

平成11年2月22日

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

〔販売名〕：マーカイン注脊麻用0.5%等比重

マーカイン注脊麻用0.5%高比重

〔一般名〕：塩酸ブピバカイン

〔申請年月日〕：平成9年12月24日（輸入承認申請）

〔申請者〕：アストラジャパン株式会社

〔剤形・含量〕：1管（4 mL）中塩酸ブピバカイン（無水物として）20 mg含有する。

〔効能・効果〕：脊椎麻酔（腰椎麻酔）

〔用法・用量〕：通常、成人には塩酸ブピバカイン（無水物として）1回10～20 mg（2～4 mL）を脊髄クモ膜下腔に注入する。なお、年齢、身長、麻酔領域、部位、組織、症状、体質に応じ適宜増減するが、1回20 mg（4 mL）を超えないこと。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

- ・本剤は、アミド型の長時間作用性の局所麻酔薬に分類される塩酸ブピバカインを有効成分として含有し、スウェーデンのAstra社が開発した脊髄液とほぼ等比重の製剤（AJ-007I）及び脊髄液より高比重の製剤（AJ-007H）からなる脊椎麻酔専用の製剤である。
- ・海外では塩酸ブピバカインを0.5%含有する脊椎麻酔専用製剤が販売されており、このものは比重が異なる2種類の製剤（脊髄液と等比重、脊髄液より高比重）からなり、保存剤を含まないことから脊椎麻酔に最も適した製剤であると考え、これらの製剤で脊椎麻酔に関する開発を行うこととした。
- ・海外では、等比重製剤が27ヶ国で、高比重製剤が44ヶ国で承認されている。
- ・それぞれの国の医学的要望に基づき剤型を選んだ結果、等比重製剤の承認を得ていない国がある。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

AJ-007I及びAJ-007Hの規格及び試験方法並びに試験結果の概要は以下の表に示すとおりとされている。

AJ-007Iの試験方法一覧表

試験項目	規格及び試験方法	試験結果
性 状	無色澄明の液	無色澄明の液
pH	5.0～6.5	
比重	1.002～1.007	

AJ-007Hの試験方法一覧表

試験項目	規格及び試験方法	試験結果
性 状	無色澄明の液	無色澄明の液
pH	4.0～6.0	
比 重	1.025～1.031	

ハ、安定性に関する資料

- ・ ガラスアンプルに充てんしたAJ-007I及びAJ-007Hの安定性について、加速試験（40℃ 相対湿度75％）を実施している。
- ・ AJ-007Iを40℃ 相対湿度75％で6カ月間保存したものは、いずれの試験項目においても顕著な変化は認められず、安定性に問題はないとされている。
- ・ AJ-007Hを40℃ 相対湿度75％で6カ月間保存したものは、

他の試験項目においては顕著な変化は

認められず、安定性に問題はないとされている。

- ・ 以上の加速試験結果に基づき、貯蔵方法を「密封容器」と設定し、AJ-007I及びAJ-007Hは室温で長期間安定であると推定されている。

ニ. 毒性に関する資料

- ・ イヌにブピバカイン0.5～0.8 mg/kgを脊髄クモ膜下腔投与した時に認められた症状は、後肢の麻痺など本薬の局所麻酔作用に起因したもので、回復性も認められたとされている。また、投与部位の神経組織に異常は認められなかったとされている。
- ・ マウス、ラット及びウサギのLD₅₀値は皮下投与で40～82 mg/kg、静脈内投与で7.4～12.9mg/kg、イヌの漸増静脈内投与での致死量は20.4 mg/kgであったとされている。
- ・ イヌの脊髄クモ膜下腔にブピバカイン約0.2～0.5 mg/kgを3～16週間反復投与したときに認められた症状は、後肢の歩行障害などの局所麻酔作用に起因するもので、休薬により回復し、脊髄組織にも異常は認められなかったとされている。
- ・ ラット及びイヌに反復皮下投与したとき、20 mg/kg以上で死亡がみられ、イヌでは10 mg/kgで投与部位の炎症性変化が認められたとされている。また、サルに反復筋肉内投与したとき、5 mg/kgでけいれんが認められたとされている。
- ・ 皮下投与によるラット周産期及び授乳期投与試験を行った結果、15 mg/kg以上の投与群で、母動物に立毛、流涎、咀嚼行動、不整呼吸が観察されたほか、間代性けいれんを伴う死亡がみられたが、母動物の生殖能及び出生児には18 mg/kgまで影響はみられなかったとされている。
- ・ 反復投与毒性試験成績から雄性生殖腺に異常は認められず、ラット及びウサギを用いた妊娠期間投与試験においても、催奇形性はみられなかったとされている。
- ・ ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いた局所刺激性試験では、ブピバカインの神経に対する刺激性は、等比重液では既存の脊椎麻酔薬であるリドカインと同程度で、テトラカインより弱いと考えられたとされている。また、認められた組織変化についても回復性を有することが示されたとされている。
- ・ グルコースを添加した高比重液においても臨床使用濃度（0.5 %）では脊髄組織に異常は認められなかったとされている。
- ・ 本薬の脊髄クモ膜下腔投与においては、従来硬膜外投与において使用されてきた等比重液に加え、8 %ブドウ糖が添加された高比重液も使用されている。しかし、これら等比重液、高比重液における本薬の含有量はともに0.5 %であり、2種の製剤のヒトにおけるC_{max}、AUCなど、毒性発現に係る薬物動態パラメータに大きな違いがみられないことから、全身性の影響は等比重液と高比重液との間で差はないと考えられたとされている。
- ・ イヌのクモ膜下腔投与試験で、臨床で用いる濃度の1.5倍の濃度（0.75 %）の等比重液を投与し、脊髄神経に対する影響を調べたが組織検索で異常はみられていないとされている。また、0.5 %高比重液（10 %ブドウ糖添加）を脊髄クモ膜下腔に投与した試験においても、

