

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

局所麻酔剤
日本薬局方 メピバカイン塩酸塩注射液

カルボカイン[®]アンプル注 0.5%
カルボカイン[®]アンプル注 1%
カルボカイン[®]アンプル注 2%
Carbocain[®] Ampoule Injection 0.5%・1%・2%

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	0.5%：1mL 中、メピバカイン塩酸塩 5mg を含有 1%：1mL 中、メピバカイン塩酸塩 10mg を含有 2%：1mL 中、メピバカイン塩酸塩 20mg を含有
一般名	和名：メピバカイン塩酸塩（JAN） 洋名：Mepivacaine Hydrochloride（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：2006年1月30日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：2006年6月 【医薬発第935号（平成12年9月19日付）に係る販売名変更前】 旧販売名：0.5%、1%、2%カルボカインアンプル 製造承認年月日：1999年2月4日 薬価基準収載年月日：1999年2月15日 発売年月日：1999年6月14日（1%）、2000年8月21日（0.5%、2%）
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：日新製薬株式会社
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。

最新の電子化された添付文書は、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」<https://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	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		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	8
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	8
(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	9
4. 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	10
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	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 薬理作用	10
7. CAS 登録番号	3	(1) 作用部位・作用機序	10
III. 有効成分に関する項目	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
1. 物理化学的性質	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
(1) 外観・性状	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
(2) 溶解性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
(3) 吸湿性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(6) 分配係数	4	(4) 中毒域	11
(7) その他の主な示性値	4	(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	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	11
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 薬物速度論的パラメータ	11
4. 有効成分の定量法	4	(1) 解析方法	11
IV. 製剤に関する項目	5	(2) 吸収速度定数	11
1. 剤形	5	(3) バイオアベイラビリティ	12
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(4) 消失速度定数	12
(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	12
(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	12
2. 製剤の組成	5	(7) 血漿蛋白結合率	12
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5	3. 吸収	12
(2) 添加物	5	4. 分布	12
(3) 電解質の濃度	5	(1) 血液－脳関門通過性	12
(4) 添付溶解液の組成及び容量	5	(2) 血液－胎盤関門通過性	12
(5) その他	5	(3) 乳汁への移行性	12
3. 注射剤の調製法	5	(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	6	(5) その他の組織への移行性	13
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 代謝	13
6. 溶解後の安定性	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	13
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種	13
8. 生物学的試験法	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(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	7	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13
11. 力価	7		
12. 混入する可能性のある夾雑物	7		

目 次

6. 排泄	13	X. 管理的事項に関する項目	24
(1) 排泄部位及び経路	13	1. 規制区分	24
(2) 排泄率	13	2. 有効期間又は使用期限	24
(3) 排泄速度	13	3. 貯法・保存条件	24
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	24
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	24
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	24
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)	24
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	24
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	24
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	24
5. 慎重投与内容とその理由	15	7. 容器の材質	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16	8. 同一成分・同効薬	25
7. 相互作用	18	9. 国際誕生年月日	25
(1) 併用禁忌とその理由	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
(2) 併用注意とその理由	19	11. 薬価基準収載年月日	25
8. 副作用	19	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	25
(1) 副作用の概要	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
(2) 重大な副作用と初期症状	19	14. 再審査期間	25
(3) その他の副作用	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20	16. 各種コード	26
(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	20	17. 保険給付上の注意	26
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20	X I. 文献	27
9. 高齢者への投与	20	1. 引用文献	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21	2. その他の参考文献	27
11. 小児等への投与	21	X II. 参考資料	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21	1. 主な外国での発売状況	28
13. 過量投与	21	2. 海外における臨床支援情報	28
14. 適用上の注意	22	X III. 備考	29
15. その他の注意	22	その他の関連資料	29
16. その他	22		
IX. 非臨床試験に関する項目	23		
1. 薬理試験	23		
(1) 薬効薬理試験	23		
(2) 副次的薬理試験	23		
(3) 安全性薬理試験	23		
(4) その他の薬理試験	23		
2. 毒性試験	23		
(1) 単回投与毒性試験	23		
(2) 反復投与毒性試験	23		
(3) 生殖発生毒性試験	23		
(4) その他の特殊毒性	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルボカイン（一般名：メピバカイン塩酸塩）はリドカイン塩酸塩を更に改良した化合物として、1957年 Bofors 社（スウェーデン）で Ekenstam らによって創製された。国内外での広範な基礎ならびに臨床的研究によって、その有効性と安全性など局所麻酔剤として具備すべき条件を満たす薬剤であることが確認され、広く応用されるに至っている。Astra 社（現 AstraZeneca 社）は1973年に製造の権利を Bofors 社から得た。本邦では、メピバカイン塩酸塩製剤として「カルボカイン注」（バイアル製剤）が1958年に製造許可を受け、翌年に吉富製薬（株）（現 田辺三菱製薬（株））から販売開始された。その後、藤沢薬品工業（株）（現 アステラス製薬（株））、継いでアストラジャパン（株）（現 アストラゼネカ（株））、そして2017年7月にアスペンジャパン（株）（現 サンドファーマ（株））が承認を承継した。

