

(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	田辺三菱製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-128
	成分名 (一般名)	チオペンタールナトリウム
	販売名	ラボナール注射用 0.3 g, 0.5 g
	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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	痙攣重積症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	5～7mg/kg を 20 秒程度で静注し、脳波上“burst suppression” が得られるまで 50mg ずつボース投与を 2～3 分間隔で繰り返す。さらに 3～5mg/kg/hr の持続静注を 12～48 時間継続する。
	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)
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 type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) チオペンタールの本邦における発売は 1951 年と古く、海外では痙攣重積症の適応として 1960 年代 <sup>企業-1)</sup> から成人および小児に対して使用されており、以前から国内外の多くの患者に使用されている治療薬である。痙攣重積症は緊急性を要し、生命に関わる重度の疾患であり、チオペンタールは高い有効性を有するが、呼吸抑制、血圧低下や免疫能力の低下を起こす	

	<p>可能性があるため、ガイドラインや教科書では第三選択薬として推奨されており、ICUにて呼吸、血圧、脳波の管理下で投与する必要があると記されている<sup>企業-2, 3, 4</sup>。</p> <p>チオペンタールは海外において痙攣重積症への適応があり、国内外のガイドラインでもチオペンタールを第三選択薬として使用することが推奨されており、公知性が高いと考えている。</p> <p>以上、新たな臨床試験を行うことなく、公知申請が妥当であると考えており、開発の意思については保留したい。</p>
<p>「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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>痙攣重積症の診断基準は、日本神経学会のてんかん治療ガイドライン<sup>企業-5</sup>において、てんかん重積状態の定義として以下のように記載されている。</p> <p>国際抗てんかん連盟（ILAE、1981）によれば、てんかん重積状態とは、「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は、短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないもの」と定義されている<sup>企業-6</sup>。これまで持続時間については、30分とすることが多かった<sup>企業-7</sup>。しかし、持続時間を、治療を開始すべき時間とし、短い持続時間を設定している報告も多く、一定の見解はない（グレードB）。</p> <p>これまで持続時間については、動物実験の結果、てんかん放電が30～45分以上続くと脳に損傷が起きることから、30分とするのが一般的であるが<sup>企業-7</sup>、世界的に受け入れられる定義ではない。近年は発作が10分<sup>企業-8</sup>、5分<sup>企業-9</sup>以上続けばてんかん重積状態と診断し、治療を始めるように推奨されている。</p> <p>痙攣重積症はそのままにしておくと生命の危険や不可逆性の脳障害の危険性も高くなる。一刻も早く痙攣をとめる救急処置が必要である。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</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>

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

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

(1) 国内での痙攣重積症の原因、患者数について

痙攣重積症の原因として、てんかん、熱性痙攣、脳炎・脳症、髄膜炎、代謝異常、電解質異常、抗痙攣薬の内服中断など多岐にわたる。これらの患者が全て痙攣重積症を発症するわけではないが、よく遭遇する病態である。

欧州では人口 10 万人あたり約 10 人とされるが、人種間や報告による違いが大きいとされている。

米国における 1965～1984 年の疫学調査によると痙攣重積症の年間発症率は 15 歳未満の小児が 10 万人あたり 24.1 人であり、15 歳以上の成人の 10 万人あたり 16.2 人に比べ高かった<sup>企業-10, 11)</sup>。

本邦では岡山市で 15 歳未満を対象とした疫学調査が行われており、2003 年 1 年間の痙攣重積症の患者数は 36 名、年間発症率は 10 万人当たり 37.6 人であり<sup>企業-12)</sup>、日本における 15 歳未満の小児の人口を 1800 万人とすると、年間に新たな痙攣重積症を発症する人数は 7000 人となる<sup>企業-11)</sup>。

痙攣重積症の発症年齢は 1 歳未満が極めて高率でこの年齢層での年間発症率は 10 万人あたり 140.7 人で、2 歳までに発症した症例が 41.7%を占めていた<sup>企業-12)</sup>。また、千葉県での痙攣重積児の調査では、平均年齢は 3.2 歳、2 歳未満が 42.4%を占めていた<sup>企業-13)</sup>。

(2) 国内で現在承認されている痙攣重積症治療薬について

当該疾患の治療薬として、ジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインが承認されている。日本神経学会てんかん治療ガイドライン<sup>企業-5)</sup>では第一選択薬はジアゼパム、第二選択薬はフェニトインであるが、最新の小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)<sup>企業-11)</sup>では、第一選択薬はジアゼパム、第二選択薬はミダゾラム(保険適応外)が推奨されている。それでも痙攣が持続する場合は、チオペンタール、ペントバルビタールの持続静注が推奨されている。

(3) 現在国内で承認されている痙攣重積症治療薬の問題点

現在国内で承認されているジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインでは抑制できない痙攣重積発作がある。痙攣が抑制できなければ、生命の危険性や不可逆的な脳障害の危険性が高くなること

