

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

マーカイン[®]注 0.125%
マーカイン[®]注 0.25%
マーカイン[®]注 0.5%

ブピバカイン塩酸塩水和物注射剤

Marcaïn[®] Injection 0.125% · 0.25% · 0.5%

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	0.125%:1mL 中、ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）1.25mg を含有 0.25 %:1mL 中、ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）2.5mg を含有 0.5 %:1mL 中、ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）5mg を含有
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：0.125% 1970年4月16日 0.25%、0.5% 1969年9月3日 薬価基準収載年月日：1972年2月1日 発売年月日：0.125% 1972年4月17日 0.25%、0.5% 1969年11月11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	6
1. 開発の経緯	1	14. その他	6
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	7
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	7
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	7
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	7
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	7
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	7
(1) 和名（命名法）	2	(3) 臨床薬理試験	8
(2) 洋名（命名法）	2	(4) 探索的試験	8
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	8
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	8
4. 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	9
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	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 薬理作用	9
7. CAS 登録番号	2	(1) 作用部位・作用機序	9
III. 有効成分に関する項目	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
1. 物理化学的性質	3	(3) 作用発現時間・持続時間	9
(1) 外観・性状	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
(2) 溶解性	3	1. 血中濃度の推移・測定法	10
(3) 吸湿性	3	(1) 治療上有効な血中濃度	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
(5) 酸塩基解離定数	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	10
(6) 分配係数	3	(4) 中毒域	10
(7) その他の主な示性値	3	(5) 食事・併用薬の影響	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(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	11
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 薬物速度論的パラメータ	11
4. 有効成分の定量法	3	(1) 解析方法	11
IV. 製剤に関する項目	4	(2) 吸収速度定数	11
1. 剤形	4	(3) バイオアベイラビリティ	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(4) 消失速度定数	11
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等	4	(5) クリアランス	11
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類	4	(6) 分布容積	11
2. 製剤の組成	4	(7) 血漿蛋白結合率	11
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	3. 吸収	11
(2) 添加物	4	4. 分布	11
(3) 電解質の濃度	4	(1) 血液－脳関門通過性	11
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 血液－胎盤関門通過性	12
(5) その他	4	(3) 乳汁への移行性	12
3. 注射剤の調製法	4	(4) 髄液への移行性	12
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(5) その他の組織への移行性	12
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 代謝	12
6. 溶解後の安定性	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	12
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種	12
8. 生物学的試験法	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13
11. 力価	5		
12. 混入する可能性のある夾雑物	6		

目 次

6. 排泄	13	X. 管理的事項に関する項目	22
(1) 排泄部位及び経路	13	1. 規制区分	22
(2) 排泄率	13	2. 有効期間又は使用期限	22
(3) 排泄速度	13	3. 貯法・保存条件	22
7. トランスポーターに関する情報	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	22
8. 透析等による除去率	13	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	22
1. 警告内容とその理由	14	(患者等に留意すべき必須事項等)	22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14	(3) 調剤時の留意点について	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14	5. 承認条件等	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14	6. 包装	22
5. 慎重投与内容とその理由	14	7. 容器の材質	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15	8. 同一成分・同効薬	22
7. 相互作用	16	9. 国際誕生日	23
(1) 併用禁忌とその理由	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
(2) 併用注意とその理由	16	11. 薬価基準収載年月日	23
8. 副作用	16	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	23
(1) 副作用の概要	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
(2) 重大な副作用と初期症状	16	14. 再審査期間	23
(3) その他の副作用	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	17	16. 各種コード	23
(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	17	17. 保険給付上の注意	23
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	17	X I. 文献	24
9. 高齢者への投与	18	1. 引用文献	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18	2. その他の参考文献	24
11. 小児等への投与	18	X II. 参考資料	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18	1. 主な外国での発売状況	25
13. 過量投与	18	2. 海外における臨床支援情報	25
14. 適用上の注意	19	X III. 備考	26
15. その他の注意	19	その他の関連資料	26
16. その他	19		
IX. 非臨床試験に関する項目	20		
1. 薬理試験	20		
(1) 薬効薬理試験	20		
(2) 副次的薬理試験	20		
(3) 安全性薬理試験	20		
(4) その他の薬理試験	20		
2. 毒性試験	20		
(1) 単回投与毒性試験	20		
(2) 反復投与毒性試験	20		
(3) 生殖発生毒性試験	20		
(4) その他の特殊毒性	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1957年にスウェーデンのBofors社のB.af Ekenstamらはメピバカイン（カルボカイン）を開発したが、その後も新しい局所麻酔の発見に精力的な研究を行い、その結果開発されたのがブピバカイン（マーカイン）である。ブピバカインはメピバカインのピペリジン環にあるメチル基がブチル基にかわったものであり、メピバカインより持続性のある局所麻酔薬である。我が国において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、次いで2000年にAstraZenaca社に承継された。その後、2017年7月にアスペンジャパン株式会社（現サンドファーマ株式会社）に製造販売承認が承継された。

