

再審査報告書

平成 22 年 5 月 24 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アナペイン注 2 mg/mL ② アナペイン注 7.5 mg/mL ③ アナペイン注 10 mg/mL
有 効 成 分 名 *	ロピバカイン塩酸塩水和物
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 術後鎮痛 ② 麻酔（硬膜外麻酔、伝達麻酔） ③ 麻酔（硬膜外麻酔）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 手術終了時に、通常、成人に 6 mL/h（ロピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）12 mg/h）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 4~10 mL/h の範囲で適宜増減する。 ② 硬膜外麻酔には、通常、成人に 1 回 20 mL（ロピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）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。 伝達麻酔には、通常、成人に 1 回 40 mL（ロピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）300 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。 ③ 通常、成人に 1 回 20 mL（ロピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）200 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。
承 認 年 月 日	平成 13 年 4 月 4 日
再 審 査 期 間 **	8 年
備 考	*「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」（平成 19 年 8 月 6 日付、薬食審査発第 0806001 号）に基づき、有効成分名「塩酸ロピバカイン水和物」は平成 19 年 9 月 18 日付で、「ロピバカイン塩酸塩水和物」に変更された。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付、薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アナペイン注 2 mg/mL、同注 7.5 mg/mL 及び同注 10 mg/mL（以下、「本剤」という。）の特徴（特に安全性について）を明らかにすることを目的に、目標症例数を 1,700 例（製剤別、効能・効果別の目標症例数については下表を参照）とし、平成 13 年 11 月から平成 17 年 8 月までの約 4 年間に連続調査方式にて実施され、国内 156 施設から 1,969 例の症例が収集された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

製剤	効能・効果	目標症例数
10 mg/mL	硬膜外麻酔	300
7.5 mg/mL	硬膜外麻酔	600

7.5 mg/mL	伝達麻酔	300
2 mg/mL	術後鎮痛	500

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 硬膜外麻酔

硬膜外麻酔の安全性については、収集された 1,031 例から、本剤未投与症例 4 例、重複登録症例及び連続登録違反症例各 1 例の計 6 例を除外した 1,025 例（7.5 mg/mL 製剤 673 例、10 mg/mL 製剤 352 例）が解析対象とされた。なお、安全性解析対象症例から除外された症例のうち、1 例に非重篤・既知の副作用（血圧低下）が発現した。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 28.6 %（293/1,025 例）であり、承認時までの試験（後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び臨床薬理試験を併合、以下同様）における副作用発現率 50.9 %（177/348 例）と比べて高くなる傾向は認められなかった。本調査における器官別大分類別の主な副作用発現率とその事象別発現件数は、臨床検査 26.6 %（273 例、血圧低下 273 件）、心臓障害 2.6 %（27 例、徐脈 26 件、上室性期外収縮 1 件）、神経系障害 0.4 %（4 例、痙攣、単麻痺、運動機能障害及び感覚運動障害各 1 件）であり、承認時までの試験と異なる傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因について、性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、入院・外来区分、身長、体重（妊婦を除く）、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、総投与量、手術時間、アメリカ麻酔学会分類（以下、「ASA 分類」という。）、穿刺部位、術前・術中併用薬の有無及び製剤別（7.5 及び 10 mg/mL 製剤）の計 16 項目について検討された。その結果、性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、肝機能障害の有無、総投与量、手術時間、ASA 分類、穿刺部位及び術前・術中併用薬の有無において副作用発現率に有意差が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。なお、年齢、妊娠の有無及び肝機能障害の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

性別では、男性の副作用発現率 32.4 %（166/513 例）が女性の 24.8 %（127/512 例）に比べて高値を示したが、主な副作用は性別にかかわらず血圧低下（男性 156 件、女性 117 件）であった。男性では手術時間が 120 分以上の症例が 72.3 %（370/512 例、手術時間不明 1 例を除く）と女性の 55.7 %（285/512 例）と比べて多く認められ、手術時間（120 分未満、120 分以上）で層別化した副作用発現率に性別による違いは認められなかったことから、男性で副作用発現率が高かった要因として手術時間が影響した可能性がある。

