

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

長時間作用性局所麻酔剤

アナペイン[®]注 2 mg/mL
アナペイン[®]注 7.5 mg/mL
アナペイン[®]注 10 mg/mL

ロピバカイン塩酸塩水和物注射剤

Anapeine[®] injection 2mg/mL · 7.5mg/mL · 10mg/mL

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	アナペイン注			
	成分・含量	1mL 中、ロピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）	2mg/mL 2mg [0.2%]	7.5mg/mL 7.5mg [0.75%]
一般名	和名：ロピバカイン塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Ropivacaine Hydrochloride Hydrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2001年4月4日 薬価基準収載年月日：2001年6月1日 発売年月日：2001年8月7日			
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical			

本 IF は 2021 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報.....	8
1. 開発の経緯.....	1	14. その他.....	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名.....	2	1. 効能又は効果.....	9
(1) 和名.....	2	2. 用法及び用量.....	9
(2) 洋名.....	2	3. 臨床成績.....	10
(3) 名称の由来.....	2	(1) 臨床データパッケージ.....	10
2. 一般名.....	2	(2) 臨床効果.....	10
(1) 和名（命名法）.....	2	(3) 臨床薬理試験.....	11
(2) 洋名（命名法）.....	2	(4) 探索的試験.....	12
(3) ステム.....	2	(5) 検証的試験.....	12
3. 構造式又は示性式.....	2	(6) 治療的使用.....	13
4. 分子式及び分子量.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	14
5. 化学名（命名法）.....	2	1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群.....	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	2. 薬理作用.....	14
7. CAS 登録番号.....	3	(1) 作用部位・作用機序.....	14
III. 有効成分に関する項目	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	14
1. 物理化学的性質.....	4	(3) 作用発現時間・持続時間.....	14
(1) 外観・性状.....	4	VII. 薬物動態に関する項目	15
(2) 溶解性.....	4	1. 血中濃度の推移・測定法.....	15
(3) 吸湿性.....	4	(1) 治療上有効な血中濃度.....	15
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	(2) 最高血中濃度到達時間.....	15
(5) 酸塩基解離定数.....	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度.....	16
(6) 分配係数.....	4	(4) 中毒域.....	17
(7) その他の主な示性値.....	4	(5) 食事・併用薬の影響.....	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	(6) 母集団（ポピュレーション）解析 により判明した薬物体内動態変動 要因.....	17
3. 有効成分の確認試験法.....	5	2. 薬物速度論的パラメータ.....	17
4. 有効成分の定量法.....	5	(1) 解析方法.....	17
IV. 製剤に関する項目	6	(2) 吸収速度定数.....	17
1. 剤形.....	6	(3) バイオアベイラビリティ.....	17
(1) 剤形の区別、外観及び性状.....	6	(4) 消失速度定数.....	17
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等.....	6	(5) クリアランス.....	17
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類.....	6	(6) 分布容積.....	17
2. 製剤の組成.....	6	(7) 血漿蛋白結合率.....	17
(1) 有効成分（活性成分）の含量.....	6	3. 吸収.....	18
(2) 添加物.....	6	4. 分布.....	18
(3) 電解質の濃度.....	6	(1) 血液－脳関門通過性.....	18
(4) 添付溶解液の組成及び容量.....	6	(2) 血液－胎盤関門通過性.....	18
(5) その他.....	7	(3) 乳汁への移行性.....	18
3. 注射剤の調製法.....	7	(4) 髄液への移行性.....	18
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	(5) その他の組織への移行性.....	18
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	5. 代謝.....	18
6. 溶解後の安定性.....	7	(1) 代謝部位及び代謝経路.....	18
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	8	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種.....	18
8. 生物学的試験法.....	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	19
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	19
11. 力価.....	8		
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8		

目 次

6. 排泄	19	X. 管理的事項に関する項目	38
(1) 排泄部位及び経路	19	1. 規制区分	38
(2) 排泄率	19	2. 有効期間又は使用期限	38
(3) 排泄速度	19	3. 貯法・保存条件	38
7. トランスポーターに関する情報	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
8. 透析等による除去率	19	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20	(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	38
1. 警告内容とその理由	20	(3) 調剤時の留意点について	38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20	5. 承認条件等	39
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	20	6. 包装	39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	20	7. 容器の材質	39
5. 慎重投与内容とその理由	21	8. 同一成分・同効薬	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	22	9. 国際誕生年月日	39
7. 相互作用	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
(1) 併用禁忌とその理由	24	11. 薬価基準収載年月日	40
(2) 併用注意とその理由	24	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	40
8. 副作用	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	40
(1) 副作用の概要	25	14. 再審査期間	40
(2) 重大な副作用と初期症状	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
(3) その他の副作用	26	16. 各種コード	40
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	26	17. 保険給付上の注意	40
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現 頻度	31	X I. 文献	41
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	32	1. 引用文献	41
9. 高齢者への投与	32	2. その他の参考文献	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32	X II. 参考資料	43
11. 小児等への投与	32	1. 主な外国での発売状況	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33	2. 海外における臨床支援情報	43
13. 過量投与	33	X III. 備考	44
14. 適用上の注意	33	その他の関連資料	44
15. その他の注意	33		
16. その他	34		
IX. 非臨床試験に関する項目	35		
1. 薬理試験	35		
(1) 薬効薬理試験	35		
(2) 副次的薬理試験	35		
(3) 安全性薬理試験	35		
(4) その他の薬理試験	35		
2. 毒性試験	36		
(1) 単回投与毒性試験	36		
(2) 反復投与毒性試験	36		
(3) 生殖発生毒性試験	36		
(4) その他の特殊毒性	37		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アナペイン注はスウェーデンのアストラ・ペインコントロール社^{注1)}（以下、「APC社」という）により開発された、ロピバカイン塩酸塩水和物（JAN）を有効成分とする長時間作用性アミド型局所麻酔薬である。本剤は脂質親和性が比較的 low、神経膜ナトリウムチャンネルに対する作用選択性が高く、心筋ナトリウムチャンネルへの作用が弱い。

ロピバカインはピペコロキシリジド構造を有するが、S（-）-エナンチオマーのみからなる最初の局所麻酔薬で、1957年にスウェーデンのBofors社で合成され、1985年にアストラ社（現AstraZeneca社）が開発を含めた権利を取得した後、APC社で非臨床試験及び臨床試験が実施された。1995年にスウェーデンで承認されて以来、その後本邦を含め世界52ヶ国で承認されている^{注2)}。

本邦では、1990年に藤沢アストラ（株）（現アストラゼネカ社）が藤沢薬品工業（株）（現アステラス製薬（株））と共同で本剤の開発に着手し、非臨床試験（追加試験）を実施、1992年4月から第I相臨床試験が開始された。1994年5月からは自社単独の開発を開始し、1999年5月承認申請、2001年4月4日に輸入承認された。その後、2017年7月に製造販売承認がアスペンジャパン株式会社（現サンドファーマ（株））に承継された。

注1) APC社はアストラ社の元子会社である

注2) 2012年9月現在

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ロピバカイン塩酸塩は脂質親和性が比較的 low、アミド型の長時間作用性局所麻酔薬に属する¹⁾。
- (2) ロピバカイン塩酸塩はS（-）-エナンチオマーのみからなる最初の局所麻酔薬である¹⁾。
- (3) ロピバカイン塩酸塩はS（-）-エナンチオマーであるため、ラセミ体であるブピバカイン塩酸塩に比べ、神経膜Naチャンネルに対する作用選択性が高く、心筋Naチャンネルへの作用は弱い²⁾。
- (4) ロピバカイン塩酸塩はブピバカイン塩酸塩に比べて痛覚神経遮断作用は同程度で、運動神経遮断作用は弱い³⁾。即ち、分離麻酔に優れ「術後鎮痛」の効能・効果を初めて取得した局所麻酔薬である。（V.-3.及びVI.-2.参照）
- (5) ポリプロピレン製アンプル、ポリプロピレン製バッグに充填されており、保存剤を含まない単回使用製剤である。
- (6) 国内臨床試験の安全性評価対象症例670例中、253例に334件の副作用が認められた。このうち、術後鎮痛の臨床試験において、159例中68例に95件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下45件（28.3%）、発熱18件（11.3%）、嘔気11件（6.9%）であった。また、硬膜外麻酔および伝達麻酔の臨床試験では、438例中185例に239件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下166件（37.9%）、徐脈18件（4.1%）であった。（承認時）
- (7) 使用成績調査の安全性評価対象症例1937例中336例に359件の副作用が認められた。このうち、術後鎮痛の使用成績調査において、580例中35例に38件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下15件（2.6%）、嘔気5件（0.9%）、嘔吐4件（0.7%）であった。また、硬膜外麻酔および伝達麻酔の使用成績調査では、1357例中301例に321件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下274件（20.2%）、徐脈28件（2.1%）、血圧上昇3件（0.2%）であった。（再審査終了時）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アナペイン注 2mg/mL

アナペイン注 7.5mg/mL

アナペイン注 10mg/mL

(2) 洋名

Anapeine Injection 2mg/mL

Anapeine Injection 7.5mg/mL

Anapeine Injection 10mg/mL

(3) 名称の由来

鎮痛を意味する”Analgesia ; アナルゲジア”と、疼痛を意味する”pain ; ペイン”を組み合わせ、”痛みを取る”という意味の造語を名称とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロピバカイン塩酸塩水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

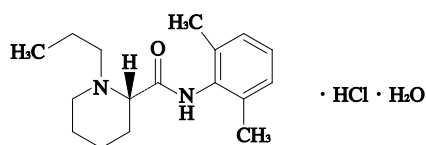
Ropivacaine Hydrochloride Hydrate (JAN)

Ropivacaine (INN)

(3) ステム

-caine : local anaesthetics

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₁₇H₂₆N₂O · HCl · H₂O

分子量 : 328.88

5. 化学名 (命名法)

(S)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-1-propylpiperidine-2-carboxamide monohydrochloride monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NA-001 (ロピバカイン、研究コード番号)

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

Ropivacaine Hydrochloride Hydrate 84057-95-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。

溶媒	ロピバカイン塩酸塩水和物 1 g を溶かすのに要した溶媒量 (mL)	日局の溶解性の表現
水	17~18	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	12~13	やや溶けやすい
アセトニトリル	202~214	溶けにくい