なお、ブピバカイン塩酸塩水和物は日本薬局方に収載されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、長時間作用性のアミド型局所麻酔薬である。
- (2) 本剤は局所麻酔薬（基準最高用量 1 回 2mg/kg）として硬膜外麻酔（0.125%・0.25%・0.5%）及び伝達麻酔（0.25%・0.5%）に用いる。
- (3) 防腐剤含有のバイアル製剤である。
- (4) 重大な副作用としてショック、意識障害、振戦、痙攣、肝障害、異常感覚、知覚・運動障害があらわれることがある。
（なお、使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度については不明である。）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マーカイン注 0.125%・0.25%・0.5%

(2) 洋名

Marcain Injection 0.125%・0.25%・0.5%

(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）

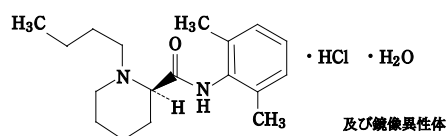
Bupivacaine Hydrochloride Hydrate（JAN）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : LAC-43

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℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa:8.2(25℃)

(6) 分配係数

27.5(n-heptane/pH7.4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：1mL 中ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）1.25mg（0.125%）、2.5mg（0.25%）、5mg（0.5%）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	0.125%	0.25%	0.5%
pH	5.0～6.5		
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.8～1.2		

(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（1mL 中）	0.125%	0.25%	0.5%
ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）	1.25mg	2.5mg	5mg

(2) 添加物

マーカイン注（1mL 中）	0.125%	0.25%	0.5%
塩化ナトリウム	8mg	8mg	8mg
メチルパラベン	0.8mg	0.8mg	0.8mg
プロピルパラベン	0.2mg	0.2mg	0.2mg
pH 調整剤	適量	適量	適量

(3) 電解質の濃度

マーカイン注	0.125%	0.25%	0.5%
塩化ナトリウム含量（Na 当量）	8mg/mL (0.1mEq/mL)	8mg/mL (0.1mEq/mL)	8mg/mL (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

IV. 製剤に関する項目

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

(試験項目：外観、pH、含量)

保 存 条 件			結 果
40℃ 75%RH	無色透明 ガラスバイアル	6 ヶ月間	変化なし
室 温	無色透明 ガラスバイアル	36 ヶ月間	変化なし

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〔試験方法^{a)}〕

商品名	一般名または成分 単位/容量	規格 pH	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) 0.1mol/L NaOH (B) [mL]	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変化所見
マーカイン注 0.125%	ブピバカイン塩酸 塩水和物(無水物と して) 25mg/20mL	5.0~6.5	6.21	(A) 10.0	1.42	4.79	変化なし
				(B) 0.15	7.56	1.35	白 濁
マーカイン注 0.25%	ブピバカイン塩酸 塩水和物(無水物と して) 50mg/20mL	5.0~6.5	5.82	(A) 10.0	1.42	4.40	変化なし
				(B) 0.08	7.06	1.24	白 濁
マーカイン注 0.5%	ブピバカイン塩酸 塩水和物(無水物と して) 100mg/20mL	5.0~6.5	5.76	(A) 10.0	1.43	4.33	変化なし
				(B) 0.06	6.73	0.97	白 濁

