

## 6. 参考文献一覧

### RCT の行なわれた論文

- 1) Alpy F et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 216-9
- 2) Daggole T et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1999 ; 23 : 264-71
- 3) Rubo J et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinaemia caused by Rh hemolytic disease. *J Paediatr* 1992 ; 121 : 93-7
- 4) Nasser F et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic disease of newborn. *Saudi Med J* 2006 ; 27(2) : 1827-3
- 5) Huang WM et al. Clinical study of early intervention for ABO hemolytic disease of the newborn. *J South Med Univ* 2006 ; 26 : 1350-5

### Guideline

- 1) Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316
- 2) Neonatal jaundice  
National Collaborating Center for Women's and Children's Health  
Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence  
May 2010 pp 1-517
- 3) Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie  
AWMF online-S2-Leitlinie Neonatologie pp 1-8
- 4) Guideline for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more week's gestation) – Summary. *Paediatr Child Health* 2007 ; 12 : 401-407
- 5) Bratlid D et al. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 499-505

### 日本の症例報告

- 1) 原 寿郎 他. 新生児溶血性疾患に対する  $\gamma$  -グロブリン療法. *日本血液学会雑誌* 1987 ; 50 : 452
- 2) 佐藤 和夫 他. 血液型不適合溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法. *医学のあゆみ* 1989 ; 150 : 801-2
- 3) 白幡 聡 他. 新生児管理における血液製剤の臨床応用. *日本産婦人科・新生児血液学会* 1991 ; 1 : 3-12
- 4) 今村 登志子 他. Rh 式血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法. *日本産婦人科・新生児血液学会* 1992 ; 2 : 132-3
- 5) 宮崎 澄男 他. 小児溶血性貧血の全国調査成績. *日本小児血液学会雑誌*

1992 ; 6 :437-40

- 6) 竹田 豊彦 他. 血液型不適合による新生児溶血性黄疸に対する大量免疫グロブリン療法. 日本産婦人科・新生児血液学会 1993 ; 3 : 123-4
- 7) 森脇 弘隆 他. RhD 不適合による新生児溶血性黄疸に対する免疫グロブリン大量療法の 1 例. 大阪小児科学会誌 1993 ; 10 : 12-3
- 8) 近藤 陽一 他.  $\gamma$ -グロブリン大量療法を施行した血液型不適合による新生児溶血性黄疸の 3 例. 大阪小児科学会誌 1994 ; 11 : 12-3
- 9) 甲斐 文士 他.  $\gamma$ -グロブリン大量療法が奏功した Rh(E)不適合新生児溶血性黄疸の 1 例. 周産期医学 1994 ; 24 : 447-9
- 10) 金 太章 他. ABO 不適合による新生児溶血性黄疸に対する  $\gamma$ -グロブリン療法. Medical Postgraduates 1995 ; 33 : 45-50
- 11) 天羽 清子 他.  $\gamma$ -グロブリン療法が有用であった Rh 不適合溶血性黄疸の 1 例. 大阪小児科学会誌 1995 ; 12 : 10-1
- 12) 細田 禎三 他. ガンマグロブリン静注が有効と考えられた ABO 不適合新生児溶血性黄疸の 1 例. 回生病院医学雑誌 1995 ; 4 : 77-9
- 13) 高木 正稔 他. 血液型不適合による新生児高ビリルビン血症に対する  $\gamma$ -グロブリン大量療法の経験. 順天堂医学 1996 ; 41 : 487-91
- 14) 足立 憲昭 他. Rh 不適合新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法の試み：成功例および非成功例の検討. 日本新生児学会雑誌 1996 ; 32 : 293-8
- 15) 小濱 守安 他. RhE 不適合による新生児溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法. 小児科診療 1996 ; 59 : 1176-80
- 16) 高橋 信 他. ABO 式血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法の有効性. 岩手県立病院医学会雑誌 1996 ; 36 : 27-30
- 17) 今村 登志子 他. 血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法の有用性の検討. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1996 ; 6 : 59-60
- 18) 早川 星朗 他. ABO 不適合による新生児溶血性疾患の 4 例：免疫グロブリン大量療法の経験も含めて. 高山赤十字病院紀要 1997 ; 21 : 57-61
- 19) 中村 英記 他. Rh-D 不適合による新生児高ビリルビン血症に対する免疫グロブリン療法の有効性：姉妹例の検討 日本新生児学会誌 1997 ; 33 : 712
- 20) 足立 憲昭 他. 大量免疫グロブリン療法が有効と思われた RhE 不適合新生児溶血性疾患の 1 例. 市立釧路総合病院医学雑誌 1997 ; 9 : 132-5
- 21) 浜名 圭子 他. 免疫グロブリン大量療法が奏功した Rh(E)不適合新生児溶血性黄疸の 1 例. 大阪小児科学会誌 1999 ; 16 : 7
- 22) 平山 文 他.  $\gamma$ -グロブリン大量療法を行なった ABO 不適合による新生児溶血性黄疸の 1 例. 日本小児科学会雑誌 1999 ; 103 : 607-8
- 23) 飯沼 和枝 他. RhD 不適合溶血性黄疸への免疫グロブリン投与の経験. 日本小児科学会雑誌 1999 ; 103 : 1174

