

# 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

脊椎麻酔剤

**マーカイン<sup>®</sup> 注脊麻用 0.5% 等比重**  
**マーカイン<sup>®</sup> 注脊麻用 0.5% 高比重**

ブピバカイン塩酸塩水和物注射剤

**Marcaïn<sup>®</sup> Spinal 0.5% isobaric · hyperbaric**

剤形	注射剤（アンプル）
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	1管（4mL）中 ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）20mg
一般名	和名：ブピバカイン塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Bupivacaine 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：2000年1月18日 薬価基準収載年月日：2000年4月14日 発売年月日：2000年4月14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 <a href="https://www.sandoz.jp/medical">https://www.sandoz.jp/medical</a>

本 IF は 2021 年 11 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

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

# 目 次

6. 排泄	16	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>30</b>
(1) 排泄部位及び経路	16	1. 規制区分	30
(2) 排泄率	17	2. 有効期間又は使用期限	30
(3) 排泄速度	17	3. 貯法・保存条件	30
7. トランスポーターに関する情報	17	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
8. 透析等による除去率	17	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	30
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>18</b>	(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）	30
1. 警告内容とその理由	18	(3) 調剤時の留意点について	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18	5. 承認条件等	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	18	6. 包装	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	18	7. 容器の材質	30
5. 慎重投与内容とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	20	9. 国際誕生年月日	31
7. 相互作用	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
(1) 併用禁忌とその理由	22	11. 薬価基準収載年月日	31
(2) 併用注意とその理由	22	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	31
8. 副作用	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
(1) 副作用の概要	23	14. 再審査期間	31
(2) 重大な副作用と初期症状	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
(3) その他の副作用	24	16. 各種コード	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	24	17. 保険給付上の注意	31
(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	25	<b>X I. 文献</b>	<b>32</b>
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	26	1. 引用文献	32
9. 高齢者への投与	26	2. その他の参考文献	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26	<b>X II. 参考資料</b>	<b>33</b>
11. 小児等への投与	26	1. 主な外国での発売状況	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26	2. 海外における臨床支援情報	33
13. 過量投与	27	<b>X III. 備考</b>	<b>34</b>
14. 適用上の注意	27	その他の関連資料	34
15. その他の注意	27		
16. その他	27		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>28</b>		
1. 薬理試験	28		
(1) 薬効薬理試験	28		
(2) 副次的薬理試験	28		
(3) 安全性薬理試験	28		
(4) その他の薬理試験	28		
2. 毒性試験	29		
(1) 単回投与毒性試験	29		
(2) 反復投与毒性試験	29		
(3) 生殖発生毒性試験	29		
(4) その他の特殊毒性	29		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

有効成分のブピバカインはスウェーデンの B. af Ekenstam らにより 1957 年に合成された局所麻酔薬で、各国で脊椎麻酔に限らず広く局所麻酔薬として臨床使用されている。我が国においてもブピバカイン塩酸塩水和物は日本薬局方に収載され、これを含有する医薬品として、マーカイン注 0.125% (硬膜外麻酔)、同 0.25% 及び 0.5% (硬膜外麻酔および伝達麻酔) が承認されており、広く臨床使用されている。これらの製剤は、吉富製薬株式会社 (現田辺三菱製薬株式会社) がスウェーデンの Bofors 社から導入・開発し、1969 年に承認された後、1986 年に藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社) に承継された。1997 年、日本麻酔学会からの要望を受け、新投与経路・新効能医薬品として脊椎麻酔用マーカイン注の開発を行うこととした。

脊椎麻酔用製剤の開発に当たり、まず既承認製剤であるマーカイン注 0.5% で開発を行うことを検討した。しかし、既承認製剤は保存剤 (パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル) を含有することから、脊髄クモ膜下腔に注入した場合の安全性上の問題が懸念された。一方、海外ではブピバカイン塩酸塩を 0.5% 含有する脊椎麻酔専用製剤が販売されている。このものは比重が異なる 2 種類の製剤 (脊髄液と等比重、脊髄液より高比重) からなり、保存剤を含まないことから脊椎麻酔に最も適した製剤であると考え、これらの製剤で脊椎麻酔に関する開発を行うこととした。

ブピバカイン塩酸塩の非臨床試験成績については、その単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、催奇形性試験、局所刺激性試験、薬効薬理試験、一般薬理試験及び薬物動態試験の成績が伝達及び硬膜外麻酔剤としてのマーカイン注の申請時に提出されている。1969 年に承認されてから現在まで、マーカイン注は広く臨床使用され、ヒトに皮下・筋肉内・硬膜外投与したときの有効性及び安全性は十分に確認されており、また、外国では 1983 年以降、脊椎麻酔の効能・効果が多くの国で追加承認され、脊髄クモ膜下腔投与時の有効性及び安全性も確認されている。

従って、開発に当たって既述脊髄クモ膜下腔投与を含む非臨床試験の成績、その他の公表文献及びマーカイン注申請時の成績に基づいて、新投与経路である脊髄クモ膜下腔投与における安全性、有効性、局所での薬物動態を評価した。また、本投与経路では脊髄神経への直接的な暴露による安全性の評価が重要となることから、この点についての検討を公表文献を用いて行った。

なお、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式会社) に承継された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はブピバカイン塩酸塩を有効成分とした脊椎麻酔専用の長時間作用性局所麻酔薬である。
- (2) 本剤は 1 回使用製剤であり、保存剤を含まない。
- (3) 等比重製剤と高比重製剤があり、手術や患者背景に応じた製剤の選択が可能となる。
- (4) 作用発現時間は高比重製剤が早く、作用持続時間は等比重製剤が長い。(V.-3.参照)
- (5) 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が弱い (in vitro)。(VI.-2.参照)
- (6) 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)

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

Marcain Spinal 0.5% isobaric

Marcain Spinal 0.5% hyperbaric

#### (3) 名称の由来

不明

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ブピバカイン塩酸塩水和物（JAN）（日局）

#### (2) 洋名（命名法）

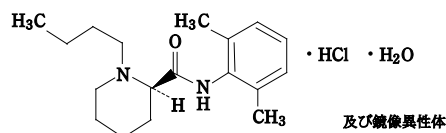
Bupivacaine Hydrochloride Hydrate（JAN）

Bupivacaine（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

分子式 :  $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量 : 342.90

### 5. 化学名（命名法）

(2*RS*)-1-Butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide monohydrochloride monohydrate（IUPAC）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AJ-007I（マーカイン脊麻用等比重、研究コード番号）

