

## 承認内容と変更点

承認された効能・効果及び用法・用量、また今回の効能追加等による添付文書の変更箇所を表1に示す。

今回の申請に際しては、PGE1 は昭和 50 年代前半から使用されていたが、国内での先天性心疾患への臨床試験の結果がないため「小児への安全性は確かめられていない」と記載されてきた。それゆえ、重要な国内外の代表的な文献や textbook から evidence の高いものを集積して提出した。表2に重要性の高い文献から得られた投与開始用量と、投与維持用量を示す。また表3にその文献のリストを示す。この他 81 編の引用文献(計 95 編)がまとめられて、使用実態調査の結果を踏まえて承認が得られたと思われる。症例数は計 157 例であり、そのうち副作用の有無が確認された 134 例中 123 例で何らかの副作用が認められていた。これらの報告において 1 割以上の患児に認められた副作用の内訳は発熱 78 例(58%)、頻脈 58 例(43%)、下痢 48 例(36%)、無呼吸発作 33 例(25%)、骨膜肥厚 30 例(22%)、多毛 29 例(22%)、口腔内・気道分泌液の増加 15 例(11%)、低ナトリウム血症 14 例(11%)、痙攣 14 例(11%)、低血圧 13 例(10%)であった。有効性は、PaO<sub>2</sub> の上昇、心雑音の増大・出現、チアノーゼの改善などを指標に評価されており、有効率は 52～100%であった。

以下に、公表されている審査センターからの審査内容の一部(平成15年9月19日付き、衛研発第3474号)を示すので御参照頂きたい。

### 表1: 効能追加となった変更箇所

#### [効能・効果]

動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

#### [用法・用量]

通常、アルプロスタジルとして 50～100ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

動脈管依存性先天性心疾患に対し投与する場合は、観察を十分行い慎重に投与量の調整を行うこと。効果が得られた場合には減量し、有効最小量で投与を持続すること。動脈管開存の維持には 10ng/kg/分でも有効な場合がある。

[警告]

動脈管依存性先天性心疾患に投与する場合には、本剤投与により無呼吸発作が発現することがあるので、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。

[禁忌(次の患者には投与しないこと)]

(1) 重篤な心不全、肺水腫のある患者(ただし、動脈管依存性先天性心疾患の患者は除く)[心不全、肺水腫を増悪させることがある。]

[使用上の注意 重要な基本的注意]

- (1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後症状が悪化することがあるので注意すること。
- (2) 本剤の投与を継続しても、状態の改善がみられなければ、緊急手術など、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の高用量投与により、副作用発現率が高まるおそれがあるため、有効最小量にて使用すること。
- (4) 本剤の長期投与により長管骨膜に肥厚、多毛及び脱毛がみられるとの報告があるので観察を十分に行い、必要以上の長期投与は避けること。

[使用上の注意 副作用]

・動脈管依存性先天性心疾患

本対象疾患については、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、国内文献等を参考にした。報告された主な副作用は発熱、頻脈、下痢、無呼吸発作、骨膜肥厚、多毛などである。

[使用上の注意 副作用 重大な副作用]

無呼吸発作 動脈管依存性先天性心疾患に投与した場合、無呼吸発作(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。なお、発現した場合は、人工呼吸器の装着、皮膚への刺激など、適切な処置を行うこと。

[使用上の注意 副作用 重大な副作用の脚注]

注)動脈管依存性先天性心疾患への投与において、上記などの副作用が発現した場合には、患者の状態を観察し、本剤の投与継続の必要性について考慮した上で、適切な処置を行うこと。

[使用上の注意 副作用 その他の副作用]

・動脈管依存性先天性心疾患

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	頻脈、低血圧、徐脈、浮腫、肺動脈中膜の菲薄化
中枢神経系	発熱、痙攣、振戦、多呼吸
注射部	血管痛、静脈炎、疼痛、発赤、腫脹、瘙痒
その他	下痢、骨膜肥厚、脱毛、多毛、腹水、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症、口腔内・気道分泌液の増加、出血傾向、アシドーシス

[使用上の注意 小児等への投与]

動脈管依存性先天性心疾患以外の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

[臨床成績]

動脈管依存性先天性心疾患

- 1)国内文献で動脈管依存性先天性心疾患患者において、有効であったとの報告がある。
- 2)動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に対して、維持用量として 10ng/kg/分以下でも有効なことがある。

[薬効薬理]

動脈管拡張作用

ラット新生児及びウサギ新生児に対し、PGE<sub>1</sub> はそれぞれ 200～1000 μg/kg 及び 1000 μg/kg の投与により、動脈管拡張作用が認められている。

ラット新生児に対し、PGE<sub>1</sub> を 1～1000 μg/kg の投与により、動脈管拡張作用が認められている。

表2:本邦の公表論文 14 報(1977~1987 年)における投与開始用量と投与維持用量(文献 1~14 より引用)

(初回から本剤が投与された代表的な症例報告の公表論文を調査し集計した。)

公表論文	症例数	投与開始用量 (ng/kg/min)	投与維持用量 (ng/kg/min)
1. 医学のあゆみ 101:650-652, 1977	3	100~150	100~150
2. 心臓 9:36-45, 1977	3	100	100
3. 心臓 9:826-831, 1977	4	50~100	25~100
4. 現代医療 11:827-833, 1979	8	50	10~40
5. 日本小児科学会雑誌 83:1540-1545, 1979	12	100~160	50~100
6. 心臓 11:507-513, 1979	9	100	25~150
7. 小児科臨床 33:1913-1922, 1980	21	50~150	10~150
8. 小児科紀要 26:135-140, 1980	21	10~50	10~50
9. 心臓 13:315-321, 1981	7	10	4.8~11
10. 日本新生児学会雑誌 17:163-167, 1981	12	10~50	1~100
11. 日本新生児学会雑誌 18:139-146, 1982	14	25~100	12~150
12. 宮崎医会誌 6:9-13, 1983	5	25~50	10~100
13. 心臓 16:921-927, 1984	17	30~50	10~30
14. 胸部外科 40:271-277, 1987	21	50~100	10~20

