

5. 日本を含めたグローバル開発について

EFPIA, PhRMA から日本も含めた小児の国際共同開発の可能性を問われた。

EU と米国への申請が、同一試験に基づく同一申請資料で可能となるよう EFPIA、PhRMA で検討している。小児治験の推進は各国共通の課題であるため、その効率的な解決策の一つである小児領域での国際共同開発についての検討が提案された。

治験の実施が難しい小児治験をグローバルレベルで展開できれば、治験推進につながるが、小児治験の開始時期は、成人のデータ集積後が基本となるため、日本がこれに参画するには、成人領域で同時開発ができる状況であることが前提となる。

小児治験の国際協調を目指し、今後も日米欧の産業界、学会間レベルでも定期的な検討を重ねることで合意した。

D. 考察

小児の医薬品は、医療ニーズが高いが、製薬企業が開発しない医薬品が多いことは周知の事実である。企業による治験や医師主導治験の自主的な実施に期待するだけでは、欧米のようにすべての医薬品について小児治験を実施することは望めない。米国と EU の小児規制の特筆すべき点は、治験の義務化だけでなく、治験推進に資する製薬企業へのインセンティブも法の中で認めていることである。小児治験の推進に十分な成果が得られていない現状を打破するためには、企業への効果的なインセンティブを組み込んだ小児治験の義務化を検討する時期にあると考えられる。

そこで、小児治験推進を図るため、以下の事項を提案する。

① 小児用医薬品に関する治験相談・審査制度の充実化

- ・小児科の臨床実態や小児用医薬品開発の特殊性を十分に理解・考慮した試験計画の立案と試験結果の評価が重要であるため、審査当局内に小児科医の審査専門員を適正配置した独立部門を設置し、小児科領域に十分対応可能な相談・審査体制を整備する。

- ・小児用医薬品に関しては優先相談・審査制度を適用する。

② インセンティブ

- ・小児治験を実施した医薬品については、再審査期間を10年に延長する、あるいは新たな市場独占期間の設定を制度化する。

現状では、小児臨床試験を実施した新医薬品には再審査期間の延長が認められているが、「期間延長が必要な場合」という条件があり、成人と同時期に小児治験を実施した場合等には、再審査期間の延長は適用されていない。小児治験を実施したすべての医薬品については、再審査期間の延長あるいはそれに類似した新たな制度の導入により先発期間の延長を認める。

- ・小児治験を実施する医薬品については、成人を対象とした申請についても審査期間を6ヶ月間短縮する。

成人領域の承認を早めることは、患者さんへ新薬を早期に提供できるだけでなく、企業にとっても市場性の大きな成人領域へのインセンティブとなるため効果は大きい。

- ・特許期間あるいは再審査期間終了後の医薬品については現行のシステムでは、企業への開発のインセンティブはない。EUと同様に、小児データの保護期間の設定を検討する。

- ・小児用医薬品の薬価についても、開発コストを含めた企業の採算性を考慮したものにする必要がある。

- ・小児製剤の開発について、製剤開発経費や薬価の安さが原因で製薬企業は、小児用剤形開発を断念している。これに関しても、オーファン指定と同様に扱うなど公的な補助制度が望まれる。

小児治験の推進を目的とした制度化については、わが国の医療保険制度や承認制度との整合性やインセンティブの付与がもたらす科学的・経済的なメリット/デメリットを定量的に評価し、その可否を検討しなければならない。EUでは、制度化に向けた検討をするために Paediatric Committee を設置し議論を重ねた。わが国においても、制度化の議論は、

産官学をはじめ小児関係者から構成される「小児委員会」を設置し、各方面からの意見を集約しながら検討することが望ましいと考えられる。

E. 結論

EU における小児規制と製薬企業の対応状況を調査した。

EU の小児規制を参考にしながら、国内の医療制度や承認制度に合致した効果的な小児治験推進策について、法制化も視野に入れた検討が必要である。

F. 参考論文

分担研究者中村秀文の英文文献

「Regulation(EC)No1901/2006 of the European parliament and of the council of 12 December 2006」 と重複するため省略する。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 研究発表

特になし



London, June 2007
Doc. Ref. EMEA/197972/2007

UPDATED PRIORITY LIST - REVISED FOR STUDIES INTO OFF-PATENT PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS

NOTE and DISCLAIMER

The list includes only products considered to be off-patent, i.e. not covered by a patent or a supplementary protection certificate. Information on the off patent status is not guaranteed by EMEA. It should be noted that information on the authorisation status as well as on available paediatric formulations of medicinal products is very limited and not available for all European Member States. Users of this list are therefore advised to check the patent and authorisation status of the medicinal products of interest.

The methodology used to establish the list was based as much as possible on evidenced based medicine. It is however acknowledged that identification of priorities for research into medicinal products for paediatric use is partly based on subjective criteria and that identified priorities may change over time.

