に応じて中止を考慮すること。<br>チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。 | 左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。<br>ミチグリニドカルシウム水和物の血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害により血糖降下作用が増強されるおそれがある。<br>アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量 (アスピリンとして1回量300mg) では影響しない。 |
| β-遮断剤<br>プロプラノロール塩酸塩等<br>モノアミン酸化酵素阻害剤<br>タンパク同化ホルモン剤<br>メスタノロン等<br>テトラサイクリン系抗生物質<br>テトラサイクリン塩酸塩<br>ミノサイクリン塩酸塩等<br>ワルファリン  |   | 左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。   |
| エビネフリン<br>副腎皮質ホルモン<br>メチルプレドニゾン等<br>卵巣ホルモン<br>エチニルエストラジオール等<br>ニコチン酸<br>イソニアジド<br>ピラジナミド<br>フェノチアジン系薬剤<br>クロルプロマジン等<br>利尿剤<br>チアジド系<br>クロルタリドン<br>エタクリン酸等<br>フェニトイン | 経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖が上昇してコントロール不良になることがある。<br>食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。<br>併用時は血糖コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じて中止を考慮すること。   | 左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。   |
| 甲状腺ホルモン<br>乾燥甲状腺等<br>グアナチジン硫酸塩  | 血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与する。  | 左記薬剤との併用により血糖コントロールがむずかしくなるおそれがある。   |

4. 副作用

ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースが併用投与された総症例211例中、副作用が報告されたのは53例 (25.1%) であった。その主なものは、低血糖症状 (7.1%)、腹部膨満 (3.3%)、しびれ感、腹痛、放屁増加、体重増加 (いずれも1.4%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は総症例210例中36例 (17.1%) に認められた。主なものは、γ-GTP上昇 (3.3%)、ALT (GPT) 上昇、LDH上昇 (いずれも2.9%)、AST (GOT) 上昇 (2.4%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 心筋梗塞 (頻度不明) : 心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 低血糖 (頻度不明) : 低血糖症状 (眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等) があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。
- 3) 腸閉塞様の症状 (頻度不明) : 腹部膨満感、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : 劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 意識障害 (頻度不明): 重篤な肝硬変例に投与した場合, 便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し, 意識障害を伴うことがあるので, 排便状況等を十分に観察し, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

|        | 頻度不明   | 5%以上   | 0.1~5%未満   |
|--------|--|--|--|
| 代謝     |  | 低血糖症状 (眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 発汗, 悪寒, 意識低下, 倦怠感, 動悸, 頭重感, 眼のしょぼしょぼ感, 嘔気, 気分不良, しびれ感, 脱力感, 歩行困難, あくび等) |  |
| 消化器    | 口内炎, 嘔吐, 胃痛, 胃腸炎, 腸管炎, 腸管腫脹, 食慾亢進  |  | 口渇, 胸やけ, 嘔気, 胃不快感, 胃炎, 胃潰瘍, 腹部膨満, 腹痛, 放屁増加, 下痢, 軟便, 便秘, 空腹感, 味覚異常, 食慾不振          |
| 皮膚     | 発疹, 掻痒, 皮膚乾燥, 光線過敏症  |  | 湿疹   |
| 筋骨格系   | 背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 下肢麻痺  |  |  |
| 精神神経系  | 眠気, 不眠, ふらつき   |  | 頭痛, 眩暈, しびれ感, 緊張亢進   |
| 耳      | 耳痛   |  |  |
| 肝臓     |  |  | 胆嚢ポリープ, 総ビリルビン上昇, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, $\gamma$ -GTP上昇, ALP上昇, LDH上昇      |
| 循環器    | 動悸, 高血圧悪化  |  | 心拡大, 心室性期外収縮, 血圧上昇   |
| 呼吸器    | 咳, 咽頭炎, 喉痛, かぜ症候群  |  |  |
| 腎臓・泌尿器 | 腎囊胞, 頻尿  |  | 尿蛋白, 尿潜血, BUN上昇  |
| その他    | 脱力感, 発汗, 浮腫, 脱毛, 眼のしょぼしょぼ感, 眼のかすみ, 胸痛, 右季肋部痛, 貧血, 血小板減少, 顆粒球減少, 血清アミラーゼ上昇, 尿酸上昇, 総コレステロール上昇, LDL-コレステロール上昇, HDL-コレステロール低下, CK上昇, 高カリウム血症, ビルビン酸上昇, BNP上昇 |  | 倦怠感, 冷汗, ほてり, 胸部不快感, 四肢痛, 体重増加, 好酸球数増加, 好中球数増加, トリグリセリド上昇, 遊離脂肪酸上昇, 尿酸上昇, カリウム上昇 |

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため, 血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど, 経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお, 本剤の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを低用量で使用する必要がある場合には, 各単剤の併用を選択すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験(ラット)で胎盤通過が認められている。また, 動物実験(ラット)で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが, やむを得ず投与する場合は, 授乳を避けさせること。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験(ラット)で母乳への移行が認められている。また, ボグリボースは動物実験(ラット)で, 母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

一 薬 物 動 態 一

1. 血漿中濃度

- (1) 健康成人男性を対象として, 本剤と標準製剤(ミチグリニドカルシウム水和物10mg及びボグリボース0.2mgの併用投与)をクロスオーバー法により空腹下で単回経口投与したときの血漿中ミチグリニド濃度を測定し, 得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>0-5hr</sub>, C<sub>max</sub>)から, 本剤と標準製剤の生物学的同等性が確認された。また, 本剤を投与したときの血漿中ミチグリニド濃度は, 投与後0.46時間で最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>) (896.9ng/mL)に達し, 半減期(t<sub>1/2</sub>)は1.25時間であった。

健康成人男性における本剤及び標準製剤投与時のミチグリニドの薬物動態パラメータ

| 投与時期 (空腹下投与) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|--------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 本剤 (n=40)    | 896.9                    | 0.46                  | 1.25                  |
| 標準製剤 (n=40)  | 900.0                    | 0.44                  | 1.23                  |

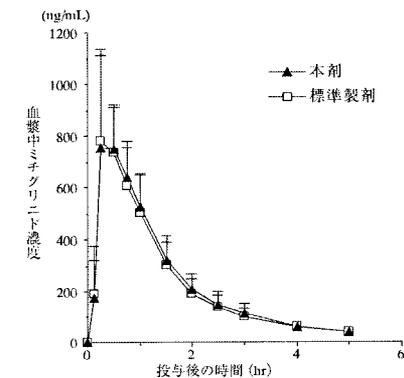


図 健康成人男性における本剤及び標準製剤投与時の血漿中ミチグリニド濃度(空腹下)(平均値±標準偏差)

- (2) ボグリボースで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者8名を対象とし, 食直前にミチグリニドカルシウム水和物10mgとボグリボース0.2又は0.3mgを単回併用投与したときの血漿中ミチグリニド濃度は, 投与後0.28時間でC<sub>max</sub> (1395.8ng/mL)に達し, t<sub>1/2</sub>は1.29時間であり, 併用投与による薬物動態の変化はなかった。
- (3) 健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物5mgを食後に経口投与すると, 食直前に比しC<sub>max</sub>の低下及びT<sub>max</sub>の遅延が認められた。

健康成人男性におけるミチグリニドカルシウム水和物5mg投与時の薬物動態パラメータ

| 投与時期      | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) | AUC <sub>0-2hr</sub> (ng·hr/mL) |
|-----------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 食直前 (n=6) | 384.9                    | 0.29                  | 1.42                  | 472                             |
| 食後 (n=6)  | 143.5                    | 2.08                  | 1.26                  | 444                             |

- (4) 成人腎機能正常者, 腎機能低下患者及び慢性腎不全患者(ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチニンクリアランス値はそれぞれ113.75, 37.01及び3.431mL/min)にミチグリニドカルシウム水和物10mgを食直前に単回経口投与したとき, クレアチニンクリアランスの低下に伴いt<sub>1/2</sub>は延長したが, その他の主要パラメータ(C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>及びCL<sub>tot</sub>/F)とクレアチニンクリアランスとの間に, 有意な相関は認められなかった。

腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者におけるミチグリニドカルシウム水和物10mg投与時の薬物動態パラメータ

|  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·hr/mL) | CL <sub>tot</sub> /F<br>(mL/min/kg) | V <sub>dss</sub> /F<br>(L/kg) |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 腎機能正常者 (n=8)<br>Ccrが91mL/min以上             | 1275.3                      | 0.69                     | 1.48                     | 1517                             | 1.64                                | 0.16                          |
| 腎機能低下患者 (n=7)<br>Ccrが31~50mL/min           | 1643.9                      | 0.29                     | 3.22                     | 2132                             | 1.37                                | 0.20                          |
| 慢性腎不全患者 (n=8)<br>Ccrが30mL/min以下<br>で透析を実施中 | 764.7                       | 0.41                     | 11.7                     | 1741                             | 1.70                                | 0.86                          |

