

小児薬物療法検討会議 報告書：アシクロビル

1. 医療上の必要性について

(各薬剤に対する適応症における既存の用法・用量変更の必要性について)

アシクロビル注射剤**1) 新生児単純ヘルペスウイルス感染症**

新生児単純ヘルペスウイルス感染症は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疾患である。米・英・独・仏ではアシクロビル（以下、ACV）注射剤に本効能が既承認であり、積極的に治療に用いられている。米・英・独における用量は 10mg/kg×3 回/日であるが、中枢神経型や全身型においては 20mg/kg×3 回/日の高用量の使用で予後が改善されることが示されており、仏での添付文書や成書における投与量の記載も、20mg/kg×3 回/日が推奨されている。なお、腎機能障害や好中球抑制に十分に留意することが必要である。

2) 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・带状疱疹

ACV 注射剤は、主に免疫機能の低下した患者における単純疱疹・水痘・带状疱疹などの治療に供されている。特に癌化学療法など高度に免疫低下をきたす症例ではヘルペスウイルス感染症を発症することにより、癌化学療法の継続が困難になることもある。これらが発症した場合には早期に、ACV 注射剤による強力な抗ウイルス療法が必要である。このため、海外ではアシクロビル注射剤が小児に対して最高 20mg/kg×3 回/日の用法・用量で用いられ、教科書、ガイドライン等で広く推奨されている。本邦でも小児において十分な臨床効果を得るために新たに最高 20mg/kg×3 回/日までの用量が必要である。

3) 単純ヘルペスウイルス及び水痘・带状疱疹ウイルスに起因する脳炎・髄膜炎

ACV 注射剤は単純ヘルペスウイルス（以下、HSV）・水痘・带状疱疹ウイルス（以下、VZV）由来の脳炎・髄膜炎の治療に用いられる。脳炎・髄膜炎は致死率が約 70%と高く生存例でも半数近くに重い後遺症を残すため、早期に ACV 注射剤による強力な抗ウイルス療法が必要である。このため、海外ではアシクロビル注射剤が小児に対して最高 20mg/kg×3 回/日の用法・用量で用いられ、教科書、ガイドライン等で広く推奨されている。したがって、本邦でも小児において十分な臨床効果を得るために新たに最高 20mg/kg×3 回/日までの用量が必要である。

アシクロビル経口剤

以下にあげる疾患・病型の治療には、通常 ACV 経口剤が用いられる。

1) 単純疱疹（HSV）

小児における代表的な病型である歯肉口内炎は、口唇や口腔粘膜に小水疱が多発し、発熱や全身倦怠感を伴う。痛みのため摂食障害や脱水を伴うなど重症感の強い病型であり、治療が必要である。ACV の投与が標準的な治療になっており、小児用量を設定しておくべきである。

2) 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

造血幹細胞移植前後は高度の免疫抑制状態となるため、日和見感染症としての HSV 感染症の発症を ACV 投与により抑制することが必要であり、小児用量を設定すべきである。

3) 帯状疱疹（VZV）

健康小児の帯状疱疹は軽症であるといわれるが、眼合併症などが危惧される場合には、失明などのリスクを考慮して成人と同様に ACV による治療を適正に行えるようにしておくべきである。

4) 性器ヘルペスの再発抑制

性感染症（STI）の低年齢化が危惧される昨今、感染し再発を繰り返した場合の正常な日常活動の確保という観点から、13～15 歳の中学生に対しても標準的な治療法である再発抑制療法を適正に行えるようにしておくべきである。

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

アシクロビル注射剤	現行	変更予定（下線部変更）
<p>効能・効果</p>	<p>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下記感染症 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</p>	<p><u>新生児単純ヘルペス感染症^{注1}</u> 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下記感染症 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</p>
<p>用法・用量</p>	<p>通常、アシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 5mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、7 日間点滴静注する。</p> <p>なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は 1 回体重 1kg 当たり 10mg までとする。</p>	<p><u>新生児単純ヘルペス感染症^{注1}：</u> <u>通常、アシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 10mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、10 日間点滴静注する。</u> <u>なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は 1 回体重 1kg 当たり 20mg までとする。</u></p> <p>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下記感染症： 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</p> <p>通常、アシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 5mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、7 日間点滴静注する。小児では、必要に応じて増量ができるが、<u>上限は 1 回体重 1kg 当たり 20mg までとする。</u></p> <p>なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、<u>成人では上限は 1 回体重 1kg 当たり 10mg まで、小児では上限は 1 回体重 1kg 当たり 20mg までとする。</u></p>

注 1：現行の「使用上の注意」の慎重投与の項「小児」及び小児等への投与「小児に対しては、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。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性を上回ると判断される場合のみ投与すること。」を削除する。

