

脊椎麻酔剤

マーカイン[®]注脊麻用0.5%等比重

マーカイン[®]注脊麻用0.5%高比重

プピバカイン塩酸塩水和物注射剤

Marcain[®] Spinal 0.5% isobaric-hyperbaric

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

貯	法:室温保存
使用期限:	ケース等に表示(製造後3年)
注	意:「取扱い上の注意」の項参照

	等比重	高比重
承認番号	21200AMY00007000	21200AMY00008000
薬価収載	2000年4月	
販売開始	2000年4月	
再審査結果	2008年12月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 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。]
- 敗血症の患者[敗血症性の髄膜炎を起こすことがある。]
- 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
- 中枢神経系疾患:髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等の患者[脊椎麻酔により症状が悪化することがある。]
- 脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者[脊椎麻酔により症状が悪化することがある。]

【組成・性状】

1. 組成

1mLあたりの成分含量

販売名	マーカイン注脊麻用 0.5%等比重	マーカイン注脊麻用 0.5%高比重
成分・含量 (1mL中)	プピバカイン塩酸塩水和物 (無水物として)5mg	プピバカイン塩酸塩水和物 (無水物として)5mg
添加物 (1mL中)	塩化ナトリウム 8mg pH調整剤 適量	ブドウ糖 72.7mg pH調整剤 適量

1管あたりの成分含量

販売名	マーカイン注脊麻用 0.5%等比重	マーカイン注脊麻用 0.5%高比重
1管4mL中 成分・含量	プピバカイン塩酸塩水和物 (無水物として)20mg	プピバカイン塩酸塩水和物 (無水物として)20mg
1管4mL中 添加物	塩化ナトリウム 32mg pH調整剤 適量	ブドウ糖 290.8mg pH調整剤 適量

2. 性状

販売名	マーカイン注脊麻用 0.5%等比重	マーカイン注脊麻用 0.5%高比重
剤形	注射剤	注射剤
色・形状	無色澄明の液	無色澄明の液
容器	ガラスアンプル (ワンポイントカット)	ガラスアンプル (ワンポイントカット)
pH	5.0~6.5	4.0~6.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9~1.1	1.5~1.8
比重(d ₂₀)	1.002~1.007	1.025~1.031

【効能・効果】

脊椎麻酔(腰椎麻酔)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

以下に示す本剤の等比重製剤、高比重製剤の特性並びに手術部位及び患者の状態を十分考慮して適宜、製剤を選択すること。

等比重製剤:麻酔範囲の広がりが緩徐で、高比重製剤に比べて作用発現時間が遅く、作用持続時間が長い。

高比重製剤:麻酔範囲の広がりが比重に依存しているため手術台の傾斜によりある程度の麻酔範囲の調節が可能である。等比重製剤に比べて作用発現時間が早く、作用持続時間が短い。

【用法・用量】

通常、成人にはプピバカイン塩酸塩水和物(無水物として)1回10~20mg(2~4mL)を脊髄クモ膜下腔に注入する。

なお、年齢、身長、麻酔領域、部位、組織、症状、体質に応じ適宜増減するが、1回20mg(4mL)を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

20mg(4mL)を超えて投与しないこと。[20mgを超えて投与された場合の有効性・安全性が評価されていない。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 脊柱管狭窄、又は外傷性の脊柱変形のある患者[脊椎麻酔により神経障害があらわれることがある。]([重要な基本的注意]の項参照)
- 高齢者([高齢者への投与]及び[重要な基本的注意]の項参照)
- 妊産婦([妊婦、産婦、授乳婦等への投与]及び[重要な基本的注意]の項参照)
- 若年者[麻酔範囲が広がりやすいという報告があるので、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。]([重要な基本的注意]の項参照)
- 腹部腫瘤のある患者[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。]([重要な基本的注意]の項参照)
- 身長の高い患者[血圧低下の発現率が高くなる傾向がある。また、麻酔範囲が広がりやすいので、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。]([重要な基本的注意]の項参照)
- 血液凝固障害や抗凝薬投与中の患者[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。]
- 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[脊椎麻酔により循環動態が急変しやすく、血圧低下や病状の悪化が起こりやすいので、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]([重要な基本的注意]の項参照)
- 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。]([重要な基本的注意]の項参照)
- 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)
- 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。]
- 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。]
- 神経学的疾患:多発性硬化症、運動麻痺、神経筋疾患等のある患者[症状が悪化することがある。]

