

成人を対象とした経口剤の医薬品開発では、通常、錠剤あるいはカプセル剤が優先的に選択される。その理由として、これらの製剤は安定性がよいことと生理機能に大きな変動がない成人では投与量を固定しやすいことが挙げられる。また苦味などの問題もコーティング等を工夫することで、服用性の改善が比較的容易である。一方、学童(小学校低学年)以下の小児には、錠剤やカプセル剤は服用しにくく、また年齢により正確な用量調整も必要となることから、コンプライアンスが遵守できるドライシロップや液剤の開発が求められる。ドライシロップや液剤は錠剤等と比べ安定性も悪く、添加剤などにより品質維持の工夫を施さなければならない。同時に子供が服薬を拒否しないよう飲みやすい製剤とするため、味や色、舌ざわり、溶解性などにも配慮した処方設計が求められる。更に低年齢の小児ではジュースなどと一緒に薬剤を服用することもあるので、溶解性や配合変化についての情報も事前に検討しなければならない。散剤や注射剤についても、用量が正確に調整できる倍散や小容量製剤の製造も考慮されるべきである。

適応外使用では、成人製剤を医療機関にて調剤しながら小児への薬物療法が施されており、製剤に関する品質情報は不十分な状況にある<sup>8</sup>。適切な薬物療法を確実なものとするためには、小児製剤の開発の必要性について、開発早期から十分に検討すべきである。

#### 参考文献

1. 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」平成12年12月15日, 医薬審第1334号
2. Milap C., Lack of Pediatric Drug Formulation; *Pediatrics*,1999 Supplement September,104,607-609
3. Schirm E, et al, Lack of appropriate formulation of medicines for children in the community; *Acta Paediatrica*, 2003.92.1486-1489
4. 寫村俊朗 他; 医薬安全総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークモデル研究」平成14年度分担研究報告書
5. 「新医薬品の製造または輸入の承認申請に際し、承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」(CTDガイドライン)、平成13年6月21日, 医薬審発第899号
6. 岩崎利信, 2004年普及啓発事業「Therapeutic Orphanからの脱却への道」講演資料
7. 漆谷晶子, 適正な国内治験費用のあり方に関する提言; 月刊薬事, 2005.47 (13)
8. Joseph F Standing, et al, Poor Formulation Information in Published Pediatric Drug trial; *Pediatrics*, 2005, 116, 558-562,

# 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用法・用量に関する研究

分担研究者 日本未熟児新生児学会 伊藤 進 香川大学小児科

**研究要旨** 厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、日本未熟児新生児学会からリストアップされている5品目(カフェイン、アシクロビル、ガンマグロブリン、ドキサプラム、ガンシクロビル)を選定し、主要欧米4カ国の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。またこれら5品目を選定するにあたり、日本未熟児新生児学会薬事委員会にて施行した新生児適応外使用医薬品の2回目の全国調査をもとにアンケートの追加薬品を含めた全158品目の類型分類ならびに臨床での重要度の検討を行った。

### 共同研究者

藤村 正哲 大阪府立母子医療センター  
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

大久保賢介 香川大学小児科  
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  
難波 正則 香川大学小児科  
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

### A. 研究目的

厚生労働省は、小児適応外使用医薬品の解決のため新たな事業として「小児薬物療法根拠情報収集事業」を立ち上げた<sup>1)</sup>。この事業は、国、学会、医療機関及び製薬企業が連携して、可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、用法・用量の明確化、添付文書へのエビデンスの提供や効能効果などの追加をするために適応外使用医薬品の情報収集および処方実態調査をするものである。今回、小児科学会各分科会の薬事委員会への要望として、適応外使用医薬品の類型分類とエビデンス評価を行い、そのエビデンスと要望の強いものを今年度5品目以上選定することとなった。日本未熟児新生児学会は、その対