OBJECTIVE OF THE LIST:

The aim of Regulation 1901/2006 of the European Parliament and the Council on Medicinal Products for Paediatric Use (entry into force: 26 January 2007), as amended, is to increase availability of medicines authorised for children as well as to increase the information available on the use of medicinal products in the paediatric population. The Regulation includes provisions for funding of studies into off-patent medicinal products. This funding, provided through the EU Framework programmes, should cover the development of off patent medicinal products with a view to the submission of a Paediatric Use Marketing Authorisation (Art. 40, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf). The objective of this priority list is to ensure that funds are directed into research of medicinal products with the highest need in the paediatric population.

The following list of off-patent products has been set up by the EMEA and the Paediatric Working Party (PEG) after consultation of paediatric learned societies in 2003. A limited revision process took place in 2006.

The priorities for medicinal products where studies in the paediatric population are needed concern exclusively medicinal products which are not covered by a patent or supplementary protection certificate. As such products may be devoid of commercial sponsors, studies consequently need to be funded publicly through the EU Framework Programme.

METHODOLOGY

The list has been prepared from a public health perspective. The methodology used to set up the list included two steps:

In a **first step**, priority points were assigned to conditions, based on the severity of the disease, the paediatric age groups affected (with special priority for the neonatal population), the non-availability of treatment alternatives and the high prevalence of the disease in the paediatric population.

In a **second step**, for each condition, published therapeutic reviews were analysed to identify off-label products of therapeutic interest. Priority points were assigned to these products according to the level of evidence available and known or suspected efficacy or safety issues. The final selection was based on the sum of the priority points for the condition and the product.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 40

E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

©EMEA 2007 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

In 2006, the PEG revised the list including in the off-patent priority list the list of paediatric needs (as opposed to priorities), which had been identified by the PEG in different therapeutic areas (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/peg/pegassessment.htm>). The revision in 2006 did not include a systematic search and review of newly available literature as compared to 2003, when the first list was established.

Following the revision and a public consultation, the following final list was adopted by the Paediatric Working Party on 27th April 2007:

PRIORITY LIST FOR STUDIES INTO OFF-PATENT PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS

CONDITION	PRODUCTS	SPECIFIC NEEDS	AGE GROUP
Migraine (prevention of recurrence)	Beta blockers		Children and adolescents
	Topiramate	Data on PK, efficacy and safety Age appropriate formulation	> 6 years
Seizures/Epilepsy (generalised and partial seizures)	Clobazam	Data on PK, efficacy and safety Age appropriate formulation	< 3 years
Malignant diseases <i>(please note that there may be authorised indications in children (licensed) for these products)</i>	Actinomycin D	Data on PK, efficacy and safety	
	Carboplatin	Data on PK, efficacy and safety	< 2 years
	Cisplatin	Data on PK, efficacy and safety	> 6 months
	Cladribine	Data on PK, efficacy and safety	
	Cyclophosphamide	Data on PK Age appropriate formulation	< 3 years
	Cytarabine	Data on efficacy and safety	< 3 years
	Daunorubicine	Data on PK and long-term safety	
	Doxorubicine	Data on PK and long-term safety	
	Etopophos	Data on PK, efficacy and safety	
	Etoposide	Data on PK Age appropriate formulation	< 3 years
	Fludarabine	Data on PK, efficacy and safety	
	Gemcitabine	Data on PK, efficacy and safety	
	Idarubicine	Data on PK, long-term safety	
	Ifosfamide	Data on PK, efficacy and safety (long-term safety)	
	Lomustine	Age appropriate formulation	

	Mercaptopurine	Age appropriate formulation	
	Methotrexate	Age appropriate formulation	
	Mitoxantrone	Data on PK and long-term safety	
	Retinoids	Age appropriate formulation	
	Temozolomide	Data on PK, efficacy and safety Age appropriate formulation	< 3 years All age groups
	Thioguanine	Age appropriate formulation	
	Thiotepa	Data on PK, efficacy and safety	< 12 years
	Topotecan	Data on PK, efficacy and safety	
	Vinblastine	Data on PK, efficacy and safety	
	Vincristine	Data on efficacy and safety	
	Vindesine	Data on PK, efficacy and safety	
	Vinorelbine	Data on PK, efficacy and safety Age appropriate formulation	
Gastroesophageal reflux (GER)	Proton pump inhibitors		Neonates and infants
Oesophagitis	H ₂ -receptor antagonists		
Peptic ulcers			
Atopic dermatitis	Topical steroids	Data on long term safety	
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	Steroids		
	Beta ₂ agonists		
	Diuretics		
Obstructive lung disease	Inhaled steroids	Data on efficacy and safety (incl. long-term safety) Age appropriate formulation	< 1 year
Asthma	Steroids (inhaled, oral)	Data on long term safety	All age groups
	Beta ₂ agonists		
Tubulopathies	Indomethacin	Data on efficacy and safety (including long-term safety)	
	Hydrochlorothiazide		
Sedation	Chloral hydrate		All age groups
	Clonidine (use in Intensive Care Units)		

