

	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

また、1年までの後遺症率も両薬剤間で同等であった。

両薬剤は、有効性が同等性を持ち、両薬剤とも重篤な副作用がなかった。

- 3) 2001年 Kimberlin DW et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infection. Pediatrics 108: 230-238 (主な内容は、過去の静注用アシクロビル 10mg/kg の8時間毎10日間の投与方法と 20mg/kg の8時間毎21日間の投与方法との有効性・安全性の検討)

全身型 41例、中枢神経型 28例と皮膚・眼・粘膜型 10例およびウイルスの証明がなされていないが単純ヘルペスウイルス感染症と考えられる9例が、この試験に組み入れられた。非ランダム化試験で、最初の16例の患者が中間投与量 (45mg/kg/日) の1日3分割投与を、次の72例が高投与量 (60mg/kg/日) の1日3分割投与がなされた。

死亡率: 全身型での死亡率は、過去の10mg/kgの8時間毎10日間の投与方法に比較して高投与量 (60mg/kg/日) の21日間投与方法では29%減少したが、中枢神経型でのその比較は4%にとどまっている。中間投与量 (45mg/kg/日) では、死亡率において過去の投与量との有意差がなかった。

罹病率: Fisherの直接法で、皮膚・眼・粘膜型、中枢神経型および全身型で生後12ヶ月での過去の投与量と高投与量との間に罹病率の有意差がなかった (P>0.13)。

副作用 (臨床検査値の異常):

高投与量 (60mg/kg/日) の21日間投与例での異常値出現頻度

検査項目	異常値の頻度	異常値を示した患者の病型
クレアチニン (グレード3か4の毒性)	4/64 (6%)	すべて全身型
BUN (グレード3か4の毒性)	0/54 (0%)	
総ビリルビン (グレード3か4の毒性)	2/52 (4%)	すべて全身型
AST (グレード3か4の毒性)	0/53 (0%)	全身型の15人が治療前からグレード3か4の毒性を示すASTの異常があり、その内11人は治療中もその異常が続いた
Hb<8%	8/64 (13%)	すべて中枢神経型
WBC<2000/mm <sup>3</sup>	1/64 (2%)	すべて全身型
好中球の絶対数		
500-1000/mm <sup>3</sup>	10/64 (16%)	10人中、3人は全身型、3人は中枢神経型、2人は皮膚・眼・粘膜型、2人不明
<500/mm <sup>3</sup>	2/64 (3%)	2人中、全身型、中枢神経型各1人
血小板		
50,000-100,000/mm <sup>3</sup>	6/63 (10%)	すべて全身型
<50,000/mm <sup>3</sup>	3/63 (5%)	すべて全身型

中枢型と皮膚・眼・粘膜型での好中球の絶対数の低下

500-1000/mm<sup>3</sup> 5/29 (17%)

<500/mm<sup>3</sup> 1/29 (3%)

薬物動態:15mg/kg の 8 時間毎投与群 11 例と 20mg/kg の 8 時間毎投与群 2 例の合計 13 人のデータである。半減期は 3.03 ± 1.06 時間、クリアランスは、4.42 ± 1.57 mL/min/kg であった。

(その他のエビデンス研究)

1) The Cochrane Library 2006, Issue 3

Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates での Protocol (Walker KS, Jones CA, Badawi N) が見出された。

2) 2001 Kimberlin DW. National history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. Pediatrics 108: 223-229

分析資料として、新生児 HSV 感染症に対して静注用のアシクロビルを使用した 2 つの研究を用いた。1981 年から 1997 年までの 186 人の患者を対象にした。1981 年から 1988 年 (前期) までと 1989 年から 1997 年 (後期) までの 2 つの期間に分けて、発症から治療までの期間を検討したが、有意な変化がなかった。アシクロビルの投与量は前期 30mg/kg/日、後期 45mg/kg/日か 60mg/kg/日であった。症例の 40% に胎児の頭皮モニタリングがなされていた。内訳は、皮膚・眼・粘膜型 17%、中枢神経型 32%、全身型 39% であった。治療前の主な症状は、皮膚・眼・粘膜型では水疱、中枢神経型では痙攣であった。30mg/kg/日の投与量における全身型の死亡率は、アシクロビル治療開始時の AST 基準値上限の 10 倍以上の値であった児と関係していた。また、全身型の死亡率は、治療開始時の昏睡状態 (lethargy) と関係していた。中枢神経型の罹病率は、治療開始時のけいれんと関係していた。

3) 2005 Kimberlin DW et al. Neonatal herpes: What have we learned. Sem Pediatr Infect Dis 16: 7-16.

アシクロビルの治療で、死亡率を含む予後が改善してきたにもかかわらず神経系の予後の改善がよくなっていない。そして、過去 20 年発症から治療開始までの期間も短縮していない。早期治療するためには、ベットサイドで測定できる HSV DNA の測定キットを開発し、新生児 HSV 発症の高リスク児を早期発見する必要がある、との総説

4) 2005 Lisa MF Challenges in the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus encephalitis. Pediatrics 115: 795-797.

表 一般的な定説と HSV に関して根拠に基づいた情報

エビデンスがないかエビデンスを否定する
経口アシクロビルが中枢神経系の再発を抑制する
陰部の HSV 感染は徴候の原因となる
髄液中の HSV PCR は HSV 感染を否定できる
再発部位の HSV は他の組織へ広がる
トラウマティックな腰椎穿刺は中枢神経系 HSV 感染を評価するのに利用できる
HSV 脳炎は発熱と全身症状に関するエビデンスを示唆する
中枢神経系 HSV 感染の再発をアシクロビルが抑制する効果のあるとの研究は完全なものとなっていない
ほとんどの口腔と陰部 HSV 感染は無症状あるいは発見できない
脳炎の診断に対する HSV PCR の感度は成人と小児の疾患初期で 70% までである
急性感染後、免疫がおそらく神経組織を除いて他の組織への広がり制御する
髄液中の細胞増加は初期の中枢神経系疾患のエビデンスが低いかないが、好中球とタンパクの上昇は中枢神経系疾患の初期所見であるかもしれない
発熱は症例の 60% までに見られる
無症状で診断された場合に、神経学的後遺症がより改善される

(薬物動態の検討論文)

acyclovir and pharmacokinetics で limits を All Infant: birth-23 months, Humans で設定し、34 論文が見出され、3 論文が有用であった。

- 1) 1982 Blum MR et al. Overview of acyclovir pharmacokinetics disposition in adults and children  
Am J Med 73 (1A) : 186-192

アシクロビルの薬物動態パラメータの発達変化

年齢	例数	クリアランス (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	β相の半減期定常状態での見かけの分布容積 (L/1.73 m <sup>2</sup> )
0-3m	11	105 ± 42	4.05 ± 1.22
3m-1y	0	—	—
1-2y	4	325 ± 76	1.66 ± 0.42
2-7y	5	366 ± 101	2.16 ± 1.08
7-12y	6	353 ± 142	2.81 ± 1.10
12-17y	3	263 ± 95	3.58 ± 0.59
Adult	20	263 ± 90	3.43 ± 1.13

