資料 4 - 3

医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
リドカイン塩酸塩
上肢手術における局所（区域）静脈内麻酔

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リドカイン塩酸塩	
	販売名：キシロカイン注ポリアンプ 0.5%	
	会社名：アストラゼネカ株式会社	
要望者名	日本手外科学会	
要望内容	効能・効果	局所（区域）静脈内麻酔
	用法・用量	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% 3～4 mg/kg（40 mL まで）を 1 回投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	現時点で存在するエビデンスや使用実態を考慮して、要望内容の範囲を「四肢手術」から、「上肢手術」に変更することについて要望者より申出があった。	

２．要望内容における医療上の必要性について

（１）適応疾病の重篤性についての該当性

四肢手術の際に用いられる神経ブロックは、習熟した専門医により実施されなければ、合併症が発生する危険性があり、患者の日常生活に著しい影響を及ぼす可能性があるが、リドカイン塩酸塩による局所（区域）静脈内麻酔は神経ブロックと比較し、簡便である。

以上より、「医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病の重篤性は、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

（２）医療上の有用性についての該当性

リドカイン塩酸塩の「局所（区域）静脈内麻酔」については、米国、仏国、豪州において承認され、国内外の公表文献及び教科書等においても同様の使用方法が示されており、本邦における 42 万件/年の四肢手術のうち、数%が局所静脈内麻酔下に手術されていると推定されている。一方で、四肢手術のうち下肢手術に対する本剤を使用した局所（区域）静脈内麻酔のエビデンスは、限定的なものであり、教科書などに記載されている用量についても必ずしも一貫しているものではないことを踏まえると、「四肢」のうち「上肢」に限定した場合には、

国内における有用性が期待できると考えられる。 以上より、検討会議は、本要望の「医療上の有用性」については、「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」に該当すると判断した。

３．欧米等６カ国の承認状況等について

（１） 欧米等６カ国の承認状況及び開発状況の有無について

１）米国[1)]：Xylocaine (Astra Zeneca)	
効能・効果	経皮投与や静脈内区域麻酔等の浸潤麻酔法、腕神経叢ブロック及び肋間神経ブロック等の末梢神経ブロック法、及び、腰部及び仙骨硬膜外ブロック等の中枢神経ブロック法による局所又は区域麻酔を適応とし、標準的な教科書に記載されているこれら麻酔手技の承認された用法を遵守すること。
用法・用量	・表 1 に、各麻酔手技におけるキシロカイン注射液の推奨用量と濃度を示す。表 1 の用量は健康成人を対象とし、エピネフリン非含有液の使用を想定している。より多い用量が必要な場合は、昇圧剤が禁忌となる場合を除き、エピネフリン含有製剤のみを使用すること。 ・関節鏡視下手術や他の手術後に局所麻酔薬の関節内注射を受けた患者において、軟骨融解の有害事象が報告されている。キシロカインはこれらの使用法には承認されていない（警告及び用法・用量を参照）。 ・ここに示す推奨用量は、最も一般的な手技に必要な麻酔薬の量の目安である。実際の麻酔用量及び濃度は、手術手技、手術範囲、麻酔深度、必要とされる筋弛緩の程度、必要とされる麻酔時間及び患者の健康状態等、複数の要因によって決定される。いずれの場合も、必要な麻酔効果が得られる最低濃度及び最小用量を用いること。小児、高齢者、衰弱した患者及び心疾患や肝疾患のある患者では、減量すること。 ・麻酔の作用発現時間、持続時間及び筋弛緩の程度は、使用した局所麻酔薬の用量及び濃度（すなわち総投与量）に比例する。したがって、キシロカイン注射液の用量と濃度を増加させると、麻酔発現時間は短縮し、麻酔持続時間は延長し、筋弛緩の程度が大きくなり、麻酔範囲は広くなる。しかしながら、硬膜外麻酔において、キシロカイン注射液の用量と濃度を増加させると、高度の血圧低下を引き起こすおそれがある。リドカイン塩酸塩の副作用発現率は低いが、副作用の発現率は投与する局所麻酔薬の総投与量に直接比例するので、高い用量及び濃度を使用する場合は注意すること。 ・静脈内区域麻酔には、キシロカイン（リドカイン塩酸塩）0.5%注射液の 50 mL 単回投与用バイアルのみを使用すること。

	硬膜外麻酔 硬膜外麻酔には、キシロカイン注射液の下記剤形のみが推奨される。 エピネフリン非含有 1%：10 mL　Polyamp DuoFit™ エピネフリン非含有 1%：30 mL 単回投与液 エピネフリン(1:200,000)含有 1%：30 mL 単回投与液 エピネフリン非含有 1.5%：10 mL　Polyamp DuoFit™ エピネフリン非含有 1.5%：20 mL　Polyamp DuoFit™ エピネフリン(1:200,000)含有 1.5%：30 mL アンプル,30 mL 単回投与液 エピネフリン非含有 2%：10 mL　Polyamp DuoFit™ エピネフリン(1:200,000)含有 2%：20 mL アンプル,20 mL 単回投与液 これらの注射液は特に硬膜外麻酔への使用を想定しているが、単回投与の場合には浸潤麻酔及び末梢神経ブロックにも用いてよい。 これらの注射液は、静菌剤を含有していない。 硬膜外麻酔時の用量は麻酔する皮節数により異なる（通常 2～3 mL/分節）。 **仙骨及び腰部の硬膜外ブロック** くも膜下腔の不慮の穿刺による有害事象の予防として、腰部又は仙骨の硬膜外ブロックに必要な総投与量を投与する少なくとも 5 分前に、リドカイン塩酸塩 1.5%注射液 2～3 mL 等を test dose として投与すること。カテーテルの位置がずれる可能性のある体位変換を行う際は test dose を繰り返すこと。test dose にエピネフリンが 10～15 μg 含まれていると、不慮の血管内投与時に警告の役割をすると考えられる。この量のエピネフリンが血管内に入ると、非鎮静下の患者においては 45 秒以内に心拍数と収縮期血圧の増加、口囲蒼白、動悸及び緊張等の一過性の「エピネフリン反応」がみられる。鎮静下の患者では、20 拍/分以上の心拍数の増加が 15 秒以上認められるのみであると考えられる。また、β遮断薬服用中の患者では心拍数は変化しないかもしれないが、血圧のモニタリングにより収縮期血圧の一過性の上昇が検出できる。test dose の投与後は、麻酔作用発現のための十分な時間を考慮すること。カテーテルから大量のキシロカイン注射液を急速に投与することは避け、可能ならば用量を分割して投与すること。 くも膜下腔への大量の局所麻酔液の注入に気づいた場合は、適切な蘇生法後、カテーテルが留置されていれば、硬膜外カテーテルを通して脳脊髄液を適量（10 mL 等）吸引する薬剤回収を検討すること。 **推奨最高用量（成人）** ・エピネフリン添加リドカイン塩酸塩の最高推奨用量は、健康成人では

体重 1 kg あたり 7 mg（3.5 mg/lb）とし、最大総投与量は 500 mg を超えないことを推奨する。エピネフリン非添加リドカイン塩酸塩の場合は、最高推奨用量は体重 1 kg あたり 4.5 mg（2 mg/lb）とし、最大総投与量は 300 mg を超えないことを推奨する。持続的な硬膜外麻酔又は仙骨麻酔においては、90 分未満の間隔で最高推奨用量を投与しないこと。産科処置以外の持続的な腰椎又は仙骨の硬膜外麻酔を行う場合は、適切な麻酔効果を得るために必要であれば、より多い用量を投与してもよい。

・産科患者及び産科以外の患者において、傍頸管ブロックに用いるリドカイン塩酸塩の 90 分間あたりの最高推奨用量は 200 mg である。通常、両側に総投与量の半量ずつ投与する。両側への投与は 5 分間あけ、緩徐に投与すること（使用上の注意の傍頸管ブロックの記述を参照）。

