

塩酸リドカイン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(一般名・商標名)	塩酸リドカイン(キシロカイン その他)
b. 剤型	注射剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	新生児、乳児、幼児、小児
e. 効能・効果、対象疾患	けいれん重積症、けいれん発作頻発状態の改善 成人と同一か否か:はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか:はい 不整脈、麻酔剤
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	不明 おそらく5万例はこえないであろう
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	アストラゼネカ テルモ その他
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有(抗不整脈薬として承認) 小児での承認 無(安全性は確立していない)
c. 海外での開発・販売企業	アストラゼネカ
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有(抗不整脈薬、麻酔薬として) 小児での承認 有(上記適応として)
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	キシロカイン その他
b. 効能・効果、対象疾患	1. 麻酔剤(省略) 2. 内科的使用(1)期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)(2)急性心筋梗塞時及び手術に伴う心室性不整脈の予防 3. 筋注用溶解液(省略)
c. 用法・用量	1. と3. は省略 2. (1)(点滴用1%を除く)静脈内1回投与法:塩酸リドカインとして1回50-100mg(1-2mg/kg)を1-2分で、緩徐に静注。効果が認められない場合には、5分後に同量を投与。また、効果の持続を期待するときには10-20分間隔で同量を追加投与しても差し支えないが、1時間内の基準最高投与量は300mgとする。静注の効果は、通常10-20分で消失する。(2)点滴静脈内投与法(静注用シリンジを除く):静脈内1回投与が有効で、効果の持続を期待する場合に、心電図の連続監視下に点滴静注を行う。塩酸リドカインとして1分間に1-2mgの速度で静注。必要な場合には投与速度を増してもよいが、1分間に4mg以上の速度では重篤な副作用が現れるので4mgまでにとどめる[10%点滴用10mlを500mlのブドウ糖液等に加えた場合、点滴速度は0.5-1ml/分(1-2mg/分)、最高2ml/分(4mg/分)である]。必要に応じて24時間あるいはそれ以上連続投与しても差し支えないが、過量投与を避けるため、心電図の連続監視と頻回の血圧測定が必要である。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	内科的使用:(1)禁忌(a)重篤な刺激伝導障害(完全房室ブロック等)のある患者[心停止を起こすおそれがある](b)本剤の成分またはアニリド系局所麻酔薬に対し過敏症の既往のある患者 (2)慎重投与(a)著明な洞性徐脈、刺激伝導障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある](b)循環血液量が減少している患者、ショック状態にある患者、あるいは心不全のある患者[心停止を起こすおそれがある](c)重症の肝機能障害または人脳障害のある患者[中毒症状が発現しやすくなる](d)高齢者(高齢者への投与の項参照) (3)重要な基本的注意(a)過量投与を避けるため、できるだけ(点滴投与の場合は必ず)頻回の血圧測定及び心電図の連続監視下で投与する(b)他の不整脈薬(リン酸ジソピラミド)でテルフェナジンとの相互作用により、QT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある (4)相互作用 併用注意 シメチジン(リドカインの血中濃度が上昇したとの報告がある) メトプロロール、プロプラノロール、ナドロール(リドカインの血中濃度が上昇することがある) リトナビル(リドカインの AUC が上昇することが予想される) セイヨウオトギリソウ(リドカインの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある)、リドカイン投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する) (5)副作用: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 (a)重大な副作用(ア)刺激伝導系抑制、ショック:ときにPQ間隔の延長又

	はQRS幅の増大等の刺激伝導系の抑制、あるいは徐脈、血圧低下、ショック、意識障害等を生じ、まれに心停止をきたすことがある。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、このような症状が現れた場合には、適切な処置を行う(イ)意識障害、振戦、けいれん:意識障害、振戦、けいれん等の中毒症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には、直ちに中止し、適切な処置を行う(過量投与の項参照)(ウ)悪性高熱:まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症ミオグロビン尿(ポークワイン色尿)等を伴う重篤な悪性高熱が現れることがある。本剤を投与中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに中止し、ダントロレンナトリウムの静注、全身冷却、純酸素での過換気、酸塩基平衡の是正等、適切な処置を行う。また、本剤は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図る(b)その他の副作用 中枢神経系(せん妄、めまい、眠気、不安、多幸感、嘔吐、しびれ感等) (6)高齢者への投与(省略)(7)妊婦、産婦、授乳婦等への投与(省略)(8)小児等への投与:小児等への安全性は確立していない(9)過量投与:(a)徴候、症状(ア)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、振戦等が現れる。症状が進行すると意識消失、全身けいれんが現れ、これらの症状の伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が現れるおそれがある。より重篤な場合は心停止を来すこともある(イ)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性細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等が現れる(b)処置:呼吸を維持し、酸素を十分に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。振戦やけいれんが著明であれば、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は直ちに心マッサージを開始する。(10)適用上の注意(a)投与時:高度の洞性徐脈、あるいは房室ブロック等の徐拍性不整脈と共に心室性不整脈(期外収縮、頻拍)が認められる場合には人工ペースメーカーによって心拍を増加させ、本剤を用いる(b)調製時:(省略)
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	(1) 効能効果が成人でも認められていない (2) 小児等への安全性が確立していない
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況	承認状況:適応疾患を特定して承認されている
	添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 局所麻酔、心室性不整脈 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌:過敏症
欧州の状況	承認状況:米国と同様
	添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、参考文献はコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	該当する論文はない。新生児けいれんの治療薬評価のプロトコールが提案されている。
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
	記載内容のサマリー
Antiepileptic Drugs 5 th ed Levy RH et al ed. Lippincott Williams & Wilkins 2002 p163	他の抗けいれん薬に抵抗性のけいれん重積症に対してリドカインが有効であった小規模の症例報告、新生児や呼吸疾患を有する患者への有用性の報告について言及しているが、他剤と比較してより有効であることは十分に証明されていない、と記述している。

