

成分名（商品名）	アスピリン（バファリン等）
効能効果	川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）追加
用法用量	急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。
申請日	平成15年12月19日～24日
承認日	平成17年10月
審査期間（申請～承認）	22ヶ月
申請形態	適応外使用通知に基づく申請（新効能医薬品）
幼若動物試験の有無	無
臨床試験	無（適応外使用通知に基づく申請）
承認条件の有無	無

平成 18 年

41

成分名（商品名）	クラリスロマイシン（クラリス等）
効能効果	一般感染症の適応菌種にレジオネラ属を追加
用法用量	通常小児にはクラリスロマイシンとして 1 日体重 1kg あたり 10～15mg（力価）を 2～3 回に分けて経口投与する。レジオネラ肺炎に対しては、1 日体重 1kg あたり 15mg（力価）を 2～3 回に分けて経口投与する。
申請日	平成 16 年 8 月 31 日
承認日	平成 18 年 1 月
審査期間（申請～承認）	17 ヶ月
申請形態	適応外通知
幼若動物試験の有無	無
臨床試験	無
承認条件の有無	市販後調査の実施 用法・用量については、市販後調査の結果等を踏まえ、引き続き検討する。

成分名（商品名）	トシル酸トスフロキサシン （オゼックス点眼液 0.3%）
効能効果	眼瞼炎、涙そう炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎、眼科 周術期の無菌化療法
用法用量	通常、成人および小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。 なお疾患、症状により適時増減する。
申請日	平成16年6月
承認日	平成18年1月
審査期間（申請～承認）	19ヶ月
幼若動物試験の有無	有
有の場合	幼若ウサギ13週反復投与試験
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	無
国内臨床試験	有
1. 試験の種類	第3相オープン試験（非遮蔽非対照）
年齢群	12歳以上
2. 試験の種類	第3相無作為化二重遮蔽並行群間LVFX比較試験
年齢群	7歳以上（細菌性結膜炎患者） 341例
3. 試験の種類	第3相オープン試験
	11歳以下の細菌性外眼部感染症患者 FAS解析対象 79例 PPS解析対象 53例 日零0～27日 7例 日零28日～2歳未満 21例 2～6歳 20例 7～11歳 5例
海外臨床試験	無
承認条件の有無	安全性については、提出された臨床試験成績から大きな問題は ないと判断した。しかしながら、本剤はフルオロキノロン系薬 剤の中でメラニンとの結合が高いグループに分類されること、 また本剤の非臨床試験において、成熟動物に比して幼若動物で は、虹彩・毛様体内薬物濃度が高値を示すという結果が得られ ていることから、本剤への小児への使用に際しては、引き続き 情報を収集していく必要があると考える。

成分名（商品名）	リレンザ 吸入用散剤
効能効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症
用法用量	通常成人および小児には、ザナミビルとして1回10mg（5mgブリスターを2ブリスター）を1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する
申請日	平成13年7月
承認日	平成18年2月
審査期間（申請～承認）	55ヶ月
幼若動物試験の有無	有
有の場合	幼若ラット41日間反復投与試験
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	有：一般臨床試験の中で実施 10mg単回投与での血漿中薬物濃度測定 10例 尿中薬物濃度 30例（上記10例を含む）
国内臨床試験	有
1. 試験の種類	非盲検非対照
年齢群	安全性解析対象 145例、 有効性解析対象 7歳未満 65例、7歳以上 65例
2. 試験の種類	抗インフルエンザ薬を使用しない小児の調査
海外臨床試験	有
1. 試験の種類	小児単回投与薬物動態試験
年齢群	3ヶ月以上12歳以下の呼吸器疾患の兆候あるいは症状を有する小児 24例 （3ヶ月以上5歳未満 8例、5歳以上9歳未満 7例、9歳以上12歳以下 9例）
2. 試験の種類	第3相プラセボ対照試験
年齢群	5歳以上12歳以下のインフルエンザウイルス感染者 471例