応を行った。

### B. 研究方法

今回の類型分類は、前回までのカテゴリー分類と異なるため、日本未熟児新生児学会の適応外使用医薬品の類型分類をアンケートの追加品目も含めて行った<sup>2,3)</sup>。それを基に日本未熟児新生児学会の薬事委員会においてエビデンスと要望の高い5品目を選定し順位をつけた。米・英・独・仏の承認認可について製薬企業に依頼した。

### C. 研究結果

日本未熟児新生児学会の適応外使用医薬品の抗菌剤・抗ウイルス剤を含む119品目と追加の39品目について類型分類を行った(表1)。薬事委員会において、クエン酸カフェイン、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、血液型不適合による溶血性黄疸(重症黄疸)に対する $\gamma$ -グロブリン、早産児無呼吸発作に対するドキサプラムおよび新生児サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビルを選定した。そして、小児薬物療法根拠情報収集事業で示された手順によって要約表を作成して提出した(表2, 3, 4, 5, 6)。表7にそれら5品目全体の要約を作成した。

### D. 考案

類型分類では、米・英・独・仏の4カ国の承認状況の調査が必要である。米国に関しては、PDRでの検索が容易であるが、その他の国に関しては困難であった。米・英

のグラクソスミスクラインの製品は、<http://www.gsk.com/products/prescriptionmedicines.jsp> で添付文書を検索することは可能との報告であった。しかし、他の製薬企業の製品及びドイツ・フランスに関しては、言語の問題もあり一層困難であると考えられた。今回の5品門の中で、適応症が承認されていたのは、クエン酸カフェインの米国とアシクロビルの米・英・仏・独であった。アシクロビルは、1987年のフランスに始まり1998年のアメリカまで新生児の承認が取得されており、日本で新生児適応がとられず放置されていた現状が浮かび上がった。もう一つの問題として、同効薬の無水カフェインが本邦で経口薬として適応外使用され、経口・静注使用可能なクエン酸カフェインが米国で2000年1月に承認されており、本邦での対応が期待される。

## E. 結論

厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」に対して、未熟児新生児適応外医薬品の日本未熟児新生児学会として対応を網羅的な類型分類およびエビデンスと要望による5品目の選定により行った。

## F. 参考論文

- 1) 林 憲一. 小児への適応拡大に向けた行政の取り組み. 月刊薬事 2005; 47: 1133-1138
- 2) 伊藤 進. 日本未熟児新生児学会: 新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊疾患群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 平成 14 年度研究報告書 pp167-183
- 3) 伊藤 進. 日本未熟児新生児学会: 新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊疾患群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 平成 15 年度研究報告書 pp107-123

## G. 研究発表

### 〈研究発表〉

- 1) 大久保賢介、河田 興、平野慎也 他. 新生児医療におけるフェノバルビタール使用の実態調査(静注用製剤

承認に向けて). 第 108 回日本小児科学会学術集会 東京 2005 年 4 月 23 日

- 2) 伊藤 進. (教育講演) 小児未承認薬に対する治験と臨床試験. 第 106 回熊本小児科学会 熊本 2005 年 6 月 12 日
- 3) 大久保賢介、江藤陽子、安田真之 他. 新生児適応外使用医薬品の有害事象発症時の対処法について. 第 41 回日本周産期新生児医学会学術集会 2005 年 7 月 11 日
- 4) 河田 興、伊藤 進、大久保賢介. 医師主導型治験スタート後の問題点: 調整と問題点. 第 32 回日本小児臨床薬理学会 東京 2005 年 10 月 21 日
- 5) 大久保賢介、河田 興、岡田 仁 他. 新生児適応外使用医薬品のカテゴリー分類について. 第 32 回日本小児臨床薬理学会 東京 2005 年 10 月 22 日
- 6) 伊藤 進. 小児用医薬品の適応外使用 - 承認取得にむけて -: 小児適応外使用医薬品に対する小児科医の役割. 第 32 回日本小児臨床薬理学会 東京 2005 年 10 月 21 日
- 7) 大久保賢介、河田 興、伊藤 進 他. 新生児適応外使用医薬品の解決にむけて(日本未熟児新生児学会、活動報告). 日本公定書協会 普及啓発事業 東京 2005 年 12 月 9 日