	Propofol (for procedures)				
Pain (acute and chronic)	Clonidine	Age appropriate formulation	All age groups		
	Diclofenac	"	> 6 months		
	Fentanyl	"	All age groups		
	Ibuprofen	Data on efficacy and safety Age appropriate formulation	< 6 months		
	Ketoprofene	Age appropriate formulation	All age groups		
	Morphine	"	"		
	Nalbuphine IV	"	"		
	S-Ketamine (oral)	"	"		
	Tramadol	"	< 1 year		
Hypertension (chronic)	ACE inhibitors		All age groups		
	Beta blockers				
	Calcium channel blockers				
	Dihydralazine				
	Furosemide				
	Hydrochlorothiazide				
	Prazosin				
	Spirolactone				
Hypertension (acute)	Nicardipine		All age groups		
	Nitroprusside				
	Nitroglycerin				
Heart failure (acute and chronic)	ACE inhibitors		All age groups		
	Carvedilol				
	Digoxin				
	Dobutamine				
	Dopamine				
	Furosemide				
	Hydrochlorothiazide				
	Milrinone				
	Nitroprusside				
	Vasopressin (cardiovascular shock)				
	Epinephrine			Data on safety and efficacy	younger age groups
	Norepinephrine			Data on safety and efficacy	younger age groups
Cardiac arrhythmia	Sotalol		All age groups		
	Amiodarone				
	Adenosine				
Hypercholesterolaemia	HMG-CoA-reductase- inhibitors	Familial and at-risk patients	< 8 years		
Infection	Ciprofloxacin	Antibioresistance	Premature newborns		
Fungal infection	Itraconazole Amphotericin B				

	Fluconazole		
Meningitis	Meropenem		
Tuberculosis	Existing products	Data on PK, efficacy and safety Age appropriate formulations	
Herpes virus (systemic infections, encephalitis)	Foscarnet		
HIV infection	Antiretrovirals	Age appropriate paediatric formulations	All age groups
Psychosis (without mental retardation)	Risperidone	Data on efficacy	Children, Adolescents
Glaucoma-IOP	Timolol (eye drops)		

分担研究報告

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報告

「新生児適応外使用医薬品のエビデンス研究」

分担研究者 日本未熟児新生児学会 伊藤 進 香川大学医学部小児科

研究要旨

日本未熟児新生児学会における適応外使用の解決要望医薬品としてビタミン K₂の乳児ビタミン K 欠乏性出血症に関するチェックリストを作成した。

また、供給停止品目に企業より要望のあるビタミン A 製剤について未熟児新生児領域における有用性のエビデンス研究を行った。将来、慢性肺疾患に対する予防薬になる可能性があり、継続供給の要望書を作成するとともにその有用性の根拠を示した。

共同研究者

白幡 聡 産業医科大学小児科
藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
山崎 俊夫 藤田保健衛生大学小児科
近藤 裕一 熊本市市民病院新生児科
板橋家頭夫 昭和大学小児科
中村 秀文 国立成育センター治験管理室

研究協力者

日下 隆 香川大学医学部附属病院総合周産期
母子医療センター、新生児部
河田 興 香川大学医学部附属病院総合周産期
母子医療センター、新生児部
大久保賢介 香川大学小児科
久保井 徹 香川大学小児科
小谷野耕祐 香川大学小児科
中村 信嗣 香川大学小児科

A. 研究目的

新生児適応外使用医薬品の解決を目的に、ビタミン A の供給停止に対する対応を検討するとともに、ビタミン K の乳児ビタミン K 欠乏性出血症に関するチェックリストを作成した。

【ビタミン A に関する企業側の背景】

現在、保険診療上使用できるビタミン A 製剤はサンノーバ株式会社およびエーザイ株式会社のチョコラ A のみである。ビタミン A 欠乏という需要も減っているため、販売量も減少し、不採算の状況にある。販売停

止も検討しなければならない状況であるが、代替薬となる保険薬はなく、中止するとビタミン A の保険薬はなくなることになる。ただ、医療上の必要性があるならば、例え販売量が減少してもやめるわけにはいかないというのが企業側の姿勢である。そこで、厚生労働省に対し、薬価の陳情を進めている。引き上げにあたっては、医療上の必要性について、学会からの継続供給要望書が必要となる。このことよりそれに対する対応と未熟児・新生児領域でのその製剤の必要性についてエビデンス研究を行った。

B. 研究方法

1. ビタミン A の継続供給要望書の作成

日本未熟児新生児学会で要望書の原案を検討し、日本未熟児新生児学会の理事会へ提案し、検討後厚生労働省へ提出する。

2. ビタミン A 製剤の未熟児新生児領域での必要性の検討

1) 本邦のビタミン A 製剤について

日本医薬品集の 2007 年度版より、ビタミン A 製剤の商品名を検索し、その適応および用法・用量を調べた。

2) ビタミン A 製剤の未熟児新生児への適応疾患および病態について PubMed を中心にエビデンス研究を行った。

3. ビタミン K（ケイツーシロップ）に関する国内の添付文書記載ならびに海外主要 4 ヶ国（米、英、独、

仏)における医薬品の承認状況を日本医薬品集等で調査した。

C. 研究結果

1. ビタミンAの継続供給の要望書の作成

検討の結果、表1の要望書を作成し、厚生労働省へ提出した。

2. ビタミンA製剤の未熟児新生児領域での必要性の検討

1) 本邦のビタミンA製剤について

ビタミンAは、高カロリー輸液用総合ビタミン剤に含まれており、効能・効果として経口、経腸栄養哺乳が不能または不十分で高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない場合のビタミン補給として使用される。未熟児新生児の用法・用量の記載はない。

