

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------|---|--|
| 会社名 | 第一三共株式会社 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | II-272.1 (日本小児呼吸器疾患学会) |
| | 成分名 (一般名) | リファンピシン |
| | 販売名 | リファジンカプセル 150 mg |
| | 未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。) | 肺結核及びその他の結核症 |
| | 用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。) | 体重 kg あたり 10～20 mg 小児に対する投与は、服用の困難さ、投与量の調整の必要性から、脱カプセルして投与せざるを得ないため剤形変更を余儀なくされている。欧米ではシロップ剤への変更による投与法が公表されており、適正使用への配慮がなされている。わが国においても小児結核症に対しカプセル剤の服用が困難な場合に服用可能な剤形の導入を要望する。 |
| | 備考 (該当する場合はチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) |
| 現在の国内の開発状況 | <input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等) | |
| 企業としての開発の意思 | <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) | |

(1) 要望効能効果・用法用量について

当社は開発の意思を有しているものの、承認取得後の適正使用推進を考慮すると、ガイドラインや使用実態との整合性の観点から事前に関連学会間で小児結核の標準的治療法に関する見解を整理いただく必要があると考える。このため、当社は、学会による見解が纏まった後に開発（申請準備）を開始したいと考えている。以下に詳細を示す。

結核の治療は複数薬剤の併用が原則であるため、要望内容に対する承認取得後に本剤の適正使用を推進するためには、本剤のみならず、他の標準的な薬剤を含む治療方針が整理・明確化されていることが重要であると考えている。

リファンピシン（RFP）の治療上の位置付けは、要望提出元の日本感染症学会及び日本小児呼吸器疾患学会間で同一の見解であった。一方、国内外のガイドラインで標準治療薬として記載されているピラジナミド（PZA）については、日本小児呼吸器疾患学会がPZAを本剤と併用すべき標準治療薬の1つとしているのに対し、日本感染症学会ではPZAを重症結核の場合にのみ使用するとしており、PZAの臨床的な位置付けに学会間で差異がある。

また、結核診療ガイドライン（日本結核病学会 編）^{企業¹⁾}では標準治療として、RFP、イソニアジド（INH）、PZA、エタンブトール（EB）又はストレプトマイシン（SM）の4剤を使用するA法、及び、RFP、INH、EB又はSMの3剤を使用するB法が提示されているが、PZAは小児における適応を有していないことから、本剤が承認を取得した場合は、B法（PZAを使用できない場合の治療法）のみが承認範囲内で使用可能となる。このため、仮にPZAが小児における結核の標準治療として必要な場合、PZAが適応外使用となることにより、適正使用推進が困難になると思われる。

したがって、本要望について対応を行うためには、要望提出元の日本感染症学会、及び日本小児呼吸器疾患学会から、結核治療の専門学会である日本結核病学会に相談していただき、各学会が既に有している小児結核治療における主要な抗結核薬の国内使用情報を整理した上で、その情報と教科書・ガイドライン又は学会要望書に記載されたPZAの臨床的位置付けとの整合性を確認いただく必要がある。さらに、その結果を踏まえて日本結核病学会を含む3学会間で小児結核における標準治療法について改めて検討していただき、結核診療ガイドラインにおけるB法のみで治療を行うことを含めて、適切な治療方針に対する見解をガイドラインに反映いただく必要がある。

(2) シロップ剤調製法に関する情報提供について

日本小児呼吸器疾患学会は要望書中で『米国をはじめ欧米では小児における投与量を明確に記載し、シロップ剤として服用するための方法が添付文書中に記載されており、広く広報されている。これにより安全にかつ適切に乳

| | |
|---|--|
| | <p>幼児であっても結核治療が可能となっている。』と記載しているが、この点について、当社は、カプセル剤からシロップ剤を調製する方法が米国の添付文書^{要望-1)}に記載されている事実を確認した。</p> <p>本件について、当社は米国と同様に、添付文書もしくは他の資料にてカプセル剤からシロップ剤を調製する方法を情報提供することにより、本剤の適正使用を推進したいと考えている。なお、情報提供資料の種類及びその内容については、今後当局と相談の上検討を進めたい。</p> |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p><要望書の記載内容></p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>感染に伴い、多くは呼吸器感染症として発症し、感染防御力が未熟な乳幼児では粟粒結核や結核性髄膜炎など全身性播種に伴う生命の危険性、あるいは重篤な後遺症の残存をきたす。</p> <p><企業の見解 (適応疾病の重篤性の判断根拠) ></p> <p>結核症は適切に治療されると薬剤感受性菌感染症のほぼ全例が治癒可能であるが、適切に治療できなければ5年以内に50~65%の患者が死亡する^{企業-2)}。</p> <p>本邦における2009年の新登録小児結核患者数は73名であり、0~4歳34名、5~9歳13名、10~14歳26名と、乳幼児が約1/2を占めている^{企業-3)}。中学生以上の年齢層では成人と同様、慢性肺結核症に代表される二次結核症がほとんどであるが、乳幼児では初感染に伴い発症する肺門リンパ節結核の病態を示すことが多く、放置すれば全身性播種に伴い、粟粒結核や結核性髄膜炎を合併するなど、重症化しやすいことが知られている^{要望-2,企業-4)}。</p> <p>以上より、小児における結核症は「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当するものと判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療</p> |

| | |
|----|---|
| | <p>環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p><要望書の記載内容></p> <p>ウ. 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>リファンピシンはイソニアジド、ピラジナミドとともに抗結核治療のファーストラインの薬剤と位置づけられている。感染・発症早期にリファンピシンを含む3ないし4剤併用化学療法の有用性について、成人はもとより小児においても世界的に広く確認されている^{要望-3,4,5)}。わが国においてもリファンピシンを用いた治療が推奨されており^{要望-2,5)}、カプセルを服用できない児に対しては脱カプセルを行い対応している。</p> <p><企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）></p> <p>WHO^{企業-5)}やATS/CDC/IDSAの共同公式声明^{要望-6)}等の海外ガイドラインにおいて、RFP及びINHを6ヵ月間併用投与し、最初の2ヵ月はさらにPZA及びEB（INH耐性菌による結核が疑われる、又は成人型肺結核の場合）を投与することが推奨されている。</p> <p>本邦でも小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011^{要望-2)}や結核診療ガイドライン^{企業-1)}において、海外ガイドラインと同様にRFP、INH、PZAを含む複数の薬剤による治療が標準法として推奨されている。</p> <p>以上より、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。」に該当すると判断した。</p> |
| 備考 | |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | |
|--|--------------------------------|---|
| <p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載す)</p> | <p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> | |
| | <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> | |
| | <p>米国</p> | <p>販売名（企業名） RIFADIN®(rifampin capsules USP) (Sanofi-Aventis U.S. LLC)^{要望-1)}</p> |

| | | | |
|-----|--|--------------|---|
| る。) | | <p>効能・効果</p> | <p>適応症</p> <p><u>結核及び髄膜炎菌保菌状態の治療のいずれにおいても、感受性菌の大きなポピュレーションの中に存在している少数の耐性菌が急速に優勢なタイプになり得る。RFP に対する起炎菌の感受性を確認するため、治療開始前に細菌培養を行うべきである。また、細菌培養は、治療に対する反応性をモニターするため、治療中も繰り返し行うべきである。薬剤耐性は急速に出現する可能性があるため、治療中に培養陽性が継続する場合は感受性試験を実施すべきである。もし、試験成績から RFP 耐性が判明し、患者が治療に反応しない場合には、薬物治療法を変更すべきである。</u></p> <p><u>結核症</u></p> <p><u>RFP はすべての病態の結核症に対して処方される。</u></p> <p><u>RFP、INH、及び PZA から成る 3 剤併用療法（例えば、RIFATER[®]）は、通常 2 ヶ月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS、及び疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention ; CDC）は、INH 耐性の可能性が極めて低くない限り、結核の初期治療における RFP、INH、及び PZA の 3 剤併用療法に、SM 又は EB を第 4 の薬剤として追加することを推奨している。第 4 の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。地域における INH 耐性率が現在 4% 未満であれば、4 剤未満の薬剤による初期治療を考慮してもよい。</u></p> <p><u>初期治療後、RFP 及び INH による治療（例えば、RIFAMATE[®]）を少なくとも 4 ヶ月間継続すべきである。</u></p> <p><u>もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者が HIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。</u></p> <p><u>RIFADIN IV は、薬剤の経口投与が不可能な</u></p> |
|-----|--|--------------|---|

