

審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ポプスカイン 0.75 %注 75mg/10mL、同 0.75 %注 150mg/20mL、
同 0.25 %注 25mg/10mL、同 0.25%注バッグ 250mg/100mL、
同 0.75%注シリンジ 75mg/10mL、
同 0.25%注シリンジ 25mg/10mL
- [一 般 名] 塩酸レボブピバカイン
- [申 請 者] 丸石製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 2 月 8 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 1 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

本品目の原薬の原薬等登録原簿登録者及び製造所については、承認までに、
から へ変更される予定である。

審査報告書

平成 20 年 1 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ポプスカイン 0.75 % 注 75 mg/10 mL、同 0.75 % 注 150 mg/20 mL、同 0.25 % 注 25 mg/10 mL、同 0.25 % 注 バッグ 250 mg/100 mL、同 0.75 % 注 シリンジ 75 mg/10 mL、同 0.25 % 注 シリンジ 25 mg/10 mL

[一 般 名] 塩酸レボブピバカイン

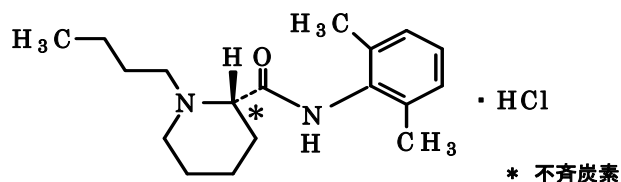
[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 2 月 8 日

[剤型・含量] 1 mL 中に塩酸レボブピバカインとして 8.45 mg 又は 2.82 mg（レボブピバカインとして 7.5 mg 又は 2.5 mg）を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]



分子式：C₁₈H₂₈N₂O・HCl

分子量：324.89

化学名：

（日 本 名）(2S)-1-ブチル-N-（2,6-ジメチルフェニル）ピペリジン-2-カルボキシアミド

（英 名）(2S)-1-Butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 20 年 1 月 10 日

[販 売 名] ポプスカイン 0.75 % 注 75 mg/10 mL、同 0.75 % 注 150 mg/20 mL、同 0.25 % 注 25 mg/10 mL、同 0.25 % 注 バッグ 250 mg/100 mL、同 0.75 % 注 シリンジ 75 mg/10 mL、同 0.25 % 注 シリンジ 25 mg/10 mL

[一 般 名] 塩酸レボブピバカイン

[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 2 月 8 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の硬膜外麻酔及び術後鎮痛に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。なお、小児、高齢者、妊産婦、腎/肝機能低下患者における安全性、中枢神経系及び心血管系の有害事象発現状況等については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ・ポプスカイン注 0.75 % 注 75 mg/10 mL、同 0.75 % 注 150 mg/20 mL、同 0.75 % 注 シリンジ 75 mg/10 mL:

硬膜外麻酔

・ポプスカイン注 0.25 % 注 25 mg/10 mL、同 0.25 % 注 バッグ 250 mg/100 mL、同 0.25 % 注 シリンジ 25 mg/10 mL:

術後鎮痛

[用法・用量] ・ポプスカイン注 0.75 % 注 75 mg/10 mL、同 0.75 % 注 150 mg/20 mL、同 0.75 % 注 シリンジ 75 mg/10 mL:

通常、成人に 1 回 20mL（レボブピバカインとして 150 mg）までを硬膜外腔に投与する。なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。

・ポプスカイン注 0.25 % 注 25 mg/10 mL、同 0.25 % 注 バッグ 250 mg/100 mL、同 0.25 % 注 シリンジ 25 mg/10 mL:

手術終了時に、通常、成人に 6mL/時（レボブピバカインとして 15 mg/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 4～8 mL/時の範囲で適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 19 年 11 月 26 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ポプスカイン注 0.75 %、同 0.25 % ポプスカイン注シリンジ 0.75 %、同 0.25 % (申請時)
[一 般 名]	塩酸レボブピバカイン
[申 請 者 名]	丸石製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 2 月 8 日
[剤型・含量]	1mL 中に塩酸レボブピバカインとして 8.45 mg 又は 2.82 mg (レボブピバカインとして 7.5 mg 又は 2.5 mg) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	ポプスカイン注 0.75 %、同注シリンジ 0.75 %: 硬膜外麻酔 ポプスカイン注 0.25 %、同注シリンジ 0.25 %: 術後鎮痛
[申請時用法・用量]	ポプスカイン注 0.75 %、同注シリンジ 0.75 %: 通常、成人に 1 回 20 mL (レボブピバカインとして 150 mg) までを硬膜外腔に投与する。なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。 ポプスカイン注 0.25 %、同注シリンジ 0.25 %: 手術終了時に、通常、成人に 6 mL/hr (レボブピバカインとして 15 mg/hr) 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 4~8 mL/hr の範囲で適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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

本剤の有効成分であるレボブピバカイン（本薬）は、ブピバカインの S(-)-異性体であり、英国 Chiroscience 社（現 UCB 社）が開発した長時間作用型の局所麻酔薬である。

ブピバカインは、長時間作用型局所麻酔薬であり、知覚神経と運動神経の分離遮断に優れることから、世界で広く使用されており、本邦では 1969 年より [] として承認されている。

しかしながら、ブピバカインには中枢神経系毒性、心筋への直接作用及び中枢神経系を介した心毒性などに関する懸念があり、このうち心毒性については他の局所麻酔薬より強く、痙攣が発現する投与量と心停止が発現する投与量の差が小さく、重篤な心室性不整脈が発現した場合には蘇生が困難と考えられており、血管内誤投与による心毒性の問題が報告されたことから、1984 年には米国で高用量製剤である 0.75 %ブピバカインの産科領域での使用が禁止され、血管内誤投与により心停止に至る可能性がある旨が注意喚起されている。なお、本邦で承認されている [] の最大用量は 0.5 %であり、0.5 %以下の用量については、国内外とも産科領域への使用は禁止されていない。

ブピバカインには本薬と R(+)-異性体（デクスブピバカイン）の光学異性体が存在するが、本薬はデクスブピバカインより心毒性が弱いことが報告され（Åberg G, *Acta Pharmacol Et Toxicol*, 31: 273-286, 1972、Luduenä FP et al, *Arch Int Pharmacodyn*, 200: 359-369, 1972）、これを踏まえて海外で本剤の開発が開始され、1998 年 12 月にスウェーデンでの承認以来、2006 年 12 月現在、米国、英国等 57 ヶ国で承認されている。

本邦においては 19 年 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の硬膜外麻酔及び術後鎮痛に対する有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

類薬として塩酸ブピバカイン 塩酸ロピバカイン リドカイン 等がある。

なお、申請時の販売名は、「ポプスカイン注 0.75 %、同注 0.25 %、同注シリンジ 0.75 %及び同注シリンジ 0.25 %」であったが、医療過誤の観点から全量表示するよう求めたところ、各製剤についてそれぞれ、ポプスカイン 0.75 %注 150 mg/20 mL、同 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.75 %注シリンジ 75 mg/10 mL 及び同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL と名称が変更され、ポプスカイン 0.75 %注 75 mg/10 mL 及び同 0.25 %注バッグ 250 mg/100 mL については平成 19 年 9 月 5 日に追加申請された。

2. 品質に関する資料

原薬である塩酸レボブピバカインは、Abbott Laboratories Ltd.（英国）により MF 登録番号 218MF10003 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

<提出された資料の概略>

（1）製剤

製剤は、原薬、等張化剤、pH 調整剤、溶剤から構成される注射剤であり、原薬（塩酸塩を除く）濃度 0.75 %及び 0.25 %の製剤が申請されている。容器及び施栓系としてポプスカイン 0.75 %注

（0.75 %注）ではポリエチレン製アンプル（容量 10 mL 及び 20 mL）、同 0.25 %注（0.25 %注）ではポリエチレン製バッグ（容量 100 mL）又はポリエチレン製アンプル（容量 10 mL）、同 0.75 %注シリンジ（0.75 %注シリンジ）及び同 0.25 %注シリンジ（0.25 %注シリンジ）ではポリプロピレン製プレフィルドシリンジ（いずれも容量 10 mL）が選択され、二次包装としてバッグはピロー包装、その他はブリスター包装されている。

製剤設計は、塩酸ブピバカインを主成分とする の処方をベースとして、海外における本薬の市販製剤である の基本処方と同様の処方である。添加剤はすべて日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。第 I 相臨床試験はガラスアンプル及びガラスバイアル、第 II 相臨床試験以降はガラスバイアル及びポリエチレン製バッグが使用されたが、最終製品はポリエチレン製のアンプル及びバッグ、ポリプロピレン製プレフィルドシリンジを容器及び施栓系としたため、製造工程の開発過程においては、 におけるポリエチレン容器への 及び の変動について検討が行われた。

製剤の製造は、原薬、主原料の が丸石製薬株式会社今津工場にて、これ以外の工程は 又は にて行われる。0.75 %注及び 0.25 %注の製造工程は、溶解工程、pH 調整・定容工程、ろ過・充てん工程、滅菌工程（0.25 %注バッグは

、その他は) 及び包装工程からなり、0.25 %注シリンジ及び 0.75 %注シリンジの製造工程は、溶解工程、pH 調整・定容工程、ろ過・充てん工程、包装工程、滅菌工程 () からなる。いずれも 工程及び 工程が重要工程とされている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観、浸透圧比）、確認試験（沈殿反応、紫外吸収 [UV] スペクトル）、pH、純度試験 ((R)-ブピバカイン [HPLC]、類縁物質 [HPLC])、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、採取容量試験、エンドトキシン、無菌試験及び定量法 (HPLC) が設定されている。類縁物質については、(R)-ブピバカイン %以下（申請時は %以下であったが、審査の過程で変更）、個々の類縁物質 %以下、類縁物質総量 %以下の規格が設定されている。

製剤の安定性については、実生産スケールで生産されたそれぞれの製剤を用いて以下の試験が実施された。全ての製剤について長期保存試験（25℃/40 %RH、暗所、0.75 %注、0.25 %注の 10 mL アンプルは 24 ヶ月まで実施、0.25 %注バッグ、0.25 %注シリンジ及び 0.75 %注シリンジは 36 ヶ月まで実施）、加速試験（40℃/25 %RH 以下/暗所、6 ヶ月）及び苛酷試験（光 [22～28℃、総照度 120 万 lx・hr 以上＋総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上]）が実施された。またこれに加えて、0.25 %注バッグについては中間的試験（30℃/65 %RH、暗所、12 ヶ月）、0.25 %注バッグ、0.75 %注シリンジ及び 0.25 %注シリンジについては苛酷試験（温湿度 [50℃/25 %RH、50℃/75 %RH 又は 5℃、暗所、3 ヶ月]）が実施された。それぞれの試験においては、性状（外観、浸透圧比）、確認試験（沈殿反応、UV スペクトル）、pH、純度試験 ((R)-ブピバカイン、類縁物質)、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量、エンドトキシン、無菌試験、定量法 (HPLC) 及び質量測定が試験項目とされた。なお包装形態については、長期保存試験、及び加速試験はブリスター包装 (0.25 %注バッグはピロー包装) /紙箱入り、苛酷試験 (温湿度) はブリスター包装 (0.25 %注バッグはピロー包装)、苛酷試験 (光) は、二次包装なしと対照品で実施された。

安定性試験の結果、いずれの製剤についてもポリエチレン製アンプル、ポリエチレン製バッグ及びポリプロピレン製プレフィルドシリンジが半透過性容器であるため、 減少が認められたが、 の低下は規格に適合していた。これ以外の測定項目については、ほとんど変化はなく、光による影響も見られなかった。これらの試験結果から、それぞれの長期保存試験の実施期間に基づき二次包装下、室温にて、0.75 %注、0.25 %注 (10 mL アンプル) の有効期間は 2 年間、0.25 %注バッグ、0.25 %注シリンジ及び 0.75 %注シリンジは 3 年間と設定された。なお、0.75 %注、0.25 %注 (10 mL アンプル) については長期保存試験を 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、 工程の前後で の変動が大きいことから、従前の 工程で 下に置かれることが原薬の安定性に影響を与えないか説明するとともに、 の変動の理由及び工程管理の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、 工程において原薬が安定であることを説明した上で、塩酸レボブピバカイン水溶液を に充てんし、 すると、 となり、 することが から、同様の理由により が変動すると考えられる旨を説明し、本剤についても

製造工程の開発過程において、[]及び[]により、レボブピバカイン[]及び[]の低下が確認されていることを説明した。また、本剤の[]工程における[]の管理値は、[]の製法における当該管理値[]を参考としながら範囲を狭め、バッグ製品及びシリンジ製品については、[]による[]の変動を踏まえて[]の上限付近に上限値を設定しており、適切に設定されている旨を説明した。

機構は、本剤の pH の規格値の下限值「[]」が、海外で市販されている[]の当該下限値よりも低いことから、その妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、実生産ロットの実測値に基づいて本剤の pH の規格値の下限値を設定したことを説明した上で、[]、本剤は添加剤として塩化ナトリウム、[]を含むことから、[]試験の結果から製剤の pH の規格値の範囲内での安定性を推定可能であり、[]試験において本薬は[]で安定であることも勘案すれば、当該規格下限値は妥当と考えることを説明した。

機構は、pH の規格値については、アンプル、バッグ、プレフィルドシリンジのそれぞれの製剤で個別に設定するよう求め、申請者はそれぞれ実測値に基づいて再設定した。

機構は、安定性試験において相対保持時間 RRT[]～[]の類縁物質が[]ロットに[]ロットの割合で検出され、[]が見受けられることから、その生成理由及び規格設定の要否について申請者に説明を求めた。

申請者は、RRT[]～[]の類縁物質が検出された製剤に使用した原薬は、他ロットに使用した原薬より類縁物質を多く含み、RRT[]を最も多く含有していたこと、RRT[]は[]で[] RRT[]へ徐々に[]と考えられ、安定性試験においても[]が認められていることを説明した。その上で、RRT[]の[]ため、当該類縁物質の個別規格を設定しなかったが、アンプル製剤の長期保存試験 24 ヶ月の測定が終了し、同試験 12 ヶ月での結果と比較して増加していないこと及び加速試験 6 ヶ月の結果においても[]%であることから、RRT[]から RRT[]～[]への反応は[]と考えられ、品質担保は可能と考えることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間の設定を妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 神経細胞外活動電位に対する作用

①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効力比較 (4.2.1.1-1)

雄性ラットの左右第四～六腰神経前根及び後根を摘出し、一端を電気刺激（刺激電流：閾値の 1.2 ～1.5 倍、刺激幅：50 μ 秒、刺激頻度：1 Hz）し、本薬、ブピバカイン、(R)-ブピバカイン（R 体）及びロピバカイン 50 μ M を含む Krebs 液に標本を暴露させ、適用前後の平均活動電位振幅（mV）から活動電位抑制率（%）を算出したところ、前根における活動電位抑制率（平均値 $\pm$ 標準誤差）は本薬 61.92 ± 5.37 %であり、ブピバカイン、R 体及びロピバカインでは、それぞれ 68.07 ± 4.40 %、

72.16 ± 4.02 %及び 20.46 ± 5.78 %であり、本薬の抑制率を 1 とした際の効力比は、ブピバカイン、R 体及びロピバカインで、それぞれ、1.10、1.17 及び 0.33 であった。後根における活動電位抑制率（平均値 ± 標準誤差）は、本薬 52.58 ± 7.38 %であり、ブピバカイン、R 体及びロピバカインでは、それぞれ 56.67 ± 3.14 %、60.96 ± 5.32 %及び 14.57 ± 6.70 %であり、本薬の抑制率を 1 とした際の効力比は、ブピバカイン、R 体及びロピバカインで、それぞれ、1.08、1.16 及び 0.28 であった。

②カエル坐骨神経ナトリウムチャネルに対する遮断作用（参考資料 4.3-1）

カエル坐骨神経を摘出し、電気刺激時の活動電位に対する本薬及び R 体の作用を検討したところ、本薬及び R 体ともに活動電位振幅を減少させ、その EC₅₀ は本薬 220 µM、R 体 135 µM であった。また、veratridine（ナトリウムチャネル・アクチベーター）による膜の自発的脱分極に対する競合的阻害の解離定数（K_c）は、本薬 32.4 µM、R 体 10.6 µM であり、本薬は R 体と比較して有意に高かった。

③ラット後根神経節細胞活動電位に対する遮断作用（参考資料 4.3-2）

雄性ラットの腰椎 L4-6 後根神経節（DRGs）を摘出して神経根細胞外活動電位を測定したところ、本薬（50 µM）を作用させた場合の Aβ 線維（触覚・圧覚を伝える有髄線維）に対する抑制率は 17.38 %であり、ブピバカイン（65.99 %）、R 体（70.46 %）及びロピバカイン（35.53 %）と比較して最も弱かったが、Aδ 線維（早い痛みを伝える有髄線維）及び C 線維（遅い痛みを伝える無髄線維）に対する抑制率はそれぞれ 82.62 及び 90.73 %で最も強い抑制効果を示した（ブピバカイン：70.99 及び 72.09 %、R 体：67.09 及び 72.83 %、ロピバカイン：70.91 及び 77.91 %）。また、本薬の各種神経線維に対する抑制効果の比はそれぞれ、Aδ/Aβ が 4.75 及び C/Aβ が 5.22 であった。

2）ラットへの硬膜外投与による硬膜外麻酔作用（4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、参考資料 4.3-3）

雄性ラットに本薬、ブピバカイン又はロピバカイン（0.25、0.5、0.75 及び 1.0 %又は 0.25、0.5 及び 1.0 %液 0.1 mL）を硬膜外腔に投与し痛覚神経遮断作用（tail-flick 反応潜時）及び運動神経遮断作用（動物が滑らかな床面を、後脚を使用して移動できないことと定義した）を評価したところ、本薬による痛覚神経遮断作用の AUC 及び %MPE50T（%MPE（percent of maximum possible effect）が 50 %に低下するまでの時間）は濃度依存的に増加し、同濃度のブピバカインと比べ有意な差は認められず、本薬のブピバカインに対する効力比は、AUC が 1.04、%MPE50T が 1.08 であった。また、同濃度のロピバカインと比較して、本薬 1.0 %で AUC が、0.5 及び 1.0 %で %MPE50T が有意に高値であり、本薬のロピバカインに対する効力比は、AUC が 2.20、%MPE50T が 2.09 であった。運動神経遮断作用の持続時間は、本薬で濃度依存的に増加し、運動神経遮断作用の持続時間は本薬 0.25 %では同濃度のブピバカインと比べ有意に短く、本薬のブピバカインに対する効力比は 0.78 であり、また、本薬 1.0 %では同濃度のロピバカインと比較して有意に長く、本薬のロピバカインに対する効力比は 1.54 であった。

以上より申請者は、ラット硬膜外投与による痛覚神経遮断作用は、ブピバカインとほぼ同様、ロピバカインの約 2 倍の効力であり、運動神経遮断作用は、ブピバカインよりやや弱く、ロピバカインの約 1.5 倍であることが示唆されたことを説明した。

