

表5. 新生児未承認薬のカテゴリ分類
【93品目】

薬品番号	薬品名	商品名(例示)	プライオリティリスト刷新のためのカテゴリ
32	チアミールナトリウム	イソゾール	5-A-①
33	チオペンタールナトリウム	ラボナール	5-A-①
34	テオフィリン	テオドールドライシロップ	5-A-①
35	酢酸デキサメタゾン	デカドロンA注	5-A-①
36	リン酸デキサメタゾンナトリウム	デカドロン注	5-A-①
41	ニトログリセリン	ミスロール注	5-A-①
46	人ハプトグロビン	ハプトグロビン	5-A-①
47	ヒドロコルチゾン	コートリル錠	5-A-①
48	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	ソルコーテフ	5-A-①
49	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	水溶性ハイドロコートン注射液	5-A-①
50	塩酸ピリドキサル	アデロキサール、ピロミジン散	5-A-①
51	塩酸ピリドキシン	ビーシックス注	5-A-①
52	ファモチジン	ガスター注	5-A-①
58	フェンタニール	フェンタネスト	5-A-①
60	プロスタグランジンE2	プロスタルモンE錠	5-A-①
67	マンニトール	マンニトール	5-A-①
74	コハク酸プレドニゾンナトリウム	プレドニン注	5-A-①
75	リン酸ベタメサゾンナトリウム	リンデロン(0.4%)注	5-A-①
76	ベタメサゾン	リンデロン(0.01%)シロップ	5-A-①
87	総合アミノ酸製剤	アミゼットB[注]アミゼットB:100 mL中L-イソロイシン850 mg L-ロイ	5-A-①
1	VIII因子製剤	コンファクトF	5-I-①
2	IX因子製剤	ノバクトM	5-I-①
7	XIII因子製剤	フィプロガミン	5-I-①
3	AT-III	アン스로ピンP、ノイアート	6-A
78	クロモグリク酸ナトリウム	インタール吸入液	6-A
79	腹膜透析用電解質液		6-A
86	総合アミノ酸製剤	アミバレン[注]アミバレン:100 mL中L-ロイシン1.4 g L-イソロイシン	6-A
88	脂肪乳剤	イントラファット・リボス・リピット	6-A
89	微量元素製剤	エレメンミック	6-A
90	リン酸一カリウム	コンクライトP	6-A
91	アスパラギン酸カリウム	アスバラK注	6-A
92	総合ビタミン剤	パンビタン	6-A
93	高カロリー輸液用総合ビタミン剤	ソービタ、マルタミン、ネオラミンマルチ	6-A
5	G-CSF	ノイトロジン、グラン	6-I
30	重炭酸ナトリウム	メイロン	6-I
40	トラゾリン塩酸	イミダリン注	6-I
43	バルプロ酸ナトリウム	デパケン	6-I
53	フェニトイン	アレビアチン注	6-I
54	フェノバルビタール	フェノバル筋	6-I
56	フェノバルビタール	10%フェノバルビタール散	6-I

表5. 新生児未承認薬のカテゴリー分類
【93品目】

薬品番号	薬品名	商品名(例示)	プライオリティリスト刷新のためのカテゴリー	
57	フェノバルビタールナトリウム	ワコビタール坐薬	6-イ	
65	ペントバルビタール	ネンブタール注射液	6-イ	
66	抱水クロラル	エスクレ坐薬	6-イ	
69	ミルリノン	ミルリーラ注	6-イ	
70	メシル酸ガベキサート	FOY	6-イ	
71	メシル酸ナフオモスタット	フサン	6-イ	
77	アセタゾラミド	ダイヤモンド注	6-イ	
81	抱水クロラル	抱水クロラル末	6-イ	
37	ドキサプラム	ドプラム	7	
72	メフェナム酸	ポントールシロップ	7	
6	NO	工業用一酸化窒素ガス	該当無し	
10	アミノフィリン (静注)	アブニション注	承認	
34	テオフィリン(経口)	アブネカット	承認	
44	ビタミンK2メナテレン製剤	ケイツーN	承認	
45	ビタミンK2メナテレン製剤	ケイツーSyr	承認	
59	プロスタグランディンE1	注射用プロスタンディン20 μ g	承認	
85	総合アミノ酸製剤	プレアミンP	承認	

