

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-248
	成分名 (一般名)	メピバカイン塩酸塩
	販売名	1%カルボカイン注
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中      }	
	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし      }	
	(特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 弊社の製品(カルボカイン注)はメチルパラベン含有製剤である。昭和50年10月24日薬安第78号薬務局安全課長通知「医薬品再評価に伴う「日本薬局方リドカイン注射液」の取扱いについて」によれば、静脈内投与に用いる場合は、メチルパラベン無添加のアンプル製剤を使用すべきとされており、弊社も同様に考える。したがって、今回用法用量の検討を含め弊社において検討を行ったが、カ	

	<p>ルボカインアンプル注（メチルパラベン無添加）（日新製薬株式会社が製造販売承認を保有）にて、開発を行うのが妥当と考える。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性  （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>疼痛疾患の多くは薬物療法に抵抗性で、静脈内区域麻酔を含む神経麻酔を治療として行っている。しかし、それでも疼痛が完全に寛解することは少なく、発症率に比して有病率は一般に大きく<sup>1</sup>、発症後に治癒することはなく不可逆的である。さらに、疼痛疾患の QOL を評価した調査では、慢性疼痛患者の平均的な QOL は日中を臥床して過ごすがん終末期患者と同等の QOL であること、重症患者の QOL は集中治療室で絶対安静状態の患者の QOL とほぼ同等であることが示されており、著しく QOL が低下する<sup>2</sup>。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>疼痛疾患の治療は、薬物療法や神経ブロック、脊髄電気刺激療法など多くが欧米で用いられている治療法が本邦でも行われており、その効果は欧米からの報告と同等で日本人だけが特異的な反応を示すことはない。疼痛治療としての静脈内区域麻酔は American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine でも標準的治療トレーニングプログラムに記載<sup>3</sup>されており、標準的な疼痛治療法で国内における有用性が期待できる。</p> <p>これと同様に、手術麻酔としての静脈内区域麻酔も日本人が欧米人と比して有効性が期待できない根拠はなく、全身麻酔の代替として（あるいは全身麻酔との併用）として、多くの有用性が期待できる。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																		
	[欧米等 6 か国での承認内容]																		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																		
	米国	販売名 (企業名)																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
		備考	承認なし																
	英国	販売名 (企業名)																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
備考		承認なし																	
独国 <sup>4</sup>	販売名 (企業名)	1%Scandicain (Astrazeneca)																	
	効能・効果	局所及び区域神経ブロック																	
	用法・用量	原則として、望ましい適切な麻酔効果がえられる最小用量のみを投与すること。投与量は、個々の患者に応じて決定すること。単回 (1 回) 投与の場合、15 歳を超える若年者及び平均的な体格の成人には推奨用量を適用する。用量は、麻酔科医の経験及び患者の全身状態の情報に応じて決定する。1 mL の Scandicain 1%は、メピバカイン塩酸塩 10 mg を含有する。																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>麻酔方法</th> <th>容量(mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨折整復</td> <td>5 -20 mL</td> </tr> <tr> <td>交感神経幹ブロック</td> <td>5 -10 mL</td> </tr> <tr> <td>皮内丘疹</td> <td>0.1-2 mL</td> </tr> <tr> <td>外側大腿皮神経ブロック</td> <td>10 mL</td> </tr> <tr> <td>大腿神経ブロック</td> <td>10-20 mL</td> </tr> <tr> <td>正中神経ブロック</td> <td>3-5 mL</td> </tr> <tr> <td>閉鎖神経ブロック</td> <td>10-15 mL</td> </tr> <tr> <td>横隔神経ブロック</td> <td>10-15 mL</td> </tr> </tbody> </table>	麻酔方法	容量(mL)	骨折整復	5 -20 mL	交感神経幹ブロック	5 -10 mL	皮内丘疹	0.1-2 mL	外側大腿皮神経ブロック	10 mL	大腿神経ブロック	10-20 mL	正中神経ブロック	3-5 mL	閉鎖神経ブロック	10-15 mL	横隔神経ブロック	10-15 mL
麻酔方法	容量(mL)																		
骨折整復	5 -20 mL																		
交感神経幹ブロック	5 -10 mL																		
皮内丘疹	0.1-2 mL																		
外側大腿皮神経ブロック	10 mL																		
大腿神経ブロック	10-20 mL																		
正中神経ブロック	3-5 mL																		
閉鎖神経ブロック	10-15 mL																		
横隔神経ブロック	10-15 mL																		