AJ-007H（マーカイン脊麻用高比重、研究コード番号）

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 7. CAS 登録番号

Bupivacaine hydrochloride Hydrate 14252-80-3

Bupivacaine 2180-92-9



## 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である。

#### (2) 溶解性

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。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 252°C（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa：8.2（25°C）

#### (6) 分配係数

27.5（n-heptane/pH 7.4 緩衝液）

#### (7) その他の主な示性値

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （262nm）：13.2（乾燥後、50mg、水、100mL）

旋光性：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。

pH：本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶かした液の pH は 4.5～6.0 である。

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

日局「ブピバカイン塩酸塩水和物」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 塩化物の定性反応

### 4. 有効成分の定量法

日局「ブピバカイン塩酸塩水和物」による。

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：ガラスアンプル1管（4mL）中、ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）20mg を含有

性状：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

マーカイン注脊麻用 0.5%	等比重	高比重
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（ $d_{20}^{20}$ ）	1.002～1.007	1.025～1.031

(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

マーカイン注脊麻用 0.5%	等比重	高比重
1mL 中	ブピバカイン塩酸塩水和物 （無水物として）5mg	ブピバカイン塩酸塩水和物 （無水物として）5mg
1管 4mL 中	ブピバカイン塩酸塩水和物 （無水物として）20mg	ブピバカイン塩酸塩水和物 （無水物として）20mg

(2) 添加物

マーカイン注脊麻用 0.5%	等比重	高比重
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 4mL 中	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

(3) 電解質の濃度

等比重製剤：塩化ナトリウム含量 8mg/mL (Na 0.1mEq/mL)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

## 3. 注射剤の調製法

該当資料なし

## 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

保存条件	保存容器	保存期間	期間
40℃、75% RH	無色ガラスアンプル	6 ヶ月	等比重：規格内
			高比重：規格内
25℃、60% RH	無色ガラスアンプル	24 ヶ月*	等比重：規格内
			高比重：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（物理化学的変化）

pH 変動試験値

商品名	一般名 または 成分 単位/容量	規格 pH 域	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化所見
				0.1mol/L NaOH (B) mL			
マーカイン 注脊麻用 0.5% 等比重	ブピバカ イン塩酸 塩水和物 1 管/4mL	5.0～6.5	5.8	(A) 10.00mL	1.3	4.5	変化なし
				(B) 0.05mL			
マーカイン 注脊麻用 0.5% 高比重	ブピバカ イン塩酸 塩水和物 1 管/4mL	4.0～6.0	5.1	(A) 10.00mL	1.3	3.8	変化なし
				(B) 0.05mL			

## 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

等比重製剤：

赤外吸収スペクトル測定法

高比重製剤：

- (1) 定性反応（ブドウ糖の確認）
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

---

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 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

ピコリン酸 (Picolinic acid)

2,6-キシリジン (2,6-Xylidine)

PX (Picolinoyl-2,6-xylidine)

PPX (Pipecolinoyl-2,6-xylidine)

##### 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

脊椎麻酔（腰椎麻酔）

#### <効能及び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。

#### 【設定理由】

等比重製剤用量反応試験、高比重製剤用量反応試験並びに高比重製剤オープン試験を実施した結果、等比重製剤及び高比重製剤はいずれも脊椎麻酔を実施するに十分な局所麻酔効果を有することが確認された。一方、安全性に関しては、脊椎麻酔で生じる一般的な副作用以外に特異的な副作用は見られなかった。以上のことから、等比重製剤及び高比重製剤は脊椎麻酔に有用な局所麻酔薬と判断されたので、既存の脊椎麻酔薬の効能・効果を参考に設定した。

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはブ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。

#### <用法及び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。〕

#### 【設定理由】

本剤の承認時まで実施された国内の臨床試験において、10mg（2mL）～20mg（4mL）が投与された場合の有効性、安全性を評価した。したがって、20mg（4mL）を超えて投与した場合の症例については対象とされていないため、安全性は確立していない。

### 3. 臨床成績

本剤の有効成分であるブピバカイン塩酸塩は、マーカイン注として硬膜外麻酔及び伝達麻酔に繁用され、局所麻酔薬としての有効性及び安全性は周知されており、本剤における臨床試験は痛覚遮断、運動神経遮断、血圧、心拍数等の臨床薬理学的指標を用いて有効性、安全性を検討し、妥当な臨床用量範囲を設定することを重視した。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

総投与症例 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高比重液 (0.5%) は、ブピバカイン塩酸塩等比重液 (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等比重液 (0.5%) の方が長かった<sup>1)</sup>。

#### 等比重製剤

	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)

#### 高比重製剤

	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)

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

等比重製剤用量反応試験：

下腹部以下の手術施行患者 64 例を対象に電話登録法による無作為割付けにて 2.0~4.0mL の平行群間用量反応試験を実施し、L2 での痛覚遮断作用持続時間は 4.0mL 群は 2.0mL 群に比して有意に長かった。また、痛覚遮断作用発現時間は投与量に対応して作用発現時間が長くなり、最高痛覚遮断域は投与量に対応して高位まで広がった。運動神経遮断では、投与量に対応して作用発現時間が早くなり、完全消失時間で 2.0mL 群と 4.0mL 群の間に有意差が認められた。

副作用 (自他覚症状) 発現率は投与量の増加に伴って上昇し、主な副作用として脊髄麻酔に伴う交感神経遮断に由来する血圧低下及び徐脈などが報告されたが重篤なものはない<sup>1)</sup>。

高比重製剤用量反応試験：

下腹部以下の手術施行患者 42 例を対象に電話登録法による無作為割付けにて 2.0mL 及び 3.0mL の平行群間用量反応試験を実施し、痛覚遮断作用発現時間及び L2 での痛覚遮断作用持続時間は 2.0mL 群及び 3.0mL 群間に有意差は認められなかったが、最高痛覚遮断域は投与量に対応して高位まで広がった。運動神経遮断では、投与量に対応して作用発現時間が早くなり、完全消失時間は長くなった。両投与群の副作用発現率はほぼ同程度で、血圧低下及び徐脈などが報告されたが、重篤なものはない<sup>1)</sup>。