表 6. 慢性肺疾患予防に対するフルチカゾン吸入療法

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：プロピオン酸フルチカゾン
b. 剤形	定量噴霧式エアゾール剤
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か？	はい？
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	気管支喘息 〔新生児の疾患〕 早産児の慢性肺障害予防
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	川本豊，藤村正哲，小川雄之亮. CLD は減ったかー本邦での CLD 全国調査 10 年間の推移の検討ー. 日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14:352 2000 年の厚生労働省研究班の全国調査によると、超低出生体重児の日令 28 で酸素投与を必要とする CLD 発症率は 54.0%である。全国の出生数は約 117 万人で、極低出生体重児/超低出生体重児の出生頻度は 0.75/0.25%であるので、 $1170000 \times 0.0075 / 0.0025 = 8775 / 2927$ 人となる。 投与対象者は年間およそ 3000 人と推測される。 慢性肺障害発生頻度は $2927 \times 0.54 =$ 年間約 1581 人と推定される。 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・海外での開発・販売企業	グラクソ・スミスクライン株式会社
b. 国内・海外での成人および小児の開発・承認状況	気管支喘息（小児・成人）
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	フルタイド®50 エアー
b. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息
c. 用法・用量	成人・小児用量・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	慎重投与：呼吸器以外の感染症のある患者
e. その他の問題点	1) 喘息急性発作（重積状態を含む）に対しては本剤を使用しない 2) 突然の本剤の中止時に喘息の急激な悪化の可能性

	<p>がある</p> <p>3) 本剤投与により全身性の副作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、発育遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障）などが発現する可能性がある。</p> <p>4) 長期または大量の本剤投与で副腎皮質機能抑制が出現する可能性がある</p>
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるか	未熟児・新生児への本剤投与時の副腎皮質機能への影響
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	販売名：FLOVENT INHALATION AEROSOL（1996年～）、 対象：気管支喘息
英国の状況	販売名：FLIXOTIDE EVOHALER（2000年～） 対象：気管支喘息
5. エビデンス	
a. Cochrane Library での検索	<p>検索式：fluticasone propionate AND preterm</p> <p>検索結果：CDSR (1hits)</p> <p>1) Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2): CD001969. Review.</p>
A. 雑誌情報	
B. 構造化抄録	
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	なし
5-2. エビデンスとして重要な論文と記載内容	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A-1. 雑誌情報	

タイトル (日本語)	呼吸障害を伴った早産児に対するグルココルチコイド早期吸入療法のランダム化比較試験
タイトル (英語)	Randomized controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome.
著者名	Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, So KW.
雑誌名、年号；巻：頁	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999 May;F203-8

B-1. 構造化抄録

目的	早産児の慢性肺障害合併予防の為の早期 Fluticasone propionate 吸入療法
研究デザイン	ランダム化比較臨床試験
研究施設	Department of Paediatrics Prince of Wales Hospital and the Chinese University of Hong Kong Shatin Hong Kong People's Republic of China.
対象患者	平均在胎週数 27.9 週の早産児。
介入	生後 24 時間以内に Fluticasone propionate 1000 μ g/日を 2 週間吸入
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	The non-paired Student's t test and repeated measures analysis of variance (ANOVA)
結果	FP 投与群で有意に早期抜管ができ呼吸機能検査で良い結果が出た (p=0.038)。しかし全身ステロイド必要量や死亡率、CLD 発症率には有意差がなかった。また早産児に対する Fluticasone propionate 投与時に明らかな臨床的副作用は見られなかった
結論	早産児への早期 Fluticasone propionate 吸入投与をすると早期に抜管が可能となった。しかし慢性肺障害発症率や死亡率を下げるまでの効果はなかった。また臨床的に明らかな副作用はなかった

A-2. 雑誌情報

タイトル (日本語)	早期 Fluticasone propionate 吸入療法の早産児の慢性肺障害発症予防への効果
タイトル (英語)	The effect of inhaled fluticasone propionate (FP) on preterm babies at risk for developing chronic lung disease of prematurity
著者名	Yong WSC, Carney S, Pearse RG, et al.

