



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

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%
 プピバカイン塩酸塩水和物注射剤
Marcain[®] Injection 0.125%・0.25%・0.5%

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 871214 |

| |
|---------------------|
| 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 |

| | | | |
|------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 注0.125% | 注0.25% | 注0.5% |
| 承認番号 | 14500AMZ 01940000 | 14400AMZ 00450000 | 14400AMZ 00451000 |
| 薬価収載 | 1972年2月 | | |
| 販売開始 | 1972年4月 | 1969年11月 | |

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
【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。]

【組成・性状】

1. 組成

| 販売名 | マーカイン注0.125% | マーカイン注0.25% | マーカイン注0.5% |
|-------------|--|----------------------------|--------------------------|
| 成分・含量(1mL中) | プピバカイン塩酸塩水和物(無水物として) 1.25mg | プピバカイン塩酸塩水和物(無水物として) 2.5mg | 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 メチルパラベン 0.8mg プロピルパラベン 0.2mg pH調整剤 適量 | | |

2. 性状

| 販売名 | マーカイン注0.125% | マーカイン注0.25% | マーカイン注0.5% |
|------------------|--------------|-------------|------------|
| 剤形 | 注射剤 | | |
| 色・形状 | 無色澄明の液 | | |
| pH | 5.0～6.5 | | |
| 浸透圧比(生理食塩液に対する比) | 0.8～1.2 | | |

【効能・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

【用法・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。一般にプ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。一般にプ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) | プピバカイン塩酸塩水和物(無水物として)の用量(mg) |
|------------------------------------|-------------|----------------|-----------------------------|
| 伝達麻酔 [三叉神経ブロック] | 0.25 | 1～2 | 2.5～5 |
| 伝達麻酔 [星状神経節ブロック] | 0.25 | 5～10 | 12.5～25 |
| 伝達麻酔 [腕神経叢ブロック(腋窩法)] | 0.25 0.5 | 20～30 10～20 | 50～75 50～100 |
| 伝達麻酔 ^(注1) [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 |
| 伝達麻酔 [腰部交感神経節ブロック] | 0.25 | 5～10 | 12.5～25 |
| 硬膜外麻酔 | 0.5 | 15～20 | 75～100 |

| 麻酔法 | 濃度(%) | 注射剤としての用量(mL) | プピバカイン塩酸塩水和物(無水物として)の用量(mg) |
|--------------------|-------------|---|--|
| 硬膜外麻酔 [持続硬膜外麻酔] | 0.25 0.5 | 最初10mLついで3～5～8mL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。 | 最初25～50mgついで0.25%は7.5～12.5～20mg、0.5%は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。 |
| 硬膜外麻酔 [仙骨麻酔] | 0.25 0.5 | 15～30 15～20 | 37.5～75 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)]
 注1)この用量は各神経当りのものである。

【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。

【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)

- 【共通(伝達麻酔・硬膜外麻酔)】**
- 高齢者(「高齢者への投与」及び「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。]

【硬膜外麻酔】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 妊産婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 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ため、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]

2. 重要な基本的注意

【共通(伝達麻酔・硬膜外麻酔)】

- 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。

[伝達麻酔]

- (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。
- (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。
- 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、必要な場合にのみ使用すること。
 - 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。

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 |
|----------------------|--|---|
| ジゴキシン | 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。 |

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

[共通(伝達麻酔・硬膜外麻酔)]

- 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。

- 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期間施行した場合、まれに黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-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。

(2) 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。

5. 高齢者への投与

[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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

[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)

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。

9. 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。

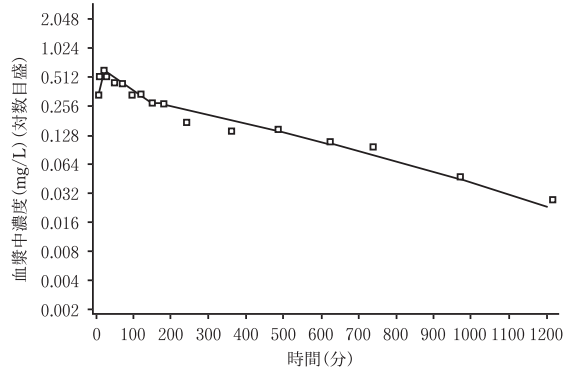
10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 吸収及び血中動態

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¹⁾。



| パラメータ | Cmax (mg/L) | Tmax (min) | T _{1/2α} (min) | T _{1/2β} (hr) |
|----------------|-------------|------------|---|---|
| 平均値±標準偏差 (n=6) | 0.73±0.25 | 18±5 | 7.0±4.6 | 6.0±2.4 |

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²⁾。

2. 分布

- (1) **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: 0.1~1.2 μ g/mL)の蛋白結合率は、約90%であった³⁾。主な結合蛋白は、 α_1 -酸性糖蛋白と血清アルブミンである⁴⁾。
- (2) **胎盤通過性**³⁾: 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液中濃度/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。
- (3) **乳汁への移行**⁵⁾: 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漿中最高濃度の約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/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⁶⁾。外国人健康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⁷⁾。

4. 病態時における薬物動態⁸⁾

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Cmax及びAUCは、健康人に比べて有意な差を認めなかった。

【薬効薬理】

1. **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. **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^{9),10),11),12)}。

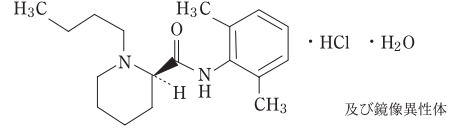
3. **麻酔効果**: 伝達麻酔あるいは硬膜外麻酔による手術及び疼痛管理において、0.25%及び0.5%ブピバカイン塩酸塩の麻酔効果は、それぞれ1%及び2%メピバカイン塩酸塩と同等であった^{9),10),13)}。

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

構造式:



分子式: C₁₈H₂₈N₂O · HCl · H₂O

分子量: 342.90

融点: 約252°C (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】

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、使用後十分に水洗すること。

【包装】

マーカイン注0.125%:[バイアル]20mL

マーカイン注0.25%:[バイアル]20mL

マーカイン注0.5%:[バイアル]20mL

【主要文献】

- 1) Burm, A.G.L., et al.: Clin. Pharmacokinet., 13, 191, 1987
- 2) Veering, B.T., et al.: Anesth. Analg., 66, 589, 1987
- 3) 木阪義憲: 麻酔と蘇生, 24, 321, 1988
- 4) Denson, D.: Clin. Pharmacol. Ther., 35, 409, 1984
- 5) Paul, A., et al.: Anesth. Analg., 69, 400, 1989
- 6) Pere, P., et al.: Acta Anaesthesiol. Scand., 35, 647, 1991
- 7) Reynolds, F.: Br. J. Anaesth., 43, 33, 1971
- 8) Rice, A.S.C., et al.: Anaesthesia, 46, 354, 1991
- 9) Ekblom, L., et al.: Acta Anaesth. Scand., 21(Suppl.), 33, 1966
- 10) Telivuo, L.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 52, 513, 1963
- 11) 壇健二郎 他: 産婦人科治療, 16, 13, 1968
- 12) 伊奈 宏 他: 麻酔, 17, 347, 1968
- 13) 河口太平 他: 麻酔, 15, 706, 1966

***【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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/>