

(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>1 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>Cisatracurium besylate</p>
	<p>販売名</p>	<p>Nimbex</p>
	<p>会社名</p>	<p>Abbvie (米国) GlaxoSmithKline (英国、その他)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(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</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)</p>	<p>手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、成</p>

	記載する。)	人を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	静脈内投与 気管挿管：0.10～0.15 mg/kg 維持：0.02～0.03 mg/kg(10～25分毎) 持続投与：3 mcg/kg/min (開始時) 1-2 mcg/kg/min (安定時)
	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_____人 <推定方法>	
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)	
「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 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 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) 筋弛緩薬は、全身麻酔や人工呼吸時の麻酔や鎮静の補助として必要とされることが多い。その点からは、その原疾患が、麻酔や集中治療を必要とする状況から、日常生活に著しい影響を及ぼす状態と判断される。	
	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)	

	手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、成人および小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようになる。日本国内において現時点で使用可能な vecuronium や rocuroni u と比べて、効果は同等である。また、vecuronium や rocuronium が何らかの理由で使用できない患者の代替薬としても期待できる（アナフィラキシーなど）。
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 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）	Nimbex（Abbvie）
		効能・効果	中間型の作用発現時間と作用持続時間を持つ筋弛緩薬である。入院中および外来患者が対象で、全身麻酔の補助として、気管挿管を円滑にしたり、手術や集中治療室での人工呼吸中の筋弛緩状態を作り出す。
		用法・用量	静脈内投与 気管挿管：0.15-0.20 mg/kg 維持：0.03 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
	備考		
	英国	販売名（企業名）	Nimbex（GlaxoSmithKline）
		効能・効果	手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、成人および小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
		用法・用量	静脈内投与 気管挿管：0.15 mg/kg 維持：0.03 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
備考			

	独 国	販売名（企業名）	Nimbex（GlaxoSmithKline）
		効能・効果	手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、成人および小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
		用法・用量	静脈内投与 気管挿管：0.15 mg/kg 維持：0.03 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
		備考	
	仏 国	販売名（企業名）	Nimbex（GlaxoSmithKline）
		効能・効果	手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、成人および小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
		用法・用量	静脈内投与 気管挿管：0.15 mg/kg 維持：0.03 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
		備考	
	加 国	販売名（企業名）	Nimbex（Abbvie）
		効能・効果	中間型の作用発現時間と作用持続時間を持つ筋弛緩薬である。入院中および外来患者が対象で、全身麻酔の補助として、気管挿管を円滑にしたり、手術や集中治療室での人工呼吸中の筋弛緩状態を作り出す。
		用法・用量	静脈内投与 気管挿管：0.15-0.20mg/kg 維持：0.03 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 2 mcg/kg/min（安定時）
		備考	
豪 国	販売名（企業名）	Nimbex（Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd）	
	効能・効果	手術中、または、処置、検査、集中治療に際	

			して、成人および小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
	用法・用量		静脈内投与 気管挿管：0.15 mg/kg 維持：0.03 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
	備考		
欧米等 6 개국 での標準的使 用状況 （欧米等 6 개국 で要望内容 に関する承認 がない適応外 薬についての みを、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。）	<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 개국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) 2013年、12月に Medline で[cisatracurium besilate]を[Clinical Trial], [Guideline], [Meta-Analysis], [Randomized Controlled Trial], [Review], [Systematic Review], [English]で filter をかけて検索。185件ヒットしその中から適当なものを選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Papazian L, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2010, 363:1107-1116. (文献1)

