

	<p>評価理由</p> <p>Rh 不適合に伴う溶血性疾患は Rh 陰性母体への免疫グロブリン投与によりその頻度は激減したものの、アメリカ合衆国においては 10000 の出生生存児に対して約 6 人である。新生児集中治療の進歩によりその死亡率も激減したもののまだ 2%程度はあり、核黄疸などの重篤な神経学的後遺症を残す例もある。</p> <p>これら新生児溶血性疾患（血液型不適合による重症黄疸）の治療としては、従来光線療法と交換輸血とが行われてきた。血液型不適合による溶血性黄疸は黄疸の上昇が急速であり、光線療法だけでは対応できず交換輸血を必要とすることも多い（交換輸血により血清ビリルビン値の低下のみならず、移行抗体の除去や抗体の付着した赤血球が除去される）。しかし、交換輸血には感染症のみならずさまざまな合併症が知られており、その頻度は 6.5～12%という報告もある上に重篤な場合は死亡に至る例もある。</p> <p>これら交換輸血に伴う合併症の危険性を減少させる目的で、近年ガンマグロブリンの治療が行われ、評価されてきた。</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	
	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	
	<p>評価理由</p> <p>欧米の複数の臨床試験において、血液型不適合に伴う溶血性黄疸に対してガンマグロブリン治療群が、重篤な副作用を認めず、有意に交換輸血の頻度を減少させていることが示されている。</p> <p>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療法は、現在行われている副作用の多い交換輸血療法より優れていると思われる。</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>	
5. 優先度	5 有効成分中の 3 位	
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> <p>新生児医療において、血液型不適合に伴う重症の溶血性黄疸に対してはガンマグロブリン治療が日常的に行われているが、その治療には非常に多額の費用が必要であり、すべて病院側の持ち出しとなっているのが現状である。</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>	
7. 連絡先	<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: 087-891-5111 Fax: 087-891-2172 E-mail: sitoh@kms.ac.jp</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	日本未熟児新生児学会	献血ベニロンーI 他	乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン 他	High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice	Alpay F 他	Acta Paediatr 88: 216-219, 1999		116の正期産児のABO不適合またはRh不適合あるいはその両方の合併例で直接クームス陽性かつ網状赤血球数10%以上の症例を対象。血清ビリルビン値が12mg/dl以上で治療開始で、治療群はガンマグロブリン1g/Kg、1回投与と光線療法を行い、対照群は光線療法のみ。治療群の方が有意に交換輸血を要する例が少なかった	

2	日本未熟児新生児学会 献血ベニロンーI 他	乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン 他	High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease	Dagogle T 他	J Int Med Res 23: 264-271, 1999	45 例の Rh 不適合の児(早産児も含む)で Rh 陽性の児、Rh 陰性の母体で直接クームス陽性例を対象。予防的投与として治療群は 500mg/Kg のガンマグロブリン1回投与と光線療法を行い、対照群は光線療法のみ。治療群の方が有意に交換輸血を要する例が少なかった。
3	日本未熟児新生児学会 献血ベニロンーI 他	乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン 他	High-dose intravenous immunoglobulin therapy for hyperbilirubinaemia caused by Rh hemolytic disease	Rubo J 他	J Pediatr 121: 93-97, 1992	34 例の Rh 陽性の新生児、Rh 陰性の母体で直接クームス陽性例を対象。予防的投与として治療群は 500mg/Kg のガンマグロブリン1回投与と光線療法を行い、対照群は光線療法のみ。治療群の方が有意に交換輸血を要する例が少なく、副作用に差はなかった。
4	日本未熟児新生児学会 献血ベニロンーI 他	乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン 他	Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates	Alcock GS 他	Cochrane Database Syst Rev.(3): CD003313, 2002	3 件のRCTをまとめて、メタアナリシスを実施。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