### 〈論文発表〉

- 1) 伊藤 進. 小児医薬品のオフラベル問題. 日本薬剤師会雑誌 2005; 57: 1695-1698.
- 2) 大久保賢介. 適応、新生児の血液疾患: ガンマグロブリン、G-CSF、エポエチンアルファー. Neonatal Care 2006; 19: 37-42
- 3) 河田 興. 適応、新生児痙攣: フェノバルビタール、ミダゾラム、塩酸リドカイン、フェニトイン、ジアゼパム. Neonatal Care 2006; 19: 32-36

表 1. 小児適応外使用医薬品のカテゴリー分類

1.	海外で承認、まだ国内に製剤がない（新規性高い）	塩化レボカルニチン カフェインサイトレート (2 品目)
2.	海外で承認、臨床上不可欠、まだ国内製剤がない	ジアゾキサイド 静注用ロラゼパム (2 品目)
3.	試薬を転用、施設で化学合成している医薬品	ジクロロ酢酸ナトリウム 硫酸銅 フェニル酢酸ナトリウム 亜鉛製剤 (4 品目)
4.	剤形変更をして投与している医薬品	経口リン製剤 50%糖液 塩化カリウム 塩化ナトリウム アスパラギン酸カリウム 筋注用フェノバルビタール (6 品目)
5.	国内医薬品はあるが、十分な適応がない医薬品	
	ア. 小児の他の適応あり（用量、安全性の評価あり）	エピネフリン他 (63 品目)
	イ. 小児の他の適応なし	XIII 因子製剤他 (7 品目)
6.	国内医薬品はあるが、用量記載が不十分な医薬品	
	ア. 海外の添付文書でも明確な用量記載がない	インスリン他 (45 品目)
	イ. 海外の添付文書では明確な用量記載がある	イソプロテレノール他 (31 品目)
	5 および 6 の 両方に入る医薬品	アルブミン製剤他 (69 品目)
7.	小児での安全性が確立していない、保険査定禁忌	ドキサプラム ポンタールシロップ (2 品目)
8.	小児での安全性が確立していない、保険査定なし	なし

表 2. 無水カフェイン

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)	国内に同等製剤なし、無水カフェイン (カフェイン製剤)	
	関係企業	エビス、一日興製販、純正薬品、中北薬品	
	剤形・規格	内服製剤	
	効能・効果	眠気、倦怠感、血管拡張性および脳圧亢進頭痛（片頭痛、高血圧性頭痛、カフェイン禁断性頭痛など）未熟無呼吸発作の治療	
	用法・用量	薬物動態パラメータを考えた投与量では、カフェインとして初回負荷量 9 (4-13) mg/kg、24 時間毎の維持投与量 2.1 (0.6-4.1) mg/kg が計算される。	
対象年齢	一般には、37 週未満の未熟児で出生後正期産の修正在胎まで		
その他	日本では、未熟児無呼吸発に対する適応認可を受けた薬剤が無かった為、多くの剤形があり使用し易いテオフィリン製剤を中心に適応外使用がなされてきた。しかし、カフェイン製剤の方が、効果は同程度で投与回数も少なく有効血中濃度の範囲も広く安全性に優れている。		
別添 1 の類型	1) に相当する。 日本では、静注薬として安息香酸ナトリウムカフェイン、内服薬としてカフェインがある。安息香酸は核黄疸発症因子となる。		
2. 欧米での承認状況	承認取得国 及び承認年月日	米国 CFC-OR-P01 2001 年 6 月	
	販売名	CAFCIT Injection, CAFCIT Oral solution (caffeine citrate)	
	関係企業名	日本ベーリンガー (Boehringer Ingelheim)	
	剤形・規格	静脈注射・内服液 両剤形ともに無色透明、無菌性、非発熱性、防腐剤なしの pH4.7 に調整された水溶液である。1 mL 中に 20mg のクエン酸カフェイン (カフェイン 10mg 相当) を含有し、クエン酸水和物 5.0mg、クエン酸ナトリウム二水和物 8.3mg 及び無水カフェイン 10mg を加え、注射用水溶液に調整する。	
	効能・効果	未熟児無呼吸発作の短期治療に対する適応	
用法・用量	初回負荷量としてクエン酸カフェインとして 20mg/kg を 30 分間でシリンジポンプを用いて静脈注射する。維持量として 5mg/kg を 1 日一回静脈注射か経口投与する。		

