

(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>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>Ketorolac tromethamine (注射液)</p>
	<p>販売名</p>	<p>Toradol Injection, Ketorolac tromethamine (ジェネリック)</p>
	<p>会社名</p>	<p>Roche (英国)、米国ではジェネリック商品として販売 (Baxter Healthcare Corp、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)</p>	<p>中等症から強い急性疼痛 (FDA: moderately severe</p>

	能・効果について記載する。）	acute pain) に対して
	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・筋注 初回投与量： 0.5 mg/kg (最大量 30 mg) 追加投与量： 0.25 – 0.5 mg/kg、6 時間間隔で。 成人での一日の最大量 120 mg 5 日間を超えない
	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 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)  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) 欧米などでは、Ketorolac は、静脈内投与できる非ステロイド系消炎鎮痛薬として、特に手術後の疼痛管理など、中等症から強い急性疼痛の管理にお	

	いて使用されている。我が国でもこれが使用可能になると、質の高い疼痛管理が行える。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 개국 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 type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 개국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）	Ketorolac tromethamine Injection (Baxter Healthcare Corp など)
		効能・効果	中等症から強い急性疼痛
		用法・用量	成人量で 30 mg を静脈内投与、小児量は上記を参照
		備考	5 日を超えない
	英国	販売名（企業名）	Toradol Injection (Roche Products Limited)
		効能・効果	中等症から強い急性疼痛
		用法・用量	成人量で 30 mg を静脈内投与
		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）	Toradol Injection (Roche)
効能・効果		中等症から強い急性疼痛	
用法・用量		成人量で 30 mg を静脈内投与	
備考			
豪州	販売名（企業名）	Toradol Injection (Roche)	
	効能・効果	中等症から強い急性疼痛	
	用法・用量	成人量で 30 mg を静脈内投与	
	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) Pubmed による文献検索、ならびに、小児医療における一般的な教科書やハンドブック

<海外における臨床試験等>

1) Watcha MF, et al. Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992; 76:368-372. (下記文献 4)

小児患者で、術後の疼痛における Ketorolac 0.9 mg/kg と morphine 0.1 mg/kg を比較した研究。有効性に関しては同等であったが、術後の悪心嘔吐に関しては、Ketorolac 群のほうが少なかった。

2) Lieh-Lai MW, et al. A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for post-operative analgesia in critically ill children. *Crit Care Med* 1999; 12:2786-91. (下記文献 5)

小児患者で、Ketorolac 0.6 mg/kg と morphine 0.1 mg/kg を投与して効果を比較した研究。有効性に関しては同等であった。嘔吐は、Ketorolac 群で多かった。

3) Cohen MN, et al. Pharmacokinetics of single-dose intravenous ketorolac in infants aged 2-11 months. *Anesth Analg* 2011;112:655-60. (下記文献 6)

Ketorolac 0.5 mg/kg を投与して、pharmacokinetics を調べた。結果は、2 コンパートメントモデルに合致した。半減期は、236±169 分、クリアランスは 1.52 ml/min/kg、Volume of distribution (at steady state)は 0.29 L/kg だった。

<日本における臨床試験等※>

1) 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)

#### (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) Lexicomp (UpToDate)  
[http://www.uptodate.com/contents/ketorolac-systemic-pediatric-drug-information?source=search\\_result&search=ketorolac&selectedTitle=2%7E64](http://www.uptodate.com/contents/ketorolac-systemic-pediatric-drug-information?source=search_result&search=ketorolac&selectedTitle=2%7E64)  
 小児用量の記載あり（上記の用量・用法に示した）。
- 2) Monitto CL, et al. Chapter 15, Pain Management. *In* Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK Eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children, Eighth ed.* Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 418-451.（小児麻酔の代表的教科書）  
 非ステロイド系消炎鎮痛薬としての Ketorolac の要領の記載あり。  
 0.5 mg/kg IV or IM Load, Maint 0.2-0.5 mg/kg q 6 h  
 Maximum Adult Daily Dose 120 mg  
 Maximum dose 30 mg  
 Causes gastrointestinal upset and ulcer  
 Discontinue after 5 days
- 3) Lee C, et al. Drug Doses. *In* Custer JW, Rau RE Eds. *The Harriet Lane Handbook. Eighteenth Ed.* Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2009, pp. 698-1030.（小児医療の一般的はハンドブック）  
 IM/IV Child: 0.5 mg/kg/dose IM/IV Q6 hr Max. dose 30 mg Q6 hr or 120 mg/24 hr

<日本における教科書等>

- 1) 記載なし

(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)

<日本におけるガイドライン等>

- 1)

(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) 中等症から強い急性疼痛に対して（非ステロイド系消炎鎮痛薬）

<要望用法・用量について>

1) 静脈内投与・筋注

初回投与量： 0.5 mg/kg (最大量 30 mg)

追加投与量： 0.25 – 0.5 mg/kg、6 時間間隔で。

成人での一日の最大量 120 mg

5 日間の使用に限定

< 臨床的位置づけについて >

1) 現行の急性期の疼痛管理において管理が困難な強い疼痛に対する選択肢となりうる。麻薬であるモルヒネと効果を比較した 2 つの研究からは、モルヒネと同等の効果を示しうる。麻薬とは作用機序が異なる (非ステロイド系消炎鎮痛薬) ため、強い急性疼痛で麻薬で管理困難な症例で、適応となりうる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

< その他 >

1)

6. 参考文献一覧

1) Lexicomp

[http://www.uptodate.com/contents/ketorolac-systemic-pediatric-drug-information?source=search\\_result&search=ketorolac&selectedTitle=2%7E64](http://www.uptodate.com/contents/ketorolac-systemic-pediatric-drug-information?source=search_result&search=ketorolac&selectedTitle=2%7E64)

2) Monitto CL, et al. Chapter 15, Pain Management. *In* Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK Eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, Eighth ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 418-451.

3) Lee C, et al. Drug Doses. *In* Custer JW, Rau RE Eds. *The Harriet Lane Handbook*. Eighteenth Ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2009, pp. 698-1030.

4) Watcha MF, et al. Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiol* 1992; 76:368-372.

5) Lieh-Lai MW, et al. A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for post-operative analgesia in critically ill children. *Crit Care Med* 1999; 12:2786-91.

6) Cohen MN, et al. Pharmacokinetics of single-dose intravenous ketorolac in infants aged 2-11 months. *Anesth Analg* 2011;112:655-60.

7)