

衛研発第 2107 号
平成 13 年 2 月 6 日

厚生労働省医薬局長 殿

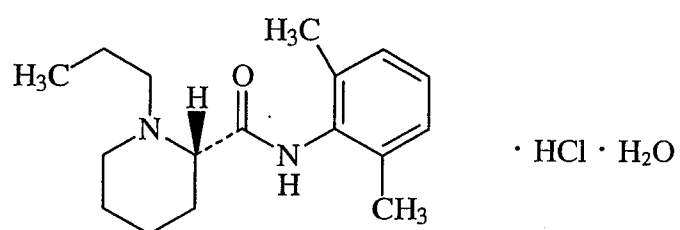
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の
とおり報告する。

記

[販売名] アナペイン注 2mg/mL、同 7.5mg/mL、同 10mg/mL
[一般名] 塩酸ロピバカイン水和物
[申請者名] アストラジャパン株式会社 (現 アストラゼネカ株式会社)
[申請年月日] 平成 11 年 5 月 28 日
[剤型・含量] 1 アンプルまたは 1 バッグ中塩酸ロピバカイン無水物として
2mg/mL 製剤 : 20mg/10mL、40mg/20mL (以上アンプル)、
200mg/100mL、400mg/200mL (以上バッグ)、
7.5mg/mL 製剤 : 75mg/10mL、150mg/20mL(以上アンプル)、
10mg/mL 製剤 : 100mg/10mL、200mg/20mL (以上アンプル)を含有する。
[申請区分] 医療用医薬品(1)
[化学構造] 別紙
[申請担当部] 審査第二部



化学名：(日本名)

(-)-(S)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-プロピルピペリジン-2-カルボキサミド一塩
酸塩一水和物

(英 名)

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

審査結果

平成 13 年 2 月 6 日

[販売名] アナペイン注 2mg/mL、同 7.5mg/mL、同 10mg/mL
[一般名] 塩酸ロピバカイン水和物
[申請者名] アストラジャパン株式会社（現 アストラゼネカ株式会社）
[申請年月日] 平成 11 年 5 月 28 日

[審査結果]

提出された承認申請資料から、本剤の下記効能・効果に対する有効性・安全性が示されたと判断する。なお、硬膜外麻酔、伝達麻酔における本剤の特徴（特に安全性）を明らかにする市販後調査を実施することとしている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] アナペイン注 2mg/mL：術後鎮痛
同 7.5mg/mL：麻酔（硬膜外麻酔、伝達麻酔）
同 10mg/mL：麻酔（硬膜外麻酔）

[用法・用量]

アナペイン注 2mg/mL：手術終了時に、通常、成人に 6mL/h（塩酸ロピバカイン無水物として 12mg/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 4～10mL/h の範囲で適宜増減する。

同 7.5mg/mL：硬膜外麻酔には、通常、成人に 1 回 20mL（塩酸ロピバカイン無水物として 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。

伝達麻酔には、通常、成人に 1 回 40mL（塩酸ロピバカイン無水物として 300mg）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。

同 10mg/mL：通常、成人に 1 回 20mL（塩酸ロピバカイン無水物として 200mg）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。

審査報告(1)

平成 12 年 10 月 10 日

1. 申請品目

- 〔販売名〕 アナペイン注 2mg/mL、同 7.5mg/mL、同 10mg/mL
- 〔一般名〕 塩酸ロピバカイン水和物
- 〔申請者名〕 アストラジャパン株式会社（現 アストラゼネカ株式会社）
- 〔申請年月日〕 平成 11 年 5 月 28 日
- 〔剤型・含量〕 1 アンプルまたは 1 バッグ中塩酸ロピバカイン無水物として
2mg/mL 製剤 : 20mg/10mL、40mg/20mL（以上アンプル）、
200mg/100mL、400mg/200mL（以上バッグ）、
7.5mg/mL 製剤 : 75mg/10mL、150mg/20mL（以上アンプル）、
10mg/mL 製剤 : 100mg/10mL、200mg/20mL（以上アンプル）を含有する。
- 〔申請時効能・効果〕 アナペイン 2mg/mL : 術後鎮痛
同 7.5mg/mL : 麻酔（硬膜外麻酔、伝達麻酔）
同 10mg/mL : 麻酔（硬膜外麻酔）
- 〔申請時用法・用量〕
アナペイン 2mg/mL : 手術終了時に、通常、成人に 6mL/h（塩酸ロピバカイン無水物として 12mg/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 4～10mL/h の範囲で適宜増減する。
同 7.5mg/mL : 硬膜外麻酔には、通常、成人に 1 回 20mL（塩酸ロピバカイン無水物として 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増減するが、1 回量として 20mL を超えないことが望ましい。