### 表3：引用文献のリスト

1. 横地 一興 他: Prostaglandin E<sub>1</sub> による新生児チアノーゼ性心疾患の緊急療法. 医学のあゆみ, 1977, 101: 650.
2. 上村 茂 他: 動脈管依存型チアノーゼ性心疾患に対するプロスタグランディン E<sub>1</sub> 投与の経験. 心臓, 1977, 9: 36.
3. 高松 哲郎 他: 動脈管依存型チアノーゼ性心奇形に対する Prostaglandin E<sub>1</sub> の使用経験. 心臓, 1977, 9: 826.
4. 本田 憲 他: 動脈管依存型チアノーゼ性心疾患に対する Prostaglandin E<sub>1</sub> の使用適応. 現代医療, 1979, 11: 827.
5. 全 勇 他: Prostaglandin E<sub>1</sub> の効果と副作用について. 日本小児科学会雑誌, 1979, 83: 1540.
6. 郡 建男 他: Prostaglandin E<sub>1</sub> による動脈管拡張, 閉鎖阻止. 心臓, 1979, 11: 507.
7. 横地 一興 他: 動脈管依存性先天性心疾患とプロスタグランディン. 小児科臨床, 1980, 33: 1913.
8. 小野 安生 他: 動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランディン E<sub>1</sub> の治療効果と副作用の検討. 小児科紀要, 1980, 26: 135.
9. 友政 剛 他: Prostaglandin E<sub>1</sub> の先天性心疾患児に対する治療. 心臓, 1981, 13: 315.
10. 曾根 克彦 他: Prostaglandin E<sub>1</sub> の新生児期先天性心疾患に対する治療. 日本新生児学会雑誌, 1981, 17: 163.
11. 山田 雅明 他: 動脈管依存性心疾患の新生児 14 例に対する prostaglandin E<sub>1</sub> 投与の経験. 日本新生児学会雑誌, 1982, 18: 139.
12. 沖島 資洋 他: 動脈管依存性心疾患に対するプロスタグランディン E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> の使用経験. 宮崎医会誌, 1983, 6: 9.
13. 上田 憲 他: 動脈管依存性チアノーゼ性心疾患. 心臓, 1984, 16: 921.
14. 田代 忠 他: 新生児期肺血流減少性心疾患に対する PGE<sub>1</sub> 投与後の外科治療. 胸部外科, 1987, 40: 271.

[添付資料]

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]: 注射用プロスタンディン

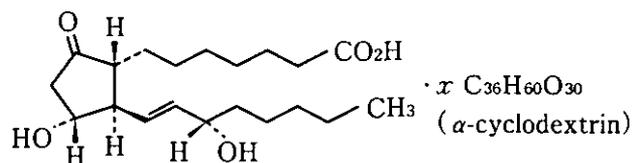
[一般名]: アルプロスタジル アルファデクス

[申請者]: 小野薬品工業株式会社

[申請年月日]: 平成14年1月24日(製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分]: 1-(4)、(6) 新効能医薬品、新用量医薬品

[化学構造]:



分子式:  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5 \cdot x \text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_{30}$

分子量: 354.49(アルプロスタジルとして)

[化学名]: 英名 : 7-{{(1R,2R,3R) -3-hydroxy-2-[(1E,3S) -3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl}heptanoic acid- $\alpha$ -cyclodextrin

日本名 : 7-{{(1R,2R,3R) -3-ヒドロキシ-2-[(1E,3S) -3-ヒドロキシオクタ-1-エン-1-イル]-5-オキシシクロペンチル}ヘプタン酸- $\alpha$ -シクロデキストリン

[特記事項]: なし

[審査担当部]: 審査第二部

## 審査結果

平成 15 年 9 月 19 日

[販 売 名]: 注射用プロスタンディン

[一 般 名]: アルプロスタジル アルファデクス

[申 請 者]: 小野薬品工業株式会社

[申請年月日]: 平成 14 年 1 月 24 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量]: 1 アンブル中、アルプロスタジル 20 $\mu$ g をアルプロスタジル アルファデクスとして含有

### [審査結果]

本剤の動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に対する有用性は、教科書及び診療ガイドライン等の記載内容から医学薬学上公知であると判断できる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において報告することが妥当と判断した。

[効能・効果]: (下線部今回追加)

#### I. 動脈内投与

慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍  
ならびに安静時疼痛の改善

#### II. 静脈内投与

1. 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復
2. 血行再建術後の血流維持
3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善
4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

[用法・用量]: (下線部今回追加)

#### I. 動脈内投与

慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍  
ならびに安静時疼痛の改善

1. 本品 1 管(アルプロスタジル 20 $\mu$ g)を生理食塩液 5mL に溶かし、通常

成人1日量アルプロスタジルとして10～15 $\mu$ g(およそ0.1～0.15ng/kg/分)をインフュージョンポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。

2. 症状により0.05～0.2ng/kg/分の間で適宜増減する。

## II. 静脈内投与

振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復、血行再建術後の血流維持、動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

1. 通常成人1回量本品2～3管(アルプロスタジル40～60 $\mu$ g)を輸液500mLに溶解し、2時間かけて点滴静注する(5～10ng/kg/分)。

なお、投与速度は体重1kg2時間あたり1.2 $\mu$ gをこえないこと。

2. 投与回数は1日1～2回。

3. 症状により適宜増減する。

### 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

通常、アルプロスタジルとして50～100ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度分担研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者) 大西鐘壽 (香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

