

調査結果報告書

令和2年10月23日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [一般名] リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤
- [販売名] 別添1のとおり
- [効能・効果] 別添1のとおり
- [用法・用量] 別添1のとおり
- [承認取得者] アスペンジャパン株式会社
- [調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤（歯科用製剤を除く）（以下、「本剤」）は、本邦において、1956年2月に承認された。

本剤の現行の添付文書では、禁忌の[伝達麻酔・浸潤麻酔]の項に、「耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者[壊死状態になるおそれがある。]」が設定されている。

2020年1月27日、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会（以下、「日本耳鼻咽喉科学会」）より、以下の理由から、耳の麻酔を目的とする患者に対する伝達麻酔及び浸潤麻酔が可能となるよう添付文書の改訂を求める要望書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下、「安全対策課」）に提出された。

国内外の文献において、本剤の耳への投与でアドレナリンの血管収縮作用により血流障害を起こし壊死状態になったとの報告は認められないこと

耳周囲は血流が豊富で前後上下とも血流があること¹

臨床においてアドレナリンは局所麻酔薬の作用時間延長や術野の出血低減の目的で使用されていること

標準的な教科書においてアドレナリン含有局所麻酔薬の使用が推奨されていること

また、2020年2月10日、一般社団法人日本手外科学会（以下、「日本手外科学会」）より、以下の理由から、手指の麻酔を目的とする患者に対する伝達麻酔及び浸潤麻酔が可能となるよう添付文書の改訂を求める要望書が安全対策課に提出された。

大規模研究において本剤の投与による手指の壊死等の合併症は認められなかったこと

米国皮膚科学会のガイドラインにおいて固有指部に対する本剤による皮下浸潤麻酔は推奨度A²とされていること

本剤を使用する場合は無血野を得るための駆血帯を使用しないため、駆血帯による疼痛や神経障害、駆血帯解除後の血腫貯留や血行障害、創瘢痕等に留意しなくてもよいこと

本剤は手指の知覚だけを麻酔するため、患指の運動を保持しながら手術することが可能なこと³

また、2020年4月17日、一般社団法人日本足の外科学会（以下、「日本足の外科学会」）より、鎮痛効果の増強・効果時間の延長により麻酔薬の使用量を減少させることができ、高齢者や体格の小さな患者に使用する際の麻酔薬中毒のリスクを軽減できることから、足趾の麻酔を目的とする患者に対する伝達麻酔及び浸潤麻酔が可能となるよう添付文書の改訂を求める要望書が安全対策課に提出された。

なお、関連学会等から、陰茎に係る禁忌解除の要望書は提出されていない。

¹ 8例の耳介を調べ、耳輪縁の上部3分の1では浅側頭動脈の上枝と後耳介動脈の上枝の交通が確認され、耳輪縁全体で浅側頭動脈の上枝と下枝の交通が確認された旨記載された文献（Reevaluation of the arterial blood supply of the auricle. (J Anat. 2017; 230: 315-24)）が添付資料として提出された。

² 推奨度A：患者に対して一貫した良好なエビデンスに基づいた推奨

³ Dosage of Local Anesthesia in Wide Awake Hand Surgery (J Hand Surg Am. 2013; 38: 2025-8)

安全対策課は、2020年8月6日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対して、本剤の耳又は指趾の麻酔を目的とする患者に対する伝達麻酔及び浸潤麻酔の禁忌解除の妥当性について調査を依頼した。機構は当該依頼を受け、調査を行い、本剤の添付文書改訂について検討した。

なお、機構は調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

III. 機構における調査

1. 本剤の添付文書における禁忌の記載の経緯

機構より、承認取得者へ本剤の現行の添付文書の禁忌の項における当該記載に至った経緯について照会し、承認取得者より、本剤の現行の添付文書の禁忌の項における当該記載に至った経緯についての回答が提出された。