	<p>から、このような痙攣重積発作に対しては、現在すでに集中治療室において脳波モニター下にチオペンタール、ペントバルビタールの持続静注が行われている。</p> <p>(4) 要望医薬品チオペンタールについて          要望医薬品チオペンタールは超短時間作用型バルビツール酸誘導体であり、作用機序は GABA 受容体サブタイプの一つである GABA<sub>A</sub> 受容体と結合し、GABA 作用の増強により、あるいは単独で Cl<sup>-</sup>チャンネルを開口する。Cl<sup>-</sup>チャンネル開口は細胞膜過分極によるシナプス後抑制を起し鎮静・催眠作用を惹起する。現在承認されているジアゼパムは GABA の存在下に GABA の作用を増強することで効果があり、チオペンタールとは GABA 受容体での結合部位が異なる。</p> <p>チオペンタールは欧州神経学会ガイドライン<sup>要望-1, 企業-14</sup>) に、初期治療に反応しない反復する痙攣重積発作の治療薬として記載されている。また、米国<sup>要望-2, 企業-15</sup>)、英国<sup>要望-3, 企業-16</sup>)、イタリア<sup>要望-4, 企業-17</sup>)、フィンランド<sup>企業-18</sup>) のてんかん治療ガイドラインにおいても痙攣重積発作の治療薬として記載されていることから、欧米において標準的治療に位置づけられているものと考ええる。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について          以上より、要望医薬品チオペンタールは、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的治療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る」に該当すると考える。</p>
備考	

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

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 type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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を下線)	
	米国	販売名 (企業名)   2009 年製造中止 効能・効果

		用法・用量	
		備考	Hospira 社が販売していたチオペンタール注射剤 (Pentothal®) は製造上の問題により 2009 年に製造を中止したと報告されている。 調査した限りにおいては、米国で現在承認されているチオペンタール製剤は確認できていない。
	英国	販売名 (企業名)	Thiopental injection <sup>企業-19)</sup> (Archimedes Pharma UK Ltd)
		効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>チオペンタールナトリウムは、全身麻酔の導入に使用するとともに、鎮痛薬や筋弛緩薬を含めた他の麻酔薬によるバランス麻酔中に睡眠状態をもたらす補助剤としても使用する。</li> <li><u>チオペンタールナトリウムは、局所麻酔薬に起因するものを含む種々の原因による痙攣性疾患を抑制するための補助剤としても使用する。</u></li> <li>チオペンタールナトリウムは、頭蓋内圧の亢進した患者で、呼吸管理下に、頭蓋内圧を下げるために現在使用されている。</li> </ol>
		用法・用量	<p>静脈内投与</p> <p>チオペンタールナトリウム 500 mg 注射用は、通常、2.5% w/v 水溶液 (20 mL 中に 500 mg) として静脈内投与する。場合によっては、5% w/v 水溶液 (10 mL 中に 500 mg) として投与されることもある。</p> <p>静脈内注射剤は、通常、2.5% w/v 水溶液を作成するために、滅菌粉末を注射用蒸留水で溶解後に使用する。この溶解液は 7 時間後には廃棄すること。</p> <p>麻酔での使用</p> <p>麻酔導入用の通常用量として、100 mg~150 mg を 10~15 秒かけて注入する。必要に応じて、100 mg~150 mg を 1 分後に追加投与することができる。患者の反応に応じて投与量を慎重に調節する必要があることから、静脈内投与の推奨用量は示していない。患者の年齢、性別および体重などの因子を考慮に入れる必要がある。チオペンタールナトリウムは、静脈内投与後 30 秒以内に脳内有効濃度に達し、通常、1 分以内に麻酔効果が発現する。</p>

		<p>成人</p> <p>100 mg～150 mg を、通常 2.5% w/v 水溶液で、10～15 秒以上かけて静脈内投与する。</p> <p>100 mg～150 mg の追加投与は 1 分後に実施できる。静脈内投与はゆっくりと実施し、患者の反応をみて、呼吸抑制のリスク又は過量投与の可能性を最小限にするように用量を決定すること。体重 70 kg の成人の平均用量は、おおよそ 200～300 mg (2.5% w/v 水溶液で 8～12 mL)、最大用量は 500 mg である。</p> <p>小児</p> <p>2～7 mg/kg を、通常 2.5% w/v 水溶液で 10～15 以上秒かけて静脈内投与する。2～7 mg/kg の追加投与は、1 分後に実施できる。用量は、2～7 mg/kg の範囲で、患者の反応に基づいて決定する。小児の用量は 7 mg/kg を超えてはならない。</p> <p>高齢者</p> <p>成人用量よりも少ない用量が適切である。</p> <p><u>痙攣状態における使用</u></p> <p><u>75～125 mg (2.5% w/v 水溶液で 3～5 mL) を痙攣開始後できる限り早く投与すること。局所麻酔薬の使用による痙攣を抑えるためには、より高用量を必要とする場合がある。痙攣状態を抑えるためには、ジアゼパムの静脈内又は直腸内投与など他の療法が使用されることがある。</u></p> <p>頭蓋内圧が亢進した神経疾患患者における使用 呼吸管理下で、亢進した頭蓋内圧を低下させるために 1.5～3 mg/kg の間歇的静脈内ボラス投与を行う。</p>
	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）	2009年製造中止	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	Hospira 社により販売されていたチオペンタール注射剤（Pentothal®）は製造上の問題により、2009年に製造を中止したと報告されている。 調査した限りにおいては、加国で現在承認されているチオペンタール製剤は確認できていない。	
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を</u>  <u>記載する。）</u></p>	<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			
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>			
		<p>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）</p>		
	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