- 2) 1991 Eglund JA et al. Acyclovir therapy in neonates. J Pediatrics 119: 129-35

在胎 27 ~ 40 週 (中央値 38 週) の 16 例のヘルペスウイルス感染症に対して、日齢 1 ~ 56 日の間にアシクロビルが投与された。アシクロビルの血中濃度は、2-コンパートメントモデルで解析され、アシクロビルの β 相の半減期およびクリアランスと血清クレアチニンとの間には、有意の相関

を持った。血清クレアチニンが1mg/dL未満でアシクロビルのβ相の半減期の平均が5時間、1mg/dL以上で15.6時間であった。薬物動態の解析から、著者らは、以下のガイドラインを出した。

状 態	用法・用量
正期産新生児、正常腎機能（血清クレアチニン<0.7mg/dL）	10mg/kg 8時間毎
クレアチニンクリアランスの軽度低下 20-50mL/min/1.73m あるいは在胎 32 週未満	
あるいは血清クレアチニン 0.8-1.1mg/dL	10mg/kg 12時間毎
クレアチニンクリアランスの低下 10-25mL/min/1.73m あるいは尿量減少を伴って	
血清クレアチニン 1.2-1.5mg/dL	10mg/kg 24時間毎
腎不全	
クレアチニンクリアランス 10mL/min/1.73 m 未満	
あるいは血清クレアチニン 1.5mg/dL 未満	
あるいは尿量 1mL/kg/hr 未満	5mg/kg 24時間毎
および腹膜還流	5mg/kg 24時間毎
腎肝不全と交換輸血	5mg/kg 48時間毎

3) 1987 Effect of blood exchange on acyclovir clearance in an infant with neonatal herpes. J Pediatr 110: 151-153

重篤な肝腎不全になった正期産新生児1症例に対して、アシクロビル5mg/kgを12時間毎に11日間投与中におけるアシクロビルの血中薬物動態を解析した。半減期は、23.8時間、クリアランスは、15.7mL/kg/1.73mm<sup>2</sup>であった。交換輸血は、アシクロビルのクリアランスにほとんど影響しなかった。

### ③国内文献報告

国内文献では、症例報告として12論文の12症例を収集できた。全身型が4症例、中枢神経型が6症例、皮膚・眼・粘膜型が2症例であった。各症例のアシクロビル用法・用量と有効性・安全性の分析を行った。

全身型の4例中3症例が、30mg/kg/日で7、21、24日間の投与であり、1例が30mg/kg/日を1日間投与し、45mg/kg/日と投与量を増加させ20日間投与した。予後は、全例治癒して、経過観察期間は日齢32、53、13ヶ月および3年であるが、後障害はない。

(小児感染症 2000; 12: 11-14、日本小児科学会雑誌 2001; 105: 592-595、臨床小児医学 2002; 50: 83-85、日本周産期・新生児医学会雑誌 2004; 40: 571-576)

中枢神経型の6症例全例が30mg/kg/日で14、16、21、21、32、37日間投与している。そのうち、16日投与例は臨床症状の悪化および髄液HSV DNA量の再上昇を認め、45mg/kg/日に変更し17日間の追加投与を行った。37日投与例は、28日間の40mg/kg/日の経口投与を追加した。予後は、全例臨床上および画像上神経学的後遺症を残した。

(周産期医学 1998; 28: 1391-1394、周産期医学 1999; 29: 131-133、日本未熟児新生児学会雑誌 2003; 15: 62-66、日大医誌 2004; 63: 91-94、日本感染症学会雑誌 2005; 79: 230、日本周産期・新生児医学会雑誌 2005; 41: 458)

皮膚・眼・粘膜型の2例は、10mg/kg/日から始め30mg/kg/日まで増加させ約10日間投与しその後再燃のため10mg/kg/日で45日間投与した超低体重出生児例、および30mg/kg/日で8日間投与し肝障害のため中止した例である。超低出生体重児例は、軽度の神経障害あり、他の1例は正常発育している。

(日本新生児学会雑誌 2004; 108: 782-785、済生会千里病医誌 2004; 15: 28-31)

また、本邦の総説（二村真秀・ヘルペス—新生児期の対応・周産期医学 2002; 32: 909-912）において、愛知県における実態調査ではアシクロビル発売前には5例中3例（60%）死亡、発売後15例中6例（40%）が死亡している。全身型については、発売前に3例中3例（100%）、発売後11例中6例（54.3%）が死亡している。発売後のデータは、Whitley R et al. の11/18（61%）より低い死亡率であるが、Kimberlin DW et al. の高投与量（60mg/kg/日）の10/32（31%）より高値である。このことは本邦での全身型への投与量が従来の30mg/kg/日で行われていることに起因すると考えられる。

#### ④教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) Nelson Textbook of Pediatrics 第17版（2004）には、新生児 HSV 脳炎に対してアシクロビルを 60mg/kg/日 を3分割で8時間毎に静脈内投与する。注意として、頭痛、浮動性めまい、発疹、経口投与での生物学的利用率が低いので頻回に投与（4時間毎）に投与するのがよい。主に腎臓から排泄される。アシクロビル 1g 中に 4.2mEq のナトリウムを含有する。薬物相互作用を持つ薬剤として、プロベネドとジドブジンがある。
- 2) Avery GB et al. の Neonatology 第5版（1999）には、新生児 HSV に対して正期産新生児で正常な腎機能児に 10mg/kg の8時間毎の投与、在胎30週未満の未熟児と軽度の腎機能が低下している児に対して 10mg/kg の12時間毎の投与、腎障害とクレアチニン値 1.2 より大の児に対して 10mg/kg の24時間毎の投与。注意として、適切な水分管理により結晶沈着による腎症を防ぐ必要がある。
- 3) Avery Disease of the Newborn 第8版（2005）には、HSV の皮膚・眼・粘膜型に対して 15mg/kg の8時間毎の投与、中枢神経型と全身型に対しては 20mg/kg の8時間毎の投与。注意として、腎障害があり、腎障害の児には投与間隔をあける。
- 4) Pediatric Dosage Handbook 11版（2004-2005）には、新生児の投与量と投与間隔について、
  - ・未熟児 :HSV 感染症に対して 20mg/kg/日 の2分割投与（12時間毎）を 14～21日間
  - ・新生児 :HSV 感染症に対して静注用アシクロビルを 1500mg/m<sup>2</sup>/日 の3分割投与（8時間毎）あるいは 30mg/kg/日 の3分割投与（8時間毎）を 14～21日間、一つの臨床試験（Kimberlin, 2001）は、中枢神経型と全身型の HSV 感染症（在胎および出製体重が 32週および 1200g より大きい児を対象に）に対して 60mg/kg/日 の3分割（8時間毎）の 21日間投与が 30mg/kg/日 の10日間投与より有意に生存率を高めたことを報告している。
  - ・新生児の腎障害に対する投与間隔：  
血清クレアチニン値 0.8-1.1 mg/dL 1回 20mg/kg を 12時間毎  
1.2-1.5 mg/dL 1回 20mg/kg を 24時間毎  
>1.5 mg/dL 1回 10mg/kg を 24時間毎