- 24) 須藤なおみ 他. Rh 式血液型不適合による溶血性黄疸の 1 新生児例：大量  $\gamma$ -グロブリンによる治療経験. 山形市立病院済生館医学雑誌 2002 ; 27 : 107-10
- 25) 和田 和子 他. 新生児溶血性黄疸に対するガンマグロブリン療法の現状と問題点. 日本未熟児新生児学会雑誌 2003 ; 15 : 45-50
- 26) 池田 智文 他. 大量免疫グロブリン療法とエリスロポエチン投与により輸血を回避できた Rh(D)不適合妊娠の 1 例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2003 ; 15 : 520
- 27) 望月 一弘 他. 稀な血液型不適合 (抗 Diego b 抗体+抗 M 抗体) による新生児溶血性黄疸に対して大量免疫グロブリン療法を行った 1 例. 小児科臨床 2003 ; 56 : 221-4
- 28) 川上 智子 他. 同胞 2 人に ABO 不適合溶血性黄疸の交換輸血歴のある第 4 子への対応について. 住友病院医学誌 2003 ; 30 : 27-31
- 29) 松本 隼人 他. Rh 血液型不適合による新生児溶血性黄疸に対して COHb を指標として免疫グロブリン大量療法を行った 1 例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2004 ; 16 : 546
- 30) 田原 昌博 他. 当院における新生児溶血性黄疸の検討. 産婦人科の実際 2004 ; 53 : 1401-6
- 31) 小濱 守安 他. 中部病院 NICU における新生児溶血性黄疸例の検討. 日本小児科学会雑誌 2004 ; 108 : 896
- 32) 市川 知則 他. Dib 血液型不適合妊娠による新生児溶血性疾患の 1 例. 日本小児科学会雑誌 2004 ; 108 : 997-1000
- 2007 年～2011 年の文献
- 33) 片山 義規 他. 新生児溶血性疾患におけるガンマグロブリン療法の適応. 日本未熟児新生児学会雑誌 2008 ; 20 : 248-54
- 34) 西山 慶 他. 血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量ガンマグロブリン療法についての検討. 日本小児科学会雑誌 2008 ; 112 : 1153
- 35) 久保井 徹 他. 香川における新しい治療の流れ：新生児免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法の有用性. 香川県医師会雑誌 2008 ; 61(特別) : 51
- 36) 山下 朋子 他. 交換輸血と  $\gamma$  グロブリン投与を行なった ABO 不適合 HDN の 1 症例. 日本輸血細胞治療学会誌 2009 ; 55 : 88
- 37) 菊地 貴洋 他. 免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を行なった Rh 不適合 (非 D 因子) の 3 例. 日本小児科学会雑誌 2009 ; 113 : 753
- 38)  $\gamma$  グロブリンにより交換輸血を回避できた抗 E 抗体不適合の 1 例. 日本小児科学会雑誌 2009 ; 113 : 766
- 39) 境 康太郎 他. MN 式血液型不適合によると思われた新生児溶血性疾患の 1 症例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009 ; 45 : 609
- 40) 清家 杏 他. 感作後 Rh 血液型不適合妊娠の 2 例. 日本周産期・新生児医