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解性

酸性では溶解度が高いが、中性及びアルカリ性では溶解度が低い。

溶媒	pH	ロピバカイン塩酸塩水和物 1 g を溶かすのに要した 溶媒量 (mL)	日局の溶解性の表現
塩酸溶液	pH1	45~48	やや溶けにくい
リン酸塩緩衝液	pH3	40~41	やや溶けにくい
	pH5	39~41	やや溶けにくい
	pH7	630~640	溶けにくい
炭酸ナトリウム溶液	pH9	10000 以上	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム溶液	pH11	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 93 %以下 (25℃) では吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 263℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 8.07 (0.1mol/L KCl 溶液、電位差滴定法)

(6) 分配係数

141 (n-octanol/pH7.4 リン酸塩緩衝液、25℃)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_{365}^{25}$: -220~-240°

[0.5 g、エタノール (99.5) /水酸化ナトリウム溶液 (43→640) 混液 (17 : 8)、50 mL、100 mm]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

溶液中の安定性 : 100℃において pH3~5 の溶液、80℃において pH5.5 の溶液で安定である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 定性反応（塩化物の確認）

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

規格、性状：

アナペイン注		2mg/mL	7.5mg/mL	10mg/mL
成分・含量	1mL 中、ロピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）	2mg [0.2%]	7.5mg [0.75%]	10mg [1%]
容器		ポリプロピレン製アンプル ポリプロピレン製バッグ	ポリプロピレン製アンプル	
色・形状		無色澄明の液		

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

アナペイン注	2mg/mL	7.5mg/mL	10mg/mL
pH	4.0～6.0		
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.9～1.1		
比重（ d_{20}^{20} ）	1.004		

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

規格濃度	規格容量	ロピバカイン塩酸塩水和物（無水物）の含量
2mg/mL [0.2%]	1 アンプル 10mL	20mg
	1 バッグ 100mL	200mg
7.5mg/mL [0.75%]	1 アンプル 10mL	75mg
	1 アンプル 20mL	150mg
10mg/mL [1%]	1 アンプル 10mL	100mg
	1 アンプル 20mL	200mg

(2) 添加物

アナペイン注	2mg/mL	7.5mg/mL	10mg/mL
添加物 (1mL 中)	塩化 Na 8.6mg pH 調整剤 適量	塩化 Na 7.5mg pH 調整剤 適量	塩化 Na 7.1 mg pH 調整剤 適量

(3) 電解質の濃度

アナペイン注 2mg/mL : ナトリウム含量 147.2mEq/L

アナペイン注 7.5mg/mL : ナトリウム含量 128.3mEq/L

アナペイン注 10mg/mL : ナトリウム含量 121.5mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

1 アンプル又は、1 バッグを複数の患者に使用しないこと。また、残液は廃棄すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

・アンプル

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30℃、 50%RH	ポリプロピレン 製容器を ブリスター包装 したもの	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃、 75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	ポリプロピレン 製容器	3 ヶ月	規格内
	湿度			規格内
			30℃、 35%RH	
30℃、 90%RH				
光	32000ルク ス		56 時間	規格内

・ポリバッグ

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、 40%RH	ポリプロピレン 製容器	12 ヶ月*	規格内
加速試験	40℃、 25%RH		6 ヶ月	規格内

* 試験継続中

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH 変動試験値

アナペイン注	規格 pH	試料 pH	(A) 0.1 mol/L HCl (B) 0.1 mol/L NaOH	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
2 mg/mL	4.0～ 6.0	4.79	(A) 10.0 mL	1.38	3.41	変化なし
			(B) 0.05 mL	6.88	2.09	白色沈殿析出
7.5mg/mL		5.18	(A) 10.0 mL	1.37	3.81	変化なし
			(B) 0.05 mL	6.32	1.14	白色沈殿析出
10mg/mL		4.94	(A) 10.0 mL	1.37	3.57	変化なし
			(B) 0.05 mL	6.22	1.28	白色沈殿析出

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

光学異性体：

(+)-(R)-N-(2,6-dimethylphenyl)-1-propylpiperidine-2-carboxamide monohydrochloride monohydrate

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アナペイン注	効能・効果	用法・用量
2 mg/mL [0.2%]	術後鎮痛	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。
7.5mg/mL [0.75%]	麻酔 （硬膜外麻酔、 伝達麻酔）	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。
10mg/mL [1%]	麻酔 （硬膜外麻酔）	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。

2. 用法及び用量

「1. 効能又は効果」の項参照

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

アナペイン注 2mg/mL：

- (1) 持続投与開始時に手術部位（手術創傷部位及び手術操作部位）に痛覚遮断域が到達していない場合は、ロピバカイン等の局所麻酔剤を硬膜外腔に単回投与し、適切な痛覚遮断域を確保すること。
- (2) 予め痛覚遮断域を確保するために、術前又は術中からロピバカイン等の局所麻酔剤を投与することが望ましい。
- (3) 術後に局所麻酔剤を単回投与する場合は、血圧低下に注意しながら投与すること。

アナペイン注 7.5mg/mL、アナペイン注 10mg/mL：

本剤に血管収縮剤（アドレナリン）を添加しても、作用持続時間の延長は認められない。

【設定理由】

アナペイン注 2mg/mL：

- (1) 2mg/mL 製剤の持続投与だけでは、投与開始後すぐに術後鎮痛に必要な痛覚遮断域（無痛域）を確保することができない場合は、7.5mg/mL 及び 10mg/mL 製剤あるいは他の局所麻酔剤を硬膜外腔に単回投与し痛覚遮断域を確保する必要がある。
- (2) 術前または術中から局所麻酔剤の投与を行うことにより術後鎮痛に必要な痛覚遮断域を確保することができる。また、術前又は術中から痛覚神経遮断域を確保しておくことは、末梢血管拡張による循環動態の変化に対して事前に対応することとなり、術後に初めて局所麻酔剤の単回投与を行い痛覚遮断域を確保する場合と比較して血圧低下を減少させることが可能となる。
- (3) 手術終了時は循環動態が不安定であり、この状態で局所麻酔剤を硬膜外腔に単回投与すると、交感神経遮断によりさらに循環動態が乱れ血圧低下が起こりやすくなる。術後に局所麻酔剤を単回投与する際の血圧低下には、十分な注意が必要である。

アナペイン注 7.5mg/mL、アナペイン注 10mg/mL :

一般に、局所麻酔剤に血管収縮剤（アドレナリン等）を添加すると、血管収縮による局所血流量の減少がみられ、局所麻酔薬の血管への吸収が遅延する。その結果、局所麻酔薬の作用時間の延長と血中濃度の低下がみられ、これらの作用を目的として血管収縮剤が添加されることがある。ロピバカインは、皮膚局所血流量への影響が少ない⁴⁾。また、硬膜外麻酔及び伝達麻酔時の神経遮断の作用持続時間に関して、ロピバカインはアドレナリン添加による影響をほとんど受けない^{5) 6)}。従って、本剤は血管収縮剤を添加しても作用持続時間の延長を期待できない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

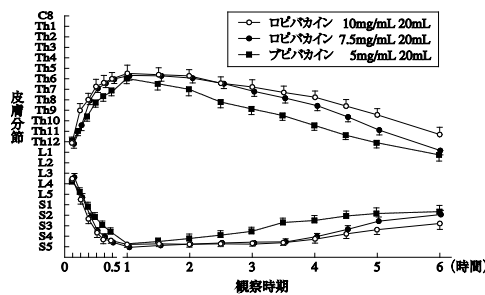
(2) 臨床効果

1) 硬膜外麻酔

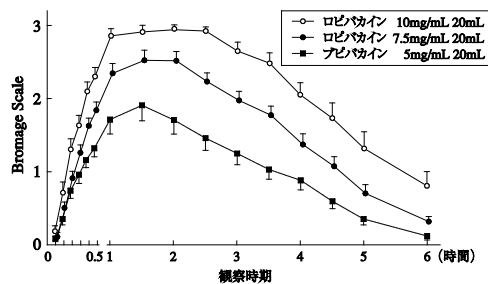
7.5mg/mL 製剤及び 10mg/mL 製剤（投与量：20mL、穿刺部位：L₃₋₄、対象：下腹部及び下肢手術）を用いた臨床試験^{7) 8)}において、本剤の単回投与で手術が可能であった症例の割合は、それぞれ 83.9% (52/62 例)、90.9% (30/33 例) であった。プロピバカイン塩酸塩 5mg/mL 製剤と比較した本剤 7.5mg/mL 製剤及び 10mg/mL 製剤の Pin-prick 法による痛覚遮断域及び Bromage Scale による運動神経遮断の程度の推移を下図に示した。

主な副作用として、交感神経遮断に起因する血圧低下が 7.5mg/mL 製剤及び 10mg/mL 製剤それぞれに 28.7% (31/108 例)、16.4% (9/55 例)、徐脈が 5.6% (6/108 例)、9.1% (5/55 例)、嘔気が 4.6% (5/108 例)、3.6% (2/55 例)、嘔吐が 1.9% (2/108 例)、1.8% (1/55 例) に認められた。

なお、7.5mg/mL 製剤において、高位の運動神経遮断に起因する SpO₂ 低下 4.6% (5/108 例) 及び呼吸困難 2.8% (3/108 例) も認められた^{7) 8) 9) 10) 11)}。



硬膜外麻酔、痛覚遮断域の推移（平均±標準誤差）



硬膜外麻酔、運動神経遮断の推移（平均±標準誤差）

2) 伝達麻酔

7.5mg/mL 製剤 40mL を腋窩部腕神経叢に投与した臨床試験^{12) 13)}において、本剤の単回投与のみあるいは鎮静剤の併用により手術が可能であった症例の割合は、88.4% (38/43 例)であった。また、橈骨、正中、尺骨、筋皮、内側前腕皮及び内側上腕皮の各神経領域で痛覚遮断効果を有する症例の割合は、投与 30 分後で 71.9~97.1%、投与 3 時間後で 88.5~100.0%、投与 9 時間後で 58.6~84.8%、橈骨、正中、尺骨、筋皮の各神経領域において部分運動神経遮断を有する症例の割合は、投与 30 分後で 93.5~100.0%、投与 3、6、9 時間後でそれぞれ 92.6~100.0%、88.9~96.3%、81.5~92.6%であった¹³⁾。

主な副作用は、血漿中薬物濃度上昇に起因すると思われるめまい 7.3% (4/55 例)、頭痛 3.6% (2/55 例)、言語障害 1.8% (1/55 例)、譫妄 1.8% (1/55 例)、痙攣 1.8% (1/55 例)であった^{12) 13)}。

