

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"/> <b>学会</b> (学会名; 日本未熟児新生児学会 ) <input type="checkbox"/> <b>患者団体</b> (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> <b>個人</b> (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。
要望内容	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"/> <b>未承認薬</b> <input type="checkbox"/> <b>適応外薬</b> 効能・効果 (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>〈静注薬〉 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"/> <b>小児に関する要望</b> (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 <input checked="" type="checkbox"/> <b>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</b> <input type="checkbox"/> <b>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</b> <input type="checkbox"/> <b>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</b> (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 <input checked="" type="checkbox"/> <b>ア 既存の療法が国内にない</b> <input type="checkbox"/> <b>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</b> <input type="checkbox"/> <b>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</b> (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に下線)	
	米国	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	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) 初期投与後に無尿や明らかな乏尿 (<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。 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。 3) 動脈管が閉鎖しない場合には、Neoprogen 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。 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。	
	備考		
EU	販売名 (企業名)	PEDEA(ORPHAN EUROPE)	
英国	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の下線)	
	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

<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>

1)

<海外における臨床試験等>

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

<日本における臨床試験等>

1) 本邦における臨床試験はない。

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

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。

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)

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。

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。

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

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しやすというエビデンスはなかった。通常の新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://jspan.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。

コクランレビューの早産児動脈管開存症の治療において、イブプロフェンとインドメタシンを比較したスタディーのメタアナリシスによると；

動脈管の閉鎖；19のスタディーのメタアナリシスの結果、リスク比0.94、95% C.I. [0.76, 1.17] でイブプロフェンはインドメタシンと同等の効果を示している。

動脈管再開通；5つのスタディーのメタアナリシスの結果、リスク比1.28、95% C.I. [0.48, 3.38] で、イブプロフェンはインドメタシンと同等である。

外科的結紮術を要した動脈管開存症；13のスタディーのメタアナリシスの結果、リスク比1.04 95% C.I. [0.71, 1.51] でイブプロフェンはインドメタシンと同等である。

副作用という点での治療72時間でのクレアチニン値；8つのスタディーのメタアナリシスの結果、平均値の差は-4.70、95% C.I. [-8.88, -0.53] でイブプロフェンの方がインドメタシンよりクレアチニンの上昇が少ない。

1ml/kg/h 未満の乏尿について；

6 つのスタディーのメタアナリシスの結果、リスク比 0.28、95% C. I. [0.14, 0.54] でイブプロフェンの方がインドメタシンより乏尿の頻度は少ない

要望医薬品が承認された場合は、イブプロフェンと比較して尿量低下に代表される腎機能への副作用の多いインドメタシンよりも使用頻度は同じかそれ以上であると考えられる。

#### 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

<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>