

EMA-000663-PIP01-09-M02	Influenza virus surface antigens (haemagglutinin (HA) and neuraminidase) of strain: A/California/07/2009 Influenza like virus	2011/8/31	Prevention of influenza infection
EMA-000665-PIP01-09	Taspoglutide	2017/7/31	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
EMA-000669-PIP01-09	Split influenza virus, inactivated containing antigen equivalent to A/California/7/2009 (H1N1)-like strain (A/California/7/2009 (NYMC X-179A))	2011/5/31	Influenza
EMA-000669-PIP01-09-M01	Split influenza virus, inactivated containing antigen equivalent to A/California/7/2009 (H1N1)-like strain (A/California/7/2009 (NYMC X-179A)), adjuvanted	2011/6/30	Influenza
EMA-000670-PIP01-09-M01	Split influenza virus, inactivated containing antigen equivalent to A/California/7/2009 (H1N1)-like strain (A/California/7/2009 (NYMC X-179A)), non-adjuvanted	2011/6/30	Influenza
EMA-000671-PIP01-09	Sildenafil citrate	2013/9/30	Pulmonary Arterial Hypertension
EMA-000673-PIP01-09	Pneumococcal polysaccharide serotype 1/serotype 4/serotype5/serotype6B/serotype 7F/serotype 9V/serotype14/serotype 23F conjugated to protein D (derived from non-typeable Haemophilus influenzae) carrier protein / Pneumococcal polysaccharide serotype 18C/serotype 19F conjugated to tetanus toxoid /	2013/12/31	Active immunisation of infants and children from 6 weeks up to 5 years of age against disease caused by Streptococcus pneumoniae serotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F (including sepsis, meningitis, pneumonia, bacteraemia and acute otitis media) and against acute otitis media caused by Non-Typeable Haemophilus influenzae.
EMA-000673-PIP01-09	Pneumococcal polysaccharide serotype 1/serotype 4/serotype5/serotype6B/serotype 7F/serotype 9V/serotype14/serotype 23F conjugated to protein D (derived from non-typeable Haemophilus influenzae) carrier protein / Pneumococcal polysaccharide serotype 18C/serotype 19F conjugated to tetanus toxoid /	2013/12/31	Acute Otitis Media caused by Non-typeable Haemophilus influenzae
EMA-000673-PIP01-09	Pneumococcal polysaccharide serotype 1/serotype 4/serotype5/serotype6B/serotype 7F/serotype 9V/serotype14/serotype 23F conjugated to protein D (derived from non-typeable Haemophilus influenzae) carrier protein / Pneumococcal polysaccharide serotype 18C/serotype 19F conjugated to tetanus toxoid /	2013/12/31	Disease caused by Streptococcus pneumoniae
EMA-000687-PIP01-09-M02	Split influenza virus, inactivated, containing antigen: A/California/7/2009 (H1N1)v like strain (X-179A)	2011/5/31	Prevention of infection by pandemic influenza virus (H1N1)
EMA-000688-PIP01-09	Ecallantide (Recombinant inhibitor of Human Plasma Kallikrein)	2014/11/30	Hereditary Angioedema

EMEA-000689-PIP01-09-M01	exenatide		2014/9/30	Treatment of type 2 diabetes in combination with thiazolidinediones and with metformin with a thiazolidinedione
EMEA-000689-PIP01-09-M01	exenatide		2014/9/30	treatment of type 2 diabetes mellitus in combination with metformin, and/or sulphonylureas in patients who have not achieved adequate glycaemic control on maximally tolerated doses of these oral therapies.
EMEA-000694-PIP01-09	Dapagliflozin		2017/9/30	E11 Type 2 Diabetes
EMEA-000712-PIP01-09	fentanyl citrate		2015/6/30	Prevention and treatment of acute pain
EMEA-000718-PIP01-09	Riociguat		2017/12/31	Treatment of pulmonary hypertension
EMEA-000720-PIP01-09	Anagrelide hydrochloride monohydrate			For the reduction of elevated platelet counts in: • paediatric essential thrombocythaemia (ET) patients aged 6 to 17 years who are intolerant to their current therapy or whose elevated platelet counts are not reduced to an acceptable level by their current therapy • adult at risk ET patients who are intolerant to their current therapy or whose elevated platelet counts are not reduced to an acceptable level by their current therapy. An adult at risk patient An adult at risk ET patient is defined by one or more of the following features: • >60 years of age or • A platelet count >1000 x 10 to the power of 9 /l or • A history of thrombohaemorrhagic events.
EMEA-000725-PIP01-09-M02	Split influenza virus, inactivated, containing antigen: A/California/7/2009 (H1N1)v like strain (X-179A)		2011/5/31	Prophylaxis of influenza in an officially declared pandemic situation
EMEA-000727-PIP01-09	Bosutinib (SKI-606)		2016/12/31	Chronic Myeloid Leukemia (CML)
EMEA-000745-PIP01-09	Guantacine hydrochloride		2012/7/31	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
EMEA-000769-PIP01-09	Cefaroline fosamil (established INN)		2017/3/31	Community-acquired pneumonia
EMEA-000769-PIP01-09	Cefaroline fosamil (established INN)		2017/3/31	Complicated skin and soft tissue infections
EMEA-000774-PIP01-09	emtricitabine, tenofovir disoproxil (as fumarate), rilpivirine (as hydrochloride)		2017/9/30	B23 Human immunodeficiency virus (HIV) disease resulting in other conditions
EMEA-000775-PIP01-09	Human normal immunoglobulin		2013/6/30	Guillain Barré syndrome
EMEA-000775-PIP01-09	Human normal immunoglobulin			Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), in children or adults at high risk of bleeding or prior to surgery to correct the platelet count.
EMEA-000775-PIP01-09	Human normal immunoglobulin		2013/6/30	Kawasaki disease