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

ライネッケ塩試液との反応で液は淡紅色の沈殿を生じる。

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

マーカイン注 0.125% : 硬膜外麻酔
 マーカイン注 0.25%、0.5% : 伝達麻酔、硬膜外麻酔

2. 用法及び用量

マーカイン注 0.125% : 硬膜外麻酔に用いるが、その麻酔部位、年齢及び全身状態等により適宜用量を決定する。一般にブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）成人 1 回体重 1kg 当り 2mg（注 0.125% : 1.6mL）までを使用する。

マーカイン注 0.25%、0.5% : 伝達麻酔あるいは硬膜外麻酔に用いるが、その麻酔部位、年齢及び全身状態等により適宜用量を決定する。一般にブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）成人 1 回体重 1kg 当り 2mg（注 0.25% : 0.8mL、注 0.5% : 0.4mL）までを使用する。

〈参考〉麻酔方法別使用量一覧

麻酔法		濃度 (%)	注射剤としての用量 (mL)	ブピバカイン塩酸塩水和物（無水物として）としての用量 (mg)	備考
伝達麻酔	三叉神経ブロック	0.25	1~2	2.5~5	—
	星状神経節ブロック	0.25	5~10	12.5~25	—
	腕神経叢ブロック （腋窩法）	0.25	20~30	50~75	—
		0.5	10~20	50~100	
	肋間神経ブロック	0.25 0.5	5 以下 5 以下	12.5 以下 25 以下	この用量は各神経当りのものである。
腰部交感神経節ブロック	0.25	5~10	12.5~25	—	
硬膜外麻酔	硬膜外麻酔	0.5	15~20	75~100	—
	持続硬膜外麻酔	0.25 0.5	最初 10mL（25~50mg） ついで 3~5~8mL（0.25% : 7.5~12.5~20mg、0.5% : 15~25~40mg）を 4~6 時間ごと。 この用量は、期待する鎮痛効果による分節の数及び患者の年齢による。		
	仙骨麻酔	0.25	15~30	37.5~75	—
0.5		15~20	75~100		

なお、マーカイン注 0.125% は硬膜外麻酔による疼痛疾患の治療の目的に主として用いられる。〔1 回 10mL（12.5mg）〕

〈血管収縮剤の添加について〉

本剤は、血管収縮剤を添加しなくても十分な作用時間がえられるが、さらに作用時間の延長を望む場合は血管収縮剤を適宜添加する。

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

2) 比較試験

手術患者を対象に、0.5%ブピバカインと2%メピバカイン、およびそれぞれに1:200,000濃度アドレナリンを添加した薬液を20mL硬膜外腔に投与し、麻酔効果を比較した試験では、作用発現時間、麻酔が安定するまでの時間、1分節麻酔に必要な量については薬剤間に有意の差はなかったが、持続時間においてはブピバカインの方が著明に長かった¹⁾。

	ブピバカイン	ブピバカイン+A	メピバカイン	メピバカイン+A
作用発現時間 (分)	7.9±2.02	6.0±2.60	6.9±2.10	7.5±8.26
麻酔が安定するまでの時間 (分)	18.9±3.50	18.0±6.55	18.8±4.20	21.3±11.9
1分節麻酔に必要な量 (mL)	1.68±0.19	1.28±2.43	1.83±0.43	1.41±0.25
持続時間 (分)	138.6±41.2	202.0±103.5	95.0±44.5	117.0±42.0

[A : アドレナリン]