これまでの多回使用バイアル製剤の販売経験をもとに、1999年6月より、保存剤非含有、小容量の単回使用アンプル製剤の市場ニーズにあわせ、臨床上使用頻度の高い1%メピバカイン塩酸塩注射液をディスポーザブルのアンプル製剤として供給を開始した。さらに、0.5%および2%製剤についても2000年8月よりアンプル製剤を供給開始することとなった。本剤は製造販売を日新製薬（株）、販売をサンド（株）が行っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 伝達麻酔作用は、プロカイン塩酸塩の1.5倍、リドカイン塩酸塩と同等の強さを示した（マウス）。また、硬膜外麻酔ではブピバカイン塩酸塩の1/2～2/3倍の作用持続時間を示した（海外データ）^{1) 2)}。（V.-3.及びVI.-2.参照）
- (2) 伝達麻酔において、リドカイン塩酸塩と同等の作用発現時間及びより長い作用持続時間を示した（海外データ）³⁾。（V.-3.参照）
- (3) 本剤は局所麻酔薬（基準最高用量1回500mg）として硬膜外麻酔、伝達麻酔及び浸潤麻酔に用いる。
- (4) 本剤は保存剤を含まない。
- (5) 単回使用のアンプル製剤である。
- (6) 重大な副作用としてショック、意識障害、振戦、痙攣、異常感覚、知覚・運動障害があらわれことがある。
（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

カルボカインアンプル注 0.5%

カルボカインアンプル注 1%

カルボカインアンプル注 2%

(2) 洋名

Carbocain Ampoule Injection 0.5%・1%・2%

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メピバカイン塩酸塩 (JAN、日局)

(2) 洋名 (命名法)

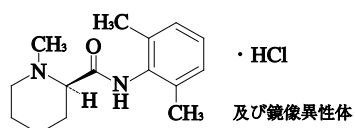
Mepivacaine Hydrochloride (JAN)

Mepivacaine (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 : $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$

分子量 : 282.81

5. 化学名 (命名法)

(2*RS*)-*N*-(2,6-Dimethylphenyl)-1-methylpiperidine-2-carboxamide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

Mepivacaine Hydrochloride 1722-62-9

Mepivacaine 96-88-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

やや吸湿性である。25℃、75%RHで6時間後2～2.5%吸湿し、その後平衡になる。光による変化は少ない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約256℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.76（25℃）

(6) 分配係数

4.07（オクタノール/水 pH 7.5 トリス緩衝液）

0.8（N-Heptane/pH 7.4 緩衝液）

(7) その他の主な示性値

pH：本品0.2gを水10mLに溶かした液のpHは4.0～5.0である。

水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

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「メピバカイン塩酸塩」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「メピバカイン塩酸塩」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（ワンポイントカットアンプル）

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

カルボカインアンプル注	0.5%	1%	2%
pH	4.5～6.8	4.5～6.8	4.5～6.8
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	1.0～1.2	1.1～1.3	1.2～1.4
比重（20℃）	1.007	1.007	1.008

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

カルボカインアンプル注	0.5%	1%	2%
メピバカイン塩酸塩 （1mL 中）	5mg	10mg	20mg

1 管あたりの有効成分含量

カルボカインアンプル注	0.5%	1%	2%
1 管 2mL 中 メピバカイン塩酸塩	—	20mg	40mg
1 管 5mL 中 メピバカイン塩酸塩	25mg	50mg	100mg
1 管 10mL 中 メピバカイン塩酸塩	50mg	100mg	200mg

(2) 添加物

カルボカインアンプル注	0.5%	1%	2%
添加物 （1mL 中）	塩化ナトリウム 8.5mg pH 調整剤 適量	塩化ナトリウム 8mg pH 調整剤 適量	塩化ナトリウム 7mg pH 調整剤 適量

(3) 電解質の濃度

ナトリウム含量 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

	成分含量	保存条件	保存容器	保存期間	結果
0.5%	25mg/5mL	40℃、75% RH	透明ガラスアンプル	6 ヶ月	いずれの項目についても開始時よりの変化は認められず、規格を満たすものであった。
	50mg/10mL				
1%	20mg/2mL				
	50mg/5mL				
	100mg/10mL				
2%	40mg/2mL				
	100mg/5mL				
	200mg/10mL				
0.5%	25mg/5mL				
	50mg/10mL				
1%	20mg/2mL				
	50mg/5mL				
	100mg/10mL				
2%	40mg/2mL				
	100mg/5mL				
	200mg/10mL				

試験項目

40℃、75% RH : 性状、確認試験、pH、不溶性異物、定量試験

室温 : 性状、確認試験、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、浸透圧比、定量試験

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／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			
カルボカイン アンプル注 0.5%	メピバカイン塩酸塩 50mg/10mL	4.5～ 6.8	6.34	(A) 10.00mL	1.29	5.05	変化なし
				(B) 10.00mL	12.54	6.20	変化なし
カルボカイン アンプル注 1%	メピバカイン塩酸塩 100mg/10mL		6.33	(A) 10.00mL	1.34	4.99	変化なし
				(B) 1.52mL	7.84	1.51	白色結晶析出
カルボカイン アンプル注 2%	メピバカイン塩酸塩 200mg/10mL		6.33	(A) 10.00mL	1.30	5.03	変化なし
				(B) 1.10mL	7.16	0.83	白濁