学会雑誌 2009 ; 45 : 610

41) 菅沼 広樹 他. RhE 不適合による新生児溶血性疾患の 4 例 : 重症化予測と治療法の検討. 日本小児血液学会雑誌 2010 ; 24 : 106-10

42) 吉田 真 他. 抗 A 抗体、抗 E 抗体、抗 c 抗体が陽性であった新生児溶血性黄疸の 1 例. 日本小児科学会雑誌 2011 ; 115 : 694

43) 岡田 裕美子 他. 新生児溶血性黄疸に対する  $\gamma$ -グロブリン療法の有用性の検討. 日本小児科学会雑誌 2011 ; 115 : 697

## 未承認薬・適応外薬の要望

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本未熟児新生児学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	2位 (全 4 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	Ibuprofen lysine Injection (米) 5 mg/ml solution for injection ibuprofen (欧州)
	販売名	Neoprofen (米) Pedeia 5 mg/ml solution for injection (欧州)
	会社名	LUNDBECK INC. (米) ORPHAN EUROPE (欧州)
	国内関連学会	(選定理由) 未熟児新生児学会 未熟児動脈管開存症治療の静脈内投与の薬物は唯一オーファンドラッグとしてのインドメタシン (インダシン静注用; 万有製薬) のみである。 未熟児動脈管開存症を発症する患者は主に新生児集中治療室 (NICU) に入院し管理されている早産児で、その治療薬の使用もこれらの施設において行なわれている。 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静脈内注射用のイブプロフェン製剤の開発においては日本未熟児新生児学会員の多くが在籍する新生児集中治療室をもつ施設での協力が不可欠である。
未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容 (要望する効能・効果について記載する。)	〈静注薬〉早産児動脈管開存症	

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>&lt;静注薬&gt; 初期投与量 10 mg/kg、24、48 時間後に 5 mg/kg ずつ静注。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する。全 3 回の投与が 1 コースであり、動脈管が 48 時間後に閉鎖しなかった場合や再開通した場合は上述のコースを再度行う。2 コース目を終了しても変化がなければ外科的結紮を考慮する。</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) イブプロフェンの静注薬は国内には存在しておらず、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静注用製剤が必要である。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。</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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 新生児医療の現場で、特に低出生体重児の医療において頻度(出生体重 1500g 未満の極低出生体重児の 60-70%) 多く発生する未熟児動脈管開存症は、重篤な病態で、放置すれば心不全、肺出血をきたし、死亡することもある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><input 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 未熟児動脈管開存症治療の静脈内投与の薬物は唯一オーファンドラッグとしてのインドメタシン(インダシン静注用; 万有製薬)のみである。イブプロフェンの静注薬は国内には存在しておらず、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</p>	

