

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 ; 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>ロラゼパム</p>
	<p>販売名</p>	<p>アティバン注 2mg/ml</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>海外において、ロラゼパムは人工呼吸中の鎮静薬として認められている。その作用時間が比較的に長いために、特に中、長期的に人工呼吸が必要な小児では特に有用性が高いと思われる。また、ミダゾラムと異なる代謝経路から肝機能障害の影響を受け難く、ジアゼパムと異なり、代謝産物に薬物活性がないなど、他のベンゾジアゼピンと比較して有利な点も多い。 (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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>集中治療の人工呼吸中の鎮静</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>0.05-0.1mg/kg 静注 0.025-0.05mg/kg/hr 持続静注</p>

	<p>備考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>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 <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) 人工呼吸という重症患者管理の際に、患者の安全を確保する目的で使用する。</p> <p>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) 海外の教科書には、人工呼吸中の鎮静薬としての記載があり、その薬用量も示されている。また、ミダゾラムと比べて、海外では、同じ目的 (人工呼吸中の鎮静) で使用される場合の医療費が低く抑えられることが示されている。したがって、国内でも有用性が期待できる。</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</p>	<p><input checked="" 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> <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) に下線)</p>		
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Ativan injection (バクスター)</p>	

る。)		効能・効果	心身症、術前の抗不安・鎮静・健忘作用、痙攣重積、集中治療での鎮静、精神分裂病、化学療法による吐気・嘔吐、譫妄
		用法・用量	間欠投与：0.025-0.05mg/kg（最大投与量2mg、2～4時間毎）、持続静注：0.025mg/kg/hr（最大2mg/hr）
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Ativan injection（ファイザー）
		効能・効果	手術前投薬、急性不安、てんかん重積
		用法・用量	<p><手術前投与></p> <p>成人：0.05mg/kgを手術30～45分前に投与。筋注の場合は1～1.5時間前に投与</p> <p>小児：12歳以下には推奨しない。</p> <p><急性不安></p> <p>成人：0.025～0.03/kg</p> <p>小児：12歳以下には推奨しない</p> <p><てんかん重積></p> <p>成人：4mgを静注</p> <p>小児：2mgを静注</p> <p>高齢者：低用量を用いる</p>
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Tavor Pro Injektione 2 Mg（ファイザー）
		効能・効果	手術前投薬、精神症状、痙攣重積
		用法・用量	<p><手術前投与></p> <p>静脈内注射：0.044mg/kgを手術15～20分前に投与</p> <p>筋肉内注射：0.05mg/kgを手術2時間前に投与</p> <p><精神症状></p> <p>急性期不安に0.05mg/kgを筋肉内投与</p> <p><てんかん重積></p> <p>18歳以上：4mgを静脈内投与（2mg/分）</p> <p>小児：0.05mg/kg</p>

		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）	Ativan
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		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に下線）	
	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

＜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 > MEDLINE(1966 年以降の英文記載の文献)に対して、「lorazepam」AND「sedation」AND「intensive care」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」の条件で検索を実施した(検索日:2011年 9月 25日)。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかったが、以下の3報の文献報告が得られた。

<海外における臨床試験等>

1) Deeter らの報告 (2011)

後方視的なコホート研究で、比較的ベッド数の多い単一の小児集中治療室で鎮静プロトコルの効果を検討した。対象は、48時間以上人工呼吸をした小児で、鎮静プロトコル施行前12ヶ月、施行後12ヶ月間で比較検討を実施した。対象となったのは、鎮静プロトコル施行前153名(平均3.0歳)、施行後166名(平均2.6歳)であった。両群間に性別、診断、重症度に有意差はなかった。プロトコル施行前は、医師の指示により鎮静管理を行い、施行後は鎮静プロトコルに基づき看護師が鎮静管理を行った。鎮静薬は、麻薬として塩酸モルヒネ、ベンゾジアゼピンとしてロラゼパム(0.1 mg/kg/dose)が使用された。ロラゼパム使用日数の差は、プロトコル施行前平均6.6日、中央値2日(0-7日)、施行後平均1.6日、中央値0日(0-2日)で有意に(p<.001)ロラゼパムの使用量は減少した。