	対象年齢	妊娠期間 28-33 週の未熟児
	その他	毒性を避ける為にカフェインの血中濃度をモニタリングすること
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の該当性について	
	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>1970-1980年代の非ランダム化試験でカフェインは、未熟児無呼吸発作の第一選択薬として使用されていた。1980年に Murat I らがクエン酸カフェインと非投与間でのランダム化比較試験を行いその短期の有効性を報告している(文献1)。その後、Erenberg A らがプラセボ対照ランダム化2重盲検比較試験を行い、短期の有効性を証明し、副作用もプラセボと差がないことを報告した(文献2)。</p> <p>コクランライブラリーにおいてもテオフィリンやアミノプリンとのメタアナリシスのエビデンス評価においても、効果は同程度で頻脈等の副作用が少ないことが報告されている(文献3)。しかし、長期予後については、不明である(文献4, 5)。</p> <p>本邦では、1980年代から経口の無水カフェインを用いた検討がなされている。報告は、学会抄録にとどまるがカフェインの血中濃度を中心に検討がなされている(文献6-8)。</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の該当性について	該当する
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する

	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	<p>評価理由</p> <p>未熟児無呼吸発作は、在胎 37 週以前に出生した未熟児が発症する症状である。診断は、一般的に 20 秒以上の呼吸停止、もしくは短時間の呼吸停止でも徐脈、チアノーゼ、蒼白を伴うものや反応の乏しいものと定義されている（文献 9）。</p> <p>自然回復しないものは、心停止におちいるため何らかの手段で呼吸をさせる必要がある。また、頻回の発作で剖検時に大脳皮質のびまん性神経細胞の減少、障害を受けやすい部位である皮質下や脳室周囲の軟化が認められる（文献 10）。また、長期追跡例で spastic diplegia、IQ の低下の頻度が高いことが報告されている（文献 11）。</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 について	該当する。
	別添2 (ウ) ②の該当性 について	該当する
	別添2 (ウ) ③の該当性 について	該当する

	<p>評価理由</p> <p>未熟無呼吸発作の治療薬は、メチルキサンチン製剤とドキサブラムがある。メチルキサンチン製剤は、テオフィリン、アミノフィリンおよびカフェインがある。本邦で現在適応認可が得られているのは、静脈注射用製剤であるアミノフィリン（アブニション注 15mg）のみである。カフェインサイトレイトは静脈注射用および内服用があり、しかも同一物質で同じ投与量である。また、有効血中濃度域がテオフィリンより広く、投与も一日1回で良く、安全性の面で優れている。カフェインサイトレイトの本邦への適応は、未熟児無呼吸発作での治療において非常に有用と考えられる。</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>5. 優先度</p>	<p>5有効成分中の 1 位</p>
<p>6. 参考情報</p>	<p>日本ベーリンガーに相談したところ、開発に経費がかかりその意思はなく、必要であれば個人輸入で対処してくださいとのことでした。外国の添付文書の日本語訳は手持ちにあります（参考資料）。</p>
<p>7. 連絡先</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>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 伊藤 進 香川大学医学部小児科 （〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1、Tel : 087-898-5111、 Fax : 087-891-2172、E-mail : <a href="mailto:sitoh@kms.ac.jp">sitoh@kms.ac.jp</a>）</p>

