

審査報告書

平成 30 年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ドブトレックス注射液 100 mg、②ドブトレックスキット点滴静注用 200 mg、③ドブトレックスキット点滴静注用 600 mg、④ドブタミン点滴静注液 100 mg「ファイザー」、⑤ドブタミン点滴静注液 200 mg キット「ファイザー」、⑥ドブタミン点滴静注液 600 mg キット「ファイザー」
- [一 般 名] ドブタミン塩酸塩
- [申 請 者] ①、②、③ 共和薬品工業株式会社
④、⑤、⑥ マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] ①、②、③ 平成 30 年 5 月 22 日
④、⑤、⑥ 平成 30 年 5 月 24 日
- [剤形・含量] ①、④ 1 アンプル中にドブタミンとして 100 mg を含有する注射剤
②、⑤ 1 袋中にドブタミンとして 200 mg を含有する点滴静注剤
③、⑥ 1 袋中にドブタミンとして 600 mg を含有する点滴静注剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 4 月 27 日付け薬生薬審発 0427 第 1 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、平成 30 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ドブタミン塩酸塩 ドブタミン負荷心エコー」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の心エコー図検査における負荷に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 急性循環不全における心収縮力増強

2. 心エコー図検査における負荷

(下線部追加)

[用法及び用量]

①、④

1. 急性循環不全における心収縮力増強

本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして通常、1分間あたり 1～5 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注する。投与量は、患者の病態に応じて適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり 20 $\mu\text{g/kg}$ まで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1分間あたり 5 $\mu\text{g/kg}$ から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり 10、20、30、40 $\mu\text{g/kg}$ と3分毎に増量する。

②、③、⑤、⑥

1. 急性循環不全における心収縮力増強

通常、ドブタミンとして、1分間あたり 1～5 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり 20 $\mu\text{g/kg}$ まで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1分間あたり 5 $\mu\text{g/kg}$ から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり 10、20、30、40 $\mu\text{g/kg}$ と3分毎に増量する。

(下線部追加)

審査報告

平成 30 年 8 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ドブトレックス注射液 100 mg、②ドブトレックスキット点滴静注用 200 mg、③ドブトレックスキット点滴静注用 600 mg、④ドブタミン点滴静注液 100 mg「ファイザー」、⑤ドブタミン点滴静注液 200 mg キット「ファイザー」、⑥ドブタミン点滴静注液 600 mg キット「ファイザー」
- [一 般 名] ドブタミン塩酸塩
- [申 請 者] ①、②、③ 共和薬品工業株式会社
④、⑤、⑥ マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] ①、②、③ 平成 30 年 5 月 22 日
④、⑤、⑥ 平成 30 年 5 月 24 日
- [剤形・含量] ①、④ 1 アンプル中にドブタミンとして 100 mg を含有する注射剤
②、⑤ 1 袋中にドブタミンとして 200 mg を含有する点滴静注剤
③、⑥ 1 袋中にドブタミンとして 600 mg を含有する点滴静注剤
- [申請時の効能・効果]
1. 急性循環不全における心収縮力増強
 2. 心エコー図検査における負荷

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

①

1. 急性循環不全における心収縮力増強

本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして通常、1 分間あたり 1～5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静注する。投与量は、患者の病態に応じて適宜増減し、必要ある場合には 1 分間あたり 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1 分間あたり 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで 1 分間あたり 10、20、30、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と 3 分毎に増量する。

④

1. 急性循環不全における心収縮力増強

本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして、通常 1 分間あたり 1～5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には 1 分間あたり 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1 分間あたり 5 µg/kg から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで 1 分間あたり 10、20、30、40 µg/kg と 3 分毎に増量する。

②、③、⑤、⑥

1. 急性循環不全における心収縮力増強

通常、ドブタミンとして、1 分間あたり 1～5 µg/kg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には 1 分間あたり 20 µg/kg まで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1 分間あたり 5 µg/kg から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで 1 分間あたり 10、20、30、40 µg/kg と 3 分毎に増量する。

(下線部追加)

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略	3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	4
4. 総合評価	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は米国イーライリリー社によって創製された合成カテコールアミンであり、本邦では1981年9月に「急性循環不全における心収縮力増強」の効能・効果で承認された。また、2018年7月現在、本薬は少なくとも55の国又は地域で承認されている。

