

本剤 7.5mg/mL 20mL とブピバカイン 5mg/mL 20mL の二重盲検比較試験 において、申請者は副作用の発現率に両群間に有意差はないと主張しているが、SpO₂ 低下がブピバカイン 1 例のみに対し、本剤群では 4 例あること、また血圧低下がブピバカイン 11 例に対し本剤では 17 例あることから、本剤 7.5mg/mL 製剤はブピバカイン 5mg/mL 製剤に比し、より深い注意喚起が必要でないか尋ねた。また有効性は示されているが、安全性を加味した有用性は評価されていないのではないかを尋ねた。申請者からは、ロピバカイン群の麻酔域の広がり、ブピバカイン群よりも早く、広範囲に広がったことが、本薬群で SpO₂ 低下や血圧低下が多く見られたことの原因と考えられることから、この情報を添付文書に反映させるとの回答がなされ、これを了承した。また、安全性を加味した有用性については、手術実施可能な用量で試験が行われており、有効性が最大に得られる用量で実施されていることから、安全性の評価が本薬の有用性そのものを示すことになると考え、本試験においてこれを検討することはしなかったとの回答がなされた。審査センターでは、運動神経遮断の程度によっては手術施行にあたって困難が伴う場合があるとされていること、運動神経遮断作用（Bromage Scale 2 に到達する頻度）で対照薬であるブピバカインに対し優っているものの、ブピバカイン 5mg/mL 20mL の運動神経遮断作用そのものは不十分であるとされていることを考慮すると、有効性が最大に得られる用量で実施した試験との認識は不適切であり、安全性の評価が有用性の評価と一致するとの申請者の主張は必ずしも適切とは言えないと考える。しかしながら、複数の要因を加味した評価が困難であること、本試験の主要評価項目は痛覚神経遮断におけるブピバカインに対する同等性（非劣性）検証とともに本薬の臨床薬理学的特性の把握とされていることから、この回答を了承した。

3)用法・用量設定に関する根拠について

審査センターは、硬膜外麻酔において、満足度の評価からロピバカイン、ブピバカインともに少なくとも 15mL が必要と考えられたと判断した根拠について尋ねた。申請者は海外での固定用量試験 で、ロピバカイン 5mg/mL 製剤、7.5mg/mL 製剤、10mg/mL 製剤で 15mL、20mL 固定試験で痛覚神経遮断の満足度、筋弛緩の満足度とも 77.3%～96.3%であり、いずれも重篤な有害事象は認められず、手術可能な用量範囲は 5mg/mL 15mL～10mg/mL 20mL と考えられたと述べた。

さらに本邦での用量検討試験において統計的な解析結果に基づかず結論として「7.5mg/mL、15mL 以上」としたことの根拠を求めた。申請者は 5mg/mL 製剤で無効と判定された症例が 3 例あり、一方 7.5mg/mL 製剤では 1 例であったこと、また運動神経遮断作用で Bromage Scale 3 に達したのは 5mg/mL 製剤で 10%であるのに対し、7.5mg/mL 製剤では 76.9%であったこと、これらのことから 5mg/mL 製剤での硬膜外麻酔手術に向かないこと、麻酔法を変更することは手術を途中中断することになるため、できるだけ避けるべきと考えたと述べた。

さらに審査センターでは運動神経遮断作用の臨床的意義について説明を求めた。申請者は、運動神経遮断が十分に得られないと、開腹手術の場合は腹壁筋層の切開に困難を感じる、手術視野の確保が困難になること、また下肢手術の場合でも手術中に患者が下肢を動かして手術操作に支障をきたすことを避けるため、手術中を通じてより高度な下肢の運動神経遮断の状態で行うことが望ましいと述べた。さらに外国の試験のメタアナリシスで得られた運動神経遮断の発現頻度を、ロピバカイン 5mg/mL、7.5mg/mL、及びブピバカイン 5mg/mL について示し、ロピ