総投与量別の副作用発現率は、50 mg 未満 24.7 %（39/158 例）、50 mg 以上 100 mg 未満 26.9 %（115/427 例）、100 mg 以上 150 mg 未満 28.3 %（67/237 例）、150 mg 以上 35.5 %（72/203 例）と総投与量が多くなるほど高値を示した。この要因を明確に特定することは困難であったが、主な副作用である血圧低下及び徐脈が総投与量の増加に伴う麻酔範囲の広がりにより発現しやすくなった可能性があると考えられる。

手術時間別（不明 1 例を除く）の副作用発現率は、60 分未満 11.0 %（10/91 例）、60 分以上 120 分未満 19.4 %（54/278 例）、120 分以上 34.8 %（228/655 例）と手術時間が長くなるほど副作用発現率が高値を示した。手術時間が長くなるほど手術侵襲が大きく、麻酔時間が長くなるため、血圧低下等の副作用が発現しやすくなったものと考えられる。

ASA 分類における physical status（以下、「PS」という。）別の副作用発現率は、PS1（全身的疾患なし）24.0 %（104/433 例）、PS2（軽度の全身的疾患あり）30.5 %（155/508 例）、PS3（中・高度の全身的疾患あり）40.5 %（34/84 例）と全身状態が悪いほど副作用発現率が高値を示した。

穿刺部位別では、頸椎・胸椎の副作用発現率 35.5 %（231/651 例）が腰椎・仙骨の 16.6 %（62/374 例）に比べて高値を示したが、頸椎・胸椎で多く発現した副作用は、血圧低下

(216 件)、徐脈 (20 件) 等であり、交感神経節遮断が影響した可能性があると考え。

術前・術中併用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「有」症例 29.0 % (293/1,011 例)、併用薬「無」症例 0 % (0/14 例) であり、吸入麻酔、オピオイド、鎮静薬の有無別では、オピオイド併用「有」症例の副作用発現率 34.0 % (194/570 例) がオピオイド併用「無」症例の 21.8 % (99/455 例) に比べて高値を示した。オピオイド併用「有」症例では、手術部位が頸部、胸部及び上腹部の症例が多いことから、手術侵襲が大きいことが予想され、これらが副作用発現率に影響したものと考える。

なお、総投与量及び手術時間に関し、添付文書の用法・用量において、「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」と記載し、使用上の注意における「重要な基本的注意」の項に「麻酔範囲が予期した以上に広がることにより、過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制を来すことがあるので、麻酔範囲に注意すること」及び「できるだけ必要最小量にとどめること。追加投与の際には特に注意すること」と記載している。また ASA 分類別に関して、全身状態が不良な患者は「慎重投与」とし、併用薬に関して、「重要な基本的注意」の項に「全身麻酔薬と併用する際には、血圧がより低下しやすいので、留意して投与すること」と記載し、既に必要な注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

2-1-2 伝達麻酔

伝達麻酔の安全性については、収集された 353 例から、重複登録症例 19 例及び連続登録違反症例 2 例の計 21 例を除外した 332 例が解析対象とされた。なお、安全性解析対象症例から除外された症例に副作用は発現していない。

副作用発現率は 2.4 % (8/332 例) であり、承認時までの試験における副作用発現率 8.9 % (8/90 例) と比べて高くなる傾向は認められなかった。本調査における器官別大分類別の主な副作用発現率とその事象別発現件数は、臨床検査 1.2 % (4 例、血圧上昇 3 件、血圧低下 1 件)、心臓障害 0.6 % (2 例、徐脈 2 件) であり、承認時までの試験では神経系障害 7.8 % (7/90 例)、胃腸障害 2.2 % (2/90 例) が認められたのに対し、本調査では神経系障害の副作用が認められなかった。この理由として、申請者は、承認時までの試験では麻酔薬、鎮痛薬、鎮静薬等の併用が禁止又は制限されたが、本調査ではこれらの薬剤が併用されたため、浮動性めまい、頭痛等の神経系障害の自覚症状が認識されにくかった可能性があると考え。また承認時までの試験で認められず、本調査で認められた心臓障害 (徐脈 2 件) については、併用されたセボフルランとの関連性も否定できないことを説明した (ただし、承認時までの試験において、徐脈は硬膜外麻酔で 18 件、術後鎮痛で 1 件認められている)。