| | | | |
|--|--------------|--|--|
| | | <p>ときに、初期治療及び再治療で処方される。</p> <p>髄膜炎菌保菌者</p> <p>RFP は、髄膜炎菌の無症候性保菌者の治療において鼻咽腔からの髄膜炎菌の除菌目的で処方される。RFP は急速に耐性菌が発現する可能性があるため、髄膜炎菌感染治療の目的では使用されない（警告欄参照）。</p> <p>RFP は、無差別に使用されてはいけない。したがって、保菌状態の確証及び正しい治療のために、血清型別及び感受性測定を含む診断用検査手順が実施されなければならない。無症候性髄膜炎菌保菌者の治療における RFP の有用性が維持されるよう、本剤は髄膜炎菌感染のリスクが高いときに限定して使用されるべきである。</p> <p>耐性菌出現のリスクを低減し、RFP 及び他の抗菌薬の有効性を維持するため、RFP は、感受性菌による感染症であることが立証又は強く示唆される場合にのみ治療又は予防に使用されるべきである。培養及び感受性情報が得られた場合、抗菌薬治療の選択又は変更においてそれらの情報を考慮すべきである。そのようなデータがない場合、周辺地域の疫学及び感受性パターンが治療法の経験的な選択に貢献するかもしれない。</p> | |
| | <p>用法・用量</p> | <p>RFP は、経口又は点滴静注で投与可能である（適応症の項参照）。点滴静注の場合の用量は経口と同じである。腎不全を有する患者における投与情報については「臨床薬理」の項を参照すること。</p> <p>結核症</p> <p>成人：10 mg/kg、1日1回投与。600 mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p>小児：10～20 mg/kg、600 mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p>経口投与の場合、1日1回投与とし、食前1</p> | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p><u>時間又は食後 2 時間にコップ 1 杯の水で服用することが推奨される。</u></p> <p><u>RFP はすべての病態の結核の治療で処方される。RFP、INH、及び PZA から成る 3 剤併用療法（例えば、RIFATER[®]）は、通常 2 ヶ月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS 及び CDC は、INH 耐性の可能性が非常に低くない限り、結核の初期治療には INH、RFP、及び PZA の 3 剤併用療法に、第 4 の薬剤として SM か EB のいずれかを追加することを推奨している。第 4 の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。もし、地域での INH 耐性の発現頻度が現在 4%未満であれば、4 剤未満の薬剤による初期治療を検討してもよい。</u></p> <p><u>初期治療後、RFP 及び INH による治療（例えば、RIFAMATE[®]）を少なくとも 4 ヶ月間継続すべきである。もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者が HIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。</u></p> <p><u>髄膜炎菌保菌者</u> 成人：成人には 1 回 600 mg、1 日 2 回、2 日間の投与が推奨される。 小児：生後 1 ヶ月以上の小児患者では、 10 mg/kg（1 回量として 600 mg を超えない）を 12 時間ごとに 2 日間投与する。 生後 1 ヶ月未満の患者：5 mg/kg を 12 時間ごとに 2 日間投与する。</p> <p><u>用時調製の経口懸濁剤</u> カプセル剤で嚥下困難又は低用量が必要な小児及び成人患者のために、液体懸濁剤を下記のとおり調製する。</p> |
|--|--|--|--|

| | | | | | | | |
|---|--|---|--|---------------------|---|--|--|
| | | | <p>4種のシロップ：単シロップ (Syrup NF)、単シロップ (Humco Laboratories)、 Syrpalta[®] Syrup(Emerson Laboratories)、ラズベリーシロップ (Humco Laboratories) のいずれか1つを用いて RFP1%w/v 懸濁液 (10 mg/mL) を作成することができる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>RFP300 mg カプセル 4 個、又は 150 mg カプセル 8 個の内容を薬包紙にとりだす。</u> 2. <u>必要であれば細かな粉になるように匙で内容物をやさしく砕く。</u> 3. <u>RFP 粉末を 4 オンスの琥珀色のガラス製又はプラスチック製 (高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、又はポリカーボネート) 処方容器に移す。</u> 4. <u>前記のうちの1つのシロップ 20 mL で紙と匙を洗浄し洗浄液を容器に加える。よく振って混ぜる。</u> 5. <u>容器にシロップ 100 mL を加えよく振る。この操作で RFP の 1% w/v 懸濁液 (10 mg/mL) ができる。安定性試験では室温 (25±3°C) 又は冷蔵庫 (2~8°C) で 4 週間安定であることが示されている。この用時調製の懸濁液は服用前によく振る必要がある。</u> | | | | |
| | 備考 | <p>剤形・含量</p> <p>経口投与用の RIFADIN (リファンピンカプセル USP) は 1 カプセルにリファンピンを 150 mg 又は 300 mg を含有する。150 mg カプセル及び 300 mg カプセルは添加物としてコーンスターチ、D&C 赤色 28 号、FD&C 青色 1 号、FD&C 赤色 40 号、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタンも含有する。</p> <p>【参考】</p> <table border="1" data-bbox="774 1818 1364 2033"> <tr> <td data-bbox="774 1818 1069 1899">米国 RIFADIN[®] (150 mg、300 mg カプセル)</td> <td data-bbox="1069 1818 1364 1899">日本 リファジンカプセル 150 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 1899 1069 2033">添加物としてコーンスターチ、D&C 赤色 28 号、FD&C 青色 1 号、FD&C 赤色 40 号、ゼラチン、ステアリン酸マ</td> <td data-bbox="1069 1899 1364 2033">添加物：結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ステアリ</td> </tr> </table> | 米国 RIFADIN [®] (150 mg、300 mg カプセル) | 日本 リファジンカプセル 150 mg | 添加物としてコーンスターチ、D&C 赤色 28 号、FD&C 青色 1 号、FD&C 赤色 40 号、ゼラチン、ステアリン酸マ | 添加物：結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ステアリ | |
| 米国 RIFADIN [®] (150 mg、300 mg カプセル) | 日本 リファジンカプセル 150 mg | | | | | | |
| 添加物としてコーンスターチ、D&C 赤色 28 号、FD&C 青色 1 号、FD&C 赤色 40 号、ゼラチン、ステアリン酸マ | 添加物：結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ステアリ | | | | | | |

| | | |
|----|----------|---|
| | | <p>グネシウム、二酸化チタンも含有する。</p> <p>ン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル</p> <p>カプセル：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色 102 号、黄色 5 号、青色 1 号</p> |
| | | <p><u>臨床薬理</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>経口投与</u></p> <p><u>生後 6～58 ヲ月の小児患者に対し単シロツプに懸濁、又はリンゴソースに混ぜた乾燥末として RFP を 10 mg/kg 投与した研究がある。懸濁液あるいはリンゴソース混合末を食前に摂取し 1 時間後の最高血清中濃度はそれぞれ 10.7±3.7 と 11.5±5.1µg/mL で、RFP の t_{1/2} の平均値はともに 2.9 時間であった。小児患者集団を対象とした他の試験では 10 mg/kg 投与時の平均血清中濃度は 3.5 から 15µg/mL と報告されていることに留意すべきである。</u></p> |
| 英国 | 販売名（企業名） | <p>① (Rifadin 150 mg Capsules, Rifadin 300 mg Capsules) (Sanofi-Aventis)^{企業-6,7)}</p> <p>②Rifadin Syrup 100mg/5ml (Sanofi-Aventis)^{企業-8)}</p> |
| | 効能・効果 | <p>①Rifadin 150 mg Capsules, Rifadin 300 mg Capsules、②Rifadin Syrup 100mg/5ml</p> <p>臨床的適用</p> <p><u>結核症：初発、進展型、慢性型、薬剤耐性例を含むすべての病態の結核症に対して、他の活性のある抗結核薬との併用で用いる。</u></p> <p>また、RFP は大部分のマイコバクテリウム属の非定型菌株に有効である。</p> <p>ハンセン病：多菌型及び少菌型のハンセン病において、感染性の状態から非感染性の状態への変換を達成するための、少なくとも 1 種の、活性のある他の抗ハンセン病薬との併用による治療。</p> <p>他の感染症：ブルセラ症、レジオネラ症、及</p> |

| | | | |
|--|--|--------------|--|
| | | | <p>び重篤なブドウ球菌感染症。RFP は、当該疾患の治療に適した他の抗生物質と併用すべきである。</p> <p>髄膜炎菌による髄膜炎：髄膜炎菌の無症候性保菌者における、鼻咽腔からの髄膜炎菌の除菌のための治療。</p> <p>インフルエンザ菌：インフルエンザ菌の無症候性保菌者の治療及びインフルエンザ菌に曝露した4歳以下の小児における発症予防化学療法。</p> |
| | | <p>用法・用量</p> | <p>①Rifadin 150 mg Capsules, Rifadin 300 mg Capsules、②Rifadin Syrup 100mg/5ml 経口投与</p> <p>RFP の1日用量は患者の体重に基づき算定し、急速かつ完全な吸収を確実にするため、少なくとも食前30分以上前又は食後2時間以上後に服用させるべきである。</p> <p><u>結核症</u> <u>RFP は、マイコバクテリウム属の RFP 耐性株の発現の可能性を阻止するため、他の有効な抗結核薬と併用すべきである。</u></p> <p>成人：結核症に対し推奨される単回1日用量は8～12 mg/kg である。 1日当たりの常用量：体重50 kg未満の患者－450 mg。体重50 kg以上の患者－600 mg。 <u>小児：小児では、1日当たり10～20 mg/kg の経口投与が推奨される。ただし、600 mg/日を超えない。</u></p> <p>ハンセン病 1ヵ月に1回、RFP 600 mg を投与する。代替として連日投与も可能である。推奨される単回1日用量は10 mg/kg である。</p> <p>1日当たりの常用量：体重50 kg未満の患者：</p> |

