

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児救急医学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	1 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アドレナリン 0.01%注射液 (プレフィルドシリンジ 10 mL 中、アドレナリン 1 mg)
	販売名	
	会社名	
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人では、1 mg を静脈内投与 小児では、0.01 mg/kg (0.1 ml/kg) を静脈内投与
	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) 現在の製剤の 10 倍希釈製剤開発を要望
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" 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	

<p>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。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在の適応疾患のうち、「急性低血圧またはショック時の補助療法」、「心停止の補助治療」に相当するため。</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</p> <p>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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)</p> <p>すでに、欧米等における小児の心肺蘇生のガイドラインに記載されている使用法であり、欧米等では製剤としても存在するため。現在、わが国では、市販のアドレナリン注 0.1%を生理食塩水などで 10 倍に薄めて使用している。蘇生などの緊急時には、10 倍に薄める過程を経ることは、本剤の投与が遅れることになる。また、現在市販されている 0.1%注射液をその希釈のまま 10 kg 以下の小児に投与するときには、0.1 ml 以下という微量を投与することになり、正確性に欠ける。</p>
<p>備考</p>	

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 checked="" 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" data-bbox="405 1518 1382 2047"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Epinephrine Hydrochloride injection (後発医薬品として複数企業)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>心停止、徐脈の補助治療</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>Epinephrine 0.01mg/kg (各回、経静脈路もしくは経骨髄路投与)</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>参考文献 1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Adrenaline(Epinephrine) 1:10,000 Sterile Solution Minijet ( International Medication Systems (UK) Ltd.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>心停止の補助治療</td> </tr> </tbody> </table>	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)	Epinephrine Hydrochloride injection (後発医薬品として複数企業)	効能・効果	心停止、徐脈の補助治療	用法・用量	Epinephrine 0.01mg/kg (各回、経静脈路もしくは経骨髄路投与)	備考	参考文献 1)	英国	販売名 (企業名)	Adrenaline(Epinephrine) 1:10,000 Sterile Solution Minijet ( International Medication Systems (UK) Ltd.)	効能・効果	心停止の補助治療
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)	Epinephrine Hydrochloride injection (後発医薬品として複数企業)															
	効能・効果	心停止、徐脈の補助治療															
	用法・用量	Epinephrine 0.01mg/kg (各回、経静脈路もしくは経骨髄路投与)															
	備考	参考文献 1)															
英国	販売名 (企業名)	Adrenaline(Epinephrine) 1:10,000 Sterile Solution Minijet ( International Medication Systems (UK) Ltd.)															
	効能・効果	心停止の補助治療															

		用法・用量	10mcg/kg（各回、経静脈路もしくは経骨髄路投与）	
		備考	参考文献 2)	
	独国	販売名（企業名）	判別できず	
		効能・効果	和訳できず	
		用法・用量	和訳できず	
		備考	参考文献 3)	
	仏国	販売名（企業名）	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	EPINEPHRINE INJ 0.1MG/ML USP (HOSPIRA HEALTHCARE CORPORATION)	
		効能・効果	α-, β-アドレナリン	
		用法・用量	静脈注射、心臓内投与：0.1MG/ML	
		備考	参考文献 4)	
	豪州	販売名（企業名）	Adrenaline 1:10,000 Injection MIN-I-JET (CSL Limited)	
		効能・効果	心停止の補助治療	
		用法・用量	小児；体重当り 0.1mL/kg (0.01mg/kg) 静脈注射、必要時には同量を 5 分ごとに使用。	
		備考	参考文献 5)	
	<p>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。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support; European Resuscitation Council; <i>Resuscitation</i> 81 (2010) 1364-1388
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	下記参照
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	下記参照
		ガイドラインの根拠論文	下記参照
		備考	EU 圏でのガイドライン 下記 3(4)の 3)参照 ; 参考文献 12)
	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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(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) Nelson Textbook of Pediatrics, 19<sup>th</sup> ed. 2011 Saunders

Recognition and Management of Cardiac Arrest : 参考文献 6)

①小児において、脈が触れないとき、心静止もしくは無脈性電気活動（以下、PEA、要望者注）の際には、人工呼吸、心肺蘇生を続け、血管路を確保し、epinephrine の静脈注射を行う。心静止、PEA が続くときには、epinephrine を 3～5 分ごとに繰り返し行ってよい。