高比重製剤オープン試験：

用量反応試験と同様の評価方法により下腹部以下の手術患者 15 例を対象に 4.0mL のオープン試験を実施し、痛覚遮断及び運動神経遮断ともに高比重用量反応試験の 2.0mL 群及び 3.0mL 群を上回る成績であった。副作用発現率は等比重用量反応試験の 4.0mL 群とほぼ同程度であり、1 例に高位脊髄麻酔に伴う呼吸困難 (中等度) が見られた<sup>1)</sup>。

## 2) 比較試験

[参考：外国人データ]

ASA 分類 1 又は 2、90 例、泌尿器又は下半身手術患者を対象とし、0.5%高比重ジブカイン塩酸塩 2.0mL（ジブカイン群）、0.5%高比重ブピバカイン塩酸塩 4.0mL（高比重群）、0.5%等比重ブピバカイン塩酸塩 4.0mL（等比重群）のいずれかを脊髄クモ膜下腔に投与し有効性及び安全性を検討した結果、痛覚遮断は高比重群がジブカイン群、等比重群に比べ有意に早い作用発現時間及び有意に高い痛覚遮断域を示した。一方、作用持続時間は等比重群が高比重群及びジブカイン群に比べ有意に長かった<sup>2)</sup>。

[参考：国内文献による比較]

高比重製剤及び等比重製剤の臨床薬理学的な特徴を明らかにするため、佐伯ら<sup>3)</sup>の調査結果と高比重製剤及び等比重製剤での臨床試験成績とをレトロスペクティブに比較検討した結果、高比重製剤はジブカイン塩酸塩とパラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩との配合剤と臨床薬理学的な特徴が類似していた。また、血圧への影響では、高比重製剤がジブカイン塩酸塩とパラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩との配合剤に比べ弱いことが示唆された。

一方、等比重製剤は高比重製剤やジブカイン塩酸塩とパラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩との配合剤とは異なる臨床薬理学的な特徴を示し、高位の痛覚遮断は得られにくい作用持続時間が長く、また心・循環系への影響は最も小さい可能性が示唆され、特に高齢者の手術や下肢手術に有用な脊椎麻酔薬であるといえる。

## 3) 安全性試験

該当資料なし

## 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

アミド型局所麻酔剤（リドカイン、メピバカイン、プロピトカイン、ロピバカイン）

### 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：ブピバカイン塩酸塩は長時間作用性の局所麻酔薬であり、神経膜のナトリウムチャネルをブロックし、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経及び運動神経を遮断する局所麻酔薬である。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

カエルの坐骨神経においてブピバカインは神経活動電位伝導の遮断作用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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

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。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<sup>6)</sup>。

イヌにおいて、ブピバカイン塩酸塩の高比重液（0.5%）の脊椎麻酔作用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<sup>7)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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<sup>8) 9)</sup>。

ラット及びイヌを用いた 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<sup>10) 11) 12)</sup>。

#### (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

[参考：外国人データ、単回投与]

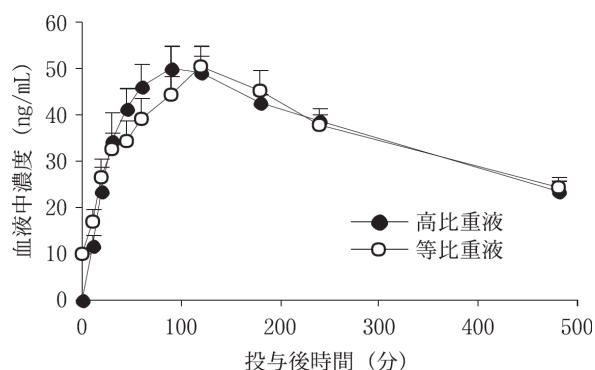
成人男子にブピバカイン塩酸塩（0.5%、等比重液又は高比重液、4mL）を脊髄クモ膜下腔（L3-4）に単回投与したときの最高血中濃度到達時間は、等比重液で  $2.2 \pm 0.5$  時間、高比重液で  $1.6 \pm 0.9$  時間であった。<sup>13)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

[参考：外国人データ]

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  $C_{max}$ （約55ng/mL）を示し、その後約6時間の半減期で減少した。高比重液投与後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、 $C_{max}$  及びAUCにほとんど差は認められなかった。<sup>13)</sup>



ブピバカイン塩酸塩を脊髄クモ膜下腔投与後の血液中未変化体濃度

(平均値±標準偏差)

#### 血液中動態パラメータ

投与液濃度及び比重		n	投与液量	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-8h}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ )
0.5%	等比重	11	4 mL	$2.2 \pm 0.5$	$52.8 \pm 11.6$	$6.1 \pm 2.4$	$17.0 \pm 4.5$
0.5%	高比重	11	4 mL	$1.6 \pm 0.9$	$56.2 \pm 15.4$	$6.6 \pm 3.3$	$17.3 \pm 2.0$

(平均値±標準偏差)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与

[参考]

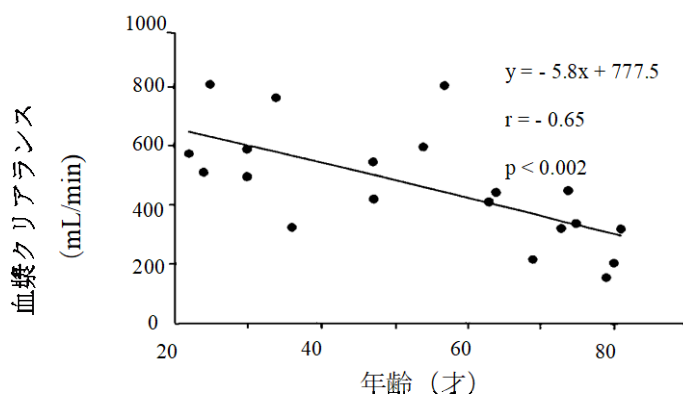
ブピバカイン塩酸塩（約 25mg）を分娩患者の脊髄硬膜外腔に 1 時間間隔で反復投与したとき、血漿中未変化体濃度は、3 回注入時までには上昇したが、4 回注入以後からはほぼ定常状態を示し、蓄積性は認められなかった。<sup>14)</sup>

注) 本剤の承認されている効能効果は脊椎麻酔（腰椎麻酔）であり、承認されている用法・用量は、通常、成人にはブ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。

### 3) 高齢者

[参考：外国人データ]