1971年に使用上の注意の項に、耳、指趾又は陰茎の麻酔に用いる場合には、血管収縮剤を含まない製剤を投与する旨が記載されたが、記載に至った経緯は確認できなかった。その後、1976年の使用上の注意の様式変更の際に、現在の「禁忌」の項に該当する「次の患者には投与しないこと」の項の「麻酔方法：浸潤・伝達麻酔」に「耳、指趾又は陰茎の麻酔」が記載され、1995年に「壊死状態になるおそれがある」が記載された。なお、記載変更の理由については確認できなかった。

添付文書の変遷⁴

1956年	<p>【用法及び用量】</p> <p>通常エピレナミン含有キシロカイン注射液を使用する。用量は塩酸リドカインとして1日0.5gまでとする。</p> <p>エピレナミンを含まないキシロカイン注射液はエピレナミン過敏症患者特に甲状腺中毒症及び血管痙攣、動脈硬化、糖尿病等の如くエピレナミンの投与により悪効果を現わすと考えられる諸症、或は指趾及び陰茎の麻酔、或は非常に簡単な外科手術等に主として使用する。</p>
1971年	<p><使用上の注意></p> <p>本剤を耳、指趾又は陰茎の麻酔に用いる場合には、血管収縮剤を含まない製剤を投与してください。</p>
1976年	<p><使用上の注意></p> <p>2. 次の患者には投与しないこと</p>

⁴ 承認取得者回答書より抜粋

	(7) 耳、指趾又は陰茎の麻酔
1995 年	<使用上の注意> 2. 禁忌(次の患者又は部位には投与しないこと) (7) 耳、指趾又は陰茎の麻酔(壊死状態になるおそれがある)
2000 年	麻酔方法: 浸潤・伝達麻酔 【禁忌】(次の患者には投与しないこと) 耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者[壊死状態になるおそれがある。]

2. 国内外ガイドライン、海外添付文書、公表文献、国内外の標準的教科書における本剤に関連する記載状況

2.1 ガイドライン

2.1.1 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版4訂(日本麻酔科学会、以下「国内ガイドライン」)⁵

局所麻酔薬にアドレナリンを添加して用いる場合は、耳介、指趾、陰茎に投与しない旨が記載されている。

2.1.2 Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery (米国皮膚科学会、2016、以下「米国ガイドライン」)⁶

耳、鼻、指趾に対する局所麻酔薬へのアドレナリン添加は推奨度 A とされ、下記の内容が記載されている。

- ・ 複数の体系的レビュー、ランダム化比較試験で局所麻酔薬へのアドレナリン添加は指趾、手、足の使用においては安全であることが示されており、壊死例の報告はなく、アドレナリン添加により駆血帯使用の必要性は低下し、麻酔作用発現までの時間短縮や麻酔作用持続時間の延長をもたらした。
- ・ 耳、鼻の再建術における局所麻酔薬へのアドレナリン添加も、麻酔関連合併症を認めず手術時間と電気メスによる止血の必要性の低下をもたらした。
- ・ 注射薬の過量投与、駆血帯の過剰な圧迫等を避けることができ、アドレナリンは皮膚壊死のリスクもなく多くの有益性をもたらす。

2.2 海外の添付文書の記載状況

海外における本剤の添付文書について、耳及び指趾に関する記載状況は下記のとおりであった(別添2)。

2.2.1 米国添付文書

⁵ https://anesth.or.jp/users/person/guide_line/medicine (2020年10月8日検索)

⁶ J Am Acad Dermatol. 2016 Jun;74(6):1201-19.