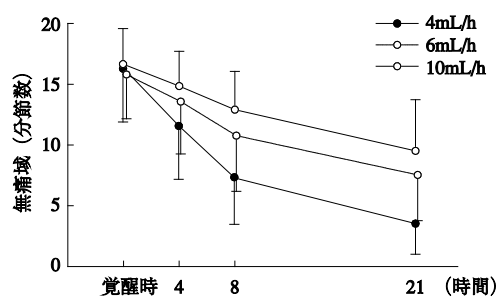
参考：伝達麻酔法の一般的な推奨用量（「図解局所麻酔法マニュアル」吉矢/根岸 監訳より引用）

麻酔法	用量
三叉神経ブロック	0.5~1mL
肋間神経ブロック	1 神経あたり 2~3mL (最大 20~25mL)
大腿神経ブロック	10~15mL
坐骨神経ブロック	15~20mL
胸膜腔局所麻酔	20mL
腰部交感神経ブロック	10mL
腕神経叢ブロック	30~40mL

3) 術後疼痛

2mg/mL 製剤（穿刺部位：L₁₋₂、投与速度：4、6 及び 10mL/h）の 21 時間持続硬膜外投与時の一般臨床試験¹⁴⁾で、持続投与開始時に約 16 分節あった無痛域は、持続投与開始 21 時間後には 4mL/h 群で 3.6±2.6 分節、6mL/h 群で 7.6±3.8 分節、10mL/h 群で 9.5±4.2 分節であり、持続投与開始 21 時間後に運動神経遮断が消失した症例の割合は、4mL/h 群で 90.5% (19/21 例)、6mL/h 群で 68.0% (17/25 例)、10mL/h 群で 60.0% (12/20 例)であった。

主な副作用は、硬膜外麻酔による交感神経遮断に起因する血圧低下 28.3% (45/159 例)、嘔気 6.9% (11/159 例)及び嘔吐 3.8% (6/159 例)であった。また、発熱が 11.3% (18/159 例)に認められた^{14) 15) 16)}。



術後鎮痛、無痛域の推移 (平均±標準偏差)

(3) 臨床薬理試験

健康成人 6 名を対象に 7.5mg/mL 製剤及び 10mg/mL 製剤の各 0.1mL による単回皮内丘疹試験、7.5mg/mL 製剤 1mL による単回局所浸潤麻酔、7.5mg/mL 製剤及び 10mg/mL 製剤の各 2mL による単回尺骨神経ブロックを行った結果、投与部位近傍の組織及び神経に対する刺激性に問題となる所見はなく、可逆性の麻酔作用が確認された¹⁷⁾。

健康成人男子 (外国人) に本剤を静脈内持続投与し、ブピバカイン塩酸塩と比較した結果、本剤は中枢神経系及び心循環系への影響がブピバカイン塩酸塩よりも弱く、忍容性が高いことが認められた^{18) 19)}。

外国人患者を対象とした硬膜外麻酔試験において、5mg/mL 製剤又は 7.5mg/mL 製剤は基準値に比べて血圧を約 20%低下させ、その作用は同濃度のブピバカイン塩酸塩と同程度であった²⁰⁾。

(4) 探索的試験

硬膜外麻酔：

下肢整形、泌尿器、婦人科手術が予定されている入院患者を対象に、第Ⅰ期として5 mg/mL 製剤 15 mL、20 mL を、第Ⅱ期として7.5 mg/mL 製剤 15 mL、20 mL を硬膜外腔（L₁₋₂、L₂₋₃又はL₃₋₄）に単回投与し、臨床用量を検討した結果、硬膜外麻酔には7.5 mg/mL 製剤 15 mL 以上が必要と考えられた^{9) 10)}。

下肢整形、泌尿器、婦人科手術が予定されている患者 21 例を対象に、10 mg/mL 製剤 15 mL、20 mL を硬膜外腔（L₁₋₂、L₂₋₃又はL₃₋₄）に単回投与し、臨床用量を検討した結果、有効性、安全性を検証するには、20 mL が適切な用量であると考えられた¹⁰⁾。

伝達麻酔：腕神経叢ブロック（腋窩法）

上肢手術が予定されている患者 55 例を対象に、第Ⅰ期として5 mg/mL 製剤 20 mL、第Ⅱ期として30 mL、第Ⅲ期として40 mL、第Ⅳ期として7.5 mg/mL 製剤 30 mL、第Ⅴ期として40 mL を腋窩法によって単回投与した結果、伝達麻酔（腕神経叢ブロック）を実施するのに適切な用量は7.5 mg/mL 製剤 40 mL であると判断された¹²⁾。

術後鎮痛：

全身麻酔により下腹部開腹手術が施行された患者を対象に、手術終了後覚醒前に5 mg/mL 製剤 10 mL を硬膜外腔にボーラス投与した後、2 mg/mL 製剤を4～10 mL/h で21時間持続硬膜外投与し、鎮痛効果に対する臨床用量（投与速度）を検討した結果、2 mg/mL 製剤は、患者の体格、全身状態等を考慮して4 mL/h から10 mL/h の範囲で投与速度を選択すれば、持続硬膜外投与による術後鎮痛に有用であると考えられた¹⁶⁾。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

硬膜外麻酔：

下腹部又は下肢手術予定患者を対象に、10 mg/mL 製剤 20 mL を硬膜外腔（L₃₋₄）に単回投与し、有効性及び安全性を検討した結果、良好な痛覚神経遮断効果と運動神経遮断効果が示された。主な副作用は洞性不整脈、嘔吐、振戦、戦慄及び昏迷であったが、いずれも対症療法を必要としない軽度のものであった⁸⁾。

伝達麻酔：腕神経叢ブロック（腋窩法）

腕神経叢ブロック（腋窩法）による上肢手術予定患者 30 例を対象に7.5 mg/mL 製剤 40 mL を単回投与し、有効性及び安全性を検討した結果、各神経領域での痛覚遮断及び部分運動神経遮断の発現率は100%に近く、単独投与で手術実施が可能であることが示された。副作用はめまい、言語障害、譫妄、頭痛、嘔気、痙攣及び血圧低下がみられたが、合併症なく全て回復した¹³⁾。

術後鎮痛：

全身麻酔と硬膜外麻酔併用により下腹部開腹手術予定患者 20 例を対象に、2 mg/mL 製剤 4、6、10 mL/h の持続硬膜外投与における術後鎮痛効果及び安全性を検討した結果、良好な鎮痛効果が得られた。運動神経遮断は投与量が多いほど強かったが、時間経過とともに弱まる傾向にあった。副作用は交感神経遮断による血圧低下であり、重篤なものは認められなかった¹⁴⁾。

2) 比較試験

硬膜外麻酔：

下腹部又は下肢手術予定患者 50 例を対象に、7.5 mg/mL 製剤 20 mL を硬膜外腔（L₃₋₄）に単回投与したときの有効性及び安全性をブピバカイン塩酸塩 5 mg/mL 20 mL を対照として二重盲検並行群間比較法によって比較検討した結果、痛覚神経遮断効果と運動神経遮断効果の発現頻度及び作用持続時間等から、その麻酔効果はブピバカイン塩酸塩に比し劣らないことが示された。また、安全性においてもブピバカイン塩酸塩同様に特に問題がなかった⁷⁾。

術後鎮痛：

全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術予定患者 40 例を対象に 2mg/mL 製剤 6mL/h の持続硬膜外投与における術後鎮痛効果及び安全性を非投与群を対照に無作為並行群間比較試験を実施した結果、非投与群に比し補助鎮痛薬投与量及び投与回数は有意に減少、補助鎮痛薬を投与するまでの時間は有意に延長、安静時、咳嗽時、体動時の術後疼痛の程度は軽減したことから、良好な鎮痛効果が確認された。副作用は交感神経遮断に起因する血圧低下、徐脈で安全性に問題はないことが確認された¹⁵⁾。

3) 安全性試験

オープン試験：

全身麻酔により上腹部開腹手術が施行された男性患者 73 例を対象に硬膜外投与でのロピバカイン塩酸塩の安全性を第Ⅰ期 (2.5mg/mL、6mL)、第Ⅱ期 (5mg/mL、6mL)、第Ⅲ期 (5mg/mL、10mL) で検討し、あわせて術後の鎮痛効果をブピバカイン塩酸塩を対照として検討した結果、それぞれ 0/15 例 (0%)、2/21 例 (9.5%)、9/21 例 (42.9%) の交感神経遮断に起因する一過性の血圧低下を認めた。本試験により、本剤 50mg までの安全性が確認された²¹⁾。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミド型局所麻酔薬（リドカイン、メピバカイン、ブピバカイン等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：局所の神経線維

作用機序：神経細胞膜で、Na イオンの膜透過性の一過性増大を減少または消失することにより、神経インパルスの発生および伝導の両者を抑制する。

ロピバカイン塩酸塩はS（-）-エナンチオマーであるため、神経膜 Na チャンネルに対する作用選択性が高く、心筋 Na チャンネルへの作用は弱い²⁾。

ロピバカイン塩酸塩はウサギ副交感神経標本（in vitro）において、C 線維（無髄線維；主として痛覚神経）の活動電位に対してブピバカイン塩酸塩と同程度の抑制効果を示したが、A 線維（有髄線維；主として運動神経）の活動電位に対する抑制作用はブピバカイン塩酸塩に比べて弱かった²²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

硬膜外麻酔：イヌ（ビーグル、♂、13～19kg）²³⁾、ヒツジ（♀、40～60kg）²⁴⁾ の硬膜外腔へ塩酸ロピバカイン塩酸塩を 5 及び 7.5mg/mL を投与することにより、濃度依存的な硬膜外麻酔作用（痛覚及び運動神経遮断作用）を示した。痛覚神経遮断作用の持続時間はブピバカイン塩酸塩と同等、運動神経遮断作用の持続時間はブピバカイン塩酸塩と同程度か又は短かった。

伝達麻酔：モルモット（Dunkin-Hartley 系、♂、260～460g）の坐骨神経においてロピバカイン塩酸塩の伝達麻酔作用の持続時間は 2.5～7.5mg/mL で濃度依存性を示し、5～10mg/mL で、ブピバカイン塩酸塩と同程度で、リドカイン塩酸塩 20mg/mL より長かった²⁵⁾。

モルモット（Dunkin-Hartley 系、♂、260～460g）の腕神経叢神経においてロピバカイン塩酸塩 5mg/mL の伝達麻酔作用の持続時間はブピバカイン塩酸塩 5mg/mL と同程度で、リドカイン塩酸塩 20mg/mL より長かった²⁶⁾。

術後鎮痛：下腹部開腹手術患者にロピバカイン塩酸塩 2 mg/mL 製剤を持続硬膜外投与した結果、安定した痛覚遮断効果が得られたが、投与終了時の運動神経遮断の程度は弱かったことから、術後鎮痛に有用であると考えられた¹⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. -3. - (2) 臨床効果」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