橈骨神経ブロック	10-20 mL
尺骨神経ブロック	5 -10 mL
神経周囲麻酔、各神経につき	1 -2 mL
傍頸管ブロック、片側につき	6 -10 mL
傍脊椎ブロック	5 -10 mL
陰部神経ブロック、片側につき	7 -10 mL
仙骨ブロック	10-30 mL
扁桃摘出術、各扁桃腺につき	5 -10 mL
創傷処置	up to 30 mL
静脈内区域麻酔	up to 40 mL

硬膜外麻酔の用量は年齢に依存する。腰部には以下のガイドラインを適用する。

- 5歳：0.5 mL/分節
- 10歳：0.9 mL/分節
- 15歳：1.3 mL/分節
- 20歳：1.5 mL/分節
- 40歳：1.3 mL/分節
- 60歳：1.0 mL/分節
- 80歳：0.7 mL/分節

推奨される最高単回投与量：

- 耳鼻咽喉部領域：メピバカイン塩酸塩 200 mg（体重 1kg あたり 3 mg）
- 肋間神経ブロック：メピバカイン塩酸塩 300 mg（体重 1kg あたり 4 mg）
- 硬膜外麻酔及び末梢神経ブロック：メピバカイン塩酸塩 400 mg（体重 1kg あたり 6 mg）
- 神経叢麻酔：メピバカイン塩酸塩 500 mg（体重 1kg あたり 7 mg）

一般に全身（健康）状態が不良な患者への投与量は、より低くすること。ある種の既往歴（血管閉塞、動脈硬化又は糖尿病による神経障害）を有する患者への投与量は、1/3 に減量すること。肝機能又は腎機能に障害のある

			患者では、反復投与時に、血漿中濃度が増加するおそれがある。そのような場合には、より低い用量範囲が推奨される。
		備考	
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		承認なし
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		承認なし
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		承認なし

欧米等 6 か国での標準的使用状況  
 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国  英国  独国  仏国  加国  豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）
	ガイドライン の根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇			

		所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

#### 文献の検索方法

JMEDPLUS、JAPICDOC、医中誌、MEDLINE、EMBASE 及び DRUG FILE  
での検索結果（2011年12月2日時点）

検索主題：

A) カルボカイン,メピバカイン,CARBOCAINE,MEPIVACAINE

B) IVRA,局所静脈内麻酔,(局所)静脈内伝達麻酔,経静脈局所麻酔,静脈内区域麻酔,INTRAVENOUS REGIONAL ANESTHESIA,BIER～BLOCK,BIER～ブロック

C) 総説,解説,指針,計画,ガイドライン,調査,アンケート,手引,使用状況,メタ分析,メタアナリシス,META ANALYSIS,システマティックレビュー,ピアレビュー,SYSTEMATIC REVIEW,PEER REVIEW,無作為～,ランダム～,薬物動

態～,薬物動力学～,GUIDELINE,QUESTIONNAIRE,TREATMENT PLAN,STRATEGY,RECOMMENDATION,CONSULTATION,ADMINISTRATION SCHEDULE PATIENT CARE,PHYSICIAN PRACTICE PATTERN,DRUG UTILIZATION

検索条件：AxBxC（限定条件：症例報告、会議録除く）

検索結果：13報（ヒト）[国内1報、海外12報（英）]

<海外における臨床試験等>

海外文献については、カルボカインの用法・用量が明示されている無作為化比較試験、総説又は症例数の多い使用実態報告に該当するものを示した。

**J.J.McGLONE; Intravenous Regional Anesthesia. Journal of the American Podiatry Association, 1971;61;7;241-4<sup>5</sup>**