(分担研究課題) 小児多施設臨床試験の方法論についての研究

(分担研究者) 中村秀文 (国立成育医療センター治験管理室長)

### 研究要旨

医師主導治験のための体制整備と、臨床試験の支援体制の整備について検討した。医師主導型治験については、日本医師会に治験促進センターをおく大規模治験ネットワークが稼働しているが、大規模治験ネットワーク以外で行う医師主導治験については、1) 補償の問題、2) 支援体制の整備不足、3) 特定療養費関連の扱い (検査等の支払いの問題)、4) 施設との契約の問題、など多くの問題があることが明らかとなり、今後の解決についてのさらなる議論が必要と考えられる。

臨床試験については、データマネジメント、モニタリング、監査等の多くの機能整備がその質の向上に必要であるが、一部の研究領域で、データマネジメントや施設間査察を行う体制が作られつつある。学会等での講演活動、いくつかの研究班における啓発活動等を行った。昨年度から引き続きチェックリストを用いた評価が行われているが、一部医薬品については適応外通知に則って承認が取得された。またプライオリティリストの医薬品などを参考に、来年度の候補薬選定にむけて各分科会で活動いただいている。

キーワード：適応外使用、小児臨床試験、小児治験

#### A. 研究目的

小児医薬品の適応外使用を根本的に解決するためには、質の高い臨床試験・治験を、迅速に行える体制整備が必要である。本研究では、小児科領域において小児多施設臨床試験をいかにすすめるべきかの方法論について検討を行った。また、プライオリティリスト医薬品等から医師主導治験の候補薬を選考する目安の検討を行った。

#### B. 研究方法

多施設臨床試験の方法論については、今年度は特に医師主導治験のための体制整備と、臨床試験の支援体制の整備について検討した。

医師主導治験に関連する省令、通知等の内容、日本医師会治験促進センターの活動内容、医師主導治験関係の各種会合等から得られた情報をもとに、

医師主導治験の実施にむけて解決すべき点の把握を行った。臨床試験については、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の各研究班での取り組みの様子などを参考に、体制整備にむけての活動を行った。

(倫理面への配慮)

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要なかった。ただし、小児という脆弱な患者グループを対象とした臨床試験の枠組みを作成することから、ICHE-11などに則り、慎重に研究を遂行した。

#### C. 研究結果

医師主導型治験については、日本医師会に治験促進センターをおく大規模治験ネットワークが稼働し、現在各種SOPの作成、施設選定、プロトコルや症例報告書などの作成作業が行われた。大

規模治験ネットワークについては治験に関する補償がカバーされることになっている。大規模治験ネットワーク以外で行う医師主導治験については、1) 現時点では補償を引き受ける保険会社が存在しない、2) 支援体制の整備不足、3) 特定療養費関連の扱い(検査等の支払いの問題)、4) 施設との契約の問題、などまだ多くの問題があることが明らかとなった。

臨床試験については、データマネジメント、モニタリング、監査等の多くの機能整備がその質の向上に必要であるが、厚生労働科学研究補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業のうち、小児血液領域の堀部班、小児がん領域の牧本班、小児腎臓領域の吉川班、小児内分泌領域の松浦班などで、これらの品質管理・品質保証をかなり厳密に行う臨床試験が準備中、あるいは進行中であり、うち吉川班と松浦班については中村が分担研究者として参画してアドバイスをを行っている。これらの研究班への参画や、学会等での講演活動を通して、その体制整備の必要性についての啓発活動を行った。

プライオリティリストにある医薬品に関する、チェックリストを用いた情報収集は継続して行われており、これに基づいて適応外使用通知に則った承認申請を行う医薬品や医師主導治験を実施する医薬品などの選定が進行している。本年度大規模治験ネットワーク治験薬に選ばれた、フェンタニルもプライオリティリストに掲載されている医薬品である。また来年度にむけては、フェノバルビタール注について製薬企業から協力の内諾を受けており(未熟児新生児及び神経領域)、さらに他の領域でも候補薬選定にむけての活動が行われている。適応外使用通知に則った承認も、未熟児無呼吸発作に対するアミノフィリン・テオフィリンなどで取得された。

チェックリストの内容については、平成16年1月30日に行われた普及啓発事業及び平成16年

3月2日に行われた班会議において、1) 現場のニーズとエビデンスの間に乖離があるケースも多い、2) 古い医薬品では薬物動態データなどが無いこともある、3) 有害事象や副作用を記載する欄がない、4) 一個一個の医薬品について作業してもあまりに量が多くて大変である、5) 代替医薬品の有無も記載する欄を設けてはどうか、6) 剤型があるかについても記載欄が必要、などの指摘があった。

#### D. 考察

大規模治験ネットワークにおける医師主導治験の準備は着々と進行おり、今年度の治験薬決定、施設決定が行われ、手順書案作成やその他の問題点解決の作業が日本医師会治験促進センター主導で行われている。今回挙げた多くの問題点は、大規模治験ネットワークでの治験と同時進行で解決されるものと考えられるが、補償や必要経費の問題など、現状での解決が難しい点も存在しそうである。いずれにしても医師主導治験の実施においては医師に膨大な作業量が強いられることから、十分な支援体制がない限り医師主導治験は日本に根付くとは思えない。これら問題点の解決にむけてさらなる議論が必要である。

臨床試験については、現在進行している研究班による臨床試験が順調に進行すれば、インフラ整備もある程度進行すると考えられるが、インフラの維持に経費が必要であり、継続した経費をどのように確保するか今後検討が必要である。また、臨床研究や臨床試験を理解する小児科医の絶対数が不足しており、今後その教育や啓発活動が重要となろう。

プライオリティリストとチェックリストを用いた医薬品のカテゴリー分けは着実に進行しており、適応外使用通知に則って承認される医薬品も徐々に増えている。また大規模治験ネットワークにおける治験候補薬選択にも有効であると判断してい