表 5. ドキサブラム

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)	ドブラム注射液 (塩酸ドキサブラム)
	関係企業	キッセイ薬品工業株式会社
	剤形・規格	1バイアル (20ml) 中 日局塩酸ドキサブラム 400mg を含有する注射剤 添加物としてクロロブタノール 100mg を含有する
	効能・効果	<u>未熟児無呼吸発作：種々の治療（一般療法、キサンチン製剤による薬物療法、CPAP療法など）に抵抗性の未熟児無呼吸発作</u>
	用法・用量	生理的食塩水、ブドウ糖などで希釈して静脈内に持続的に点滴投与する。0.2mg/kg/hr の速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。投与量は 1.0mg/kg/hr を越えないこと。
	対象年齢	<u>生後3ヶ月までの早産児</u>
	その他	<u>使用上の注意：有害反応、特に嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血などの消化器症状、振戦、痙攣などの易刺激性が現れた場合には速やかに減量あるいは中止などの適切な処置を行うこと。生後1週間未満および乏尿期には極低用量で用いること。</u>
	別添1の類型	2) (ア)
<p>2. 欧米での承認状況</p>	承認取得国及び承認年月日	未熟児無呼吸発作に対してはなし
	販売名	
	関係企業名	
	剤形・規格	

	効能・効果	
	用法・用量	
	対象年齢	
	その他	英国、カナダ、米国で販売されている製剤には新生児に毒性のあるベンジルアルコールが含まれていることから未承認である。 わが国で販売されている塩酸ドキサプラム（ドプラム [®] ；キッセイ薬品工業 KK）にはベンジルアルコールは含まれていない。
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	1. Neonatology: 4 th ed, Avery GB et al., Lippincott, Philadelphia, 1994, p411, p1291, p1441. 2. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th ed, Behrman RE et al., Saunders, Philadelphia, 2004, p2452

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>新生児学の最も標準的な教科書である Neonatology には、「未熟児無呼吸発作の薬物療法として、キサンチン製剤に対して抵抗性あるいは無効のものはほぼ一般的にドキサプラムで管理される (1-1.5mg/kg/hour の持続点滴)。薬理作用として迷走神経レセプターからの呼吸中枢への刺激を増すことによるとされる。また、副作用として高血圧、振戦、痙攣などがあるが稀である」と記載されている。</p> <p>また、小児科学の最も標準的な教科書である Nelson Textbook of Pediatrics には、「適応としてメチルキサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作とあり、作用機序は呼吸、中枢神経刺激によるとし、新生児への投与量は初回 2.5-3mg/kg、その後 1mg/kg/hr で持続点滴する、有害事象に高血圧、頻脈、不整脈、過敏性、痙攣、嘔吐、高血糖などがある」と記載されている。</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>4. (1) 適応疾病 の重篤度 等</p>	<p>別添2 (イ) ①の該当性 について</p>	<p>未熟児無呼吸発作は、適切に管理できないと低酸素による多臓器障害をもたらす、生命に重大な影響をもたらす</p>
	<p>別添2 (イ) ②の該当性 について</p>	<p>未熟児無呼吸発作による全身臓器の低酸素症は、死亡しない場合でも、臓器に不可逆性の障害をもたらす。中でも、低酸素性脳障害の結果として起こる脳性麻痺は小児の精神運動発達に遅滞を引き起こし、日常生活に著しい影響をもたらす。</p>
	<p>別添2 (イ) ③の該当性 について</p>	