アシクロビル 経口剤	現行	変更予定（下線部変更）
効能・効果	単純疱疹 骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制 带状疱疹 水痘 ^{注1}	単純疱疹 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制 带状疱疹 水痘 性器ヘルペスの再発抑制
用法・用量	<p>単純疱疹： 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 回経口投与する。</p> <p>骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制： 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 回骨髄移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。</p> <p>带状疱疹： 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 800mg を 1 日 5 回経口投与する。</p> <p>水痘： 通常、小児には体重 1kg あたり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 800mg とする</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>	<p>単純疱疹： 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 回経口投与する。 <u>通常、小児には体重 1kg あたり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 200mg とする。</u></p> <p>造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制： 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。 <u>通常、小児には体重 1kg あたり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。ただし、1 回最高用量は 200mg とする。</u></p> <p>带状疱疹： 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 800mg を 1 日 5 回経口投与する。 <u>通常、小児には体重 1kg あたり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 800mg とする。</u></p> <p>水痘： 通常、小児には体重 1kg あたり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 800mg とする。</p> <p>性器ヘルペスの再発抑制： <u>通常、小児には体重 1kg あたり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 200mg とする。</u></p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する^{注2}。</p>

注 1：アシクロビル経口剤（錠剤、顆粒剤、ドライシロップ、ゼリー剤）のうち、顆粒剤とドライシロップが効能として有する。

注 2：小児における HSV に起因する効能・効果（単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、性器ヘルペスの再発抑制）では減量しても十分な効果が得られると考えられるため、適宜減量する。

3. 海外の承認状況及び文献情報等

(1) 欧米4カ国の承認状況について

アシクロビル注射剤

効能・効果	米 国	英 国	ドイツ	フランス
新生児単純ヘルペス感染症	10 mg/kg 1日3回、10日間	10 mg/kg 1日3回、10日間	10 mg/kg 1日3回、10日間	新生児 20 mg/kg 1日3回
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下記感染症 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	単純疱疹 <u>12才未満</u> ：10 mg/kg <u>12才以上</u> ：5 mg/kg 1日3回、7日間 水痘・帯状疱疹 <u>12才未満</u> ：20 mg/kg <u>12才以上</u> ：10 mg/kg 1日3回、7日間	単純疱疹 <u>3カ月～12才</u> ：250 mg/m ² （≒10 mg/kg ^{注1} ） 1日3回 水痘・帯状疱疹 <u>3カ月～12才</u> ：500 mg/m ² （≒20 mg/kg ^{注1} ） 1日3回	単純疱疹 <u>新生児と3カ月までの乳児および12才以上</u> ： 5 mg/kg <u>3カ月～12才</u> ：250 mg/m ² （≒10 mg/kg ^{注1} ） 1日3回、5日間 水痘・帯状疱疹 <u>新生児と3カ月までの乳児および12才以上</u> ： 10 mg/kg <u>3カ月～12才</u> ：500 mg/m ² （≒20 mg/kg ^{注1} ） 1日3回、5日間	免疫不全小児(HSV) 500 mg/m ² （≒20 mg/kg ^{注1} ） 1日3回 脳炎・髄膜炎(HSV) 500 mg/m ² （≒20 mg/kg ^{注1} ） 1日3回 それ以外 250 mg/m ² （≒10 mg/kg ^{注1} ） 1日3回
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下記感染症 脳炎・髄膜炎	<u>3カ月～12才</u> ：20 mg/kg <u>12才以上</u> ：10 mg/kg 1日3回、10日間	<u>3カ月～12才</u> ：500 mg/m ² （≒20 mg/kg ^{注1} ） 1日3回	<u>新生児と3カ月までの乳児および12才以上</u> ： 10 mg/kg <u>3カ月～12才</u> ：500 mg/m ² （≒20 mg/kg ^{注1} ） 1日3回、10日間	

