

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； 日本循環器学会)</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>2 位 (全 2 要望中)</p> | |
| <p>要望する医薬品</p> | <p>成分名 (一般名)</p> | <p>ドブタミン塩酸塩 (希釈型ドブタミン塩酸塩注射液)</p> |
| | <p>販売名</p> | <p>ドブトレックス</p> |
| | <p>会社名</p> | <p>塩野義製薬株式会社</p> |
| | <p>国内関連学会</p> | <p>日本心臓病学会 日本心エコー図学会 (選定理由) 主として、負荷心エコー図検査において使用されている。</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 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 type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" 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 checked="" 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)</p> | <p>当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | する。) | 環動態異常を顕在化させる |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。) | 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5 μ g/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 μ g/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量するものである。 |
| | 備 考 (該当する場合はチェックする。) | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) |
| 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。) | 約 年間予想件数が 3000 人 <推定方法> 日本心エコー図学会によるアンケート調査によると 2012年4月から12月までに日本心エコー図学会の評議員が所属している施設において、合計 823 件の実施が報告された。回答があった施設数が 73 施設であった。それらから、日本心エコー図学会で推定した数字が年間約 3000 件である。 | |
| 国内の承認内容 (適応外薬のみ) | (効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能又は効果 急性循環不全における心収縮力増強 用法及び用量 本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして、通常1分間あたり 1~5 μ g/kg を点滴静注する。 投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり 20 μ g/kg まで増量できる。 | |
| 「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。) | 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input 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) 運動負荷ができない患者において、運動負荷心エコーに代わる負荷法であり、この方法により左室の収縮予備能、弁の機能評価、心筋虚血の検出を行い、心臓への血行再建の必要性や治療方法を決定し、致死的なイベント回避を行なうことができる。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 我が国においても、高齢化した我が国においては、心臓以外の障害で十分な運動負荷を実施できない患者が多く、薬剤負荷による心機能評価は、我が国においても十分に期待できる。 | |

| | | | | |
|-------------------|--|---|---|--|
| | | | 状態、心原性や敗血症性ショックの状態に対する強心薬としての適応がある。 | |
| | | 用法・用量 | 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5µg/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 | |
| | | 備考 | | |
| | 独国 | 販売名（企業名） | <u>Dobutamin</u> (German) | |
| | | 効能・効果 | 交感神経のベータ受容体刺激作用 | |
| | | 用法・用量 | 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミン 5µg/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 | |
| | | 備考 | 欧州の国では薬剤添付文書に「Dobutamine Stress Echocardiography」として記載されており、薬物負荷心エコー法として適応症が認められている。 | |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | Dobutamine (French) | |
| | | 効能・効果 | 交感神経のベータ受容体刺激作用 | |
| | | 用法・用量 | 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミン 5µg/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 | |
| | | 備考 | 1996年にこの負荷法による心エコー図検査が普及していることを示す論文がある（文献5） | |
| | 加国 | 販売名（企業名） | Dobutamine, | |
| | | 効能・効果 | 交感神経のベータ受容体刺激作用 | |
| | | 用法・用量 | 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5µg/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 | |
| | | 備考 | | |
| | 豪国 | 販売名（企業名） | Dobutamine, | |
| | | 効能・効果 | 交感神経のベータ受容体刺激作用 | |
| | | 用法・用量 | 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5µg/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 | |
| | | 備考 | | |
| | 欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認) | <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 checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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 | <u>GUIDELINES AND STANDARDS</u> American Society of Echocardiography | |

| | | | |
|---|----|-------------------------------|--|
| 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。 | | ン名 | Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography (文献 6) |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 運動ができない症例において、ドブタミンや血管拡張剤による負荷検査はその代用となる。血管拡張剤は心筋灌流評価に有用となるのに対し、ドブタミンは局所壁運動異常の評価に用いられる。低容量負荷は心筋バイアビリティーの確認に用いられる他、心筋バイアビリティー評価が主たる目的でなくとも、安静時で壁運動異常が認められる領域での虚血評価に用いられる。 負荷終了ポイントは目標心拍数到達(年齢予測最大心拍数の85%)、新たな壁運動異常の出現、または壁運動異常の増悪、有意な不整脈の出現、有意な血圧低下、極度の血圧上昇、および耐え難い症状の出現である。 |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5µg/kg/min から開始して、3分毎に10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 |
| | | ガイドラインの根拠論文 | GUIDELINES AND STANDARDS Patricia A, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr;20: 1021-41, 2007 (文献 6) |
| | | 備考 | Gibbons RJ, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Thsk Force on practice guidelines (Committee on the Managment of Patients With Chronic Stable Angina). I Am Coll Cardiol47: 159,2003. (文献7)において運動負荷ができない患者に対してdobutamineを使用した薬剤負荷が推奨されている) |
| | 英国 | ガイドライン名 | EAE guideline. Stress echocardiography expert consensus statement European Association of echocardiography (ESE) (a registered brance of the ESC). (文献 8) |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | ASE と同じである |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | EAE guideline.の p 418-419 に記載されている。内容は ASE と同じである。 基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5µg/kg/min から開始して、3分毎に10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 |

| | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---|
| | | ガイドラインの根拠論文 | 欧州では European society of cardiology において統一したガイドラインを作成している。 |
| | | 備考 | |
| | 独 国 | ガイドライン名 | EAE guideline. Stress echocardiography expert consensus statement European Association of echocardiography (ESE) (a registered brance of the ESC). (文献 8) |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | EAE guideline. の p 418-419 に記載されている。内容は ASE と同じである。基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5µg/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | EAE guideline. の p 418-419 に記載されている。内容は ASE と同じである。 |
| | | ガイドラインの根拠論文 | 欧州では European society of cardiology において統一したガイドラインを作成している。 |
| | | 備考 | |
| | 仏 国 | ガイドライン名 | EAE guideline. Stress echocardiography expert consensus statement European Association of echocardiography (ESE) (a registered brance of the ESC). (文献 8) |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | EAE guideline. の p 418-419 に記載されている。内容は ASE と同じである。基本的なドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを 5µg/kg/min から開始して、3分毎に 10、20、30、40 µg/kg/min まで、病態評価が確認できるまで増量する。 |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | EAE guideline. の p 418-419 に記載されている。内容は ASE と同じである。 |
| | | ガイドラインの根拠論文 | 欧州では European society of cardiology において統一したガイドラインを作成している。 |
| | | 備考 | |
| | 加 国 | ガイドライン名 | ガイドラインはないが、おそらく米国に準拠 |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | おそらく米国に準拠 |
| | 用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | おそらく米国に準拠 | |
| | ガイドライン | ガイドラインがないのでなし | |

| | | | | |
|--|----|---------------------------------------|---|--|
| | | の根拠論文 | | |
| | | 備考 | GUIDELINES AND STANDARDS Patricia A, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr;20: 1021-41, 2007 に準拠 (文献 6) | |
| | 豪州 | ガイドライン 名 | ガイドラインはないが、おそらく米国に準拠 | |
| | | 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所) | おそらく米国に準拠 | |
| | | 用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所) | おそらく米国に準拠 | |
| | | ガイドライン の根拠論文 | ガイドラインがないのでなし | |
| | | 備考 | GUIDELINES AND STANDARDS Patricia A, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr;20: 1021-41, 2007 に準拠 (文献 6) | |

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) 2014年12月時点で、文献検索ソフトにより検索。その結果、ガイドラインに記載されているもの以上の文献は見られず。

<海外における臨床試験等>

1) ガイドラインに記載されている論文などから、臨床試験について知ることが可能である

<日本における臨床試験等※>

1) 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2007年～2008年)に記載されている論文(文献 2)

※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) GUIDELINES AND STANDARDS Patricia A, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr;20: 1021-41, 2007 (文献 6)

- 2) Gibbons RJ, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). I Am Coll Cardiol 47: 159, 2003. (文献 7)
- 3) EAE guideline. Stress echocardiography expert consensus statement European Association of echocardiography (ESE) (a registered branch of the ESC). (文献 8)

(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) Braunwald の教科書には、心筋の viability の評価に加えて、一般外科手術前の心機能評価にドブタミン負荷エコー検査を記載している

「BRAUNWALD'S HEART DISEASE (9th ed.)

A Textbook of Cardiovascular Medicine

Stress Echocardiography pp227-229」より抜粋 (文献 12)

負荷心エコー法

負荷エコーは、安静時には認めない病態異常を、ストレスを加えることによって検出あるいは明瞭化する優れた方法であり、負荷前後で左室壁運動、心筋還流、圧較差、肺動脈圧、弁逆流、充満圧などを比較することで病態の評価を行う。負荷エコー法は、運動負荷あるいは薬物負荷によって行われる。何らかの理由により運動負荷を行うことができない場合には、薬物を用いた負荷法が行われるが、もっとも一般的なのはドブタミン負荷である。負荷エコー法における心筋虚血の診断は、感度 85%、特異度 88%であり、タリウム心筋シンチ (感度 85%、特異度 81%) とほぼ同等の診断精度を有している。

