

審議結果報告書

平成 23 年 3 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ポプスカイン0.5%注50mg/10mL、同0.5%注シリンジ
50mg/10mL、同0.25%注25mg/10mL、同0.25%注シリンジ
25mg/10mL

[一 般 名] レボブピバカイン塩酸塩

[申 請 者] 丸石製薬株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 2 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、ポプスカイン 0.5% 注 50mg/10mL 及び同 0.5% 注シリンジを承認し、ポプスカイン 0.25% 注 25mg/10mL 及び同 0.25% 注シリンジ 25mg/10mL の一部変更承認申請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、再審査期間は 6 年とし、ポプスカイン 0.5% 注 50mg/10mL 及び同 0.5% 注シリンジは、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 23 年 2 月 9 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]	①ポプスカイン 0.5 %注 50 mg/10 mL、同 0.5 %注シリンジ 50 mg/10 mL ②ポプスカイン 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL
[一 般 名]	レボブピバカイン塩酸塩
[申 請 者 名]	丸石製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 2 月 24 日
[剤型・含量]	①1 mL 中にレボブピバカイン塩酸塩として 5.63 mg（レボブピバカインとして 5.0 mg）（0.5 %）を含有する注射剤 ②1 mL 中にレボブピバカイン塩酸塩として 2.82 mg（レボブピバカインとして 2.5 mg）（0.25 %）を含有する注射剤
[申 請 区 分]	①医療用医薬品（3）新投与経路医薬品 ②医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 2 月 9 日

[販 売 名] ①ポプスカイン 0.5 %注 50 mg/10 mL、同 0.5 %注シリンジ 50 mg/10 mL
②ポプスカイン 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL
[一 般 名] レボブピバカイン塩酸塩
[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 24 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の伝達麻酔に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤の心血管系の有害事象、血圧低下、悪心、嘔吐等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①伝達麻酔
②術後鎮痛、伝達麻酔（下線部追加）
[用法・用量] ①通常、成人に 1 回 30 mL（レボブピバカインとして 150 mg）までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。複数の神経ブロックを必要とする場合でも、総量として 30 mL（レボブピバカインとして 150 mg）を超えないこと。
なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。
②術後鎮痛には、手術終了時に、通常、成人に 6 mL/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。
伝達麻酔には、通常、成人に 1 回 40 mL（レボブピバカインとして 100 mg）までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。複数の神経ブロックを必要とする場合でも、総量として 60 mL（レボブピバカインとして 150 mg）を超えないこと。
なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 23 年 1 月 11 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	①ポプスカイン 0.5 %注 50 mg/10 mL、同 0.5 %注シリンジ 50 mg/10 mL ②ポプスカイン 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL
[一 般 名]	レボブピバカイン塩酸塩
[申 請 者 名]	丸石製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 2 月 24 日
[剤型・含量]	①1 mL 中にレボブピバカイン塩酸塩として 5.63 mg (レボブピバカインとして 5.0 mg) (0.5 %) を含有する注射剤 ②1 mL 中にレボブピバカイン塩酸塩として 2.82 mg (レボブピバカインとして 2.5 mg) (0.25%) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	①伝達麻酔 ②術後鎮痛、 <u>伝達麻酔</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	①通常、成人に 1 回 30 mL (レボブピバカインとして 150 mg) までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。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。 ②術後鎮痛には、 <u>手術終了時に、通常、成人に 6 mL/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。</u> 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。 <u>伝達麻酔には、通常、成人に 1 回 40 mL (レボブピバカインとして 100 mg) までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。</u> <u>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。</u> (下線部追加)

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（以下、「機構」）における審査の概略は、下記のとおりである。

なお、本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、初回承認申請時¹⁾に神経周囲又は皮下投与による非臨床薬理試験、非臨床薬物動態試験及び毒性試験の成績が提出されていることから、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ 初回承認申請時には、0.25 %製剤（ポプスカイン 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL、同 0.25 %注バッグ 250 mg/100 mL）が「術後鎮痛」、0.75 %製剤（ポプスカイン 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）が「硬膜外麻酔」の効能・効果で申請され、「非臨床に関する資料」として、硬膜外投与、脊髄くも膜下投与、静脈内投与等のほか、薬理試験に関して、ラット坐骨神経周囲への投与による効力を裏付ける試験、マウス皮下投与による一般症状及び中枢神経系に対する安全性薬理試験、薬物動態試験に関して、ラット及びイヌを用いた皮下投与試験、毒性試験に関して、ラット及びイヌを用いた単回及び反復皮下投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験、ラット坐骨神経内及びその周囲並びにウサギ皮下投与による局所刺激性試験等の成績が提出された。

また、ポプスカイン 0.5 %注 50 mg/10 mL 及び同 0.5 %注シリンジ 50 mg/10 mL については、「品質に関する資料」が提出されている。本報告書では新投与経路に係る事項のみを記載するが、機構において審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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塩酸塩（本薬）は、ブピバカイン塩酸塩水和物（ブピバカイン）の *S*(-)-異性体であり、英国 Chiroscience 社（現 UCB 社）により開発された長時間作用型の局所麻酔薬である。

本剤は、海外において、1998 年 12 月にスウェーデンで承認されて以来、2010 年 2 月現在、英国、フランス等 66 ヶ国で承認されており²⁾、硬膜外麻酔、伝達麻酔、脊椎麻酔、浸潤麻酔及び術後鎮痛に対して使用されている。

本邦においては、2008 年 4 月に 0.25 %製剤が術後鎮痛、0.75 %製剤が硬膜外麻酔を効能・効果として承認されている。伝達麻酔については、2010 年 1 月より患者を対象とした臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の伝達麻酔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。

2. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人手術患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験）の成績が提出され、参考資料として、外国人手術患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.4-1: 006154 試験）の成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC-MS/MS、定量下限: 0.01 µg/mL）又は液体クロマトグラフィー/質量分析計（LC-MS、定量下限: 0.01 µg/mL）によりバリデートされた方法で測定された。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 ± 標準偏差で示されている。

（1）患者における検討

<日本人における成績>

腋窩部腕神経叢ブロックによる上肢手術を予定している日本人患者（薬物動態評価例数: 61 例）を対象に、本剤 0.25 %を 20、30 及び 40 mL（レボブピバカインとしてそれぞれ 50、75 及び 100 mg）、並びに本剤 0.5 %を 20、30 及び 40 mL（レボブピバカインとしてそれぞれ 100、150 及び 200 mg）腋窩部神経血管鞘内へ投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）は用量に伴って増加した（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験）。

²⁾ 米国及びドイツにおいては、それぞれ 1999 年 8 月及び 2004 年 4 月に承認されたが、商業的な理由により、それぞれ 2005 年 4 月及び 2009 年 6 月に販売中止されている。また、英国及びフランスにおいては 0.25 %製剤、0.5 %製剤及び 0.75 %製剤に加えて、無痛分娩（硬膜外投与）に対して 0.0625 %製剤及び 0.125 %製剤が承認されている。

表1 日本人手術患者に本剤を腋窩部神経血管鞘内に単回投与したときの
血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験)

投与量	0.25 % 20 mL (50 mg)	0.25 % 30 mL (75 mg)	0.25 % 40 mL (100 mg)	0.5 % 20 mL (100 mg)	0.5 % 30 mL (150 mg)	0.5 % 40 mL (200 mg)
評価例数	12	12	11	11	7	8
$t_{\max}$ (h)	0.33 ± 0.12	0.38 ± 0.23	0.39 ± 0.13	0.36 ± 0.13	0.36 ± 0.13	0.38 ± 0.27
$C_{\max}$ (μg/mL)	0.56 ± 0.20	0.79 ± 0.30	1.09 ± 0.59	1.08 ± 0.34	1.60 ± 0.34	2.51 ± 1.71
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	3.64 ± 2.36	5.08 ± 1.66	6.11 ± 2.13	6.72 ± 2.25	9.03 ± 3.46	11.08 ± 6.25
$t_{1/2}$ (h)	14.6 ± 9.7	11.4 ± 8.2	16.2 ± 23.5	12.2 ± 4.4	12.3 ± 4.9	12.2 ± 9.4

平均値 ± 標準偏差

<外国人における成績>

鎖骨上部腕神経叢ブロックによる上肢手術を予定している外国人患者(薬物動態評価例数: 30 例)を対象に、本剤 0.25、0.5 %又はブピバカイン 0.5 %を 0.4 mL/kg 鎖骨上部神経血管鞘内へ投与したとき、血漿中未変化体及び血漿中ブピバカインの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、本剤 0.5 %投与群とブピバカイン 0.5 %投与群ではほぼ同様であった(参考 5.4-1: 006154 試験)。