本研究は、足の手術においてメピバカインを用いて静脈内区域麻酔（IVRA）を行う際の考慮すべき点を示した使用実態研究である。

62例（年齢20～75歳）の足の手術を受ける患者を対象とした。術前にメペリジン75～100mgとヒドロキシジン50～75mgを適宜投与した。上肢から輸液路を確保し、さらに鎮静が必要な場合は0.1%メトヘキシタールナトリウムを投与した。タニケットは腓骨遠位端膝直下に装着し、タニケット加圧装置と接続した。21Gバタフライ針はできるだけ手術部位に近い手術側の足背静脈に留置した。0.5%カルボカイン30mLを手術側の足背静脈バタフライ針から注入した。麻酔薬注入前には駆血が必須である。これにより、血管内に残っている血液による麻酔薬の希釈を防止し、駆血により四肢の血管床が虚脱し、この相対的な虚脱により血管内に注入液を送ることが可能となる。原法ではタニケット解除まで30分必要とされているが、最近では麻酔薬の拡散は15分以内に完了するのでタニケットの解除もこの時間で可能と考えられる。

結果として、嘔気・嘔吐のような術後の問題は非常に少なく、病室での食事も可能であった。

**P.Prieto-Alvarez; Comparison of mepivacaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia: pharmacokinetic study and clinical correlation. British Journal of Anaesthesia, 2002;88;4;516-9<sup>6</sup>**

本研究は、IVRAとしてメピバカイン又はリドカインを投与したときの薬物動態を比較する目的で実施した、無作為化比較試験である。

42例の上腕遠位部の手術を受ける患者が無作為割付けされた。メピバカイン群（22例）は、0.5～1%溶液を用いて5mg/kg（最大用量400mg、最大溶液量：40mL）を投与した。リドカイン群（20例）は、0.5%溶液を用いて3mg/kg（最

大用量 400 mg、最大溶液量：40 mL) を投与した。

タニケット解除 5 分後の血漿中濃度は、メピバカインとリドカインではほぼ同程度であった。リドカイン群では投与 60 分後には投与 5 分後と比較して有意に血漿中濃度が低下していた ( $P<0.001$ )。逆にメピバカイン群では投与 5 分後と投与 60 分後の血漿中濃度には差がみられなかった。

術中の鎮痛剤の追加が必要となった患者の割合は、メピバカイン群では 9%であったが、リドカイン群では 45%であった ( $P=0.02$ )。

メピバカイン群ではタニケット解除後に有害事象はみられなかったが、リドカイン群ではタニケット解除 5 分以内に一過性の徐脈及びめまいが各 1 例に認められた。

#### **N.Rawal; Improvement in I.V. Regional Anaesthesia by Re-exsanguination before Surgery. British Journal of Anaesthesia, 1993;70;3;280-5<sup>7</sup>**

本研究は、手の手術において術前に腕を再駆血する IVRA の変法をプリロカイン、リグノカイン又はメピバカインを用いて検討する無作為化／多施設共同／二重盲検比較試験である。

ASA 全身状態分類 I-II の手の手術を受ける患者を対象として、40 例 (P 群 [IVRA 群：平均年齢 45 歳、平均体重 74.2 kg、re-IVRA 群：平均年齢 41 歳、平均体重 71.8kg]) に IVRA として 0.5%プリロカイン 3 mg/kg を投与した。また、40 例 (Lg 群 [IVRA 群：平均年齢 43 歳、平均体重 70.3 kg、re-IVRA 群：平均年齢 40 歳、平均体重 76.2kg]) に IVRA として 0.5%リグノカイン 3 mg/kg を投与した。さらに 40 例 (M 群 [IVRA 群：平均年齢 37 歳、平均体重 73.3 kg、re-IVRA 群：平均年齢 46 歳、平均体重 79.2kg]) に IVRA として 0.5%メピバカイン 3 mg/kg 投与した。

術前投与としてジキシラジン 10 mg を経口投与した。VAS スコアが >4 となった場合にはフェンタニルを投与し、鎮静にはミダゾラムを投与した。

各群 40 例中 20 例 (計 60 例) は通常の方法で IVRA を行い (IVRA 群)、各群の残りの 20 例 (計 60 例) は手術直前 (麻酔後 15~20 分) に、再駆血を行った (re-IVRA 群)。

有効性の結果では、麻酔後 30 分及び 40 分で re-IVRA 群は IVRA 群と比べて有意に乾燥した術野が得られた (各々、 $P<0.001$ 、 $P<0.01$ )。IVRA 群の 1 例は、過度の出血が認められたために術野の状態が悪く、外科医により手術の続行には全身麻酔が必要であると判断された。

