

その抱合体であった。ラットに4日間反復皮下投与 (19.7mg/kg) したとき、対照群と比較して肝薬物代謝酵素に顕著な変動は認められなかったとされた。

¹⁴C-ロピバカインをラット (3.3mg/kg、静脈内及び皮下)、妊娠ウサギ (10.5mg/kg、皮下) 及びイヌ (3.3mg/kg、静脈内及び皮下) に投与後48時間までに、ラットでは尿及び糞中に投与放射能の約40%及び約50%、イヌでは約65%及び約30%が排泄され、ウサギでは約90%以上が尿中に排泄された。ラットでは胆汁中に排泄された放射能の82%が再吸収され、腸肝循環を受けるとされた。授乳期のラットに ¹⁴C-ロピバカイン3.3mg/kgを静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は母獣血漿中濃度とほぼ同程度であるとされた。

(2) ヒトにおける成績

ロピバカインの薬物動態は、日本人手術患者 (高齢者、非高齢者)、外国人手術患者、外国人妊婦及び健康成人を対象に検討された。

日本人手術患者 (非高齢者) にロピバカインを硬膜外 (75~200mg) 及び腕神経叢 (100~300mg) 投与したとき、血漿中未変化体の T_{max} 及び消失半減期は、硬膜外投与で約 0.5 時間及び約 5~6 時間、腕神経叢投与で約 1 時間及び約 5 時間であった。日本人手術患者 (非高齢者) への硬膜外持続投与時 (20mg/h、21 時間)、血漿中未変化体濃度は緩やかに上昇し、投与終了 9 時間後の濃度は終了時の 1/4 に減少した。65 歳以上の高齢手術患者にロピバカインを硬膜外投与 (112.5mg) したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC は非高齢手術患者の 1.7 倍及び 1.9 倍であり、加齢に伴う肝クリアランスの低下によるとされた。

外国において、健康成人に硬膜外投与時の血漿中未変化体の消失半減期は 4.2 時間、バイオアベイラビリティは約 90%とされた。手術患者における硬膜外及び腕神経叢投与時のロピバカイン薬物動態には、日本人と外国人で顕著な差は認められなかったとされた。健康成人にロピバカイン 50mg を静脈内投与したとき、16 及び 30 分後の血漿蛋白結合率は 94%、血液/血漿中未変化体濃度比は 0.69 であった。ヒトにおける *in vitro* 血清蛋白結合率は、臨床濃度域とされる 2 µg/mL 以下では約 90%であり、主として α₁-酸性糖蛋白質に結合し、10 µg/mL 以上の高濃度では蛋白結合率が低下した。外国人妊婦にロピバカイン 150mg を硬膜外投与したとき、母体の血漿中未変化体濃度は投与 0.7 時間後に C_{max} を示し、消失半減期は 5.2 時間であった。分娩時の母体腕静脈に対する胎児臍帯静脈血漿中未変化体濃度比は 0.29、非結合形濃度比は 0.72 であった。

日本人手術患者 (非高齢者) にロピバカイン 75~200mg を硬膜外投与後 24 時間までの尿中に、未変化体は約 1%、3 位水酸化体とその抱合体は約 30%排泄された。外国において、健康成人に ¹⁴C-ロピバカイン 50mg 静脈内投与後 96 時間までに投与放射能の 86%が尿中に 8%が糞中に排泄された。尿中主代謝物は 3 位水酸化体の抱合体であり、その他 4 位水酸化体、N-脱プロピル体等も認められ、未変化体の排泄は約 1%であり、ヒトにおけるロピバカインの主代謝経路は動物と同様であるとされた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、ロピバカイン (0.01~1mM) の代謝には CYP1A2 及び 3A4 が関与し、3 位水酸化体の生成には CYP1A が、その他の代謝物の生成には CYP3A が関与するとされた。また、ロピバカインはデキストロメロルファンの代謝を競合的に阻害し、阻害定数は約 5 µM であるとされた。

外国において、健康成人にロピバカイン 40mg を静脈内投与し、同時にフルボキサミン 100mg 又はケトコナゾール 400mg を経口投与したとき、フルボキサミンの投与によりロピバカインのクリ