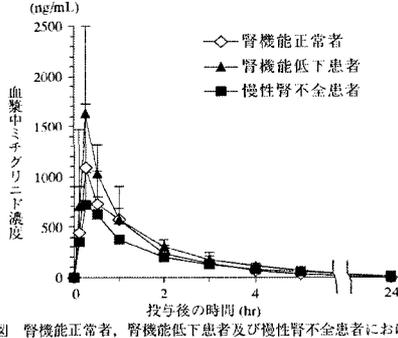


図 腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者におけるミチグリニドカルシウム水和物10mg投与時の血漿中ミチグリニド濃度 (平均値±標準偏差)

(5) 健康成人男性 (6名) にボグリボース1回0.2mg, 1日3回, 7日間反復投与した場合, 血漿中及び尿中にボグリボースは検出されない<sup>7)</sup>。

## 2. 蛋白結合率

ヒト血漿に<sup>14</sup>C標識ミチグリニドカルシウム水和物を添加した時の蛋白結合率は約97%であった (*in vitro*)<sup>9)</sup>。

## 3. 代謝, 排泄

- 健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物5, 10及び20mgを食直前に単回経口投与したとき, 24時間までに投与量の約54~74%が尿中に排泄され, そのほとんどがグルクロン酸抱合体代謝物であり, ミチグリニドは1%未満であった<sup>9)</sup>。
- 健康成人男性 (外国人) に<sup>14</sup>C標識ミチグリニドカルシウム水和物11mg溶液を食直前に単回経口投与したとき, 投与0.5及び4時間後の血漿中放射能は主にミチグリニド由来であり, ミチグリニドのグルクロン酸抱合体はミチグリニドの約1/3から1/6量が存在し, ヒドロキシ体代謝物はさらに少なかった<sup>10)</sup>。また, 投与した放射能の約93%は尿中に, 約6%は糞中に排泄された<sup>11)</sup>。
- ミチグリニドカルシウム水和物は, ヒトにおいて肝臓及び腎臓で代謝され, グルクロン酸抱合体は主に薬物代謝酵素のUGT1A9及び1A3により, ヒドロキシ体は主にCYP2C9により生成されることが *in vitro* 試験により確認されている<sup>12, 13)</sup>。
- (参考) ラットに<sup>14</sup>Cボグリボース 1 mg/kg単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められており, 尿, 糞への排泄率はそれぞれ約5%, 98%である<sup>14)</sup>。

## 一 臨 床 成 績 一

### 1. ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用療法

#### 1) 第II/III相二重盲験比較試験<sup>15)</sup>

食事療法に加えてボグリボース (1回0.2mg) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない385例の2型糖尿病患者 (併用投与開始時のHbA<sub>1c</sub>平均値±標準偏差 7.10±0.47%) を対象に, ボグリボース0.2mgにミチグリニドカルシウム水和物1回10mgを上乗せして1日3回毎食直前12週間経口投与した。最終評価時のHbA<sub>1c</sub>の変化量は, ボグリボース0.2mg単独群-0.02±0.36%に対し, ミチグリニドカルシウム水和物10mg及びボグリボース0.2mg併用群で-0.64±0.46%と有意に低下した (p<0.001, 分散分析)。

#### 2) 長期併用投与試験<sup>16)</sup>

食事療法に加えてボグリボース (1回0.2mg) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない161例の2型糖尿病患者 (併用投与開始時のHbA<sub>1c</sub>平均値±標準偏差 7.08±0.46%) を対象に, ボグリボース0.2mgにミチグリニドカルシウム水和物1回10mgを上乗せして1日3回毎食直前52週間経口投与した。最終評価時のHbA<sub>1c</sub>の変化量は, -0.48±0.62%であり, 安定したHbA<sub>1c</sub>の改善が確認された。

### 1. 血糖上昇抑制作用

1) 健康成人男性を対象として, 本剤と標準製剤 (ミチグリニドカルシウム水和物10mg及びボグリボース0.2mgの併用投与) をクロスオーバー法によりシヨ糖負荷直前に経口投与したときの血漿中グルコース濃度を測定した結果, 本剤投与時と標準製剤投与時の血糖上昇抑制効果は同等であった<sup>3)</sup>。

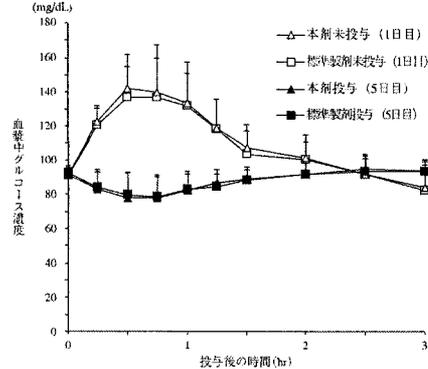


図 健康成人男性におけるシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度 (平均値±標準偏差)

2) ニコチンアミド前処置ストレプトゾシン誘発2型糖尿病ラットにミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを経口併用投与すると, 液体飼料経口負荷後の血糖上昇が抑制され, 負荷後の血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積値は相対的に低下した (*in vivo*)<sup>17)</sup>。

### 2. 作用機序

#### 1) ミチグリニドカルシウム水和物

(1) 膵β細胞のスルホニル尿素受容体への結合を介して, ATP感受性K<sup>+</sup>チャネル (K<sub>ATP</sub>チャネル) 電流を阻害することにより, インスリンの分泌を促進する (*in vitro*)<sup>18, 19, 20)</sup>。

#### 2) ボグリボース

(1) ブタ小腸由来マルターゼとスクラーゼに対してアカルボースよりそれぞれ約20倍及び30倍強い阻害作用を示し, ラット小腸由来マルターゼ及びスクラーゼ阻害活性はそれぞれアカルボースの約270倍及び190倍である (*in vitro*)。一方, ブタ及びラット膵α-アミラーゼに対する阻害作用はアカルボースの約1/3000であり, β-グルコシダーゼに対しては阻害活性を示さない (*in vitro*)<sup>21)</sup>。

(2) ラット小腸由来のスクラーゼ-イソマルターゼの複合体の二糖類水解酵素に対する阻害様式は競合拮抗的である (*in vitro*)<sup>22)</sup>。

### 一 有効成分に関する理化学的知見 一

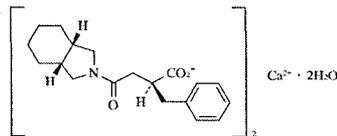
一般名: ミチグリニドカルシウム水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (JAN)

化学名: (+)-Monocalcium bis[(2S,3a,7a-cis)-α-benzylhexahydro-γ-oxo-2-isoindolincbutyrate] dihydrate

分子式: C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>CaN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O

分子量: 704.91

構造式:



性状: ミチグリニドカルシウム水和物は白色の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく, 水に溶けにくく, アセトニトリルに極めて溶けにくい。

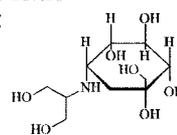
一般名: ボグリボース (Voglibose) (JAN)

化学名: 3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylamino]-2-C-(hydroxymethyl)-D-epi-inositol

分子式: C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>

分子量: 267.28

構造式:



性状：ボグリボースは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸（100）に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

－ 取扱い上の注意 －

本剤は錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

－ 包 装 －

グルベス配合錠：100錠(PTP)、210錠(PTP)、500錠(PTP)、1050錠(PTP)

－ 主 要 文 献 －

- 1) Morseth S. L. et al. : 薬理と治療, 19, 4325, 1991.
- 2) Morseth S. L. et al. : 薬理と治療, 19, 4375, 1991.
- 3) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (社内資料)
- 4) 陶易王ほか : 薬理と治療, 35(suppl.1), 39, 2007.
- 5) 健康成人を対象とした第I相臨床試験 (社内資料)
- 6) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 7) 平賀興吾 : 基礎と臨床, 26, 283, 1992.
- 8) ミチグリニドの血漿蛋白結合率 (社内資料)
- 9) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 10) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験 (社内資料)
- 11) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験 (社内資料)
- 12) ミチグリニド代謝に関与するUGT分子種 (社内資料)
- 13) ミチグリニド代謝に関与するチトクロームP450分子種 (社内資料)
- 14) 前芝良宏ほか : 薬理と治療, 19, 3639, 1991.
- 15) 加来浩平ほか : 薬理と治療, 35(suppl.1), 51, 2007.
- 16) 加来浩平ほか : 薬理と治療, 35(suppl.1), 73, 2007.
- 17) ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発2型糖尿病ラットにおける薬効薬理試験 (社内資料)
- 18) Ohnata, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 269(2), 489, 1994.
- 19) Ichikawa, K. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 52(8), 605, 2002.
- 20) Sunaga, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 431(1), 119, 2001.
- 21) 小高裕之ほか : 日本栄養・食糧学会誌, 45, 27, 1992.