局所麻酔薬投与後 5 分で完全な感覚遮断が得られた患者の割合は、P 群 2.5%、Lg 群 12.5%、M 群 7.5%であり、麻酔後 10 分では各々 32.5%、60%及び 42.5%であり、麻酔後 15 分では各々 57.5%、85%及び 80%であった。麻酔後 10 分の P 群と Lg 群間、麻酔後 15 分の P 群と他の 2 群間に有意差が認められた。手術開始時の感覚遮断の程度は IVRA 群と re-IVRA 群間で差は認められなかった。運動神経遮断の発現は 3 群間で有意差が認められた。プリロカイン投与後 5 分

の運動力の低下は 61.7%であり Lg 群 80.7%及び M 群 85.1%と比べて有意に低かった ( $P<0.01$ )。10 分後でも運動神経遮断は P 群と比較して Lg 群、M 群で有意に強かった。3 群ともに局所麻酔薬投与後 15 分には完全な運動神経遮断が得られた。

鎮痛の評価では、IVRA 群では「良い」52 例 (86%)、「普通」6 例 (10%)、「悪い」2 例 (3.3%) であり、re-IVRA 群では各々 52 例 (86%)、8 例 (14%)、0 例であった。IVRA 群及び re-IVRA 群間、あるいは、3 つの局所麻酔薬間でタニケットペインに関しては有意差は認められなかった。術後鎮痛に関しても IVRA 群及び re-IVRA 群間では有意差を認めなかった。

薬物動態の結果では、タニケット解除後の re-IVRA 群の最高血中濃度は、P 群  $0.2\pm 0.14$  mg/mL、Lg 群  $0.91\pm 0.63$  mg/mL、M 群  $0.40\pm 0.28$  mg/mL、IVRA 群では、各々  $0.77\pm 0.62$  mg/mL、 $2.15\pm 0.62$  mg/mL、 $2.38\pm 0.92$  mg/mL であった。M 群の re-IVRA 群の最高血漿濃度は手術終了時に有意に他群より低値であった。

安全性の結果では、手術終了時のタニケット解除後、浮動性めまいが 4 例で 1-2 分持続した。いずれの症例も Lg 群 (IVRA 群 3 例、re-IVRA 群 1 例) であった。

#### **S.Kalman; Differential Effect on Vasodilatation and Pain After Intradermal Capsaicin in Humans during Decay of Intravenous Regional Anesthesia with Mepivacaine. Regional anesthesia and pain medicine, 1998;23;4;402-8<sup>8</sup>**

本研究は、メピバカインを用いた IVRA が駆血による疼痛及びカプサイシン皮内投与誘発の疼痛に及ぼす影響を検討する無作為化／単施設／二重盲検比較試験である。

非喫煙の健康成人を対象として、16 例 (年齢中央値 32.5 歳、体重中央値 65.5 kg) に、IVRA として 1.4 mg/kg のメピバカイン 40 mL (平均濃度 2.3%) を片腕に投与し (M 群：メピバカイン投与の前腕)、別の片腕に生理食塩水 40 mL を投与した (C 群：生理食塩水投与の前腕)。タニケット解除後 10 分に 10%エタノールで希釈したカプサイシン 0.1 mg/ 0.1 mL を両前腕の手掌側に皮内投与した。

結果は、動脈閉塞に続く反応性の充血はタニケット解除後 10 分で測定したが、M 群でより少なかった。カプサイシン皮内投与により両側の腕に発赤が発現した。M 群の腕の発赤の範囲はカプサイシン投与 10 分後では有意に少なかった。発赤内の平均血流量、駆血やカプサイシンにより誘導される痛みに関して腕の間では有意差を認めなかった。

したがって、IVRA として投与されるメピバカインは IVRA 後の細い求心性神経の感覚機能には影響を与えなかったが、カプサイシンにより生じる発赤の広がりにはそれぞれ違いを持って減少した。メピバカインは IVRA のタニケット解除後、細い感覚線維の遠心性と求心性機能に対してそれぞれ違った影響を与えると推測される。