3）ラットへの脊髄くも膜下投与による脊椎麻酔作用（4.2.1.1-2、4.2.1.1-4、参考資料 4.3-3）

雄性ラットに本薬、ブピバカイン又はロピバカイン（0.5、0.75 及び 1.0 %又は 0.25、0.5 及び 1.0 %

液 30 μ L) を脊髄くも膜下投与し、痛覚神経遮断作用及び運動神経遮断作用を評価したところ、本薬による痛覚神経遮断作用の AUC 及び%MPE50T は濃度依存的に増加し、AUC 及び%MPE50T は同濃度のブピバカインと比べ有意な差は認められず、本薬のブピバカインに対する効力比は、AUC が 0.88、%MPE50T が 0.84 であった。また、ロピバカインとの比較においては、本薬 1.0 %で有意に高値を示し、本薬のロピバカインに対する効力比は、AUC が 1.35、%MPE50T が 1.39 であった。運動神経遮断作用の持続時間において、本薬では濃度依存的に増加する傾向を示し、同濃度のブピバカインと比べ有意な差は認められず、本薬のブピバカインに対する効力比は、0.94 であった。また、同濃度のロピバカインと比べ有意な差はみられず、本薬のロピバカインに対する効力比は 0.89 であった。

以上より申請者は、ラット脊髄くも膜下投与による痛覚神経遮断作用は、ブピバカインよりやや弱く、ロピバカインの約 1.4 倍であり、運動神経遮断作用は、ブピバカイン及びロピバカインとほぼ同等の効力であることが示唆されたことを説明した。

4) ラット坐骨神経周囲への投与による伝達麻酔作用

①ラット坐骨神経周囲への投与による伝達麻酔作用におけるブピバカイン及びロピバカインとの比較 (4.2.1.1-5)

雄性ラットに本薬、ブピバカイン又はロピバカイン (0.25、0.5 及び 1.0 %液 0.1mL) を坐骨神経周囲に投与し、痛覚神経遮断作用 (動物の両側の後脚中指をピンセットで挟み、それに対する忌避反応 (nociceptive response: 侵害反応) を指標とし、忌避反応の消失を痛覚神経遮断と定義) 及び運動神経遮断作用 (positional placing response のスコア付け (1: 指を開いた状態で足を元の位置に戻す、2: 指が閉じた状態のまま、足を元の位置に戻す、3: スコア 2 及び 4 の中間の状態、4: 足が反転したままで元の位置に戻らない) によりスコア 2 以上を運動神経遮断と定義) を評価したとき、本薬による痛覚神経遮断作用の持続時間は濃度依存的に延長し、持続時間は本薬 1.0 %においてブピバカイン及びロピバカインの同濃度と比べ有意に長かったが、発現時間に差は認められなかった。運動神経遮断作用については、本薬は持続時間及び AUC を投与濃度依存的に増加し、本薬 0.25 %でロピバカイン、本薬 1.0 %でブピバカイン及びロピバカインと比べ有意に高値であった。また、運動神経遮断作用の発現時間は本薬 1.0 %で同濃度のブピバカインと比べ有意に遅かった。

②ラット坐骨神経周囲への投与による伝達麻酔作用におけるブピバカイン及び R 体との薬効比較 (参考資料 4.3-4)

雄性ラットの坐骨神経周囲に本薬、ブピバカイン及び R 体 (0.125、0.25 及び 1.0 %液 0.1 mL) を投与し、伝達麻酔作用を比較検討したとき、各薬剤とも 0.125 %から伝達麻酔作用を示し、0.25 %ではほぼ最大となり、1.0 %でも 0.25 %とほぼ同等の効果を示した。0.125 %では運動神経遮断作用は同等であったが、痛覚神経遮断作用はブピバカイン<本薬<R 体であった。0.25 %及び 1.0 %では、各薬剤の伝達麻酔作用は同等であった。

5) モルモット及びラット皮内投与による浸潤麻酔作用

①モルモット皮内投与による浸潤麻酔作用におけるブピバカイン及びロピバカインとの比較 (4.2.1.1-6)

雄性モルモットに本薬、ブピバカイン又はロピバカイン (0.25、0.5 及び 1.0 %液 0.1 mL) を背部

皮内投与し、浸潤麻酔作用（皮内投与部位を 27 ゲージの針で 3～5 秒間隔で 6 回刺激し、2 回以上皮膚収縮反応が生じなかった場合を、浸潤麻酔作用陽性と定義）を検討したところ、本薬、ブピバカイン及びロピバカインの浸潤麻酔作用（AUC 及び持続時間）は、用量に依存して増強した。麻酔作用の AUC において、本薬の効力はブピバカインの 1.01 倍で、ロピバカインの 1.02 倍であった。また、麻酔作用の持続時間では、本薬の効力はブピバカインの 0.90 倍であり、ロピバカインの 0.87 倍であった。

②ラット皮内投与による浸潤麻酔作用におけるブピバカイン及び R 体との薬効比較（参考資料 4.3-4）

雄性ラットに本薬、ブピバカイン及び R 体（0.0375、0.075 及び 0.15 %0.6 mL）を背部皮内投与し、浸潤麻酔作用を比較検討したとき、各薬剤とも 0.0375 %で浸潤麻酔作用を示し、用量依存性を示した。0.0375 %での浸潤麻酔作用は、本薬<R 体=ブピバカインであったが、0.075 %では、各薬剤いずれも同等の浸潤麻酔作用を示し、投与後 2 時間で元に戻った。0.15 %では、本薬及び R 体とも完全な遮断作用を示し、本薬による浸潤麻酔作用の持続時間は R 体と同様で、投与後約 2 時間で回復した。

6）モルモットへの局所（角膜）投与による表面麻酔作用（4.2.1.1-7）

雄性モルモットに本薬、ブピバカイン及びロピバカイン（0.25、0.5 及び 1.0 %液 5 μ L）を左側の角膜に点眼投与し、表面麻酔作用（薬剤を点眼投与した後、マンドリン線を用いて左側の角膜を 6 回刺激し、刺激に対するまばたき反射の有無を確認した。6 回の刺激で、まばたき反射が 2 回以上みられなかった場合を表面麻酔作用陽性と定義）を検討したとき、本薬 0.25 %では明確な麻酔作用はみられなかったが、本薬 0.5 及び 1.0 %の投与により、投与直後よりまばたき反射の抑制が認められ、持続時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）はそれぞれ 16.2 ± 10.7 及び 17.0 ± 9.7 分であった。AUC について、本薬の効力比はブピバカインの 1.19、ロピバカインの 1.56 であった。また、麻酔作用の持続時間では本薬の効力比はブピバカインの 1.19、ロピバカインの 1.42 であった。

7）代謝物のラット坐骨神経周囲への投与による伝達麻酔作用（4.2.1.1-8）

雄性ラットに本薬の各代謝物（0.25、0.5 及び 1.0 %液 0.1 mL）を坐骨神経周囲に投与し、痛覚及び運動神経遮断作用を測定したとき、3-ヒドロキシ体はほぼ用量と相関して痛覚神経遮断作用の持続時間が延長し、4-ヒドロキシ体では 1.0 %のみ痛覚神経遮断作用が認められ、デスブチル体には痛覚神経遮断作用はみられなかった。1.0 % 3-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体による痛覚神経遮断作用の持続時間は、同濃度の本薬と比べ有意に短かった（本薬 58.4 分、3-ヒドロキシ体 18.5 分、4-ヒドロキシ体 0.8 分）。痛覚神経遮断作用の発現時間には有意な差はみられなかった。運動神経遮断作用については、3-ヒドロキシ体は用量と相関して AUC 上昇及び持続時間延長が認められ、4-ヒドロキシ体では 1.0 %にのみ運動神経遮断作用が認められたが、デスブチル体には運動神経遮断作用は認められなかった。運動神経遮断作用の AUC 及び持続時間は、1.0 % 3-ヒドロキシ体で 52.1 及び 20.0 分、4-ヒドロキシ体で 1.9 及び 1.9 分であり、1.0 %本薬（172.0 及び 72.1 分）と比べ 3-ヒドロキシ体では両者とも約 1/3、また 4-ヒドロキシ体では約 1/90 及び 1/38 であり、有意に低かった。

8）代謝物のモルモット皮内投与による浸潤麻酔作用（4.2.1.1-9）

雄性モルモットに本薬の各代謝物（0.25、0.5 及び 1.0 %液 0.1 mL）を皮内投与して浸潤麻酔作用を検討したとき、3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体及びデスブチル体は、ほぼ用量に応じた浸潤麻酔作用を示した。各代謝物 1.0 %の AUC 及び持続時間は 3-ヒドロキシ体で 219.0 及び 42.0 分、4-ヒドロキシ体で 124.0 及び 25.0 分、デスブチル体で 84.0 及び 15.0 分であり、本薬 1.0 %（1038 及び 180 分）と比べ、それぞれ 3-ヒドロキシ体では約 1/5 及び 1/4、4-ヒドロキシ体では約 1/8 及び 1/7、デスブチル体では両者とも約 1/12 であり、4-ヒドロキシ体及びデスブチル体での値は本薬よりも有意に低値であった。

（2）副次的薬理試験

1）モルモット単離心筋細胞 Ca^{2+} 電流に対する作用（4.2.1.2-1）

雄性モルモットの心室筋細胞を単離し、パッチクランプ法を用いて、本薬、ブピバカイン及びロピバカイン（0.03～1 mM）の Ca^{2+} 電流に対する抑制作用について比較検討したとき、いずれの薬物も濃度依存的に Ca^{2+} 電流を抑制した。すべての濃度において、本薬とブピバカインによる抑制作用は同程度であったが、ロピバカインによる抑制作用は有意に弱く、本薬の IC_{50} 値を 1 としたときの各薬物間の効力比は、ブピバカインで 0.80、ロピバカインで 0.57 であった。

2）モルモット単離心筋細胞 Na^{+} 電流に対する作用（4.2.1.2-2）

雄性モルモットの心室筋細胞を単離し、パッチクランプ法を用いて、本薬、ブピバカイン及びロピバカイン（3～300 μM ）の Na^{+} 電流に対する抑制作用について比較検討したとき、いずれの薬物も濃度依存的に Na^{+} 電流を抑制した。ブピバカインによる抑制作用は、全ての濃度で本薬よりもやや強く、30 μM での作用は本薬よりも有意に強かった。また、ロピバカインでは 10 μM 以上の濃度で抑制作用は本薬よりも有意に弱かった。本薬の IC_{50} 値を 1 としたときの各薬物間の効力比は、ブピバカインで 1.32、ロピバカインで 0.63 であった。

3）モルモットランゲンドルフ灌流心臓標本に対する作用（4.2.1.2-3）

モルモットランゲンドルフ灌流心臓標本に本薬、ブピバカイン及びロピバカイン（本薬及びブピバカイン: 0.3～10 μM 、ロピバカイン 1～30 μM ）を処置し、心拍数、左心室内圧、最大左心室内圧一次微分値（ $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ ）、冠流量、PR(PQ)間隔、QRS 時間及び房室ブロック発生度数について検討された。

心拍数は、いずれの薬剤でも処置により用量依存的に減少した。投与前値に対して本薬及びブピバカインでは 3 μM から有意な減少、ロピバカインでは 10 μM 以上で有意な減少が認められ、本薬は 1 及び 3 μM でロピバカインよりも有意に強い心拍数抑制作用を示した。

左心室内圧は、いずれの薬剤でも処置により用量依存的に減少した。投与前値に対して本薬、ブピバカイン及びロピバカインは 3 μM 以上で有意な減少を示したが、群間に有意差は認められなかった。

最大左心室内圧一次微分値（ $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ ）は、いずれの薬剤でも処置により、用量依存的に減少した。投与前値に対して本薬及びブピバカインは 1 μM 以上、ロピバカインは 3 μM 以上で、有意な減少作用を示し、本薬は 10 μM でロピバカインと比較して有意に強い減少作用を示した。

冠流量は、いずれの薬剤でも処置により用量依存的に減少した。投与前値に対して本薬は 1 μM

以上で、ブピバカインでは 0.3 μM 以上で、ロピバカインでは 1 μM 以上で有意な減少作用を示したが、群間に有意な差は認められなかった。

PR(PQ)間隔は、いずれの薬剤でも処置により用量依存的に延長した。投与前値に対して本薬は 10 μM 、ブピバカインは 3 μM 以上、ロピバカインでは 10 μM 以上で有意な延長作用を示したが、群間に有意な差は認められなかった。

QRS 時間は、いずれの薬剤でも処置により用量依存的に延長した。投与前値に対して本薬及びブピバカインでは 10 μM で、ロピバカインでは 30 μM で有意な延長作用を示したが、群間に有意な差は認められなかった。

房室ブロック発生度数は、10 μM で比較した場合、本薬はブピバカインよりも低頻度であるが、ロピバカインよりも高頻度であった。危険性の高い房室ブロックである、2 度房室ブロック (Mobitz 型) 及び 3 度房室ブロックはブピバカインのみで認められた。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3 及び 4.2.3.1-4)

本薬の安全性薬理試験 (一部、非 GLP の一般薬理試験として実施) をウサギプルキンエ線維、マウス、ラット、モルモット及びカニクイザルを用いて検討した。本薬の臨床適用経路は、硬膜外投与であるが、動物実験では手技的に煩雑なこと、海外での臨床使用例から投与中の事故による血流中への混入に起因する影響が懸念されていることから、安全性薬理試験は、投与経路として皮下及び静脈内投与により実施された。

心筋活動電位に対する作用について、ウサギプルキンエ線維活動電位に対する本薬の影響を検討したとき、30 μM 以上でいずれも脱分極過程及び再分極過程に影響が認められ、本薬 30 μM で 50 % 活動電位持続時間 (APD₅₀) の短縮、100 μM で 90 % 活動電位持続時間 (APD₉₀) の延長傾向、最大立ち上がり速度及び活動電位振幅の減少が認められた。

一般症状について、マウスでは本薬 (0.1、1 及び 10 mg/kg) の皮下投与により、特に影響は認められなかった。ラットでは、本薬 (0.3、1 及び 3 mg/kg) は 3 mg/kg の静脈内投与で攣縮、驚愕反応、警戒性及び反応性亢進、自発運動量の低下、異常体位 (腹位及び横位)、よろめき歩行、散瞳、流涎等が認められ、サルにおいても本薬 (0.3、1 及び 3 mg/kg) は 3 mg/kg の静脈内投与により、間代性痙攣、散瞳、口腔粘膜及び皮膚の蒼白化、異常な啼き声及び流涎、接触に対する反応性消失、散瞳、うずくまりが認められた。

中枢神経系に対する影響について、マウスでは本薬 (0.1、1 及び 10 mg/kg) の皮下投与により、10 mg/kg で電撃痙攣及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対して抗痙攣作用を示した。しかしながら、ラットでは本薬 (0.1、1 及び 10 mg/kg) の皮下投与により体温に影響を及ぼさず、サルでは本薬 (0.3、1 及び 3 mg/kg) の静脈内投与においても体温及び自発運動量に影響を及ぼさなかった。

呼吸器系及び循環器系に対する影響について、麻酔下カニクイザルにおいて本薬 (0.1、1、3 及び 10 mg/kg) の静脈内投与により、1 mg/kg 以上で呼吸数の増加、大腿動脈血流量及び心拍数の低下、PR 間隔、QRS 時間及び QT 間隔の有意な延長 (1 mg/kg のみ、3 mg/kg では延長傾向) が認められ、10 mg/kg (1/1 例) では、投与直後に呼吸及び心拍が停止し死亡した。また、テレメトリー法を用いた覚醒カニクイザルにおいて、本薬 (0.3、1 及び 3 mg/kg) の静脈内投与で、3 mg/kg で一過性の血圧上昇、呼吸数増加及び心拍数増加が認められた。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響について、モルモット摘出回腸自動運動に対し、本薬 (10⁻⁷

～ 10^{-5} g/mL) は 10^{-6} g/mL 以上で筋緊張の低下、 10^{-5} g/mL で自動運動の抑制が認められた。アセチルコリン (ACh) 収縮に対して、本薬 10^{-5} g/mL では 3×10^{-6} M 以上の ACh 収縮を軽度抑制し、 10^{-5} M の ACh 収縮を有意に抑制した。また、本薬 10^{-5} g/mL は $10^{-6} \sim 10^{-4}$ M のヒスタミン収縮を有意に抑制したが、バリウム収縮に対して 10^{-5} g/mL まで作用を示さなかった。

消化器系及び泌尿器系に及ぼす影響について、マウスの小腸炭末輸送能に対して本薬 (0.1、1 及び 10 mg/kg) の皮下投与で影響は認められず、ラットの尿量及び尿中電解質濃度に対して、10 mg/kg で尿中 Cl⁻濃度の有意な増加を示し、尿量、尿中 Na⁺及び K⁺排泄量の増加傾向が認められた。

以上より申請者は、本薬は一般症状、中枢神経系、呼吸器系、循環器系、自律神経系及び泌尿器系に作用を及ぼすが、これらの作用は薬効発現用量と比較して著しく血中濃度が上昇したときに認められることが示唆されたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 循環器系に対する影響について

機構は、臨床において本薬を静脈内に誤投与した際の心毒性について、類薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌで局所麻酔薬による心毒性は中枢神経系に対する作用発現の 3.5～6.7 倍高用量 (非可逆的心血管虚脱誘発用量 (LD₁₀₀) / 静脈内投与された局所麻酔薬の痙攣誘発用量 (CD₁₀₀) : リドカイン 3.5、エチドカイン 5.0、ブピバカイン 4.1、テトラカイン 6.7) で発現していること (Liu P et al, *Anesth Analg*, 61: 317-322, 1982、Liu P et al, *Reg Anesth*, 7: 14-19, 1982、Liu PL et al, *Anesth Analg*, 62: 375-379, 1983)、本薬、ブピバカイン及びロピバカインが臨床的に意義のある中枢神経症状を生じたときの血漿中平均 C_{max} は、本剤で 2.62 µg/mL、ブピバカインで約 2.25 µg/mL (参考資料 5.4-2)、ロピバカインの平均血漿中薬物濃度は動脈血で 4.0 µg/mL、静脈血で 2.2 µg/mL (アナペイン承認申請資料) であること、これらを踏まえ心毒性発現濃度は、中枢神経系症状発現濃度の 4 倍で生じると仮定し、血漿タンパク結合率から遊離薬物濃度を算定すると、本薬 2.67 µg/mL¹⁾、ブピバカイン 3.60 µg/mL²⁾及びロピバカイン 3.52 µg/mL³⁾となり、ランゲンドルフ灌流心標本で得られた成績のうち、2 度房室ブロック以上の房室ブロックを発現する濃度 (本薬で 10 µM [約 3.25 µg/mL]、ブピバカインで 10 µM [約 3.25 µg/mL]、ロピバカインで 30 µM [約 9.87 µg/mL]) と比較すると、本薬及びブピバカインによる心毒性症状発現濃度は、中枢神経系症状を生じる血中濃度の約 4 倍以上であり、本薬の心毒性はブピバカインとほぼ同等で、ロピバカインよりもやや強いと考えられることを説明した。その上で申請者は、房室ブロックの種別から本薬及びロピバカインでは 2 度房室ブロック (Mobitz 型) 及び 3 度房室ブロックの重篤な不整脈は生じておらず (4.2.1.2-3)、本薬の心毒性はブピバカインよりも弱いと考えていることを説明した。