則ち、小児集中治療領域における人工呼吸中の鎮静薬としてロラゼパム静注製剤は認められている。

Cernaianu らの報告 (1996)

人工呼吸をしている95名の重症な患者を対象に、無作為にロラゼパム間欠投与群とミダゾラム持続静注群に割り付け、多施設で、血行動態、酸素運搬能、安全性、コストについて比較検討した。結果は血行動態、酸素運搬能、不安/興奮状態について、投与後5分、30分、4時間、8時間では、両群間に有意差はなかった。また、安全性に関する同等であったが、投与量は有意にミダゾラム持続静注群が多かった。結論としては、ロラゼパム投与群の方がミダゾラム投与群と比べて費用効率が高かった。

Swart らの報告 (1999)

単施設で人工呼吸中の長期鎮静患者において、ロラゼパムとミダゾラムを無作為盲目的に比較検討した。対象は、集中治療室で3日以上人工呼吸を施行した64名の成人患者で、無作為、盲目的にミダゾラム持続静注、若しくはロラゼパム持続静注が割り当てられた。目的とする鎮静レベルに達するのは、ミダゾラムに比べてロラゼパムの方が有意に容易であった。投与中止からの回復は両群間に差は見られなかった。この研究で、長期鎮静においては、ミダゾラム10mgに対してロラゼパム0.7mgが同等であることが分かった。ミダゾラム投

与の平均経費は、ロラゼパムの投与の平均経費の約 10 であった。結論として、長期鎮静患者においてロラゼパムはミダゾラムと同等の効果があり、鎮静管理が容易であった。また、費用効率が高かった。

Chicella らの報告 (2002)

単一の小児集中治療室でロラゼパム持続静注に伴うプロピレングリコールの蓄積量を 11 名の挿管人工呼吸中の小児で検証した。プロピレングリコールの血中濃度を投与前、投与後 48 時間、投与終了時に測定し、ロラゼパム投与量との関係を検討した。対象は、1-15 ヶ月の小児 11 名で、ロラゼパム投与量は 0.1-0.33mg/kg/hr で、3-14 日間投与した。プロピレングリコールの血中濃度は、ロラゼパム投与前 $86 \pm 93 \mu\text{g/ml}$ から投与終了時 $760 \pm 660 \mu\text{g/ml}$ と有意に上昇した。 $(p=.038)$ また、ロラゼパム総投与量とも明らかに相関があった。 $(p<.005)$ しかし、血液生化学値(乳酸値、浸透圧)には、異常が認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) ロラゼパム静注薬は日本未承認の薬剤であり、臨床試験等は認められない。

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

1) MEDLINE(1966 年以降の英文記載の文献)に対して「lorazepam」 AND 「sedation」 AND 「critical care」 AND 「meta-analysis」および「lorazepam」 AND 「sedation」 AND 「critical care」 AND 「review」の条件で検索を実施した(検索日:2011 年 9 月 25 日)。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

JMED plus(1981 年以降の日本語記載の文献)に対して、「lorazepam」 AND 「sedation」 AND 「critical care」 AND 「メタアナリシス」および「lorazepam」 AND 「sedation」 AND 「critical care」 AND 「総説」の条件で検索を実施した(検索日:2011 年 9 月 25 日)。

総説としては、下記のものがあった。

Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30:119-141.