ブピバカイン塩酸塩（高比重製剤）15mg を静脈内投与後の血漿クリアランスは加齢とともに低下し、若年成人に比して約 1/2 に低下した。<sup>15)</sup> 本薬は主に肝臓で代謝されることから、その低下は加齢に伴う肝クリアランスの低下（主に肝薬物代謝酵素活性の低下）によるものと考えられている。



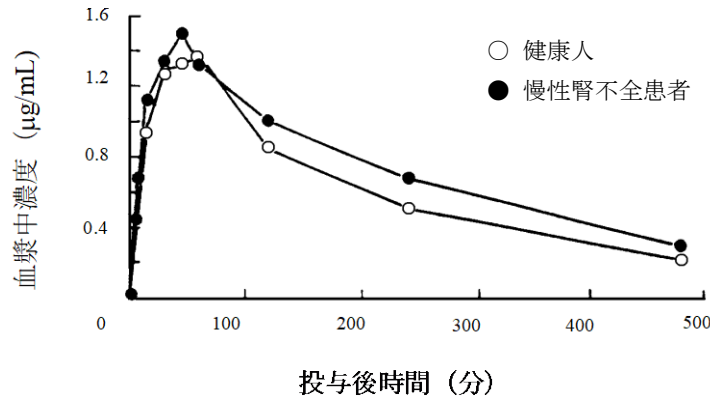
ブピバカイン塩酸塩を静脈内投与後の血漿クリアランスと年齢の関係

注) 本剤の承認されている効能効果は脊椎麻酔（腰椎麻酔）であり、承認されている用法・用量は、通常、成人にはブ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。

## 4) 慢性腎不全患者

[参考：外国人データ]

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<sup>16)</sup>。



健康人および慢性腎不全患者にブピバカイン塩酸塩（150mg）を鎖骨上部神経叢に投与後の血漿中動態

注) 本剤の承認されている効能効果は脊椎麻酔（腰椎麻酔）であり、承認されている用法・用量は、通常、成人にはブ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。

## (4) 中毒域

4 µg/mL 以上<sup>17)</sup>

## (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

該当資料なし

## (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## (4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

[参考：外国人データ] 静脈内投与 0.58L/min<sup>18)</sup>

(6) 分布容積

[参考：外国人データ] 静脈内投与 73L<sup>18)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率

分娩患者にブピバカイン塩酸塩を脊髄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）の血漿蛋白結合率は、92±0.6%であった<sup>14)</sup>。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<sup>19)</sup>。

注）本剤の承認されている効能効果は脊椎麻酔（腰椎麻酔）であり、承認されている用法・用量は、通常、成人にはブ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。

### 3. 吸 収

[参考：外国人データ]

脊髄クモ膜下腔に投与後の吸収には、速やかな吸収相（吸収半減期：約0.8時間）と緩やかな吸収相（吸収半減期：約7時間）が存在した。また、脊髄クモ膜下腔投与直後の循環血液中への吸収は、脊髄硬膜外投与時に比べわずかに遅いことを除いて同様であり、ほぼ完全と考えられた<sup>20) 21)</sup>。

### 4. 分 布

<参考：ラット、サル、マウス>

<sup>3</sup>H標識ブピバカイン塩酸塩をマウス脊髄クモ膜下腔に投与した5分及び10分後における脊髄組織中濃度は、投与部位近傍で最も高く、60分後には脊髄からほぼ完全に消失した<sup>22)</sup>。さらに、放射能は肝臓、膀胱及び腸管内容物にも分布しており、速やかな吸収・排泄が示唆された<sup>23)</sup>。

<sup>3</sup>H標識ブピバカイン塩酸塩をラット及びサルに皮下投与（2mg/kg）後の組織中放射能は、ほぼ1時間以内に最高値を示し、その濃度は血液中濃度に比べて高く、特に肝臓、腎臓、副腎、肺で高かったが、組織中放射能の残存傾向はみられなかった<sup>24)</sup>。

(1) 血液－脳関門通過性

<参考：マウス>

<sup>3</sup>H標識ブピバカイン塩酸塩をマウス脊髄クモ膜下腔に投与後、脊髄（投与部位）に高い分布がみられたが、脳への移行はほとんど認められなかった<sup>23)</sup>。

(2) 血液－胎盤関門通過性

分娩患者にブピバカイン塩酸塩を脊髄硬膜外に投与（平均投与量：53mg）したとき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<sup>14)</sup>

注）本剤の承認されている効能効果は脊椎麻酔（腰椎麻酔）であり、承認されている用法・用量は、通常、成人にはブ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。

## (3) 乳汁への移行性

[参考：外国人データ]

授乳中の患者の胸膜腔に 0.25%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、乳児血液中にブピバカインは検出されなかった<sup>25)</sup>。

## (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

## 1) in vitro における硬膜外脂肪組織への移行

[参考：外国人データ]

硬膜外脂肪組織への局所麻酔薬の移行性は、エチドカイン\*が最もよく、ついでブピバカイン、リドカインの順であった<sup>26)</sup>。  
(\*本邦未発売)

## 2) 血球への分布

[参考：外国人データ]

ヒトにおけるブピバカインの血液／血漿中濃度比は約 0.7 で、血液中ブピバカインの大部分は血漿に分布し、血球への分布は少なかった<sup>27)</sup>。

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：[参考：外国人データ]

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。注入後における未変化体濃度は徐々に減少し、代謝物濃度比が増加した<sup>28)</sup>。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

主に CYP3A4 により代謝される。<sup>29)</sup>

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (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

[参考：外国人データ]

大部分が代謝物として尿中に排泄される<sup>30)</sup>。

## **Ⅶ. 薬物動態に関する項目**

### **(2) 排泄率**

[参考：外国人データ]

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<sup>31)</sup>。

[参考：外国人データ]

分娩患者にブピバカイン塩酸塩を脊髄硬膜外投与後の尿中には、未変化体はわずかしか検出されず、大部分はブチル体であった<sup>30)</sup>。

### **(3) 排泄速度**

「Ⅶ. - 6. - (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】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕
- (3) 敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を起こすことがある。〕
- (4) 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
- (5) 中枢神経系疾患：髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等の患者  
〔脊髄麻酔により症状が悪化することがある。〕
- (6) 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  
〔脊髄麻酔により症状が悪化することがある。〕

