

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	田辺三菱製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-127
	成分名 (一般名)	チオペンタールナトリウム
	販売名	ラボナール注射用 0.3 g, 0.5 g
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	頭蓋内圧亢進症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	必要に応じて 1.5～3.5mg/kg を静注する。 (十分な気道確保が必要である)
	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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中      }	
	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし      }	
	(特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) チオペンタールは、頭蓋内圧亢進症の治療薬として海外で適応が認められている。本邦における発売は 1951 年と古く、頭蓋内圧亢進症の標準的治療手段のひとつとして適応外で広く使用されている <sup>企業-1)</sup> 企業-2)。またチオペンタールは、頭蓋内圧亢進症の通常行われる治療法でも不十分な場合に考慮されるバルビツレート療法の治療薬である。Cochrane Database の研究論文では、バルビツレート療法が急性の重	

	<p>症頭部外傷患者の予後を改善したというエビデンスはない旨記述されているものの、救命救急の現場では、頭蓋内圧亢進症は、その状態が持続すると生命の危機や不可逆性の脳障害につながる危険性が高いことから、患者の状態に応じて個別に緊急の治療が求められている。頭蓋内圧亢進症の治療法としてのバルビツレート療法について、国内ガイドラインには用いるべき薬剤として、チオペンタールとペントバルビタールナトリウムが記載されているが<sup>企業-1)</sup>、2009年にペントバルビタールナトリウムが製造中止となっていることを鑑みると、チオペンタールは現在バルビツレート療法として残された数少ない治療薬であり、臨床的有用性の高い薬剤である。バルビツレート療法は、国内ガイドラインにも、頭蓋内圧亢進症の基礎的治療でコントロールできない場合に考慮される標準的治療法として位置づけられており、当該療法の薬剤としてチオペンタールが記載されていることから、公知性は高いと考えている。</p> <p>以上、新たな臨床試験を行うことなく、公知申請が妥当であると考えており、開発の意思については保留したい。</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、分類し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 checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>頭蓋内圧亢進症は、そのままにしておくとは生命の危険や不可逆性の脳障害の危険性が高くなる。一刻も早く頭蓋内圧を低下させる救急処置が必要である。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当すると考える。</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>(1) 国内での頭蓋内圧亢進症を起こす原因について 頭蓋内圧の正常値は 15mmHg 程度で、それ以上の値が持続することは</p>

	<p>異常であり、この状態を頭蓋内圧亢進という<sup>企業-3)</sup>。その原因疾患は、脳出血、脳腫瘍、頭部外傷、脳炎など多岐にわたり、これらの患者は、程度の差こそあれ、頭蓋内圧の亢進を伴う。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている頭蓋内圧亢進症治療薬について 頭蓋内圧亢進症は放置すると致死的となる。そのため、原因疾患の治療と並行して、頭蓋内圧をコントロールすることが必要である。基礎的治療法として、呼吸管理、頭部挙上、高浸透圧利尿薬の投与、過換気等が挙げられ<sup>企業-1)</sup>、現在承認されている治療薬は、浸透圧利尿薬のD-マンニトールと濃グリセリンである。</p> <p>(3) 現在国内で承認されている頭蓋内圧亢進症治療薬の問題点 上記の基礎的治療法でコントロールできない頭蓋内圧亢進症があり、このような場合、バルビツレート療法を考慮する<sup>企業-1)</sup>。</p> <p>(4) 要望医薬品チオペンタールについて 要望医薬品チオペンタールは超短時間作用型バルビツール酸誘導体である。バルビツレートは、脳代謝の抑制作用、脳血流分布の改善作用、脳血管床を減じて頭蓋内圧を減ずる作用、そして radical scavenger 作用がある。これらの作用を利用して頭蓋内圧亢進症の治療に応用されている。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品チオペンタールは、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的治療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る」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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か国での承認内容]	
	米国	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) 販売名 (企業名)   2009年製造中止