安全性に影響を及ぼす背景別要因について、性別、妊娠の有無 (女性のみ)、年齢、入院・外来区分、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、総投与量、手術時間、ASA 分類及び術前・術中併用薬の有無の計 12 項目について検討された。その結果、総投与量において副作用発現率に有意差が認められ、総投与量別の副作用発現率は、100 mg 未満 0 % (0/120 例)、100 mg 以上 200 mg 未満 0.9 % (1/118 例)、200 mg 以上 7.5 % (7/94 例) と総投与量が多くなるほど高値を示した。これについて申請者は、要因を明確に特定することは困難であったが、発現した副作用は 100 mg 以上 200 mg 未満で徐脈 1 件、200 mg 以上で血圧上昇 3 件、血圧低下、発声障害、徐脈及び悪心各 1 件であり、いずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であること、添付文書の用法・用量において、「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」と、使用上の注意における「重要な基本的注意」の項に「できるだけ必要最小量にとどめること」と記載し、既に必要な注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考える」と説明した。

2-1-3 術後鎮痛

術後鎮痛の安全性については、収集された 585 例から、連続登録違反症例 4 例及び重複登録症例 1 例の計 5 例を除外した 580 例が解析対象とされた。なお、安全性解析対象

症例から除外された症例に副作用は発現していない。

副作用発現率は 6.0 % (35/580 例) であり、承認時までの試験における副作用発現率 42.8 % (68/159 例) と比べて高くなる傾向は認められなかった。本調査における器官別大分類別の主な副作用発現率とその事象別発現件数は、臨床検査 2.8 % (16 例、血圧低下 15 件、尿量減少 1 件)、胃腸障害 1.4 % (8 例、悪心 5 件、嘔吐 4 件、消化管運動低下 1 件)、神経系障害 1.2 % (7 例、感覚鈍麻 3 件、浮動性めまい 2 件、両麻痺及び頭痛各 1 件) であり、承認時までの試験と異なる傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因について、性別、妊娠の有無 (女性のみ)、年齢、入院・外来区分、身長、体重 (妊婦を除く)、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、総投与量、手術時間、ASA 分類、穿刺部位及び術後併用薬の有無の計 15 項目について検討された。その結果、体重、総投与量及びアレルギー歴の有無において副作用発現率に有意差が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。

体重別 (妊婦 40 例を除く) の副作用発現率は、50 kg 未満 8.5 % (11/130 例)、50 kg 以上 70 kg 未満 6.3 % (21/335 例)、70 kg 以上 0 % (0/75 例) と体重が低値であるほど高値を示したが、発現した作用は、50 kg 未満で血圧低下 7 件、悪心 2 件、感覚鈍麻、嘔吐及び尿量減少各 1 件、50 kg 以上 70 kg 未満で血圧低下 8 件、悪心 3 件、浮動性めまい、感覚鈍麻及び嘔吐各 2 件、両麻痺、洞性徐脈、心室性期外収縮、消化管運動低下、そう痒症及び尿閉各 1 件と大きな違いは認められず、いずれも非重篤であり、転帰は 50 kg 以上 70 kg 未満の症例で発現した感覚鈍麻の未回復 1 件以外はいずれも回復又は軽快であった。

総投与量別 (不明 1 例を除く) の副作用発現率は、200 mg 未満 6.7 % (6/90 例)、200 mg 以上 400 mg 未満 3.0 % (8/265 例)、400 mg 以上 9.4 % (21/224 例) と、200 mg 未満及び 400 mg 以上で高値を示したが、用量依存性は認められず、いずれの副作用も非重篤であった。

アレルギー歴の有無別 (不明 4 例を除く) の副作用発現率は、アレルギー歴「有」症例 12.3 % (8/65 例)、アレルギー歴「無」症例 5.3 % (27/511 例) であったが、発現した副作用はいずれも既知で非重篤であり、アレルギー歴の有無別により異なる傾向は認められなかった。

なお、添付文書の用法・用量において、「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 4~10 mL/h の範囲で適宜減量する」と、使用上の注意における「重要な基本的注意」の項に「できるだけ必要最小量にとどめること」と記載し、既に必要な注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要となる特段の問題は認められていないと判断した。