薬物動態について、

- ・吸収：経口 15-30%
- ・分布：脳、腎、肺、肝、脾、筋、子宮、膈および髄液に分布する。髄液濃度は血中濃度の 50% である。胎盤および乳汁中への移行ある。見かけの分布容積は、新生児から3ヶ月までで 28.8L/1.73m<sup>2</sup> である。
- ・蛋白結合率 :30% 未満
- ・最終フェイズの半減期 :新生児 4時間
- ・血中でのピーク値 :経口で 1.5～2時間以内
- ・排泄 :投与の 30～90% が未変化体で尿中排泄 ;腎障害の時には用法・用量を調節する :腹膜透析の

ときには投与の60%までが除去されるので補充投与を行う  
薬物相互作用について

ジドブジンは腎毒性を増加、プロベネシドはアシクロビルの腎クリアランスを低下させる。

#### ⑤学会または組織機構の診療ガイドラインの記載状況

米國小児学会（2003）は、新生児ヘルペスに対して60mg/kg/日の3分割のアシクロビルの14～21日間投与を推奨している。Bale JFら（Cur Treat Options Neurol 2005; 7: 151-156）は、過去の報告を基に皮膚・眼・粘膜型は60mg/kg/日の3分割（8時間毎）の14日間投与、中枢神経型と全身型はその投与量で21日間投与を推奨している。しかし、日本でのまとまった診療ガイドラインの報告はない。

#### 4. 国内での使用状況

森島ら（日本小児科学会雑誌 1989; 93: 1990-1995）の新生児ヘルペスの全国調査では、出生1万人に対して0.7の発症頻度と報告されている。日本の出生数は2004年で112万1000人であり、これより計算すると年間78人程度の発症になる。検索し得た12の国内文献では、皮膚・眼・粘膜型、中枢神経型および全身型に分けた投与量での検討がなされず30mg/kg/日を選択していた。中枢神経型および全身型の一部の症例のみで40mg/kg/日および45mg/kg/日の投与量の増加が行われていた。また、投与期間についても、それぞれの病型間での差異を見出すことはできなかった。

#### 5. 有効性の総合評価

新生児単純ヘルペス感染症に対する静注用アシクロビルの30mg/kg/日の3分割（8時間毎）の10日間投与の生命予後の有効性に関しては、ランダム化比較試験もなされ公知である。その後に投与量の検討がなされ、この投与量および投与期間における生存率に関する有効性が中枢神経型および全身型で不十分であった。そのため、60mg/kg/日の3分割（8時間毎）の21日間投与の効果を以前に行われた30mg/kg/日の3分割（8時間毎）の10日間投与との比較がなされ、全身型に対する生存率に関する有効性を証明した。しかし、罹病率（後障害率）に関する有効性は証明されなかった。海外の添付文書の記載での、新生児単純ヘルペスウイルス感染症の対する静注用アシクロビルの30mg/kg/日の3分割（8時間毎）の10日間投与は、無治療に比較しての生命予後の有効性を認めているが、病型分類における全身型での生存率をあげるには早期発見と投与量の増加が必要である。Kimberlin DWら（2001）の報告で、少数例ではあるが、45mg/kg/日（全身型7例、中枢神経型5例）の検討もなされている。この投与量での生存率への有効性は、30mg/kg/日の3分割（8時間毎）の10日間投与との間の有意差はなかった。

本邦での報告では、主に静注用アシクロビルの30mg/kg/日の3分割の投与量で行われている。この投与量での生命予後は良好であるが、出版バイアスの影響を考慮する必要がある。しかし、高用量での有効性に対する検証はなされていない。

ところで、アシクロビルの投与量の増加による後障害の予防効果を証明した論文が検索されなかったが、HSV感染症の中枢神経型の神経学的後障害を予防するためには早期発見し診断・治療することが重要であるので、従来の臨床試験や症例研究でその有効性を証明できなかったと考えられた。

#### 6. 安全性の総合評価

30mg/kg/日の3分割（8時間毎）の10日間投与では、特に重篤な副作用は報告されていない。60mg/

kg/日の3分割（8時間毎）投与では、1000/mm以下の好中球減少症が報告されている。しかし、この好中球減少症は投与持続や中止後に改善することが多い。長期間500/mm未満が持続した場合は、アシクロビルの投与量を減量するか、G-CSFの投与を考慮する必要がある。

## 7. 用法・用量の妥当性について

国外の報告から、新生児単純ヘルペス感染症に対する30mg/kg/日の10日間投与の有効性と安全性が示されている。国内文献を見る限りにおいては、30mg/kg/日の投与量での治療が行われているが、投与期間は10日以上長期投与が多く最長45日が報告されていた。副作用については1例のみが肝障害のため投与を中止していた。

外国文献において、新生児単純ヘルペスウイルス感染症の全身型への高用量（60mg/kg/日）の21日間投与の生存率に対する有効性が報告されているが、国内文献で使用されている通常投与量（30mg/kg/日）との死亡率の比較を $\chi^2$ 法で検定したが、有意差を見出すことはできなかった{6/11（国内文献）vs 10/32（外国文献）}。高用量での副作用として、好中球減少が報告されている。国内文献の範囲内では、高用量での記載がなく、市販後調査にて有効性及び安全性を確認する必要がある。

## 新生児希有疾患サーベイランス新規対象疾患応募申請書

### 1. 対象疾患（病態）新生児単純ヘルペス感染症

### 2. 予想頻度 出生1万に対して0.7

根拠：森島らの新生児ヘルペスの全国調査<sup>1)</sup>では、出生1万に対して0.7の発症頻度と報告されている。現在、それよりも減少していると考えられるが、実態は不明である。最近のカナダにおける3年間、58例の報告では、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<sup>2)</sup>。

### 3. サーベイランスの意義と目的

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性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。HSVの1型および2型のいずれによっても生じる感染であり、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起因するが、一部は分娩末期の子宮内感染、出生後感染により生じる。しかし、本疾患の治療薬であるアシクロビルは本邦では新生児単純ヘルペス感染症に対して承認認可されていない（アメリカ、イギリス、ドイツ、フランスではすでに新生児単純ヘルペス感染症に承認認可されている）。そのため、本邦での承認認可に結び付けるべく全国の新生児医療現場における使用実態を把握するためのサーベイランスを行うものである。