「Contraindications」の項に耳及び指趾に関する記載はなく、「Precautions」の項に、終末動脈、血流障害がある部位へは注意して投与すべき旨が記載されている。

2.2.2 英国添付文書

「Contraindications」の項に、手指、足趾、鼻尖、耳、陰茎への麻酔に対する血管収縮剤の使用は禁忌である旨が記載されている。

2.2.3 カナダ添付文書

「Contraindications」の項に関連する記載はなく、「Warning and Precautions」の項に指趾、鼻、耳、陰茎等の終末動脈、あるいは血流障害のある部位へは使用されるべきではない旨が記載されている。

2.2.4 オーストラリア添付文書

「Contraindications」の項に、血流障害や手指、足趾、鼻、耳、陰茎等の終末動脈の部位への局所麻酔には使用すべきでない旨が記載されている。

2.2.5 ドイツ添付文書

禁忌（「Gegenanzeigen」）の項に、血管の末端領域の麻酔は禁忌である旨が記載されている。

2.2.6 フランス添付文書

禁忌（「Contre-indications」）の項に、末端への局所浸潤麻酔（指、陰茎）は禁忌である旨が記載されている。

2.3 公表文献

耳及び指趾に対する本剤の使用に係る公表文献のうち、主なものは以下のとおりであった。

2.3.1 機構にて調査した文献抜粋⁷

2.3.1.1 Is Epinephrine Safe for Infant Digit Excision? A Retrospective Review of 402 Polydactyly Excisions in Patients Younger than 6 Months. (Plast Reconstr Surg. 2019; 144: 149-54)

生後 6 か月未満の軸前性又は軸後性の手及び足の多指趾症の切除と残遺物の除去をアドレナリン含有リドカイン局所麻酔下で行った 215 例 402 手術を検討した。合併症は 7 例に認められ、うち 4 例に手術部位感染、2 例に少量の出血、1 例に創裂開が認められた。

⁷PubMed を用いて検索式 (lidocaine or lignocain) and (epinephrine or adrenaline) and necrosis and (finger or toe or ear) で検索 (2020 年 8 月 18 日) した公表文献のうち、英語原文で abstract が閲覧可能で、動物試験、文献レビューを除いた文献を記載した。

2.3.1.2 488 hand surgeries with local anesthesia with epinephrine, without a tourniquet, without sedation, and without an anesthesiologist. (Rev Bras Ortop. 2018; 53: 281-6)

手関節、手又は指の局所麻酔下手術において、アドレナリン含有リドカインを使用する症例について手指の血管閉塞、壊死の発現を調査した。手関節 53 例、手 307 例、指 128 例の全例で、血管閉塞又は壊死の発現は認められなかった。

2.3.1.3 Digital revascularization and replantation using the wide-awake hand surgery technique. (J Hand Surg Eur 2017; 42: 621-5)

Wide-awake surgery を行った外傷による手指の脈管切除術 5 例、指切断の再接着術 8 例に関する症例報告。3 例で一時的（5 分以内）に指の駆血帯を使用した。血管吻合は駆血帯を使用することなく行われた。すべての症例で手指の血行不良は認められず血管の再建が成功した。4 例で皮膚表在性の壊死が認められたが回復した。

2.3.1.4 Digital Necrosis After Lidocaine and Epinephrine Injection in the Flexor Tendon Sheath Without Phentolamine Rescue. (J Hand Surg Am. 2017; 42: e119-23)

弾発指切開術のためにアドレナリン含有リドカインを使用し、指の壊死から切断に至った症例報告。

2.3.1.5 Do Not Use Epinephrine in Digital Blocks: Myth or Truth? Part II. A Retrospective Review of 1111 Cases. (Plast Reconstr Surg. 2010; 126: 2031-4)

手指ブロックを行った手術例 1,111 例（リドカイン 500 例、アドレナリン含有リドカイン 611 例）についてレビューを行った。出血性の外傷、又は末梢の血管障害を有する症例にはアドレナリン含有リドカインは投与されなかった。アドレナリン含有リドカイン群での手指の壊疽、神経損傷及び異常な創傷治癒遅延は認められなかった。

2.3.1.6 Local anesthesia using buffered 0.5% lidocaine with 1:200,000 epinephrine for tumors of the digits treated with Mohs micrographic surgery. (J Am Acad Dermatol. 2009; 61: 639-43)

アドレナリン含有リドカインにて局所麻酔を受けた指趾の Mohs 手術症例 63 例（手指 59 例、足趾 4 例）について検討した。阻血、壊死は認められなかった。