2-2 有効性

2-2-1 硬膜外麻酔

硬膜外麻酔の有効性については、安全性解析対象症例 1,025 例のうち、手術終了後の鎮痛目的で本剤の 7.5 mg/mL 製剤が硬膜外麻酔された適応外使用症例 1 例を除く 1,024 例が解析対象とされた。

有効性の評価は、担当医師により「有効 (本剤を用いて予定どおり手術が終了した)、無効 (本剤の麻酔効果が不十分であったため、麻酔の計画を変更した。あるいは手術を中止した)、判定不能 (本剤以外の要因により本剤の麻酔効果を判定することは不可能であった)」の 2 段階 3 区分で評価された。なお、解析に際して判定不能症例 9 例 (カテーテル挿入方法等手技のため 4 例等) は除外されている。承認時までの試験では、担当医師により「著効 (他の局所麻酔薬や麻酔方法の補助は必要なかった)、有効 (鎮痛薬や他

の局所麻酔薬の追加（硬膜外及び浸潤麻酔）で手術が可能であった）、無効（他の麻酔方法への切り替えなしでは手術が不可能であった）、判定不能（ブロックの失敗等の理由により判定不能）」の3段階4区分で評価されており、参考として無効症例の割合（以下、「無効率」という。）が比較された。その結果、本調査における無効率は0.4%（4/1,015例）であり、承認時までの試験における7.3%（13/178例）を上回ることはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因について、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同一の16項目について検討されたが、無効率に有意差が認められた項目はなかった。

2-2-2 伝達麻酔

伝達麻酔の有効性については、安全性解析対象症例と同一の332例が解析対象とされた。

有効性の評価は、硬膜外麻酔と同一の2段階3区分で評価された。なお、解析に際して判定不能症例8例（神経ブロック方法等手技のため5例等）は除外されている。承認時までの試験における有効性の評価は、担当医師により「著効（治験薬によるブロックのみ、あるいは鎮痛薬を併用することによって十分な麻酔効果が得られた）、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）、やや有効（局所浸潤麻酔薬を併用することによって手術が可能であった）、無効（治験薬によるブロックの効果が認められず、他の麻酔法に切り替えた）、判定不能（ブロックの失敗等、治験を中止せざるを得なかった）」の4段階5区分で評価されており、参考として無効率が比較された。その結果、本調査における無効率は4.0%（13/324例）であり、承認時までの試験における1.2%（1/84例）と比べて高かった。これについて申請者は、承認時までの試験では「やや有効」の判定基準が「局所浸潤麻酔薬を併用することによって手術が可能であった」と規定されているのに対し、本調査では局所浸潤麻酔薬等を併用した症例は「無効」と判定されることがあるため、これらの基準の違いが影響したと考えることを説明した。

有効性に影響を及ぼす背景別要因について、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同一の12項目について検討されたが、無効率に有意差が認められた項目はなかった。

2-2-3 術後鎮痛

術後鎮痛の有効性については、安全性解析対象症例と同一の580例が解析対象とされた。

有効性の評価は、担当医師により「有効（満足のいく鎮痛が得られた）、無効（本剤の鎮痛効果は不十分であった）、判定不能（本剤以外の要因により、鎮痛効果を評価することができなかった）」の2段階3区分で評価された。なお、解析に際して判定不能症例16例（使用中断、カテーテル挿入方法等手技のため及び有害事象のため各4例等）は除外されている。承認時までの試験における有効性の評価は、担当医師により「著効（痛みがほとんどなく、持続投与以外に鎮痛薬の追加投与を必要としなかった）、有効（NSAIDsの追加投与を必要としたが、オピオイド鎮痛薬の追加投与を必要としなかった）、無効（オピオイド鎮痛薬の追加投与を必要とした）、判定不能（ブロックの失敗等、治験を中止せざるを得なかった）」の3段階4区分又は被験者により鎮痛の満足度が「非常に満足であった、満足であった、まずまずであった、不満足であった」の4段階で評価され、「無効」又は「不満足であった」を無効例とし、参考として無効率が比較された。その結果、本調査における無効率は14.5%（82/564例）であり、承認時までの試験における無効率17.3%（24/139例）を上回ることはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因について、安全性に影響を及ぼす背景別要因で検討された15項目のうち総投与量を除く14項目について検討された。その結果、手術時間及び術後併用薬の有無における解析で無効率に有意差が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。