－ 文 献 請 求 先 －

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部  
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号  
TEL.03-3279-2304

® 登録商標

---

製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

01-DJ

(新聞発表用)

|   |       |  |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名   | サイモグロブリン点滴静注用 25mg   |
| 2 | 一般名   | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン  |
| 3 | 申請者名  | ジェンザイム・ジャパン株式会社  |
| 4 | 成分・含量 | サイモグロブリン点滴静注用 25mg (1 バイアル中抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg 含有)   |
| 5 | 用法・用量 | <p>中等症以上の再生不良性貧血</p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5~3.75mg を、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。</p> <p>造血幹細胞移植の前治療</p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5mg を、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植 5 日前より 4 日間とする。</p> <p>造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病</p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5~3.75mg を、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。</p> <p><u>腎移植後の急性拒絶反応の治療</u></p> <p><u>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 1.5mg を、1 バイアル (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg) あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 7~14 日間とする。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p> |
| 6 | 効能・効果 | <p>中等症以上の再生不良性貧血</p> <p>造血幹細胞移植の前治療</p> <p>造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病</p> <p><u>腎移植後の急性拒絶反応の治療</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>   |
| 7 | 備考    | <p>・本剤は、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤であり、今回、腎移植後の急性拒絶反応の治療に関する効能追加について申請したものである。</p> <p>・添付文書(案)を別紙として添付する。</p>  |

\*\*2011年 月改訂 (第X版)  
\* 2009年12月改訂

サイモグロブリン点滴静注用25mg  
T81-1101

|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 876399     |

生物由来製品・劇薬・  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22000AMY00004000 |
| 薬価収載 | 2008年9月          |
| 販売開始 | 2008年11月         |
| 国際誕生 | 1984年4月          |

免疫抑制剤  
**サイモグロブリン®点滴静注用25mg**  
Thymoglobuline®  
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

【貯法】凍結を避け、2～8℃で遮光保存

【使用期限】外箱及びラベルに表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、製造工程においてヒト赤血球（採取国：米国）を使用して製造されたものである。B型肝炎ウイルスに対する核酸増幅検査を実施しておらず、本剤によるB型肝炎ウイルス感染のリスクを完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は腎移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者〔＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照〕
2. 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕
3. 妊婦〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
4. 弱毒生ワクチンを投与中の患者〔「3. 相互作用」の項(1)参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者〔ショックを起こすおそれがある。〕
  2. ウイルス感染症の患者
  3. 細菌感染症の患者
  4. 真菌感染症の患者
- 〔2. ～4. 本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

| 成 分                |  | 1 バイアル中の分量 | 備考     |
|--------------------|--|------------|--------|
| 有効成分               | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン  | 25mg       | ウサギ血由来 |
| 成 分                |  | 1 バイアル中の分量 | 備考     |
| 添加物                | グリシン   | 50mg       | —      |
|                    | D-マンニトール   | 50mg       | —      |
|                    | ポリソルベート 80   | 2.5mg      | —      |
|                    | 塩化ナトリウム  | 10mg       | —      |
|                    | 水酸化ナトリウム   | 適量         | —      |
|                    | 塩酸   | 適量         | —      |
| 性状                 | 白色ないし乳白色の乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。 |            |        |
| pH <sup>注)</sup>   | 6.6～7.4  |            |        |
| 浸透圧比 <sup>注)</sup> | 約 0.9（生理食塩液に対する比）  |            |        |

注) 日局注射用水5mLで溶解後

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

【効能又は効果】

中等症以上の再生不良性貧血  
造血幹細胞移植の前治療  
造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病  
腎移植後の急性拒絶反応の治療

**<効能又は効果に関連する使用上の注意>**

○中等症以上の再生不良性貧血の場合  
本剤は下記の重症度基準による**中等症以上の再生不良性貧血患者**に使用すること。

再生不良性貧血の重症度基準

(厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準  
(平成16年度修正))<sup>1)</sup>

|      |   |
|------|---|
| 最重症  | 好中球 200/ $\mu$ L未満に加えて、以下の1項目以上を満たす<br>網赤血球 20,000/ $\mu$ L未満<br>血小板 20,000/ $\mu$ L未満                  |
| 重症   | 以下の2項目以上を満たす<br>網赤血球 20,000/ $\mu$ L未満<br>好中球 500/ $\mu$ L未満<br>血小板 20,000/ $\mu$ L未満                   |
| やや重症 | 以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする<br>網赤血球 60,000/ $\mu$ L未満<br>好中球 1,000/ $\mu$ L未満<br>血小板 50,000/ $\mu$ L未満 |
| 中等症  | 以下の2項目以上を満たす<br>網赤血球 60,000/ $\mu$ L未満<br>好中球 1,000/ $\mu$ L未満<br>血小板 50,000/ $\mu$ L未満                 |
| 軽症   | それ以外のもの   |

注) 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なきを指す。

○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の場合  
ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合のみ適用を考慮すること。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療の場合  
本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。

**【用法及び用量】**

中等症以上の再生不良性貧血

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5~3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

造血幹細胞移植の前治療

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植5日前より4日間とする。

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5~3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

腎移植後の急性拒絶反応の治療

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1パイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は7~14日間とする。

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

1. **アナフィラキシー等の過敏症状**を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の**試験投与**を行うこと。

**試験投与は通常、本剤1パイアルを日局注射用水5mLにて溶解後、その0.5mL(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mg)を100mLの生理食塩液で希**

**釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。**

2. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。

3. 腎移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。

(1) 血小板数が50,000~75,000/mm<sup>3</sup>又は白血球数が2,000~3,000/mm<sup>3</sup>の場合、本剤の減量を考慮すること。

(2) 持続的で重度の血小板減少症(<50,000/mm<sup>3</sup>)又は白血球減少症(<2,000/mm<sup>3</sup>)が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

**【使用上の注意】**

1. **慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者
- (3) 肝障害のある患者[肝機能を悪化させるおそれがある。]
- (4) 腎障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (5) 心疾患のある患者[心機能を悪化させるおそれがある。]

2. **重要な基本的注意**

- (1) 本剤の製造工程において、ヒト血液由来成分(赤血球、採血国:米国)が使用されているが、B型肝炎ウイルス(HBV)に対する核酸増幅検査は実施されていない。ヒト血液由来成分は最終製品の成分には含まれておらず、製造工程でウイルス不活化処理による対策が講じられていることから、本剤によるHBV感染のリスクは極めて低いと考えられるが、HBV感染のリスクは完全には排除できないことから、本剤の投与に際しては、その旨患者又はその保護者に対し説明を十分に行うこと。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な救急処置を行うこと。
- (3) **本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症(ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等)が発症する場合がありますので、適切な治療を行うこと。**
- (4) 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。
- (5) 本剤投与の初期にインフルエンザ様症状(発熱、悪寒、頭痛等)があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。
- (6) 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。
- (7) 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分に認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。

(8) 腎移植後の急性拒絶反応の治療の場合、原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

### 3. 相互作用

#### (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等                                 | 臨床症状・措置方法                          | 機序・危険因子       |
|--------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| 弱毒生ワクチン<br>おたふくかぜ、麻疹、風疹及びこれらの混合ワクチン等 | 本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病するおそれがある。 | 本剤の免疫抑制作用による。 |

#### (2) 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                 |
|---------------------|---|-------------------------|
| 他の免疫抑制剤<br>シクロスポリン等 | 過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。 | 相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。 |

### 4. 副作用

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例160例中159例(99.4%)に3,443件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発熱145例(90.6%)、熱感120例(75.0%)、白血球減少120例(75.0%)、CRP増加113例(70.6%)、好中球減少87例(54.4%)等であった。(承認時)

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例(100%)に940件の副作用(関連性がunlikelyのものを含む)が認められた。主な副作用は、悪寒40例(48.8%)、疼痛38例(46.3%)、白血球減少32例(39.0%)、腹痛31例(37.8%)、高血圧30例(36.6%)、末梢性浮腫28例(34.1%)、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例(26.8%)、発熱20例(24.4%)、貧血19例(23.2%)等であった。(適応追加申請時)

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック (頻度不明<sup>3)</sup>)、アナフィラキシー様症状 (0.6%)**…ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症 (肺炎、敗血症等) (15.6%)**…ウイルス (アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等)、細菌、真菌 (アスペルギルス等) 等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎 (3.1%)**…間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少 (45.6%)**…血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 出血傾向**…脳出血 (2.5%)、下血 (1.9%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血、胃腸出血 (いずれも0.6%) 等の出血があらわれることがあるので、臨床

症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 6) 重篤な肝障害 (9.4%)**…AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) リンパ増殖性疾患 (1.3%)**…リンパ増殖性疾患があらわれることがあるので、発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

#### (2) 重大な副作用 (類薬)

- 1. 肺水腫**…抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの投与により、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2. 急性腎不全**…静注用免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値 (BUN、血清クレアチニン等) の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。