2.3.1.7 Dupuytren's Fasciectomy in 60 Consecutive Digits Using Lidocaine with Epinephrine and No Tourniquet. (Plast Reconstr Surg. 2005; 115: 802-10)

手指のデュピュイトラン拘縮に対する筋膜切除術を、駆血帯を使用せずにアドレナリン含有リドカインを使用して局所麻酔下で行った 60 指と、全身麻酔、静脈麻酔又は腕神経叢ブロック下で行った 43 指をレトロスペクティブに比較検討した。手指の神経や動脈の損傷、感染、血腫を含む合併症は 2 群で同様であった。アドレナリン含有リドカイン群には近位指節間関節の動脈が切断された患者が 1 例認められたものの、全例で手指の壊死は認められ

なかった。

2.3.1.8 Digital blocks with adrenaline. An old dogma refuted. (J Hand Surg Br. 1998; 23: 17-9)

10 例を対象にアドレナリン含有リドカインによる手指ブロックを行い、手指の血流を測定した。手指の血流は一時的に減少したが、手指の血流は全症例で保たれた。

2.3.1.9 Accidental epinephrine auto-injector-induced digital ischemia reversed by phentolamine digital block. (J Am Osteopath Assoc. 1995; 95: 377-8)

アドレナリンを右手第 1 指に誤投与した 1 例の症例報告。虚血による手指の変色及び冷感が認められた。

2.3.1.10 Epinephrine-induced vasospasm reversed by phentolamine digital block. (Am J Emerg Med. 1990; 8: 46-7)

アドレナリンを手指に誤投与した 1 例の症例報告。手指に疼痛、冷感及び蒼白化が認められた。壊死は認められなかった。

2.3.1.11 Post-traumatic Digital Gangrene Associated with Epinephrine Use in Primary Raynaud's Phenomenon: Lesson for the Future. (Ethiop J Health Sci. 2016; 26: 401-4)

外傷性の裂傷を縫合する際にアドレナリン含有リドカインの投与を受けた 1 例の症例報告。手掌面の第 5 指から第 4 指の基部にかけての外傷性の裂傷の縫合時にアドレナリン含有リドカインが投与された。手術直後から、縫合部位の強度の疼痛及び変色が認められ、2 時間後には第 5 指全体が壊疽したため切断された。第 4 指にも壊疽が広がる可能性があったため、転院し精査が行われ、原発性のレイノー病と診断された。血管拡張療法が行われ、虚血は回復した。7 週間の経過観察中に問題は認められなかった。

2.3.1.12 Digital gangrene in a patient with primary Raynaud's phenomenon (J R Coll Physicians Edinb. 2012; 42: 24-6)

原発性レイノー病を有する 1 例に、アドレナリン含有リドカインを用いて爪周囲炎の外科手術を行ったところ、手指の壊疽が認められた。

2.3.1.13 A randomized controlled trial of trigger finger release under digital anesthesia with (WALANT) and without adrenaline. (J Orthop Surg. 2019; 27: Epub 2309499019833002)

Wide-awake surgery による弾発指切開術の予定がある 86 例を対象に、リドカイン(駆血帯併用)又はアドレナリン含有リドカインを用いた場合の有効性及び安全性を比較するランダム化試験が行われた。術野が視認良好であった症例の割合⁸は、アドレナリン含有リドカ

⁸術者により、術野の視認性が 1(最小の出血量)~10(多量の出血)の 10 段階でスコア化され、スコア 1~3 は良好、4~6 は普通、7~10 は不良とされた。

イン群では 74% (32/43 例)、リドカイン群では 44% (19/43 例)であった。麻酔作用時間はリドカイン群に比べアドレナリン含有リドカイン群が 2.77 時間長かった。皮膚の蒼白化、壊死及び術後の合併症はいずれの群でも認められなかった。