雑誌名、年号；巻：頁	Arch Dis Child 1999;80:G64
B-2. 構造化抄録	
目的	早産児の慢性肺障害合併予防の為の早期 Fluticasone propionate 吸入療法
研究デザイン	ランダム化比較臨床試験
研究施設	不明
対象患者	平均在胎週数 27.4 週の早産児
介入	生後早期より fluticasone propionate 500 μ g/日を二週間投与
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	不明
結果	両群で人工呼吸管理期間、酸素投与期間、死亡率、CLD 発症率に有意差がなかった。また Fluticasone propionate 投与群で体重増加や骨の成長などの副作用の影響はなかった。しかし Fluticasone propionate 投与群で有意ではないが全身ステロイド投与が多かった
結論	早産児への早期 Fluticasone propionate 500 μ g/日 2 週間投与で慢性肺障害予防の効果はなかった。
6. 臨床現場での必要性	
a-総説	日本における 1995 年出生の超低出生体重児の 3 才時予後調査で、精神運動発達、視力障害による総合評価の結果、約 30%の児に後障害があると報告されている ¹⁾ 。諸外国からの報告では、超低出生体重児の精神運動発達に及ぼす危険因子として、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症に次いで新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease 以下 CLD) が挙げられている ²⁻⁴⁾ 。2000 年の厚生労働省研究班の全国調査 ⁵⁾ によると、超低出生体重児の日令 28 で酸素投与を必要とする CLD 発症率は 54.0%、受胎後 36 週になっても酸素投与の必要な重症 CLD 発症率は 33.9%である。この頻度は 1995 年調査の CLD 発症率 46.2%、重症 CLD 発症率 29.9%に比較して増加傾向にある。CLD の児は、精神運動発達遅延の危険性が高いだけでなく、NICU での人工換気期間が長くなり、NICU 退院後も在宅酸素療法を余儀なくされるケースや、反復する呼吸器感染症などの合併症のために入退院を繰り返す児が多いので、医療経済への負担、家族の精神的肉体的負担も大きい ¹⁾⁶⁾ 。従って CLD の発症ならびに重症化予防は、超低出生体重児の後障

	害なき救命のための重要課題の一つである。
b-慢性肺障害 (CLD) の定義	<p>日本では、1996年の厚生省研究班により⁷⁾「先天性奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢28を越えて続くもの」と定義され、病因別の分類を行っており、さらに在胎期間の個体差を考慮して、受胎後36週以降も酸素投与が必要とするCLD例を重症CLDと定義している。米国では、Northwayらの報告⁸⁾で、日齢28を越えて酸素投与を必要とする例を気管支肺異形成 (Bronchopulmonary dysplasia 以下 BPD) と定義しており、最近の National Institutes of Child Health and Human Development Workshop⁹⁾では新生児以降にも見られる Chronic Lung Disease と混同しないように、新生児での本疾患を BPD と呼び、受胎後36週以降で30%以上の酸素が必要かつ/または陽圧人工換気が必要な児を severe BPD と定義している。</p>
c- CLD の病因と病態	<p>CLDは、肺未熟性やサーファクタント欠乏状態に感染、動脈管開存症、酸素毒性、人工換気などの損傷が加わり、肺組織の異形成が起こり気腫化、線維化に至ると考えられていた⁸⁾。しかし、近年CLDは単なる肺の傷害だけではなく、発達途上の未熟肺が胎外に出て成長していく過程で、様々な損傷が加わり肺胞や血管系の発達が停止した状態 (arrest of lung development) と考えられてきている¹⁰⁾¹¹⁾。</p> <p>CLDの病因として、以前はサーファクタント欠乏による無気肺への人工換気による損傷と、酸素毒性が注目されていた¹²⁾。しかし、最近ではFujimuraら¹³⁾が指摘した、絨毛膜羊膜炎などの子宮内炎症が重要な病因の一つと考えられている¹⁴⁾。Yoonら¹⁵⁾は33週未満でCLDを発症した早産児の羊水中の pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-8) はCLDを発症しなかった早産児に比し20-40倍高値であることを示した。つまり、子宮内で活性化された肺胞マクロファージと多核白血球が、出生後に人工換気によってさらに活性化し、様々なサイトカインを放出して肺胞の生物学的損傷 (biotrauma) を引き起こすと考えられる。また、未熟肺は肺発達または肺損傷の修復に必要な因子が欠乏し、pro-inflammatory と anti-inflammatory メカニズムも不均衡のため、肺胞や血管系の発達が停止した状態となると考え</p>