| | | |
|----|----------|---|
| | | <p>450 mg。体重 50 kg 以上の患者：600 mg。</p> <p>ハンセン病の治療においては、RFP は常に、少なくとも 1 種の他の抗ハンセン病薬と併用すべきである。</p> <p>ブルセラ症、レジオネラ症又は重篤なブドウ球菌感染症</p> <p>成人：1 日当たりの推奨用量は 600～1200 mg であり、2～4 回に分けて服用する。原因菌からの耐性菌の発現を抑制するため、他の適切な抗菌薬と併用する。</p> <p>髄膜炎菌による髄膜炎の予防</p> <p>成人：1 回 600 mg、1 日 2 回、2 日間 小児（1～12 歳）：1 回 10 mg/kg、1 日 2 回、2 日間 （3 ヶ月～1 歳）：1 回 5 mg/kg、1 日 2 回、2 日間</p> <p>インフルエンザ菌の予防</p> <p>成人及び小児：世帯内に 4 歳以下の小児がいる場合、インフルエンザ菌 b 型に曝露した世帯内の全員（小児を含む）に対し、RFP 20 mg/kg を、1 日 1 回（最大 1 日量 600 mg）、4 日間投与する。 典型例は、病院から退院する前に治療すべきである。 新生児（1 ヶ月）：1 日 10 mg/kg、4 日間。</p> |
| | 備考 | カプセル剤とシロップ剤で効能・効果及び用法・用量の記載は同一であった。 |
| 独国 | 販売名（企業名） | <p>①EREMFAT[®] 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg [フィルムコート錠](RIEMSER Arzneimittel AG)^{企業-9)}</p> <p>②EREMFAT[®] Sirup [経口・懸濁用の顆粒剤](RIEMSER Arzneimittel AG)^{企業-10)}</p> |
| | 効能・効果 | <p>①EREMFAT[®] 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg 適用領域</p> |

| | | <p><u>RFP に感性のあらゆる病態の結核菌の治療。通常結核に有効な他の化学療法剤と併用する。</u></p> <p>非結核性抗酸菌（MOTT マイコバクテリア及び結核菌以外）による肺及び肺以外の局所、及び播種性の感染症。通常、有効な他の抗マイコバクテリア薬と併用する。</p> <p>ハンセン病の併用療法。</p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防。</p> <p>マイコバクテリア感染の治療における抗菌薬、特に抗マイコバクテリア薬の適正使用に関する一般的ガイドラインに従う。</p> <p>②EREMFAT® Sirup 適用領域 <u>RFP に感性のあらゆる病態の結核菌に対する併用療法。</u></p> <p>髄膜炎菌の保菌者に対する予防。</p> <p>マイコバクテリア感染の治療における抗菌薬、特に抗マイコバクテリア薬の適正使用に関する一般的ガイドラインに従う。</p> | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------|---|--|----|-----------------|----|-----------------------|----|--------------------------------------|
| | 用法・用量 | <p>①EREMFAT® 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg 用法・用量</p> <p><u>結核の治療</u> <u>RFP による結核治療の標準療法（下記の「使用期間」参照）又は他の併用療法で以下の用量を用いる。</u></p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>1日用量 (mg/kg)</th> <th>注意</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人及び 12歳を超 える小児</td> <td>10</td> <td>成人の1日用量は 450 mg 未満であって はならず、また</td> </tr> </tbody> </table> | 年齢 | 1日用量 (mg/kg) | 注意 | 成人及び 12歳を超 える小児 | 10 | 成人の1日用量は 450 mg 未満であって はならず、また |
| 年齢 | 1日用量 (mg/kg) | 注意 | | | | | | | |
| 成人及び 12歳を超 える小児 | 10 | 成人の1日用量は 450 mg 未満であって はならず、また | | | | | | | |

| | | |
|--|-------|------------------------------------|
| | | 600 mg を超えてはならない。 |
| 6～12 歳の小児 | 10～20 | 結核の長期治療においては1日あたり450 mg を超えてはならない。 |
| <p>結核の標準療法では、8 週間の初期治療で RFP は INH、PZA 及び EB 又は SM などのマイコバクテリアに有効な他の抗菌薬と併用し、その後の 4 ヶ月の維持期間では INH のみと併用する。</p> <p>6 歳未満の小児： <u>EREMFAT® 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg</u> は、固形経口製剤として 6 歳未満の小児の服薬には適していない。この年齢群には、適当な剤形と力価の薬剤を利用できる。</p> <p>6～12 歳の小児： <u>6～12 歳の小児で体重に基づく必要量を個別に決定する際は、服薬コンプライアンスの観点から種々の力価及び治療域を用いてできる限り少ない錠剤数となることを確認する。</u></p> <p>EREMFAT®150 mg フィルムコート錠： EREMFAT®150 mg フィルムコート錠は分割可能であり、最小用量は 75 mg である。 <u>EREMFAT®150 mg フィルムコート錠は、小児患者における体重あたりの用量での使用には適していない。なぜなら、6～12 歳の年齢では 3.75～15 kg の体重の間に相関関係が存在しないからである。この力価は、6～12 歳の小児、未成年者及び成人における用量漸増に用いる。これは他の効能・効果での使用にも当てはまる。</u></p> <p>EREMFAT®300 mg フィルムコート錠： EREMFAT®300 mg フィルムコート錠は分割可能であり、最小用量は 150 mg である。 <u>EREMFAT®300 mg フィルムコート錠は、6</u></p> | | |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>～12歳の年齢と7.5～30kgの体重の間に <u>相関関係が存在するため小児における体 重あたりの用量での使用に適している。こ れは他の効能・効果での使用にも当てはま る。</u></p> <p>EREMFAT[®] 450 mg フィルムコート錠： EREMFAT[®] 450 mg フィルムコート錠は分 割可能であり、最小用量は 225 mg である。 <u>EREMFAT[®] 450 mg フィルムコート錠は 6 ～12歳の年齢と 11.25～45 kg の体重の間 に相関関係が存在するため小児における 体重あたりの用量での使用に適している。</u> これは他の効能・効果での使用にも当ては まる。</p> <p>EREMFAT[®] 600 mg フィルムコート錠： EREMFAT[®] 600 mg フィルムコート錠は分 割可能であり、最小用量は 300 mg である。 <u>EREMFAT[®] 600 mg フィルムコート錠は小 児患者における体重に基づく個別用量の 決定には適していない。なぜなら、これら 患者では最大 1 日量 450 mg を超えてはな らないからである。6～12歳の小児への使 用では適切な力価の薬剤を使用できる。こ れは他の効能・効果での使用にも当てはま る。ただし、最大 1 日量が 600 mg である 髄膜炎菌性髄膜炎の予防は別とする。</u></p> <p><u>結核の間歇的治療における用量</u> <u>結核の間歇的治療は、根拠のある例外的な場 合にのみ、第一選択療法に対する完全な感受 性を有する病原菌に使用する。</u></p> <p>成人： 週 3 回間歇投与の用量： 10 (8～12) mg/kg、連日投与の場合と同様に 最大 1 日量は 600 mg を超えてはならない。 週 2 回間歇投与の用量： 10 (8～12) mg/kg、連日投与の場合と同様に 最大 1 日量は 600 mg を超えてはならない。</p> |
|--|--|--|---|

非結核性抗酸菌症の治療

非結核マイコバクテリア(MOTT)による感染には、臨床病像及び他の随伴症状に応じてマイコバクテリアに有効な他の抗感染症薬と併用して RFP を下記の用量で用いる。

| 年齢 | 1日用量 (mg/kg) | 注意 |
|-----------------------|-----------------|---|
| 成人及び 12歳を超 える小児 | 10 | 成人の1日用量は 450 mg 未満であつて はならず、また 600 mg を超えてはな らない。 |
| 6～12歳 の小児 | 10～20 | マイコバクテリア症 の長期治療において は1日あたり 450 mg を超えてはならない。 |

ハンセン病の治療

ハンセン病の治療には、らい菌に有効な他の抗感染剤と常に併用して RFP を用いる。

WHO の勧告に従い、少菌型ハンセン病の成人及び小児では各4週間の6治療サイクルの1日目に RFP をダプソンと併用する。多菌型ハンセン病では、各4週間の12治療サイクルの1日目に RFP をダプソン及びクロファジミンと併用する。

成人：

成人には治療サイクル1日目に RFP を 600 mg 単回投与する。

小児：

小児（10～14歳）には治療サイクルの1日目に RFP を 450 mg 投与する。

10歳未満の小児には治療サイクルの1日目に 10 mg/kg の RFP を投与する。

髄膜炎菌性髄膜炎の予防

成人及び12歳以上、60kg以上の未成年：

600 mg を1日2回2日間

2ヵ月以上の乳児及び12歳までの小児、60kg

未満の未成年：10 mg/kg を1日2回2日間、

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>最大 1 回量 600 mg 生後 1 ヶ月未満の新生児：2×5 mg/kg/日、2 日間</p> <p>治療中止後の用量： 結核及び非結核性抗酸菌症の連日療法における治療中止後の RFP 投与再開（ハンセン病の治療における RFP の間歇的使用には適用されない）では用量を漸増する。成人には 1 日目に 50～150 mg を投与し、その後、目標濃度まで用量を漸増する（例えば 1 日 50～150 mg ずつ）。RFP 投与再開の危険性（インフルエンザ症候群）については 4.4 項参照。</p> <p><u>用法</u> <u>最適な吸収を確保するため、RFP の総 1 日量を併用薬とともに朝の空腹時、すなわち食事の少なくとも 1/2 時間以上前又は食事の 2 時間後に水分とともに単回投与する。胃不耐性の場合、有効性に大きな影響を与えることなく軽食後に投与できる。</u> <u>単剤療法では耐性菌が速やかに発現するため、髄膜炎予防を除いて、RFP は常に併用療法として用いる（4.4 項参照）。</u></p> <p><u>使用期間</u> <u>結核の標準療法では RFP を 6 ヶ月の全期間に投与する。</u> <u>RFP の併用薬に応じて感受性試験の結果に応じて結核の治療法は期間を延長しなければならず、RFP の使用期間も延長しなければならない。</u> 非結核マイコバクテリア（MOTT）による疾患では、RFP の投与期間は感染の種類及びすべての随伴症状に依存する。 ハンセン病の治療では、投与期間は疾患の種類及び重症度に依存する（4.2 項参照）。 RFP は、成人における髄膜炎菌性髄膜炎の予防の場合のみ単剤療法として高用量を 2 日間投与する。</p> |
|--|--|--|--|