伝達麻酔には、通常、成人に 1 回 40mL（塩酸ロピバカイン無水物として 300mg）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増減するが、1 回量として 40mL を超えないこと。
同 10mg/mL : 通常、成人に 1 回 20mL（塩酸ロピバカイン無水物として 200mg）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増減するが、1 回量として 20mL を超えないことが望ましい。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、スウェーデンのアストラ・ペインコントロール社により開発された塩酸ロピバカイン水和物を有効成分とする長時間作用性局所麻酔薬である。従来、ピペコロキシリジド構造を有する麻酔薬（ブピバカイン、メピバカイン）は、ラセミ体が有効成分として用いられてきたが、ロピバカインは S-エナンチオマーのみからなる最初の局所麻酔剤であり、1995 年にスウェーデンで承認されて以来、米国をはじめ 1999 年 4 月現在までに 42 カ国で承認されている。

局所麻酔薬の効果は、投与部位の神経を遮断する局所的なものであるが、その副作用としては、投与部位での神経遮断に起因する血圧低下や徐脈、中毒発現域まで血中濃度が上昇することによる痙攣や不整脈などの中枢毒性、心毒性がある。前者は交感神経遮断作用による生理学的作用であるために予測、対処も可能であるが、後者は血管内への誤注入も含めて予測不能であり、迅速に対応できなければ、生命を脅かす可能性がある副作用であり、このような副作用が局所麻酔薬の最も重要な問題であるとされてきた。

ピペコロキシリジド構造を有する麻酔薬の毒性は、R 体よりも S 体の方が弱く、また、麻酔効果については S 体の方が強いことが報告されている。ロピバカイン（S 体）においてもその R 体より長時間麻酔効果が持続し、安全性に優れていることが示され、ロピバカインはブピバカインに比して、より安定な麻酔が必須とされる手術に対応可能であるとされている。

また、ロピバカインはブピバカインに比べ、脂質親和性が低いため、痛覚神経遮断作用に比して運動神経遮断作用が比較的弱いため、尿閉などの副作用も少ないとされている。

以上のことを踏まえ、本剤により局所麻酔における薬剤選択の幅が広がると判断されたことから、本邦における本剤の開発が着手された。なお、本邦における局所麻酔薬は多回使用を可能にするように、大部分が保存剤を含有し、主にバイアル製剤として使用されているが、安全性の観点からは保存剤の添加は望ましくなく、アンプルに充填した保存剤を含有しない製剤が開発されることとなった。

本邦では、

1990 年、

本剤の開発が決定された。1992 年 4 月、第 I 相臨床試験が開始され、

なお、1995 年に社名変更され、申請社名はアストラジャパン株式会社となり、さらに 2000 年には、ゼネカ株式会社との合併により、現在の申請社名はアストラゼネカ株式会社となっている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬「塩酸ロピバカイン水和物」は白色の結晶性の粉末であり、その構造を元素分析、MS、IR、

NMR 等で決定し、また絶対配置については、立体選択的合成によって得られること及び X 線回折結果より S 体であることを確認している。さらに結晶多形については、粉末 X 線回折等による測定を行い、存在しないとしている。類縁物質については TLC、HPLC 等で分析を行い、9 種類の混在する可能性のある物質をあげ、臨床試験等それぞれの試験に使用したロットについて報告をし、純度試験において個々の類縁物質を %未満、 は %以下、類縁物質の合計は %以下に規格を設定している。また光学異性体も純度試験において %以下に設定している。さらに残留溶媒として を %以下に、 を %以下に設定している。製剤についても浸透圧比、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量試験、エンドトキシン、無菌試験等の規格設定を行っている。