・静脈内区域麻酔の場合、成人への投与量は 4 mg/kg を超えないこと。

表 1　推奨用量

麻酔方法	キシロカイン（リドカイン塩酸塩）注射液（エピネフリン非含有）		
	濃度 %	用量 mL	総投与量 mg
浸潤麻酔			
経皮投与	0.5 又は 1	1-60	5-300
静脈内区域投与	0.5	10-60	50-300
区域末梢神経ブロック			
手技例			
腕神経叢	1.5	15-20	225-300
歯科	2	1-5	20-100
助間神経	1	3	30
傍脊椎	1	3-5	30-50
陰部神経（片側部位）	1	10	100
傍頸管			
産科鎮痛（片側部位）	1	10	100
交感神経ブロック			
手技例			
頚部（星状神経節）	1	5	50
腰部	1	5-10	50-100
中枢神経ブロック			
硬膜外*			
胸部	1	20-30	200-300
腰部			
鎮痛	1	25-30	250-300
麻酔	1.5	15-20	225-300
	2	10-15	200-300
仙骨部			
産科鎮痛	1	20-30	200-300
外科手術麻酔	1.5	15-20	225-300

*麻酔する皮節数により用量を決定する（2-3mL/皮節）

上記の濃度及び用量は目安である。最高総推奨用量を超えない限り、他の用量や濃度を用いてもよい。

承認年月（または米国における開発の有無）	1948 年 11 月（初回承認年月。静脈内区域麻酔の効能・効果の承認年月は不明。）
備考	

２）英国[2]:Lidocaine Hydrochloride 0.5% w/v Solution for Injection（Amdipharm Mercury Company）	
効能・効果	リドカインはアミド型局所麻酔薬である。注射剤は神経ブロックの適応に幅広く使用され、皮内浸潤麻酔、上腕等の大神経叢ブロック、硬膜外麻酔、静脈内区域麻酔にも使用できる。
用法・用量	用量は患者の反応や投与部位によって調節すること。必要最低限の濃度及び用量で使用すること。健康成人に対する最大用量は 200mg を超えてはならない。 小児や高齢者、衰弱した患者に対しては、年齢や全身状態に応じてより少ない用量を使用すること。
承認年月（または英国における開発の有無）	1986 年 11 月（初回承認年月。静脈内区域麻酔の効能・効果の承認年月は不明。）
備考	
３）独国[3]：Lidocain 0.5%-Steigerwald 2mL Injektionslösung (Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH)	
効能・効果	局所及び区域内神経ブロック
用法・用量	・別途処方されない限り、以下の推奨用量が適用される。 必要な効果が得られる最小用量を用いるべきである。用量は個々の患者に応じて調整すること。 本剤の吸収が早い組織への投与について、リドカイン塩酸塩水和物の単回投与の用量の上限は、血管収縮剤を併用しない場合は 300 mg、併用する場合は 500 mg である。小児又は高齢者に投与する場合には、用量を調整すること。 ・平均的な体格の 15 歳以上の青少年及び成人に対する推奨用量は以下のとおりである。 防腐剤非含有製剤 (Lidocain 0.5%-Steigerwald 2 mL and Lidocain 0.5%-Steigerwald 5 mL) 局所麻酔、浸潤麻酔、硬膜外麻酔、静脈内区域麻酔： 60 mL まで 皮膚膨疹：膨疹 1 つあたり 4 mL まで 周囲浸潤麻酔：100 mL まで 防腐剤含有製剤 (Lidocain 0.5%-Steigerwald 50 mL and Lidocain 0.5%-Steigerwald 100 mL) 局所麻酔、浸潤麻酔：15 mL まで 皮膚膨疹：膨疹 1 つあたり 4 mL まで 静脈内区域麻酔の場合を除き、リドカインの作用を持続させるために、エピネフリンなどの血管収縮剤を 1/100000 から 1/200000 の濃度で添加

	する。特に歯科では、短時間から中程度の作用時間の麻酔薬を用いるときは、血管収縮剤含有の局所麻酔薬は不可欠である場合がある。 顔面（歯、口腔内、顎）の麻酔では、エピネフリン含有リドカイン製剤のみを用いること。 原則として全身状態の悪い患者や腎障害、肝障害、癌、妊娠等の血漿蛋白結合が変化している患者では通常より低い用量を投与すること。 腎障害患者において麻酔効果が短くなることが認められている。これは麻酔薬の血中への移行が早く、アシドーシスが発現し、心拍出量が増加するためと考えられる。 肝障害患者では、酸性アミド型局所麻酔薬への忍容性は低下している。これは肝代謝及び蛋白合成の低下により麻酔薬の血中蛋白結合が減少しているためである。このような場合、減量を考慮すること。 脳性発作の患者では、患者を注意深く観察し、中枢神経系症状の発現に注意すること。低・中用量のリドカインの投与であっても、投与後は痙攣の発現リスクは増加すると考えられる。 メルカーソン・ローゼンタール症候群の患者では、局所麻酔薬に対する神経系のアレルギー反応及び中毒反応がより高頻度で起こる可能性がある。 心疾患の兆候や心興奮伝導系の障害のある患者では減量し、局所麻酔薬の効果の減弱後でも、心機能パラメーターを継続して監視すること。なお、上記の使用上の注意を考慮した上でも、局所又は区域内神経ブロックは当該患者に対する麻酔方法の選択肢の一つとなり得る。 小児では、年齢と体重に応じた用量を用いること。小児の麻酔では低濃度のリドカイン溶液（0.5%）を選択すること。しかし、完全な運動神経ブロックを得るために、より高濃度のリドカイン溶液（1%）が必要となる場合がある。 高齢者では、年齢と体重に応じた用量を用いること。 ・防腐剤非含有製剤（Lidocain 0.5%-Steigerwald 2 mL と Lidocain 0.5%-Steigerwald 5 mL）を用いた硬膜外麻酔、脊椎麻酔について 主に高齢者において、Lidocain 0.5%-Steigerwald を用いた硬膜外麻酔後に合併症として突発性動脈性低血圧が発現するおそれがある。 産科で Lidocain 0.5%-Steigerwald を用いるときには、身体的状況が異なるため、用量は 3 分の 1 程度に減量すること。 麻酔方法により、Lidocain 0.5%-Steigerwald を区域内麻酔に用いる場合は、皮内投与、皮下投与、又は静脈内投与を行うことができる。また、Lidocain 0.5%-Steigerwald 2 mL 及び Lidocain 0.5%-Steigerwald 5 mL を傍脊椎神経ブロックに用いる場合は硬膜外投与することができ、限局性領

	域の組織に注射することもでき（浸潤麻酔）、さらに、解剖学的状態によっては、正確な穿刺後に局所投与することも可能である。 Lidocain 0.5%-Steigerwald は各麻酔の手順に精通した人により使われなければならない。 持続投与には、低濃度製剤の Lidocain 0.5%-Steigerwald を用いること。 Lidocain 0.5%-Steigerwald 2 mL と Lidocain 0.5%-Steigerwald は、単回使用を目的とし、開封したらすぐに使用すること。残液は廃棄すること。 バイアル（Lidocain 0.5%-Steigerwald 50 mL と Lidocain 0.5%-Steigerwald 100 mL）から薬液を抜く場合、無菌状態となるよう細心の注意を払い操作すること。使用前に消毒スプレーでバイアルを清拭すること。カニューレを使い古した薬液中に放置しないこと。最初にバイアルから薬液を抜いた時間をラベルに記載し、21 日後までに使い切ること。
承認年月（または独国における開発の有無）	不明
備考	
４）仏国[4)]：XYLOCAINE 0.5 % SANS CONSERVATEUR（AstraZeneca）	
効能・効果	塩酸リドカインは、浸潤麻酔、局所麻酔、神経ブロックによる麻酔を目的とする局所麻酔用液である。
用法・用量	局所浸潤麻酔を除いて、リドカインは、局所麻酔法の経験の豊かな医師の責任によりまたはその責任下でのみ使用しなければならない。 使用する剤形と濃度は、適応や目的とする麻酔効果、年齢、患者の病態によって異なる。得られる麻酔レベルは通常、投与した総量に応じて変化する。注射用量は、リドカインを使用する麻酔手技に依存する。 高齢者や虚弱な患者は、標準用量でも敏感に反応し、中枢神経系及び心血管系に対するリスクならびに中毒反応の重症度が増加する。それでも、リドカインの用量を減量した場合、十分な麻酔が得られないおそれがあるため、減量は推奨されない。 **成人の場合** ・ 局所浸潤麻酔：最大用量は 200 mg を超えないこと。それ以上の高用量を使用するには、アドレナリンの添加が推奨される。 ・ 局所麻酔（仙骨、硬膜外、神経叢、神経幹）：最大用量は 400 mg を超えてはならない。それ以上の高用量を使用するには、アドレナリンの添加が推奨される。濃度を高めると運動神経ブロックが増強される。産科での硬膜外麻酔には、用量を半分にすることが推奨される。 ・ 産科麻酔を行う場合は、1%以下の溶液を使用しなければならない。他方、帝王切開で麻酔を使用する場合には、1%を上回る濃度を使用