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。

海外報告における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おり、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。さらに、未熟児12例の新生児単純ヘルペス感染症の報告では、全身型9例全例が死亡し、中枢神経型3例全例が生存するもそのうち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<sup>3)</sup>。このように、新生児単純ヘルペス感染症は、早期に発見し、適切な治療の必要な予後の悪い重篤な疾患単位である。

一方、国内文献では12論文12症例の報告<sup>4)~10)</sup>があるのみであった。全身型が4症例、中枢神経型が6症例、皮膚・眼・粘膜型が2症例であったが、各症例のアシクロビルの投与量は30～45mg/kg/日、7～45日間投与とばらつきが多く、用法・用量と有効性・安全性との明らかな相関は不明である。また、本邦の総説において、愛知県における実態調査ではアシクロビル発売前には5例中3例（60%）死亡、発売後15例中6例（40%）が死亡している。全身型については、発売前に3例中3例（100%）、発売後11例中6例（54.3%）が死亡している。発売後のデータは、Whitley R et al.の11/18（61%）より低い死亡率であるが、Kimberlin DW et al.の高投与量（60mg/kg/日）の10/32（31%）より高値である。このことは本邦での全身型への投与量が従来の30～45mg/kg/日で行われていることに起因すると推



測される。

#### 【参考文献】

- 1) 日本小児科学会雑誌 1989; 93: 1990-1995
- 2) Pediatrics 2006; 117:1955-62
- 3) Pediatrics 2006; 118: 1612-20
- 4) 小児感染免疫 2000;12:11-14
- 5) 日本小児科学会雑誌 2001; 105: 592-595
- 6) 臨床小児医学 2002; 50: 83-85
- 7) 日本周産期・新生児医学会雑誌 2004; 40: 571-576
- 8) 周産期医学 1998; 28: 1391-1394
- 9) 周産期医学 1999; 29: 131-133
- 10) 日本未熟児新生児学会雑誌 2003; 15: 62-66
- 11) 日大医誌 2004; 63: 91-94
- 12) 日本感染症学会雑誌 2005; 79: 230
- 13) 日本周産期・新生児医学会雑誌 2005; 41: 458
- 14) 日本新生児学会雑誌 2004; 108: 782-785
- 15) 済生会千里病医誌 2004; 15: 28-31
- 16) 二村真秀. ヘルペス—新生児期の対応. 周産期医学 2002; 32: 909-912
- 17) Kimberlin DW et al. Sem Pediatr Infect Dis 2005; 16: 7-16.

#### 4. サーベイランスの概要

対象患児の発症頻度を調査し、治療内容とその効果を以下の項目から検討する。

- ①母体の陰部ヘルペスの発症の有無
- ②新生児単純ヘルペス感染症の診断法
- ③新生児単純ヘルペスの病型
- ④発症時の症状、発症から治療までの期間
- ⑤静注用アシクロビルの投与量（何 mg/kg/ 日、一日何回）と投与期間、他の併用薬剤（経口アシクロビルも含む）
- ⑥転帰および予後

目標は1年間（30例）と考える。

#### 5. サーベイランスの対象の選定基準、除外基準

特になし

#### 6. 主なサーベイランス項目（該当するものに○印をつけるその他は記載してください）

出生体重（            ）g

在胎週数（    ）週（    ）日

アプガースコア（1分/5分）（    /    ）点

母体陰部ヘルペス (有 無)

新生児単純ヘルペスの診断根拠

ウイルス培養 PCR 特異抗体 蛍光抗体 その他 ( )

病型 全身型 中枢神経型 皮膚・眼・粘膜型 分類不能

発症時の症状 (水疱 発熱 けいれん 昏睡状態 結膜炎 DIC

肺炎 その他 ( ))

発症時の検査所見 末梢血一般

血液像 好中球数

GOT (ALT) GPT (AST) LDH BUN

Cr TB DB

静注用アシグロビル (商品名 )

投与量 ( ) mg/kg/日 1日 ( ) 回 投与期間 ( ) 日

その他の併用薬剤:

有害事象

なし

有り 合併症 (詳細記載):

検査値 末梢血一般

血液像 好中球数

GOT (ALT) GPT (AST) LDH

BUN Cr TB DB

転帰 死亡 生存

予後 後遺症 なし

あり (具体的に記載):

## 7. サーベイランスにあたっての倫理面への配慮

個人情報保護法を遵守すること

## 8. 説明書、同意書

1) ご家族への説明書 (別に作成提出)

2) サーベイランス調査同意書 (別に作成提出)

\* 1) はサーベイランス担当者の調査に対して、該当症例のあった施設のモニター委員の先生がご家族にサーベイランス事業の本調査について説明するための説明文であり、2) の同意書は患者および家族から検体採取や臨床情報を提供して戴くための同意書で該当施設のモニター委員の先生にご家族から同意を得て戴く為のものです。サーベイランス担当者は別紙に 1)、2) を作成し、該当症例の連絡があった際は該当施設のモニター委員の先生に 1)、2) を送りして、サーベイランスの説明及び同意書を得てください。

## 9. サーベイランス担当受諾書（別に作成提出）

\* サーベイランスを担当することに対する受諾書

## 10. 応募者氏名および所属、連絡先等

- 1) サーベイランス担当者（応募者）氏名：伊藤 進  
所属：香川大学小児科  
住所：〒761-0793 香川県木田郡三木町池辺 1750-1  
電話：087-898-5111  
Fax:087-891-2172  
E-mail:sitoh@kms.ac.jp
  
- 2) サーベイランス協力者氏名：二村 真秀  
所属：愛知医科大学 生殖・周産期母子医療センター  
住所：〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21  
電話：0561-62-3311  
Fax:0561-63-4835  
E-mail:futamura@aichi-med-u.ac.jp

## ご家族への説明

あなたのお子さんは、「新生児単純ヘルペスウイルス感染症」になっています。

この「新生児単純ヘルペスウイルス感染症」は、お産の時にお母さんから赤ちゃんへ単純ヘルペスウイルスが感染する（母子感染）病気です。お母さんの症状がなくても、赤ちゃんに感染し非常に重い病気になることがあります。

時に重症な感染症（うつる病気）となることから、アメリカやカナダでは、定期的のこの病気の発症状況や治療法の調査を行っています。日本では1980年代以降の調査はなく、現在、全国の施設で日本におけるこの病気の実態を調査して、より良い治療に生かすために集計、検討しています。具体的にはお母さんの感染の状況、赤ちゃんの診断、治療、予後などについて調査票に基づいて集計します。

この集計にあたり、個人が特定されることの無いよう留意しています。調査票内容について一部ご家族に確認させていただく内容がございます。

どうぞご協力を宜しくお願い致します。

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

「厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」並びに「未承認薬使用問題検討会議」への該当医薬品の選定と報告書作成—酢酸フレカイニドの選択と報告書作成」