IV. 製剤に関する項目

リン酸デキサメタゾン二ナトリウム注射剤と混合すると、濃度により直後又は7時間以内に白濁する例も見られる。これは塩の交換反応に基づくものと考えられるため、同様の反応を生じる可能性がある注射剤との配合は注意を要する。

セファロンチンナトリウム注射剤との混合では、白濁を生じないが約3時間で色調の変化を認めた。

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

日局「メピバカイン塩酸塩注射液」による。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「メピバカイン塩酸塩注射液」による。

液体クロマトグラフィー

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔

2. 用法及び用量

メピバカイン塩酸塩として、通常成人には次の用量を投与する。

なお、メピバカイン塩酸塩の基準最高用量は、それぞれ1回500mgである。

ただし、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減する。

注射液としての1回使用液量は次表のとおりである。()内はメピバカイン塩酸塩としての用量である。

麻酔方法	0.5%	1%	2%
硬膜外麻酔	50～150 mg (10～30 mL)	100～300 mg (10～30 mL)	200～400 mg (10～20 mL)
伝達麻酔	—	50～200 mg (5～20 mL)	40～400 mg (2～20 mL)
伝達麻酔 〔指趾神経遮断〕	20～40 mg (4～8 mL)	40～80 mg (4～8 mL)	80～160 mg (4～8 mL)
伝達麻酔 〔肋間神経遮断〕	25 mg (5 mL)	—	—
伝達麻酔 〔交感神経遮断〕	25 mg (5 mL)	—	—
浸潤麻酔	10～200 mg (2～40 mL)	20～400 mg (2～40 mL)	40～400 mg (2～20 mL)

3. 臨床成績

本製剤は日本薬局方収載品として長年にわたって、その有効性がすでに確立しているため、以下に該当する試験及び調査は新たに実施していない。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

〔外国人データ、硬膜外麻酔〕

一般手術及び婦人科の外国人患者54例を20万分の1アドレナリン含有2%メピバカイン塩酸塩20mL(メピバカイン塩酸塩群)、20万分の1アドレナリン含有2%プリロカイン塩酸塩20mL(プリロカイン塩酸塩群)、20万分の1アドレナリン含有2%ブピバカイン塩酸塩20mL(ブピバカイン塩酸塩群)に無作為に割り振り、L2-3椎間より硬膜外腔に投与し、作用持続時間を二重盲検法にて検討した結果、作用消失までの平均持続時間は各々178±10分、172±7分、287±18分で、メピバカイン塩酸塩群はブピバカイン塩酸塩群の1/2～2/3倍の作用持続時間を示した。²⁾

V. 治療に関する項目

[外国人データ、伝達麻酔]

外国人患者 22 例を 2%リドカイン塩酸塩 1mL (リドカイン塩酸塩群)、2%メピバカイン塩酸塩 1mL (メピバカイン塩酸塩群) に割り振り、小指への伝達麻酔における作用発現時間と作用持続時間を二重盲検法にて検討した結果、メピバカイン塩酸塩群はリドカイン塩酸塩群と同等の作用発現時間及びより長い作用持続時間を示した。³⁾

	症例数	平均作用発現時間 (分)	平均作用持続時間 (分)	不完全麻酔の 症例数
リドカイン塩酸塩群	11	7.1	31.7±0.8	5
メピバカイン塩酸塩群	11	7.2	46.6±1.1	1

(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

該当資料なし

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、プロピトカイン、ブピバカイン、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：メピバカイン塩酸塩は、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

[外国人データ、浸潤麻酔]

前腕手掌部にメピバカイン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、プロカイン塩酸塩の各被験薬0.2mLを皮内注入し、10分毎に needle algesimeter を用いて同一濃度における麻酔持続時間を比較した結果、メピバカイン塩酸塩が最も長く、他剤との差は有意であった。¹⁾

<参考：モルモット、浸潤麻酔>

モルモットの背部を脱毛し、メピバカイン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、プロカイン塩酸塩の各被験薬0.1mLを注入し、30分間にわたり5分毎に needle algesimeter で検討した結果、同じ麻酔効力を得るにはプロカイン塩酸塩はリドカイン塩酸塩の1.5倍の濃度が必要であった。メピバカイン塩酸塩はリドカイン塩酸塩とほぼ同じ麻酔効力を示した。¹⁾

<参考：マウス、伝達麻酔>

マウスの皮下にメピバカイン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、プロカイン塩酸塩の各被験薬1%0.05mLを注入し、mouse-tail-heat法及びmouse-tail-clamp変法を用いて麻酔持続時間を測定した。

mouse-tail-heat法によると麻酔持続時間は各々42.3±1.5分、30.1±1.9分、22.1±1.4分で、メピバカイン塩酸塩が有意に長かった。また、mouse-tail-clamp変法による実験から、麻酔持続時間とED₅₀に基づいて算出したメピバカイン塩酸塩の麻酔効力はリドカイン塩酸塩の1.5倍プロカイン塩酸塩の2倍であった¹⁾。