容を記載する。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	Hospira 社が販売していたチオペンタール注射剤 (Pentothal®) は製造上の問題により 2009 年に製造を中止したと報告されている。 調査した限りにおいては、米国で現在承認されているチオペンタール製剤は確認できていない。
	英国	販売名 (企業名)	Thiopental injection (Archimedes Pharma UK Ltd)
		効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>チオペンタールナトリウムは、全身麻酔の導入に使用するとともに、鎮痛薬や筋弛緩薬を含めた他の麻酔薬によるバランス麻酔中に睡眠状態をもたらす補助剤としても使用する。</li> <li>チオペンタールナトリウムは、局所麻酔薬に起因するものを含む種々の原因による痙攣性疾患を抑制するための補助剤としても使用する。</li> <li><u>チオペンタールナトリウムは、頭蓋内圧の亢進した患者で、呼吸管理下に、頭蓋内圧を下げるために現在使用されている。</u></li> </ol>
		用法・用量	<p>静脈内投与</p> <p>チオペンタールナトリウム 500 mg 注射用は、通常、2.5% w/v 水溶液 (20 mL 中に 500 mg) として静脈内投与する。場合によっては、5% w/v 水溶液 (10 mL 中に 500 mg) として投与されることもある。</p> <p>静脈内注射剤は、通常、2.5% w/v 水溶液を作成するために、滅菌粉末を注射用蒸留水で溶解後に使用する。この溶解液は 7 時間後には廃棄すること。</p> <p>麻酔での使用</p> <p>麻酔導入用の通常用量として、100 mg～150 mg を 10～15 秒かけて注入する。必要に応じて、100 mg～150 mg を 1 分後に追加投与することができる。患者の反応に応じて投与量を慎重に調節する必要があることから、静脈内投与の推奨用量は示していない。患者の年齢、性別及び体重などの因子を考慮に入れる必要がある。チオペンタールナトリウムは、静脈内投与後 30 秒以内に脳内有効濃度に達し、</p>

		<p>通常、1分以内に麻酔効果が発現する。</p> <p>成人 100 mg～150 mg を、通常 2.5% w/v 水溶液で、10～15 秒以上かけて静脈内投与する。</p> <p>100 mg～150 mg の追加投与は 1 分後に実施できる。静脈内投与はゆっくりと実施し、患者の反応をみて、呼吸抑制のリスク又は過量投与の可能性を最小限にするように用量を決定すること。体重 70 kg の成人の平均用量は、おおよそ 200～300 mg (2.5% w/v 水溶液で 8～12 mL)、最大用量は 500 mg である。</p> <p>小児 2～7 mg/kg を、通常 2.5% w/v 水溶液で 10～15 以上秒かけて静脈内投与する。2～7 mg/kg の追加投与は、1 分後に実施できる。用量は、2～7 mg/kg の範囲で、患者の反応に基づいて決定する。小児の用量は 7 mg/kg を超えてはならない。</p> <p>高齢者 成人用量よりも少ない用量が適切である。</p> <p>痙攣状態における使用 75～125 mg (2.5% w/v 水溶液で 3～5 mL) を痙攣開始後できる限り早く投与すること。局所麻酔薬の使用による痙攣を抑えるためには、より高用量を必要とする場合がある。痙攣状態を抑えるためには、ジアゼパムの静脈内又は直腸内投与など他の療法が使用されることがある。</p> <p><u>頭蓋内圧が亢進した神経疾患患者における使用</u> <u>呼吸管理下で、亢進した頭蓋内圧を低下させるために 1.5～3 mg/kg の間歇的静脈内ボラス投与を行う。</u></p>
		備考
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

	仏国	販売名（企業名）	
		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		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	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	
	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) Pub Medにおいて「thiopental」「intracranial hypertension」のキーワードで検索すると72文献が抽出された。これらの中から主要な文献を参考とした。
- 2) 医中誌において「thiopental」「頭蓋内圧」のキーワードで検索すると11文献が抽出された。これらの中から主要な文献を参考とした。
- 3) 上記に加え、文献、ガイドライン、教科書で引用されている文献を参考とした。  
(2011年11月30日検索)

<海外における臨床試験等>

- 1) Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial 企業-4)

<目的>

難治性重症頭部外傷患者の頭蓋内圧(ICP)亢進に対して、ペントバルビタールとチオペンタールの効果及び副作用を比較検討する

<方法>

無作為化前向きコホート研究

[対照患者] 頭部外傷患者 44例 (各群 22例)