る。

チェックリストの内容については一部過不足も指摘されており、そのような面については各分科会で適宜改訂いただいてもよいのではないかと考えているが、内容の改定も念頭にさらに皆様の意見をいただいているところである。

全ての医薬品について適応外使用通知や医師主導治験によって承認を得ることは非現実的であると考えられる。海外に十分にエビデンスがあるが、国内では「安全性が確立していない」とされている医薬品などについては、海外のエビデンスと国内における市販後調査で対応する、などといった道筋が作られる必要がある。

#### E. 結論

医師主導治験のための体制整備と、臨床試験の支援体制の整備について検討した。医師主導型治験については、さまざまな問題点が指摘されており、大規模治験ネットワークでの活動を通してそのかなりの部分は解決されそうであるが、補償の問題など残される問題もある。

臨床試験の体制整備については、一部の研究領域で進行しているが今後その維持にむけての経費を如何にするかなどの問題が残される。臨床試験の体制整備の重要性については学会等での講演活動やいくつかの研究班において啓発活動等を行った。

大西班によるプライオリティリストとチェックリストを活用した適応外使用解決に向けた活動は徐々に成果を上げている。今後、より多くの医薬品について添付文書の内容改訂を行うために、さらに市販後調査などを活用する等の方策を考える必要がある。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ 中村秀文. 知っておきたい用語の解説 トランスレーショナルリサーチ. 小児科臨床 2003; 56(8): 1724-1726.
- ・ 蟻川勝, 花満裕, 中村秀文. 小児薬物療法の留意点, Pharma vision, 2003; 7(4): 41-45.
- ・ 中村秀文. 臨床試験の現況とこれから—総論から各論へ— 「2.小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み」、臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2003; 34(3): 483S - 484S
- ・ 中村秀文. 「医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について」、臨床評価, 2003; 30(2,3): 321-327.
- ・ 中村秀文. 「適応外使用と治験・臨床試験—よりよい薬物治療のために」、医学のあゆみ, 2003.8.30;206(9): 701-706.

##### 2. 学会発表

- ・ Nakamura H. Pediatric Drug Research and Development: Japanese Situation. 3rd Congress on Child & Youth Health, Vancouver. 2003. 5. 14.
- ・ Nakamura H. Research in Children and Other Vulnerable Population. Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials, Tokyo. 2003. 5. 29.
- ・ Nakamura H. The Development of a Specialised Approach to Clinical Research in Children: The Japanese Experience of a Regulatory and Scientific Approach to Convergence. Forum Discussion on International Collaboration in Paediatric Research, London. 2003. 11. 19.
- ・ Nakamura H. Ethics as a Bridge Between Research and Practice in National Healthcare. An International Conference

- on Ethical Review in Asia & Western Pacific, Bangkok, 2003. 12. 15.
- ・ Nakamura H. Japanese Perspective on Paediatric Drug Development. 2<sup>nd</sup> Annual Regulatory, Legislative and Practical Aspects of Global Paediatric Drug Development, London, 2004. 1. 19.
  - ・ 中村秀文. 薬剤師生涯教育講座, 「小児の薬物治療の考え方より良い医薬品情報提供のために」, 朱鷺メッセ, 2003. 5. 17.
  - ・ 中村秀文. 医薬品機構技術研修, 「小児医療における薬物治療」, 医薬品医療機器審査センター内 医薬品機構分室, 2003. 5. 21.
  - ・ 中村秀文. 「適応外使用の解決と治療・臨床試験」, 神奈川県立こども医療センター講堂, 2003. 5. 27
  - ・ 中村秀文. 「治験支援体制（事務・CRC）に望まれること」, 平成 15 年度治験研修会, 国立国際医療センター, 2003. 7. 3.
  - ・ 中村秀文. 「医師主導治験と小児臨床試験」, COTEC/市販後臨床試験の情報交換会総会, 塩野義製薬株式会社 東京支店 レクチャーホール, 2003. 7. 18.
  - ・ 中村秀文. EDC の可能性を考える 「電子カルテと EDC との可能性について」, MOSS EDC セミナー, 水天宮ロイヤルパークホテル, 2003. 7. 30.
  - ・ 中村秀文. 「ICH E-11 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」, 第 3 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2003 in 東京, 簡易保険ホールゆうほうと, 2003. 9. 5
  - ・ 中村秀文. 「小児適応外使用解決の方策」, 小児への適応外 (off-label) 医薬品使用上の問題点について, 日本小児麻酔学会第 9 回大会, あいれふホール, 2003. 9. 13.

日本小児科学会分科会の  
代表専門委員で組織した  
小児医薬品調査研究班の研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者)大西鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

1. 日本未熟児新生児学会

研究課題 新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究

(小児医薬品調査研究班代表委員)

伊藤 進 (香川医科大学医学部小児科)

共同研究者

藤村正哲(大阪府立母子保健総合医療センター)

山崎俊夫(藤田保健衛生大学医学部・小児科)

梶原真人(愛媛県立中央病院・周産母子センター)

近藤裕一(熊本市市民病院・新生児科)

板橋家頭夫(昭和大学医学部・小児科)

中村秀文(国立成育医療センター・治験管理室)

研究協力者

大久保賢介(香川医科大学医学部・小児科)

河田 興(香川医科大学医学部・周産母子センター)

難波正則(香川医科大学医学部・小児科)

日下 隆(香川医科大学医学部・周産母子センター)