2.3.1.14 Use of adrenalin with lidocaine in hand surgery (Rev Bras Ortop. 2014; 49: 452-60)

アドレナリン含有リドカインを用いた手首、手、手指の手術 41 例の前向き研究。全例で術後壊死や血腫は認められなかった。

2.3.2 米国ガイドラインで引用された文献抜粋⁹⁾

2.3.2.1 Changes in acral blood flux under local application of ropivacaine and lidocaine with and without an adrenaline additive: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. (Clin Hemorheol Microcirc. 2008; 38: 279-88)

20 例の心血管疾患のない被験者を対象としてロピバカイン、リドカイン、アドレナリン含有リドカイン、生理食塩水のいずれか 6 mL を各群 20 指に Oberst 法で局所注射し、手指の指腹の血流をレーザードップラーフローメトリーで測定した。アドレナリン含有リドカインの投与指において、投与前と比較し、投与 16 分後に 55% の血流低下が認められたものの投与 40 分後には回復し、6 時間後、24 時間後には血流変動は認められなかった。

2.3.2.2 Epinephrine in Digital Block: Color Doppler Flow Imaging (Dermatol Surg. 2004; 30: 508-11)

手術患者¹⁰⁾24 例 (15 例の手指と 9 例の足趾)を対象に、アドレナリン含有リドカインで指趾ブロックし、ブロック前、10 分後、60 分後、必要な場合 90 分後に指趾動脈血流をカラー Doppler フローイメージングで測定した。ブロック後の血流は統計学的に有意な減少が認められた (収縮期最高血流速度 (平均値 ± SD) は投与前 27.06 ± 5.41 cm/s から 10 分後 10.85 ± 6.02 cm/s に、拡張終末期血流速度は、投与前 10.83 ± 1.86 cm/s から 10 分後 0.95 ± 2.10 cm/s) (p<0.05; Wilcoxon 検定) が、ブロック 60 分後にすべての症例で回復した。24 例中 4 例で、ブロック 10 分後に血流測定不可能になったが、ブロック後 60 分又は 90 分で回復した。アドレナリン使用に関連した全身性や局所性の合併症は認められなかった。

2.3.2.3 Do Not Use Epinephrine in Digital Blocks: Myth or Truth? Part II. A Retrospective Review of 1111 Cases. (Plast Reconstr Surg. 2010; 126: 2031-4)

2.3.1.5 と同じ。

2.3.2.4 Epinephrine-supplemented local anesthetics for ear and nose surgery: Clinical use

⁹⁾米国ガイドラインで引用されていた文献のうち文献レビュー以外の文献を記載した。なお、文献レビューは、リドカインと構造に類似性のないコカインを使用していた文献が含まれることから除外した。

¹⁰⁾末梢性血管障害、糖尿病、心血管系に問題がある、指趾の感染症・壊死・骨折のいずれかを有しない者

without complications in more than 10,000 surgical procedures. (J Dtsch Dermatol Ges. 2005; 3: 195-9)

アドレナリン含有局所麻酔薬を使用した耳及び鼻の手術患者 10,201 例 (うち耳は約 12%) を調査した。重篤な凝固異常 (PT-INR > 1.7) を有する患者は組み入れ除外された。全ての手術例でアドレナリンに関連する壊死は認められなかった。

2.3.2.5 Dupuytren's Fasciectomy in 60 Consecutive Digits Using Lidocaine with Epinephrine and No Tourniquet. (Plast Reconstr Surg. 2005; 115: 802-10)

2.3.1.7 と同じ。

2.3.2.6 A Multicenter Prospective Study of 3,110 Consecutive Cases of Elective Epinephrine Use in the Fingers and Hand: The Dalhousie Project Clinical Phase. (J Hand Surg Am. 2005; 30: 1061-7)

手指にアドレナリンを注射された待機手術例を前向きに調査した。手指の虚血の可能性のある重大な問題 (指の塞栓の既往、重篤な急性の挫滅創、再移植の既往、バージャー病、デュピュイトラン拘縮手術の修正手術、重篤な血管攣縮等) がある患者には投与されなかった。手指にアドレナリンを注射された 3,110 例全例において、手指の壊死は認められなかった。