グラスゴー・コーマ・スケール (GCS)  $\leq 8$

ICP  $\geq 20$ mmHg

[投与方法]



ペントバルビタール：

Loading dose 10mg/kg を 30 秒以上かけて静脈内投与  
その後、維持用量 5mg/kg/h で 3 時間持続投与

チオペンタール：

2mg/kg を 20 秒以上かけて静脈内投与  
ICP が 20mmHg より低下しない場合は、3mg/kg を追加  
さらに必要であれば、5mg/kg を追加  
維持用量は、3mg/kg/h

維持用量で、ICP が 20mmHg 以下にならない場合は、両薬物とも、脳波の burst suppression に留意しながら、維持用量を 1mg/kg を上乗せしても良い

(ICP コントロール不成功の指標)

- ・ 21mmHg $\leq$ ICP $\leq$ 35mmHg : 4hr 以上
- ・ 36mmHg $\leq$ ICP $\leq$ 40mmHg : 1hr 以上
- ・ ICP $\geq$ 41mmHg : 5min 以上
- ・ 手術あるいは脊髄ドレナージの施行
- ・ 脳死

<結果>

[有効性 (ICP コントロール不成功率)]

チオペンタールが有意に優れていた(P< 0.03)

ペントバルビタール 82%不成功(18/22 例)

チオペンタール 50%不成功 (11/22 例)

[安全性]

両群間に差は認めらなかった。

両群共に、ほとんどの症例で全身血圧低下 (平均血圧<80mmHg) が認められた

ペントバルビタール 20/22 例

チオペンタール 21/22 例

<日本における臨床試験等>

### 1) Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in case of brain hemorrhage 企業-5)

<目的>

脳血管障害においては全身血圧の管理が重要であることから、高血圧性の脳内出血患者あるいはくも膜下出血患者において、降圧剤の全身血圧及び頭蓋内圧 (ICP)、脳内還流圧に対する効果をチオペンタールと比較検討した。

<方法>

[対象患者]

高血圧性の脳内出血(22例)あるいはくも膜下出血患者(16例)

(ICP>20mmHg, MBP>110mmHg)

ICP上昇の程度によって2群に分けて検討

Group I (中等度上昇): 20mmHg<ICP≤40mmHg、20例

Group II (高度上昇): ICP>40mmHg、18例

[投与方法]

ニフェジピン: 20mg/kg 経口

クロロプロマジン: 20mg/kg 筋肉内

レセルピン: 2mg/kg 筋肉内

フロセミド: 20mg/kg 静脈内

チオペンタール: 20mg/kg 60分間で静脈内 infusion

<結果>

ニフェジピン、クロロプロマジン、レセルピンでは全身血圧を低下させたが、ICPを上昇させ、脳内還流圧を低下させた。フロセミドは、全身血圧低下作用を示さず、ICPを低下させ、脳内還流圧を変化させなかった。チオペンタールは、全身血圧及びICPを低下させ、脳内還流圧には影響を与えなかった。以上の薬剤の効果は、Group I、Group IIいずれに対しても同様であった。

チオペンタールのICP低下作用は、Group I(5例)で23%、Group II(5例)で50%全身血圧にたいする低下作用は、両Groupで同程度であった(16-18%)。以上の結果から、ICP亢進患者の全身血圧管理には、Ca拮抗薬、α遮断薬よりも、チオペンタールが優れていると考えられた。チオペンタール投与例では著明な呼吸抑制が見られたことから、呼吸管理が必要である。

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

### 1) Barbiturate for acute traumatic brain injury Cochrane Database of Systemic Rev 2009 企業-6)

急性頭部外傷患者に対するバルビツレート療法の有効性と副作用を検討する目的で、無作為化あるいは準無作為化比較試験6試験(内チオペンタールについての検討1報 p.9)について、死亡率、残存障害(Glasgow outcome scale)、頭蓋内圧、血圧低下、体温を outcome として解析した結果、バルビツレート療法が、急性の重症頭部外傷患者の予後を改善するというエビデンスは得られなかった。