**研究要旨:**平成 14 年度施行の新生児未承認薬のアンケート調査より見出された報告者からの追加品目として、51 品目(抗菌剤・抗ウイルス剤 14 品目、その他 37 品目)が挙げられた。それらを適応外医薬品の有無や重複を整理して日本医薬品集(2002 年第 25 版、じほう)により分類した。その結果、39 品目(抗菌剤・抗ウイルス剤 8 品目、その他 31 品目)に絞られた。薬剤の日本医薬品集による分類では、安全性未確立が 12 品目(抗菌剤・抗ウイルス剤 5 品目、その他 7 品目)、記載無し・不詳 18 品目(抗菌剤・抗ウイルス剤 2 品目、その他 16 品目)、投与しないことが望ましい 1 品目(抗菌剤・抗ウイルス剤 0 品目、その他 1 品目)、日本医薬品集に掲載されていない薬剤 7 品目(抗菌剤・抗ウイルス剤 6 品目、その他 1 品目)であった。

チェックリストに関しては、静注用フェノバルビタール(添加物の入った筋注製剤しか本邦では承認されていない)と現在新生児未熟児に対して禁忌となっているドキサプラムについて行った。静注用フェノバルビタールについては、添加物の無い静注用製剤が開発されれば新生児痙攣の第 1 選択薬であり、用法・用量も文献上ほぼ一定で有用な薬剤であると考えられた。ドキサプラムについては、用量・用法がまちまちであり山崎班の低用量の多施設共同試験が必要と考えられた。

A. 研究目的

I. 平成 14 年度新生児未承認薬のアンケート調査の結果、既知の新生児未承認薬 119 品目の他に、追加品目として 51 品目が報告された。それらについて、新生児未熟児に適応を有するもの、既知の品目に含まれるもの、重複品目を除外し、整理された品目について適応外の分類をアンケート調査品目と同様の分類を行った。

II. チェックリストについては、小児医薬品調査研究班による日本未熟児新生児学会の優先順位表

で常に上位 5 番内にある静注用フェノバルビタールと静注用ドキサプラムについて行った。

## B. 方法

I. 平成 14 年度施行の新生児未承認薬のアンケート調査より報告者から追加品目として 51 品目 (抗菌剤・抗ウイルス剤 14 品目、その他 37 品目) が挙げられた。それらを適応外医薬品の有無や重複を整理して日本医薬品集 (2002 年第 25 版、じほう) により、1. 用法・用量の記載あり、2. 慎重投与、3. 安全性未確立、4. 記載なし・不詳、5. 投与しないことが望ましい、6. 禁忌、に分類した。

II. 静注用フェノバルビタールについては、ノーベルファーマ株式会社が添加物のない静注用フェノバルビタールナトリウムを開発することを前提としてエビデンス研究を行い、未熟児新生児に限定したチェックリストを作成した。静注用ドキサプラムも同様に、教科書レベルでの未熟児無呼吸発作に使用される用法・用量を中心にチェックリストを作成した。

## C. 結果および考案

I. 適応外医薬品の有無と重複品目を除外した結果、39 品目 (抗菌剤・抗ウイルス剤 8 品目、その他 31 品目) に絞られた。薬剤の日本医薬品集による分類では、安全性未確立が 12 品目 (抗菌剤・抗ウイルス剤 5 品目、その他 7 品目)、記載無し・不詳 18 品目 (抗菌剤・抗ウイルス剤 2 品目、その他 16 品目)、投与しないことが望ましいはアスパラ K の 1 品目 (抗菌剤・抗ウイルス剤 0 品目、その他 1 品目)、日本医薬品集に掲載されていない薬剤 7 品目 (抗菌剤・抗ウイルス剤 6 品目、その他 1 品目) であった。それらの詳細については、資料 1、2 に示した。今後、追加品目 39 品目と前回のアンケート調査による既知の 119 品目について、用法・用量を含めた有効性・安全性のエビデンス調査および有害事象を含めたサーベイランスの方法の検討が必要である。

II. フェノバルビタールの筋注用製剤として、フェノバルとフェノバルビタール注が本邦で薬事品集に記載されていた。両者とも静注の適応はなく添加物として、前者はクロルブタノールとグリセリンジエチルエーテルであり、後者はベンジルアルコールとプロピレングリコールを含有していた。外国の教科書レベルでは、新生児けいれんに対する投与量として負荷量 15-20mg/kg、維持量 3-4mg/kg の記載であった。Rennie & Boylan (2003) の総説においても、新生児けいれんの第一選択薬であり、新生児けいれんの 1/3 に効果があることを示している。また、ランダム化比較試験のフェニトインとの比較では同等の効果であった。また、正期産重症仮死に対する高用量 (40mg/kg の一時間投与) の予防投与において 3 歳の時点での神経学的予後を有意に改善されることが報告されていた。製剤の安定性試験が終了し製剤が開発されれば、医師主導型臨床試験により PK の確認試験による検討を行えば開発可能と考えられる (資料 3、4)。

ドキサプラムについては、症例数は少ないがエビデンスレベル Ia であるが、教科書レベルでの薬用量が初期の記載では 2.5-3mg/kg の負荷量で 1mg/kg/hr の維持量から、0.2mg/kg/hr の投与量より始め最大 1mg/kg/hr の投与量に変更されてきている。よって、山崎班の多施設共同研究の成果が待たれるところである (資料 5)。

