

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 0.75%注 75mg/10mL ② ポプスカイン 0.75%注 150mg/20mL ③ ポプスカイン 0.75%注シリンジ 75mg/10mL ④ ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL ⑤ ポプスカイン 0.25%注シリンジ 25mg/10mL ⑥ ポプスカイン 0.25%注バッグ 250mg/100mL
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	①②③ <u>硬膜外麻酔</u> ④⑤ <u>術後鎮痛、伝達麻酔</u> ⑥ <u>術後鎮痛</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①②③ <u>通常、成人に 1 回 20mL（レボブピバカインとして 150mg）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。</u> ④⑤ <u>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> <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> ⑥ <u>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>
承認年月日	<u>①～⑥（硬膜外麻酔・術後鎮痛）平成 20 年 4 月 16 日</u> (④⑤の伝達麻酔は平成 23 年 4 月 22 日効能追加)
再審査期間	<u>①～⑥（硬膜外麻酔・術後鎮痛）8 年</u> ④⑤（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

ポプスカイン 0.75%注 75mg/10mL、同注 150mg/20mL 及び同注シリンジ 75mg/10mL（以下、「本剤 0.75%注」）、ポプスカイン 0.25%注 25mg/10mL、同注シリンジ 25mg/10mL 及び同注バッグ 250mg/100mL（以下、「本剤 0.25%注」）の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、2つの使用成績調査が実施された。

本剤 0.75%注の硬膜外麻酔に係る使用成績調査は、平成 20 年 8 月から平成 24 年 3 月までに、500 例を目標症例数として連続調査方式により行われ、43 施設から 580 例が収集された。

本剤 0.25%注の術後鎮痛に係る使用成績調査は、平成 20 年 8 月から平成 24 年 3 月までに、500 例を目標症例数として連続調査方式により行われ、40 施設から 542 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。

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

2-1-1-1 硬膜外麻酔

安全性解析対象 580 例（安全性解析対象除外症例なし）の副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は、19.7%（114 例 135 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 42.3%（30/71 例）と比較して高い傾向は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査 15.9%（92 例 107 件）及び血管障害 2.6%（15 例 16 件）であった。主な副作用は、血圧低下（89 例 99 件）及び低血圧（15 例 16 件）であった。なお、低血圧等¹は 105 例に 116 件（血圧低下（89 例 99 件）、低血圧（15 例 16 件）及び処置による低血圧（1 例 1 件））認められた。未知の副作用及び重篤な副作用は認められなかった。安全性解析対象 580 例に発現した副作用の転帰は、心拍数減少及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GT」）増加の未回復（各 1 例 1 件）を除き、いずれも回復又は軽快であった。なお、申請者は、未回復の副作用は、いずれも非重篤であり症例経過からも特記すべき問題はないと説明した。

2-1-1-2 術後鎮痛

安全性解析対象 542 例（安全性解析対象除外症例なし）の副作用発現率は 14.0%（76 例 104 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 74.8%（89/119 例）と比較して高い傾向は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害 5.2%（28 例 44 件）、神経系障害 2.8%（15 例 16 件）、血管障害 2.2%（12 例 12 件）及び臨床検査 1.9%（12 例 14 件）であった。主な副作用は、悪心（23 例 25 件）、嘔吐（17 例 19 件）、感覚鈍麻（11 例 11 件）、低血圧（10 例 10 件）及び血圧低下（8 例 8 件）であった。なお、低血圧等は 20 例に 20 件認められた（低血圧（10 例 10 件）、血圧低下（8 例 8 件）、起立性低血圧及び処置による低血圧（各 1 例 1 件））。未知の副作用は 2 例に 2 件（急性心筋梗塞及び呼吸停止（各 1 例 1 件））認められ、重篤な副作用は 4 例に 4 件（馬尾症候群、不全単麻痺、急性心筋梗塞及び呼吸停止（各 1 例 1 件））認められた。安全性解析対象 542 例に発現した副作用の転帰は、馬尾症候群及び γ -GT 増加（各 1 例 1 件）の未回復、悪心（1 例 1 件）の不明を除き、いずれも回復又は軽快であった。なお、申請者は、転帰未回復及び不明症例のうち、 γ -GT 増加及び悪心についてはいずれも非重篤であり症例経過から特記すべき問題はないと考えたと説明した。また申請者は、馬尾症候群（重篤・未回復）は、症例経過から本剤との関連が否定できないが、本剤の使用上の注意の「重大な副作用」の項に「異常感覚、知覚・運動障害」を記載して注意喚起していることから、特別な安全対策は不要と考えたと説明した。

¹ 「低血圧」、「起立性低血圧」、「血圧低下」及び「処置による低血圧」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、これら副作用を「低血圧等」とした。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、下表に示す項目が検討された。本再審査申請に係る本剤²の効能・効果は「硬膜外麻酔」及び「術後鎮痛」であり、特定の疾患に対する治療ではないため、患者背景の基礎疾患として「原疾患名＋合併症名（MedDRA/J SOC）」として検討された。併用薬剤については、本剤投与期間中に投与された薬剤（有害事象に対する治療薬剤は除く）が対象とされた。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子