バカイン 5mg/mL、プリバカイン 5mg/mL では Bromage Scale 1 から Bromage Scale 2 及び 3 に至る頻度が急に低くなるが、ロピバカイン 7.5mg/mL では Bromage Scale 2 及び 3 に至る頻度の減少は緩徐であることを示した。審査センターはこれらの回答を了解した。

10mg/mL 製剤の一般臨床試験 から、「より強い運動神経遮断作用を必要とする手術に有用であると考えられた」と申請者は述べていることについて、その根拠が不明であると審査センターは指摘した。申請者は 10mg/mL 製剤での用量検討試験を実施する際に侵襲の大きい被験者群を特定することを考えたが、手術侵襲を測る基準はなく、臨床試験の対象として 10mg/mL 製剤に適した手術を限定することは非常に困難であったこと、また海外においても 10mg/mL 製剤に適するという対象手術を層別して実施した試験はなかったと述べた。これらに加え、臨床薬理学的特性値は手術侵襲の大きさに影響を受けないものであり、この特性値が十分大きいことがより侵襲の大きな被験者群においても本剤の有効性を示唆するものであるとの考えから、7.5mg/mL 20mL で十分に手術が出来ることが認められている被験者群（下肢整形、泌尿器、婦人科手術）に対して 10mg/mL 製剤での用量検討試験 を実施した。その結果、10mg/mL 20mL 投与で十分な著効率（本剤単独で手術が可能であった症例の割合）と 7.5mg/mL 20mL 投与より強い麻酔効果を示唆する臨床薬理学的特性が得られたと述べた。また 10mg/mL 製剤の一般臨床試験 で Bromage Scale 3 までの効果が得られるということは完全な運動神経遮断作用が得られることを意味しており、特に強い運動神経遮断作用を必要とする手術に適すると述べた。審査センターでは 10mg/mL 製剤の一般臨床試験 は検証的な試験ではないと考えるが、7.5mg/mL 以下の濃度の製剤で得られる完全な運動神経遮断作用持続時間は 10mg/mL 製剤より劣ることがわかっている時点では、長時間の筋弛緩を要する手術に対し、両者の比較試験を行うことは困難であることは理解できると判断する。

(4)伝達麻酔

伝達麻酔における用量設定根拠について尋ねた。申請者は本邦での伝達麻酔の用量検討試験の実施を計画していた頃は、伝達麻酔に対する本剤の効果と濃度に関する情報は、申請者が既に実施していた 2.5mg/mL と 5mg/mL 製剤に関する成績のみで、7.5mg/mL 製剤の情報はなかったが、この成績からは 5mg/mL 製剤でも必ずしも十分な効果が得られない可能性があったことから 7.5mg/mL の有用性についての検討が本邦の試験に組み込まれることとなったこと、その結果、5mg/mL 40mL 群に比し 7.5mg/mL 群は著効率が高く、痛覚遮断の作用発現時間が早く、さらに概括安全度では 7.5mg/mL 群において「安全性に問題がある」と判定された症例がなかったこと、この 3 点をもって伝達麻酔（腕神経ブロック）には 5mg/mL 群よりも 7.5mg/mL 群の方がより適していると判断したと述べた。

しかしながら本邦での用量検討試験 での有用度評価で「極めて有用」は 5mg/mL 40mL 群で 70%に対し 7.5mg/mL 40mL 群で 66.7%であること、「安全である」は 5mg/mL 40mL 群で 91.7%に対し 7.5mg/mL 40mL 群で 60%と劣ること、さらに昏迷、全身しびれ、めまい、耳鳴等の中枢神経系の自他覚症状は 7.5mg/mL 群にのみ生じていること、すなわち伝達麻酔の手技にはいくらか注意を払っても血管内に局所麻酔薬がある程度移行し、7.5mg/mL 製剤は 5mg/mL 製剤に比して必然的に中枢神経系の有害事象を多く生じているものと考えられること、有効性についても最近の文献から本剤 7.5mg/mL 製剤は 5mg/mL に対し利益をもたらすものでないという報告があるこ