成分名 (商品名)	イベルメクチン (ストロメクトール)														
効能効果	疥癬の追加														
用法用量	<p>通常、イベルメクチンとして体重 1kg あたり約 200 μg を 1 回経口投与する。下記の表に患者体重毎の 1 回当たりの投与量を示した。本剤は水とともに服用する。新たな皮膚症状が認められる場合又は検鏡により感染が認められる場合は、再投与を考慮すること。</p> <table border="1" data-bbox="885 692 1276 1039"> <thead> <tr> <th>体重(kg)</th> <th>3mg 錠数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15~24</td> <td>1 錠</td> </tr> <tr> <td>25~35</td> <td>2 錠</td> </tr> <tr> <td>36~50</td> <td>3 錠</td> </tr> <tr> <td>51~65</td> <td>4 錠</td> </tr> <tr> <td>66~79</td> <td>5 錠</td> </tr> <tr> <td>≥ 80</td> <td>約 200 μg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	体重(kg)	3mg 錠数	15~24	1 錠	25~35	2 錠	36~50	3 錠	51~65	4 錠	66~79	5 錠	≥ 80	約 200 μ g/kg
体重(kg)	3mg 錠数														
15~24	1 錠														
25~35	2 錠														
36~50	3 錠														
51~65	4 錠														
66~79	5 錠														
≥ 80	約 200 μ g/kg														
申請日	平成 17 年 3 月														
承認日	平成 18 年 7 月														
審査期間 (申請~承認)	16 ヶ月														
申請形態	新効能医薬品 (適応外使用通知に基づく申請)														
幼若動物試験の有無	無														
臨床試験	無 (適応外使用通知に基づく申請)														
薬物動態試験の有無	無														
国内臨床試験	無														
海外試験	無														
承認条件の有無	製造販売後調査の実施。全例調査 (600 例に達した時点で安全性評価を実施)。														

45.

成分名（商品名）	アザチオプリン（イムラン）
効能効果	ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の追加
用法用量	通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量を経口投与する。
申請日	平成 15 年 6 月
承認日	平成 18 年 5 月
審査期間（申請～承認）	35 ヶ月
申請形態	適応外使用通知に基づく申請（新効能・新用量医薬品）
幼若動物試験の有無	無
臨床試験	無
承認条件の有無	無

成分名（商品名）	エポエチン ベータ（遺伝子組み換え） エポジン注アンプル エポジン注シリンジ
効能効果	未熟児性貧血
用法用量	通常、1回200国際単位を週2回投与する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が10g/dl前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。なお年齢症状により適時増減する。
申請日	アンプル 平成14年3月 シリンジ 平成17年11月
承認日	平成18年4月
審査期間（申請～承認）	49ヶ月、5ヶ月
幼若動物試験の有無	無し（今回は、効能追加のため、初回承認時の幼若動物を用いた試験成績を再掲）
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	有一般臨床試験の中で実施
国内臨床試験	有
1. 試験の種類	前期第2相試験（皮下投与による安全性および有効性の検討並びに臨床推奨用量の検討）
年齢群	登録例数 67例 出生体重 500g以上 1,500g未満 本剤投与開始の日零が10日～40日の未熟児貧血を有する患児
2. 試験の種類	第3相無作為割付非盲検群間比較試験（治療群/非治療群）
	83例出生体重 500g以上 2,000g未満 本剤投与開始の日零が10日～40日の未熟児貧血を有する患児
3. 試験の種類	第3相一般臨床試験（非盲検非対照） 皮下投与による有効性/安全性および薬物動態測定
年齢群	登録例数 30例 出生体重 500g以上 1,500g未満 本剤投与開始の日零が10日～40日の未熟児貧血を有する患児