<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) Pub Med において、“status epilepticus” and “thiopental”のキーワードで検索すると 92 文献が抽出された（2011 年 11 月に検索）。抽出された文献のうち、本文が英語、日本語以外の言語で書かれた論文（23 文献）を除く、69 文献の中から 11 報を主要な文献として参考にした。

2) 医中誌において、“けいれん重積 or てんかん重積” and “ラボナール or チオペンタール”のキーワードで検索すると 34 文献が抽出された（2011 年 11 月に検索）。抽出された文献のうち、7 報を主要な論文として参考にした。

3) 上記に加え、レビュー、ガイドライン、教科書等で引用されている文献を参考とした。

<海外における臨床試験等>

1) 難治性痙攣重積症の治療における ICU 内での高用量チオペンタール投与の前方視的研究<sup>企業-20)</sup>

ICU 内にて 10 名の難治性痙攣重積症の成人患者にチオペンタールを投与した。全ての患者は人工呼吸を行った。

チオペンタールは 5 mg/kg をボラス投与し、脳波上で burst suppression が得られるまで 1~2 mg/kg を 3~5 分毎に 5~10 秒で投与した。その後、30 分毎に脳波を記録しながら、5 mg/kg/hr でチオペンタールを持続投与した。脳波上で burst suppression が得られた場合は、1 mg/kg/hr に減量した。脳波上で burst suppression が得られない場合は、1 mg/kg をボラス投与し、その後 2 mg/kg/hr に増量して持続投与した。チオペンタールの持続投与は、脳波上で burst suppression が得られた 12 時間後で終了した。

ボラス投与の中央値は 19 (13~21) mg/kg、持続投与の中央値は 7 (5~8) mg/kg/hr であった。全ての患者で痙攣発作は終息し、脳波上で burst suppression が得られた。

平均動脈圧の低下がみられたので、3 名の患者はドブタミン、1 名の患者はノルエピネフリンの投与が必要であった。6 名の患者では気管支の吸入物からブドウ球菌が培養された。胸部 X 線で肺への浸潤はみられなかったが、8 名は無気肺に進展した。9 名の患者には感染症の徴候がみられたので、抗生物質を投与した。

2 名の患者は ICU から出た後、院内で死亡した。死亡の原因は吸引による肺炎と大きな脳梗塞であった。4 名の患者は痙攣重積の前のレベルまで回復したが、残り 4 名は退院後、認知障害又は中等度から重度の脳障害となった。

チオペンタールの高用量投与により、臨床的、電気生理学的痙攣発作を終息させることができた。

## 2) 難治性痙攣重積症の小児に対するプロポフォールとチオペンタールの後方視的比較試験<sup>企業-21)</sup>

1993 年から 2004 年にフェニトインとミダゾラムに反応しない 33 名 (34 機会) の小児患者に ICU 管理下でプロポフォールおよびチオペンタールが投与された。33 名中の 22 名にプロポフォールが投与され、14 名 (63%) の患者で痙攣発作が抑制又は減少された。14 名中 2 名 (14%) が死亡した。死亡の原因は細菌性髄膜炎による重度の神経障害であった。プロポフォール投与後も痙攣重積発作が続いた 8 名 (36%) の患者には、チオペンタールが投与された。チオペンタールのみを投与した 12 名の患者と合わせて 20 名にチオペンタールが投与された。その内 11 名 (55%) の患者では痙攣発作が抑制又は減少した。チオペンタール投与患者の内、8 名が死亡し、内 2 名はチオペンタールとの関連があった。2 名の死亡原因は、肝障害と進行性肺障害であった。

プロポフォールはチオペンタールよりも安全性に優れ、速やかに痙攣重積発作を抑制できると考えた。

### <日本における臨床試験等>

#### 1) 痙攣重積症の小児に対する薬剤選択性と有効性の検討<sup>企業-22)</sup>

小児期の痙攣重積状態における治療薬の投与順序、有効性および副作用について、177 機会（138 名の患者）を対象に後方視的調査を行った。177 機会の内、164 機会が痙攣重積症であった。チオペンタールは気管内挿管下で、3~10 mg/kg を静注し、そのまま 2~5mg/kg/hr で持続静注した。有効性の評価は投与後 15 分以内（フェニトインのみ 30 分以内）に痙攣重積状態が頓挫し、24 時間以上発作の再発を認めず、減量中止後 48 時間以内に再発を認めないものを有効とした。