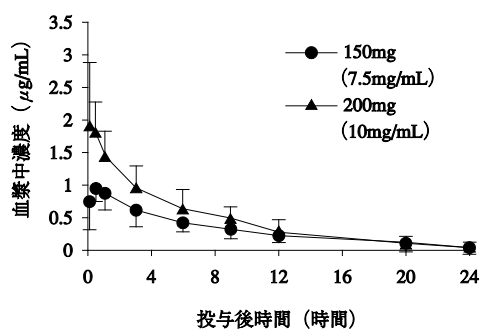
1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

硬膜外単回投与：ロピバカイン塩酸塩 150 及び 200 mg を手術患者の硬膜外に投与したとき、血漿中未変化体濃度は約 0.5 時間後に最高濃度に達した^{9) 10)}。

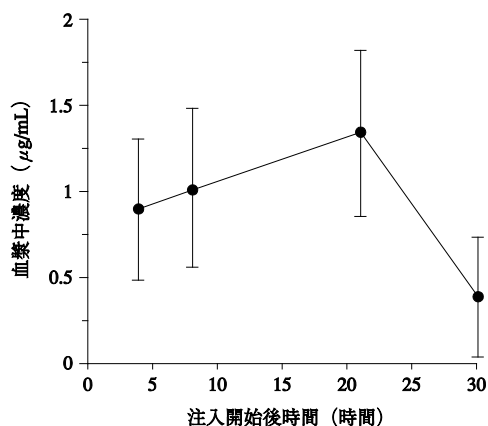


硬膜外単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, n=11~12)

硬膜外単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

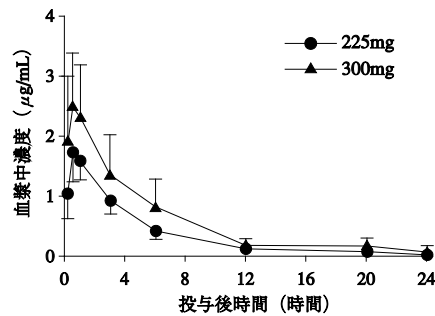
投与量	150 mg 7.5mg/mL、20mL (n=12)	200 mg 10mg/mL、20mL (n=11)
t_{max} (h)	0.53±0.31	0.36±0.26
C_{max} (µg/mL)	1.06±0.32	2.06±0.61
$t_{1/2}$ (h)	5.99±1.92	4.96±1.28
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	8.65±4.41	12.50±5.12

硬膜外持続投与：術後手術患者にロピバカイン塩酸塩を 20 mg/h の速度で 21 時間硬膜外持続投与した場合、血漿中未変化体濃度は緩やかに上昇し、投与終了時に約 1.3µg/mL の最高濃度に達した¹⁴⁾。



硬膜外持続注入時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, n=11)

腕神経叢投与：ロピバカイン塩酸塩を手術患者の腕神経叢に投与したとき、血漿中未変化体濃度は約 0.7 時間後に最高濃度に達した¹²⁾。



腕神経叢投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, n=9~10)

腕神経叢投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量	225 mg 7.5mg/mL、30mL (n=10)	300 mg 7.5mg/mL、40mL (n=9)
t _{max} (h)	0.71±0.31	0.57±0.26
C _{max} (μg/mL)	1.89±0.50	2.70±1.01
t _{1/2} (h)	4.19±1.07	4.68±1.51
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	9.42±1.37	16.06±7.74

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

[外国人データ]

静脈内投与：健康成人（外国人）にロピバカイン塩酸塩 20、40、80 mg を 30 分間かけて静脈内注入終了時の体内動態は線形性を示すと考えられ、投与終了時の平均血漿中未変化体濃度は 0.6、1.0、1.9 μg/mL であった²⁷⁾。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は術後鎮痛[2mg/mL]、伝達麻酔[7.5mg/mL]、硬膜外麻酔[7.5mg/mL・10mg/mL]である。

2) 連続投与

硬膜外持続投与：術後手術患者にロピバカイン塩酸塩を 20 mg/h の速度で 21 時間硬膜外持続投与した場合、血漿中未変化体濃度は緩やかに上昇し、投与終了時に約 1.3μg/mL の最高濃度に達した¹⁴⁾。

3) 高齢者

65 歳以上の高齢者手術患者 14 例（65~78 歳）にロピバカイン塩酸塩 112.5mg（7.5mg/mL、15mL）を硬膜外投与したとき、若年成人手術患者に比して最高血漿中濃度、AUC は高かった¹¹⁾。

高齢者の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量	高齢者手術患者 112.5mg (7.5mg/mL、15mL) (n=14)	若年成人手術患者 112.5mg (7.5mg/mL、 15mL) (n=8)
t _{max} (h)	0.47±0.26	0.58±0.28
C _{max} (μg/mL)	1.37±0.60	0.81±0.40

VII. 薬物動態に関する項目

t _{1/2} (h)	4.80±1.26	4.86±1.19
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	9.80±3.84	5.28±0.72

(4) 中毒域

[外国人データ]

健康成人（外国人）男子 12 例にロピバカイン塩酸塩を 10mg/min の速度で静脈内投与し、中枢神経系症状が発現したときの動脈血漿中未変化体濃度は 4.3μg/mL、その非結合型濃度は 0.56μg/mL であった¹⁹⁾。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は術後鎮痛[2mg/mL]、伝達麻酔[7.5mg/mL]、硬膜外麻酔[7.5mg/mL・10mg/mL]である。

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. -7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

硬膜外単回投与：健康成人（外国人）にロピバカイン塩酸塩 150mg を硬膜外腔から投与したとき、体循環血への吸収は 2 相性で、吸収半減期はそれぞれ約 14 分と約 4 時間であった²⁸⁾。

(3) バイオアベイラビリティ

硬膜外単回投与：健康成人（外国人）にロピバカイン塩酸塩 150 mg を硬膜外投与時のバイオアベイラビリティは約 90%であった²⁸⁾。

(4) 消失速度定数

硬膜外単回投与：ロピバカイン塩酸塩 150 及び 200 mg を手術患者の硬膜外に投与したとき、約 5.5 時間のみかけの半減期で血漿から消失した^{9) 10)}。

腕神経叢投与：ロピバカイン塩酸塩 225 及び 300mg を手術患者の腕神経叢に投与したとき、約 4.5 時間のみかけの半減期で減少した¹²⁾。

静脈内投与：健康成人（外国人）にロピバカイン塩酸塩 20、40、80 mg を 30 分間かけて静脈内注入終了時の消失半減期は 1.7 時間であった²⁷⁾。

(5) クリアランス

静脈内投与：健康成人（外国人）にロピバカイン塩酸塩 20、40、80 mg を 30 分間かけて静脈内注入終了時の血漿クリアランスは約 0.4 L/分²⁷⁾、腎クリアランスは約 1.5 mL/分であった。

(6) 分布容積

静脈内投与：健康成人（外国人）にロピバカイン塩酸塩 20、40、80 mg を 30 分間かけて静脈内注入終了時の定常状態分布容積は約 40 L であった²⁷⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

健康成人（外国人）へのロピバカイン塩酸塩 50 mg 静脈内投与後の血漿蛋白結合率は 94 % であり、血清中の結合蛋白は α₁-酸性糖蛋白及び血清アルブミンであった²⁹⁾。

3. 吸 収

健康成人（外国人）9名に²H₃-ロピバカイン塩酸塩 40 mg を静脈内に投与し、同時に非標識ロピバカイン塩酸塩 150mg を硬膜外腔投与したとき、硬膜外投与時のバイオアベイラビリティは約 90%と算出され、投与部位からの体循環血への吸収は良好と考えられた²⁸⁾。

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊婦（外国人）にロピバカイン塩酸塩 150 mg を硬膜外投与したとき、臍帯静脈血漿中濃度は母体血漿中濃度の約 30 %で、胎盤通過が認められた³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳ラットに¹⁴C-ロピバカイン塩酸塩を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、母獣血漿中濃度とほぼ同程度で、5分後に最高値を示し、4時間後には約 1/10 に減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球への分布はわずかであった。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：主に芳香環の3位水酸化、2位メチル水酸化、N-脱プロピル化、4位水酸化による。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

チトクローム P450 の CYP 1A2 及び 3A4 が関与する³¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

健康成人男子（外国人）に ^{14}C -ロピバカイン塩酸塩 50 mg (2.5mg/mL、20mL) を静脈内投与後の尿中主代謝物は、芳香環の3位水酸化体で、その他に2位メチル水酸化体、N-脱プロピル化体、4位水酸化体が検出され、未変化体は約1%であった³²⁾。

手術患者にロピバカイン塩酸塩 75~200mg を硬膜外投与後、尿中主代謝物は、3-OH-ロピバカイン塩酸塩の抱合体（投与量の約30%）で、未変化体は約1%であった^{9) 10)}。

^{14}C -ロピバカイン塩酸塩 50mg を静脈内投与後の尿中代謝物（96 時間後）³²⁾

代謝物	尿中代謝物排泄率（投与量に対する%）
未変化体	1.0±0.6
3-OH-PPX	2.2±0.8
4-OH-ropivacaine	0.4±0.2
3-OH-ropivacaine	36.9±2.9
PPX	2.8±1.1
2-OH-methyl-ropivacaine ^{a)}	18.5±5.9

a) 推定構造

平均値±標準偏差

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、糞中

(2) 排泄率

健康成人（外国人）に ^{14}C -ロピバカイン塩酸塩 50 mg を静脈内投与後 96 時間までに、投与放射能の 86% が尿中に、8% が糞中に排泄された³²⁾。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には本剤を投与しないこと）

【共通（硬膜外麻酔、伝達麻酔、術後鎮痛）】

本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】一般に、薬剤に対し過敏反応を起こしたことがある患者では、再度投与するとアナフィラキシーショック等の重篤な過敏反応を起こすことがある。ロピバカイン塩酸塩も同様である。

このため、投与にあたっては十分な問診を行う必要がある。また、構造が類似している他のアミド型局所麻酔薬（リドカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩等）に対し交差反応を示すことにより過敏反応を起こす可能性もある。

【硬膜外麻酔、術後鎮痛】

大量出血やショック状態の患者 [過度の血圧低下が起こることがある。]

【解説】硬膜外麻酔では、交感神経遮断に伴い末梢血管が拡張するため血圧低下を来す。大量出血やショック状態の患者では、血管の代償機能が低下しており、硬膜外麻酔を行うことで、過度の血圧低下が起こる可能性がある。

【硬膜外麻酔、術後鎮痛】

注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]