**S.Kalman; Quantitative Sensory Changes in Humans after Intravenous Regional Block with Mepivacaine. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 1999;24;3;236-41<sup>9</sup>**

本研究は、メピバカインの IVRA における定量的感覚変化を検討する無作為化／単施設／二重盲検比較試験である。

薬物を投与されていない健康成人を対象として、16 例（年齢 18～46 歳、体重 50～75 kg）に、IVRA として 1.4 mg/kg のメピバカイン 40 mL を片腕に投与し（M 群：メピバカイン投与の前腕）、別の片腕に生理食塩水 40 mL を投与した（C 群：生理食塩水投与の前腕）。メピバカインと生理食塩水は同時に投与した。

結果は、IVRA 後 10、30 及び 60 分の機械刺激に対する知覚閾値に変動はみられなかった。冷感に対する閾値は、IVRA 後 10 及び 30 分に M 群で有意に低かった（閾値の変化は M 群 10 分後 $-0.8^{\circ}\text{C}$ 、30 分後 $-0.4^{\circ}\text{C}$ 、60 分後 $-0.2^{\circ}\text{C}$ 、C 群 10 分後  $0.1^{\circ}\text{C}$ 、30 分後  $0.2^{\circ}\text{C}$ 、60 分後  $0.3^{\circ}\text{C}$ 、 $P<0.05$ ）。温覚又は熱痛の最初の認知に対する閾値に変動はみられなかった。IVRA 後 10 及び 60 分の M 群の皮膚温は有意に低かった（温度較差は M 群 10 分後 $-0.3^{\circ}\text{C}$ 、30 分後  $0.2^{\circ}\text{C}$ 、60 分後  $0.2^{\circ}\text{C}$ 、C 群 10 分後  $0.2^{\circ}\text{C}$ 、30 分後  $0.3^{\circ}\text{C}$ 、60 分後  $0.7^{\circ}\text{C}$ 、 $P<0.05$ ）。

**S.Kalman; Mepivacaine as an Intravenous Regional Block Interferes with Reactive Hyperemia and Decreases Steady-State Blood Flow. Regional anesthesia, 1997;22;6;552-6<sup>10</sup>**

本研究は、IVRA における動脈閉塞後の充血に関与する皮膚血流に及ぼすメピバカインの影響を検討する無作為化／単施設／二重盲検比較試験である。

健康成人を対象として、16 例（平均年齢 21 歳、平均体重 63.5 kg）に、IVRA として 1.4 mg/kg メピバカイン 40 mL を片腕に投与し（M 群：メピバカイン投与の前腕）、別の片腕に生理食塩水 40 mL を投与した（C 群：生理食塩水投与の前腕）。

結果は、虚血性疼痛は軽度から中等度であった。C 群の疼痛を評価した平均 VAS スコアは閉塞後 20 分にピークに達し、M 群と比べて大きかった（M 群 9 mm、C 群 12 mm、 $P=0.045$ ）。タニケット解除後 20 分の C 群の血流量は安定しており、1～20 分間は反応性充血が認められた。M 群では反応性充血は減弱した（M 群  $2.79\pm 1.113$ 、C 群  $4.09\pm 1.90$ 、 $P=0.025$ ）。21～60 分間の M 群の血流量は C 群と比べて低値で安定していた（M 群  $0.93\pm 0.25$ 、C 群  $1.27\pm 3.17$ 、 $P=0.0013$ ）。両群の差の 95%信頼区間は、1～20 分間では 0.11～2.49、21～60 分間では 0.14～0.54 であった。

**Ann Bengtsson; Effects of Intravenous Regional Administration of Methylprednisolone Plus Mepivacaine in Rheumatoid Arthritis. Scandinavian**

journal of rheumatology, 1998;27;4;277-80<sup>11</sup>

本研究は、関節リウマチに対するメピバカイン単独及びメピバカインとメチルプレドニゾロン併用の IVRA の有効性及び安全性を検討する無作為化／単施設／クロスオーバー／二重盲検比較試験である。