資料1. アンケート報告者からの追加薬品リスト

No	薬品名	商品名	医薬品集の記載 <sup>注)</sup>	適応のない新生児での対象疾患
1	アムリノン	カルトニック	3	急性心不全
2	アルプロスタジールファデクス	プロスタグランジンE1-CD	3	PPHN
3	安息香酸ナトリウム	局法		高アンモニア血症、OTC欠損症など
4	ウルソデオキシコール酸	ウルソ顆粒 5%	4	胆汁うっ滞
5	塩化レボカルニチン	エルカルチン	3	プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症
6	塩酸オルプリノン	コアテック	3	心不全、肺高血圧症
7	塩酸プロカインアミド	アミサリン	4	PSVT、頻脈性不整脈
8	塩酸ペラバミル	ワソラン	4	PSVT、頻脈性不整脈
9	塩酸メキシレチン	メキシチール	4	PSVT、頻脈性不整脈
10	塩酸モルヒネ	塩酸モルヒネ注射液	4	鎮痛・鎮静
11	塩酸ラニチジン	ザンタック	4	消化管出血
12	肝不全用アミノ酸	アミノレバン	3	肝不全
13	濃グリセリン・果糖	グリセオール	4	脳浮腫
14	グリセロリン酸カルシウム	グリセロリン酸カルシウム	4	低出生体重児
15	コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム	ソル・メドロール	4	
16	酢酸フレカイニド	タンボコール	3	頻脈性不整脈
17	ジアゾキシド	輸入医薬品		高インスリン血症による低血糖
18	ジクロロ酢酸ナトリウム	試薬		高乳酸血症
19	ジソピラミド	リスモダン	3	PSVT、頻脈性不整脈
20	硝酸イソソルビド	ニトロール	4	心不全
21	セコバルビタールナトリウム	アイオナル・ナトリウム	4	鎮静に使用
22	フェニル酢酸ナトリウム	試薬		高アンモニア血症
23	メシル酸フェントラミン	レギチーン	4	二次性高血圧
24	リン酸ピリドキサル	ピリドキサル	4	ビタミンB6欠乏症
25	50%糖液		4	低血糖が持続する時にミルクに入れて投与
26	塩化カリウム		4	K, Cl, Na の経口補充にミルクに入れて使用
27	塩化ナトリウム		4	K, Cl, Na の経口補充にミルクに入れて使用
28	アスバラK		5	内服で使用
29	硫酸銅			メンケス
30	硫酸マグネシウムブドウ糖		4	PPHN, HIE
31	窒素 (N2)			低酸素療法 (肺血流量増加型の先天性心疾患)

資料2. アンケート報告者からの追加リスト (抗菌剤・抗ウイルス剤)

No	薬品名	商品名	医薬品集の記載 <sup>注)</sup>	適応のない新生児での対象疾患
1	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	ユナシン	3	
2	塩酸セフトゾラン	バンスポリン	3	
3	塩酸リンコマイシン	リンコシン	3	
4	セフトラゾラムナトリウム・スルバクタムナトリウム	スルベラゾン	3	
5	ベンジルペニシリンカリウム	結晶ペニシリンGカリウム	4	先天梅毒に静注で使用
6	メトロニダゾール	メトロニダゾール、フラジール	4	
7	メロベネム三水合物	メロベン	3	
8	塩化メチルロザニリン	ビオクタニン		皮膚カンジダ感染症

注) 以下の数字の説明 (医薬品集の記載 (2003年度版))

- |   |              |
|---|--------------|
| 1 | 用法・用量の記載あり   |
| 2 | 慎重投与         |
| 3 | 安全性未確立       |
| 4 | 記載なし・不詳      |
| 5 | 投与しないことが望ましい |
| 6 | 禁忌           |

【資料 3】 フェノバルビタール

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(商品名)	医薬品名:フェノバルビタール
b. 剤形	静脈注射
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か?	いいえ?
d. 対象年齢	未熟児・新生児から成人まで
e. 効能・効果、対象疾患	痙攣の大発作と部分発作、小児の熱性痙攣、鎮静、体質性黄疸の治療、慢性の胆汁うっ滞 〔新生児の疾患〕 新生児痙攣、未熟児頭蓋内出血の予防、新生児離脱症候群の鎮静、正期産新生児仮死の予後の改善
f. 年間症例数の予測(5万例を超えるか?) 新生児に限定すれば	Rennie JM & Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. Curr Opin Neurol 2003; 16: 177-181 の総説によれば、正期産新生児で1000生産児に対して2-3人、未熟児では1000に対して10-15人である。 平成13年の全国の出生数は約117万人で、未熟児が約9%であるので $1170 \times 0.91 \times 2.5 + 1170 \times 0.09 \times 12.5 = 3978$ 新生児に限定すれば、5万例は超えない。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・開発企業	ノーバルファーマ株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	添加物を含まない静脈注射用フェノバルビタール
c. 海外での開発・販売企業	Phenobarbital sodium injection, USP (Elkins-Sinn, Inc.)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	なし(筋肉注射薬として、フェノバルとフェノバルビタール注がある):フェノバル(クロルブタノールとグリセリンジエチルエーテルを添加)、フェノバルビタール注(pH 9.0-11.0, 浸透圧比 約36、ベンジルアルコールとプロピレングリコールを添加)
b. 効能・効果、対象疾患	不安緊張状態の鎮静、てんかん痙攣発作(強直間代発作、焦点発作)、自律神経発作、精神運動発作
c. 用法・用量	成人用量・用法のみ記載
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	
e. その他の問題点	筋肉内注射時:筋肉内注射にあたって、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること 1) 神経走行部位をさけるように注意して注射すること。 2) 繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けることが望ましい。なお、乳児、幼児、小児には連用しないことが望ましい。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること
f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるか	未熟児・新生児への筋肉注射の影響、有害な添加物の吸収の影響、筋肉注射薬を静脈注射薬に使用した時の問題点
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数カ国について)	
米国の状況	
Physician's Desk Reference 57 ed. 2003, pp1280	商品名のみ記載 Phenobarbital sodium injection, USP (Elkins-Sinn, Inc.)
5. エビデンス	