と (Reg Anesth Pain Med 24:514-8, 1999、Anesth Analg 87:1316-9, 1998)、7.5mg/ml 製剤は使用経験が少なく、米国 PDR2000 年版においても伝達麻酔は 5mg/mL が推奨されていることから今回の伝達麻酔の申請が 5mg/mL がなく、7.5mg/mL だけとすることについては妥当であるか、あらためて尋ねた。申請者は、上記の 2 論文においてはいずれも中枢神経系・心循環器系での有害事象は、5mg/mL 製剤、7.5mg/mL 製剤とも認められておらず、実際に安全性において 7.5mg/mL 製剤が劣っていたものでないこと、また 2 論文とも腕神経叢の同定に神経刺激装置を使用しており、試験薬剤はよりの確に目的とする神経周囲に投与されているので、5mg/mL 製剤と 7.5mg/mL 製剤の結果で差がでなかったと考えられると考察した。しかし神経刺激装置の使用は麻酔科医にとって薬剤投与までに煩雑な操作が必要なため、実地臨床の間では一般的でなく、通常伝達麻酔は盲目的に神経周囲に局所麻酔薬を投与する方法なので、十分な効果を得るためには 7.5mg/mL 製剤を選択すべきと申請者は述べた。また米国では 7.5mg/mL 製剤について 1999 年 9 月に FDA より Approvable Letter を受理し、米国アストラゼネカ社は 2000 年 5 月に添付文書 (案) を FDA に提出し、その記載内容についての検討結果を待っている状態であると述べた。伝達麻酔の適応を 7.5mg/mL 製剤に与えることにつき、審査センターは専門協議の議論を踏まえて判断したいと考える。

(5)術後鎮痛について

1)有効性、用法・用量設定の設定に関する根拠について

本邦ではじめての適応となる術後鎮痛における本剤の特徴について説明を求めた。申請者は本剤 2mg/mL は運動神経遮断作用と痛覚神経遮断作用の分離に優れ、すなわち術後鎮痛には術後の早期離床の促進及び運動機能低下に対する患者の不安感の除去、患者の QOL 向上のため、鎮痛効果は十分にあるが弱い運動神経遮断作用が望まれると述べた。また審査センターは術後鎮痛における濃度の 2mg/mL が妥当であるか尋ねた。申請者は海外での臨床薬理試験の結果、痛覚神経遮断域の広がり運動神経遮断の程度において濃度に依存した結果が得られていること、また海外で実施された本剤 1~3mg/mL の持続硬膜外投与による濃度検討試験の結果では、1mg/mL 投与群での痛覚神経遮断の広がりが不十分であり、3mg/mL 投与群では投与 21 時間においても運動神経遮断作用の消失が認められなかったことから、術後鎮痛に適した痛覚神経遮断作用を維持しながら運動神経遮断作用が最小となる濃度は 2mg/mL であると述べた。

審査センターはこれらの回答を了承した。

2)安全性について

術後鎮痛の安全性について、用量検討試験において安全性に問題があるとされた症例が多いこと、ことに安全度解析対象が 44 例しかいない中で、急激な血圧低下 3 例と昏迷 1 例の「安全でない」と判定された症例が計 4 例あること、術後鎮痛の投与される時間は医師、看護婦がなくなる深夜中も継続されることから、術後鎮痛に本剤を用いることのベネフィットがリスクを上回るか見解を求めた。これに対し申請者は本試験は本邦で確立されていない術後鎮痛の最初の試験であったこと、方法として手術終了後覚醒前に、無痛域を確保する目的で本剤 5mg/mL 10mL をボーラスで硬膜外に投与した後、本剤 2mg/mL を 4~10mL/h で持続投与したが、