EMEA-000775-PIP01-09	Human normal immunoglobulin		Primary Immunodeficiency Syndromes with failure of antibody production. Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia, in whom prophylactic antibiotics have failed. Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in plateau phase multiple myeloma patients who have failed to respond to pneumococcal immunisation. Children and adolescents with congenital AIDS and recurrent bacterial infections. Hypogammaglobulinaemia in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria
EMEA-000777-PIP01-09	Artemether (20mg) and lumefantrine (120mg)	2013/6/30	Treatment of HIV-1 infection
EMEA-000804-PIP01-09	atazanavir sulphate	2013/12/31	Treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection/colonisation in cystic fibrosis patients.
EMEA-000827-PIP01-09	Aztreonam	2013/10/31	Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection/colonisation in cystic fibrosis patients.
EMEA-000827-PIP01-09	Aztreonam	2016/7/31	
EMEA-000827-PIP01-09	Aztreonam	2016/7/31	

「東アジアにおける小児医薬品開発状況」

研究分担者 尾崎雅弘^{1,2} 秋山裕一^{1,3}

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会¹

ユーシービージャパン(株)²、協和発酵キリン(株)³

研究要旨

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が立ち上がり、そこでの検討結果を受け、開発企業の募集又は開発要請が行われ、既存の医薬品についての「ドラッグラグ」や小児等の特殊集団における適正使用の問題は改善されてきている。しかし、今後承認される医薬品については、何らかの施策を講じなければ、新たな適応外医薬品を生むことになり、小児等の特殊集団における適正使用の問題を引き起こすと考えられる。

平成 22 年度は、近年外資系製薬企業の開発拠点が日本から中国へシフトしていること、国内企業においても積極的に中国を含むアジアで医薬品開発を促進していることを踏まえて、「製薬企業の小児医薬品開発推進施策についての調査研究」をテーマとし、日本を含む東アジアでの小児規制の状況及び小児医薬品開発状況を調査した。

小児に関する規制は、日本を含む東アジアでは確認されなかった。また、東アジアにおける小児医薬品開発状況の調査結果、中国では、企業の積極的な医薬品開発投資、韓国、台湾では欧米の法制化の影響を受けて、今後も小児臨床試験は、益々増加するものと考えられた。これに伴い、近い将来、日本が東アジアの中でも小児治験後進国になることが懸念された。

東アジアで実施されている小児臨床試験は、各国で必要な臨床データに影響を受けていると推察された。欧米の企業の採算性を考慮した小児用医薬品開発に関する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、企業へのインセンティブを前提とした法制化¹⁾も視野に入れた検討が必要である。また、近年国際共同治験への参加が目覚ましい東アジア諸国と同様に欧米が中心となって実施されている小児国際共同治験への積極的参加が望まれる。

研究協力者

宇木 元道^{1,4} 大塚製薬株式会社⁴
交久瀬善隆^{1,5} 富山化学工業(株)⁵
上月 庸生^{1,6} 大日本住友製薬(株)⁶
佐藤 且章^{1,7} グラクソ・スミスクライン(株)⁷

究」をテーマとし、平成 22 年度は、東アジアでの小児規制の状況及び小児医薬品開発状況を調べた。

B. 研究方法

ClinicalTrials.gov に登録されている臨床試験情報を調査した。また、小児国際共同治験について調査を行った。

- 調査対象：2010 年 8 月 5 日までに登録された小児臨床試験

A. 研究目的

企業における小児用医薬品開発を推進するために、
「製薬企業の小児医薬品開発推進についての調査研

¹⁾ 20 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）研究分担報告書：小児治験を取り巻く問題点と解決作にアンケート調査結果より、「法制化の前提として必要と考えられる企業へのインセンティブは、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認、保護期間（再審査期間・特許期間）の延長、薬価の引き上げ」などである。

- ソースデータ：公開されている
ClinicalTrials.gov に登録された臨床試験情報
(<http://www.clinicaltrial.gov/>)
抽出条件は以下のとおりである。
 - Age Groups: Child、Child/Adult、
Child/Adult/Senior
 - Phase: Phase I、Phase I/II、Phase II、Phase
II/III、Phase III
- また、米国、欧州の上位3カ国(英国、フランス、ドイツ)、近郊東アジア圏の上位3カ国(中国、韓国、台湾)及び日本のうち2カ国以上で実施された臨床試験を国際共同治験と定義した。