成人の重症 ARDS 患者の発症早期に 2 日間筋弛緩薬を投与した効果を検討した論文である。多施設共同 2 重盲検試験で、重症 ARDS 発症 48 時間以内に、cisatracurium を 48 時間投与した群 (178 症例) と、プラセボを投与した群 (162 症例) 比較検討した。主要転帰は、院内死亡もしくは、90 日死亡 (研究登録後 90 日以内に死亡) の患者の割合とした。結果として、r プラセボ群に対して cisatracurium 投与群における 90 日死亡のハザード比は、両群間の重症度を構成した後で、0.68(95% CI, 0.48 to 0.98; 0.04)であった。粗 90 日死亡は、cisatracurium 群で 31.6%(95% CI, 25.2 to 38.8)、プラセボ群で 40.7%(95% CI, 33.5 to 48.4)であった ($P=0.08$)。28 日死亡は、cisatracurium 群で 23.7%(95% CI, 18.1 to 30.5)、プラセボ群で 33.3%(95% CI, 26.5 to 40.9)であった ($P=0.05$)。ICU 関連筋力低下は、両群間で有意差はなかった。結論として、重症 ARDS 患者では、筋弛緩薬の早期投与で 90 日死亡率が改善、人工呼吸期間が短縮し、筋力低下は増加しない。

- 2) Burmester M, et al. Randomised controlled trial comparing cisatracurium and vecuronium infusions in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* (2005) 31:686–692. (文献 2)

人工呼吸管理中の重症な小児患者で、vecuronium と cisatracurium の効果、投与速度、回復過程を比較検討した論文である。前方視的 2 重盲検無作為単施設で、3 次病院である小児病院の PICU に入院した重症小児 37 名（3 ヶ月から 16 歳）が対象で、無作為に vecuronium と cisatracurium を割り当てた。維持量の指標として、TOF で少なくとも T1 が観察される程度とし、回復時間は、自然に TOF 比が 70%まで回復する時間とした。結果として、cisatracurium 群では平均 $3.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で、投与時間は中央値で 63 時間(ICR; 23–88)であった。Vecuronium 群では、平均 $3.9 \pm 1.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で、投与時間は中央値で 40 時間 (ICR; 27–72) であった。回復時間は中央値で cisatracurium(52 分、35–73)が vecuronium(123 分、80–480)に比べて有意に短かった。また、vecuronium 群で筋弛緩作用が遷延した(24 時間以上)症例が 1 例(6%)認められた。結論として、筋弛緩薬を中止してからの筋力の回復は、cisatracurium が vecuronium より有意に速かった。Vecuronium では、筋弛緩薬の作用の遷延の予防に筋弛緩モニタが有効でなかった。

- 3) Adamus M, et al. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Jul;25(7):589-95. (文献 3)

一般外科手術を受ける成人における筋弛緩薬の性差の影響を検討した論文である。対象患者は一般外科手術を完全静脈麻酔で受ける 848 人（男：423 人、女：425 人）で、無作為に cisatracurium を投与する群（ $0.1\text{mg}/\text{kg}$, 男：221 人、女：199 人）と rocuronium を投与する群（ $0.6\text{mg}/\text{kg}$, 男：202 人、女：226 人）に分類し、作用開始時間（T1 が 95% 低下するまでの時間）、作用持続時間（25%まで回復するまでの時間）、回復係数（T1 が 25%から 75%までの時間）を比較検討した。結果として、体格は男女差が有意にあったが、BMI に差はなかった。rocuronium 群では、女性の作用開始時間は有意に短く(91.7 ± 14.3 秒; 女、 108.0 ± 14.6 秒; 男)、作用持続時間は有意に長かった(43.3 ± 7.8 分; 女、 31.3 ± 5.5 分; 男)。cisatracurium 群では、作用開始時間(248.9 ± 60.7 秒; 男、 253.4 ± 70.9 秒)、作用持続時間(42.6 ± 6.9 分; 男、 43.1 ± 6.9 分; 女)で、有意な男女差はなかった。回復指数は、rocuronium、cisatracurium 両群で男女差はなかった。結論として、rocuronium では、女性が男性より作用開始時間が早く、作用持続時間が長いため、使用量を減らすべきである。対照的に、cisatracurium では、筋弛緩薬の作用開始時間、作用持続時間に男女差は認められない。

<日本における臨床試験等*>

- 1) 該当なし

※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) Alhazzani et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2013, 17:R43 <http://ccforum.com/content/17/2/R43> (文献4)