マウスの尾根部にメピバカイン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、プロカイン塩酸塩の各被験薬1%0.05mLを注入後、尾の基部から2cmのところを併せて10秒間熱線照射し、反応性を1分毎に調べた結果、メピバカイン塩酸塩の麻酔持続時間はリドカイン塩酸塩の1.5倍、プロカイン塩酸塩の2倍であった。³⁾

(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

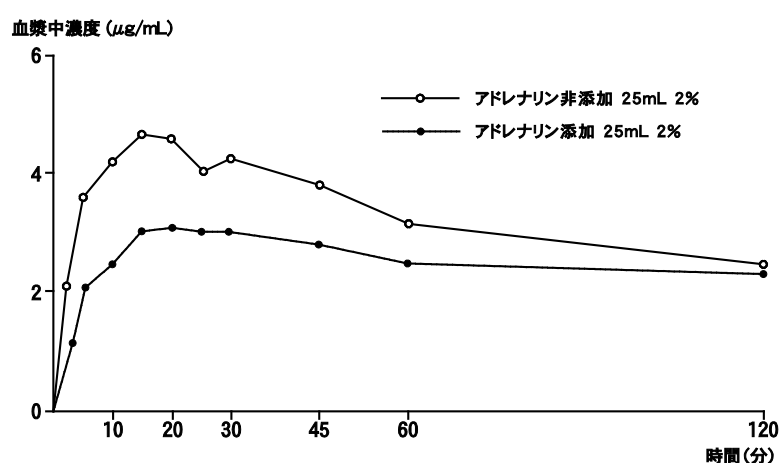
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

[外国人データ、単回投与]

外国人患者に2%メピバカイン液25mL(メピバカイン塩酸塩として500mg)単独あるいはアドレナリンを添加(1:200,000)して硬膜外投与したとき、単独群での血漿中濃度は、15分後に最高濃度(4.65 μ g/mL)を示したが、アドレナリン添加群では最高濃度の低下(36%)及び最高濃度到達時間の遅延が認められた。⁴⁾



外国人患者に2%メピバカイン液25mL(500mg)を硬膜外投与したときの血漿中濃度推移(平均値、n=5)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

「Ⅶ. -1. - (2)」参照

(4) 中毒域

4.01~6.15 μ g/mL以上⁵⁾

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅶ. -1. - (2) 及びⅧ. -7.」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

[外国人データ]

450、600mg 0.27~0.36hr⁻¹

[ヒト、450 (30mL、1.5%) /600mg (30mL、2%) 硬膜外投与、静脈血]⁶⁾

(5) クリアランス

[外国人データ] 静脈内投与 0.78L/min⁷⁾

(6) 分布容積

[外国人データ] 静脈内投与 84L⁷⁾

(7) 血漿蛋白結合率

[外国人データ]

メピバカイン 2 μ g/mL の血漿蛋白結合率は 78% で、 α_1 -酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する。血液/血漿中濃度比は約 0.9 である。⁸⁾

3. 吸 収

吸収部位：皮下、筋肉内、硬膜外腔

<参考：マウス>

マウスに ¹⁴C-メピバカイン標識体 30mg/kg を皮下投与すると、4 時間後には投与部位の放射能はほとんど認められなかった。⁹⁾

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考：マウス>

マウスに ¹⁴C-メピバカイン標識体を静注後のオートラジオグラフィにより、脳への放射能の移行が認められた。⁹⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

[外国人データ]

妊婦にメピバカイン塩酸塩を硬膜外投与したとき、臍帯静脈血液中濃度と母体血漿中濃度の比は 0.5~0.7 で、胎盤を通過する。⁸⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

[外国人データ]⁶⁾

メピバカイン、リドカイン及びプロピトカイン 600mg をそれぞれ硬膜外に投与した。投与後の髄液中濃度はメピバカイン (約 400 μ g/mL)、リドカイン、プロピトカインの順に高く、最高濃度にはいずれも 30~45 分後に達した。

(5) その他の組織への移行性

＜参考：マウス＞

マウスに¹⁴C-メピバカイン標識体 30mg/kg を静注すると、放射能の血中からの消失は速やかで、投与後及び20分では脳、唾液腺、肝、腎、骨髄、胃及び腸管に高濃度に認められ、1時間以降では排泄器官である腎、膀胱、肝、胆嚢に高濃度に分布していた。24時間以降では腸管内容物及び膀胱以外には認められなかった。⁹⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：[外国人データ]

メピバカインは主として肝臓で速やかに代謝されて尿中へ排泄される⁹⁾。ヒト尿中（外国人）において、芳香環の3位及び4位の水酸化体、N-脱メチル体（pipecolyxylidene）及びそれらの抱合体として投与量の約30%の代謝物が検出された。また、尿中の未変化体の排泄率は4%であった¹⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(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

[外国人データ]

メピバカインは主として肝臓で速やかに代謝されて尿中へ排泄される⁹⁾。

(2) 排泄率

[外国人データ]

ヒト尿中において、芳香環の3位及び4位の水酸化体、N-脱メチル体（pipecolyxylidene）及びそれらの抱合体として投与量の約30%の代謝物が検出された。尿中の未変化体の排泄率は4%であった¹⁰⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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（○印は各麻酔方法での 該当する項目）	硬 膜 外 麻 酔	浸 潤 ・ 伝 達 麻 酔
【共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔）】 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。〕		○	—