#### (3) その他の副作用

|                               | 40%以上              | 10~40%未満                                   | 10%未満       |
|-------------------------------|--------------------|--|-------------|
| 過敏症 <sup>注1)</sup>            |                    | 発疹、そう痒症                                    | 筋痛、紅斑、血清病   |
| 発熱及びインフルエンザ様症状 <sup>注2)</sup> | 発熱、熱感              | 頭痛、関節痛、悪寒                                  | 胸痛          |
| 血液                            | 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少 | 血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少           | 高カリウム血症     |
| 精神神経系                         |                    | 筋硬直、めまい                                    | 感覚減退        |
| 消化器                           |                    | 悪心、嘔吐、下痢                                   |             |
| 肝臓                            |                    | AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加、Al-P増加、ビリルビン増加 |             |
| 循環器                           |                    | 動悸   | 血圧上昇及び低下、頻脈 |
| 血管                            |                    |  | 静脈炎、投与部位疼痛  |
| その他                           | CRP増加、脱力           |  | 耳鳴、呼吸困難     |

注1) 副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

注2) 副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。

### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

## 7. 小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

## 8. 過量投与

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

## 9. 適用上の注意

### (1) 調製時

#### 1) 溶解

- ①本剤に日局注射用水 5mL を加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないよう静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。
- ②本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- ③本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。

#### 2) 希釈

- ①中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈すること。
- ②腎移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈すること。
- ③生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。

### (2) 投与時

- 1) 1回の投与は、6時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。
- 2) 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター(ポアサイズ0.2ミクロン)を使用すること。
- 3) 注入後に残った残液は廃棄すること。

## 10. その他の注意

- (1) 2週間反復静脈内投与試験(サル)において赤血球パラメータ(赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン)の減少がみられた。
- (2) 海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査でB型肝炎ウイルスが陽性であった症例が1件報告されている。

### 【薬物動態】<sup>2)</sup>

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、サイモグロブリン2.5 mg/kg/日及び3.75 mg/kg/日を、5日間、12時間以上かけて点滴静注したときの薬物動態を検討した結果は以下のとおりであった。各投与量におけるC<sub>max</sub>は、投与量の増加に伴った上昇が認められた。血中サイモグロブリン濃度は、投与期間中徐々に上昇し、最終

投与終了後から緩やかに消失した。また、サイモグロブリン投与後、両投与群の11症例において14日目以降から抗体の出現が認められた。

### 再生不良性貧血患者における薬物動態パラメータ

| 投与群                    |       | C <sub>max</sub> (µg/mL) | T <sub>1/2</sub> (day) |
|------------------------|-------|--------------------------|------------------------|
| 2.5 mg/kg/日群<br>(n=6)  | 平均    | 119.0                    | 8.1 <sup>注)</sup>      |
|                        | 最小-最大 | 46.7-234.0               | 3.9-14.3 <sup>注)</sup> |
| 3.75 mg/kg/日群<br>(n=9) | 平均    | 173.5                    | 7.8                    |
|                        | 最小-最大 | 52.0-500.0               | 2.0-16.0               |

注) n=4

## 【臨床成績】

### 1. 中等症以上の再生不良性貧血

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(登録症例数: 41例)における有効性解析対象は28例であり、6ヵ月目の有効率(「著効」+「有効」/症例数)は、2.5mg/kg/日群が13.3%(2/15例)、3.75mg/kg/日群が23.1%(3/13例)であり、全体では17.9%(5/28例)であった。

### 2. 造血幹細胞移植の前治療

骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(登録症例数: 再登録2例を含む107例)における急性GVHD抑制の有効性解析対象は71例、生着の有効性解析対象は70例であった。急性GVHDの抑制効果は、グレードⅡ以上の急性GVHD発症率は2.5 mg/kg/日投与で18.3%(13/71例)であった。グレードⅢ以上の急性GVHD発症率は2.5 mg/kg/日投与で9.9%(7/71例)であった。生着率は2.5 mg/kg/日投与で81.4%(57/70例)であった。

### 3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(登録症例数: 40例)における有効性解析対象は既存療法無効例と考えられた急性GVHD患者24例であり、有効率(「著効」+「有効」/症例数)は2.5mg/kg/日群が61.5%(8/13例)、3.75mg/kg/日群が72.7%(8/11例)であり、全体では66.7%(16/24例)であった。

### 4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療

#### (1) 海外臨床試験<sup>3)</sup>

腎移植後に急性拒絶反応が発生した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は87.8%(72/82例)であった。なお、本剤の投与日数(中央値[最小値、最大値])は10日[3日、14日]であった。

#### (2) 国内臨床研究

腎移植後にステロイド抵抗性の急性拒絶反応が発現した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は85.7%(6/7例)であった。なお、本剤の投与日数(中央値[最小値、最大値])は7日[5日、10日]であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

本剤は、T細胞表面抗原(CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCRαβ)並びに白血球表面抗原(CD11a)に対し親和性を示した<sup>4,5)</sup>。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させた<sup>6)</sup>。以上のことから、本剤は、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞障害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられる。

## 2. 免疫抑制作用

- (1) ヒトリンパ球細胞傷害性試験 (*in vitro*)<sup>6)</sup>  
ヒトリンパ球に対する補体依存性の細胞傷害性を検討した結果、本剤約20 $\mu$ g/mLは陰性対照と比較してリンパ球の溶解を25%増加させた。
- (2) E-ロゼット形成阻止作用 (*in vitro*)<sup>6)</sup>  
ヒトリンパ球を用いたE-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、本剤約15 $\mu$ g/mLは陰性対照と比較してE-ロゼット形成を50%抑制した。
- (3) サルにおける皮膚移植片生着延長試験 (*in vitro*)<sup>6)</sup>  
本剤(25mg/匹)は、サルにおける皮膚移植片が拒絶されるまでの日数を延長させ、*in vivo*での拒絶反応を抑制した。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

(Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit)

本質：ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリンGに属するたん白質

分子量：約160,000

### 【承認条件】

○中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【包装】

サイモグロブリン®点滴静注用25mg：1バイアル

### 【主要文献】

- 1) 中尾眞二 他：臨床血液，47(1)，27，2006
- 2) 社内資料（再生不良性貧血患者での薬物動態，2002）
- 3) Gaber, O., et al: Transplantation, 66, 29, 1998
- 4) 社内資料（ヒトT細胞表面抗原親和性，1999）
- 5) Tsuge, I., et al.: Current Therapeutic Research, 56(7), 671, 1995
- 6) 社内資料（効力薬理試験，2000）

### 【文献請求先】

ジェンザイム・ジャパン株式会社 血液領域事業部  
〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号  
TEL：03-3560-4980、FAX：03-3560-4601

### 【製造販売元】

genzyme

ジェンザイム・ジャパン株式会社  
東京都港区赤坂五丁目3番1号

(新聞発表用)

|   |       |  |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名   | フィニバックス点滴用 0.25 g<br>フィニバックスキット点滴用 0.25 g  |
| 2 | 一般名   | ドリペネム水和物 (JAN)   |
| 3 | 申請者名  | 塩野義製薬株式会社  |
| 4 | 成分・含量 | フィニバックス点滴用 0.25 g [1 瓶中ドリペネム水和物 0.25 g (力価) 含有]<br>フィニバックスキット点滴用 0.25 g [1 キット中ドリペネム水和物 0.25 g (力価) 含有]  |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはドリペネムとして1回0.25 g (力価) を1日2回又は3回、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、 <u>重症・難治性感染症には、1回0.5g (力価) を1日3回投与し、増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g (力価)、1日量として3.0g (力価) まで投与できる。</u><br><p style="text-align: right;">(下線部変更)</p>   |
| 6 | 効能・効果 | <適応菌種><br>ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属<br><適応症><br>○敗血症、感染性心内膜炎<br>○深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎<br>○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染<br>○骨髄炎、関節炎<br>○咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)<br>○肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染<br>○複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、精巣上体炎 (副睾丸炎)<br>○腹膜炎、腹腔内膿瘍<br>○胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍<br>○子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎<br>○眼窩感染、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼内炎 (全眼球炎を含む)<br>○中耳炎<br>○顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 |
| 7 | 備考    | 取扱い区分：新用量医薬品<br>・「添付文書(案)」は、別紙として添付<br>本剤は、カルバペネム系抗生物質製剤であり、今回、重症・難治性感染症に対する用法・用量の追加について申請したものである。   |

貯 法: 室温保存 (「取扱い上の注意」の項参照)  
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

カルバペネム系抗生物質製剤

処方せん医薬品<sup>(注1)</sup>

**フィニボックス®点滴用0.25g**  
**フィニボックス®キット点滴用0.25g**

注射用ドリペネム水和物



|      |               |               |
|------|---------------|---------------|
|      | 点滴用           | キット点滴用        |
| 承認番号 | 21700AMZ00695 | 21800AMZ10345 |
| 薬価収載 | 2005年9月       | 2006年6月       |
| 販売開始 | 2005年9月       | 2006年6月       |
| 国際誕生 | 2005年7月       | 2005年7月       |