審査センターはこれらの回答を了承した。

肝障害患者における投与時の注意点について尋ねた。本剤の血漿中の主な結合蛋白質は α_1 酸性糖蛋白質であり、硬膜外投与、腕神経叢内投与後の血漿クリアランスは肝薬物代謝酵素活性と血漿蛋白結合率に依存すること、また中枢神経系の症状は血漿中の非結合形薬物濃度と関連すると述べた。肝硬変患者では血漿中 α_1 酸性糖蛋白質濃度が低下し、非結合形分率が増加するため注意が必要であると述べた。審査センターは、実際に肝障害患者へ投与された場合において、副作用が増加していないか尋ねた。申請者は、肝疾患、腎疾患患者を対象とした本剤の臨床試験は本邦だけでなく海外でも実施されておらず、本邦で実施された第Ⅰ相試験を除く臨床試験に組み込まれた肝または腎障害（肝硬変、肝機能障害、アルコール性肝障害、脂肪肝、慢性肝炎、肝酵素異常、腎機能障害、膀胱頭部硬化症、腎結石、水腎症）を有していた患者を抽出し、それらの症例における有害事象の発現の有無について示した。なお、全試験ともプロトコールの規定により「高度な肝、腎機能障害を有する患者」は組み込み除外されており、軽度の肝、腎障害を有する患者だけが含まれていた。その結果、肝・腎障害により本剤の体内からの排泄が遅延し、結果的に過

量投与となって副作用を生じた症例は認められず、また肝・腎障害の悪化あるいは肝・腎障害の悪化が原因と考えられる症状の発現も認められず、したがって、手術施行及び麻酔を行う上で問題とならない肝、腎障害を持つ患者に本剤を投与した場合には、安全性の観点から特に問題ないと考えると回答した。

腎障害患者への使用にあたっては、本剤は肝臓で代謝を受け消失するため、腎疾患で腎血流量やクレアチニンクリアランスが低下しても本剤のクリアランスは大きな影響を受けないと考えると申請者は述べた。

高齢者での血漿中動態に関して、Cmax や AUC が増大していることについて考察を求め、また高齢者の使用の安全性について尋ねた。本剤の硬膜外腔から体循環への吸収は二相性を示し、薬物の一部が硬膜外脂肪組織やその周辺組織に分布した後、徐々に体循環へ移行すると考えられていること、しかし硬膜外脂肪組織量に対する年齢の影響、及び硬膜外腔における局所血流は知られていないこと、また本剤の血漿中結合蛋白は α_1 酸性糖蛋白質であり、 α_1 酸性糖蛋白質は高齢者では若年成人に比し約2倍に上昇するとの報告(薬物動態学—基礎と応用—、高田寛治、薬業時報社、1995、pp.321-8)があり、このためにCmax 及びAUC が上昇した可能性は否定できないこと、一般に加齢にともなって本薬の代謝酵素 CYP1A2、CYP3A4 を含む肝薬物代謝酵素活性が低下する(臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—改訂第2版、加藤隆一、南江堂 1998、pp.161-7)ため、これによるCmax 及びAUC の上昇がもっとも考えられると回答した。また日本人高齢手術患者のCmax (平均 $1.4 \mu\text{g/mL}$)は動脈血濃度を基にした中枢神経系症状発現濃度(約 $4 \mu\text{g/mL}$)に比して低く、直ちに副作用の危険性の増大につながるものではないが、高齢者では血漿クリアランスが低下し、麻酔範囲が広がりやすく、麻酔に対する忍容性が低下していることを添付文書(案)の使用上の注意に記載したと回答した。

審査センターはこれらの回答について了承した。

(7)用法・用量について

本邦の臨床試験において投与された用量の上限が 7.5mg/mL 、 10mg/mL 製剤とも硬膜外麻酔においては 20mL 、伝達麻酔においては 40mL であり、本剤の安全性・有効性のバランスを考えるとそれを超えた量の投与は推奨されるべきではないとの判断から、用量の上限を明確にする必要がないか尋ねたところ、次のとおり用法・用量の変更を行う旨が回答された。

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。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

適合性書面調査において特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

提出された資料において、本剤の局所麻酔薬としての有効性・安全性は示されているものと判断する。

有効性に関しては、実施された試験が本適応領域における制約（盲検化・無作為化試験が困難であること等）を受けていることは事実であるが、国内用量検討試験、比較試験、一般臨床試験等において十分に高い成績が得られたと考える。また、安全性に関しては、本剤は類薬ブピバカイン等と同様の副作用（重篤なものを含む）プロファイルを示したが、本剤でのみ特に問題とされる副作用等は現時点ではみられていないと判断する。