（解説）

【共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔）】

一般に、薬剤に対し過敏反応を起こしたことがある患者では、再度投与するとアナフィラキシーショック等の重篤な過敏反応を起こすことがある。メピバカイン塩酸塩も同様である。このため、投与にあたっては十分な問診を行う必要がある。また、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、ブピバカイン塩酸塩等）に対し交差反応を示すことにより過敏反応を起こす可能性もある。

【硬膜外麻酔】

- 硬膜外麻酔では、交感神経遮断に伴い末梢血管が拡張するため血圧低下を来す。大量出血やショック状態の患者では、血管の代償機能が低下しており、硬膜外麻酔を行うことで、過度の血圧低下が起こる可能性がある。
- 注射部位またはその周辺に炎症のある患者では、硬膜外穿刺により髄膜を刺激し、髄膜炎などの炎症症状を起こすことがある。
- 敗血症の患者は、硬膜外穿刺により病巣が拡大し、髄膜炎が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

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	浸潤・伝達麻酔
<p>〔共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔）〕</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p>	○	○
<p>〔硬膜外麻酔〕</p> <p>(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ある患者〔硬膜外麻酔により病状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(4) 妊産婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p>	○	—

（解説）

〔共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔）〕

- (1) (2) 高齢者や全身状態の不良は、麻酔時のリスクファクターとなる。これらのファクターを有する患者では、生理機能の低下から麻酔に対する忍容性が低下する可能性がある。
- (3) 一般的に、局所麻酔薬は血中濃度が上昇するに従い、次第に循環系の抑制作用が強くなるといわれている。従って、心刺激伝導障害のある患者では、本剤の血中濃度の上昇に伴う循環系の抑制作用により、症状が悪化することがある。
- (4) メピバカインは、他のアミド型局所麻酔薬と同様に、主に肝臓で代謝された後に尿中に排泄される。重篤な肝機能障害のある患者では、代謝が遅れ中毒症状を起こす可能性がある。さらに、腎機能障害に伴う低蛋白血症やアシドーシスがある場合には、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、中毒症状が発現しやすくなる可能性がある。

〔硬膜外麻酔〕

- (1) 穿刺部位近くの脊髄・脊椎にこのような中枢神経系疾患がある場合、症状が悪化することがある。
- (2) 血液凝固障害や抗凝血薬投与中の患者では出血傾向にあるために、硬膜外腔やカテーテルの挿入の際に硬膜外腔の血管を損傷し出血が起これば、硬膜外血腫を生じるおそれがある。硬膜外血腫は脊髄を圧迫し、のちに異常感覚や麻痺等の神経障害を残す可能性がある。やむを得ず投与する場合には、患者の凝固機能をモニターすることや、血腫による脊髄圧迫の有無を確認するなどの、十分な観察が必要である。
- (3) 脊柱の変形に伴う硬膜外腔の狭窄により、穿刺時に脊髄神経や神経根を損傷する可能性がある。また、硬膜外腔の狭窄に伴い脊髄神経の一分節を麻酔するための薬剤量が少なくなるために麻酔範囲が広がりやすく、その予測が難しい。

- (4) (5) 妊娠後期、腹部腫瘍で腹腔内圧が上昇して下大静脈が圧迫を受けると、硬膜外腔の静脈が怒張し、硬膜外腔の薬剤の占めることが可能な容積が減少するため麻酔範囲が広がりやすい。また、妊産婦や腹部腫瘍のある患者は仰臥位性低血圧を起ししやすい。仰臥位をとると、増大した子宮や腹部腫瘍が下大静脈を圧迫し静脈還流が低下するため、心拍出量が減少して血圧が低下する。硬膜外麻酔時にはこの血圧下降は更に助長される。
- (6) 局所麻酔薬を硬膜外腔に投与すると交感神経遮断に伴い、血管拡張が生じて血圧低下を来すことがある。重篤な高血圧症のある患者では交感神経遮断等の血圧低下の要因が伴うと、血管における代償機能が減弱しているために血圧が急激に低下することがある。また、心弁膜症、冠動脈疾患等の心血管系に障害のある患者では、交感神経遮断やそれに伴う血圧低下の影響で病状が悪化する可能性がある。

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			
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	浸潤・伝達麻酔
<p>[共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔）]</p> <p>(1) まれにショックあるいは中毒症状を起すことがあるので、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。</p> <p>(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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>(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。</p> <p>(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。</p>			
<p>[硬膜外麻酔]</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	硬膜外麻	浸潤・伝達麻
<p>麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）</p> <p>〔伝達麻酔・浸潤麻酔〕</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>	-	○