成分名（商品名）	ミカファンギンナトリウム
効能効果	アスペルギルス属および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	アスペルギルス症：通常小児にはミカファンギンナトリウムとして1～3mg/kgを1日1回点滴静注する。重症または難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日6mg/kgを上限とする。 カンジダ症：通常小児にはミカファンギンナトリウムとして1mg/kgを1日1回点滴静注する。重症または難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日6mg/kgを上限とする。
申請日	平成16年7月
承認日	平成18年4月
審査期間（申請～承認）	20ヶ月
幼若動物試験の有無	有
有の場合	新生児ラット4週間反復投与毒性試験
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有一般臨床試験の中で実施 26症例（0.67歳～15歳） ・ 日本人（成人・小児）における母集団薬物動態解析
国内臨床試験	有
試験の種類	第3相オープン（非盲検非対照）試験
年齢群	総投与症例 20例： 学童（6～16歳未満）10例、幼児（24ヶ月～6歳未満）7例、乳児（生後29日～24ヶ月未満 3例）
海外臨床試験	有
1. 試験の種類	非盲検非対照用量漸増試験 （造血器疾患、造血幹細胞移植施行後あるいは高用量化学療法施行後の発熱を伴う好中球減少症の患者を対象とした最大耐用量および薬物動態の検討）
年齢群	総登録症例 78例 2～17歳 2～12歳 57例、13～17歳 20例
2. 試験の種類	非盲検非対照試験 （侵襲性アスペルギルス症に対する有効性/安全性の検討）
年齢群	総登録症例 326例（成人 256例、小児 70例）

3. 試験の種類	非盲検非対照試験 カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対する有効性と安全性の検討
年齢群	FAS 解析対象 353 例 (小児 53 例、成人 300 例)
4. 試験の種類	二重盲検比較試験 予防における有効性/安全性をフルコナゾールを比較
年齢群	FAS 解析対象 882 例 (小児 16 歳未満：治験薬群 39 例、FLCZ 群 45 例)
5. 試験の種類	非盲検非対照用量漸増試験 早期低出生体重児における第 1 相試験
年齢群	2 3 例 低体重群 (500g~1000g 以下) 5 例 高体重群 (100g 超) 18 例

成分名（商品名）	ブスルファン ブスルフェクス点滴静注用 60mg
効能効果	同種造血幹細胞移植の前治療
用法用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用においてブスルファンとして1日1回0.8mg/kgを生理食塩水または5%ブドウ糖液に混和・調整して2時間かけて点滴静注する。なお年齢、患者の状態により適時増減する
申請日	平成17年3月
承認日	平成18年7月
審査期間（申請～承認）	オーファン 16ヶ月
幼若動物試験の有無	なし
臨床試験	あり
薬物動態試験の有無	国内外5試験のうち、18歳未満は国内第2相試験の3例（5歳未満はなし）
国内臨床試験	国内試験のうち18歳未満は3例（15歳未満は2例）
小児への投与	添付文書には「小児における有効性安全性は確立していない。」と記載。2006年に小児への用法用量追加を申請。

成分名（商品名）	ブデゾニド パルミコート吸入液 0.25mg、同 0.5mg
効能効果	気管支喘息
用法用量	通常 6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児には、ブデゾニドとして 0.25mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお症状により適時増減するが、1 日の最高量は 1mg までとする。
申請日	平成 16 年 10 月
承認日	平成 18 年 7 月
審査期間（申請～承認）	迅速審査 21 ヶ月
幼若動物試験の有無	有
有の場合	幼若動物（ラットおよびイヌ）における血漿中濃度測定 幼若動物を用いた反復毒性試験 （10 日齢ラットの 1 ヶ月間吸入試験、6-7 日齢ラットの 3 ヶ月間皮下投与試験、25 日齢ラットの 6 ヶ月間吸入試験、2 週齢イヌの 3 ヶ月間吸入試験、5 週齢ラットの 3 ヶ月間吸入試験）
臨床試験	無（海外データは利用）
海外臨床試験	引用
1. 試験の種類	吸入用懸濁液投与後の薬物動態試験
年齢群	10 例 3～6 歳
2. 試験の種類	プラセボ対照二重盲検比較試験 軽症～中等症の気管支喘息患者対象
年齢群	総投与症例 141 例 月齢 6～12 ヶ月 （実薬 1mg 44 例、実薬 0.5mg 48 例、プラセボ 49 例）
3. 試験の種類	プラセボ対照二重盲検比較試験 ステロイド非依存性の気管支喘息患者対象
年齢群	総投与例数 359 例 6 ヶ月～8 歳 （T/1mg 93 例、T/0.5mg 82 例、T/0.25mg 91 例、P 92 例）
4. 試験の種類	プラセボ対照二重盲検比較試験 軽症～中等症の気管支喘息患者対象
年齢群	総投与例数 480 例 6 ヶ月～8 歳 （T/1mgQD 95 例、T/0.5mgBID 97 例、T/0.25mgBID 99 例、 T/0.25mgQD 94 例、P 95 例）
5. 試験の種類	プラセボ対照二重盲検比較試験