機構は、本薬による心毒性は類薬と同様に中枢神経症状を生じる血漿中濃度よりも高濃度で発現すると考えられること、本薬を静脈内に誤投与した際に重篤な心毒性が生じる可能性は、非臨床試

1) 本薬の血漿中タンパク結合率は 0.745 (M4.2.2.3-1) であることから、 $2.62 \mu\text{g/mL} \times 4 \times (1-0.745) = 2.67 \mu\text{g/mL}$ 。

2) ブピバカインの承認申請資料より、血漿中タンパク結合率を約 0.6 とし、 $2.25 \mu\text{g/mL} \times 4 \times (1-0.6) = 3.60 \mu\text{g/mL}$ 。

3) ロピバカインの承認申請資料中のグラフより、血漿中タンパク結合率を約 0.6 とし、 $2.2 \mu\text{g/mL} \times 4 \times (1-0.6) = 3.52 \mu\text{g/mL}$ 。

験成績ではブピバカインよりも低い可能性があることについては理解するが、詳細については臨床試験成績等を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。本薬の生体試料中濃度は、紫外吸光検出器付高速液体クロマトグラフィー (HPLC-UV) 法 (ラット坐骨神経、定量下限: 0.005 mg/g) 又はタンデム型質量分析計付液体クロマトグラフィー (LC/MS/MS) 法 (血漿、定量下限: 5 ng/mL) により、バリデートされた方法で測定された。 ^{14}C 標識体 (本薬) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター (定量下限: バックグラウンド値の 2 倍) により測定され、一部の試験 (4.2.2.4-1、4.2.2.4-2 及び 4.2.2.4-3) においてはラジオクロマト検出器付高速液体クロマトグラフィー (RI-HPLC) (定量下限: バックグラウンド値の 2 倍) によって測定された。本薬の臨床投与経路は硬膜外であるが、ラットの硬膜外麻酔は技術的に困難なことから、皮下投与を選択している。イヌにおいては硬膜外投与を実施しているが、皮下投与による種差の検討も実施した。さらに、静脈内投与及び脊髄くも膜下投与についても実施し、投与経路による体内動態の差を検討している。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1、3又は10 mg/kgを単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与1時間後に最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) (それぞれ 0.16 ± 0.03 、 0.32 ± 0.06 又は $2.05 \pm 0.77 \mu\text{g eq./mL}$) に達した後、2相性に消失した。それぞれの相における半減期 ($t_{1/2}$) は、 α 相 ($T_{\max}$ ～投与4又は8時間後) が2.55～3.59時間、 β 相 (投与24～168時間後) が45.9～47.2時間であり、0～無限大時間における血漿中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は、それぞれ 3.12 ± 0.03 、 7.64 ± 0.46 又は $28.7 \pm 2.6 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。1 mg/kg投与時の放射能の吸収率は、静脈内投与時 (4.2.2.1-2) の $\text{AUC}_{0-\infty}$ と比較したとき、99.4%であった (4.2.2.1-1)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) を 1 mg/kg を単回硬膜外投与したとき、血漿中放射能濃度は投与0.58時間後に $C_{\max}$ ($0.57 \pm 0.09 \mu\text{g eq./mL}$) に達した後、2相性に消失した。それぞれの相における $t_{1/2}$ は、 α 相 ($T_{\max}$ ～投与8時間後) が6.28時間、 β 相 (投与24～168時間後) が97.1時間であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、 $23.9 \pm 7.1 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった (4.2.2.2-3)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.125、0.25 又は 0.5 % を 6 mL/時で 2 時間持続硬膜外投与したとき、血漿中放射能濃度は持続投与開始 2.06～2.19 時間後に $C_{\max}$ (0.87 ± 0.21 、 1.39 ± 0.24 又は $2.10 \pm 0.34 \mu\text{g eq./mL}$) に達した後、2相性に消失した。 $t_{1/2}$ はそれぞれ、 α 相 ($T_{\max}$ ～持続投与開始 10 又は 26 時間後) が 10.9～12.6 時間、 β 相 (持続投与開始 50 又は 74～170 時間後) が 153～174 時間であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、 51.5 ± 11.5 、 76.2 ± 23.7 又は $113 \pm 20 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ で非線形性が認められたが、 β 相の消失半減期に用量間で有意差は認められなかったことから、硬膜外から循環血への吸収過程に飽和が生じたものと考えられている (4.2.2.2-6)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は約 20 分の $t_{1/2}$ で急速に減少し、投与 4～6 時間後にわずかに上昇したが、この上昇は腸肝循環に起因する

ものと考えられている。その後、放射能は約 20 時間の $t_{1/2}$ で減少し、 $AUC_{0-\infty}$ は、 $3.14 \pm 0.24 \mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であった (4.2.2.1-2)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 及び 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 0.42~0.83 時間後に $C_{\max}$ (0.67 ± 0.18 又は $1.29 \pm 0.46 \mu\text{g eq/mL}$) に達した後、1 mg/kg では 3 相性 ($t_{1/2}$ は、 α 相 ($T_{\max}$ ~投与 4 時間後) 2.28 時間、 β 相 (投与 4~48 時間後) 26.1 時間、 γ 相 (投与 48~168 時間後) 136 時間)、3 mg/kg では 2 相性 ($t_{1/2}$ は、 α 相 ($T_{\max}$ ~投与 8 時間後) 4.00 時間、 γ 相 (投与 48~168 時間後) 134 時間) に消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 19.6 ± 4.5 又は $61.1 \pm 12.0 \mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であった。3 mg/kg 投与時には、投与後 24 時間で血漿中放射能濃度がわずかに上昇したが、これは腸肝循環によるものと考えられている (4.2.2.2-4)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回脊髄くも膜下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 0.33 時間後に $C_{\max}$ ($0.83 \pm 0.06 \mu\text{g eq/mL}$) に達した後、3 相性に消失した。 $t_{1/2}$ はそれぞれ α 相 ($T_{\max}$ ~投与 4 時間後) が 2.39 時間、 β 相 (投与 4~24 時間後) 11.1 時間、 γ 相 (投与 24~168 時間後) が 99.9 時間であり、 $AUC_{0-\infty}$ は、 $15.9 \pm 3.6 \mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であった (4.2.2.2-5)。

雌雄ラットに本薬 5、10 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度は下表のとおりであり、最終投与時の AUC_{0-24} は初回投与時の約 1.3~1.7 倍となったが、投与 24 時間後の血漿中本薬濃度は定量限界以下であったことから、蓄積はほとんどせず、最終投与時には定常状態に達しているものと考えられている。また、本薬の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは雌雄間で同程度であった (4.2.3.2-1)。

表 ラットに本薬を 4 週間皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	性別	用量					
		5 mg/kg		10 mg/kg		20 mg/kg	
		初回投与時	最終投与時	初回投与時	最終投与時	初回投与時	最終投与時
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	雄	0.24	0.32	0.33	0.65	0.78	1.24
	雌	0.21	0.31	0.43	0.55	1.41	0.97
$T_{\max}$ (h)	雄	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0
	雌	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	雄	0.61	0.99	1.27	2.12	2.48	4.23
	雌	0.56	0.86	1.09	1.80	2.64	3.32

雌雄イヌに本薬 1、3 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度は下表のとおりであり、薬物動態パラメータは初回投与時と最終投与時で同程度であり、蓄積性はないと考えられている。また、本薬の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは雌雄間で同程度であった (4.2.3.2-3)。

表 イヌに本薬を 4 週間皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	性別	用量					
		1 mg/kg (各 n=3)		3 mg/kg (各 n=3)		10 mg/kg (各 n=5)	
		初回投与時	最終投与時	初回投与時	最終投与時	初回投与時	最終投与時
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	雄	0.26 ± 0.09	0.30 ± 0.02	1.25 ± 0.22	1.41 ± 0.23	1.78 ± 0.79	2.42 ± 1.07
	雌	0.28 ± 0.22	0.24 ± 0.24	0.91 ± 0.71	0.93 ± 0.70	1.76 ± 0.68	2.04 ± 0.80
$T_{\max}$ (h)	雄	1.7 ± 2.0	0.9 ± 0.9	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
	雌	0.3 ± 0.1	1.6 ± 2.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	雄	1.04 ± 0.38	1.11 ± 0.50	2.87 ± 0.75	2.62 ± 1.08	6.94 ± 2.56	8.03 ± 3.03
	雌	1.03 ± 0.54	1.09 ± 0.59	1.87 ± 0.50	2.43 ± 0.28	6.10 ± 1.18	7.88 ± 2.46

(2) 分布 (4.2.2.3)

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、皮膚 (投与部位) 及び

褐色脂肪で投与4時間後まで高い放射能が認められ、その後速やかに低下した。その他の組織では、投与1時間後で副腎において最も高い放射能濃度を示し、投与4時間後においては、小腸、肝臓、大腸、腹腔内脂肪及び甲状腺の放射能濃度が最高値を示した。その後、各組織の放射能濃度は徐々に低下し、投与168時間後では最高放射能濃度よりも著しく減少した(4.2.2.2-1)。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体(本薬)3 mg/kgを単回皮下投与し、全身への分布をオートラジオグラフィにより検討したとき、投与1及び4時間後で、投与部位及び腸管内容物に高い放射能が検出され、肝臓、副腎、ハーパー腺、顎下腺、胃内容物及び膀胱尿にも比較的高い放射能が認められた。投与24時間後では、腸管内容物に高い放射能が存在し、肝臓にも放射能が検出され、投与168時間後においても、投与部位と肝臓に放射能がわずかに検出された。この結果は摘出臓器での分布試験結果と一致し、投与1時間後で膀胱尿に高い放射能が認められたことから、放射能の尿中排泄が速やかであることが示唆された(4.2.2.2-1)。

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体(本薬)1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は投与30分後までに各組織に広く分布し、小腸、副腎、眼球、肝臓、腎臓及び脾臓で高い値を示したが、投与2時間後には、小腸、眼球、大腸、副腎及び肝臓で比較的高い分布を示したものの、全体の放射能は減少した。その後、各組織の放射能は経時的に減少したが、眼球では投与168時間後においても放射能の消失が遅延し、本薬とメラニンとの結合が示唆されている(4.2.2.2-2)。

*in vitro*においてラット及びイヌ血漿に ^{14}C 標識体(本薬)0.1又は10 µg/mLを添加し、限外ろ過法にて血漿タンパク結合率を測定したところ、0.1 µg/mLではそれぞれ71.1又は94.3%、10 µg/mLでは61.1又は53.5%であり、高濃度で血漿タンパク結合の飽和が認められた(4.2.2.3-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体(本薬)3 mg/kgを単回皮下投与したとき、放射能の血球移行率は投与0.5~168時間後で31.2~80.6%であり、経時的に増加した(4.2.2.2-1)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体(本薬)0.125、0.25又は0.5%を6 mL/時、2時間持続硬膜外投与したとき、放射能の血球移行率は、持続投与開始0.25~170時間後において、それぞれ5.7~18.3%、3.9~27.1%又は2.6~32.8%であった(4.2.2.2-6)。

妊娠13又は19日目の雌性ラットに ^{14}C 標識体(本薬)3 mg/kgを単回皮下投与したとき、いずれの時期においても母獣組織及び胎児における放射能濃度は投与1時間後でほぼ最高値を示し、投与4から24時間後にかけて徐々に低下した。また、投与1時間後における母獣組織の放射能濃度は副腎で最も高かった。更に、妊娠13日目の投与1時間後における胎児中の放射能濃度は母獣の血漿中放射能濃度より低く、その放射能濃度は母獣の血漿中放射能濃度の低下に伴って減少した。妊娠19日目の投与1時間後における胎児中の放射能濃度も母獣の血漿中放射能濃度より低く、胎児の脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓の放射能濃度に顕著な差は認められず、母獣の血漿中放射能濃度と同程度又はやや低かった(4.2.2.3-2)。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体(本薬)3 mg/kgを単回脊髄くも膜下(第4~6腰椎間)投与したとき、投与後5、15、30及び60分における脊髄中放射能濃度は、いずれの測定時点においても投与部位付近の濃度が最も高く、投与部位から離れるに従って低下したことから、本薬は投与局所に留まることが示唆されている(4.2.2.3-3)。

*in vitro*において局所麻酔薬(本薬、ロピバカイン、リドカイン及びメピバカイン、各1 mM)のラット坐骨神経への移行性を検討したとき、いずれの薬物とも時間経過とともに神経組織内濃度が上昇したが、本薬と他の薬物を比較すると、いずれの時点でも本薬は神経組織への移行性が高く、

その順序は本薬>ロピバカイン>リドカイン>メピバカインであった (4.2.2.3-4)。

(3) 代謝

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度に対する未変化体及び主要代謝物の割合は、投与 1~24 時間後で未変化体が 31.0~77.5 %、3-ヒドロキシ体が 2.3~5.4 %、3-ヒドロキシ体の抱合体が 6.9~78.2 %であった。投与 24 時間後までの投与量に対する未変化体及び代謝物の尿中排泄率は、未変化体が 0.9 %、3-ヒドロキシ体が 0.6 %、3-ヒドロキシ体の抱合体が 10.1 %であった。また、投与 24 時間後までの胆汁中の主要代謝物は 3-ヒドロキシ体の抱合体であり、投与量に対して 34.2 %であった (4.2.2.4-1)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度に対する未変化体及び主要代謝物の割合は、投与 1~24 時間後で未変化体が 24.0~37.4 %、4-ヒドロキシ体が 1.6~2.3 %、4-ヒドロキシ体の抱合体が 4.1~7.3 %、3-ヒドロキシ体が 5.8~7.7 %、3-ヒドロキシ体の抱合体が 5.2~13.7 %であった。投与 24 時間後までの投与量に対する代謝物の尿中排泄率は、未変化体は認められず、4-ヒドロキシ体の抱合体が 2.1 %、3-ヒドロキシ体の抱合体が 2.5 %であった (4.2.2.4-2)。

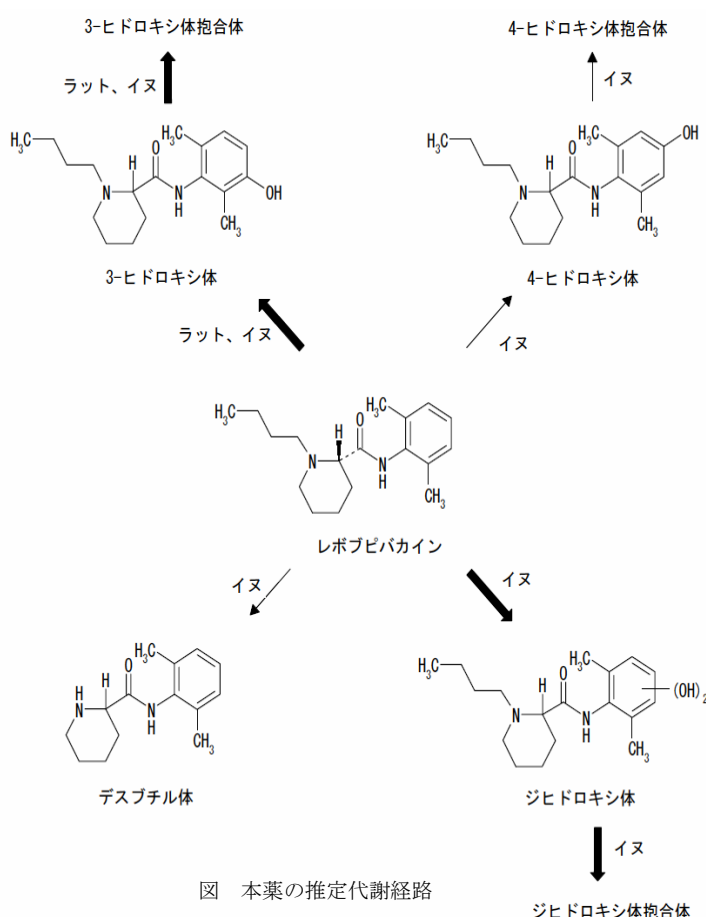


図 本薬の推定代謝経路

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %を 6 mL/時、2 時間持続硬膜外投与したとき、血漿中放射能濃度に対する未変化体及び主要代謝物の割合は、持続投与 1~48 時間後で未変化体が 5.7~32.5 %、4-ヒドロキシ体が 1.7 %、4-ヒドロキシ体の抱合体が 4.9~17.6 %、3-ヒドロキシ体が 3.4~8.1 %、3-ヒドロキシ体の抱合体が 5.6~5.8 %、デスブチル体が 1.5~2.4 %であった。投与 24 時間後までの投与量に対する代謝物の尿中排泄率は、未変化体は認められず、4-ヒドロキシ体が 0.3 %、4-ヒドロキシ体の抱合体が 3.5 %、3-ヒドロキシ体が 0.5 %、3-ヒドロキシ体の抱合体が 3.1 %、ジヒドロキシ体が 1.7 %、ジヒドロキシ体の抱合体が 5.4 %、デスブチル体が 0.7 %であった (4.2.2.4-3)。

本薬 5 又は 10 $\mu\text{g/mL}$ をラット肝スライスとインキュベーションし、光学異性体である R(+)-ブピバカインへの変換を検討

したとき、2 時間後の本薬の残存率は 63.1 又は 83.0 %であり、いずれにおいても R(+)-ブピバカインの生成は認められなかったことから、ラットにおいて本薬は光学異性体変換しないものと考えられている。(4.2.2.4-4)

雌雄ラット及び雌性ウサギ肝ミクロソームを用いて ^{14}C 標識体 (本薬) 及び ^{14}C -ブピバカインの

代謝について *in vitro* で検討したところ、本薬とブピバカインは同様の代謝物組成を示した (4.2.2.4-7)。

雌性ラットに本薬 1 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、いずれの用量においても陰性対照群に対してミクロソームタンパク量の減少が認められたが、肝重量、チトクロム P450 含量及びチトクロム b5 含量には有意な差は認められなかった。肝薬物代謝酵素活性は、1 mg/kg 群ではいずれも有意な差は認められなかったが、10 mg/kg 群ではアミノピリン N-脱メチル化酵素及びアニリン 4 位水酸化酵素の活性低下が認められたことから、本薬は肝薬物代謝酵素系に対し抑制作用を示すことが示唆された。しかしながら、申請者はラット 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-1) において、肝臓の異常所見が認められなかったことから、特に問題はないと考えていることを説明した (4.2.2.4-8)。