②EREMFAT® Sirup

用法・用量

結核の治療

標準治療又は他の併用薬との治療における RFP の用法・用量（投与期間の項参照）は下表のとおりである。

| シロップ剤の使用 | | |
|--|--------------------|---|
| 年齢 | 1 日 用 量 (mg/kg) | 注意 |
| 成人及び 12 歳を超 える小児 | 10 | 成人の 1 日用量は 450 mg 未満であつて はならず、また 600 mg を超えてはな らない。 |
| 6～12 歳 の小児 | 10～20 | 長期治療においては 1 日あたり 450 mg を 超えてはならない。 |
| 生後 2 ヲ 月を超え る乳幼児 | 15 | |
| 早産児及 び新生児 並びに生 後 2 ヲ月 前の乳児 | 最大 10 | これらの年齢群にお いて RFP の分解及び 排泄は遅延する。 |

結核の標準療法では、8 週間の初期治療で RFP は INH、PZA 及び EB 又は SM などのマイコバクテリアに有効な他の抗菌薬と併用し、その後の 4 ヲ月の維持期間では INH のみと併用する。

早産児及び新生児に対する使用

この年齢群は肝解毒機能が未熟なため RFP の排泄が遅れる。成人と比べて血清レベルが高く、蓄積の可能性がある。投与量は 10 mg/kg を超えてはならない。

結核の間歇的治療における用量

結核の間歇的治療は、根拠のある例外的な場合にのみ、第一選択療法に対する完全な感受性を有する病原菌に使用する。

成人：

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>週 3 回間歇投与の用量： 10 (8～12) mg/kg、連日投与の場合と同様に最大 1 日量は 600 mg を超えてはならない。</p> <p>週 2 回間歇投与の用量： 10 (8～12) mg/kg、連日投与の場合と同様に最大 1 日量は 600 mg を超えてはならない。</p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防 成人及び 12 歳以上、60kg 以上の未成年： 600 mg を 1 日 2 回 2 日間 2 ヶ月以上の乳児及び 12 歳までの小児、60kg 未満の未成年：10 mg/kg を 1 日 2 回 2 日間、最大 1 回量 600 mg 生後 1 ヶ月未満の新生児：2×5 mg/kg/日、2 日間</p> <p>治療中止後の用量： 結核及び非結核性抗酸菌症の連日療法における治療中止後の RFP 投与再開（ハンセン病の治療における RFP の間歇的使用には適用されない）では用量を漸増する。成人には 1 日目に 50～150 mg を投与し、その後、目標濃度まで用量を漸増する（例えば 1 日 50～150 mg ずつ）。RFP 投与再開の危険性（インフルエンザ症候群）については 4.4 項参照。</p> <p>用法 <u>EREMFAT[®] Sirup は計量スプーンを用いて調製する。</u> <u>最適な吸収を確保するため、RFP の総 1 日量を併用薬とともに朝の空腹時、すなわち食事の少なくとも 1/2 時間以上前又は食事の 2 時間後に水分とともに単回投与する。胃不耐性の場合、有効性に大きな影響を与えることなく軽食後に投与できる。</u> <u>単剤療法では耐性菌が速やかに発現するため、髄膜炎予防を除いて、RFP は常に併用療法として用いる（4.4 項参照）。</u> 懸濁液の調製については 6.6 項を参照するこ</p> |
|--|--|---|

| | | | |
|----|----------|--|--|
| | | | と。 使用期間 <u>結核の標準療法では RFP を 6 ヶ月の全期間に投与する。</u> <u>RFP の併用薬に応じて感受性試験の結果に応じて結核の治療法は期間を延長しなければならず、RFP の使用期間も延長しなければならない。</u> RFP は、成人における髄膜炎菌性髄膜炎の予防の場合のみ単剤療法として高用量を 2 日間投与する。 |
| | | 備考 | |
| 仏国 | 販売名（企業名） | ①RIFADINE 300 mg, gélule (SANOFI-AVENTIS FRANCE) 企業-11) ②RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable (SANOFI-AVENTIS FRANCE) 企業-12) | |
| | 効能・効果 | ① RIFADINE 300 mg, gélule、 ② RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable 適応症 適応症は RFP の抗菌活性及び薬力学的特性に基づいて設定している。また、本剤に関する臨床試験の結果のほか、治療薬として実際に使用可能な様々な抗菌薬のなかで本剤の適用価値を考慮して設定している。 以下に示す条件のいずれかに該当しない場合には、投与しないこと。 <u>1- あらゆるタイプの結核</u> <u>a) 多剤併用療法の一環としての投与</u> ・肺結核の初回発症及び再発 ・肺外結核：結核性髄膜炎、尿路性器結核、骨関節結核、リンパ節結核、漿膜結核、消化器結核、肝脾病変を来す結核、皮膚結核 <u>b) 多剤併用療法又は単剤療法としての予防的化学療法</u> ・皮膚ツベルクリン反応の陽転が確認された場合 | |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>・ツベルクリン反応陰性者が結核患者と接触した場合</p> <p>・結核患者と接触したか、結核の発症又は再発のおそれのある免疫抑制患者</p> <p>2- 感受性が高いマイコバクテリウム属によるその他の感染症</p> <p>3- ハンセン病：多剤療法が適用されるもの</p> <p>4- ブルセラ症</p> <p>5- 重症感染症：本剤に感性のグラム陽性菌（ブドウ球菌、腸球菌）又はグラム陰性菌の感染によって入院治療を受けている場合</p> <p>6- 髄膜炎菌による髄膜炎の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> ・当該予防の目的は、鼻咽頭部に存在する病原菌（髄膜炎菌）を根絶することにある。 ・RFPは、髄膜炎菌による髄膜炎の治療薬ではない。 ・RFPは、以下に示す2つの条件のいずれかに該当する場合、予防薬として推奨される。 <ul style="list-style-type: none"> ○根治的治療が終了し、地域社会への復帰に備えている患者 ○感染患者が入院前の10日間に患者の鼻咽頭分泌物に曝露した場合 ・一定の集団に属する患者をすべて治療の対象とするか、特に小児を対象とするかに関する決定にあたっては、「感染源への曝露」のリスクを考慮する必要がある。RFPによる副作用が発生し耐性菌が発現する可能性を抑えるため、本剤処方への指示は厳格に遵守すること（数件の試験で、予防的治療による耐性菌発現率は1～10%と報告されている）。 <p>抗菌薬の適正使用については、公式の推奨事</p> |
|--|--|--|---|