脊髄神経組織に異常はみられないことから、臨床濃度においては高比重液、等比重液ともに脊髄神経への刺激性はないと考えられたとされている。

ホ. 薬理作用に関する資料

- ・ブピバカイン等比重液の脊椎麻酔作用は用量依存的で、作用発現時間はテトラカインとほぼ同等でジブカインよりも早く、作用持続時間はジブカインやテトラカインよりも短く、約7倍高濃度のリドカインとほぼ同等であったとされている。
- ・本薬の高比重液（0.5 %）の脊椎麻酔作用の持続時間はリドカイン（5 %）に比して長く、作用発現時間は、運動神経遮断作用及び痛覚遮断作用ともに、本薬の等比重液（0.5 %）よりも早く、作用持続時間は短い傾向にあったとされている。
- ・ブピバカイン等比重液は、用量依存的な浸潤、伝達及び表面麻酔作用を示し、浸潤及び伝達麻酔作用はテトラカイン等比重液と同等の強さで、表面麻酔作用はテトラカイン等比重液の約1/3の強さであったとされている。
- ・ブピバカインは既存の脊椎麻酔薬同様、神経活動電位伝導遮断によって脊椎麻酔作用を発揮するとされている。また、脂質親和性が高いほど作用持続時間が長くなることより、比較的脂質親和性が高い本薬は長時間作用性の脊椎麻酔薬に属することが確認されたとされている。
- ・ブピバカインの中樞神経系、自律神経系、呼吸・心循環器系、血液系及び肝機能への影響を検討した試験において、本薬の麻酔・鎮痛作用に基づく種々の薬理作用が認められたとされている。
- ・高用量の静脈内投与で心拍数低下やQRS間隔の延長等の心電図異常（不整脈）がみられたが、いずれも一過性で、既存の局所麻酔薬でも認められる変化であったとされている。また、高用量の静脈内及び皮下投与で痙攣が誘発されたが、誤注入時の痙攣誘発の可能性は既存の局所麻酔薬とほぼ同等と考えられたとされている。
- ・ニワトリ培養筋原を用いた*in vitro*試験及びラット、モルモット、ウサギ及びイヌの局所刺激性試験の結果から、本薬の脊椎麻酔時の神経毒性及び細胞障害作用はリドカインと同程度で、テトラカイン及びジブカインに比べて弱いと考えられたとされている。
- ・文献による考察に基づき、ブピバカイン（ラセミ体）のS(-)体の浸潤麻酔作用持続時間はR(+)体より長く、S(-)体の急性毒性はR(+)体より弱いと考えられたとされている。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 動物における成績

- ・ イヌ脊髄クモ膜下腔に投与後の血漿中濃度は、約9分後にCmaxを示した後、約1時間の $t_{1/2}$ で減少し、光学異性体をヒツジに静脈内投与後の $t_{1/2}$ はR(+)に比してS(-)体でわずかに長かったとされている。
- ・ ^3H 標識体をラット及びサルに皮下投与後の組織中放射能は、約1時間以内にCmaxを示し、その濃度は血液中濃度より高く、特に肝臓、腎臓、副腎、肺で高かったが、残存傾向はみられなかったとされている。
- ・ ^3H 標識体をマウス脊髄クモ膜下腔に投与後10分以内における脊髄組織中濃度は、投与部位近傍で最も高く、それ以外の脊髄部位での濃度は $1/2 \sim 1/20$ で、60分後には脊髄からほぼ完全に消失し、脳への移行はほとんど認められなかったとされている。
- ・ ヒツジに静脈内投与後の胎児血液中未変化体濃度は、母獣血液の約 $1/4$ で、24時間後には最高濃度の $1/10$ 以下に減少したとされている。
- ・ サル血漿蛋白との結合率は約95%であったとされている。
- ・ サルに静脈内投与後の血清中未変化体動態に対してシメチジン又はジアゼパム前投与は影響しなかったとされている。
- ・ 主代謝物はラットで芳香環の3位水酸化体の抱合体、サルではアミド結合が加水分解されたピペコリン酸であり、光学異性体の相互変換は認められなかったとされている。
- ・ ^3H 標識体をラット及びサルに皮下投与後の放射能は主に尿中に排泄されたとされている。