Retinol palmitateとして、チョコラA滴とチョコラA注がある。

効能・効果としては、以下のように

- ① ビタミンA欠乏症の予防および治療（夜盲症、結膜乾燥症、角膜乾燥症、角膜軟化症）
- ② ビタミンAの需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給（妊産婦、乳幼児、消耗性疾患）
- ③ 次の疾患のうち、ビタミンAの欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合：角化性皮膚疾患があるが、未熟児新生児への用法・用量の記載はない。

Vitamin Aとして、チョコラA末、チョコラA錠とザーネ軟膏がある。

効能・効果としては以下のように、

- ① ビタミンA欠乏症の治療（散は予防および治療）：夜盲症、結膜乾燥症、角膜乾燥症、角膜軟化症
- ② ビタミンAの需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給：経産婦、授乳婦、乳幼児、消耗性疾患等
- ③ 次の疾患のうち、ビタミンAの欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合：角化性皮膚疾患、(軟膏)角化性皮膚疾患(尋常性魚鱗癬)、があるが、未熟児新生児への用法・用量の記載

はない。

2) ビタミンA製剤の未熟児新生児への適応疾患および病態について

未熟児新生児へのビタミンA製剤の適応疾患および病態について文献検索をThe Cochrane LibraryとPubMedにより行った。検索式は、vitamin A and premature infantとした。The Cochrane Libraryでは、Cochrane Systematic Reviewsが5つ検索された。その中で有用なものが、「Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. 2007」であった。

極低体重出生児におけるビタミンA補給の有益性を評価するために、周産期の臨床試験に関するオックスフォードデータベースとメドライン(2002年の6月まで)及びサイエンスサイテーションインデックスを用いて検索した。選択基準は、出生体重1500g以下の極低体重出生児に標準的なビタミンA補充の効果ランダム化比較試験で検討した論文を対象とした。検討項目は、生後1か月後の死亡率と酸素必要率及び在胎36週における未熟網膜症と院内感染による敗血症であった。メタ分析の結果、ビタミンA補充群で生後1か月時の死亡率及び酸素必要量が減少した。

各文献のまとめは表2に示した。

3. 新生児ビタミンK欠乏性出血症の予防に対するビタミンK投与の記載が米、英、独、仏の添付文書には明確に認められた。しかし、2007年日本医薬品集のビタミンK₂シロップの適応には、新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療の記載しか見られなかった。

チェックリスト表を別添付する。

D. 考案

【ビタミンA】

供給停止薬に関しては、その医薬品が供給停止になった後、新たな小児における適応症が見出されれば新薬の開発と治験を再度行う必要がある。適応外使用医薬

品は医薬品が存在し、必要ならば小児に投与可能であるが、供給停止薬に関しては医薬品が存在しなくなる。今回検討したビタミンA製剤に関しては、未熟児新生児分野において慢性肺疾患の予防に対する医薬品として今後も検討される可能性があり、販売維持が望まれる医薬品と考えられた。また、文献検索において、ビタミンAの筋注製剤の使用が主体であり、本邦における静注製剤の開発が望まれる。

【ビタミンK】

諸外国における新生児ビタミン欠乏性出血症の予防に対するビタミンK投与の記載は明確であった。また、現在1999～2004年の全国調査を踏まえ、「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与のガイドライン」が作成されつつあり、本邦での有用性も明らかとなっている。今後これらを加味したビタミンKの新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の添付文書への記載が必要であると思われる。

E. 結論

供給停止薬においては、特に同効薬が存在しない場合、将来の小児疾患や病態における適応を含め慎重に検討することが必要である。また、ビタミンK予防投与に関して、主要4ヶ国に承認があり、国内のガイドラインが示されていることから、添付文書への記載が強く望まれた。

F. 参考論文

- ・Ambalavanan N, Wu T-J, Tyson JE et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in Extremely-low-birth-weight infants. J Pediatr 2003; 142:656-61.
- ・Bental RY, Cooper PA, Cummins RR et al. Vitamin A therapy-effects on the incidence of bronchopulmonary dysplasia. S Afr Med J 2000;90: 730-6.
- ・Papagaroufalas C, Cairis M, Pantazatou E et al. A trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia [abstract]. Pediatr Res 1988;23:518A.
- ・Pearson E, Bose C, Snidow T et al. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk

for bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1992;121 :420-7.

- ・Ravishankar C, Nafday S, Green RS et al. A trial of vitamin A therapy to facilitate ductal closure in premature infants. J Pediatr 2003;143:644-8.
- ・Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1987; 111: 269-77.
- ・Tyson JE, Wright LL, Oh W et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 1999;340:1962-8.
- ・Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F9-F13.
- ・Werkman Sh, Peeples JM, Cooke RJ et al. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants. Am J Clin Nutr 1994;59:586-92.