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
2. パルプロ酸ナトリウムを投与中の患者 [てんかんの発作が再発するおそれがある。(「相互作用」の項参照)]

**【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

1. 組成

|       |                             |                               |
|-------|-----------------------------|-------------------------------|
| 販売名   | フィニボックス点滴用 0.25g            | フィニボックスキット点滴用 0.25g           |
| 成分・含量 | 1 瓶中<br>ドリペネム水和物 0.25g (力価) | 1 キット中<br>ドリペネム水和物 0.25g (力価) |

2. 性状

|                      |                               |                                  |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 販売名                  | フィニボックス点滴用 0.25g              | フィニボックスキット点滴用 0.25g              |
| 性状・剤形                | 白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。(注射剤)       | 白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。(注射剤)          |
| pH                   | 4.5～6.0<br>10mg (力価) / mL 水溶液 | 4.5～6.0<br>2.5mg (力価) / mL 生理食塩液 |
| 浸透圧比<br>[生理食塩液に対する比] | 約 1<br>2.5mg (力価) / mL 生理食塩液  | 約 1<br>2.5mg (力価) / mL 生理食塩液     |
| 添付溶解液                | —                             | 1 キット中<br>日局生理食塩液 100mL          |

キット: 1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤, 下室に溶解液を充てんした注射剤

**【効能・効果】**

<適応菌種>

ドリペネムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く), モラクセラ (プランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロピデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属

<適応症>

- 敗血症, 感染性心内膜炎
- 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 骨髄炎, 関節炎
- 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む)
- 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染
- 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎)
- 腹膜炎, 腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍
- 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎
- 眼窩感染, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 眼内炎 (全眼球炎を含む)
- 中耳炎
- 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

**【用法・用量】\*\***

通常, 成人にはドリペネムとして1回0.25g (力価) を1日2回又は3回, 30分以上かけて点滴静注する。なお, 年齢・症状に応じて適宜増減するが, 重症・難治性感染症には, 1回0.5g (力価) を1日3回投与し, 増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g (力価), 1日量として3.0g (力価) まで投与できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>\*\*

1. 注射液の調製方法
  - (1) フィニボックス点滴用 0.25g (力価) 10mL 容量瓶  
通常, 生理食塩液 100mL を用いて, よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また, L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると, 著しく力価が低下するので, 配合しないこと<sup>1)</sup>。
  - (2) フィニボックスキット点滴用 0.25g (力価)  
溶解液 (日局生理食塩液) 部分を手で押して隔壁を開通させ, 更に溶解液部分を繰り返し押して薬剤を完全に溶解する。  
(詳しい溶解方法については, キット製品の外袋及びカバーシートに記載の溶解操作方を参照のこと。)
2. 高度の腎障害のある患者では, 投与量を減らすか, 投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し, 慎重に投与すること。腎機能障害患者への投与に際しては, 下表を目安に投与量を調節すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

腎機能正常者の1日投与量に対応するCcr別の1日投与量を目安

| Ccr<br>(mL/min) | 腎機能正常者(70≤Ccr)の1日投与量に対応する1日投与量(力価) |            |                       |                        |
|-----------------|------------------------------------|------------|-----------------------|------------------------|
|                 | 0.25g×2回                           | 0.25g×3回   | 0.5g×3回               | 1.0g×3回                |
| 50≤Ccr<70       | 0.25g×2回                           | 0.25g×2~3回 | 0.5g×2~3回             | 1.0g×2回 <sup>*1</sup>  |
| 30≤Ccr<50       | 0.25g×2回                           |            | 0.25g×3回<br>又は0.5g×2回 | 0.5g×3回                |
| Ccr<30          | 0.25g×2回 <sup>*2</sup>             |            |                       | 0.25g×3回 <sup>*2</sup> |

Ccr: クレアチニンクリアランス

\*1: 1.0g×3回投与は避けることが望ましい。

\*2: 低体重患者では安全性に留意し, 慎重に投与すること。

3. 本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
4. 本剤の使用に際しては, 投与開始後3日を目安として更に継続投与が必要か判定し, 投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

**【使用上の注意】\*\*,\***

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) ドリペネムに関する注意
    - 1) カルバペネム系, ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
    - 2) 本人又は両親, 兄弟に気管支喘息, 発疹, 蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
    - 3) 高度の腎障害のある患者 [血中からの消失が遅延するので, 投与量を減らすか, 投与間隔をあけて使用すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]
    - 4) 肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]
    - 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者, 全身状態の悪い患者

[ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]

- 6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 7) てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者 [痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。]

(2) 生理食塩液に関する注意

- 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者 [ナトリウムの負荷及び循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]
- 2) 腎障害のある患者 [水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
  - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
  - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
  - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) 発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあっても、引き続き副作用症状に注意すること。
- (3) 抗菌薬投与時における皮膚反応検査は、アレルギー歴のない不特定多数において薬剤に対するアレルギーの有無を調べる検査法としての有用性は乏しい<sup>2)</sup>。アレルギー歴のある患者への投与等、皮内反応検査の実施が必要となる場合には、実薬を使用して皮内反応検査を実施することが望ましい。なお、皮内反応検査薬は実薬での調製が困難な場合等を想定し、提供するものである。

3. 相互作用

併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等                                | 臨床症状・措置方法                          | 機序・危険因子 |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------|
| バルプロ酸ナトリウム<br>デバケン、パレリン、<br>ハイセレニン等 | バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。 | 機序は不明   |

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 835 例中、副作用は 37 例 (4.4%) に認められた。主なものは、下痢 6 例 (0.7%)、発疹 5 例 (0.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 818 例中、195 例 (23.8%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 102 例/806 例 (12.7%)、AST (GOT) 上昇 78 例/807 例 (9.7%) であった。

重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0g (力価) 1 日 3 回投与による臨床試験の安全性評価対象例 101 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 42 例 (41.6%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 14 例 (13.9%)、AST (GOT) 上昇 13 例 (12.9%)、γ-GTP 上昇 9 例 (8.9%)、下痢 9 例 (8.9%)、AI-P 上昇 7 例 (6.9%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 偽膜性大腸炎 (0.1~1%) : 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全 (頻度不明) : 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 (頻度不明) : 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 6) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 7) 間質性肺炎 (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 痙攣、意識障害 : 他のカルバペネム系抗生物質で、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることが報告されているので、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。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起りやすいため、投与する場合には注意すること。
- 2) 溶血性貧血 : 他のカルバペネム系抗生物質で、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肺好酸球増加症 (PIE 症候群) : 他のカルバペネム系抗生物質で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う肺好酸球増加症 (PIE 症候群) があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血栓性静脈炎 : 他のカルバペネム系抗生物質で、血栓性静脈炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類・頻度              | 5%以上                      | 0.5~5%未満                               | 0.5%未満                              | 頻度不明   |
|--------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|--|
| 過敏症 <sup>注1)</sup> |                           | 発疹                                     | そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹                       |  |
| 血液                 | 好酸球増多                     | 顆粒球減少、血小板増多                            | 貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、血小板減少 |  |
| 肝臓                 | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇 | LDH 上昇、AI-P 上昇、γ-GTP 上昇、LAP 上昇、ビリルビン上昇 |                                     |  |
| 腎臓                 |                           |  | BUN 上昇                              | 血清クレアチニン上昇   |
| 消化器                |                           | 下痢                                     | 嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛                       | 食欲不振   |
| 精神神経系              |                           |  | しびれ感、振戦                             |  |
| 菌交代症               |                           |  | 口内炎                                 | カンジダ症  |
| ビタミン欠乏症            |                           |  |                                     | ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等) |
| その他                |                           | 血清カリウム上昇                               | 頭痛、倦怠感、ほてり、注射部位血管痛                  | 電解質異常 (血清カリウム、血清ナトリウム、血清クロール)                              |

注1 : 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

- (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 高齢者では、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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) 投与中は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。  
 (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。  
 (3) ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。  
 (2) 調製方法：通常、生理食塩液 100mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及びL-システインを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと<sup>1)</sup>。  
 (3) 調製時  
 1) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では8時間以内に、冷蔵庫保存では24時間以内に使用すること。「取扱い上の注意」の項参照)  
 2) キット製品の場合は残液は決して使用しないこと。

【薬物動態】\*\*

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各6例に0.25g(力価)、0.5g(力価)及び1.0g(力価)を30分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらなかった<sup>3)</sup>。

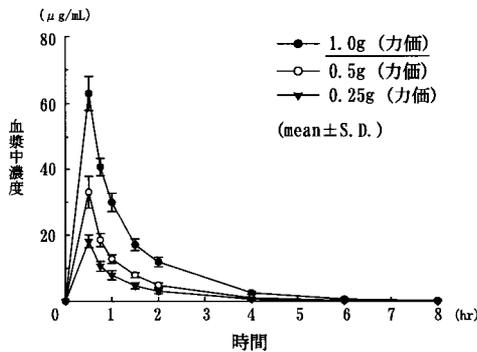


図1 単回投与時の血漿中濃度(健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(g(力価)) | n | Cmax<br>(μg/mL) | AUC <sub>0-12</sub><br>(μg・hr/mL) | T <sub>1/2</sub> (β)<br>(hr) |
|----------------|---|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 0.25           | 6 | 18.1±1.9        | 20.26±3.48                        | 0.90±0.08                    |
| 0.5            | 6 | 33.1±4.8        | 34.38±2.23                        | 0.86±0.04                    |
| 1.0            | 6 | 63.0±5.1        | 75.52±5.89                        | 0.98±0.09                    |

(測定法: bioassay) (mean±S. D.)

