

(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	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-6
	成分名 (一般名)	Ketorolac tromethamine (注射液)
	販売名	Toradol Injection Ketorolac tromethamine (ジェネリック)
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	中等症から強い急性疼痛 (FDA:moderately severe acute pain) に対して
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	静脈内投与・筋注 初回投与量：0.5mg/kg (最大量 30mg) 追加投与量：0.25-0.5mg/kg, 6時間間隔で。 成人での一日の最大量 120mg 5日間を超えない
	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>
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 checked="" type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>) 本邦では、本剤の代替となりうる、経口投与が困難な患者に対する急性疼痛治療を目的とした非オピオイド性消炎鎮痛薬の注射剤が複数販売されている。また、本剤は致死的な副作用（消化管出血など）の報告を受け、数カ国で販売中止、又は使用制限が設けられている。次項の基準も踏まえ、本剤の医療上の必要性は必ずしも高くないと考えられる。さらに、本剤の開発上の問題を考慮すると、国内での開発は困難である。
「医療上の必要性に係る基準」へ	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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 要望されている効能・効果である急性疼痛は、痛みの原因となっている原疾患や傷害ではなく痛み自体である点に加え、痛みの持続期間も限られることを考慮すると最も適当と考えられる項目は、生命への重大な影響や不可逆的な病気の進行がある疾患ではなく、「その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」であると考ええる。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない

<p>の 該 当 性 （該 当 す る も の チ ェ ッ ク し 、 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。）</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 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え</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 非オピオイド性消炎鎮痛薬の注射剤として、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、アセトアミノフェンが国内で販売されている。TORADOL (ketorolac tromethamine) は 1989 年に Syntex 社（現 Roche 社）が FDA に承認を受けた比較的鎮痛効果の強い NSAID であるが、1990～1993 年に 97 件の致死的な副作用（消化管出血など）が全世界で報告¹⁾され、数カ国で販売中止になっており、継続販売している国でも使用制限が設けられている^{2),3)}。これらの状況を踏まえると、欧米の臨床試験や市販後の報告から、TORADOL による治療は安全性の観点で懸念があり、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と結論付けることはできない。また、TORADOL は一部の国・地域において治療の選択肢のひとつではあるが、欧米において標準的療法と位置付けられると結論付けることはできない。</p>
<p>備 考</p>	

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

<p>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。）</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="4">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td colspan="2">Ketorolac tromethamine Injection (Baxter Healthcare Corp など)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td colspan="2">術後短期間（5 日以内）の中等度から重度のオピオイドによる鎮痛を必要とする術後急性疼痛の管理。通常、注射剤の投与から始め、必要に応じてタブレットを使用する。合わせて 5 日を超えないこと（推奨用量の使用で発生する有害事象の重症度と頻度が高くなる可能性があるため）。なるべく早く他の鎮痛剤へ移行することが望ましい。</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td colspan="2"> <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>筋肉注射</td> <td>静脈注射</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">65 歳未 満の患者</td> <td>単回 投与</td> <td>60mg</td> <td>30mg</td> </tr> <tr> <td>反復 投与</td> <td colspan="2">6 時間ごとに ketorolac tromethamine を 30mg ずつ投与。一日の最大</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	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	術後短期間（5 日以内）の中等度から重度のオピオイドによる鎮痛を必要とする術後急性疼痛の管理。通常、注射剤の投与から始め、必要に応じてタブレットを使用する。合わせて 5 日を超えないこと（推奨用量の使用で発生する有害事象の重症度と頻度が高くなる可能性があるため）。なるべく早く他の鎮痛剤へ移行することが望ましい。		用法・用量	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>筋肉注射</td> <td>静脈注射</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">65 歳未 満の患者</td> <td>単回 投与</td> <td>60mg</td> <td>30mg</td> </tr> <tr> <td>反復 投与</td> <td colspan="2">6 時間ごとに ketorolac tromethamine を 30mg ずつ投与。一日の最大</td> </tr> </table>				筋肉注射	静脈注射	65 歳未 満の患者	単回 投与	60mg	30mg	反復 投与	6 時間ごとに ketorolac tromethamine を 30mg ずつ投与。一日の最大	
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	術後短期間（5 日以内）の中等度から重度のオピオイドによる鎮痛を必要とする術後急性疼痛の管理。通常、注射剤の投与から始め、必要に応じてタブレットを使用する。合わせて 5 日を超えないこと（推奨用量の使用で発生する有害事象の重症度と頻度が高くなる可能性があるため）。なるべく早く他の鎮痛剤へ移行することが望ましい。																								
	用法・用量	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>筋肉注射</td> <td>静脈注射</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">65 歳未 満の患者</td> <td>単回 投与</td> <td>60mg</td> <td>30mg</td> </tr> <tr> <td>反復 投与</td> <td colspan="2">6 時間ごとに ketorolac tromethamine を 30mg ずつ投与。一日の最大</td> </tr> </table>				筋肉注射	静脈注射	65 歳未 満の患者	単回 投与	60mg	30mg	反復 投与	6 時間ごとに ketorolac tromethamine を 30mg ずつ投与。一日の最大													
		筋肉注射	静脈注射																							
65 歳未 満の患者	単回 投与	60mg	30mg																							
	反復 投与	6 時間ごとに ketorolac tromethamine を 30mg ずつ投与。一日の最大																								