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・Okada H et al. In vitro production of bilirubin photoisomers by light irradiation using neoBLUE. Pediatr Int 2007;49:318-21.
- ・Kusaka T et al. Accumulation of triosephosphate isomerase, with sequence homology to Beta amyloid peptides, in vessel walls of the newborn piglet hippocampus. Microsc Res Tech 2007;70:648-55.
- ・Kobayashi E et al. Functional optical hemodynamic imaging of the olfactory cortex. 2007;117:541-6.
- ・Faimida I et al. Effect of hemoglobin level on cerebral optical properties in newborn piglets determined by near-infrared time-resolved spectroscopy. Nagoya Med J 2007;48:61-75.
- ・伊藤 進. 小児適応外使用医薬品の解決における小児科医の役割. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2006;19:64-9.
- ・伊藤 進. 薬物治療・医薬品に関する用語；わが国

での小児薬物治療の現状をふまえて、小児科診療
2007;70:1069-78

2. 学会発表

- ・大久保賢介 他. 新生児に使用される医薬品の添加物に関する検討.
第 110 回日本小児科学会、京都 2007 年 4 月.
- ・大久保賢介 他. 新生児単純ヘルペス感染症のクリニカルエビデンスについて. 第 43 回日本周産期新生児学会、東京 2007 年 7 月.
- ・大久保賢介 他. 医師主導型治験の実施について (静注用フェノバルビタール). 第 43 回日本周産期新生児学会、東京 2007 年 7 月.
- ・伊藤 進. 日本小児科学会薬事委員会と厚生労働省研究の取り組み.
第 34 回日本小児臨床薬理学会、熊本 2007. 11 月.
- ・中村 信嗣 他. 添付文書への予防薬記載について (ビタミン K₂シロップ). 第 34 回日本小児臨床薬理学会、熊本 2007. 11 月.
- ・久保井 徹 他. 免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法臨床試験デザインの検討. 第 34 回日本小児臨床薬理学会、熊本 2007 年 11 月.
- ・伊藤 進. 胎児・新生児期のビリルビン代謝と薬物代謝. 日本未熟児新生児学会、高松 2007 年 11 月.
- ・Nishida T et al. Cerebral Hemodynamics in asphyxiated infants measured by using near-infrared time-resolved spectroscopy. 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Tokyo October 6-8, 2007.
- ・Iwase T et al. A change of the bilirubin photoisomer with New Green LED in vitro. 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Tokyo October 6-8, 2007.
- ・Kusaka T et al. Transcutaneous bilirubin (TcB) levels in first 72hrs in newborn infants of Brunei Darussalam. 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Tokyo October 6-8, 2007.
- ・Kusaka T et al. New optical brain imaging in infants by using near-infrared diffuse optical tomography. 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Tokyo October 6-8, 2007.

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	ケイツー®シロップ0.2% Kaytwo®Syrup0.2% (メナテトレノン Menatetrenone)
	関係企業	サンノーバ株式会社 エーザイ株式会社
	剤型・規格	シロップ剤 1mL 中メナテトレノン 2mg 含有
	効能・効果	新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療 <u>新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の予防</u>
	用法・用量	新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療として、通常1日1回1mL (メナテトレノンとして2mg) を経口投与する。なお、症状に応じて3mL まで (メナテトレノンとして6mg) 増量する。 <u>新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症予防投与として、出生後1mL を経口投与し、産科退院時 (生後5日目頃) に1mL、生後1ヶ月時に1mL と、計3回投与することが、厚労省から勧奨されている</u>
	対象年齢	小児～成人 <u>新生児</u>
	その他	小児等への投与：低出生体重児及び新生児の対する安全性は確立していない (使用経験がない)
	別添1の類型	2) (ア) ①
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	アメリカ
	販売名	Konakion MM Paediatric
	関係企業名	Roche Diagnostics
	剤型・規格	Intravenous infusion、tablet
	効能・効果	新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の予防及び治療

	<p>用法・用量</p>	<p>新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症</p> <p>予防</p> <p>妊娠 36 週以降に生まれた健康な新生児：出生時またはその直後に 2mg を経口投与する。第 4～7 日にも 2mg (2 回目) を投与する。</p> <p>体重 2.5kg 以上の妊娠 36 週未満の早産児および特別なリスクが高い正期産児：出生時またはその直後に 1mg を筋注または静注する。その後の投与量および頻度は凝固状態に応じて決定する。</p> <p>体重 2.5kg 未満の妊娠 36 週未満の早産児：出生時またはその直後に 0.4mg/kg(0.04ml/kg に相当)を筋注または静注する。この非経口投与量(0.4mg/kg)以上を投与しない(「特別な警告および使用上の特別な注意」参照)。その後の投与頻度は凝固状態に応じて決定する。</p> <p>母乳栄養の乳児：出生時および第 4～7 日の投与量の他に、出生 1 ヶ月後にさらに 2mg を経口投与する。ミルクを導入するまで 2mg を月 1 回経口投与することを推奨するが、これら追加投与の安全性または有効性データは報告されていない。</p> <p>治療</p> <p>最初に 1mg を静注し、臨床像および凝固状態に応じて必要であればさらに追加投与する。重症の失血およびビタミン K1 への遅延反応を補うために、Konakion 療法と共に、全血輸血または血液凝固因子の投与など即効性のある治療を同時に行う必要がある。</p>
	<p>対象年齢</p>	<p>新生児、乳児、小児</p>
	<p>その他</p>	<p>PDR Physicians Desk Reference 2006 を参考とした</p>
<p>3. 有用性を示すエビデンスについて</p>	<p>別添 2 (ア) ① の該当性について</p>	<p>該当する</p>
	<p>別添 2 (ア) ② の該当性について</p>	