アランスは約 70%低下したとされた。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

本薬の薬物動態の特徴からみて、臨床で想定される適応状況（疾患、他剤併用時等）における薬物動態の変動について説明することを求めた。申請者より、ロピバカインの薬物動態は、血漿クリアランスが低～中程度、定常状態分布容積が中程度～大、蛋白結合率が高く、主に肝で代謝を受けかつ肝抽出率は低いことから、硬膜外及び腕神経叢内投与後の血漿クリアランスは、主に肝固有クリアランスと血漿蛋白非結合形分率に依存すると考えられ、病態及び他剤併用による肝薬物代謝酵素活性及び血漿中非結合形濃度の変動の可能性に留意することが重要であると述べられた。（Clinical Pharmacokinetics—Concepts and Applications, 3rd ed., Malcolm Rowland & Thomas N. Tozer, Williams & Wilkins）病態として、肝疾患、腎疾患、循環器疾患、炎症性疾患、外傷及び外科手術時におけるロピバカイン薬物動態の変動について、上記観点から考察がなされ、慢性肝疾患及び肝硬変時に血漿中濃度が上昇する可能性があり、注意が必要であるとされた。また、加齢に伴う薬物動態の変化についても同様に考察され、添付文書に反映している旨回答された。他剤併用時については、相互作用試験の結果から、フルボキサミン併用時に CYP1A2 が関与する 3 位水酸化が阻害されクリアランスが低下すると推察されたが、単独及び併用投与時のいずれにおいても重篤な有害事象の発現は認められなかったと述べられた。また、CYP1A2 が代謝に関与する他の薬物との併用については、臨床試験で併用された薬物及び海外添付文書の記載（ベラパミル、テオフィリン、イミプラミン、パラセタモール）を踏まえ薬物動態の観点から考察した結果、競合的阻害に起因する相互作用により副作用が生じる可能性は低いと考えること、また、公表文献の検索結果より、CYP1A2 に対する阻害定数が同程度であるブピバカインの日本での臨床経験において副作用が発現したとの報告は知られていないと回答された。さらに、CYP1A2 及び 3A4 以外の分子種については、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で得られた阻害定数と臨床における血漿中非結合形濃度との検討より、臨床上問題となるような相互作用が生じる可能性は低いと考えると回答された。蛋白結合に関して、手術患者等ではロピバカインの α_1 -酸性糖蛋白質濃度の変動が予想されるが、外国人手術患者への硬膜外持続投与試験では術後非結合形濃度の上昇は認められなかったこと、また、ロピバカインやブピバカイン等が併用薬との蛋白置換に基づく薬物相互作用を起こしたとの報告は知られていないことが回答された。以上を踏まえて、添付文書案の相互作用の項に分子種の情報が記載され、ロピバカインの薬物動態の特徴を把握するための基本的な薬物動態パラメータが薬物動態の項に追記された。

日本人と外国人で得られた薬物動態試験成績の比較においては、患者背景等を含めた比較の妥当性について説明を求め、患者背景の詳細及びロピバカインの薬物動態に対する民族的要因の影響について考察がなされた。

ロピバカインの血漿中消失半減期と投与経路の関係について、ブピバカインと比較して説明することを求めた。申請者より、欧米健康成人を対象とした薬物動態試験において、ロピバカイン及びブピバカイン硬膜外投与時の消失半減期が静脈内投与時と比較して延長した理由として、硬膜外腔に投与された薬物の一部が硬膜外腔脂肪組織や投与部位周辺の組織に分布した後、体循環血へ緩やかに移行することによる持続的な吸収が認められ、硬膜外腔から体循環血への吸収は 2 相から成ること、ロピバカインに比しブピバカインの吸収半減期が長い理由はロピバカインより

ブピバカインの方が脂溶性が高いためと考えられることが回答された。組織分布に関して、ラット肝臓における放射能の消失が遅延する理由について説明を求めたところ、ラットにおいて、 ^{14}C -ロピバカインは主に肝代謝を受け代謝物が腸肝循環すると考えられ、これが肝臓からの緩やかな放射能の消失と関係している可能性があるが、ラット1ヵ月反復投与毒性試験では肝の毒性所見は認められず、臨床試験においても肝機能への影響を示唆する所見はみられていない旨回答された。また、有色ラットにおける全身オートラジオグラフィの結果、眼球色素層に高濃度のロピバカインが分布していること、分子内に芳香環とアミノ基をあわせもつ薬物の多くはメラニン親和性が高いことなどから、眼球色素からの消失半減期を示し、眼に対する安全性について説明することを求めたところ、有色ラットにおける眼球色素層内放射能濃度より算出した消失半減期は約85日であること、有色マウスに投与後の眼抽出物中の放射能の存在形態について検討した結果、抽出放射能の大部分はロピバカインであり、少量の3位水酸化体及び微量の未同定代謝物が検出されたと述べられた。毒性試験、国内及び海外臨床試験成績を踏まえるとロピバカイン由来の物質が眼球色素層に結合して、眼に対する悪影響を示す可能性は低いと考えると回答された。

審査センターは以上の回答について了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験の試験成績に関する資料の概略>

(1)第Ⅰ相試験

健康人を対象とした第Ⅰ相臨床試験は、硬膜外麻酔、伝達麻酔については倫理的問題から行われず、投与部位近傍の組織及び神経に対する刺激性並びに麻酔作用の可逆性について検討し、臨床推定用量での安全性は第Ⅱ相試験において検討した。2.5mg/mL、5mg/mL 及び 7.5mg/mL 製剤各 0.1mL を用いて皮内丘疹試験、同各 1mL を用いて局所浸潤麻酔時の忍容性試験、並びに 5mg/mL 及び 7.5mg/mL 製剤各 2mL を用いて神経ブロック時の忍容性試験が実施された。これらの試験において投与部位近傍の組織及び神経に問題となる所見は認められず、麻酔作用の可逆性も確認された。10mg/mL 製剤は 0.1mL 皮内丘疹試験、2mL での神経ブロック時の忍容性試験が行われ、安全性が確認された。