(4) 排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 72 時間後までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 38.9 及び 56.0 %の放射能が排泄され、投与 168 時間後までに、それぞれ 39.2 及び 57.7 %が排泄されたことから、放射能の排泄は投与 72 時間までにほぼ終了し、尿より糞中に多く排泄されることが示された。また、呼気への排泄率は投与量の約 0.1 %と低かった (4.2.2.2-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 21.7 及び 70.4 %の放射能が排泄され、呼気への排泄は認められなかった (4.2.2.2-2)。

胆汁採取用カニューレを挿管した雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 2 時間後までの放射能の累積排泄率は投与量の 37.8 %であり、投与 48 時間後までの累積排泄率は 79.8 %であったことから、 ^{14}C 標識体 (本薬) の主排泄経路が肝-胆道系であることが示された。また、胆汁中への排泄率が糞中排泄率よりも高いことから、放射能の一部が腸管循環すると考えられている (4.2.2.2-1)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回硬膜外投与したとき、投与 72 時間後までに尿及び糞中に投与量のそれぞれ 57.7 及び 40.3 %の放射能が排泄され、投与 168 時間後までにそれぞれ 59.3 及び 41.7 %が排泄されたことから、放射能の排泄は投与 72 時間後までにほぼ終了し、排泄率は糞より尿中で高かった (4.2.2.2-3)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 又は 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、1 mg/kg 投与時には、投与 72 時間後までに尿及び糞中に投与量のそれぞれ 59.4 %及び 34.8 %の放射能が排泄され、投与 168 時間後までにそれぞれ 60.5 %及び 36.2 %が排泄された。3 mg/kg 投与時には、投与 72 時間後までに尿及び糞中に投与量のそれぞれ 54.7 %及び 36.6 %の放射能が排泄され、投与 168 時間後までにそれぞれ 57.5 %及び 38.3 %が排泄されたことから、いずれの用量においても投与した放射能の排泄は投与 72 時間後までにほぼ終了し、排泄率は糞よりも尿中の方が高かった (4.2.2.2-4)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回脊髄くも膜下投与したとき、投与 48 時間後までに尿及び糞中に投与量のそれぞれ 57.5 %及び 31.7 %の放射能が排泄され、投与 168 時間後までにそれぞれ 61.5 及び 33.5 %が排泄されたことから、放射能の排泄は投与 168 時間後までにほぼ終了し、排泄率は糞より尿中で高いことが示された (4.2.2.2-5)。

分娩後 11 日目の雌性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）3 mg/kg を単回皮下投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後で最高値となり、血漿中放射能濃度の 3.7 倍の値を示した（血漿中放射能濃度 $0.27 \pm 0.06 \mu\text{g eq./mL}$ 、乳汁中放射能濃度 $0.98 \pm 0.16 \mu\text{g eq./mL}$ ）。また、投与 4 時間後までは血漿中放射能濃度よりも高値で推移したが、投与 6 時間後以降は血漿中放射能濃度に比べて速やかに低下した（4.2.2.3-2）。

<審査の概略>

（1）本薬の分布とメラニン結合性について

機構は、本薬はメラニン含有組織に多く分布することが示されているが、本薬のメラニン含有組織への分布及び蓄積に起因すると考えられる毒性が発現していないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において本薬による眼毒性は認められておらず、眼球への放射能の分布はラセミ体であるブピバカインでも認められているが、眼毒性は報告されていないこと（Lyttkens L et al, *Acta Otolaryngol*, 88: 61-73, 1979）、他のメラニン含有組織における放射能分布について、有色ラットにおける投与 24 時間後の放射能濃度は、皮膚で投与量の 0.1 %、脳においては検出限界未満であり、蓄積は認められていないこと、毒性試験で用いられた動物は白色ラットであるが、単回、反復皮下投与試験とも、分布試験で用いられた有色ラットの眼球での暴露量を上回っていたことを説明した。また申請者は、国内外第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内: 5.3.3.2-1、5.3.5.1-1～4、参考資料 5.4-20～22、海外: 参考資料 5.4-5～12、5.4-14、5.4-16～17、5.4-19）では、眼組織に関し、因果関係が否定できなかった有害事象は報告されておらず、その他のメラニン含有組織では、皮膚及び皮下組織障害（主な有害事象: そう痒症）が海外第Ⅱ/Ⅲ相試験で認められているが、これは併用薬剤（モルヒネ、フェンタニル）の単独使用でも認められており（参考資料 5.4-5 及び 5.4-6）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では因果関係が否定できなかった皮膚及び皮下組織障害は認められていないことから、本薬のメラニン含有組織に対する影響は低いものと考えていることを説明した。

機構は、メラニン含有組織以外で高い放射能分布が認められる組織での安全性について説明するよう求めた。

申請者は、副腎、肝臓、小腸、大腸等において高い放射能が検出されているが、反復投与毒性試験においてこれらの組織に関連する本薬に起因した毒性所見は認められていないこと、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1～4）において当該組織に関連する本剤との因果関係が否定できなかった有害事象は、肝臓に関連する臨床検査値異常（AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、Al-P 増加及び γ -GTP 増加）及び嘔吐が認められているが、臨床検査値異常については、臨床的に問題となる変動ではなく、本剤以外の薬剤（抗生物質等）の影響も考えられること、嘔吐については、手術患者では一定の頻度で嘔気・嘔吐の胃腸障害が観察されること、本剤で認められた嘔吐については軽度の場合は無処置、中等度については薬剤投与により消失しており、転帰に問題はなかったことを説明した。なお申請者は、ラットにおける分布試験において認められた小腸と大腸における滞留は、腸肝循環に起因するものと考えられるが、ヒトでは主に尿中排泄されることから、腸肝循環が起こる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本薬のメラニン含有組織における蓄積性について、特に大きな問題はないと考えるが、ヒトにおいて本剤持続投与時の眼組織等のメラニン含有組織や他の組織を含めた有害事象の発現

状況等については、製造販売後調査で検討が必要と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物では本薬の臨床適用経路である硬膜外、神経叢及び神経周囲への大量投与は技術的に困難なため、高用量での反復投与が可能で、類薬であるブピバカイン、ロピバカインの毒性試験においても採用されている皮下投与が主として選択された。また、全身性の毒性評価や代謝物の毒性を検討するため、静脈内投与による単回投与毒性試験も実施されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5 及び 4.2.3.1-6)

ラットにおける概略の致死量は、硬膜外投与の雄で 15 mg/kg 以上、雌で 15 mg/kg、静脈内投与の雌雄で 2.5～5 mg/kg、皮下投与の雌雄で 40～60 mg/kg であった。イヌにおける概略の致死量は硬膜外投与で雌雄 30 mg/kg、皮下投与で雄 20～40 mg/kg、脊髄くも膜下投与で雄 5 mg/kg、雌 5 mg/kg 以上であった。

ラット及びイヌの高用量で認められた所見（強直性痙攣、横臥位又は腹臥位、呼吸困難、チアノーゼ及び振戦等）は、安全性薬理試験の結果（「(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）から局所麻酔薬の主な薬効である Na⁺チャネル阻害作用又は発火頻度の高い GABA 作用性ニューロンの抑制作用によるものと推測されている。臨床試験における最大投与量は、硬膜外投与で 2.8 mg/kg（投与量: 0.75 %本薬 20 mL/体重: 54.3 kg）と、ラット単回静脈内投与における概略の致死量と近似していることから、硬膜外投与においては硬膜外腔静脈内への誤投与に十分注意する必要があると申請者は説明した。

(2) 反復投与毒性試験

ラット 4 週間反復皮下投与（投与量: 0、5、10 及び 20 mg/kg）の 20 mg/kg で雄 1/15 例に死亡例が認められ、一般所見として投与部位の痂皮及び脱毛が認められた。血液学的検査で血小板数の高値、平均赤血球血色素量及び平均赤血球血色素濃度の高値と活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められている。病理組織学的検査では投与部位皮下組織の出血、嚢胞、フィブリン沈着、線維化、炎症細胞浸潤及び水腫、皮下組織及び真皮の単核細胞浸潤、筋線維の再生及び壊死が認められ、皮下組織の出血及び単核細胞浸潤は対照群でも認められているが、発生頻度や所見の重篤度から本薬の刺激性が示唆され、また、血液学的検査の変化の原因と考えられることから、投与部位の刺激性を除いた無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.2-1）。

イヌ 4 週間反復硬膜外投与（1 週間 1 回投与、計 5 回、投与量: 雄 0、3、10 及び 15→5 mg/kg（15 mg/kg の 2 回目投与後に、1 例の死亡及び生存例で間代性痙攣、傾眠等の症状が認められたことから、3 回目の投与より 5 mg/kg で投与）、雌 0、3、5 及び 10 mg/kg）では、10 mg/kg で雄 3/4 例、雌 2/6 例及び雄 15→5 mg/kg で 3/6 例が死亡し、各投与日の投与後に生存例で粘膜の赤色化、起立不能、前肢麻痺、後肢麻痺、体位の異常、流涎、振戦、筋緊張の増加、間代性痙攣又は攣縮、もがき、呼吸緩徐、チアノーゼ、脱糞、失調歩行、徐脈、傾眠及び口腔粘膜の蒼白化が認められた。5 mg/kg 以上で間代性痙攣等重篤な症状が認められたことから、無毒性量は 3 mg/kg と考えられている（4.2.3.2-2）。

イヌ 4 週間反復皮下投与（投与量: 0、1、3 及び 10 mg/kg）では、10 mg/kg で流涎、嘔吐、自発運動の減少、麻痺性歩行、失調歩行、うずくまり状態、座位、腹臥位、横臥位、前肢麻痺、後肢麻痺、起立困難、起立不能、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣及び頻呼吸等が認められ、心電図検査で QRS 幅の延長が雄 1/3 例に認められた。無毒性量は 3 mg/kg/日と考えられている。

イヌ 4 週間反復脊髄くも膜下投与（1 週間 1 回投与、計 5 回、投与量: 0、1.25、2.5 及び 5 mg/kg）で観察された症状は、硬膜外投与で認められた所見とほぼ同じであったが 5 mg/kg の雄 3/4 例、雌 2/7 例で死亡が認められたことから、無毒性量は 2.5 mg/kg と考えられている。

いずれの試験においても認められた変化は休薬により回復又は回復傾向が認められており、可逆性であった。

（3）遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3 及び 4.2.3.3.2-1）

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても結果は陰性であった。

（4）がん原性試験

本薬の用法・用量は単回又は短期間投与であり、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験でがん原性を示唆する変化は得られていないことより、がん原性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験（4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2 及び 4.2.3.5.3-1）

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が皮下投与により実施されている。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（投与量: 0、10、20 及び 30 mg/kg）において、30 mg/kg で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められたが、その他の生殖機能、胎児毒性及び催奇形作用は認められず、親動物及び胎児での無毒性量は 20 mg/kg/日であった。本試験以外の生殖発生毒性試験では、親動物の生殖能及び胎児・出生児に対する毒性所見は認められず、胚・胎児発生に関する試験（投与量: 0、6 及び 18 mg/kg（ラット）、0、5、10 及び 20 mg/kg（ウサギ））の無毒性量は、ラットで母動物及び胎児ともに 18 mg/kg/日、ウサギは母動物 5 mg/kg/日未満、胎児 20 mg/kg/日、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（投与量: 0、10、20 及び 30 mg/kg）での無毒性量は、母動物で 20 mg/kg/日、出生児で 30 mg/kg/日と考えられている。

海外で実施された「ラットの胚・胎児発生に関する試験」については用量設定が 2 段階であり、「医薬品毒性試験法ガイドライン」で求めている 3 段階以上の用量設定という必要項目に準拠しておらず、用量設定に関する根拠資料の詳細は提出されていない。しかしながら、用量段階及び用量設定については「ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験」（4.2.3.5.1-1）で器官形成期（着床から硬口蓋閉鎖の時期）での妊娠 7 日～17 日を含む期間に本薬の投与が行われており、最高用量に関し器官形成期の生殖発生毒性で評価可能と判断されている。

（6）局所刺激性試験（4.2.3.6-1、4.2.3.6-2 及び 4.2.3.6-3）

本薬 0.75 %をラット坐骨神経周囲 (1.5 mg/部位) 及び坐骨神経内 (0.15 mg/部位) に投与したが、局所刺激性は認められていない。本薬 0.5 又は 0.75 % (1 mL/部位) をウサギの筋肉内及び皮下に投与したとき、本薬 0.75 %の筋肉内投与において強い刺激性が認められたが、本薬 0.5 %では生理食塩液より強いもののブピバカイン 0.5 %と同等の刺激性であった。皮下投与では生理食塩液と同等で刺激性は認められなかった。

しかしながら、ラットの反復皮下投与毒性試験で認められた投与部位の炎症反応及び組織傷害は本薬の累積刺激に起因した変化であると考えられている。

(7) 抗原性試験 (4.2.3.7.1-1)

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験、マウス及びラットを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー試験が実施されたが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

(8) 依存性試験

反復投与毒性試験で依存性を示す症状は認められず、また休薬に伴う体重変動も認められていないこと (4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-3)、¹⁴C 標識体 (本薬) によるラット皮下又は静脈内投与での臓器・組織内分布試験が行われたが、脳・脊髄での放射能濃度は低く、脳・脊髄への移行性は低かったこと (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)、類薬であるブピバカイン及びロピバカインにおいても依存性を有する報告はないこと等から、本薬での依存性試験は実施されていない。

(9) 代謝物の毒性試験 (4.2.3.7.5-1、4.2.3.7.5-2、4.2.3.7.5-3、4.2.3.7.5-4、4.2.3.7.5-5 及び 4.2.3.7.5-6)

本薬の主代謝物である 3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体及びデスブチル体をラットに単回静脈内投与したときの概略の致死量は、それぞれ 2.5～5 mg/kg、20～30 mg/kg 及び 25～37.5 mg/kg であり、本薬の概略の致死量 2.5～5 mg/kg と比べ毒性は同等又は低い傾向であった。

3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体及びデスブチル体の復帰突然変異誘発作用は、代謝活性化の有無に係わらず認められず、代謝物の遺伝毒性は陰性であった。

本薬は体内で第 1 相反応の代謝後速やかに第 2 相反応の代謝が進み、ヒトでは主に 3-ヒドロキシ体の抱合体 (5.3.3.1-1 及び参考資料 5.4-18) となり、遊離体として存在するものはデスブチル体となること、各代謝物の薬理試験 (4.2.1.1-8 及び 4.2.1.1-9) において局所麻酔作用を指標とする活性が認められたが本薬より活性が弱かったこと、また、デスブチル体以外の血中及び尿中代謝物はほとんどが抱合体として存在すること、一般的に抱合体は分子量が大きくなるため活性を示さないことが考えられ、本薬は投与 48 時間後にほとんど排泄される (参考資料 5.4-18 参照) ことから、本薬の代謝物の安全性には問題はないと判断されている。

(10) 不純物の毒性 (4.2.3.7.6-1 及び 4.2.3.7.6-2)

本薬の不純物である R(+)-ブピバカイン (R 体) をラットに単回皮下投与したとき、概略の致死量は 20～40 mg/kg であった。本薬の概略の致死量は 40～60 mg/kg であることより R 体で若干毒性が強い傾向があった。また、R 体は代謝活性化の有無に関わらず、復帰突然変異原性は認められなかった。

ラットの単回皮下投与毒性試験の成績より得られた不純物の最大耐量 (MTD) 40 mg/kg は、規格限界値を考慮すると、ヒトへの推定最大暴露量の 952 倍となることから規格限界値における不純物の毒性が発現する可能性は低く、設定された規格値で、ヒトへの安全性に影響を及ぼす可能性は低いものと判断されている。

(1 1) 本薬とブピバカインとの毒性の比較 (4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2 及び 4.2.3.7.7-3、4.2.3.2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.7.7-4 及び 4.2.3.5.2-1)

本薬と類薬であるラセミ体のブピバカインと毒性比較が検討されている。

ラット単回静脈内投与時の LD₅₀ 値は本薬が 4.97 mg/kg、ブピバカインが 4.35 mg/kg とほぼ同等であった。イヌ単回硬膜外投与では両薬物とも 1.5 mg/kg、サル単回脊髄くも膜下投与では本薬 1.5 及び 3.0 mg/匹、ブピバカイン 1.5 mg/匹投与で死亡例はみられなかった。ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量は本薬、ブピバカインともに 10 mg/kg/日と同じであったが、20 mg/kg では本薬の雄で 1/15 例、ブピバカインでは雄 1/15 例、雌 2/15 例が死亡している。イヌ 3 週間硬膜外投与毒性試験では両薬物とも 1.5 mg/kg を 1 週間隔で計 3 回硬膜外投与したが、死亡例はなく毒性に差は認められなかった。イヌ 4 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量は本薬が 3 mg/kg/日、ブピバカインが 1 mg/kg/日であり、死亡例はブピバカインの 10 mg/kg で雄 4/5 例、雌 1/5 例に認められている。また、胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験では、本薬及びブピバカインの無毒性量は母動物及び胎児とも 18 mg/kg/日であった。

(1 2) 蘇生試験：痙攣誘発用量投与時の類薬（ブピバカイン、ロピバカイン）との比較 (4.2.3.7.7-5 及び 4.2.3.7.7-6)

イヌに痙攣誘発用量及びその 2 倍量を急速静脈内投与し、痙攣発現後速やかに蘇生処置（ペントバルビタールナトリウム投与及び酸素吸入）を施した際の症状について比較検討したが、本薬では重篤かつ致死的不整脈は発現せず、すべての動物が生存した。一方、ブピバカイン及びロピバカインでは痙攣に対する処置として強心剤、抗不整脈剤、心臓マッサージ又は電氣的除細動を必要に応じ施したが、それぞれ 1/6 例及び 2/6 例が死亡したことから、本薬の痙攣誘発量投与時の毒性、すなわち致死的不整脈発現の可能性は、ブピバカイン及びロピバカインに比べ低いことが示唆された。

<審査の概略>

機構は、ラット 2 週間皮下投与 20 mg/kg 群で認められた間代性痙攣等の薬理作用に基づく症状が 4 週間投与では発現していないことについて申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット 2 週間反復皮下投与試験予備試験の 20 mg/kg 群で、投与 11 日目に雌雄各 1/5 例が間代性痙攣及び流涎が投与後 30 分以内に一過性に観察されたこと、これらの症状は 2 週間の投与期間中、一過性に観察されたものであり、本薬 20 mg/kg 投与では反復投与しても、薬理作用に基づく症状が発現するか否かの境界投与量付近と考えられ、ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験の 20 mg/kg 群では、薬理作用に基づく症状が捉えきれなかったものと考えられることを説明した。なお申請者は、ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験の 20 mg/kg 群で、投与 18 日目に雄 1/15 例が死亡しているが、死亡直前の一般症状は観察されておらず、死亡前に間代性痙攣等の薬理作用に基づく症状が発現した可能性は否定できないことを説明した。