チオペンタールは第三～五選択薬として使用されており、21 機会に投与された。有効率はジアゼパム、ミダゾラム、リドカイン、フェニトインと比較して最も高く、90.4%であった。一方、副作用の発現率は 81.0%であり、他の 4 剤と比べて最も高かった。副作用の多くは気管内挿管を要し人工呼吸管理となる重度の副作用であった。

有効率と副作用発生率を考慮するとチオペンタールは第 2、3 以降の選択薬として重篤な患者で使用すべき薬剤と考えられた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) Status Epilepticus, N Engl J Med. 1998 企業-2 3)

チオペンタールは強力な抗痙攣薬であり、立証されていないが難治性の痙攣重積状態の管理として脳保護効果を有している。適切な用量にて多くの機会に痙攣発作のコントロールに使用されるが、著しい血圧低下作用のために昇圧薬の投与を必要とする。従って、バルビツレート療法はミダゾラムやプロポフォールに抵抗する患者に使用することが望まれる。チオペンタールは長時間の持続投与で脂肪組織に蓄積するので、持続投与後の麻酔状態からの離脱には時間を要する。

### 2) Meta-Analysis, J Child Neurol. 1999 企業-2 4)

Medline で検索した 454 文献を用いたメタ・アナリシスが実施され、ジアゼパム、イソフルレイン、ミダゾラム、ペントバルビタール、チオペンタールの有効率と死亡率が評価された。チオペンタールは難治性痙攣重積症の小児 13 名に投与され、有効率は 100%、死亡率は 31%であった。有効率はジアゼパムを除く 3 剤で 100%であり、チオペンタールの死亡率はイソフルレインの 40%に次いで高かった。

### 3) A systematic review (ペントバルビタール、プロポフォール、ミダゾラムの効果の比較) 2002 企業-2 5)

難治性の痙攣重積症に対するペントバルビタール、プロポフォール、ミダゾラムの効果は文献調査をもとに比較された。28 文献において 17 歳以上の患者に持続投与をするなどの基準に該当したものは 193 名であり、ミダゾラムは 54 名に、プロポフォールは 33 名に、ペントバルビタールは 106 名に投与されていた。

ペントバルビタールは大抵、間歇的な脳波モニタリング下で background suppression (burst suppression) をもとに投与量が調整されていた。一方、ミ

ダゾラムとプロポフォールはしばしば持続的な脳波モニタリング下で **seizure suppression** をもとに投与量が調整されていた。

ペントバルビタールはミダゾラム、プロポフォールと比較して、短時間での治療失敗率、**breakthrough seizure**（投与6時間後に起こる発作）の発生率、他の抗痙攣薬への変更の割合が低く、低血圧を起こす頻度が高かった。また、死亡率は48%でミダゾラム（46%）、プロポフォール（52%）と同等であった。

以上のことよりペントバルビタールによるバルビツレート療法は、難治性痙攣重積症への治療として、他の治療戦略より効果的であることが示唆された。

### （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) Merritt's Neurology. Twelfth Edition 企業-26)

ベンゾジアゼピン、抗けいれん薬の投与に抵抗する場合には、フェノバルビタール 20mg/kg, i.v.を、必要に応じて 5 mg/kg をボラス投与することが記載されているが、チオペンタールに関する記載はない。

<日本における教科書等>

#### 1) 脳神経外科 周術期管理のすべて 第3版 2009 VII.症候\_痙攣\_重積状態の治療 企業-27)

難治性重積発作とは初期治療（ジアゼパム静注やフェノバルビタール筋注）に反応しない重積発作であり、救急対応の可能な施設では、気管内挿管や人工呼吸下にミダゾラム、プロポフォール、ペントバルビタールの高用量投与、持続投与が行われる。これらを比較した前向き研究はまだないが、後向き研究ではペントバルビタールが最も有効で97%、ミダゾラム、プロポフォールは各々80%、73%であった。一方、昇圧薬を必要とする低血圧の発生は各々77%、30%、42%であった。投与停止時の発作再発率は、ミダゾラムが51%と高かった。難治性重積発作の死亡率は高く、どの治療薬でもおよそ50%である。

#### 2) 標準脳神経外科学 第12版 児玉南海雄 監修 企業-4)

抗けいれん薬としてはジアゼパム（セルシン®）を静注する。けいれんが持続する場合には呼吸抑制と過量に留意して反復投与する。無効な場合には、フェニトイン（アレビアチン®）を血圧降下に留意して緩徐に静注する。さらに、無効な場合には、気管挿管・人工呼吸器使用により、フェノバルビタール（バルビタール®）、チオペンタール（ラボナール®）の点滴静注を行う。