2.3.2.7 Do Not Use Epinephrine in Digital Blocks: Myth or Truth? (Plast Reconstr Surg. 2001; 107: 393-7)

手指の外傷後あるいは待機手術の症例 60 例を対象に、アドレナリン含有リドカイン又はリドカイン単独を用いて背側からブロックした際の検討が、二重盲検で群間比較された。合併症は、リドカイン単独投与群 (29 例) で皮弁の生着不全、ひょう疽の切開・デブリードマン後の感染増悪各 1 例に認められ、アドレナリン含有リドカイン投与群 (31 例) では認められなかった。

2.3.2.8 Subcutaneous Single Injection Digital Block with Epinephrine. (Anesthesiol Res Pract. 2012; doi:10.1155/2012/487650)

9 例の健康成人に対して、右第 3 指にリドカイン、左第 3 指にアドレナリン含有リドカインを単回投与し手指ブロックを行った。リドカイン単独の投与指と比べアドレナリン含有リドカインの投与指では麻酔効果発現までの時間短縮と麻酔効果延長が示された。全例で手指ブロック前及び手指ブロック 60 分後の SpO₂ の有意な違いは認められず、虚血性障害及び遅発性の合併症は認められなかった。

2.4 国内外の標準的教科書

2.4.1 Fitzpatrick's Dermatology, 9th edition (Kang, Sewon, 2019)

注意深く使用するならば、低用量のアドレナリンを含有する少量の局所麻酔薬で指趾、鼻尖、陰茎等の解剖学的末端部へ安全に麻酔することができる、と記載されている。

2.4.2 中耳手術アトラス 第2版 (Mario Sanna, Hiroshi Sunose, Fernando Mancini, Alessandra Russo, Abdelkader Taibah, Maurizio Falcioni 著、須納瀬弘 訳, 2013)

中耳手術の局所麻酔で、耳後に注射する麻酔液はリドカインとアドレナリンを調合し、患者の心臓などの状態によってアドレナリンの使用にリスクがあると判断された場合には、アドレナリンを除いて注射液を調合すると記載されている。また外耳道に注射する場合の組成もリドカイン及びアドレナリンと記載されている。

2.4.3 Fisch 中耳・側頭骨手術と画像診断法 (Ugo Fisch 著、林賢 訳, 2015)

鼓室形成手術の局所麻酔注射には、リドカインとアドレナリンを使用すると記載されている。

3. 国内のアドレナリン製剤の添付文書の記載状況

「効能・効果」に局所麻酔薬の作用延長及び手術時の局所出血の予防と治療を有するアドレナリン注射剤の添付文書においては、「適用上の注意」の「局所麻酔薬添加時」の項に、局所麻酔薬に添加して用いる場合には、耳、指趾、又は陰茎に投与しないこと、と記載されている。

4. 国内副作用報告

本剤又はアドレナリン注射剤¹¹の承認取得者から機構に報告された MedDRA の基本語 (PT)「壊死」「注射部位壊死」「注射部位損傷」「注射部位潰瘍」「注射部位虚血」「皮膚壊死」¹²で耳又は指趾に投与された国内副作用報告は「皮膚壊死」の1例1件で、転帰は回復であった(検索対象期間:2004年4月1日~2020年8月10日)。

5. 研究報告及び措置報告

本剤又はアドレナリン注射剤¹¹の承認取得者から機構に報告された研究報告及び措置報告のうち、投与部位に一致した非感染性の虚血、壊死に関連した報告は、尿道下裂手術時のアドレナリン使用に関する報告が1件であり、耳及び指趾に関する報告はなかった(検索対象期間:2004年4月1日~2020年8月10日)。

6. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は海外添付文書の記載状況、関連ガイドライン、国内外の標準的教科書、公表文献、本邦における副作用報告の集積状況等を踏まえ、以下のとおり考える。

