

再審査報告書

平成 30 年 2 月 16 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL ② ポプスカイン 0.25%注シリンジ 25mg/10mL ③ ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL ④ ポプスカイン 0.5%注シリンジ 50mg/10mL
有効成分名	レボブピバカイン塩酸塩
申 請 者 名	丸石製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①②術後鎮痛、 <u>伝達麻酔</u> ③④ <u>伝達麻酔</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①②術後鎮痛には、手術終了時に、通常、成人に 6mL/時（レボブピバカインとして 15mg/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 4～8mL/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 40mL（レボブピバカインとして 100mg）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 60mL（レボブピバカインとして 150mg）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。</u> <u>③④通常、成人に 1 回 30mL（レボブピバカインとして 150mg）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 30mL（レボブピバカインとして 150mg）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。</u>
承認年月日	①②（術後鎮痛）平成 20 年 4 月 16 日 ①～④（伝達麻酔）平成 23 年 4 月 22 日
再審査期間	①②（術後鎮痛）8 年 ①～④（伝達麻酔）6 年
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL、同注シリンジ 25mg/10mL、ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL、同注シリンジ 50mg/10mL（以下、「本剤」¹）について、製造販売後における日常診療下での副作用等発現状況の把握等を目的に、目標症例数 600 例（本剤 0.25%注：300 例、本剤 0.5%注：300 例）とし、平成 23 年 9 月から平成 26 年 6 月までに連続調査方式にて実施され、国内 63 施設（本剤 0.25%注：39 施設、本剤 0.5%注：32 施設（施設重複あり））から 641 例（本剤 0.25%注：320 例、本剤 0.5%注 321 例）が収集された。

なお、本剤の伝達麻酔としての使用実態では、本剤投与時に手術を必要としない群（入院 3 例、

¹ 本剤の製品規格濃度を区別する場合は、ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL、同注シリンジ 25mg/10mL を「本剤 0.25%注」、ポプスカイン 0.5%注 50mg/10mL、同注シリンジ 50mg/10mL を「本剤 0.5%注」とする。

外来 175 例)と手術を必要とする群(入院 448 例、外来 6 例)に分けて考えられることから、前者を「手術なし群」、後者を「手術あり群」とされた。手術なし群では、大部分が外来患者であることから、患者の安全性確保のために本剤投与終了から 1 週間後までが観察期間とされた。手術あり群では、本剤投与終了後から麻酔終了までが観察期間とされた。

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。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

安全性については、収集された 641 例から、契約違反 9 例(医師の初回記入完了日が契約期間外だったもの)を除いた計 632 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象 632 例における副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」)は 10.4%(66 例 71 件)であった。器官別大分類別の副作用発現率は臨床検査 5.7%(36 例 37 件)及び血管障害 3.8%(24 例 25 件)であり、主な副作用は血圧低下(31 例 31 件)及び低血圧(21 例 21 件)であった(低血圧等²として 52 例 52 件)。中枢神経系の副作用は、悪心(2 例 2 件)、嘔吐、処置による悪心及び処置による嘔吐(各 1 例 1 件)であった。患者背景や本剤投与状況が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験における副作用発現率は 7.9%(15/189 例)であり、発現した副作用の種類も大きく異なるものではなかった。なお、安全性解析対象から除外した 9 例には副作用は認められなかった。申請者は、本調査において、認められた副作用はすべて既知・非重篤であり、感染症を発現した症例もなかったことから、本調査における副作用等発現状況で特記すべき問題はないと説明した。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

本調査では手術の有無により、患者の原疾患、治療・処置の侵襲の度合い、併用薬等の患者背景が大きく異なり、副作用発現に及ぼす影響が大きいと考えられたことから、手術の有無別の副作用発現状況について検討された。その結果、手術なし群と手術あり群の間に有意差が認められ、手術の有無が副作用発現に影響を及ぼす要因であることが示唆されたため、それぞれの群に分けて安全性に影響を及ぼす背景因子が検討された。

2-1-2-1 手術なし群

手術なし群 178 例の副作用発現率は 1.1%(2 例 2 件)であった。副作用の内訳は、血圧上昇及び血圧低下(各 1 例)であった。申請者は、これらの副作用は発現例数も少なく、手術なし群に限って発現する事象ではないことから要因は特定できなかったが、既知かつ非重篤で、転帰も回復(転帰確認不能症例を除く)であったことから、手術なし群での安全性に特記すべき問題はないと説明した。