	られる。
d-CLD の症状と予後	<p>厚生科学研究班の CLD 分類 I または II 型は、生後 2-3 週ころより X 線上肺野全体にびまん性泡沫状陰影または不規則索状気腫状陰影が出現し、必要吸入酸素濃度が上昇する。一方、III 型または IV 型は、生後数日 (honeymoon period) は呼吸器設定が低く、必要吸入酸素濃度も低いが、I または II 型より早期に X 線上びまん性泡沫状陰影または不規則索状気腫状陰影が出現し、必要吸入酸素濃度が上昇する。自発呼吸が呼吸器と同調しない場合や、吸引等により呼吸器回路を一時的に開放し肺胞が虚脱した場合は、一旦悪化した酸素化がなかなか改善しない。2000 年の調査では⁵⁾、I 型と II 型が全体の 64.4%と最も多く、III 型は 12.6%である。超低出生体重児の 3.5%が CLD のため在宅酸素療法を行っており、3 歳時まで約 20%の児が繰り返す呼吸器感染のために入退院を繰り返しており、CLD による死亡率は全体で 3.2%と決して低くない</p>

(表：慢性肺疾患 CLD の分類)

	I	II	III	III'	IV	V	VI
RDS (呼吸窮迫症候群)	+	+	-	-	-	-	
CAM (絨毛膜羊膜炎)	-	-	+	+	不詳	-	
X 線所見 泡沫状/気腫状陰影	+	-	+	-	+	-	

e- CLD とステロイド	<p>出生前の母体へのステロイド投与は、胎児の肺発達を促進する一方、胎齢と投与量によっては肺発達を抑制または停止することもある。出生後の全身性のステロイド投与は、サーファクタントと抗酸化物質の産生を増し、サイトカインの産生を抑制して肺損傷を軽減することが可能である¹⁸⁾。いくつかの randomized control trial が出生後早期のステロイド全身投与の CLD 発症予防効果を示しているが^{16,17)}、重篤な神経学的異常、精神運動発達遅延などの副作用が報告されており^{18,19)}、American Academy of Pediatrics と Canadian Pediatric Society は、「早産児への早期からの慢性肺疾患に対する予防的なステロイド大量投与は勧められず、重症例に対してのみレスキュー的短期少量投与を行うこと」と勧告</p>
---------------	---

	<p>している²⁰⁾。一方、現在小児喘息治療薬として承認されている吸入ステロイド剤は、人工換気中の新生児においても気道内投与が可能であり、我々の動物実験の検討では、ステロイド吸入直後に投与量の1-2.4%が肺内に到達し、投与8時間、12時間後の肺内には、それぞれ投与量の0.06-0.28%、0.10-0.30%が残存していることがわかっている</p>
<p>f- CLD と吸入ステロイドに関する研究報告</p>	<p>この研究に関連する研究状況としては、同一テーマで大規模な比較試験が外国で二つ実施されている。1999年に発表された米国「生後早期の吸入グルココルチコイドの新生児慢性肺障害予防試験」の結果では253例の1250g未満の極低出生体重児を対象としてCLDの発症頻度は減少させないが、全身性グルココルチコイド投与の頻度を減少させ、生後28日での人工呼吸管理の頻度を減少するとの結果を得て、同治療法は極低出生体重児のCLDの重症化の軽減に有効であると結論している²¹⁾。国際的に評価の高いCochrane Systematic Review²²⁾で本課題が取り上げられており、その結論は出生体重1,500g未満の児で生後2週以内での吸入ステロイドは、生後28日・修正36週でのCLDの発症を減少することはなく、死亡率も減少させないが、全身ステロイド投与の頻度は有意に減少させ、副作用にも差はみられないとしている。我々の施設におけるhistoricalな検討では²³⁾、ステロイド吸入療法は特にIII, III'型のCLDに有効で、コントロール群に比較して有意に重症CLDの発症率が低く、酸素投与・人工換気からの離脱を早くするという結果が得られている</p>
<p>g-小児における吸入ステロイド剤の有効性と安全性に関する報告</p>	<p>我が国において、成人・小児の治療薬として承認されているfluticasone propionate(フルチカゾン：グラクソ・スミスクライン社製)は、小児気管支喘息患者に対する連続投与による用量検討試験²⁴⁾で、1回50μgまたは100μgを1日2回、4週間投与して、症状の全般改善度が1回50μg群で63.6%、1回100μg群で74.1%であったとし、臨床検査値異常変動が11%にみられ、血中コルチゾール値は、関連性の否定できない低下が1回50μg群で9.8%、1回100μg群で5.3%認められたが、いずれも重篤でなく試験の中止を要する重篤な症例、または試験終了後に症状を呈した症例は認めなかった。また、海外からの報告²⁵⁾では、1-3才の小児で1回50μgまたは100μgを1日2回、4週間投与して、1回50μgまたは</p>