表2 外国人手術患者に本剤又はブピバカインを鎖骨上部神経血管鞘内に単回投与したときの
未変化体の薬物動態パラメータ (参考 5.4-1: 006154 試験)

	本剤 0.25 %	本剤 0.5 %	ブピバカイン 0.5 %
評価例数	11	10	9
投与量 (mg)	71.0 ± 10.7	145.4 ± 37.3	132.0 ± 32.5
$t_{\max}$ (h)	0.50 ± 0.16	0.71 ± 0.34	0.68 ± 0.23
$C_{\max}$ (μg/mL)	0.47 ± 0.19	0.96 ± 0.28	1.03 ± 0.31
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	3.00 ± 0.77	5.31 ± 1.66	6.83 ± 3.93
$t_{1/2}$ (h)	19.7 ± 22.7	19.5 ± 22.8	13.6 ± 7.8

平均値 ± 標準偏差

<審査の概略>

(1) 本剤の投与部位による薬物動態の違いについて

機構は、本剤の伝達麻酔における薬物動態を検討する際の投与部位として、腕神経叢ブロックを選択した理由について、申請者に説明を求めた。

相談者は、伝達麻酔は局所麻酔薬を単一の末梢神経又は末梢神経叢の近傍に注入する手技であり、神経の軸索の太さや神経鞘の有無等により必要となる局所麻酔薬の投与量が異なること、腕神経叢ブロックは最も一般的な末梢神経ブロック(武田純三 監修, ミラー麻酔科学, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 464, 2007)であり、必要とされる局所麻酔薬の投与量(30~40 mL、釘宮豊城ほか 編著, 図解 局所麻酔ハンドブック, 中外医学社, 88-96, 1996、De Jong RH, *Anesthesiology*, 22: 215-225, 1961)も多いことから、本剤の薬物動態を検討する際の投与部位として腕神経叢ブロックを選択したことを説明した。

機構は、本剤の伝達麻酔における薬物動態について、既承認の硬膜外麻酔(硬膜外腔への投与)及び本剤の中枢神経系症状発現時の $C_{\max}$ (初回承認時添付資料 参考 5.4-2: 004801 試験)と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 0.25 及び 0.5 %を 20~40 mL(レボブピバカインとして 50~200 mg)腋窩部神経血管鞘内に単回投与したとき(5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験)並びに本剤 0.5 及び 0.75 %を 10~20 mL(レボブピバカインとして 75~150 mg)硬膜外に単回投与したとき(初回承認時添付資料 5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-A 試験)の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は図 1 のとおりであり、投与経路による大きな違いは認められず、本剤の伝達麻酔に対する臨床最高用量(レボブピバカインとして 150 mg)投与時の血漿中

遊離型未変化体の $C_{\max}$ の推定値 (33.64 ng/mL^3) は、外国人健康成人に本剤を静脈内投与し、中枢神経系症状（舌又は口唇の刺激又はしびれ感、複視、ふらつき感等）を発現したときの血漿中遊離型未変化体の $C_{\max}$ の推定値 (350 ng/mL 、初回承認時添付資料 参考 5.4-2: 004801 試験、Knudsen K et al, *Br J Anaesth*, 78: 507-514, 1997) と比較して低値であったことを説明した。

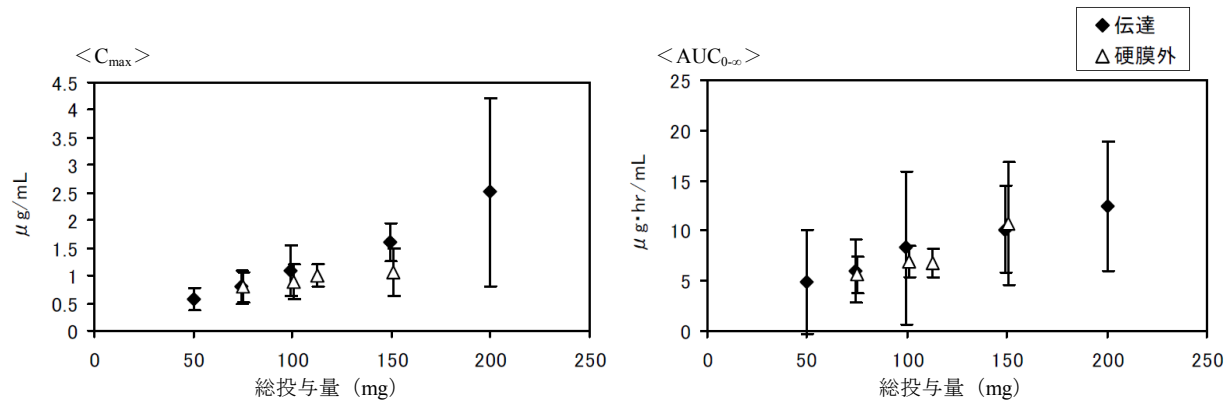


図1 日本人患者に伝達麻酔（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験）及び硬膜外麻酔（初回承認時資料 5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-A 試験）に対して本剤を単回投与したときの血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較（平均値 ± 標準偏差）

機構は、以上について了承し、本剤の伝達麻酔における薬物動態に特段の問題は認められていないと判断した。

（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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 2 試験（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験、5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験）及び国内第Ⅲ相試験 4 試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験、5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験）の成績が提出された。また、安全性に関する参考資料として、海外第Ⅲ相試験（参考 5.4-1: 006154 試験）の成績が提出された。

国内臨床試験において、知覚神経遮断効果⁴⁾ はピンプリック法により 4 段階で評価され、第Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験、5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験）では末梢神経ブロックにおける針先の確認方法について特に規定されなかったが、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験、5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験）では超音波ガイド法（電気刺激法の併用も可）に統一して実施された。

なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

³⁾ 日本人患者に本剤 0.5 % を 30 mL（レボブピバカインとして 150 mg）腋窩部神経血管鞘内に投与したとき（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験）の $C_{\max}$ の平均値 ($1,979.0 \text{ ng/mL}$) に、日本人患者に本剤 0.25 % を 6 mL/時で 48 時間硬膜外持続投与したとき（初回承認時添付資料 5.3.3.2-1: PR-LEV-P3-D 試験）の血漿中未変化体の遊離型分率の平均値 (0.017) を乗じて算出された。

⁴⁾ 知覚神経遮断効果は、ピンプリック法により治験薬投与部位の各神経支配領域に刺激を加え、投与前後の比較により「1. 効果なし: 治験薬投与前と変化なし、2. 痛覚鈍麻: 痛みは感じるが投与前ほどではない、3. 痛覚消失: 触覚はあるが痛みは感じない、4. 感覚消失: 触覚も痛みも感じない」の 4 段階で評価され、2~4 の場合に「痛覚鈍麻効果あり」、3 又は 4 の場合に「痛覚消失効果あり」、4 の場合に「感覚消失効果あり」と判定された。なお、ピンプリックが適切に実施され、一定強度の刺激が加えられていることを確認するため、治験薬投与部位のみならず、その対照（治験薬が投与されていない左右反対側）の任意の部位にも各観察時点で同様の刺激を与えて評価された。

(1) 第Ⅱ相試験

1) 腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅱ相試験① (5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験<20 年 月~20 年 月>)

腋窩部腕神経叢ブロックによる上肢手術を予定している日本人患者（目標症例数 72 例、各群 12 例）を対象に、本剤の有効性、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の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 0.25 % を 20、30 及び 40 mL（レボブピバカインとしてそれぞれ 50、75 及び 100 mg）、並びに本剤 0.5 % を 20、30 及び 40 mL（レボブピバカインとしてそれぞれ 100、150 及び 200 mg）を腋窩部神経血管鞘内に投与すると設定された。

総投与症例 63 例（0.25 % 20 mL 群 12 例、0.25 % 30 mL 群 12 例、0.25 % 40 mL 群 12 例、0.5 % 20 mL 群 11 例、0.5 % 30 mL 群 8 例、0.5 % 40 mL 群 8 例）全例が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象であり、FAS からブロック手技失敗 1 例（0.25 % 40 mL 投与群）及び治験薬投与違反（投与一時中断）1 例（0.5 % 30 mL 投与群）の合計 2 例を除外した 61 例（0.25 % 20 mL 群 12 例、0.25 % 30 mL 群 12 例、0.25 % 40 mL 群 11 例、0.5 % 20 mL 群 11 例、0.5 % 30 mL 群 7 例、0.5 % 40 mL 群 8 例）が PPS（Per Protocol Set）であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である PPS における各神経支配領域で「痛覚消失効果あり」^{4, 5)} と判定された症例の割合は、投与後 5~30 分まで時間経過に伴って増加し、投与後 4 及び 9 時間では表 3 のとおりであり、明確な用量反応性は認められなかった。