12例の全麻下に実施された上腹部手術の術後、0.25%ブピバカインと1%リドカイン（いずれも1:200,000アドレナリン添加）で胸部持続硬膜外投与を行い、術後鎮痛効果を二重盲検法により比較した。その結果、ブピバカインとリドカインの効果持続時間の比は平均1.4であり、有意にブピバカインの方が鎮痛効果が長かった²⁾。

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

アミド型局所麻酔薬（リドカイン、メピバカイン、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ンネルをブロックし、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

- 1) 作用時間：ブピバカイン塩酸塩は、神経ブロックではメピバカイン塩酸塩の 2～5 倍、硬膜外麻酔では 1.5～2 倍の作用持続時間を示した^{3) 4) 5) 6)}。
- 2) 麻酔効果：伝達麻酔あるいは硬膜外麻酔による手術及び疼痛管理において、0.25%及び0.5%ブピバカイン塩酸塩の麻酔効果はそれぞれ1%及び2%メピバカイン塩酸塩と同等であった^{2) 3) 4)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間

0.5% 40mL（患者、外国人データ：腕神経叢ブロック 腋窩法）5分（橈骨神経痛覚遮断）⁷⁾

0.5% 20mL（アドレナリン添加）（患者、外国人データ：硬膜外麻酔）8.1分³⁾

作用持続時間

0.5% 40mL（患者、外国人データ：腕神経叢ブロック 腋窩法）13時間（橈骨神経痛覚遮断）⁷⁾

0.25% 25～34mL（アドレナリン添加）（患者、外国人データ：腕神経叢ブロック 腋窩法）548分⁸⁾

0.5% 21～50mL（アドレナリン添加）（患者、外国人データ：腕神経叢ブロック 腋窩法）730分⁸⁾

0.5% 4mL/each nerve（患者、外国人データ：肋間神経ブロック）13.6時間⁴⁾

0.5% 20mL（アドレナリン添加）（患者、外国人データ：硬膜外麻酔）287分³⁾

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

[外国人データ、単回投与]

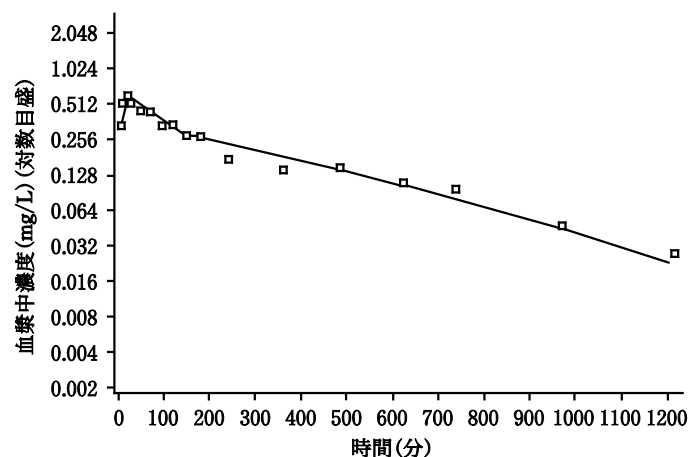
手術患者にブピバカイン塩酸塩（ブピバカインとして 102mg）を硬膜外投与したとき、 T_{max} は 18 ± 5 分であった⁹⁾。

(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]

外国人手術患者にブピバカイン塩酸塩（ブピバカインとして 102mg）を硬膜外投与したとき、血漿中濃度は投与後約 20 分に最高濃度を示した後、7 分（ α 相）、6 時間（ β 相）の消失半減期で減少した⁹⁾。



パラメータ	C_{max} (mg/L)	T_{max} (min)	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/2\beta}$ (hr)
平均値±標準偏差 (n=6)	0.73 ± 0.25	18 ± 5	7.0 ± 4.6	6.0 ± 2.4

2) 反復投与

ブピバカイン塩酸塩 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¹⁰⁾。

3) 高齢者

[外国人データ]