分担研究者 日本小児循環器学会 中川 雅生 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター

**研究要旨**

頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、高血圧に対するマレイン酸エナルプリル、頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル、高血圧に対するベシル酸アムロジピンの中から厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」の最初の検討医薬品として酢酸フレカイニドを選択し、得られる文献的エビデンスだけで国内で小児に予定される用法・用量での安全性が示されるか検討した。しかし、米国の添付文書に記載されている用法・用量（体表面積あたりで表示）と、文献中に示されている国内での一般的な用法・用量（体重あたりで表示された「小児不整脈治療のガイドライン」の記載に則っている）とに差があり、国内での用法・用量で使用した場合の安全性について確認するための使用実態調査を実施する必要があると判断された。そこで、平成18年12月12日に開催された第3回小児薬物療法検討会議でこの旨を報告し、その場で検討された結果、使用実態調査を実施することは妥当であるとの承認が得られ、使用実態調査の実施に向けた準備を開始した。小児循環器疾患の治療に用いられる薬剤で、現在未承認薬使用問題検討会議の対象となるものはなかった。

**共同研究者**

佐地 勉 東邦大学医学部第一小児科

**研究協力者**

松裏 裕行 東邦大学医学部第一小児科

三谷 義英 三重大学医学部小児科

村上 智明 北海道大学医学部小児科

安田東始哲 あいち小児保健医療総合センター

酸アムロジピンの4医薬品を選定した。今年度はこの事業の最初の検討医薬品に酢酸フレカイニドを取り上げた。また、厚生労働省は、国内未承認の医薬品について、臨床上の必要性及び使用の妥当性が確認されたものには薬事法上の治験の枠組みを活用して実際に使用の機会を提供するため、「未承認薬使用問題検討会議」を発足させた。この事業に該当する医薬品についても調査し選定することにした。

**B. 研究方法**

酢酸フレカイニドを小児に使用した際の有効性・安全性、ならびに用法・用量について検討した臨床研究の公表論文を収集した。Cochran Library、MEDLINE、医学中央雑誌等のデータベースから、有効性・安全性に関するエビデンス、用法・用量の記載について網羅的に検索し、これらから得られる情報だけで、国内の小児に使用されている用法・用量、その使用法での有効性・安全性が確認できるかを検討した。

同様に「未承認薬使用問題検討会議」の事業に該当する医薬品についても昨年に引き続き調査し選定を試み

**A. 研究目的**

厚生労働省は昨年度から、小児の用法・用量、効能・効果が承認されていない医薬品を小児に投与できる環境整備を進める目的で「小児薬物療法根拠情報収集事業」への取り組みを開始した。小児循環器学会は、この事業の一環として、小児循環器領域で適応外使用されている医薬品を調査のうえ評価し、この事業で求められる基準に該当するものとして頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、高血圧に対するマレイン酸エナルプリル、頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル、高血圧に対するベシル

た。

## C. 研究結果

### 1) 「小児薬物療法根拠情報収集事業」の対象として選択された頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド

酢酸フレカイニドは国内に錠剤と注射剤の2剤型があり、錠剤については米国の添付文書に小児の用量が明確に記載されている。しかし、現在、注射剤の小児の適応を有する国はなく、この事業の主旨から判断して錠剤のみを対象とすべきと考えた。以前に本邦で実施された使用実態調査<sup>1)</sup>で、小児循環器専門医が在籍する医療機関の40%において本剤が使用されていることが示されている。しかし、用法・用量について、米国の添付文書では体表面積あたりの投与量が記載されているが、国内で使用される場合の投与量は小児循環器学会から出されている「小児不整脈治療のガイドライン」<sup>2)</sup>に基づき体重あたりで決められていることが多く、その場合の安全性について以前の使用実態調査では明らかにされておらず、また、エビデンスレベルの高い公表論文も得られなかった。そこで、国内のガイドラインに記載されている体重あたりの用量で小児に使用した場合の安全性について、新たに使用実態調査が必要と考えられたため、平成18年12月12日に開催された第3回小児薬物療法検討会議でこの旨を報告し、検討の結果、約60症例を対象とした使用実態調査を実施することは妥当であるとの承認が得られた。現在、小児循環器学会からの依頼を受け、小児心電研究会を中心に使用実態調査の準備が進められている。

### 2) 「未承認薬使用問題検討会議」に該当する医薬品の選択

今年度も小児循環器疾患の治療薬として個人輸入されているもの、試薬を臨床使用しているものは指摘されなかった。引き続き調査を継続する予定である。

## D. 考察

用法・用量について、国内のガイドラインに示される1-4mg/kg/日と米国の添付文書に記載されている投与量、すなわち「生後6カ月未満での初回投与量は約50mg/m<sup>2</sup>体表面積/日分2あるいは分3、生後6カ月以上での

初回投与量は50mg - 100mg/m<sup>2</sup>/日分2で最大200mg/kg/日まで増量可能」との間に実際の投与量としてどれくらいの差があるのか検討するため、新生児、6か月、1歳、6歳及び12歳の標準体重と体表面積から1日の投与量を算出した。新生児では1-4mg/kgと幅のある国内ガイドラインの最大投与量が、50mg/m<sup>2</sup>とされた米国の投与量より高用量であった。6か月及び1歳での初回の最大投与量は体表面積あたりで算出した方が高用量であったが、6歳と12歳の初回の最大投与量は体重あたりで算出した方が高用量となり、それぞれ男1.06倍、女1.08倍、男1.31倍、女1.29倍であった。しかし、米国の添付文書で最大投与量とされる200mg/m<sup>2</sup>/日では、新生児を除くいずれの年齢でも体重あたりで計算される国内のガイドラインの最大投与量より高いという結果であった。最大投与量だけをみると米国で承認されている投与量の方が多いという結果であったが、前述したように、国内ガイドラインの投与量で日本人の小児に使用した時の安全性を示すエビデンスレベルの高い公表論文がなく、安全性を確認するための使用実態調査が必要と判断された。

酢酸フレカイニドの使用実態調査を実施するうえで問題となったのは剤型変更をどのように扱うかであった。錠剤を粉碎し1か月間保存したときの光、温湿度に対する安定性は確認されているようであるが(データは未公開)、それを内服したときの薬物動態、PKに関する資料は得られなかった。Nelsonの教科書や米国の添付文書にも粉末化の具体的内容についての記載はない。錠剤の粉末化は小児の薬物療法において不可避の問題であり、行政を含めて解決せねばならない課題であろう。

## E. 結論

この事業の対象となる医薬品を選定する上で、統一プロトコルにより用法・用量を設定し、その投与方法での有効性・安全性を示しておく必要があると考えられた。

## F. 参考論文

- 1) 中村好秀、福原仁雄、豊原啓子、田里寛、フレカイニドの小児不整脈への適応、日児臨薬誌、2005; 17:26-29
- 2) 長嶋正實、相羽純、牛ノ濱大也、柴田利満、住友直方、