表 3 本剤投与後 4 及び 9 時間に「痛覚消失効果あり」と判定された症例の割合（%）（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験、PPS）

	投与後 時間	0.25 % 20 mL (50 mg)	0.25 % 30 mL (75 mg)	0.25 % 40 mL (100 mg)	0.5 % 20 mL (100 mg)	0.5 % 30 mL (150 mg)	0.5 % 40 mL (200 mg)
橈骨神経	4 時間	8/11 (72.7)	6/11 (54.5)	4/9 (44.4)	3/9 (33.3)	3/5 (60.0)	4/7 (57.1)
	9 時間	4/11 (36.4)	2/11 (18.2)	5/11 (45.5)	3/10 (30.0)	5/7 (71.4)	2/8 (25.0)
正中神経	4 時間	9/12 (75.0)	9/11 (81.8)	7/9 (77.8)	4/10 (40.0)	5/5 (100)	2/7 (28.6)
	9 時間	4/12 (33.3)	6/11 (54.5)	7/11 (63.6)	3/11 (27.3)	7/7 (100)	3/8 (37.5)
尺骨神経	4 時間	10/11 (90.9)	9/11 (81.8)	7/9 (77.8)	7/10 (70.0)	4/5 (80.0)	6/7 (85.7)
	9 時間	6/11 (54.5)	8/11 (72.7)	7/11 (63.6)	7/11 (63.6)	6/7 (85.7)	6/8 (75.0)
筋皮神経	4 時間	4/10 (40.0)	4/11 (36.4)	2/9 (22.2)	1/9 (11.1)	2/5 (40.0)	2/7 (28.6)
	9 時間	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)	1/10 (10.0)	3/7 (42.9)	2/8 (25.0)
内側前腕皮神経	4 時間	9/10 (90.0)	10/11 (90.9)	7/9 (77.8)	7/10 (70.0)	5/5 (100)	6/7 (85.7)
	9 時間	7/10 (70.0)	7/11 (63.6)	7/11 (63.6)	6/11 (54.5)	7/7 (100)	6/8 (75.0)
内側上腕皮神経	4 時間	4/12 (33.3)	5/11 (45.5)	5/9 (55.6)	5/10 (50.0)	5/5 (100)	5/7 (71.4)
	9 時間	1/12 (8.3)	2/11 (18.2)	3/11 (27.3)	3/11 (27.3)	5/7 (71.4)	5/8 (62.5)

「痛覚消失効果あり」と判定された例数/評価例数（割合 %）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.25 % 20 mL 群 16.7 %（2/12 例）、0.25 % 30 mL 群 8.3 %（1/12 例）、0.25 % 40 mL 群 16.7 %（2/12 例）、0.5 % 20 mL 群 27.3 %（3/11 例）、0.5 % 30 mL 群 25.0 %（2/8 例）、0.5 % 40 mL 群 25.0 %（2/8 例）に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.25 % 20 mL 群 8.3 %（1/12 例）、0.25 % 30 mL 群 8.3 %（1/12 例）、0.25 % 40 mL 群 8.3 %（1/12 例）、0.5 % 30 mL 群 12.5 %

⁵⁾ 知覚神経遮断効果は、投与後 5、10、20 及び 30 分、1~9 時間まで 1 時間毎、24 時間に評価された。

(1/8 例)、0.5 % 40 mL 群 25.0 % (2/8 例) に認められ、主な事象は嘔吐 (0.25 % 20 mL 群 1 例、0.25 % 40 mL 群 1 例、0.5 % 30 mL 群 1 例、0.5 % 40 mL 群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、腋窩部腕神経叢ブロックに対して本剤 0.25 及び 0.5 % を 20～40 mL 投与したとき、「痛覚消失効果あり」と判定された症例の割合に明確な用量反応性は認められず、安全性に大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

2) 腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅱ相試験② (5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験<20 年 月～20 年 月>)

腋窩部腕神経叢ブロックによる上肢手術を予定している日本人患者 (目標症例数 68 例、各群 17 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.25 % を 30 及び 40 mL (レボブピバカインとしてそれぞれ 75 及び 100 mg)、並びに本剤 0.5 % を 30 及び 40 mL (レボブピバカインとしてそれぞれ 150 及び 200 mg) を腋窩部神経血管鞘内に投与すると設定された。

総投与症例 68 例 (0.25 % 30 mL 群 18 例、0.25 % 40 mL 群 18 例、0.5 % 30 mL 群 14 例、0.5 % 40 mL 群 18 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象であり、FAS から用法・用量違反 1 例 (0.25 % 40 mL 群) を除外した 67 例が PPS であった。また、PPS から投与後 30 分にいずれの神経支配領域でも痛覚消失効果が得られなかった⁶⁾ 8 例、他の麻酔法 (全身麻酔又は局所浸潤麻酔) へ切り替えられた⁷⁾ 23 例及び観測値不備⁸⁾ 2 例の合計 27 例を除外した 40 例 (0.25 % 30 mL 群 9 例、0.25 % 40 mL 群 11 例、0.5 % 30 mL 群 9 例、0.5 % 40 mL 群 11 例) が PPS 2 であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である PPS 2 における各神経支配領域での痛覚消失効果の作用持続時間^{9), 10)} は表 4 のとおりであり、0.5 % 30 mL 及び 0.5 % 40 mL 群では 0.25 % 30 mL 群及び 0.25 % 40 mL 群と比較して作用持続時間が延長する傾向が認められた。

表 4 本剤の腕神経叢ブロックに対する痛覚消失効果の作用持続時間 (5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験、PPS 2)

	0.25 % 30 mL (75 mg)	0.25 % 40 mL (100 mg)	0.5 % 30 mL (150 mg)	0.5 % 40 mL (200 mg)
評価例数	9	11	9	11
橈骨神経	5.43 ± 3.68	4.55 ± 3.56	6.09 ± 3.42	6.14 ± 3.38
正中神経	7.28 ± 2.94	5.76 ± 2.67	8.37 ± 0.90	7.56 ± 2.64
尺骨神経	6.70 ± 3.77	7.14 ± 2.08	7.65 ± 2.88	8.29 ± 0.95
筋皮神経	3.85 ± 4.09	4.89 ± 3.44	7.22 ± 2.17	5.24 ± 3.60
内側前腕皮神経	6.78 ± 2.87	6.36 ± 2.80	7.80 ± 2.31	7.62 ± 1.47
内側上腕皮神経	3.57 ± 4.07	4.61 ± 2.99	5.98 ± 3.25	6.02 ± 7.14

平均値 ± 標準偏差

⁶⁾ 6 つの神経支配領域 (橈骨神経、正中神経、尺骨神経、筋皮神経、内側前腕皮神経及び内側上腕皮神経) のうち、いずれの神経支配領域においても「痛覚消失効果あり」と判定されなかった症例 (0.25 % 30 mL 群 4 例、0.25 % 40 mL 群 2 例、0.5 % 30 mL 群 1 例、0.5 % 40 mL 群 1 例)。

⁷⁾ 他の麻酔法 (全身麻酔又は局所浸潤麻酔) へ切り替えられた症例 (0.25 % 30 mL 群 7 例、0.25 % 40 mL 群 5 例、0.5 % 30 mL 群 5 例、0.5 % 40 mL 群 6 例)。

⁸⁾ 術後の欠測値が多く、作用持続時間が適切に評価困難であった症例 (0.25 % 30 mL 群 1 例、0.25 % 40 mL 群 1 例)。

⁹⁾ 知覚神経遮断効果について、治験薬投与後に「痛覚消失効果あり」 (「3. 痛覚消失: 触覚はあるが痛みは感じない、4. 感覚消失: 触覚も痛みも感じない」) と判定された時点から、「1. 効果なし: 治験薬投与前と変化なし」又は「2. 痛覚鈍麻: 痛みは感じるが投与前ほどではない」に回復するまでの時間。

