

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児救急医学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3 位 (全 4 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Aminocaproic acid(アミノカプロン酸)</p>
	<p>販売名</p>	<p>Aminocaproic acid・Amicar Injection</p>
	<p>会社名</p>	<p>American Regent, Inc. または Hospira, Inc.XANODYNE PHARMACEUTICALS</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>なし (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの 1964年 FDA 承認</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>線維素溶解 (fibrinolysis) に伴う著しい出血に対する止血促進作用</p> <p>線維素溶解に伴う著しい出血とは、人工心肺を</p>

		<p>伴う心臓手術、血液腫瘍疾患、胎盤早期剥離、前立腺がん、肺がん、胃がんなどの悪性新生物に対する手術後、および外傷後にしばしば認められる。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>4・5 g を最初の 1 時間で静注、続いて 1 時間当たり 1g を静注、止血が得られるまで約 8 時間継続する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>不明</u> 人 <推定方法></p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (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>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><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> <p>救急、集中治療の臨床の現場では出血量がおびただしい術後、内因性疾患、外傷症例をしばしば経験する。あらゆる血液製剤による内科的止血治療に難渋し、かつ外科的治療が困難な場合、その輸血量は医療経済上も、患者自身にも大きな不利益を生じると考える。</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>欧米で広く認められた The New England Journal of Medicine 1998 年 339 号 総説 (文献 2) によると、開心術中の出血も含めて 9 種類に及ぶ出血病態を例示、その有効性を示している。本雑誌の世界的地位から考慮しても本薬剤は標準的治療とみなされると考えられる。</p> <p>また出血量の多い状態に対しては血小板、新鮮凍結血漿が治療の第一選択であるが、あわせて輸血総量を抑制するために非輸血治療が検討される。本邦では海外と同等にトラネキサム酸、アプロチニン製剤は認証されているものの本薬剤のみ認証を得ていない。いまだ出血性ショックなどを含めて死亡率の高い病態であることを鑑みると国内において非輸血薬剤による止血という観点において本薬剤が未認証であることは大きな不利益を国内医療にもたらすと考えられる。</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</p> <p>(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 type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Aminocaproic acid/Amicar Injection (アミノカプロン酸、企業名 American Regent, Inc. または Hospira, Inc. XANODYNE PHARMACEUTICALS, INC)
		効能・効果	線維素溶解 (fibrinolysis) に伴う著しい出血に対する止血促進作用 他、先述と同じ
		用法・用量	4-5 g を最初の 1 時間で静注、続いて 1 時間当たり 1g を静注、止血が得られるまで約 8 時間継続する。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Aminocaproic acid containing medicinal products
		効能・効果	米国と同じ
		用法・用量	米国と同じ
	備考		
独国	販売名 (企業名)	EU 圏として同じ (文献 2)	

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	EU 圏として同じ（文献 2）	
		効能・効果		
		用法・用量		
		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）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></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 (または効能・ 効果に関連のあ 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にて aminocaproic acid,review,englishにて 321 件検出された。その中から適当なものを抽出した。

＜海外における臨床試験等＞

1 Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP. A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. J Pediatr Surg 1998; 33:1610-3. (文献3)によると人工心肺を使用した新生児においても安全に使用することが可能であった。

5 Wilson JM, Bower LK, Fackler JC, et al. Aminocaproic acid decreases the incidence of intracranial hemorrhage and other hemorrhagic complications of ECMO. J Pediatr Surg 1993; 28:536-41. (文献4)によると人工心肺を必要とした新生児、小児において優位に出血を減らし、輸血必要量を減らす。また新生児群において頭蓋内出血も減らす。

＜日本における臨床試験等※＞

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders. (文献5)によると、トラネキサム酸とアミノカプロン酸における血液疾患の出血予防を予防的血小板投与と併せて比較された。これまでの 470 文献から検討され、結果、トラネキサム酸とアミノカプロン酸の使用は、血小板輸血と組み合わせると有用である可能性が示された。

2) Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies (文献6)によると心臓外科手術を受けている患者に対して、トラネキサム酸、アプロチニンとともに対照群と比

較され、トラネキサム酸とともに死亡率をアプロチンに比して相対的に低下させることが示された。

3) Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Review) (文献7)によると252のRCT文献が検討され、術後の出血、合併症を減らすことが示されている。

(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) Mauermann WJ, Halie D, Fick R. Chapter 14 Blood Conservation. In Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK Eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, Eighth ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 395-417. (文献8)によるとp420 殻の記述では心臓外科手術症例などにおける有用性が示されている

2) Fleisher LA, Roizen MF Eds. *Essence of Anesthesia Practice*. Third Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011. (文献9)に標準的使用方法が詳細に述べられている

3) UptoDate 小児薬物療法 ; http://www.uptodate.com/contents/aminocaproic-acid-pediatric-drug-information?source=search_result&search=aminocaproic+acid&selectedTitle=2~56 (文献10)

4) Lee C, et al. Drug Doses. In Custer JW, Rau RE Eds. *The Harriet Lane Handbook*. Eighteenth Ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2009, pp. 698-1030. (文献10)

0) Baird JS, Cooper A. Chapter 27 Multiple trauma. In Nichols DG Eds. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. 2008, pp 384-407. (文献11)

多発外傷の項で、おびただしい出血が線維素溶解に起因する場合、本薬が考慮されると述べられている

<日本における教科書等>

1) なし

(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) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg*2011; 91:944-82. (文献12)

心臓外科手術において本薬の使用は手術中の輸血量を減らす(推奨レベルIA)p947,953

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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) 欧米では 1960 年代より認証、広く臨床に応用されていることが先述の文献で示されている。大量の輸血製剤の使用を必要としている外傷、人工心肺前後、多くの周術期、さまざまな内因性疾患を経験している本邦においてその認定は妥当であると考えられる

<要望用法・用量について>

1) 先述のとおり広く利用されている用法、用量が確立している

<臨床的位置づけについて>

1)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

文献番号に続くカッコ内は小児要望、および添付での共通番号

1. (2) Mannucci, P. M. (1998). "Hemostatic drugs." N Engl J Med **339**(4): 245-253.
2. (3)http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Antifibrinolytic_medicines/WC500122921.pdf, "Annex summary of product characteristics and Package Leaflet"
3. (4) Horwitz, J. R., et al. (1998). "A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO." J Pediatr Surg **33**(11): 1610-1613.

4. (5) Wilson, J. M., et al. (1993). "Aminocaproic acid decreases the incidence of intracranial hemorrhage and other hemorrhagic complications of ECMO." J Pediatr Surg **28**(4): 536-540; discussion 540-531.
5. (6) Wardrop, D., et al. (2013). "Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders." Cochrane Database Syst Rev **7**: CD009733.
6. (7) Hutton, B., et al. (2012). "Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies." BMJ **345**: e5798.
7. (8) Henry, D. A., et al. (2011). "Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion." Cochrane Database Syst Rev(3): CD001886.
8. (9) Mauermann WJ, Halie D, Fick R. Chapter 14 Blood Conservation. In Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK Eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, Eighth ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 395-417.
9. (10) Fleisher LA, Roizen MF Eds. *Essence of Anesthesia Practice*. Third Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011.
10. (1 1)
http://www.uptodate.com/contents/aminocaproic-acid-pediatric-drug-information?source=search_result&search=aminocaproic+acid&selectedTitle=2~56
11. (12) Lee C, et al. Drug Doses. In Custer JW, Rau RE Eds. *The Harriet Lane Handbook*. Eighteenth Ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2009, pp. 698-1030.
12. (13) Baird JS, Cooper A. Chapter 27 Multiple trauma. In Nichols DG Eds. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. 2008, pp 384-407.
13. (14) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:944-82.