

(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-①-7
	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 (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本邦では、アセトアミノフェンの注射剤が国内未承認薬・適応外薬の開発要請を受けすでに承認となっており、本剤の代替薬となる可能性がある。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た経緯があり、海外でも小児の使用については禁忌又は推奨せずとなっている状況である。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 checked="" 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切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、 分 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。この内、小児への適応が認められているのはアセトアミノフェンのみである。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件の致命的な副作用(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)}。また、TORADOL が継続販売されている国の添付文書での小児への使用については、剤型を問わず「小児への使用は禁忌」または「16歳以下への投与は推奨しない」となっている。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は結論付けることはできない。米国のように後発品の添付文書に小児への投与が記載されている国では、ketorolac tromethamine は治療の選択肢のひとつではあるが、欧米において小児に対する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>	<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>[欧米等6か国での承認内容]</p>										
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></p>										
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Ketorolac tromethamine Injection (Baxter Healthcare Corp など)</p>								
	<p>効能・効果</p>	<p>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。</p>									
	<p>用法・用量</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>筋肉注射</td> <td>静脈注射</td> </tr> <tr> <td>65歳未満</td> <td>単回</td> <td>60mg</td> <td>30mg</td> </tr> </table>				筋肉注射	静脈注射	65歳未満	単回	60mg	30mg
		筋肉注射	静脈注射								
65歳未満	単回	60mg	30mg								

			満の患者	投与		
				反復投与	6時間ごとに <u>ketorolac toromethamine</u> を 30mg ずつ投与。一日の最大投与量は 120mg を超えないこととする。	
			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 <u>ketorolac toromethamine</u> 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 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。 なお、本医薬品は、16歳未満の小児の使用については推奨せずとなっている。			
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</u> を 4-6 時間ごとに投与する。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。高年齢者以外の一日投与量は <u>90mg</u> ，高年齢者・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	16歳未満の小児の使用については <u>contraindication</u> （禁忌）となっている。				
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5日を超えないようにすること。
	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，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。
	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。 なお，16歳未満の小児の使用については推奨せずとなっている。
	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，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。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。 なお，16歳未満の小児の使用については contraindication（禁忌）となっている。

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

追加すべきものはなし。

※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

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、これらは注射剤や小児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、ketorolac^{4),11)}およびketoprofen^{8),12),13)}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、公表文献からは国内での小児に対する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>

TORADOLが継続販売されている国の添付文書において、小児への使用については、剤型を問わず「小児への使用は禁忌」または「16歳以下への投与は推奨しない」となっている。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>

TORADOLが継続販売されている国の添付文書において、小児への使用については、剤型を問わず「小児への使用は禁忌」または「16歳以下への投与は推奨しない」となっている。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。ただし、TORADOL が継続販売されている国の添付文書での小児への使用については、剤型を問わず「小児への使用は禁忌」または「16 歳以下への投与は推奨しない」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が、小児に対する適応はない。

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が、小児への適応が認められているのはアセトアミノフェンのみである。本邦での ketorolac tromethamine 使用の小児に対する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 件の致命的な副作用（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)}。また、TORADOL が継続販売されている国の添付文書での小児への使用については、「小児への使用は禁忌」または「16 歳以下への投与は推奨しない」となっている。国内では剤型を問わず未承認の薬剤であり、成人、小児ともに国内での臨床試験の報告や使用実態はない。国内で開発を進めるにあたっては日本人小児で至適用量、有効性、安全性を検討するための臨床試験が必要と考えるが、このような状況下で、日本人小児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) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003 Apr;(135):43-9.
- 13) 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.