中村好秀、小児不整脈治療のガイドライン—薬物治療を中心に—、日小循誌、2000;16:967-972

#### G. 研究発表

##### 〈研究発表〉

##### シンポジウム

中川雅生、佐地勉、松浦裕行、三谷義英、村上智明、安田東始哲、「酢酸フレカイニドの報告書作成進捗状況、小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略」、第33回日本小児臨床薬理学会、2006. 11. 30

##### 〈論文発表〉

中川雅生、佐地勉、松浦裕行、三谷義英、村上智明、安田東始哲、「小児薬物療法根拠情報収集事業における酢酸フレカイニドの選択と進捗状況」日本小児臨床薬理学会雑誌 (印刷中)

「小児神経疾患治療薬剤の適応外使用医薬品の適応拡大  
および未承認医薬品の治験実施推進のための研究」

分担研究者 日本小児神経学会 伊藤 正利 滋賀県立小児保健医療センター

**研究要旨**

小児神経疾患治療薬剤の適応外使用医薬品の適応拡大および欧米諸国で承認されているが国内では未承認の医薬品の治験実施推進を目的として、諸外国での承認状況、有効性、安全性についての情報収集、国内での使用実態について調査し、厚生労働省への要望や「小児薬物療法検討会議」および「未承認薬検討会議」で検討するための資料を作成した。A型ボツリヌス毒素をプライオリティリストの第1位に上げ、脳性麻痺の下肢痙縮(2歳以上)への適応拡大を欧米での承認状況、有効性・安全性にたいするエビデンス、用法・用量、国内での使用実態をまとめて報告書やガイドライン(案)を作成した。フェノバルビタール製剤の使用実態と静注用製剤への要望を把握する目的で日本小児神経学会および日本てんかん学会評議員を対象としてアンケート調査を行った。エダラボンについては小児脳梗塞における全国的使用実態調査を行い、解析中である。三菱ウェルファーマと共同して治験を計画している。未承認薬のオクスカルバマゼピンはノーベルファーマが小児と成人のてんかんに対して同時に治験を行うことになった。フォスフェニトインは「未承認薬検討会議」での討議を経て、現在厚生労働省が製薬会社に治験を指導中である。今後も、小児神経疾患治療薬剤の承認のために、継続した情報収集、エビデンスの構築、関係機関への働きかけが必要である。

**共同研究者**

大澤真木子 東京女子医科大学小児科  
根津 敦夫 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科  
林 北見 東京女子医科大学八千代医療センター小児総合医療センター  
林 雅晴 財団法人東京都医学研究機構 東京都神経科学研究所臨床神経病理研究部門  
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科  
大塚 頌子 岡山大学大学院医歯薬総合研究科発達神経病態学  
田中 正樹 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

**研究協力者**

須貝 研司 国立精神・神経センター武蔵

蔵病院小児神経科大学小児科

高橋 幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科  
服部 英司 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児科学  
山内 秀雄 独協医科大学小児科

**A. 研究目的**

小児神経疾患治療薬剤の適応外使用医薬品の適応拡大および欧米諸国で承認されているが国内では未承認の医薬品の治験実施推進を目的として、諸外国での承認状況、有効性、安全性についての情報収集、国内での使用実態について調査し、厚生労働省への要望や「小児薬物療法検討会議」および「未承認薬検討会議」で検討するための資料を作成する。

**B. 研究方法**

日本小児神経学会薬事委員会が中心となり日本てん

かん学会の協力を得て、諸外国での承認状況、有効性、安全性についての情報収集、国内での使用実態についての調査案の作成、使用実態調査を行なった。同時に、収集した根拠情報に基づいて厚生労働省に要望書を提出した。

## C. 研究結果

### a. A型ボツリヌス毒素

A型ボツリヌス毒素(BTA)はClostridium botulinumから産生される毒素の1つであり、筋肉に直接注射された場合、ただちに神経筋接合部の末梢神経終末に取り込まれ、アセチルコリンの放出を阻害し標的筋を弛緩させる。その施注は局所的な筋緊張亢進による症状に対して有用であり、現在本邦では眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足の治療に適応認可されている。BTA療法は対症療法であり、効果は通常2~4ヶ月で消失するため、投与を繰り返す必要がある。

脳性麻痺の下肢痙縮は、特に尖足によって、歩行困難や足関節の拘縮・変形などの重篤な障害をきたし、患児の成長・発達に重大な悪影響を与える。日本における脳性麻痺の発生率は、周産期医療の進歩にもかかわらず、近年でも約0.2%とわずかに上昇傾向である<sup>1)</sup>。また脳室周囲白質軟化症による痙性対麻痺型の割合が増加していることから、下肢痙縮に対する治療の重要性はますます増大している。脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足に対するBTA療法は、複数の無作為化二重盲験でその有効性が認められ、すでに海外65カ国以上で普及している。治療開始時期は、2歳以降の早期であることが望ましい。

ボツクス注100(A型ボツリヌス毒素製剤)はバイアル中にA型ボツリヌス毒素100単位\*を含有する乾燥製剤であり、添加剤として塩化ナトリウム0.9mg、人血清アルブミン0.5mg>(\*:1単位はマウス腹腔内投与LD<sub>50</sub>値)が含まれている。

脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に対する適応拡大のために「小児薬物療法検討会議」へボツクス注100の欧米4カ国(英国、独国、仏国、米国)での承認状況、有効性・安全性にたいするエビデンス、用法・用量、国内での使用実態をまとめて報告書を作成した(資料1参照)。

脳性麻痺の痙縮に対するA型ボツリヌス毒素療法が

イドライン(案)を作成した(資料2)。適応拡大が承認された場合は、ガイドラインに基づいた講習会を開催し、講習および実技セミナーに参加した医師のみボツクス注の使用が限定されるべきである。

痙性脳性麻痺児における下肢痙縮に対するボツクス注の使用実態調査票(案)(資料3)を作成し、国内での使用実態調査を準備中である。

### b. 静注用フェノバルビタールナトリウム

フェノバルビタール(以下PB)はてんかん治療における重要な選択肢であり、注射製剤ではけいれん重積症に対する効能も有している。欧米では、静注用製剤がけいれん重積症に対して承認され、使用されている。しかし、本邦では筋注用製剤のみ認可されており、新生児けいれんでは、筋注用製剤を静注用で使用されている等の実態があり、現在静注用製剤の医師指導型治験が進行中である。新生児けいれんに対する適応が承認された場合、小児や成人にも使用されることが想定されるため、厚生労働省に要望(資料4)すると同時に小児神経疾患に対するフェノバルビタール製剤の使用実態と静注用製剤への要望を把握する目的で日本小児神経学会および日本てんかん学会評議員を対象としてアンケート調査を行った(資料5)。79名から回答があり、12名で筋注用製剤を静注した経験があった。今後静注用製剤が開発、市販された場合、けいれん重積症における選択順位としては、ジアゼパム、フェニトインに次いで第3選択肢とするものが20名と最も多かった。ペントバルビタール(ネプタール:大日本住友製薬)もけいれん重積症の第4選択肢以降として使用されていた。ネプタール注射液は米国工場の設備老朽化を理由に製造中止されることが決まっており、日本での販売が中止される。フェノバルビタールはペントバルビタールと同じ系統の薬剤であり、けいれん重積症の治療選択肢が少なくなることを考慮すれば、今後さらに重要な薬品となって来ると思われる。