すべきである。

- 関節周囲及び関節内浸潤及び交感神経浸潤：最大用量は 200 mg を超えてはならない。
- 静脈内区域麻酔：0.5%を超える濃度は使用してはならない。また、200 mg の総用量を超えてはならない。静脈内注射の場合、アドレナリン添加は絶対禁忌である。

成人に対するリドカインの推奨用量を以下に示す。

手技	濃度	塩酸リドカイン	
	%	mL	mg
浸潤麻酔	0.5	1-40	5-200
	1.0	0.5-20	5-200
	2.0	0.25-10	5-200
区域末梢神経ブロック			
肋間神経ブロック（1 助間につき）	1.0	3-5（最大 40）	30-50（最大 400）
	2.0	1.5-2.5（最大 20）	30-50（最大 400）
傍頸管ブロック（片側部位）	1.0	10	100
	2.0	5	100
傍脊椎麻酔	1.0	20	合計 200
	2.0	10	合計 200
頚椎ブロック	1.0	20-40	200-400
	2.0	10-20	200-400
腰部ブロック	1.0	20-40	200-400
	2.0	10-20	200-400
硬膜外麻酔/鎮痛			
手技例：			
硬膜外ブロック			
外科麻酔	1.0	20-40*	200-400
	2.0	10-20	200-400
産科：帝王切開のための麻酔	2.0	10-20	200-400
産科鎮痛	1.0	20	200
静脈内区域麻酔	0.5	1-40	5-200

*硬膜外投与には推奨されない（投与量が 30 mL を超えると頭蓋内圧が上昇する）。

承認年月（または仏国における開発の有無）	2006 年 11 月（初回承認年月。静脈内区域麻酔の効能・効果の承認年月は不明。）
備考	
５）加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望効能・効果は承認されていない。
６）豪州 [5]：XYLOCAINE PLAIN AND XYLOCAINE WITH ADRENALINE（AstraZeneca）	
効能・効果	キシロカイン液は、以下の手技による局所又は区域麻酔に用いる。 ・ 浸潤麻酔 ・ 静脈内区域麻酔 ― アドレナリン含有液を除く

	・　肋間神経ブロック等の末梢神経ブロック ・　腕神経叢ブロック等の主な神経叢ブロック ・　硬膜外ブロック ・　くも膜下ブロック
用法・用量	有効な麻酔効果を得る最小用量・容量を用い、かつ患者の状態及び目的とする区域麻酔手技に応じて用いること。キシロカイン液は抗菌剤を含有していないので、1回限りの使用とし、残液は廃棄すること。 心血管機能に障害を有する患者は、薬剤による房室伝導の延長に伴う心機能変化を代償しにくい可能性があるので、これらの患者に対してはリドカインをより慎重に投与すること。

体重70 kgの健康成人における1:200,000 (5 μg /mL) アドレナリン含有キシロカインの各種麻酔手技による推奨用量

麻酔方法	濃度	キシロカイン液		キシロカイン・アドレナリン含有液（1.200,000）	
		用量		用量	
	%	mL	mg	mL	mg
浸潤麻酔	0.5	40	200	100	500
	1.0	20	200	50	500
	2.0	10	200	25	500
静脈内区域麻酔* Bier's ブロック	0.5（キシロカイン液のみ）	40	200	禁忌	-
腕神経叢ブロック	1.0	-	-	20-40	200-400
	1.5	-	-	15-30	225-450
その他神経ブロック					
肋間神経	1.0	-	-	3-5	30-50
傍脊椎	1.0	3-5	30-50	3-5	30-50
陰部神経（片側部位）	1.0	10	100	10-20	100-200
傍頸管ブロック	1.0（キシロカイン液のみ）	10	100	-	-
星状神経節ブロック					
頚部	1.0	5	50	5-10	50-100
腰部	1.0	10	100	5-20	50-200
硬膜外麻酔**					
胸部	1.0	10-20	100-200	15-30	150-300
腰部	1.5			15-30	225-450
	2.0	5-10	100-200	10-25	200-500
仙骨部	1.5			15-30	225-450
硬膜外鎮痛					
腰部	1.0	10-20	100-200	15-30	150-300
仙骨部	1.0	10-20	100-200	15-30	150-300

* リドカインの静脈内投与により、血圧低下を誘発するおそれがあり、過量投与の場合は急激な低下となるおそれがある。したがって、Bier's ブロックの際に200 mgを1回投与量として静脈内区域に投与する際には駆血帯（タニケット）を徐々に解放することが推奨される。

** 麻酔に必要な分節数によって用量をきめること（一分節につき2 – 3 mL）。

注：

1. 推奨用量

上記の濃度及び用量は目安である。患者によって毒性用量は異なり、いかなる局所麻酔方法であっても中毒反応は発現しうる。

したがって、患者に対する注意深い観察を続けること。リドカインの用量が常に3 mg/kg（アドレナリン非含有液）又は7 mg/kg（アドレナリン含有液）を超えないことを推奨する。しかしながら、用量は個々の患者と麻酔方法によって調整することとし、ここに記載の最大用量はあくまで目安と

	して用いること。 2. 低血圧 胸部、腰部および尾側硬膜外麻酔中に、過量投与や不適切な患者体位、麻酔薬の不慮のくも膜下投与により著明な血圧低下及び肋間麻痺が発現することがある。また、交感神経遮断による低血圧と徐脈が発現する可能性がある。 3. Test dose 硬膜外麻酔時には、3-5 mL の test dose（アドレナリン 15μg 以下を含有しているものが望ましい（XYLOCAINE 2.0% WITH ADRENALINE 1:200,000 では 3 mL））を投与すること。 呼びかけ応答、心拍数及び血圧のモニタリングを 5 分間継続し、くも膜下及び血管内注入の兆候がみられない場合に、main dose を投与すること。 アドレナリンを含む test dose の使用は、通常約 40 秒以内に心拍数増加が認められるため、血管内投与により早く気づくことができるという利点がある。これを検出するために、心拍数および心律動は、心電図を用いて監視すべきである。 総投与量を投与する前に、吸引を繰り返すこと。Main dose は、患者状態を評価しながらゆっくりと注入すること。毒性症状や兆候がみられた場合、すぐに注射を止めること。
承認年月（または豪州における開発の有無）	2008 年 10 月（初回承認年月。静脈内区域麻酔の効能・効果の承認年月は不明。）
備考	

４．要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

５．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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

JMEDPLUS、JAPICDOC、医中誌、MEDLINE、EMBASE、DRUG FILE を用いて以下の検索 1 及び検索 2 を行った結果、要望内容に関わる報告（1969 年以前の報告及び記載内容が不十分であり評価が困難であった報告を除く）は 130 報（国内 18 報、海外 112 報）であった。（2014 年 11 月 13 日時点）