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>1960年に、ビタミンK筋注群が非投与群に比べ、全ての出血症状、PTに関して有意差を認めたことが報告されている。また、1986年には、経口ビタミンK製剤の有効性に関するRCTが行われ、PIVKA II, PT,凝固因子の比較で、ビタミンK投与群（経口投与群・筋注群ともに）は、非投与群との間に有意差がみられたが、経口と筋注群の間には有意差がみられなかった。現在、乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防について、筋注と内服ともに差はないとされている。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
<p>4. (1) 適応 疾病の重篤度 等</p>	<p>別添2 (イ) ① の該当性について</p>	<p>該当する。</p>
	<p>別添2 (イ) ② の該当性について</p>	<p>該当する</p>
	<p>別添2 (イ) ③ の該当性について</p>	
	<p>評価理由</p> <p>生後24時間以内にみられる早発型、生後24時間以降にみられる典型例の新生児出血性疾患の原因として、ビタミンK欠乏症が挙げられる。同症の出血部位として多くは（早発型・典型例では）、消化管が最も頻度が高く、無治療または不十分なビタミンK投与であると、重篤な状態に陥る危険性がある。特に、早産児、他疾患を持ったような児であれば、より重症化しやすい。厚生労働省による予防投与の勧奨がなされた後は、同症によるものと報告された新生児出血性疾患はすべて、ビタミンKの非予防投与例であった。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
<p>4. (2) 小児 科領域におけ る医療上の有 用性</p>	<p>別添2 (ウ) ① の該当性について</p>	<p>該当する</p>
	<p>別添2 (ウ) ② の該当性について</p>	

	別添2 (ウ) ③ の該当性について	
	<p>評価理由</p> <p>海外では新生児に対する適応がある国が多く、本邦では厚生労働省から予防投与が推奨されている。予防投与普及後の全国調査では、本症の発症が減少傾向であることが明らかとなっており、出生後のビタミンK製剤の予防投与は本症をゼロに近づけることが可能と考えられた。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
5. 優先度	5有効成分中の 2 位	
6. 参考情報	<p>現在の添付文書に適応症の追加を希望する。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
7. 連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>日本未熟児新生児学会</p> <p>〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1</p> <p>香川大学医学部小児科</p> <p>伊藤 進</p> <p>Tel: 087-898-5111</p> <p>Fax: 087-891-2172</p> <p>E-mail: sitoh@kms.ac.jp</p>	

ビタミンKチェックリスト文献一覧

- 1) 埴 嘉之：新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の予防に関する研究 総括報告 厚生省心身障害研究 昭和63年度研究報告書 pp23-27
- 2) Vietti TJ ,Murphy TP, James JA, et al: Observation on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant. *J Pediatr* 1960; 56:343-6.
- 3) Sutherland JM, Gluek HI ,Gleser G :Hemorrhagic disease of newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child* 1967; 113:524-33
- 4) O'Connor ME, Addiego JE, Jr et al.: Use of oral vitamin K to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1986 ; 108: 616-9.
- 5) Jorgensen FS, Felding P, Vinther S, et al: Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta paediatr Scand* 1991;304-7
- 6) von Kries R et al :*Eur J Pediatr* 147:106-112
- 7) 白幡 聡、白川嘉継：我が国における新生児ならびに乳児ビタミンK 欠乏性出血症の現状 日本未熟児新生児学会新生児希有疾患(病態)前方視的サーベイランス事業報告 日本未熟児新生児学会誌、2002;14:105-110
- 8) 宮地良介、白川嘉継、白幡 聡：わが国における新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の現状—全国調査成績—。日産婦新生児血液誌、1997 ; 7 : 81-87

厚生労働省
保険局 医療課
原 徳壽 医療課長殿

社団法人日本未熟児新生児学会
理事長 戸 莉 創

チョコラA（筋注、錠、滴、末）の継続提供要望書

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は当学会に格別なるご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、サンノーバ株式会社製造（エーザイ株式会社販売）のチョコラA（錠、滴、末）及びエーザイ株式会社製造・販売のチョコラA筋注（以下チョコラA）ですが、ここ数年採算割れが続き、製造・販売中止を考慮せざるを得ない状況にあると伺っております。

チョコラAの主成分であるビタミンAは、人の成長、視覚の維持、上皮組織や免疫担当細胞の正常な分化等に不可欠な脂溶性ビタミンであり、未熟児・新生児では、血中ビタミンA濃度が低下している症例のビタミンA欠乏症による併発疾患等に対し、ビタミンAの投与が必須です。そして、ビタミンA投与による慢性肺疾患発症のリスクを軽減する可能性の報告もなされています¹⁾。また、早産児では、出生体重が1000g未満の超低出生体重児へのビタミンA補給は、生後1ヶ月の死亡又は酸素必要量の減少と関連していることが示唆されています²⁾。