¹⁴C 標識体（本薬）の *in vitro*（限外ろ過法）でのヒト血漿タンパク結合率は、0.1 及び 10 µg/mL 添加時で 94.8 及び 74.5 % であり、高濃度で血漿タンパク結合の飽和が認められた。また、ヒト血清アルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク及びヒトグロブリンに対する結合率は、¹⁴C 標識体（本薬）0.1 µg/mL でそれぞれ 49.7、82.0 及び 11.1 % であり、10 µg/mL でそれぞれ 53.7、55.0 及び 8.3 % であり、 α_1 -酸性糖タンパクにおいてタンパク結合の飽和が認められた（5.3.2.1-1）。

ヒト肝スライスに本薬を 5 又は 10 µg/mL となるように添加し、2 時間インキュベーションしたとき、本薬の残存量はそれぞれ 79.1 又は 77.3 % であり、いずれにおいても光学異性体である R(+)-ブピバカインの生成は認められなかった（5.3.2.3-1）。

6 種のチトクロム P450 分子種の阻害剤（フラフィリン [CYP1A2]、スルファフェナゾール [CYP2C9]、トラニルシプロミン [CYP2C19]、キニジン [CYP2D6]、ジエチルジチオカルバメート [CYP2E1] 及びケトコナゾール [CYP3A4]）を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて ¹⁴C 標識体（本薬）及び ¹⁴C-ブピバカインの代謝に寄与するチトクロム P450 分子種を検討した結果、本薬、ブピバカインとも CYP3A4 阻害剤の影響を最も強く受けた（代謝物生成阻害率：本薬 76.0 %、ブピバカイン 78.9 %）。また、本薬、ブピバカインとも CYP1A2 及び CYP2C9 阻害剤による影響を受けたが、その程度は本薬よりブピバカインで大きかった（5.3.2.2-1）。

ヒト肝ミクロソームを用い、¹⁴C 標識体（本薬）及び ¹⁴C-ブピバカインの代謝物について検討した結果、主な代謝物は 3-ヒドロキシ体、デスブチル体及び 4-ヒドロキシ体（ブピバカインのみ）であった。また、7 種のチトクロム P450 分子種の阻害剤（フラフィリン [CYP1A2]、スルファフェナゾール [CYP2C9]、トラニルシプロミン [CYP2C19]、キニジン [CYP2D6]、ジエチルジチオカルバメート [CYP2E1]、ケトコナゾール [CYP3A4] 及びトロレアンドマイシン [CYP3A4]）を用い、代謝に寄与するチトクロム P450 分子種を検討した結果、本薬、ブピバカインとも 3-ヒドロキシ体の生成には CYP1A2、デスブチル体の生成には CYP3A4 が関与し、4-ヒドロキシ体の生成には CYP1A2 が関与することが示された（5.3.2.2-2）。

8 種のチトクロム P450 分子種の特異的基質（エトキシレゾルフィン [CYP1A2]、クマリン [CYP2A6]、パクリタキセル [CYP2C8]、ジクロフェナク [CYP2C9]、S(+)-メフェニトイン [CYP2C19]、ブフラロール [CYP2D6]、クロルゾキサゾン [CYP2E1] 及びミダゾラム [CYP3A4]）を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬による P450 分子種の活性阻害について検討した結果、本薬は CYP1A2、2C19、2D6 及び 3A4 に対し阻害作用を示したが、見かけの K_i 値はそれぞれ 252、360、9.73 及び 216 µM であり、臨床試験において認められた最高血漿中濃度（5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-A、0.75 % 20 mL 硬膜外投与時で 1.06 µg/mL = 3.25 µM）と血漿タンパク結合率（74.5～94.8 %）を考慮すると、推定される非結合型の最高未変化体血漿中濃度は、最も強い阻害作用を示した CYP2D6 に対する K_i 値の約 1/12～1/58 となることから、臨床上大きな問題とはならないと考えられている（5.3.2.2-3）。

（2）健康成人における検討

＜日本人における成績＞

日本人健康成人男性 18 例を対象に、本剤 0.125、0.25 及び 0.5 % 8 mL（レボブピバカインとして 10、20 及び 40 mg）を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC ₀₋₄ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
0.125 % 8 mL (10 mg)	0.69 ± 0.15	1.32 ± 0.27	0.22 ± 0.09	0.26 ± 0.10
0.25 % 8 mL (20 mg)	1.27 ± 0.34	2.14 ± 0.36	0.69 ± 0.21	0.74 ± 0.21
0.5 % 8 mL (40 mg)	2.90 ± 0.90	1.86 ± 0.58	1.41 ± 0.35	1.48 ± 0.39

各群 n=6

このときの血漿中代謝物のうち、最も高値を示したのは各投与群とも 3-ヒドロキシ体であり、次いでデスブチル体が検出された。4-ヒドロキシ体は検出されなかった（検出限界:0.010 μg/mL）。また、代謝物の尿中排泄率は 3-ヒドロキシ体が最も高く、次いでデスブチル体が高かった。4-ヒドロキシ体は血漿中には検出されなかったが、尿中には濃度は低いものの、わずかに検出された（5.3.3.1-1: PR-LEV-P1-C）。

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 4 例を対象として、¹⁴C 標識体（本薬）40 mg を 1 mL/分の速度で 15 分かけて静脈内投与したとき、総放射能及び未変化体の投与終了時の C_{max} はそれぞれ 2.20 ± 0.32 及び 1.80 ± 0.28 μg eq./mL であり、t_{1/2} はそれぞれ 3.29 ± 0.17 及び 2.06 ± 0.24 時間であった。投与 15 分、2 時間及び 4 時間後の血漿タンパク結合率を限外ろ過法で検討したとき、92.3～100.0 % であった。また、投与後 0～24 時間の尿には 3-ヒドロキシ体の抱合体が多く含まれていたことから、3-ヒドロキシ体が主代謝物と考えられている。¹⁴C 標識体（本薬）投与 48 時間後までに大部分の放射能（94 % 以上）が糞及び尿中に回収され、168 時間までには 96.78 % が回収された。主排泄経路は尿中であり、投与量の 71.72 % が尿中に、25.07 % が糞中に排泄された（参考資料 5.4-18: 011756、5.3.3.1-3: 16574）。

外国人健康成人男性 12 例（薬物動態評価例 11 例）を対象として、本剤又はブピバカインをそれぞれ 0.5 %、8 mL（薬物量として 40 mg）を 1 mL/分で静脈内投与し、本剤とブピバカインの薬物動態パラメータを交叉比較試験法にて比較したとき、それぞれの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、両剤間で有意差は認められなかった（参考資料 5.4-1: 030302）。

表 外国人健康成人に本剤又はブピバカインを単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC ₀₋₄ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
本剤	1.44 ± 0.24	1.27 ± 0.37	1.08 ± 0.44	1.15 ± 0.45
ブピバカイン	1.42 ± 0.22	1.15 ± 0.41	1.06 ± 0.42	1.17 ± 0.40

外国人健康成人男性 14 例に本剤又はブピバカイン 0.5 % を 2 mL (10 mg) /分の速度で静脈内投与し、臨床的に意義のある中枢神経系症状（舌又は口唇の刺痛又はしびれ感、複視、ふらつき感等）が発現する又は投与量が 150 mg に達するまで投与したとき、それぞれの投与量は 56.07 ± 33.96 又は 47.86 ± 24.73 mg であり、このときの C_{max} は本剤で 2.62 ± 1.11 μg/mL、ブピバカイン (R(+)) 体: 1.01 ± 0.42 μg/mL、S(-) 体: 1.24 ± 0.53 μg/mL で約 2.25 μg/mL であった。また、投与前後における心係数、1 回仕事係数、加速係数、駆出率の変化は、本剤の方がブピバカインと比較して小さく、このうち 1 回仕事係数及び加速係数の変化には統計学的な有意差が認められたことから、本剤はブピバカインよりも心血管系に対する作用は弱いと考えられた（参考資料 5.4-2: 004801）。

（2）患者における検討

<日本人における成績>

硬膜外麻酔により下腹部又は下肢手術を受ける日本人患者 41 例を対象として、本剤 0.5 %を 15 mL 及び 20 mL 又は本剤 0.75 %を 10 mL、15 mL 及び 20 mL 硬膜外投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、明確な用量依存性は認められなかった（5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-A）。

表 日本人硬膜外麻酔による手術患者に本剤を単回硬膜外投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	CL (L/時間)
0.5 % 15 mL (75 mg)	10	0.87 ± 0.32	0.33 ± 0.24	11.2 ± 5.9	5.34 ± 1.54	14.0 ± 4.2
0.5 % 20 mL (100 mg)	7	0.88 ± 0.31	0.36 ± 0.13	11.8 ± 5.6	6.40 ± 1.55	15.1 ± 3.8
0.75 % 10 mL (75 mg)	8	0.72 ± 0.16	0.34 ± 0.13	9.7 ± 6.2	4.94 ± 1.10	15.7 ± 5.4
0.75 % 15 mL (112.5 mg)	8	0.99 ± 0.20	0.50 ± 0.33	10.0 ± 5.9	6.27 ± 1.05	17.3 ± 3.7
0.75 % 20 mL (150 mg)	7	1.06 ± 0.43	0.43 ± 0.28	16.2 ± 12.9	7.92 ± 2.38	17.9 ± 8.3

全身麻酔による下腹部開腹手術を受ける日本人患者 8 例を対象として、術後、本剤 0.25 %を 6 mL/時で 48 時間持続硬膜外投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与開始後から上昇し、投与開始 21 時間後で 1.45 ± 0.53 µg/mL、投与開始 48 時間後で 2.93 ± 1.45 µg/mL、投与終了 24 時間後で 1.67 ± 1.80 µg/mL、投与終了 48 時間後で 0.63 ± 0.69 µg/mL であった。投与終了 48 時間後までの未変化体及び代謝物の尿中排泄率は、未変化体、3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体及びデスブチル体でそれぞれ 0.46、4.54、0.34 及び 9.37 %であった。なお、3-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体は抱合体として尿中に排泄され、デスブチル体は抱合化されず、遊離体として排泄された（5.3.3.2-1: PR-LEV-P3-D）。

（3）内因性要因の検討

日本人男性高齢者 6 例（71～82 歳）を対象として、本剤 0.25 %、8 mL（レボブピバカインとして 20 mg）を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は速やかに低下し、t_{1/2} は 2.49 ± 0.49 時間、C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 1.29 ± 0.19 µg/mL 及び 0.89 ± 0.12 µg·h/mL であった（5.3.3.1-2: PR-LEV-P1-D）。

肝臓切除を受ける外国人患者 12 例（薬物動態評価例数 11 例）を対象として、手術時に Test dose として本剤 0.5 %、2 mL を硬膜外投与した後、本剤 0.25 %、8 mL 及びフェンタニル 100 µg を投与し、その後本剤 0.1 %及びフェンタニル 5 µg/mL を 10 mL/時間で持続投与を開始し、術後も持続投与を継続したとき⁴⁾（持続投与は本剤 0.2 %のみへの薬剤変更を可能とし、必要に応じて本剤 0.25 %又は 0.5 %、10 mL までのボーラス投与ができることと設定された）、総投与日数は 4.79 ± 1.59 日であり、C_{max} は 1.96 ± 0.80 µg/mL、T_{max} は 2.77 ± 0.74 日であった。全ての患者で持続投与中、血漿中未変化体濃度が上昇し、5 例の患者では投与 48 時間以降の血漿中未変化体濃度が 2 µg/mL 以上で推移し、うち 1 例では 3 µg/mL 以上となったが、中枢神経系又は心血管系への作用と考えられる有害事象は認められなかった（5.4-19: 参考資料 031070）。

（4）薬物相互作用

①モルヒネとの併用

外国人腹部大手術患者 64 例を対象として、本剤 0.25 %及び 0.005 %モルヒネを術後硬膜外にそれ

⁴⁾ 持続投与は最高 15 mL/時間、最長 10 日間までとした。

ぞれ単独投与又は併用投与し、24 時間持続投与したとき、各被験薬の追加投与を要求するまでの時間は、併用群で最も長かった（患者の 25 %が要求するまでの時間：本剤単独群 60.0 分、モルヒネ単独群 86.0 分及び併用群 353.0 分）。また、安静時及び咳嗽時における VAS スコアを指標とした鎮痛効果も併用群が本剤単独群及びモルヒネ単独群よりも有意に高かったが、運動神経ブロック及び 30 %以上の血圧低下が認められた症例の発現率については単独群及び併用群で差は認められなかった（参考資料 5.4-5: CS004）。

②フェンタニルとの併用

外国人整形外科大手術患者 65 例を対象として、硬膜外に本剤 0.75 %をボーラス投与後、本剤 0.125 %及び 4 µg/mL フェンタニルを術前から硬膜外にそれぞれ単独投与又は併用投与し、術後 24 時間継続投与したとき、各被験薬を追加自己投与するまでの時間は併用群で単独群よりも有意に長く（ $p<0.01$, Pairwise Comparisons）、安静時及び咳嗽時における VAS スコアを指標とした鎮痛効果は、併用群>本剤単独群>フェンタニル単独群であった。また、運動神経ブロックについてはいずれの投与群でも投与 12 時間後までにブロックの回復が認められ、30 %以上の血圧低下が認められた症例の発現率に投与群間で差は認められなかった（参考資料 5.4-6: CS006）。

③クロニジンとの併用

外国人股関節置換術患者 90 例を対象として、本剤 0.125 %及び 50 µg/mL クロニジンを 6 mL/時で術後硬膜外にそれぞれ単独投与又は併用投与で 24 時間継続投与し、必要に応じてモルヒネを自己静脈内投与したとき、モルヒネ投与量は本剤単独群で最も多く、併用群で最も少なかった。自己投与するまでの時間、投与回数、安静時及び動作時の VAS スコアの比較でも、併用群の鎮痛効果が高かった。また、持続投与開始 24 時間後までの運動神経ブロックの最大スコアでは、投与群間で統計学的な有意差は認められず、血圧については、本剤単独群がクロニジン単独群及び併用群と比較して高い値で推移した（参考資料 5.4-7: ■■■030742）。

④エピネフリンとの併用

背部手術を受ける外国人患者 117 例を対象として、本剤 0.5 %単独、本剤 0.5 % +エピネフリン（1:400,000）又は本剤 0.5 % +エピネフリン（1:200,000）を 15~20 mL 硬膜外投与したとき、 C_{max} はエピネフリン併用群においてやや低下した（単独投与时 0.36 ± 0.15 µg/mL、1:400,000 併用時 0.25 ± 0.10 µg/mL、1:200,000 併用時 0.33 ± 0.19 µg/mL）が、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 12.43 ± 6.53 、 9.61 ± 3.26 又は 11.33 ± 6.56 時間で大きな差は認められなかった。また、知覚神経ブロック持続時間及び発現時間、運動神経ブロック持続時間に投与群間で差は認められなかった（参考資料 5.4-8: ■■■031306）。

（5）薬力学試験

日本人健康成人男性 6 例を対象として、本剤 0.25、0.5 又は 0.75 %を 0.1 mL 単回皮内投与し、麻酔効果の持続時間を検討したとき、用量依存的に麻酔効果の持続時間の延長傾向が認められた（5.3.4.1-1: PR-LEV-P1-A）。

日本人健康成人男性 30 例を対象として、本剤 0.25、0.5、0.75 %又は塩酸ブピバカイン 0.5 %を上腕の尺骨神経溝に 5 mL 単回皮下投与し、両薬剤の効力を比較したとき、痛覚ブロック及び運動ブロックでは、全ての用量で本剤とブピバカインに統計学的な有意差は認められなかったが、触覚ブロックは本剤 0.5 %及び 0.75 %でブピバカインよりも作用持続時間が有意に延長した（ $p<0.05$ 及び $p<0.01$, t 検定）ことから、本剤はブピバカインと同等かそれ以上の神経遮断作用を有すると考えら

れている (5.3.4.1-2: PR-LEV-P1-B)。

外国人健康成人男性 22 例を対象として、まずブピバカイン 0.5 %を静脈内持続投与し、中枢神経系の症状が発現する用量を各被験者ごとに求め、その用量の本剤 0.5 %又は 0.5 %ブピバカインを投与したとき、心電図に対する影響は下表のとおりであり、75～150 mg 以下の群における QTc 間隔の正の最大変化量は、本剤はブピバカインと比較して有意に小さかった (参考資料 5.4-3: 012105)。

表 心電図に対する影響 (投与前に対する正の最大変化量)

	本剤		ブピバカイン	
	≤75 mg	75 mg< ≤150 mg	≤75 mg	75 mg< ≤150 mg
被験者数	7	4	7	4
QT 分散 (msec)	8.97 ± 10.82	5.23 ± 8.37	10.36 ± 16.57	6.42 ± 10.75
QRS 時間 (sec)	0.0181 ± 0.0283	0.0020 ± 0.0012	0.0089 ± 0.0169	0.0213 ± 0.0332
PR 間隔 (sec)	0.0103 ± 0.0076	0.0110 ± 0.0129	0.0034 ± 0.0061	0.0110 ± 0.0062
QT 間隔 (sec)	0.0197 ± 0.0116	0.0075 ± 0.0152	0.0214 ± 0.0133	0.0335 ± 0.0446
QTc 間隔 (sec)	0.0107 ± 0.0077	0.0030 ± 0.0108*	0.0057 ± 0.0123	0.0238 ± 0.0169

平均値 ± 標準偏差、*: p<0.05 (ブピバカインとの比較、ANOVA)

外国人健康成人男性 12 例を対象として、本剤又はブピバカイン 40 mg を投与し、脳波に対する影響を交叉比較試験法にて検討したとき、本剤では頭頂部、側頭部及び後頭部における高 α 波の減少が認められたが、その作用はブピバカインよりも弱かった。また本剤は、前頭部及び中央部の高 α 波及び θ 波には影響を与えなかった (参考資料 5.4-4: ME0400)。

<審査の概略>

(1) 本剤とブピバカインの薬物動態の差異について

機構は、本剤のラセミ体であるブピバカインと本剤の差異について薬物動態学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、本剤では CYP1A2 により 3-ヒドロキシ体が、ブピバカインでは CYP1A2 により 3-ヒドロキシ体と 4-ヒドロキシ体が、両剤において CYP3A4 によりデスブチル体が生成すること、*in vivo* においては、術後患者に 0.125 %のブピバカインを 60～120 時間持続硬膜外投与したときの尿中代謝物の排泄は、S 体では 3-ヒドロキシ体が優位であり、R 体では 4-ヒドロキシ体が優位であるとの報告があること (Fawcett JP et al, *Chirality*, 11: 50-55, 1999) から、本剤とブピバカインでは代謝プロファイルに差が認められていることを説明した。その上で申請者は、本剤投与時のこれらの代謝物は、尿中排泄物を検討した試験 (5.3.3.2-1) において、3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体及びデスブチル体の割合がそれぞれ 4.54、0.34 及び 9.37 % であり、ブピバカインの場合には 4-ヒドロキシ体で約 1.8 %以下、デスブチル体で 5 %以下との報告 (Lindberg R et al, *J Chromatogr*, 383: 357-364, 1986、Reynolds F, *Br J Anaesth*, 43: 33-37, 1971、Pihlajamäki K et al, *Br J Anaesth*, 64: 556-562, 1990) があること、伝達麻酔を指標とした代謝物の薬理試験において、本薬と比較して 3-ヒドロキシ体で約 1/3 倍、4-ヒドロキシ体で約 1/38～1/90 倍の活性が認められたが、デスブチル体では活性が認められなかったこと (4.2.1.1-8)、単回静脈内投与試験における概略の致死量は 3-ヒドロキシ体で 2.5～5 mg/kg、4-ヒドロキシ体で 20～30 mg/kg 及びデスブチル体で 25～37.5 mg/kg であり (4.2.3.7.5-1～3)、本薬 (2.5～5 mg/kg) と比較して同等かそれよりも低値であったことから、生成量を考慮すると代謝物に起因する臨床上の差異が生じる可能性