(2)安全性瀬踏み試験

健康人を対象とした第Ⅰ相試験では検討できる容量に限界があったため、第Ⅱ相試験の最初の試験を安全性瀬踏み試験と位置づけ、本剤の主投与経路での硬膜外麻酔での安全性を検討する試験が行われた。全身麻酔により上腹部開腹手術が施行された男性入院患者計 73 例を対象に、2.5mg/mL 製剤 6mL から投与を開始し、5mg/mL 製剤 10mL(50mg)まで段階的に安全性を確認した。副作用として 5mg/mL 6mL 群で 9.5% (2/21) に、5mg/mL 10mL 群で 42.9% (9/21) 例に血圧低下が認められたが、いずれも一過性で、自然経過または対症療法により翌日には消失した。

(3)硬膜外麻酔

1)用量検討試験

第Ⅱ相試験では、外国での試験における臨床薬理学的評価に基づき、硬膜外麻酔による手術施行可能な用量範囲は 5mg/mL 15mL～10mg/mL 20mL と推定されていたため、下肢整形、泌尿器、婦人科手術が予定されている入院患者を対象に、オープン法で本剤 5mg/mL 15mL 群 11 例、5mg/mL 20mL 群 10 例、7.5mg/mL 15mL 群 11 例、7.5mg/mL 20mL 群 14 例に行われた。カテーテルが硬膜外から脱出した疑いが生じた 1 例がブロックの失敗と判断され、有効性評価から除外された。著効の割合は 5mg/mL 15mL 群 63.6% (7/11)、5mg/mL 20mL 群 70.0% (7/10)、7.5mg/mL 15mL 群 72.7% (8/11)、7.5mg/mL 20mL 群 100% (13/13) であった。副作用は 5mg/mL 15mL 群 27.3% (3/11)、5mg/mL 20mL 群 10.0% (1/10)、7.5mg/mL 15mL 群 0% (0/11)、7.5mg/mL 20mL 群 50.0% (7/14) にみられたが、血圧低下、嘔気、いずれも一過性で自然経過または対症療法により消失した。本剤に起因すると考えられた臨床検査値異常変動はみられなかった。有用性は、「極めて有用」と判断されたものは 5mg/mL 15mL 群 54.5% (6/11)、5mg/mL 20mL 群 60.0% (6/10)、7.5mg/mL 15mL 群 72.7% (8/11)、7.5mg/mL 20mL 群 84.6% (11/13) であった。以上の結果から、硬膜外麻酔には 7.5mg/mL 製剤が投与容量としては 15mL 以上が必要と考えられた。

2)7.5mg/ml 製剤での高齢者を対象とした試験

7.5mg/mL 製剤での高齢者を対象とした試験は、硬膜外麻酔による下肢整形、泌尿器、婦人科手術が予定されている 65 歳以上の高齢者を対象に、オープン試験で 7.5mg/mL 15mL 群 14 例、7.5mg/mL 20mL 群 6 例に行われた。有効性は著効の割合が 15mL 群で 100%、20mL 群で 83.3% であった。副作用は 15mL 群で 42.9% (6/14) に、20mL 群で 66.7% (4/6) にみられ、血圧低下、徐脈、嘔気、SpO₂ 低下などであった。SpO₂ 低下は高位の運動神経遮断に起因するものと考えられ、酸素吸入により回復した。SpO₂ 低下が発現した症例はいずれも血圧低下を併発していた。血圧低下、徐脈は自然経過またはエフェドリン、アトロピンあるいは輸液負荷により全て回復した。有用性において、「極めて有用」の割合は 15ml 群で 63.6% (7/11)、20ml 群で 50.0% (3/6) であった。本剤 7.5mg/mL 15mL、7.5mg/mL 20mL とともに十分な効果が得られたものの、交感神経遮断や運動神経遮断の広がりに伴う副作用が発現しやすい傾向を示していることから、高齢者に対して硬膜外麻酔を行う場合には、患者の全身状態や手術、疾患等を考慮し投与用量を調節する必要があるとされた。

3)10mg/ml 製剤での用量検討試験

海外での試験で 10mg/mL 製剤がより深い麻酔効果を有することが報告されたことから、本邦においても下肢整形、泌尿器科、婦人科手術予定患者を対象に、オープン法で 15mL あるいは 20mL 硬膜外投与した。その結果、「著効」の割合は 15mL 群が 70.0% (7/10)、20mL 群が 90.9% (10/11) であった。各群 1 例ずつ全身麻酔に移行した例があり、「無効」と判断された。副作用は 15mL 群で 30.0% (3/10) に、20mL 群で 27.3% (3/11) にみられ、内容は血圧低下、徐脈、嘔気、振戦などであり、全例対症療法により投与翌日には消失した。振戦を呈した 15mL 群の 1 例は「安全性に問題がある」と判定された。有用性は、「極めて有用」とされた割合は 15mL 群で 60.0% (6/10)、20mL 群で 90.9% (10/11) であった。