	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静注用製剤が必要である。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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る。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州									
	〔欧米等6か国での承認内容〕									
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）									
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>NEOPROFEN (LUNDBECK INC)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>早産児動脈管開存証</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <p>1) 初期投与量 10 mg/kg。その 24、48 時間後に 5 mg/kg ずつ静脈内投与。（1 コースは 3 回の投与よりなる）</p> <p>初期投与後に無尿や明らかな乏尿 (&lt;0.6 mL/kg/hr) が認められた場合は検査にて腎機能の正常化を確認するまで追加投与は行ってはならない。</p> <p>2) 動脈管が閉鎖、あるいはその径が明らかに減少した場合には、追加の投与は必要がない。</p> <p>3) 動脈管が閉鎖しない場合には、Neoprofen 2 コース目を投与するか別の薬物治療あるいは外科的治療を考慮する。</p> <p>静脈内投与に当たっては適当な量の糖液あるいは生理的食塩水にて希釈すること。準備してから 30 分以内に 15 分以上かけて投与すること。体に最も近いルートより投与すること。一旦使用したバイアルは廃棄すること。</p> </td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名（企業名）	NEOPROFEN (LUNDBECK INC)	効能・効果	早産児動脈管開存証	用法・用量	<p>1) 初期投与量 10 mg/kg。その 24、48 時間後に 5 mg/kg ずつ静脈内投与。（1 コースは 3 回の投与よりなる）</p> <p>初期投与後に無尿や明らかな乏尿 (&lt;0.6 mL/kg/hr) が認められた場合は検査にて腎機能の正常化を確認するまで追加投与は行ってはならない。</p> <p>2) 動脈管が閉鎖、あるいはその径が明らかに減少した場合には、追加の投与は必要がない。</p> <p>3) 動脈管が閉鎖しない場合には、Neoprofen 2 コース目を投与するか別の薬物治療あるいは外科的治療を考慮する。</p> <p>静脈内投与に当たっては適当な量の糖液あるいは生理的食塩水にて希釈すること。準備してから 30 分以内に 15 分以上かけて投与すること。体に最も近いルートより投与すること。一旦使用したバイアルは廃棄すること。</p>	備考	
	販売名（企業名）	NEOPROFEN (LUNDBECK INC)								
効能・効果	早産児動脈管開存証									
用法・用量	<p>1) 初期投与量 10 mg/kg。その 24、48 時間後に 5 mg/kg ずつ静脈内投与。（1 コースは 3 回の投与よりなる）</p> <p>初期投与後に無尿や明らかな乏尿 (&lt;0.6 mL/kg/hr) が認められた場合は検査にて腎機能の正常化を確認するまで追加投与は行ってはならない。</p> <p>2) 動脈管が閉鎖、あるいはその径が明らかに減少した場合には、追加の投与は必要がない。</p> <p>3) 動脈管が閉鎖しない場合には、Neoprofen 2 コース目を投与するか別の薬物治療あるいは外科的治療を考慮する。</p> <p>静脈内投与に当たっては適当な量の糖液あるいは生理的食塩水にて希釈すること。準備してから 30 分以内に 15 分以上かけて投与すること。体に最も近いルートより投与すること。一旦使用したバイアルは廃棄すること。</p>									
備考										
EU 英国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>PEDEA(ORPHAN EUROPE)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>在胎 34 週未満の早産児における症候性早産児動脈管開存症</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>1 コースは 24 時間ごとに 3 回の投与よりなる。</td> </tr> </table>	販売名（企業名）	PEDEA(ORPHAN EUROPE)	効能・効果	在胎 34 週未満の早産児における症候性早産児動脈管開存症	用法・用量	1 コースは 24 時間ごとに 3 回の投与よりなる。			
販売名（企業名）	PEDEA(ORPHAN EUROPE)									
効能・効果	在胎 34 週未満の早産児における症候性早産児動脈管開存症									
用法・用量	1 コースは 24 時間ごとに 3 回の投与よりなる。									

			初期投与は生後 6 時間以後に投与すること。初期投与量 10 mg/kg、その後の 2 回は 5 mg/kg。初期投与あるいは 2 回目の投与後、無尿や乏尿が見られた場合は、尿量が正常化するまで追加の投与は控えること。最後の投与より 48 時間経っても動脈管の閉鎖が見られない場合、あるいは再開通した場合は 2 コース目を投与してもよい。2 コース目を終了しても変わりなければ外科的結紮を考慮する。
	備考		静脈内投与のみ。 願わくば希釈せず 15 分以上かけて投与する。必要に応じ、生理的食塩水か 5 % 糖液で調整して投与する。一旦使用したものは残っていても破棄すること。
EU 独国	販売名(企業名)	同上	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
EU 仏国	販売名(企業名)	同上	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名(企業名)		
	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	<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		



エックし、該 当国の標準 的使用内容 を記載す る。)		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

<p>&lt;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&gt;</p> <p>1)</p> <p>&lt;海外における臨床試験等&gt;</p> <p>1) (2) に記載したシステマティックレビューに引用されている臨床試験多数</p> <p>&lt;日本における臨床試験等&gt;</p> <p>1) 本邦における臨床試験はない。</p>
---