| | | |
|--|--------------|---|
| | | <p>項を考慮すること。</p> |
| | <p>用法・用量</p> | <p>①RIFADINE 300 mg, gélule 用量及び用法 1) 結核 a) 治療方針 <u>継続することが妥当な治療の概念は、細菌検査により持続的に陰性化が確認されること</u> <u>によって、本質的に治癒に至ることを基準とする。</u> <u>患者背景にかかわらず、細菌検査によって陽性結果が示された場合には直ちに治療を開始すること。細菌検査として、直接検査、培養試験、及び薬剤耐性検査を頻回に実施する。</u> <u>ただし、緊急を要する場合、あるいは病変が典型的で再発が認められるにもかかわらず細菌検査の結果が陰性である場合（検体4～6件）には、本剤による治療を開始し、後に培養結果を入手した時点でその都度治療内容を検討すること。</u> <u>本剤による治療効果を得るため以下の点を遵守すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>抗結核薬を多剤併用すること。</u> ○ <u>初回耐性が発現する可能性を考慮し、薬剤耐性検査の結果を入手するまで（いかなる場合も少なくとも2ヵ月間）は3～4剤</u> ○ <u>耐性が発現することを防ぐため、その後は少なくとも2剤</u> ・ <u>力価の高い抗結核薬（殺菌薬）を有効用量で投与すること（ただし、過量投与を回避するため、用量は調節すること）。</u> <p><u>結核の化学療法には通常、RFP、INH及びPZAを併用し、場合によってはEBを追加する。</u></p> <p>b) 用量 成人：8～12 mg/kg/日の1日1回投与、食事の前後を避けることが望ましい。</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>6歳以上の小児（6～15歳）：成人と同量。平均10 mg/kg/日の1日1回投与。</p> <p>合併症がみられず薬剤耐性が示されていない肺結核の治療として通常推奨される治療レジメンは、初期治療として2ヵ月間にわたってRFP、PZA及びINHの3剤を併用する方法である。再発例のほか、耐性発現又は結核の既往が疑われる場合には、上記併用療法にEBを追加し、初期治療として4剤併用療法を実施する選択肢がある。</p> <p>上記の初期治療に続き、RFPとINHとを併用する4ヵ月間の強化段階の治療を実施する（治療期間は計6ヵ月間）。</p> <p>初期段階にPZAを投与しなかった場合には、強化段階を7ヵ月間継続すること（治療期間は計9ヵ月間）。</p> <p>強化段階（治療3ヵ月目以降）には、RFP＋INH併用投与を週2～3回間歇的に実施する選択肢がある。本投与方法では、特にモニタリング下で服用し、INHの1回量を増量する必要がある。</p> <p>c) 予防的化学療法としての投与 診断が確定した結核患者と用量は同じである。治療期間は通常、6～12ヵ月間とする。</p> <p>2) ハンセン病 ハンセン病の治療薬としては、世界保健機関（WHO）により以下に示す用量が推奨されている。</p> <p>多菌型（LL、BL、BB） 成人</p> <p>RFP：600 mgを1ヵ月に1回モニタリング下で投与 ＋ダブソン：100 mg/日の自己投与 ＋クロファジミン：300 mgを1ヵ月に1回モニタリング下で投与し、50 mg/日の自己投与</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>小児</p> <p>RFP : 10 mg/kg を 1 ヶ月に 1 回投与 +ダプソン : 1~2 mg/kg/日 +クロファジミン : 200 mg を 1 ヶ月に 1 回+50 mg を 2 日に 1 回 治療期間 : 少なくとも 2 年間 少菌型 (TT、BT)</p> <p>成人</p> <p>RFP : 600 mg を 1 ヶ月に 1 回モニタリング 下で投与 +ダプソン : 100 mg/日 (1~2 mg/kg) の 1 日 1 回の自己投与</p> <p>小児</p> <p>RFP : 10 mg/kg を 1 ヶ月に 1 回 +ダプソン : 1~2 mg/kg/日 治療期間 : 6 ヶ月間</p> <p>3) ブルセラ症</p> <p>以下に示す薬剤との併用療法 :</p> <p>RFP : 900 mg/日を朝の空腹時に 1 回投与 ドキシサイクリン : 200 mg/日を夕食時に 1 回投与 急性ブルセラ症の場合には、治療期間は 45 日間とする。</p> <p>4) グラム陽性菌及びグラム陰性菌による重症感染</p> <p>結核である可能性を否定した上で RFP を投与すること。耐性記録の結果に基づき必ず別の力価の高い抗生物質を併用し、用量は以下のとおりとすること。</p> <p>成人 : 20~30 mg/kg/日を 2 回に分け、食事の時間を避けて投与。 6 歳以上の小児 : 成人と同量。</p> <p>5) 髄膜炎菌感染による髄膜炎の予防的治療</p> <p>RFP を以下の用量で 48 時間投与する。</p> <p>成人 : 12 時間ごとに 600 mg を投与 6 歳以上の小児 : 12 時間ごとに 10 mg/kg を</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>投与</p> <p>肝機能不全の既往がある場合：用量を減量すること（例えば、結核患者の場合、5 mg/kg/日の1日1回投与とし、900 mg/日を上回らないこと）。血中 RFP 濃度の測定値を参考にすること。</p> <p>腎不全患者：</p> <p>グラム陽性菌又はグラム陰性菌による重症感染の場合は高用量投与となるため、腎機能不全の程度に応じて投与間隔をあけること。</p> <ul style="list-style-type: none"> •中等度腎機能不全（クレアチンクリアランス 60～30 mL/min）：治療開始から2日目又は3日目に血中 RFP 濃度を測定し、場合によっては投与間隔をあけること。 •重度腎機能不全（クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満）：必ず投与間隔をあけること。 <p>透析実施日には、腎不全をきたしていない患者を対象に推奨される投与量で投与すること。</p> <p>用法</p> <p><u>カプセル剤の投与は成人及び6歳以上の小児を対象とする。</u></p> <p><u>RFP のカプセル剤は、最適な吸収性を確保するため空腹時に服用する必要があり、少なくとも食事の30分前に服用すること。</u></p> <p>②RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable</p> <p>用量及び用法</p> <p>1) 結核</p> <p>a) 治療方針</p> <p><u>継続することが妥当な治療の概念は、細菌検査により持続的に陰性化が確認されること</u> <u>によって、本質的に治癒に至ることを基準とする。</u></p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p><u>患者背景にかかわらず、細菌検査によって陽性結果が示された場合には直ちに治療を開始すること。細菌検査として、直接検査、培養試験、及び薬剤耐性検査を頻回に実施する。</u></p> <p><u>ただし、緊急を要する場合、あるいは病変が典型的で再発が認められるにもかかわらず細菌検査の結果が陰性である場合（検体4～6件）には、本剤による治療を開始し、後に培養結果を入手した時点でその都度治療内容を検討すること。</u></p> <p><u>本剤による治療効果を得るため以下の点を遵守すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>抗結核薬を多剤併用すること。</u> ○ <u>初回耐性が発現する可能性を考慮し、薬剤耐性検査の結果を入手するまで（いかなる場合も少なくとも2ヵ月間）は3～4剤</u> ○ <u>耐性が発現することを防ぐため、その後は少なくとも2剤</u> ・ <u>力価の高い抗結核薬（殺菌薬）を有効用量で投与すること（ただし、過量投与を回避するため、用量は調節すること）。</u> <p><u>結核の化学療法には通常、RFP、INH及びPZAを併用し、場合によってはEBを追加する。</u></p> <p>b) 用量 シロップ 5mL=RFP 100 mg 成人：8～12 mg/kg/日の1日1回投与、食事の前後を避けることが望ましい。 <u>6歳以上の小児（6～15歳）：成人と同量。平均10 mg/kg/日を1日1回投与。</u> <u>6歳（25kg）（1ヵ月から6歳）未満の乳幼児：10～20mg/kg/日又は1/2～1スプーン量/5kg/日を1日1回投与。（1スプーン量5mLはRFP 100 mg）</u> <u>新生児（1ヵ月未満）：10mg/kg/日を1日1回投与。</u></p> |
|--|--|--|--|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p><u>合併症がみられず薬剤耐性が示されていない肺結核の治療として通常推奨される治療レジメンは、初期治療として2ヵ月間にわたってRFP、PZA及びINHの3剤を併用する方法である。再発例のほか、耐性発現又は結核の既往が疑われる場合には、上記併用療法にEBを追加し、初期治療として4剤併用療法を実施する選択肢がある。</u></p> <p><u>上記の初期治療に続き、RFPとINHとを併用する4ヵ月間の強化段階の治療を実施する（治療期間は計6ヵ月間）。</u></p> <p><u>初期段階にPZAを投与しなかった場合には、強化段階を7ヵ月間継続すること（治療期間は計9ヵ月間）。</u></p> <p><u>強化段階（治療3ヵ月目以降）には、RFP+INH併用投与を週2～3回間歇的に実施する選択肢がある。本投与方法では、特にモニタリング下で服用し、INHの1回量を増量する必要がある。</u></p> <p>c) 予防的化学療法としての投与 診断が確定した結核患者と用量は同じである。治療期間は通常、6～12ヵ月間とする。</p> <p>2) ハンセン病 ハンセン病の治療薬としては、世界保健機関（WHO）により以下に示す用量が推奨されている。</p> <p>多菌型（LL、BL、BB） 成人</p> <p>RFP：600 mgを1ヵ月に1回モニタリング下で投与 +ダプソン：100 mg/日の自己投与 +クロファジミン：300 mgを1ヵ月に1回モニタリング下で投与し、50 mg/日の自己投与</p> <p>小児</p> <p>RFP：10 mg/kgを1ヵ月に1回投与</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>+ダブソン：1～2 mg/kg/日 +クロファジミン：200 mg を1 ヶ月に1 回+50 mg を2 日に1 回 治療期間：少なくとも2 年間 少菌型（TT、BT）</p> <p>成人 RFP：600 mg を1 ヶ月に1 回モニタリング下で投与 +ダブソン：100 mg/日（1～2 mg/kg）の1 日1 回の自己投与</p> <p>小児 RFP：10 mg/kg を1 ヶ月に1 回 +ダブソン：1～2 mg/kg/日 治療期間：6 ヶ月間</p> <p>3) ブルセラ症 以下に示す薬剤との併用療法： RFP：900 mg/日を朝の空腹時に1 回投与 ドキシサイクリン：200 mg/日を夕食時に1 回投与 急性ブルセラ症の場合には、治療期間は45 日間とする。</p> <p>4) グラム陽性菌及びグラム陰性菌による重症感染 結核である可能性を否定した上でRFP を投与すること。耐性記録の結果に基づき必ず別の力価の高い抗生物質を併用し、用量は以下のとおりとすること。 成人：20～30 mg/kg/日を2 回に分け、食事の時間を避けて投与。 小児： ・乳幼児及び小児（1 ヶ月以上15 歳未満）：感染の重症度に応じて20～30 mg/kg/日を2 回に分け、食事の時間を避けて投与。 ・新生児（1 ヶ月未満）：15～20 mg/kg/日を2 回に分け、食間に投与。</p> <p>5) 髄膜炎菌感染による髄膜炎の予防的治療</p> |
|--|--|--|---|

| | | |
|----|----------|--|
| | | <p>RFP を以下の用量で 48 時間投与する。</p> <p>成人：12 時間ごとに 600 mg を投与</p> <p>小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳幼児及び小児（1 ヶ月以上 15 歳未満）：12 時間ごとに 10 mg/kg を投与 ・新生児（1 ヶ月未満）：12 時間ごとに 5 mg/kg を投与 <p>肝機能不全の既往がある場合：用量を減量すること（例えば、結核患者の場合、5 mg/kg/日の 1 日 1 回投与とし、900 mg/日を上回らないこと）。血中 RFP 濃度の測定値を参考にすること。</p> <p>腎不全患者：</p> <p>グラム陽性菌又はグラム陰性菌による重症感染の場合は高用量投与となるため、腎機能不全の程度に応じて投与間隔をあけること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度腎機能不全（クレアチニンクリアランス 60～30m L/min）：治療開始から 2 日目又は 3 日目に血中 RFP 濃度を測定し、場合によっては投与間隔をあけること。 ・重度腎機能不全（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）：必ず投与間隔をあけること。 <p>透析実施日には、腎不全をきたしていない患者を対象に推奨される投与量で投与すること。</p> <p><u>用法</u></p> <p><u>RFP のシロップは、最適な吸収性を確保するため空腹時に服用する必要があり、少なくとも食事の 30 分前に服用すること。</u></p> |
| | 備考 | |
| 加国 | 販売名（企業名） | <p>① RIFADIN® Rifampin capsules USP 150 mg & 300 mg (Sanofi-aventis Canada Inc.)^{企業-13)}</p> <p>② ROFACT(Rifampin Capsules, USP) 150 mg</p> |