C. 結果

I：東アジアでの小児規制の状況

日本を含めた東アジア諸国では、小児に関する規制は確認されなかった。

II-1：世界での小児臨床試験登録状況

小児を含む臨床試験登録数は、9,992件(2010年8月5日時点)であった。

また、対象国を米国、欧州の上位3カ国(英国、フランス、ドイツ)、近郊東アジア圏の上位3カ国(中国、韓国、台湾)及び日本に限定したところ、8,156件であった。

■ 世界での小児臨床試験登録状況

米国、欧州及び東アジア(日本を含む)における登録状況を調査したところ、東アジア、欧州、米国の比率は、それぞれ6.3、20.9、72.7%であった。

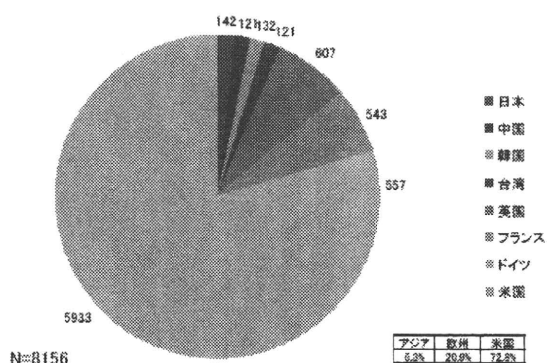


図1 東アジア、欧州及び米国での小児臨床試験登録状況

■ 東アジアでの小児臨床試験実施状況

米国、欧州及び東アジア(日本を含む)のそれぞれのグループで2000年以降に開始された小児臨床試験を調査したところ、東アジアでは、欧州の法制化後、小児臨床試験実施数は増加傾向にある。

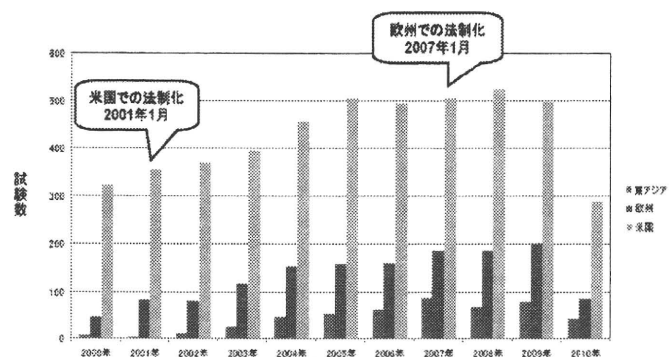


図2 東アジア、欧州及び米国での小児臨床試験実施数の推移

東アジア(日本、中国、韓国及び台湾)で2000年以降に開始された小児国際共同臨床試験を調査したところ、東アジアでは、欧州の法制化後、国際共同臨床試験に積極的に参加しており、小児臨床試験実施数は増加傾向にある。

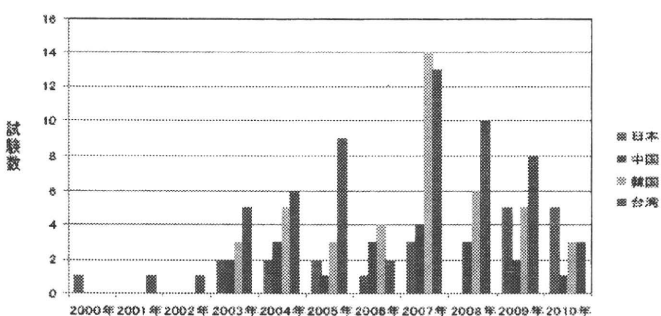


図3 東アジアにおける小児国際共同臨床試験実施数の推移

II-2：東アジアでの小児臨床試験実施状況

■ Phase I、Phase I/II の小児臨床試験実施数

東アジア(日本、中国、韓国及び台湾)で2000年以降に開始された小児臨床試験についてPhaseを限定して調査したところ、日本では、Phase I及びPhase I/IIの小児臨床試験実施数は、極めて少ない。

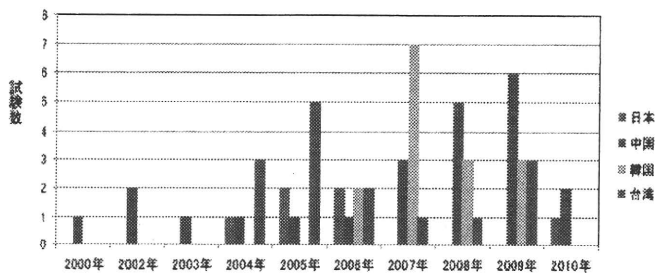


図4 Phase I, Phase I/II の小児臨床試験実施数

■ 小児国際共同臨床試験登録数

小児国際共同臨床試験の登録数を調査したところ、日本、中国では、登録件数が韓国、台湾に比べて少ない。また、日本を中心とした東アジアスタディーの登録は確認できなかった。

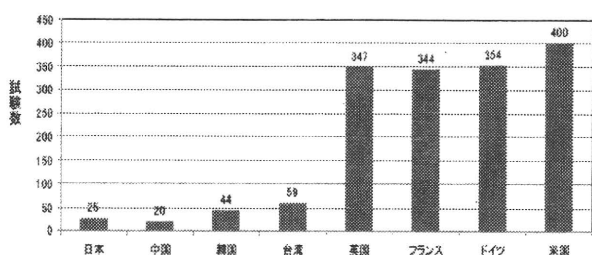


図5 小児を含む国際共同臨床試験登録数

■ 小児臨床試験登録の内訳

日本、中国、韓国及び台湾において登録された小児臨床試験を Phase 別に調査したところ、中国、台湾は Phase I が多く、韓国は Phase II が多く、日本は Phase III が多くことがわかり、これは各国で必要な臨床データの違いが影響しているものと思われる。

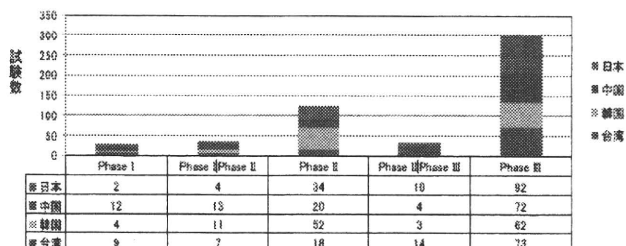


図6 小児臨床試験登録の内訳

D. 考案

1：世界での小児臨床試験登録状況

本調査の結果、中国では、企業の積極的な医薬品開発投資、韓国、台湾では欧米の法制化の影響を受けて今後も小児臨床試験は、増加するものと考えられ、近い将来、日本が東アジアの中でも小児臨床試験後進国になることが懸念される。