審査センターでは、本薬の溶解度が中性からアルカリ性で低下することについて、臨床使用上安全性に問題はないか照会したところ、回答として、沈殿を生じることがあるため、他の主要国と同様添付文書にその旨記載し注意喚起を行うこととされた。また原薬の含量規格について、実測値より %以上とするよう検討を求めたところ、そのようにする旨回答された。さらに、原薬及び製剤の類縁物質及び光学異性体の規格値設定の根拠として、安全性からの考察をするよう求めたところ、個々の類縁物質の閾値は %未満に設定してあること、 さらに R 体は本薬より皮下投与でわずかに毒性が強い程度であることより、安全性に問題はない旨の説明があった。その他、審査センターからの照会により、製剤の定量法の試験再現性を %以下に改めること、標準品の確認試験に NMR 法を設定すること等が回答された。

ハ. 安定性に関する資料

安定性については、原薬では長期保存試験、苛酷試験、加速試験を行っており、温度、湿度、光に対して安定であるとしている。また、製剤については、3 濃度での申請のうちブラケット法を採用し、最大濃度 (10mg/mL) 及び最低濃度 (2mg/mL) のみで試験を行い、いずれの試験でも安定であるとしている。なお、長期試験は継続中である。

審査センターでは、 としてではなく各類縁物質の量を明らかにするよう求めたところ、成績が資料 に明示され、いずれの類縁物質も「検出せず」とされた。その他の照会に対する回答についても了承した。

ニ. 毒性

急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて皮下あるいは静脈内投与により実施された。概略の致死量はマウス皮下投与で雄 33mg/kg、雌 69mg/kg、マウス静脈内投与で雄 14mg/kg、雌 9.2mg/kg、ラット皮下投与で雄雌共に 58mg/kg、ラット静脈内投与で雄 7.9mg/kg、雌 9.9mg/kg、イヌ皮下投与で 32mg/kg と推察された。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて皮下投与により実施された。ラット 1 ヶ月間投与では 26mg/kg/日 (最高投与量) 投与群に間代性痙攣が認められたため、無毒性量は 9.9mg/kg/日と推察された。イヌ 1 ヶ月間投与では 13.2mg/kg/日 (最高投与量) 投与群に振戦及び嘔吐の頻

度の増加が認められたため、無毒性量は 6.6mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて皮下投与により実施された。ラットにおける妊娠前、妊娠中及び授乳期投与試験では、親動物の一般毒性について 23(28)mg/kg/日（最高投与量）投与群に痙攣の徴候（雄）及び痙攣による死亡（雌）が、生殖能について着床前死亡率の増加傾向が、出生児について周産期死亡率及び累積死亡率（分娩日～交尾後 26 日）の増加傾向が認められたため、無毒性量はそれぞれ 12mg/kg/日と推察された。胎児について 23(28)mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 23mg/kg/日と推察された。ラット器官形成期投与試験では、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児について 26mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量はそれぞれ 26mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験では、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児について 13mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量はそれぞれ 13mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験では、母動物の一般毒性について 26mg/kg/日（最高投与量）投与群に死亡が認められ、母動物の生殖能及び胎児については 26mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 11mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児で 26mg/kg/日と推察された。

抗原性試験は、モルモットを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、大腸菌を用いる DNA 修復試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、げっ歯類を用いる小核試験、大腸菌を用いる宿主経路 DNA 修復試験、ショウジョウバエのスポットテストが実施された。マウスリンフォーマ TK 試験では代謝活性化法において、細胞毒性がみられる用量で陽性反応がみられたが、その他の試験の結果が陰性と推察された等の理由から、本薬が生体内で遺伝毒性を発現する可能性は低いと考えられた。

局所刺激性試験は、ウサギ筋肉内投与試験、イヌ皮下投与試験、ラット坐骨神経周辺及び神経内投与試験、イヌ硬膜外及び脊髄クモ膜下腔単回投与試験、イヌ 1 ヶ月持続硬膜外投与試験が実施され、刺激性に関し、類薬に比して本薬特異的な所見は認められなかった。

本薬の安全性に関する考察として、ヒトでの安全性について、本薬を単回投与する場合は、ヒトの臨床用量のラットで約 2 倍、イヌで約 20 倍の血中濃度まで安全性に問題はないと考えられた。また、ブピバカインとの比較について、単回投与毒性、反復投与毒性における一般状態への影響及び局所刺激性のいずれも本薬はブピバカインより弱いと考えられた。