項目	患者背景因子	
	使用成績調査（硬膜外麻酔）	使用成績調査（術後鎮痛）
患者背景	性別、妊娠の有無（女性のみ）、小児/成人、高齢者/非高齢者、入院/外来、合併症の有無、原疾患及び合併症の種類（MedDRA/J SOC）、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、医薬品以外の治療の有無、特異体質アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、ASA 分類	同左
麻酔・手術方法	手術の種類（MedDRA/J HLT）、手術部位、麻酔時間、手術時間、麻酔前投薬の有無、麻酔導入薬の有無、麻酔維持薬の有無、本剤以外の硬膜外麻酔剤の有無、伝達麻酔剤の有無、鎮痛剤の有無、筋弛緩剤の有無	手術の種類（MedDRA/J HLT）、手術部位、麻酔時間、手術時間、麻酔導入薬の有無、麻酔維持薬の有無、硬膜外麻酔剤の有無、伝達麻酔剤の有無、鎮痛剤の有無、筋弛緩剤の有無
本剤使用状況	Test Dose の有無、Test Dose 薬剤 ^{*1} 、製剤投与方法、Main Dose 投与量 ^{*2} 、追加投与の有無、総投与量 ^{*3}	Test Dose の有無、Test Dose 薬剤、混合投与の有無、最小投与速度 ^{*4} 、最大投与速度、総投与量、投与期間 ^{*5}
術後使用薬剤	（該当項目なし）	術後使用薬剤の有無、術後使用薬剤別

*1 Test Dose 薬剤：ポプスカイン、リドカイン、メピバカイン

*2 Main Dose 投与量の区分：「 $\leq 5\text{mL}$ 」、「 $5\text{mL} < \leq 10\text{mL}$ 」、「 $10\text{mL} < \leq 15\text{mL}$ 」、「 $15\text{mL} < \leq 20\text{mL}$ 」、「 $20\text{mL} <$ 」

*3 総投与量の区分：同上

*4 最小投与速度の区分：「 $< 4\text{mL/時}$ 」、「 $4 \leq \leq 8\text{mL/時}$ 」、「 $8\text{mL/時} <$ 」

*5 投与期間の区分：「 $\leq 1\text{日}$ 」、「 $1\text{日} < \leq 2\text{日}$ 」、「 $2\text{日} < \leq 3\text{日}$ 」、「 $3\text{日} < \leq 4\text{日}$ 」、「 $4\text{日} < \leq 5\text{日}$ 」、「 $5\text{日} <$ 」

2-1-2-1 硬膜外麻酔

安全性に影響を及ぼす背景因子別に層別解析が行われた結果、代謝および栄養障害（原疾患及び合併症の種類）の有無、特異体質アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、本剤以外の硬膜外麻酔剤の有無、鎮痛剤の有無、Test Dose 薬剤、投与方法（間欠投与、持続投与、間欠投与＋持続投与）及び総投与量について、副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

「代謝および栄養障害（原疾患及び合併症の種類）あり」群の副作用発現率は 29.3%（24/82 例）であり、「代謝および栄養障害なし」群の 18.1%（90/498 例）に比べ有意に高かった。副作用の内訳では血圧低下及び低血圧等において有意差が認められた。さらに、代謝および栄養障害に係る各疾患の有無別で低血圧等の発現状況を検討した結果、糖尿病の有無で有意差が認められた（糖

² 本剤 0.75%注及び本剤 0.25%注を合せて「本剤」とした。

尿病あり 30.2% (19/63 例)、糖尿病なし 16.6% (86/517 例))。糖尿病については、術前評価で起立性低血圧があれば「術中の予期せぬ徐脈及び血圧低下、循環変動」を合併するとされ³、「糖尿病の合併症としては、自律神経障害があり、麻酔剤による循環抑制、体位性低血圧等が起きやすく、ストレスに弱くなる。また、糖尿病により多尿（浸透圧利尿）となり、慢性的な脱水状態にあることが多く、全身麻酔導入時に低血圧を来しやすい。」とされている⁴。本剤の使用上の注意では、既に低血圧等について記載しており、重篤な症例もなかったことから、糖尿病患者に対する使用上の注意の改訂等、特別な安全確保措置の実施は考えていない。

特異体質アレルギー歴の有無、Test Dose 薬剤、投与方法、医薬品副作用歴の有無及び総投与量について、各器官別大分類別の副作用発現状況等の検討を行ったが、副作用発現率に有意差が認められた要因は見出せなかった。