新生児単純ヘルペス感染症および日本で新たに最高用量を増やす効能・効果に対応する欧米4カ国の小児の用法・用量を記載した。

注1：体重約20kg時に250 mg/m²は10 mg/kgに、500 mg/m²は20 mg/kgに相当する。

アシクロビル経口剤

効能・効果	米 国	英 国	ドイツ	フランス
単純疱疹	—	免疫不全患者 <u>2才未満</u> ：100 mg <u>2才以上</u> ：200 mg 1日5回、5日間	<u>2才未満</u> ：100 mg <u>2才以上</u> ：200 mg 1日5回、5日間	<u>6才以上</u> ・ 重度の皮膚もしくは粘膜感染 ： 200 mg 1日5回、 5~10日間
骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制	—	<u>2才未満</u> ：200 mg <u>2才以上</u> ：400 mg 1日4回 投与期間：危険時期	<u>2才未満</u> ：200 mg <u>2才以上</u> ：400 mg 1日4回 投与期間：免疫抑制の程度、リスク持続期間による	<u>6才以上</u> ：200 mg 1日4回 投与期間：免疫抑制状態にある期間
帯状疱疹	—	—	—	<u>6才以上</u> ・ 眼部合併症を防ぐための帯状疱疹の治療 ： 800mg 1日5回、7日間
水痘	<u>2才以上</u> ：20 mg/kg 1日4回、5日間 <u>40 kg以上</u> ：800 mg 1日4回、5日間	<u>6才以上</u> ：800 mg <u>2才以上~5才以下</u> ：400 mg <u>2才未満</u> ：200 mg 1日4回、5日間	—	—
性器ヘルペスの再発抑制	—	—	—	<u>6才以上</u> ：400 mg 1日2回

日本で新たに小児に追加する効能・効果（太線）および既承認の水痘に対応する欧米4カ国の小児の用法・用量を記載した

(2) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

1. アシクロビル注射剤

1) 新生児単純ヘルペスウイルス感染症

PubMed で以下の検索式により検索し、27 文献より重要な文献 (2 文献) を抽出した。

<Pub-Med 検索式>

1. Acyclovir
2. Neonatal herpes simplex infection
3. 1 & 2
4. Limits 3. to (Humans) and (Clinical Trial)

202 人の新生児単純ヘルペス感染症に対して、アシクロビル注射剤 30mg/kg/日(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の結果が報告されている¹⁾。1 年までの致死率と後遺症率を検討したところ、致死率は、両群間で有意差が無く、後遺症率も両薬剤間で同等であった。両薬剤とも重篤な副作用はなかった。また、以前のアシクロビル注射剤の30mg/kg/日×10 日間投与の結果と新たな60mg/kg/日×21 日間投与の有効性・安全性を比較検討した報告²⁾では、全身型41 例、中枢神経型28 例を含む88 例を対象とした非ランダム化試験で、16 例に45mg/kg/日、72 例に60mg/kg/日が投与された。全身型での致死率は以前の30mg/kg/日×10 日間投与に比較して新たな60mg/kg/日×21 日間投与で29%減少したが、中枢神経型では4%の減少にとどまっている。45mg/kg/日では、致死率において以前の投与量での結果と有意な差がなかった。この時の薬物動態は、45mg/kg/日11 例と60mg/kg/日2 例の合計13 人において、半減期 3.03 ± 1.06 時間、クリアランス 4.42 ± 1.57 mL/min/kg であった。

国内では、症例報告として14 論文14 症例を収集でき^{3) ~16)}、最近では、高用量(60mg/kg/日)の投与例も報告されている。14 症例のうち全身型は6 症例であった。全身型の3 例に30mg/kg/日(×7、21、24 日間)、1 例に45mg/kg/日(初日のみ30mg/kg/日)が20 日間投与されており、これらは全例治癒していた^{3) ~6)}。2 例には60mg/kg/日(×約10 日間のち40mg/kg/日に減量、40 日間)が投与され、投与期間中に好中球減少等の副作用を認めなかった。2 例ともに1 歳、1 歳9 ヶ月時点での精神運動発達は正常範囲内である。うち1 例ではてんかんを生後3 ヶ月に発症しているが抗痙攣剤にてコントロールは良好である。^{7) ,8)}。中枢神経型は6 症例で、30mg/kg/日(×14、16、21、21、32、37 日間)が投与され、途中で45mg/kg/日に増量した症例(16 日投与例が17 日間追加投与)も含めて全例臨床上および画像上神経学的後遺症を残した^{9) ~14)}。

2) 小児

本邦の「ゾビラックス点滴静注用250」の添付文書で引用している臨床試験成績以外のACV注射剤に関する報告について、海外報告は米国国立衛生研究所(National Institutes of Health : NIH)のU.S. National Library of Medicineの文献データベース(Pub-Med)で、国内報告は医中誌で以下の検索式により検索した。

<Pub-Med 検索式>

1. Aciclovir or Acyclovir
2. VZV or HSV
3. iv or intravenous
4. 1 & 2 & 3

に沿う報告を選択した。

1987年の本邦の報告では、成人の承認用法・用量に準じた経口 ACV 200mg 1日3～5回の投与が骨髄移植患児のHSVおよびVZVの発症抑制に有用であったとされている³⁰⁾。一方、海外からの報告に、経口 ACV 製剤のみによる報告はなく、ACV 注射剤投与とそれに続く経口 ACV またはバラシクロビル（以下、VACV）による維持療法に切り替える投与方法による報告であった。これらの報告においては、維持療法における経口 ACV の用法・用量は ACV 800mg 1日2回が2報^{31), 32)}、ACV 400mg 1日4回³³⁾が1報あり、用法・用量は統一されていなかった。しかし、これらすべての報告において ACV 製剤による抑制療法の有用性が示されていた。