| | | |
|--|-------|---|
| | | & 300 mg (Valeant Canada limitée/Limited) ^{企業-14)} |
| | 効能・効果 | <p>①RIFADIN[®] 適応症 <u>RIFADIN は結核治療の適応を有する。</u> <u>bacillary population を死滅させ、薬剤耐性菌の選択を避けるために、RIFADIN は少なくとも 1 剤以上の他の活性を有する薬剤と併用すべきである。併用薬剤を選択する際には原因菌の <i>in vitro</i> 感受性、安全性と有効性の比較、患者の病歴、及び薬剤の吸収／分布パターンを考慮する。</u> また、細菌性髄膜炎、髄膜炎菌の保菌、又は初発患者に接触した人々に対するインフルエンザ菌 b 型の予防適応を有する。</p> <p>②ROFACT 適応症 <u>ROFACT は肺結核治療の適応を有する。耐性菌出現防止のために、少なくとも 1 剤以上の他の抗結核薬と併用しなくてはならない。適切な薬剤の組み合わせは <i>in vitro</i> 感受性試験、安全性の比較、患者の病歴によって決定すべきである。</u></p> <p><u>無治療患者に対する使用頻度の高い治療レジメンは次のとおり。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ROFACT、INH を併用</u> • <u>ROFACT、EB を併用</u> • <u>ROFACT、INH、EB を併用</u> <p><u>個々の特徴と同様に薬物相互作用の可能性及び併用療法に関連した特別な注意を考慮する必要がある。例えば、PAS は RFP の吸収を遅延させる。そのような併用療法の場合、各薬剤の投与間隔を 8～12 時間あけることを推奨する。</u></p> |
| | 用法・用量 | <p>①RIFADIN[®] 肺結核の治療</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>成人</p> <p>600 mg を 1 日 1 回投与する。過敏症がおこった場合、450 mg/日に減量するべきである。肝機能障害がある場合は、8 mg/kg/日を超えてはならない。虚弱者、高齢者は 10 mg/kg/日を推奨する。</p> <p>小児</p> <p><u>10～20 mg/kg、600 mg を超えない。5 歳未満の小児への投与量の決定のためのデータは得られていない。</u></p> <p><u>肺結核症の治療では、RIFADIN (rifampin) は少なくとも 1 剤以上の他の抗結核薬と併用すべきである。一般的に、治療は細菌の陰性化が達成され、臨床症状が最大に改善されるまで続けるべきである。</u></p> <p><u>RIFADIN の最適な吸収性を確保するために、空腹時（食前 1 時間）に投与するべきである。</u></p> <p>インフルエンザ菌 b 型の予防 成人：24 時間ごとに 600 mg を 4 日間 小児（1 ヶ月以上）：24 時間ごとに 20 mg/kg（最大 600 mg まで）を 4 日間 新生児（1 ヶ月未満）：24 時間ごとに 10 mg/kg を 4 日間</p> <p>髄膜炎菌の予防 成人：12 時間ごとに 600 mg を 2 日間 小児（1 ヶ月以上）：12 時間ごとに 10 mg/kg（最大 600 mg まで）を 2 日間 新生児（1 ヶ月未満）：12 時間ごとに 5 mg/kg を 2 日間</p> <p>②ROFACT <u>ROFACT (rifampin) は、最適な吸収性を確保するために、空腹時（食前 1 時間）に 1 日 1 回投与することが望ましい。</u></p> |
|--|--|--|---|

| | | |
|----|----------|--|
| | | <p>肺結核症の治療では、ROFACT は少なくとも1 剤以上の他の抗結核薬と併用すべきである。一般的に、治療は細菌の陰性化が達成され、臨床症状が最大に改善されるまで続けるべきである。</p> <p><u>ROFACT-PAS の併用療法が採用される場合、両薬剤は 8～12 時間の間隔を空けて投与することを勧める。</u></p> <p>通常成人及び青年への投与： 結核：他の抗結核薬と併用する；治療レジメンに応じて、全治療期間 1 日 1 回 600 mg 又は 10 mg/kg（最大 600 mg まで）を 2～3 回/週を経口投与する。 髄膜炎菌感染症（予防）：1 回 600 mg を 1 日 2 回、2 日間経口投与</p> <p>肝機能障害がある場合は、8 mg/kg/日を超えてはならない。虚弱者、高齢者は 10 mg/kg/日を推奨する。</p> <p><u>小児への投与：</u> <u>1 ヶ月未満の乳児：</u> 結核症：他の抗結核薬と併用する。治療レジメンに応じて、10～20 mg/kg を 1 日 1 回又は 10～20 mg/kg を 2～3 回/週を経口投与する。 髄膜炎菌感染症（予防）：5 mg/kg を 12 時間ごと 2 日間経口投与する。</p> <p><u>1 ヶ月以上の小児：</u> 結核症：他の抗結核薬と併用する。治療レジメンに応じて、10～20 mg/kg（最大 600 mg）を 1 日 1 回経口投与又は 10～20 mg/kg（最大 600 mg）を週に 2～3 回経口投与する。 髄膜炎菌感染症（予防）：10 mg/kg を 12 時間ごと 2 日間経口投与する。最大 1 日投与量は 600 mg を超えない。</p> |
| | 備考 | |
| 豪国 | 販売名（企業名） | RIFADIN® |

| | | (sanofi-aventis australia Pty Ltd) ^{企業-15)} |
|--|-------|---|
| | 効能・効果 | <p>適応症</p> <p><u>結核</u></p> <p><u>結核症患者の初期治療と再治療において、RIFADIN は、少なくとも 1 剤以上の他の抗結核薬と併用して使用しなければならない。</u></p> <p>ハンセン症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・らい腫型ハンセン病及び境界型ハンセン病の管理においては 3～4 ヶ月間の治療によって感染状態から非感染状態への迅速な転換が期待できるかもしれない。 ・スルホン薬及び他の抗ハンセン症薬に耐性のらい腫型、境界型、未定型群、及び類結核型のハンセン病への代替薬 ・一般的なハンセン病薬に対して薬物アレルギーを有する患者への代替薬 <p>髄膜炎菌性疾患</p> <p>患者への接触者及び保菌者に対する髄膜炎菌性疾患の予防（RIFADIN は髄膜炎菌感染症の治療の適応はない）</p> <p>インフルエンザ菌</p> <p>インフルエンザ菌 b 型感染症患者の家庭内接触者に対する予防</p> |
| | 用法・用量 | <p>経口投与</p> <p>経口 RIFADIN 投与の際は食前 30 分又は食後 2 時間に 1 日 1 回を推奨する。</p> <p><u>肺結核症</u></p> <p>成人: 600 mg を 1 日 1 回投与</p> <p><u>小児: 10～20 mg/kg、600 mg/日を超えない。</u></p> <p>ハンセン症</p> <p>成人: 450～600 mg を 1 日 1 回投与</p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防（適応症の髄膜炎菌性髄膜炎の項参照）</p> |

| | | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|--|---|-------------------------------|--|----|---------|--|--|
| | | | <p>成人: 600 mg/日を 4 日間 5 歳以上の小児: 10 mg/kg/日を 4 日間、 600 mg/日を超えない 5 歳未満の小児への投与量の決定のためのデータは得られていない。</p> <p>NHMRC は、世帯内に 4 歳以下の小児がいる場合、インフルエンザ菌 b 型に曝露した世帯内の全員（成人を含む）に対し RFP 20 mg/kg を 1 日 1 回（最大 1 日量 600 mg）4 日間投与し、生後 1 ヶ月未満の新生児には 10 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間投与することを推奨している。</p> <p><u>肺結核の治療では RIFADIN は少なくとも 1 剤以上の抗結核薬と併用しなければならない。</u>同様にハンセン症では RFP は常に少なくとも 1 剤以上の他の抗ハンセン症薬と併用しなければならない。</p> <p>一般的に、治療は細菌が陰性化し最大の改善が認められるまで継続すべきである。</p> <p>RIFADIN による継続的な毎日の治療は間歇投与よりも忍容性が高いかもしれない（使用上の注意の項参照）。RFP の長期療法の終了及びそれに続く治療の再開により免疫病理的な作用が引き起こされるかもしれない（副作用の項参照）。</p> <p>間歇療法は避けるべきであるが、代替手段がない場合は、少量（150 mg/日）から開始すべきである。腎機能をモニタリングすべきであり、副腎皮質ステロイドが有用かもしれない。</p> | | | | | | |
| <p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</p> | <p>備考</p> | <p>□米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="400 1877 1380 2018"> <tr> <td data-bbox="400 1877 507 1921"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1877 1380 1921">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1921 507 2018">米国</td> <td data-bbox="507 1921 715 2018">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1921 1380 2018"></td> </tr> </table> | | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線） | | 米国 | ガイドライン名 | | |
| | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線） | | | | | | | | |
| 米国 | ガイドライン名 | | | | | | | | |

| | | | |
|--|----|----------------------------------|--|
| み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。) | | 効能・効果 (又は効能・効果に関連のある 記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (又は用法・用量に関連のある 記載箇所) | |
| | | ガイドライン の根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 英国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (又は効能・効果に関連のある 記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (又は用法・用量に関連のある 記載箇所) | |
| | | ガイドライン の根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 独国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (又は効能・効果に関連のある 記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (又は用法・用量に関連のある 記載箇所) | |
| | | ガイドライン の根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (又は効能・効果に関連のある 記載箇所) | |
| 用法・用量 (又は用法・用量に関連のある 記載箇所) | | | |

| | | | |
|--|----|------------------------------|--|
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