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
(例)	(社)A学会	B注射液	C	Effect of C on Type2 diabetes	Kosei R 他	New England Journal of Medicine 348 (1): 10-20. 2003		〇〇歳~〇〇歳の小児の2型糖尿病患者について、Cについての有効性をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討したもの(プラセボ群〇例〇眼、実薬群〇例〇眼)。評価項目としては、血糖降下効果を〇〇法で確認している。その結果、有意差があり、実薬群の改善度〇%、プラセボ群〇%であった。	D国での小児投与に関する承認の根拠となった文献。世界的に用いられている教科書にも参考文献として掲載されている。
1	日本未熟児新生児学会	CAFICIT	クエン酸カフェイン	Results of the first double blind placebo(PL) controlled study of caffeine citrate(CC) for the treatment of apnea prematurity(AOP).	Erenberg A 他	Pharmacotherapy 20:644-52. 2000		在胎28-32週の24時間以内に6回以上無呼吸発作を発症した生後24時間以上経った未熟児85例についてプラセボ対象ランダム化2重盲検法により行った。7-10日で50%減少(68.9%vs43.2%, p=0.02)と消失(24.4%vs0%, p=0.005)が認められ、副作用の有意差はなかった。	アメリカで小児投与の承認の根拠となった論文である。多くの総説にも引用されている。
2	日本未熟児新生児学会	CAFICIT	クエン酸カフェイン	The efficacy of caffeine in the treatment of recurrent idiopathic apnea in premature infants.	Murat I 他	Journal of Pediatrics 99:984-99. 1981		平均在胎週数30.1と29.8の2群を投与群と無治療群にランダムに分けて検討した。100分あたりの無呼吸回数を無呼吸指数として、治療後1日および5日の無呼吸指数は有意に減少した。	
3	日本未熟児新生児学会			Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants	Steer PA, Henderson-Smart DJ	The Cochrane Library, Issue 4, 2002 pp 1-7		カフェインとテオフィリンの有効性と安全性のメタアナリシスを行い、カフェインとテオフィリンとは有効性は同程度であるが、副作用はカフェインが少ないことを証明した報告。	メチルキサンチン間のシステマティックレビューの論文
4	日本未熟児新生児学会	CAFICIT	クエン酸カフェイン	Methylxanthine therapy in premature infants: Sound practice, disaster, or fruitless byway?	Schmidt B	Journal of Pediatrics 135:526-8. 1999		未熟児無呼吸発作に対する長期の有効性・安全性が得られていないとの批判的報告	病態生理的見地からの論文

5	日本未熟児新生児学会	CAFCIT	クエン酸カフェイン	Controversies surrounding xanthine therapy	Millar D. Schmidt B	Seminars in Neonatology 9:239-44.2004	長期の有効性・安全性の試験が進行中である。	
6	日本未熟児新生児学会	無水カフェイン	無水カフェイン	未熟児無呼吸発作に対するキサンチン誘導体療法の検討	山本 他	日本新生児学会誌 16:597-8. 1980	初回投与量 10mg/kg、12時間毎の維持投与量 2.5mg/kg で出生体重 1,440-1,800g の未熟児 3例に投与し、全例に効果があった。カフェインの血中濃度は 3.48-17.7mg/L であった。	日本で最初に使用した報告
7	日本未熟児新生児学会	無水カフェイン	無水カフェイン	新生児無呼吸発作に対するカフェイン投与の検討	長谷川 他	日本未熟児新生児学会雑誌 11:387,1997	在胎 27-34 週、出生体重 706-2137g の未熟児 9例で 5mg/kg/day で一日 2 回投与し、効果が認められた。中毒血中濃度になることがあり、初回負荷 5mg/kg とし 12 時間毎 2.5mg/kg の維持投与量がよいのではないかと。	
8	日本未熟児新生児学会	無水カフェイン	無水カフェイン	早産児における無呼吸徐脈発作とキサンチン誘導体の薬効及び薬物動態の検討	箕面 他	日本未熟児新生児学会雑誌 11:399. 1999	在胎 32 週 3 日-在胎 36 週 3 日、出生体重 1,030-2,120g の早産児 10例で、初回負荷量 10mg/kg で、維持量 2.5-3.5mg/kg を投与し、全例有効血中濃度域でコントロールできた。	
9	日本未熟児新生児学会			Task force on prolonged apnea	Nelson NM 他	Pediatrics 61:651-2. 1978	未熟児無呼吸発作の定義	
10	日本未熟児新生児学会			Periventricular leukomalacia of infancy	Banker B 他	Arch. Neurol. 7:386-410. 1962	未熟児無呼吸発作で死亡した児の剖検所見	
11	日本未熟児新生児学会			Cerebral palsy in children of very low birth weight infants	McDonald A	Arch. Dis. Child. 38:579-88.1962	未熟児無呼吸発作の長期追跡	