成人の ARDS 患者に対する筋弛緩薬の生存効果を、系統的レビューとメタ分析で検討した論文である。3つの研究が今回の対象基準を満たし、20施設から431患者が分析対象となっている。3つの研究すべてで、cisatracurium を48時間投与している。結果として、cisatracurium 投与群が投与しなかった対照群と比較して院内死亡が少なく (RR, 0.72; 95% CI, 0.58 to 0.91; $P=0.005$; $P=0$)、圧損傷のリスクが低かった (RR, 0.43; 95% CI, 0.20 to 0.90; $p=0.02$; $P=0$)。しかし、両者の生存患者で比較すると、人工呼吸期間に有意差はなく (MD, 0.25 days; 95% CI, 5.48 to 5.99; $P=0.93$, $P=49\%$)、ICU 関連筋力低下も有意差がなかった。(RR, 1.08; 95% CI, 0.83 to 1.41; $P=0.57$, $P=0$) 結論として、cisatracurium を成人の ARDS 患者に短期間使用すると、院内死亡と肺の圧損傷が減少し、ICU 関連筋力低下は増加しない。

(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) Davis PJ, et al. Chapter 7 Pharmacology of Pediatric Anesthesia. In Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK Eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, Eighth ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 179-261. (文献5)
(小児麻酔の一般的な教科書)
- 2) Zuppa AF, Barrett JS. Chapter 20 Pharmacology. In Nichols DG Eds. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. 2008, pp. 266-282. (文献6) (小児集中治療の一般的な教科書)
- 3) Sarnaik AP, Mastropietro C. 65.1 Mechanical Ventilation. In Kliegman, Stanton, St. Gene, Schor, Behrman Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 321-329. (文献7) (小児科の一般的な教科書)

<日本における教科書等>

- 1) 該当なし

(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) Playfor S et al. Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. *Pediatric Anesthesia* 17(9): 881-887, 2007. (文献8)
- 2) Dellinger R P, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. (文献9)

3) Ferguson D N, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med (2012) 38:1573-1582. (文献 10)

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(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) 該当なし

(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) 手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、成人および小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。

<要望用法・用量について>

1)

静脈内投与

気管挿管：0.10～0.15 mg/kg

維持：0.02～0.03 mg/kg(10～25 分毎)

持続投与：3 mcg/kg/min（開始時）

1-2 mcg/kg/min（安定時）

<臨床的位置づけについて>

- 1) 効能、効果にもあるように、手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、成人および小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようになる。日本国内において現時点で使用可能な vecuronium や rocuronium と比べて、効果は同等である。また、vecuronium や rocuronium が何らかの理由で使用できない患者の代替薬としても期待できる（アナフィラキシーなど）。筋弛緩薬のアナフィラキシーとしては、rocuronium や vecuronium は比較的高いことが報告されている（文献 11）が、cisatracurium での報告は皆無である（文献 11）。さらに cisatracurium は、rocuronium や vecuronium との cross-reactivity が低率である（文献 11）。
- 2) 近年、重症呼吸窮迫症候群の患者に対して、筋弛緩薬、特に cisatracurium の投与が有効であるという報告が散見され、いくつかのガイドラインでも推奨されつつある（文献 9、文献 10）。治療困難な重症呼吸不全患者の人工呼吸の補助薬として有用である可能性が高い。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Papazian L, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010, 363:1107-1116.
- 2) Burmester M, et al. Randomised controlled trial comparing cisatracurium and vecuronium infusions in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* (2005) 31:686-692
- 3) Adamus M, et al. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Jul;25(7):589-95.
- 4) Alhazzani et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2013, 17:R43 <http://ccforum.com/content/17/2/R43>
- 5) Davis PJ, et al. Chapter 7 Pharmacology of Pediatric Anesthesia. In Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK Eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, Eighth ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 179-261.
- 6) Zuppa AF, Barrett JS. Chapter 20 Pharmacology. In Nichols DG Eds. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. 2008, pp. 266-282.
- 7) Sarnaik AP, Mastropietro C. 65.1 Mechanical Ventilation. In Kliegman, Stanton, St. Gene, Schor, Behrman Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 321-329.
- 8) Playfor S et al. Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. *Pediatric Anesthesia* 17(9): 881-887, 2007
- 9) Dellinger R P, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637.
- 10) Ferguson D N, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* (2012) 38:1573-1582.
- 11) Sadleir PHM, et al. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs, incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Brit J Anesthesia* 2013; 110:981-7.