### c. エダラボン

小児の脳梗塞(急性期)はけいれん重積、あるいは麻痺などで発症し、しばしば、麻痺などの後遺症を残す重篤な疾患である。

世界に先駆け2001年に三菱東京製薬(現三菱ウェル



ファーマ) から発売されたフリーラジカスカベンジャーであるエダラボン(ラジカット)は脳虚血・再灌流時に脳梗塞病変内に過剰に産生されるフリーラジカルを消去することにより、脳梗塞に伴う神経障害を軽減することから、現在、成人の脳梗塞の急性期に汎用されている。小児の脳梗塞においても、病態的に共通するフリーラジカルによる細胞膜脂質の障害を軽減することが期待され、実際に使用されている(資料7)。小児脳梗塞への適応拡大について厚生労働省に要望(資料6)するとともに、全国的使用実態調査(資料8)を行い、解析中である。現在、三菱ウェルファーマと共同して治験を計画している。

#### d. フォスフェニトイン

けいれん重積症に対しては、ベンゾジアゼパム系静注製剤(欧米ではロラゼパム、本邦ではジアゼパム)が第一次治療薬として使用され、第二次治療薬としてフェニトイン静注が主に使用されている。フォスフェニトインは1986年に開発された静注後に体内で代謝されてフェニトインとなるプロドラッグである。水溶性でフェニトインに見られる血管刺激性が少なく静注速度も速くできるため、フェニトインより安全性と速効性に優れた薬剤であり、1996年に米国でてんかん重積症に承認され、その後カナダ、フランス、英国で承認販売されている。欧米においては、フェニトインの代わりにフォスフェニトインの選択が一般的となっている。けいれん重積症の第二次治療薬として重要な薬剤であり、厚生労働省に要望書(資料9)を提出し、「未承認薬検討会議」での討議を経て、現在厚生労働省が製薬会社に治験を指導中である。

#### e. ビガバトリン

點頭てんかんは小児の代表的な難治てんかんである。日本では合成副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)が治療薬として主に使われているが、長期的には発作が抑制されない症例が多い。また発作が抑制されない症例においては、発達の予後もきわめて不良で、重度の知的障害を残すことが多い。このため點頭てんかんに対する治療方法の開発は重要かつ緊急の問題である。

ビガバトリンは、中枢神経系の主たる抑制物質である $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)を増強する抗てんかん剤として開発された。1989年にイギリスでてんかんに対する臨床

使用が認可され、現在は60ヶ国以上の国で市販されている。ビガバトリンは成人および小児の部分てんかんに対して有効であるばかりでなく、小児の難治てんかんである點頭てんかんに対しても有効である。さらに、結節性硬化症を基礎疾患としてもつ症例の點頭てんかんに対しては、ACTHより有効との報告がある。視野狭窄の副作用が報告されているが、最近、イタリアのP. Curatolo教授は、ビガバトリンによる視野狭窄は50%が可逆的であると報告した(第9回アジア・オセアニア小児神経学会、2007年1月26日、セブ)。

日本では1990年からビガバトリンの臨床治験が始まり視野狭窄の副作用のため中止されたが、28人においてはビガバトリンが著効し、現在なお服用を続けている。また、それらの患者以外に難治てんかん患者のなかには主治医を通じて個人輸入のかたちでビガバトリンを服用しているものもかなり存在する。

厚生労働省に要望書(資料10)を提出するとともに海外での使用状況、有効性、安全性、国内での使用状況をまとめ報告書を作成した(資料11)。

#### D. 考案

小児神経疾患にたいする適応外使用医薬品で欧米で承認され、十分のエビデンスがあるものは少ない。その中で、A型ボツリヌス毒素をプライオリティリストの第1位に上げ、脳性麻痺の下肢痙縮(2歳以上)への適応拡大を目指してきた。使用実態調査が終了すれば承認されると思われる。今後は、適応拡大後の講習会や実技セミナーの開催等を通して、安全性を担保することが重要になってくるとと思われる。フェノバルビタールは、けいれん重積症に対する選択薬が欧米と比べて少ないことから、新生児とともに小児に対する適応拡大が望まれる。エダラボンについては、本邦で開発された薬剤であり、成人の脳梗塞に承認され有効であることから、実際に小児の脳梗塞にも使用されており適応拡大されることが望まれる。三菱ウェルファーマが小児神経学会と共同で小児脳梗塞に対する治験を準備中であり、有効性と安全性が証明されれば、承認への道が開かれると思われる。

欧米では承認されているが、本邦での未承認薬については、抗てんかん薬が多く、日本てんかん学会と協力して製薬会社に治験を働きかけることが重要である。オクスカ

ルバマゼピンはノーベルファーマが小児と成人のてんかんに対して同時に治験を行うことになったが、今後、治験を行う際に小児も同時に行うよう働きかけが必要である。そのためには、製薬会社に対するインセンティブや学会の協力が重要であろう。フォスフェニトインについても、けいれん重積症の治療には重要な薬剤であり、製薬会社に対する働きかけを継続して行う必要がある。ピガバトリンは、視野狭窄の副作用の問題があるが、最近、視野狭窄が可逆的であった症例が報告されており、點頭てんかんに限って ACTH が無効の場合使用できるようにするなどのガイドラインの作成が必要であろう。

#### E. 結論

小児神経疾患治療薬剤の適応外使用医薬品の適応拡大および未承認薬の治験推進のために日本小児神経学会として組織的に根拠情報収集、厚生労働省、製薬会社への働きかけを行い、一定の成果が得られた。今後も、小児神経疾患治療薬剤の承認のために、継続した情報収集、エビデンスの構築、関係機関への働きかけが必要である。

#### F. 参考論文

- 1) 小寺澤敬子ら。姫路市における15年間の脳性麻痺発生の動向。脳と発達 2007; 39: 32-36.
- 2) Koman LA, et al. Management of spasticity in cerebral palsy with Botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. J. Pediatr. Orthop 1994; 14: 299-303.
- 3) Corry IS, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equines: A randomized prospective trial. J. Pediatr. Orthop 1998; 18: 304-311.
- 4) Flett PJ, et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. J. Pediatr. Child Health 1999; 35: 71-77.
- 5) Ubhi BB, et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. Arch. Dis. Child 2000;83:481-487.