	<p>評価理由</p> <p>未熟児無呼吸発作が起こると児は低換気となり、低酸素や徐脈が起こり、これらは発達途上にある脳に障害をもたらしたり、諸臓器の機能を損なう恐れがある。さらに、適切に管理されなかった場合には死を招くこともある(文献3)。</p> <p>従って無呼吸発作の適切な管理は低出生体重児の予後の改善のために極めて重要な課題と考えられる。</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>4.(2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p>別添2 (ウ) ①の該当性について</p>	<p>現在、わが国で未熟児無呼吸発作に対して保険適応がある薬剤にはアプニション(静注用アミノフィリン製剤)があるのみだが、キサンチン製剤に抵抗性の無呼吸発作がおよそ30~40%存在する(文献3)。これらの例に対しては他に認可されている薬物がない。その場合には、より侵襲の強い人工呼吸器による人工換気療法を行わざるを得ないが、人工換気療法は慢性肺疾患の誘発や、長期挿管による感染、喉頭・気管の狭窄など予後を大きく左右する合併症の増加が懸念される。</p>
	<p>別添2 (ウ) ②の該当性について</p>	<p>ドキサプラムとテオフィリンとの二重盲検比較試験の論文(文献4,5)では、両者に有効率、副作用などに差はないとしている。</p>
	<p>別添2 (ウ) ③の該当性について</p>	<p>1996年の日本小児科学会新生児委員会の調査では、わが国の主な新生児医療施設の約60%が禁忌とされた後も使用していた(文献6)。</p> <p>また、2002年の全国調査では、有効回答103施設のうち、使用しているのが60施設(58.3%)であった(文献7)。</p>
	<p>評価理由</p> <p>現在わが国で未熟児無呼吸発作に対して承認されている薬剤は静注用アミノフィリンのみであり、上記のようにこれに不応例が30~40%ある。そのためわが国では、そのような症例に、より侵襲の強い人工呼吸器による人工換気療法を行う前に、約60%の新生児専門医が未承認のドキサプラムを医師の裁量の下で投与しているのが現状である。このようなドキサプラムの用法・用量を適正化することは臨床現場にとって極めて有意義なことであると考えられる。</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 4 位</p>	

<p>6. 参考 情報</p>	<p>1995年8月に、ドキサプラムは「新生児・未熟児の無呼吸発作に対する使用により、消化管穿孔、消化管出血等が認められたとの報告があるので投与しないこと」と添付文書が改訂されたが、この改定前から低出生体重児におけるドキサプラムの薬物動態に関する研究で、従来の1/10程度の低用量(0.2~1.0mg/kg/hr)の投与で有効かつ副作用も軽微であるとの報告が行われている(文献8,9,10,11)。そこで、日本未熟児新生児学会の薬事委員会を中心に低出生体重児の無呼吸発作に対する低用量のドキサプラム投与方法についての多施設共同臨床試験を行い、その有効性、安全性などについて検討し、1998年に未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム(ドプラム®)の投与指針を作成し発表している(文献12)。</p> <p>さらに、その後平成13~15年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究」における分担研究「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」で、ドキサプラムの低用量投与方法の薬物動態、生理学的作用などについて研究され、至適投与量や作用機序などが明らかにされてきている(文献7,13,14)。</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>7. 連絡 先</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 担当者；山崎俊夫 所属：藤田保健衛生大学医学部小児科 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98 TEL 0562-93-9251 FAX 0562-95-2216 e-mail tyamazak@fujita-hu.ac.jp</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	日本未熟児新生児学会	ドキサブラム注射薬	塩酸ドキサブラム	The Very Low-Birth-Weight Infant	Avery GB et al	Neonatology: 4 th ed, Lippincott, Philadelphia, 1994, p411, p1291, p1441.		未熟児無呼吸発作の薬物療法として、キサンチン製剤に対して抵抗性あるいは無効のものはほぼ一般的にドキサブラムで管理される (1-1.5mg/kg/hourの持続点滴)。薬理作用として迷走神経レセプターからの呼吸中枢への刺激を増すことによるとされる。また、副作用として高血圧、振戦、痙攣などがあるが稀である。	新生児学で最も標準的な教科書であるが、ドキサブラムはキサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作にほぼ一般的に使われるとされており、欧米でも標準的な治療と位置づけられていると考えられる。