<p>a. Cochrane Library での検索</p>	<p>2003 Issue 3          検索式: MeSH; neonatal seizure          検索結果: CDSR (1 hits, 3058 total)              Complete reviews (2 hits, 1519 total)                  1) Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia              DARE (1 hit, 4123 total)          検索式: MeSH; phenobarbital AND intravenous          検索結果: CDSR (10 hits, 3058)            検索式: phenobarbital AND neonate          検索結果: CDSR (9 hits, 3058)              1) Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants              2) Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants.              Protocols (1 hits, 1304)              Abstracts of quality assessed systemic reviews (1 hits, 3323)          CENTRAL (4 hits, 375143 total)          Reference (6 hits, 329117 total)              1) Shankaran S et al. The antenatal Phenobarbital for the prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. Am J Obstet Gynec 1986; 154: 53-7.              2) Morales WJ. et al. Prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered Phenobarbital. Obstet Gynec 1986; 68: 295-9.              3) Koch S et al. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome.              4) del Castillo ED et al. Effect of minimal doses of Phenobarbital on bilirubinemia in the newborn infant [Spanish]. Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico 1976; 33: 131-6.</p>
<p>A. 雑誌情報</p>	<p>ランダム化比較試験を用いた文献</p>
<p>タイトル(日本語)</p>	<p>正期産新生児の重症仮死児に対する高用量フェノバルビタール療法のランダム化および3歳までの前方視的研究</p>
<p>タイトル(英語)</p>	<p>High-dose Phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with 3-year follow up.</p>
<p>著者名</p>	<p>Hall RT, Hall FK, Daily DK</p>
<p>雑誌名、年号、巻、頁</p>	<p>J Pediatr 1998; 132:345-348</p>
<p>B. 構造化抄録</p>	
<p>目的</p>	<p>正期産新生児重症仮死に対する高用量のフェノバルビタール療法の新生児期での痙攣の頻度と神経予後への効果</p>
<p>研究デザイン</p>	<p>ランダム化比較、前方視的研究</p>
<p>研究施設</p>	<p>The Children's Mercy Hosp., 2041 Gillham Road, Kansas City, Mo 64108, USA</p>
<p>対象患者</p>	<p>(1) 初回の動脈血液ガスで Base deficit 15mE/L 以下かつ pH 7 以下          (2) 5分アプガースコアが3点以下          (3) 生後10分までに自発呼吸がでない          以上のどれかのエントリー条件をもつ正期産新生児</p>
<p>介入</p>	<p>フェノバルビタール 40mg/kg を1時間かけて静脈注射          治療群 15人 非治療群(痙攣出現時のみフェノバルビタール投与) 16人</p>
<p>主要評価項目とそれに用いた統計学的手法</p>	<p>Continuous variable: Student t test, The Wilcoxon rank sum test          Categorical variable: chi-square and the Fisher Exact Test</p>
<p>結果</p>	<p>痙攣は、治療群で 9/15、非治療群 14/16 (p = 0.11)          3歳での予後 正常者は、治療群で 11/15、非治療群で 6/16 (p = 0.003)</p>

結論	フェノバルビタールでの治療は、痙攣の頻度を 27%減少させ、3 歳での神経予後を改善した。
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説ガイドラインにおける記載	
教科書名、版、著者名、発行年、記載ページ	記載内容のサマリー
a. Textbook of Neonatology, 2 <sup>nd</sup> , NRC Robertson, Churchill Livingstone, 1992, 1236	20mg/kg(静脈注射 or 筋肉注射) 初回負荷し、12 時間後から 6mg/kg(経口)維持投与 1 日 1 回 (薬物モニタリング必要)
b. Neonatology, fifth ed, Avery GB, Flecher MA, MacDnald MG, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 1559	20mg/kg(静脈注射、筋肉注射) 初回負荷し、12 時間毎 2.5mg/kg を 12 時間毎の維持投与、仮死と肝機能障害児は 1-2mg/kg を 12 時間毎の維持投与 (1 週間毎の薬物モニタリングあるいは臨床的に必要時) 他の薬物の代謝酵素誘導、高用量で呼吸と中枢神経系の抑制 治療閾値: 痙攣 20-40 $\mu$ g/mL、高ビリルビン血症 15 $\mu$ g/mL
c. Pediatric Pharmacology, 2 <sup>nd</sup> , SJ Yaffe & JV Aranda, WB Saunders Company, 1992, 184-185	Andre M & Vert P: 19 Anticonvulsants in the newborn infant. のフェノバルビタールの箇所を全訳し、後頁に記載した。 (資料 4)
d. Current Pediatric Therapy, 16 <sup>th</sup> , Gellis & Kagan, WB Saunders Company, 1999, 303-304	新生児痙攣に対して、負荷量 20mg/kg で、維持量 3-4mg/kg にして、一般に有効血中濃度は 16-40mg/L である。
e. Textbook of Pediatrics, RE Behrman, RM Kliegman and HB Jenson, 16 <sup>th</sup> , WB Saunders Company, 2000, 2278	鎮静、鎮痛、抗痙攣、麻酔として使用 【抗痙攣剤】負荷投与量: 小児と成人、15-20mg/kg, 維持: 新生児、3-4mg/kg/日 (12-24 時間で); 小児、5-6mg/kg/日 (12-24 時間で); 成人、1-3mg/kg/日 (12-24 時間で) 【鎮静】小児: 1 回 2mg/kg で 【高ビリルビン血症】小児: 3-8mg/kg/日 (12-24 時間で) 成人: 100-200mg/日 (12-24 時間で) 注意) 有効な投与のために点滴投与、幼児・小児: 30mg/分以内での投与、成人 60mg/分以内での投与
f. Care of the high-risk neonate, MH Klaus and AA Fanaroff, fifth ed, WB Saunders Company, 2001, 563	GABA 受容体に結合して、GABA の活性を上げる。負荷投与量: 15-20mg/kg, それかた 24 時間毎に 3-5mg/kg/日 重要な副作用: 低血圧、皮疹、巨赤芽球性貧血、肝炎、呼吸抑制 考慮すること: 長期使用で CYP の分子種の誘導作用のため、ritonavir, saquinavir, delavirdine, warfarin, chloramphenicol, $\beta$ -blockers, theophylline, corticosteroid の血中濃度を下げる。Chloramphenicol はフェノバルビタールの代謝を阻害する。有効血中濃度: 15-40mg/L, >40mg/L で中毒作用増加する。
g. NICU マニュアル 第3版、新生児医療連絡会 編 2001, 542	初回量 15-20mg/kg IV (リナーゼン) 維持量 2.5-5.0mg/kg/日 IV (リナーゼン)
h. Pediatric Dosage Handbook, 8 <sup>th</sup> , CK Taketomo, JH Hoddig and DM Kraus, 2001-2002, 162-164	抗痙攣剤: 痙攣重責; 【負荷量】新生児; 15-20 mg/kg を単回あるいは 2 回で投与、幼児・小児・成人: 15-18 mg/kg を単回あるいは 2 回で投与、一般に最高の負荷量 20 mg/kg 注) 患者によっては、痙攣が止まるまで 15-30 分毎に 5 mg/kg を追加投与あるいは総投与量 30 mg/kg までとする。人工呼吸器を用意する。 【維持量】維持投与は、負荷投与から 12 時間後から始める。 新生児: 3-4 mg/kg 1 日 1 回、血中濃度を測定し、もし必要なら 5 mg/kg に増量 (治療第 2 週までに) 幼児; 5-6 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて 小児; 1-5 歳; 6-8 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて 5-12 歳; 4-6 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて >12 歳と成人; 1-3 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて 小児: 催眠; ベットサイドで 3-5 mg/kg 術前投与; 1-3 mg/kg 術前 1-1.5 時間前に 成人: 催眠; ベットサイドで 100-320 mg 術前投与; 100-200 mg 術前 1-1.5 時間前に