【解説】注射部位またはその周辺に炎症のある患者では、硬膜外穿刺により髄膜を刺激し、髄膜炎などの炎症症状を起こすことがある。

【硬膜外麻酔、術後鎮痛】

敗血症の患者 [敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]

【解説】敗血症の患者は、硬膜外穿刺により病巣が拡大し、髄膜炎が生じるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. -2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

[術後鎮痛、硬膜外麻酔]

- (1) 中枢神経系疾患：髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等の患者及び脊髄・脊椎に腫瘍又は結核などのある患者 [硬膜外麻酔により病状が悪化するおそれがある。]

【解説】 穿刺部位近くの脊髄・脊椎にこのような中枢神経系疾患がある場合、症状が悪化することがある。

[術後鎮痛、硬膜外麻酔]

- (2) 血液凝固障害や抗凝血薬投与中の患者 [出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがあるので、やむを得ず投与する場合は観察を十分に行うこと。]

【解説】 血液凝固障害や抗凝血薬投与中の患者では出血傾向にあるために、硬膜外腔やカテーテルの挿入の際に硬膜外腔の血管を損傷し出血が起これば、硬膜外血腫を生じるおそれがある。硬膜外血腫は脊髄を圧迫し、のちに異常感覚や麻痺等の神経障害を残す可能性がある。やむを得ず投与する場合には、患者の凝固機能をモニターすることや、血腫による脊髄圧迫の有無を確認するなどの、十分な観察が必要である。

[術後鎮痛、硬膜外麻酔]

- (3) 脊柱に著明な変形のある患者 [脊髄や神経根の損傷のおそれがあり、また麻酔範囲の予測も困難であるので、やむを得ず投与する場合は患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]

【解説】 脊柱の変形に伴う硬膜外腔の狭窄により、穿刺時に脊髄神経や神経根を損傷する可能性がある。また、硬膜外腔の狭窄に伴い脊髄神経の一分節を麻酔するための薬剤量が少なくなるために麻酔範囲が広がりやすく、その予測が難しい。

[術後鎮痛、硬膜外麻酔]

- (4) 妊産婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）（硬膜外麻酔、術後鎮痛に適用）
(5) 腹部腫瘍のある患者 [仰臥位性低血圧を起こすことがあり、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがあるので、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こと。]

【解説】 妊娠後期、腹部腫瘍で腹腔内圧が上昇して下大静脈が圧迫を受けると、硬膜外腔の静脈が怒張し、硬膜外腔の薬剤の占めることが可能な容積が減少するため麻酔範囲が広がりやすい。また、妊産婦や腹部腫瘍のある患者は仰臥位性低血圧を起こしやすいため、仰臥位をとると、増大した子宮や腹部腫瘍が下大静脈を圧迫し静脈還流が低下するため、心拍出量が減少して血圧が低下する。硬膜外麻酔時にはこの血圧下降は更に助長される。

[術後鎮痛、硬膜外麻酔]

- (6) 重篤な高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者 [血圧低下や病状の悪化が起こればやむを得ず投与する場合は患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]

【解説】 重篤な高血圧症のある患者では交感神経遮断等の血圧低下の要因が伴うと、血管における代償機能が減弱しているために血圧が急激に低下することがある。また、心弁膜症、冠動脈疾患等の心血管系に障害のある患者では、交感神経遮断やそれに伴う血圧低下の影響で病状が悪化する可能性がある。

[術後鎮痛、硬膜外麻酔、伝達麻酔]

- (7) 高齢者（「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
(8) 全身状態が不良な患者 [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ことがある。（「重要な基本的注意」の項参照）]

【解説】 高齢者や全身状態の不良は、麻酔時のリスクファクターとなる。これらのファクターを有する患者では、生理機能の低下から麻酔に対する忍容性が低下する可能性がある。

[術後鎮痛、硬膜外麻酔、伝達麻酔]

(9) 心刺激伝導障害のある患者 [症状を悪化させることがある。]

【解説】一般的に、局所麻酔薬は血中濃度が上昇するに従い、次第に循環系の抑制作用が強くなるといわれている。従って、心刺激伝導障害のある患者では、本剤の血中濃度の上昇に伴う循環系の抑制作用により、症状が悪化することがある。

[術後鎮痛、硬膜外麻酔、伝達麻酔]

(10) 重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者 [中毒症状が発現しやすくなる。]

【解説】ロピバカインは、他のアミド系局所麻酔薬と同様に、主に肝臓で代謝された後に尿中に排泄される。重篤な肝機能障害のある患者では、代謝が遅れ中毒症状を起こす可能性がある。さらに、腎機能障害に伴う低蛋白血症やアシドーシスがある場合には、血漿中の蛋白と局所麻酔薬との結合率を低下させ、遊離型の局所麻酔薬を増加させることが考えられ、中毒症状が発現しやすくなる可能性がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

項目	アナペイン注		
	2mg/mL	7.5mg/mL 10mg/mL*	
	術後 鎮痛	硬膜外 麻 酔	伝達 麻酔
(1) まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により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、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。	○	○	○
(2) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。	○	○	○
1) 患者のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数等）及び全身状態の観察を十分に行うこと。また、麻酔が消失するまで観察を行うことが望ましい。なお、術中は経皮的に動脈血酸素飽和度の測定（パルスオキシメーター等）を行うことが望ましい。	—	○	—
2) 患者のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数等）及び全身状態の観察を行うこと。	○	—	○
3) 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。	○	○	○
4) 注射の速度はできるだけ遅くすること。	—	○	○
5) 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。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。（「副作用」、「過量投与」の項参照）	○	○	○
6) 試験的に注入（test dose）し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。	○	○	—
7) 血管の多い部位（頭部、顔面、扁桃等）に注射する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。	—	—	○
8) 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。	○	○	—
9) 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。	○	○	○

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	アナペイン注	2mg/mL	7.5mg/mL 10mg/mL*	
	効能・効果	術後鎮痛	硬膜外麻酔	伝達麻酔
10) 本剤を他のアミド型局所麻酔薬と併用する際には、 中毒症状が相加的に起こることに留意して投与すること。		○	○	○
11) 本剤を 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。		—	○	—
(3) 注射針又はカテーテルが適切に位置していない等により、 神経障害 が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。		○	○	○

*アナペイン注 10mg/mL の効能・効果は麻酔（硬膜外麻酔）であり、伝達麻酔には承認されていません。

【解説】

- (1) 硬膜外麻酔や伝達麻酔等の局所麻酔では、過敏反応、神経遮断等に起因するショックや血管内誤注入に伴う中毒症状を起こす可能性が常にある。これらの危険を予測し回避するために、本剤の投与に際しては、十分な問診を行い患者の全身状態を把握し、あらかじめ麻酔中の患者管理の方針を立てておく必要がある。このような症状が発生した場合、迅速かつ適切な処置が必要となるため、常時救急処置のとれる準備を行うこと。
- (2) 1) 硬膜外麻酔では、交感神経及び運動神経を遮断するため血圧低下、徐脈、呼吸困難、SpO₂の低下等を起こしやすく、全身状態が不安定な状態にある。また、早期の段階で適切な処置を行わねば、心肺停止等の重大な副作用に至る恐れがある。硬膜外麻酔中は、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数等）や全身状態の観察を十分に行い、患者の状態の変化を把握する必要がある。術中は経皮的に動脈血酸素飽和度（パルスオキシメーター等）の測定を行うことが望ましい。
- (2) 2) 伝達麻酔では、硬膜外麻酔に比較して麻酔施行時の患者の全身への影響は少ないものの、血管内誤注入等により中毒症状が起こる可能性がある。術後鎮痛のために硬膜外カテーテルを留置している場合でも、カテーテル先端部が移動し、血管内に入ることがある。
- (2) 3) 血中濃度の上昇や重篤な副作用を避けるために、有効な麻酔・鎮痛効果が得られる最少量を投与する。持続投与や反復投与を行う際は、薬剤及びその代謝産物の蓄積や、代謝が遅れることにより血中濃度が上昇することがあるため、総投与量を考慮すべきである。
- (2) 4) 注射速度は局所麻酔薬の血中濃度に影響を及ぼし、その速度が速いほど、急激な血中濃度の上昇を来す。特に、誤って血管に投与された場合に問題となる。また、硬膜外麻酔では、同じ量の局所麻酔薬を投与しても、急速投与するとゆっくり投与した場合に比べ、麻酔範囲が広がりやすい。
- (2) 5) 血管内あるいはくも膜下誤注入を防ぐために、本剤投与の際には、注射針やカテーテルの先端が血管内やくも膜下腔に入っていないことを確かめる必要がある。その方法のひとつに注射器を吸引して血液や脳脊髄液の有無を確かめる方法がある。血液や脳脊髄液が吸引された場合、針が血管またはくも膜下腔に入っているため、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。しかし、血液または脳脊髄液が吸引されなくても、血管内またはくも膜下腔に注射針やカテーテルの先端が刺入されていることがあるため、注意が必要である。
- (2) 6) 硬膜外腔は血管に富んでおり血管内誤投与となりやすく、大量の局所麻酔薬が一気に血管内に投与されると、中毒を起こすことがある。また、針先が誤って硬膜を破り、くも膜下腔へ入った場合は、くも膜下ブロックとなる可能性がある。これらの合併症を事前に防ぐため硬膜外麻酔を施行する際は、試験的に局所麻酔薬の注入（test dose）を行い、注射針やカテーテルの先端が血管内やくも膜下腔に入っていないことを確認しておく必要がある。また、カテーテルを留置後も、患者の体位の変換等によりカテーテル先端が移動することがあるので、カテーテルの移動が推測された場合は、再度 test dose を行い、確認する必要がある。