ドブタミン負荷は、心筋虚血に診断の他にも、低用量ドブタミンによる壁運動の改善を認めることより生存心筋 (myocardial viability) の評価を行うこともできる。

<日本における教科書等>

1) 特に調査せず。

(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) GUIDELINES AND STANDARDS American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography (文献 6)

2) EAE GUIDELINES Stress echocardiography expert consensus statement European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) (文献 8)

<日本におけるガイドライン等>

1) 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン

循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2007年～2008年) (文献 2)

「日本循環器学会：循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2010年改訂版)」(文献 1)より抜粋

負荷心エコー図法

適応

1、心筋虚血の診断

冠動脈疾患診断のための負荷試験としては、運動負荷心電図検査が最も一般的である。負荷心エコー図法のうち臨床的に最も多く用いられている方法は運動負荷法と薬物負荷

法である。運動負荷法には（1）生理的であるため受け入れやすく、（2）診断率が高いという利点がある一方、（1）運動負荷が困難な症例では施行できない、（2）体動や呼吸の影響を受けやすく画像が判定しづらいという欠点がある。薬物負荷法は運動負荷法の欠点を補い、かつ診断精度もほぼ良好である。ドブタミン法では、低用量から始め、最大40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を負荷する。ドブタミン負荷心エコー図の診断感度は75～90%、特異度は75～95%である。

2、心筋バイアビリティの診断

冠動脈疾患によって、安静時から左室壁運動の低下ないし消失がみられる場合、その心筋のバイアビリティ（生存能）を判定することが重要である。心筋バイアビリティを診断する方法として、壁運動の収縮予備能から判定するドブタミン負荷心エコー図法がある。低用量（一般に5～10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）のドブタミン負荷エコー法による心筋バイアビリティの診断は極めて有効で、他の方法に比べ陽性予測率が高く約80～90%である。さらに高用量ドブタミン負荷を加えることにより、心筋虚血の判定が可能である。

（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）本邦からも dobutamine 負荷を用いて、アントラサイクリンによる心筋障害の予知、急性心筋梗塞の収縮予備能評価、拡張型心筋症の予後推定値を行なった臨床研究が報告されている（文献9～11）。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

本邦では平成24年度診療報酬改定にて運動負荷心エコー法が認められたが、トレッドミルやエルゴメーターを用いた負荷法は高齢者や心不全患者には適用できない欠点があるため、薬物を用いた負荷心エコー法が臨床では用いられてきた。欧米のみでなく我が国でもこれまで多くの研究と実績がある。

主な欧州の国では薬剤添付文書に「Dobutamine Stress Echocardiography」として記載されており、薬物負荷心エコー法として適応症が認められている。

アメリカ合衆国およびカナダにおいては添付文書の記載は認めないが、Medicare の「Cardiovascular Stress Testing」の項目の中には償還対象になっていることから、承認されていると考えて良い。

主要各国の適応症

| | USA/カナダ | イギリス | フランス | ドイツ |
|------|---------|------|------|-----|
| 承認状況 | ×（償還あり） | ○ | ○ | ○ |

<要望効能・効果について>

1）負荷心エコー図法において、十分な運動ができない患者に対して、運動負荷の代わりに、dobutamine を持続点滴して、心臓の収縮性を高め虚血の誘発、収縮能の増強、心拍出量の増大を惹起し、それに伴う左室壁運動、血行動態変化を検出し、病態評価を行なう。

<要望用法・用量について>

1）ドブタミン負荷の用法と用量は、ドブタミンを5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から開始して、患者の状況を確認しつつ、3分毎に10、20、30、40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで、病態評価が確認できるまで増量する。（ASE, EAE のガイドラインより。文献6と文献8）

＜臨床的位置づけについて＞

1) 運動負荷が実施できないために負荷を加えることができない患者に対して、安全かつ適切な薬物負荷を加えることにより、より多くの患者の病態評価が可能となり、より適切な手術適応の判断が可能になる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

＜担当者氏名及び連絡先＞

＜その他＞

6. 参考文献一覧

1. 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン（2010年改訂版）
2. 環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007-2008年度合同研究班報告）冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン
3. MedicareのHPより
4. 英国のhameln社のHPに掲載されている、薬剤の適応：www.hameln.co.uk
5. フランスのドブタミン負荷心エコーの論文
6. ASEのガイドライン
7. AHA/ACCのガイドライン
8. EAEのガイドライン
9. アントラサイクリン（我が国の臨床研究）
10. 急性心筋梗塞（我が国の臨床研究）
11. 拡張型心筋症（我が国の臨床研究）
12. Braunwaldの教科書