本剤の対象症例は、硬膜外麻酔を必要とする患者であり、麻酔前投薬、麻酔導入薬、麻酔維持薬、硬膜外麻酔剤（本剤以外）、伝達麻酔剤、鎮痛剤及び筋弛緩剤等の麻酔関連薬剤は、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性があると考えたことから、これらの薬剤との相互作用について検討した。その結果、本剤以外の硬膜外麻酔剤の有無、鎮痛剤の有無及び併用薬剤について、副作用発現率に有意差が認められた。

本剤以外の硬膜外麻酔剤の有無について、副作用発現率は「硬膜外麻酔剤（本剤以外）あり」群 34.6% (18/52 例)、「硬膜外麻酔剤（本剤以外）なし」群 18.2% (96/528 例) で、有意差が認められた。副作用の内訳では、血圧低下及び低血圧等に有意差が認められた。本剤と本剤以外の硬膜外麻酔剤との併用については、既に使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項に記載しており、本剤と本剤以外の硬膜外麻酔剤との併用での重篤な副作用も認められなかったことから、使用上の注意の改訂や特定使用成績調査の実施等の安全確保措置の実施は考えていない。

鎮痛剤の有無及び併用薬剤（鎮咳剤、カルシウム剤、無機質製剤、グラム陽性・陰性菌に作用するもの及び機能検査用試薬）について、副作用発現状況を検討した結果、鎮痛剤における低血圧等、鎮咳剤における発熱、血圧低下及び低血圧等、カルシウム剤における血圧低下及び低血圧等、無機質製剤における悪心、血圧低下及び低血圧等、主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの（以下、「グラム陽性陰性菌用剤」という。）における γ -GT 増加、血圧低下及び低血圧等、機能検査用試薬における発熱で有意差が認められたが、明確な要因は見出せなかった。

全身麻酔剤と本剤を併用した場合に低血圧等が起こりやすくなることから、本剤と全身麻酔剤を併用した際の安全性について検討した結果、低血圧等の発現率は「全身麻酔剤併用あり」群 17.8% (102/572 例)、「全身麻酔剤併用なし」群 37.5% (3/8 例) であり、全身麻酔剤併用により低血圧等の発現率が上回ることはなかった。

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剤を併用した際の安全性について検討するため、ハイリスク患者として米国麻酔科学会（ASA⁵）クラスⅢ以上及

³ 大城匡勝, 他, 11 糖尿病の術前評価と麻酔のリスク, 岩崎寛 他 編集, 麻酔科診察プラクティス 8, よくある術前合併症の評価と麻酔計画, 第 1 版, 文光堂; 2002. p.34-5

⁴ 多保悦夫, 第 22 講 特殊疾患の麻酔, 4 糖尿病患者の麻酔; 新井達潤 編著, 麻酔・蘇生学講義, 第 1 版, 克誠堂出版; 2001. p.292-3

⁵ 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。

び高齢者（65 歳以上）における、全身麻酔剤併用の有無別の副作用発現状況を検討した。その結果、ASA クラスⅢ以上での「全身麻酔剤併用なし」の症例はなく十分な検討ができなかったものの、「全身麻酔剤併用あり」の症例で認められた副作用は、いずれも非重篤で、既に使用上の注意に記載している副作用であった。高齢者（65 歳以上）の副作用発現率は「全身麻酔剤併用あり」群 22.2%（65/293 例）、「全身麻酔剤併用なし」群 100%（3/3 例）であり、高齢者において全身麻酔剤併用により副作用発現率が上回ることはなかった。

以上より申請者は、安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子別、全身麻酔剤を含む麻酔関連薬剤及び麻酔関連薬剤以外の併用薬剤との相互作用、ハイリスク患者について検討した結果、特に問題となるような傾向はなかったと説明した。

2-1-2-2 術後鎮痛

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子別の層別解析が行われた結果、特異体質アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、術後使用薬剤の有無、Test Dose 薬剤、混合投与（モルヒネ）の有無及び投与期間の副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

特異体質アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無及び Test Dose 薬剤及び投与期間について、各器官別大分類別の副作用発現状況等の検討を行ったが、副作用発現率に有意差が認められた要因は見出せなかった。

本剤の対象となる症例は、術後鎮痛を必要とする患者であることから、麻酔導入薬、麻酔維持薬、硬膜外麻酔剤（本剤以外）、伝達麻酔剤、鎮痛剤、筋弛緩剤等の麻酔関連薬剤及び術後使用薬剤との相互作用について検討した。モルヒネ混合投与の有無及び術後使用薬剤（混合投与は除く、鎮痛剤、鎮静剤及び抗生物質製剤）の有無別の各器官別大分類の副作用の発現状況を検討した結果、有意差が認められた副作用はなく、偶発的なものと考えられた。また、併用薬剤別の副作用発現状況を検討した結果、抗生物質製剤の「グラム陽性陰性菌用剤併用あり」群と「併用なし」群で嘔吐の発現率に有意差が認められた（併用あり：4.9%（15/307 例）、併用なし 0.9%（2/235 例））。嘔吐が発現した症例で併用していたセフェム系及びオキサセフェム系抗生物質等の使用上の注意には副作用として「嘔気、嘔吐」が記載されているため、本剤の中樞神経系の作用による嘔吐との相加的な副作用によるものと考えられるが、既に本剤の使用上の注意の「その他の副作用」の項に「嘔吐」を記載しており、重篤な嘔吐も認められなかったことから、使用上の注意の改訂等、特別な安全確保措置の実施は考えていない。