4)7.5mg/mL 製剤とブピバカイン 5mg/mL による二重盲検並行群間比較試験

第Ⅲ相比較試験は、海外で実施された試験の成績から、本剤とブピバカインの 5mg/mL 製剤 (20mL) は両者とも痛覚神経遮断の満足度及び筋弛緩の満足度からみて十分な麻酔が得られていないこと、また本邦の用量検討試験の結果、本剤 5mg/mL (15mL、20mL) は単独麻酔としては不十分であり、かつ運動神経に対する効果が弱いことから、硬膜外麻酔単独で手術施行が可能で、かつ Bromage Scale による運動神経遮断の調査が容易な下腹部または下肢手術患者を対象に、本剤 7.5mg/mL 製剤 20mL の痛覚神経遮断効果がブピバカイン 5mg/mL 製剤 20mL と同等 (非劣性) であることを検証する目的で二重盲検群間比較試験を実施した。

その結果、Th10 での痛覚神経遮断の発現頻度は、本剤群で 96.7% (59/61)、ブピバカイン群で 83.3% (50/60) であり、両群間に有意な差が認められた ($p=0.0160$)。主要評価項目である Th10 での作用持続時間は本剤群 251.1 ± 88.2 分 ($n=56$)、ブピバカイン群 212.6 ± 99.4 ($n=44$) であり、差の 90%信頼区間は 7.3~69.7 であり、同等性 (非劣性) が認められた。また参考として行った t 検定結果において、両群間の作用時間に有意差が認められた ($p=0.0431$)。また L1 及び S3 での作用持続時間は本剤群はブピバカイン群に比して同等以上であったが、有意差はみられなかった。Th10、L1 及び S3 での作用発現時間は両群で有意差は認められなかった。運動神経遮断作用は、Bromage Scale 2 に到達する頻度は本剤群で 83.6% (51/61)、ブピバカイン群で 61.7% (37/60) で有意差がみられ (Fisher の直接確率計算法: $p=0.0081$)、Bromage Scale 3 に到達する頻度は本剤群で 52.5% (32/61)、ブピバカイン群で 25.0% (15/60) であり、有意差がみられた (Fisher の直接確率計算法: $p=0.0027$)。運動神経遮断の作用持続時間はいずれの Bromage Scale でも本剤群がブピバカイン群に比して長い傾向にあり、Bromage Scale 1 での作用持続時間は、本剤群 ($n=56$) で 267.3 ± 104.6 分、ブピバカイン群 ($n=44$) で 214.4 ± 120.6 分と両群間に有意差が認められた (t 検定: $p=0.0209$)。痛覚神経遮断の満足度は「満足であった」以上の割合は、本剤群で 85.5% (53/62)、ブピバカイン群で 63.3% (38/60) であった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.0066$)。筋弛緩の満足度は「満足であった」以上は本剤群 82.3% (51/62)、ブピバカイン群 63.3% (38/60) であった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.0248$)。手術施行に対する評価は「著効」の割合は、本剤群で 83.9% (52/62)、ブピバカイン群で 63.3% (38/60) であった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.0133$)。副作用は、本剤群で 30.2% (19/63) に、ブピバカイン群で 22.2% (14/63) に認められた。

主な副作用は運動神経遮断が高位にまで及んだことによると考えられる呼吸困難及び SpO_2 低下 (本剤群 4 例、ブピバカイン群 1 例)、血圧低下 (本剤群 17 例、ブピバカイン群 11 例)、嘔気、嘔吐であった。その他神経障害は本剤群で異常感覚と直腸障害・歩行異常・排尿障害の 1 例、頭痛とホルネル症候群の 1 例、頸部攣縮の 1 例が、ブピバカイン群で下肢知覚異常の 1 例がみられた。因果関係が否定できない臨床検査値異常は、本剤群で GOT・GPT・LDH 上昇が 1 例、ブピバカイン群で総ビリルビン上昇が 1 例認められた。概括安全度は「安全である」の割合は本剤群が 88.9% (56/63)、ブピバカイン群が 95.2% (60/63) であった。「安全性に問題がある」と判定された症例は、本剤群で入院期間の延長を要した 1 例と、 SpO_2 低下、呼吸困難に対して酸素が投与された 4 例の計 5 例で、ブピバカイン群では SpO_2 低下に対して酸素が投与された 1 例であった。