¹⁰⁾ 知覚神経遮断効果は、投与後 10、20 及び 30 分、1～9 時間まで 1 時間毎、24 時間、その後は消失まで 2 時間毎に評価された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.25 % 30 mL 群 77.8 %（14/18 例）、0.25 % 40 mL 群 55.6 %（10/18 例）、0.5 % 30 mL 群 50.0 %（7/14 例）、0.5 % 40 mL 群 77.8 %（14/18 例）に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.25 % 30 mL 群 11.1 %（2/18 例）、0.25 % 40 mL 群 11.1 %（2/18 例）、0.5 % 30 mL 群 7.1 %（1/14 例）、0.5 % 40 mL 群 22.2 %（4/18 例）に認められ、主な事象は総蛋白減少（0.25 % 40 mL 群 1 例、0.5 % 40 mL 群 2 例）、血圧低下（0.25 % 30 mL 群 1 例、0.5 % 40 mL 群 1 例）、嘔吐（0.25 % 30 mL 群 1 例、0.5 % 40 mL 群 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められず、心電図について、洞性不整脈 1 例（0.25 % 40 mL 群）、上室性期外収縮 2 例（0.25 % 30 mL 群 1 例、0.25 % 40 mL 群 1 例）、心室性期外収縮 2 例（0.25 % 30 mL 群 1 例、0.25 % 40 mL 群 1 例）及び心電図 ST 部分下降 1 例（0.5 % 40 mL 群）が認められ、このうち心室性期外収縮 1 例（0.25 % 40 mL 群）及び心電図 ST 部分下降 1 例（0.5 % 40 mL 群）は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、腋窩部腕神経叢ブロックに対して本剤 0.25 及び 0.5 % を 30～40 mL 投与したとき、痛覚消失効果の作用持続時間は投与容量（30 mL と 40 mL）よりも投与濃度（0.25 % と 0.5 %）の影響を受けて延長する傾向が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験 <20 年 月～20 年 月>）

腋窩部腕神経叢ブロックによる上肢手術を予定している日本人患者（目標症例数 64 例、各群 32 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、同用量の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 % 40 mL（レボブピバカインとして 100 mg）及びブピバカイン 0.25 % 40 mL（ブピバカイン塩酸塩無水物として 100 mg）を正中、尺骨、橈骨及び筋皮神経に 10 mL ずつ投与すると設定された。

総投与症例 61 例（本剤群 31 例、ブピバカイン群 30 例）全例が FAS 及び安全性解析対象であり、FAS から併用禁止薬違反 5 例及び有効性評価に影響を及ぼす有害事象が発現した¹¹⁾ 1 例の合計 6 例を除外した 55 例（本剤群 29 例、ブピバカイン群 26 例）が PPS であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である PPS における痛覚消失効果の平均作用持続時間^{12, 13)} は表 5 のとおりであり、本剤群とブピバカイン群の差とその 95 % 信頼区間は 0.42 [-0.49, 1.33] であり、95 % 信頼区間の下

¹¹⁾ ブピバカイン群 1 例では、治験薬投与後 2 時間 50 分に感覚鈍麻の有害事象が発現し、術後 3 日目まで継続したため、申請者は感覚鈍麻によるしびれが有効性評価に影響を及ぼした可能性があると判断し、当該症例を PPS から除外した。なお、当該症例を含めた有効性評価においても結果に違いがないことが確認されている。

¹²⁾ 6 つの神経支配領域（橈骨神経、正中神経、尺骨神経、筋皮神経、内側前腕皮神経及び内側上腕皮神経）における「痛覚消失効果の作用持続時間」の平均値が「痛覚消失効果の平均作用持続時間」として算出された。

¹³⁾ 知覚神経遮断効果は、投与後 10、20、30 及び 40 分、1～12 時間まで 1 時間毎、24 時間、その後は消失まで 2 時間毎に評価された。

限値は予め設定された非劣性限界値 ($\Delta=1$ 時間¹⁴⁾) を上回った。

表 5 腕神経叢ブロックに対する痛覚消失効果の平均作用持続時間 (5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、PPS)

	本剤群	ブピバカイン群
評価例数	29	26
平均作用持続時間 (時間)	8.86 ± 1.53	8.44 ± 1.82
群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	0.42 [-0.49, 1.33]	

平均値 ± 標準偏差、a) 本剤群－ブピバカイン群

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 32.3 % (10/31 例)、ブピバカイン群 30.0 % (9/30 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 3.2 % (1/31 例)、ブピバカイン群 16.7 % (5/30 例) に認められ、本剤群では頭痛・悪心 1 例、ブピバカイン群では嘔吐 2 例、血圧低下 2 例及び感覚鈍麻 1 例であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められず、心電図について、心房粗動 1 例（本剤群）が認められたが、因果関係は否定されている。

以上より申請者は、腋窩部腕神経叢ブロックに対して、本剤（0.25 % 40 mL）のブピバカイン（0.25 % 40 mL）に対する非劣性が検証され、安全性に関してもほぼ同様であったと考えていることを説明した。

2) 腕神経叢ブロックを対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験<20 年 月～20 年 月>)

腋窩部腕神経叢ブロックによる上肢手術を予定している日本人患者（目標症例数 24 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 % 30 mL（レボブピバカインとして 150 mg）を正中、尺骨及び橈骨神経には 8 mL ずつ、筋皮神経に 6 mL 投与すると設定された。

総投与症例 24 例全例が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における痛覚消失効果の平均作用持続時間^{12, 13)}（平均値 ± 標準偏差）は、9.09 ± 2.91 時間であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、33.3 % (8/24 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、8.3 % (2/24 例) に認められ、悪心 1 例、血圧低下 1 例及び酸素飽和度低下 1 例であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、腋窩部腕神経叢ブロックに対する本剤（0.5 % 30 mL）の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

¹⁴⁾ 海外第Ⅲ相試験（参考 5.4-1: 006154 試験）成績から、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験）と同一の測定時期に該当する「痛覚消失効果の作用持続時間」はブピバカイン 0.25 % 群で 426.6 分と推定され、当該推定値と最長手術時間（330 分）との差は約 100 分であったことから、申請者は 100 分以上の差は臨床的に意味があると考え、国内第Ⅲ相試験における知覚神経遮断効果の測定間隔（60 分毎）を考慮して、非劣性限界値を $\Delta=1$ 時間（60 分）と設定した。

3) 指神経ブロックを対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験<20 年 月~20 年 月>)

指神経ブロックによる指部手術を予定している日本人患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.25 % 4 mL (レボブピバカインとして 10 mg) を、指基節骨基部の橈側の背側及び掌側並びに尺側の背側及び掌側に 1 mL ずつ皮下投与すると設定された。

総投与症例 9 例全例が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における知覚神経遮断による痛覚消失効果の作用持続時間^{9, 15)} (平均値 ± 標準偏差) は、 9.46 ± 1.98 時間であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、22.2 % (2/9 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されており、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、指神経ブロックに対する本剤 (0.25 % 4 mL) の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

4) 下肢末梢神経ブロックを対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験<20 年 月~20 年 月>)

下肢末梢神経ブロックと全身麻酔の併用による下肢手術を予定している日本人患者 (目標症例数 20 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、プロポフォール、セボフルラン及び亜酸化窒素による全身麻酔下で、大腿神経ブロック、大腰筋筋溝ブロック及び坐骨神経ブロック¹⁶⁾ を単一又は複数併用して、本剤 0.25 % を 1 神経あたり 40 mL 及び総量 60 mL (レボブピバカインとして 1 神経あたり 100 mg 及び総量 150 mg) を上限として皮下投与すると設定された。

総投与症例 20 例全例が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤投与量は表 6 のとおりであり、全例で大腿神経ブロック及び坐骨神経ブロックが併用され、大腰筋筋溝ブロックが施行された症例は認められなかった。

表 6 下肢末梢神経ブロックに対する本剤投与量 (5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験、安全性解析対象)

	大腿神経 ブロック	坐骨神経ブロック			総量
		全体	臀下部 アプローチ	膝窩 アプローチ	
評価例数	20	20	10	10	20
投与容量 (mL)	27.5 ± 3.8	28.1 ± 3.6	30.0 ± 0.0	26.2 ± 4.4	55.6 ± 6.4
投与量 (mg)	68.8 ± 9.5	70.3 ± 9.1	75.0 ± 0.0	65.5 ± 11.1	139.0 ± 16.1

平均値 ± 標準偏差、坐骨神経ブロックの前方アプローチは該当症例なし

主要評価項目である FAS における評価すべき全神経支配領域¹⁷⁾ において「痛覚消失効果あり」⁴⁾ と判定された症例の割合は、投与後 3、4、6、8、10 時間でそれぞれ 92.9 % (13/14 例)、89.5 % (17/19

