

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本手外科学会 )	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )	
<input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )		
優先順位	1 位 (全 2 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Lidocaine hydrochloride (リドカイン塩酸塩)
	販売名	0.5%キシロカイン (メチルパラベン無添加)
	会社名	アストラゼネカ
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	局所 (区域) 静脈内麻酔
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	四肢手術等において、術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に 0.5% 3~4mg/kg (40ml まで) を 1 回投与
	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)
1. 「医療上の必要性に係る基準」へ	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) <p>四肢手術は全手術件数の 19% (日本麻酔学会調べ) であり、重篤では</p>	

<p>の該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>ないが頻度が高く、患者個人の日常生活を障害するのみならず、社会経済的な影響が大きい</p> <p>以上の観点から「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えた</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 欧米等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><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1. 本邦では Lidocaine hydrochloride 製剤は、局所麻酔用（適応は「硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔」、防腐剤メチルパラベン添加）と、静注用（適応は「抗不整脈」、メチルパラベン無添加）の2種類が存在する</p> <p>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」には“不整脈に用いる製品と局所麻酔に用いる製品とは明確に区別すること”とあるため、いずれの製剤も現状では「用法：局所（区域）静脈内麻酔（intravenous regional anesthesia: IVRA）」に使用することができない</p> <p>2. IVRAは1908年にBierによって開発された四肢麻酔法<sup>1)</sup>で、特に上肢においては、過去100年間の使用で簡単・安全で高い成功率（96~100%）が得られ<sup>2)</sup>ることが明らかとされており、国内外でのコンセンサスが確立している</p> <p>四肢に対する麻酔の神経ブロックに比し低侵襲であり（IVRAは静脈に留置針を刺入するのみだが、神経ブロックは複数の末梢神経に対しブロックを行う必要があり、麻酔すべき神経の数により薬剤使用量が増える）、駆血帯を解除直後に麻酔効果はなくなり、解除時にアナフィラキシー様の反応が生じなければIVRA自体の有害事象は生じないそのため入院せずとも施行でき、患者のみならず社会経済的にもメリットがある</p> <p>3. 欧米のguidelineでは、IVRAは脊椎麻酔、硬膜外麻酔、神経ブロックとならんで習得すべき技術に位置づけられ、使用推奨薬品は局所麻酔用のprilocaine（本邦での供給なし）、lidocaineなどである</p> <p>4. キシロカイン（lidocaine hydrochloride）はEU、オーストラリア、</p>
--	---

	<p>米国で IVRA での用法が承認されており、用量 0.5%、40ml まで（米国のみ 60ml まで）とされている</p> <p>5. メチルパラベン添加製剤（prilocaine の場合）のアナフィラキシー発生率は無添加製剤の 4 倍強とされている<sup>3)</sup></p> <p>要望薬品メチルパラベン無添加 0.5%キシロカインは、欧米で IVRA での使用が承認されている局所麻酔用メチルパラベン添加 0.5%キシロカインよりも、より安全と考える</p> <p>以上より、要望医薬品 0.5%キシロカイン（メチルパラベン無添加）は、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い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」に該当し、また、欧米の基準よりもより安全と考える</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
米国	販売名（企業名）	APP pharmaceuticals LCC
	効能・効果	局所（区域）静脈内麻酔
	用法・用量	0.5% 4.5mg/kg 以下、10~60ml
	備考	
英国	販売名（企業名）	AstraZeneca
	効能・効果	局所（区域）静脈内麻酔
	用法・用量	0.5%、40ml まで
	備考	
独国	販売名（企業名）	AstraZeneca
	効能・効果	局所（区域）静脈内麻酔
	用法・用量	0.5%、40ml まで
	備考	
仏国	販売名（企業名）	AstraZeneca
	効能・効果	局所（区域）静脈内麻酔

		用法・用量	0.5%、40ml まで	
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	AstraZeneca	
		効能・効果	局所（区域）静脈内麻酔	
		用法・用量	0.5%、40ml まで	
		備考		
	<p>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。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input 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>

1) PubMed 検索結果

1. intravenous AND regional AND anesthesia (1939~2011 年)  
result 1976 (内 review 176)
2. intravenous AND regional AND anesthesia AND lidocaine  
(1963~2011 年)  
result 353 (内 review 22)