高齢者にブピバカイン塩酸塩 95mg を硬膜外投与したとき、若齢者に比べて終末相半減期は 1.3 倍に延長し、総クリアランスは減少（40%）した¹¹⁾。

4) 腎障害を有する患者

[外国人データ]

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 は、健康人に比べて有意な差を認めなかった¹²⁾。

(4) 中毒域

$4 \mu\text{g/mL}$ 以上¹³⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(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

[外国人データ、静脈内投与] 0.58L/min¹⁴⁾

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、伝達麻酔 (0.25%・0.5%)・硬膜外麻酔 (0.125%・0.25%・0.5%) である。

(6) 分布容積

[外国人データ、静脈内投与] 73L¹⁴⁾

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、伝達麻酔 (0.25%・0.5%)・硬膜外麻酔 (0.125%・0.25%・0.5%) である。

(7) 血漿蛋白結合率

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：0.1～1.2 μg/mL）の蛋白結合率は、約 90%であった¹⁰⁾。主な結合蛋白は、α₁-酸性糖蛋白と血清アルブミンである¹⁵⁾。

3. 吸 収

吸収部位：筋肉内、皮下、硬膜外腔

[外国人データ]

手術患者にブピバカイン塩酸塩を硬膜外投与（ブピバカインとして 102mg）又は静脈内投与（ブピバカインとして 14mg）と比較したところ、硬膜外腔投与後の血漿中への吸収は早く、最終的に循環系への吸収はほぼ完全であった⁹⁾。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、伝達麻酔 (0.25%・0.5%)・硬膜外麻酔 (0.125%・0.25%・0.5%) である。

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉

ラット及びサルを用いた皮下注射によるオートラジオグラフィーの実験において、脳組織への移行が認められた¹⁶⁾。

(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硬膜外投与したときの臍帯静脈血漿中濃度／母体静脈血漿中濃度比は、投与量に依存せずほぼ一定の値を示し、約 0.25 であった¹⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

[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 であった¹⁷⁾。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、伝達麻酔 (0.25%・0.5%)・硬膜外麻酔 (0.125%・0.25%・0.5%) である。

(4) 髄液への移行性

[外国人データ]

アドレナリン含有のブピバカイン塩酸塩 150mg で硬膜外麻酔した時の CSF 濃度の C_{max} は、30.6 μ g/mL (投与 30 分後)、 $t_{1/2}$ (β) は 2.6 時間であった¹⁸⁾。

(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

[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¹⁹⁾。

(*本邦未発売)

2) 血球への分布

[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²⁰⁾。

〈参考〉

(ラット皮下投与 2mg/kg) 投与後全ての組織に放射活性があり、ほとんどの組織で最大濃度は 15 分後にみられた。又、1 時間後に 2 度目のピークがみられ、肝以外ではその後漸減した。肝では 4 時間後に 3 度目のピークがみられた。腸管内容物では 6 時間後に最大 42%に達し、24 時間後でも依然として 4%残存していた。肝では 15 分後 2.4%になり、少なくとも 6 時間の間この濃度は保たれ、24 時間後でも 0.8%残存していた¹⁶⁾。

(サル皮下投与 2mg/kg) 投与後全ての組織に放射活性がみられ、1 時間後に最大濃度を示した。肝、腎、肺、脾臓に高濃度に認められ、24 時間の間に減少した。腸管内容物では 1 時間後 5.8%、6 時間後 1.6%で、24 時間後では 0.1%以下であった。肝では 1 時間後 5.9%、6 時間後 1.4%で、24 時間後では 0.3%であった¹⁶⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[外国人データ]

ブピバカインは、主として肝臓でアルキル化、芳香族の水酸化などにより代謝される²¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主として肝代謝酵素 CYP3A4 により代謝される²²⁾。

(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

外国人患者の腕神経叢にブピバカイン塩酸塩を 12～23mg/hr 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 pipecolylidide、4 位水酸化体が検出され、未変化体濃度の 1/20～1/3 であった²¹⁾。
なお、代謝物の活性については該当資料なし。

(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

[外国人データ]