¹¹ 「効能・効果」に局所麻酔薬の作用延長及び手術時の局所出血の予防と治療を有するアドレナリン注射剤

¹² 副作用報告の検索に用いた MedDRA の PT の適切性は専門委員に支持された。

本剤について、薬理的機序より耳及び指趾に投与した際の局所の血流減少が想定されるものの、以下の理由等から禁忌から耳及び指趾を削除して差し支えないと判断した。

- ・ 代表的な国内外の標準的教科書及び米国ガイドラインにおいて、アドレナリン含有局所麻酔薬は耳、指趾への投与は推奨、又は麻酔方法のひとつとして示されていること。
- ・ 耳については、複数の血管により血流が保たれており、本剤投与後に虚血が生じることは考えにくいこと。
- ・ 指趾については、一定時間経過後には血流は回復し、後遺症を認めないとの報告があること（2.3.2.2 参照）。

ただし、上述したとおり薬理的機序より局所の血流減少が想定されること、国内副作用報告が少数ではあるが報告されていること、文献においても指趾の壊死を報告する症例報告が認められていたことから、耳及び指趾について一定の注意喚起をする必要があると考えた。

注意喚起の内容については、日本手外科学会、日本足の外科学会から、喫煙、糖尿病、レイノー病、血液透析、再接着指趾、挫滅指趾等の予め血行障害が想定される例、隣接する複数指趾の手術例、小児に対しては投与量の減量や投与を控えることが望ましいと要望された。当該要望内容を検討した結果、当該患者については、血行障害や低血流量が想定され、本剤の投与に際して注意が必要と考えられることから、「慎重投与」の項にて注意喚起することが必要であると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員からは以下の旨の意見が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

- ・ 指趾については、解剖学的に当該注射部位から末梢域の虚血を生じる可能性はあるが、公表文献から、その程度は臨床的に許容できる範囲にあると考える。
- ・ 海外の公表文献におけるアドレナリンの使用濃度（1:100,000 又は 1:200,000）と比較すると、本邦における「キシロカイン注射液「2%」エピレナミン（1:80,000）含有」製剤は若干高濃度になる。しかし、濃度とともに総使用量も関係するため、当該製剤のみ禁忌解除から除外する必要はないと考える。
- ・ 症例の選択が重要であり、ベネフィットリスクのバランスを考慮するなどの注意喚起は必要と考える。

・ 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添 3 に示すとおり添付文書の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

販売名	効能又は効果	用法及び用量
キシロカイン注射液「0.5%」エ ピレナミン（1:100,000）含有	硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔	硬膜外麻酔；[基準最高用量：1回 100 mL] 通常成人 5～30 mL を使用する。交感神経遮断には 5～20 mL を使用する。 伝達麻酔；[基準最高用量：1回 100 mL] 通常成人 3～40 mL を使用する。肋間神経遮断には 5 mL までを使用する。 浸潤麻酔；[基準最高用量：1回 100 mL] 通常成人 2～40 mL を使用する。 なお、いずれの場合も、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減する。
キシロカイン注射液「1%」エ ピレナミン（1:100,000）含有	硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、 表面麻酔	硬膜外麻酔；[基準最高用量：1回 50 mL] 通常成人 10～30 mL を使用する。 伝達麻酔；[基準最高用量：1回 50 mL] 通常成人 3～20 mL を使用する。肋間神経遮断には 5 mL までを使用する。 浸潤麻酔；[基準最高用量：1回 50 mL] 通常成人 2～40 mL を使用する。 表面麻酔；適量を塗布または噴霧する。 なお、いずれの場合も、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減する。
キシロカイン注射液「2%」エ ピレナミン（1:80,000）含有	硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、 表面麻酔	硬膜外麻酔；[基準最高用量：1回 25 mL] 通常成人 10～20 mL を使用する。 伝達麻酔；[基準最高用量：1回 25 mL] 通常成人 2～20 mL を使用する。

		<p>浸潤麻酔；[基準最高用量：1 回 25 mL] 通常成人 2～25 mL を使用する。</p> <p>眼科領域の麻酔には 0.5～2 mL を使用する。</p> <p>表面麻酔；適量を塗布または噴霧する。</p> <p>なお、いずれの場合も、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減する。</p>
--	--	---