3) 帯状疱疹

小児 VZV 感染症に対して経口 ACV 24mg/kg 1日4回（1ヵ月齢未満では1日3回）と高用量を用いた報告では、3ヵ月齢以上では ACV 濃度が VZV の IC₅₀ を上回る時間が12時間に満たず、さらに高用量（2倍）を投与すべきと考察している²³⁾。

4) 性器ヘルペス（GH）の再発抑制

15歳以下の小児を対象とした GH 再発抑制療法の臨床試験は国内外ともに存在しない。しかし、米国では Pediatric and Adolescent Gynecology 学会で取り上げられ、「青年期（14～19歳）では発病（attack）率が最も高いため、初発性器ヘルペスを診断した際に、抑制療法の導入を考慮することを支持する」とされている³⁴⁾。また、「公表された米国の青年期の男女を対象とした血清学的罹患率は、HSV-1 で男性 53.1%、女性 49.4%、HSV-2 では男性 12%、女性 15%であり、経口 ACV（400 mg×2）、famciclovir（250 mg×2）、または VACV（500 mg または 1000 mg×1）による抑制療法が推奨される」と報告されている³⁵⁾。

引用文献

1. Whitley R et al. N Engl J Med 324: 444-449, 1991
2. Kimberlin DW et al. Pediatrics 108(2): 230-8, 2001
3. 吉井英樹ら。小児感染免疫 12: 11-14, 2000
4. 加藤文典ら。日本小児科学会雑誌 105: 592-595, 2001
5. 立野佳子ら。臨床小児医学 50: 83-85, 2002
6. 辰巳貴美子ら。日本周産期・新生児医学会雑誌 40: 571-576, 2004
7. 宮田昌史ら。日本未熟児新生児学会雑誌 20: 295-299, 2008
8. 山田桂太郎ら。日本未熟児新生児学会雑誌 19: 97-102, 2007
9. 古池雄治ら。周産期医学 28: 1391-1394, 1998
10. 伊東亮助ら。周産期医学 29: 131-133, 1999
11. 山本和歌子ら。日本未熟児新生児学会雑誌 15: 224-228, 2003
12. 遠藤あゆみら。日大医誌 63: 91-94, 2004
13. 矢野潤ら。感染症学雑誌 79: 230, 2005
14. 吉澤弘行ら。日本周産期・新生児医学会雑誌 41: 458, 2005
15. 早川和代ら。日本小児科学会雑誌 108: 782-785, 2004

16. 畠野雅子ら. 済生会千里病医誌 15: 28-31, 2004
17. 大阪小児白血病治療研究グループ (辻野儀一ら). 小児科 25(3): 393-397, 1984
18. 東京小児白血病治療共同研究委員会 (西村昂三ら). 小児科診療 46(7): 121-126, 1983
19. Whitley RJ et al. J Infect. Dis. 165(Mar): 450-455, 1992
20. Shepp DH et al. Transplantation. 43(5): 654-658, 1987
21. 伊藤喜規ら. 小児感染免疫 8(1): 29-33, 1996
22. 山川陽子ら. 小児科臨床 59(5): 959-963, 2006
23. Tod M et al. Antimicro. Agents and Chemother. 45. 150-7, 2000
24. Amir J et al. BMJ 314. 1800-3, 1997
25. Sullender WM et al. Antimicro. Agents and Chemothera. 31. 1722-26, 1987
26. 増江道哉ら. 薬理と治療 19(7). 2957-65, 1991
27. 松岡伊津夫ら. 小児科臨床 43. 1253-64, 1990
28. 野川孝之ら. 臨床とウイルス 16. 197-200, 1988
29. 南谷幹夫ら. 小児科臨床 11. 3153-62, 1987
30. 矢部みはるら. 臨床とウイルス 15(3) : 397-401, 1987
31. Shepp DH et al. New Eng. J Med. 23(Jan): 208-212, 1986
32. Erard V et al. Blood 110(8): 3071-7, 2007
33. Selby PJ et al. Br J Cancer. 59(3): 434-438, 1989
34. Batalden K et al. J Pediatr Adolesc Gynecol. 20: 319-321, 2007
35. Auslander BA. Semin Pediatr Infect Dis16: 24-30, 2005

(3) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

レビューでは、ACV 製剤については単純疱疹、免疫抑制状態（骨髄移植を含む）における単純ヘルペスウイルス感染症の治療・発症抑制、眼部帯状疱疹、免疫抑制下にある患児の帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制のいずれの疾患（健康小児に発症した帯状疱疹を除く）に対しても有用性が示されている^{37~42}。メタ・アナリシスで解析した論文はない。