大部分が代謝物として尿中へ排泄される²³⁾。

(2) 排泄率

[外国人データ]

外国人健康男子にブピバカイン塩酸塩（ブピバカインとして 43.4mg）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²⁴⁾。

注）本剤の承認されている効能又は効果は、伝達麻酔（0.25%・0.5%）・硬膜外麻酔（0.125%・0.25%・0.5%）である。

(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）			
項目	麻酔方法（○印は各麻酔法での該当する項目）	硬膜外 麻酔	伝達 麻酔
【共通（伝達麻酔・硬膜外麻酔）】 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		○	○
【硬膜外麻酔】 (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

該当しない

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）			
項目	麻酔方法（○印は各麻酔法での該当する項目）	硬膜外 麻酔	伝達 麻酔
【共通（伝達麻酔・硬膜外麻酔）】 (1) 高齢者（「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照） (2) 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） (3) 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。〕 (4) 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。〕		○	○
【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等の患者〔硬膜外麻酔により病状が悪化するおそれがある。〕 (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。〕 (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。〕 (4) 妊産婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）		○	—

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	麻酔方法（○印は各麻酔法での該当する項目）	硬膜外麻酔	伝達麻酔
(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。〕		○	—
(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りやすいので、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。〕		○	—

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	麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	硬膜外麻酔	伝達麻酔
[共通（伝達麻酔・硬膜外麻酔）]			
(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) 患者の全身状態の観察を十分に行うこと。			
2) できるだけ薄い濃度のものを用いること。			
3) できるだけ必要最小量にとどめること。			
4) 必要に応じて血管収縮剤の併用を考慮すること。			
5) 注射針の速度はできるだけ遅くすること。			
6) 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。		○	○
7) 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。			
(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。			
(4) 本剤に血管収縮剤（アドレナリン等）を添加して投与する場合には、血管収縮剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。			
[硬膜外麻酔]			
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) 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。		○	—
2) 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。			

項目	麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	硬膜外麻酔	伝達麻酔
<p>【伝達麻酔】</p> <p>(1) 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。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。</p> <p>(2) 球後麻酔、眼球周囲麻酔施行時は次の諸点に留意すること。</p> <p>1) 持続性の眼筋運動障害が発現するおそれがあるので、できるだけ薄い濃度で、必要最小量を用いることとし、外眼筋内への注入は避けること。また、血管収縮剤は障害を悪化させることがあるので、必要な場合のみ使用すること。</p> <p>2) 視神経鞘内への誤注入により、一過性の失明、心肺停止を起こすことがあるので、注射針はできるだけ短く、先の鈍いものを使用することが望ましい。</p>		—	○

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
ジゴキシシン	ブピバカインによる中毒症状が発現しやすくなる。	ラットを用いた研究で、ジゴキシシンとの併用によりブピバカインの中毒閾値が低下したとの報告がある。
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度については不明である。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用			
項目	麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	硬膜外麻酔	伝達麻酔
<p>【共通（伝達麻酔・硬膜外麻酔）】</p> <p>1) ショック：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したとの報告があるので、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。</p>		○	○

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	硬膜外麻酔	伝達麻酔
2) 意識障害、振戦、痙攣：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：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。		○	○
〔硬膜外麻酔〕 肝障害：持続硬膜外ブロックを長時間施行した場合、まれに黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-P の上昇等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。		○	—

(3) その他の副作用

その他の副作用		頻度不明
循環器		血圧上昇
中枢神経 ^{注1)}		眠気、不安、興奮、霧視、眩暈等
消化器 ^{注1)}		悪心・嘔吐等
過敏症		蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等
泌尿器		尿閉
眼		複視
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、必要に応じて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

使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用の発現頻度については不明である。

(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

使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用の発現頻度については不明である。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤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）

アナフィラキシー、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			
項目	麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	硬膜外麻酔	伝達麻酔
〔硬膜外麻酔〕 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			
項目	麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	硬膜外麻酔	伝達麻酔
〔共通（伝達麻酔・硬膜外麻酔）〕 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〕 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）		○	—