2-1-2-2 手術あり群

手術あり群 454 例の副作用発現率は 14.1%(64 例 69 件)であった。副作用発現に影響を及ぼす要因を特定するために、次表に示す背景因子について検討された。なお、本再審査申請に係る本

² 「低血圧」及び「血圧低下」については、基本語(MedDRA/J PT)が異なるものの症状自体は同一であるため、これらの副作用を「低血圧等」とした。

剤の効能・効果は「伝達麻酔」であり、特定の疾患に対する治療ではないため、背景因子については原疾患名と合併症名を合わせ、「原疾患及び合併症の種類（MedDRA/J SOC）」として検討された。

安全性に影響を及ぼす背景因子（手術あり群）

項 目	
患者背景・治療要因	使用薬剤規格、性別、妊娠の有無、年齢、入院・外来、合併症の有無、肝疾患の有無、腎疾患の有無、原疾患・合併症に対する薬剤による治療の有無、原疾患・合併症に対する薬剤以外の治療・処置の有無、治療方法（医薬品以外の治療・処置有）、既往歴の有無、特異体質・アレルギー歴・過去の医薬品による副作用歴の有無、手術部位（開頭、開胸、心臓・大血管、開胸＋開腹、開腹、帝王切開、頭頸部・咽喉頭、胸壁・腹壁・会陰、脊柱、上肢、下肢、その他）、ASA ³ 分類、麻酔時間、手術時間、希釈の有無、希釈の詳細、針先位置の確認方法（超音波ガイド下、電気刺激、抵抗消失、盲目的投与、その他）、神経ブロックの種類（腕神経叢、肋間神経、傍脊椎神経、大腰筋筋溝神経、坐骨神経、腹腔神経叢、腹横筋膜面、腸骨下腹・腸骨鼠径神経、その他）、総投与量（レボブピバカインとして）
原疾患及び合併症の種類（MedDRA/J SOC）	感染症および寄生虫症、良性・悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、血液およびリンパ系障害、免疫系障害、内分泌障害、代謝および栄養障害、精神障害、神経系障害、眼障害、耳および迷路障害、心臓障害、血管障害、呼吸器・胸郭および縦隔障害、胃腸障害、肝胆道系障害、皮膚および皮下組織障害、筋骨格系および結合組織障害、腎および尿路障害、妊娠・産褥および周産期の状態、生殖系および乳房障害、先天性・家族性および遺伝性障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査、傷害・中毒および処置合併症、製品の問題）

その結果、合併症の有無、神経ブロックの種類（坐骨神経ブロック）及び針先位置の確認方法（超音波ガイド下）が副作用に影響を及ぼす要因として特定された。これら要因について、申請者は以下のように説明した。

合併症の有無について、合併症により生理機能が低下し、副作用発現が高まったことも考えられるが、発現した副作用はすべて既知の事象であり、本要因特有の副作用は認められなかった。

神経ブロックの種類（坐骨神経ブロック）の有無について、坐骨神経ブロックが施行された 51 例における本剤の平均総投与量は 199.7mg であり、他の神経ブロックでの平均総投与量である 93.0mg よりも多かった。また、坐骨神経ブロック時に副作用が認められた 17 例の平均総投与量は 303.2mg であり、用法・用量の上限である 150mg を大きく超えていた。これは、坐骨神経ブロックが施行された 72.6%（37/51 例）において、他の神経ブロックも施行されたことが平均総投与量増加の一因となったと考える。なお、本要因を有する症例で認められた副作用はすべて既知のものであり、本要因特有の副作用は認められなかった。

針先位置の確認方法（超音波ガイド下）について、超音波ガイド下に針先位置を確認することは、神経、ブロック針の場所、局所麻酔薬の広がりを解剖学的に認識することができ、周囲臓器

³ 米国麻酔科学会（ASA）による術前状態分類。クラスの定義は以下のとおり。
クラスⅠ：一般に良好。合併症なし。クラスⅡ：軽度の全身疾患を有する。
クラスⅢ：高度の全身疾患を有する。クラスⅣ：生命を脅かす全身疾患を有する。
クラスⅤ：瀕死であり手術なしでは助かる可能性は少ない。