（解説）

- (1) 大量出血のある患者やショック状態の患者では、循環血液量が減少しているため、このような患者に脊髄麻酔を施行すると、過度の血圧低下を起こすことがある。
- (2) 注射部位またはその周辺に化膿性疾患等の炎症があると、脊髄麻酔を施行することにより病巣がさらに拡大し、化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。
- (3) 敗血症の患者では、脊髄麻酔を施行することにより敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。
- (4) プピバカイン塩酸塩でアレルギー反応を起こしたことがある患者に、再度プピバカイン塩酸塩を投与すると、アナフィラキシーショック等の重篤なアレルギー反応を起こす可能性がある。また、プピバカイン塩酸塩は構造が類似している他のアミド型局所麻酔薬（リドカイン塩酸塩等）と交差反応を示すことにより、アレルギー反応を起こす可能性も考えられる。したがって、本剤の成分または他のアミド型局所麻酔薬による過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。
- (5) 髄膜炎、灰白脊髄炎及び脊髄ろう等の中枢神経系疾患のある患者では、脊髄麻酔を施行することにより症状が悪化することがある。
- (6) 結核性脊椎炎や転移性脊椎腫瘍等の活動性疾患のある患者では、脊髄麻酔を施行することにより症状が悪化することがある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. - 1. 効能又は効果」の項参照

### 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）

- (1) 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）
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 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）
- (4) 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）
- (5) 腹部腫瘍のある患者〔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）
- (6) 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）
- (7) 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。〕
- (8) 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）
- (9) 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）
- (10) 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）
- (11) 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。〕
- (12) 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。〕
- (13) 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。〕

### （解説）

- (1) 脊椎麻酔後の神経障害の原因は、主に注射針による神経根の直接の損傷や局所麻酔薬の毒性によると考えられている。通常、局所麻酔剤を注入することにより、脳脊髄液の圧が増加し神経を障害することはごく稀であると考えられているが、脊柱管狭窄がある場合はそのリスクが高まる可能性がある。
- (2) 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など慎重に投与すること。
- (3) 妊娠後期は、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と考えられている。妊娠後期の患者に投与する場合には、投与量の減量を考慮するとともに、十分に患者の全身状態の観察を行うなど慎重に投与すること。
- (4) 高比重製剤の脊椎麻酔薬の広がりについて若年者群（およそ 10～18 歳）と成人群とで比較したところ、成人群に比較し、若年者群でより高位に達したとの報告がある。若年者では成人に比べて脊柱の彎曲が少なく、仰臥位では脊柱が平坦になるために、クモ膜下腔へ注入された高比重脊椎麻酔薬がより頭側に広がりやすくなると考えられている。等比重製剤ではこのような報告はないが、高比重製剤と同様の患者管理が必要である。
- (5) 腹部腫瘍のある患者では、妊婦と同様に仰臥位性低血圧を起こしやすいためとされている。また腹圧の上昇により、硬膜外腔の静脈が怒張してクモ膜下腔容積が減少しているため、少量の局所麻酔薬でも麻酔範囲が広がりやすく、高位麻酔になりやすいためと考えられており、麻酔中はさらに増悪することが考えられる。したがって、腹部腫瘍のある患者では、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ことが重要である。



- (6) 使用成績調査が行われ、3357例の安全性に関するデータが収集された。収集したデータの層別解析を行ったところ、等比重製剤及び高比重製剤において、身長の高い患者で血圧低下の発現率が高くなる傾向が認められた。患者の身長（脊柱の長さ）は麻酔の広がりに影響する因子の一つで、身長の高い患者（脊柱の短い患者）ほど麻酔が広がりやすいと考えられている。投与の際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ことが重要である。
- (7) 血液凝固障害やヘパリン等の抗凝血薬にて治療中の患者では出血傾向にあり、脊椎麻酔により血管損傷を来した場合、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。また、血腫が形成されると脊髄を圧迫するため、異常感覚、麻痺等の神経障害があらわれることがある。このような出血傾向のある患者に脊椎麻酔を施行する場合は、出血傾向の把握等を含めて患者の全身状態の観察を十分に行うことが必要である。
- (8) 脊椎麻酔により交感神経が遮断されると血管拡張を生じ、その結果血圧低下が発現する可能性がある。高血圧症のある患者では、血管における代償機能が減弱しているため、血圧が急激に低下することがある。その他、心弁膜症、冠動脈疾患等の心血管系に障害のある患者でも、交感神経遮断や血圧が低下することにより病状が悪化する可能性がある。したがって、このような患者に脊椎麻酔を施行する場合には、全身状態の観察を十分に行いながら、慎重に投与すること。
- (9) 老人性変化、病的変形により脊柱に著明な変形がある場合には、穿刺が困難であるばかりでなく、穿刺時に脊髄や神経根の損傷のおそれがあり、また麻酔域の予測が困難な場合がある。このような患者に対して脊椎麻酔を行う場合は観察を十分に行い、穿刺が困難な場合は、他の麻酔方法に変更することを考慮すること。
- (10) もともと全身状態が悪化している患者では、生理機能の低下により全身の代償機能が働きにくく、過度の血圧低下や徐脈等の副作用があらわれやすいので、このような患者に脊椎麻酔を施行する場合は十分注意すること。
- (11) 局所麻酔薬は血中濃度が高まるにつれて、次第に循環系の抑制作用が強くなるといわれている。脊椎麻酔では、局所麻酔薬の血中濃度が高まり、循環系の抑制作用が発現することはないが、血圧低下により冠動脈血流量が減少した場合には、刺激伝導系の虚血につながり、種々の不整脈発生へとつながる可能性がある。また、麻酔域が高位に及ぶことにより、心臓交感神経ブロックとなり、不整脈を誘発するおそれがある。
- (12) アミド型局所麻酔剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。重篤な肝機能障害のある患者では、代謝が遅れ中毒を起こす可能性があり、また、重篤な腎機能障害のある患者では、局所麻酔薬やその代謝物の排泄が遅れる恐れがある。さらに腎障害を伴う低蛋白血症やアシドーシスがあると、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、中毒症状を発現しやすくなる可能性がある。
- (13) 多発性硬化症について、局所麻酔施行そのものが原疾患を悪化させると言われている。また、局所麻酔薬が神経線維の脱髄を惹起する、あるいは神経線維を変性させることも知られている。

## 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

- (1) 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
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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可能性があるため、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。〕

(解説)