手術時間別の無効率は、120分未満8.7%（17/196例）、120分以上180分未満16.2%（21/130例）、180分以上18.5%（44/238例）と手術時間が長くなるほど高値を示したが、手術時間が長いほど侵襲が大きく、疼痛が強かったことが影響したと考える。

術後併用薬の有無別では、併用薬「有」症例の無効率 15.8 % (80/507 例) が併用薬「無」症例の 3.5 % (2/57 例) と比べて高値を示した。併用薬「有」症例 507 例のうち 494 例は本剤以外の鎮痛薬を併用しており、鎮痛薬併用の有無別の無効率は、鎮痛薬併用「有」症例 16.2 % (80/494 例)、鎮痛薬併用「無」症例 2.9 % (2/70 例) と鎮痛薬併用「有」症例で高値を示したことから、本剤による無効症例において鎮痛薬が多く併用されたと考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要となる特段の問題は認められていないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）における安全性及び有効性について、使用成績調査において収集された症例より抽出して検討された。

2-3-1 硬膜外麻酔

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として 4 例（14 歳 3 例、6 歳 1 例）が収集されたが、副作用発現症例及び無効症例は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 415 例、有効性解析対象症例として 413 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 31.8 % (132/415 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 26.6 % (161/606 例) に比べて高値を示したが、高齢者で発現した主な副作用は、血圧低下 126 件、徐脈 16 件であり、いずれも非重篤で、特有の副作用は認められなかった。また、高齢者において無効症例は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として 12 例、有効性解析対象症例として 10 例が収集された。安全性解析対象症例 12 例のうち 11 例は帝王切開術、子宮外妊娠等の目的で手術が行われ、1 例は頸管無力症に対して妊娠 13 週目にシロッカー術が施行されたが、副作用発現症例は認められず、新生児に関する異常の報告はなかった。また、妊産婦において無効症例は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 68 例が収集された。腎機能障害「有」症例の副作用発現率は 33.8 % (23/68 例) であり、腎機能障害「無」症例の 28.2 % (270/957 例) との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」症例で発現した主な副作用は血圧低下 22 件で、重篤な副作用はなかった。また、腎機能障害「有」症例において無効症例は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 87 例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率 40.2 % (35/87 例) は、肝機能障害「無」症例の 27.5 % (258/938 例) に比べて高値を示したが、肝機能障害「有」症例で認められた副作用は、血圧低下 34 件、徐脈 2 件、嘔吐及び肝機能異常各 1 件であり、重篤な副作用はなく、特有の副作用は認められなかった。また、肝機能障害「有」症例における無効率は 1.2 % (1/87 例) であり、肝機能障害「無」症例の 0.3 % (3/928 例) との間に有意差は認められなかった。

2-3-2 伝達麻酔

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として 9 例（14 歳 3 例、9 歳及び 8 歳各 2 例、12 歳及び 2 歳各 1 例）が収集されたが、副作用発現症例及び無効症例は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 125 例、有効性解析対象症例として 121 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 1.6 % (2/125 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 3.0 % (6/198 例) との間に有意差は認められなかった。また、高齢者における無効率は 5.8 % (7/121 例) であり、成人における無効率 3.1 % (6/194 例) との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 5 例、有効性解析対象症例とし

て4例が収集されたが、副作用発現症例及び無効症例は認められなかった。

肝機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象症例として12例が収集されたが、副作用発現症例及び無効症例は認められなかった。

なお、伝達麻酔において妊産婦症例は収集されなかった。

2-3-3 術後鎮痛

小児(15歳未満):安全性及び有効性解析対象症例として1例(12歳)が収集されたが、副作用発現症例及び無効症例は認められなかった。

高齢者(65歳以上):安全性解析対象症例として230例、有効性解析対象症例として224例が収集された。高齢者における副作用発現率は7.4%(17/230例)であり、成人(15歳以上65歳未満)の5.2%(18/349例)との間に有意差は認められなかった。また、高齢者における無効率は12.5%(28/224例)であり、成人の15.9%(54/339例)との間に有意差は認められなかった。