なお、伝達麻酔に対する用量、製剤が適切かどうかについては、専門協議においてさらに検討する必要がある。また、本剤が類薬ブピバカインに比して安全性に優れるとの申請者の主張（心臓、中枢神経系等）については、本邦の臨床試験において十分に検証されたとは言い難く、市販後調査等における確認が必要と判断する。

以上、専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には、用法・用量を次のとおりとし、本剤を承認して差し支えないものとする。

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

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（２）

平成 13 年 2 月 6 日

専門協議以降、主として次の点について検討を行った。

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

専門協議の結果、①不純物として の限度値を %と設定した理由について、原薬の旋光度の規格幅が 20° であるが光学異性体が混入しても識別できるのか、②製剤規格の pH の下限が酸性に傾いていることの安全性について、③同じく定量値の下限を %とした妥当性について、室内再現条件下における精度を求めること等を照会した。

申請者より、① %の限度でも安全性に問題はないこと、旋光度については微量の光学異性体が混入しても HPLC において管理できること、②製剤の pH は 本剤については浸透圧比の規格を設定しており注射時に影響を及ぼさないと考えられること、③定量値については統計的処理により妥当な値であること等の回答が得られたため、審査センターは回答を了承した。さらに、室内再現精度については計算方法について間違いがあるので計算し直し、自由度に関するコメントについて記載を訂正するよう照会した。その結果、妥当な回答が得られたと判断した。

なお、今後はガイドラインに従って室内再現精度の自由度を確保するような実験計画を立てるよう申請者に求めた。

ヘ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

ロピバカインの血中濃度半減期に関して、提出された資料において同一投与法（硬膜外持続投与、腕神経叢内投与）で認められた日本人と欧米人での差及び投与経路の違い（静脈内投与、硬膜外投与）により認められた差について、さらに、硬膜外投与においてブピバカインとロピバカインの吸収半減期で認められた差は脂溶性の違いによると説明がなされているが、この吸収半減期と脂溶性の関係について説明することを求めた。

申請者より、提出資料に加えて、いくつかの薬物動態試験成績（文献報告）が提示された^{1)~5)}。硬膜外投与時のロピバカインの消失半減期は約 5 時間と算出され被験者間で大きなバラツキが認められること^{1)~4)}、米国で実施した 7.5mg/mL 製剤の腕神経叢ブロックへの適応追加申請時に実施した薬物動態試験の成績⁵⁾も踏まえると、日本人と欧米人手術患者における薬物動態には顕著な差は認められず、提出資料で認められた差は、ロピバカインの薬物動態における大きな個体間変動あるいは半減期の算出方法の違い（採血時点等）が影響したと考えると説明された。ロピバカインの半減期と投与経路の関係について、硬膜外腔から体循環血への吸収には速やかな吸収相と緩やかな吸収相が存在し（それぞれの吸収半減期は約 14 分、約 4.2 時間）、体循環血中への吸収が投与後約 12 時間まで持続すること⁶⁾、硬膜外投与と静脈内投与でみられた半減期の差は他の局所麻酔薬でも報告されており、硬膜外腔へ投与された薬物の一部が硬膜外脂肪組織や投与部位周辺の組織に分布した後に体循環血へ緩徐に移行するためと考えられていること^{7), 8)}が述べられ

た。また、文献報告に基づき、各種局所麻酔薬における吸収半減期、分配係数及び硬膜外脂肪組織への取り込みに関する成績が提示され^{6), 9) ~11)}、ブピバカインはロピバカインより脂溶性が高いことから、硬膜外脂肪組織への取り込みの影響が大きく、吸収半減期が長くなったものと考えたとの回答が提出された。

これら回答中で引用された欧米人患者を対象とした硬膜外及び腕神経叢内投与による試験成績^{1), 5)}が参考資料として追加提出された。審査センターは以上の回答について了承した。