## (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) Merritt's Neurology Section VII.Trauma 70.Head Injury Intracranial Pressure Management 企業-7) (p.488-489)

頭蓋内圧亢進の確立された治療法として、The Columbia University Medical Center Stepwise Management Protocol for Treating ICP Elevations in Monitored ICU Patients が紹介されており、この段階的治療のステップの1

つとして、ペントバルビタールを用いた治療法 (Loading dose 5-20mg/kg, 維持用量 1-4mg/kg/hr) が記載されている。

2) STROKE: Pathophysiology, Diagnosis, and Management Section6 Therapy PartA: Medical Therapy 52-Critical Care of the Patient with Acute Stroke<sup>企業-8)</sup> (p.1022) に以下のように記載されている。

急性脳梗塞の救急治療において、バルビツレート療法は頭蓋内圧低下の最後の選択肢と位置付けられる。

チオペンタールは脳神経救急外来で最も多く使用されるバルビツレートである。最初に 100mg を bolus で静注した後、明確な頭蓋内圧低下が認められた場合に治療を継続することが推奨されている。チオペンタールの効果は脳波の burst-suppression pattern の出現を指標としてモニターする。血清中濃度のモニターは信頼性が低い。

<日本における教科書等>

1) 標準脳神経外科学 第8章 頭部外傷 B.重症頭部外傷の治療 3 重症頭部外傷の集中治療<sup>企業-9)</sup> (p.271) に以下のように記載されている。

頭蓋内圧亢進に対する積極的治療は 15~25mmHg から開始され、浸透圧利尿薬の静脈内投与のほか、気管内挿管と補助呼吸による過換気 (PaCO<sub>2</sub> 30~35mmHg) を行う。さらに上昇して 20~25mmHg を超えるとバルビツレート療法や低体温療法も治療の選択肢に加えられるようになる。必要に応じて、外科的に外減圧術又は内減圧術も行われる。

(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>

1) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury 3<sup>rd</sup> edition XI. Anesthetics, Analgesics, and Sedatives<sup>企業-10)</sup> (S-71—S-76)

エビデンスレベルIIとして、高用量バルビツレート療法が記載されている。重症頭部外傷の頭蓋内圧亢進のコントロールにおいて、ほかの全ての薬物療法及び手術療法が奏功しない場合に推奨される。治療前、治療中を通じて、循環動態の安定が必須である。しかしながら、予後を改善するという明確なエビデンスは得られていない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン第2版 3. ICU 管理<sup>企業-1)</sup>

3-9 バルビツレート療法 (p.42) に以下のように記載されている。

(1)他の治療で頭蓋内圧 (ICP) コントロールが不可能な場合、循環状態が安定している症例に対しては、バルビツレート療法が有効なこともある。

(2)ペントバルビタールやチオペンタールが用いられることが多い。

3-12 頭蓋内圧の治療手順 (p.47-48) に、バルビツレート療法選択の手順として、以下のように記載されている。

(1) 頭蓋内圧 (ICP)  $\leq 15\sim 25\text{mmHg}$  の場合

- ①呼吸状態のチェック、必要ならば気管挿管をし、 $\text{SpO}_2$  を 95%以上を保つ。  
呼吸が弱ければ補助喚起を行うことが望ましい。
- ②頭部を挙上 (ベッドの頭側を挙上) することが望ましい。頸部が屈曲して  
静脈還流を妨げることをないように注意する。
- ③高浸透圧利尿薬 (マニトール又はグリセロール) の静脈内投与が  
望ましい。
- ④ $\text{PaCO}_2$  を  $30\sim 35\text{mmHg}$  に保つ過換気を用いることもある。

(2) 頭蓋内圧 (ICP)  $> 20\sim 25\text{mmHg}$  の場合

- (1)の①から④項を行っても ICP のコントロールが困難な場合、CT の再検を行い、次の段階に進むことが望ましい。
- ①バルビツレート (チオペンタール、ペントバルビタールなど) 療法を行う  
こともある。
  - ②低体温療法を行うこともある。
  - ③外減圧又は内減圧を行うこともある。

2) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 III 静脈麻酔薬 バルビツール酸チオペンタールナトリウム、チオミラルナトリウム<sup>企業-11)</sup> 3) 使用法 (5) 脳保護 (p.91) に以下のように記載されている。

頭蓋内圧の低下を目的として、重症外傷性脳損傷の治療に用いられる。

チオペンタールによる頭蓋内圧の改善効果はペントバルビタールより優れているが、バルビツール酸系薬物が外傷性脳損傷の神経学的予後を改善する文献的証拠は得られていない。

(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) チオペンタールは、英国において頭蓋内圧が亢進した患者における頭蓋内圧低下作用の適応で承認されている。また、国内外ガイドライン、教科書にはバルビツレート療法は頭蓋内圧亢進の治療手段として記載されていること、さらに、国内ガイドラインにはチオペンタールが亢進した頭蓋内圧を低下させる薬剤として記載されている。
- 2) 英国の添付文書に記載されているように、呼吸管理下での使用を条件とすべきと

考えられる。

- 3) 国内外のガイドライン、教科書に、脳波をモニターすることが推奨されていることから、脳波のモニターが重要と考えられる。
- 4) 国内外のガイドラインから頭蓋内圧亢進症の診断基準は国内外で大きな差は認められていない。

以上より、要望効能・効果は妥当と考える。

#### <要望用法・用量について>

- 1) 学会要望の用法・用量は「必要に応じて 1.5～3.5mg/kg を静注する」であり、英国承認の用法・用量「1.5～3 mg/kg の間歇的静脈内ボラス投与」とほぼ同様の用法・用量となっている（米国販売時の用法・用量は「1.5～3 mg/kg の間歇的静脈内ボラス投与」）。
- 2) 国内外のガイドラインには、チオペンタールあるいはペントバルビタールの用法として、Loading dose に続く維持用量での持続投与が記載されている。
  - ・海外のガイドライン：  
Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3<sup>rd</sup> edition XI. Anesthetics, Analgesics, and Sedatives<sup>企業-10</sup> (S-74)  
バルビツレート療法としては、ペントバルビタールを用いた投与方法が多く報告されており、それらは Loading dose に続いて、維持用量で持続投与を行っている。
  - ・国内のガイドライン：  
重症頭部外傷治療・管理のガイドライン第2版 2007 3. ICU 管理<sup>企業-1</sup>  
3-9 バルビツレート療法 (p.43)  
一般に初回ペントバルビタール 2～5mg/kg、チオペンタール 2～10mg/kg を急速静注し、その後の維持量はペントバルビタールで 0.5～3mg/kg/h、チオペンタール 1～6mg/kg/h とし、用量決定には脳波モニターが有効なこともある。
- 3) しかしながら、バルビツレート療法においては、血中濃度と薬効及び副作用との相関性は低く、治療に際しては脳波の“burst suppression pattern”発現を指標として投与することが推奨されていることから<sup>企業-1) 企業-10)</sup>、学会要望の用法・用量を基準に、脳波を指標として治療を行うことも妥当と考えられる。

以上より、要望用法・用量とガイドラインに齟齬があるものの、要望用法・用量は妥当と考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

- 1) チオペンタールは、頭蓋内圧亢進症の治療薬として海外で適応が認められている。本邦における発売は 1951 年と古く、頭蓋内圧亢進症の標準的治療手段のひとつとして適応外で広く使用されている<sup>企業-1) 企業-2)</sup>。

- 2) チオペンタールは、原因治療を行った上で、呼吸管理、頭部挙上、高浸透圧利尿薬の投与、過換気等の処置を行ってもコントロールできない頭蓋内圧亢進症の治療手段として、低体温療法、外減圧又は内減圧とともに、考慮すべきバルビツレート療法<sup>企業-1)</sup>の薬剤として位置付けられている。
- 3) Cochrane Database の研究論文では、バルビツレート療法が急性の重症頭部外傷患者の予後を改善したというエビデンスはない旨記述されているものの<sup>企業-6)</sup>、救命救急の現場では、頭蓋内圧亢進症は、状態が維持されると生命の危機や不可逆性の脳障害につながる危険性が高いことから、患者の状態に応じて個別に緊急の治療が求められる。
- 4) 頭蓋内圧亢進症の治療法としてのバルビツレート療法について、国内ガイドラインには用いるべき薬剤として、チオペンタールとペントバルビタールナトリウムが記載されているが<sup>企業-1)</sup>、2009年にペントバルビタールナトリウムが製造中止となっていることを鑑みると、チオペンタールは現在バルビツレート療法として残された数少ない治療薬であり、臨床的有用性は高いと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