関節リウマチを有する患者を対象として、20 例（平均年齢 52 歳）に IVRA として片腕に 2.5 mg/mL メピバカイン 20 mL (M 群) を投与し、別の片腕にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 50 mg を含む 2.5 mg/mL メピバカイン 20 mL (MS 群) を投与した（無作為割付け）。1 週間後に同じ手順で、M 群を投与した腕に MS 群、MS 群を投与した腕に M 群を投与した。

結果は、投与 1 週間後までは握力、hand volume（手の容量：腫脹しているかどうかを見る）、安静時疼痛、運動時疼痛には両群間で有意差を認めなかった。6 週間後には握力は投与前と比べて有意に増加し（6 週間後：+14.2%、 $P<0.01$ ）、平均 Grip diastasis（指の屈曲の際の指の間の距離）は投与前と比べて有意に減少（改善）した（6 週間後：-14.9 mm、 $P<0.001$ ）。平均 Hand volume は投与前から変動がなかった（6 週間後：+1.1%）。運動誘発疼痛の平均 VAS スコアは投与前と比べて 6 週間後に有意に減少した（6 週間後：-15 mm、 $P<0.05$ ）。また、投与前と有意差は認められなかったが、6 週間後に安静時疼痛の平均 VAS スコアは著しく軽減した（6 週間後：-10 mm）。

安全性の結果では、副作用は認められなかった。タニケットの忍容性は良好であったが、1/4 の患者に投与中及び麻酔効果発現前にタニケットに対して末梢側で灼熱感が認められた。

<日本における臨床試験等>

該当なし。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) <海外における Peer-reviewed journal の総説等>

Brill S; Bier's block; 100 years old and still going strong! Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2004;48;117-122<sup>12</sup>

リドカインは北米では現在でも標準的な局所麻酔薬として用いられており、推奨用量である 3 mg/kg の投与では安全に用いることができる。1966 年には van Niekerk がリドカインを用いて約 1000 例の手の感染症患者での IVRA の実施経験について報告した。この時のリドカインの用量は全例 5 mg/kg 以上であった。

スペインの Trevilla は 1981 年から IVRA としてメピバカインを用いた結果を報告している。それによると 0.5%プリロカインと同じかより早く、また、リドカインよりも早く作用することが確認された。

Benjamin G. Covino; LOCAL ANESTHETICS Mechanisms of Action and Clinical Use, 1976, P67<sup>13</sup>

これまでに約 18000 例の IVRA に関する文献報告がある。これらの様々な研究報告のうち、約 15000 例はリドカインが投与されている。プリロカイン、メピバカイン、クロロプロカイン、プロカイン、ブピバカイン、エチドカインも IVRA のために用いられる。

リドカイン又はメピバカインの用法・用量：0.5%溶液 20～40 mL、又は 1.5～3.0 mg/kg（麻酔持続時間：60～120 分）

<日本における Peer-reviewed journal の総説等>

長瀬真幸、静脈内局所麻酔法を用いた鎮痛方法、ペインクリニック、2009 年、Vol.30、No.4、463～469 ページ<sup>14</sup>

適応：

手術の麻酔では、上肢の肘を含む前腕および手、下肢の膝以下の手術で 1 時間以下の短時間の手術が適応となる。

ペインクリニック領域では、主に上肢の末梢循環不全患者に対して静脈内に局所麻酔薬に加えて交感神経遮断薬を投与することにより末梢交感神経ブロックを行い、それにより末梢循環改善を目指すことができる。

局所麻酔薬：

今までに注入した報告があるのは、リドカイン、メピバカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、クロルプロカイン、プリロカインなどである。日本で最も一般的に用いられているのは 0.5～1.0%リドカインである。用量的には、上肢では 20～50 mL、下肢では 40～100 mL 必要である。

メピバカインは、リドカインと同等の用量を用いる。

藤森 貢、局所麻酔とペインクリニック 第 2 版、診療新社、1993 年、13～14 ページ<sup>15</sup>

上肢に対する静脈内局所麻酔：

適応：上肢の手術および骨折、脱臼の徒手整復

使用量：エピレナミンの添加されていない、0.5～1%キシロカインまたはカルボカイン液 20 mL（大きな体格の者には 1%）を用いる。

虚血時間について：

この麻酔は、止血帯を用いているかぎり効果が持続するが、四肢を長く虚血しておくことは当然、危険であるため、それによる時間的制約をうける。

一般には上肢では、第 1 回目は 2 時間まで、次回からは 1 時間ごとに虚血を中止して、血行を再開すべきと考えられている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