	吸入ステロイド依存性の小児気管支喘息
年齢群	総投与例数 178 例 4 歳～8 歳 (T/1mgBID 45 例、T/0.5mgBID 42 例、T/0.25mgBID 47 例、 P 44 例)
6. 試験の種類	長期投与試験 (非盲検並行群間比較試験) (上記海外臨床試験 3 の延長。市販薬と比較)
年齢群	272 例
7. 試験の種類	長期投与試験 (非盲検並行群間比較試験) (上記海外臨床試験 4 の延長。市販薬と比較)
年齢群	307 例
8. 試験の種類	長期投与試験 (非盲検並行群間比較試験) (上記海外臨床試験 5 の延長。市販薬と比較)
年齢群	91 例
9. 試験の種類	実薬対照非盲検並行群間比較第 3 相試験 軽症～中等症の持続型気管支喘息小児を対象にクロモグリク サンと比較
年齢群	2～6 歳 330 例
承認条件等	無 審査結果に「安全性については、安全性、本剤の成長への影響、 下垂体・副腎皮質系に対する影響、長期使用時や 6 ヶ月～1 歳 の乳幼児における安全性について、製造販売後調査の中で更に 検討する必要があると考える。」とある。

成分名（商品名）	塩酸フェキソフェナジン アレグラ錠
効能効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒
用法用量	通常 6 歳以上 12 歳未満の小児には塩酸フェキソフェナジンとして 1 回 30mg を 1 日 2 回、12 歳以上の小児には塩酸フェキソフェナジンとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。
申請日	平成 16 年 2 月
承認日	平成 18 年 10 月
審査期間（申請～承認）	32 ヶ月
幼若動物試験の有無	無
臨床試験	有
薬物動態試験の有無	有一般臨床試験の中で実施 （アレルギー性鼻炎を対象とした試験中の 69 症例 137 時点の血漿中濃度を測定：ポピュレーション PK）
国内臨床試験	有
1. 試験の種類	フマル酸ケトチフェンを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験（通年性アレルギー性鼻炎）
年齢群	総割付症例数 146 例（実薬/対照薬 75 例/71 例） 7～11 歳 55/52 例、12 歳～15 歳 20/19 例
2. 試験の種類	フマル酸ケトチフェンを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験（アトピー性皮膚炎）
	総割付症例数 174 例（実薬/対照薬 83 例/91 例） 7～11 歳 55/56 例、12 歳～15 歳 28/35 例
海外臨床試験	有
1. 試験の種類	アレルギー性鼻炎患者を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー単回投与試験
年齢群	6 歳～12 歳 15 例
2. 試験の種類	アレルギー性鼻炎患者を対象とした無作為化二重盲検不完備ブロック単回投与試験
年齢群	6 歳～11 歳 36 例（プラセボ 18 例）
3. 試験の種類	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

年齢群	6歳～11歳 875例 15mg群 224例、30mg群 209例、60mg群 213例、P229例
4. 試験の種類	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
年齢群	6歳～11歳 935例 (本薬群 471例、P 464例)
承認条件の有無	無 審査結果として、安全性については、類薬と比較して特に問題となるものはないと考えるが、長期投与時の安全性も含め、製造販売後において確認する必要があると考える。