欧米での第1選択薬 prilocaine に対する lidocaine (メチルパラベン添加)の randomized study は

1. 除痛効果について

A comparison of prolicaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia for forearm fracture reduction in children. Paediatr Anaesth 2002; 12(2): 146-50.<sup>4)</sup>

279 例 (3-16 歳の) 前腕骨折に対し、徒手整復目的でランダムに prolicaine および lidocaine を 3mg/kg 用いて IVRA を行ったところ、無痛あるいは殆ど痛みが無かったのは lidocaine 群 90%、prolicaine 群 78% (p<0.05)であった

2. 薬剤動態について

Comparison of the disposition kinetics of lidocaine and prilocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. J Clin Pharm Ther 1997; 22(2): 141-146.<sup>5)</sup>

それぞれ 10 人の患者の IVRA に prilocaine 200mg および lidocaine 200mg を投与した

効果発現時間には差がみられなかったが、薬剤排泄時間は prilocaine のほうが早く ( $p=0.0007$ )、lidocaine のほうが多くの量が残留した ( $p=0.0022$ )

prilocaine は比較的短時間手術、lidocaine は時間がかかる手術向き

Intravenous regional anesthesia with 0.5% articaine, 0.5% lidocaine, or 0.5% prilocaine. A double-blind randomized clinical study. Reg Anesth 1977; 22(1): 29-34.<sup>6)</sup>

30 例に articaine、lidocaine、prilocaine 0.5% 40ml を IVRA 知覚遮断は articaine (投与後平均 2.5 分) が lidocaine (投与後平均 11.1 分)、prilocaine (投与後平均 10.9 分) より有意に早かったが、運動遮断には差がなかった

血清濃度は駆血帯除去後最大となり、articaine 1.85micrograms/ml、lidocaine 8.5micrograms/ml、prilocaine 4.4 micrograms/ml であった

lidocaine (メチルパラベン添加) を使用した IVRA の安全性・効果について Safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia (Bier block) for outpatient management of forearm trauma. Can J Emerg Med 2006; 8(4): 247-250.<sup>7)</sup>

6 年間 1816 骨折に IVRA を行い、好ましくないイベントは 9 例 (0.5%) のみであった

0.5% prilocaine (メチルパラベン添加) を使用した IVRA におけるアナフィラキシーの発生率

Anaphylactoid skin reaction after intravenous regional anaesthesia using 0.5% prilocaine with or without preservative – a double-blind study. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39(6): 782-784.<sup>3)</sup>

100 例づつの二重盲検試験、メチルパラベン添加、無添加 prilocaine 使用の IVRA でアナフィラキシー様皮膚反応の発現率を検討したところ、添加群 17%、無添加群 4% ( $p<0.05$ ) であった

アナフィラキシー様皮膚反応陽性であった症例はすべてパッチテストでは陰性であった

<海外における臨床試験等>

1) 近年、臨床試験の資料はない

<日本における臨床試験等>

1) 供給各社の IF によると、本剤は長年にわたり局所麻酔剤として繁用され、有効性・安全性も確立しているため、近年、臨床試験の資料はない

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

1) Bier's block; 100 years old and still going strong! Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 117-122.<sup>2)</sup>

IVRA についての総説 (過去 100 年の review)

上肢に対する麻酔法の中で、他の方法の成功率が 75~85%であるに対し、IVRA 成功率は 96~100%と報告されている

北米では lidocaine がスタンダードで、用量 3mg/kg 以内が安全で推奨される

(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>

1) Regional nerve blocks/ Jankovic D, Wells C, 2<sup>nd</sup> ed 2001

Chapter 17 *Intravenous regional anesthesia(IVRA)*

手技の詳細な記載、推奨使用薬 prilocaine 0.5%, 用法 3-4mg/kg、98%の麻酔成功率、他に lidocaine、mepivacaine 0.5% 1.5-3mg/kg

2) Green's Hand Surgery/ Wolf SW et al. 6<sup>th</sup> ed 2011

Chapter 2 Anesthesia for Hand Surgery

*Intravenous Regional Block*

lidocaine 0.5% 3mg/kg, 40ml for the average adult 代替薬 prilocaine

<日本における教科書等>

1) 標準麻酔科学 第5版 2006

17章.局所麻酔法 III.その他の局所麻酔 D.静脈内局所麻酔

IVRA は手技が簡便で成功率も高く、安全性も高い

上肢 : lidocaine 0.5% 30~40ml、下肢 : lidocaine 0.5% 60~80ml

2) 麻酔科シークレット 第2版 2007

VIII 区域麻酔、71.神経ブロック

A13. Bier ブロックとは

Bier ブロックは 90 分以内で終わる前腕と手の手術で最も一般的に用いられ、確実かつ安全で、患者の満足度も高い

下肢でも可能であるが効果は不十分である

(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>

1) World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA/ <http://www.anaesthesiologists.org>)の online journal である Update in