- (2) 7) 局所麻酔薬中毒は、急激な血中濃度の上昇により発現する。頭部、顔面、扁桃等血管の多い部位では、局所麻酔薬の吸収が速く血中濃度が上昇する場合がある。
- (2) 8) 局所麻酔薬を硬膜外腔に投与すると、交感神経の遮断に伴い血圧の低下を来すことがあるが、その程度は遮断される交感神経の範囲に依存する。硬膜外麻酔を実施する際には、目標とする麻酔範囲を得るための用量を選択するが、予期した以上に麻酔範囲が広がると予測以上の血圧低下を起こすことがある。また、徐脈や呼吸抑制を認めることもある。本剤投与時は、患者の全身状態や手術対象疾患を考慮し、投与量の調節や麻酔範囲に注意し、その後の事態に備える必要がある。特に、高齢者や妊産婦等麻酔範囲が広がりやすい患者では、より慎重に投与する必要がある。
- (2) 9) 手術施行時は、全身麻酔薬や局所麻酔薬の他にジアゼパム等の鎮静薬やペンタゾシン等の鎮痛薬が併用される。これらの薬剤が前投薬としてまたは術中に投与された場合、呼吸抑制、舌根沈下による気道閉塞が生じることがある。これらは、鎮静薬や鎮痛薬の呼吸中枢に対する直接的な抑制作用によるものと考えられている。高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者のようなリスクの高い患者では、特に注意が必要である。
- (2) 10) 2 種以上の局所麻酔薬が併用された場合、各々の血中濃度が中毒域に達していなくても、相加的に中毒症状が発現することがあるため、併用の際には、局所麻酔薬の総投与量を考慮し、投与する必要がある。
- (2) 11) 硬膜外麻酔と全身麻酔を併用すると、血圧がより低下しやすい傾向がある。硬膜外麻酔の国内臨床試験においても、全身麻酔併用時には血圧低下の発現率が 73.8% (164 例中 121 例) と、本剤単独での硬膜外麻酔時の発現率 23.9% (184 例中 44 例) に比べて高値を認めた。
- (3) 注射針の穿刺やカテーテル留置時に神経を傷害することがあり、麻酔後にしびれ等の神経障害が認められることがある。穿刺に際し異常を認めた場合は、注射針やカテーテルが適切に位置していないと考えられるため、無理に本剤の注入を行わず、直ちに操作を中止すること。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤 フルボキサミン、 エノキサシン等	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とフルボキサミンとの併用で、本剤のクリアランスの低下が報告されている。また、他の CYP1A2 代謝剤とエノキサシンとの併用でも同様のクリアランスの低下が報告されている。	本剤の代謝には主に CYP1A2 が関与しているため、左記薬剤のような CYP1A2 阻害剤との併用で、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

【解説】外国人健康成人の成績では、フルボキサミン（CYP1A2 の阻害剤）の経口併用時にロピバカイン塩酸塩 40 mg を静脈内持続注入（20 分間）したとき、ロピバカイン塩酸塩の全身クリアランスは約 70% 低下し、消失半減期は約 2 倍に延長（3.6 時間）した。最高血漿中濃度は 1.5 µg/mL と、ロピバカイン塩酸塩単独投与時（1.2 µg/mL）に比し約 1.2 倍に上昇した。臨床使用上問題となるような有害事象は発現しなかった³³⁾。

また、CYP1A2 により代謝される薬剤としてよく知られているテオフィリンとエノキサシンとの相互作用が確認されているため、同じ CYP1A2 で代謝される本剤についてもエノキサシン併用により、血中濃度が上昇するおそれがあることから、併用には注意する必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。

【解説】外国における報告に基づき、局所麻酔製剤（アナペイン、キシロカイン、カルボカイン、マーカイン）の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）に追記になったことに伴い、本邦においても注意喚起のために記載した。この作用機序は明確にはなっていないが、代謝阻害が示唆されており、併用により心機能抑制を増強する可能性があることから、併用時には心電図検査などモニタリングを行うことが必要である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

アナペイン注 2mg/mL

国内臨床試験の安全性評価対象症例 670 例中、253 例に 334 件の副作用が認められた。このうち、術後鎮痛の臨床試験において、159 例中 68 例に 95 件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下 45 件 (28.3%)、発熱 18 件 (11.3%)、嘔気 11 件 (6.9%) であった。(承認時)

使用成績調査の安全性評価対象症例 1937 例中 336 例に 359 件の副作用が認められた。このうち、術後鎮痛の使用成績調査において、580 例中 35 例に 38 件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下 15 件 (2.6%)、嘔気 5 件 (0.9%)、嘔吐 4 件 (0.7%) であった。(再審査終了時)

アナペイン注 7.5mg/mL・10mg/mL

国内臨床試験の安全性評価対象症例 670 例中 253 例に 334 件の副作用が認められた。このうち、硬膜外麻酔および伝達麻酔の臨床試験では、438 例中 185 例に 239 件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下 166 件 (37.9%)、徐脈 18 件 (4.1%) であった。(承認時)

使用成績調査の安全性評価対象症例 1937 例中 336 例に 359 件の副作用が認められた。このうち、硬膜外麻酔および伝達麻酔の使用成績調査では、1357 例中 301 例に 321 件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下 274 件 (20.2%)、徐脈 28 件 (2.1%)、血圧上昇 3 件 (0.2%) であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明）：徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 意識障害、振戦、痙攣（0.1%未満）：意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「過量投与」の項参照）
- 3) 異常感覚、知覚・運動障害（0.1～1%未満）：注射針又はカテーテルの留置時に神経（神経幹、神経根）に触れることにより一過性の異常感覚が発現することがある。また、神経が注射針や薬剤あるいは虚血によって障害を受けると、まれに持続的な異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害、硬膜外麻酔及び術後鎮痛では膀胱直腸障害等の神経学的疾患があらわれることがある。

(3) その他の副作用

その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下 (19.2%)	徐脈	血圧上昇、頻脈、心室性不整脈、洞性不整脈	
呼吸器			SpO ₂ 低下、呼吸困難	
中枢・末梢神経系			めまい、振戦、攣縮、異常感覚、下肢知覚異常、全身しびれ感、運動障害、昏迷、言語障害、口唇しびれ感、譫妄、頭痛、	不安
消化器		嘔気	嘔吐	
過敏症			蕁麻疹	血管浮腫
泌尿器			排尿困難、尿閉	
その他			発熱、耳鳴、戦慄、低体温、悪寒、顔面潮紅、結膜充血、硬結性紅斑、ホルネル症候群	

発現頻度は、術後鎮痛、硬膜外麻酔、伝達麻酔の承認時までの臨床試験及び使用成績調査の合計より算出した。
なお、上記臨床試験及び使用成績調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表<全麻酔法（合計）>

時期	注1)承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
①調査施設数	54	156	193
②調査症例数	670	1937	2607
③副作用等の発現症例数	253	336	589
④副作用等の発現件数	334	359	693
⑤副作用等の発現症例率(③/②×100)	37.76%	17.35%	22.59%
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
硬結性紅斑	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
精神障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
譫妄	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
神経系障害	18 (2.69)	11 (0.57)	29 (1.11)
痙攣	1 (0.15)	1 (0.05)	2 (0.08)
両麻痺	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
浮動性めまい	4 (0.60)	2 (0.10)	6 (0.23)
異常感覚	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
頭痛	3 (0.45)	1 (0.05)	4 (0.15)
ホルネル症候群	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
感覚鈍麻	4 (0.60)	3 (0.15)	7 (0.27)
単麻痺	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
運動障害	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
会話障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
昏迷	3 (0.45)	0 (0.00)	3 (0.12)
振戦	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
運動機能障害	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
感覚運動障害	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
眼障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
結膜充血	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	注1)承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計
耳および迷路障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
耳鳴	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
心臓障害	24 (3.58)	31 (1.60)	55 (2.11)
徐脈	19 (2.84)	28 (1.45)	47 (1.80)
洞性不整脈	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
洞性徐脈	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
上室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
頻脈	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
心室性不整脈	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
心室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
血管障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
潮紅	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.45)	3 (0.15)	6 (0.23)
発声障害	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
呼吸困難	3 (0.45)	0 (0.00)	3 (0.12)
高炭酸ガス血症	0 (0.00)	2 (0.10)	2 (0.08)
胃腸障害	26 (3.88)	11 (0.57)	37 (1.42)
肛門直腸障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
悪心	22 (3.28)	7 (0.36)	29 (1.11)
嘔吐	10 (1.49)	6 (0.31)	16 (0.61)
消化管運動低下	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
口の感覚鈍麻	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
胃腸障害	26 (3.88)	11 (0.57)	37 (1.42)
肛門直腸障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
悪心	22 (3.28)	7 (0.36)	29 (1.11)
嘔吐	10 (1.49)	6 (0.31)	16 (0.61)
消化管運動低下	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
口の感覚鈍麻	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
肝胆道系障害	0 (0.00)	3 (0.15)	3 (0.12)
肝機能異常	0 (0.00)	3 (0.15)	3 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.30)	2 (0.10)	4 (0.15)
褥瘡性潰瘍	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
そう痒症	0 (0.00)	2 (0.10)	2 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
筋痙縮	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
腎および尿路障害	3 (0.45)	2 (0.10)	5 (0.19)
排尿困難	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
尿閉	1 (0.15)	2 (0.10)	3 (0.12)
全身障害および投与局所様態	23 (3.43)	0 (0.00)	23 (0.88)
悪寒	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
歩行障害	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.04)
低体温	2 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.08)
発熱	19 (2.84)	0 (0.00)	19 (0.73)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
	注1)承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
臨床検査	212 (31.64)	293 (15.13)	505 (19.37)
血圧低下	211 (31.49)	289 (14.92)	500 (19.18)
血圧上昇	0 (0.00)	3 (0.15)	3 (0.12)
酸素飽和度低下	5 (0.75)	0 (0.00)	5 (0.19)
尿量減少	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加		0 (0.00)	0 (0.00)
好酸球数増加		0 (0.00)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ球数減少		0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数増加		0 (0.00)	0 (0.00)
総蛋白減少		0 (0.00)	0 (0.00)
尿沈渣陽性		0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)

(MedDRA Ver11.1)

注1) 浸潤麻酔の承認時迄の臨床試験のデータを含む

2) 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表<硬膜外麻酔>

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
①調査施設数	27	91	113
②調査症例数	348	1025	1373
③副作用等の発現症例数	177	293	470
④副作用等の発現件数	224	313	537
⑤副作用等の発現症例率(③/②×100)	50.86%	28.59%	34.23%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
神経系障害	5 (1.44)	4 (0.39)	9 (0.66)
痙攣	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.07)
異常感覚	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
頭痛	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
ホルネル症候群	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
単麻痺	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.07)
昏迷	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
振戦	2 (0.57)	0 (0.00)	2 (0.15)
運動機能障害	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.07)
感覚運動障害	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.07)
眼障害	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
結膜充血	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
心臓障害	21 (6.03)	27 (2.63)	48 (3.50)
徐脈	18 (5.17)	26 (2.54)	44 (3.20)
洞性不整脈	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
上室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.07)
頻脈	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
心室性不整脈	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
血管障害	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
潮紅	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.86)	2 (0.20)	5 (0.36)
呼吸困難	3 (0.86)	0 (0.00)	3 (0.22)
高炭酸ガス血症	0 (0.00)	2 (0.20)	2 (0.15)
胃腸障害	12 (3.45)	2 (0.20)	14 (1.02)
肛門直腸障害	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
悪心	10 (2.87)	1 (0.10)	11 (0.80)
嘔吐	4 (1.15)	2 (0.20)	6 (0.44)
肝胆道系障害	0 (0.00)	3 (0.29)	3 (0.22)
肝機能異常	0 (0.00)	3 (0.29)	3 (0.22)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.07)
そう痒症	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
筋痙縮	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
腎および尿路障害	2 (0.57)	0 (0.00)	2 (0.15)
排尿困難	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
尿閉	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
全身障害および投与局所様態	4 (1.15)	0 (0.00)	4 (0.29)
悪寒	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
歩行障害	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
低体温	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
発熱	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.07)
臨床検査	166 (47.70)	273 (26.63)	439 (31.97)
血圧低下	165 (47.41)	273 (26.63)	438 (31.90)
酸素飽和度低下	5 (1.44)	0 (0.00)	5 (0.36)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加		0 (0.00)	0 (0.00)
好酸球数増加		0 (0.00)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ球数減少		0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数増加		0 (0.00)	0 (0.00)
尿沈渣陽性		0 (0.00)	0 (0.00)