(2) 高齢者

健康高齢者(66~69歳)6例に0.25g(力価)を30分かけて単回点滴静注したとき、高齢者では非高齢者に比べて血中からの消失が遅延する傾向が認められるものの、Cmaxに有意な差はみられなかった<sup>4)</sup>。

表2 薬物動態パラメータ

|      | 投与量<br>(g(力価)) | n | Cmax<br>(μg/mL) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・hr/mL) | T <sub>1/2</sub> (β)<br>(hr) |
|------|----------------|---|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 高齢者  | 0.25           | 6 | 17.5±2.5        | 25.72±4.62                        | 1.43±0.19                    |
| 非高齢者 | 0.25           | 6 | 18.1±1.9        | 20.26±3.48 <sup>2)</sup>          | 0.90±0.08                    |

注1: AUC<sub>0-12</sub>

(測定法: bioassay) (mean±S. D.)

(3) 腎機能障害患者

- 1) 腎機能障害患者12例に0.25g(力価)を30分かけて単回点滴静注したとき、腎機能の低下に伴い、血中からの消失が遅延する傾向が認められた<sup>5)</sup>。

表3 薬物動態パラメータ

| Ccr<br>(mL/min) | n | Cmax<br>(μg/mL) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・hr/mL) | T <sub>1/2</sub> (β)<br>(hr) |
|-----------------|---|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 50≤Ccr<70       | 4 | 21.9±1.3        | 40.55±5.89                        | 1.98±0.38                    |
| 30≤Ccr<50       | 6 | 21.2±4.6        | 48.21±13.41                       | 2.16±0.32                    |
| Ccr<30          | 2 | 17.9            | 64.31                             | 3.56                         |

Ccr: クレアチンクリアランス

(測定法: bioassay, HPLC) (mean±S. D.)

- 2) 健康成人、腎機能障害患者及び健康高齢者の92例から得られた921ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。本剤の薬物動態に対する影響因子として、腎機能障害の程度(Ccr)の影響が大きく、Ccrに応じた投与量の調節が必要であると考えられた<sup>6)</sup>。Ccr別の1日投与量ごとの曝露量(1日あたりのAUC)を表4に示す。また、Ccrに応じた投与量の調節は、「用法・用量に関連する使用上の注意」のCcr別の1日投与量の目安を参考にすること。

表4 Ccr別の1日投与量ごとの1日あたりのAUC(定常状態)<sup>2)</sup>

| Ccr<br>(mL/min) | 1日投与量ごとの1日あたりのAUC(μg・hr/mL) |                     |                     |                   |                   |                   |
|-----------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                 | 0.25g×2回                    | 0.25g×3回            | 0.5g×2回             | 0.5g×3回           | 1.0g×2回           | 1.0g×3回           |
| 105≤Ccr         | 34.7<br>(28.2-42.5)         | 52.3<br>(42.7-64.3) | 69.4<br>(56.4-85.5) | 104<br>(84.4-129) | 139<br>(113-172)  | 209<br>(170-256)  |
| 70≤Ccr<105      | 41.3<br>(31.7-54.7)         | 62.2<br>(47.4-82.3) | 82.7<br>(62.9-110)  | 124<br>(95.0-165) | 165<br>(126-218)  | 250<br>(191-331)  |
| 50≤Ccr<70       | 58.2<br>(44.8-76.0)         | 87.5<br>(67.5-115)  | 117<br>(90.3-153)   | 175<br>(135-229)  | 233<br>(181-305)  | 349<br>(271-459)  |
| 30≤Ccr<50       | 82.9<br>(61.3-117)          | 124<br>(91.3-176)   | 166<br>(122-235)    | 250<br>(182-346)  | 332<br>(246-472)  | 498<br>(368-700)  |
| Ccr<30          | 145<br>(95.9-269)           | 215<br>(141-397)    | 293<br>(189-518)    | 433<br>(285-798)  | 587<br>(378-1050) | 872<br>(574-1580) |

Ccr: クレアチンクリアランス

注1: 中央値(90%予測範囲)、母集団薬物動態解析パラメータ(NONMEM<sup>®</sup>を用いて推定)によるシミュレーション結果

(4) 血液透析患者

血液透析患者6例に0.5g(力価)を1時間かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図2に示す。点滴開始2時間後から4時間かけて透析することにより血液透析未実施の場合と比較してAUCは43%低下した<sup>7)</sup>。(外国人によるデータ)

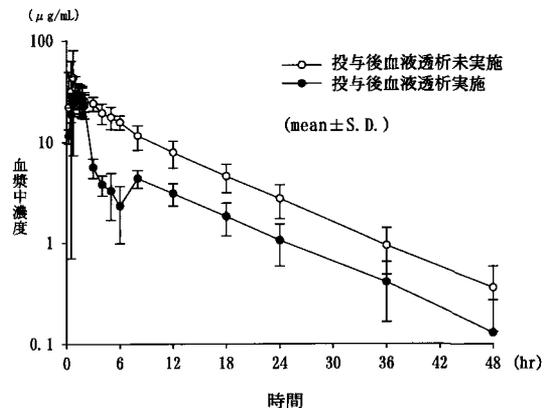


図2 単回投与時の血漿中濃度(血液透析患者)

2. 分布

皮膚組織、関節液、滑膜、海綿骨、皮質骨、喀痰、前立腺組織、胆汁、胆嚢、腹腔内滲出液、子宮・子宮付属器、骨盤死腔液、前房水、中耳粘膜、口蓋扁桃、中耳分泌物、歯肉、嚢胞への移行が認められた<sup>8)</sup>。

(参考) 乳汁中移行

授乳ラットに[<sup>14</sup>C]-ドリベナム20mg(力価)/kgを静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与30分後に最高濃度に達したが、血漿中濃度の約1/6であった<sup>9)</sup>。

3. 代謝・排泄

- (1) 主として糸球体ろ過及び尿管分泌により腎から尿中に排泄される。健康成人男性6例に0.25g(力価)、0.5g(力価)及び1.0g(力価)を単回点滴静注したときの尿中排泄率は、投与量に関係なく、24時間までに未変化体として約75%、βラクタム環が開裂したジカルボン酸体(主代謝物)を含めると約90%であった<sup>3)</sup>。

- (2) ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定性を示す<sup>10)</sup>。

4. その他

血清蛋白結合率: 0.5g(力価)1日2回反復投与試験において限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は約9%であった<sup>3)</sup>。

**【臨床成績】\*\***

承認時における臨床試験での有効性評価対象例は734例であり、有効率は93.2% (684例)であった<sup>11)</sup>。

表5 臨床成績

| 疾患名  | 有効例数/有効性評価対象例数 | 有効率 (%) |
|--|----------------|---------|
| 敗血症, 感染性心内膜炎   | 11/11          | 100     |
| 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎   | 19/19          | 100     |
| 外科領域感染症<br>外傷・熱傷及び手術創等の二次感染  | 20/22          | 90.9    |
| 整形外科領域感染症<br>骨髄炎, 関節炎  | 6/6            | -       |
| 呼吸器感染症<br>咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染 | 299/326        | 91.7    |
| 尿路感染症<br>複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症), 精巣上体炎(副辜丸炎)                 | 198/209        | 94.7    |
| 腹腔内感染症<br>腹膜炎, 腹腔内膿瘍   | 33/35          | 94.3    |
| 肝・胆道感染症<br>胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍   | 22/24          | 91.7    |
| 産婦人科領域感染症<br>子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎                                | 32/37          | 86.5    |
| 眼科領域感染症<br>眼窩感染, 角膜炎(角膜潰瘍を含む), 眼内炎(全眼球炎を含む)                        | 15/15          | 100     |
| 耳鼻科領域感染症<br>中耳炎  | 5/6            | -       |
| 歯科・口腔外科領域感染症<br>顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎                                       | 24/24          | 100     |

重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0g(力価)1日3回投与による臨床試験で登録された101例のうち、本剤1回1.0g(力価)1日3回投与が必要となる重症・難治性感染症患者で、かつ本剤単独での有効性評価が可能な症例を選択した結果、有効性評価対象例は73例となり、有効率は75.3%(55例)であった<sup>12), 13)</sup>。