は低いと考える旨を説明した。また申請者は、本剤又はブピバカインを静脈内投与した際の薬物動態パラメータに大きな差異は認められず、中枢神経症状が発現するまでの用量に関しても両薬剤で統計的な有意差は認められていないが、投与前後における心係数、1回仕事係数、加速係数、駆出力の変化については、本剤がブピバカインよりも小さかったこと(5.4-2)から、本剤の心毒性はブピバカインよりも小さいものと考えている旨を説明した。

機構は、ブピバカインではエピネフリン併用により作用持続時間が延長するが、本剤では影響が認められないことについて、両薬剤における差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、局所麻酔薬へのエピネフリン添加は局所の血管収縮により局所麻酔薬の吸収が遅延し、神経遮断作用が増強し効果が延長することが知られていること(土肥修司他, *麻酔*, 34: 132-143, 1985)、エピネフリン添加による局所麻酔薬の作用持続時間の延長効果は、局所麻酔薬の持つ血管拡張作用の強さに関連があると考えられていること(花岡一雄編集, *局所麻酔マニュアル第1版*, 23, 1998)を述べ、本剤とブピバカインの血管拡張作用を比較した試験では、本剤で血管拡張作用が弱かったこと(Burke D et al, *Br J Anaesth*, 81: 631-632, 1998)から、本剤ではエピネフリン添加時にブピバカインほどの作用時間の延長が認められなかったと考える旨を説明した(なお、エピネフリンを添加しても作用持続時間の延長が認められないことについては、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起されている)。

機構は、非臨床試験成績及び健康成人を対象とした臨床薬理試験の成績から本剤の心血管系への作用がブピバカインよりも弱いとする申請者の見解は理解するものの、手術患者における本剤の有効性及び安全性については、患者での臨床試験成績を踏まえて判断すべきと考える。

(2) 本剤の血中濃度と中毒症状の発現について

機構は、本剤とブピバカインの心血管系に対する効果を比較した試験(5.4-2: ■■■004801)において、中枢神経系の症状を発現した際の血中濃度と、持続投与時の血中濃度を比較し、持続投与時の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人に本剤を持続投与した際(5.3.3.2-1: PR-LEV-P3-D)の C_{max} の平均値は $2.93 \pm 1.45 \mu\text{g/mL}$ であり■■■004801試験において全例で中枢神経系症状が発現した際の C_{max} の平均値($2.62 \pm 1.11 \mu\text{g/mL}$)を上回っているが、PR-LEV-P3-D試験において認められた神経系症状の副作用としては軽度の下肢のしびれ2例のみであり、投与終了後に処置することなく消失していることを説明し、このような差が生じた理由として、本剤の中枢神経系症状の発現には血漿タンパクと結合していない遊離型未変化体が関与すると考えられること、■■■004801試験では本剤を静脈内投与した際に血中薬物濃度(特に遊離型薬物濃度)が急激に上昇したことにより中枢神経系症状が発現したと考えられることを説明した。

機構は、本剤を持続投与した際には、血中薬物濃度が上昇し続けているが、血中薬物濃度を測定した上で、投与期間を制限する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、類薬であるブピバカインにおいて中枢神経系症状が発現する際の血中遊離型薬物濃度に関する報告(Knudsen K et al, *Br J Anaesth*, 78: 507-514, 1997)と、中枢神経症状が発現するまで本剤又はブピバカインを静脈内投与した■■■004801試験での未変化体総血中濃度より、本剤の遊離型未変化体の中毒域は約 $0.35 \mu\text{g/mL}$ と推測されるが、持続投与時の遊離型薬物濃度は、PR-LEV-P3-D試験では投与開始4、21及び48時間後で 0.016 ± 0.006 、 0.029 ± 0.010 及び $0.045 \pm 0.028 \mu\text{g/mL}$ と中

毒域よりも低値で推移しており、神経系症状の副作用としては軽度の下肢のしびれが2例に認められたが投与終了後に無処置で回復していること、また肝切除患者を対象に本剤を持続投与した031070試験（参考資料5.4-19）では、本剤0.1%又は0.2%を最高15 mL/時まで、患者の状態に合わせて適宜増減可能としたとき、未変化体総濃度の C_{max} の最高値は3.26 µg/mL、遊離体濃度の C_{max} の最高値は0.31 µg/mLであったが、当該試験においては本剤の毒性に関する明らかな臨床上の兆候は認められておらず、この理由として患者の状態に合わせて持続投与速度の調節やボース投与の実施により適切な術後管理がなされたことによると考えられる旨を説明し、添付文書においても用法・用量の項において、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増減することを記載していることから、実際の臨床使用では適切な投与速度の調節が行われると考えられることを説明した。なお、申請者は、海外で市販後に心停止及び痙攣等の重篤な有害事象が認められているが、その多くでカテーテルが硬膜外腔に適切に留置されていないことにより血管内への誤投与が生じ、血中濃度が急激に上昇したために発現したものと考えられ、添付文書において血管内誤投与に対する注意喚起を行っている旨を説明した。

機構は、本剤は必要最小限で使用する事が原則と考えるが、必要な注意喚起は行われており、医師の観察のもとで患者の状態に応じて本剤の投与量が適切に調節されれば、過量投与が生じる可能性は低いと考え、以上について了承するものの、日本人患者における持続投与時の安全性については投与開始48時間後までの検討しか行なわれておらず、より長時間投与した場合の安全性については製造販売後に確認が必要と考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として日本人を対象とした第Ⅱ相試験2試験（硬膜外麻酔: 5.3.5.1-1、術後鎮痛: 5.3.5.1-3）及び第Ⅲ相試験3試験（硬膜外麻酔: 5.3.5.1-2、術後鎮痛: 5.3.5.1-4 及び 5.3.3.2-1）の成績が提出された。また、安全性の評価資料として第Ⅰ相試験（単回静脈内投与: 5.3.3.1-1、高齢者単回静脈内投与: 5.3.3.1-2、皮内丘疹: 5.3.4.1-1、尺骨神経ブロック: 5.3.4.1-2）、参考資料として日本人を対象とした投与経路の異なる第Ⅱ相試験（参考資料5.4-20、5.4-21、5.4-22）及び外国人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験12試験（参考資料5.4-5、5.4-6、5.4-7、5.4-8、5.4-9、5.4-10、5.4-11、5.4-12、5.4-14、5.4-16、5.4-17、5.4-19）の成績が提出された。

（1）第Ⅰ相試験

1）健康成人男子における単回静脈内投与薬物動態試験（5.3.3.1-1: 試験番号 PR-LEV-P1-C<20 年 月～20 年 月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数18例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤0.125、0.25及び0.5% 8mL（レボブピバカインとして10 mg、20 mg及び40 mg）を1 mL/分の速度で単回静脈内投与すると設定され、低用量群から試験を開始し、順次より高い用量群に移行すると設定された。

総投与症例数18例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 0.125、0.25 及び 0.5 % 8 mL（レボブピバカインとして 10～40 mg）は静脈内投与時における臨床耐用量であると考えることを説明した。

2）高齢者における単回静脈内投与薬物動態試験（5.3.3.1-2: 試験番号 PR-LEV-P1-D<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康高齢（70 歳以上）男性（目標症例数 6 例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 0.25 % 8 mL（レボブピバカインとして 20 mg）を 1 mL/分の速度で静脈内投与すると設定された。

総投与症例数 6 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は認められなかった。なお、臨床検査値については基準値逸脱が散見されたが、生理学的変動範囲と考えられている。

以上から申請者は、本剤 0.25 % 8 mL（レボブピバカインとして 20 mg）は高齢者での静脈内投与時における臨床耐用量であると考えることを説明した。

3）皮内丘疹試験（5.3.4.1-1: 試験番号 PR-LEV-P1-A<19 年 月～19 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 6 例）を対象に、本剤の局所麻酔における有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.25、0.5、0.75 % 及びプラセボをそれぞれ 0.1 mL、同一被験者の両側前腕部の手首から肘の間の各 2 ヶ所（7 cm 間隔、計 4 ヶ所）に単回皮内投与すると設定された。

総投与症例数 6 例全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目である局所麻酔効果は下表のとおりであり、50 %回復時間は用量依存的に延長する傾向が認められた。

表 局所麻酔効果（Pin-Prick 法による）

	本剤 0.25%群	本剤 0.5%群	本剤 0.75%群
局所麻酔効果発現時間（分）	8.58 ± 9.58 (n=6)	5.42 ± 9.80 (n=6)	5.50 ± 10.90 (n=5)
最大効果発現時間（分）	17.00 ± 19.33 (n=6)	12.00 ± 11.30 (n=6)	42.17 ± 69.62 (n=6)
50 %回復時間 ¹⁾ （分）	66.67 ± 40.95 (n=6)	167.50 ± 109.17 (n=6)	222.00 ± 138.46 (n=5)

平均値 ± 標準偏差

1) 治験薬投与から局所麻酔効果発現を経て最後に局所麻酔効果が 4 ヶ所中 2 ヶ所観測された時点、又は最後の局所麻酔効果の観測が 2 ヶ所を越える場合にあっては、その次の評価時期との中間時点までの時間

有害事象は認められなかったが、注射部位の変化として投与初期に一過性の炎症を伴わない軽度の発赤が認められた。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍、呼吸数）、心電図では、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上から申請者は、本剤による局所麻酔効果の持続時間は用量依存的に延長し、安全性についても特に問題となる所見は認められなかったと考えることを説明した。

4）尺骨神経ブロック試験（5.3.4.1-2: 試験番号 PR-LEV-P1-B<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 30 例）を対象に、上腕部尺骨神経周囲に本剤を単回皮下投与した際の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び塩酸ブピバカイン（以下、ブピバカイン）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.25、0.5、0.75 %、ブピバカイン 0.5 %又はプラセボのいずれかを 5 mL、上腕部尺骨神経周囲に単回皮下投与すると設定された。

総投与症例数 30 例（各投与群 6 例）全例が、有効性及び安全性解析対象であった。

有効性の評価項目である麻酔効果持続時間は下表のとおりであり、触覚の認識能では本剤 0.5 %群及び 0.75 %群はブピバカイン 0.5 %群及びプラセボ群と比較して持続時間が有意に延長した。また、痛覚の認識能、運動能及び平均皮膚温度差増加度でも、本剤 0.5 %群及び 0.75 %群とプラセボ群との間で有意差が認められた。

表 麻酔効果持続時間

		本剤群			ブピバカイン群 0.5 %	プラセボ群
		0.25 %	0.5 %	0.75 %		
麻酔効果持続時間 (時間)	触覚の認識能 (綿棒)	1.05 ± 2.57 (1/6)	6.50 ± 4.82*##	10.13 ± 5.75**##	0.83 ± 0.82 (4/6)	0.08 ± 0.20 (1/6)
	痛覚の認識能 (注射針) *1	5.62 ± 6.91 (3/6)	12.56 ± 2.95 ##	13.19 ± 3.45 ##	7.04 ± 5.97 (5/6)	0.68 ± 0.98 (4/6)
	痛覚の認識能 (注射針) *2	1.42 ± 2.46 (2/6)	7.17 ± 5.23 (5/6)	9.47 ± 5.31 (6/6)	0.75 ± 1.26 (2/6)	0.05 ± 0.12 (1/6)
	運動能 (小指の 外転運動)	4.98 ± 5.71 (3/6)	11.00 ± 2.44 ##	12.76 ± 3.55 ##	6.90 ± 6.30 (5/6)	0.17 ± 0.41 (1/6)
	平均皮膚温度差 増加度 (°C)	0.44 ± 0.61	1.09 ± 0.73 ##	1.09 ± 0.67 ##	0.82 ± 0.66	-0.09 ± 0.09

平均値 ± 標準偏差 (効果の認められた例数/全例数)

**：p<0.01, *：p<0.05；ブピバカインとの比較 (t 検定)

##：p<0.01；プラセボとの比較 (t 検定)

*1: Pin-Prick 法 “鈍く感じる”及び“感じない”を麻酔効果「有」として算出。

*2: Pin-Prick 法 “感じない”を麻酔効果「有」として算出。統計的な検定は実施していない。

有害事象は、いずれの投与群にも認められていない。なお、有害事象として取扱われていないが、注射部位の色調変化として注射部位周辺の発赤が本剤 0.75 %投与群で認められた。しかしながら、本事象については、皮下投与時に注射針が局所の血管を損傷したという手技によるものと考えられており、本剤との因果関係は否定されている。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、心電図等で臨床的に有意な変化は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 0.5 %及び 0.75 %はプラセボ群に対し有意な麻酔持続効果が認められ、安全性についても特に問題がないと考えることを説明した。

（2）第Ⅱ相試験

1）硬膜外麻酔第Ⅱ相用量設定試験（5.3.5.1-1: 試験番号 PR-LEV-P2-A<20 年 月～20 年 月>）

硬膜外麻酔により下腹部又は下肢手術を受ける患者（目標症例数 50 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、至適用量及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 0.5 % 15 mL（レボブピバカインとして 75 mg、以下同様）、0.5 % 20 mL（100 mg）、0.75 % 10 mL（75 mg）、0.75 % 15 mL（112.5 mg）又は 0.75 % 20 mL（150 mg）を、硬膜外腔

に Test dose として 3 mL を投与し、投与後 3 分間観察した後、安全性を確認しながら本剤の残量を約 1 分間で注入すると設定された。

総投与症例数 41 例（0.5 % 15 mL 群 10 例、0.5 % 20 mL 群 8 例、0.75 % 10 mL 群 8 例、0.75 % 15 mL 群 8 例、0.75 % 20 mL 群 7 例）全例が安全性解析対象であり、併用禁止薬使用 1 例及び主要評価項目データの欠測 3 例を除く 37 例（0.5 % 15 mL 群 9 例、0.5 % 20 mL 群 7 例、0.75 % 10 mL 群 8 例、0.75 % 15 mL 群 7 例、0.75 % 20 mL 群 6 例）が有効性の PPS（Per Protocol Set）解析対象であった。

主要評価項目である PPS における第 10 胸椎（Th10）の痛覚神経遮断の作用持続時間及び副次的評価項目である Th10 の痛覚神経遮断の作用発現時間及び発現頻度は下表のとおりであり、Th10 の痛覚神経遮断の作用持続時間は本剤の濃度及び容量に依存して延長した。

表 Th10 の痛覚神経遮断効果

	作用持続時間（分）	作用発現時間（分）	発現頻度
0.5 % 15 mL (75mg) (N=9)	226.4 ± 111.61	22.1 ± 29.98	77.8 % (7/9)
0.5 % 20 mL (100mg) (N=7)	302.5 ± 93.95	12.5 ± 2.74	85.7 % (6/7)
0.75 % 10 mL (75mg) (N=8)	281.3 ± 172.84	18.8 ± 8.54	50.0 % (4/8)
0.75 % 15 mL (112.5mg) (N=7)	290.0 ± 108.55	22.9 ± 17.04	100.0 % (7/7)
0.75 % 20 mL (150mg) (N=6)	348.0 ± 151.23	12.0 ± 8.37	83.3 % (5/6)

作用発現時間及び作用持続時間：平均値 ± 標準偏差

各投与群における作用発現時間及び作用持続時間は、発現症例より算出

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 51.2 %（21/41 例）で認められた。各投与群の有害事象発現率は、0.5 % 15 mL（75 mg）群 60.0 %（6/10 例）、0.5 % 20 mL（100 mg）群 50.0 %（4/8 例）、0.75 % 10 mL（75 mg）群 25.0 %（2/8 例）、0.75 % 15 mL（112.5 mg）群 62.5 %（5/8 例）、0.75 % 20 mL（150 mg）群 57.1 %（4/7 例）であり、用量依存性は認められなかった。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象としては、0.5 % 15 mL 群で呼吸抑制が 1 例（60 歳女性）に認められ、当該事象は処置により消失しているが、本剤との因果関係は否定されていない。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、19.5 %（8/41 例）に認められ、主な事象は、血圧低下 5 例（0.5 % 15 mL 群 3 例、0.75 % 15 mL 群及び 0.75 % 20 mL 群各 1 例）、悪心 2 例（0.75 % 15 mL 及び 0.75 % 20 mL 群各 1 例）等であった。主な臨床検査値の異常変動は、尿中ブドウ糖陽性 4 例（0.5 % 15 mL 群 2 例、0.5 % 20 mL 群及び 0.75 % 15 mL 群各 1 例）であったが、因果関係は否定されている。

バイタルサイン（血圧、脈拍）の変動が認められたが、用量依存的な傾向は認められなかった。また、心電図異常が 5 件認められ、うち 1 件（洞性徐脈）は因果関係が否定されていない。

以上から申請者は、本剤による硬膜外麻酔において、痛覚神経遮断効果が得られ、作用発現時間が速やかであった本剤 0.75 %、20 mL を至適用量と推測し、硬膜外麻酔薬としての有効性及び安全性が示唆されたと考えることを説明した。

2）持続硬膜外麻酔（術後鎮痛）第Ⅱ相用量設定試験（5.3.5.1-3：試験番号 PR-LEV-P2-C<20 年 月～20 年 月>）

全身麻酔により下腹部開腹手術を受ける患者（目標症例数 70 例）を対象に、本剤の術後持続硬膜外投与における有効性、安全性及び至適用量を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、閉腹時に硬膜外腔へ本剤 0.125 % 10 mL を間欠的にボーラス投与した後、本剤 7 群（第Ⅰ群: 0.125 % 4 mL/時、第Ⅱ群: 0.125 % 6 mL/時、第Ⅲ群: 0.125 % 8 mL/時、第Ⅳ群: 0.125 % 10 mL/時、第Ⅴ群: 0.25 % 4 mL/時、第Ⅵ群: 0.25 % 6 mL/時、第Ⅶ群: 0.25 % 8 mL/時）を覚醒確認後 21 時間持続硬膜外投与すると設定された。