本申請は、心エコー図検査における負荷に関する効能・効果及び用法・用量を追加するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。本薬を用いた心エコー図負荷検査は国内外の教科書（内科学 第11版、朝倉書店；2017.、Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 9th Ed. Elsevier Saunders; 2010.）及びガイドライン（循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン、J Am Soc Echocardiogr 2007; 20: 1021-41.等）において、心筋虚血、心筋バイアビリティ及び弁膜症等の有用な評価法として位置付けられている。なお、本薬を心エコー図検査における負荷に用いることは、英国及び独国において承認されている。

以上の状況を踏まえて、平成27年7月10日開催の第24回検討会議において本申請内容は医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成27年8月4日付け医政研発0804第3号・薬食審査発0804第3号）により塩野義製薬株式会社¹に対して開発要請がなされた。その後、平成30年3月23日開催の第34回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。公知申請の該当性報告書に基づき、平成30年4月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われた結果、本薬の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成30年4月27日付け薬生薬審発0427第1号）及び、「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、本薬を負荷心検査に使用した際の安全性情報を踏まえても、今般申請された効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

¹ ドブトレックス注射液 100 mg、ドブトレックスキット点滴静注用 200 mg 及びドブトレックスキット点滴静注用 600 mg は、開発要請後、共和薬品工業株式会社に承継された。

申請者は、以下のように説明した。公知申請の該当性報告書には、本薬を心エコー図検査における負荷に用いる際の安全性について、国内外の文献や副作用報告で確認された事象の多くは、本薬により誘発された心筋虚血や心拍出量の増大に伴う事象であることを考慮し、以下のように記載されている。

- 英国及び独国添付文書や国内ガイドライン（循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン、冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン）で安全性の観点から本薬を用いた負荷心エコー図検査を避けるべきとされている患者や病態を国内添付文書でも「禁忌」とする必要がある。
- 蘇生処置を含め緊急時に十分な対応が可能な施設で負荷心エコー図検査に対して十分な知識及び経験のある医師のもと、心電図及び血圧等の継続的な監視下で慎重に投与されるよう国内添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」の項で適切に注意喚起する必要がある。
- 本薬を心エコー図検査における負荷に用いた際に発現したことが確認された心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞及びストレス心筋症等の副作用については、添付文書の「重大な副作用」の項等で適切に注意喚起する必要がある。

これらの注意喚起については、本申請に伴い、添付文書（案）に反映させた。また、2018年7月4日時点において、国内外の副作用報告のうち、本薬を負荷心検査に使用した症例において発現した副作用は国内で5例5件及び外国で29例35件であり、公知申請の該当性報告書に記載された安全性情報の他に追加で得られた副作用情報、文献情報及び海外措置報告はなかった。以上のことから、今般申請した効能・効果及び用法・用量での使用にあたって更に追加すべき点はないと考える。

機構は、公知申請の該当性報告書において、本薬の申請効能・効果及び用法・用量での使用にあたり添付文書に記載されるべきとされた注意喚起等は、提出された添付文書（案）に適切に反映されており、更に追加・修正すべき点はないと判断した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成30年4月27日付け薬生薬審発0427第1号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成30年4月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 急性循環不全における心収縮力増強
2. 心エコー図検査における負荷

（下線部追加）

[用法・用量]

①、④

1. 急性循環不全における心収縮力増強

本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして通常、1分間あたり 1～5 µg/kg を点滴静注する。投与量は、患者の病態に応じて適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり 20 µg/kg まで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1分間あたり 5 µg/kg から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり 10、20、30、40 µg/kg と3分毎に増量する。

②、③、⑤、⑥

1. 急性循環不全における心収縮力増強

通常、ドブタミンとして、1分間あたり 1～5 µg/kg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり 20 µg/kg まで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1分間あたり 5 µg/kg から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり 10、20、30、40 µg/kg と3分毎に増量する。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ドブタミン塩酸 塩 ドブタミン負荷心エコー
冠動脈病変の非侵 襲的診断法に関す るガイドライン	—	冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン (循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 2007-2008 年度合同研究班報告)
循環器超音波検査 の適応と判読ガイ ドライン	—	循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2010 年改訂版) (循環器病の診断と治療に関するガイド ライン, 2009 年度合同研究班報告)
本薬	—	ドブタミン塩酸塩