検索 1：

【条件】①×②×③

①キシロカイン, リドカイン, XYLOCAINE, LIDOCAINE, リグノカイン, LIGNOCAINE

②IVRA, 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, 局所静脈内ブロック, 局所静脈(内)麻酔(伝達麻酔),静脈内伝達麻酔 OR INTRAVENOUS(IV/"I.V") REGIONAL ANESTHESIA(ANESTHETIC/ANESTHETICS), IVRA, BIER(BIER'S)BLOCK(ブロック), 経静脈(内)局所麻酔, IRSB, 静脈内(IV/"I.V"/経静脈(内))(局所)交感神経ブロック, 静脈内(IV/"I.V"/経静脈(内))(局所)交感神経麻酔, 経静脈局所麻酔(伝達麻酔/ブロック), 局所静脈(内)麻酔(伝達麻酔/ブロック), 静脈内(IV/"I.V")局所伝達麻酔(麻酔/ブロック), 区域静脈(内)麻酔(ブロック), 静脈内区域麻酔(ブロック), INTRAVENOUS(IV/"I.V")REGIONAL SYMPATHETIC BLOCK～, 静脈内～×交感神経ブロック/自律神経ブロック

③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, GUIDELINE, QUESTIONNAIRE, TREATMENT PLAN, STRATEGY, RECOMMENDATION, CONSULTATION, ADMINISTRATION SCHEDULE PATIENT CARE, PHYSICIAN PRACTICE PATTERN, DRUG

UTILIZATION, 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～, 症例報告, CASE REPORT
【結果】247 報（国内 44 報、海外 203 報）

検索 2：
【条件】①×②×③
①キシロカイン, リドカイン, XYLOCAINE, LIDOCAINE, リグノカイン, LIGNOCAINE
②IVRA, 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, 局所静脈内ブロック, 局所静脈(内)麻酔(伝達麻酔), 静脈内伝達麻酔 OR INTRAVENOUS(IV/"I.V") REGIONAL ANESTHESIA(ANESTHETIC/ANESTHETICS), IVRA,BIER(BIER'S)BLOCK(ブロック), 経静脈(内)局所麻酔, IRSB, 静脈内(IV/"I.V"/経静脈(内))(局所)交感神経ブロック, 静脈内(IV/"I.V"/経静脈(内))(局所)交感神経麻酔, 経静脈局所麻酔(伝達麻酔/ブロック), 局所静脈(内)麻酔(伝達麻酔/ブロック), 静脈内(IV/"I.V")局所伝達麻酔(麻酔/ブロック), 区域静脈(内)麻酔(ブロック), 静脈内区域麻酔(ブロック), INTRAVENOUS(IV/"I.V")REGIONAL SYMPATHETIC BLOCK～, 静脈内～×交感神経ブロック/自律神経ブロック
③有害～, 副作用, 毒性, 痙攣, ADVERSE(SIDE)EFFECT, TOXICITY, POISONING, CONVULSION, SPASM, SEIZURE
【結果】255 報（国内 34 報、海外 221 報）

＜海外における臨床試験等＞
（1）有効性及び安全性に関する臨床試験
成人の手術時の静脈内区域麻酔（Intravenous regional anaesthesia、以下「IVRA」）におけるリドカインの有効性及び安全性を検討している主な報告を以下に示す。

6) Bigat Z et.al. Comparison of the effect of low-dose ropivacaine and lidocaine in intravenous regional anaesthesia a randomised, double-blind clinical study. *Clinical Drug Investigation*, 25: 209-214, 2005

IVRA に使用するリドカインとロピバカインの麻酔効果と鎮痛効果の比較のために、無作為化単施設二重盲検比較試験が実施された。

米国麻酔学会（American Society of Anesthesiologists、以下「ASA」）全身状態分類 I 又は II の手根管症候群及びヒグローマに対する手の手術を受ける患者を対象とし、L 群（2%リドカインを 3 mg/kg となるよう生理食塩水で希釈、投与量 40 mL、n = 25）又は R 群（1%ロピバカインを 1 mg/kg となるよう生理食塩水で希釈、投与量 40 mL、n = 25）に無作為に割付けた。

全例が評価対象であり、感覚遮断及び運動遮断の発現、持続、回復時間及び鎮痛薬の使用状況は下表のとおりであった。

	L 群	R 群	P Value
手術時間	30.10 ± 12.53	28.10 ± 10.31	-
感覚遮断の発現時間（分）	3.90 ± 2.88	2.80 ± 1.57	0.142
感覚遮断の持続時間（分）	55.50 ± 19.93	50.75 ± 12.44	0.372
タニケット解除後の 感覚遮断回復時間（分）	7.55 ± 5.96	11.40 ± 9.45	0.132
運動遮断の発現時間（分）	5.35 ± 4.06	4.45 ± 6.49	0.602
運動遮断の持続時間（分）	52.20 ± 14.57	49.25 ± 16.22	0.549
タニケット解除後の 運動遮断回復時間（分）	7.15 ± 4.98	11.45 ± 8.67	0.062
鎮痛薬を必要とするまでの時間（分）	226.45 ± 237.16	91.70 ± 214.23	<0.05
鎮痛薬の平均総投与量（mg）	550 ± 390	175 ± 335	<0.05
鎮痛薬を使用した患者数	15 (60%)	5 (20%)	<0.05

また、試験期間中、薬剤と関連性のある副作用を発現した患者はいなかった。

7) Asik I et.al. Comparison of ropivacaine 0.2% and 0.25% with lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 21: 401-407, 2009

0.2%（80mg）及び 0.25%（100mg）のロピバカイン並びに 0.5%リドカイン（200mg）の麻酔効果を比較するために、無作為化二重盲検試験が実施された。

前腕及び手の手術を受ける ASA 全身状態分類 I 又は II の患者を対象とし、IVRA の方法により 3 群に無作為に割付けた。

評価例数は 0.2%ロピバカイン群 20 例、0.25%ロピバカイン群 20 例、0.5%リドカイン群 21 例であった。麻酔効果の発現、回復時間及び鎮痛薬の使用状況は下表のとおりであった。

	0.2%ロピバカイン	0.25%ロピバカイン	0.5%リドカイン
手術時間（分）	29.1 ± 2.8	31.2 ± 3.4	28.4 ± 3.2
麻酔投与から手術開始までの時間（分）	12.7 ± 2.4	12.2 ± 3.1	11.8 ± 1.3
麻酔投与から効果発現までの時間（分）	7.1 ± 3.3	7.7 ± 4.1	6.5 ± 2.8
感覚遮断の回復時間（分）	20.5 ± 4.6	23.5 ± 4.8	3.5 ± 1.1
回復室における鎮痛薬投与までの時間（分）	27.5 ± 7.3	29.8 ± 4.9	11.3 ± 3.9
鎮痛薬投与された患者数	11	10	18

いずれの群でも重篤な副作用は見られなかった。

8) Tekin I et.al. Carpal tunnel release under intravenous regional anaesthesia with ropivacaine or lidocaine. *Pain Clinic*, 17: 167-171, 2005

リドカイン又はロピバカインによる IVRA の臨床効果を比較するために、無作為化比較試験が実施された。

手根管開放術を実施する 40 名を対象とし、0.1%ロピバカイン 40 mL（40 mg）群又は 0.25%リドカイン 40 mL（100 mg）群のいずれかに各群 20 例ずつ無作為割付けした。

全例が評価対象であり、麻酔成功率は両群とも 100%であった。感覚遮断発現までの時間及び回復時間はリドカイン群で 4.5 ± 1.1 分及び 25.3 ± 4.7 分、ロピバカイン群で 4.8 ± 0.1 分及び 36.8±4.9 分であった。タニケット解除後の鎮痛薬の消費量はロピバカイン群でリドカイン群より少なかった。