Curr Opin Neurol. 2003;16:177-181 Neonatal seizures and their treatment. Rennie JM et al	新生児けいれんの治療選択について述べている。第1選択はフェノバルビタールであり、およそ1/3の症例で有効とされるが、より重度の背景を有する症例ではフェニトインとならんで、リドカインが第2選択となり、新生児ではベンゾジアゼピン系薬剤より有効である。有効な治療法の検討をさらに進める必要がある。
Acad Emerg Med. 1997;4:918-922 Lidocaine in the treatment of status epilepticus. Walker LA et al	報告された文献を review し、他剤無効の難治性てんかん重積症に対するリドカインの有効性を示し、ベンゾジアゼピン、フェニトインが無効であった場合に、ペントバルビタール使用の前にリドカインを試みるガイドラインを提案している。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
	けいれん重積症におけるデータの報告はない
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
該当論文なし	
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
Hayashi K et al. J Tokyo Wom Med Univ E32-39, 2000	ジアゼパムの無効であったけいれん発作群発(間欠期に意識の回復する状態)の生後4ヶ月から22歳の22症例に対してリドカイン静注を行い、初回発作で基礎疾患の無い9症例中8例、てんかんとして治療中の13症例17機会では消失は3例4機会、減少が5例6機会であった。副作用が問題となった症例は無かった。(後方視的症例研究)
田辺卓也ら 脳と発達 1999;31:14-20	ジアゼパム無効であったけいれん重積症12例にリドカインを使用した。消失3例、無効3例、増悪2例であった。リドカインの効果は一過性であったり、部分発作を全般化させることもあり、使用に当たって注意すべきであると述べている。(後方視的症例研究)
高橋寛 日児臨薬誌 1997;10:44-48	0-22歳のけいれん重延状態40例に対してリドカインを試みた。有効率は50%で脳炎では効果が乏しかった。(後方視的症例研究)
佐田佳美ら 脳と発達 1997;29:39-44	けいれん重積症および難治性けいれんの10例にリドカインを試み9例で有効であった。基礎疾患にかかわらず、広い疾患群で効果が認められた。副作用は4例で筋トヌスの低下、徐脈、幻視・幻聴であった。(後方視的症例研究)
Hellstrom-Westal L et al. Acta Paediatr Scand 1988;77:79-84	仮死、頭蓋内出血、髄膜炎などによる難治性けいれんを来し、PBの静注が無効であった、在胎25週から43週の新生児46症例に対してリドカインを試みた。83%で有効であり、副作用は認めなかった。(後方視的症例研究)
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	現在、けいれん及びけいれん重積状態に対する静注治療薬はジアゼパム、フェニトイン、ペントバルビタールが認可されている。効果発現が速やかで、かつ持続性であること、呼吸循環動態への影響が少なく、使用しやすいこと、が治療薬として望まれるが、上記薬剤にはそれぞれ欠点がある。個々の症例の発作の特徴に応じて薬剤選択ができることが望まれる。リドカインは有効性は相対的に低いものの、他剤無効例に対して有効であることも報告されている。効果の持続性、安全性において他の薬剤と比較して利点もあり、治療選択肢の1つとして認められることが望ましい
開発が行われなかった理由	臨床の立場から企業への積極的な働きかけがなかった。 後方視的研究のみでエビデンスとして不十分であった。 企業側に開発の動機付けがなかった。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
前方視的オープン試験	けいれん重積症は救急疾患であるため、二重盲検にそぐわない。標準的な治療薬であるジアゼパム無効例に対するオープン試験がより現実的である。けいれん頻発する難治性てんかんに対してはICをとる時間的余裕もあるので、他剤との比較試験を設定することは可能であるが、各使用方法が異なるため、二重盲検には不適當である。

8. 現在までの働きかけとそれに対する反応

誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
		業の広報担当への一般的な接触に止まっている。