D. Bruce Scott; Techniques of Regional Anaesthesia, 1989, P50-53<sup>16</sup>

上肢（手）：成人の場合、通常 40 mL が必要である。小児（0.5 ml/kg）の場合又は手足が明らかに小さく細い場合は減量すべきである。低濃度の薬液、即ち、0.5%のプリロカイン、リドカイン、又はメピバカインを用いる。

下肢（足）：0.5%のプリロカイン、リドカイン、又はメピバカインを用い、用量は 40～60 mL とする。

D Jankovic; Regional nerve blocks and infiltration therapy, 3rd edition, 2004, P159-163<sup>17</sup>

麻酔薬 40～50 mL を目的とする部位に投与する。リドカイン及びメピバカインの場合、0.5%溶液を用いる（又は、1.5～3 mg/kg）。

<日本における教科書等>

ミラー麻酔科学、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2007 年、453～476 ページ<sup>18</sup>

静脈内区域麻酔：

リドカインは静脈内区域麻酔のために最も頻用されてきた薬物であるが、プリロカイン、メピバカイン、クロプロカイン、プロカイン、ブピバカイン、エチドカインも有効に利用されてきた。

一般に、保存剤とアドレナリンを含有しない約 3 mg/kg（0.5%溶液 40 mL）のリドカインが上肢の手術に用いられる。下肢の手術には、50～100 mL の 0.25% リドカインが使用される。

臨床麻酔学全書（上巻）、真興交易（株）医書出版部、2002 年、786～795 ページ<sup>19</sup>

静脈内局所麻酔薬の選択：

現在までに使用を報告されたものは、プリロカイン、クロプロカイン、ブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ロピバカインなどである。

リドカインは最も一般的に用いられる局所麻酔薬である。Reuben らは 0.5% リドカインにケトロラックを併用して用い、ターニケットペインが少なく、術後痛も少ない局所静脈麻酔法を報告している。Lavin らは外来患者の腕の手術麻酔にクロプロカインとリドカインを用いて局所静脈麻酔を行い両者を比較して、アルカリ化したクロプロカインとリドカインはほぼ同等の効果が得られたと述べている。

Eckstein らはメピバカイン 0.25%、0.33%、0.50%を比較して、0.25%を 1.0～1.5 mg/kg 用いることを推奨している。

静脈内局所麻酔薬の濃度と使用量：

リドカインは 0.5～1%を用い、上肢では 20～50 mL、下肢では 40～100 mL が必要である。Chan らは 0.5%リドカイン 2 mg/kg を 48 例の正常血圧患者に

用いて局所静脈麻酔を行い良好な結果を得ている。本邦ではバイアルの局所麻酔薬は防腐剤が添加されているので、静注用のものを希釈して用いるのがよい。

ペインクリニックへの応用：

静脈内局所麻酔は、ペインクリニック領域でも応用されている。すなわちレイノー症候群やバージャー病のような末梢循環不全がある患者に、静脈内局所麻酔法での局所麻酔薬の代わりに交感神経遮断薬を注入し、末梢交感神経ブロックを行い、血管拡張をはかる治療法である。

合併症とその対処法：

最も考慮しなければならないのは局所麻酔薬中毒である。その内容は、眩暈、耳鳴などの軽微なものがほとんどであるが、徐脈、痙攣、心停止などの重篤な報告症例もある。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

該当なし

<日本におけるガイドライン等>

該当なし

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

#### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 以下の理由から、本剤の効能・効果は、「静脈内区域麻酔」とすることが妥当と考える。

- ① 学会が要望する効能・効果は既に独国において承認されている。
- ② 学会要望書及び上記(1)、(3)、(4)に示したとおり国内外に相当の使用実績があり、代表的教科書、診療ガイドライン等にも記載されている。

<要望用法・用量について>

1) 学会からは用法・用量として「局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する」と要望があるが、以下の理由から、静脈内区域麻酔における本剤の用法・用量は、「通常、成人に対してメピバカイン塩酸塩として、1回300mg(0.5%液60mL)までを使用し、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減する。」が妥当と考える。