重篤な全身疾患を有する患者を ASA クラスⅢ以上とし、「ASA クラスⅢ以上」群の副作用発現率は 16.7%（7/42 例）であり、「ASA クラスⅡ以下」群では 13.9%（69/497 例）と有意差は認められず、特に問題となるような傾向はなかった。

以上より申請者は、安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子別、麻酔関連薬剤及び術後使用薬剤との相互作用、ハイリスク患者について検討した結果、特に問題となるような傾向はなかったと説明した。

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（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者、長期投与患者）について、使用成績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。また、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で記載した背景因子別に層別解析が行われた。

2-1-3-1 小児（15 歳未満）

硬膜外麻酔：安全性解析対象 580 例のうち、小児は 4 例あった。小児・成人別での副作用発現率は小児 25.0%（1/4 例）、成人 20.0%（113/566 例）であり、有意差は認められなかった。小児で発現した副作用は血圧低下（1 例 1 件）で、併用薬剤（セボフルラン、レミフェンタニル）が本剤以外の要因として影響を及ぼしたと考えられる症例であり、小児における安全性に影響を及ぼす要因はなかった。なお、小児での収集症例及び副作用発現症例が少ないことから、背景因子別の層別解析は行われなかった。

術後鎮痛：安全性解析対象 542 例のうち、小児は 3 例あった。小児・成人別での副作用発現率は小児 0%（0/3 例）、成人 14.1%（76/539 例）であった。なお、小児での収集症例が少なく副作用発現症例がないことから、小児を対象とする背景因子別の層別解析は行われなかった。

2-1-3-2 高齢者（65 歳以上）

硬膜外麻酔：高齢者は 296 例あり、副作用発現率は高齢者 23.0%（68/296 例）、非高齢者 16.8%（46/274 例）であり、有意差は認められなかった。高齢者における背景因子別の副作用発現率を検討した結果、代謝および栄養障害（原疾患及び合併症の種類）の有無、Main Dose 投与量及び総投与量に有意差が認められた。有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

代謝および栄養障害（原疾患及び合併症の種類）の有無別の副作用発現率は、「代謝および栄養障害あり」群 35.2%（19/54 例）、「代謝および栄養障害なし」群 20.2%（49/242 例）であった。副作用の内訳では、血圧低下及び低血圧等に有意差が認められたが、次に、代謝および栄養障害の疾患名（MedDRA/J PT）の有無別の低血圧等発現状況を検討した結果、有意差が認められた項目はなく、特に問題となるような傾向はなかった。

Main Dose 投与量及び総投与量別では、Main Dose 投与量及び総投与量とも「10 mL < ≤ 15 mL」群の副作用発現率が最も高く有意差が認められた（Main Dose 投与量：100%（1/1 例）、総投与量：31.8%（7/22 例））。各器官別大分類別の副作用発現状況等の検討を行った結果、総投与量別では有意差が認められた副作用はなく、Main Dose 投与量別では、血圧低下及び低血圧等において有意差が認められた。Main Dose 投与量を「≤ 2 mL」、「2 mL < ≤ 4 mL」、「4 mL < ≤ 6 mL」、「6 mL < ≤ 8 mL」、「8 mL < ≤ 10 mL」及び「10 mL <」群に分けた場合の低血圧等の発現率は、それぞれ 16.7%（7/42 例）、20.9%（28/134 例）、22.6%（14/62 例）、18.2%（4/22 例）、51.9%（14/27 例）、100%（1/1 例）であり、用量依存的に低血圧等の発現率が高くなる傾向が認められた。高齢者に対する本剤投与量については、既に、本剤の使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項で注意喚起しており、また、本調査において重篤な副作用もなかったことから、使用上の注意の改訂等、特別な安全確保措置の実施は考えていない。

術後鎮痛：高齢者は 258 例あり、副作用発現率は高齢者 14.7%（38/258 例）、非高齢者 13.4%（38/284 例）であり、有意差は認められなかった。高齢者における背景因子別の副作用発現率を

検討した結果、代謝および栄養障害（原疾患及び合併症の種類）の有無、術後使用薬剤の有無及び最小投与速度に有意差が認められた。有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

代謝および栄養障害（原疾患及び合併症の種類）の有無別の副作用発現率は、「代謝および栄養障害あり」群 5.8%（3/52 例）、「代謝および栄養障害なし」群 17.0%（35/206 例）であり、代謝および栄養障害ありにおいて、副作用発現率が高くなる傾向はなかった。