2：東アジアでの小児臨床試験登録状況

東アジアで実施されている小児臨床試験のデザインは、各国で必要な臨床データに影響を受けていると推察された。



図7 各国で必要な臨床データ

今後は、法制化と欧米が中心となって実施されている小児国際共同治験への積極的参加が急務であり、欧米と同じタイミングでの申請/承認を目指す必要がある。

すでに小児国際共同治験が開始されたものについては、東アジア諸国と共同で臨床試験を実施し（アジアスタディー）、東アジアで同じタイミングで申請/承認を目指す必要がある。

E. 結論

東アジアでの小児臨床試験登録状況を調査した。

欧米の企業の採算性を考慮した小児開発に関する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。また、近年国際共同治験への参加が目覚ましい東アジア諸国と同様に欧米が中心となって実施されている小児国際共

同治験への積極的参加が望まれる。

F. 参考論文

- 1) 尾崎雅弘, 秋山裕一. 小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート-, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 厚生労働科学研究「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」平成 20 年度研究報告書 (研究代表者: 伊藤進), pp.183-207, 2009.

G. 研究発表

特になし

研究分担報告

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

「未熟児新生児領域における適応外使用医薬品に関する研究」

研究分担者 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

本学会の最近の成果としては、小児薬物療法検討会議に取り上げられ検討がすすめられた、「新生児単純ヘルペスウイルス感染症に対するアシクロビル静注療法」が平成 22 年 6 月に添付文書改定となり、アシクロビル静注薬の新たな適応として、新生児単純ヘルペスウイルス感染症が認められ、用法・用量に関しても、以前の添付文書に記載がある用法・用量の倍量である 60mg/Kg/day の投与量まで使用可能であると変更され、全身型等に対して早期より十分量の治療を行うことが可能となった。

また、ガイドラインとして 2010 年 2 月に「根拠と総意に基づく未熟児新生児動脈管開存症治療ガイドライン」が、日本未熟児新生児学会・標準化委員会 J-PreP ガイドライン作成チームにより学会ホームページに提示されるとともに、2010 年 8 月に「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 製剤投与の改訂ガイドライン」が日本小児科学会雑誌に掲載された。

本年度の日本未熟児新生児学会の分担研究としては、まず新生児の用法・用量に関する検討を進める上で、Yaffe らが記載した Neonatal and Pediatric Pharmacology (Third ed. Edited by SJ Yaffe and JV Aranda) の Drugs Formulary For the Newborn に掲載された医薬品に関する一連の表を日本語訳し、2010 年日本医薬品集の記載と比較する作業を行った。その結果、NICU で一般的に使用される医薬品全 115 品目中、小児に対する用法・用量の記載があったものは 33 品目で全体の 28.7%にとどまっていた。今後これらの医薬品に関する国内での実態調査を新生児医療連絡会等のネットワークを用いて行っていくことで、臨床上最重要な医薬品に関する用法・用量の検討につなげていく。

次に、昨年度近隣の韓国でおきた未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン製剤の供給停止問題を考慮すると、原末を外国の医薬品単独に頼っている日本の状況においても同様の問題が発生する可能性は高いと考えられ、重篤な病態でかつ新生児医療の現場で頻度多く使用する未熟児動脈管開存症に対するインドメタシンと同等の効果があり、副作用も少ないと考えられているイブプロフェン製剤に関してのエビデンス評価を行った。イブプロフェンはすでに米・英・独・仏において未熟児動脈管開存症に対する適応があることより、この医薬品に関するチェックリストを作成し、今後「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」などでの検討を考慮する。

共同研究者

近藤 昌敏 東京都立小児総合医療センター
山崎 俊夫 藤田保健衛生大学 小児科
中村 秀文 国立成育医療研究センター治験推進室
藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
(日本未熟児新生児学会薬事委員会)

研究協力者

大久保賢介 香川大学医学部 小児科

小谷野耕佑 香川大学医学部 小児科

松岡 剛司 同上

安田 真之 同上

日下 隆 同上

磯部 健一 同上

久保井徹 東京都立小児総合医療センター

河田 興 国立病院機構香川小児病院

A. 研究目的

1. Drugs Formulary For the Newborn と 2010 年日本医薬品集との対比

Yaffe らが記載している Neonatal and Pediatric Pharmacology (Third ed. Edited by SJ Yaffe and JV Aranda) の Drugs Formulary For the Newborn (新生児のための医薬品集) に掲載されている医薬品について、2010 年日本医薬品集における記載と比較することで、国内の添付文書の新生児、小児に対する用法・用量の記載の現状を把握することを目的とした。

2. イブプロフェンのチェックリスト作成

新生児医療において非常に重篤でかつ治療頻度も多い疾患である未熟児動脈患開存症に対して、国内では唯一インドメタシンナトリウムが承認されているが、この製剤の供給が昨年度バイアルの不具合等で不安定となり、日本においては、国内製造により解決した。しかし、原末を外国の医薬品単独に頼っている日本の状況においても同様の問題が発生する可能性は高いと考えられること、ならびに、近年欧米ではこのインドメタシンと同等の効果があり、副作用も少ないと考えられているイブプロフェン製剤の有効性の方向が増えていることより、イブプロフェンに関するエビデンスを評価することを目的にチェックリストを作成した。