（解説）

〔共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔）〕

- (1) 硬膜外麻酔や伝達麻酔等の局所麻酔では、過敏反応、神経遮断等に起因するショックや血管内誤注入に伴う中毒症状を起こす可能性が常にある。これらの危険を予測し回避するために、本剤の投与に際しては、十分な問診を行い患者の全身状態を把握し、あらかじめ麻酔中の患者管理の方針をたてておく必要がある。このような症状が発生した場合、迅速かつ適切な処置が必要となるため、常時救急処置のとれる準備を行うこと。
- (2) 1) 病歴と患者の状態および以前に局所麻酔剤の使用に伴うアレルギー発現がなかったかを問診する。また麻酔中は血圧測定、呼吸運動、顔色、全身的な様子等について常に注意すること。
- 2) 3) 血中濃度の上昇や重篤な副作用を避けるために、有効な麻酔・鎮痛効果が得られる最少用量（できるだけ薄い濃度、必要最小量）を投与する。持続投与や反復投与を行う際は、薬剤及びその代謝産物の蓄積や、代謝が遅れることにより血中濃度が上昇することがあるため、総投与量を考慮すべきである。
- 4) 血管収縮剤（アドレナリン等）添加により薬液投与部位の血管が収縮し、局所麻酔薬の循環血液への移行が抑制されて、局所麻酔剤による中毒等の発生が予防され、また作用時間が延長するという利点がある。なお、血管収縮剤添加の禁忌症例には血管収縮剤は併用しないこと。
- 5) 注射速度は局所麻酔薬の血中濃度に影響を及ぼし、その速度が速いほど、急激な血中濃度の上昇を来す。特に、誤って血管に投与された場合に問題となる。また、硬膜外麻酔では、同じ量の局所麻酔薬を投与しても、急速投与するとゆっくり投与した場合に比べ、麻酔範囲が広がりやすい。
- 6) 血管内あるいはくも膜下誤注入を防ぐために、本剤投与の際には、注射針やカテーテルの先端が血管内やくも膜下腔に入っていないことを確かめる必要がある。血液や脳脊髄液が吸引された場合、針が血管またはくも膜下腔に入っているため、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。また、血液または脳脊髄液が吸引されなくても、血管内またはくも膜下腔に注射針やカテーテルの先端が刺入されていることがあるため、注意が必要である。
- 7) 手術施行時は、全身麻酔薬や局所麻酔薬の他にジアゼパム等の鎮静薬やペンタゾシン等の鎮痛薬が併用される。これらの薬剤が前投薬としてまたは術中に投与された場合、呼吸抑制、舌根沈下による気道閉塞が生じることがある。これらは、鎮静薬や鎮痛薬の呼吸中枢に対する直接的な抑制作用によるものと考えられている。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のようなリスクの高い患者では、特に注意が必要である。
- (3) 注射針の穿刺やカテーテル留置時に神経を傷害することがあり、麻酔後にしびれ等の神経障害が認められることがある。穿刺に際し異常を認めた場合は、注射針やカテーテルが適切に位置していないと考えられるため、無理に本剤の注入を行わず、直ちに操作を中止すること。
- (4) 血管収縮剤アドレナリン、フェニレフリンの添付文書の記載が異なるので、参照すること。

〔硬膜外麻酔〕

- 1) 硬膜外腔は血管に富んでおり血管内誤投与となりやすく、大量の局所麻酔剤が一気に血管内に投与されると、中毒を起こすことがある。また、針先が誤って硬膜を破り、くも膜下腔へ入った場合は、くも膜下ブロックとなる可能性がある。これらの合併症を事前に防ぐため硬膜外麻酔を施行する際は、試験的に局所麻酔剤の注入（test dose）を行い、注射針やカテーテルの先端が血管内やくも膜下腔に入っていないことを確認しておく必要がある。また、カテーテルを留置後も、患者の体位の変換等によりカテーテル先端が移動することがあるので、カテーテルの移動が推測された場合は、再度 test dose を行い、確認する必要がある。
- 2) 局所麻酔薬を硬膜外腔に投与すると、交感神経の遮断に伴い血圧の低下を来すことがあるが、その程度は遮断される交感神経の範囲に依存する。硬膜外麻酔を実施する際には、目標とする麻酔範囲を得るための用量を選択するが、予期した以上に麻酔範囲が広がると予測以上の血圧低下を起こすことがある。また、徐脈や呼吸抑制を認めることもある。本剤投与時は、患者の全身状態や手術対象疾患を考慮し、投与量の調節や麻酔範囲に注意し、その後の事態に備える必要がある。特に、高齢者や妊産婦等麻酔範囲が広がりやすい患者では、より慎重に投与する必要がある。