2. ヒトにおける成績

- ・ 脊髄クモ膜下腔に投与後の血液中未変化体濃度は、投与約2時間後にCmaxを示し、その後約6時間の $t_{1/2}$ で減少し、血液中濃度及びAUCは、投与量の上昇に伴い増加したとされている。
- ・ 脊髄クモ膜下腔に投与後の吸収率は約96%で t_{max} は脊髄硬膜外投与時に比してわずかに遅延したが $t_{1/2}$ 及び用量換算したCmaxに殆ど差は認められなかったとされている。
- ・ 慢性腎不全患者における血漿中動態は、健康人に投与後のものと殆ど差はみられなかったとされている。
- ・ 高齢者における血漿クリアランスは、若齢成人に比して約 $1/2$ であったとされている。
- ・ 血清中動態に対してシメチジン、ファモチジン前投与及びエピネフリン併用投与の影響はみられなかったとされている。
- ・ 脊髄硬膜外投与後の臍帯静脈血液中濃度は母体静脈血液中濃度の約 $1/4$ で、胸膜腔に投与後の乳汁におけるCmaxは母体血液中濃度の約 $1/8$ で、乳児血液中にプピバカインは検出されなかったとされている。
- ・ 血清蛋白結合率は約90%で、結合蛋白はアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白であったとされて

いる。

- ・血漿中には脱ブチル体、4位水酸化体が検出され、未変化体濃度の1/20～1/3であったとされている。
- ・尿中への未変化体排泄はわずかで、大部分は脱ブチル体であったとされている。

ト. 臨床試験に関する資料

1) 等比重 (AJ-007I) 用量反応試験

- ・下腹部以下の手術施行患者64例を対象に電話登録法による無作為割付けにて2.0 mL～4.0 mLの並行群間用量反応試験を実施し、主要評価項目であるL2での痛覚遮断作用持続時間は4.0 mL群は2.0 mL群に比して有意に長かったとされている。また、痛覚遮断作用発現時間は投与量に対応して作用発現時間が早くなり、最高痛覚遮断域は投与量に対応して高位まで広がったとされている。
- ・運動神経遮断では、投与量に対応して作用発現時間が早くなり、完全消失時間で2.0 mL群と4.0 mL群の間に有意差が認められたとされている。
- ・副作用（自覚症状）発現率は投与量の増加に伴って上昇し、主な副作用として脊椎麻酔に伴う交感神経遮断に由来する血圧低下及び徐脈などが報告されたが重篤なものはないとされている。

2) 高比重 (AJ-007H) 用量反応試験

- ・下腹部以下の手術施行患者42例を対象に電話登録法による無作為割付けにて2.0 mL及び3.0 mLの並行群間用量反応試験を実施し、痛覚遮断作用発現時間及びL2での痛覚遮断作用持続時間は2.0 mL群及び3.0 mL群間に有意差は認められなかったが、最高痛覚遮断域は投与量に対応して高位まで広がったとされている。
- ・運動神経遮断では、投与量に対応して作用発現時間が早くなり、完全消失時間は長くなったとされている。
- ・両投与群の副作用発現率はほぼ同程度で、血圧低下及び徐脈などが報告されたが、重篤なものはないとされている。

3) 高比重 (AJ-007H) オープン試験

- ・用量反応試験と同様の評価方法により下腹部以下の手術患者15例を対象に4.0 mLのオープン試験を実施し、痛覚遮断及び運動神経遮断ともに高比重用量反応試験の2.0 mL群及び3.0 mL群を上回る成績であったとされている。
- ・副作用発現率は等比重用量反応試験の4.0 mL群とほぼ同程度であり、1例に高位脊椎麻酔に伴う呼吸困難（中等度）が見られたとされている。