¹⁵⁾ 知覚神経遮断効果は、投与後 5、10、20 及び 30 分、1 及び 2 時間、その後は消失まで 1 時間毎に評価された。

¹⁶⁾ 坐骨神経ブロックでは、臀下部アプローチ、前方アプローチ及び膝窩アプローチのいずれかを選択して投与すると設定された。

¹⁷⁾ 知覚神経遮断効果は、大腿神経ブロックでは大腿神経及び伏在神経、大腰筋筋溝ブロックでは大腿神経、伏在神経及び外側大腿皮神経、坐骨神経ブロックでは総腓骨神経及び脛骨神経について、投与後 10、20、30 及び 40 分、3、4、6、8、10 及び 24 時間、その後は消失まで 2 時間毎並びに全身麻酔覚醒時に評価された。

例)、80.0 % (16/20 例)、75.0 % (15/20 例)、75.0 % (15/20 例)、全身麻酔からの覚醒時で 95.0 % (19/20 例) であった。有害事象(臨床検査値異常を含む)は、80.0 % (16/20 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常を含む)は 15.0 % (3/20 例) に認められ、嘔吐 2 例及び悪心 1 例であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)及び心電図において、血圧低下 13 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

以上より申請者は、下肢末梢神経ブロックに対する本剤(0.25 % 40~60 mL)の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の伝達麻酔における臨床的位置づけ及び有効性について

1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬はブピバカインの *S*(-)-異性体であり、ラセミ体であるブピバカインは、本邦において硬膜外麻酔、伝達麻酔及び脊椎麻酔に対して汎用されているが、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、血管内への誤投与により重篤な心室性不整脈が発現した場合に蘇生が困難であることが問題視されていること(花岡一雄編, *局所麻酔マニュアル(第1版)*, 真興交易医書出版部, 28-29 及び 44, 1998、田中亮, *臨床麻酔*, 10: 153-158, 1986)、海外においては、ブピバカインの *S*(-)-異性体は *R*(+)-異性体と比較して心毒性が低いと報告(Åberg G et al, *Acta Pharmacol Toxicol*, 31: 273-286, 1972、Luduena FP et al, *Arch Int Pharmacodyn*, 200: 359-369, 1972)されていることを踏まえて本剤の開発が行われ、硬膜外麻酔、伝達麻酔、脊椎麻酔、術後鎮痛及び浸潤麻酔に対して承認されたこと、本邦においては、海外で承認を取得している当該 5 つの適応症を対象とした第Ⅱ相試験をそれぞれ実施した結果、硬膜外麻酔及び術後鎮痛に対しては臨床推奨用量の推定が可能であったが、脊椎麻酔及び浸潤麻酔に対しては明確な用量反応性が認められなかったため、開発を中止し、伝達麻酔に対しては適切な評価が実施できなかった項目が多かったため、試験デザインを再度検討した上で改めて用量反応性を検討する必要があると判断し、硬膜外麻酔及び術後鎮痛に対する開発を優先して実施したことを説明した。

その上で申請者は、本邦において先に承認された効能・効果である硬膜外麻酔及び術後鎮痛では、本剤の臨床的位置づけはブピバカインに代わる存在であり、伝達麻酔でも同様の位置づけとなると考えていることを説明した。

2) 本剤の有効性について

機構は、本剤の有効性について、一般的に伝達麻酔で必要とされる知覚神経遮断効果を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、末梢神経ブロックでは、知覚神経遮断効果が手術予定時間の 1.5 倍以上持続する局所麻酔薬を選択する必要があると、上肢手術では半日程度(約 12 時間)の持続が見込まれていること(佐倉伸一ほか編, *図説 超音波ガイド下神経ブロック(第1版)*, 真興交易医書出版部, 22 及び 105, 2007)、手術直後には知覚神経遮断による鎮痛効果が望まれるが、上肢手術では手術翌日に退院と

なることが多く（弓山寿男ほか、日本クリニカルパス学会誌, 10: 485, 2008）、退院時には知覚神経が正常に回復している必要があると考えていることを説明した。

その上で申請者は、腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験）において、痛覚消失効果の作用持続時間及び手術創における痛みの発現時間¹⁸⁾ は表 7 のとおりであり、本剤による痛覚消失効果の作用持続時間はブピバカインと同程度であり、腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験）では本剤と同一投与量のブピバカインとの非劣性が検証されていること、いずれの試験においても本剤による作用持続時間は手術時間と比較して十分長く、手術創における痛みの発現時間も臨床的に期待される適切な時間であったと考えていることを説明した。

表 7 腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅲ相試験における作用持続時間

投与群		比較試験 ^{a)}		一般臨床試験 ^{b)}
		本剤 0.25 % 40 mL (100 mg)	ブピバカイン 0.25 % 40 mL (100 mg)	本剤 0.5 % 30 mL (150 mg)
評価例数		29	26	24
手術時間 (時間)		1.14 ± 0.83	1.15 ± 0.67	1.05 ± 0.73
平均作用持続時間 (時間)		8.86 ± 1.53	8.44 ± 1.82	9.09 ± 2.91
各神経支配領域における痛覚消失効果の作用持続時間 (時間)	橈骨神経	9.19 ± 3.62	9.08 ± 2.94	8.26 ± 5.72
	正中神経	10.10 ± 2.05	9.65 ± 3.35	10.75 ± 1.59
	尺骨神経	10.71 ± 1.90	9.65 ± 2.66	11.70 ± 2.76
	筋皮神経	9.29 ± 2.97	8.85 ± 2.95	8.49 ± 5.64
	内側前腕皮神経	9.85 ± 2.78	9.24 ± 4.06	11.81 ± 5.91
	内側上腕皮神経	4.01 ± 4.97	4.17 ± 4.68	3.51 ± 4.65
手術創における痛みの発現時間 (時間) (評価例数 ^{c)})		13.05 ± 4.59 (23)	14.55 ± 4.93 (24)	14.89 ± 3.83 (19)

平均値 ± 標準偏差

a) 5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、PPS、b) 5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、FAS

c) 手術創における痛みが発現した症例数

また申請者は、指神経ブロックを対象とした一般臨床試験（5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験）において、本剤（0.25 % 4 mL）による痛覚消失効果の作用持続時間（平均値 ± 標準偏差）は 9.46 ± 1.98 時間であり、手術時間（平均値 ± 標準偏差）である 0.64 ± 0.26 時間と比較して十分長く、指神経ブロックを対象としたブピバカイン（0.5 % 5 mL）による作用持続時間の報告値（7.93 ± 4.62 時間、Reichl M et al, *J Hand Surg*, 12: 375-376, 1987）とほぼ同様であったこと、また下肢末梢神経ブロックを対象とした一般臨床試験（5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験）においては、下肢手術は全身麻酔と併用されるため、本剤による知覚神経遮断効果の有無にかかわらず手術施行が可能であるが、全身麻酔からの覚醒時で 95.0 %（19/20 例）に痛覚消失効果が認められたこと、各神経支配領域の痛覚消失効果及び痛覚鈍麻効果の消失時期¹⁹⁾ 並びに手術創における痛みの発現時間¹⁸⁾ は表 8 のとおりであり、本剤（0.5 % 20 mL）及びブピバカイン（0.5 % 20 mL）の大腰筋筋溝ブロック又は坐骨神経ブロックを対象とした二重盲検比較試験（Urbanek B et al, *Anesth Analg*, 97: 888-892, 2003、Casati A et al, *J Clin Anesth*, 14: 111-114, 2002）における報告値（表 9）とほぼ同様であったことを説明した。

¹⁸⁾ 治験薬投与終了時点から患者が手術創における痛みを感じるまでの時間。

¹⁹⁾ 下肢神経ブロックによる手術患者を対象とした一般臨床試験（5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験）では、全身麻酔と併用されたため、痛覚遮断効果の作用持続時間（「痛覚遮断効果あり」と判定された時点からの時間）ではなく、治験薬投与後の「痛覚遮断効果の消失時期」として、治験薬投与後から「1. 効果なし: 治験薬投与前と変化なし」又は「2. 痛覚鈍麻: 痛みは感じるが投与前ほどではない」となるまでの時間、「痛覚鈍麻効果の消失時期」として、治験薬投与後から「1. 効果なし: 治験薬投与前と変化なし」となるまでの時間が評価された。

表 8 下肢末梢神経ブロックを対象とした一般臨床試験における本剤投与後の効果消失時期 (5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験、FAS)