	100 μ g 投与で有意に臨床症状が改善し、副作用はなかったと報告されている
h-結論	以上により、CLD発症のリスクの高い超低出生体重児に対する高用量でない吸入ステロイド剤の予防的な投与は十分に安全であるとともにCLDの発症率を低減または症状を軽減する可能性があることが示唆されている
i-参考文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. 上谷良行、中村肇、溝渕雅己、他. 1995年出生の超低出生体重児の3歳時予後に関する全国調査成績. 日児誌 2001;105:455-462 2. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, et al. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. Pediatrics 1997;100:633-639 3. Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, et al. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. J Dev Behav Pediatr 1998;19:235-243 4. Borm B, Katz-Salamon M. Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F101-F105 5. 川本豊, 藤村正哲, 小川雄之亮. CLDは減ったかー本邦でのCLD全国調査10年間の推移の検討ー. 日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14:352 6. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Home oxygen status and rehospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. Arch Dis Child. 2002;86:40-43 7. 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究班「新生児期の疾患とケアに関する研究」平成7年度研究報告書 1996; 35-39 8. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967;276:357-368 9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia.

Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-1729

- 1 0. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Neonatol.* 2003;8:9-17
- 1 1. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Neonatol.* 2003;8:29-38
- 1 2. Abman SH, Groorhius JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am.* 1994;41:277-315
- 1 3. Fujimura M, Takeuchi T, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis and serum IgM in Wilson-Mikity syndrome. *Arch Dis Child* 1989;64:1379-1383
- 1 4. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-215
- 1 5. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-830
- 1 6. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSET) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232-240.
- 1 7. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217-221
- 1 8. Stark AR, Carlo W.A, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.

	<p>19. Finer NN, Craft A, Vaucher YE, et al. Postnatal steroids: short term gain, long term pain? J Pediatr 2000;137:9-13</p> <p>20. Committee on fetus and newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002;109:330-338</p> <p>21. Cole CH, Colton T, Shah BL, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1999;340:1005-1010.</p> <p>22. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002058</p> <p>23. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M. Beclomethasone inhalation prevents severe bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants with chorioamnionitis. Hot topics in neonatology. 2001; Dec: Washington, Abstract</p> <p>24. 飯倉洋治他. 小児気管支喘息に対する fluticasone propionate 連用式吸入用散在 (SN411MD) の臨床評価-連続投与による用量検討試験-. Allergy&Immunology 2000; 7: 653-670</p> <p>25. Bisgaard H, et al. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 126-131</p>
--	---