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

<p>コクランレビューにおいてイブプロフェンの動脈管開存症に対する予防的投与あるいは治療についてのメタ・アナリシスが行われている。</p> <p>1) Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub3. (内容概略)</p> <p>早産児および、あるいは低出生体重児における動脈管開存症の予防においてイブプロフェン投与と、プラセボあるいは非介入の場合、あるいはその他のシクロオキシゲナーゼ阻害剤のランダム化あるいは準ランダム化比較試験を検索し、効果と安全性を比較評価した。(2010年12月) Cochrane Library、MEDLINE、CINAHL、EMBASE 等により検索した。日令3の動脈管開存症、外科的結紮術、シクロオキシゲナーゼ阻害剤による救命的な治療、死亡率、脳室内出血、腎、肺、消化管の合併症に関するアウトカムを抽出した。</p> <p>主な結果について、7つのスタディー (n=931) が検討された。イブプロフェンは日令3の動脈管開存症を減少させ [typical RR 0.36(95%CI 0.29,0.46); typical RD -0.27(95%CI -0.32,-0.21); NNT 4(95% CI 3,5)]、シクロオキシゲナーゼ阻害剤による救命的な治療、外科的結紮術を減少させた。経口のイブプロフェン投与の2つのスタディーでも同じ結果がえられたが、消化管出血のリスクを増加させた。(NNH 4, 95%CI 2,17) コントロールグループでは、自然閉鎖率は日令3までに58%であった。イブプロフェンは腎機能障害をきたさなかった。死亡率、脳室内出血、慢性肺疾患の発症に有意差は見られなかった。</p> <p>筆者の結論としては、イブプロフェンの予防投与は動脈管開存症の発症を減少させ、シクロ</p>
--

オキシゲナーゼ阻害剤による救命的な治療の必要性を減少させ、外科的結紮術の必要性を減少させた。コントロールグループにおいては日令3までの動脈管の自然閉鎖率は58%であった。予防的治療は多くの児において、いかなる重要な短期的な利益を与えることなく、腎や消化管の副作用をもつ薬にさらすことになり、推奨できない。このレビューに含まれているいくつかの研究から長期的な予後は明らかになるまでは、予防的イブプロフェン投与の臨床試験は推奨できない。

2) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight

infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD003481.

DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub4.

(内容概略)

早産児および、あるいは低出生体重児における動脈管開存症の閉鎖に関してイブプロフェンと、プラセボあるいは非介入、イブプロフェンとそれ以外のシクロオキシゲナーゼ阻害剤と比べてその効果と安全性をMEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, そして検索の結果得られた研究やメタアナリシスの引用文献のリストより新生児の動脈管開存症のイブプロフェンの治療におけるランダム化、準ランダム化比較試験の論文を2009年12月に検索し、評価した。

12の研究が検討され、そのうち1つはイブプロフェンとプラセボの比較試験(n=136)。

イブプロフェンは死亡、治療の中断、救命のための治療を合わせたアウトカムを減少させた。

[RR 0.58(95%CI 0.38, 0.89); RD -0.22(95%CI -0.38, -0.06); NNTB 5(95%CI 3,17)] インドメタシンと比較してイブプロフェンの動脈管開存症の非閉鎖率は19の研究において(n=956)報告されている。その結果は統計学的に有意な差は認められていない。[typical RR 0.94(95%CI 0.76,1,17)]; typical RD -0.02(95% CI -0.07, 0.04); I<sup>2</sup>=0%] 壊死性腸炎の発症リスクはイブプロフェンで減少した。[15のスタディー (n=865) ;typical RR 0.68(95%CI 0.47, 0.99); typical RD -0.04(95%CI -0.08,-0.00;(p=0.04); NNTB 25(95%CI 13, infinity); I<sup>2</sup>=0%) インドメタシンと比較してイブプロフェンを投与された児には一過性の腎機能障害を起こしやすいというエビデンスはなかった。通常的新生児の罹患率についても重要な差が見られたものはなかった。イブプロフェンの経口投与は静脈内投与と同等であった。

筆者の結論としては、イブプロフェンは動脈管開存症の閉鎖に有効である。イブプロフェンは動脈管の閉鎖においてインドメタシンと同様に効果的である。そして壊死性腸炎と一過性の腎機能不全を減少させる。壊死性腸炎を減少させることを考えると、イブプロフェンは動脈管開存症の治療において現在選択すべき薬物であろう。インドメタシンによる治療とイブプロフェン治療の効果については動脈管開存症を伴った児の長期予後を評価する必要がある。

3) 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 2010年2月発行.  
<http://jspn.gr.jp/pdf/PDA.pdf>

日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会によって作成されたガイドラインである。イブプロフェンの動脈管開存症の予防投与、治療については、本邦における臨床試験はないため、結論は上記2つのコクランレビューを下に記載されている。