の誤穿刺の可能性も低くなることから、神経ブロックの安全性にも大きく寄与すると考えられる。そのため、本調査でも 81.9% (372/454 例) の症例で当該確認方法が実施されており、当該確認方法が直接的に副作用発現に影響を及ぼしたとは考えにくかった。

以上より、副作用発現に影響を及ぼす要因として 3 つの要因が特定されたものの、特有の副作用は認められず、すべての副作用が既知かつ非重篤で、転帰は回復（転帰確認不能症例を除く）であった。また、特定された 3 つの要因に対しては、用法・用量に「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、「神経ブロックの種類（坐骨神経ブロック）」の 150mg 超の投与に対しては、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、新たな安全対策は考えていないと申請者は説明した。

その他、手術の有無と併用薬剤の関係を検討した結果、手術あり群において、骨格筋弛緩剤及び合成麻薬の併用薬に有意差が認められた。また、骨格筋弛緩剤であるロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物を併用している症例で 31 例に 33 件の副作用（血圧低下（15 例 15 件）、低血圧（13 例 13 件）、血圧上昇（2 例 2 件）、運動機能障害、徐脈及び高血圧（各 1 例 1 件））が認められ、合成麻薬のフェンタニルクエン酸塩及びレミフェンタニル塩酸塩併用例では 57 例に 62 件の副作用（血圧低下（27 例 27 件）、低血圧（21 例 21 件）、血圧上昇及び高血圧（各 3 例 3 件）、徐脈及び悪心（各 2 例 2 件）、運動機能障害、嘔吐、処置による悪心及び処置による嘔吐（各 1 例 1 件））が認められた。これらは、本剤の添付文書において使用上の注意に記載がある副作用であるとともに、ロクロニウム臭化物若しくはベクロニウム臭化物又はフェンタニルクエン酸塩及びレミフェンタニル塩酸塩の添付文書にも記載されている副作用であった。その他の副作用は発現症例が少なく、併用薬との相互作用に関する十分な評価は困難であったが、すべての副作用は既知かつ非重篤で、転帰は回復（転帰確認不能症例を除く）であったことから、特記すべき問題はなく、新たな安全対策は考えていないと申請者は説明した。

2-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者について、本調査より該当する症例が抽出され安全性について検討された。その結果、手術の有無に関わらず、特別な背景因子の有無別に有意差は認められなかった。しかしながら、特別な背景因子を有することの詳細がさらに検討され、申請者は各背景因子別の安全性の詳細について以下のとおり説明した。

2-1-3-1 小児（15 歳未満）

手術なし群：安全性解析対象 632 例のうち手術なし群は 178 例あり、このうち小児は 1 例であった。この 1 例に副作用は認められなかった。

手術あり群：安全性解析対象 632 例のうち手術あり群は 454 例あり、このうち小児は 17 例であった。これら 17 例の副作用発現率は 11.8%（2 例 2 件）で、心拍数増加及び血圧低下（各 1 例）が認められた。手術あり群での小児の副作用発現症例は少なく十分な評価が困難であったが、特記すべき問題はないと考えると申請者は説明した。

2-1-3-2 高齢者（65 歳以上）

手術なし群：高齢者は 105 例あり、副作用発現率は 1.9%（2 例 2 件）で、血圧低下及び血圧上

昇（各 1 例）が認められた。手術なし群での高齢者の副作用発現症例は少なく十分な評価が困難であったが、特記すべき問題はないと申請者は説明した。

手術あり群：高齢者は 224 例あり、副作用発現率は 17.4%（39 例 42 件）で、血圧低下（17 例）、低血圧（16 例）、高血圧及び血圧上昇（各 3 例）、徐脈、悪心及び嘔吐（各 1 例）が認められた。本調査では高齢者の症例比率が 49.3%（224/454 例）で副作用発現率が 17.4%と高かったことから、さらなる検討を行うため、非高齢者及び高齢者の副作用発現状況が検討された結果、低血圧に有意差が認められ、低血圧の発現率は高齢者 7.1%（16/224 例）、非高齢者 2.2%（5/230 例）であった。一般に高齢者では、麻酔範囲が広がりやすく、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下することから、高齢であることが要因であると考えられた。なお、高齢者への投与については、添付文書の「使用上の注意」の項に「一般に高齢者では、麻酔範囲が広がりやすく、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下しているため、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行う等慎重に投与すること。」と記載し、注意喚起を行っていることから新たな安全対策は考えていないと申請者は説明した。