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「小児薬物療法根拠情報収集事業」において、小児薬物療法検討会議へ検討項目として「新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル静注療法」が取り上げられた。小児薬物療法報告書書式修正(案)に従って、報告書を作成した。また、報告書作成過程において、出版バイアスのある国内文献調査ではこの疾患の予後および治療でのアシクロビルの用量・用法が不明であるため、「新生児希有疾患サーベイランス事業」に応募し、前方視的研究を行うこととした。

共同研究者

藤村 正哲	大阪府立母子保健総合医療センター
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

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
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
大久保賢介	香川大学小児科
久保井 徹	香川大学小児科
小谷野耕祐	香川大学小児科
中村 信嗣	香川大学小児科

A. 研究目的

小児薬物療法検討会議に検討項目として取り上げられた「新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル静注療法」について、エビデンス研究を行った。それにより、本邦における静注用アシクロビルの添付文書の記載の問題点を明確にすることを目的とする。

B. 研究方法

小児薬物療法報告書書式修正(案)に従い、「新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル静注療法」について1.当該薬物療法の小児科領域における医療上の必要性(総論)、2.我が国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要、3.文献情報等(①米、英、独、仏での承認状況、②ランダム化比較試験・薬物動態試験等の公表論文としての報告状況、③Peer-review journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況、④教科書等への標準的治療としての記載状況、⑤学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況)、4.国内での使用実態、5.有効性の総合評価、6.安全性の総合評価、7.用法・用量の妥当性、8.追加国内使用実態調査の必要性、9.その他について文献検索等を行い作成した。

C. 研究結果

添付文書1に、その結果をまとめた。

D. 考案

静注用アシクロビルは、1998年までに米・英・独・仏で新生児単純ヘルペス感染症に対して承認されており、本邦での添付文書「小児への投与は、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与する。特に、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与する」の記載と大いに異なる。しかし、本邦の論文より得た静注用アシクロビルの用法・用量についての検討か

ら、ある程度の有効性を得ることができるが、死亡例は論文になりにくいことを考えると安全性の検討は十分ではない。また、新生児ヘルペス感染症の全身型については、米国では高投与量(60mg/kg/日)の検討が行われている。本邦では、検索した範囲ではそれに適合する論文を見出すことができなかった。そのため、添付文書2を作成し、日本未熟児新生児学会の「新生児希有疾患サーベイランス事業」に応募し前方視的研究を行うこととした。

E. 結論

小児薬物療法検討会議に提出する「新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル静注療法」の報告書を作成した。日本未熟児新生児学会の「新生児希有疾患サーベイランス事業」に応募書類を作成して、前方視的研究を行うこととした。

F. 参考論文

- 1) 第1回小児薬物療法検討会議資料
(平成18年3月30日開催)。
<http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/vAdmPBigcategory30/14A1B7FA52194D1849257142002E2F6A?OpenDocument>
- 2) 「小児薬物療法検討会議」において検討を開始する薬物療法 www.mhlw.go.jp/shingi/2006/08/dl/s0829-2f.pdf
- 3) 小児薬物療法検討会議 第3回資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/12/s1212-7.html>

G. 研究発表

- 1) 大久保 賢介、河田 興、伊藤 進ら. 日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み. 第33回日本小児臨床薬理学会、東京 2006
- 2) 伊藤 進、藤村 正哲、近藤 裕一ら. 新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル療法. 小児医薬品エビデンス評価セミナー、日本公定書協会普及啓発事業、2006

(案)