### (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) PEDIATRIC DOSAGE HANDBOOK(Including Neonatal Dosing, Drug Administration, & Extemporaneous Preparations)15<sup>th</sup> Edition. American Pharmacists Association' p899-p905

静脈内投与：500g-1500g で在胎 32 週未満の児；動脈管開存症（治療）：初期投与量；イブプロフェン 10mg/kg、その 24 時間後、48 時間後に 5mg/kg を投与する。注意；すべての量は体重当たりで用いること。尿量が 0.6ml/kg/kr 未満であれば 2 回目、あるいは 3 回目の投与は控えること。腎機能が正常化すれば投与してもよい。1 コース目の治療後、動脈管が閉鎖しないか再開通した場合は、2 コース目の治療か、別の薬物療法あるいは外科的治療を考慮すること。

- 2) Neonatal Formulary 4, BMJ Books

イブプロフェンはインドメタシンの代替薬として動脈管開存症の治療においては効果的である。非ステロイド系抗炎症薬であるインドメタシンは早産児において 30 年間にもわたり、そのプロスタグランジン合成阻害の作用により動脈管開存症の治療に使われてきた。他の非ステロイド系抗炎症薬の効果とは異にするがインドメタシンは、一過性に新生児の脳血流、腎血流、腸管血流の低下をもたらす。しかし、イブプロフェンは、局所の血流の変化を引き起こさず、動脈管の閉鎖においてインドメタシンと同等に効果がある。イブプロフェンは現在ではヨーロッパの地域でもインドメタシンに取って代わって動脈管開存症の治療に使われている。

治療；動脈管 10mg/kg を静脈内投与。その後 24 時間と 48 時間に 5mg/kg を投与。

#### <日本における教科書等>

- 1) なし

### (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)

#### <日本におけるガイドライン等>

- 1) 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン 2010 年 2 月発行  
日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会 J-PreP カイドライン作成チーム

(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) 本邦における臨床試験等はない

(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) 未熟児動脈管開存症

イブプロフェン静注はインドメタシンと同様に動脈管を閉鎖させるのに効果があり、またインドメタシン静注の際に見られるような無尿、乏尿や腎機能異常等の副作用は少ない。また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静注用製剤が必要である。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。

<要望用法・用量について>

1) イブプロフェン静注用は、1コースは24時間ごとに3回の投与よりなる。初期投与は生後6時間以後に投与する。初期投与量10 mg/kg、その後の2回は5 mg/kg。

初期投与あるいは2回目の投与後、無尿や乏尿が見られた場合は、尿量が正常化するまで追加の投与は控えること。最後の投与より48時間経っても動脈管の閉鎖が見られない場合、あるいは再開通した場合は2コース目を投与してもよい。2コース目を終了しても変わりなければ外科的結紮を考慮する。

新生児専門医の監視下で使用する。

<臨床的位置づけについて>

1) 早産児の動脈管開存症において、その治療において我が国で承認されているのはオーファンドラッグとしてのインドメタシンのみである。米国、あるいは欧州でのシステマティックレビューに用いられているイブプロフェンのランダム化比較試験等を検討しても、インドメタシンと同等の動脈管閉鎖の効果をもち、かつ腎機能への副作用は軽減させている。要望医薬品が承認された場合は、副作用の強いインドメタシンよりも使用頻度は同じかそれ以上と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

これまで述べたように、早産児において動脈管開存症の治療薬であるイブプロフェンは、信頼すべきシステマティックレビューからも、動脈管の閉鎖においてインドメタシンと同等の効果を持つことが確かめられた。また動脈管開存症の治療薬として米国、欧州で承認され、同じ用法、用量で広く使用されている。我が国では未承認であり、使用実績もないので、我が国の早産児にまで外国での使用方法での効果を一般化できるかどうかを確かめる必要がある。

動脈管開存症の発症頻度の多い施設で、これは同時に早産児の出生数が多い施設にほぼ等し

くなると思われるが、そのような施設を複数選出し、米国、欧州と同じ用法、用量で 20-30 例の動脈管開存症に対し使用し、安全性を重きにおいて効果を確認する治験が望まれる。

い

## 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1) 1) Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub3.

2) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight

infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub4.