2-1-3-3 妊産婦

手術なし群：妊娠あり症例は認められなかった。

手術あり群：妊娠あり症例は 1 例あった（子宮外妊娠により出産なし）。この 1 例に副作用は認められなかった。なお、妊娠不明の 1 例があったが、副作用は認められなかった。

2-1-3-4 腎機能障害患者

手術なし群：腎機能障害患者は 5 例あったが、副作用は認められなかった。

手術あり群：腎機能障害患者は 11 例あり、副作用発現率は 18.2%（2 例 2 件）で、血圧低下及び悪心（各 1 例）が認められた。手術あり群で腎機能障害患者の副作用発現症例は少なく十分な評価が困難であったが、特記すべき問題はないと申請者は説明した。

2-1-3-5 肝機能障害患者

手術なし群：肝機能障害患者は 6 例あり、副作用発現率は 16.7%（1 例 1 件）で、血圧低下（1 例）が認められた。手術なし群での肝機能障害患者の副作用発現症例は少なく十分な評価が困難であったが、特記すべき問題はないと申請者は説明した。

手術あり群：肝機能障害患者は 15 例あったが、副作用は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の副作用発現状況、安全性に影響を及ぼす背景因子、特別な背景を有する患者における安全性に関して特記すべき問題はないと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）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措置を講じる必要はないと判断した。

2-2 有効性

有効性解析対象は、安全性解析対象 632 例から計 59 例（効能・効果の適応外使用 12 例、用法・用量の適応外使用 41 例、有効性判定不能 6 例）を除いた 573 例とされた。

有効性は、調査担当医師により「有効（期待する効果が得られた／補助療法を要したが期待する効果が得られた）」、「無効（期待する効果が得られなかった／代替療法が必要であった）」及び「判定不能」の3区分で評価が行われた。「有効」と判定された症例が有効症例、有効症例数／有効性評価対象症例数×100（％）が有効率とされた。

2-2-1 医師による有効性の評価

安全性と同様に、手術の有無が有効性に及ぼす影響が大きいと考えたことから、手術の有無別に有効率が検討された。その結果、有効率は、手術あり群 98.3%（401/408 例）、手術なし群 97.0%（160/165 例）であり、有意差は認められず、手術の有無に関わらず高い有効率が認められた。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子について、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で示した因子別に有効率が検討された。

手術なし群：手術なし群 165 例の背景因子別（手術関連の背景因子は除く）の有効率が検討されたが、いずれの背景因子においても有意差は認められなかったことから、申請者は手術なし群における有効性に関して特記すべき問題はないと説明した。

手術あり群：手術あり群 408 例の背景因子別の有効率が検討され、手術部位（開腹）、ASA 分類及び神経ブロックの種類（腹横筋膜面）に有意差が認められた。これら各背景因子の有効率は、手術部位（開腹）あり症例 95.5%、ASA 分類のクラスⅢ症例 91.4%及び神経ブロック（腹横筋膜面）あり症例 94.8%と高値を示した。また、無効とされた症例においても代替ブロックは施行されず、鎮痛薬の投与にて手術は問題なく終了されたことから、申請者は有意差に対する臨床的意義は乏しく、手術あり群における有効性に関して特記すべき問題はないと説明した。