表 3. アシクロビル

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)	アシクロビル acyclovir (ゾビラックス)
	関係企業	住友ーグラクソ・スミスクライン (GSK)
	剤形・規格	点滴静注用 250mg
	効能・効果	単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する次の感染症：免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹、脳炎・髄膜炎 <u>新生児単純ヘルペスウイルス感染症</u>
	用法・用量	1回 5mg/kg を一日 3 回、8 時間ごとに 1 時間以上かけて、7 日間点滴静注。脳炎・髄膜炎では、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。上限は 1 回 10mg/kg まで。注射液の調整法は添付文書参照。用法関連注意：腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者（高齢者を含む）では、精神神経系の副作用が現れやすいので、投与間隔を延長するか又は減量するなど注意する。なお、本剤の投与間隔及び減量の標準的な日安は次のとおりである（参考；外国人の成績）[薬物動態の項参照]。 クレアチニンクリアランス (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )、標準 1 回投与量に対応する百分率、投与間隔の順に、>50 では 100%、8 時間、25~50 では 100%、12 時間、10~25%では 100%、24 時間、0~10%では 50%、24 時間 <u>小児での用量・用法の記載なし</u>
	対象年齢	成人のみ記載 <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) ②
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 1998 年 6 月 2 日 イギリス 1992 年 8 月 4 日 ドイツ 1988 年 4 月 6 日 フランス 1987 年 10 月 16 日

	販売名	Zovirax Injection
	関係企業名	Glaxosmithkline
	剤形・規格	Intravenous infusion only
	効能・効果	新生児単純ヘルペスウイルス感染症
	用法・用量	10mg/kg を 1 時間かけて点滴静注、8 時間毎 10 日間、 新生児単純ヘルペス感染症に対して 15mg/kg あるいは 20mg/kg の 1 時間かけた点滴静注が使用されているが、安全性・有効 性が得られていない。
	対象年齢	新生児
	その他	PDR 59edition 2005 pp1689-1691 を参考にした。
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の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて 1980 年に vidarabine (adenine arabinoside) は、新生児単純疱疹ウイルス感染症においてランダム化比較試験がなされ有用性が認められた (文献 1、クラス I)。 その後、1991 年に vidarabine (30mg/kg/day) と acyclovir (30mg/kg/day) のランダム化比較試験がなされて、両者に有効性・安全性の優位差のないことが報告された (文献 2、クラス I)。しかし、全身型と中枢神経型に対するその標準的な治療にもかかわらず予後が悪いことが判明し、高投与量 (60mg/kg/day) と従来の投与量および投与期間 21 日と 10-14 日の比較を行った。その結果、高投与量は従来法より生存率を改善した (文献 3、クラス III)。 現在、皮膚・眼・粘膜型は 8 時間毎の 60mg/kg/day の 14 日投与、全身あるいは脳炎型はその投与量での 21 日投与を推奨している (文献 4)。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	該当する
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	<p>評価理由</p> <p>新生児の単純疱疹ウイルス感染症は、皮膚粘膜型（皮膚・眼・口腔）、全身型と中枢神経型に分けられる。アメリカ合衆国での一年間の頻度は、3000 から 26,000 生存児に一人である。400 から 1,500 人の感染児がいることになる。66%が単純疱疹ウイルスの1型で、残りが2型である。無治療の皮膚粘膜型は、神経学的後遺症をしばしばの残す。全身型は、acyclovir 治療にもかかわらずほぼ30%が死亡し、生存者の20~30%は軽症から重症の後遺症を残す。中枢神経型は、死亡率は低い (&lt;10%) が30~40%の重篤な後遺症を残す（文献5）。</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 について	該当する
	別添2 (ウ) ②の該当性 について	
	別添2 (ウ) ③の該当性 について	