引用文献

37. Wagstaff AL et al. Drugs, 47(1), 153-205. 1994
38. Enright AM et al. Herpes 10(2) 32-37. 2003
39. Jones CA et al. Current Paediatrics 14: 131-136, 2004
40. Tying SK et al. J Infct. Dis. 186(suppl 1); S40-6, 2002
41. 大橋正博ら. 小児科 45(4) : 527-530, 2004
42. 小野文武. MB Derma 135 : 31-38, 2006

(4) 教科書等への標準的治療としての記載状況

ACVに関連する記載のみ抜粋

疾患	Nelson Textbook of Pediatrics 18 th edition	Oski's pediatrics : Principles and practice 4 th edition	Current pediatric diagnosis & treatment 17 th edition	Principles and Practice of Pediatric Oncology 5 th edition
単純疱疹				
ヘルペス性歯肉口内炎	ACV 経口 15mg/kg×5 回 7日間	初発性器ヘルペスの治療と同じ。 ACV 経口の投与量は 80mg/kg/日を超えないこと (15mg/kg×5 回)。	ACV 経口 10mg/kg×4 回 5~7日間	—
口唇ヘルペス	ACV 経口 200~400mg×5 回 5日間 (青年期)	—	—	—
カポジ水痘様発疹症	ACV 経口 200mg×5 回 5日間	—	主要な適応として記載あり	—
初発の性器ヘルペスの治療	ACV 経口 400mg×3 回 7~10日間 (青年期) 10~20mg/kg×4 回を考慮 (低年齢)	ACV 経口 200mg×5 回 7~10日間* 400mg×3 回 10日間 40~80mg/kg/日を分 3~4 5~10日間 (小児)	主要な適応として記載あり	—
再発の性器ヘルペスの治療	ACV 経口 800mg×3 回 2日間 (青年期)	ACV 経口 200mg×5 回 5日間 400mg×3 回 5日間* 800mg×2 回 5日間*	—	—
免疫低下児における重症の皮膚粘膜および播種性 HSV 感染症	ACV 注射 5~10mg/kg×3 回 250mg/m ² ×3 回	ACV 注射 5~10mg/kg×3 回 ACV 経口 200mg×3~5 回 (80mg/kg/日を超えないこと。)	ACV 注射 500mg/m ² ×3 回	ACV 注射 250mg/m ² あるいは 5mg/kg を 8時間毎
骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制				
HSV 抗体陽性の BMT 施行患者に対する発症予防	—	発症予防効果ありと記載あり	—	予防的に使用される旨の記載あり
带状疱疹				
免疫低下児におけるハイリスクの带状疱疹	ACV 注射 500mg/m ² ×3 回 10mg/kg×3 回	—	ACV 注射 10mg/kg×3 回 500mg/m ² ×3 回	ACV 注射 500mg/m ² あるいは 10mg/kg を 8時間毎
性器ヘルペスの再発抑制				
性器ヘルペスの再発抑制療法	ACV 経口 400mg×2 回	ACV 経口 200mg×3~5 回 400mg×2~3 回 5年間まで*	—	—
水痘				
免疫機能正常児の水痘	—	ACV 経口 20mg/kg×4 回 800mg×4 回 (体重 40kg 以上の場合)	ACV 経口 20mg/kg×4 回	—
ハイリスク児の水痘	ACV 注射 500mg/m ² ×3 回	ACV 注射 500mg/m ² ×3 回 7日間	ACV 注射 10mg/kg×3 回	ACV 注射 500mg/m ²

	10mg/kgx3回		500mg/m ² x3回	あるいは10mg/kgを8時間毎
単純ヘルペス性脳炎				
単純ヘルペス性脳炎	ACV注射10mg/kgx3回 14~21日間	ACV注射10mg/kgx3回 21日間	ACV注射 500mg/m ² x3回 21日間	—

* これらについては、FDAより承認された小児用量ではなく、成人用量である。小児に対する経口のACVの投与量は、80mg/kg/日を超えないこと。

新生児に関しては、一部新生児に関する教科書の記載があるため、別途下表にまとめる。

疾患	Nelson Textbook of Pediatrics 18 th edition	Oski's pediatrics : Principles and practice 4 th edition	Current pediatric diagnosis & treatment 17 th edition	Neonatology 5 th edition	Avery Disease of the Newborn 8 th edition	Pediatric Dosage Handbook 11 th
新生児ヘルペス						
新生児ヘルペス	ACV注射20mg/kgx3回 表在型 14日間 全身型・中枢神経型 21日間	ACV注射20mg/kgx3回 14~21日間	ACV注射20mg/kgx3回 21日間 表在型の場合 14日間	ACV注射10mg/kgx3回 在胎30週未満or軽度腎機能低下：10mg/kgx2回 腎機能とCr値1.2より大きい：10mg/kgx1回	ACV注射 全身型・中枢神経型 20mg/kgx3回 表在型 15mg/kgx3回	ACV注射 未熟児：10mg/kgx2回 14~21日間 新生児：500mg/m ² x3回 または10mg/kgx3回 14~21日間