(MedDRA Ver11.1)

3) 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表＜伝達麻酔＞

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
①調査施設数	4	31	35
②調査症例数	90	332	422
③副作用等の発現症例数	8	8	16
④副作用等の発現件数	15	8	23
⑤副作用等の発現症例率(③/②×100)	8.89%	2.41%	3.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
精神障害	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
譫妄	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
神経系障害	7 (7.78)	0 (0.00)	7 (1.66)
痙攣	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
浮動性めまい	4 (4.44)	0 (0.00)	4 (0.95)
頭痛	2 (2.22)	0 (0.00)	2 (0.47)
感覚鈍麻	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
会話障害	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
昏迷	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
耳および迷路障害	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
耳鳴	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
心臓障害	0 (0.00)	2 (0.60)	2 (0.47)
徐脈	0 (0.00)	2 (0.60)	2 (0.47)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (0.30)	1 (0.24)
発声障害	0 (0.00)	1 (0.30)	1 (0.24)
胃腸障害	2 (2.22)	1 (0.30)	3 (0.71)
悪心	1 (1.11)	1 (0.30)	2 (0.47)
口の感覚鈍麻	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.24)
臨床検査	1 (1.11)	4 (1.20)	5 (1.18)
血圧低下	1 (1.11)	1 (0.30)	2 (0.47)
血圧上昇	0 (0.00)	3 (0.90)	3 (0.71)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	承認時迄の臨床試験では、臨床検査値異常として別途集計していたため、ここでは記載しない	0 (0.00)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加		0 (0.00)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加		0 (0.00)	0 (0.00)

(MedDRA Ver11.1)

4) 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表＜術後鎮痛＞

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
①調査施設数	29	58	81
②調査症例数	159	580	739
③副作用等の発現症例数	68	35	103
④副作用等の発現件数	95	38	133
⑤副作用等の発現症例率(③/②×100)	42.77%	6.03%	13.94%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
感染症および寄生虫症	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
硬結性紅斑	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
神経系障害	6 (3.77)	7 (1.21)	13 (1.76)
両麻痺	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.14)
浮動性めまい	0 (0.00)	2 (0.34)	2 (0.27)
頭痛	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.14)
感覚鈍麻	3 (1.89)	3 (0.52)	6 (0.81)
運動障害	2 (1.26)	0 (0.00)	2 (0.27)
昏迷	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
心臓障害	3 (1.89)	2 (0.34)	5 (0.68)
徐脈	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
洞性徐脈	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.14)
頻脈	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
心室性不整脈	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
心室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.14)
胃腸障害	12 (7.55)	8 (1.38)	20 (2.71)
悪心	11 (6.92)	5 (0.86)	16 (2.17)
嘔吐	6 (3.77)	4 (0.69)	10 (1.35)
消化管運動低下	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.14)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.26)	1 (0.17)	3 (0.41)
褥瘡性潰瘍	2 (1.26)	0 (0.00)	2 (0.27)
そう痒症	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.14)
腎および尿路障害	1 (0.63)	2 (0.34)	3 (0.41)
排尿困難	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
尿閉	0 (0.00)	2 (0.34)	2 (0.27)
全身障害および投与局所様態	19 (11.95)	0 (0.00)	19 (2.57)
悪寒	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
低体温	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.14)
発熱	18 (11.32)	0 (0.00)	18 (2.44)
臨床検査	45 (28.30)	16 (2.76)	61 (8.25)
血圧低下	45 (28.30)	15 (2.59)	60 (8.12)
尿量減少	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.14)
血中ビリルビン増加	承認時迄の臨床試験では、臨床検査値異常として別途集計していたため、ここでは記載しない	0 (0.00)	0 (0.00)
好酸球数増加		0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ球数減少		0 (0.00)	0 (0.00)
総蛋白減少		0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数増加		0 (0.00)	0 (0.00)

(MedDRA Ver11.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し、過敏症の既往のある患者には投与しないこと。

【解説】蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等が現れることがある。

試験法：確立した方法はないが、局所麻酔薬投与前には十分に問診を行って投与することが重要である。なお、一般的なアレルギーテスト方法として皮膚テスト（プリックテスト、スクラッチテスト、皮内テスト、パッチテスト）などがある。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

【硬膜外麻酔、術後鎮痛】

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。（硬膜外麻酔、術後鎮痛に適用）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

項目	アナペイン注		術後鎮痛	硬膜外麻酔	伝達麻酔
	2mg/mL	7.5mg/mL 10mg/mL			
	アナペイン注				
	効能・効果				
【共通（硬膜外麻酔、伝達麻酔、術後鎮痛）】					
妊婦等：					
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]			○	○	○
【硬膜外麻酔、術後鎮痛】					
妊産婦：					
妊娠後期の患者には、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。[妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。]（「慎重投与」の項参照）			○	○	—
【伝達麻酔】					
妊産婦：					
本剤を傍頸管ブロックに用いる場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[類薬（ブピバカイン塩酸塩）では使用しないこととされている。]			—	—	○
傍頸管ブロックにより胎児の徐脈を起こすことが知られている。			—	—	○

*アナペイン注 10mg/mL の効能・効果は麻酔（硬膜外麻酔）であり、伝達麻酔には承認されていません。

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

局所麻酔剤の過量投与や血管内誤投与又は非常に急速な吸収等による血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。特に血管内誤投与となった場合には、数分以内に発現することがある。

その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。

また、腕神経叢ブロックや坐骨神経ブロック等の伝達麻酔や硬膜外麻酔で、蘇生術が困難及び死亡に至った報告がある。

徴候、症状：

中枢神経系の症状：初期症状として視覚障害、聴覚障害、口周囲の知覚麻痺、眩暈、ふらつき、不安、刺痛感、感覚異常があらわれる。また、構音障害、筋硬直、攣縮等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

これらの心血管系の症状は、鎮静下又は全身麻酔下において、中枢神経系症状を伴わずに発生することがある。

処置：

呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージ等の蘇生術を開始する。

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 球後麻酔、眼球周囲麻酔に際し、類薬（塩酸リドカイン等）で持続性の眼筋運動障害が発現することが報告されている。（本剤での球後麻酔、眼球周囲麻酔に対する使用経験はない）
- (2) 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。
- (3) 因果関係は明らかでないが、外国において術後に本剤を関節内（特に肩関節）に持続投与された患者で軟骨融解を発現したとの報告がある。

【解説】

- (2) ポルフィリン症患者において、薬剤投与によりポルフィリン症の急性症状（急性腹症、四肢麻痺、意識障害等）が誘発されることが報告されている。誘発要因となる薬剤として局所麻酔剤も報告されており、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に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ため記載した。

- (3) 北米において、肩関節手術後にペインポンプを用いて局所麻酔薬を関節内に持続注入した患者において軟骨融解を発現した症例が集積されたことから、2009年にカナダ及び米国の規制当局（Health Canada、FDA）はそのリスクについて注意喚起を行い、さらに米国添付文書を改訂するよう指示を行った。これらの措置を受け、局所麻酔薬のCCDS（Compay Core Data Sheet：企業中核データシート）にこれらの薬剤を関節内に持続投与することは適応外であるとの記載を追記された。
- 国内においては、2011年4月末時点で関節内持続投与による軟骨融解の報告はない。また術後の軟骨融解発現には薬剤以外の複数の要因も考えられるため、これら局所麻酔薬と軟骨融解との因果関係は明らかではないが、軟骨融解は障害につながる病態であることから、日本国内においても注意喚起すべきと判断し、記載した。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系及び心循環器系への影響：静脈内投与試験におけるロピバカイン塩酸塩の痙攣誘発作用（ラット³⁴⁾、イヌ³⁵⁾及びヒツジ³⁶⁾）及び不整脈誘発作用（イヌ³⁵⁾）はブピバカイン塩酸塩よりも弱かった。

硬膜外投与時の血圧に対する影響：イヌの硬膜外腔へロピバカイン塩酸塩（10 mg/mL）を投与すると、血圧は投与前値に比べて31%低下させ、ブピバカイン塩酸塩（7.5 mg/mL）は25%低下させたが、両群間に統計的に有意な差は認められなかった³⁷⁾。

その他の一般薬理作用

1) 一般症状及び行動に対する影響：ロピバカイン塩酸塩をマウス（18～23g）の静脈内及び皮下に投与すると、耳介反射の抑制、協調運動の失調、瞳孔散大、眼瞼下垂等の一般症状を惹起した。痙攣誘発閾値は静脈内投与7.5mg/kg、皮下投与50mg/kgであった³⁸⁾。

2) 自律神経系及び平滑筋に対する影響：アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによって惹起された収縮をロピバカイン塩酸塩はブロックした。その効果（IC₅₀）はアセチルコリン、ヒスタミン収縮ではブピバカイン塩酸塩と同程度、塩化バリウム収縮ではブピバカイン塩酸塩が強かった。（モルモット、摘出回腸）。

ロピバカイン塩酸塩 100、320μg/mL の投与で筋収縮を示した（ラット、摘出輸精管/摘出胃底）。

ロピバカイン塩酸塩 4～132μg/mL の投与で自律神経を増強し、それ以上の濃度では弛緩作用を示した（ラット、摘出門脈）。

2.5、7.5mg/mL ロピバカイン塩酸塩各 1mL では皮膚血流量を低下した（ブタ、皮下投与）³⁸⁾。

3) 血液系に及ぼす影響

ロピバカイン塩酸塩 10mg/mL はウサギ血液に対して溶血作用を示した（in vitro）³⁸⁾。

4) 神経及び細胞に及ぼす影響

ラット、ウサギ、イヌの筋肉内、皮下、坐骨神経周辺・神経内、硬膜外及びくも膜下腔にロピバカイン塩酸塩を投与した結果、ロピバカイン塩酸塩の神経及び細胞毒性はブピバカイン塩酸塩より弱かった³⁸⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験でみられた主たる毒性所見は痙攣、不整呼吸、運動性低下等で生存動物では症状の回復性が確認され、性差はみられなかった。