2. 重要な基本的注意

- 脊柱管狭窄、又は外傷性の脊柱変形のある患者においては、脊椎麻酔により神経障害があらわれることがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 本剤の投与に際しては、全身麻酔と同様に患者の全身管理が必要であるので、検査、問診等により予め患者の全身状態を把握しておくこと。
- 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、常時、直ちに**救急処置**のとれる準備をしておくとともに、予め**静脈路の確保**を行うこと。
- 脊椎麻酔により血圧低下、徐脈等の副作用があらわれやすく、**麻酔範囲が高位**に及ぶと重篤な副作用につながるがあるので、本剤の投与に際しては、次の諸点に十分留意すること。

- 1) 麻酔範囲が高位に及んだ場合、過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制さらには心停止となるおそれがあるので、**必要最少量**を投与するとともに、**麻酔高**に十分注意すること。
 - 2) 麻酔中は、連続的に**バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数等)**及び**動脈血酸素飽和度**の測定(パルスオキシメーター等)を行うとともに、患者の全身状態の観察を十分に行い、さらに手術が終了しても**麻酔が完全に消失するまでバイタルサイン及び患者の全身状態の観察**を必要に応じて頻回に行うこと。異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
 - 3) 本剤注入後に急激に体位を変換すると麻酔範囲が高位に及ぶことがあるので、**体位を変換**する場合はゆっくり行うこと。
 - 4) 手術終了後の患者の帰室時には、少なくともバイタルサインが正常であることを確認するとともに、**帰室後も麻酔の効果が完全に消失するまで患者の全身状態の観察**を必要に応じて頻回に行うこと。
 - 5) **臍部以上**の部位の手術に用いる必要がある場合は、慎重に投与すること。
 - 6) 本剤の比重は一定に調製されているが、**患者の脳脊髄液の比重にはかなりの変動**があることに留意すること。
- (5) 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。
- (6) 脊椎麻酔により、まれに**知覚異常、膀胱直腸障害、麻痺等の脊髄神経障害**があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が吸引しにくい場合又は血液混入を認めた場合は本剤を注入しないこと。
- (7) 髄液の流出を最小限にとどめるため、できるだけ**細い脊椎穿刺針(25G程度)**を用いること。[脊椎穿刺により脊椎麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行う等適切な処置を行うこと。]

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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
アミド型局所麻酔剤	中毒症状が相加的に起こるおそれがある。	他の局所麻酔剤との併用で中毒症状が相加的に起こることが考えられる。
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。

4. 副作用

安全性評価対象症例119例中、29例(43件)に副作用が認められ、主な副作用は血圧低下16件(13.4%)、徐脈16件(13.4%)であった。(承認時)

使用成績調査における総症例3,357例中、599例(17.8%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧低下517件(15.4%)、徐脈84件(2.5%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック**(0.1%未満):過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制、心停止等があらわれることがある。また、まれにアナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、患者の全身状態の観察を十分に行い、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) **振戦、痙攣**(0.1%未満):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は、直ちに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)の投与等の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%未満):注射針の留置時に神経(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、筋脱力、運動障害、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。

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれることがある。

	5%以上	1~5%	1%未満
循環器	血圧低下 ^{注1)}	徐脈 ^{注1)}	洞性不整脈 ^{注1)}
消化器		嘔気 ^{注1)}	嘔吐 ^{注1)}
中枢・末梢神経系			下肢しびれ感
呼吸器			動脈血酸素飽和度低下 ^{注1)} 、呼吸困難 ^{注1)}
過敏症			発疹、そう痒
その他			くも膜炎

注1)このような症状があらわれた場合はショックあるいは中毒へ移行することがあるので、患者の全身状態の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕〔重要な基本的注意〕の項参照)

7. 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。

8. 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、中毒症状が発現する。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、人工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:初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。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、鎮静下また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。

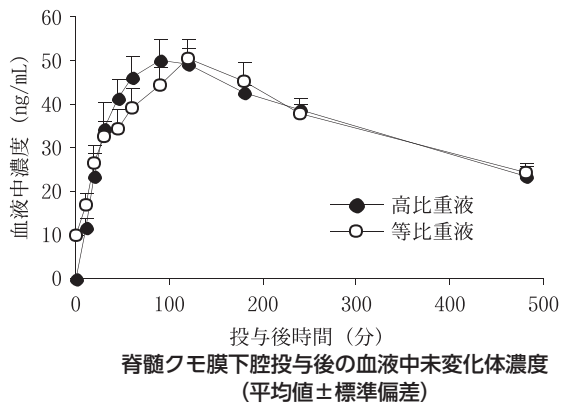
処置:

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。

【薬物動態】

1. 吸収及び血液中動態¹⁾

外国人成人男子にブピバカイン塩酸塩(0.5%等比重液又は高比重液、4mL)を脊髄クモ膜下腔(L3-4)に投与後の血液中未変化体濃度は、投与約2時間後にCmax(約55ng/mL)を示し、その後、約6時間の半減期で減少した。高比重液投与時の最高血中濃度到達時間は、等比重液に比べて約0.5時間早まったが、Cmax及びAUCにほとんど差は認められなかった。



血液中動態パラメータ

投与液濃度、比重及び投与液量	n	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-8h} (μg·min/mL)
0.5%、等比重、4mL	11	2.2±0.5	52.8±11.6	6.1±2.4	17.0±4.5
0.5%、高比重、4mL	11	1.6±0.9	56.2±15.4	6.6±3.3	17.3±2.0

(平均値±標準偏差)

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合

分娩患者にブピバカイン塩酸塩を硬膜外投与後の血漿におけるブピバカイン(濃度:0.1~1.2μg/mL)の蛋白結合率は、約90%であった²⁾。ブピバカインの結合蛋白は、血清アルブミンとα₁-酸性糖蛋白であった³⁾。

(2) 胎盤通過性²⁾

分娩患者にブピバカイン塩酸塩を硬膜外投与した場合の臍帯静脈血中濃度/母体静脈血中濃度比は、投与量に依存せずほぼ一定で、約0.25であった。

(3) 乳汁への移行⁴⁾

授乳中の外国人患者の胸膜腔にブピバカイン塩酸塩を持続注入したとき、乳汁中未変化体の最高濃度は血液中最高濃度の約1/8であった。

3. 代謝及び排泄

外国人患者の腕神経叢にブピバカイン塩酸塩を12~23mg/hの速度で24時間持続注入したとき、血漿中代謝物として、脱ブチル体及び4位水酸化体が検出され、それぞれ未変化体濃度の1/5以下であった⁵⁾。外国人健康成人男子にブピバカイン塩酸塩を静脈内投与後24時間までの尿中に検出された未変化体は投与量の6%で、脱ブチル体は5%であった⁶⁾。

4. 腎機能障害患者及び高齢者での血漿中動態

(1) 慢性腎不全患者⁷⁾

外国人慢性腎不全患者の鎖骨上部神経叢周辺にブピバカイン塩酸塩(0.5%、30mL)を投与後のC_{max}及びAUCには、健康人に比べて有意な差は認められなかった。

(2) 高齢者⁸⁾

外国人高齢手術患者(65歳以上)にブピバカイン塩酸塩を静脈内投与後の血漿クリアランスは、若年成人に比して約1/2に低下した。

【臨床成績】

総症例121例において実施された臨床試験の概要は、次のとおりである。

ブピバカイン塩酸塩の高比重液(0.5%)は、ブピバカイン塩酸塩の等比重液(0.5%)に比べ痛覚遮断・運動神経遮断とも早く発現し、作用持続時間はブピバカイン塩酸塩の等比重液(0.5%)の方が長かった⁹⁾。

1. 等比重製剤

投与量	2.0mL投与	3.0mL投与	4.0mL投与
投与30分以内の最高痛覚遮断域	Th9.0±3.6	Th8.2±3.9	Th6.8±3.1
L2での痛覚遮断持続時間(分)	225.5±56.3	262.7±84.1	313.3±78.4
完全運動神経遮断の持続時間(分)	143.8±65.5	225.5±72.3	265.2±100.8

(平均値±標準偏差)

2. 高比重製剤

投与量	2.0mL投与	3.0mL投与	4.0mL投与
投与30分以内の最高痛覚遮断域	Th7.2±3.0	Th5.8±2.8	Th3.9±3.9
L2での痛覚遮断持続時間(分)	199.7±71.2	194.3±52.5	226.0±82.0
完全運動神経遮断の持続時間(分)	86.7±63.5	138.7±43.3	137.7±83.9

(平均値±標準偏差)