(5) 学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況

ACVに関連する記載のみ抜粋

疾患	Red Book 2006	Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients 2000	ヘルペス脳炎のガイドライン 日本神経感染症学会 2005
単純疱疹			
初発の性器ヘルペス	ACV経口1000~1200mg/日 分3~5 7~10日間(12Y≤) 40~80mg/kg/日 分3~4 5~10日間(小児) ACV注射5mg/kgx3 5~7日間(12Y≤)	—	—
再発の性器ヘルペス	ACV経口1000~1200mg/日 分3 3~5日間(12Y≤)	—	—

免疫低下児における HSV 感染症	ACV 注射 10mg/kgx3 回 7~14 日間 (<12Y) 5mg/kgx3 回 7~14 日間 (12Y≤) ACV 経口 1000mg 分 3~5 7~14 日間 (2Y≤)	—	—
骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制			
免疫低下児における HSV 感染症の発症予防	ACV 経口 600~1000mg/日 分 3~5 (2Y≤) ACV 注射 5mg/kgx3 回 (HSV 抗体陽性)	HSCT 施行時 第一選択 ACV 注射 250mg/m ² x3 回 125mg/m ² x4 回 代替 ACV 経口 600~1000mg/日 分 3~5 いずれも前処置開始から生着あるいは口内炎が治癒するまで投与する。(すなわち HSCT 後 30 日くらいまで)	—
带状疱疹			
带状疱疹	ACV 注射 500mg/m ² x3 回 7~10 日間 10mgx3 回 7~10 日間 ACV 経口 800mgx5 回 5~7 日間 (12Y≤)	—	—
免疫低下児における带状疱疹	ACV 注射 20mg/kgx3 回 7~10 日間 (<12Y) 10mgx3 回 7~10 日間 (12Y≤)	—	—
性器ヘルペスの再発抑制			
性器ヘルペスあるいは皮膚粘膜の HSV 感染症の再発抑制療法	ACV 経口 400~600mgx2 回 (12Y≤)	—	—
水痘			
水痘	ACV 経口 20mg/kgx4 回 5 日間 (2Y≤) ACV 注射 10mg/kgx3 回 7~10 日間 (2Y≤) 500mg/m ² x3 回 7~10 日間 (2Y≤)	—	—
免疫低下児における水痘	ACV 注射 10mg/kgx3 回 7~10 日間 500mg/m ² x3 回 7~10 日間 (1Y≤)	—	—
単純ヘルペス性脳炎			
単純ヘルペス性脳炎	ACV 注射 20mg/kgx3 回 14~21 日間 (3M~12Y) 10mg/kgx3 回 14~21 日間 (12Y≤)	—	ACV 注射 10mg/kgx3 回 14 日間 (重症例) 15mg/kg*x3 回 21 日間 ACV 不応例ではピダラビン使用も考慮
新生児ヘルペス			
新生児ヘルペス	ACV 注射 20mg/kgx3 回 14~21 日間 (<3M)	—	ACV 注射 10~20mg/kg*x3 回 21 日間

*アシクロビルの 1 日薬用量を超えるため、インフォームドコンセントに留意し、家族/患者の同意を得られたときに増量する。

4. 国内での使用実態

1) 新生児

新生児単純ヘルペス感染症に対する ACV 静注療法に関する国内の使用状況について、森島ら⁴³⁾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と考えられる。

なお、新生児単純ヘルペス感染症に対する ACV 静注療法に関する他の国内文献報告については 3. (2) の項に示した。

2) 小児

小児の国内における使用実態として、本項ではグラクソ・スミスクライン社 (GSK 社) により実施された ACV 注射剤 (ゾビラックス点滴静注用 250)、ACV 経口製剤 (ゾビラックス錠 200、同錠 400、同顆粒 40%) に関する製造販売後調査より小児 (15 歳未満) 使用例の結果を示した。

・ ACV 注射剤

単純疱疹、帯状疱疹：単純疱疹 87 例 (平均一日投与量 19.7mg/kg/日 (15.2-42.8mg/kg/日)) および帯状疱疹 103 例 (平均一日投与量 20.2mg/kg/日 (15.1-44.1mg/kg/日)) の合計 190 例で通常用量 (5mg/kg×3 回/日 (15mg/kg/日)) を超える用量 (高用量) が使用されていた。副作用は、7 例 12 件 (腹痛・下痢、肝機能異常・GOT 上昇・GPT 上昇、頭痛、下痢、GOT 上昇・GPT 上昇、白血球減少、蛋白尿・糖尿) でみられた。有効性は 92.6% (175/189 例) であった。また、これら 190 例のうち 10mg/kg×3 回/日 (30mg/kg/日) を超える用量は単純疱疹 3 例、帯状疱疹 2 例 (このうち 1 例は 8.7 mg/kg×4 回/日 (34.8 mg/kg/日)) で使用されていた (最高用量 14.7mg/kg×3 回/日) が、副作用はなく、有効率は 80.0% (4/5 例) であった。