総投与症例数 69 例（第Ⅰ～Ⅵ群各 10 例、第Ⅶ群 9 例）全例が安全性解析対象であり、除外基準に該当、治験対象からの逸脱の疑い、本剤投与の中断及び併用禁止薬の使用、有害事象による中止、併用禁止薬の使用の各 1 例（計 5 例）を除く 64 例（第Ⅱ、Ⅳ及びⅤ群 10 例、第Ⅰ及びⅥ群 9 例、第Ⅲ及びⅦ群 8 例）が有効性の PPS 解析対象であった。

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は下表のとおりであり、第Ⅶ群（0.25 % 8 mL/時）、次いで第Ⅵ群（0.25 % 6 mL/時）で、ペンタゾシンの使用量は少なかった。

表 覚醒確認後 0～21 時間のペンタゾシンの使用量

	0.125 %本剤				0.25 %本剤		
	I 群 (4 mL/時)	II 群 (6 mL/時)	III 群 (8 mL/時)	IV 群 (10 mL/時)	V 群 (4 mL/時)	VI 群 (6 mL/時)	VII 群 (8 mL/時)
0～4 時間	10.0 ± 10.6 (n=9)	16.5 ± 11.1 (n=10)	7.5 ± 8.0 (n=8)	7.5 ± 7.9 (n=10)	12.0 ± 17.0 (n=10)	6.7 ± 10.9 (n=9)	1.9 ± 5.3 (n=8)
4<～8 時間	11.7 ± 6.6 (n=9)	3.0 ± 6.3 (n=10)	5.6 ± 11.2 (n=8)	3.0 ± 6.3 (n=10)	4.5 ± 7.3 (n=10)	3.3 ± 6.6 (n=9)	0.0 ± 0.0 (n=8)
8<～21 時間	16.7 ± 13.9 (n=9)	16.5 ± 16.5 (n=10)	5.6 ± 7.8 (n=8)	18.0 ± 15.5 (n=10)	10.5 ± 15.9 (n=10)	6.7 ± 10.9 (n=9)	3.8 ± 6.9 (n=8)
0～21 時間	38.3 ± 21.4 (n=9)	36.0 ± 20.3 (n=10)	18.8 ± 19.2 (n=8)	28.5 ± 14.9 (n=10)	27.0 ± 35.9 (n=10)	16.7 ± 21.8 (n=9)	5.6 ± 7.8 (n=8)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）、単位: mg

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 79.7 %（55/69 例）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、第Ⅲ群（0.125 % 8 mL/時）に肺水腫 1 例（47 歳女性）が認められたが、処置により消失し、術中・術後の輸液の過量投与が原因と考えられたことから因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 68.1 %（47/69 例）で認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係を否定できなかった有害事象

	0.125 % 4 mL/時	0.125 % 6 mL/時	0.125 % 8 mL/時	0.125 % 10 mL/時	0.25 % 4 mL/時	0.25 % 6 mL/時	0.25 % 8 mL/時
有害事象 発現率	80.0 % (8/10 例)	80.0 % (8/10 例)	80.0 % (8/10 例)	80.0 % (8/10 例)	60.0 % (6/10 例)	90.0 % (9/10 例)	88.9 % (8/9 例)
副作用 発現率	80.0 % (8/10 例)	70.0 % (7/10 例)	70.0 % (7/10 例)	70.0 % (7/10 例)	50.0 % (5/10 例)	50.0 % (5/10 例)	88.9 % (8/9 例)
血圧低下	40.0 % (4/10 例)	30.0 % (3/10 例)	40.0 % (4/10 例)	30.0 % (3/10 例)	30.0 % (3/10 例)	10.0 % (1/10 例)	55.6 % (5/9 例)
嘔吐	30.0 % (3/10 例)	30.0 % (3/10 例)	20.0 % (2/10 例)	20.0 % (2/10 例)	10.0 % (1/10 例)	20.0 % (2/10 例)	44.4 % (4/9 例)
悪心	20.0 % (2/10 例)	20.0 % (2/10 例)	10.0 % (1/10 例)	20.0 % (2/10 例)	20.0 % (2/10 例)	20.0 % (2/10 例)	11.1 % (1/9 例)
感覚減退	—	10.0 % (1/10 例)	—	—	—	10.0 % (1/10 例)	11.1 % (1/9 例)

バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）では、血圧低下が 0.25 % 8 mL/時群で多く認められたが、用量依存性は認められなかった。脈拍については、統計的に有意となった時期が散見されたが、臨床問題となるものではないと判断され、体温については、覚醒後 4 時間まで各投与群で上昇したが、その後投与前値に近づく傾向が認められた。心電図については、モニター心電図異常が 3 例に

認められ、そのうち第Ⅶ群（0.25 % 8 mL/時）の心室性期外収縮については、因果関係は否定されていない。

以上から申請者は、術後鎮痛における本剤の有効性及び安全性が示唆され、至適用量は 0.25 % 6 mL/時であると考えられることを説明した。

（３）第Ⅲ相試験

１）塩酸ロピバカイン対照硬膜外麻酔第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 試験番号 PR-LEV-P3-A<20 年 月～20 年 月>）

硬膜外麻酔により下腹部又は下肢手術を受ける患者（目標症例数 54 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、0.75 %塩酸ロピバカイン（ロピバカイン）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.75 % 20 mL（150 mg）又は 0.75 %ロピバカイン 20 mL（150 mg）を、第 3 及び第 4 腰椎椎間より、Test dose として 3 mL 注入し、3 分間観察した後、脊椎麻酔となっていないことを確認後、安全性を確認しながら被験薬の残量（17 mL）を約 1 分間で注入すると設定された。

総投与症例数 55 例（本剤群 30 例、ロピバカイン群 25 例）全例が安全性解析対象及び有効性の PPS 解析対象であった。

主要評価項目である PPS における第 10 胸椎（Th10）の痛覚神経遮断の作用持続時間及び副次的評価項目である Th10 の痛覚神経遮断の作用発現時間及び発現頻度は以下のとおりであり、作用持続時間については、本剤群で 389.1 ± 84.6 分、ロピバカイン群で 315.0 ± 108.1 分であり、本剤群のロピバカイン群に対する非劣性が検証された（片側 $p < 0.001$ 、 Δ 上乗せによる 2 標本 t 検定、 $\Delta = 60$ 分）。両群間の差とその 95 %信頼区間は 74.1 分 [16.0, 132.1] であった。

表 Th10 の痛覚神経遮断効果

	発現頻度 (%)	作用持続時間 (分)	作用発現時間 (分)
0.75%本剤群 (n=30)	90.0 (n=27)	389.1 ± 84.6 (n=27)	12.0 ± 6.7 (n=27)
0.75%ロピバカイン群 (n=25)	76.0 (n=19)	315.0 ± 108.1 (n=18)	16.6 ± 18.9 (n=19)

作用発現時間及び作用持続時間: 平均値 $\pm$ 標準偏差
算出不可能例を除外して算出

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 80.0 %（24/30 例）、ロピバカイン群 76.0 %（19/25 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 73.3 %（22/30 例）、ロピバカイン群で 76.0 %（19/25 例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係を否定できなかった有害事象

	本剤群 (n=30)	ロピバカイン群 (n=25)
血圧低下	63.3 % (19 例)	72.0 % (18 例)
嘔吐	10.0 % (3 例)	8.0 % (2 例)
徐脈	6.7 % (2 例)	4.0 % (1 例)
悪心	3.3 % (1 例)	8.0 % (2 例)
ALT (GPT) 増加	3.3 % (1 例)	8.0 % (2 例)
AST (GOT) 増加	3.3 % (1 例)	8.0 % (2 例)
γ -GTP 増加	3.3 % (1 例)	8.0 % (2 例)
頭痛	3.3 % (1 例)	4.0 % (1 例)

モニター心電図異常が、本剤群 2 例（上室性頻脈、心室性期外収縮）、ロピバカイン群 1 例（QRS 幅の拡大）に認められ、本剤群 2 例については、因果関係が否定されていない。

以上から申請者は、硬膜外麻酔における本剤のロピバカインに対する非劣性が検証され、安全性上もロピバカインと同程度であると考えることを説明した。

2) 塩酸ロピバカイン対照術後鎮痛第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4: 試験番号 PR-LEV-P3-C<20 年 月～20 年 月>)

全身麻酔及び硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術を受ける患者（目標症例数 80 例）を対象に、本剤の術後持続硬膜外投与における有効性及び安全性を検討するために、ロピバカインを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、術前に第 1 及び第 2 腰椎椎間より Test dose として本剤 0.75 % 3 mL を投与、3 分間観察した後、3～7 mL を硬膜外投与した後、初回投与 20 分後以降必要に応じ本剤 0.75 % 5 mL を適時追加投与した。手術後に被験者覚醒時に Th8 までの無痛域を得られていない場合には、本剤 0.75 % 5 mL を硬膜外に投与した後、本剤 0.25 % を 6 mL/時又はロピバカイン 0.2 % を 6 mL/時を覚醒確認後 21 時間持続硬膜外投与すると設定された。

総投与症例数 87 例（本剤群 42 例、ロピバカイン群 45 例）全例が安全性解析対象であり、術中の投与中止 4 例及び術後の投与中止 3 例の計 7 例を除いた 80 例（本剤群 36 例、ロピバカイン 44 例）が有効性の PPS 解析対象であった。

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 ± 25.7 mg、ロピバカイン群 23.5 ± 21.6 mg 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 $p=0.013$ 、 Δ 上乗せによる 2 標本 t 検定、 $\Delta=9.3$ mg）。両群間の差とその 95 % 信頼区間は -2.7 mg $[-13.2, 7.8]$ であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 100 %（42/42 例）、ロピバカイン群 100 %（45/45 例）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤群で腹壁膿瘍 1 例（45 歳女性）及び排尿困難 1 例（47 歳女性）が認められ、いずれも処置により消失したが、排尿困難 1 例については硬膜外穿刺による神経障害又は局所麻酔の薬理作用によると考えられ、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 88.1 %（37/42 例）、ロピバカイン群 93.3 %（42/45 例）に認められた。主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係を否定できなかった有害事象

	本剤群 (n=42)	ロピバカイン群 (n=45)
血圧低下	88.1 % (37 例)	93.3 % (42 例)
嘔吐	23.8 % (10 例)	26.7 % (12 例)
悪心	19.0 % (8 例)	17.8 % (8 例)
感覚減退	7.1 % (3 例)	0.0 % (0 例)
蕁麻疹	0.0 % (0 例)	4.4 % (2 例)
運動機能障害	2.4 % (1 例)	2.2 % (1 例)
上腹部痛	2.4 % (1 例)	2.2 % (1 例)
徐脈	2.4 % (1 例)	2.2 % (1 例)
γ -GTP 増加	2.4 % (1 例)	2.2 % (1 例)
心電図 ST 部分下降	2.4 % (1 例)	2.2 % (1 例)

バイタルサイン（血圧、脈拍）では、血圧低下が両薬剤群ともに認められ、ロピバカイン群の覚醒確認後 30 時間の拡張期血圧を除き、初回投与 10 分後から覚醒確認後 30 時間まで、投与前との間で統計的に有意な差が認められた。脈拍は両薬剤群ともに減少し、投与前と比べ統計的に有意な差が認められる時点もあった。心電図では本剤群及びロピバカイン群各 1 例で ST 低下、ロピバカイン群で洞性徐脈及び上室性期外収縮が各 1 例に認められ、因果関係は否定されていない。

以上から申請者は、術後鎮痛における本剤のロピバカインに対する非劣性が検証され、安全性上も本剤及びロピバカインではほぼ同様であると考えることを説明した。

3) 術後鎮痛第Ⅲ相薬物動態試験 (5.3.3.2-1: 試験番号 PR-LEV-P3-D<20 年 月～20 年 月>)

全身麻酔による下腹部開腹手術を受ける患者（目標症例数 8 例）を対象に、有効性及び安全性並びに血漿中及び尿中薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、閉腹時に本剤 0.25 % 10 mL (25 mg) を硬膜外投与した後に、6 mL/時の速度で投与開始後 48 時間まで持続硬膜外投与すると設定された。

総投与症例数 8 例全例が安全性解析対象及び薬物動態解析対象であり、併用禁止薬の使用 1 例を除く 7 例が有効性の PPS 解析対象であった。

有効性評価項目である PPS における投与開始後 0～21 時間のペンタゾシンの使用量（平均値±標準偏差）は、 27.9 ± 31.7 mg であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、87.5 % (7/8 例) で認められたが、死亡例及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、62.5 % (5/8 例) で認められ、感覚減退、悪心及び血圧低下各 2 例及び嘔吐 1 例であった。

心電図では、本剤投与後に異常所見を発現した症例は認められなかった。

以上から申請者は、本試験においても術後鎮痛第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-3: PR-LEV-P2-C) 及び術後鎮痛第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C) と同様の術後鎮痛効果が認められ、安全性においても特に問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤開発の臨床的意義について

機構は、ブピバカイン及びロピバカインと比較して、本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、硬膜外麻酔に使用されているブピバカインは本邦では 0.5 % 製剤までが使用可能であるが、0.75 % ロピバカインより麻酔持続効果が劣っている（大澤正巳ら、*臨床医薬*, 15: 1205-1208, 1999）こと、本剤はブピバカインと同等の痛覚神経遮断作用を持ちながらも、非臨床試験の結果から心毒性がブピバカインより低いと考えられ、硬膜外麻酔においてはブピバカインより高濃度である本剤 0.75 % の投与が可能であること、ブピバカインは術後鎮痛の適応を取得していないため使用できないことを踏まえると、本剤の臨床的位置付けはブピバカインに代わる存在であると考えていることを説明した。また、申請者は、術後鎮痛については痛覚神経遮断作用が強く、運動神経遮断

作用が弱いことが理想的であるが、本剤はロピバカインと比較して運動神経遮断効果が強いことから手術部位での使い分けが必要であり、本剤による術後鎮痛は、運動神経遮断作用が問題となりにくく一般的に疼痛の程度が強い上腹部及び胸部手術後の鎮痛に有用であることが期待されると考えていることを説明した。

機構は、ブピバカインと比較して血管内誤投与時の本剤の心毒性のリスクが低いかなにかについて臨床明瞭になっていないと考えるが、臨床薬理試験の結果から、本剤の心血管系への作用がブピバカインよりも弱いとする申請者の見解を理解するとともに、国内の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（硬膜外麻酔 5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-A、5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-A、術後鎮痛 5.3.5.1-3: PR-LEV-P2-C、5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）の結果から、本剤の有効性及び安全性は確認されており、本剤を承認することについて特に大きな問題はないと考える。しかしながら、臨床試験で対象となった患者は下腹部又は下肢の手術患者であるため、手術部位における差異も含めて、本剤の特に安全性については製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

（２）有効性評価の妥当性について

１）硬膜外麻酔第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-A）における非劣性試験デザインの妥当性について

機構は、硬膜外麻酔第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-A）における Th10 での痛覚遮断の平均作用持続時間について、非劣性限界値（ $\Delta=60$ 分）の設定根拠とその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非劣性限界値（ $\Delta=60$ 分）の設定は、ブピバカインを対照としたロピバカイン硬膜外麻酔第Ⅲ相試験（大澤正巳ら、*臨床医薬*, 15: 1205-1228, 1999）において、「臨床的に意味のある差」として認められた非劣性限界値である 1 時間を参考に設定したこと、対照薬であるロピバカインの Th10 における痛覚遮断の平均作用持続時間は、ロピバカイン第Ⅱ相試験（大澤正巳ら、*臨床医薬*, 15: 1101-1116, 1999）で最低用量として設定された 5 mg/mL 15 mL では 149.2 分、ロピバカイン第Ⅲ相試験（大澤正巳ら、*臨床医薬*, 15: 1205-1228, 1999）における 7.5 mg/mL 20 mL では 251.1 分であり、これらの差の 1/2 は 51.0 分であったことから設定された非劣性限界値（ $\Delta=60$ 分）は妥当であると考えて説明した。

機構は、手術患者を対象とした臨床試験においてプラセボ群を設定することは困難で、対照薬に関する情報を踏まえると、当該試験における非劣性限界値について特に大きな問題はなく、本剤の臨床試験で得られた結果から本剤の有効性は示されていると考える。しかしながら、本領域における適切な非劣性限界値の設定については、本剤だけでなく他剤も含めて今後得られる情報を収集しながらさらに検討を続ける必要があると考える。

２）術後鎮痛第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）においてジクロフェナクナトリウム坐剤の併用が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、術後鎮痛を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）において、ジクロフェナク坐剤の併用によりペンタゾシン使用量が減少したと考えられるため、本剤の有効性評価に対する影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験において解熱目的でジクロフェナク坐剤が併用（本剤群 6 例、ロピバカイン

群 8 例) され、このうち、ペンタゾシンの使用前にジクロフェナク坐剤を使用した症例は、本剤群 5 例及びロピバカイン群 4 例であり両投与群に同程度含まれており、有効性の比較に大きく影響しないと考え、ペンタゾシンを使用した後にジクロフェナク坐剤を投与した症例は、本剤群 1 例及びロピバカイン群 4 例であり、これらの症例ではペンタゾシンの使用量にジクロフェナク坐剤が影響した可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、ジクロフェナク坐剤を併用した症例を除外した場合には、ペンタゾシンの使用量は、本剤で 23.5 ± 26.9 mg、ロピバカインで 22.9 ± 21.7 mg であり非劣性は認められなかった ($p=0.150$ 、 Δ 上乗せによる 2 標本 t 検定、 $\Delta=9.3$ mg) が、症例数減少による検出力低下の要因が寄与していると考えていること、実際に評価への影響が少ないと考えられるペンタゾシン使用後にジクロフェナク坐剤を使用した症例を含めた場合のペンタゾシンの使用量は、本剤で 23.2 ± 26.5 mg、ロピバカインで 25.1 ± 21.9 mg となり、非劣性は示されていないが ($p=0.055$ 、 Δ 上乗せによる 2 標本 t 検定、 $\Delta=9.3$ mg)、ジクロフェナク坐剤を考慮しない場合の結果により近似していることを述べ、ジクロフェナク坐剤の併用が両薬剤群間の有効性評価に影響を及ぼしている可能性はあるが、その効果は大きくなく、今回の試験結果から有効性は評価可能と考えている旨を説明した。

機構は、本試験における有効性評価は、鎮痛薬であるペンタゾシンの追加投与量で実施されており、ジクロフェナク坐剤の併用を可能とするような試験デザインは適切ではなく、今後の開発においては留意すべきと考える。実際、ジクロフェナク坐剤を併用した症例を除外した場合、ペンタゾシン使用量が増加しており、ジクロフェナク坐剤の併用が本剤の有効性評価に影響を及ぼしていると考えられるものの、ジクロフェナク坐剤を併用した症例を除外した結果でも両群間で大きな差は認められなかったこと、部分集団解析の結果については症例数減少による影響もあると考えられること、副次評価項目である鎮痛薬使用回数については両群間で差異はなく、鎮痛薬を使用しなかった症例の割合は本剤群の方が有意に多かったこと (本剤群 44.4 % (16/36 例)、ロピバカイン群 20.5 % (9/44 例)) 等を踏まえると、提示された結果から本剤の有効性は示されていると考えて差し支えないと判断した。