以上より申請者は、医師評価による有効率については、手術の有無にかかわらず高値であったことから、有効性に関して特記すべき問題はないと説明した。

2-2-3 特別な背景を有する患者

申請者は、各背景因子別の有効性の詳細について、以下のように説明した。

2-2-3-1 小児（15 歳未満）

手術なし群：有効性解析対象 573 例のうち、手術なし群は 165 例で、うち小児は 1 例あった。有効率は 100%（1/1 例）であった。

手術あり群：有効性解析対象 573 例のうち、手術あり群は 408 例で、うち小児は 16 例あった。有効率は 100%（16/16 例）であった。

2-2-3-2 高齢者（65 歳以上）

手術なし群：高齢者は 96 例あり、有効率は 96.9%（93/96 例）であった。

手術あり群：高齢者は 196 例あり、有効率は 99.0%（194/196 例）であった。

2-2-3-3 妊産婦

手術なし群：妊娠あり症例はなかった。

手術あり群：妊娠あり症例は1例（子宮外妊娠により出産なし）あり、有効率は100%（1/1例）であった。なお、妊娠不明が1例あり、有効性評価は「有効」であった。

2-2-3-5 腎機能障害患者

手術なし群：腎機能障害患者は5例あり、有効率は100%（5/5例）であった。

手術あり群：腎機能障害患者は9例あり、有効率は88.9%（8/9例）であった。

2-2-3-6 肝機能障害患者

手術なし群：肝機能障害患者は5例あり、有効率は100%（5/5例）であった。

手術あり群：肝機能障害患者は14例あり、有効率は100%（14/14例）であった。

申請者は、本剤の有効性について、医師による有効性の評価結果、有効性に影響を及ぼす背景因子、特別な背景を有する患者における有効性に関して特記すべき問題はないと説明した。

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措置を講じる必要はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告した副作用は9例13件であった（すべて自発報告）。感染症による報告はなかった。なお、本剤0.25%注は、平成20年4月に「術後鎮痛」の適応で承認されているが、当該適応は本再審査の対象とされず、「術後鎮痛」と「伝達麻酔」のいずれの適応での使用であるのか確認できなかった症例は本再審査の対象とされた。副作用の種類のうち、器官別大分類（MedDRA/J SOC）及び副作用名（MedDRA/J PT）で発現件数が10件以上のものはなかった。

既知の副作用は9例に9件（各種物質毒性⁴（4例4件）、意識消失、単麻痺、末梢性ニューロパチー、腓骨神経麻痺及びショック（各1例1件））認められた。各症例について、申請者は以下のように説明した。意識消失を発現した症例及び腓骨神経麻痺を発現した症例は、調査に協力が得られず詳細な経過は不明である。単麻痺を発現した症例は、併用薬の影響もあるが、本剤との関連性は否定できないと考える。末梢性ニューロパチーを発現した症例は、神経ブロックに使用した注射針による影響も否定できないと考える。局所麻酔薬中毒として報告された症例のうち、1例は調査に協力が得られず詳細な情報の入手はできなかった。別の1例は、血中濃度が低かったことから、報告医師は本剤との関連性について否定的であると判断している。他の2例については、いずれも本剤による神経ブロック後に生じており、脂肪乳剤投与により速やかに回復しているため、本剤による局所麻酔薬中毒が疑われた。以上、重篤な既知の副作用について特記すべき問題はないと申請者は説明した。

未知の副作用は2例に4件（ストレス心筋症、肺水腫、腎障害、完全房室ブロック（各1件））認められ、すべて重篤な副作用であった。各症例について、申請者は以下のように説明した。1例はストレス心筋症、肺水腫、腎障害を発現した症例で、報告医師の意見などから、ストレス心筋症は手術侵襲による影響が強く、本剤との関連性は不明である。腎障害は局所麻酔薬との併用に

⁴ 「各種物質毒性」はMedDRA/J PT用語である。報告医師はいずれも局所麻酔薬中毒として報告した。

より血圧低下によって生じたショックの影響が疑われるため本剤との関連性は否定できないが、合併症の糖尿病による影響も考えられる。肺水腫は、ストレス心筋症、腎障害により生じた可能性があり、本剤との関連性は否定的であると考ええる。別の1例は完全房室ブロックが発現した症例で、報告医師の意見などから、本剤ではなく併用薬であるフェンタニルクエン酸塩と因果関係があると考えているが、詳細な経過が不明であるため評価は困難である。以上、未知の副作用については、集積例数が少ないこと、本剤との関連性が希薄又は明らかでないことから、新たな安全確保措置を行う必要はないと申請者は説明した。

以上より申請者は、機構に報告した副作用について検討した結果、新たな安全確保措置の必要はないと判断したが、今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全確保措置を行うと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用による副作用の報告は1例1件（自発報告）あり、申請者は以下のように説明した。

伝達麻酔の副作用として各種物質毒性（非重篤）が認められた。本剤及び併用被疑薬のメピバカインが相加的に作用したものと考ええる。本剤の添付文書の使用上の注意では、既に「重要な基本的注意」の項に、本剤を他のアミド型局所麻酔剤と併用する際には、中毒症状が相加的に起こる旨を記載し、注意喚起を行っていることから、相互作用に関して新たな安全確保措置を行う必要はないと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成28年12月時点で、米国をはじめ5カ国で承認されている。再審査期間中に本剤の安全性及び有効性に関する国内外の措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性及び有効性に関する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1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上