〔伝達麻酔・浸潤麻酔〕

- (1) 局所麻酔薬中毒は、急激な血中濃度の上昇により発現する。頭部、顔面、扁桃等血管の多い部位では、局所麻酔薬の吸収が速く血中濃度が上昇する場合がある。
- (2) 1) 球後麻酔や眼球周囲麻酔に伴い、外眼筋の麻痺の報告があり¹¹⁾、原因として、縫合糸や注射針等手術時の外傷、局所麻酔薬の筋毒性等が考えられている。また、外眼筋内に局所麻酔薬を直接注入した場合には、重度の障害をもたらすことがある¹²⁾。局所麻酔薬を筋内に投与すると、筋線維が融解し、その後急速に再生し、ほぼ元どおりになることが古くから知られており、その障害の程度は、局所麻酔薬の濃度や投与量に関連している可能性がある。なお、アドレナリンを添加することにより筋の融解が促進されることが報告されている¹³⁾。本来、球後麻酔は球後腔に局所麻酔薬を浸潤させる麻酔方法であり、外眼筋内に注入させるものではないため、球後麻酔や眼球周囲麻酔を行う際には、以下の点に留意すべきである。
 - ①局所麻酔薬はできるだけ薄い濃度のものを用いること。
 - ②必要最小量を用いること。
 - ③筋内への注入は避けること。
 - ④血管収縮剤は必要のある時にのみ添加すること。
- 2) 球後麻酔、眼球周囲麻酔の際に、局所麻酔薬が視神経鞘内に誤注入による一過性の失明、心肺停止の報告がある¹⁴⁾。失明は、麻酔による視神経の麻痺によるもので、麻酔の効果の消失とともに回復する。心肺停止は、視神経鞘内に注入された局所麻酔薬が脳幹に達し、脳幹機能の麻痺によるもので、意識消失、瞳孔散大、対光反射の消失、チアノーゼ、また四肢麻痺等も認められる。これらの症状が発現した場合でも、直ちに呼吸・循環管理等、救急処置を行うことにより蘇生し得るものであるが、重大な合併症であるため、視神経鞘内への投与を避ける必要がある。このため、注射針は出来るだけ短く、先の鈍いものを使用することが望ましいと考えられている。

7. 相互作用

(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
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)

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、この機序については明確にはなっていない。

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
<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> <p>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）</p> <p>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。</p>

(解説)

1) ショック

局所麻酔において、アナフィラキシーショック、血管内誤投与など過量投与によるショック、あるいは、くも膜下誤投与など高位脊椎麻酔・全脊椎麻酔によるショックなどが報告されている。患者の状態の観察を十分に行い、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しておくことが必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）

2) 意識障害、振戦、痙攣

局所麻酔薬の血中濃度の上昇に伴い中毒が発現し、主に中枢神経系及び心血管系の症状があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣となり、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ため、患者の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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）

3) 異常感覚、知覚・運動障害

硬膜外麻酔や脊椎麻酔で神経障害が発現した場合には、膀胱直腸障害や歩行障害などの重篤な症状があらわれることがある。針やカテーテルによる神経の直接穿刺や手術時の体位が主な原因であるとする報告¹⁵⁾があるが、局所麻酔薬使用時には高濃度のものを大量に投与しないように注意が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）

(3) その他の副作用

その他の副作用	
	頻度不明
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

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。

(解説)

局所麻酔薬の血中濃度が上昇し中枢神経系へ作用すると、眠気、不安、興奮、眩暈、悪心・嘔吐などの症状があらわれることがある。これらは中毒、ショックの初期症状であることが多いため、このような症状があらわれた場合は患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて投与量を減らすまたは中止することを考慮し、適切な処置を行うこと。（「過量投与」の項参照）

また、局所麻酔剤によるアレルギーでは蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等が認められることがあり、このような症状が現れた場合には、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ませんため、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ませんため、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剤に対し、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		麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	
項 目		硬膜外麻 酔	浸潤・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。		○	—

(解説)

高齢者では、椎間板やその周辺組織の骨化により脊髄神経に沿って横に局所麻酔薬が拡散しにくいいため、局所麻酔剤を硬膜外腔に投与した場合には上下の硬膜外腔に広がりやすい。

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		麻酔方法（○印は各麻酔方法での該当する項目）	
項目		硬膜外麻酔	浸潤・伝達麻酔
[共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔）] 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）		○	—
[伝達麻酔] 妊産婦：旁頸管ブロックにより胎児の徐脈を起こすおそれがある。		—	○

（解説）

旁頸管ブロックでは、局所麻酔剤が血管の豊富な部位に投与され、さらに近くに子宮動脈があることから、胎児の局所麻酔薬の血中濃度が高くなり中毒症状が発現することがある。なかでも、胎児徐脈は投与後 2~10 分以内に発現し、3~30 分間持続するといわれている¹⁶⁾。

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 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。特に誤って血管内に投与した場合には、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>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。</p> <p>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を開始する。</p>
--

14. 適用上の注意

適用上の注意

アンプルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。
- (2) 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）

- (1) ポルフィリン症患者において、薬剤投与によりポルフィリン症の急性症状（急性腹症、四肢麻痺、意識障害等）が誘発されることが報告されている。誘発要因となる薬剤として局所麻酔剤も報告されており、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）にポルフィリン症患者への投与に関する注意が追記されたため記載した。
- (2) 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

ヒト及びビヌにメピバカインの亜痙攣誘発量及び痙攣誘発量静注時の血液動態、心電図及び呼吸機能に及ぼす影響をみた試験では、何ら抑制作用はみられなかった。¹⁷⁾

(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

メピバカイン塩酸塩の急性毒性（LD₅₀mg/kg）は次表の通りである¹⁸⁾。

投与経路 \ 使用動物	マウス	家兎	モルモット
静脈内投与	32	22	20
皮下投与	260	110	94

(2) 反復投与毒性試験

ラットにメピバカイン塩酸塩 1日 2、3、20、30mg/kg を 21 日間皮下投与、及びサルに 1日 10、15mg/kg を 21 日間筋肉内投与した試験では特に異常は認められていない¹⁸⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット及び家兎にメピバカイン塩酸塩 1日 6.25、12.5、25、50mg/kg を皮下投与した試験では、いずれも対照群に比し、特に異常は認められていない¹⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