このような疾患に対して、チョコラAは長年にわたり必須、不可欠な医薬品として未熟児・新生児の治療に貢献してまいりました。そして、現在保険診療上使用できるビタミンA剤はチョコラAのみであり代替品はなく、もしこの薬剤が製造・販売中止されますと、未熟児・新生児医療領域だけでも治療上大きな支障が出てまいります。

本学会におきましては、今後もチョコラAが継続的に保険診療において使用できますよう切に望むものであります。何卒、諸般の事情をご賢察の上、ご高配を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

敬具

- 1) Spears K, Cheney C, Zerzan. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchpulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants. Am J Clin. Nutr 80: 1589-94 (2004)
- 2) Darlow, B.A. (Christchurch Sch. Med) 「Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants」 Cochrane Lib 4: 1-15 (2002年)

表2 樹状体重出生期におけるビタミンA補充の検証論文

研究	方法	対象	介入	結果	注釈	評価方法
Arbalyan 2003	単一施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化あり 介入の盲検化一部あり 介入のフォローアップ 結果の盲検化一部あり	出生体重401-1,000g 生後24時間人工換気 あるいは結核投与の児 大動脈、細菌感染ある いは未熟期疾患なし	標準(5,000 IU筋注、週3回、4週間、40例) 高用量(10,000 IU筋注、週3回、4週間、40例) 週一回法(15,000 IU筋注、週1回、4週間、40例)	28日目のレチノール濃度の中央値 各群の200 μg/L未満のレチノール 濃度を持つ割合 在胎36週以前の死亡 在胎36週での酸素必要性 未熟期疾患の入り値 少なくとも週3回中量の可能性の検討	水溶性ビタミンA酸レチノール筋注	O-不相当
Bental 1994	単一施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化不明 介入の盲検化なし 介入のフォローアップ 結果の盲検化なし	出生体重1,000-1,500g 在胎34週未満 生後1週間未満で少なくとも 72時間人工換気ある いは結核投与の児 先天性心疾患あり 南アフリカの黒人	投与なし、29例 4,000 IU筋注、週3回、4日目から12回、31例	31日目の死亡 気管支肺動脈形成(著者から全データ が得られず、31日目酸素投与や人工 換気と特異的レントゲン所見) 培養での敗血症の証明 様々な時期での血清ビタミンA濃度	幾人かの対照群と投与 群の別は、経口で生後 1週後1,500-3,000 IU のビタミンAを投与 水溶性ビタミンA酸レチノールを使用	B-不明確
Papagaroufalis 1998	単一施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化不明 介入の盲検化不明 介入のフォローアップ 結果の盲検化なし	出生体重1,300g以下で 在胎29週未満 生後1週間未満で 72時間以上人工換気と 40%以上の酸素投与を 必要とする	生食のアラセボ、28例 4,000 IU筋注、4-6日目から隔日で投与まで、 27例	31日目の死亡 気管支肺動脈形成(31日目酸素投与 と特異的レントゲン所見) 様々な時期での血清ビタミンA濃度	対照群のビタミンAの量を決めて いない 水溶性ビタミンA酸レチノールを使用	B-不明確
Pearson 1992	多施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化あり 介入の盲検化あり 介入のフォローアップ 結果の盲検化あり	出生体重700-1,100g 以前の呼吸補助が48 時間以上長く、生後72- 96時間、酸素投与と人 工換気 除外基準: 成長障害(定 義なし)、先天性腎、染色 体異常、胎児水腫、先 天感染、新生児肺炎 蘇生するかの指示	生食ある、投与筋注、22例 2,000 IU、4日目から14回隔日、27例	31日目の死亡 気管支肺動脈形成(31日目酸素投与 と特異的レントゲン所見) 修正在胎34週での酸素必要性 未熟期疾患 様々な時期での血清ビタミンAとビ タミン結合タンパク濃度	両群は、経口前栄養で1,200-1,500 IUのタキソール-デキストロール溶液 を投与されている 経口摂取の全用量は、250-1,000 IU/ 100mLミルクのビタミンAを投与されて いる 水溶性ビタミンA酸レチノールを使用	A-適
Revishanker 2003	単一施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化あり 介入の盲検化あり 介入のフォローアップ 結果の盲検化あり	出生体重500-1,500g 在胎32週未満 臍帯のライン確保 生後24時間未満 除外基準: 主要な先天 奇形や染色体異常	偽薬、注射、18例 体重に依り1,500-3,000 IU筋注、1,3,7日目、 22例	14日目以降の呼吸不全、肺動脈閉鎖、 インドメタシン治療や外科的結紮を 要する肺動脈閉鎖、 死亡 気管支肺動脈形成(修正在胎36週での 酸素必要)	primary outcome、臍帯管閉鎖 死別の別は、経口前466 IUを含む ビタミンAと経口1,000 IUのビタ ミンAを投与されている	A-適
Shenai 1997	単一施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化あり 介入の盲検化あり 介入のフォローアップ 結果の盲検化なし	出生体重700-1,300g 在胎26-30週 生後1週間未満で少なくとも 72時間酸素投与と 人工換気 AFD 除外基準: 先天性	生食のアラセボ、20例 2,000 IU筋注、4日目から隔日で合計4回、 20例	31日目の死亡 気管支肺動脈形成(31日目酸素投与 や人工換気と特異的レントゲン所見) 酸素投与量、敗血症の罹患 未熟期疾患 様々な時期での血清ビタミンA濃度	両群は、経口前栄養で400 IU ミルクで経口の500 IUのビ タミンAを投与されている。 水溶性ビタミンA酸レチノールを使用	A-適
Tyson 1999	多施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化あり 介入の盲検化あり 介入のフォローアップ 結果の盲検化不明	出生体重401-1,000g 生後24時間前の酸素 投与あるいは人工換気 除外基準: 主要な先天 奇形、細菌感染、末期 的疾患	偽薬、402例 5,000 IU筋注、週3回、4週間、405例	在胎36週での酸素必要性あるいは それ以前の死亡、生後28日目での 酸素必要性あるいはそれ以前の死亡 培養での敗血症の証明、grade 3あ るいはgrade 4の脳室内出血、脳室周囲 白質軟化症、グループの28日目の ビタミンAと2,000 IU筋注の相対的用量 反応、週毎の中量の可能性の検討 Arbalyan 2005での修正18から22 か月での神経発達性の評価	対照群と投与群ともに、研究外の 経口と経口投与の方法と用量 のビタミンA投与されているが、その量 は記載されていない 水溶性ビタミンA酸レチノールを使用	A-適
Werde 2001	多施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化あり 介入の盲検化あり 介入のフォローアップ 結果の盲検化あり	出生体重1,000未満 生後24時間前の同意 除外基準: 生命に影響 する先天奇形	外見が同じように見える同量のアラセボ 水溶液、77例 5,000 IU経口、毎日、28日目まで、77例	28日目の酸素必要性 呼吸不全の死亡 在胎36週での酸素必要性 治療の必要な未熟期疾患	対照群と投与群は23 IU/kg/dayの 経口前栄養のイントラピドの形で 投与されている(しかしおそら23 IUと 記載されている)、完全な経口栄養と 14日目以上では、全ての児は35,000 IU 投与されている	A-適
Werkman 1994	単一施設でのランダム比較試験 ランダム化の盲検化不明 介入の盲検化不明 介入のフォローアップしてない 結果の盲検化なし	出生体重75-1,300g 生後96時間未満 除外基準: 臍帯内にある いは胎盤周囲の出血 母親の薬物依存性 感染症、先天奇形	補充なし、42例 80,000 FE/L(1,300-3,300 IU/kg/day)をラン ダムに168時間以上かけて(48-96時間)経 経口投与、44例	気管支肺動脈形成(生後28日を経た 酸素投与と特異的レントゲン所見) 酸素を必要とする総日数 様々な時期でのビタミンAとレチノール結 合タンパク濃度	対照群と投与群の両者はタキソール デキストロール溶液 JMVVを加える 形でビタミンAを投与されている(出生 体重1,000未満 1.5mL/day、210 FE/ day、1,000以上 3.4mL/day、476 FE/ day と経口栄養で投与)	B-不明確