Anaesthesia (an educational journal aimed at providing practical advice for those working in isolated or difficult environments)の1992年第1巻第1号1-3ページに「*Intravenous regional anaesthesia (Bier's block)*。」が掲載されており、推奨使用薬 prilocaine 0.5% 40ml、代替薬として lidocaine が記載され、非常に安全で効果的麻酔法と結論されている

- 2) The Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine Fellowship Directors Group による Guidelines for Fellowship Training in Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine - Second Edition, 2010 ([http://journals.lww.com/rapm/Abstract/2011/05000/Guidelines\\_for\\_Fellowship\\_Training\\_in\\_Regional.16.aspx](http://journals.lww.com/rapm/Abstract/2011/05000/Guidelines_for_Fellowship_Training_in_Regional.16.aspx) Reg Anesth Pain Med 2011;36:282-288)では、脊椎麻酔、硬膜外麻酔、神経ブロックとならんで習得すべき技術に位置づけられている

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本麻酔科学会「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版」(<http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-5.pdf>)

V 局所麻酔薬

リドカイン塩酸塩

2) 適応

(5) 静脈内区域麻酔: 上肢の末梢神経が伴走する血管から栄養されることを利用し、神経障害性疼痛や手術麻酔に応用され、緊急手術においても安全に施行されると書かれている

(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) 2008年本邦の全手術件数(厚労省調べ)は2,245,164件、そのうち19%、42万件/年(2245164×0.19)が四肢手術(日本麻酔科学会の調査)であるこのうち、数%がIVRA下に手術されていると考えられる(日手会社保委員会調べ)が、診療報酬上は局麻(薬品代)等で代用請求されるか医療施設持ち出しとなっており、正確な数字を提示することは困難である

(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) 局所(区域)静脈内麻酔

<要望用法・用量について>

1) 四肢手術等において、術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内にメチルパラベン無添加 lidocaine hydrochloride 0.5% (40mlまで)を1回投与

<臨床的位置づけについて>

- 1) 諸外国においては IVRA および lidocaine は長年にわたり使用されてきた技術・薬剤であり、安全性・成功率も高いことが明らかとなっている。本邦においては IVRA を除いて lidocaine は繁用されて安全性は確立しており（メチルパラベン添加されたものより無添加の lidocaine のほうがより安全）、直ちに臨床使用可能と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 臨床試験実施の必要性は低い

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- 1) Bier A: Uber einen neuen Weg Lokalanasthesie an den gliedmassen zu Erzeugen. Verh Dtsch Ges Chir 1908; 37: 204-214.
- 2) Brill S, Middleton W, Brill G, Fisher A: Bier's block; 100 years old and still going strong! Acta Anesthesiol Scand 2004; 48: 117-122.
- 3) Kajimoto Y, Rosenberg ME, Kytta J, Randell T, Tuominen M, Reunaia T, Rosenberg PH: Anaphylactoid skin reaction after intravenous regional anaesthesia using 0.5% prilocaine with or without preservative – a double-blind study. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39(6): 782-784.
- 4) Dadidson AJ, Eyres RL, Cole WG: A comparison of prolicaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia for forearm fracture reduction in children. Paediatr Anaesth 2002; 12(2): 146-50.
- 5) Simon MA, Vree TB, Glelen MJ, Booij LH: Comparison of the disposition kinetics of lidocaine and prilocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. J Clin Pharm Ther 1997; 22(2): 141-146.
- 6) Simon MA, Glelen MJ, Alberink N, Vree TB, van Egmond J: Intravenous regional anesthesia with 0.5% articaine, 0.5% lidocaine, or 0.5% prilocaine. A double-blind randomized clinical study. Reg Anesth 1977; 22(1): 29-34.
- 7) Mohr B: Safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia (Bier block) for outpatient management of forearm trauma. Can J Emerg Med 2006; 8(4): 247-250.