

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	静注用キシロカイン 2%、点滴用キシロカイン 10% (塩酸リドカイン)
	関係企業	アストラゼネガ
	剤型・規格	静注用キシロカイン 2% (注射用・一管 5ml 中に塩酸リドカイン 100mg を含む) 点滴用キシロカイン 10% (注射用・一管 10ml 中に塩酸リドカイン 1000mg を含む)
	効能・効果	(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) <u>けいれん重積症、けいれん発作頻発状態の改善</u>
	用法・用量	(1) (2) に対しての用法・用量 (静注用 2%)・静脈内 1 回投与法: 塩酸リドカインとして、成人 1 回 50-100mg (1-2mg/kg) を 1-2 分間で、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 (1 時間内の基準最高投与量は 300mg)。 (点滴用 10%) 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。 (3) に対しての用法・用量 <u>静注用キシロカイン 2%を用いて、1 回量 2mg/kg を、1-2 分間で緩徐に静脈内注射する。効果の持続を期待する場合に、5%ブドウ糖液で希釈して、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 2-6mg/kg/hr の速度で静注する</u>
	対象年齢	成人 <u>新生児、乳児、幼児、小児</u>
	その他	
	別添 1 の類型	2) (イ) ①

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	アメリカ合衆国 1969.10 承認
	販売名	Xylocaine
	関係企業名	Astrazeneca
	剤型・規格	Xylocaine(注射用・一管 5ml 中に塩酸リドカインとして 100mg を含む)
	効能・効果	心室性不整脈の急性期治療（特に心筋梗塞、心臓外科手術等に伴うもの）
	用法・用量	成人 1 回 静 脈 内 投 与：塩 酸 リ ド カ イ ン と し て 50-100mg (0.7-1.4mg/kg)を心電図監視下で 25-50mg/分以内の速度で静注。5 分後に反復投与可能。1 時間の総投与量が 200-300mg を超えないこと。 持続投与：塩酸リドカインとして 1-4mg/kg/hr の速度で投与。 小児 比較臨床試験に基づく投与量・方法は確立していない。
	対象年齢	成人
	その他	