					投与量は <u>120mg を超えないこととする。</u>
		65 歳以上の患者・腎障害があるかつ／もしくは体重 50kg 以下の患者	単回投与	30mg	15mg
			反復投与	6 時間ごとに ketorolac toromethamine を 15mg ずつ投与。一日の最大投与量は 60mg を超えないこととする。	
	備考	Roche 社は既に販売を中止しているため、学会の要望書に記載されているジェネリック医薬品の承認内容を記載した。			
英国	販売名（企業名）	Toradol Injection (Roche Products Limited)			
	効能・効果	短期間の急性術後疼痛（中等度～重度）管理。本剤による治療は医療機関において開始すること。治療期間は最大で 2 日間とすること。			
	用法・用量	推奨初回投与量は 10mg，その後必要に応じて <u>10-30mg を 4-6 時間ごとに投与する</u> 。術後すぐの段階では必要に応じて 2 時間ごとの投与も可能。高齢者以外の一日投与量は <u>90mg</u> ，高齢者・腎障害のある患者・50kg 以下の患者については，一日投与量は 60mg とし，これを超えないようにすること。最大投与期間は 2 日を超えないこと。			
	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）	<u>Toradol Injection (Roche)</u>			
	効能・効果	一般的な開腹手術，整形外科系の手術，婦人科系の手術後短期間（2 日を超えない）の急性疼痛（中等度～重度）管理。経口投与と筋注による投与期間は合わせて <u>5 日を超えない</u> ようにすること。			
	用法・用量	筋注：通常，成人には，10mg～30mg で投与			

			を開始し、痛みの強さに応じて、 <u>4-6 時間の間隔をあけて、10mg～30mg を投与し、痛みをコントロールする効果を発揮する最少用量の投与にとどめること。筋注による投与は短期間にとどめ（2 日を超えない）、一日の最大投与量は 120mg である。</u>
	備考		加国では、筋肉注射と経口での投与が承認されており、静脈注射の承認はない。
	豪国	販売名（企業名）	<u>Toradol Injection (Roche)</u>
		効能・効果	術後短期間（ketorolac の使用は 5 日以内）の急性疼痛（中等度～重度）管理。 非経口の ketorolac は手術直後の使用が推奨される。その後は経口剤を服用すること。 産科の手術については推奨されない。
		用法・用量	筋注：通常、成人には、 <u>10mg～30mg で投与を開始し、4-6 時間の間隔をあけて、10mg～30mg の投与を続ける。</u> 一日の最大投与量は 90mg である。
		備考	豪国では、筋肉注射と経口での投与が承認されており、静脈注射の承認はない。

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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 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

Ketorolac tromethamine の注射剤とモルヒネを比較する無作為化比較試験を、検索エンジンとして PubMed を使用し、検索式及び制限条件 (Limits) は以下として検索した (検索実施日: 2014 年 12 月 9 日)。

検索式: (ketorolac[Title]) AND (injection or intravenous or intramuscular) AND (morphine[Title])

検索結果: 63 件

制限条件 Randomized Controlled Trial: 50 件

その結果、無作為化比較試験に関する 50 報が捕捉された。この内、150 例以上の患者を対象とした試験は以下の 3 試験⁴⁾⁻⁶⁾であり、それらを重要な文献と考え、その要約を以下に示す。