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

<p>過量投与</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>徴候、症状：</p> <p>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。</p>

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

適用上の注意

使用目的

- (1) 局所静脈内麻酔（Bier's block）として投与しないこと。
- (2) 傍頸管ブロックとして投与しないこと。

15. その他の注意

その他の注意

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）

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、アストラゼネカ英国本社は、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した。

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

Ⅷ. 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

(1) 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²⁵⁾。

(2) 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(4.3mg/kg)はリドカイン塩酸塩に比べて約 1/5 であった²⁶⁾。

(3) 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、テトラカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、プロカイン塩酸塩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²⁷⁾。

(4) 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 IC₅₀ は、それぞれ 12.0 μM、20.5 μM 及び 10.3 μM であった²⁸⁾。

(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、ラット及びウサギの LD₅₀ 値は皮下投与で 40~82mg/kg、静脈内投与で 7.4~12.9mg/kg、イヌの漸増静脈内投与での致死量は 20.4mg/kg であった²⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

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 10mg/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、5mg/kg で痙攣が認められた³⁰⁾。

(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、15mg/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 18mg/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³¹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 神経組織に対する毒性

① *in vitro* 試験でウサギ頸部迷走神経における神経への影響をブピバカイン、テトラカイン、ジブカインを用いて調べたところ、いずれの局所麻酔薬も誘発活動電位（C線維成分）を濃度依存的に遮断し、その作用は低濃度で可逆性を示したが、高濃度範囲（ブピバカイン 15mM 以上、テトラカイン 2.5mM 以上、ジブカイン 0.79mM 以上）では回復せず不可逆的であった³²⁾。

② 家兎の坐骨神経内あるいはその周辺に、種々の濃度のメピバカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩溶液を注入し、組織学的検討を行った。メピバカイン塩酸塩はアドレナリン添加の有無にかかわらず、ブピバカイン塩酸塩よりも刺激性はかなり弱かった。神経の軸索に病理学的変化をみた例はなかった。高濃度では軽度のミエリン鞘に対する変性作用を認めた例もあったが、臨床的に使用される 0.5～3%メピバカイン塩酸塩及び 0.25～0.5%ブピバカイン塩酸塩の濃度では認められなかった³³⁾。

2) 組織障害性

① *in vitro* 試験でニワトリ胎児から分離した培養筋細胞を用いて、各種局麻薬における細胞破壊による培養器壁からの細胞の脱離時間を調べたところ、ジブカイン 3分 30秒、テトラカイン 17分、ブピバカイン 6時間、プロカインとメピバカインは一晩以上であり、細胞障害作用はジブカイン、テトラカインより弱く、プロカイン、メピバカインより強かった³⁴⁾。

② 0.5%ブピバカイン塩酸塩 0.5mL をラット大腿内側の皮下に 1回注射し、組織学的検討を行った。薄筋の表層筋線維の多くが、15分以内で不可逆性に変性したが、その後再生によって、2週間後にはほぼ完全に元通りになった。結合組織や血液供給はほとんど障害されず、神経も可逆的な麻酔効果のみを受けることは筋再生にきわめて好都合と考えられる。又、再生中の未熟筋線維はブピバカインに比較的抵抗を示した³⁵⁾。

3) 局所刺激性

家兎に対して皮内注射を行い、trypan-blue 法により組織刺激性を認める閾値濃度を求めた。その結果、メピバカインはアドレナリン添加の有無にかかわらず、テトラカイン、ブピバカインよりもかなり刺激性は弱かった。一方、ブピバカインとテトラカインの刺激濃度閾値には有意差はなかった³¹⁾。

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：製造後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. 本剤使用前にゴム栓をアルコール綿等で清拭すること。
 2. 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。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注 0.125%：[バイアル] 20mL
注 0.25%：[バイアル] 20mL
注 0.5%：[バイアル] 20mL