### （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) Generalized convulsive Status epilepticus in adults and children: Treatment

guidelines and protocol. <sup>要望-2, 企業-15)</sup> 米国 : 2011

- ① 効能・効果 : ロラゼパム・ジアゼパム、フォスフェニトイン・フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタールを投与しても痙攣重積状態を抑えられない難治性の痙攣重積症に使用する。
- ② 用法・用量 : 5~15 mg/kg を 1 時間かけてボラス投与し、その後 0.5 ~ 10mg/kg/hr を持続投与する (なお、当該ガイドラインにはペントバルビタールの用法・用量として記載されている)
- ③ ガイドラインの根拠論文 : Parviainen I et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002, 59, 1249-1251 <sup>企業-20)</sup>
- ④ 備考 : チオペンタールの治療中は脳波上で burst suppression を確認するため脳波の持続的測定を必要とする。チオペンタールの治療中は、平均動脈血圧を上げるためドブタミンかノルエピネフリンの投与が必要となる場合がある。

2) The Treatment of convulsive status epilepticus in children. <sup>要望-3, 企業-16)</sup> 英国 : 2000

- ① 効能・効果 : ロラゼパム・ジアゼパム、フェニトインで痙攣重積を抑えられない難治性の痙攣重積症患者に使用する。
- ② 用法・用量 :
  - a) 100~250 mg をボラスで 20 秒かけて投与し、さらに気管内挿管、人工呼吸下で痙攣発作をコントロールできるまで 2~3 分毎に 50 mg をボラス投与する。脳波で burst suppression が得られるまで 3~5 mg/kg/hr で持続投与する <sup>企業-28)</sup>。
  - b) 4~8 mg/kg を静脈内投与する。痙攣をコントロールする持続投与については様々なレジメがある <sup>企業-29)</sup>。
- ③ ガイドライン根拠論文 :
  - ・ Shorvon S. Thiopentone sodium (thiopental sodium) In ; Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults, New York: Cambridge University Press, 1994 <sup>企業-28)</sup>
  - ・ Advanced life support group. Convulsions (status epilepticus). In; Advanced paediatric life support The practical approach, 2<sup>nd</sup> edition, London: British Medical Journal Publishing 1997, 113-118 <sup>企業-29)</sup>

3) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. <sup>要望-1, 企業-</sup>

<sup>14)</sup> 欧州 : 2009

- ① 効能・効果 : ロラゼパム・ジアゼパム、フォスフェニトイン・フェニトインで痙攣重積を抑えられない難治性の痙攣重積症に使用する。
- ② 用法・用量 : 5 mg/kg でボラス投与を開始し、脳波で burst suppression に

なるまで 1~2 mg/kg を追加する。その後、脳波で burst suppression が維持されるまで 5 mg/kg/hr で持続投与を開始し、中央値が 7 mg/kg/hr となるようにチオペンタールを増量投与する。

③ガイドラインの根拠論文：Parviainen I et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002, 59, 1249-1251 企業-20)

④投与中は少なくとも 24 時間は脳波を測定し、burst suppression を確認する。高用量チオペンタール投与は免疫機能を抑制する可能性があるため感染に備えて抗生物質を投与することがある。

#### 4) Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. 要望-4, -企業-17) イタリア:2006

①効能・効果：ロラゼパム・ジアゼパム、フェニトインで痙攣重積を抑えられない難治性の痙攣重積症に使用する。

②用法・用量：発症後 60~90 分にチオペンタールを 20 秒で 5~7mg/kg 静注投与する。脳波で burst suppression が見られるか、発作を完全にコントロールできるまで 2~3 分間隔で 50 mg をボラス投与する。その後 burst suppression を維持した状態で 12~48 時間、3~5 mg/kg/hr を持続静注する。

③ガイドラインの根拠論文：Krishnamurthy KB et al. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999, 40, 759-762 企業-30)

#### 5) Refractory Generalised Convulsive Status Epilepticus. A guide to treatment. 企業-18) フィンランド:2005

①効能・効果：チオペンタールは難治性痙攣重積状態の成人及び小児で一般的に使用されており、全身麻酔作用は効果が高く欧州及び豪州で用いられている。

②用法・用量：最初に 3~5mg/kg でボラス投与し、1~2mg/kg を追加で 3~5 分以内に臨床的な反応が見られるまでボラス投与（最高用量は 10mg/kg）。さらに 3~5mg/kg/hr で持続投与する。

③ガイドラインの根拠論文：

・ Parviainen I et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002, 59, 1249-1251 企業-20)

・ Eriksson K et al. Effects of long Barbiturate anaesthesia on eight children with severe epilepsy. *Neuropediatrics* 1993, 24, 281-285 企業-31)

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本神経学会 てんかん治療ガイドライン 2010\_\_けいれん重積状態 企業-5)