	<p>評価理由</p> <p>アメリカ・イギリス・ドイツ・フランスで、新生児単純疱疹ウイルス感染症に対する適応症が承認・認可されているので日本での添付文書への適応症の追加は容易であると考えられた。また、日本でも一般臨床で新生児単純疱疹ウイルスの第一選択薬として使用されている（文献6）。</p>
5. 優先度	<p>5有効成分中の 2 位</p>
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>
7. 連絡先	<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>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 〒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 伊藤 進 Tel: 087-898-5111 Fax: 087-891-2172 E-mail: <a href="mailto:sitoh@kms.ac.jp">sitoh@kms.ac.jp</a></p>

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、 発表年	参考	文献の概要	学会見解
(例)	(社)A学会	B注射薬	C	Effect of C on Type2 diabetes	Kosei R 他	New England Journal of Medicine 348 (1): 10-20, 2003		〇〇歳~〇〇歳の小児の2型糖尿病患者について、Cについての有効性をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討したもの(プラセボ群〇例〇眼、実薬群〇例〇眼)。評価項目としては、血糖降下効果を〇〇法で確認している。その結果、有意差があり、実薬群の改善度〇%、プラセボ群〇%であった。	D国での小児投与に関する承認の根拠となった文献。世界的に用いられている教科書Eにも参考文献として掲載されている。
1	日本未熟新生児学会	ゾビラックス静注薬	アシクロビル	Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection	Whitley RJ 他	Pediatrics 66:495-501, 1980		56人の単純疱疹ウイルス感染症の新生児(皮膚粘膜型13人、中枢神経型16人、全身型27人)を治療群とプラセボ群に疾患分布と主な群の特徴を考慮してランダム化対照試験を行った。中枢神経型と全身型の死亡率が74%から38%に減少した(P=0.014)。皮膚粘膜型の死亡は無かったが、重篤な後遺症はプラセボで38%、治療群では軽度の後遺症が25%であった。	新生児単純疱疹ウイルス感染症の治療に関する最初のプラセボとのランダム化比較試験の最初論文
2	日本未熟新生児学会	ゾビラックス静注薬	アシクロビル	A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. Infectious diseases collaborative antiviral study group.	Whitley RJ 他	New England Journal of Medicine 324: 444-9, 1991		新生児単純疱疹ウイルス感染症に対して vidarabine 群 95 人と acyclovir 群 107 でランダム化比較試験を行った。罹病率(P=0.83)および死亡率(P=0.27)に有意差がなかった。	アメリカの新生児単純疱疹ウイルス感染症の acyclovir 療法適応に引用されている論文

3	日本未熟新生児学会	ゾビラックス静注薬	アシクロビル	Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infection	Kimberlin DW 他	Pediatrics108: 230-8, 2001	中枢神経型 28 人、全身型 41 人と皮膚粘膜型 10 人そしてウイルス学的に診断されていない臨床的な単純疱疹ウイルス感染症 9 人に対して、最初の 16 人は 45mg/kg/day、次の 72 人は 60mg/kg/day の投与を行い、過去の従来の投与例との比較を行った。全身型の生存率は高投与群が優位に高かった。	現在の推奨投与量の基となった論文
4	日本未熟新生児学会	ゾビラックス静注薬	アシクロビル	Herpes simplex virus infection of the newborn	Bale JF, Miner LJ	Current Treatment Options in Neurology 7:151-6, 2005	新生児単純疱疹ウイルス感染症に対する Opinion Statement	アメリカでの一般的な治療法を提示していると考えられる。
5	日本未熟新生児学会	ゾビラックス静注薬	アシクロビル	点滴注射用ゾビラックスノ他	二村真秀	周産期医学 33:714-5, 2003 (増刊号)	新生児ヘルペスに対するアシクロビル療法の記載	日本での標準的な治療法が記載されている。