5) 10mg/mL 製剤での一般臨床試験

10mg/mL 製剤での一般臨床試験は、硬膜外麻酔による下腹部又は下肢手術が予定されている入

院患者を対象に、本剤 10mg/mL 20mL を用いオープン法により行った。その結果 Th10 での痛覚遮断作用は 93.9% (31/33) にみられ、作用持続時間は 277.6 ± 111.3 分であった。頭側への広がりにおいて、Th4 以上の広がりが見られた症例の割合は 45.5% (15/33) であった。運動神経遮断作用は Bromage Scale 1、2、3 に到達した割合はそれぞれ 97.0% (32/33)、93.9% (31/33)、84.8% (28/33) に認められた。運動神経遮断持続時間はそれぞれ 323.8 ± 84.0 、 236.2 ± 113.4 、 182.7 ± 96.1 分であった。痛覚神経遮断の「満足であった」以上の満足度は 93.9% (31/33) であり、筋弛緩の「満足であった」以上の満足度は 93.9% (31/33) であり、「著効」と判定された手術施行に対する評価の割合は 90.9% (30/33) であった。「無効」とされた 3 例の内訳は麻酔効果不十分であったため脊椎麻酔又は全身麻酔が施行された 2 例及び手術が長時間に及ぶ可能性があったため全身麻酔へ移行した 1 例であった。

副作用は 44.1% (15/34) にみられ、そのうち心血管系では血圧低下が 14.7% (5/34)、徐脈 2 件、洞性不整脈 1 件、上室性期外収縮 1 件にみられた。血圧低下を発現した症例は塩酸エフェドリンや輸液負荷で対処が可能であり、徐脈を発現した症例に対しては硫酸アトロピンが投与され、速やかに回復した。洞性不整脈は対症療法を必要としない程度で、手術終了直後に消失した。神経系は昏迷、振戦、尿閉が各 1 例ずつみられたが、いずれも速やかに回復した。本剤との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は、GOT・GPT・ γ -GTP の上昇が 1 例にみられた。本試験により 10mg/mL 製剤は、開腹手術、人工股関節置換術、膝関節完全置換術、下肢関節形成術、さらに筋、腱を縫合する手術のように、より強い運動神経遮断を必要とする手術に有用であるとされた。

(4)伝達麻酔

1)用量検討試験

伝達麻酔は、投与量が最大である腕神経叢ブロックによる上肢手術患者を対象に試験を実施した。海外で行われた試験において、腕神経叢ブロックには 2.5mg/mL 製剤は効果が不十分であり、5mg/mL 製剤でも十分な効果が得られなかった患者があったことから、本邦においては濃度及び用量を検討するため 5mg/mL 製剤と 7.5mg/mL 製剤を用いて用量検討試験（オープン試験）が行われた。第Ⅰ期は 5mg/mL 20mL、第Ⅱ期は 5mg/mL 30mL、第Ⅲ期は 5mg/mL 40mL、第Ⅳ期は 7.5mg/mL 30mL、第Ⅴ期は 7.5mg/mL 40mL とし、第Ⅰ期から開始し、安全性が確認された後に次の期に進むこととした。

その結果、「著効」以上の有効の割合は 5mg/mL 20mL 群は 40% (4/10)、5mg/mL 30mL 群は 45.5% (5/11)、5mg/mL 40mL 群は 80% (8/10)、7.5mg/mL 30mL 群は 80% (8/10)、7.5mg/mL 40mL 群は 100% (9/9) であった。

安全性は 5mg/mL 製剤の各群では副作用は認められず、7.5mg/mL 30mL 群で 1 例にめまいが生じ、7.5mg/mL 40mL 群で 2 例に 6 件（口唇しびれ感・全身しびれ感・昏迷が 1 例、めまい・頭痛・耳鳴が 1 例）の副作用が見られ、自然経過あるいはジアゼパム投与により消失した。本剤との因果関係の否定できない臨床検査値異常は肝機能異常が見られたが、いずれも軽度の変動であった。概括安全度は 5mg/mL 20mL 群は 100% (11/11)、5mg/mL 30mL 群は 100% (12/12)、5mg/mL 40mL 群は 91.7% (11/12)、7.5mg/mL 30mL 群は 80% (8/10)、7.5mg/mL 40mL 群は 60% (6/10) であった。有用性で「極めて有用」と判定された割合は、5mg/mL 20mL 群で 40% (4/10)、5mg/mL 30mL

群で 45.5% (5/11)、5mg/mL 40mL 群は 70% (7/10)、7.5mg/mL 30mL 群は 70% (7/10)、7.5mg/mL 40mL 群は 66.7% (6/9) であった。以上の結果、総合臨床効果及び痛覚遮断の作用時間から、申請者は伝達麻酔に必要な濃度は 7.5mg/mL であり、最高投与量は 40mL と考えた。