表6 臨床成績(1回1.0g(力価)1日3回投与)

| 疾患名        | 有効例数/有効性評価対象例数 | 有効率 (%) |
|------------|----------------|---------|
| 敗血症        | 27/39          | 69.2    |
| 肺炎         | 15/19          | 78.9    |
| 腹膜炎, 腹腔内膿瘍 | 12/14          | 85.7    |
| 手術創の二次感染   | 1/1            | -       |

**【薬効薬理】**

1. 薬理作用

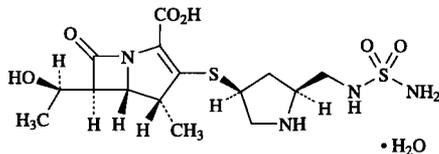
好気性のグラム陽性菌, グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して, 幅広い抗菌スペクトルを有し, 特に緑膿菌に対しては既存のカルバペネム系抗生物質に比べ強い抗菌力を有する<sup>14)</sup>。

2. 作用機序

細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合蛋白(PBP)に結合し, 細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を発揮し, その作用は殺菌的である。黄色ブドウ球菌ではPBP1に, 緑膿菌ではPBP2, 3に, 大腸菌ではPBP2に高い結合親和性を示した<sup>14)</sup>。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名: トリペネム水和物 (JAN)  
Doripenem Hydrate  
略号: DRPM  
化学名: (+)-(4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[[3S, 5S)-5-[(sulfamoylamino)methyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate  
分子式: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O  
分子量: 438.52  
化学構造式:



性状: 白色〜微黄褐色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく, メタノールに溶けにくく, エタノール(99.5)にほとんど溶けない。  
融点: 明確な融点を示さない。(140℃以上で徐々に着色する。)  
分配係数: 0.002 [1-オクタノール/水]

**【取扱い上の注意】**

- キット製品では, 下記の点に注意すること。  
(1) 製品の品質を保持するため, 本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

(2) 次の場合には使用しないこと。

- 1) 外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
- 2) 隔壁の開通前に薬剤が溶解しているとき。
- 3) 薬剤が変色しているときや, 薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

2. 生理食塩液溶解時の安定性

本剤1瓶及び1キットを生理食塩液100mLに溶解したときの含量を表7に示す。

表7 生理食塩液溶解時の安定性

| 本剤    | 配合量            | 保存条件  | 含量 <sup>注1)</sup> (%) |         |
|-------|----------------|-------|-----------------------|---------|
|       |                |       | 8時間保存後                | 24時間保存後 |
| 瓶製品   | 生理食塩液<br>100mL | 25℃   | 100                   | 93      |
|       |                | 5℃・遮光 | 100                   | 99      |
| キット製品 | 生理食塩液<br>100mL | 25℃   | 98                    | 91      |
|       |                | 5℃・遮光 | 99                    | 98      |

注1: 初期値に対する残存率 (%) で表示, 測定法: HPLC

3. 主な輸液製剤との配合変化

本剤1瓶を主な輸液製剤に溶解したときの含量を表8に示す<sup>1)</sup>。

表8 主な輸液製剤との配合変化

| 輸液製剤              | 名称 | 配合量   | 含量 <sup>注1)</sup> (%) |         |
|-------------------|----|-------|-----------------------|---------|
|                   |    |       | 8時間保存後                | 24時間保存後 |
| 5%ブドウ糖注射液         |    | 100mL | 97                    | 90      |
| EL-3号輸液           |    | 500mL | 96                    | 88      |
| KN1号輸液            |    | 500mL | 96                    | 91      |
| KN3号輸液            |    | 500mL | 95                    | 88      |
| アクチット注            |    | 500mL | 97                    | 92      |
| ヴィーンD注            |    | 500mL | 96                    | 90      |
| キリット注5%           |    | 300mL | 98                    | 94      |
| ソリター-T1号輸液        |    | 500mL | 98                    | 92      |
| ソリター-T3号輸液        |    | 500mL | 97                    | 89      |
| フィジオゾール3号輸液       |    | 500mL | 95                    | 85      |
| ハルトマン液 pH: 8-「HD」 |    | 500mL | 92                    | 77      |
| ラクテックG輸液          |    | 500mL | 93                    | 79      |
| ポタコールR輸液          |    | 500mL | 93                    | 80      |

注1: 初期値に対する残存率 (%) で表示, 測定法: HPLC  
保存条件: 25℃

**【包装】**

フィニバックス点滴用 0.25g: 10瓶 (10mL容量瓶)

フィニバックス点滴用キット 0.25g: 10キット

**【主要文献】\*\***

(文献請求番号)

- 1) 社内資料(フィニバックスの配合変化表)
- 2) 齊藤厚ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2004, 52(10), 584 [200501243]
- 3) 中島光好ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2005, 53(S-1), 104 [200501276]
- 4) 中島光好ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2005, 53(S-1), 124 [200501277]
- 5) 上原慎也ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2005, 53(S-1), 130 [200501278]
- 6) 社内資料(腎機能障害患者におけるAUC) [xxxxxxxxx]
- 7) 社内資料(血液透析患者における薬物動態) [xxxxxxxxx]
- 8) 塩野義製薬集計; 荒田次郎ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2005, 53(S-1), 303 [200501272] を含む10文献
- 9) 社内資料(ラットにおける乳汁移行性) [200501112]
- 10) 山野佳則ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2005, 53(S-1), 92 [200501279]
- 11) 塩野義製薬集計; 齊藤厚ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2005, 53(S-1), 157 [200501261] を含む17文献
- 12) 社内資料(高用量臨床試験1) [xxxxxxxxx]
- 13) 社内資料(高用量臨床試験2) [xxxxxxxxx]
- 14) 藤村亨滋ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2005, 53(S-1), 57 [200501281]

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター  
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
電話 0120-956-734  
FAX 06-6202-1541  
http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(新聞発表用)

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名     | エルペインコーワ、リフィットコーワ  |
| 2 | 一 般 名     |  |
| 3 | 申 請 者 名   | 興和株式会社   |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1日最大量 (3錠中)<br>イブプロフェン 450mg<br>ブチルスコポラミン臭化物 30mg  |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 成人 (15歳以上) 1回1錠、1日3回を限度とし、なるべく空腹時を避けて服用する。服用間隔は4時間以上おくこと。  |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 生理痛 (主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合)  |
| 7 | 備 考       | 本剤は、鎮痛成分イブプロフェンと鎮痙成分ブチルスコポラミン臭化物を配合した生理痛を対象とした鎮痛薬である。<br>取扱い区分：一般用医薬品 区分 (3)<br>・添付文書 (案) を別紙として添付 |

## 添付文書(案)

### してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる)

#### 1. 次の人は服用しないこと

- (1)本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2)本剤又は解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。
- (3)15歳未満の小児。

#### 2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと

解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬、胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、乗物酔い薬

#### 3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないこと(目のかすみ、異常なまぶしさ等の症状があらわれることがある。)

#### 4. 服用時は飲酒しないこと

#### 5. 長期連用しないこと

### 相談すること

#### 1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談すること

- (1)医師又は歯科医師の治療を受けている人。
- (2)妊娠していると思われる人。
- (3)授乳中の人。
- (4)本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (5)薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (6)次の症状のある人。  
排尿困難
- (7)次の診断を受けた人。  
心臓病、腎臓病、肝臓病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、緑内障
- (8)次の病気にかかったことのある人。  
胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン氏病

#### 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談すること

##### (1)服用後、次の症状があらわれた場合

| 関係部位  | 症 状                            |
|-------|--------------------------------|
| 皮膚    | 発疹・発赤、かゆみ                      |
| 消化器   | 悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛、胃部不快感、口内炎        |
| 精神神経系 | めまい、頭痛                         |
| その他   | 目のかすみ、耳なり、むくみ、ほてり、異常なまぶしさ、排尿困難 |

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けること。

| 症状の名称  | 症 状  |
|--|--|
| ショック<br>(アナフィラキシー)                                   | 服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。                                  |
| 皮膚粘膜眼症候群<br>(スティーブンス・ジョンソン症候群)、<br>中毒性表皮壊死症(ライエル症候群) | 高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる。  |
| 肝機能障害  | 全身のだるさ、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)等があらわれる。   |
| 腎障害  | 尿量が減り、全身のむくみ及びこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる。   |
| 無菌性髄膜炎   | 首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。) |
| ぜんそく   |  |

(2)5～6回服用しても症状がよくならない場合(子宮に何らかの疾患があることによる生理痛の可能性がある)

#### 3. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること

便秘、下痢、口のかわき

<効能・効果>

生理痛(主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合)

<用法・用量>

下記の量をなるべく空腹時をさけて服用すること。服用間隔は4時間以上おくこと。

| 年齢        | 1回量     | 1日服用回数   |
|-----------|---------|----------|
| 成人(15歳以上) | 1錠      | 3回を限度とする |
| 15歳未満の小児  | 服用しないこと |          |

<用法・用量に関連する注意>

(1)用法・用量を厳守すること。

(2)錠剤の取り出し方:

右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用すること。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる。)