- (1) 脊椎麻酔後の神経障害の原因は、主に注射針による神経根の直接の損傷や局所麻酔薬の毒性によると考えられている。通常、局所麻酔薬を注入することにより、脳脊髄液の圧が増加し神経を障害することはごく稀であると考えられているが、脊柱管狭窄がある場合はそのリスクが高まる可能性がある
- (2) (3) 脊椎麻酔は、全身麻酔に比較して簡便かつ安全に行えると認識されている。しかし、脊椎麻酔では施行直後に急激な血圧低下を起こすこともあり、ときに迅速な救急処置が必要となる。このため、脊椎麻酔施行の際も全身麻酔と同様に患者の全身状態の管理が必要で、術前から検査、問診等を十分に行い、患者の全身状態を十分に把握しておくことが重要である。さらに、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が必要である。
- (4) 1) 麻酔の広がり、患者の年齢や身長、局所麻酔薬の比重や投与量、体位変換等様々な因子が関与しているといわれている。このため脊椎麻酔を施行した際に、予期した以上に麻酔範囲が広がる可能性がある。これを防ぐためには、麻酔範囲が必要以上に高位に及ばないように必要最小量を投与し、麻酔高に十分注意する必要がある。麻酔範囲が予期した以上に高位に及んだ場合や循環及び呼吸抑制の兆候が認められた場合には、輸液や昇圧剤の投与及び酸素吸入等の適切な処置を速やかに行うことが必要となる。
- 2) 脊椎麻酔により循環動態が急激に変化すると、ときに迅速な救急処置が必要となることがあり、また麻酔が完全に消失するまでは、患者の全身状態の管理を十分に行う必要がある。そのためには、血圧、心拍数、呼吸数などのバイタルサインをはじめ、心電図、パルスオキシメーター等の循環モニターを連続的に行い、注意深く患者の全身状態を観察し、異常が認められた場合は、必要に応じて適切な処置を行う必要がある。
- 3) 注入後急激に体位変換を行うと予想外に麻酔範囲が広がる可能性がある。体位変換はゆっくり行い、麻酔範囲の変動を最小限にとどめる必要がある。

- 4) 手術が終了しても、麻酔が完全に消失するまでは循環動態が不安定な状態となっている。実際に、帰室後に心停止が発現したとの報告がある。  
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、麻酔の効果が完全に消失するまでは患者の全身状態の観察を頻回に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う必要がある。
- 5) 上腹部手術等臍部以上の部位の手術を行う場合には、高位の麻酔域を必要とする。高位麻酔により血圧低下等の副作用を起こしやすいので、患者の全身状態を把握しながら、慎重に投与すること。
- 6) 脊椎麻酔に使用される製剤は、脳脊髄液との比重の差により、低比重製剤・等比重製剤・高比重製剤に分類される。ヒトの脳脊髄液の比重は、患者によってかなりの変動がみられる。本剤の比重は一定に調製しているが、患者の脳脊髄液の比重の変動によっては麻酔の広がりに影響を及ぼす可能性もあるため、患者の全身状態の観察を慎重に行う必要がある。
- (5) 脊椎麻酔施行時の呼吸抑制は、前投薬あるいは術中に投与された鎮静薬や鎮痛薬等により起こることがある。したがって、高齢者、小児、肥満者等のリスクの高い患者にこれらの薬剤を使用する際は、必要最小量を投与するなど投与量に注意し、異常が認められた際にすぐに適切な処置を行うことができるよう、酸素等の準備をしておく必要がある。
- (6) 脊椎麻酔により、まれに知覚異常、下痢や尿失禁等の膀胱直腸障害、麻痺等があらわれることがある。  
 (「重大な副作用」の項参照)  
 穿刺に際し、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、本剤の注入を避け、麻酔方法の変更を考慮すること。
- (7) 穿刺部から脳脊髄液が漏出し、脳脊髄圧が低下することにより、脊麻後頭痛や一過性の外転神経麻痺があらわれることがある。これらの発現を最小限にするため、できるだけ細い脊椎穿刺針（25G 程度）を使用して、脊椎麻酔を施行すること。なお、このような症状があらわれた場合には、必要に応じて輸液投与を行うこと。

## 7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 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
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。

(解説)

「アミド型局所麻酔剤」は、脊椎麻酔中に他の局所麻酔剤と併用される可能性があり、相加的な中毒症状があらわれるおそれがある。また、キシロカイン等局所麻酔剤とクラスⅢ抗不整脈剤の併用により心機能抑制が増強される可能性があるため、併用時には心電図等モニタリングを行うことが必要である。なお、この機序は代謝酵素が示唆されているが明確にはなっていない。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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）

#### 【副作用発現状況一覧表】（承認時及び使用成績調査時の合計）

安全性評価対象症例数	3476 例
副作用発現症例数（率）	628 例（18.1%）
副作用発現件数	728 件

副作用の種類		副作用発現件数（%）
心・血管障害	血圧低下	533（15.3）
心拍数・心リズム障害	徐脈	100（2.9）
	洞性不整脈	2（0.1）
消化管障害	悪心	35（1.0）
中枢・末梢神経系	感覚減退	1（0.03）
呼吸器系障害	酸素飽和度低下	11（0.3）
	呼吸困難	4（0.1）
一般的全身障害	脊髄麻酔	4（0.1）

#### 【臨床検査値異常】

本剤に起因する臨床検査値異常は認められなかった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 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。

(3) その他の副作用

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 <sup>注1)</sup>	徐脈 <sup>注1)</sup>	洞性不整脈 <sup>注1)</sup>
消化器		嘔気 <sup>注1)</sup>	嘔吐 <sup>注1)</sup>
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 <sup>注1)</sup> 、呼吸困難 <sup>注1)</sup>
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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

【試験別・副作用の種類別発現頻度一覧表（承認時及び使用成績調査時）】

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	7	192	197
②調査症例数	119	3357	3476
③副作用等の発現症例数	29	599	628
④副作用等の発現件数	43	685	728
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	24.37%	17.84%	18.07%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
代謝および栄養障害	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
低血糖症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
低ナトリウム血症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
落ち着きのなさ	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	1 (0.84)	1 (0.03)	2 (0.06)
感覚減退	1 (0.84)	0 (0.00)	1 (0.03)
振戦	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
心臓障害	17 (14.29)	94 (2.80)	111 (3.19)
心房細動	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
第一度房室ブロック	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
房室解離	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
徐脈	16 (13.45)	84 (2.50)	100 (2.88)
洞性不整脈	1 (0.84)	1 (0.03)	2 (0.06)
洞性徐脈	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
上室性期外収縮	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
心室性期外収縮	0 (0.00)	5 (0.15)	5 (0.14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.84)	5 (0.15)	6 (0.17)
喘息	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸困難	1 (0.84)	3 (0.09)	4 (0.12)
呼吸抑制	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害	5 (4.20)	33 (0.98)	38 (1.09)
悪心	5 (4.20)	30 (0.89)	35 (1.01)
嘔吐	0 (0.00)	5 (0.15)	5 (0.14)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
蕁麻疹	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
筋力低下	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
腎および尿路障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
乏尿	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
新生児障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)