1. Intramuscular ketorolac and morphine in the treatment of moderate to severe pain after major surgery⁴⁾

報告年: 1990

多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験により，中等度または重度の術後疼痛を有する 227 名の患者を対象に ketorolac 30 mg (184 名) とモルヒネ 10 mg (43 名) を痛みに応じて 2 時間ごとに，最高 40 回または 10 日間筋肉内反復投与した時の鎮痛効果と安全性を比較した。追加的な鎮痛薬が必要な場合は，補足的な標準的鎮痛薬（通常オピエート）の使用を許容した。補足的な鎮痛薬を使用し，その使用頻度が 1 日平均 1 回未満の患者では，ketorolac はモルヒネと同等以上の効果を示した。補足的な鎮痛薬の未使用例または使用例では，ketorolac はモルヒネより忍容性が良好であり，有害事象による治療の中止割合及び一般的な愁訴の頻度に反映された。したがって，ketorolac の筋肉内投与は疼痛管理の重要な追加的なアプローチであると考えられる。

A multicenter, randomized, open, parallel study in 227 patients with moderate or severe postoperative pain compared the analgesic efficacy and safety of multiple intramuscular injections of ketorolac 30 mg (184 patients) and morphine 10 mg (43 patients) administered as needed as often as every 2 hours for a maximum of 40 doses or 10 days. Supplemental standard analgesics, usually opiates, were permitted if additional pain medication was required. When used with supplemental analgesics (averaging less than 1 dose/day), ketorolac afforded equal or superior efficacy to morphine used with other supplemental analgesics. Given alone or with supplemental analgesics, ketorolac was better tolerated than morphine, as reflected by rate of terminations due to adverse events and frequency of common complaints. Intramuscular ketorolac thus provides an important additional approach to management of pain.

2. Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery⁵⁾

報告年：1990

多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により，中等度または重度の術後疼痛を有する 542 名の患者を対象に ketorolac 30 mg (324 名)，モルヒネ 6 mg (110 名)，モルヒネ 12 mg (108 名) を痛みに応じて 2 時間ごとに最高 20 回または 5 日間筋肉内反復投与した時の鎮痛効果と安全性を比較した。Ketorolac 30 mg の効果はモルヒネ 12 mg と比べ，すべての指標（平均疼痛強度，平均疼痛軽減度，平均全般的治療評価，不十分な疼痛軽減により治療を中止した患者の割合）で同程度であった。Ketorolac 30 mg は平均疼痛強度及び平均全般的治療評価においてモルヒネ 6 mg より統計的に優れていた。Ketorolac で治療された患者で認められた有害事象は，モルヒネの両用量群より少なかった。

A multicenter, randomized, double-blind, parallel study in 542 patients with moderate or severe postoperative pain compared the analgesic efficacy and safety of intramuscular ketorolac 30 mg (324 patients), morphine 6 mg (110 patients), and morphine 12 mg (108

patients) administered as needed as often as every 2 hours for a maximum of 20 doses or 5 days. The efficacy of ketorolac 30 mg was comparable to that of morphine 12 mg on every efficacy measure (average pain intensity, average pain relief, mean overall medication rating, and percentage of patients withdrawing because of inadequate relief). Ketorolac was statistically superior to morphine 6 mg for average pain intensity and mean overall rating. Ketorolac-treated patients had fewer adverse events than those who received either morphine dose.

3. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain⁶⁾

報告年：1987

中等度から重度の術後疼痛を有する患者を対象に ketorolac とモルヒネを比較した。二重盲検無作為比較により，ketorolac の 10, 30, 90 mg, モルヒネの 6, 12 mg のいずれかの用量を 155 名に単回で筋肉内投与した。痛みのスコア（口頭及びビジュアルアナログ）をベースライン，投与 30 分，1, 2, 3, 4, 5, 6 時間後に評価した。疼痛軽減についても同じ時間に評価した。Ketorolac の 90, 30 mg はモルヒネ 6 mg より 1 時間後以降の各評価時点で有意に優っていた。Ketorolac の 90, 30 mg はモルヒネ 12 mg と比較し，最初の 3 時間では同程度であり，投与 4 時間後では優っていた。重篤な副作用は報告されなかった。3%を超える患者に認められた副作用はモルヒネによる傾眠（8%）のみであった。本試験により，術後疼痛の軽減に対する ketorolac 投与の安全性と鎮痛効果が示された。