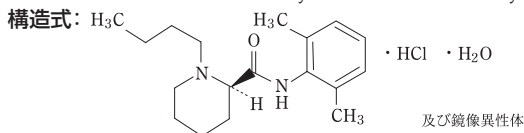
【薬効薬理】

- ブピバカインは、神経活動電位伝導の遮断によって脊椎麻酔作用を発揮するが、その活動電位伝導遮断作用はリドカインに比べて約8倍強力であった¹⁰⁾。
- ウサギにおける各種局所麻酔薬の等比重液の脊椎麻酔作用の持続時間は、プロカイン<リドカイン<ブピバカイン<テトラカインの順に長く、ブピバカイン塩酸塩はテトラカイン塩酸塩と同様、長時間作用性の脊椎麻酔薬に属する¹¹⁾。
- マウスにおいて、ブピバカイン塩酸塩の等比重液(0.25~0.75%)は迅速かつ用量依存的な脊椎麻酔作用を示した¹²⁾。臨床使用濃度(0.5%)における作用持続時間は、約7倍高濃度のリドカイン塩酸塩の等比重液とほぼ同等であった¹²⁾。
- イヌにおいて、ブピバカイン塩酸塩の高比重液(0.5%)の脊椎麻酔における運動神経遮断作用の持続時間は、リドカイン塩酸塩の高比重液(5%)に比べて長かった¹³⁾。また、ブピバカイン塩酸塩の高比重液(0.5%)の脊椎麻酔作用発現時間は等比重液(0.5%)よりも早く、持続時間は短い傾向にあった¹³⁾。
- in vitro*試験系における神経毒性及び細胞障害作用はブピバカイン<<テトラカイン<ジブカインの順でブピバカイン塩酸塩が最も弱かった^{14),15)}。また、*in vivo*試験系におけるブピバカイン塩酸塩の等比重液(0.5%、0.75%)の局所刺激性はリドカイン塩酸塩と同程度で、テトラカイン塩酸塩よりも弱く、高比重液においても臨床使用濃度(0.5%)では脊髄神経に異常は認められなかった^{16),17),18)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ブピバカイン塩酸塩水和物(Bupivacaine Hydrochloride Hydrate) (JAN) (日局)

化学名:(2*R*S)-1-Butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide monohydrochloride monohydrate



分子式: C₁₈H₂₈N₂O·HCl·H₂O

分子量: 342.90

融点: 約252℃(分解)

性状: ブピバカイン塩酸塩水和物は白色の結晶性の粉末である。本品は酢酸(100)に溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。本品は0.01mol/L塩酸試液に溶ける。本品0.5gをエタノール(99.5)/水/5mol/L水酸化ナトリウム試液混液(34:15:1)50mLに溶かした液は旋光性を示さない。

**【取扱い上の注意】

- 本剤は金属を侵す性質があるので、長時間金属器具(カニューレ、注射針等)に接触させないことが望ましい。なお、金属器具を使用した場合は、使用後十分に水洗すること。
- アンプルを開封後、直ちに使用し、残余の薬液は廃棄すること。
- 本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

【包装】

マーカイン注脊麻用0.5%等比重: [アンプル] 4mL×10管

マーカイン注脊麻用0.5%高比重: [アンプル] 4mL×10管

【主要文献】


- 1) 社内資料(プロピバカインの脊髄クモ膜下腔投与後の静脈血液中濃度, 2000)
- 2) 木阪義憲: 麻酔と蘇生, 24, 321, 1988
- 3) Denson, D.: Clin. Pharmacol. Ther., 35, 409, 1984
- 4) Baker, P.A., et al.: Anesth. Analg., 69, 400, 1989
- 5) Pere, P., et al.: Acta Anaesthesiol. Scand., 35, 647, 1991
- 6) Reynolds, F.: Br. J. Anaesth., 43, 33, 1971
- 7) Rice, A.S.C., et al.: Anaesthesia, 46, 354, 1991
- 8) Veering, B.T., et al.: Anesthesiology, 74, 250, 1991
- 9) 鈴木太 他: 麻酔, 47, 447, 1998
- 10) 社内資料(カエル坐骨神経標本における活動電位伝導に対する影響, 2000)
- 11) Langerman, L., et al.: Br. J. Anaesth., 72, 456, 1994
- 12) Åkerman, S.B.A.: Br. J. Anaesth., 57, 329, 1985
- 13) 社内資料(イヌにおける高比重液及び等比重液での脊椎麻酔作用, 2000)
- 14) 小川節郎 他: 麻酔, 47, 439, 1998
- 15) Hagiwara, Y.: J. Pharmacobio-Dyn., 8, 106, 1985
- 16) Li, D.F., et al.: Br. J. Anaesth., 57, 424, 1985
- 17) Myers, R.R., et al.: Anesthesiology, 64, 29, 1986
- 18) Ganem, E.M., et al.: Regional Anesthesia, 21, 234, 1996

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

 **0120-982-001**

FAX 03-6257-3633

*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/>