<参考文献>

- 1) Burm AGL et al., Anesthesiology, 93,395-403,2000.
- 2) Scott DA et al., Anesth. Analg., 85,1322-1330,1997.
- 3) Datta S et al., Anesthesiology, 82,1346-1352,1995.
- 4) Irestedt L et al., Acta. Anaesthesiol. Scand., 42,890-896,1998.
- 5) Maier KR et al., Astra Report No. 802-550-LC-0325,1996.
- 6) Emanuelsson BMK et al., Anesthesiology, 87,1309-1317,1997.
- 7) Veering BT et al., Anaesthesiology, 7,557-577,1993.
- 8) Richards A et al., Curr. Anaesth.Crit.Care, 6,41-47,1995.
- 9) Rosenberg PH et al., Br.J.Anaesth., 58,310-314,1986.
- 10) Strichartz GR et al., Anesth.Analg., 71,158-170,1990.
- 11) Tucker GT et al., Clin.Pharmacokinet.,4,241-278,1979.

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

伝達麻酔における本剤の濃度を 5.0mg/mL とせずに 7.5mg/mL としたことの妥当性について、専門協議の意見を踏まえて再度申請者に説明を求めた。

申請者は、①国内で実施した用量検討試験において 7.5mg/mL 製剤の有効性が優れており、安全性においては 7.5mg/mL において重大な問題となることはなかったこと、②海外で実施された臨床試験から、本剤 5mg/mL 製剤の痛覚遮断効果は不十分であり、有害事象及び重篤な有害事象においては、本剤 5mg/mL と 7.5mg/mL の安全性は変わらないと考えられたこと、③FDA が 7.5mg/mL 製剤の伝達麻酔の効能・効果を承認していること、④海外での市販後報告（1996 年 9 月 15 日～1999 年 9 月 14 日）において、伝達麻酔に 7.5mg/mL 製剤固有の問題を生じた症例はなかったことを回答した。また 7.5mg/mL 製剤を伝達麻酔に使用時の海外での最新の市販後安全性情報（1996 年 9 月 15 日～2000 年 9 月 14 日）では、重篤な副作用で最も多い副作用は痙攣であったこと、そのうち 1 例で死亡が確認されているが、本例は重度のアルコール性心筋症、伝導障害を有しており、投与前から既に全身状態が悪かったために中毒症状が発現したと考えられると申請者は述べた。審査センターは上記回答を了解したが、伝達麻酔における安全性は市販後調査において確認する必要があると判断した（次の照会事項を参照）。

本剤はブピバカインに比して心毒性、中枢毒性において安全性が優れていると期待されるが、

実際の臨床試験からは本剤のブピバカインと比較した安全性の優劣は必ずしも明らかでなかったと考えられるため、硬膜外麻酔、伝達麻酔において、本剤の特徴を明らかにする市販後調査の骨子を提示するよう求めた。

申請者は、局所麻酔薬の有効性については実地臨床では確実な効果が求められており、常に余裕を持った投与量が用いられることから、市販後調査では厳密に使用方法を揃えて製剤間の有効性を比較することはできないと考えられると述べた。その上で、市販後に 2mg/mL 製剤、7.5mg/mL 製剤、10mg/mL 製剤を使用した際の安全性を明らかにする調査を行うことを、特に 10mg/mL 製剤の硬膜外麻酔については、既存の塩酸ブピバカイン製剤に比較して高用量の投与が可能になり、交感神経遮断に起因する有害事象の発現頻度が増えることが考えられるので、発現率が 1%以上の有害事象を検出できる症例数を市販後調査の対象症例数として設定することを回答した。また、伝達麻酔についても同様の症例数を設定した調査を行うこととしている。審査センターはこれらの回答を了解した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは申請時の販売名を「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて（医薬発 935 号、平成 12 年 9 月 19 日）」の通知に従い、「アナペイン」より「アナペイン注」に、また、用法・用量を審査報告（1）「4. 審査センターとしての総合評価」のとおり変更した上で、当該品目を承認して差し支えないものと判断した。

なお、本剤は新有効成分であることから、再審査期間は 6 年間とし、医薬品第一特別部会で審議することが妥当と判断した。また、本剤の原体は毒薬、製剤は劇薬に相当するものと判断する。