2)7.5mg/mL 製剤での一般臨床試験

伝達麻酔の一般臨床試験は腕神経叢ブロックが予定されている入院患者を対象に、7.5mg/mL 製剤 40mL によるオープン試験が行われた。

その結果、有効性は「著効」と判定された割合は 85.3% (29/34) であった。安全性は副作用と判定されたものが 14.3% (35 例中 5 例、8 件) にみられ、その内訳はめまいが 2 例、言語障害、譫妄、頭痛及び嘔気が 1 例、全身痙攣が 1 例、血圧低下が 1 例であった。言語障害、譫妄、全身痙攣が生じた 3 例は血管内への誤注入によるものと考えられた。臨床検査値異常変動は血液検査異常が 1～2 例、LDH、トリグリセリド上昇が各 1 例、尿蛋白、尿糖が各 1 例であったが、本剤との因果関係については否定されている。概括安全度は「安全である」と判定された割合が 85.7% (30/35) であった。

(5)術後鎮痛

1)用量検討試験

術後鎮痛は海外で 1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL 製剤の比較試験で 2mg/mL が痛覚神経と運動神経に対する分離がもっとも大きいという成績から、本邦では 2mg/mL 製剤のみの濃度で試験が行われた。投与速度は海外での試験より一段下げた 4, 6, 8, 10, 12mg/h とし、第 I 期～第 V 期に分け投与した。なお本試験では 8mL/h と比較して 10mL/h の鎮痛効果はほぼ同じ程度で、血圧低下等の自他覚症状が比較的多かったことから、12mL/h の試験は行わなかった。

その結果、総合臨床評価で「著効」の割合はいずれも 40～50% で変わりなかったが、「有効」以上の割合は 4mL/h 群で 50.0% (5/10)、6mL/h 群で 80.0% (8/10)、8mL/h 群で 70.0% (7/10)、10mL/h 群で 87.5% (7/8) であった。副作用は 4mL/h 群で 45.5% (5/11)、6mL/h 群で 36.4% (4/11)、8mL/h 群で 66.7% (8/12)、10mL/h 群で 70.0% (7/10) であった。血圧低下はそれぞれの群で、36.4%、18.2%、41.7%、60.0% みられ、全例が副作用と判定された。発熱はそれぞれの群で 18.2%、27.3%、41.7%、50.0% みられた。神経系では 4mL/h 群と 6mL/h 群に 1 例ずつ下肢知覚異常がみられ、8mL/h の 1 例に運動障害、10mL/h の 1 例に昏迷が出現した。投与が中止となった症例は血圧低下のための 3 例 (4, 8, 10mL/h 群に各 1 例) と、昏迷 (10mL/h) の 1 例であった。因果関係の否定できない臨床検査値異常変動は 6mL/h 群の 1 例に総ビリルビンの上昇がみられたが、一過性であった。概括安全度は「安全である」と判定された割合は 4mL/h 群で 63.6% (7/11)、6mL/h 群で 54.5% (6/11)、8mL/h 群で 58.3% (7/12)、10mL/h 群で 30.0% (3/10) であった。有用性は「有用」以上と判定された割合は 4mL/h 群で 45.5% (5/11)、6mL/h 群で 80.0% (8/10)、8mL/h 群で 63.6% (7/11)、10mL/h 群で 50.0% (5/10) であった。

2)無作為化並行群間比較試験

無作為化並行群間比較試験 (オープン試験) は全身麻酔と硬膜外麻酔の併用により下腹部開腹手術が予定されている入院患者を対象に、本剤 2mg/mL 6mL/h の持続硬膜外投与における術後鎮

痛効果（ペンタゾシンの投与量）及び安全性を検討するために行われた。

その結果、0～21 時間後のペンタゾシンの総投与量は本剤投与群で $24.9 \pm 31.9\text{mg}$ ($n=35$) で、非投与群の $43.5 \pm 36.2\text{mg}$ ($n=30$) に比し、有意に少なかった (t 検定: $p=0.0309$)。鎮痛薬を投与した回数は本剤投与群で有意に少なく (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.0024$)、鎮痛薬を必要とするまでの時間は本剤投与群で有意に長かった (t 検定: $p=0.0001$)。術後の無痛域の範囲、VAS による術後鎮痛の程度、鎮痛の満足度は本剤投与群で有意に優れていた。運動神経遮断の程度は本剤投与群でいずれの観察時間でも有意に強かった。

本剤と関連あると判断された術後の副作用は、本剤持続投与群で 35.0% (14/40) にみられ、血圧低下は 30.0% (12/40) にみられた。その他徐脈、心室性不整脈、嘔気、嘔吐、下肢知覚異常、低体温、運動神経遮断による褥瘡が各 1 例ずつ認められた。本剤との因果関係があり、多分ありとされた臨床検査値異常はみられなかった。術後の概括安全度の「安全である」と判定された割合は 65.0% (26/40) で、「安全性に問題がある」と判断された割合は 12.5% (5/40) であり、その内訳は心室性不整脈の発現した 1 例と、血圧低下、嘔気・嘔吐および徐脈に対し対症療法を必要とした 4 例であった。