9) Atanassoff P G et al. Ropivacaine 0.2% and lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia in outpatient surgery. *Anesthesiology*, 95: 627-631, 2001

リドカイン又はロピバカインによる IVRA の臨床効果を比較するために、無作為化比較試験が実施された。

ASA 全身状態分類 I または II の前腕と手の手術患者 20 例を対象にリドカイン群（0.5%リドカイン 40 mL（200 mg））又はロピバカイン群（0.2%ロピバカイン 40 mL（80 mg））に無作為割り付けした。

麻酔薬投与から手術開始までの時間はリドカイン群 12 ± 4 分、ロピバカイン群 15 ± 4 分であった。術中のタニケットペインの発現率及び強度に両群で違いはなかった。術後に鎮痛薬を服用するまでの時間（中央値［最小値-最大値］）はリドカイン群 34 分［2-140 分］、ロピバカイン群 47 分［27-340 分］であった。ロピバカイン群では不整脈や中枢神経系の有害事象は認められず、リドカイン群ではタニケット解除後に軽度の耳鳴が 1 例認められた。

10) Chan C S et.al. Intravenous regional analgesia with a forearm tourniquet. *Canadian Journal of Anesthesia*, 34: 21-25, 1987

ASA 全身状態分類 I 又は II の遠位前腕、手関節、手の手術を受ける患者 55 名を対象に IVRA を実施した。0.5%リドカイン 2 mg/kg（最大 25 mL、125 mg まで）を用いて IVRA を行い、前腕にタニケットを装着した。タニケットカフ圧は動脈閉塞圧+50 mmHg とした。

リドカインの投与により 5 分以内で 76%の患者で急速に鎮痛が得られた。正常血圧の 48 例では全例で鎮痛に成功したが、1 例で術野の静脈うっ血がみられた。高血圧患者の 7 例では、4 例では疼痛はなかったが、3 例で適切な鎮痛を得るためにリドカインの追加投与が必要であり、このうち 1 例で術野の静脈鬱血が見られた。

（2）症例報告：

11) Graham W P. Intravenous regional anesthesia for out-patient operations on the upper extremity. *Industrial Medicine and Surgery*, 39: 213-214, 1970

上肢の短時間手術手技に対してリドカインを用いて IVRA を行った 41 例についての症例報告。41 例中 12 例が外来患者であった。IVRA には、生理食塩水で希釈して 0.5%にしたリドカイン 30～50 mL を 3～5 分かけて注射器で注入した。

41 例で区域麻酔に成功した。うち 6 例は手の急性感染に対して切開排膿が行われ、良好な結果が得られた。1 例は薬物中毒のため静脈への注入ができず、腋窩ブロックで代用した。また、2 例は麻酔効果不十分のため追加の局所浸潤麻酔が必要であった。

1 例の男性で麻酔前投薬によると思われる高度の悪心及び嘔吐が（静脈内）麻酔薬の投与前に発生した。1 例はタニケットを早く解除したため、麻酔薬の効果消失が発生した。4 例にタニケット解除時に頭部ふらふら感が発現したが、この時点で脈拍及び血圧に変動はみられなかった。感染の切開排膿を行った 6 例にこの麻酔法による感染の悪化は認められなかった。

（3）薬物動態試験：1990 年以降の報告の概要を以下に示す。

12) Simon M A et.al. Disposition of lignocaine* for intravenous regional anaesthesia during day-case surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 15: 32-37, 1998

IVRA にリドカインを使用した際の薬物動態を検討するために、手又は前腕の手術を受ける ASA 全身状態分類 I 又は II の患者 10 例（年齢 42.6 ± 12.8 歳、体重 72.9 ± 12.5 kg）を対象に 0.5%リドカイン 40 mL（投与量 200 mg）を使用して IVRA を行った。

麻酔作用発現時間（平均値±標準偏差）は 11.2 ± 5.1 分であった。感覚遮断は良好で 20 分以内に手術に十分な麻酔状態が得られ、追加の鎮痛薬は不要であった。10 例中 8 例において、タニケットによる駆血解除後、動脈血漿中のリドカインは急速に上昇し、駆血解除後最初の 1 分で最高血漿中濃度 5.16 ± 1.74 μg/mL に達した。その後の血漿中濃度の推移は二相性を示し、消失半減期（平均値±標準偏差）はそれぞれ 4.3 ± 2.1 分及び 79.1 ± 31.2 分、全身クリアランスは 0.86 ± 0.39 L/min であった。2 例では緩やかに上昇し（t_{max} は 25.2 分及び 6.6 分）、うち 1 例では駆血解除後 90 分の間に緩やかに消失した。

*：lignocaine は lidocaine（リドカイン）と同意語である。

13) Simon M A M et.al. Comparison of the disposition kinetics of lidocaine and (±) prilocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 22: 141-146, 1997

IVRA 施行時におけるリドカイン及びプリロカインの薬物動態を比較するために、無作為化比較試験を行った。0.5%（5 mg/mL）リドカイン 40 mL（投与量 200 mg）又は 0.5%（5 mg/mL）プリロカイン 40 mL（投与量 200 mg）の 2 群に 10 例ずつ無作為割付けし、各群ともそれぞれの薬剤を 30 秒かけて静脈内投与した。

無痛発現までの平均時間（平均値 ± 標準偏差）はリドカインで 11.2 ± 5.1 分、プリロカインでは 10.9 ± 6.0 分であった。タニケット解除後、血漿中のリドカインは二相性に排泄され、消失半減期はそれぞれ 4.3 ± 2.1 分及び 79.1 ± 31.2 分であった。プリロカインも速やかに二相性に排泄され、消失半減期はそれぞれ 3.0 ± 1.6 分及び 29.9 ± 15.7 分であった。プリロカインの全身クリアランス（4.15 ± 1.31 L/min）はリドカイン（0.86 ± 0.39 L/min）に比べて大きかった（P = 0.0007）が、両剤の分布容積（V_d、V_{ss}、V_β）は同程度であった。リドカインの平均滞留時間（193 ± 233 分）は、プリロカイン（33.4 ± 19.9 分）よりも有意に長かった（P = 0.0022）。

＜日本における臨床試験等＞

（1）有効性及び安全性に関する臨床試験：

14) 矢埜正実他, 静脈内局所麻酔（IVRA）と腋窩神経叢ブロックの比較, *麻酔*, 37: 1108-1111, 1998

手の手術予定患者 15 例を対象に、1%リドカインを静脈内局所麻酔（IVRA、10 例、リドカイン 3mg/kg 投与）及び腋窩神経叢ブロック（APB、5 例、リドカイン 7 mg/kg 以下投与）に用いた際の手技の難易、麻酔効果、合併症及び血中リドカイン濃度を検討した。

術中の笑気併用は IVRA で 2 例、APB で 1 例であった。IVRA の麻酔効果発現は 3~5 分であった。血中リドカイン濃度の最高値（平均値）は、IVRA ではタニケット解除 1 分後 3.40 μg/mL（最大 5.9 μg/mL）、APB ではブロック終了 15 分後 2.37 μg/mL（最大 4.32 μg/mL）であった。いずれの麻酔法でも経過中の合併症はなく、術後疼痛に対し IVRA で 1 例、APB で 2 例に座薬を使用したが、残りは自制可能であった。

（2）症例報告：

15) 小林康一他, 総合病院における手の外科外来手術の麻酔の現状と問題点, *関東整形災害外科学会雑誌*, 39: 1-4, 2008

2005 年 1 月から 2006 年 12 月までに関東労災病院で行われた手及び前腕の外来手術 299 件（男性 201 例、女性 98 例、9～86 歳、平均 44.8 歳）を対象として、手術時間、空気止血帯使用時間、麻酔の効果、合併症を調査した。