- 6) Koman LA, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pediatr. Orthop 2000; 20:108-115.
- 7) 足立昌夫ら。重症心身障害児(者)の痙性斜頸過緊張に対するボツリヌスA型毒素療法の初期効果。脳と発達 2006; 38: 425-430.
- 8) Boyd R et al. Validity of a clinical measure of spasticity in children with cerebral palsy in a randomized clinical trial. Dev Med Child Neurol 1998; 40: 7.
- 9) Tsui JK, et al. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Can J Neurol Sci 1985; 12: 314-6.
- 10) Lowenstein DH, Alldredge BK. Status Epilepticus. NEJM 1998;338:970-976  
Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, 11)
- 11) Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: A prospective comparison of diazepam and phenytoin versus Phenobarbital and optional phenytoin. Neurology 1988;209:177-188.
- 12) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. Treatment of generalized convulsive status epilepticus: A randomized double-blind comparison of four intravenous regimens. NEJM 1998;339:792-8.
- 13) 西口将之ほか、同名半盲、純粋失読を呈した小児脳梗塞の1例：小児科 Vol.44, No.12, 2009,2003
- 14) 福原淳示ほか、サッカーの練習中に発症した小脳梗塞の12歳男児例(都立墨東病院小児科)：日大医誌 Vol. 63 (6) , p282, 2004
- 15) Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and Child Neurology Society. 2004; 62: 1668-1681.
- 16) Ito M: Low-dose ACTH therapy for West syndrome. Initial effects and long-term outcome.

- Neurology 2002; 58: 110-4.
- 17) 田中正樹. 抗てんかん薬の現状と問題点。新しい抗てんかん薬について。ピガバトリン。医薬ジャーナル 2002; 38: 97-103.
  - 18) Aicardi J. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. *Epilepsia* 1996; 37: 638-42.
  - 19) Granstrom ML. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 950-7.
  - 20) Chiron C. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-95.
  - 21) Elterman RD. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-21.
  - 22) Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurology* 2004; 3: 618-621.
  - 23) Ito M, Mikawa H, Taniguchi T. Cerebrospinal fluid GABA levels in children with infantile spasms. *Neurology* 1984; 34: 235-8.
  - 24) Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
  - 25) Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180-181.
  - 26) 大田原俊輔. 年齢依存性てんかん性脳症に関する研究. 脳と発達 1997; 9: 2-21.
  - 27) Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcome of a cohort of children with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-262.
  - 28) Lux AL. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-717.
  - 29) Kalvianinen R. Vigabatrin, a gabanergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999; 53: 922-926.
  - 30) Fledelius HC. Vigabatrin-associated visual field constriction in a longitudinal series. Reversibility suggested after drug withdrawal. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 41-45.
  - 31) Versino M, Veggiotti P. Reversibility of vigabatrin-induced visual-field defect. *Lancet* 1999; 354: 486.
  - 32) Giordano D, Valseriati D, Vignoli A, Morescalchi F, Gandolfo E. Another case of reversibility of visual-field defect induced by vigabatrin monotherapy: is young age a favorable factor? *Neurol Sci* 2000; 21: 185-186.
  - 33) Malmgren K, Ben-Menachem E, Frisen L. Vigabatrin visual toxicity: evolution and dose dependence. *Epilepsia* 2001; 42: 604-615.
  - 34) Toggweiler S, Wieser H. Concentric visual field constriction under vigabatrin therapy: extent depends on the duration of drug intake. *Seizure* 2001; 10: 420-423.
  - 35) Schmitz B, Schmidt T, Jokiel B, Pfeiffer S, Tiel-Wilck K, Ruther K. Visual field constriction in epilepsy patients treated with vigabatrin and other antiepileptic drugs: a prospective study. *J Neurol* 2002; 249: 469-475.
  - 36) Schmidt T, Ruther K, Schmitz B. Are vigabatrin-associated visual field constrictions asymptomatic? *J Neurol* 2004; 251: 887-888.

## 小児薬物療法報告書

## 1. A型ボツリヌス毒素療法の小児科領域における医療上の必要性(総論)

有効成分名	ボトックス注 100 (A型ボツリヌス毒素製剤) 成分名:A型ボツリヌス毒素
必要な剤型・規格	1バイアル中にA型ボツリヌス毒素100単位*を含有する乾燥製剤。 添加剤として塩化ナトリウム0.9mg、人血清アルブミン0.5mg。添加剤として塩化ナトリウム0.9mg、人血清アルブミン0.5mg。 (*:1単位はマウス腹腔内投与LD50値)
予定効能・効果 (対象年齢を含む)	<u>脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)を改善する。</u>
医療上の必要性	<p><u>①適応疾患の重症度について</u></p> <p>脳性麻痺の発生率は、周産期医療の進歩にもかかわらず完全な予防は不可能なことから、近年でも約0.1%とほぼ横ばいである。脳性麻痺でみられる下肢痙縮は、歩行困難・歩行不能の予後を示す重篤な障害である。すなわち理学療法や既存の経口筋弛緩薬による改善は不十分で、有効な治療法がない。多くの場合車椅子での移動、あるいは歩行器や杖を利用したの介助歩行を余儀なくされる。軽症の自立歩行可能な場合でも、尖足姿勢(カカトが床に着地できず、つま先立ち状態であること)によって容易に転倒するため短下肢装具を必要とする。また加齢によって下肢関節拘縮が進行するため、5歳以降しばしば整形外科的手術を必要とする。</p> <p>これらの歩行障害や下肢変形の問題は、患児の成長・発達に重篤な悪影響を与えており、より有効な治療が切望されている。</p> <p><u>②医療上の有用性について</u></p> <p>A型ボツリヌス毒素療法は、施注約2週間後から下肢痙縮を有意に軽減する。それにより尖足姿勢や歩行機能も有意に改善する。長期治療予後も、年3~4回の施注を継続することによって、良好である。すなわち歩行機能の安定した改善の結果、理学療法、短下肢装具、歩行器や車椅子の必要頻度を減少させることが可能である。また下肢変形の頻度も減少する。例えば2006年Molenaersらは、A型ボツリヌス毒素療法が整形外科的手術の施行症例数を有意に減少させたと後方視的研究の報告を行った。すなわち7歳までに手術を施行された脳性麻痺児は、理学療法のみ行われた170例では27%、A型ボツリヌス毒素療法を併用された132例では10%であった(Molenaers G et al, The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. J Bone Joint Surg 2006; 88: 161-170.)。</p> <p>このようにA型ボツリヌス毒素療法を歩行訓練が可能となる2歳以降の早期から開始することによって、歩行機能の改善と関節拘縮による下肢変形の予防が可能となる。現在ボツリヌス毒素療法は、欧州をはじめ豪州、アジア諸国など65カ国以上で小児脳性麻痺の下肢痙縮治療に対して適応承認され、多くの脳性麻痺児が治療を受けている。現在まで本剤以外に、このように短期間で顕著な改善を得ることができる治療薬は存在せず、我が国でも早期の適応認可が切望される。</p>