添付資料1.

日本未熟児新生児学会薬事委員会

1. 小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法（○でかこんでください）

○ある（どのような方法で：年3回発行の日本未熟児新生児学会雑誌、日本未熟児新生児学会HP、新生児医療連絡会メーリングリスト）

ない

2. コンパッショネートユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品について

1) 表（添付文書）にある平成10年度大西班の医薬品の動向

① 静注用フェノバルビタール・新生児けいれん：医師主導治験にて治験終了し、承認待ち

2) それ以後のコンパッショネートユース医薬品があれば記載

学会員からの情報収集必要

3. 各分科会が報告したガイドラインの一覧とそこに記載のある適応外使用医薬品

① Systematic Review に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針 監修：小川雄之亮、編著：藤村正哲 メディカ出版 1999

② SGA性低身長症におけるGH治療のガイドライン（日児誌 2007; 111: 641-646）日本小児内分泌学会と日本未熟児新生児学会合同で

③ 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与のガイドライン（案）日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与方法の見直し小委員会

4. 小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬の選定とエビデンス評価

小児薬物療法検討会議で「アシクロビル・新生児ヘルペス」を検討中。

候補薬として、

① カフェインサイトレイト・早産児無呼吸発作

② γ グロブリン・血液型不適合溶血性黄疸

③ 塩酸ドキサプラム・早産児無呼吸発作

④ ガンシクロビル・新生児サイトメガロウイルス感染症

⑤ ビタミンK・新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

その他の候補薬として、早産児・新生児の特有の疾患・病態で適応医薬品がない医薬品が考えられる（例：慢性肺疾患、遷延性肺高血圧症、鎮痛・鎮静、栄養補給薬等）

5. 未承認薬検討委員会への対応が望まれる小児医薬品

① 「カフェインサイトレイト・早産児無呼吸発作」は、小児薬物療法根拠情報収集事業か未承認薬検討会議での検討が妥当か検討を要する。

6. 日本医師会治験センターの医師主導型治験への候補医薬品

1)

① カフェインサイトレイト

② 早産児無呼吸発作

③ 欧米で標準的に使用されているが国内未承認