①効能・効果：難治痙攣重積状態にはできるだけ早く全身麻酔療法が必要であ

り、チオペンタールなどが使用できる。特定の麻酔薬の推奨はできない（グレードB）

②用法・用量：発作発現後 30～60 分で脳波モニタリングをしながらチオペンタールを 3～5 mg/kg で静注し、その後 3～5 mg/kg/hr（小児では 1～5 mg/kg/hr）で持続静注する。

③ガイドラインの根拠論文：Parviainen I et al. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus : pros and cons. *Neurol Res* 2007, 29(7), 667-671 企業-3 2)

④備考：

- ・チオペンタールはプロポフォールやミダゾラムより痙攣抑制効果は優っている。
- ・脳波上で burst suppression にすることと予後を良くすることとは関連はみられていない。
- ・チオペンタールの効果発現は早いですが脂肪組織に再分布するので、投与終了後の覚醒には時間を要する。
- ・投与中の血圧の低下や免疫機能の低下による感染症の副作用の頻度は高い。

2) インフルエンザ脳症ガイドライン（改訂版）2009\_けいれんの管理 企業-3 3)

①効能・効果：難治性けいれん重積状態に至った場合、チオペンタールが選択される。

②用法・用量：3～5mg/kg 静脈内投与後、2～10mg/kg/hr で持続静注する。

③ガイドライン根拠論文：van Gestel JPJ et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005, 65, 591-592 企業-2 1)

3) 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）2005 企業-1 1)

①効能・効果：第一選択薬（ジアゼパム）、第二選択薬（ミダゾラム）が無効の場合はチオペンタール等のバルビツレート療法を行う。

②用法・用量：チオペンタール 2～5mg/kg を静注し、2～5（～時に 10）mg/kg/hr で持続静注する。

4) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 2009 企業-3)

①効能・効果：ベンゾジアゼピン系薬物やフェニトインによる初期治療に抵抗性の痙攣重積状態（60分以上継続する）への持続投与が推奨されている。

②用法・用量：5～7 mg/kg を 20 秒で静注し、脳波上“burst suppression”が得られるまで 50 mg ずつボラス投与を 2～3 分の間隔で繰り返す。さらに burst suppression 維持を目的として、3～5 mg/kg/hr の持続注入を 12～48 時間継続する。

③ガイドラインの根拠論文：

- ・Parviainen I et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory

status epilepticus in intensive care unit. Neurology 2002, 59, 1249-1251  
企業-20)

・ Minicucci F. Treatment of status epilepticus in adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia 2006, 47 (Suppl 5):9-15 要望-3, 企業-17)

・ Meierkord H. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults; Eur J Neurol 2010,17:348-355 要望-1,企業-14)

④備考：脳波モニタリングと集中治療室での管理が必須である。

#### (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) 痙攣重積症の治療の原則としては、緊急事態に対する一次治療は非常に重要である。速効性があり、且つ安全性を有し、痙攣を完全抑制するための強力性と有効性が必要である。速効性、安全性、強力性・有効性を A、B、C の 3 段階評価とすると、バルビタール製剤は速効性 (A) があり、バルビタールの大量療法は脳波を **burst suppression** に至らしめるには強力に脳保護効果も併有するので強力性・有効性も (A) である。しかしながら、呼吸、循環に対する影響が強く、1 回量静注時でも呼吸抑制や血圧低下などの緊急事態に対応できる体制で行う必要があり、大量持続静注時にはあらかじめ人工呼吸管理下におき、昇圧剤を投与し、厳密に呼吸、循環および脳波モニターを行うため、ICU での管理が必要である (安全性評価は C) 企業-34)。

#### (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) チオペンタールは英国において「痙攣性疾患」に関する効能・効果で承認されており、「痙攣重積症」も包含されると考える。また、欧米の痙攣重積発作のガイドラインに記載されている効果・効能は痙攣重積症となっている。
- 2) 本邦でもチオペンタールは痙攣重積症に対する治療薬としてガイドラインに記載されており、多くの患者に使用されている。
- 3) 痙攣重積症の診断基準は国内外で差はなく、本邦の臨床現場でも痙攣重積症と診断されている。

以上より、要望効能・効果は妥当と考える。

##### < 要望用法・用量について >

- 1) 用法は国内外のガイドラインともにチオペンタールをボラス投与の後、持続静注することが推奨されている。
- 2) 用量に関しては、最初のボラス投与は海外ガイドラインでは 3~15 mg/kg の範囲で、国内ガイドラインでは 2~7 mg/kg の範囲であり、国内での用量は海外の

用量の範囲内である。持続静注についても海外ガイドラインが 0.5～10 mg/kg/hr の範囲で、国内ガイドラインは 1～10mg/kg/hr と国内での用量は海外で認められている用量の範囲内である。

- 3) 一般的に国内外ガイドラインともにチオペンタールの用法・用量は一致しており、かなり以前から多くの患者で使用されていることから、日本麻酔科学会の要望書通りに麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 2009<sup>企業-3)</sup>に従って、以下の用法・用量が妥当と考える。