Ketorolac tromethamine, a nonnarcotic, prostaglandin synthesis-inhibiting analgesic, was compared with morphine sulfate for relief of moderate to severe postoperative pain. The 155 patient participants received single intramuscular doses of either ketorolac, 10, 30, or 90 mg, or morphine, 6 or 12 mg, administered in a double-blind, randomized fashion. Pain scores (verbal and visual analog) were recorded at baseline and assessed at 30 minutes and then hourly to 6 hours. Pain relief was rated at the same times. Ketorolac, 90 and 30 mg, was rated significantly better than morphine, 6 mg, at each assessment interval after 1 hour. Ketorolac, 90 and 30 mg, was rated similarly to morphine, 12 mg, for the first 3 hours and better than morphine, 12 mg, 4 hours after injection. There were no serious side effects reported. The only side effect reported in more than 3% of patients was 8% somnolence with morphine. This study shows ketorolac to be a safe and effective analgesic for relief of postoperative pain.

静脈内，筋肉内，経口投与時の ketorolac tromethamine の薬物動態を検討した下記の1試験⁷⁾の要約を示す。

4. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration⁷⁾

報告年：1988

Ketorolac tromethamine の単回時の薬物動態を評価するため、15名の健康志願者に3期のクロスオーバーデザインにより10mgの用量を静脈内投与、筋肉内投与及び経口投与した。静脈内投与時の動態は終末相の半減期は5.09時間で、血漿クリアランスは小さく($CL=0.35\text{ mL/min/kg}$), 組織への分布は小さかった($V_{ss}=0.11\text{ kg}^{-1}$, $V_{\beta}=0.17\text{ kg}^{-1}$)。筋肉内投与及び経口投与後、急速に最高血漿中濃度(約 $0.8\text{ }\mu\text{g/mL}$)に至り(各々 $t_{max}=0.8, 0.9$ 時間), 全身の生物学的利用率(BA)は実質的には静脈内投与と変わらなかった。

The pharmacokinetics of ketorolac tromethamine, a potent non-narcotic analgesic agent used for relief of moderate to severe pain, has been studied in 15 healthy volunteers who received single 10 mg doses intravenously (i.v.), intramuscularly (i.m.) and orally (p.o.) in a three-way cross-over design. The kinetics of i.v. ketorolac were characterized by a terminal half-life of 5.09 h, a small plasma clearance ($CL = 0.35\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) and a small tissue distribution ($V_{ss} = 0.11\text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$, $V_{\beta} = 0.17\text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$; mean (SD)). Following i.m. and p.o. administration, peak levels of approximately 0.8 microgram/ml were rapidly attained ($t_{max} = 0.8$ and 0.9 h, respectively) and the systemic bioavailability was essentially complete.

<海外における臨床試験等>

上記試験はすべて海外試験であった。

<日本における臨床試験等^{*}>

国内で実施した試験についての公表論文はない。

※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

本項では ketorolac の胃腸へのリスクに着目し、英国 MHRA (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) が報告した ketorolac の胃腸へのリスクに関する疫学情報²⁾を以下に示す。同内容は医薬品安全性情報 (2007, Volume 5, Number 24)³⁾においても報告されている。なお、これらは注射剤に特化した情報ではない。

Ketorolac と ketoprofen は、他の大半の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) と比較して、胃腸への副作用のリスクが高いことが示唆されている。処方勧告に注意深く従い、特に最大推奨用量に注意すること。

NSAID に関する疫学研究では、piroxicam の胃腸への副作用のリスクが他の NSAID と比較して高いことが示唆されているが、ketorolac⁸⁾⁻¹⁵⁾および ketoprofen^{12),16),17)}について

も胃腸への副作用のリスクが高い可能性が示唆されている。

本報告では処方者が留意する制限事項が述べられており、ketorolac では「投薬開始は入院での治療に限ること」、「静脈内投与または筋肉内投与では2日を超えないこと」等の制限が記載されている。

(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>

追加すべきものはなし。

<日本における教科書等>

追加すべきものはなし。

(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>

なし。

<日本におけるガイドライン等>

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

Ketorolac tromethamine は国内では剤型を問わず未承認の薬剤であり、90年代に実施された点眼剤の試験結果を除き、公表文献からは国内での臨床試験の報告や使用実態は確認できなかった。