<審査の概要>

イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

- ・脊椎麻酔と硬膜外麻酔の利点・欠点の比較表ならびにクモ膜下腔と硬膜外腔の解剖学的相違がわかる図を概要に記載させた。
- ・米国・英国などの諸外国において、本剤は高比重製剤のみが承認されており、等比重製剤は承認を得ていないことを踏まえ、本邦において両製剤が必要である理由を尋ねたところ、①北欧各国・オランダ・ベルギー等の世界27カ国で等比重製剤は承認されていること、②米国・英国・ドイツにおいては硬膜外麻酔等の適応で承認されたブピバカインの等比重製剤が適応外使用で使用されている実態にあること、③等比重製剤は高比重製剤に比べて、麻酔域の広がり単純拡散によるため緩徐であることから循環動態に対する影響が弱く作用時間も長いこと、④麻酔の広がり穿刺体位に影響されないため、患部を上にした側臥位や腹臥位での穿刺が可能であり、投与後の体位変換を必要としないために循環動態の変動の予防も可能であること等の回答がなされた。また、高齢者などのハイリスク患者・人工股関節置換術などの比較的長時間に及ぶ下肢手術または椎間板ヘルニアなどの側臥位以外の体位にての穿刺が必要な手術に等比重製剤が適する場面が想定されることとの回答がなされた。以上のことから、両製剤の必要性についての申請者の回答を了承した。
- ・「高比重製剤」と「等比重製剤」の治験を同時に開始したことが結果的に患者の安全性を脅かしていなかった否か尋ねたところ、①本剤を脊椎麻酔に使用した際の有害事象について申請者の持つデータベースにおいて国内外の報告（販売数に基づく推定使用例数は高比重製剤が約1010万例、等比重製剤が約107万例）を調査したところ、高比重製剤については30例、等比重製剤については10例の有害事象報告があり、両製剤間で有害事象の発現頻度や内容に相違はなかったこと、②本邦でも適応外使用により臨床経験が既にかなり蓄積されている実態のあったことが報告された。以上のことから、両製剤の治験を同時スタートしても安全性の面からは差し支えないと考えたが、両製剤の用量反応試験を同一施設で実施することを予定していたことから、現場での混乱を避けるため、最終的に、用量反応試験については等比重製剤の試験を先に開始したとの回答を得た。また、等比重製剤の用量反応試験と同時に開始された高比重製剤のオープン試験は、欧米人に比べて身長の高い日本人に高比重製剤を高用量投与する場合の安全性を確認する目的で、用量反応試験（身長155cm以上、175cm未満）とは対象患者が異なる（身長175cm以上の症例を対象）ものであったため、同時開始は問題ないと判断していたこと等の回答を得て、これを了承した。

ロ. 規格及び試験方法

- ・等比重製剤において、
を規格として設定させた。

ハ. 安定性

特になし

二. 毒性

- ・イヌ単回投与毒性試験については、投与濃度及び投与用量の設定根拠を追記させた。
- ・モルモットの坐骨神経周辺単回投与試験において、対照群と本薬に現れた炎症所見の関係について追加考察させた。
- ・生殖発生毒性試験について、予備試験に用いた用量、投与経路、動物種の選定根拠、溶媒とその濃度等について追記させた。

ホ. 薬理

- ・薬理作用について、等比重液と高比重液の特徴及び試験成績を比較し、記載するよう指示し訂正された。
- ・特定の動物種を用いた検討内容にもかかわらず、他の動物種でも同様な薬理作用が認められたと判断される記載が認められるので、全般を見直すよう指示し訂正された。
- ・マウスで検討された脊椎麻酔作用において、他剤との比較判定方法の妥当性及び概要に記載された数値の算出根拠についての説明を求めたところ、臨床使用濃度における比較に基づいて数値が8倍から7倍に変更され、これらの変更を踏まえて記載が訂正された。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄

- ・薬物濃度測定試料に血液、血漿、血清が混在しており、測定試料の異なる動態パラメータの比較が行われている点について説明を求めたところ、血球移行の結果等の提示及び概要の整備がなされた。
- ・投与経路（静脈内、クモ膜下腔、硬膜外）及び人種（日本人、欧米人）において認められた半減期の差異について照会したところ、血漿中濃度の時間推移及び薬物動態パラメータの算出法の詳細が示され、図表を含む回答を記載させた。
- ・本薬のヒトにおける血漿蛋白結合率は90%以上と高く、*in vitro*系における検討濃度域では、 α_1 -酸性糖蛋白との結合に飽和現象が認められていたもので、臨床用量との関係において、薬物相互作用及び α_1 -酸性糖蛋白濃度の変動因子（疾患、外傷など）の影響について説明を求めたところ、脊髄クモ膜下腔投与によって得られる最高血中濃度と毒性試験結果等から、臨床における本薬の安全性上の問題は少ないと考えられる旨の回答が提出された。
- ・疾患時（慢性腎不全患者、肝機能障害）の薬物動態に関する情報が少なかったため、慢性腎不全患者においては、 C_{max} 、AUCの分布を追記させた。また、肝機能障害時の薬物動態及び高齢者で認められた血漿クリアランスの低下について説明を求めたところ、本薬は肝除去率が小さく、肝血流量よりも肝固有クリアランスの影響を受け、肝障害及び高齢者においては、主に肝薬物代謝酵素活性の低下によりクリアランスが低下する可能性があると考えられるが、これまで報告された国内外の脊髄硬膜外麻酔投与及び海外でのクモ膜下腔投与での副作用情報から、肝障害及び高齢者においても安全性上の問題は少ないと考えられる旨の回答が提出

された。

ト. 臨床

[全般的事項]