5～7mg/kg を 20 秒程度で静注し、脳波上 “burst suppression” が得られるまで 50mg ずつボラス投与を 2～3 分間隔で繰り返す。さらに 3～5mg/kg/hr の持続静注を 12～48 時間継続する。なお、呼吸、循環、脳波のモニタリングを行い、ICU 管理下で投与する必要がある。

- 4) 成人および小児への適応については、米<sup>要望-2, 企業-1 5)</sup>、欧州<sup>要望-1, 企業-1 4)</sup>、伊<sup>要望-4, 企業-1 7)</sup>のガイドラインは成人での使用実績の根拠論文をもとに作成されており、英<sup>要望-3, 企業-1 6)</sup>、フィンランド<sup>企業-1 8)</sup>のガイドラインは小児（フィンランドは成人も含む）での使用実績の根拠論文をもとに作成されている。また、本邦のガイドラインでは、麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン<sup>企業-3)</sup>は成人での使用実績とした根拠論文をもとに作成され、インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>企業-3 3)</sup>と小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）<sup>企業-1 1)</sup>は小児で使用した根拠論文をもとに作成されている。一方、日本神経学会のてんかん治療ガイドライン<sup>企業-5)</sup>は成人および小児への適応として記されている。ガイドライン毎に適応対象年齢は異なっているが、用法・用量に違いはなく、体重換算で投与量を設定していることから成人も小児も同一の用法・用量で問題ないと考えられる。
- 5) 5 ヶ月から 13 歳までの小児と成人における薬物動態の検討では、排泄は小児の方が速やかであるが、分布変数および定常状態の分布容積は年齢に関連なく変化することが示されている<sup>企業-3 5)</sup>。

以上より、要望用法・用量は妥当と考える。

#### < 臨床的位置づけについて >

- 1) チオペンタールの本邦における発売は 1951 年と古く、海外では痙攣重積症の適応として 1960 年代<sup>企業-1)</sup>から成人および小児に対して使用されており、以前から国内外の多くの患者に使用されている治療薬である。
- 2) 痙攣重積症に対するバルビツレート療法は、ジアゼパム、ミダゾラム、フェニトインに反応しない患者の第三の治療法であり、チオペンタールは痙攣重積症の治療には大変重要な治療薬である。2009 年にペントバルビタールナトリウムが製造中止となっていることを鑑みると、チオペンタールはバルビツレート療法として残された数少ない治療薬である。
- 3) 痙攣重積症は緊急性を要し、生命に関わる重度の疾患であり、チオペンタールは高い有効性を有するが、呼吸抑制、血圧低下や免疫能力の低下を起こす可能性が

あるため、ガイドラインや教科書では第三選択薬として推奨されており、ICUにて呼吸、血圧、脳波の管理下で投与する必要があると記されている<sup>企業-2, 3, 4)</sup>。

4) チオペンタールは海外において痙攣重積症への適応があり、国内外のガイドラインでもチオペンタールを第三選択薬として使用することが推奨されていて公知であるとする。

以上のことから、チオペンタールはベンゾジアゼピン系薬剤や抗けいれん薬などに抵抗する難治性の痙攣重積症のバルビツレート療法として残された数少ない治療薬であり、医療上の必要性が高く、臨床的有用性も高い重要な治療薬であるとする。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

痙攣重積症は緊急性を要する生命に関わる重度の疾患である。チオペンタールは高い有効性を有するが、呼吸抑制や血圧低下を起こす可能性があり、ガイドラインや教科書では第三選択薬として用いる旨が記載されている。

また、痙攣重積症の年間発症率は15歳未満の小児が10万人あたり24.1人であり、15歳以上の成人の10万人あたり16.2人に比べ高かった<sup>企業-10, 11)</sup>。本邦では岡山市で15歳未満を対象とした疫学調査が行われており、2003年1年間の痙攣重積症の患者数は36名、年間発症率は10万人あたり37.6人であり<sup>企業-12)</sup>、日本における15歳未満の小児の人口を1800万人とすると、年間に新たな痙攣重積症を発症する人数は7000人となる<sup>企業-11)</sup>。また、痙攣重積児の調査では2歳までに発症した症例が41.7%を占めること<sup>企業-12)</sup>、さらにICUにて呼吸、血圧、脳波の管理のもとでベンゾジアゼピン系薬剤やフェニトインに反応しない場合に用いられること<sup>企業-2, 3, 4)</sup>から、本薬の有効性および安全性を臨床試験にて評価することは困難であるとする。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

学会要望書における参考文献は“要望-1)”のように、企業見解で引用した文献は“企業-1)”のように記した。

要望-1) Meierkord H et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults; Eur J Neurol 2010,17:348-355

要望-2) Shearer P et al. Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: Treatment guidelines and protocols. Emerg Med Clin N Am 2011, 29, 51-64