① 上記(1)、(3)、(4)に示した国内外の臨床試験、代表的教科書及びガイドライン等では、成人に対して、概して100~300mg (0.5%液 20~60mL) の用量で投与されており、期待される鎮痛効果が得られていた。また、より低い用量 (1.0~1.5 mg/kg) で使われている報告<sup>19</sup>もあり、年齢、体重、患者症状、体質、麻酔効果、麻酔域等を考慮して必要最小用量を投与すべきであることから上記の設定は妥当と考えた。

② 独国添付文書 (AstraZeneca 社)<sup>4</sup>においては、推奨用量は400mg (1%液 40mL) までとなっており、基準最高投与量はこの用量以下に設定した。

2) 学会からは販売名として「1%カルボカイン」と要望書に記載されていたが、上記1) ①に示したとおり、0.5%溶液が一般的に用いられていたことから、「カルボカインアンプル注 0.5%」が要望する効能・効果、および、用法・用量に対して妥当と考えた。

<臨床的位置づけについて>

1) 文献、ガイドライン及び教科書によると、静脈内区域麻酔において、カルボカインはキシロカインと並んで使用される薬剤として記載されており、一般臨床に用いることができると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

#### 5. 備考

特になし

1)

#### 6. 参考文献一覧：前置詞は通常小文字ですので確認願います。

1) M. de Mos, et al. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. Pain 2007; 129: 12-20. (要望文献 1)

2) Alec B. O' Connor. Neuropathic Pain: Quality-of-Life Impact, Costs and Cost Effectiveness of Therapy. Pharmacoeconomics 2009; 27: 95-112. (要望文献 2)

3) The Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine Fellowship Directors Group. Guidelines for Fellowship Training in Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine: Second Edition, 2010. Reg Anesth Pain Med 2011; 36: 282-8. (要望文献 3)

4) 独国添付文書 (Scandicain 1% 2011年7月版)

5) J.J.McGLONE. Intravenous Regional Anesthesia. Journal of the American Podiatry Association, 1971;61;7;241-4

- 6) P.Prieto-Alvarez; Comparison of mepivacaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia: pharmacokinetic study and clinical correlation. *British Journal of Anaesthesia*, 2002;88;4;516-9
- 7) N.Rawal; Improvement in I.V. Regional Anaesthesia by Re-exsanguination before Surgery. *British journal of anaesthesia*, 1993;70;3;280-5
- 8) S.Kalman; Differential Effect on Vasodilatation and Pain After Intradermal Capsaicin in Humans During Decay of Intravenous Regional Anesthesia With Mepivacaine. *Regional anesthesia and pain medicine*, 1998;23;4;402-8
- 9) S.Kalman; Quantitative Sensory Changes in Humans After Intravenous Regional Block With Mepivacaine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 1999;24;3;236-41
- 10) S.Kalman; Mepivacaine as an Intravenous Regional Block Interferes With Reactive Hyperemia and Decreases Steady-State Blood Flow. *Regional anesthesia and pain medicine*, 1997;22;6;552-6
- 11) Ann Bengtsson; Effects of Intravenous Regional Administration of Methylprednisolone Plus Mepivacaine in Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1998;27;4;277-80
- 12) Brill S; Bier's block; 100 years old and still going strong!, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2004;48:117-122
- 13) Benjamin G. Covino; LOCAL ANESTHETICS Mechanisms of Action and Clinical Use, 1976, P67
- 14) 長瀬真幸、静脈内局所麻酔法を用いた鎮痛方法、*ペインクリニック*、2009年、Vol.30 No.4、463～469 ページ
- 15) 藤森 貢、局所麻酔とペインクリニック 第2版、*診療新社*、1993年、13～14 ページ
- 16) D. Bruce Scott; *Techniques of Regional Anaesthesia*, 1989, P50-53
- 17) D Jankovic; *Regional nerve blocks and infiltration therapy*, 3rd edition, 2004, P159-163
- 18) *ミラー麻酔科学、メディカル・サイエンス・インターナショナル*、2007年、453～476 ページ
- 19) *臨床麻酔学全書（上巻）*、*真興交易（株）医書出版部*、2002年、786～795 ページ