海外添付文書の記載状況

米国添付文書（2018年11月版）	Xylocaine® (lidocaine HCl Injection, USP) Xylocaine® (lidocaine HCl and epinephrine Injection, USP)	<u>PRECAUTIONS:</u> Local anesthetic solutions containing a vasoconstrictor should be used cautiously and in carefully circumscribed quantities in areas of the body supplied by end arteries or having otherwise compromised blood supply. Patients with peripheral vascular disease and those with hypertensive vascular disease may exhibit exaggerated vasoconstrictor response. Ischemic injury or necrosis may result. Preparations containing a vasoconstrictor should be used with caution in patients during or following the administration of potent general anesthetic agents, since cardiac arrhythmias may occur under such conditions.
英国添付文書（2018年6月版）	Xylocaine 1% with Adrenaline Xylocaine 2% with Adrenaline	<u>Contraindications</u> The use of a vasoconstrictor is contraindicated for anaesthesia of fingers, toes, tip of nose, ears and penis.
カナダ添付文書（2018年6月版）	1% lidocaine hydrochloride (10 mg/mL) with 1:200,000 epinephrine (0.005 mg/mL) 1% lidocaine hydrochloride (10 mg/mL) with 1:100,000 epinephrine (0.010 mg/mL) 2% lidocaine hydrochloride (20 mg/mL) with 1:200,000 epinephrine (0.005 mg/mL)	<u>WARNINGS AND PRECAUTIONS</u> Use of Parenteral Solutions Containing Epinephrine: XYLOCAINE Parenteral Solutions containing epinephrine should not be used in areas of the body supplied by end arteries, such as digits, nose, ears or penis, or otherwise having a compromised blood supply (see also DRUG INTERACTIONS).

オーストラリア添付文書 (2017年6月版)	XYLOCAINE® AND XYLOCAINE® WITH ADRENALINE	<u>CONTRAINDICATIONS</u> Solutions with adrenaline must not be used for local analgesia in parts of the body with compromised blood supply or supplied by end arteries, such as fingers, toes, nose, ears or penis. There is a possibility of producing arterial vasoconstriction and subsequent ischaemic gangrene distal to the site of injection.
ドイツ添付文書 (2015年2月)	Xylocitin® 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) Injektionslösung	<u>Gegenanzeigen</u> Wegen der gefäßverengenden Wirkung des Epinephrin-Anteils darf Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) weiterhin nicht angewendet werden bei - Betäubungen in Endstromgebieten der Blutgefäße ¹³
フランス添付文書 (2019年3月)	XYLOCAINE 10 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml, solution injectable	<u>Contre-indications</u> Les formes adrénalinées ont de plus comme contre-indications : · Anesthésie par infiltration locale au niveau des extrémités (doigt, verge). ¹⁴

¹³ PMDA 概訳：エピネフリン成分の血管収縮作用により投与できません - 血管の末端領域の麻酔

¹⁴ PMDA 概訳：アドレナリン製剤には更に禁忌があります：末端への局所浸潤麻酔（指、陰茎）

【改訂案】リドカイン塩酸塩・アドレナリン（歯科用製剤を除く）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） [伝達麻酔・浸潤麻酔] <u>耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者</u> [壊死状態になるおそれがある。]</p> <p>【慎重投与】 （新設）</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） [伝達麻酔・浸潤麻酔] <u>陰茎の麻酔を目的とする患者</u> [壊死状態になるおそれがある。]</p> <p>【慎重投与】 <u>[伝達麻酔・浸潤麻酔（耳、指趾へ投与する場合）]</u> <u>全身性又は末梢性の血行障害のある患者、複数の指趾へ同時投与を行う患者、小児</u> [壊死状態になるおそれがあるので、投与の可否を慎重に検討すること。投与する場合は、必要に応じて減量など行うこと。]</p>