- ・これまで本邦で市販されてきたブピバカインは保存剤（パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル）を含有し、硬膜外麻酔及び伝達麻酔の適応を有する製剤であった。今回の脊椎麻酔用製剤の国内開発は、日本麻酔学会から申請者あてになされた要望書の提出（平成7年4月18日）が契機となっている。これらを踏まえ、国内臨床試験を開始しているが、臨床試験実施の妥当性に関して投与量の決定や安全性の確保などの根拠となったデータを具体的に示さずに説明していたため、概要を改めさせた。
- ・症例の内訳の記載において、実施計画書からの逸脱例の取扱いが、総括報告書に記載されているもののうちの一部しか記載されていなかったため、全登録症例の取扱いが明確になるような記載に改めさせた。
- ・臨床試験全般において、使用された鎮静剤が補助麻酔効果へ影響を及ぼさなかったか否かを尋ねたところ、鎮静剤を使用された43例と非使用例の「手術完了に要した補助麻酔法の有無」を比較したところ、手術施行に問題のあった症例の割合は、鎮静剤投与症例で46.5%、非投与例で24.3%であり、鎮静剤を投与された症例の方が非投与例に比べて手術完了に補助麻酔を必要とする割合が高く、鎮静剤投与が補助麻酔効果をみかけ上良くみせることにつながっていないとの回答を得て、これを了承した。
- ・血圧と心拍数については、用量反応試験の結果を示す際、経時データの解析を含めた群間比較を行わせた。血圧低下及び心拍数の変動は、共に平均10%以内であり、またいずれの変動にも用量反応性はみとめられず、この程度の変動は臨床的には大きな問題とならないとの回答を得て、これを了承した。
- ・副作用の判断に担当医間に差がないことを確認するために、各有害事象を事象別に「副作用と判定されたもの」と「申請剤との因果関係が否定されたもの」に分けて提示させた。副作用と判定された事例はいずれも交感神経遮断に起因するものを採用しており、因果関係が否定されたものの原因となる因子はいずれも明確であり、担当医間に副作用判定の判断相違はないことを確認した。
- ・臨床検査値異常がみとめられたもののうち、回復を確認していない事例が26例あったため、安全性をどのように評価したのか尋ねたところ、いずれの症例も退院あるいは主治医の指示不徹底等により、追跡調査が実施されていなかったものであり、また内容は術中・術後の出血や手術ストレスなどによるもので本剤との因果関係はいずれも否定されていることから、追跡調査の有無が安全性の評価に影響を及ぼすものではないと申請者は判断していること、今後の試験においてはモニターに追跡調査を徹底させる旨の教育を行うと共に、治験担当医にも臨床検査値異常の追跡調査の必要性を十分説明するとの回答を得て、これらを了承した。

- ・解析方法については、プロトコルに記載してある解析、キーオープン/データ固定前に決定した解析、事後解析とを分けて記載させた。
- ・群間での背景因子の偏りを補正した結果を示させたところ、調整前と同様の結果が得られた。

[等比重、高比重用量反応試験]

- ・完全除外例となった2例のうち、用量違反の1例について経緯の詳細を尋ねたところ、治験薬投与中に注射器からの液漏れが生じ、規定用量の2.0 mLの半量しか投与できなかったこと、また局所麻酔薬・鎮静剤の追加投与もなく手術が完了されたとの回答を得て、これを了承した。
- ・2.0 mL群で誤って3.0 mLが投与された症例（症例番号H03）で、徐脈と術後尿糖陽性が発現していた為、臨床経過を簡潔に記載させた。
- ・用量反応性の検討を行った理由を説明させたところ、国内外の数多くの報告からある程度予測できた本剤の臨床用量範囲における用量反応性を検討し、麻酔科医が投与量を決定する際の参考データを提供できるような試験を行うべきであったため、及び、本邦では局所麻酔薬に関する無作為化用量比較試験が報告されていないため、との回答が得られ、これを了承した。
- ・作用発現時間および作用持続時間の解析において、除外症例を考慮したノンパラメトリックな解析を追加で行わせたところ、除外した場合と同様の結果が得られ、症例の除外が結論に影響を及ぼさないことを確認した。
- ・等比重用量反応試験の計画段階で、単調増加の用量反応関係を仮定した根拠を説明させたところ、目標症例数設定時に用いた海外試験結果が用量増加と共にL2での痛覚遮断持続時間が長くなっていることに基づき仮定した、との回答が得られ、これを了承した。

[高比重オープン試験]

- ・特に指摘なし

[効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠]

- ・添付文書（案）は全面的に書き換えさせた。
- ・用法・用量を2.0～4.0mLとした根拠の記載、とくに2.0mLの用量の妥当性の説明が不十分であったため、根拠を説明させた。とくに等比重製剤については、その2.0 mL群、3.0 mL群それぞれにおいて、Th10以上の痛覚遮断が得られた症例は65%（13/20）と68%（13/19）、Th10での作用持続時間は平均120分と166分であり、高比重製剤の2.0 mL群、3.0 mL群においては、Th10以上の痛覚遮断が得られた症例がそれぞれ84%（16/19）と96%（21/22）、Th10での作用持続時間は共に平均129分であったことと比べて、その有用性を懸念したが、