②小児において、無脈性心室頻拍、心室細動の際には、緊急除細動、心肺蘇生にあわせ、epinephrine を用いることが出来る。

③小児の心肺蘇生、不整脈の薬用量；

Epinephrine 0.01mg/kg (0.1mL/kg 1:10,000) 経静脈、経骨髄路投与

Maximum dose: 1mg 経静脈、経骨髄路投与

3～5 分ごとの投与可能

2) UpToDate® (www.uptodate.com)

Primary drugs in pediatric resuscitation

(最新版 2011 年 1 月、2011 年 7 月 1 日アクセス) : 参考文献 7)

①Epinephrine 投与は一次心肺蘇生や輸液負荷に反応しなかった場合に、最も有効な治療である。

②使用量は経静脈注射、経骨髄投与では 1 回投与量は 0.01mg/kg で、3～5 分ごとに必要であれば繰り返し使用できる。

③以前は高用量 epinephrine(0.1～0.2mg/kg)の複数回投与が推奨されていたが、現在では推奨されない。

3) THE HARRIET LANE HANDBOOK 19<sup>th</sup> ed. 2011 ELSEVIER MOSBY

参考文献 8)

①蘇生時の使用薬剤の一覧表内にて、epinephrine について、無脈性心停止また徐脈時に、経静脈路、経骨髄路で 0.01mg/kg 3-5 分ごとと使用とある。

②小児の徐脈治療のアルゴリズムの中で、epinephrine の使用について、経静脈路または経骨髄路で 0.01mg/kg を 3-5 分ごとと使用とある。

③小児の心停止治療のアルゴリズムの中で、epinephrine の使用について、経静脈路または経骨髄路で 0.01mg/kg を 3-5 分ごと使用とある。

4 ) PEDIATRIC and NEONATAL DOSAGE HANDBOOK with INTERNATIONAL TRADE NAMES INDEX 18<sup>th</sup> Edition. 2011. Lexicomp

参考文献 9)

①epinephrine に関する小児の薬用量について、徐脈、心静止また無脈性心停止において、経静脈路または経骨髄路で、0.01mg/kg 3-5 分ごとの使用とある。

②経静脈路または経骨髄路で用いる場合、100mcg/mL まで希釈して用いる必要があり、もし 1:10,000 製剤を用いるならば希釈は不要、とある。

<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) Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations; *Circulation* 2010; 122; S466-S515 参考文献 10)

①乳幼児の院外・院内発生的心停止について、経静脈路にて epinephrine 各回 10 mcg/kg(0.01 mg/kg)、最大 1 回量は 1mg が推奨されている。

②高用量 (100mcg/kg) と標準用量 (10mcg/kg) を比較すると 24 時間後の生存率は高用量使用時では低下した。

③換気、酸素化に反応しない乳幼児の徐脈、血液灌流不良には epinephrine の使用が推奨されている。

\*当コンセンサスの位置づけについて (要望者注)

当コンセンサスは、心肺蘇生における国際的組織である国際蘇生連絡委員会(ILCOR)により合意されたものであり、各国はこれを基に、それぞれの地域事情にあわせたガイドラインを作成している。以下、2), 3)については、このコンセンサスに基づいた 2)米国、3)EU 圏のガイドラインである。また同様に後述する、日本におけるガイドラインも当コンセンサスに基づいている。

2) 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care; Part 14: Pediatric Advanced Life Support ; American Heart Association; *Circulation* 2010; 122: S876-S908 参考文献 11)

1. 心肺蘇生中に epinephrine 0.01mg/kg を 3～5 分ごとに、経静脈もしくは経骨髄路で用いる。
2. 徐脈に、epinephrine 0.01mg/kg を 3～5 分ごとに、経静脈もしくは経骨髄路で用いる。
3. 高用量 (epinephrine 0.1mg/kg/dose 経静脈もしくは経骨髄路投与 ; 要望者注) による生存率に対する利益はなく、有害になる可能性がある

3) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support; European Resuscitation Council; *Resuscitation* 81 (2010) 1364-1388 参考文献 12)

- ①小児の心停止の治療アルゴリズムにおいて、adrenaline 10 $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> を 3～5 分ごとに経静脈もしくは経骨髄路で用いる。
- ②高用量の adrenaline (100 $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> ; 要望者注) の経静脈路もしくは経骨髄路投与は推奨されない。
- ③換気、酸素化に反応しない循環の悪い徐脈には、第一選択は adrenaline である。

<日本におけるガイドライン等>

1) JRC (日本語版) ガイドライン 2010 第 3 章 小児の蘇生 ; 日本蘇生協議会 ; 日本蘇生協議会ホームページ <http://jrc.umin.ac.jp> ; 平成 23 年 6 月 23 日公表 参考文献 13)