小児薬物療法検討会議 報告書：

新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル静注療法

1. 医療上の必要性について

新生児単純ヘルペス感染症は、単純ヘルペスウイルス(HSV)による局所的もしくは全身の感染症であり、適切な治療がなされないと致死的もしくは後遺症を残すことの多い新生児期特有の疾患である。その感染は、大部分は性器ヘルペスに罹患した母体からの経産道感染により起こり、一部は分娩末期の子宮内感染、出生後感染により生じる。HSVの1型および2型のいずれによっても生じる。新生児単純ヘルペス感染症は、その病態と臨床経過により、①HSVが血行性に全身性へ播種する全身型、②脳炎症状を示す中枢神経型、③皮膚・眼・粘膜型の3型に分けられて、予後、治療方針も異なると報告されている。全身型は最も重篤で致死率が高く、しばしば劇症肝炎様に発症し、播種性血管内凝固(DIC)や肺炎を伴ったものは特に予後不良である。中枢神経型はいわゆる脳炎型で、生命予後は良いが高率に神経学的後遺症を残す。皮膚・眼・粘膜型は表在のみに病変が限局し予後がよい。最近のカナダからの3年間の58例の報告(Pediatrics 2006; 117:1955-62)では、発症頻度が10万出生に5.9例であり、英国の1.65例、スウェーデンの6.5例や日本の7例と近似したものであったが、米国の20～50例より低値であった。生命予後については、全身型10例中4例、中枢神経型13例中3例、皮膚・眼・粘膜型34例中1例がそれぞれ死亡していた。また、生後2ヶ月の時点で49例中14例が重篤な後遺症を残していた。また、新生児単純ヘルペス感染症の未熟児12例の報告(Pediatrics 2006; 118: 1612-20)では、全身型の9例全例が死亡し、中枢型の3例全例が生存し、その3例中2例は高用量(60mg/kg/日)のアシクロビル投与がなされていた。このように新生児単純ヘルペス感染症は、早期の発見および適切な治療が必要な予後の悪い重篤な疾患単位である。

新生児単純ヘルペス感染症に投与される抗ウイルス剤は、DNA合成基質であるヌクレオシド誘導体であり、ウイルスDNAポリメラーゼを選択的に阻害することにより、ウイルスDNA合成を抑制する。薬剤としては、ピダラビンとアシクロビルがある。ピダラビンは、副作用として軽度の骨髄抑制と振戦、四肢のしびれ感、幻覚、錯乱などの精神神経症状を認めることがある。また、難溶性で投与するためには多量の5%ブドウ糖もしくは生理的食塩水に溶解することが必要である。一方、アシクロビルはHSV感染細胞に対する選択性が高いため重篤な副作用は認められず安全性の高い薬剤である。ただし、腎排泄型の薬剤であるので、腎機能低下の患者に対しての投与に関しては減量や投与間隔をあけることが推奨されている。多量投与での骨髄抑制も報告されている。このような、薬剤の特性と両者の臨床効果の同等性より、本邦を含め米・英・独・仏では、新生児単純ヘルペス感染症に対して静注用アシクロビルが主に使用されている。

ところで、本邦での点滴静注用アシクロビルに対する添付文書の適応症の記載では、単純ヘルペスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する感染症で、免疫機能の低下したもの(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、また脳炎、髄膜炎である。小児等への投与は、「必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与する。特に、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与する」となっている。そのため、日本未熟児新生児学会の薬事委員会が2003年1月に全国95の新生児治療施設における現状を調査した結果では、新生児単純ヘルペス感染症への適応の必要性が報告された。海外添付文書の情報検索では、米・英・

独・仏で適応の記載が見出された。

この報告書では、現状の諸外国のエビデンス情報と文献から得られた国内情報を基に点滴静注用アシクロビルの添付文書に、新生児、低出生体重児に対する「効能・効果」「用法・用量」および「使用上の注意」等への記載の追加の必要性を提示する。

2. 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考察

点滴静注用アシクロビルに対して、以下の「効能・効果」、「用法・用量」および「使用上の注意」の追加が必要である。

効能・効果

新生児単純ヘルペス感染症

用法・用量

1回 10mg/kg を1時間かけた8時間毎の点滴静脈注射（30mg/kg/日）10日間、疾患の重篤度により投与量および投与期間を適宜増減する。

使用上の注意

新生児単純ヘルペス感染症に対するアシクロビル投与量は、1回 10mg/kg を1時間かけた8時間毎の点滴静脈注射を10日間とされてきたが、新生児単純ヘルペス感染症の全身型および中枢神経型に対してアシクロビルを十分量そして長期間使用することが薦められている。Kimberlinらは、全身型および中枢神経型に対して高用量（20mg/kgの8時間毎投与）と従来の投与量および投与期間21日と過去の投与方法（10mg/kgの8時間毎の10日間投与）との比較を行った。その結果、投与期間21日の高用量群は従来法より生存率が改善した。しかし、高用量群の21%に1000/mm未満の好中球減少を認めたため、少なくとも1週間に2回の末梢血検査が必要である。しかし、わが国における高用量アシクロビル治療のまとまったデータはない。