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	
	別添2 (ア) ②の該当性について	現在までに III 相試験の報告はない。ジアゼパム無効例に対する使用経験で高い有効性が示されている。また、教科書や総説にけいれん重積の治療薬として記載されている。
	現時点まで得られているエビデンスについて 1) けいれん重積の治療として初めて用いた報告：1955 年、Bernard らの報告（文献 1）で、10 例中 7 例で効果があった。 2) ジアゼパム無効例などに対する使用経験の結果 Pascual J 他(1992)の報告（文献 2）は、36 例の 42 回のけいれん重積の機会について検討し、ジアゼパム無効例に対して 42 回中 29 回（69%）で有効であった。林ら（2000）の報告（文献 3）では、DZP 無効のけいれん発作群発の 22 症例に対して、高い有効率を示した。他にも少数例の同様の報告がある。 3) 生食との二重盲検法による少数例の比較試験 Traverner D 他（文献 4）が 3 例 6 機会のけいれん重積時にリドカインと生食のボトルをランダムに投与（二重盲検法）して、投与後けいれん消失時間を比較し、リドカイン投与例でけいれん抑制時間が長かったと報告した。 5) 厚生省研究班による多施設共同研究の調査結果（文献 5） けいれん重積症としてリドカインを使用した 231 例、261 機会について後方視的に解析した。56.7%で有用であった。 4) 教科書の記載 抗てんかん薬の教科書である、Antiepileptic Drugs 5th ed（文献 6）に他の抗けいれん薬に抵抗性のけいれん重積症への有効性に言及している。治療薬の標準的参照図書である Martindale 33th ed（文献 7）のリドカインの使用法でけいれん重積症の項目が記載されている。 5) 総説、ガイドラインの記載 Rennie JM ら(2003)（文献 8）は新生児けいれんの治療選択について、より重度の背景を有する症例では第 2 選択となると述べている。Walker LA ら(1997)（文献 9）は、BZP、PHT 無効例でペントバルビタール使用前にリドカインを試みるガイドラインを提唱した。小児神経学会のけいれん重積症治療ガイドライン案（2005）（文献 10）では、胃腸症に伴うけいれん群発などの特別なけいれん重積症に第一選択として使用することを提唱している。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	けいれん重積症は、可及的すみやかに止癒しなければ、死亡 もしくは重篤な後遺症を残す可能性が高い病態である。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	評価理由 けいれん重積症は種々の原因で起こるため、その予後（死亡率、後遺症の率）も基礎疾患によって異なる。一方で、長時間持続するけいれんが海馬錐体細胞死を引き起こし、呼吸障害、循環障害、代謝異常を招くことで、死亡もしくは神経後遺障害につながることもよく知られた事実である。 1) 疫学的報告 Aicardi ら(1970)は、1 時間以上持続するけいれんの死亡率 11%、神経学的後遺症 53%と報告（文献 11）。最近になり、予後は改善してきている。Maytal ら(1989)は、小児のけいれん重積の死亡率が 3.6%、神経学的後遺症（てんかん、運動障害、学習障害、行動異常）は 3 歳以上では 6%、1 歳以下では 29%に認められたと報告（文献 12）。DeLorenzo ら(2000)の Richmond における population-based study では 15 歳以下の死亡率は 3%と報告（文献 13）。厚生労働省研究班（大澤斑）の後方視的研究(2003)では、15 歳以下の小児で 688 例中死亡 20 例（2.9%）（文献 14）。 2) 基礎的、臨床的報告 Lothman E は総説（文献 15）でけいれん重積の病態生理は複雑であり、時間経過とともに全身的な代謝的、生理的障害を起こすとともに、けいれんの持続そのものが直接脳障害を引き起こすと述べている。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	けいれん重積は小児期に多く、神経学的後遺症を残す率も高い。治療方法として、DZP、PHT が一般的に用いられてきたが、無効な場合や一部の特殊な痙攣重積状態に対して、リドカインの有用性が報告されており、臨床現場においては、けいれん重積症の治療薬剤として広く用いられている。
	評価理由 1) 疫学的調査でけいれん重積症は小児における発生率が高い。Rochester における調査 (Hesdorffer DC, 1998) (文献 16) での年間発生率は 15 歳以上の成人では 10 万人あたり 16.2 人であるのに対し、15 歳未満の小児では 24.1 人であった。わが国の調査 (大塚, 2003) (文献 17) では、15 歳未満のけいれん重積状態の年間発生頻度は 10 万人あたり 37.6 人と欧米より高く、新たな小児のけいれん重積症の発生数は年間 7000 人となる。2 歳未満が 47.8% と乳幼児に多い。さらに、乳幼児期のけいれん重積では神経学的後遺症を残す率が高い (Maytal J 他, 1989) (文献 12)。治療にあたって、一般的治療薬である DZP や PHT の無効な場合も多く、麻酔の前に速やかな効果を得られるリドカインを試みる症例数は少なくない。厚生労働省班研究の調査 (文献 5) では、28 施設の 5 年間の使用数は新生児を除いて 261 回であった。 2) リドカイン静注の特に有効な病態 乳児期の特殊な病態として軽症の下痢症に伴うけいれん群発状態が知られている。けいれん重積の第 1 選択薬として用いられている DZP の効果が悪い。奥村ら (文献 18) は、DZP の有効率 38%、PB40% に対し、リドカインは 100% 有効であると報告した。厚生労働省班研究のリドカインの有効性に関する因子の多変量解析結果においても、軽症下痢に伴うけいれん群発を含むグループの有効性は有意に高いことが示された (文献 5)。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の 4 位	

6. 参考 情報	新生児けいれんの重積状態は、小児や成人のけいれん重積とは異なった背景を持つことが多い。リドカインは新生児けいれんに対しても、有効性が報告されている。Hellstrom ら(1988)の報告(文献 19)では、PB 無効の難治性の新生児けいれんに 83%の有効性を示していた。このような結果を踏まえて、新生児けいれんに関しては、PB に続く第 2 選択薬としてのプロトコールも提唱されている(文献 8)。
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。

7. 連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 学会名：日本小児神経学会 担当者：山野恒一 所属：大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 連絡先： 住所 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 電話番号 06-6645-3815 FAX 番号 06-6636-8737 E-mail yamano@med.osaka-cu.ac.jp 担当者：大澤真木子 所属：東京女子医科大学小児科 連絡先： 住所 東京都新宿区河田町 8-1 電話番号 03-3353-8112 内 37308 FAX 番号 03-5379-1440 E-mail mosawa@ped.twmu.ac.jp
--------	--