妊産婦:安全性解析対象症例として40例、有効性解析対象症例として38例が収集された。安全性解析対象症例40例のうち3例3件(頭痛、嘔吐及び尿閉各1件)に副作用が発現したが、重篤な副作用はなかった。また、妊産婦における無効率は13.2%(5/38例)であり、妊産婦以外の女性の13.6%(37/273例)との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者:安全性解析対象症例として35例、有効性解析対象症例として34例が収集された。腎機能障害「有」症例における副作用発現率は8.6%(3/35例)であり、腎機能障害「無」症例の5.9%(32/545例)との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」症例で発現した主な副作用は血圧低下2件で、重篤な副作用はなく、特有の副作用は認められなかった。また、腎機能障害「有」症例における無効率は17.7%(6/34例)であり、腎機能障害「無」症例の14.3%(76/530例)との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象症例として45例が収集された。肝機能障害「有」症例における副作用発現率は2.2%(1/45例)であり、肝機能障害「無」症例の6.4%(34/535例)との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」症例で発現した副作用は悪心及び血圧低下各1件で、重篤な副作用はなかった。また、肝機能障害「有」症例における無効率は17.8%(8/45例)であり、肝機能障害「無」症例の14.3%(74/519例)との間に有意差は認められなかった。

なお、添付文書の使用上の注意において、高齢者、妊産婦、重篤な腎機能障害を有する患者及び重篤な肝機能障害を有する患者はいずれも「慎重投与」として注意喚起していることから、申請者は現時点で新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者)について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題は認められていないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、223例313件(使用成績調査1例1件、自発報告219例306件、その他3例6件)であり、転帰は回復193件、軽快44件、回復したが後遺症あり9件、未回復29件、死亡6件、不明32件であった。転帰死亡の4例6件(いずれも未知・重篤な副作用)について申請者は以下のように説明した。

意識変容状態、肝障害及び心停止を発現した60歳代男性は、本剤による硬膜外麻酔及び全身麻酔の併用下で前立腺癌全摘手術を受けた症例で、手術終了後に興奮状態となり、鎮静目的で複数の薬剤が投与され、本剤投与当日から翌日にかけて肝障害及び心停止が発現し、意識障害が残った。その後、本剤投与から2年4ヶ月後に死亡に至ったが、本剤投与から死亡まで2年以上が経過していることから本剤が死亡の原因になった可能性

は低いと考える。強直性痙攣を発現した 70 歳代男性は、本剤による仙骨麻酔のもと経尿道的膀胱腫瘍切除術を受けた症例で、強直性痙攣を発現し、軽快したものの、その後、多臓器不全を合併し、8 日後に死亡に至った。この症例は、肝及び腎機能の低下、貧血及び大量出血を生じており、術前状況が悪化していたことが強直性痙攣の発現に影響した可能性があり、強直性痙攣の発現が死亡に至る契機となった可能性は否定できないが、本剤が直接的な死因となった可能性は低いと考える。低酸素症を発現した 30 歳代女性は、本剤による硬膜外麻酔のもと帝王切開が施行された症例で、本剤投与後、プロポフォル及びベクロニウムによる全身麻酔に変更され、低酸素状態となり死亡に至った。法医解剖で髄液中に本薬が高濃度に認められたが、患者背景、臨床経過、検査所見等の詳細情報が不足しており、本剤との因果関係について評価することは困難であった。死亡と報告された 40 歳代女性は、本剤による硬膜外麻酔下で帝王切開が施行された症例で、換気障害及び呼吸不全から重度の酸素飽和度低下を来し、心停止を発現し、妊婦及び胎児ともに死亡したが、一連の経過から死亡の主な原因は麻酔手技及び麻酔管理であると考える。なお、添付文書の使用上の注意においては、「重要な基本的注意」の項に「患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備しておくこと」を記載するとともに、「重大な副作用」の項に「心停止」、「呼吸抑制」、「痙攣」、「意識障害」等を記載し、「過量投与」の項に「蘇生術が困難及び死亡に至った報告がある」と記載して注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後とも同様の報告に注視していく。