3) 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 2010 年 2 月発行. <http://jspn.gr.jp/pdf/PDA.pdf>

## 未承認薬・適応外薬の要望

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本未熟児新生児学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	3 位 (全 4 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	Micafungin Sodium
	販売名	ファンガード点滴用 25mg
	会社名	アステラス製薬株式会社
	国内関連学会	日本小児未熟児新生児学会 日本周産期新生児医学会 日本小児感染症学会  (選定理由) 新生児・低出生体重では深在性真菌症の発症頻度がたかく、重症化しやすいにもかかわらず、適応薬品がないため。
未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	カンジダ属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	小児 (新生児を含む) 通常、 <u>小児(新生児を含む)</u> にはミカファンギンナトリウムとして 1mg(力価)/kg を 1 日 1 回点滴静注する。重症または難治性カンジダ症には症状におうじて増量できるが、1 日 6mg(力価)/kg を上限とする。



	<p>備 考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input 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</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><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)</p> <p>新生児の深在性真菌症は、新生児集中治療室に入院した児にとっては非常に重要な感染症である。免疫能の未熟性という特殊性と基礎疾患の重篤な際に発症する例が多いため特異的な症状が見られないことがおおく、その診断も難しい。真菌血症または侵襲性真菌感染症は極低出生体重児の 1.6-9% に、超低出生体重児の 4-15% にみられると言われている。そのうち 40% の児が死亡するといわれている<sup>1)</sup>。また生存しても後障害率がたかく、早期に診断し適切に治療することが必要である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p>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)</p> <p>深在性真菌症は、診断・治療ともに困難であり死亡率が高い疾患であり、内科・外科・小児科・産婦人科など幅広い領域に見られる<sup>2)</sup>。内臓真菌症のうち 10 歳代以下が 7.6% を占めているにもかかわらず、国内で小児適応を取得している抗真菌剤は、アンホテリシン B 内服剤と、ミカファンギンナトリウムの 2 剤のみである。しかしこれらも新生児、低出生体重児にたいしては、安全性は確立してないとされている。上述したごとく新生児、特に早産児は、深在性真菌症にかかりやすく、急激に悪化する可能性が高いにもかかわらず、治療できる薬がないのが現状である。新生児は、腎機能・肝機能が未熟であり、その代謝と排泄をつかさどる臓器に影響をあたえることがあるので、副作用のモニタリングを確実に実行する必要がある。ミカファンギンは欧州では既に新生児を含めて小児適応を取得しており、本邦でも早期に新生児にも適応を拡大する必要がある。</p>	

備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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る。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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か国での承認内容〕														
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）														
	米国	販売名（企業名）													
		効能・効果	小児への承認なし												
	用法・用量														
	備考														
	英国	販売名（企業名）	Mycamin (Astellas Pharma Ltd.)												
		効能・効果	成人、16歳以上の若者、高齢者 ① 侵襲性カンジダ症 ② 点滴治療が適する食道カンジダ症 ③ 同種血液幹細胞移植をうけた患者または10日以上続く好中球減少症（好中球<500cells// $\mu$ l）と思われる患者におけるカンジダ感染予防 <u>小児(新生児を含む)、16歳以下の若者</u> ① <u>侵襲性カンジダ症</u> ② 同種血液幹細胞移植をうけた患者または10日以上続く好中球減少症（好中球<500cells// $\mu$ l）と思われる患者におけるカンジダ感染予防												
		用法・用量	成人、16歳以上の若者、高齢者 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">適応</th> <th style="width: 35%;">体重&gt;40kg</th> <th style="width: 35%;">体重<math>\leq</math>40kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>侵襲性カンジダ症</td> <td>100mg/day*</td> <td>2mg/kg/day*</td> </tr> <tr> <td>食道カンジダ症</td> <td>150mg/day</td> <td>3mg/kg/day</td> </tr> <tr> <td>カンジダ感染予防</td> <td>50mg/day</td> <td>1mg/kg/day</td> </tr> </tbody> </table>	適応	体重>40kg	体重 $\leq$ 40kg	侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*	食道カンジダ症	150mg/day	3mg/kg/day	カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day
適応	体重>40kg	体重 $\leq$ 40kg													
侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*													
食道カンジダ症	150mg/day	3mg/kg/day													
カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day													
			*例えば培養で消失しないや臨床症状が改善												