B. 研究対象と研究方法

1. Drugs Formulary For the Newborn と 2010 年日本医薬品集との対比

- 1) Drugs Formulary For the Newborn (新生児のための医薬品集) での NICU で一般的に使用される医薬品、全 115 品目について、2010 年版日本医薬品集の小児への適応、小児の用法・用量の記載について調査を行った。
- 2) 持続静注される医薬品の NICU における標準的な溶解法ならびに急速静注薬に関する医薬品リスト、治療域と血中濃度モニタリ

ング時期に関する検討をすすめた表を掲載した。

2. イブプロフェンのチェックリスト作成

- 1) 米・英・独・仏における適応を、各国の医薬品情報をもとに調査検討した。
- 2) Pubmed や Cochrane Library におけるイブプロフェンに関するシステマティックレビューならびにランダム化比較試験が行われた論文に関する検討を行った。
- 3) 日本国内におけるエビデンスを医学中央雑誌等において検討した。

C. 研究

結果

1. Drugs Formulary For the Newborn と 2010 年日本医薬品集との対比

- 1) NICU で一般的に使用される医薬品全 115 品目中、小児に対する用法・用量の記載があったものは 33 品目で全体の 28.7%にとどまっていた。小児の用法・用量の記載がまったくないものが 23 品目 (20%) で、「小児等への安全性は確立していない」との記載がある医薬品が 43 品目で全体の 37.4%に及んだ。その他は、国内で同様の成分がなく上記日本医薬品集に記載がないものが 16 品目であった (表 1)。

- 2) 持続静注される医薬品の NICU における標準的な溶解法に関して表 2 に、急速静注薬に関する医薬品リストを表 3 に、治療域と血中濃度モニタリング時期に関する記述がある医薬品を表 4 に掲載した。

2. イブプロフェンのチェックリスト作成

- 1) 米・英・独・仏の主要 4 カ国においてすでにイブプロフェンが未熟児動脈管開存症に適応を取得されていた。
- 2) イブプロフェンとインドメタシンの静注療法を比較したランダム化比較試験が 1 件あり、

動脈管開存症の治癒率、未熟児脳室内出血の頻度、副作用それぞれに関して有意な差はなかった。また、未熟児動脈管開存症に対する予防的イブプロフェン療法についてはシステムティックレビュー1件（4つのランダム化比較試験をまとめたもの）が、あった。それらの検討においても、出生後日齢3での動脈管開存や動脈管閉鎖術が減少していた。

D. 考察および結論

1. Drugs Formulary For the Newborn と 2010 年日本医薬品集との対比

NICU で一般的に使用される医薬品全 115 品目中、小児に対する用法・用量の記載があったものは 33 品目で全体の 28.7% にとどまっており、今後これらの医薬品に関する小児・新生児への用法・用量の検討をすすめていくことが重要であると思われる。新生児領域においては新生児医療連絡会等のネットワークが既に存在していることもあり、今後これらのネットワークを用いて、表に掲載されている医薬品に関する国内での使用実態調査を行っていき、臨床上最重要な医薬品に関するものから順に、小児・新生児への用法・用量の検討をすすめていく。

また、「小児等への安全性は確立していない」との記載がある医薬品が 43 品目で全体の 37.4% に及んでおり、これらに関してはいままでも同様に各医薬品のエビデンス調査をすすめて、ひとつでも多くの適応外使用医薬品を減らす努力を継続して行っていきたいと思われた。

2. イブプロフェンのチェックリスト作成

日本国内では、未熟児動脈管開存症の治療薬として唯一インドメタシンナトリウムが承認されているが、欧米主要 4 カ国（米・英・独・仏）ではインドメタシン以外にイブプロフェンが効果的に使用されはじめている。インドメタシンと比較し、動脈管を閉鎖する効果は同等であり、かつ脳血流の減少をきたさず、腎血流の低下や尿量減

少も少ないとの報告もある。昨年度近隣の韓国でおきた未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン製剤の供給停止時にイブプロフェンの使用で対応したことを考慮すると、原末を外国製の医薬品単独に頼っている日本の状況においても同様の問題が発生する可能性は高いと考えられる。これらをあわせると、今後イブプロフェンの未熟児動脈管開存症に関する適応を考慮していくことは非常に大切であると思われた。

E. 参考論文

1. Su BH, Lin HC, Chiu HY, et al. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetus Neonatal Ed* 2008; 93(2): F94-99.
2. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004213.
3. Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al. in Intraventricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1529-1535.
4. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, et al. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47: 36.
5. Overmeire BV, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *New Engl J Med* 2000; 343: 674.
6. 日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会 J-PreP ガイドライン作成チーム. 根拠と総意に基づく未熟児新生児動脈管開存症治療ガイド

ライン. 日本未熟児新生児学会ホームページ
(2010年2月発刊)