	<p>【投与方法】幼児と小児は 30 mg/分、60kg 以上の成人は 60mg/分で、1mg/kg/分より速く投与しない。血管外への漏れは避ける。</p> <p>【モニタリング】中枢神経症状、痙攣の程度、肝機能、末血一般、腎機能、血中濃度、「静脈注射で使用」呼吸数、心拍数、血圧、「高ビリルビン血症」ビリルビン(総と直接)</p> <p>【薬物相互作用】チトクローム P450 の CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A3/4 と CYP3A5-7 を誘導する。</p>
5-2. エビデンスとして重要な論文と記載内容	
<p>対象とする年齢の PK データ</p> <p>5-1(h) みかけの分布容積: 新生児; 0.8-1 L/kg, 幼児; 0.7-0.8 L/kg, 小児; 0.6-0.7 L/kg</p> <p>半減期: 新生児; 45-200 hours, 幼児; 20-133 hours, 小児; 37-73 hours, 成人; 53-140 hours</p> <p>タンパク結合率: 35-50% 新生児は減少する</p> <p>代謝: 肝での水酸化とグルクロン酸抱合</p> <p>排泄: 20-50%は尿中へ未変化体で排泄、尿のアルカリ化あるいは活性炭の多数回投与でクリアランス増加</p> <p>透析: 中程度 (20-50%)</p> <p>血中濃度: 治療域; 15-40 mg/L (SI, 65-172 mol/L), 潜在的な中毒域; &gt; 40 mg/L (SI, &gt; 172 mol/L), 昏睡; &gt; 50 mg/L (SI, &gt; 215 mol/L), 潜在的致死域; &gt; 80 mg/L (SI, &gt; 344 mol/L)</p>	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A. 雑誌情報	
タイトル(日本語)	新生児痙攣の治療におけるフェノバルビタールのフェニトインに対する比較
タイトル(英語)	Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizure
著者名	Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al.
雑誌名、年号; 巻: 頁	N Engl J Med 1999; 341: 485-9
B. 構造化抄録	
目的	新生児痙攣に一般に使用されるフェノバルビタールとフェニトインの効果を比較する
研究デザイン	ランダム化比較
研究施設	The Magee Women's Hospital in Pittsburgh (1990-1995)
対象患者	脳波で確認された新生児痙攣の 59 名、肺、肝、心疾患を持った児は除外した。それらはランダムにフェノバルビタール投与群 30 例とフェニトイン投与群 29 例に分けた。
介入	両薬剤は、5-15 分で 1 日一度静脈注射して、遊離薬物血中濃度をフェノバルビタールは 25mg/L、フェニトインを 3mg/L に保った。
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	The chi-square and the Fisher's Exact Test Intention-to-treat analysis
結果	痙攣のコントロールは、フェノバルビタール群で 13/30 (43%)、フェニトイン群で 13/29 (45%) P = 1.00 フェノバルビタールを最初に使用して、次にフェニトインを使用してコントロールできたのが 17(57%)、フェニトインを先に使用して、次にフェノバルビタールを使用してコントロールできたのが 18(62%) P = 0.69
結論	フェノバルビタールとフェニトインが効果は同じ程度で、それぞれの単独投与では新生児痙攣の半分以下への効果しかない。ランダム化比較試験を用いた文献
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
現場での必要性	添加物が入った筋注製剤しかないため、安全な静注用製剤が必要である。日本未熟児新生児学会薬事委員会の調査でも優先順位が高い。Rennie JM & Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. 2003; 16: 177-181. での記載で見られるように、フェノバルビタールは新生児痙攣の第一選択薬であり、その痙攣の約 1/3 に効果がある。
開発が行われなかった理由	静注フェノバルビタールは 2 年前にオープン承認まで受けたあとで米国のメーカー倒産のおおりでワイスの発売ができなかった
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	添加物を含有しない。有効で安全な製剤を開発することが必要である。昭和59