しないなど、もし患者の反応が不良の場合、  
投与量は、体重 40kg 以上なら 200mg/日、体  
重 40kg 以下なら 4mg/kg/日まで増量できる。

治療期間

侵襲性カンジダ症：治療期間は最低 14 日間、  
抗真菌剤の治療は少なくとも 2 回の血液培  
養陰性確認後そして臨床症状改善後 1 週間  
は続けるべきである。

食道カンジダ症：臨床症状改善後 1 週間は投  
与すべきである。

カンジダ症の予防：好中球が回復後 1 週間は  
使用すべきである。

小児(新生児を含む)、16 歳以下の若者

適応	体重 >40kg	体重 ≤40kg
侵襲性カン ジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*
カンジダ感 染予防	50mg/day	1mg/kg/day

\*例えば培養で消失しないや臨床症状が改善  
しないなど、もし患者の反応が不良の場合、  
投与量は、体重 40kg 以上なら 200mg/日、体  
重 40kg 以下なら 4mg/kg/日まで増量できる。

治療期間

侵襲性カンジダ症：治療期間は最低 14 日間、  
抗真菌剤の治療は少なくとも 2 回の血液培  
養陰性確認後そして臨床症状改善後 1 週間  
は続けるべきである。

食道カンジダ症：臨床症状改善後 1 週間は投  
与すべきである。

カンジダ症の予防：好中球が回復後 1 週間は  
使用すべきである。2 歳未満の患者への使用  
は限定すべきである。

備考

独国

販売名 (企業名)

Mycamin (Astellas Pharma Ltd.)

		<p>効能・効果</p>	<p>成人、16歳以上の若者、高齢者</p> <p>① 侵襲性カンジダ症</p> <p>② 点滴治療が適する食道カンジダ症</p> <p>③ 同種血液幹細胞移植を受けた患者または10日以上続く好中球減少症（好中球<math>&lt; 500\text{cells}/\mu\text{l}</math>）と思われる患者におけるカンジダ感染予防</p> <p>小児(新生児を含む)、16歳以下の若者</p> <p>① 侵襲性カンジダ症</p> <p>② 同種血液幹細胞移植を受けた患者または10日以上続く好中球減少症（好中球<math>&lt; 500\text{cells}/\mu\text{l}</math>）と思われる患者におけるカンジダ感染予防</p>												
		<p>用法・用量</p>	<p>成人、16歳以上の若者、高齢者</p> <table border="1" data-bbox="765 891 1356 1227"> <thead> <tr> <th>適応</th> <th>体重<math>&gt;40\text{kg}</math></th> <th>体重<math>\leq 40\text{kg}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>侵襲性カンジダ症</td> <td>100mg/day*</td> <td>2mg/kg/day*</td> </tr> <tr> <td>食道カンジダ症</td> <td>150mg/day</td> <td>3mg/kg/day</td> </tr> <tr> <td>カンジダ感染予防</td> <td>50mg/day</td> <td>1mg/kg/day</td> </tr> </tbody> </table> <p>*例えば培養で消失しないや臨床症状が改善しないなど、もし患者の反応が不良の場合、投与量は、体重40kg以上なら200mg/日、体重40kg以下なら4mg/kg/日まで増量できる。</p> <p>治療期間</p> <p>侵襲性カンジダ症：治療期間は最低14日間、抗真菌剤の治療は少なくとも2回の血液培養陰性確認後そして臨床症状改善後1週間は続けるべきである。</p> <p>食道カンジダ症：臨床症状改善後1週間は投与すべきである。</p> <p>カンジダ症の予防：好中球が回復後1週間は使用すべきである。</p> <p>小児(新生児を含む)、16歳以下の若者</p>	適応	体重 $>40\text{kg}$	体重 $\leq 40\text{kg}$	侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*	食道カンジダ症	150mg/day	3mg/kg/day	カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day
適応	体重 $>40\text{kg}$	体重 $\leq 40\text{kg}$													
侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*													
食道カンジダ症	150mg/day	3mg/kg/day													
カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day													