チオペンタールは、頭蓋内圧亢進症の治療薬として海外で適応が認められている。本邦における発売は1951年と古く、頭蓋内圧亢進症の標準的治療手段のひとつとして適応外で広く使用されている。バルビツレート療法は、国内外のガイドラインや教科書で、頭蓋内圧亢進症の通常行われる治療法でも不十分な場合に考慮される標準的治療法と位置付けられており、国内ガイドラインには、用いるべき薬剤としてチオペンタールとペントバルビタールナトリウムが記載されている。本邦において2009年にペントバルビタールナトリウムが製造中止となっていることを鑑みると、チオペンタールは現在バルビツレート療法として残された数少ない治療薬であり、臨床的有用性は高いと考える。

頭蓋内圧亢進症は、その状態が持続すると生命の危険や不可逆性の脳障害の危険性が高く、患者の状態に応じて個別に緊急の治療が求められる。このような状況下では、患者の安全性、倫理面への配慮から、プロトコルを遵守した臨床試験の実施は極めて困難と考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

学会要望書における参考文献は“要望-1)”のように、企業見解で引用した文献は“企業-1)”のように記した。

要望-1) Brain Trauma Foundation; Guidelines for the management of severe traumatic brain injury 3<sup>rd</sup> edition J Neurotrauma 2007; 24 Suppl.1

要望- 2) Pentothal <http://www.rxlist.com/pentothal-drug.htm>

要望- 3) On line Archieve of Electoronic Medicine Compendium [Internet]:

Archimedes Pharma UK Ltd. Available from

<http://www.medicines.org.uk/EMC/printfriendlydocument.aspx?documentid=14338&companyid=2195> (要望書記載の URL “<http://www.archimedespharma.com>”

は、Archimedes 社の HP であるため、英国添付文書の URL を記載した)

要望- 4) 脳神経外科 周術期管理のすべて 第 3 版 2009 年 メジカルビュー社 IX 救急処置 (要望書では第 2 版 (2000 年) が引用されていたが、最新の第 3 版が発行されていたため、第 3 版と訂正した)

企業- 1) 日本神経外傷学会 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン第 2 版 2007  
3. ICU 管理 p.23-54

企業- 2) Suehiro E et al. Survey of current neurotrauma treatment practice in Japan World Neurosurg 2011;75:563-568

企業- 3) 標準脳神経外科学 第 12 版 2011 児玉南海雄 監修 p. 149-156

企業- 4) Pérez-Bárcena et al. Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. Critical Care 2008; 12:R112

企業- 5) Hayashi M et al. Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in case of brain hemorrhage. Stroke 1988;19:314-321

企業- 6) Roberts I et al. Barbiturates for acute traumatic brain injury. Cochrane Database of Systemic Review 2009; Issue 4 Art. No.:CD000033

企業- 7) Merritt's Neurology 12<sup>th</sup> Edition. 2010 Section VII.Trauma 70.Head Injury p.488-489

企業- 8) Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management 5<sup>th</sup> edition 2011 Section 6 Therapy Part A: Medical Therapy 52-Critical Care of the Patient with Acute Stroke p.1018-1024

企業- 9) 標準脳神経外科学 第 12 版 2011 児玉南海雄 監修 p. 270-273

企業- 10) Brain Trauma Foundation; Guidelines for the management of severe traumatic brain injury 3<sup>rd</sup> edition XI. Anesthetics, Analgesics, and Sedatives J. Neurotrauma 2007; 24 Suppl.1 S-71 - S-76

企業- 11) 日本麻酔科学会 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版 2009 III 静脈関連薬 バルビツール酸 チオペンタール ナトリウム p.91-92