表 7. 先天性サイトメガロウイルス感染症（新生児感染も含む）に対するガンシクロビル

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：ガンシクロビル
b. 剤形	点滴注射、経口
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か？	はい？
d. 対象年齢	成人
e. 効能・効果、対象疾患	内服：次における注射用ガンシクロビル等による初期治療で安定しているサイトメガロウイルス網膜炎の維持療法：後天性免疫不全症候群（エイズ）、次におけるサイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制：CD4 リンパ球数 100/mm ³ 以下に進行した HIV 感染症 注射：次における重篤なサイトメガロウイルス感染症：後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍 〔新生児の疾患〕 先天性サイトメガロウイルス感染症（新生児感染も含む）
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	サイトメガロウイルスの経胎盤感染は、0.29～0.49%で世界的にはほぼ一定である（沼崎 啓. 周産期医学 2001； 31：476）。2000 年の厚生労働省研究班の全国調査によると、出生数は約 117 万人で、多く見積もっても 5 万人程度である。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内・海外での開発・販売企業	田辺製薬
b. 国内・海外での成人および小児の開発・承認状況	（内服）サイトメガロウイルス網膜炎の維持療法（成人） （注射）重篤なサイトメガロウイルス感染症：後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍（成人）
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	デノシン（カプセル 250mg、点滴静注 500mg）
b. 効能・効果、対象疾患	内服：次における注射用ガンシクロビル等による初期治療で安定しているサイトメガロウイルス網膜炎の維持療法：後天性免疫不全症候群（エイズ）、次におけるサイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制：CD4 リンパ球数 100/mm ³ 以下に進行した HIV 感染症 注射：次における重篤なサイトメガロウイルス感染症：後天性免疫不全症候群、臓器移植
c. 用法・用量	成人の用量・用法のみ記載

<p>d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容</p>	<p>警告：①投与により汎血球減少、顆粒球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制が現れるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。②動物実験の結果から、通常用量で不可逆的な精子形成障害をおこすことが、また、婦人の妊孕性低下が示唆されている。③動物実験で、催奇形性、変異原性及びに発癌性のあることが報告されている。</p> <p>禁忌：①好中球数 500/mm³ 未満又は血小板数 25,000/mm³ 未満の患者[投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている]。②本剤又は類似化合物（アシクロビル等）に対する過敏症の既往症のある患者。③妊娠又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験において催奇形性が認められている]</p> <p>腎障害のある患者は、血中半減期とクリアランスが延長する。</p>
<p>e. その他の問題点</p>	<p>ジダノシン、ジドブシン、イミペネム・シラスタチンナトリウム、骨髄毒性のある薬剤、シクロスポリン、プロベネシド、ミコフェーノール酸モフェチルなどとの薬物相互作用をもつ</p>
<p>f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるか</p>	<p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験少ない）。小児等に投与する必要がある場合には、長期投与による発癌性及び生殖毒性の可能性のあることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されたる場合だけ投与する。</p>
<p>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）</p>	
<p>米国の状況 PDR 2003 Roche Laboratories</p>	<p>販売名：Cytovene-IV (ganciclovir sodium for injection) 対象：後天性免疫不全症候群のサイトメガロウイルス網膜炎、移植患者のサイトメガロウイルス感染症予防</p> <p>販売名：Cytovene (ganciclovir capsule) 対象：静注後の維持療法</p>
<p>5. エビデンス</p>	

a. Cochrane Library での 検索	検索式: : ganciclovir and neonate 検索結果: CDSR (Protocols 2 hits) 1) Walker KS, Jones CA, Badawi N. Antiviral agents for treatments of herpes virus infection in neonates. 2) Jones CA, Walker KS, Henderson-Smart DJ. Antiviral therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in neonates and infants up to 3 months of age.
A. 雑誌情報	
B. 構造化抄録	
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	8 th Avery's Diseases of the Newborn, Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, 2004, pp 495-500 Kimberlin DW et al. J Pediatr 2003; 143: 16-25 の引用
5-2. エビデンスとして重要な論文と記載内容	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A-1. 雑誌情報	
タイトル (日本語)	中枢疾患のある症候性の先天性サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビル治療の聴覚における影響: ランダム化比較試験
タイトル (英語)	Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial.
著者名	Kimberlin DW, Lin Chin-Yu, Sanchez PJ et al.
雑誌名、年号; 巻: 頁	J Pediatr 2003; 143: 16-25
B-1. 構造化抄録	
目的	先天性サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビル療法の安全性・有効性の評価
研究デザイン	ランダム化比較臨床試験
研究施設	多施設共同研究 (The national institute of allergy and infectious disease collaborative study group)
対象患者	1991~1999年に登録された症候性先天性サイトメガロウイルス感染症 100症例のうち、生後6ヶ月まで経過