HSV,VZV に起因する脳炎・髄膜炎：12 例で通常用量 (10mg/kg×3 回/日 (30mg/kg/日)) を超える用量 (高用量) が使用されていた (最高用量 14.3mg/kg×3 回/日)。副作用は 1 例 5 件 (肝機能異常、GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇、貧血) にみられた。有効率は 83.3% (10/12) であった。

・ ACV 経口製剤

単純疱疹：小児 HSV 感染症に対する ACV 経口剤 (錠剤または顆粒剤) の使用例については既に多数の報告があり、それらの代表的なものは前項に示したため、GSK 社による使用成績調査のまとめは割愛するが、使用成績調査においても公表された文献等と同様に安全性上の問題は認められていない。

骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制：113 例 (平均一日投与量 0.82g (0.3-1.6g)) の使用状況が確認されており、副作用はみられなかった。有効性においては、1 例で発症が認められたが、112 例において発症が抑制された。

帯状疱疹：錠剤 85 例 (平均一日投与量 2.5g/日 (0.4-4.0g/日)) および顆粒剤 21 例 (平均一日投与量 4.3g/kg/日 (0.8-10.0 g/kg/日)) の合計 106 例の使用状況が確認されており、副作用は 4 例 6 件 (トリグリセライド高値、GOT 上昇・GPT 上昇、胃痛、嘔吐・発熱) にみられ

た。有効率は 98.1% (103/105 例) であった。

以上のように国内での使用実態において概ね有効にかつ安全に使用されていることが示された。

引用文献

43. 森島ら. 日本小児科学会雑誌 1989; 93: 1990-1995

5. 有効性の総合評価

単純疱疹、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症、带状疱疹および性器ヘルペスなどの HSV、VZV 感染症は成人／小児の区別なく発症する疾患であることから、成人に有する適応に関しては小児においても医療上の必要性が高い。このような HSV、VZV 感染症に対する ACV 関連製剤の有用性については、これまで成人において十分検証され、広く認知されているところであり、小児においても文献等において否定的な情報はなく、すべて HSV、VZV に対する有効性が示されている。なお、効能・効果における「骨髄移植」の記述表現については、現時点でのより適切な用語として、「造血幹細胞移植」と記載することが適切であると考えられる。

また、アシクロビル注射剤の用法・用量については、本邦の承認用量では重症もしくは新生児の HSV 感染症の有効率が 50～70%程度と十分な効果が得られない症例も存在することが示されており、高用量 (7.5～15mg/kg) を投与した場合により強い抗ウイルス効果が得られることが示唆されている。また、新生児単純ヘルペスに対しては、60mg/kg/日の 3 分割 (8 時間毎) の 21 日間投与の効果と、以前に行われた 30mg/kg/日の 3 分割 (8 時間毎) の 10 日間投与の効果との比較がなされ、全身型の生存率は前者でより有効であった。よって、致命的になりうる新生児単純ヘルペスウイルス感染症、免疫機能の低下した患者に発症した単純疱疹・水痘・带状疱疹、脳炎・髄膜炎においては、最高 1 回 20 mg/kg までの増量が認められるべきである。

6. 安全性の総合評価

本邦において小児で承認されている経口 ACV 関連製剤のうち、曝露量 (AUC) が最も高くなるものは水痘に対する VACV の投与である。小児水痘の臨床試験においては、43 例中 2 例 (4.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められたものの、概して良好な忍容性であったと報告されていることから、安全性上の大きな問題はないものと考えられる。また、小児水痘の製造販売後使用成績調査においても特に安全性上の懸念は認められていない。このため、今回提案した ACV 経口剤の用法・用量における安全性については、VACV の小児水痘の安全性データによって担保されるものと考えられ、成人と比べても新たな安全性上の懸念はないと考える。

一方、ACV 注射剤については、これまでの 2 倍量 (60mg/kg/日の 3 分割) までを新たな最大用量として提案した。小児における BMT 時の CMV 発症抑制に関する報告においては、今回 ACV 静脈内投与の用量として提案した用量と同等の高用量 (500mg/m² × 3 回) が用いら