この中で、Lorazepam の投与量としては、0.02-0.06 mg/kg q 2-6 hr、または、0.01-0.1 mg/kg/hr の記載がある。

(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>

1) Rogers' textbook of pediatric intensive care 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 136-64

小児集中治療室での標準的な鎮静静注薬として、ミダゾラム、ロラゼパム、ペントバルビタール、プロポフォール、デクスメデトミジン、ケタミンが記載されている。ロラゼパムの用法、容量として、初回、若しくは間欠投与量として：0.05-0.1mg/kg（2 mg まで投与可）、持続静注として：0.025-0.05mg/kg/hr と記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 小児のセデーションハンドブック 高橋孝雄、津崎晃一[監訳]、メディカル・サイエンス・インターナショナル 2000. p. 257-80
用法・用量：静脈内投与 0.03-0.05mg/kg（最大単回投与量 2 mg、10分後に繰り返して良い）

(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) 米国病院薬剤師会刊行の AHFS(American hospital formulary service) drug information では、ロラゼパムの適応として、心身症、術前の抗不安・鎮静・健忘作用、痙攣重積、集中治療での鎮静、精神分裂病、化学療法による吐気・嘔吐、譫妄が記載されている。集中治療での鎮静についても詳細に記載されている。挿管人工呼吸中の12歳以上の小児、若しくは成人に対する用法、用量では、間欠静注：0.02-0.06mg/kg（2～6時間毎）、持続静注：0.01-0.1mg/kg/hr が推奨されている。人工呼吸中の小児（2ヶ月以上）に対しては、間欠投与：0.025-0.05mg/kg（最大投与量 2 mg、2～4時間毎）、持続静注：0.025mg/kg/hr（最大 2mg/hr）で適宜調整することが推奨されている。また、2ヶ月未満の乳児に対しては、未熟な肝機能と患者間の効果の差が大きいことを考慮して、初回投与量を 50%減量することを勧告している。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) ロラゼパム静注薬は、日本未承認の薬剤であり、日本におけるガイドラインに記載は認められない。

(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) ロラゼパム静注薬は、日本未承認の薬剤であり、本邦での臨床試験成績、及び臨床使用実態は認められない。

(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) 集中治療の人工呼吸中の鎮静（小児）

<要望用法・用量について>

1) ロラゼパム注：2mg/ml

0.05-0.1mg/kg 静注 (最大投与量：2mg)

0.025-0.05mg/kg/hr 持続静注 (最大投与量：2 mg/hr)

<臨床的位置づけについて>

1) 小児集中治療室で中・長期的人工呼吸を施行し、鎮静を要する場合に、これまでに使用されてきたミダゾラム、ジアゼパムの代替ベンゾジアゼピンとして期待が大きい。作用時間が比較的長く、中・長期使用ではミダゾラムより有利であり、また、代謝産物に薬理活性がないことは同じ長期作用型のジアゼパムより回復が早いことが予想される。また、ロラゼパム注は、静注製剤であるため、経腸栄養ができない術後患者や重症患者にも使用可能である点は特筆される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外での使用実績は長期にわたり、安全性、有効性は確立していると考ええる。ロラゼパムの経口製剤は日本でも使用実績があり、安全性、有効性は確立されている。日本での臨床試験は必要ないと考えるが、小数例の市販後調査は必要かもしれない。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Rogers' textbook of pediatric intensive care 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 136-64

2) 小児のセデーションハンドブック 高橋孝雄、津崎晃一[監訳]、メディカル・サイエンス・インターナショナル 2000. p. 257-80

3) Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients.

Deeter KH, King MA, Ridling D, Irby GL, Lynn AM, Zimmerman JJ. Crit Care Med. 2011 Apr;39(4):683-8.

4) Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison.

McCcollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST.

Crit Care Med. 1999 Nov;27(11):2454-8.

5) Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients.

Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RM.

Br J Clin Pharmacol. 2004 Feb;57(2):135-45.

6) A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model.

Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E.

Anesthesiology. 2001 Aug;95(2):286-98.

7) Lorazepam and midazolam in the intensive care unit: a randomized, prospective, multicenter study of hemodynamics, oxygen transport, efficacy, and cost.

Cernaianu AC, DelRossi AJ, Flum DR, Vassilidze TV, Ross SE, Cilley JH, Grosso MA, Boysen PG.

Crit Care Med. 1996 Feb;24(2):222-8.

8) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30:119-141.