麻酔法は、空気止血帯の使用見込み時間等を基準に選択し、空気止血帯の使用見込みが 30 分以下で、手術部位が指以外の比較的侵襲が大きい手術に対して IVRA が選択された（23 件）。1%リドカイン 20 cc と生理食塩水 20 cc を混合して、30～40 cc を静脈内投与した。空気止血帯圧は、収縮期血圧+150 mmHg（最低 250 mmHg）とした。

駆血中は全例で麻酔効果が高く、骨の操作も問題なく行えた。しかし、駆血予想時間 30 分以下を目安に IVRA を選択したのにもかかわらず、駆血時間が平均 35 分を超え、時間を要した例ではタニケットペインに苦慮した。

追加麻酔を必要としたのは 4 件で、全例空気止血帯解除後であった。追加使用薬剤はリドカイン（1.0～2.0%）5～10 cc の局所投与であった。手術開始後 13 分に誤って 30 秒ほどタニケットを解除してしまった例があったが、合併症は生じなかった。

16) 高畑智嗣, 静脈内局所麻酔－橈骨遠位端骨折徒手整復への適用－, *日本手外科学会雑誌*, 18: 299-301, 2001

橈骨遠位端骨折の徒手整復目的に外来診察室で IVRA を施行した 40 例（女性 30 例、男性 10 例、年齢は 12～84 歳、平均 59 歳）を対象に、静注用 2%リドカインを生理食塩水で 0.5%に希釈し、翼状針より 20 mL（体格により増量）を注入した。

40 例中 29 例は骨折徒手整復中に十分な除痛が得られた。8 例は痛みを訴えたが整復操作に影響しなかった。3 例は強い痛みを訴え患肢に力を入れたため、整復操作に困難が生じた。整復に影響しなかった 37 例を麻酔成功と判断し、成功率は 92.5%であった。

局所麻酔薬の注入量は 20 mL が 36 例、30 mL が 1 例、40 mL 以上が 3 例であった。40 mL 以上注入した 3 例はすべて男性であった。

1 例が局所麻酔薬中毒の症状（頭痛及び嘔気）を訴えたが、特に治療することなく 10 分程度で軽快した。手背静脈の確保ができなかったのは 3 例で、1 例は手関節部、2 例は前腕から局所麻酔薬を注入した。

17) 井汲周治他，植皮術に局所静脈内麻酔法を用いた一症例，*昭和歯学会雑誌*，11: 265-267, 1991

全身麻酔下で左口腔底部及び下顎腫瘍手術を行った 68 歳の男性に対し、術後 49 日目に局所静脈内麻酔法を用いた再度左前腕部への中間層植皮術が予定された。麻酔剤として 0.5%リドカイン 24 mL（120 mg）を使用することにより、患者は手術操作による痛みを訴えることなく術中のペインコントロールは良好であったが、タニケット加圧に伴う圧迫痛が出現し 7.5 mg のジアゼパム投与により完全には抑制できなかった。タニケット解除後局所麻酔薬による中毒症状や循環動態の変動は見られず、手術は無事終了した。

（3）薬物動態試験：

18) 渡辺和彦他，静脈内局所麻酔法におけるリドカイン血中濃度の推移について，*麻酔と蘇生*, 26: 1-4, 1990

上肢手術患者 8 例（17～27 歳、男性）に対してリドカインによる静脈内局所麻酔法を実施し、リドカインとその代謝産物の血中濃度の推移について調べた。

1.5%リドカインを用いて 4 mg/kg となるように投与し、リドカイン静注後 10 分、30 分、駆血解除直前、解除後 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 分後のリドカイン及び代謝物 monoethylglycylxylidide（MEGX）の血中濃度を HPLC 法により測定した。投与量は最小 15.5 mL（232 mg）、最大 20.0 mL（300 mg）であった。

麻酔効果は全例において良好であり、リドカイン静注後麻酔作用発現までに 3 分又は 6 分を要し、駆血時間（平均値 ± 標準誤差）は 77.1 ± 6.9 分であった。

駆血解除時の副作用は 8 名中 4 名に、耳鳴、めまい感、頭痛、複視、口唇舌尖の異常感等がみられたが、自覚的にはいずれも軽度で持続時間は最長 3 分程度であった。血圧、心拍数、心電図に解除前後で変化はみられなかった。

リドカインの血中濃度（平均値 ± 標準誤差）は駆血帯解除後 2 分で最高値 5.55 ± 1.12 μg/mL となり、その後急速に減衰し、90 分後には 0.94 ± 0.19 μg/mL であった。血中濃度の経時変化の 2 コンパートメントモデルによる回帰式は $C = 5.66e^{-0.173t}+1.55e^{-0.00592t}$（C : 濃度（μg/mL）、t : 時間（分））であった。

駆血帯施行中リドカインは 4 例に検出され、最高で 0.91 μg/mL であった。

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

＜海外における Peer-reviewed journal の総説等＞

19) Guay J. Adverse events associated with intravenous regional anesthesia (Bier block): a systematic review of complications. *Journal of Clinical Anesthesia*, 21: 585-594, 2009

IVRA で報告された合併症を明らかにするために、 PUBMED、EMBASE 及び Medline を用いて、2007 年 3 月の時点で文献検索を行い、IVRA に関連する全ての合併症について検討・概説した報告である。

1964～2005 年に 64 症例が確認された。局所麻酔薬の全身毒性に関連する合併症である痙攣、

呼吸抑制、心不全等が 39 例で認められ、それ以外の合併症として手首の麻痺、コンパートメント症候群が認められた。痙攣が認められたリドカインの最低用量は 1.4 mg/kg、心停止に関連する最低用量は 2.5 mg/kg であった。局所麻酔薬の全身毒性に関連した合併症はタニケット装着中あるいはタニケット解除後に生じていることが示された。

20) Guignard R.M. Intravenous regional anesthesia. *Ann Chie Main*, 4: 316-322, 1985

IVRA の手技、薬物動態等に関する総説。IVRA には通常 0.5%リドカイン 40-50 mL（最大 3 mg/kg）が使用される。タニケット解除 1～2 分後に血漿中薬物濃度は最大に達するが、静脈内投与時よりも低い。麻酔効果の発現は早く、タニケット解除後の効果消失も早い。合併症は稀で、一般的に軽微なものであるが、タニケット解除後直ちに発現する。心血管系の合併症は低血圧と心筋抑制である。心筋抑制は徐脈又は不整脈として現れる可能性がある。中枢神経系の合併症は、軽度なものとして浮動性めまい、めまい感、不安感が、重篤なものとして筋攣縮、痙攣、意識消失があげられる。アレルギー反応は極めて稀である。

＜日本における Peer-reviewed journal の総説等＞

21) 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*, 30: 463-469, 2009

IVRA に関する総説。上肢の肘を含む前腕及び手、下肢の膝以下の手術で 1 時間以下の短時間の手術が IVRA の適応となる。日本で最も一般的に用いられているのは 0.5～1.0%リドカインであり、容量的には、上肢では 20～50 mL 必要である。合併症で最も危惧しなければならないのは局所麻酔薬中毒で、症状としてはめまい、耳鳴りなどの軽微なものがほとんどであるが、痙攣、徐脈、さらには心停止などの重篤な報告もある。タニケットによる駆血が不十分出ない限り、発生はそれほど多くはない。

（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＞

22) Hadzic A. Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 565-578 , 2007

上肢の IVRA に対し多くの著者が使用している麻酔薬の用量として、「0.5%のリドカインを 30～50 mL 又は 2%リドカインを 12～15 mL」と記載されている。

23) Scott D B. Techniques of Regional Anaesthesia. 50-53, 1989

IVRA（Bier’s block）の手技手順が記載されており、上肢に使用する麻酔薬として、成人の場合、通常 0.5%に希釈したリドカイン、プリロカイン、又はメピバカインを 40 mL 投与する必要があること、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ことが記載されている。

24) Jankovic D. Regional nerve blocks and infiltration therapy. 3rd edition, 159-163, 2004