F. 研究発表

1. 白幡聡, 伊藤進, 高橋幸博, 西口富三, 松田義雄. 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製剤投与の改訂ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 1263-1270.
2. 大久保賢介, 新庄正宜, 伊藤進. 小児薬物療法根拠収集事業におけるアシクロビル適応拡大にむけた報告書作成について. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2010; 23: 109-125.
3. 伊藤進. 薬剤のオフラベル使用とその問題点. 小児内科 2010; 42: 85-90.
4. 大久保賢介, 松岡剛司, 小谷野耕佑, 安田真之, 日下隆, 磯部健一, 伊藤進. 新生児稀有疾患前方視的サーベイランス事業(新生児単純ヘルペス感染症)の報告. 日本未熟児新生児学会雑誌 2010; 22: 710.
5. 伊藤進, 近藤昌敏, 中村秀文, 藤村正哲, 山崎俊夫. 小児薬物療法の最近の話題 臨床研究の成果と課題 新生児領域から. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 145.
6. 伊藤進, 大久保賢介. 小児のオフラベル薬使用の現状と治験. 小児科 2009; 50: 1485-1493.
7. 伊藤進, 辻 繁子. 小児の薬物療法と薬の飲ませ方. 臨床と研究 2009; 86: 410-416.
8. 伊藤進. 日本小児科学会薬事委員会による小児医薬品適正使用に向けての取り組みと我が国の動向. 小児科臨床 2009; 62: 1615-1622.
9. 大久保賢介, 高橋昌志, 久保井徹, 安田真之, 日下隆, 今井正, 磯部健一, 近藤昌敏, 中村秀文, 山崎俊夫, 藤村正哲, 伊藤進. アシクロビル注射剤の添付文書改訂に向けた取り組み(新生児単純ヘルペス感染症の効能効果追加ならびに新しい用法用量の記載). 日本未熟児新生児学会雑誌 2009; 21: 531.
10. 大久保賢介, 河田興, 久保井徹, 安田真之, 日下隆, 磯部健一, 伊藤進. 新生児集中治療室における抗菌薬の適正使用に関する研究. 日本小児臨床薬理学会雑誌: 22; 116-119, 2009.
11. Kawada M, Kondo M, Okazaki K, et al. Pharmacokinetics of Prophylactic Micafungin in very-low-birth-weight Infants. The Pediatr Infect Dis J 2009;28:840-842.
12. 伊藤進. 新生児の未承認・適応外使用医薬品. 周産期医学 2009; 39: 1627-1637.
13. 河田興. 新生児領域における医師主導治験に挑む. 周産期医学 2009; 39: 1639-1645.
14. 大久保賢介. ー新生児薬物療法の特殊性ー新生児に使用される医薬品と添加物. 周産期医学 2009; 39: 1653-1657.

要約表 (様式)

<p>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</p> <p>※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。</p>	販売名 (一般名)	<p>医薬品名：イブプロフェン ibuprofen</p> <p>商品名：イブプロフェン、ブルフェン、ユニプロン</p>
	関係企業	<p>辰巳、科研</p> <p><u>静注薬は国内に存在しない</u></p>
	剤形・規格	<p>顆粒、錠剤、坐剤</p> <p><u>静注薬</u></p>
	効能・効果	<p>〈顆粒、錠剤〉</p> <p>1) 次の疾患ならびに症状の消炎鎮痛：慢性関節リウマチ等</p> <p>2) 手術ならびに外傷後の消炎・鎮痛</p> <p>3) 次の疾患の解熱・鎮痛：急性上気道炎</p> <p>〈坐剤〉小児科領域における急性上気道炎の解熱</p> <p>〈静注薬〉<u>未熟児動脈管開存症</u></p>
	用法・用量	<p>〈顆粒、錠剤〉</p> <p>1) 2) イブプロフェンとして 600mg</p> <p>小児には 11-15 歳 400-600mg、8-10 歳 300-400mg</p> <p>5-7 歳 200-300mg 3 回に分服</p> <p>3) イブプロフェンとして 1 回 200mg を頓用 (適宜増減)</p> <p>〈坐剤〉</p> <p>イブプロフェンとして小児に 1 回 3-6mg/Kg を発熱児直腸内へ挿入 (適宜増減) 1 日 2 回を限度とする</p> <p>〈静注薬〉</p> <p><u>初期投与量 10 mg/kg、その 24、48 時間後に 5 mg/kg ずつ静注。</u></p> <p><u>新生児集中治療室のみにおいて、新生児専門医の監視下で使用。全 3 回の投与が 1 セットであり、もし動脈管が 48 時間後に閉じなかった場合や再開通した場合は上述のセットを行う。</u></p>
対象年齢	<p>〈顆粒、錠剤、坐剤〉小児～成人</p> <p>新生児および生後 1 ヶ月を超えて 3 ヶ月未満の乳児に対する使用経験は少ないので、投与を避けることが望ましい</p> <p>〈静注薬〉</p> <p><u>在胎 34 週未満の早産児で、循環動態に支障をきたすような症候性の動脈管開存症を呈している児</u></p>	
その他		
別添 1 の類型	1) (ア) ④	

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	米：2006年4月13日 英：2004年6月29日 独：2004年6月29日 仏：2004年6月29日
	販売名	1) 米：NeoProfen (イブプロフェンリジン) 2) 欧州：Pedeia (イブプロフェン)
	関係企業名	1) Lundbeck Inc 2) Orphan Europe
	剤型・規格	1) 静注薬(20mg/2ml/A) 1 ml 中に 5 mg の イブプロフェン 含有 1 アンプル中に 10 mg のイブプロフェン含有。 2) 静注薬 (10mg/2ml/A) 1 ml 中に 5 mg の イブプロフェン 含有 1 アンプル中に 10 mg のイブプロフェン含有。
	効能・効果	未熟児動脈管開存症
	用法・用量	1) 初期投与量 10 mg/kg の 24、48 時間後に 5 mg/kg ずつ 2) 静注のみで使用。新生児集中治療室のみにおいて、新生児専門医の監視下で使用。全部で 3 回の投与が 1 回のコースであり、初期投与量 10 mg/kg でその後 24 時間おきに 5 mg/kg ずつ静注する。もし、動脈管が 48 時間後に閉じなかった場合や再開通した場合は、2 回目のコースとして上述の 3 回のコースを行う。
	対象年齢	1) ネオプロフェン (イブプロフェンリジン) は、体重 500～1500g の早産児の動脈管開存症を閉鎖することに非常に適しているが、在胎週数 32 週以上の児にはあまり効果的ではない。 2) 在胎 34 週未満の早産児において、循環動態に支障をきたすような症候性の動脈管開存症の治療に有効。
	その他	国内で未熟児動脈管開存症に唯一、保険適応があるインドメタシンナトリウムは、昨年度近隣の韓国ではこのインドメタシン製剤のバイアルの問題から本剤の供給停止がおき、新生児医療現場で大きな混乱が生じた。未熟児動脈管開存症は超低出生体重児に頻発する重篤な病態であり、医薬品の供給が停止すると、患児に重大な問題を生じる危険性がある。
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添 2 (ア) ①の該当性について	該当する
	別添 2 (ア) ②の該当性	該当しない