7. 容器の材質

無色ガラス製バイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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
同 効 薬：リドカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩、プロカイン塩酸塩

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 0.125%	1970年4月16日	14500AMZ01940000
マーカイン注 0.25%	1969年9月3日	14400AMZ00450000
マーカイン注 0.5%	1969年9月3日	14400AMZ00451000

11. 薬価基準収載年月日

1972年2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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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 0.125%	101673405	1214403A1026	641210017
マーカイン注 0.25%	101674105	1214403A2022	641210018
マーカイン注 0.5%	101675805	1214403A3029	641210019

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 藤森 貢ほか：麻酔, 16 307 (1967)
- 2) 河口太平ほか：麻酔, 15 706 (1966)
- 3) Ekblom,L., et al. : Acta Anaesthesiol.Scand., 10 (Suppl.21) 33 (1966)
- 4) Telivuo,L. :Ann.Chir.Gynaec.Fenn., 52 513 (1963)
- 5) 壇健二郎ほか：産婦人科治療, 16 13 (1968)
- 6) 伊奈宏ほか：麻酔, 17 347 (1968)
- 7) Raeder,J.C.:Acta Anaesthesiol. Scand.,43 794 (1999)
- 8) Hollmen,A. : Acta Anaesthesiol. Scand., 10 (Suppl.21) 53 (1966)
- 9) Burm,A.G.L., et al. : Clin.Pharmacokinet., 13 191 (1987)
- 10) 木阪義憲：麻酔と蘇生, 24 321 (1988)
- 11) Veering,B.T., et al. : Anesth.Analg., 66 589 (1987)
- 12) Rice,A.S.C., et al : Aesthesia, 46 354 (1991)
- 13) 浅田 章：ペインクリニック, 6 144 (1985)
- 14) Tucker,G.T. : ” Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 2nded.” Philadelphia, pp.80 (1988)
- 15) Denson,D. : Clin.Pharmacol.Ther., 35 409 (1984)
- 16) Goehl,T.J., et al. : Xenobiotica, 3 761 (1973)
- 17) Baker,P.A., et al. : Anesth.Analg., 69 400 (1989)
- 18) Wilkinson,G.R., et al. : Anesthesiology, 33 482 (1970)
- 19) Rosenberg,P.H., et al. : Br.J.Anaesth., 58 310 (1986)
- 20) Tucker,G.T., et al. : Anesthesiology, 33 287 (1970)
- 21) Pere,P., et al. : Acta Anaesthesiol.Scand., 35 647 (1991)
- 22) Gantenbein,M., et al. : Drug Metab. Disposit., 28 383 (2000)
- 23) Kuhnert,P.M., et al. : Anesthesiology, 55 611 (1981)
- 24) Reynolds,F. : Brit.J.Anaesth., 43 33 (1971)
- 25) 社内資料 (一般症状及び行動に及ぼす影響)
- 26) Feldman,H.S.,et al. : Anesth.Analg., 69 794 (1989)
- 27) 社内資料 (呼吸・心循環器系に及ぼす影響)
- 28) 社内資料 (自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響)
- 29) Liu,P., et al. : Anesthesiology, 53 S231 (1980)
- 30) 社内資料 (反復投与毒性試験)
- 31) 社内資料 (生殖発生毒性試験)
- 32) 小川節郎ほか：麻酔, 47 439 (1998)
- 33) Henn,F., et al. : Acta Anaesthesiol.Scand., 10 (Suppl.21) 9 (1966)
- 34) Hagiwara,Y. : J.Pharmacobio-Dyn., 8 106 (1985)
- 35) Benoit,P.W., et al. : J.Anat., 107 547 (1970)

2. その他の参考文献

- a) 幸保文吉：JNHPA 10 (2-3) (1974)
- b) FASS (1998)
- c) PDR (2003)
- d) MEDICINES (2003)
- e) ROTE LISTE (1998)

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/>