3. 文献情報などについて

①欧米4カ国での承認状況

フランス：1987年10月16日、ドイツ：1988年4月6日、イギリス：1992年8月4日、アメリカ：1998年6月2日に新生児に対して承認されている。

フランス：

【適応症】新生児ヘルペスとしての適応はないが、新生児への適応はある。脳炎への適応もあり、それぞれの適応症で新生児に発症したということで新生児ヘルペスの使用も可能である。

【用法・用量】用量は60mg/kg/日の1日3分割投与で、HSV/VZVにより投与量の違いはない。投与期間は、脳炎などで通常10日間であるが、患者の状態にあわせて適宜延長する。

ドイツ：

【適応症】新生児ヘルペス

【用法・用量】30mg/kg/日の1日3分割投与で、通常10日間

イギリス：

【適応症】 新生児単純ヘルペス感染症

【用法・用量】 3ヶ月未満の乳児に対して、1回 10mg/kg の8時間毎 10日間

アメリカ：

【適応症】 新生児単純ヘルペス感染症

【用法・用量】 202人の新生児単純ヘルペス感染症に対して、ゾビラックス（静注用アシクロビル）10mg/kg の8時間毎（107人）とビダラビン 30mg/kg/日（95人）の各々10日間投与のランダム化比較試験を行った。アウトカムとして、1年までの死亡率と後遺症率とした。

1年までの死亡率は、以下のように両薬剤間で有意差はない。

	アシクロビル	ビダラビン
皮膚・眼・粘膜型（85人）	0/54	0/31
中枢神経型（71人）	5/35	5/36
全身型（46人）	11/18	14/28

1年までの後遺症率も両薬剤間で同等であった。

②ランダム化比較試験・薬剤動態試験等の公表論文としての報告状況

Neonatal herpes simplex infection and acyclovir を検索式として使用し、limits を Humans と Clinical Trial (27論文) として PubMed で重要な文献 (2論文) を抽出した。また、そこでビダラビンとアシクロビルのランダム比較試験の文献が抽出されたので、Neonatal herpes simplex infection and vidarabine として、limits を Humans と Randomized Clinical Trial (18論文) としても検索し、1論文を抽出した。

(有効性・安全性の評価論文)

- 1) 1980年 Whitley RJ et al. Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. Pediatrics 66: 495-501 (ビダラビンの有効性と安全性の検討)

56人の新生児単純ヘルペス感染症（皮膚・眼・粘膜型13人、中枢神経型16人、全身型27人）に対して、ビダラビン（30mg/kg/日）とプラセボの10日投与のランダム化比較試験を行った。中枢神経型と全身型において死亡率が有意に減少した（74%と38%、 $P=0.014$ ）。しかし、全身型のみでの死亡率の検討では減少はしたが、その減少率は余りよくなかった（85%と57%）。中枢神経型では良好であった（50%と10%）。中枢神経型の予後は、治療群で50%、プラセボで17%であった。皮膚・眼・粘膜型では、両群とも死亡者がいなかったが、重篤な後遺症を持つものがプラセボで38%、軽度な後遺症を持ったものが投与群の25%に認められた。この臨床試験において急性の副作用は認められなかった。

- 2) 1991年 Whitley R et al. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. N Engl J Med 324: 444-449 (ビダラビンとアシクロビルのランダム化比較試験)

202人の新生児単純ヘルペス感染症に対して、ゾビラックス（静注用アシクロビル）の1回10mg/kgの8時間毎（107人）とビダラビン 30mg/kg/日（95人）の各々10日間投与のランダム化比較試験を行った。アウトカムとして、1年までの死亡率と後遺症率を検討した。

1年までの死亡率（分子：死亡数、分母：対象の総数）は、両群間での有意差が無かった。