

審査報告書

平成 27 年 10 月 30 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キシロカイン注ポリアンプ 0.5% ②リドカイン塩酸塩注射液 0.5% 「ファイザー」
[一 般 名]	①リドカイン塩酸塩水和物 ②リドカイン塩酸塩
[申 請 者 名]	①アストラゼネカ株式会社 ②マイラン製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	①平成 27 年 8 月 28 日 ②平成 27 年 9 月 3 日
[剤形・含量]	①②1 管中 (5 mL 又は 10 mL) にリドカイン塩酸塩 25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	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]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 27 年 7 月 31 日付 薬食審査発 0731 第 6 号)に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号)に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 27 年 10 月 30 日

[販 売 名]	①キシロカイン注ポリアンプ 0.5% ②リドカイン塩酸塩注射液 0.5% 「ファイザー」
[一 般 名]	①リドカイン塩酸塩水和物 ②リドカイン塩酸塩
[申 請 者 名]	①アストラゼネカ株式会社 ②マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 27 年 8 月 28 日 ②平成 27 年 9 月 3 日

[審 査 結 果]

平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リドカイン塩酸塩 上肢手術における局所（区域）静脈内麻酔」に関する事前評価及び提出された資料からキシロカイン注ポリアンプ 0.5% 及びリドカイン塩酸塩注射液 0.5% 「ファイザー」の静脈内区域麻酔における有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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]	硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、 <u>上肢手術における静脈内区域麻酔</u> (下線部追加)
[用法・用量]	通常、成人に対してリドカイン塩酸塩として、1回 200 mg (0.5% 液 40 mL) を基準最高用量とする。ただし、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体质により適宜増減する。なお、各種麻酔方法による用量は次のとおりである。（）内は注射液としての用量である。 硬膜外麻酔：25～150 mg (5～30 mL) 硬膜外麻酔〔交感神経遮断〕：25～100 mg (5～20 mL) 伝達麻酔：15～200 mg (3～40 mL) 伝達麻酔〔指趾神経遮断〕：15～50 mg (3～10 mL) 伝達麻酔〔肋間神経遮断〕：25 mg まで (5 mL まで) 浸潤麻酔：10～200 mg (2～40 mL) <u>静脈内区域麻酔〔上肢手術〕：200 mg まで (40 mL まで)</u> (下線部追加)

審査報告

平成 27 年 10 月 30 日

I. 申請品目

[販売名]	①キシロカイン注ポリアンプ 0.5%
	②リドカイン塩酸塩注射液 0.5% 「ファイザー」
[一般名]	①リドカイン塩酸塩水和物 ②リドカイン塩酸塩
[申請者名]	①アストラゼネカ株式会社 ②マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 27 年 8 月 28 日 ②平成 27 年 9 月 3 日
[剤形・含量]	①②1 管中 (5 mL 又は 10 mL) にリドカイン塩酸塩 25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、 <u>上肢手術における静脈内区域麻酔</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人に対してリドカイン塩酸塩として、1 回 200 mg (0.5% 液 40 mL) を基準最高用量とする。ただし、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体质により適宜増減する。なお、各種麻酔方法による用量は次のとおりである。 () 内は注射液としての用量である。 硬膜外麻酔 : 25~150 mg (5~30 mL) 硬膜外麻酔 [交感神経遮断] : 25~100 mg (5~20 mL) 伝達麻酔 : 15~200 mg (3~40 mL) 伝達麻酔 [指趾神経遮断] : 15~50 mg (3~10 mL) 伝達麻酔 [肋間神経遮断] : 25 mg まで (5 mL まで) 浸潤麻酔 : 10~200 mg (2~40 mL) <u>静脈内区域麻酔 [上肢手術] : 200 mg まで (40 mL まで)</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、以下のとおりである。

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

キシロカイン注ポリアンプ 0.5% 及びリドカイン塩酸塩注射液 0.5% 「ファイザー」（以下、「本剤」）は、本邦では「硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔」を効能・効果として承認されている。

静脈内区域麻酔 (intravenous regional anesthesia: 以下、「IVRA」) は、上肢又は下肢を駆血し、末梢の静脈内に局所麻酔薬を投与することにより、駆血部より末梢の無痛及び筋弛緩を得る麻酔方法である。リドカイン塩酸塩を有効成分とする注射液 0.5% は、米国、英国、独国、仏国及び豪