評価例数		20
痛覚消失効果の消失時期 (時間)	大腿神経	13.16 ± 7.93 ^{a)}
	伏在神経	13.35 ± 7.83
	総腓骨神経	16.30 ± 8.95
	脛骨神経	16.60 ± 9.27
痛覚鈍麻効果の消失時期 (時間)	大腿神経	18.10 ± 9.37
	伏在神経	22.70 ± 7.43
	総腓骨神経	22.30 ± 9.87
	脛骨神経	20.00 ± 9.90
手術創における痛みの発現時間 (時間) (評価例数 ^{b)})		18.33 ± 7.45 (16)

平均値 ± 標準偏差、投与量は本剤 0.25 % を 1 神経あたり 40 mL、総量 60 mL まで

a) 評価例数 19 例、b) 手術創における痛みが発現した症例数

表 9 二重盲検比較試験 (公表文献) における本剤又はブピバカインによる効果消失時間

	大腰筋溝ブロック ^{a)}		坐骨神経ブロック ^{b)}	
	本剤	ブピバカイン	本剤	ブピバカイン
評価例数	20	20	15	15
知覚神経が完全に回復するまでの時間 (時間)	16.7 [14.1, 19.3] ^{c)}	17.6 [13.4, 21.7] ^{c)}	13.6 ± 1.2 ^{d)}	13.2 ± 1.8 ^{d)}
最初に鎮痛剤を要するまでの時間 (時間)	-	-	14.5 ± 1.3 ^{d)}	14.1 ± 1.6 ^{d)}

-: データなし、投与量はいずれも 0.5 % 20 mL (100 mg)

a) Urbanek B et al, *Anesth Analg*, 97: 888-892, 2003、b) Casati A et al, *J Clin Anesth*, 14: 111-114, 2002

c) 平均値 [95 %信頼区間]、d) 平均値 ± 標準誤差

機構は、臨床試験において、本剤により痛覚消失効果が認められなかった症例が散見されることから、これらが臨床的に問題となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、末梢神経ブロックでは、局所麻酔薬が目標とする神経又はその近傍に十分到達しなかった場合に期待する神経遮断効果が得られない場合があり、超音波ガイド法 (電気刺激法との併用を含む) により針先位置を確認して実施した場合の末梢神経ブロックの成功率 (神経遮断効果が得られた症例の割合) は、腕神経叢ブロック (Neal JM et al, *Reg Anesth Pain Med*, 34: 134-170, 2009、Chan VW et al, *Can J Anesth*, 54: 176-182, 2007)、指神経ブロック (Yin ZG et al, *J Hand Surg Br*, 31: 547-555, 2006、Hill RG et al, *Ann Emerg Med*, 25: 604-607, 1995、Bashir MM et al, *J Coll Physicians Surg Pak*, 18: 768-770, 2008、Antevy PM et al, *Pediatr Emer Care*, 26: 177-180, 2010)、下肢末梢神経ブロック (Danelli G et al, *Anaesthesia*, 64: 638-642, 2009、Perlas A et al, *Reg Anesth Pain Med*, 33: 259-265, 2008、Dufour E et al, *Anesth Analg*, 106: 1553-1558, 2008、Domingo-Triado V et al, *Anesth Analg*, 104: 1270-1274, 2007) のいずれにおいても 80~100 % と報告されていることを説明した。

その上で申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験) において、手術施行に対する評価²⁰⁾ は表 10 のとおりであり、いずれの試験でも約 80 % 以上の症例が本剤のみ又は鎮痛薬との併用により手術施行が可能であったこと、

²⁰⁾ 第Ⅲ相試験において「手術施行に対する評価」は、腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験) 及び一般臨床試験 (5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験) では「著効: 治験薬のみの投与により手術が可能であった、有効: 鎮痛薬を併用することによって手術が可能であった、無効: 治験薬による遮断の効果が認められず、全身麻酔に切り替えた、判定不能: 中止又は脱落等の理由により判定が困難であった」の 3 段階 4 区分、指神経ブロックを対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験) では「有効: 治験薬のみの投与により手術が可能であった、無効: 治験薬による遮断の効果が認められず、局所浸潤麻酔に切り替えた、判定不能: 中止あるいは脱落等の理由により判定が困難であった」の 2 段階 3 区分で判定された。なお、下肢末梢神経ブロックを対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験) では全身麻酔と併用されたため、「手術施行に対する評価」は評価項目として設定されていない。

また各神経支配領域において「痛覚消失効果あり」と判定された症例の割合⁴⁾は表11のとおりであり、腕神経叢ブロックにおける内側上腕皮神経では低値を示したが、これは内側前腕皮神経及び内側上腕皮神経は尺骨神経と同じ内側神経束に由来し、尺骨神経の周囲に投与された薬剤が到達して効果を発揮するが、内側上腕皮神経は内側前腕皮神経よりもさらに遠位で分枝するため、薬剤が到達しにくかったことが影響したものと考えており、ブピバカインでも同様の傾向が示されたこと、それ以外の神経ではいずれの試験でも85%以上の症例に痛覚消失効果が認められたことから、本剤による知覚神経遮断効果は一般的に期待される末梢神経ブロックの成功率と同程度であり、臨床的に問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

表10 第Ⅲ相試験における手術施行に対する評価（FAS）

投与群	腕神経叢ブロック			指神経ブロック ^{c)}
	比較試験 ^{a)}		一般臨床試験 ^{b)}	
	本剤 0.25 % 40 mL	ブピバカイン 0.25 % 40 mL	本剤 0.5 % 30 mL	本剤 0.25 % 4 mL
評価例数	31	30	24	9
「著効」 ^{d)}	25 (80.6)	22 (73.3)	18 (75.0)	-
「有効」 ^{e)}	5 (16.1)	6 (20.0)	4 (16.7)	7 (77.8)
「無効」 ^{f)}	1 (3.2)	2 (6.7)	2 (8.3)	2 (22.2)

該当例数（割合 %）、-：該当なし（指神経ブロックにおける「有効」例は「著効」例として集計されている）

a) 5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、b) 5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、c) 5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験

d) 「著効」：治験薬のみの投与により手術が可能であった

e) 「有効」：鎮痛薬を併用することによって手術が可能であった

f) 「無効」：治験薬による遮断の効果が認められず、全身麻酔又は局所浸潤麻酔に切り替えた

表11 第Ⅲ相試験における末梢神経ブロックにより「痛覚消失効果あり」と判定された症例の割合

腕神経叢ブロック				指神経ブロック ^{c)}		下肢末梢神経ブロック ^{d)}	
投与群	比較試験 ^{a)}		一般臨床試験 ^{b)}	本剤 0.25 % 4 mL		本剤 0.25 % ^{e)}	
	本剤 0.25 % 40 mL	ブピバカイン 0.25 % 40 mL	本剤 0.5 % 30 mL	評価例数	9	評価例数	20
橈骨神経	28 (96.6)	26 (100)	21 (87.5)	指神経	9 (100)	大腿神経	19 (95.0)
正中神経	29 (100)	26 (100)	24 (100)			伏在神経	20 (100)
尺骨神経	29 (100)	25 (96.2)	24 (100)			総腓骨神経	20 (100)
筋皮神経	28 (96.6)	26 (100)	23 (95.8)			脛骨神経	20 (100)
内側前腕皮神経	29 (100)	25 (96.2)	24 (100)				
内側上腕皮神経	14 (48.3)	14 (53.8)	14 (58.3)				

1つ以上の観察時点で「痛覚消失効果あり」と判定された症例数（割合 %）

a) 5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、PPS、b) 5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、FAS、c) 5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験、FAS

d) 5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験、FAS、e) 1神経あたり40 mL、総量60 mLを上限とした任意の容量

以上について機構は、腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1.2: PR-LEV-P3-F 試験）において本剤のブピバカインに対する非劣性が検証されていること、腕神経叢ブロック、指神経ブロック及び下肢末梢神経ブロックを対象とした一般臨床試験（5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験、5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験）において一般的に期待される痛覚遮断効果が示唆されていることから、本剤の有効性は示されており、ラセミ体であるブピバカインと同等の有効性が期待できると考える。

（2）本剤の伝達麻酔における安全性について

機構は、本剤の伝達麻酔における安全性について、投与量との関係も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験、5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験）における主な有害事象は表 12 のとおりであり、
 血圧低下、悪心、嘔吐等が多く認められ、下肢末梢神経ブロックは全身麻酔との併用下で実施した
 ため、有害事象発現率が高値を示したが、発現した事象に異なる傾向は認められなかったことを説
 明した。