- 等比重製剤の2.0 mL群での「本剤のみ又は鎮静剤の追加投与により手術が可能であった」症例の割合は48%で、既承認薬ネオペルカミンS（塩酸ジブカイン及びテーカインの配合剤で、高比重製剤）での報告文献での成績（48%）と同様であること、脊椎麻酔下では常に補助麻酔の準備はなされていること、脊椎麻酔の対象となる下腹部以下の手術では、手術部位・範囲や術者の手技により、概ね痛覚遮断域がTh10からTh4程度で、30分から2時間程度の手術に対応できる麻酔効果が必要とされることから、等比重製剤2.0 mLは脊椎麻酔が適応となる諸種手術において最低用量と判断しうるとの回答を得て、これを了承した。
- ・用法・用量の記載が「通常、成人1回10.0～20.0 mg（2～4 mL）を年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質に応じ投与する」と大ざっぱな記載であったため、より具体的な記載に改めさせた。また国内臨床試験では4mLを越える臨床経験がないことから、「1回20 mg（4mL）を越えないこと」との記載を用法・用量欄に追記させた。
 - ・用法・用量に関連する使用上の注意において、高位脊椎麻酔による有害事象発生が高比重製剤のみでしか発生しないとの誤解を与える記述があったため改めさせると共に、患者の術後の全身状態観察への注意喚起の記述を追加させた。
 - ・等比重製剤と高比重製剤の使い分けについて使用上の注意に盛り込む必要がないか尋ねたところ、本邦での脊椎麻酔においては高比重製剤である塩酸ジブカインが主に使用されてきたこと等、脊椎麻酔薬の使用実態からみて等比重製剤及び高比重製剤の使い分けの考え方が普遍的に定まっているとはいえず、麻酔医の経験及び手術部位や患者の状態によりフレキシブルにその使用適応を判断すべきと考え、使い分けの記載を使用上の注意に盛り込む必要は現時点ではないとの回答を得て、それを了承した。
 - ・国内臨床試験における投与症例では、身長が155 cm未満の患者には等比重／高比重製剤の、身長175 cm未満の患者には高比重製剤の4 mLの、それぞれ投与経験がなかったことから、その旨を慎重投与の項に記載させた。
 - ・本剤の投与対象には高齢者が多いことが予想され、欧米人を対象としたクモ膜下腔投与の臨床薬理試験において、若齢成人に比して65才以上の高齢者では血漿クリアランスが約半分に低下している事実があるにも関わらず、使用上の注意の高齢者への投与の項目の記述が簡略であったため、充実させた内容に改めさせた。
 - ・使用上の注意に小児への投与の項がなかった為、「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）」との記載をさせた。
 - ・米国添付文書において「マーカインによる心停止は万全な準備が整っていても蘇生困難である」との記載があることから、米国添付文書記載の経緯を説明させると共に、使用上の注意の「重要な基本的注意」等において心停止の発現の可能性を言及させた。また一般薬理の項において、心毒性の記載を詳細にさせた。
 - ・高比重製剤の治験実施計画書において「ベットコントロール」に関する記載があったため、使用上の注意において「ベットコントロール」に関する記載を加える必要がないか尋ねたところ、ベットコントロールの詳細は、麻酔科医の専門的判断に委ねるべきものであり、内外

の高比重製剤類薬の添付文書においても、ベットコントロールによる麻酔高の調節に関する記載もないことから、記載は不要であるとの回答を得て、これを了承した。

- ・脊椎麻酔と硬膜外麻酔の併用が近年、臨床現場で行なわれつつあるため、その使用についての注意を記載する必要性について尋ねたところ、腰椎硬膜外麻酔は未だ本邦では十分確立した麻酔法とはいえず、市販後調査の中で腰椎硬膜外麻酔としての使用法に関する情報を収集・評価して使用上の注意等に反映させていきたいとの回答を得て、これを了承した。
- ・保存剤を含まない製剤であることから、取扱い上の注意として「アンプルを開封後、直ちに使用し、残余の薬液は廃棄すること」の記載を追加させた。

3. 医薬品機構の資料適合性調査結果及び審査センターの判断

[適合性書面調査結果]

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、治験実施計画書からの逸脱（対象患者選択基準、同意取得前に症例登録センターに連絡されていた、輸液の種類、臨床検査値欠測、有害事象発現時の取扱い等）がみられるが、いずれも症例検討会で検討され適切に処理されていると思われる。

以上のことから、医薬品機構から報告された資料適合性調査結果の報告を了承し、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと判断した。

[その他（GCP実地調査に関連して）]