企業で、小児を対象とした無作為化比較試験及び小児の薬物動態試験に関する公表文献を、医中誌 Web 及び PubMed で検索した。

1. 小児を対象とした無作為化比較試験の文献検索

1) 医中誌 Web による検索

下記の条件で検索した結果、該当する文献は 0 報であった。

【検索語】

リファンピシン AND 結核 AND 小児

【絞り込み条件】

研究デザイン: ランダム化比較試験

【検索日】

2011 年 12 月 12 日

2) PubMed による検索

下記の条件で検索した結果、72 報の文献が得られた。RFP の小児結核に関連した臨床試験論文のうち、小児のみを対象とした無作為化臨床試験は 2 報であった。これらは、要望書には記載されていなかった。

【検索語】

rifampicin AND tuberculosis AND child

【Limits】

Clinical Trial

【検索日】

2011 年 12 月 12 日

2. 小児の薬物動態試験の文献検索

1) 医中誌 Web による検索

下記の条件で検索した結果、3 件の文献が該当したものの、原著論文は 0 件であった。

【検索語】

リファンピシン AND 薬物動態 AND 小児

【検索日】

2011 年 12 月 12 日

2) PubMed による検索

下記の条件で検索した結果、67 報の文献が得られた。小児での RFP の薬物動態試験に関する文献は 4 報であった。これらは、要望書には記載されていなかった。

【検索語】

rifampicin AND pharmacokinetics AND (child OR pediatric OR infant)

【検索日】

2011 年 12 月 12 日

< 海外における臨床試験等 >

1. 無作為化臨床試験

要望書に記載された無作為化臨床試験はなかった。企業が追加した無作為化臨床試験を以下に示す。

1) Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(5):405-10.^{企業-16)}

南アフリカで、14歳未満の胸腔内結核患者を対象とした無作為化、非盲検、2用法比較試験を実施した。投与群は、初めの2ヵ月間にINH 15 mg/kg、RFP 15 mg/kg、及びPZA 55 mg/kgを、続く4ヵ月間に同量のINH及びRFPを、週2回、間歇経口投与する群（週2回群）と、INH 10 mg/kg、RFP 10 mg/kg、及びPZA 25 mg/kgを、1日1回、週5日、6ヵ月間経口投与する群（1日1回群）とした。1日1回群の投与方法は、南アフリカ国立結核管理プログラムで推奨される方法であった。なお、RFPの投与剤形は、年齢が低い患者にはシロップ剤を、年齢が高い患者には錠剤又はカプセルとし、錠剤を投与する場合には、体重換算量に最も近くなるように投与量を調整した。有効性は、被験者の親による評価、臨床症状、体重増加、及び胸部X線所見をスコア化した treatment outcome score を投与開始後3、6、12、及び18～30ヵ月に評価した。

314名（週2回群153名、1日1回群161名）が無作為化された。そのうち213名（週2回群95名、1日1回群118名）に試験薬が投与され、199名（週2回群85名、1日1回群114名）が投与完了した。有効性評価対象は206名（週2回群89名、1日1回群117名）であった。有効性評価項目である treatment outcome score は、いずれの評価時期でも投与群間で差は認められなかった。週2回群でPZAを62.5 mg/kg服用した被験者の何名かで嘔吐が発現したが、55 mg/kgに減量したところ回復した。いずれの投与群でも、その他に臨床的に重要な副作用は認められなかった。

2) Kumar L, Dhand R, Singhi PD, et al. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(11):802-6.^{企業-17)}

インドで、1～15歳の結核性リンパ節炎患者、肺結核患者及び播種性結核患者を対象とした無作為化、非盲検、2用法比較試験を実施した。投与群は、初めの2ヵ月間にINH 20～30 mg/kg、RFP 10～15 mg/kg、及びPZA 50～60 mg/kgを、続く4ヵ月間に同量のINH及びRFPを、週2回経口投与する群（週2回群）、初めの2ヵ月間にINH 10～15 mg/kg、RFP 10～15 mg/kg、及びPZA 20～30 mg/kgを1日1回経口投与し、続く4ヵ月間に同量のINH及びRFPを、週2回経口投与する群（1日1回/週2回群）とした。なお、投与剤形は、合剤を用いていないこと以外に明確な記載がなかった。有効性は疾患ごとに定義した改善度を評価した。

登録された76名（結核性リンパ節炎27名、肺結核43名、播種性結核6名）のすべての被験者が無作為化された。結核性リンパ節炎患者は、週2回群15名、1日1回/週2回群12名、肺結核患者は、週2回群20名、1日1回/週2回群23名、播種性結核患者は週2回群2名、1日1回/週2回群4名であった。有効性評価項目である改善度は以下のとおりであった。

| 診断名 | 投与群 | 被験者数 | 脱落 | 死亡 | 改善度 | | |
|----------|---------------|------|----|----|--------|----------|------|
| | | | | | marked | moderate | poor |
| 結核性リンパ節炎 | 週 2 回 | 15 | 0 | 0 | 10 | 5 | 0 |
| | 1 日 1 回／週 2 回 | 12 | 0 | 0 | 8 | 3 | 1 |
| 肺結核 | 週 2 回 | 20 | 4 | 1 | 13 | 1 | 1 |
| | 1 日 1 回／週 2 回 | 23 | 6 | 1 | 16 | 0 | 0 |
| 播種性結核 | 週 2 回 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 1 日 1 回／週 2 回 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |

肺結核患者の 2 名が死亡した。死亡した被験者は、投与開始 2 ヶ月後に高熱及び膿性痰が発現した 1 日 1 回／週 2 回群の 1 名、及び投与開始 2 ヶ月後に気管支攣縮が発現した週 2 回群の 1 名であった。嘔吐が 6 名に、関節痛が 2 名に発現したが、投与方法の変更が必要な重篤な有害事象は認められなかった。

2. 薬物動態試験

要望書に記載された薬物動態試験はなかった。企業が追加した薬物動態試験を以下に示す。なお、1)～3) は他の学会（日本感染症学会）の要望書に記載された内容を参考にし、情報を補足して記載した。

- 1) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. In: Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy 1969. University of Tokyo Press; 1970;2:755-60.^{企業-18)}

本文献は PubMed を用いた検索で抽出された総説（Acocella G, Clinical pharmacokinetics of rifampicin. Clin Pharmacokinet.3(2): 108-27 (1978)）中の引用文献である。

イタリアで、新生児（生後 3 日以内）及び乳幼児（生後 4～18 ヶ月）を対象として、RFP の単回及び反復投与薬物動態試験を実施した。

単回投与: 33 名の新生男児（誕生時 3.2 kg 以上、生後 3 日以内）、12 名の乳幼児（生後 4～18 ヶ月、体重 5.0～11.8 kg）を対象として、10 mg/kg の RFP の懸濁液を単回経口投与した。投与 2、4、8、12 時間後に採血を行った。また、0～6 時間後及び 6～12 時間後の尿を採取した。

反復投与: 10 名の新生児に対して、10 mg/kg の RFP の懸濁液を 1 日 1 回で 3 日間反復経口投与した。投与 3 日目の投与 0、4、8、12 時間後に RFP 及びビリルビンの定量用の採血を行った。また、0～6 時間後及び 6～12 時間後の尿を採取した。

単回投与では、新生児では t_{max} は 8 時間、 C_{max} （平均値（SE））は 5.79（1.23） $\mu\text{g/mL}$ であった。乳幼児では、 t_{max} は 4 時間、 C_{max} は 3.47（0.54） $\mu\text{g/mL}$ であった。乳幼児と比較して、新生児では概して血清中濃度が高く、濃度のピークが遅延していた。尿中濃度は、各時期で、新生児の方が乳幼児より高かった。また、12 時間後の尿中回収率は、新生児 37%、乳幼児 2.5%であった。反復投与（新生児のみ）では、 t_{max} は 2 時間、 C_{max} は 12.48

(2.65) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。投与 3 日目の濃度は単回投与時の濃度より高かった。尿中濃度は単回投与と反復投与 3 日目で大きな違いはなかった。尿中に成人と異なる代謝物は認められなかった。本試験では成人との体内動態を直接比較する試験を実施していないが、考察及び結論では、生後 18 ヶ月までの乳幼児に $10 \text{ mg}/\text{kg}$ を投与した場合、平均の血清中濃度は成人の約 3~10 分の 1 であり、その原因として体表面積の違いがあるのではないかと考察している。また、成人との体表面積の違いから、乳幼児では $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 日 1 回以上を投与すべきであるが、新生児では乳幼児より低い用量で投与すべきであると考察している。

2) Schaaf HS, Willemsse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. BMC Med. 2009;7(19).^{企業-19)}

南アフリカで、3 ヶ月~13 歳の HIV 感染を伴う結核患者及び HIV 非感染の結核患者を対象とした薬物動態試験を実施した。投与量は、集中治療期では Rimacure (RFP 60 mg、INH30 mg、及び PZA 150 mg を含有する合剤) を体重 5 kg につき 1 錠を、その後は Rimactazid (RFP 60 mg 及び INH 30 mg を含有する合剤) を体重 5 kg につき 1 錠を 1 日 1 回経口投与した。RFP の血漿中濃度を、治療開始から 1 ヶ月後及び 4 ヶ月後に評価した。薬物動態の解析対象は、HIV 感染を伴う結核患者 21 名 (平均 3.73 歳、平均体重 12.26 kg [組み入れ時]) 及び HIV 非感染の結核患者 33 名 (平均 4.05 歳、平均体重 13.97 kg [組み入れ時]) であった。