表 4. ガンマグロブリン

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)	① 献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ、② 献血グロベニン-I、 ③ 献血ベニロン-I 他 ①② (ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン, polyethylene glycol treated human normal immunoglobulin) ③ (乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン, freeze-dried sulfonated human immunoglobulin)
	関係企業	① 三菱ウェルファーマ、② 日本製薬、③ 化血研・帝人
	剤形・規格	① 点滴静注用 500mg, 1000mg, 2500mg, 5000mg ② 点滴静注用 500mg, 2500mg, 5000mg ③ 点滴静注用 500mg, 1000mg, 2500mg, 5000mg
	効能・効果	低ならびに無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用 (適切な抗菌化学療法によっても十分な効果が得られない重症感染症)、特発性血小板減少症、川崎病の急性期 (①、②) 慢性炎症性脊髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 (②のみ) <u>Guillain-Barre 症候群 (③のみ)</u> <u>血液型不適合による溶血性黄疸 (重症黄疸) の治療</u>
	用法・用量	1 回ヒト免疫グロブリン G として 100~150mg (2~3ml) /Kg を投与開始 1 時間は 0.01ml/Kg/分の速度で点滴注射する。急速に注射すると血圧低下を起こす可能性がある (特に低ならびに無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。副作用の異常所見がなければ徐々に速度を上げるか 0.03ml/Kg/分の速度をこえない。
	対象年齢	成人、小児 <u>低出生体重児、新生児の用法・用量の記載なし</u>
	その他	<u>低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。</u>
	別添 1 の類型	2) (ア) ②
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、イギリスでの承認は確認できず
	販売名	
	関係企業名	

	剤形・規格	Intravenous infusion
	効能・効果	
	用法・用量	
	対象年齢	
	その他	PDR 59 edition 2005 参考
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	
	別添2 (ア) ②の該当性について	(ア) ② Cochrane Systematic review あり Harvard Manual には投与量記載あり Current Pediatric therapy には Nonstandard therapy として記載あり。

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>1987年に Hara らによって RhE 不適合による晩発性貧血に対してガンマグロブリンが有効であったという報告がはじめてなされた。</p> <p>その後 1991 年に Sato らは 3 例の血液型不適合による高ビリルビン血症にガンマグロブリン投与が有効であったとの報告がある。</p> <p>また、同時期に Rubo らも 34 例の新生児 Rh 不適合 (Rh 陽性の児、Rh 陰性の母体で直接クームス陽性例) においてランダム化比較試験を行い、ガンマグロブリンの有効性を報告している (文献 1、クラス I)。</p> <p>さらに、2002 年 Cochrane neonatal group の Alcock らは systematic review の中で、3 件のランダム化比較試験がなされた study (文献 1、クラス I、文献 2、クラス I、文献 3、クラス I) を用いて meta-analysis をおこなっており、血液型不適合に伴う溶血性黄疸に対してのガンマグロブリン投与群で副作用を認めず、有意に交換輸血の頻度が減少していることを示している (文献 4、クラス I)。</p> <p>自己免疫性血小板減少症に対するガンマグロブリンによる治療法は確立されており、血液型不適合による溶血(それに伴う急激な黄疸出現)も Fc レセプターを介した抗体依存性細胞障害が考えられ、ガンマグロブリンの有効性が期待される。</p> <p>根拠となる論文・試験については、<b>別表</b>に記載願います。</p>	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添 2 (イ) ①の該当性について	該当する
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添 2 (イ) ①の該当性について	該当する
	別添 2 (イ) ②の該当性について	該当する
	別添 2 (イ) ③の該当性について	