要望-3) The status epilepticus working party. The treatment of convulsive status

epilepticus in children. Arch Dis Child 2000, 83, 415-419

要望-4) Minicucci F et al. Treatment of status epilepticus in adults :Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia 2006, 47(Suppl,5), 9-15

要望-5) Kalviainen R. Status epilepticus treatment guidelines. Epilepsia 2007, 48(Suppl,8), 99-102

要望-6) 山野恒一ら. より良いけいれん重積治療を求めて-ガイドライン作成-. 脳と発達 2005, 37, 245-249

企業-1) Brown AS et al. Status epilepticus treated by intravenous infusion of thiopentone sodium. Br Med J 1967,1, 27-28

企業-2) 須貝研司. 静注用バルビタール剤の使い方と注意点. 小児内科, 2006, 38 181-185

企業-3) 日本麻酔科学学会 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版.バルビツール酸 チオペンタール ナトリウム. 91-2

企業-4) 標準脳神経外科学 第12版 児玉南海雄 監修. 痙攣 p140-142

企業-5) 日本神経学会. てんかん治療ガイドライン 2010. 第8章 てんかん重積状態. 72-85

企業-6) The Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981, 22(4), 489-501

企業-7) Riviello Jr JJ et al. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2006, 67(9), 1542-1550

企業-8) Treiman DM et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998, 339, 792-798

企業-9) Alldredge BK et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001, 345(9), 631-637

企業-10) Hesdorffer D.C. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology, 1998, 50, 735-741

企業-11) 大澤真木子ら. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案) よりよい治療法を求めて. 小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究班 平成14年報告書

企業-12) 大塚頌子ら. 日本における小児てんかん重積状態の疫学調査: 第2報. 厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成16年度総括・分担研究報告書 2005,

9-11

- 企業- 1 3) 塩浜直ら けいれん重積小児例の検討. 日本小児科学会雑誌 2010, 114(6), 956-960
- 企業- 1 4) Meierkord H et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults; Eur J Neurol 2010,17:348-355
- 企業- 1 5) Sheare P et al. Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: Treatment guidelines and protocol. Emerg Med Clin N Am 2011, 29, 51-64
- 企業- 1 6) The Status Epilepticus Working Party. The treatment of convulsive status epilepticus in children. Arch Dis Child. 2000, 83, 415-419
- 企業- 1 7) Minicucci F et al. Treatment of status epilepticus in adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia 2006, 47 (Suppl 5), 9-15.
- 企業- 1 8) Kalvaianen R et al. Refractory generalised convulsive status epilepticus. A Guide to Treatment. CNS Drugs 2005 19(9), 795-768
- 企業- 1 9) On line Archieve of Electoronic Medicine Compendium [Internet]: Archimedes Pharma UK Ltd. Available from <http://www.medicines.org.uk/EMC/printfriendlydocument.aspx?documentid=14338&companyid=2195>
- 企業- 2 0) Parviainen I et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. Neurology 2002, 59, 1249-1251
- 企業- 2 1) van Gestel JPJ et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. Neurology 2005, 65, 591-592
- 企業- 2 2) 浜野晋一郎ら. 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性. 脳と発達 2005, 37, 395-399
- 企業- 2 3) Daniel H et al. Status epilepticus. N Engl J Med 1998, 338, 970-976
- 企業- 2 4) Gilbert DL et al. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: A meta-analysis. J Child Neurol 1999, 14, 602-609
- 企業- 2 5) Claassen J et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systematic review. Epilepsia 2002, 43(2), 146-153
- 企業- 2 6) Merritt's Neurology. Twelfth Edition. Status Epilepticus. 943-944
- 企業- 2 7) 脳神経外科 周術期管理のすべて 改訂第 3 版 松谷雅生、田村晃 編集. VII.症候 痙攣 458-475
- 企業- 2 8) Shorvon S. Thiopentone sodium (thiopental sodium). In ; Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults, New York: Cambridge University Press, 1994, 262-269
- 企業- 2 9) Advanced life support group. Convulsions (status epilepticus). In; Advanced paediatric life support The practical approach, 2<sup>nd</sup> edition, London:

British Medical Journal Publishing 1997, 113-118

企業-30) Krishnamurthy KB et al. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999, 40(6), 759-762

企業-31) Eriksson K et al. Effects of long barbiturate anaesthesia on eight children with severe epilepsy. *Neuropediatrics* 1993, 24, 281-285

企業-32) Parviainen I et al. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus : pros and cons. *Neurol Res* 2007, 29(7), 667-671

企業-33) 厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「インフルエンザ脳症の発生因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. 平成21年9月

企業-34) 皆川公夫 小児のけいれん重積治療の臨床と薬理. *日本小児科学会雑誌* 2007, 111(10), 1273-1281

企業-35) Russo H et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. *Clin Pharmacokinet* 1998, 35(2), 95-134