州において IVRA の効能・効果で既に承認されている。上肢手術における IVRA にリドカイン塩酸塩を用いたときの有効性及び安全性については、国内外の複数の臨床試験成績及び症例報告がある。また、国内の教科書等に上肢手術における静脈内区域麻酔にリドカイン塩酸塩が有効であることが推奨臨床用法・用量とともに示されている。

以上の状況を踏まえ、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本剤の既存データの収集及び評価が行われ、平成 27 年 7 月 10 日開催の第 24 回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リドカイン塩酸塩 上肢手術における局所（区域）静脈内麻酔」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。なお、当初の要望では四肢手術が対象となっていたが、要望者より IVRA に関する国内外における知見及び使用実態を考慮し、対象を上肢手術のみに変更するとの申し出がなされ、検討会議においては「上肢手術における IVRA」について公知申請の該当性の検討が行われた。公知申請の該当性報告書を基に平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の「上肢手術における静脈内区域麻酔」に関する効能・効果、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、新たな臨床試験を実施することなく本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 27 年 7 月 31 日付 薬食審査発 0731 第 6 号）及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成 22 年 9 月 1 日付 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、公知申請の該当性報告書において説明されている以下の①～⑥に基づき、本剤の上肢手術における静脈内区域麻酔（intravenous regional anesthesia: 以下、「IVRA」）に対する有効性及び安全性が確認されており、また、申請者が提示している効能・効果及び用法・用量とすることに特段の問題はないと考える。

- ① 海外では IVRA に対して 0.5% リドカインの上限 40 mL（英国、仏国、豪州）又は 60 mL（米国、独国）の使用が承認されている。
- ② 海外臨床試験の多くの報告で IVRA に対して 0.5% リドカイン 40 mL 又は 3 mg/kg が使用され、有効性・安全性が報告されている。
- ③ 国内外のガイドライン及び教科書において、IVRA に対する 0.5% リドカインの用量範囲は 20

～50 mL と記載されており、多くは上限 40 mL とされている。

- ④ 本邦において、公表文献等で 0.5% リドカイン 20～40 mL での臨床使用実態が報告されている。
- ⑤ リドカインの作用について、民族差・人種差を示す報告は見あたらない。
- ⑥ 安全性については、既承認の適応と安全性プロファイルに大きな差異は認められない。

(2) 添付文書（案）について

申請者は、公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）を以下のように改訂することを説明した。

- ・ 海外の添付文書における記載内容を踏まえ、「使用上の注意」の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項に、「静脈内区域麻酔には、血管収縮剤（アドレナリン等）を添加しないこと。」を追記する。
- ・ CCDS 及び国内の標準的な教科書（花岡一雄ら. 臨床麻酔学全書（上巻）. 真興交易（株），2002, 791）における記載内容を踏まえ、「使用上の注意」の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「注入後 20 分以内は駆血帯を解除しないこと。」を追記する。

機構は、上記の対応は適切と判断した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果における安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき重大な安全性上の問題は認められておらず、本剤の安全性プロファイルを考慮した上で患者の状態等に応じて適切に使用されるのであれば、本剤の使用に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。したがって、現時点では、製造販売後調査等を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低いと考えており、通常の安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 27 年 7 月 31 日付 薬食審査発 0731 第 6 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに臨床試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]	硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、 <u>上肢手術における静脈内区域麻酔</u> (下線部追加)
[用法・用量]	通常、成人に対してリドカイン塩酸塩として、1回 200 mg (0.5%液 40 mL) を基準最高用量とする。ただし、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体质により適宜増減する。なお、各種麻酔方法による用量は次のとおりである。() 内は注射液としての用量である。 硬膜外麻酔 : 25~150 mg (5~30 mL) 硬膜外麻酔 [交感神経遮断] : 25~100 mg (5~20 mL) 伝達麻酔 : 15~200 mg (3~40 mL) 伝達麻酔 [指趾神経遮断] : 15~50 mg (3~10 mL) 伝達麻酔 [肋間神経遮断] : 25 mg まで (5 mL まで) 浸潤麻酔 : 10~200 mg (2~40 mL) <u>静脈内区域麻酔 [上肢手術] : 200 mg まで (40 mL まで)</u> (下線部追加)