	<p><現時点までに得られているエビデンスについて></p> <p>現在、国内で唯一未熟児動脈管開存症に対して保険適応があるインドメタシンナトリウムとイブプロフェンとを比較した（それぞれ静脈内投与）ランダム化試験が1件あり、動脈管開存症の治癒率、未熟児脳室内出血の頻度、副作用それぞれに関して有意な差はなかった（同等の効果であった、文献1）。</p> <p>Shah らのシステマティックレビューでは、未熟児動脈管開存症に対する予防的イブプロフェン療法について4件の研究でメタアナリシスを行っている（文献2）。また Dani らが検討した未熟児脳室内出血予防を目的としたイブプロフェン療法について検討したランダム化比較試験が1件ある（文献3）。</p> <p>それらを併せた5件の検討では、未熟児動脈管開存症に対するイブプロフェンの予防投与にて、出生後日齢3での動脈管開存（リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.29, 0.47]）や動脈管閉鎖術（リスク比 0.34, 95%区間[0.15, 0.79]）が減少している（文献4）。</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>	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2(イ) ①の該当性	該当する
	別添2(イ) ②の該当性	該当する
	別添2(イ) ③の該当性	該当しない
	<p>症候性の未熟児動脈管開存症は出生体重が小さいほど高く、500g～999gでは42%、1000g～1499gでは21%にみられる。また早産児で週数が早いほどに重症化し、致命的な状態になることが多いために、積極的に早期に治療を行うことが必要である。早期治療（日齢2-3）が後期治療（日齢7-10）に比べて有意に動脈管の閉鎖率が高く、合併症の頻度も減らす（文献5）。</p> <p>また生後24時間以内のシクロオキシゲナーゼ阻害剤の予防投与により、症候性未熟児動脈管開存症を減少させる報告も散見され、最近の国内のランダム化比較試験では、インドメタシンナトリウム予防投与が症候性の未熟児動脈管開存症や重症の脳室内出血を減らしたという報告がある（文献6）。</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>	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2(ウ) ①の該当性	該当しない
	別添2(ウ) ②の該当性	該当しない
	別添2(ウ) ③の該当性	該当しない

	<p>日本国内では、未熟児動脈管開存症の治療薬として唯一インドメタシンナトリウムが承認されているが、欧米ではインドメタシン以外にイブプロフェンが効果的に使用されはじめています。インドメタシンと比較し、動脈管を閉鎖する効果は同等であり、かつ脳血流の減少をきたさず（文献7）、腎血流の低下や尿量減少も少ないとの報告がある（文献8）。</p> <p>未熟児動脈管開存症の治療には、経過観察（水分制限等の保存的治療）、シクロオキシゲナーゼ阻害薬（インドメタシンやイブプロフェン）等薬物療法、手術（外科的結紮術）の3つの方法があるが、手術は出生体重が1500gに満たない児には大きな侵襲となり、シクロオキシゲナーゼ阻害薬は経過観察に比べ、動脈管閉鎖の率が有意に高く、手術の頻度も減らし、死亡率や長期予後を悪化させる根拠もないことよりまず初めに試みられる標準的治療と思われる（文献9, 10）</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5位
6. 参考情報	<p>昨年度近隣の韓国でおきた未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン製剤の供給停止問題を考慮すると、原末を外国の医薬品単独に頼っている日本の状況においても同様の問題が発生する可能性は高いと考えられる。</p>
7. 連絡先	<p>日本未熟児新生児学会 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部小児科学講座 伊藤進 Tel: 087-898-5111 Fax: 087-891-2172 E-mail: sitoh@kms.ac.jp</p>

【参考文献】

1. Su BH, Lin HC, Chiu HY, et al. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomized controlled trial. Arch Dis Child Fetus Neonatal Ed 2008; 93(2): F94-99.
2. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1): CD004213.
3. Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al.; Intraventricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. Pediatrics 2005; 115(6): 1529-1535.
4. 日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会 J-PreP ガイドライン作成チーム. 根拠と総意に基づく

未熟児新生児動脈管開存症治療ガイドライン. 日本未熟児新生児学会ホームページ(2010年2月発刊)

5. Clyman RI: Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J pediatr* 1996; 128: 601.
6. Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H; Neonatal Research Network Japan. Prevalence of cerebral palsy at 3-5years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. Presented at: PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.
7. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, et al. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47: 36.
8. Overmeire BV, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *New Engl J Med* 2000; 343: 674.
9. Yeh TF, Luken JA, Thalji A, et al. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. *J Pediatr* 1981; 98(1): 137-145.
10. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD003951.