代謝物の毒性は本薬よりも弱く、光学異性体の毒性については、R（+）体及びラセミ体の毒性は静脈内投与では本薬と同等であったが、皮下投与では本薬に比して R（+）体が強いと考えられた。

審査センターでは、申請者に対し、細菌を用いる復帰突然変異試験の結果は陰性とされているが、陰性対照の値が高く、再現性を保証できないため再試験の実施を求めた。

申請者は、審査センターの指示に従い再試験を実施し、同試験が陰性と推察されることが確認された。

ホ. 薬理作用

(1) 効力を裏付ける試験

本薬は、モルモット(2.5~10 mg/mL、0.1mL)、イヌ(5及び7.5 mg/mL、3.0mL)及びヒツジ(5及び7.5 mg/mL、5.0mL)への硬膜外投与により、濃度依存的な痛覚及び運動神経遮断作用を示した。イヌ及びヒツジにおける本薬の痛覚神経遮断作用の持続時間(7.5mg/mL:イヌ、110分、ヒツジ、150分)はブピバカインと同等であり、運動神経遮断作用の持続時間(7.5mg/mL:イヌ、130分、ヒツジ、210分)はブピバカインとほぼ同程度であった。

モルモット坐骨神経における本薬(0.2mL)の伝達麻酔作用の持続時間は2.5~7.5 mg/mLで濃度依存性を示し(痛覚神経遮断:58~134分、運動神経遮断:83~152分)、ブピバカインと同程度で、リドカインより長かった。モルモット腕神経叢における本薬の伝達麻酔作用の持続時間(5 mg/mL、痛覚神経遮断:60.9分、運動神経遮断:84.3分)はブピバカインと同程度で、リドカインより長かった。

モルモットにおいて、本薬(1.25~7.5 mg/mL、0.25mL)の皮下投与では濃度依存的な浸潤麻酔作用を示し、その作用持続時間(麻酔作用の発現から、最大反応より50%回復するまでの時間)は2.5~7.5 mg/mLでブピバカインより2~3倍長かった。

マウスの脊髄クモ膜下腔内投与において、本薬(2.5~10 mg/mL)は濃度依存的な脊椎麻酔作用を示し、その持続時間(1.8~13.4分)は同濃度のブピバカインより短かった。

表面麻酔作用について、ウサギの結膜嚢に薬物(0.25mL)で0.5分処理後、角膜刺激により引き起こされる瞬目反応を指標として検討したところ、本薬(5~10 mg/mL)は濃度依存的な表面麻酔作用を示した。本薬の表面麻酔作用の持続時間(11.5~25.4分)はブピバカインとほぼ同程度であった。

以上から、本薬は、濃度依存的な硬膜外麻酔作用、伝達麻酔作用、浸潤麻酔作用、脊椎麻酔作用及び表面麻酔作用を示した。硬膜外麻酔作用では、本薬の痛覚神経遮断作用の持続時間はブピバカインと同程度であり、運動神経遮断作用の持続時間はブピバカインと同程度か又は短かく、伝達麻酔作用及び表面麻酔作用の持続時間はブピバカインと同程度であり、浸潤麻酔作用ではブピバカインに比べて長く、脊椎麻酔作用では短かいことが示された。

(2) 作用機序

ウサギ由来の迷走神経摘出標本において、本薬(最終濃度として0.1、0.15、0.20 mM)はC線維の活動電位に対してブピバカインと同程度の抑制作用を示したが、A線維の活動電位に対する抑制作用はブピバカインに比べて弱かった。本薬は既存の局所麻酔薬同様、神経細胞膜のナトリウムチャンネルを阻害し、神経活動電位の伝導を遮断し、麻酔作用を発揮すると考察された。本薬は、脂質親和性の比較的低い、S(-)-エナンチオマーの比較的長時間作用性局所麻酔薬と考えられる。一方、ブピバカインは、脂質親和性の比較的高い、ラセミ体の長時間作用性局所麻酔薬である。また、ブピバカインは本薬に比べて脂質親和性が高いため運動神経の厚い髄鞘・神経膜を透過しやすく、持続的で強い運動神経遮断作用を示すものと考えられる。これらの作用の違いにより、本薬の運動神経に対する遮断作用はブピバカインに比べて弱く、髄鞘がないか又は薄い痛覚神経