- ①心静止と PEA に対して、アドレナリンの投与を行う。初回投与および追加投与時の投与量は標準用量 (0.01mg IV/IO) とする。
  - ②心停止患者では投与を考慮してもよい。アドレナリンは標準用量 1 回 0.01mg/kg (最大投与量 1mg) を、3～5 分間隔で追加投与する。
  - ③小児・乳児の徐脈 (拍) に対する第一選択の薬剤は、アドレナリンである。アドレナリン 0.01mg/kg 4 分ごと。
- \*IV/IO ; 静脈路/骨髄路 (要望者注)

(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) 0.01%注射薬がないわが国では、0.1%注射薬を 10 倍に希釈して使用している。

(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) 心停止の補助治療について、参考文献 1)から 5)にみられるように、海外ではすでに承認されている。また、本邦の現行製剤としてのアドレナリンについて、すでに上記効能・効果は承認されている。以上より、要望は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) すでに、海外では、参考文献 1)から 5)にみられるように承認されている用法・用量である。また参考文献 6)から 9)にみられるように、海外での教科書、薬用量にはすでに記載されており、また参考文献 10)から 12)にみられるように、最新版の国際的コンセンサス、ガイドラインでも推奨されている。以上より、要望は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 参考文献 13)にあるように、心停止時の補助療法としてのアドレナリン 0.01mg/kg の使用は、最新版の本邦でのガイドラインにも推奨されている用量・用法である。

2) 現行の製剤では、1mg/mL の溶液となっており、要望製剤の 10 倍量である。参考文献 9)にあるように、使用時には 100mcg(=0.1mg)/mL まで希釈して使用するよう記載されている。また、参考文献 7), 10), 11), 12) にあるように、高用量 0.1mg/kg の使用では生存率を下げる結果がみられており、有害とされている。そのため、現行製剤を使用する際には使用直前に 10 倍希釈して使用する必要がある。心停止という緊迫した状況下でこうした希釈作業を行うのは医療ミスにもつながりかねない。

例として、体重 10kg の乳児に使用する際、アドレナリン 0.1mg(=0.01mg/kg)を必要とする。現行製剤をそのまま使用する場合には 0.1mL となるが、溶液として微量となり 0.1mL を用意するのは現実的ではない。要望製剤であれば、1mL となり、安全に使用しやすくなる。

以上より、要望製剤は使用時の安全性の点からも現行製剤よりも優れていると考ええる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 参考文献にみられるように、すでに国際レベルで用法・用量についてはコンセンサスが得られており、本邦を含め、各国のガイドラインで採用されている。また海外での標準的な教科書にも記載されており、さらに海外でも承認されている医薬品であることから、本邦で実施すべき試験はないと考える。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) 米国における当該医薬品の添付文書等 ; AHFS Drug Information 2011
- 2) 英国における当該医薬品の添付文書等 :
- 3) 独国における当該医薬品の添付文書等 :
- 4) カナダにおける当該医薬品の添付文書 :  
<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=eng&code=8352>
- 5) オーストラリアにおける当該医薬品の添付文書 :  
<https://www.ebs.tga.gov.au>
- 6) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19<sup>th</sup> ed. Recognition and Management of Cardiac Arrest: 2011 Saunders, An imprint of Elsevier.
- 7) Pamela Bailey: UpToDate® Primary drugs in pediatric resuscitation: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Late literature review version 19.1 (2011年1月改訂)
- 8) THE HARRIET LANE HANDBOOK 19<sup>th</sup> ed. : The Harriet Lane Service Children's Medical and Surgical Center of The Johns Hopkins Hospital: ELSEVIER 2011.
- 9) PEDIATRIC and NEONATAL DOSAGE HANDBOOK with INTERNATIONAL TRADE NAMES INDEX 18<sup>th</sup> ed.: American Pharmacists Association; Lexicomp 2011.
- 10) 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations: Part 10: Pediatric Basic and Advanced Life Support. *Circulation* 2010; 122; S466-S514.
- 11) 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care; Part 14: Pediatric Advanced Life Support. *Circulation* 2010; 122; S876-S908.
- 12) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation* 81 (2010); 1364-1388.
- 13) JRC (日本語版) ガイドライン 2010 第3章 小児の蘇生 : 日本蘇生協議会 : [http://jrc.umin.ac.jp/pdf/G2010\\_03\\_PBLSPALS.pdf](http://jrc.umin.ac.jp/pdf/G2010_03_PBLSPALS.pdf)