	観察でき、聴性脳幹反応の施行できた 42 症例および副作用の検討ができた 89 症例
介入	ガンシクロビル 6mg/kg を 12 時間間隔で 6 週間静脈内投与群と非投与群をランダムに分ける。(投与群で好中球の絶対数 500 個/mm ³ 以下になったら 750 個/mm ³ より多くなるまで待ち、同量の投与を再開する。もし骨髄抑制が繰り返すなら、好中球の絶対量が 500 個/mm ³ 以上に上昇するまで投与量を 50%まで減少させる。50%の投与量で骨髄抑制が続くのなら投与を中止する。) 聴性脳幹反応を診断時と 6 ヶ月後に測定する。
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	The Wilcoxon rank sum test and Fisher exact test
結果	ガンシクロビル投与群の 21/25 (84%) が聴性脳幹反応の正常化あるいは正常を維持したが、対照群は 10/17 (59%)であった (p=0.06)。ガンシクロビル投与群の 25 症例中その悪化は一例もなかったが、対照群の 7/17 (41%)が悪化した (p<0.01)。1 年以上の追跡で、ガンシクロビル投与群の 5/24 (21%)が聴性脳幹反応の悪化がみられ、対照群では 13/19 (68%)であった (p<0.01)。治療中の grade 3 あるいは 4 の好中球減少の頻度は、投与群で 29/46 (63%)、対照群で 9/43 (21%)であった (p<0.01)。
結論	ガンシクロビル療法は、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の聴力障害を予防するが、副作用としての好中球減少が 2/3 に見られる。

薬物動態データ

吸収：経口は悪い。分布：ほとんどの体液、組織、眼と脳を含む臓器全体に分布。

タンパク結合：1～2%。生体内利用率（経口）：空腹時 5%、食後 6～9%。

半減期（腎障害では延長する）：生後 2～49 日の新生児では 2.4 時間、成人では平均 2.5～3.6 時間（範囲 1.7～5.8 時間）。排泄：80～99%が未変化体で尿中に排泄される。

4mg/kg (14 例) V= 669 ± 70ml/kg, CL=189 ± 28ml/hr/kg; 6mg/kg (13 例) V=749 ± 59ml/kg, CL=213 ± 21ml/hr/kg (Trang JM et al. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 15-21)

有効濃度の検討では、ヒト感染細胞を用いた ID₅₀ 0.25～2.75mg/L, ID₉₀ 0.15～4mg/L(平均 2mg/L)である (Plotkin SA et al. J Infect Dis 1985; 152: 833-4)。

新生児の投与量

ゆっくり静注：先天性サイトメガロウイルス感染症で高投与量の 15mg/kg/day の 1 日 2

回投与 (Pediatric Dosage Handbook 11th Edition 2004-2005)

Population Pharmacokinetic データ

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症新生児 27 症例での検討：

$V(L) = 0.627 + \{0.437X \text{ 体重 (kg)}\}$ $CL (L/hr) = 0.262 + \{0.00271X \text{ 近似の血清からのクレアチンクリアランス (ml/min/1.73m²)}\}$

近似の血清からのクレアチンクリアランス = $0.55X \text{ 身長 (cm) / 血清クレアチン濃度 (mg/100ml)}$

このモデルからの典型的な薬物動態パラメータは、 $V=1.733 \pm 0.320L$, $CL=0.428 \pm 0.079L/hr$ である。(Zhou Xiao-Jian et al. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2202-5)

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	適応外で使用されている。サイトメガロウイルス感染症に対する新しい薬剤が開発されているのでそれとの関係を考えることが必要。 Valganciclovir (日本にない)、cidofovir (日本にない)、foscarnet (ホスカビル)
開発されなかった理由	薬用量と副作用の問題があり、対象症例が少ないことが要因にあげられる。

7. どのような開発が適切であるか

薬物動態試験の臨床試験	腎排泄型の薬剤であり、クレアチンクリアランスと薬剤の全身クリアランスが比例するので、血清クレアチンで薬用量を決定する臨床試験をおこなえば良い
-------------	--