3)一般臨床試験

一般臨床試験は、全身麻酔と硬膜外麻酔の併用により下腹部開腹手術が予定されている入院患者を対象に、本剤 2mg/mL 4、6、10mL/h の持続硬膜外投与における術後鎮痛効果（ペンタゾシンの投与量）及び安全性の検討をオープン試験により行った。

その結果、投与開始後 0～21 時間のペンタゾシン総投与量は 4mL/h 群 ($n=16$) が $22.5 \pm 16.4\text{mg}$ 、6mL/h 群 ($n=23$) が $9.8 \pm 13.3\text{mg}$ 、10mL/h 群 ($n=19$) が $18.2 \pm 16.3\text{mg}$ であった。鎮痛薬を必要とするまでの時間は 4mL/h 群で約 10 時間、6mL/h 群で約 14.5 時間、10mL/h 群で約 12.5 時間であった。無痛域は投与量が多いほど広い無痛域が維持された。本剤との因果関係が「多分あり」および「可能性あり」とされた術後の副作用は 4mL/h 群で 40% (10/25)、6mL/h 群で 39.3% (11/28)、10mL/h 群で 40.9% (9/22) であり、血圧低下は 4mL/h 群で 16% (4/25)、6mL/h 群で 21.4% (6/28)、10mL/h 群で 27.3% (6/22) であった。その他嘔気、嘔吐、めまい、運動障害、排尿障害、発熱、戦慄、頻脈、硬結性紅斑などが認められた。臨床検査値異常は総ビリルビンの上昇が 3 例にみられ、他に血小板増多、好酸球増多、リンパ球減少などがみられた。術後の概括安全度は「ほぼ安全である」と判定された割合は 4mL/h 群で 80% (20/25)、6mL/h 群で 75% (21/28)、10mL/h 群で 68.2% (15/22) であった。「安全性に問題がある」とされた症例数はそれぞれ 5、7、7 例で、嘔気、嘔吐、血圧低下又は発熱に対して対症療法を必要とした症例であった。

<審査の概要>

(1)本剤の開発経緯とブピバカインと比較した安全性・特徴について

本剤の開発経緯として、ブピバカインには重篤な副作用が発現することがあり、これに対し本剤は中枢神経毒性と心毒性が低いと述べていることに対し、その記載の妥当性を尋ねた。申請者はブピバカインの米国添付文書につけられている Box warning は、産科麻酔領域において蘇生困難な心停止や死亡がほとんどブピバカイン 0.75% で生じていることから、産科麻酔には用いない

よう記載されているが、このBox warningは1983年に定められたもので、現在は手技、器具などが改善しており同様の問題は生じていないと述べた。1995年12月のFDA Advisory Committeeにおいて、ロピバカインは、臨床試験結果からは産科麻酔領域での蘇生困難な症例は認められていないことからBox warningは不要とされたこと、しかしロピバカインはブピバカインと同系統の薬剤であることからBox warningと同様の警告記載を行う必要があること、提出された試験は5mg/mL製剤では産科麻酔の安全性は確認できたが7.5mg/mL製剤は30例にすぎなかったことから、産科麻酔では7.5mg/mL製剤は推奨できないことが議論されたことを述べた。また産科麻酔での7.5mg/mL製剤の臨床試験が終わりFDAに申請中であることを述べた。

審査センターはブピバカインに比して本剤が中枢神経毒性、心毒性が低いという臨床試験があるか尋ねた。申請者は参考資料として提出した2つの臨床薬理試験を紹介し、静脈内投与による忍容性試験で、本剤投与可能量は $124\text{mg} \pm 38\text{mg}$ であり、ブピバカイン投与可能量 $99 \pm 30\text{mg}$ に比して有意に高かったこと、その際に観察された中枢神経症状は本剤群に比しブピバカイン群に有意に多かったこと、さらに心電図ではQRS幅の変化はブピバカイン群で大きかったと述べた(Anesth Analg 69:563-9, 1989)。もうひとつの参考資料では本剤投与量($115 \pm 29\text{mg}$)とブピバカイン投与量の間に有意差は認められていない(Br J Anaesth 78:507-14, 1997)。さらに審査センターでは本邦で実施された臨床試験の中にも中枢神経系の副作用がむしろブピバカインより多く認められていることから、中枢神経系への安全性について指摘した。申請者は、硬膜外麻酔の一般臨床試験で10mg/mL製剤投与群の34例中2例に、伝達麻酔の用量検討試験の7.5mg/mL製剤投与群20例中の3例に、7.5mg/mL製剤を用いた伝達麻酔の一般臨床試験で全35例中4例で中枢神経症状が認められたが、「安全でない」と判定されたのは痙攣が認められた1例だけであり、いずれの場合も対症療法により正常に回復したこと、痙攣をおこした1例は投与速度が 20mL/min と速度が10倍であったこともあり、このような副作用を防ぐために投与速度を遅くし、頻回に血液逆流のチェックをすることにより防げると主張した。