表 12 第Ⅲ相試験における主な有害事象（安全性解析対象）

		腕神経叢ブロック			指神経 ブロック ^{c)}	下肢末梢神経 ブロック ^{d)}
		比較試験 ^{a)}		一般臨床試験 ^{b)}		
投与群		本剤 0.25 % 40 mL	ブピバカイン 0.25 % 40 mL	本剤 0.5 % 30 mL	本剤 0.25 % 4 mL	本剤 0.25 % ^{e)}
評価例数		31	30	24	9	20
すべての有害事象		10 (32.3)	9 (30.0)	8 (33.3)	2 (22.2)	16 (80.0)
因果関係が否定されていない有害事象		1 (3.2)	5 (16.7)	2 (8.3)	0	3 (15.0)
主な有害事象 (因果関係を 問わない)	頭痛	1 (3.2)	0	0	2 (22.2)	0
	悪心	1 (3.2)	0	2 (8.3)	0	1 (5.0)
	嘔吐	0	2 (6.7)	1 (4.2)	0	5 (25.0)
	血圧低下	3 (9.7)	5 (16.7)	3 (12.5)	0	13 (65.0)
	血圧上昇	0	1 (3.3)	2 (8.3)	0	0
	酸素飽和度低下	0	0	2 (8.3)	0	1 (5.0)
	白血球数増加	2 (6.5)	0	0	0	0

有害事象発現例数（割合 %）

a) 5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、b) 5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、c) 5.3.5.2-2: PR-LEV-P3-H 試験

d) 5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験、e) 1 神経あたり 40 mL、総量 60 mL を上限とした任意の容量

また申請者は、腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験、5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験）
 における本剤投与量別の主な有害事象は表 13 のとおりであり、100 mg 以下と 100 mg 超 150 mg 以
 下では大きな違いは認められず、臨床最高用量である 150 mg 超では有害事象発現率が高値を示し
 たが、因果関係が否定されていない事象は総蛋白減少 3 例、嘔吐 2 例、血圧低下 1 例及び心電図 ST
 部分下降 1 例であり、いずれも併用薬や手術侵襲との関連性も考えられる症例であったこと、また
 第Ⅱ相試験では第Ⅲ相試験と比較して血圧低下の発現率が高値を示したが、併用薬の規定が異なり、
 特にフェンタニルクエン酸塩の 1 症例あたりの投与量が多かった²¹⁾ことが影響したものと考えてい
 ることを説明した。

表 13 腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における本剤投与量別の主な有害事象（安全性解析対象）（1/2）

投与量		第Ⅱ相試験 ^{a)}			第Ⅲ相試験 ^{b)}	
		100 mg 以下	100 mg 超 150 mg 以下	150 mg 超	100 mg 以下	100 mg 超 150 mg 以下
評価例数		83	22	26	31	24
すべての有害事象		32 (38.5)	9 (40.9)	16 (61.5)	10 (32.3)	8 (33.3)
因果関係が否定されていない有害事象		7 (8.4)	2 (9.1)	6 (23.1)	1 (3.2)	2 (8.3)
主な有害事象 (因果関係を 問わない)	感覚鈍麻	0	0	2 (7.7)	0	0
	悪心	5 (6.0)	2 (9.1)	3 (11.5)	1 (3.2)	2 (8.3)
	嘔吐	7 (8.4)	1 (4.5)	3 (11.5)	0	1 (4.2)

有害事象発現例数（割合 %）

a) 5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験、5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験、b) 5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験

²¹⁾ フェンタニルクエン酸塩は、効果不十分又は駆血帯痛を訴えた場合に、第Ⅱ相用量設定試験①（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験）
 及び第Ⅱ相用量設定試験②（5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験）では「0.1 mg」、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験）及
 び第Ⅲ相一般臨床試験（5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験）では「総量 0.1 mg」まで投与できると規定され、それぞれ 28.6 %（18/63
 例）、33.8 %（23/68 例）、23.0 %（14/61 例）及び 25.0 %（6/24 例）に投与され、1 症例あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）
 はそれぞれ 0.14 ± 0.08、0.20 ± 0.11、0.08 ± 0.03 及び 0.09 ± 0.03 mg であった。

表 13 腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における本剤投与量別の主な有害事象（安全性解析対象）（2/2）

		第Ⅱ相試験 ^{a)}			第Ⅲ相試験 ^{b)}	
投与量		100 mg 以下	100 mg 超 150 mg 以下	150 mg 超	100 mg 以下	100 mg 超 150 mg 以下
評価例数		83	22	26	31	24
主な有害事象 （因果関係を問わない）	低酸素症	2 (2.4)	0	2 (7.7)	0	0
	血圧低下	17 (20.5)	6 (27.3)	8 (30.8)	3 (9.7)	3 (12.5)
	血圧上昇	4 (4.8)	0	1 (3.8)	0	2 (8.3)
	ヘマトクリット減少	0	0	2 (7.7)	0	0
	ヘモグロビン減少	0	0	2 (7.7)	0	0
	総蛋白減少	2 (2.4)	0	3 (11.5)	0	0
	酸素飽和度低下	0	0	0	0	2 (8.3)
白血球数増加		0	0	0	2 (6.5)	0

有害事象発現例数（割合 %）

a) 5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験、5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験、b) 5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験

機構は、伝達麻酔における本剤の安全性について、臨床推奨用量（本剤 150 mg 以下）の範囲内では投与量と関連した傾向は認められておらず、ブピバカインと異なる傾向も認められていないことから、大きな問題はないと考えるが、悪心、嘔吐、血圧低下、ブピバカインで問題視されている心血管系の有害事象発現状況等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（3）本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: PR-LEV-P2-B 試験、5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験）では、海外における本剤の伝達麻酔に対する承認用量は 0.25～0.5 %を 1～40 mL（レボブピバカインとして上限 150 mg まで）²²⁾ であること、本邦で使用されているブピバカインの腕神経叢ブロックに対する投与量が 0.25 %を 20～30 mL 又は 0.5 %を 10～20 mL（ブピバカインとして 50～100 mg）であること、腕神経叢ブロックでは解剖学的に 30～40 mL 程度の容量が必要とされていること（釘宮豊城ほか 編著、*図解 局所麻酔ハンドブック*、中外医学社、88-96、1996、De Jong RH, *Anesthesiology*, 22: 215-225, 1961）を踏まえ、本剤の投与濃度として 0.25 及び 0.5 %を選択し、投与容量として最大 40 mL までの投与群を設定したこと、その結果、第Ⅱ相用量設定試験②（5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験）における痛覚消失効果の作用持続時間は投与容量よりも投与濃度の影響を受けて延長する傾向が認められたが、手術施行に対する評価及び手術創における痛みの発現時間¹⁸⁾ は表 14 のとおりであり、投与濃度により大きな違いは認められなかったことから、本剤 0.25 %でも 0.5 %と同程度の臨床的有用性が期待できると考え、目的とする麻酔範囲や手術時間、侵襲の大きさ等により投与濃度及び投与容量の調節が可能となるよう、ブピバカインと同様に本剤 0.25 及び 0.5 %の 2 濃度の製剤を開発することが適切と判断したことを説明した。

²²⁾ 海外において、本剤は光学活性成分の開発に関するガイドライン（FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs 及び Investigation of chiral active substances, CPMP）に準じて開発されており、本剤を用いた用量設定試験を実施せずに、伝達麻酔については本剤 0.25 及び 0.5 %並びにブピバカイン 0.5 %を用いた二重盲検比較試験（参考 5.4-1: 006154 試験）において同一用量の本剤とブピバカインでは同等の痛覚遮断効果が得られたことに基づき、ブピバカインと同一の用法・用量が設定された。

表 14 腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅱ相用量設定試験における手術施行に対する評価及び手術創における痛みの発現時間
(5.3.5.1-1: PR-LEV-P2-F 試験、PPS)

投与群		0.25 %		0.5 %	
		30 mL	40 mL	30 mL	40 mL
評価例数		18	17	14	18
手術施行に対する評価 ^{a)}	著効 ^{b)}	7 (38.9)	6 (35.3)	9 (64.3)	6 (33.3)
	有効 ^{c)}	4 (22.2)	6 (35.3)	0	6 (33.3)
	無効 ^{d)}	7 (38.9)	5 (29.4)	5 (35.7)	6 (33.3)
手術創における痛みの発現時間 (時間) ^{e)} (評価例数 ^{f)})		10.6 ± 6.4 (15)	15.0 ± 6.6 (15)	11.3 ± 5.2 (11)	12.6 ± 6.7 (18)

a) 該当例数 (割合 %)

b) 著効: 本剤のみ又は鎮静薬の併用により手術が可能であった

c) 有効: 鎮痛薬の併用により手術が可能であった

d) 無効: 治験薬による遮断の効果が認められず、他の麻酔法に切り替えた

e) 平均値 ± 標準偏差

f) 手術創における痛みが発現した症例数

その上で申請者は、腕神経叢ブロックを対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験) では、海外における本剤の伝達麻酔に対する承認用量を踏まえて本剤 0.25 %を 40 mL、0.5 %を 30 mL と設定したこと、その結果、当該用量における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の臨床推奨用量として 0.25 %を 40 mL まで、0.5 %を 30 mL までと設定したことを説明した。