- ・駿河台日本大学病院では総投与症例18例中6例で脊椎麻酔時に同時に硬膜外カテーテルの留置が行われ、そのカテーテルが適切に硬膜外腔に留置されているかを確認するために、2%塩酸メピバカイン2mLが投与されていた。これらの事例は症例検討会で既に検討されており、「投与された局所麻酔薬は少量であり、また前投薬から本薬投与まで5分以上経過し、前投薬による硬膜外圧に及ぼす影響も消失していることから、評価への影響はない。」と判断されていた。審査センターはこの症例検討会の判断は妥当であると考え、さらにこれら6例を除外して最高痛覚遮断域・作用発現時間・作用持続時間（L2）・手術完了に要した補助麻酔法の有無・副作用発現率を検討させたが、除外しなかった場合と成績に相違がみとめられなかったことから、申請者がこれら6例を解析対象から除外しなかったことも妥当であったと判断した。
- ・GCP実地調査の結果を踏まえ、同様の事例あるいは薬効評価に影響を及ぼすような薬剤併用例がなかったか否かを、全治験実施施設について調査させ、それらの症例を解析対象から除外する必要性の有無を検討させた。電話にて治験施設の担当医に対する調査が実施され、症例記録用紙に硬膜外カテーテル留置の記載がなされていた日本医科大学第一病院で総投与症例30例のうち9例に生理食塩水がtest doseとして使用されていた等、いずれの治験施設でも局所麻酔薬の前投与の事実はないとの結果が得られた。本剤投与後の既承認局所麻酔薬の追加投与については、症例検討会で「追加投与以降の痛覚遮断域及び運動神経遮断のデータは不採用」とされ、申請資料においてもそのように取り扱われていた。この申請者の判断は妥当であるとセンターは考える。一方、鎮痛薬の追加投与については、全データが採用されていた。これは使用されたオピオイドの投与量がC線維で伝達されるdull pain に対して有効な量であり、A delta 線維で伝達されるsharp pain には影響しない量であり、本申請で実施された遮断域判定がPin-prick法によるsharp pain の検討であったことからオピオイド鎮痛薬は薬効評価に影響しないと申請者が判断したことが理由である。この判断は妥当であるとセンターも判断した。

<GCP評価結果>

適合

4. 審査センターとしての判断ないし総合評価
承認して差し支えないものとする。

平成11年7月26日

調査会における審議概要

新医薬品第三調査会

1. 審議経過

調査会開催日：平成11年3月 8日（1回目）

平成11年7月26日（2回目）

調査会の結論：

提出された資料よりみて、効能・効果、用法・用量、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部会に上程する。

2. 調査会報告書

本品の原薬には、局外規のものを使用する。製剤の「規格及び試験方法」については、
に関連したコメント等を求め、回答を了承し、「規格及び試験方法」は、適切に設定されたものと判断した。

製剤の安定性については、
密封容器、室温で長期間安定であると判断した。

本薬の毒性については、既承認のマーカイン注の申請時に提出された毒性試験成績及び本申請で参考資料として追加提出されたその他の単回投与試験、イヌ脊髄クモ膜下腔反復投与試験、ラット及びイヌを用いた局所刺激性試験で評価可能であると判断したが、さらに本申請にあたり申請者は、新たにイヌ脊髄クモ膜下腔及び硬膜外単回投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験、モルモット坐骨神経周辺単回投与試験を追加実施している。

イヌ脊髄クモ膜下腔及び硬膜外単回投与試験では、雌雄各4頭のビーグル犬にブピバカインを脊髄クモ膜下腔又は硬膜外投与し検討した。本薬の局所麻酔作用に起因する麻痺の徴候が後肢、尾、肛門括約筋に見られ糞尿失禁が観察されたが、脊髄クモ膜下腔投与によって認められた症状は、硬膜外投与したときに認められた所見と同様で、新たな異常所見は認められなかった。

生殖発生毒性については、周産期及び授乳期投与試験における母動物の異常と出生児の死亡に関わる各種条件の検討を求め、出生児の死亡は本薬の作用に基づく母動物の哺育不良に起因するとの回答を得た。しかし、母動物に影響の見られた本薬の血漿中濃度は、ヒトの臨床での常用量では見られない10倍以上の高値とされている。ヒトにおいて胎児及び新生児に呼吸抑制や死亡が生ずる条件、及び妊婦の死亡については、文献的知見も考慮の上、資料概要に記載させた。

モルモット坐骨神経周辺単回投与試験では、雄モルモットの左坐骨周辺に0.75%ブピバカイン又は2%リドカインを0.2 mL投与し、組織学的検索を行った。また、陰性対照には生理食

塩水を用いた。プピバカイン及びリドカイン投与群とも軽度の炎症反応が散見されたが、回復性を有する変化であった。また、生理食塩水投与群にも生体外異物を投与したことによるものかあるいは物理的な刺激に起因するものと思われる炎症性変化が見られた。以上から、0.75% プピバカインの坐骨神経に対する刺激性は、生理食塩水及びリドカインと同程度と推察した。