8. 現在までの働きかけとそれに対する対応

働きかけ先	反応
田辺製薬	特にしていない

小児循環器学会 H16 年度 Priority Lists

分担研究者 日本小児循環器学会 佐地 勉 東邦大学医学部第一小児科教授

研究要旨 平成16年度の小児循環器学会の分担研究内容として、

1. 新規カテゴリー分類の完成、 2. チェックリストの刷新 を行った。
対象となった医薬品は ① エナラプリル（レニベース、抗心不全薬）、②フレカイニド（タンボコール、抗不整脈薬）③カルベジロール（アーチスト、抗心不全薬、遮断薬）、④トラクリア（ボセンタン、肺高血圧治療薬）、である。

①～③は、これまでの研究班でも調査対象となった薬剤であるが、今年度は新しい情報、報告、研究成績を追加して、チェックリストを刷新した
カルベジロール、レニベース、ボセンタンは国外、国内での小児への適応がないが、フレカイニドは国内、国外とも小児への適応がある。

現在、本学会関係の薬剤としては、シナジス（抗RSV抗体、先天性心疾患への投与拡大）、アスピリン（川崎病治療薬）、が審査中である。

また、アムロジピンは小児高血圧に対する新薬臨床評価ガイドライン作成のための研究の対象薬剤となっている。またシルデナフィルは、分担研究の対象薬であり、小児期肺高血圧治療薬として、全国の使用施設へ使用実態調査のアンケート用紙を送付する準備に入っている。チェックリストを刷新し、安全性、有効性に関して研究成果をまとめた報告書も作成した（別項参照）

研究協力者

中川 雅生（日本小児循環器学会 薬事委員長）
（滋賀医科大学小児科）

1、海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に剤形がない

（原則として新規性の高い）医薬品

ボセンタン（Endothelin-A,-B 受容体拮抗薬） 適応：肺動脈性肺高血圧：

（本邦で成人対象に審査中）（FDA2001、EMEA2002 で成人は承認済み、小児期末承認）

2、海外で承認されている临床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に剤形がない

3、試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など

4、剤型変更をして投与している医薬品（脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など）

5、国内に医薬品はあるが、小児（あるいは特定の年齢群）の必要な適応（以下新規適応）がないもの

（ア）小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応はある（用量や安全性の評価がある程度されている）

① 成人や他年齢群でも新規適応がないシナジス（心疾患）

② 成人や他年齢群で新規適応があるアスピリン（川崎病）

（イ）小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応もない

① 成人や他年齢群でも新規適応がない

シルデナフィル（肺動脈性肺高血圧）

- ② 成人や他年齢群で新規適応がある
タンボコール（頻脈性不整脈）、
レニベース、カルベジロール、（心不全）、
アムロジピン（高血圧）
- 6、国内に医薬品はあるが、小児（あるいは必要な年齢群）の用量が不明確なもの
（ア）海外の添付文書でも明確な用量記載がない
（イ）外の添付文書でも明確な用量記載がない
アムロジピン、シルデナフィル、
レニベース、カルベジロール、
タンボコール、アスピリン
（ウ）小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が高い等の問題があるもの
アスピリン
- 7、「小児での安全性が確立されていない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの
タンボコール、レニベース、シナジス（心臓用）
- 8、エビデンスの多さ、諸外国での承認状況、我国での成人での承認状況、適応症、医療現場でのニーズ、安全性などから、1）レニベース、2）アムロジピン、3）カルベジロール4）タンボコール、5）ボセンタン、6）シルデナフィル を順に今年度の priority list に挙げる。

(別添)

1. 医薬品名、剤型、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（一般名・商標名）	一般名：マレイン酸エナルプリル 商標名：レニベース
b. 剤型	マレイン酸エナルプリルとして2.5、5、および10mg錠 米国では、医療現場において、錠剤をサスペンションとして小児に使用している。
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	乳児から小児
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	約1万人
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	万有製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 <input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 承認年月日 高血圧：1986年4月30日 心不全：1991年3月29日 小児での承認 <input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	Merck & Co., Inc.
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 <input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 承認年月日 米国：1986年、イギリス：1985年、ドイツ1984年 など世界130カ国以上で承認 小児での承認 高血圧のみ <input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 （米国） 2000年12月21日 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	レニベース錠 2.5、5、10
b. 効能・効果、対象疾患	1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧、 2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全（軽症～中等症）