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
全身障害および投与局所様態	0 (0.00)	6 (0.18)	6 (0.17)
悪寒	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.09)
不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
異常感	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
注射部位疼痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
臨床検査	16 (13.45)	518 (15.43)	534 (15.36)
血圧低下	16 (13.45)	517 (15.40)	533 (15.33)
心電図S T部分下降	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
心拍数増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
酸素飽和度低下	2 (1.68)	9 (0.27)	11 (0.32)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
腰椎穿刺後頭痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
処置後痛 <sup>1)</sup>	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
外科および内科処置	1 (0.84)	3 (0.09)	4 (0.12)
脊髄麻酔 <sup>2)</sup>	1 (0.84)	3 (0.09)	4 (0.12)

1) 報告副作用は「創部痛」、2) 報告副作用は「高位脊髄麻酔」

(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

【特別調査における身長別副作用発現状況一覧】

使用薬剤	調査対象群									
	等比重製剤			高比重製剤						
	155cm未満			155cm未満		155cm～ 175cm未満		175cm以上		合計
投与量	2mL	3mL	4mL	2mL	3mL	4mL	4mL	2mL	3mL	
①調査症例数	18	11	20	20	20	19	20	3	19	150
②副作用の発 現症例数	0	0	1	6	12	11	7	1	7	45
③副作用の発 現件数	0	0	1	7	18	16	9	1	7	59
④副作用の発 現症例率 (②/①×100)	0.00%	0.00%	5.00%	30.00%	60.00%	57.89%	35.00%	33.33%	36.84%	30.00%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）									
心臓障害	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.00)	5(25.00)	6(31.58)	3(15.00)	0(0.00)	1(5.26)	16(10.67)
徐脈	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.00)	5(25.00)	5(26.32)	3(15.00)	0(0.00)	1(5.26)	15(10.00)
上室性期外収縮	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)
心室性期外収縮	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)
呼吸器、胸部お よび縦隔障害	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)
呼吸困難	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)
胃腸障害	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	2(1.33)
悪心	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	2(1.33)
全身障害および 投与局所様態	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(10.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(1.33)
疼痛	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(10.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(1.33)
臨床検査	0(0.00)	0(0.00)	1(5.00)	3(15.00)	9(45.00)	5(26.32)	3(15.00)	0(0.00)	3(15.79)	24(16.00)
血圧低下	0(0.00)	0(0.00)	1(5.00)	3(15.00)	12(60.00)	7(36.84)	3(15.00)	0(0.00)	3(15.79)	29(19.33)

使用薬剤	調査対象群									
	等比重製剤			高比重製剤						
身長	155cm 未満			155cm 未満			155cm～ 175cm 未満	175cm 以上		
投与量	2mL	3mL	4mL	2mL	3mL	4mL	4mL	2mL	3mL	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）									
傷害、中毒および処置合併症	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(15.00)	1(5.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(33.33)	2(10.53)	7(4.67)
処置後痛	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(15.00)	1(5.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(33.33)	2(10.53)	7(4.67)
外科および内科処置	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)
脊髄麻酔 <sup>1)</sup>	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)

使用上の注意、1、慎重投与（6）の項参照

1) 報告副作用は「高麻酔レベル」

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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。

（禁忌内容とその理由参照）

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、局所麻酔剤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

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。

### 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

- 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。〕
- 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）

### 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。

### 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。

### 14. 適用上の注意

該当しない

### 15. その他の注意

該当しない

### 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

一般症状及び行動に及ぼす影響

マウスにブピバカイン塩酸塩を静脈内及び皮下投与したとき、いずれにおいても本薬の麻酔・鎮痛作用に基づく各種症状（角膜反射消失、眼瞼下垂、歩行失調、運動能低下等）を引き起こした<sup>32)</sup>。

中枢神経系に及ぼす影響

イヌにブピバカイン塩酸塩又はリドカイン塩酸塩を静脈内持続注入したとき、痙攣誘発閾値 (4.3 mg/kg) はリドカイン塩酸塩に比べて約 1/5 であった<sup>33)</sup>。

呼吸・心循環器系に及ぼす影響

ラット、ウサギなどにブピバカイン塩酸塩を静脈内投与したとき、高用量で心拍数低下や QRS 間隔の延長などの心電図異常（不整脈）を引き起こしたが、これらの変化はいずれも一過性であり、テトラカイン、メピバカイン、プロカインなど既存の局所麻酔薬においても認められる変化であった<sup>34)</sup>。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

モルモットより回腸を摘出し、アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウム誘発収縮に対するブピバカインの影響を検討した結果、ブピバカインは、これら薬剤による収縮を比較的高濃度で阻害し、その IC<sub>50</sub> は、それぞれ 12.0 μM、20.5 μM 及び 10.3 μM であった<sup>35)</sup>。

神経及び細胞に及ぼす影響

ウサギ頸部迷走神経とニワトリ胎児から分離した培養筋細胞を用いた *in vitro* 試験で、局所麻酔薬の神経毒性および細胞障害性作用は、ブピバカイン<テトラカイン<ジブカインの順にブピバカイン塩酸塩が最も弱かった<sup>8) 9)</sup>。

(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

イヌで脊髄クモ膜下腔単回投与試験を実施した結果、認められた症状は、後肢の麻痺など本薬の局所麻酔作用に起因したもので、硬膜外投与したときに認められる症状と同じであり、回復性も認められた。また、投与部位の神経組織に異常は認められなかった。マウス、ラット及びウサギのLD<sub>50</sub>値は皮下投与で40～82 mg/kg、静脈内投与で7.4～12.9 mg/kg、イヌの漸増静脈内投与での致死量は20.4 mg/kgであった<sup>36)</sup>。