薬理作用に関する資料に関しては、本薬の主要代謝物である脱ブチル体の局所麻酔作用についてコメントを求めた。脱ブチル体はモルモット坐骨神経において、知覚神経遮断作用は弱く、運動神経遮断作用はなく、その局所麻酔作用はプピバカインに比べて非常に弱いとの回答が得られ、これを了承した。

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料については以下の点が議論となった。

1. イヌに静注後と脊髄クモ膜下腔投与後の血漿中未変化体濃度の消失半減期が異なる点についてコメントを求めたが、この現象はヒトにも見出されており、脊髄クモ膜下腔投与後の本薬の循環血への吸収は、速やかな吸収相と緩やかな吸収相の2相からなり、クモ膜下腔に投与された薬物の一部は脊髄硬膜外へ拡散し、周辺組織に分布した後、循環血へ緩やかに移行し、脊髄クモ膜下腔投与では消失相の部分に緩やかな吸収相の影響が含まれた結果、消失半減期が延長したと考えられるとの回答がなされた。
2. 欧米人と日本人の脊髄硬膜外投与後の血漿中濃度の消失半減期の差について、概要中には「欧米人の半減期はβ相の6時間であるのに対し、日本人は投与後2時間までの血漿中濃度から求めた見かけの半減期であるため生じた差である」という記述があるが、2相性の消失を示すことがわかっているにもかかわらず、日本人の場合の2時間までの結果からの半減期を求めることは意味のないとの指示事項が出され、当初の概要で記述された日本人の結果については、欧米人の結果を見れば意味のないことは明らかであり、今後しっかりしたプロトコルを作成することが指導事項とされた。
3. 血漿中に見出されている4位水酸化体及びそれ由来の抱合体の尿中排泄率を示すよう指示されたが、4位水酸化体の排泄はごくわずかであり、その抱合体の排泄率も1%前後と少ないことが示された。
4. S(-)体とR(+)体の血漿中濃度をたん白結合だけでなくクリアランスなども比較して明確に記述することが要求され、遊離型分率とそれに基づくクリアランス及び分布容積の差によって、異性体間で血漿中濃度推移に違いが生じると考察され、概要中の記述に訂正が加えられた。調査会では、以上の回答を了承した。

臨床試験においては、特に問題となった以下の点について審議がなされ、申請者に回答を求めた。

1. 効能・効果に関して、本薬には等比重製剤と高比重製剤があるが、それぞれの特徴と使分けを明らかにして、使用上の注意に反映できないかが問題となった。しかし、使い分けを明

確に規定する根拠がなく、麻酔医の経験、手術部位、患者の状態によって決められることになるので、それぞれの特徴を効能・効果に関連する使用上の注意に記載して薬剤選択の一助とする、との回答で了承した。

2. 安全性に関して、高位脊椎麻酔を防止することは臨床上重要であるが、そのための方法を問うたところ、使用上の注意の重要な基本的注意の項に高位脊椎麻酔に焦点を当てた記載を行なうなど注意事項を充実することで対処するとの回答を得て、了承した。
3. 低酸素血症（SpO₂の低下）が臨床試験中に4例認められたことを問題とした。その発生には種々の因子（鎮静薬の併用、高位脊椎麻酔など）の関与が想定されるので、使用上の注意をその点に関して充実させ、その防止に努めるとの回答を得て、これを了承した。
4. 本薬の重要な有害反応である呼吸抑制、血圧低下、徐脈などに関する注意事項を外国の添付文書に準じて充実させることを求めたところ、適切に訂正された。

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したため、特別部会に上程することとされた。

平成11年10月22日

審査概要書（その2）

医薬品医療機器審査センター

1. 調査会審議終了以降の対応

（1）使用上の注意

用法・用量に関連する使用上の注意の記載を整備させた。

2. 審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第三調査会における審議の結果、本薬を承認して差し支えないと判断する。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注 3)	再審査期間 (注 1)	備 考
マーカイン注射麻用 0. 5 % 等比重 マーカイン注射麻用 0. 5 % 高比重	アストラジャパン (株)	1 管 (4mL) 中、塩酸ブビバリン (無水物として) 20mg を含有する注射剤 新投与経路医薬品 (脊髄クモ膜下腔投与：従来は硬膜外麻酔又は伝達麻酔) 効能・効果は 「脊椎麻酔 (腰椎麻酔)」 (局所麻酔剤：1 2 1)	6 年 規制区分 劇薬 指定医薬品	

(注 1) 薬事法第 1 4 条の 4 第 1 項の規定に基づき承認の際に指示 (又は指定) する期間。
 (注 2) 薬事法施行令 (昭和 3 6 年政令第 1 1 号) 第 1 4 条第 1 項第 3 号イ (1) ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則 (昭和 3 6 年厚生省令第 1 号) 第 6 4 条の 1 1 第 1 号の () 内に規定する有効成分。
 (注 3) 薬効分類については平成 2 年 4 月に公表された薬効分類表を適用。