2	日本未熟児新生児学会	ドブラム注射薬	塩酸ドキサプラム	Laboratory Medicine, Drug Therapy, and Reference Tables:	Behrman RE et al	Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed Saunders, Philadelphia, 2004, p2452	<p>ドキサプラムの適応としてメチルキサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作とあり、作用機序は呼吸、中枢神経刺激によるとし、新生児への投与量は初回 2.5-3mg/kg、その後 1mg/kg/hr で持続点滴する、有害事象に高血圧、頻脈、不整脈、過敏性、痙攣、嘔吐、高血糖などがある</p>	<p>小児科学の最も権威のある世界で標準的な教科書に、ドキサプラムはメチルキサンチンに抵抗性の未熟児無呼吸発作に投与するとあり、わが国でも未承認ではあるが臨床の場では一般的に用いられている。</p>
3	日本未熟児新生児学会	ドブラム注射薬	塩酸ドキサプラム	Treatment of Apnea of Prematurity	Bhatt-Mehhta V et al	Pediatr Drugs, 2003;5:195-210	<p>遷延する無呼吸(20秒以上)は低酸素血症をもたらし、その結果として神経学的発達を障害し、脳病変を惹起し、長引けば死を招く。この総説では未熟児無呼吸発作の薬物療法としてメチルキサンチンとドキサプラムがあげられ、ドキサプラムはキサンチン製剤に不応例に投与を考慮するとも記載がある。</p>	<p>未熟児無呼吸発作は、適切に管理しないと重篤な神経学的後障害を残したり、死を招くため有効な薬物療法は是非必要である。</p>

4	日本未熟児新生児学会	ドブラム注射薬	塩酸ドキサプラム	A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity.	Peliowski A, Finer NN.	J Pediatr 1990; 116: 648-53	31例の未熟児無呼吸発作のある低出生体重児に、無作為盲目比較試験によりテオフィリンとドキサプラムおよびプラセボを投与して有効性、有害事象を検討した論文である。テオフィリン、ドキサプラムともに大きな有害事象もなくプラセボに比べ有意に無呼吸の頻度を減少させた。ただし、長期間の効果については不明である。	未熟児無呼吸発作に対してテオフィリンが無効な例にドキサプラムが有効であったり、またその逆もあるし、両者を併用して有効だった例もあるため、テオフィリン療法だけでは限界がある薬物療法にドキサプラムが加わることで新生児のより安全かつ有効な治療が可能となると考えられる。
5	日本未熟児新生児学会	ドブラム注射薬	塩酸ドキサプラム	Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity: a double blind controlled study.	Eyal F et al	Pediatrics 1985; 75: 709-13	未熟児無呼吸発作のある児に対してアミノフィリンとドキサプラムの二重盲検による有効性の比較を行ったところ、両者間に差はなかった。また、アミノフィリンを投与しても無効だった10例にドキサプラムを併用したところ8例で無呼吸の完全な消失が得られた。	同上
6	日本未熟児新生児学会	ドブラム注射薬	塩酸ドキサプラム	小児薬物療法の実態調査結果	日本小児科学会新生児委員会	日本小児臨床薬理学会雑誌. 1996; 9:95-100.	1996年の日本小児科学会新生児委員会の調査では、わが国の主な新生児医療施設の約60%が禁忌とされた後も使用していた	新生児には禁忌とされた後も使われているということは、臨床の場では必要度が非常に高いと考えられる。

7	日本未熟児新生児学会	ドプラム注射薬	塩酸ドキサプラム	新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究。	山崎俊夫	平成14年度 創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書. 2003 ; 106-1115.	2002年の全国調査では、有効回答103施設のうち、使用しているのが60施設(58.3%)であった	同上
8	日本未熟児新生児学会	ドプラム注射薬	塩酸ドキサプラム	Low dose doxapram for apnea unresponsive to aminophylline in very low birth weight infant .	Brion L. P, Vega-Rich C, Reinersman G, et al.	J Perinatol, 1991; 11:359-364.	ドキサプラムをアミノフィリンに抵抗性の未熟児無呼吸発作の患者に0.1-0.5mg/kg/hrの低用量から開始し1.5mg/kg/hr以下の投与量で投与したところ、12人中11人で有効で、有害事象もなかった。	ドキサプラムの低用量投与は有効かつ安全であると考えられる
9	日本未熟児新生児学会	ドプラム注射薬	塩酸ドキサプラム	Low-dose doxapram for apnoea of prematurity	Bairam A. Vert P	Lancet, 1986;5:i,793-794.	メチルキサンチンに不応の未熟児無呼吸発作例8人にドキサプラムを0.25mg/kg/hrで投与したところ有意に無呼吸の回数が減少し、中止したらまた無呼吸が出現したものが2例あった。副作用は全くなかった。	同上
10	日本未熟児新生児学会	ドプラム注射薬	塩酸ドキサプラム	Low-dose doxapram therapy in premature infants and its CSF and serum concentrations.	Kumita H, Mizuno S, Yamazaki T, et al.	Acta Paediatr Scand, 1991;80:786-791	ドキサプラムをアミノフィリンに抵抗性の未熟児無呼吸発作の患者33例に0.2mg/kg/hrの低用量で投与したところ、90%に有効で、重篤な有害事象もなかった。	同上