術後使用薬剤の有無別では、「術後使用薬剤あり」群 18.7%（37/198 例）、「術後使用薬剤なし」群 1.7%（1/58 例）であった。また、「術後使用薬剤あり」群のうち、鎮痛剤、鎮静剤及び抗生物質製剤の有無別で副作用発現率の検討を行った結果、鎮痛剤の有無で有意差が認められたが（鎮痛剤あり：24.5%（24/98 例）、鎮痛剤なし：13.0%（13/100 例））、各器官別大分類別の副作用発現状況を検討した結果、有意差が認められた項目はなかったことから、特に問題となるような傾向ではなく、偶発的な事象によるものと考えられる。

最小投与速度別の副作用発現率は、「＜4mL/時」群 22.5%（25/111 例）、「4≦ ≦8mL/時」群 8.9%（13/146 例）、「8mL/時＜」群（該当症例無し）であり、「＜4mL/時」群が高く、有意差が認められた。副作用の内訳では、「＜4mL/時」群で血圧低下及び低血圧等の発現率が高かった（「＜4mL/時」群の低血圧等の副作用発現率：9.9%（11/111 例）、すべて非重篤）。非高齢者を含めた全症例における最小投与速度区分ごとの副作用発現率は、「＜4mL/時」群 16.7%（36/215 例）、「4≦ ≦8mL/時」群 12.5%（40/320 例）、「8mL/時＜」群（該当症例無し）であり、高齢者で大きく異なることはないことから、高齢者で「＜4mL/時」群の副作用発現率に有意差が認められたことは、特に問題となるような傾向ではないと考える。使用上の注意の「重要な基本的注意」の項にはできるだけ必要最小量にとどめること等の記載があり、「高齢者への投与」の項には、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を記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応は必要ないと考える。

2-1-3-3 妊産婦

硬膜外麻酔：女性は 281 例で、そのうち妊婦症例は 1 例あった。妊娠の有無別での副作用発現率は、妊娠ありの症例で 0%（0/1 例）、妊娠なしの症例で 20.0%（56/280 例）であり、妊婦で発現した副作用はなかった。妊婦症例 1 例での出生児について、アプガー・スコア⁶は 9 点（出生後 8 分）で、出生翌日に有害事象は認められなかった。なお、妊婦での収集症例が少なく副作用発現症例がないことから、背景因子別の層別解析は行わなかった。調査において帝王切開に本剤が使用された症例が 4 例あった。このうち 1 例が上記の妊婦症例で、残り 3 例が出生後に本剤が投与された症例（妊婦症例として取り扱っていない）であるが、いずれの症例においても副作用は認められなかった。

術後鎮痛：女性は 293 例で、そのうち妊婦症例は 2 例あった。妊婦で発現した副作用はなかった。妊婦での収集症例が少なく副作用発現症例がないことから、妊婦を対象とした背景因子別の層別解析は行わなかった。妊婦 1 例では、妊娠 15 週での本剤投与であり、出産予定期に出生児への影響についての調査を行ったが、他施設（施設名不明）での出産であったため、追跡調査はで

⁶ 出産直後の新生児の健康状態を表す指数。5つの評価基準（皮膚の色、心拍数、刺激による反射、筋緊張、呼吸数）について 0 点～2 点の 3 段階で点数化し、合計点で判定する。日本では、3 点以下：第 2 度新生児仮死（重症仮死）、4～6 点：第 1 度新生児仮死（軽度仮死）、7 点以上：正常と評価することもある。

きなかったと申請者は説明した。

2-1-3-4 腎機能障害患者

硬膜外麻酔：腎機能障害患者は 15 例あった。副作用発現率は腎機能障害患者 0% (0/15 例)、腎機能患者以外 20.2% (114/565 例) であり、腎機能障害患者での副作用は認められなかった。なお、腎機能障害患者での収集症例が少なく副作用発現症例がないことから、背景因子別の層別解析は行わなかった。

術後鎮痛：腎機能障害患者は 11 例あった。副作用発現率は腎機能障害患者 18.2% (2/11 例)、腎機能障害患者以外 13.9% (74/531 例) であり、有意差は認められなかった。申請者は、腎機能障害患者での副作用（悪心及び低血圧（各 1 例 1 件））は、腎機能障害が悪化した際にみられる特有の事象ではないことから、腎機能障害が要因ではないと判断したが、安全性に影響を及ぼす要因は見出せなかったと説明した。なお、腎機能障害患者での収集症例及び副作用発現症例が少ないことから、背景因子別の層別解析は行わなかった。