に対する遮断作用はブピバカインと同程度と説明された。

(3) 一般薬理作用

誤注入による急激な血中濃度の上昇により懸念される痙攣誘発作用及び不整脈作用が検討された。本薬のラットにおける痙攣誘発用量は $12 \mu\text{mol/kg}$ であり、ブピバカイン ($10 \mu\text{mol/kg}$) と同程度であったが、本薬の痙攣持続時間 (25 秒) はブピバカイン (52 秒) より短かった。本薬投与により、抗痙攣剤投与によっても回避できない死亡例はみられていない。痙攣誘発用量 (本薬: 4.88 mg/kg 、ブピバカイン: 4.31 mg/kg) の 2 倍量をイヌ静脈内に投与したとき、本薬の心室性不整脈発生率 (33%) 及び死亡率 (17%) はブピバカイン (心室性不整脈発生率、死亡率共に 83%) より低かった。非妊娠・妊娠ヒツジにおける本薬の痙攣誘発、血圧低下及び循環虚脱発現用量はブピバカインに比較して高かった (用量比で 1.3~1.5)。本薬をブタ冠静脈内投与すると、用量依存的に不整脈 (心電図 QRS-幅延長) を誘発した。2 mg のブピバカインと同等の影響を与える本薬の投与量は 4.5 mg であり、本薬の心刺激伝導系に及ぼす影響はブピバカインより弱いとされた。ブピバカインが本薬に比べて持続的で、比較的強い痙攣誘発作用を示したことについて、脂質親和性から説明された。また、本薬は、脂質親和性が比較的低く、心筋ナトリウムチャネル遮断作用がブピバカインより弱い S(-)-エナンチオマーであるため (Arlock P., Pharm. and Tox., 1988, 63, 96)、不整脈誘発作用が弱く、一方、ブピバカインは、脂質親和性が高く、心筋ナトリウムチャネルへの作用が強く持続的であるため、高用量の静脈内投与時に不整脈を誘発しやすいと考察している。

また、硬膜外投与の臨床試験において、血圧低下及び術後の体温上昇が認められていることから、イヌへの硬膜外投与試験において検討された。本薬 (10 mg/mL) は投与前値に比べて血圧を 31% 低下させ、ブピバカイン (7.5 mg/mL) は 25% 低下させた。本薬の血圧低下作用の回復はブピバカインに比較して早く、約 4 時間後にほぼ正常値に回復した。一方、本薬 (10 mg/mL) の体温低下への影響は少なかった。

その他、本薬は、摘出回腸の収縮反応を $4\sim7 \mu\text{g/mL}$ の濃度で抑制し、摘出門脈を $4\sim132 \mu\text{g/mL}$ の濃度で収縮させた。また *in vivo* 試験では、本薬による顕著な影響は認められていない。

(4) 光学異性体及び代謝物の薬理作用

光学異性体について、モルモット伝達麻酔作用について、本薬の作用持続時間は R(+)-体よりも長かった。また、モルモット浸潤麻酔作用において、本薬の作用持続時間は R(+)-体及び R, S(±)-体よりも長かった。

代謝物について、伝達麻酔作用について、3 位水酸化物 (20 mg/mL) のモルモットにおける麻酔作用の持続時間は、本薬 (20 mg/mL) の約 65% であった。4 位水酸化物 (20 mg/mL) の麻酔作用は弱く、S(-)-脱プロピルロピバカイン (22 mg/mL) は麻酔作用を示さなかった。浸潤麻酔作用について、モルモットにおいて、3 位水酸化物、4 位水酸化物、2 位水酸化メチルロピバカイン、3 位水酸化脱プロピルロピバカイン及び S(-)-脱プロピルロピバカインは本薬の麻酔発現頻度の 50% 以下であり、その作用持続時間は本薬よりも短かった。