ブピバカインに比して脂質親和性が低く、またS体のみであるといった本剤の特徴を臨床適応上どのように使い分けることができるか尋ねた。申請者は硬膜外麻酔では本剤7.5mg/mL製剤はブピバカイン5mg/mLと比較し、運動神経、感覚神経遮断時間とも有意に長いか、長い傾向にあったことを述べた。本剤はブピバカインに比較して運動・感覚神経遮断作用の分離が優れているが、7.5mg/mLでは運動・感覚神経とも遮断作用が飽和していると述べた。伝達麻酔では本剤7.5mg/mL製剤群とブピバカイン5mg/mL製剤群を比較した試験で、痛覚神経遮断作用、運動神経遮断作用の持続時間に有意差はなかったが、痛覚遮断の満足度および筋弛緩の満足度で本剤群が有意に高かったと述べた。術後鎮痛作用は、本剤2mg/mL製剤群とブピバカイン2mg/mL製剤群を比較した試験で術後疼痛の程度は安静時、体動時ともブピバカインの方がやや優り、また運動神経遮断作用はロピバカインの方が弱かったが、鎮痛の満足度においては両群間に有意差はなかった。以上のことから、申請者は本剤がブピバカインに比して脂質親和性が低く、S体のみの局所麻酔薬であることにより、5mg/mL以上の濃度では運動神経、感覚神経ともに遮断してしまうが、2mg/mLの低濃度では痛覚遮断に比べて運動神経遮断作用が弱く、ブピバカインとの比較において特徴があることを述べた。

(2)安全性瀬踏み試験

硬膜外投与で実施された安全性瀬踏み試験 において、有効性・安全性は濃度でなく投与総量で規定されると考える妥当性、瀬踏み試験で硬膜外麻酔の最低量まで検討しなかった妥当性、伝達麻酔の最低用量が安全性瀬踏み試験の結果を踏まえて決定したようになっているが、投与方法が異なるにも関わらず比較する妥当性について尋ねた。申請者は、硬膜外麻酔においては極端に濃度が変わらない限り痛覚遮断域の広がり以外の作用発現時間、程度、作用持続時間という指標は投与総量に依存すると主張した。また安全性についても投与総量に依存するが、投与速度の要因も影響すると述べた。瀬踏み試験において硬膜外投与で用いられる用量まで検討しなかった理由については、瀬踏み試験は上腹部手術を受けた患者に手術終了直後、硬膜外に 15mg、30mg、50mg ボーラス投与したもので、手術ができるほどの量を投与すると急激な血圧低下を招く恐れがあり、手術可能な投与量を用いた臨床試験を実施しなかったと回答した。伝達麻酔の最低用量を安全性瀬踏み試験の結果をもって設定することができるかについては、腕神経叢ブロックで十分な神経遮断作用を発現させるのに必要な量は 40mL とされているが、倫理的観点から手術ができる最低用量 (5mg/mL、20mL) を選択し、段階的に濃度を増量したと回答した。

5mg/mL 10mL 投与群で体温が他の群に比し約 0.5 度上昇していることについて、その機序と本剤で悪性高熱が発生したことがないか尋ねた。申請者はセンターの指摘どおり、他の試験においても本剤投与群は他剤群に比し体温が上昇すること、またその程度は投与量に比例していることが認められると述べた。その機序は、局所麻酔薬による交感神経遮断により、2 つの相反する作用が生じる可能性があること、すなわち血管拡張作用は体温を奪う可能性があるが、一方、発汗の抑制作用は汗の蒸発による体温下降という生体の基本的な機能を抑制し、体温上昇に働くと述べた。本剤に起因する悪性高熱の報告はこれまでに国内外ともないと回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

(3)硬膜外麻酔

1)有効性について

審査センターは、硬膜外麻酔においてブピバカイン 5mg/mL 20mL が麻酔の満足度が完全でなく臨床的要望を満たしていないと主張するにも関わらず、比較試験 において、ロピバカイン 7.5mg/mL 20mL の優越性でなく同等性の検証を目的とした試験を計画した妥当性について尋ねた。申請者は長時間作用性局所麻酔薬において一番重要な特性値は痛みをどの程度抑えるかを示す痛覚神経遮断作用持続時間であると考え、痛覚神経遮断の作用持続時間で本剤 7.5mg/mL 20mL がブピバカイン 5mg/mL に劣らないことを示したことで本剤の臨床効果を十分評価できると判断したと述べた。一方ブピバカイン 5mg/mL 20mL は運動神経遮断作用が弱いという認識があり、腹部や股関節手術などの強い運動神経遮断作用が必要な手術に際しては他剤が用いられていること、ロピバカイン 5mg/mL の運動神経遮断作用はブピバカイン 5mg/mL に劣るが、ロピバカインの心毒性、中枢神経毒性はブピバカインより低いことから、より高濃度の製剤を投与しても安全性に問題はないと考えられたため、7.5mg/mL と 10mg/mL 製剤が検討されたと述べ、資料 の記載が適切にあらためられた。

審査センターはこの回答を了承した。

2)安全性について