2-1-3-5 肝機能障害患者

硬膜外麻酔：肝機能障害患者は 42 例あった。副作用発現率は肝機能障害患者 23.8% (10/42 例)、肝機能障害患者以外 19.3% (104/538 例) であり、有意差は認められなかった。肝機能障害患者での副作用は、血圧低下（6 例 6 件）、低血圧（3 例 3 件）、徐脈（1 例 1 件）であった。申請者は、これらの副作用は肝機能障害が悪化した際にみられる特有の事象ではないことから、肝機能障害が要因ではないと判断したが、安全性に影響を及ぼす要因は見出せなかったと説明した。なお、肝機能障害患者での収集症例及び副作用発現症例が少ないことから、背景因子別の層別解析は行わなかった。

術後鎮痛：肝機能障害患者は 42 例あった。副作用発現率は肝機能障害患者 16.7% (7/42 例)、肝機能障害患者以外 13.8% (69/500 例) であり、有意差は認められなかった。肝機能障害患者での副作用（悪心、低血圧等（各 3 例 3 件）、嘔吐（2 例 2 件）、肝機能異常（1 例 1 件））は、肝機能異常を除いて肝機能障害が悪化した際にみられる特有の事象ではないことから、肝機能障害が要因ではないと判断したが、安全性に影響を及ぼす要因は見出せなかったと申請者は説明した。肝機能異常が発現した症例は、合併症として脂肪肝の疑いがあり、調査担当医師は抗生物質製剤及び鎮痛剤の関連性を疑っていることから本剤との関連性はおそらくないとされた。なお、肝機能障害患者での収集症例及び副作用発現症例が少ないことから、背景因子別の層別解析は行わなかった。

2-1-3-6 長期投与に関する情報

硬膜外麻酔：本剤は主に間欠投与されることから、長期投与に関する情報は該当しない。

術後鎮痛：本調査においては、48 時間を超えて本剤が投与された症例が存在したことから、より長時間投与した場合での安全性について検討した。本剤投与期間が 2 日間を超える症例は 274 例で、これら症例での副作用発現率は 10.2% (28/274 例) であった。「2 日以内」群の 18.2% (48/264 例) を上回ることはなかった。以上より、2 日を超えて本剤を投与された症例に対する安全性で特記すべき問題はないと考えたと申請者は説明した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性の評価

有効性の評価は、「有効（期待どおりの効果が得られた）」、「無効（効果不十分であった）」及び「判定不能」の3区分で調査担当医師により評価され、有効率は（有効症例数）／（有効性解析対象症例数）×100（%）、無効率は（無効症例数）／（有効性解析対象症例数）×100（%）とされた。

なお、有効性に影響を及ぼす患者背景因子の検討は、特別な背景を有する患者の項に記載した。

2-2-1-1 硬膜外麻酔における有効性

有効性解析対象 558 例のうち、有効 554 例（有効率：99.3%）、無効 4 例（無効率：0.7%）であった。判定不能とされた 4 例の理由は、すべて「カテーテル挿入方法等手技のため」であった。

2-2-1-2 術後鎮痛における有効性

有効性解析対象 528 例のうち、有効 520 例（有効率：98.5%）、無効 8 例（無効率：1.5%）であった。判定不能とされた 6 例の理由は「有害事象のため」（2 例）、「鎮静剤併用のため」、「カテーテル挿入方法等手技のため」、「合併症のため」及び「術後疼痛がなかったため」（各 1 例）であった。

2-2-2 特別な背景を有する患者

2-2-2-1 小児（15 歳未満）

硬膜外麻酔：有効性解析対象 558 例のうち、小児は 3 例あり、有効性判定は有効 3 例、無効 0 例であった。成人 545 例（不明・提供不可 10 例を除く）の有効性判定は有効 541 例（有効率：99.3%）、無効 4 例（無効率：0.7%）であり、小児と成人で有意差は認められなかった。

術後鎮痛：有効性解析対象 528 例のうち、小児は 3 例あり、有効性判定は有効 3 例、無効 0 例であった。成人 525 例の有効性判定は有効 517 例（有効率：98.5%）、無効 8 例（無効率：1.5%）であり、有意差は認められなかった。

2-2-2-2 高齢者（65 歳以上）

硬膜外麻酔：高齢者は 286 例あり、有効性判定は有効 283 例（有効率：99.0%）、無効 3 例（無効率：1.0%）であった。非高齢者 262 例（不明・提供不可 10 例を除く）の有効性判定は有効 261 例（有効率：99.6%）、無効 1 例（無効率：0.4%）であり、有意差は認められなかった。

術後鎮痛：高齢者は 254 例あり、有効性判定は有効 251 例（有効率：98.8%）、無効 3 例（無効率：1.2%）であった。非高齢者 274 例の有効性判定は有効 269 例（有効率：98.2%）、無効 5 例（無効率：1.8%）であり、有意差は認められなかった。