れているが、有害事象の報告は曝露量の低い経口 ACV 800mg1 日 4 回投与群と差はなく、腎への影響も含めてこのレジメにおける安全性への懸念は記載されていない。新生児では、一部で $1000/\text{mm}^3$ 以下の好中球減少症が報告されているが、投与持続や中止後に改善することが多く、重大な転帰には至っていない。また、本邦において 60mg/kg/日を 40 日間使用した新生児例では、好中球減少などの副作用は起こらなかったと報告されている。

以上のことから、成人が有する ACV 経口剤の効能・効果を小児に拡大し、ACV 注射剤の最大用量を増加するにあたり、安全性上の特段の問題はないと判断した。ただし、新生児は腎機能が未熟で AUC_{inf} が小児よりも高くなるため、20mg/kg の静脈内投与では腎機能障害や好中球抑制に十分な留意が必要になる。しかし、投与量が少ないことで十分な治療効果が得られず、新生児ヘルペスの治療時期を逸して後遺症が生じる事を避けるためには新生児においても 20mg/kg 1 日 3 回の投与は重要で必要な治療用量である。そのため、現在の添付文書中の使用上の注意の慎重投与の項の「小児[「小児等への投与」の項参照]」、及び小児等への投与の項の「小児に対しては、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。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性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」の記載は削除すべきである。

7. 用法・用量の妥当性

アシクロビル注射剤

1) 新生児単純ヘルペスウイルス感染症

「新生児単純ヘルペス感染症」においても致死的で重篤な疾患であることから、強力な抗ウイルス療法が必要である。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/日の有効性と安全性が示され、「3.」項に記載したように全身型の新生児単純ヘルペスウイルス感染症において高用量（60mg/kg/日）投与での生存率の改善が報告されており、これらの報告に基づき、新生児においても、フランスの添付文書、教科書、ガイドライン等において 20mg/kg の 1 日 3 回投与が広く推奨されている。新生児は腎機能が未熟で AUC_{inf} が小児よりも高くなることから、20mg/kg の静脈内投与では腎機能障害や好中球抑制に十分な留意が必要になる。しかし、投与量が少ないことで新生児ヘルペスの治療時期を逸したり、後遺症が生じる事を避けるために最高 20mg/kg 1 日 3 回の投与は新生児において重要で必要な治療用法・用量である。

なお、日本人と欧米人の小児における PK 比較は実施されていないが、成人においては日本人と欧米人の間で PK の類似性が示されていること⁴⁴⁾、また公表文献等においても特に小児の PK における人種差を示唆するものはないことから、日本人小児に対して海外と同じ用量を適用することは妥当であると考えられる。

2) 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脳炎・髄膜炎

重篤な症状から強力な抗ウイルス療法が必要である。このため、海外ではアシクロビル注射剤が最高 20mg/kg 1 日 3 回の用法・用量で用いられ、教科書、ガイドライン等で広く推奨されている。小児の薬物動態特性から、小児（生後 6 ヶ月～7 歳程度）に 20mg/kg を静脈内

投与した時の AUC_{inf} は成人に 10mg/kg を投与した時の 1.5 倍程度となる。しかし、その安全性は「6.」に示したように、 AUC_{inf} の低い ACV 800mg 1 日 4 回の経口投与と同様と考えられ、20mg/kg の静脈内投与によっても新たな安全性上の懸念は生じないと考えられる。したがって、小児において十分な臨床効果を得るために新たに最高 20mg/kg までの用量が必要である。

アシクロビル経口剤

VACV の小児水痘効能追加申請の申請資料概要⁴⁵⁾に、薬効ともっとも関連する薬物動態パラメータは AUC_{24hr} (1 日 AUC 、 $AUC_{inf} \times 1$ 日投与回数) であると示されていることから、新たに追加する各種の適応症においては十分な AUC_{24hr} 値となって十分な薬効が得られる投与量が望ましい。このことより、最も高い AUC_{24hr} が得られる「小児水痘の用法・用量 (ACV : 20mg/kg 1 日 4 回)」を新たに追加するすべての適応症に用いることが適切と考えられる。これらの用法・用量での水痘における使用経験はすでに十分蓄積されており、安全性上の新たな懸念は生じない。また、ACV に対する感受性は、水痘の起因ウイルスである VZV よりも HSV において高いことから、VZV のみならず HSV に起因する各種の適応症においても十分な臨床効果が得られると考えられる。

引用文献

44. VACV 申請資料 [グラクソ・スミスクライン社内資料]

45. VACV の小児水痘効能追加申請の申請資料概要 「<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070401/index.html>」

8. 国内使用実態調査の必要性

海外の使用実績および十分な有効性・安全性のエビデンスが整っていると考えられるため、新たに国内使用実態調査を実施する必要はない。なお、新生児ヘルペス感染症については、現在日本未熟児新生児学会にて稀少疾患サーベイランスを実施中である。

9. 備考