11	日本未熟児新生児学会	ド Pram 注射薬	塩酸ドキサプラム	Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity	Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, et al.	Pediatrics International 2001, 43: 124-127.	ドキサプラムをキサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作 106 例に低用量で投与したところ、約 80% に有効で、かつ、有害事象も軽微であった。また、同様の出生体重、在胎期間の非投与群は 198 例と比べ投与群は有意に死亡率が低かった。	ドキサプラムの低用量投与は未熟児無呼吸発作に有効かつ安全で、早産低出生体重児の予後の改善に寄与すると考えられる
12	日本未熟児新生児学会	ド Pram 注射薬	塩酸ドキサプラム	未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム（ド Pram）の投与指針	山崎俊夫、小泉武宣、宮本聡美、他	日本未熟児新生児学会雑誌、1998;10: 105-109	キサンチン製剤に抵抗性の未熟児無呼吸発作に対してドキサプラムの投与を 0.2mg/kg/h r から開始して、1mg/kg/hr を越えないように投与する指針を発表した	わが国の新生児を扱う小児科医にとって、未承認のドキサプラムを投与する際に、標準的な方法を学会主導で示した。
13	日本未熟児新生児学会	ド Pram 注射薬	塩酸ドキサプラム	新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究	山崎俊夫	平成 14 年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書、2004 ; 115-122	ドキサプラムの臨床薬理学的研究では、動物実験からその作用機序が迷走神経活動を刺激することにより無呼吸を軽減させることが判明した。また、薬物動態学的研究では、低用量投与では副作用の出現もなく、有効であることが分かった	これまで十分に明らかにならなかったドキサプラムの生理学的特性や、低用量投与方法での薬物動態が明らかになれば、安全かつ有効な投与方法であることが立証された

表6. ガンシクロビル

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)	ガンシクロビル (デノシン)
	関係企業	田辺製薬
	剤形・規格	点滴静注用 500mg
	効能・効果	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 (適応関連注意) 先天性もしくは新生児サイトメガロウイルス感染症は効能・効果としていない。 新生児サイトメガロウイルス感染症
	用法・用量	成人の用量・用法のみ記載：初期投与は、1回 5mg/kg を1日2回、12時間毎に1時間以上かけて、14日間点滴静注。維持投与は、後天性免疫不全症候群の患者又は免疫抑制療法投与中の患者で、再発の可能性が高い場合は必要に応じて維持投与量に移行することとし、1日 6mg/kg を週に5日又は1日 5mg/kg を週に7日、1時間以上かけて点滴静注。維持投与中又は投与終了後、サイトメガロウイルス感染症の再発が認められる患者には必要に応じて再投与として初期投与の用法・用量で投与することができる。なお、腎障害のある患者には、腎障害の程度に応じて適宜減量。
	対象年齢	成人のみ、 小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。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場合だけ投与する。
	その他	ジダノシン、ジドブジン、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薬物相互作用を持つ
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	なし
	販売名	

	関係企業名	
	剤形・規格	
	効能・効果	
	用法・用量	
	対象年齢	
	その他	
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	該当しない
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する 8 th Avery's Disease of the Newborn, Taesch HW, Ballard RA, Cleason CA (文献1)
	現時点まで得られているエビデンスについて 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をランダム化比較試験において検討し、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) (文献2)。	