2-2-2-3 妊産婦

硬膜外麻酔：女性は 245 例あり、妊婦症例はなかった。

術後鎮痛：女性は 287 例あり、このうち妊婦症例は 2 例で、いずれも有効とされた。

2-2-2-4 腎機能障害患者

硬膜外麻酔：腎機能障害患者は 14 例あり、有効性判定は有効 14 例、無効 0 例であった。腎機能障害患者以外 (544 例) の有効性判定は有効 540 例 (有効率：99.3%)、無効 4 例 (無効率：0.7%) であり、腎機能障害患者と腎機能障害患者以外での有効性判定に有意差は認められなかった。

術後鎮痛：腎機能障害患者は 11 例あり、有効性判定は有効 11 例、無効 0 例であった。腎機能障害患者以外 517 例の有効性判定は有効 509 例 (有効率：98.5%)、無効 8 例 (無効率：1.5%) であり、有意差は認められなかった。

2-2-2-5 肝機能障害患者

硬膜外麻酔：肝機能障害患者は 39 例あり、有効性判定は有効 39 例、無効 0 例であった。肝機能障害患者以外 (519 例) の有効性判定は有効 515 例 (有効率：99.2%)、無効 4 例 (無効率：0.8%) であり、有意差は認められなかった。

術後鎮痛：肝機能障害患者は 42 例あり、有効性判定は有効 38 例 (有効率：90.5%)、無効 4 例 (無効率：9.5%) であった。肝機能障害患者以外 (486 例) の有効性判定は有効 482 例 (有効率：99.2%)、無効 4 例 (無効率：0.8%) であり、有意差が認められた。肝機能障害患者で無効とされた 4 例のうち 1 例は、本剤投与開始の約 4 時間後に異常感覚が発現しており、その処置のため本剤を中止しており、十分な効果が得られないままでの判定となったと考えられる。他 3 例については、無効とされた要因を見出すことはできなかったと申請者は説明した。

以上より申請者は、本剤の安全性及び有効性に特に問題となる事項は認められなかったが、今後とも副作用情報の収集に努め本剤の適正な使用と安全性の確保を図ると説明した。

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、本剤の安全性及び有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に入手した副作用 249 例 348 件のうち、機構に報告した副作用は 48 例 87 件 (自発報告 44 例、使用成績調査 (術後鎮痛) 4 例) であった。そのうち、重篤な副作用の器官別大分類の発現件数が 10 件以上のものは神経系障害の副作用が 36 例 44 件 (両麻痺及び感覚障害各 6 件、馬尾症候群、単麻痺及び運動障害各 4 件、異常感覚及び痙攣発作各 3 件、感覚鈍麻及び対麻痺各 2 件、運動低下、不全単麻痺、神経系障害、麻痺、感覚消失、振戦、大腿神経麻痺、末梢神経麻痺、感覚運動障害及び横隔神経麻痺各 1 件) 認められ、基本語の副作用名で 10 件以上のものはなかった。重篤な副作用 (45 例 83 件) のうち、転帰が回復又は軽快は 34 例 56 件、未回復は 16 例 25 件、後遺症及び死亡に至った症例は各 1 例 1 件であった。これら副作用について、申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用 (45 例 83 件) のうち、既知の副作用は 38 例に 67 件認められ、このうち転帰が未回復又は後遺症となった副作用 (死亡症例なし) は 17 例 26 件であった。その内訳は、両麻痺 (4 件)、肛門直腸障害及び膀胱障害 (各 3 件)、馬尾症候群及び対麻痺 (各 2 件)、異常感覚、歩行障害、感覚鈍麻、運動低下、錯覚、単麻痺、運動障害、神経系障害、麻痺、感覚障害、末梢神経麻痺及び適用部位知覚低下 (各 1 件) であった。17 例のうち、調査に協力が得られず転帰等の詳細が不明である 4 例を除いた 13 例については、いずれの症例においても硬膜外麻酔による硬膜外血

腫、硬膜外穿刺等は報告者により否定的であり、本剤の影響が疑われている。13 例のうち 3 例は硬膜外に同時に投与した薬剤の影響も疑われる。また、5 例についてはリハビリ・対症療法等により部分的に改善傾向にある。硬膜外麻酔による合併症として、局所麻酔剤による神経毒性や硬膜外穿刺、硬膜外カテーテルの留置による影響が知られていることから、いずれの症例においても、硬膜外麻酔に用いられるカテーテル等による影響は完全には否定できないと考える。本剤との関連が否定できない未回復の麻痺、運動障害等の副作用については、添付文書等で注意喚起していることから特別な安全対策は不要と考える。しかしながら、今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じ医療機関等へ情報提供する。

未知の重篤な副作用は 10 例に 16 件認められ、器官別大分類別では、心臓障害 9 例 11 件（心停止（3 例 3 件）、急性心筋梗塞、徐脈、胎児徐脈、心不全、洞性徐脈、心室細動、ストレス心筋症及び血圧低下（各 1 例 1 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 3 例 3 件（無気肺、呼吸停止及び肺水腫（各 1 件）、腎および尿路障害 1 例 1 件（腎障害（1 例 1 件））、一般・全身障害および投与部位の状態 1 例 1 件（発熱（1 例 1 件））であった。心臓障害のうち、徐脈、洞性徐脈及び血圧低下は、「その他の副作用」の項に記載しているが「重大な副作用」の項に記載がないため未知の副作用と判断した（いずれも転帰は回復）。