IVRA の手技手順が記載されており、麻酔薬の投与量として、「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（1.5～3 mg/kg）。」と記載されている。

25) Checketts M R. Intravenous regional anaesthesia. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 11: 111-112, 2010

IVRA の適応、制限、安全性、麻酔薬の選択について記載されており、IVRA に用いる局所麻酔薬として、「リドカインは IVRA での使用において最も安全なプロファイルを有するプリロカインの代替となる。上肢 IVRA の通常の麻酔薬の用量は、成人で 40 mL（小児では 0.6 mL/kg）である。」と記載されている。また、IVRA の手技について、「カフは少なくとも 30 分以上経過するまで解除してはならない。」と記載されている。

＜日本における教科書等＞

26) ミラー麻酔科学第 6 版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 453-476, 2007

局所麻酔薬の項で IVRA について「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。」と記載されている。

27) 局所麻酔　その基礎と臨床, 克誠堂出版, 181-184, 2004

IVRA について「筆者は 1%リドカイン 20 mL を用いている。エピネフリン入りは用いてはいけない。極量は 1%リドカインで 7 mg/kg といわれているが、筆者はその約 1/2 である 4 mg/kg でほとんどの手術に対応している。したがって体重 50 kg なら 200 mg である。静脈内投与後数分で前腕全体にまんべんなく麻酔効果が得られる。」、「麻酔薬が全身循環に入った場合、中枢神経系の症状としては興奮、多弁、耳鳴り、振戦等が現れる。進行すると意識消失や痙攣が現れ、重篤な場合は呼吸停止をきたすことがある。心血管系の症状としては血圧低下、徐脈、不整脈、心停止等の症状が現れる。処置としては呼吸を維持し、酸素投与し、必要に応じて人工呼吸を行う。痙攣が著明な場合は超短時間作用型バルビツール製剤を投与する。血圧低下に対しては昇圧薬を用いる。短時間で手術が終了した場合は、ターニケットリリースの時間をおくことにより、中毒症状の発現を抑えることが大切である。」と記載されている。

28) 臨床麻酔学全書（上巻）, 真興交易（株）医書出版部, 786-795, 2002

IVRA に用いるリドカインの使用量について、「0.5～1%を用い、上肢では 20～50 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。」と記載されている。

また、実施方法について、「手術が終了してタニケットを解除するときは、薬物注入から少なくとも 20 分以上経過していなければならない」と記載されている。

考慮すべき合併症としては、局所麻酔中毒（めまい、耳鳴り、徐脈、痙攣、心停止等）及びコンパートメント症候群が記載されている。

29) 標準麻酔科学第 6 版, 医学書院, 125-126, 2011

IVRA の手技について、「主に上肢の手術に対し、上腕に駆血帯（ターニケット）を用いて血流を遮断したうえで、そこの静脈内に局所麻酔薬を投与し、隣接する神経に局所麻酔薬を浸透させ、手・前腕の麻酔を得る方法である。手技が簡単なうえ効果が確実であるが、作用は比較的短時間で消失する。駆血帯を解放する際に全身に局所麻酔薬が循環するので、局所麻酔薬中毒が起こることがある」と記載されている。

30) 周術期管理チームテキスト第 2 版, 公益社団法人日本麻酔科学会, 226-230, 2011

IVRA について、「上肢であれば 0.5%のリドカイン 40 mL 程度を使用する。駆血解除時に局所麻酔薬中毒の危険がある。」と記載されている。

（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＞

31) 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 4 訂, 社団法人日本麻酔科学会,132-134, 2015

リドカイン塩酸塩の項で IVRA について「静脈内区域麻酔：上肢の末梢神経が併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。しかし神経毒性を示すことも知られており、アポトーシスの誘導や p38 mitogen activated protein kinase（p38MAPK）の活性化がこれに関与しているとの知見がある。」と記載されている。

６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、要望内容に関連する開発は行われていない。

（２）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について

「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦では IVRA 時に 1%リドカイン 3 mg/kg を用いた臨床試験成績及び 0.5%リドカイン 20～40 mL を用いた臨床使用実態が報告されている。

また、臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、2000 年 1 月 1 日から 2014 年 11 月 10 日までに報告された国内自発報告に基づき、本剤の安全性が検討された結果、本剤を IVRA に使用した症例のうち、8 例 13 件に有害事象が報告され、うち 12 件が因果関係ありとされた。これらの副作用のうち、2 例 3 件（心停止・痙攣重積、意識レベル低下）が重篤な副作用であったが、いずれも軽快・回復している。心停止・痙攣重積が発現した症例は本剤の濃度を取り違え投与された過量投与の症例であった。その他の非重篤な副作用は、既知の中枢系の事象であった。

７．公知申請の妥当性について

（１）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外においては、「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、複数の臨床試験等においてリドカインを IVRA に用いたときの有効性が示されている。また、リドカインは米国、英国、独国、仏国、豪州において IVRA の効能・効果で既に承認されている。これらのことから、要望内容に係る外国人におけるエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、複数の臨床試験及び症例報告等において、リドカインを IVRA に用いたときの有効性が報告されている。また、国内の教科書に IVRA にリドカインが有効であることが推奨臨床用法・用量とともに示されている。さらに、IVRA 時のリドカインの薬物動態及び有効性について、民族差・人種差を示す報告は見当たらない。

以上を踏まえ、日本人に対しリドカインを IVRA として用いることについて、一定の有効性が期待できると考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外においては、「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に示した海外臨床試験等の結果から、IVRA におけるリドカイン投与時の有害事象として、耳鳴り、一過性徐脈、めまい等が認められたことが報告されている。また、総説やガイドライン等において、IVRA におけるリドカイン投与時に注意すべき副作用として、心血管系の事象（低血圧、徐脈、不整脈等）、中枢神経系事象（興奮、多弁、耳鳴り、振戦、めまい、痙攣、意識消失等）等があげられている。多くはリドカインの副作用として既に知られており、IVRA にリドカインを使用した場合にも、既承認の適応と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられる。リドカインを IVRA に使用することについては国内外のガイドラインや教科書に標準的な方法として記載されていることを踏まえると、副作用の発現に留意しながらリドカインを適切な用法・用量で使用する場合には、要望内容に係る外国人の安全性に係るエビデンスは既に確立していると考えられる。

本邦においても、臨床試験等において耳鳴り、めまい、頭痛、嘔気、複視、口唇舌尖の異

常感等が認められたことが報告されている。また、開発予定企業の保有する安全性情報において、IVRA に 0.5%リドカインを使用した際の副作用報告は認められなかったが、1%リドカイン 20 mL（200 mg）を使用した 6 例で副作用が報告されている（ふらつき 2 例、気分不快、ボーッとする、戦慄・発汗、意識レベル低下 各 1 例)。また、国内の教科書等において、IVRA 時のリドカインの副作用として中枢神経系の症状（興奮、多弁、耳鳴り、振戦、意識消失、痙攣、呼吸停止等)、心血管系の症状（血圧低下、徐脈、不整脈、心停止等）が記載されており、いずれも既にリドカインの添付文書にて注意喚起されている事象であった。さらに、リドカインの既承認の適応における安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見あたらないこと、海外におけるリドカインの安全性において、IVRA 時に特有の副作用が生じるおそれは示されていないことから、リドカインを IVRA に対して使用した時に特に注意すべき事象は認められないと考えられた。

なお、IVRA の手技に関連する注意事項として、短時間で駆血を解除すると局所麻酔薬中毒を起こすことが懸念されるため、手術が短時間で終了した場合でも、20～30 分過ぎてから駆血を解除することが国内外の教科書等で推奨されている（25，28)。

以上を踏まえて、本邦においてリドカインを IVRA に使用した時の安全性は許容可能と考えた。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

（1）海外においては、IVRA に対して 0.5%リドカインを上限 40 mL（英国、仏国、豪州）又は 60 mL（米国、独国）で承認されている。

（2）海外の臨床試験の報告において、多くの報告で IVRA に対して 0.5%リドカイン 40 mL 又は 3 mg/kg が使用され、有効性・安全性が報告されている。