	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	該当しない
	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	該当する
	評価理由 我が国からも新生児サイトメガロウイルス感染症の治療として、ガンシクロビル 12mg/kg, 12時間毎、6週間投与とともに、抗サイトメガロウイルス高力価ガンマグロブリン 200mg/kg/day, 週1回の2回投与方法が提唱されている(文献3)。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
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	該当する
	評価理由 有効性と安全性との関係でまだ検討する余地は残っているが、新生児サイトメガロウイルス感染症に対しての治療薬がない。臨床現場では、適応外で使用されている。また、診断に進展により新生児サイトメガロウイルス感染症のスクリーニングが可能になってきている(文献4)。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のが必要である。 Valganciclovir (日本にない)、cidofovir(日本にない)、foscarnet (ホスカビル) およびワクチン	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先 度	5有効成分中の 5位	
6. 参考 情報	現在、日本でも新生児サイトメガロウイルス感染症に対する治療薬がないのでガンシクロビルの適応追加を希望する。しかし、新生児サイトメガロウイルスによる肝炎に対して効果を疑問視する論文がある(論文5)	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
7. 連絡 先	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 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: sitoh@kms.ac.jp	

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	日本未熟児新生児学会	デノシン点滴静注用	ガンシクロビル	37. Viral infections of the fetus and newborn; cytomegalovirus	Erica S 他	8th Avery's Diseases of the Newborn, Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, 2004, pp 495-500		先天性サイトメガロ感染症に対するガンシクロビル治療を論争中であるとしている。	新生児の代表的な教科書での記載

2	日本未熟児新生児学会	デノシン点滴静注用	ガンシクロビル	Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial.	Kimberlin DW 他	J Pediatr 143: 16-25, 2003	<p>1991～1999年に登録された症候性先天性サイトメガロ感染症100症例の内、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症例に対して、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/mm³以下になったら750個/mm³より多くなるまで待ち、同量の投与を再開する。もし骨髓抑制が繰り返すなら、好中球の絶対数が500個/mm³以上に上昇するまで投与量を50%まで減少させる。50%の投与量で骨髓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。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)。</p>	先天性サイトメガロウイルス感染症に対する、ガンシクロビルの効果のランダム化比較試験をした初めての論文
---	------------	-----------	---------	--	----------------	----------------------------	---	--

3	日本未熟児新生児学会	デノシン点滴静注用	ガンシクロビル	①点滴静注用デノシン/他	二村真秀	周産期医学 33:713-4、2003(増刊号)	ガンシクロビルを外国の例にならって日本で使用されている現状紹介	
4	日本未熟児新生児学会			Cytomegalovirus	Griffiths PD, Walter S	Curr Opin Infect Dis 18(3): 241-5, 2005	新生児のサイトメガロウイルス感染症の診断法の紹介	この疾患の診断の重要性と治療法の開発の重要性を記載した総説
5	日本未熟児新生児学会	デノシン点滴静注用	ガンシクロビル	Perinatal cytomegalovirus hepatitis: To treat or not to treat with ganciclovir	Vacikova Z 他	J Paediatr Child Health 40:444-8, 2004	周産期の後天性サイトメガロウイルス(CMV)肝炎の5人に対して、ガンシクロビル治療をした3人は一過性に血中のCMV DNAの消失をみたが、治療後再発した。しかし、無治療の2人は完全完快した。	

表 7. 日本未熟児新生児学会選定の 5 医薬品の要約

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり					備考
				医薬品の タイプ	優先度の 根拠	米	英	独	仏	他	
クエン酸カフェイン	未熟児無呼吸発作	新生児	1	1)	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ②	○ (2000)	×	×	×		同効薬の無水カフェインが国内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は米国にて承認あり。エビデンスレベル 1 (systematic review あり)
アシクロビル	新生児単純疱疹ウイルス感染症	新生児	2	2) - (ア) - ②	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ①	○ (1998)	○ (1992)	○ (1988)	○ (1987)		主要4ヶ国にて承認あり。国内の使用実態調査では93%の施設で適応外使用されていること、79%の施設が『他に治療法がないため適応外使用している』ことが判明している。
ガンマグロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	新生児	3	2) - (ア) - ①	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ②	×	×	×	×		エビデンスレベル 1。危険性の高い治療法である交換輸血の頻度を減らすことができる。国内では地域25施設の実態調査報告がある。国内で広く使用されており、本治療の対象選択基準の報告もあり。適応外使用に伴う多額の病院での費用負担が問題となっている。