新生児のための医薬品集

(Neonatal and Pediatric Pharmacology. Third ed. Edited by SJ Yaffe & JV Aranda 2005)

表 1. NICU で一般的に使用される医薬品

表 2. 持続静注薬の NICU での標準的な溶解法

表 3. NICU での急速静注薬

表 4. 医薬品の治療域と血中濃度モニタリング時期

表1. NICUで一般的に使用される医薬品

番号	医薬品(英語表記)	日本語表記	投与量(英語記載)
1	Acetaminophen	アセトアミノフェン	10-15mg/kg/dose p.o./p.r. q 6-18hr, max 75mg
2	Acetaminophen w/codeine elixir	なし	0.5-1mg codeine/kg/dose p.o. q 4-6hr
3	Acyclovir	アシクロビル	20mg/kg/dose i.v. q 8hr
4	Adenosine	アデノシン	50 μ g/kg rapid i.v.p; increase dose by 50- μ g/kg increments q 2min until return of sinus rhythm; max 250 μ g/kg
5	Albumin 5%	人血清アルブミン	0.5-1g/kg/dose i.v. over 30- 120 min
6	Alteplase (TPA)	アルテプラゼ	0.5-1mg via catheter; dwell time 2 hr
7	Amikacin	アミカシン硫酸塩	•0-4wk, <1,200g: 7.5mg/kg i.v. q 18-24hr Postnatal age •<7d, 1,200-200g: 7.5mg/kg i.v. q 12hr •>7d, 1,200-200g: 7.5mg/kg i.v. q 8-12hr •>7d, 1,200-200g: 7.5-10mg/kg/dose i.v. q 8-12hr
8	Aminophylline	アミノフィリン水和物	Loading dose 4-6mg/kg/dose i.v. over 30min Maintenance dose 1.5-3mg/kg/dose i.v. q 8-12hr Aminophylline drip, start at 0.2mg/kg/hr i.v. •6wk-6mo: 0.5mg/kg/hr •6mo-1yr: 0.6-0.7mg/kg/hr

コメント(英語記載)	日本での適応(日本医薬品集医療薬2010年版の記載)	日本での投与量(日本医薬品集医療薬2010年版の記載)
<ul style="list-style-type: none"> •Contraindicated in G6PD deficiency •Caution in liver failure •Extend interval for preterm neonate q8-12hr 	小児等に対する安全性は確立していない	
<ul style="list-style-type: none"> •Contains 12mg codeine + 120mg acetaminophen per 5mL 	記載なし	
<ul style="list-style-type: none"> •infuse over 1hr: monitor BUN, SCr liver enzymes, CBS 	新生児単純ヘルペスウイルス感染症	10mg/kgを8時間毎 20mg/kgを上限とする
<ul style="list-style-type: none"> •Flush with saline immediately •Adenosine 6 mg/2mL vial size: dilute with NS 1mL/9mL NS = 300 µg/mL (for doses<0.2 mL) •After converting SVT to NSR give digoxin or propranolol •Decreased effect when theophylline/caffeine on-board due to competitive antagonism 	小児等に対する安全性は確立していない	
<ul style="list-style-type: none"> •Administer through 5- µ m filter •Consider normal saline as colloid (Neonatal Resuscitation Guidelines 2000 states that albumin-containing solutions are no longer the fluid of choice for initial volume expansion secondary to increased risk of infectious disease and associated increased mortality •May be placed in TPN when treating fluid overload due to third spacing •Too rapid of infusion may result in vascular overload •25% concentration should be avoided secondary to possible risk of hemolysis and IVH in preterm neonate 	小児等に対する安全性は確立していない	
<ul style="list-style-type: none"> •For catheter occlusion; Dwell for 30-60 minutes and aspirate back •Syringes are compounded in pharmacy 2mg/2mL •Note: syringes are frozen, so allow for thaw time •Contraindicated: bleeding 	小児等に対する安全性は確立していない	
<ul style="list-style-type: none"> •Reserved for tobramycin-resistant gram-negative pathogens •Therapeutic levels: peak 20-30 µg/mL, trough < 4 µg/mL •Monitor BUN, Scr, UO 	新生児(未熟児を含む)	1回6mg/kgを1日2回 (適宜増減) •6mg/kgの30分間の静注でのピーク値は12~17 µg/mL
<ul style="list-style-type: none"> •Apnea level 7-12 µg/mL •BPD level 10-15 µg/mL •Only concentrations ≤1mg/mL are only compatible with TPN/lipid •Half-life is variable per age: Premature 20-30, Term 10-25, <6mo 14, >6mo 5hr •Serum levels reduced in neonates due to decreased binding of theophylline to fetal albumin, resulting in greater free drug •Draw theophylline level 3d after therapy initiated or changed •Adjust frequency of theophylline dosing in anticipation of change of half-life •Toxic levels can result in tachycardia, seizures •Dose of theophylline for continuous drips (mg/kg/hr) 0.008 X postnatal age (wk) + 0.21 •See standard drip concentration table (Table A 1.8) for drip concentrations •Increases theophylline level: erythromycin, furosemide, hypothyroid •Decreases theophylline level: phenobarbital, phenytoin, rifampin, high-protein diet •In preterm infants approximately 30% of aminophylline or theophylline is converted to caffeine 	未熟児無呼吸発作	初回投与量 4~6mg/kg 維持量 2~6mg/kg/日を 1日2~3回、緩徐に静注 血中濃度に応じて適宜増減