（3）国内外のガイドライン及び教科書において、IVRA に対する用量範囲は 0.5%リドカイン 20～50 mL と記載されており、多くは上限 40 mL とされている。

（4）本邦においても、公表文献等で 0.5%リドカイン 20～40 mL の用量での臨床使用実態が確認されている。

（5）リドカインの作用について、民族差・人種差を示す報告は見あたらない。

（6）リドカインにおいて既に知られている副作用を除き、日本人に対しリドカインを IVRA に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考えられる。

以上から、検討会議は、IVRA に対してリドカインを投与した時の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

８．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

7.（1）及び（2）において検討したとおり、IVRA に関して、リドカインの有効性・安全性は示されていると考える。また、「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に示した国内外における臨床試験、教科書等で確認された IVRA は上肢手術が対象とされていることから、リドカインによる IVRA の適応範囲は上肢手術時に限定することが適切と考える。なお、IVRA は、日本麻酔科学会が作成した麻酔科学用語集において「静脈内区域麻酔」と定められている（32）ことから、「静脈内区域麻酔」を追加効能・効果とすることが妥当であると考える。

【効能・効果】（下線部追加）
硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、上肢手術における静脈内区域麻酔

（２）用法・用量について

（1）海外の臨床試験において、多くの報告で IVRA に対して 0.5%リドカイン 40 mL 又は 3 mg/kg が使用され、有効性・安全性が示されている。
（2）米国、英国、独国、仏国、豪州においてリドカインは IVRA の効能・効果で承認されており、米国及び独国では最大投与量は 300mg だが、英国、仏国及び豪州では最大投与量は 200 mg とされている。
（3）海外の教科書では、推奨濃度は 0.5%、投与溶液量（用量）の範囲は 30～50 mL（150～250 mg）と記載されている。
（4）手術を目的とした IVRA の文献では、3 mg/kg（体重 60 kg 換算で 180 mg、最高で 200 mg まで）が最も多くみられた。
（5）国内外のガイドライン及び教科書において、リドカインの IVRA に対する使用が推奨されており、用量範囲は 0.5%リドカイン 40 mL がおおむね共通して記載されている。
（6）国内の症例報告において、0.5%リドカイン 20～40 mL で用いられていることが確認されている。

以上を踏まえて、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は下記のとおりとすることが適当であると考えられた。

【用法・用量】（下線部追加）
通常、成人に対してリドカイン塩酸塩として、1 回 200 mg（0.5%液 40 mL、1%液 20 mL、2%液 10 mL）を基準最高用量とする。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。
なお、各種麻酔方法による用量は次表のとおりである。（ ）内は注射液としての用量である。

麻酔方法	キシロカイン注 ポリアンプ 0.5%	キシロカイン注 ポリアンプ 1%	キシロカイン注 ポリアンプ 2%
硬膜外麻酔	25～150 mg （5～30 mL）	100～200mg （10～20 mL）	200 mg （10 mL）
硬膜外麻酔 ［交感神経遮断］	25～100 mg （5～20 mL）	-	-
伝達麻酔	15～200 mg （3～40 mL）	30～200 mg （3～20 mL）	40～200 mg （2～10 mL）
伝達麻酔 ［指趾神経遮断］	15～50 mg （3～10 mL）	30～100 mg （3～10 mL）	60～120 mg （3～6 mL）
伝達麻酔 ［肋間神経遮断］	25 mg まで （5 mL まで）	50mg まで （5 mL まで）	-
浸潤麻酔	10～200 mg （2～40 mL）	20～200 mg （2～20 mL）	40～200 mg （2～10 mL）
表面麻酔	-	適量を塗布 又は噴霧する	適量を塗布 又は噴霧する
静脈内区域麻酔 ［上肢手術］	200 mg まで （40 mL まで）	-	-

９．要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（１）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容等を踏まえると、日本人での静脈内区域麻酔におけるリドカインの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

また、安全性について、海外臨床試験等で報告されている副作用については、おおむね国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人に対しリドカインを静脈内区域麻酔に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考える。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

（２）上記（１）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし

１０．備考

海外の添付文書及び国内の標準的な教科書における記載内容を踏まえ、使用上の注意において、注入後 20 分以内は駆血帯を解除しない旨、静脈内区域麻酔にはアドレナリン等の血管収縮剤を添加しない旨を注意喚起することが適当と検討会議は考える。

１１．参考文献一覧

1) 米国添付文書
2) 英国添付文書
3) 独国添付文書
4) 仏国添付文書
5) 豪州添付文書
6) Bigat Z et.al. Comparison of the effect of low-dose ropivacaine and lidocaine in intravenous regional anaesthesia a randomised, double-blind clinical study. *Clinical Drug Investigation*, 25: 209-214, 2005
7) Asik I et.al. Comparison of ropivacaine 0.2% and 0.25% with lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 21: 401-407, 2009
8) Tekin I et.al. Carpal tunnel release under intravenous regional anaesthesia with ropivacaine or lidocaine. *Pain Clinic*, 17: 167-171, 2005
9) Atanassoff P G et al. Ropivacaine 0.2% and lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia in outpatient surgery. *Anesthesiology*, 95: 627-631, 2001
10) Chan C S et.al. Intravenous regional analgesia with a forearm tourniquet. Canadian Journal of Anesthesia, 34: 21-25, 1987
11) Graham W P. Intravenous regional anesthesia for out-patient operations on the upper extremity. *Industrial Medicine and Surgery*, 39: 213-214, 1970
12) Simon M A et.al. Disposition of lignocaine for intravenous regional anaesthesia during day-case surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 15: 32-37, 1998
13) Simon M A M et.al. Comparison of the disposition kinetics of lidocaine and (±) prilocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 22: 141-146, 1997
14) 矢埜正実他、静脈内局所麻酔（IVRA）と腋窩神経叢ブロックの比較，麻酔, 37: 1108-1111, 1998
15) 小林康一他，総合病院における手の外科外来手術の麻酔の現状と問題点，関東整形災害外科学会雑誌, 39: 1-4, 2008
16) 高畑智嗣，静脈内局所麻酔－橈骨遠位端骨折徒手整復への適用－，日本の手の外科学会

雑誌, 18: 299-301, 2001
17) 井汲周治他, 植皮術に局所静脈内麻酔法を用いた一症例, 昭和歯学会雑誌, 11: 265-267, 1991
18) 渡辺和彦他, 静脈内局所麻酔法におけるリドカイン血中濃度の推移について, 麻酔と蘇生, 26: 1-4, 1990
19) Guay J. Adverse events associated with intravenous regional anesthesia (Bier block): a systematic review of complications. Journal of Clinical Anesthesia, 21: 585-594, 2009
20) Guignard et al. Intravenous regional anesthesia. Ann Chie Main, 4: 316-322, 1985
21) 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, 30: 463-469, 2009
22) Hadzic A. Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management, 565-578 , 2007
23) Scott D B. Techniques of Regional Anaesthesia, 50-53, 1989
24) Jankovic D. Regional nerve blocks and infiltration therapy, 3rd edition, 159-163, 2004
25) Checketts M R. Intravenous regional anaesthesia. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 11: 111-112, 2010
26) ミラー麻酔科学第 6 版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 453-476, 2007
27) 局所麻酔　その基礎と臨床, 克誠堂出版, 181-184, 2004
28) 臨床麻酔学全書（上巻）, 真興交易（株）医書出版部, 786-795, 2002
29) 標準麻酔科学第 6 版, 医学書院, 125-126, 2011
30) 周術期管理チームテキスト第 2 版, 公益社団法人日本麻酔科学会, 226-230, 2011
31) 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 4 訂, 社団法人日本麻酔科学会,132-134, 2015
32) 麻酔科学用語集第 4 版, 日本麻酔科学会編, 2012