審査センターでは、以下の点について説明を求めた。

本薬の特徴（脂質親和性、エナンチオマー）と局所麻酔作用に関し、①運動及び痛覚神経遮断作用に対する脂質親和性の影響を比較、②申請効能の硬膜外麻酔作用では、光学異性体の検討が実施されていない点について考察し、脂溶性が低いこととS体のみであることによる本薬の薬理学的特徴をブピバカインと比較し、臨床試験成績及び臨床での適応との関係について説明を求めたところ、申請者より以下の回答が得られた。

①について、作用持続時間に関して、脂質親和性の違いが顕著なリドカインとジブカインとの比較では、リドカインの作用持続時間は本薬及びブピバカインより短く、また脊椎麻酔において、ジブカインの作用持続時間は、本薬及びブピバカインよりも長かった。脂質親和性の違いが顕著な場合、作用持続時間の違いは、局所麻酔薬の脂質親和性の違いによる可能性が示唆された。本薬とブピバカインとの脂質親和性の違いは顕著ではなく、作用持続時間は諸条件で異なっていた。本薬はブピバカインに比べてより広い濃度範囲で血管収縮作用を示し、皮下投与時に局所血流量を減少させることから、浸潤麻酔については、比較的広い濃度範囲で血管収縮作用を示す本薬の作用持続時間が、脂質親和性の違いにも関わらず、ブピバカインより長くなったと説明された。②光学異性体間で脂質親和性（分配係数）に差がないと考えられることから、光学異性体でみられた作用持続時間の差は、脂質親和性の差に基づくものではないとされた。硬膜外麻酔作用については、硬膜外腔近傍も血管が走行しているが、伝達及び浸潤麻酔の投与部位程ではないことから、本薬の光学異性体における硬膜外麻酔作用の持続時間の違いは伝達及び浸潤麻酔ほどではないと説明された。

以上、本薬はブピバカインに比べて脂質親和性が低く、S体のみの局所麻酔薬であるが、5～7.5 mg/mL の高濃度を用いる硬膜外及び伝達麻酔では、動物試験と臨床試験ともに、本薬とブピバカインの痛覚及び運動神経遮断作用に顕著な違いは認められなかった。これは、高濃度領域では神経遮断作用の用量反応曲線がほぼ飽和域に達しているため運動神経と痛覚神経の分離遮断が検出しにくいためと考えられた。一方、2 mg/mL の低濃度を用いる持続硬膜外投与試験においては、本薬はブピバカインに比べて脂質親和性が低いため、痛覚神経遮断作用に比べて運動神経遮断作用が弱いと説明された。

審査センターはこれらの回答を了承した。

本剤の作用機序としてナトリウムチャネルの阻害作用が述べられているが、ナトリウムチャネルはRanvier's nodeに局在している事実と作用の持続時間についての説明を求めた。

局所麻酔薬はRanvier's node付近の神経鞘や神経細胞膜を介して細胞内に流入した後、神経細胞膜の内側からナトリウムチャネルに作用するが、脂質親和性の高い局所麻酔薬は有髄神経では神経鞘や神経細胞膜ばかりでなく髄鞘にも結合しやすいことが考えられる。従って、局所麻酔薬の作用発現時間では無髄及び有髄神経における作用について脂質親和性の違いが顕著な影響を及ぼすとは思われないが、作用の持続時間については、有髄神経では脂質親和性の高い局所麻酔薬ほど神経鞘や髄鞘に結合しやすいため、滞留時間が長く、麻酔作用が持続的であり、脂質親和性の低い局所麻酔薬では長時間残らず、作用時間が短くなる可能性があるとして説明された。

審査センターでは、以上の回答内容を了承した。

へ． 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、標識体 (^{14}C 標識体、 ^3H 標識体、 $^2\text{H}_3$ 標識体) が用いられ、標識体の放射化学的純度は95%以上 (^{14}C 標識体、 ^3H 標識体) 及び99.8% ($^2\text{H}_3$ 標識体) であった。

