

(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 公益社団法人 日本麻酔科学会 (学会名 ; )</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>4 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>チオペンタールナトリウム</p>
	<p>販売名</p>	<p>ラボナール注射用 0.3 g , 0.5 g</p>
	<p>会社名</p>	<p>田辺三菱製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本麻酔科学会  (選定理由) 日本麻酔科学会は、麻酔に関する国内最大の学術団体であり、欧米の麻酔に関連するガイドラインを作成している米国麻酔科学会及び欧州麻酔科学会とも交流があるため</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     <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</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>痙攣重積症</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>5~7mg/kg を 20 秒程度で静注し、脳波上 “burst suppression” が得られるまで 50mg ずつボーラス投与を 2~3 分間隔で繰り返す。さらに 3~</p>

	る。)	5mg/kg/hr の持続静注を 12～48 時間継続する。
	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)
「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>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>痙攣重積症は、痙攣発作が一定時間以上 (以前は 30 分、最近は 5 分) 続く状態、または持続時間の短い発作が反復する病態で、その間意識がない。そのままにしておくと生命の危険や不可逆性の脳障害の危険性も高くなる。一刻も早く痙攣をとめる救急処置が必要である。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 (致死的な疾患)」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 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><input checked="" type="checkbox"/> (1) 国内での痙攣重積症の原因、患者数について</p> <p>痙攣重積症の原因として、てんかん、熱性痙攣、脳炎・脳症、髄膜炎、代謝異常、電解質異常、抗痙攣薬の内服中断など多岐にわたる。これらの患者が全て痙攣重積症を発症するわけではないが、よく遭遇する病態である。ヨーロッパでは人口 10 万人あたり約 10 人とされるが、人種間や報告による違いが大きいとされている。</p>	

	<p>(2) 国内で現在承認されている痙攣重積症治療薬について          当該疾患の治療薬として、ジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインが承認されている。日本神経学会てんかん治療ガイドラインでは第一選択薬はジアゼパム、第二選択薬はフェニトインであるが、最新の「小児のけいれん重積治療ガイドライン」では、第一選択薬はジアゼパム、第二選択薬はミダゾラム（保険適応外）が推奨されている。痙攣が持続する場合はフェノバルビタールが選択されるが、尚けいれんが持続する場合は、チオペンタール、ペントバルビタールの持続静注が推奨されている。</p> <p>(3) 現在国内で承認されている痙攣重積症治療薬の問題点          現在国内で承認されているジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインでは抑制できない痙攣重積発作がある。痙攣が抑制できなければ、生命の危険性や不可逆的な脳障害の危険性が高くなる。そのため、このような痙攣重積発作に対しては、現在すでに集中治療室において脳波モニタ下にチオペンタール、ペントバルビタールの持続静注が行われている。</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り、作用機序はGABA受容体サブタイプの一つであるGABAA受容体と結合し、GABA作用の増強により、あるいは単独でCl<sup>-</sup>チャンネルを開口する。Cl<sup>-</sup>チャンネル開口は細胞膜過分極によるシナプス後抑制を起し鎮静・催眠作用を惹起する。現在承認されているジアゼパムはGABAの存在下にGABAの作用を増強することで効果があり、作用機序が異なる。          チオペンタールはヨーロッパ神経学会ガイドラインに、初期治療に反応しない反復する痙攣重積発作の治療薬としてとして記載されている。また、米国、英国、イタリア、フィンランドのてんかん治療ガイドラインにおいても痙攣重積発作の治療薬として記載されていることから、欧米において標準的治療に位置づけられているものとする。</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、要望医薬品ラボナールは、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	

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、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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)	Pentothal (generic)
		効能・効果	全身麻酔の導入、全身麻酔の維持、脳性高血圧症、痙攣、精神神経科における診断
		用法・用量	痙攣発症後すみやかに 50-100 mg 静脈内投与
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		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)	Pentothal inj 25mg/ml (Hospira healthcare corporation)
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		
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 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に下線)		

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。）	米国	ガイドライ ン名	Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: Treatment guidelines and protocols
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Therapy for refractory status epilepticus
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	5-15mg/kg bolus then 0.5-1.0mg/kg/h
		ガイドライ ンの根拠論文	Manno EM. New management strategies in the treatment of status epilepticus. Mayo Clin Proc 2003; 78(4):508-18
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	The treatment of convulsive status epilepticus in children
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Step4: Step3 治療開始後 20 分間続く痙攣
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	4mg/kg 静脈内投与
		ガイドライ ンの根拠論文	Shorvon S. Status epilepticus::its clinical features and treatment in adults and children. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Pharmacological treatment for refractory generalized convulsive and subtle status epilepticus
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	Pharmacological treatment for refractory generalized convulsive and subtle status epilepticus: Barbiturates
		ガイドライ ン	Claassen J. Treatment of refractory status

		の根拠論文	epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. Epilepsia 2002; 43:146-153
		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) 米国国立医学図書館の国立生物工学情報センターが運営する医学・生物学分野の学術文献検索サービス Pub Med

(<http://wss.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)を用い、検索した

1. “guideline” and “status epilepticus”

Result 28

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1) 脳神経外科 周術樹管理のすべて 第2版(2000年)

第7章 症候（痙攣）重積状態の治療として以下のように記載されている。

ジアゼパムが無効な場合、人工呼吸、挿管の設備がある場合は超短時間

作用型バルビタール（チオペンタール、サイアミラール 2-5mg/kg）を生食などで 5mg/ml に希釈、ゆっくり静注する

(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) ヨーロッパ神経学会ガイドライン

EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults

(European journal of neurology 2010,17:348-355)

エビデンスレベル ; IV

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本神経学会てんかん治療ガイドライン 2002

(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

<要望効果・効果について>

1) 以下の理由から、要望効果・効能は「痙攣重積症」と記載した

- 欧米の痙攣重積発作のガイドラインに記載されている効果・効能が痙攣重積症となっている
- 欧米の痙攣重積症の診断基準は国内外で大きな差はなく、本邦の臨床現場でも痙攣重積症と診断している
- 本邦でも痙攣重積症に対して治療薬としてガイドラインに記載されており、実際に多くの患者に使用されている

<要望用法・用量について>

1) 本邦においても欧米と同様の用法・用量で本剤が使用できることを要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦における本剤の位置づけについては、痙攣重積症の初期治療薬、ジアゼパム、フェニトイン、ミダゾラムに反応しない痙攣重積算症に対する治療薬とする

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤は静注麻酔薬として 1951 年に承認を得てから、すでに膨大な数の患者に使用されている。痙攣重積症に対しても、適応外使用としてすでに多くの患者に使用されており、さらなる臨床試験は不要と考える、



## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) H. Meierkord, EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults; European journal of neurology 2010,17:348-355
- 2) Peter Shearer, Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: Treatment guidelines and protocols: Emerg Med Clin N Am 2011,29:51-64
- 3) Fabio Minicucci, Treatment of status epilepticus in adults :guidelines of the Italian league against epilepsy; Epilepsia 2006 47(suppl,5):9-15
- 4) Reetta Kalviainen, Status epilepticus treatment guidelines; Epilepsia 2007 48(suppl,8):99-102
- 5) The status epilepticus working party, The treatment of convulsive status epilepticus in children; Arch Dis Child 2000 83:415-419
- 6) 山野恒一、より良いけいれん重積治療を求めて-ガイドライン作成- ; 脳と発達、2005 37 : 245-249