(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>

要望された効能・効果である「中等度から重度の急性疼痛」は海外で承認された適応症ではあるが、使用環境等の違いから効能・効果の使用制限等に関する記載は承認国間で異なっている。また、国内患者に対するデータもないことから、要望効能・効果が本邦において適切かどうかは判断できない。

<要望用法・用量について>

用法・用量についても、承認各国で、投与方法（静注の承認があるのは英国のみ）、投与量の設定（体重あたりの設定の有無）、制限日数等に違いが認められる。要望用法・用量は、それらと大きく異なる範囲ではあるが、国内患者に対するデータもないことから、要望用法・用量が本邦において適切かどうかは判断できない。

<臨床的位置づけについて>

Ketorolac tromethamine は、比較的鎮痛効果の強い NSAID であり、胃腸へのリスク等の海外の安全性情報が報告された 90 年代以降も、一部の国では、急性期の管理が困難な強い疼痛に対する短期治療薬の選択肢となっている。また、その注射剤は経口投与が困難な患者に対する治療の選択肢となっている。なお、米国では成人の中等度疼痛に対する短期治療薬として NSAID の鼻腔内投与製剤が 2008 年に承認されている。

本邦では、非オピオイド性消炎鎮痛薬の注射剤として、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、アセトアミノフェンが国内で販売されている。本邦での臨床的位置づけを検討するには、これらの代替薬、麻薬の副作用、ketorolac の胃腸へのリスク等の海外安全性情報と各国の対応、海外での NSAID の鼻腔内投与製剤承認等を総合的に考える必要があるが、次項に示すとおり新たな臨床試験の実施は困難である。

以上を総合的に判断すると、本剤の医療上の必要性は必ずしも高いとは言えないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

Ketorolac tromethamine は、1990～1993 年に 97 件の致死的な副作用（消化管出血など）が全世界で報告¹⁾され、数カ国で販売中止になっており、継続販売している国でも使用制限が設けられている^{2),3)}。国内では剤型を問わず未承認の薬剤であり、国内データはない。日本人で至適用量、有効性、安全性を検討するための臨床試験は必要と考えるがこのような状況下で、日本人を対象として適切な対象、用法・用量を選択し、その鎮痛効果に加えて十分な安全性を評価する試験を実施するのは困難であると考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Ketorolac: new restrictions on dose and duration of treatment. Current problems in pharmacovigilance, Vol.19 Jun 1993.
- 2) Drug safety advice, Ketoprofen and ketorolac: gastrointestinal risk. Drug Safety Update. Vol.1, Issue 3. Oct 2007 from MHRA and CHM.
- 3) 各国規制機関情報, Drug Safety Update, Ketoprofen および ketorolac : 胃腸への副作用.医薬品安全性情報. Vol.5 No.24 (2007/11/29) .
- 4) Spindler JS, Mehlisch D, Brown CR. Intramuscular ketorolac and morphine in the treatment of moderate to severe pain after major surgery. Pharmacotherapy. 1990;10(6 (Pt 2)):51S-58S.
- 5) Brown CR, Mazzulla JP, Mok MS, Nussdorf RT, Rubin PD, Schwesinger WH.

- Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy*. 1990;10(6 (Pt 2)):45S-50S.
- 6) O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1987 May;41(5):556-61.
 - 7) Jung D, Mroszczak E, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35(4):423-5.
 - 8) Traversa G, Walker AM, Ippolito FM, Caffari B, Capurso L, Dezi A, et al. Gastroduodenal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology*. 1995 Jan;6(1):49-54.
 - 9) Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):376-82.
 - 10) García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 1998 Jan 12;158(1):33-9.
 - 11) Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, Da Cas R, Traversa G, Walker AM. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Jul;54(5):393-7.
 - 12) Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.
 - 13) Lanás A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sáinz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Feb;15(2):173-8.
 - 14) Gallerani M, Simonato M, Manfredini R, Volpato S, Vigna GB, Fellin R; Investigators of the GIFA Study (Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano). Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *J Clin Epidemiol*. 2004 Jan;57(1):103-10.
 - 15) Llorente Melero MJ, Tenías Burillo JM, Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002 Jan;94(1):13-18.
 - 16) Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003 Apr;(135):43-9.
 - 17) Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2

inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut. 2006 Dec;55(12):1731-8.