(3) 術後鎮痛における推奨用量について

機構は、術後鎮痛における本剤 0.25 % の推奨用量として 8 mL/時を含めることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、術後鎮痛を対象とした第Ⅱ相用量設定試験 (5.3.5.1-3: PR-LEV-P2-C) で、本剤の濃度及び速度の増加に伴い、覚醒確認後 0~21 時間までのペンタゾシン必要量は減少し、濃度及び速度に依存して痛覚神経遮断の効果が増強したこと、その一方で、Bromage scale を指標とした運動神経遮断の効果も濃度及び速度に依存して増強しており、本剤 0.25 % 8 mL/時群では運動障害により投与を中止した症例が認められたことから、リスク/ベネフィットを考慮し 0.25 % 6 mL/時が本剤の至適用量と判断したことを説明した。その上で申請者は、投与中止例では、覚醒確認後 4 時間時に下肢運動神経遮断 (Bromage scale 2) が認められ、患者が運動神経遮断に対する不安を訴えたため本剤投与が中止されたが、投与継続中に Bromage scale 2 以上の運動障害が認められた症例は投与中止例以外にも 3 例あり、いずれの症例でも継続投与は可能であったこと、またこれら 3 例のうち、運動神経遮断に関連する有害事象を訴えた症例は 1 例 (感覚減退) であったことから、0.25 % 8 mL/時 持続投与時のリスクは深刻なものではないと考えられること、0.25 % 6 mL/時 投与時に無痛域

の広がり小さい等の理由で、一時的に投与速度を速め、無痛域を広げることは臨床的にも有効であると考えられること、実際に術後鎮痛第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）で覚醒確認後0～21時間までのペンタゾシン必要量を身長別で層別すると、高身長ほどペンタゾシン必要量が増大しており（身長150 cm未満の患者では 3.8 ± 7.5 mg、150～160 cm未満では 19.1 ± 21.3 mg、160 cm以上では 31.5 ± 35.0 mg）、鎮痛効果が減弱する傾向が認められていることを述べ、鎮痛効果拡大の機会を得るためにも用法・用量として8 mL/時を含めることが必要であると考えていることを説明した。

機構は、術後鎮痛に対する第Ⅱ相用量設定試験（5.3.5.1-3: PR-LEV-P2-C）において本剤0.25 % 8 mL/時の安全性は支持されておらず、また、術後鎮痛第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）においては0.25 % 6 mL/時の濃度及び速度において対照薬（ロピバカイン）との非劣性が検証されているものの、0.25 % 8 mL/時の有効性及び安全性は確認されていないことから、本剤0.25 %の術後鎮痛における最高用量は6 mL/時と設定することが適切と考えるが、この点については、専門協議でさらに検討することとしたい。なお、硬膜外麻酔における用法・用量については、1回20 mL（レボブピバカインとして150 mg）を至適用量とし、適宜減量することで問題はないと考えているが、記載方法については、専門協議での検討を踏まえて検討することとしたい。

（4）本剤の安全性について

1）本剤による心毒性について

機構は、本剤の心毒性のリスクはブピバカインと比較してどの程度低減されていると考えているのか、根拠とともに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず非臨床試験成績について、モルモットランゲンドルフ灌流心臓標本での試験（4.2.1.2-3）、イヌ心肺蘇生試験（4.2.3.7.7-5）等の結果を踏まえると、本剤の心毒性に関するリスクはブピバカインよりも低いことが示唆されていると考えていることを説明した。次に申請者は、臨床試験成績について、外国人健康成人男性で中枢神経系症状が出現するまで本剤を静脈内投与した海外2試験（参考資料 5.4-2: ■■■004801 及び参考資料 5.4-3: ■■■012105）の結果からは、本剤の心血管系に対する作用はブピバカインよりも弱い傾向が認められており、静脈内投与時のQTc延長等のリスクはブピバカインよりも本剤で有意に低いという結果が得られていること、一方で、本剤とブピバカインを比較した外国人患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相4試験（参考資料 5.4-9: ■■■006175、参考資料 5.4-10: CS005、参考資料 5.4-11: ■■■030632 及び参考資料 5.4-12: CS001）では、心臓障害に関連する因果関係が否定できなかった有害事象のうち、多く認められたのは徐脈であるが、その発現率は本剤群で3.3 %（5/152 例）、ブピバカイン群で1.6 %（2/122 例）と大きな差異はなく、その他の事象の発現率についても本剤群とブピバカイン群で同程度であったことを述べ、本剤が適切に硬膜外腔へ投与された場合の本剤とブピバカインの心毒性の差異は現時点で明確ではないが、患者において誤投与を想定した静脈内投与試験を実施することは倫理的に問題があり、立証は困難と考えていることを説明した。

機構は、本剤を患者に投与した際の心毒性リスクがブピバカインに比して低減されているか否かについては臨床上明確ではなく、類薬と同様の注意喚起を行うことが適切と考えるが、非臨床試験や健康成人での結果からは心毒性低減の可能性が示唆されており、本剤を承認する上で特に問題はないと考える。なお、本剤投与による心血管系の有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

2) 本剤による中枢神経系作用について

機構は、本剤による中枢神経系作用（神経系障害、精神障害、胃腸障害など）について、類薬であるブピバカイン及びロピバカインと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-A 及び 5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）の併合解析による有害事象発現率を下表に示し、本剤及びロピバカインによる中枢神経系作用に関連する有害事象の発現状況は同程度であることを説明した。

表 中枢神経系作用に関連する有害事象発現率（国内第Ⅲ相試験の併合解析結果）

	本剤群 (n = 72)		ロピバカイン群 (n = 70)	
	因果関係を問わない有害事象	因果関係が否定できない有害事象	因果関係を問わない有害事象	因果関係が否定できない有害事象
神経系障害	9.7 % (7 例)	8.3 % (6 例)	5.7 % (4 例)	4.3 % (3 例)
胃腸障害	36.1 % (26 例)	29.2 % (21 例)	40.0 % (28 例)	32.9 % (23 例)
臨床検査 (血圧低下)	81.9 % (59 例)	77.8 % (56 例)	87.1 % (61 例)	85.7 % (60 例)

また申請者は、海外第Ⅱ/Ⅲ相 4 試験（5.4-9: 006175 試験、5.4-10: CS005 試験、5.4-11: 030632 試験及び 5.4-12: CS001 試験）の併合解析による有害事象発現率を下表に示し、本剤及びブピバカインによる中枢神経系作用に関連する有害事象の発現状況についても同程度であることを説明した。

表 中枢神経系作用に関連する有害事象発現率（海外第Ⅱ/Ⅲ相 4 試験の併合解析結果）

	本剤群 (n = 152)		ブピバカイン群 (n = 122)	
	因果関係を問わない有害事象	因果関係が否定できない有害事象	因果関係を問わない有害事象	因果関係が否定できない有害事象
精神障害	5.9 % (9 例)	0.7 % (1 例)	8.2 % (10 例)	0.0 % (0 例)
神経系障害	29.6 % (45 例)	8.6 % (13 例)	30.3 % (37 例)	9.8 % (12 例)
血管障害*	58.6 % (89 例)	52.0 % (79 例)	63.9 % (78 例)	60.7 % (74 例)
胃腸障害	46.7 % (71 例)	15.1 % (23 例)	56.6 % (69 例)	21.3 % (26 例)

*: 低血圧は血管障害に分類

さらに申請者は、本剤、ブピバカイン及びロピバカインについては、中枢神経系作用に関連する有害事象として悪心、嘔吐及び低血圧が認められているが、薬剤間で大きな差はないと報告されていること（Casati A et al, *J Clin Anesth*, 15: 126-131, 2003、Peduto VA et al, *Eur J Anaesthesiol*, 20: 979-983, 2003、Faccenda KA et al, *Reg Anesth Pain Med*, 28: 394-400, 2003）を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による中枢神経系作用に関し、ブピバカイン及びロピバカインと同様の注意喚起を行うことが適切と考える。また、申請者は、海外第Ⅰ相試験（参考資料 5.4-4: ME0400）において本剤とブピバカインを静脈内投与した際の脳波変化について定量解析を行っているが、脳波解析の結果のみから本剤の中枢抑制作用がブピバカインよりも少ないとは言えないと考えており、本剤の血管内誤投与、過量投与及び急速投与された際の安全性については現段階では明確ではなく、本剤による中枢神経系作用に関しては製造販売後調査において検討が必要と考える。

3) 本剤による血圧低下について

機構は、市販後に想定される本剤と全身麻酔とを併用した際の安全性及び血圧低下への影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、術中に硬膜外麻酔と全身麻酔を併用することにより、侵害刺激による交感神経系の興奮を抑制し、循環制御に優れた麻酔管理が行えるため、結果的には吸入麻酔薬の用量を減少させることが可能（花岡一雄編集、局所麻酔マニュアル第1版、161, 1998）と考えられており、他の局所麻酔と同様に本剤と全身麻酔薬の併用は十分に予想されること、本剤の術後鎮痛に対する第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）では、下腹部開腹手術を行う患者を対象としており、笑気・酸素・セボフルラン麻酔（GOS）と本剤 0.75 % 6~10 mL（必要に応じ、さらに 0.75 % 5 mL を追加投与）が併用されていたこと、この際の循環動態（血圧、心拍数）は下図のとおり本剤とロピバカインで差異はなく、特に問題なく手術が施行されていたこと、しかしながら、本剤を単独で硬膜外へ投与した試験結果（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-A）と比べると併用時に血圧低下の発現頻度が増加する傾向が認められていることを説明した（本剤単独時 63.3 %（19/30 例）、本剤と全身麻酔の併用時 85.7 %（36/42 例））。

その上で申請者は、実際に国内臨床試験における本剤の総投与量は、下表のように全身麻酔と併用した場合の方が少ないという結果が得られていることを述べ、添付文書における「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項で本剤と全身麻酔を併用する際には出来る限り少ない用量で投与を開始する旨を注意喚起していることを説明した。

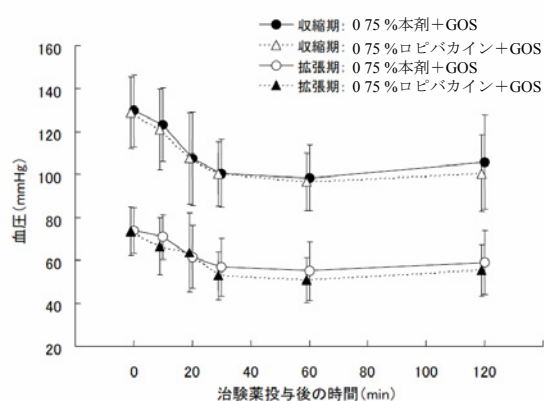


図 全身麻酔併用時における血圧変動の比較
（5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）
GOS：笑気・酸素・セボフルラン麻酔

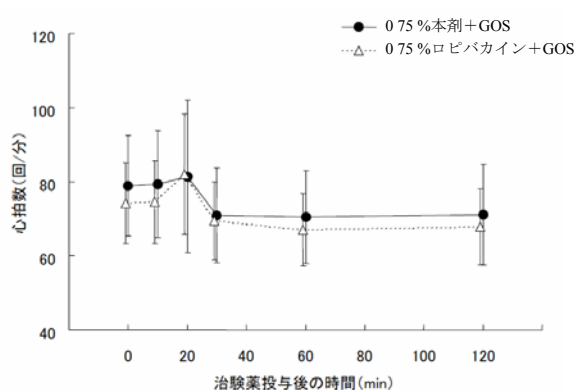


図 全身麻酔併用時における心拍数変動の比較
（5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）
GOS：笑気・酸素・セボフルラン麻酔

表 全身麻酔併用の有無による本剤の投与量（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-A、5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）

	本剤単独投与での試験 （5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-A）	全身麻酔併用時の試験 （5.3.5.1-4: PR-LEV-P3-C）
初回投与量（mL）	20 ± 0（n=30）	9.1 ± 1.35（n=42）
追加投与量（mL）	-	9.9 ± 5.54（n=36）
総投与量（mL）	20 ± 0（n=30）	17.6 ± 6.82（n=42）

機構は、全身麻酔と本剤を併用した場合に、血圧低下が起こりやすくなる可能性があることは十分に周知すべきであるが、本剤が医師の管理下で慎重かつ適切に使用される限り、特に大きな問題はないと考える。なお、全身麻酔と本剤を併用した際の安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

4）重篤な全身疾患を有する患者又は高齢者への投与に関する安全性について

機構は、重篤な全身疾患を有する患者（ASA（American Society of Anesthesiologists）分類Ⅲ度以上）及び高齢者等のハイリスク患者に本剤を投与したときの安全性について考察するよう申請者に

求めた。

申請者は、ハイリスク患者の全身麻酔時に硬膜外麻酔及び術後硬膜外鎮痛を併用した場合には、周術期の心事故は最大 30 % 低減、呼吸器感染症は最大 40 % 低減、肺塞栓症は最大 50 % 低減、急性腎不全は最大 30 % 低減できるという報告 (Peyton PJ et al, *Reg Anesth*, 96: 548-554, 2003) があり、本剤の硬膜外投与による血圧低下に注意し対処することで特に大きな問題はなく、全身麻酔と本剤による硬膜外麻酔及び術後鎮痛を併用することは術後の予後が向上する可能性があると考えたことを説明した。

機構は、申請者の説明は一般的な考え方を述べたに過ぎず、重篤な全身疾患を有する患者及び高齢者等のハイリスク患者に本剤と全身麻酔を併用した際の安全性は明確になっていないと考えるが、本剤を投与する場合に医師の管理下で十分に観察を行い慎重に使用される限り、現時点で大きな問題はないと考える。なお、ハイリスク患者に本剤を投与した際の安全性については製造販売後調査で検討が必要と考える。

5) 妊産婦への投与に関する安全性について

機構は、妊産婦への投与に関する安全性についてブピバカイン及びロピバカインと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、妊産婦を対象としたブピバカイン対照海外 4 試験 (参考資料 5.4-11: 030632、参考資料 5.4-12: CS001、参考資料 5.4-59: 030276 試験及び参考資料 5.4-60: 030433 試験) 及びロピバカイン対照海外試験 (参考資料 5.4-61: 030758 試験) では、本剤及びブピバカインは投与濃度 0.05~0.5 %、投与量 10~30 mL と設定され、ロピバカインは投与濃度 0.07~0.12 %、投与量 20 mL と設定されていたこと、これら海外 5 試験の併合結果において、因果関係が否定できなかった有害事象のうち血管内誤投与時に危惧される神経系障害、心臓障害及び血管障害の発現率は、本剤群でそれぞれ 6.9 % (16/231 例)、1.7 % (4/231 例) 及び 29.9 % (69/231 例)、ブピバカイン群では 6.4 % (12/188 例)、1.1 % (2/188 例) 及び 34.6 % (65/188 例)、ロピバカイン群では 10.6 % (5/47 例)、0 % (0/47 例) 及び 25.5 % (12/47 例) であり、3 剤間で大きな差異はなかったことを説明した。

機構は、以上について現時点で大きな問題はないと考えるが、本剤の注意喚起についてはブピバカイン及びロピバカインと同等とすることが妥当と考える。なお、当該事項については製造販売後調査において検討が必要と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.4.1-1: MR8A2-00、5.3.4.1-2: MR8A2-01、5.3.3.1-1: MR8A2-07、5.3.3.1-2: MR8A2-08、5.3.5.1-1: MR8A2-02、5.3.5.1-3: MR8A2-04、5.3.5.1-2:

MR8A2-09、5.3.5.1-4: MR8A2-10、5.3.3.2-1: MR8A2-11) に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、一部の医療機関において治験依頼者より報告された副作用等情報等にかかる治験審査委員会の運営の不備、併用薬等に係る治験実施計画書からの逸脱、症例報告書と原資料の矛盾（以上、治験実施医療機関）及びこれらの事項に対するモニタリング手順書の不遵守による未確認等（以上、治験依頼者）が認められたものの、大きな問題はなく、承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の硬膜外麻酔及び術後鎮痛に対する有効性及び安全性は示されていると判断するが、術後鎮痛における最高用量については専門協議の検討を踏まえて判断したい。また、中枢神経系、心毒性・心血管系の有害事象、妊産婦やハイリスク患者における安全性、全身麻酔併用時や持続投与時の安全性等については、製造販売後調査の中で十分に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 10 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に硬膜外麻酔及び術後鎮痛を対象とした使用成績調査を実施し、年齢層、手術の内容（術式、手術部位、手術時間）、投与量（初期投与量、追加投与量、総投与量）、さらに術後鎮痛に関しては投与速度及び併用薬剤が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を適切に検討できるようにするとともに、小児、高齢者、妊産婦（母体、胎児及び出生児への影響も含む）、腎機能低下患者及び肝機能低下患者における安全性、特に中枢神経系及び心血管系の有害事象、持続投与時の眼、皮膚等における有害事象、全身麻酔併用時の有害事象の発現状況及び措置内容を考察とともに提示できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は了承し、硬膜外麻酔及び術後鎮痛それぞれ 500 例を対象とした使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう収集方法、調査項目、調査票等を設定することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（2）その他の事項について

機構は、術後鎮痛における最高用量について、国内臨床試験（5.3.5.1-3: PR-LEV-P2-C）では軽度から中等度の血圧低下及び運動障害が多く認められていること、海外臨床試験（参考 5.4-5: CS004）では本剤単独投与群で 8 mL/時で 6 mL/時より運動障害が多く認められることから、本剤 6 mL/時を超える投与速度で投与した場合には、これら事象が多く発現する可能性もあると考える。その上で機構は、専門委員から、本剤は患者の状態に応じ医師の管理下で使用される薬剤であり、対象となる患者は様々であることから、本剤 8 mL/時の用法・用量についても使用可能とすることが適切と考える旨の意見があったことを踏まえ、本剤 6 mL/時を超える投与速度では血圧低下、運動障害等の副作用が増加する可能性があることから注意深く観察を行いながら投与する旨を、用法及び用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起した上で、本剤 0.25 %製剤の用法・用量に 8 mL/時を含めることが適切と判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

- ・ポプスカイン 0.75 %注 75 mg/10 mL、同 0.75 %注 150 mg/20mL、同 0.75 %注シリンジ 75 mg/10 mL:

硬膜外麻酔

- ・ポプスカイン 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注バッグ 250 mg/100 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL:

術後鎮痛

[用法・用量]

- ・ポプスカイン注 0.75 %注 75 mg/10 mL、同 0.75 %注 150 mg/20 mL、同 0.75 %注シリンジ 75 mg/10 mL:

通常、成人に 1 回 20mL（レボブピバカインとして 150 mg）までを硬膜外腔に投与する。なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。

- ・ポプスカイン注 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注バッグ 250 mg/100 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL:

手術終了時に、通常、成人に 6mL/時（レボブピバカインとして 15 mg/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 4～8 mL/時の範囲で適宜増減する。