(1) 動物における成績

^{14}C -ロピバカイン3.3mg/kgをラット及びイヌに静脈内投与したとき、ロピバカイン及び放射能の血漿中消失半減期は、それぞれ0.6時間及び14時間 (ラット)、0.7時間及び14.5時間 (イヌ) であった。イヌにロピバカイン3.0mg/kgを静脈内投与時の血液中薬物動態を他の局所麻酔薬 (ブピバカイン3.4mg/kg、リドカイン11.0mg/kg、エチドカイン4.6mg/kg、メピバカイン13.0mg/kg) と比較したとき、 β 相の消失半減期 (25.9分) は他の局所麻酔薬 (ブピバカイン39.1分、リドカイン45.8分、エチドカイン60.3分、メピバカイン45.2分) に比し短かった。ロピバカインをヒツジに1.9mg/kg、アカゲザルに1mg/kgで静脈内投与したとき、血清中消失半減期は1.5及び2.1時間であった。ロピバカインを硬膜外投与したとき、イヌにおける血液中消失半減期は約3時間、 C_{max} は投与量 (7.5~30mg) に比例し、ヒツジにおける血清中消失半減期及びバイオアベイラビリティ (25mg及び37.5mg投与時) は約4時間及び約90%、アカゲザルにおけるバイオアベイラビリティ (10mg投与時) は約95%であったとされた。 ^{14}C -ロピバカインをラット (3.3mg/kg、26.3mg/kg) 及びイヌ (3.3mg/kg) に皮下投与した時、血漿中未変化体の消失半減期は約1時間及び約6時間であり、吸収はほぼ完全であるとされた。ラットに1日1回1カ月反復皮下投与 (3.3、9.9、26.3mg/kg)、イヌに1日1回3週間反復皮下投与 (3.3、6.6、13.2mg/kg) 及び28日間硬膜外持続投与した際の血漿中未変化体濃度に顕著な差は認められず、蓄積性は認められなかった。

ラットに ^{14}C -ロピバカイン3.3mg/kgの静脈内投与10分後の組織中放射能濃度は、腎臓、肺、肝臓、脾臓及び小腸では血漿中濃度の6~11倍、脳、胃及び心臓では3~4倍を示し、消失半減期は、脳で最も短く (2.9時間)、肝臓で最も長く (37.4時間)、他の組織では約10~20時間であった。投与10分後の組織中未変化体濃度は、腎臓、肺、脳、心臓、脾臓では血漿中濃度の5~15倍であり、腎臓 (76分) 以外の組織からの消失半減期は血漿 (44分) と同程度とされた。有色ラットに ^{14}C -ロピバカイン3.3mg/kgを静脈内投与し全身オートラジオグラフィを実施したとき、放射能は眼球色素層に高濃度に分布し、また、妊娠ラットでは胎児の眼球色素層、眼レンズ、肝臓及び脳に母獣血液中濃度の0.6~1.6倍の放射能が検出された。イヌに ^{14}C -ロピバカイン3.3mg/kgを皮下投与24時間後の眼球には血液中濃度の約4倍の放射能が検出され、約7日の半減期で消失した。妊娠ラットへのロピバカイン反復皮下投与 (5.3、10.5、26.6mg/kg、10日間)、妊娠ウサギへの ^{14}C -ロピバカイン皮下投与 (10.5mg/kg)、妊娠ヒツジへのロピバカイン静脈内投与 (3.3mg/kg) 時に未変化体の胎盤通過性が認められたとされた。

ロピバカインのラット、妊娠ラット、イヌ及び妊娠ヒツジにおける*in vivo*蛋白結合率は、それぞれ約60% (血漿中濃度0.2~2.5 $\mu\text{g/mL}$)、約50% (同0.2~2.5 $\mu\text{g/mL}$)、約90% (同0.7~4.8 $\mu\text{g/mL}$) 及び約60% (血清中濃度1.8~9.1 $\mu\text{g/mL}$) であった。血液/血漿中濃度比 (0.1~47.6 $\mu\text{g/mL}$) は、ラットでは0.97~1.07であり、イヌでは0.63~1.1と濃度に依存した。

ロピバカインは主にフェニル骨格の3位に水酸化を受け、直接又は抱合化された後に尿及び胆汁中に排泄され、ラット及びイヌでは、S (-) 体からR (+) 体への異性化は認められないとされた。ラット及びイヌの尿中主代謝物は3位水酸化体であった他、フェニル骨格の4位水酸化体及びN-脱プロピル化体とその水酸化体等が認められ、水酸化体は主としてグルクロン酸抱合を受けるとされ、未変化体排泄量は投与量の3%以下であった。ラットでの胆汁中主代謝物は3位水酸化体及び