機構は、本邦におけるブピバカインの承認用量は、0.25 及び 0.5 %を成人 1 回体重 1 kg あたり 2 mg と設定されていることから、本剤の臨床推奨用量を体重あたりの投与量ではなく、個体あたりの投与量として規定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、伝達麻酔に対する局所麻酔薬の投与量は、一般的に個体あたりの投与量で推奨されており (Scott DB 著, 吉矢生人ほか監訳, 図解 局所麻酔法マニュアル, 南江堂, 58, 102, 118, 112, 148, 150 及び 204, 1990)、海外における本剤の臨床報告でもほとんどが個体あたりの投与量で規定されていること (Burlacu CL et al, *Ther Clin Risk Manag*, 4: 381-392, 2008)、類薬であるロピバカイン塩酸塩水和物でも本邦における承認用量は個体あたりの投与量として規定されていること、日本人を対象とした本剤の臨床試験はいずれも個体あたりの投与量として規定し、特段の問題は認められなかったことから、本剤の投与量は個体あたりの投与量として規定することが適切であると考えていることを説明した。

機構は、下肢末梢神経ブロックを対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験) では、本剤 0.25 %を 1 神経ブロックあたり 40 mL、総量 60 mL (レボブピバカインとして 1 神経ブロックあたり 100 mg、総量 150 mg) を上限として投与すると設定されていることから、本剤 0.25 %の 40 mL を超える投与について申請者に説明を求めた。

申請者は、下肢の手術には、従来、硬膜外麻酔が主に使用されてきたが、硬膜外麻酔では硬膜外血腫、硬膜外膿瘍、脊髄虚血等のリスクがあること、一方で伝達麻酔は手術施行側 (片側) のみの麻酔であるため、術後の早期離床が可能で、導尿が不要であること、超音波ガイド法の導入により確実な末梢神経ブロックが可能となっていること (Danelli G et al, *Anaesthesia*, 64: 638-642, 2009、Perlas A et al, *Reg Anesth Pain Med*, 33: 259-265, 2008、Dufour E et al, *Anesth Analg*, 106: 1553-1558, 2008、Domingo-Triado V et al, *Anesth Analg*, 104: 1270-1274, 2007) から、近年、伝達麻酔の使用が見直され、普及しつつあること (堀田訓久ほか, *日本臨床麻酔学会誌*, 29: 620-626, 2009) を説明した。

また申請者は、下肢の神経支配領域は腰部神経叢及び仙骨神経叢に由来し、手術部位又は術式に

より、大腿神経ブロック、大腰筋筋溝ブロック及び坐骨神経ブロックの単一又は複数併用によって手術施行が可能となる(浅田章 編, 局所麻酔その基礎と臨床, (第1版), 克誠堂出版, 174-175, 2004、堀田訓久, 日本麻酔科学会第52回大会学術集会抄録, 2005) ため、下肢末梢神経ブロックを対象とした一般臨床試験(5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験)では、本剤の投与量を一律に規定せず、上限量のみを規定したこと、その結果、20例全例で大腿神経ブロックと坐骨神経ブロックが併用され、このうち19例で本剤の投与量は総量 40 mL を超えたが、安全性上の特段の問題は認められなかったこと(<審査の概略>「(2) 本剤の伝達麻酔における安全性について」の項参照)を説明した。

その上で申請者は、局所麻酔薬の麻酔効果は一般的に投与量 (mg) に依存すると考えられており(花岡一雄編, 局所麻酔マニュアル (第1版), 真興交易医書出版部, 22, 1998)、英国添付文書では本剤の投与量上限(レボブピバカインとして 150 mg)が規定されていることを踏まえると、本剤の使用に際して、投与量 (mg) を遵守することが重要であり、本邦における本剤の用法・用量として、本剤 0.25 % 製剤では、下肢末梢神経ブロックに対して複数の神経ブロックを併用する場合、総量 60 mL (レボブピバカインとして 150 mg) までの範囲で適宜減量する旨を規定することが適切と考えていることを説明した。

機構は、本剤の用法・用量について、0.25 % 製剤では 40 mL (レボブピバカインとして 100 mg) まで、0.5 % 製剤では 30 mL (レボブピバカインとして 150 mg) までとし、さらに 0.25 % 製剤では複数の下肢末梢神経ブロックを併用する場合は総量 60 mL (レボブピバカインとして 150 mg) を超えないことと規定することに、臨床上大きな問題はないと考えるが、このような機構の考え方については専門協議において検討したい。

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、特に問題は認めなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障の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(5.3.5.1-2: PR-LEV-P3-F 試験、5.3.5.2-1: PR-LEV-P3-G 試験、5.3.5.2-3: PR-LEV-P3-I 試験)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、特に問題は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の伝達麻酔に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤の用法・用量についてはさらに検討が必要と考える。なお、悪心、嘔吐、血圧低下、ブピバカインで問題視されている心血管系の有害事象発現状況等については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

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 23 年 2 月 4 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	①ポプスカイン 0.5 %注 50 mg/10 mL、同 0.5 %注シリンジ 50 mg/10 mL ②ポプスカイン 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL
[一 般 名]	レボブピバカイン塩酸塩
[申 請 者 名]	丸石製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 2 月 24 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の用法・用量について

本剤の用法・用量（審査報告 (1) 「2. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 本剤の用法・用量について」の項参照）について、専門協議では、局所麻酔薬による中毒症状（中枢及び心毒性）の発現にはその総投与量が大きく関係することから、一般的な投与量を 0.25 %製剤では 40 mL、0.5 %製剤では 30 mL までとした上で、総量をレボブピバカインとして 150 mg（0.25 %製剤では 60 mL、0.5 %製剤では 30 mL）までと規定することが適切である、また複数の神経ブロックの併用は下肢に限らず、上肢や体幹でも施行される場合があるため、その点を考慮すべきであるとの意見が出された。

これらの意見を踏まえて機構は、本剤の用法・用量を適切に整備するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の伝達麻酔に対する用法・用量について、0.25 %製剤では「通常、成人に 1 回 40 mL（レボブピバカインとして 100 mg）まで」、0.5 %製剤では「通常、成人に 1 回 30 mL（レボブピバカインとして 150 mg）まで」とした上で、「複数の神経ブロックを必要とする場合にも総量」として 0.25 %製剤では 60 mL、0.5 %製剤では 30 mL（いずれもレボブピバカインとして 150 mg）を超えないことと記載することを説明した。また申請者は、本剤の海外添付文書では、伝達麻酔のうち、産科での子宮頸管傍ブロックには使用しない旨が注意喚起されていることを踏まえ、本邦の添付文書（案）において「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に同様の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の用法・用量は適切に整備されたものとする。

(2) 製造販売後調査について

機構は、本剤の伝達麻酔に関する製造販売後調査を実施し、心血管系の有害事象（血圧低下を含む）、中枢神経系の有害事象（悪心及び嘔吐を含む）等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数 600 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調査項目、調査票等に配慮することを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の製造販売後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。

Ⅲ. 総合評価

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、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 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に該当しないと判断する。

[販 売 名]	①ポブスカイン 0.5 %注 50 mg/10 mL、同 0.5 %注シリンジ 50 mg/10 mL ②ポブスカイン 0.25 %注 25 mg/10 mL、同 0.25 %注シリンジ 25 mg/10 mL
[効能・効果]	①伝達麻酔 ②術後鎮痛、 <u>伝達麻酔</u> （下線部追加）
[用法・用量]	①通常、成人に 1 回 30 mL（レボブピバカインとして 150 mg）までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。複数の神経ブロックを必要とする場合でも、総量として 30 mL（レボブピバカインとして 150 mg）を超えないこと。 なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により適宜減量する。 ② <u>術後鎮痛には、手術終了時に、通常、成人に 6 mL/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。</u> 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。 <u>伝達麻酔には、通常、成人に 1 回 40 mL（レボブピバカインとして 100 mg）までを目標の神経あるいは神経叢近傍に投与する。複数の神経ブロックを必要とする場合でも、総量として 60 mL（レボブピバカインとして 150 mg）を超えないこと。</u> <u>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。</u> （下線部追加）