

(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、小</p>

	記載する。)	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 (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 checked="" 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 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）。
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	小児（2～12歳） 静脈内投与 気管挿管：0.1～0.15 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時） 乳児（1～23ヶ月） 静脈内投与 気管挿管：0.15 mg/kg 持続投与に関して記載なし。
		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	小児（1ヶ月～12歳） 静脈内投与

		気管挿管：0.15 mg/kg 維持：0.02mg/kg(間歇投与) 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	小児（1ヶ月～12歳） 静脈内投与 気管挿管：0.15 mg/kg 維持：0.02mg/kg(間歇投与) 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	小児（1ヶ月～12歳） 静脈内投与 気管挿管：0.15 mg/kg 維持：0.02mg/kg(間歇投与) 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	小児（2～12歳） 静脈内投与

			気管挿管：0.10 mg/kg 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 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：0.1～0.15 mg/kg 維持：0.02 mg/kg(10分毎) 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。)	<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) 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。更に、小児の論文として、[cisatracurium]、[children]を、[English]で filter をかけ、検索し、適当な論文を追加選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Odetola O F, et al. Cisatracurium infusion for neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: A dose-finding study. Pediatric Crit Care Med 2002;

3:250-254 (文献 1)

3 次施設の小児集中治療室で 0 歳から 2 歳の乳児に筋弛緩薬 cisatracurium besylate を持続投与したときの安全性と有効性を評価した論文である。0～2 歳の小児 11 人に cisatracurium besylate 0.1mg/kg を静脈注射した後、筋弛緩モニタで TOF 比 90%以上二回復した時、追加投与するか、持続投与 $2 \mu\text{g/kg/min}$ を行った。持続投与は、TOF で 4 回の刺激で 0-1 回程度反応する状態とし、持続投与終了後、筋弛緩の回復の評価には可能であれば筋電図を用いた。心拍数、血圧の変動、cisatracurium と laudanosine の血中濃度を適宜測定した。結果として、TOF の 4 回の刺激で 0-1 回反応する状態に維持するための cisatracurium besylate の持続投与速度は、 $5.4 \pm 3.0 \mu\text{g/kg/min}$ であった。平均投与時間は、 64.5 ± 36 時間であった。投与中止後、10%回復時間、完全回復時間は、それぞれ 26.6 ± 10.4 分、 74.8 ± 32 分であった。平均 cisatracurium 濃度と laudanosine 濃度は、それぞれ、 $342.5 \pm 169\text{ng/ml}$, $163.3 \pm 116\text{ng/ml}$ であった。4 名の患者 (全体の 37%) では、神経筋接合部の機能が 100%回復した時 (TOF の 4 回の刺激で 4 回反応がある状態、もしくは、筋電図の 50mA の刺激で漸減がない状態)に cisatracurium の血漿濃度が測定不能 ($< 5\text{ng/ml}$) であった。また、有意な血行動態の変動はなかった。結論として、乳児では、より大きな子どもの報告と比較して、cisatracurium の筋弛緩状態からの回復により長い時間を要した。長期使用後の筋弛緩から回復過程において、投与中止直後の期間に、有害事象は合併しなかった。Cisatracurium besylate は、乳児に対して、安全で効果的な筋弛緩薬である。

- 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 $3.1 \mu\text{g/kg/min}$ 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 $3.9 \pm 1.3 \mu\text{g/kg/min}$ 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) Imbeault K, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a 0.1mg/kg Dose of Cisatracurium Besylate in Children During N2O/O2/Peopofol Anesthesia.

Anesth Analg 2006; 102:738-43 (文献 3)

1~6 歳 (平均 3.75 歳、平均体重 17.1kg) の 9 名の小児がプロポール+笑気麻酔中に cisatracurium を投与したときの、薬物動態と薬力学を研究した論文である。筋弛緩のモニタを行い、0.1mg/kg の cisatracurium を投与する直前、投与後 2、5、10、30、60、90、120 分後の静脈血を採取し、cisatracurium の血漿濃度を測定した。作用開始時間は、 2.5 ± 0.8 分、筋収縮が 25%回復するまでの時間は、 37.6 ± 10.2 分、25%-75%回復指数は、 10.9 ± 3.7 分であった。分布半減期、排泄半減期は、それぞれ、 3.5 ± 0.9 分、 22.9 ± 4.5 分であった。定常状態分布容量は、 $0.207 \pm 0.031\text{L/kg}$ で総体クリアランスは $6.8 \pm 0.7\text{ml/min/kg}$ であった。報告されている成人のデータより、有意に大きい値であった。薬物動態の結果は、ハロセン+麻薬を用いた麻酔をした小児に cisatracurium を投与したときの結果とほぼ同様であった。成人のデータと比較すると、血漿—効果コンパートメント平衡速度定数は 2 倍 ($0.115 \pm 0.025/\text{分}$) であったが、50%を阻害する効果コンパートメント濃度は同程度 ($129 \pm 27\text{ng/mL}$) であった。

4) Meakin H G, et al. Tracheal intubating conditions and pharmacodynamics following cisatracurium in infants and children undergoing halothane thiopental-fentanyl anesthesia. Pediatric Anesthesia 2007; 17:113-120 (文献 4)

乳児と小児に cisatracurium 0.15mg/kg を投与した時の、気管挿管時の状態、作用開始時間、作用持続時間、血行動態の反応を検討した論文である。1ヶ月から12歳の乳児、小児 181 人を笑気、酸素、ハロセンで麻酔をした群 (グループ H)、笑気、酸素、チオペンタール、フェンタニルで麻酔をした群 (グループ TF) に分け、cisatracurium を投与し、120 秒後に気管挿管した時の状態を評価した。結果として、筋弛緩の状態は、母子内転筋を筋電図でモニタした。気管挿管時の状態がすばらしい、もしくは良かった患者の割合は、両群とも同程度であった (グループ H : 98%、グループ TF : 94%)。しかし、気管挿管時の状態がすばらしかった割合は、グループ H (88%) がグループ HF (72%) より有意に高く ($P=0.01$)、筋弛緩が回復するまでの時間はグループ TF よりグループ H が有意に長かった ($P<0.001$)。また、小児より乳児の方が気管挿管時の状態が良く ($P=0.02$)、作用開始時間は早く ($P<0.001$)、筋弛緩が回復するまでの時間は長かった ($P<0.001$)。cisatracurium 投与後 1 分間の心拍数や血圧の変動は問題なかった。結論として、cisatracurium 0.15mg/kg を投与すると、120 秒後にほとんどの乳児と小児で気管挿管が十分可能であった。麻酔方法や患者の年齢は、cisatracurium の効果や作用時間に影響する。

<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

該当なし

(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) Odetola O F, et al. Cisatracurium infusion for neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: A dose-finding study. *Pediatric Crit Care Med* 2002; 3:250-254
- 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) Imbeault K, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a 0.1mg/kg

Dose of Cisatracurium Besylate in Children During N₂O/O₂/Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102:738-43

- 4) Meakin H G, et al. Tracheal intubating conditions and pharmacodynamics following cisatracurium in infants and children undergoing halothane thiopental-fentanyl anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17:113-120
- 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.