<成分・分量(1錠中)>

| 成分・分量        | 働き    |
|--------------|-------|
| イブプロフェン      | 150mg |
| ブチルスコポラミン臭化物 | 10mg  |

[添加物] ヒプロメロース、無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、クロスカルメロース Na、タルク、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

<保管及び取扱い上の注意>

(1)高温をさげ、直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管すること。

(2)小児の手の届かない所に保管すること。

(3)他の容器に入れ替えないこと。(誤用の原因になったり品質が変わる。)

(4)PTPのアルミ箔が破れたり、中身の錠剤が破損しないように、保管及び携帯に注意すること。

(5)使用期限(外箱に記載)をすぎた製品は服用しないこと。

\*なお、本添付文書(案)においては、本剤の承認審査に直接関与しないと思われる記載項目(添付文書の必読及び保管に関する事項、販売名及び薬効名、製品の特徴、成分・分量中の成分の働き、消費者相談窓口、製造販売業者等の氏名又は名称及び住所)を省略した。

(新聞発表用)

|   |       |   |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名   | ①ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード<br>②ニポラジンAG鼻炎錠   |
| 2 | 一般名   | メキタジン   |
| 3 | 申請者名  | ①佐藤製薬株式会社<br>②アルフレッサファーマ株式会社  |
| 4 | 成分・分量 | 1日量(2錠)中　　メキタジン　6mg   |
| 5 | 用法・用量 | 成人(15歳以上)1回1錠を1日2回(朝・夕)服用する。  |
| 6 | 効能・効果 | 花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻水(鼻汁過多)、鼻づまり                               |
| 7 | 備考    | 本剤はメキタジンを1錠中3mg(1日量として6mg)含有する新一般用用量医薬品である。<br>取り扱い区分：一般用医薬品区分(3)<br>・添付文書(案)を別紙として添付 |

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。  
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

## アレルギー性鼻炎用薬 ストナリニ・カット



### 使用上の注意

#### してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

#### 1. 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 次の症状のある人。  
排尿困難
- (3) 次の診断を受けた人。  
緑内障
- (4) 15歳未満の小児。

#### 2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください

他のアレルギー用薬（皮ふ疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬（かぜ薬、鎮咳去痰薬、鼻炎用内服薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬）

#### 3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください

(眠気があらわれることがあります。)

#### 4. 服用時は飲酒しないでください

#### 5. 長期連用しないでください

#### 相談すること

#### 1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 授乳中の人。
- (4) 高齢者。
- (5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (6) 次の医薬品を服用している人。  
胃腸鎮痛鎮痙薬

#### 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

#### (1) 服用後、次の症状があらわれた場合

| 関係部位  | 症状   |
|-------|--|
| 皮ふ    | 発疹・発赤、かゆみ  |
| 消化器   | 悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、胃部不快感、胃痛                               |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、ふらふら感、倦怠感、興奮                                  |
| その他   | 排尿困難、顔面のほてり、動悸、息苦しさ、味覚異常、月経異常、口内しびれ感、むくみ、のどの痛み、目のかすみ |

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

| 症状の名称              | 症状  |
|--------------------|---|
| ショック<br>(アナフィラキシー) | 服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。 |
| 肝機能障害              | 全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる）等があらわれる。                              |
| 血小板減少              | 血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。         |

#### (2) 5～6日間服用しても症状がよくなる場合

#### 3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください

口のかわき、便秘、下痢、眠気

**【効能】** .....

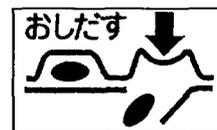
花粉, ハウスダスト (室内塵) などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和: くしゃみ, 鼻水 (鼻汁過多), 鼻づまり

**【用法・用量】** .....

成人 (15 歳以上) 1 回 1 錠を 1 日 2 回 (朝・夕) 服用する。

**〈用法・用量に関連する注意〉**

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 錠剤の取り出し方: 右図のように錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。  
(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



**【成分・分量】** 2 錠中 .....

| 成分    | 分量  | 働き                            |
|-------|-----|-------------------------------|
| メキタジン | 6mg | くしゃみ、鼻みず、鼻づまりなどのアレルギー症状を抑えます。 |

添加物として、D-マンニトール、デンプン、CMC-Na、ステアリン酸Mgを含有します。

**保管及び取扱い上の注意**

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。  
(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります)
- (4) 使用期限をすぎた製品は、服用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先  
(独) 医薬品医療機器総合機構  
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>  
電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店  
又は下記にお願い申し上げます。  
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口  
電話 03 (5412) 7393  
受付時間: 9:00~17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元  
佐藤製薬株式会社  
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。  
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

## アレルギー性鼻炎用薬 ニポラジンAG鼻炎錠



### 使用上の注意

#### してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

#### 1. 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 次の症状のある人。  
排尿困難
- (3) 次の診断を受けた人。  
緑内障
- (4) 15歳未満の小児。

#### 2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください

他のアレルギー用薬（皮ふ疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬（かぜ薬、鎮咳去痰薬、鼻炎用内服薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬）

#### 3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください

(眠気があらわれることがあります。)

#### 4. 服用時は飲酒しないでください

#### 5. 長期連用しないでください

#### 相談すること

#### 1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 授乳中の人。
- (4) 高齢者。
- (5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (6) 次の医薬品を服用している人。  
胃腸鎮痛鎮痙薬

#### 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 服用後、次の症状があらわれた場合

| 関係部位  | 症状   |
|-------|--|
| 皮ふ    | 発疹・発赤、かゆみ  |
| 消化器   | 悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、胃部不快感、胃痛                               |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、ふらふら感、倦怠感、興奮                                  |
| その他   | 排尿困難、顔面のほてり、動悸、息苦しさ、味覚異常、月経異常、口内しびれ感、むくみ、のどの痛み、目のかすみ |

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

| 症状の名称              | 症状  |
|--------------------|---|
| ショック<br>(アナフィラキシー) | 服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。 |
| 肝機能障害              | 全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる）等があらわれる。                              |
| 血小板減少              | 血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。         |

- (2) 5～6日間服用しても症状がよくなる場合

#### 3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください

口のかわき、下痢、便秘、眠気

**【効能】** .....

花粉, ハウスダスト(室内塵) などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和: くしゃみ、鼻水(鼻汁過多)、鼻づまり

**【用法・用量】** .....

成人(15歳以上) 1回1錠を1日2回(朝・夕)服用する。

**〈用法・用量に関連する注意〉**

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 錠剤の取り出し方: 右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押しつけて裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。  
(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



**【成分・分量】** 2錠中.....

| 成分    | 分量  | 働き                            |
|-------|-----|-------------------------------|
| メキタジン | 6mg | くしゃみ、鼻みず、鼻づまりなどのアレルギー症状を抑えます。 |

添加物として、D-マンニトール、デンプン、CMC-Na、ステアリン酸Mgを含有します。

**保管及び取扱い上の注意**

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。  
(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります)
- (4) 使用期限をすぎた製品は、服用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先  
(独) 医薬品医療機器総合機構  
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>  
電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店  
又は下記にお願い申し上げます。  
アルフレッサ ファーマ株式会社 お客様相談室  
大阪市中央区石町二丁目2番9号 電話 0120-060334  
(9:00~12:00、13:00~17:00/土・日・祝日除く)

製造販売元  
アルフレッサ ファーマ株式会社  
大阪市中央区石町二丁目2番9号

## 薬事分科会・部会手続きの見直しについて

### 1. 改正の趣旨

- 医薬品、医療機器及び動物用医薬品の承認に関する分科会・部会については、安全性の適切な評価に配慮しつつ、審議会の効率的運用が求められていることから、部会審議の充実等を図った上で、承認に関する分科会・部会の審議の対象範囲の見直しを行うこととするもの。

### 2. 改正（案）の内容

- 具体的には、従来の分科会審議品目のうち、今後、新規性の高い新有効成分含有医薬品、新構造医療機器及び新有効成分含有動物用医薬品については部会審議品目（分科会報告）とし、適用・毒性・副作用等の観点から、慎重な審議が必要なものについては、引き続き、分科会審議品目とする等の改正を行う。

注）部会審議品目（分科会報告）については、従来より、薬事分科会に対しては事後報告で差し支えないとされているところ。今後、部会審議品目（分科会報告）の医薬品及び動物用医薬品について、薬事分科会に対して事後報告を行い、承認の迅速化を図る。

- 今回の見直しに伴い、新たに、分科会における委員と同様の専門分野の委員を部会委員として委嘱し、部会における審議を充実させるものとする。
- また、審議会の透明性を図る観点から、分科会審議の対象となる医薬品・医療機器については、原則として、パブリック・コメントを実施するものとする。

### 3. 施行時期について（予定）

- |       |                               |
|-------|-------------------------------|
| 3月25日 | : 薬事分科会における確認事項の改正            |
| 4月以降  | : 改正後の確認事項に基づき承認に関する分科会・部会を開催 |