組織障害性：家兎に 1～3%メピバカイン塩酸塩を筋注し、投与部位の組織学的検査を行った。投与 1～2 日後には浮腫、わずかな白血球浸潤などの炎症症状が観察されたが、7 日目のもものでは病変は認められなかった¹⁸⁾。また、検鏡的には、筋鞘のほんのわずかな増殖以外は何ら反応は認められなかった²⁰⁾。

神経組織に対する毒性²¹⁾：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刺激性がかなり弱かった。神経の軸索に病理学的変化をみた例はなかった。高濃度ではミエリン鞘に対する軽度の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。

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

安定性試験²²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、本剤は室温保存において3年間安定であることが推測された。

また、最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、本剤の室温保存における3年間の安定性が確認された。

(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、残液は廃棄すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

カルボカインアンプル注0.5%	5 mL×10管、10mL×10管
カルボカインアンプル注1%	2 mL×10管、5 mL×10管、10 mL×10管
カルボカインアンプル注2%	2 mL×10管、5 mL×10管、10 mL×10管

7. 容器の材質

透明ガラスアンプル [ワンポイントカットアンプル]

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カルボカイン注、塩酸メピバカイン注「NM」、塩酸メピバカイン注PB

同効薬：リドカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩、レボブピバカイン塩酸塩、
プロピトカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1956年12月2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：2006年1月30日

承認番号：アンプル注 0.5% 21800AMX10097000

アンプル注 1% 21800AMX10098000

アンプル注 2% 21800AMX10099000

<旧販売名：0.5%、1%、2%カルボカインアンプル>

製造承認年月日：1999年2月4日

承認番号：0.5%アンプル 21100AMZ00078000

1%アンプル 21100AMZ00079000

2%アンプル 21100AMZ00080000

11. 薬価基準収載年月日

2006年6月9日

<旧販売名：0.5%、1%、2%カルボカインアンプル>

1999年2月15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

メピバカイン塩酸塩は、昭和49年11月20日薬審第67号「医薬品再評価における評価判定について－その3」によって、有用性が認められている。

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
カルボカインアンプル注 0.5% (5mL×10 管)	112241103	1214402A5019	620004312
カルボカインアンプル注 0.5% (10mL×10 管)	112242803	1214402A6015	620004313
カルボカインアンプル注 1% (2mL×10 管)	101670303	1214402A8018	620004314
カルボカインアンプル注 1% (5mL×10 管)	101671003	1214402A9014	620004315
カルボカインアンプル注 1% (10mL×10 管)	101672703	1214402H1011	620004316
カルボカインアンプル注 2% (2mL×10 管)	112243503	1214402H3014	620004317
カルボカインアンプル注 2% (5mL×10 管)	112244203	1214402H4010	620004318
カルボカインアンプル注 2% (10mL×10 管)	112245903	1214402H5017	620004319

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Henn, F. : Acta Anaesth. Scand., **4** 125 (1960)
- 2) Ekblom, L., et al. : Acta Anaesth. Scand., **10** (Suppl.21) 33 (1966)
- 3) Ulfendahl, H. R. : Acta Anaesth. Scand., **1** 81 (1957)
- 4) Tucker, G.T., et al. : Anesthesiology, **37** 277 (1972)
- 5) 占部武 : 日本産婦人科学会雑誌, **31** 707 (1979)
- 6) Lund, P.C. : Acta Anaesth. Scand., **10** (Suppl.23) 475 (1966)
- 7) Cousins, M.J., et al. : Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 2nd ed. p.80 (Table 3-13) : Lippincott, London. (1988)
- 8) Burm, A.G.L. : Clin. Pharmacokin., **16** 283 (1989)
- 9) Kristerson, L., et al. : Acta Pharmacol. Toxicol., **22** 205 (1965)
- 10) Cousins, M.J., et al. : Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 2nd ed. p.87 (Table 3-15) : Lippincott, London. (1988)
- 11) Ong-Tone, L. : Canadian Journal of Ophthalmology, **24** 162 (1989)
- 12) Carlson, B.M. : Ophthalmology, **99** 582 (1992)
- 13) Yahiera, J.A. : Journal of Dental Research, **61** 686 (1982)
- 14) 井出雅洋 : 臨床麻酔, **20** 1638 (1996)
- 15) Auroy, Y. : Anesthesiology, **87** 479 (1997)
- 16) Ralston, D.H. : Anesthesiology, **48** 34 (1978)
- 17) Jorfeldt, L. : Acta Anaesth. Scand., **12**, 153 (1968)
- 18) Luduena, F.P. : Toxicol. & Appl. Pharmacol., **2**, 295 (1960)
- 19) 社内資料 (生殖発生毒性試験)
- 20) Comdr, L.T. : Anesthesiology, **22**, 987 (1961)
- 21) Henn, F. : Acta Anaesth. Scand., **10** (suppl.21) 9 (1966)
- 22) 社内資料 (日新製薬(株):カルボカインアンプル注の安定性)

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

メピバカインはフランス、ドイツ、スウェーデン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

白新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号