### (2) 反復投与毒性試験

イヌの脊髄クモ膜下腔反復投与試験で、本薬の薬理作用発現時に認められる症状の回復性及び脊髄組織への影響を調べた。ブピバカイン塩酸塩約0.2～0.5mg/kgを3～16週間反復投与した時に認められた症状は、後肢の歩行障害などの局所麻酔作用に起因するもので、休薬により回復し、脊髄組織にも異常は認められなかった。その他、ラット及びイヌに反復皮下投与したとき、20mg/kg以上で死亡がみられ、イヌでは10 mg/kgで投与部位の炎症性変化が認められた。また、サルに反復筋肉内投与したとき、5 mg/kgで痙攣が認められた<sup>37)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験

ブピバカインの生殖に及ぼす影響について、皮下投与によるラット周産期及び授乳期投与試験を行った結果、15 mg/kg以上の投与群で、母動物に立毛、流涎、咀嚼行動、不整呼吸が観察されたほか、間代性痙攣を伴う死亡がみられたが、母動物の生殖能及び出生児には18 mg/kgまで影響はみられなかった。その他、反復投与毒性試験成績から雄性生殖腺に異常は認められず、ラット及びウサギを用いた妊娠期間投与試験においても、催奇形性はみられなかった<sup>38)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

局所刺激性：

ラット及びイヌを用いた局所刺激性試験では、ブピバカイン塩酸塩の神経に対する刺激性は、等比重液では既存の脊椎麻酔薬であるリドカイン塩酸塩と同程度で、テトラカイン塩酸塩より弱いと考えられた。グルコースを添加した高比重液においても臨床使用濃度(0.5%)では脊髄組織に異常は認められなかった<sup>10)11)12)</sup>。

## 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：劇薬

### 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

該当しない

#### (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）

該当しない

#### (3) 調剤時の留意点について

1. 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、使用后十分に水洗すること。
2. 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。
3. 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。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

0.5% 等比重：〔アンプル〕 4mL × 10 管

0.5% 高比重：〔アンプル〕 4mL × 10 管

### 7. 容器の材質

無色ガラスアンプル〔ワンポイントカットアンプル〕

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：マーカイン注 0.125%、0.25%、0.5%

同効薬：リドカイン塩酸塩、テトラカイン塩酸塩、ジブカイン塩酸塩

## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 国際誕生年月日

1966年4月27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	承認番号
マーカイン注脊麻用 0.5%等比重	2000年1月18日	21200AMY00007000
マーカイン注脊麻用 0.5%高比重	2000年1月18日	21200AMY00008000

### 11. 薬価基準収載年月日

2000年4月14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：2008年12月19日

### 14. 再審査期間

2000年1月18日～2006年1月17日

### 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
マーカイン注脊麻用 0.5%等比重	112247303	1214403A5021	640443006
マーカイン注脊麻用 0.5%高比重	112246603	1214403A4025	640443005

### 17. 保険給付上の注意

特になし

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 鈴木太：麻酔, 47 447-465 (1998)
- 2) Robert,F.L.,et al. : Anesthesia, 44 471-474 (1989)
- 3) 佐伯茂ほか：新薬と臨床, 46 1721-1734 (1997)
- 4) 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)
- 5) Langerman,L.,et al. : Br.J.Anaesth., 72 456-459 (1994)
- 6) Åkerman,S.B.A : Br.J.Anaesth., 57 329-332 (1985)
- 7) 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)
- 8) 小川節郎ほか：麻酔, 47 439-446 (1998)
- 9) Hagiwara,Y. : J.Pharmacobio-Dyn., 8 106-113 (1985)
- 10) Li,D.F., et al. : Br.J.Anaesth., 57 424-429 (1985)
- 11) Myers,R.R., et al. : Anesthesiology, 64 29-35 (1986)
- 12) Ganem,E.M., et al. : Regional Anesthesia, 21 234-238 (1996)
- 13) 社内資料 (ブピバカインの脊髄クモ膜下腔投与後の静脈血液中濃度)
- 14) 木阪義憲：麻酔と蘇生, 24 321-334 (1988)
- 15) Veering,B.T.,et al. : Anesthesiology, 74 250-257 (1991)
- 16) Rice,A.S.C.,et al. : Anaesthesia, 46 354-357 (1991)
- 17) 浅田章：ペインクリニック, 6 144-147 (1985)
- 18) Tucker,G.T.,et al. : Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 2<sup>nd</sup> Philadelphia, 80, JB Lippincott Company (1988)
- 19) Denson,D.,et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 35 409-415 (1984)
- 20) Brum,A.G.,et al. : Anesthesiology, 69 584-592 (1988)
- 21) Brum,A.G.,et al. : Clin.Pharmacokinet, 13 191-203 (1987)
- 22) Post,C.,et al. : Acta Pharmacol.et.toxicol., 54 253-257 (1984)
- 23) Post,C.,et al. : Anesthesiology, 63 410-417 (1985)
- 24) Goehl,T.J.,et al. : Xenobiotica, 3 761-772 (1973)
- 25) Baker P.A.,et al. : Anesth.Analg., 69 400-402 (1989)
- 26) Rosenberg,P.H.,et al. : Br.J.Anaesth., 58 310-314 (1986)
- 27) Tucker,G.T.,et al. : Anesthesiology , 33 287-303 (1970)
- 28) Pere,P.,et al. : Acta Anaesthesiol.Scand., 35 647-650 (1991)
- 29) Gantenbein M.,et al. : Drug Metabolism and Disposition, 28 383-385 (2000)
- 30) Kuhner,P.M.,et al. : Anesthesiology, 55 611-617 (1981)
- 31) Reynolds,F. : Br.J.Anaesth., 43, 33-37 (1971)
- 32) 社内資料 (一般症状及び行動に及ぼす影響)
- 33) Feldman,H.S.,et al. : Anesth.Analg., 69 794-801 (1989)
- 34) 社内資料 (呼吸・心循環器系に及ぼす影響)
- 35) 社内資料 (自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響)
- 36) Liu,P.,et al. : Anesthesiology, 53 S231 (1980)
- 37) Krolin,J.S.,et al. : Anesthesiology, 66 737-742 (1987)
- 38) 社内資料 (生殖発生毒性試験)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ブピバカインはイギリス、ドイツ、スウェーデン、ロシア、カナダ、オーストラリア等で発売されている。  
(2017年6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/>