既知・重篤な副作用は、186 例 258 件報告され、主な事象は痙攣 48 件、薬物毒性 20 件、血圧低下 9 件、意識消失及び徐脈各 8 件、運動障害、感覚障害、心停止及び筋力低下各 7 件、アナフィラキシーショック、錯覚、心室性頻脈及び肛門直腸障害各 6 件、意識レベルの低下、感覚鈍麻、ショック及び麻酔合併症各 5 件等であった。申請者は、これら既知・重篤な副作用については、既に使用上の注意に記載しており、現時点で新たな対応は不要と考えることを説明した。

未知・重篤な副作用は、49 例 55 件報告され、主な事象は肝機能異常・肝障害 9 例 9 件、褥瘡性潰瘍・皮膚障害 7 例 7 件、脊髄梗塞 4 例 4 件、舌下神経障害 2 例 2 件、冠動脈攣縮、脚ブロック及び心電図 ST 部分下降各 2 例 2 件等であった。これら副作用について、申請者は以下のように説明した。

肝機能異常・肝障害については、未知・重篤 9 例 9 件、未知・非重篤 1 例 1 件及び非重篤の肝機能検査値異常（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）6 例 10 件の計 16 例 20 件が集積された。このうち 11 例（重篤 7 例、非重篤 4 例）は、既往歴・合併症を有する患者であり、肝障害の発現が知られている薬剤（セフェム系抗生物質、NSAIDs、三環系抗うつ剤等）との併用や手術（腹部手術による侵襲、全身麻酔による肝血流量低下）の影響も否定できず、本剤の関与を強く示唆する症例はなかった。残る 5 例（重篤 2 例、非重篤 3 例）は、評価に必要な情報が不足している症例であった。褥瘡性潰瘍・皮膚障害については、未知・重篤 7 例 7 件及び未知・非重篤 4 例 5 件の計 11 例 12 件が集積されたが、手術時や術後の臥床による皮膚組織圧迫、虚血等が影響したと考えられ、本剤が直接皮膚障害を引き起こした可能性は低いと考える。脊髄梗塞については、4 例 4 件（いずれも未知・重篤）が集積されたが、手術及び麻酔手技、硬膜外カテーテルによる障害、併用薬、低血圧等が関与した可能性が考えられ、本剤単独での関与が疑われる症例はなかった。その他発現件数が 2 件以下の未知・重篤な副作用についても症例ごとに検討を行ったが、本剤との因果関係は明確ではなく、報告数も少ないことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

機構は、未知・重篤な副作用として報告された 49 例のうち 12 例は本剤を適応外使用された症例であることから、その理由及び本剤の適正使用に係わる情報提供方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、未知・重篤な副作用が報告された適応外使用症例 12 例の適応外使用の理由別内訳は、浸潤麻酔を目的とした症例 2 例、術後以外の疼痛コントロールを目的とした持続硬膜外麻酔症例 7 例、術後鎮痛に対して本剤 10 mg/mL を使用した症例 3 例であり、いずれの症例も医師の裁量のもとで使用されていた。本剤の適応外使用に関しては特段の注意喚起は行っていないものの、今後も同様の報告に留意し、必要に応じて適正使用に係る情報提供を医療現場へ行っていくことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する副作用の報告はなかった。

再審査期間中、企業中核データシート（以下、「CCDS」という。）改訂に伴い、本邦では「相互作用」の項に併用注意として平成 15 年 5 月に、「CYP1A2 阻害剤エノキサシン等」が、平成 17 年 6 月に「クラスⅢ抗不整脈剤アミオダロン等」が追記された。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 21 年 2 月時点で、71 ヶ国及び EU で承認されている。再審査期間中、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

再審査期間中、CCDS に「全脊椎麻酔」、「血管浮腫」、「蕁麻疹」及び「ポルフィリン症患者への投与に関する注意」が追記されたことに伴い、本邦では平成 15 年 5 月に、「その他の副作用」の項に「蕁麻疹」及び「血管浮腫」が追記され、全脊椎麻酔に対する注意喚起を明確にするため、「重要な基本的注意」の項の「注射針が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること」に加えて「血管内へ誤投与された場合、中毒症状が発現することがあり、また、くも膜下腔へ誤投与された場合、全脊椎麻酔となることがある。」との記載が追記され、CCDS との整合を図るため、「その他の副作用」の項に「血圧上昇」が追記された。また、平成 20 年 1 月には、「その他の注意」の項に「ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。」が追記された。

機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要となる特段の問題は認められていないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上