徐脈、洞性徐脈、心室細動及び血圧低下はいずれも心停止に伴う症例であった。心停止は 3 例集積しており、このうち 1 例は心室細動を生じた後に心停止を生じ局所麻酔中毒が疑われたが、本剤の血中濃度測定の結果より否定され、心停止の原因として術中に行った心臓圧迫の影響が疑われている。別の 1 例は洞性徐脈発現後に心停止が生じているが、潜在性洞不全症候群を有しており、合併症の影響が疑われる。別の 1 例（徐脈及び血圧低下も発現）については冠攣縮性狭心症を有しており、合併症の影響が疑われている。いずれも本剤との関連は否定できないものの手術手技や合併症の影響も考えられる。急性心筋梗塞については術前より狭心症を有しており、本剤との関連性は完全には否定できないものの患者状態による影響も疑われる。胎児徐脈については、詳細調査に協力が得られず詳細な情報が不明であるが、母体への本剤投与中に発症しており、本剤との因果関係を否定することはできないと考える。心不全の症例は、本剤最終投与から 7 時間を経過した後に心不全が生じ、転帰が死亡となった。時間的関連性から局所麻酔剤の心毒性により生じた心不全である可能性は低いと考えられる。最終投与から 20 時間経過後の本剤の血中濃度を考慮すると、本剤が影響した可能性を完全には否定できないが、狭心症の既往があること、また、糖尿病により動脈硬化が進行していたことが推定されることから、患者状態により心不全が発現したことも疑われる。本剤と心不全の関連性は判定不能であると考ええる。ストレス心筋症については、手術侵襲による影響が原因として考えられるが、本剤との関連性については不明である。呼吸器、胸郭および縦隔障害のうち、無気肺については、横隔神経麻痺による無気肺と考えられ、本剤との関連は否定できないものの、併用薬の影響も考えられる。腎障害については、ストレス心筋症を契機としてショックや肺水腫等を併発した症例で、本剤投与による血圧低下の影響も考えられるため、その関連は否定できないが、合併症の糖尿病による影響も考えられる。呼吸停止については、胃内視鏡による分泌物増加が気道閉塞の原因と考えられており、また、副作用発現後も本剤の使用が継続されていることから、本剤との関連性は希薄である。肺水腫については、ストレス心筋症発現後の腎不全の影響が疑われる。発熱については、原因は不明であるが、本剤の局麻中毒による振戦により発熱を来した可能性については否定できないと考える。以上より、未知の重篤な副作用は、いずれにおいても集積件数が少ないこと、また、関連性が明ら

かでない症例も含まれることから、現段階では特別な安全確保措置の実施は考えていない。

未知の非重篤な副作用は3例に4件（複視1件、筋緊張2件、無力症1件）認められたが、すべて調査協力が得られず詳細が不明であり本剤との関連性が明らかでないため、現段階では新たな対応を要するものはないと判断した。未知の非重篤な副作用について検討した結果、特段の問題は見られず現段階で新たな対応を要するものはないと判断した。しかしながら、特別な対応は行わないものの、今後も同様の報告の収集に努める。

以上より申請者は、機構に報告した副作用報告について検討した結果、特段の問題は認められず、現段階で新たな対応を要するものはないと判断したが、今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じ医療機関等へ情報提供すると説明した。

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報告は5例6件（使用成績調査4例4件、自発報告1例2件）あり、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の4例4件は、いずれも硬膜外麻酔に本剤を使用した症例であり、レミフェンタニルを併用していた。副作用として血圧低下及び低血圧が認められ、本剤及びレミフェンタニルが相加的に作用したものとする。また、本剤の使用上の注意において、既に「重要な基本的注意」の項に本剤を全身麻酔剤と併用する際には、血圧がより低下しやすい旨を記載し注意喚起している。自発報告の1例2件は、術後鎮痛に本剤を使用した症例であり、ブピバカインを併用していた。副作用として異常感覚及び運動障害が認められた。本剤又はブピバカインのいずれか単独の投与でも発現する可能性があるが、本症例においては両剤の投与経路が異なることから、投与経路の特性による神経毒性や物理的な刺激等の違いが影響した可能性も考えられ、これら局所麻酔薬の単独作用によるものか相互作用によるものか否かの判断は困難であるとする。なお、使用上の注意において、既に「副作用」の項に異常感覚、知覚・運動障害について記載し注意喚起している。

以上より申請者は、現行の添付文書に記載の注意喚起は適切であると判断し、相互作用に関して新たな使用上の注意の改訂等の安全確保措置を行う必要はないと考えるとして説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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55カ国において承認されている。なお、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、カテゴリー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