動物種	投与経路、期間	概略の致死量 (mg/kg)	毒性兆候等
NMRI 系 マウス ³⁹⁾	皮下、単回	♂33 ♀69	33mg/kg 以上の用量で間代性痙攣、運動低下、不整呼吸。投与後 3 時間以内に回復。
	静脈内、単回	♂14 ♀9.2	運動性低下、9.2mg/kg 以上の用量で間代性痙攣、不整呼吸。投与後 2 時間以内に回復。
SD 系 ラット ³⁹⁾	皮下、単回	♂58 ♀58	33mg/kg の用量で運動性の軽度低下、不整呼吸。58mg/kg 以上の用量で立毛、振戦、運動失調、間代性痙攣、投与後 24 時間以内に回復。一時的な体重増加抑制。
	静脈内、単回	♂7.9 ♀9.9	7.9mg/kg 以上の用量で間代性痙攣、不整呼吸、意識減退、運動性低下、立毛。投与後 3 時間以内に回復。
イヌ ³⁹⁾	皮下、単回	32	32mg/kg の用量で投与後 10 分より流涎、嘔吐、間代性痙攣・強直性痙攣、呼吸促拍。投与翌日には回復

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	無毒性量 (mg/kg)	毒性兆候等
SD 系 ラット ⁴⁰⁾	皮下、1 ヶ月	9.9	♂1 例 26mg/kg で単発的の間代性痙攣、チアノーゼを示した。
イヌ ⁴⁰⁾	皮下、1 ヶ月	6.6	13.2mg/kg で一過性の振戦、嘔吐、投与部位の硬結。

(3) 生殖発生毒性試験

交配前、妊娠中及び授乳期投与試験 (SD 系ラット、6.3~28mg/kg/日、皮下投与) :

23mg/kg 投与で親動物の死亡及び痙攣、母動物の哺育不良に起因する出生児の死亡率の増加傾向及び着床前死亡率の増加傾向が認められ、親動物及び胎児の無毒性量はそれぞれ 12mg/kg、23mg/kg と考えられた⁴¹⁾。

器官形成期投与試験 (SD 系ラット、5.3~26mg/kg/日及びウサギ、1.3~13mg/kg/日、皮下投与) :

最高用量まで異常はみられず、母動物及び胎児に対する無毒性量はラットで 26mg/kg、ウサギで 13mg/kg と考えられた⁴¹⁾。

周産期及び授乳期投与試験 (SD ラット 5.3~26mg/kg/日、皮下投与) :

母動物の死亡が 26mg/kg 群でみられたが、分娩時の観察、出生児の生死及び発育に対しては 26mg/kg まで異常が認められず、母動物の一般毒性学的無毒性量は 11mg/kg、生殖能及び出生児に対する無毒性量は 26mg/kg と考えられた⁴¹⁾。

(4) その他の特殊毒性

抗原性：

モルモットを用い、2.5mg/kg、5mg/kg を感作用量として皮下投与し、能動的全身性アナフィラキシー反応、受動的皮膚アナフィラキシー反応及び皮膚反応を調べたが、抗原性は認められなかった⁴²⁾。

変異原性：

マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) を用いたマウスリンフォーマ tk 試験 (*in vitro*) では細胞毒性がみられる用量で陽性反応がみられたが、実施したその他の *in vitro* 試験、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、DNA 修復試験及び *in vivo* 試験、マウスを用いた小核試験、ショウジョウバエのスポット試験、宿主経由 DNA 修復試験ではいずれも陰性を示した⁴²⁾。

局所刺激性：

ウサギの大腿外側広筋にロピバカイン塩酸塩を投与した結果、筋肉の出血、変色（白色、褐色等）がみられたが、ブピバカイン塩酸塩より弱く、いずれも回復性の変化であった⁴²⁾。

ラットの坐骨内及び神経周辺にロピバカイン塩酸塩を投与した結果、炎症性変化がみられたが、この刺激性は生食水よりやや強く、ブピバカイン塩酸塩より弱かった⁴²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤： 劇薬、処方箋医薬品
 注意－医師等の処方箋により使用すること。
 有効成分： 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

(3) 調剤時の留意点について

アナペイン注	2mg/mL		7.5mg/mL 10mg/mL
	アンプル	バッグ	アンプル
薬液の漏出や容器に破損が認められたものは使用しないこと。	○	○	○
ロピバカイン塩酸塩水和物は pH6 以上で溶解性が低下する。本剤をアルカリ性溶液と混合することにより、沈殿を生じる可能性があるため、注意すること。	○	○	○
ブリスター包装は高圧蒸気滅菌済みであるため、使用時まで開封しないこと。	○	－	○
本剤の容器（アンプル）の開封方法については、下図の説明を参照すること。	○	－	○
バッグのゴム栓部は使用前にエタノール綿等で清拭することが望ましい。	－	○	－
1 アンプル又は1 バッグを複数の患者に使用しないこと。また、残液は廃棄すること。	○	○	○

【本剤の容器（アンプル）の開封方法】



1.アンプルを振り、首の部分に溜まっている液体を落とす。

2.アンプル本体の肩の部分を持ち、上部をねじって取り外す。このとき本体を強く握らないこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アナペイン注 2 mg/mL : 10 mL×10 管 (アンプル)、100 mL×1 バッグ

アナペイン注 7.5 mg/mL : 10 mL×10 管 (アンプル)、20 mL×10 管 (アンプル)

アナペイン注 10 mg/mL : 10 mL×10 管 (アンプル)、20 mL×10 管 (アンプル)

7. 容器の材質

ポリプロピレン製プラスチックアンプル

ポリプロピレン製プラスチックバッグ (口部シール : PET、ポリプロピレン)

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : なし

同効薬 : リドカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩、レボブピバカイン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1995年9月15日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2001年4月4日

承認番号 : アナペイン注 2 mg/mL 21300AMY00131000

アナペイン注 7.5 mg/mL 21300AMY00132000

アナペイン注 10 mg/mL 21300AMY00133000

11. 薬価基準収載年月日

2001年6月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年6月29日

薬事法第14条第2項第3号イからハ(承認拒否事由)までのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

8年(満了：2001年4月～2009年4月)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アナペイン注 2mg/mL (10mL)	113944003	1214405A1025	640451000
アナペイン注 2mg/mL (100mL)	113945703	1214405A2021	640451001
アナペイン注 7.5mg/mL (10mL)	113946403	1214405A3028	640451002
アナペイン注 7.5mg/mL (20mL)	113947103	1214405A4024	640451003
アナペイン注 10mg/mL (10mL)	113948803	1214405A5020	640451004
アナペイン注 10mg/mL (20mL)	113949503	1214405A6027	640451005

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 足立健彦, 麻醉, 1998, 47 (増刊), S109-S112
- 2) Arlock P., Pharmacol. Toxicol., 1988, 63, 96-104
- 3) Zaric D., Reg. Anesth., 1996, 21-1, 14-25
- 4) Cederholm I., et al., Acta. Anaesthesiol. Scand., 1991, 35, 208-15
- 5) Cederholm I., et al., Reg. Anesth., 1994, 19 (1), 18-33
- 6) Nolte H., et al., Reg. Anesth., 1990, 15, 118-124
- 7) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1205-1228
- 8) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1273-1287
- 9) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1101-1116
- 10) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1175-1189
- 11) 藤森貢ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1155-1174
- 12) 山本健ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1137-1154
- 13) 山本健ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1191-1204
- 14) 富永昌宗ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1253-1272
- 15) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1229-1252
- 16) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1117-1135
- 17) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1059-1081
- 18) Scott D.B., et al., Anesth. Analg., 1989, 69, 563-569
- 19) Knudsen K., Br. J. Anaesth., 1997, 78, 507-514
- 20) Brockway M.S., et al., Br. J. Anaesth., 1991, 66, 31-37
- 21) 大澤正巳ほか, 臨床医薬, 1999, 15 (7), 1083-1100
- 22) Bader A.M., et al., Anesth. Analg., 1989, 68, 724-727
- 23) 社内資料 (硬膜外麻酔作用 [動物試験: イヌ])
- 24) 社内資料 (硬膜外麻酔作用 [動物試験: ヒツジ])
- 25) 社内資料 (伝達麻酔: 坐骨神経 [動物試験: モルモット])
- 26) 社内資料 (伝達麻酔: 腕神経叢神経 [動物試験: モルモット])
- 27) Emanuelsson B-M., et al., Ther. Drug Monit., 1997, 19, 126-131
- 28) Emanuelsson B-M.K., et al., Anesthesiology, 1997, 87, 1309-1317
- 29) Lee A., et al., Anesth. Analg., 1989, 69, 736-738
- 30) Datta S., et al., Anesthesiology, 1995, 82, 1346-1352
- 31) Ekström G., et al., Drug Metab. and Dispos., 1996, 24, 955-961
- 32) Halldin M.M., et al., Drug Metab. and Dispos., 1996, 24, 962-968
- 33) Arlander E : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64, 484-491
- 34) 社内資料 (痙攣誘発作用 [動物試験: ラット])
- 35) Feldman H.S., et al., Anesth. Analg., 1989, 69, 794-801
- 36) Santos A.C., et al., Anesthesiology, 1995, 82, 734-740
- 37) Hurley R.J., et al., Reg. Anesth., 1991, 16, 303-308
- 38) 社内資料 (その他の一般薬理作用)
- 39) 社内資料 (単回投与毒性 [動物試験: マウス、ラット、イヌ])
- 40) 社内資料 (反復投与毒性 [動物試験: ラット、イヌ])
- 41) 社内資料 (生殖・発生毒性 [動物試験: ラット])
- 42) 社内資料 (その他の特殊毒性 [in vitro 試験、動物試験: モルモット、マウス、ショウジョウバエ、ウサギ、ラット])

2. その他の参考文献

「図解局所麻酔法マニュアル」吉矢生人/根岸孝明 監訳
グッドマン・ギルマン 薬理書（上）第9版，1999，437-458

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1995年にスウェーデンで承認されて以来、その後本邦を含め世界52ヶ国で承認されている。(2012年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

販 売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売
サンドファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>