治療開始後 1 ヶ月の C_{max} (平均値 (SD)) は HIV 感染結核患者で 4.91 (2.03) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、HIV 非感染結核患者で 6.92 (5.88) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-6\text{h}}$ は HIV 感染結核患者で 14.88 (7.43) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、HIV 非感染結核患者で 18.07 (12.52) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

治療開始後 4 ヶ月の C_{max} (平均値 (SD)) は HIV 感染結核患者で 5.67 (3.30) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、HIV 非感染結核患者で 6.26 (3.41) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-6\text{h}}$ は HIV 感染結核患者で 16.52 (8.84) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、HIV 非感染結核患者で 17.94 (10.36) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

3) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(9):1106-11.^{企業-20)}

ドイツで、2~14 歳の治療歴のない肺結核患者を対象とした薬物動態試験を実施した。第 1 期には RFP $10 \text{ mg}/\text{kg}$ を単回経口投与し (単独投与期)、1 週間のウォッシュアウト後の第 2 期には RFP $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 及び EB $35 \text{ mg}/\text{kg}$ を単回併用経口投与した (併用投与期)。投与剤形は錠剤であった。RFP の血清中濃度を各期の投与後に経時的に測定した。

薬物動態解析対象は 27 名 (2~6 歳未満 7 名、6~10 歳未満 11 名、10~14 歳 9 名) であった。 C_{max} (平均値) は、単独投与期で 6.5~7.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、併用投与期で 4.5~5.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。 $AUC_{0-7\text{h}}$ (平均値) は、単独投与期で 20.15~22.75 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、併用投与期で 13.60~17.95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。併用投与期の C_{max} 及び $AUC_{0-7\text{h}}$ はいずれの年齢層でも単独投与期に比べて低値であった。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に、単独投与期と併用投与期の違い、及び年齢による違いは認められなかった。本試験で得られた RFP の血清中濃度は、成人に RFP を

標準用量 600 mg を投与したときの血清中濃度として報告されている値 (8~24 µg/mL) よりも低かった。

- 4) Thee S, Seddon JA, Donald PR, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5560-7.^{企業-21)}

南アフリカで、2歳未満の結核患者を対象とした前向き観察研究、薬物動態試験を実施した。RFP、INH、及びPZAの3剤併用経口投与時とINH及びPZAの2剤併用経口投与時の薬物動態を評価した。投与量は、改訂前及び改訂後のWHOによる推奨用量とした。改訂前投与量はRFP 10 mg/kg、INH 5 mg/kg、PZA 25 mg/kg、改訂後投与量はRFP 15 mg/kg、INH 10 mg/kg、PZA 35 mg/kgとした。RFPの投与剤形は、合剤を用いたこと以外に明確な記載はなかった。投与開始から2週間以上経過した後に、投与後の血清中薬物濃度を経時的に測定した。

薬物動態解析対象は20名(3剤併用11名、2剤併用9名)であり、RFPの薬物動態解析対象は11名であった。RFPの C_{max} は改訂前投与量(10 mg/kg)で6.36 µg/mL、改訂後投与量(15 mg/kg)で11.69 µg/mLであり、AUCは改訂前投与量(10 mg/kg)で17.78 µg·h/mL、改訂後投与量(15 mg/kg)で36.95 µg·h/mLであった。RFPの C_{max} は、RFPの薬物動態解析対象である11名のうち、改訂前投与量(10 mg/kg)では6名、改訂後投与量(15 mg/kg)では3名で8 µg/mL未満(低濃度)であり、改訂前投与量(10 mg/kg)の3名のみで4 µg/mL未満(かなり低濃度)であった(成人にRFPを標準用量600 mgを投与したときの血清中濃度として報告されている値は8~24 µg/mLであり、8 µg/mL未満は[低濃度]、4 µg/mL未満は[かなり低濃度]と判定した)。

以上の文献情報から、体重あたり同量を投与した場合は、小児では成人に比べてRFPの血中濃度が低くなると考えられる。

<日本における臨床試験等>

要望書には、小児肺結核及び結核性胸膜炎患者27名の使用経験に関する文献が記載されていたが、無作為化臨床試験ではないため、「3(5) 要望内容に関わる本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載した。その他に、日本における無作為化臨床試験又は薬物動態試験はなかった。

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

1. 有効性又は安全性に関する総説、メタ・アナリシス

企業で、小児を対象としたRFPの有効性及び安全性に関する総説及びメタ・アナリシスをPubMedで検索した。下記の条件で検索した結果13報が得られた。小児結核のRFPによる治療に関連した総説及びメタ・アナリシスは3報が該当した。これらは要望書には記載されていなかった。要望書に記載された3報と、企業が追加した3報を以下に示す。

【検索語】

rifampicin AND tuberculosis AND child

【Limits】

Published in the Last 5 years、Review、Meta-Analysis

【検索日】

2011年12月8日

1.1 要望書に記載された総説及びメタアナリシス

1) American academy of pediatrics, committee on infectious diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1992;89(1):161-5.^{要望-3)}

小児における9つの報告をまとめて検討し、肺結核に対するRFP、INH、PZA（通常、1日1回投与では、それぞれ10～20 mg/kg/日、10～15 mg/kg/日、20～40 mg/kg/日の用量）の3剤を含む6ヵ月間治療の成績をまとめて評価している。処方細部は少し異なるが1500例以上を対象として治療が行われ、95%以上の成功を取っている。1週間に2回の間歇投与の試験も含まれるが、有効性及び安全性は、1日1回投与と同様であったとしている。肺結核に対しては初期2ヵ月間はINH、RFP、PZAの3剤の併用、次の4ヵ月間はINH及びRFPの2剤の併用で、それぞれ1日1回又は1週間に2回投与で計6ヵ月間治療することを推奨している。また、肺外結核に対する成績は数は少ないが、RFP及びINHで9ヵ月間、又は初期2ヵ月間にINH、RFP、及びPZAを併用、次いでINH、RFPを4ヵ月間の計6ヵ月間投与する方法が行われている。結核性髄膜炎に対してはINH、RFPで12ヵ月間治療が行われているが、INH、RFP、PZA、及びSMの4剤では6あるいは9ヵ月間での治療も可能とのことである。

2) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(5):1359-74.^{要望-4)}

当該文献は、米国胸部学会（American Thoracic Society: ATS）及び米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control: CDC）による結核の診断、治療、予防、及び管理のための共同宣言の一つである。前の版以降、成人の肺外結核及び小児における薬物による短期治療の情報や、HIV感染者での結核の問題などの情報が蓄積してきたため、改訂された。小児の肺結核及び肺外結核の薬物療法（INH、RFP、PZA、EB、SMを含む）については、以下のように記載されている。

初期2ヵ月間はINH 10～20 mg/kg、RFP 10～20 mg/kg、及びPZA 15～30 mg/kg、その後4ヵ月間はINH及びRFPで合計6ヵ月間治療することが望ましい。薬剤耐性の可能性が極めて低い場合を除き耐性検査結果が出るまではEB 15～25 mg/kg（視力検査ができない小児ではSM 20～40 mg/kg）の併用を行うべきである。小児においても成人と同様の処方を用量を調整して用いるべきである。12ヵ月間の治療を必要とする小児の粟粒結核症、骨又は関節の結核、結核性髄膜炎を除いては、肺外結核は肺結核と同様の薬剤の処方をすべきである。

- 3) Starke JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(11):785-93.^{要望-7)}

複数の報告をもとに、小児の肺結核及び肺外結核の薬物療法（INH、EB、RFP、SM、及びPZAを含む）について以下のように記載している。

近年、小児での6ヵ月間の短期集中的療法の報告が多く、どの試験も同様の良好な成績であった。初期の2ヵ月間はINH 10 mg/kg、RFP 10～15 mg/kg、PZA 30 mg/kgを1日1回投与し、続く4ヵ月間はINH 10 mg/kg、RFP 10～15 mg/kgを1日1回投与、あるいはINH 20～25 mg/kg、RFP 10～15 mg/kgを1週間に2回投与する投与方法での報告が最も多い。肺外結核でも上記治療が適応可能であるが、治療期間は9～12ヵ月間が推奨されている。

1.2 企業が追加した総説及びメタアナリシス

- 1) Donald PR. The chemotherapy of osteo-articular tuberculosis with recommendations for treatment of children. *J Infect.* 2011;62(6):411-39.^{企業-22)}

著者が、脊椎結核、結核性髄膜炎、骨結核、及び関節結核の治療に関する2009年3月までの文献をPubMedで検索した結果、INH、SM、及びパラアミノサリチル酸での治療に関する文献が21報（2466名分）、INH、RFP、及びPZAをベースとした治療に関する文献が77報（2950名分）、6ヵ月間の治療法に関する文献が15報、6～11ヵ月間の治療法に関する文献が16報、及び12ヵ月間以上の期間の治療に関する文献が46報得られた。そのうち小児に関連した文献をレビューした。

小児の骨関節結核の治療では、多くの報告でRFP及びPZAをベースとした6ヵ月間の治療法で十分な効果が得られていた。脊椎結核では、6ヵ月間の治療では感染の再発や存続があるため、9～12ヵ月間の治療の報告が多かった。小児の骨関節結核の治療としては、INH、RFP、及びPZAをベースとし、耐性の可能性がある場合はEBを追加した2ヵ月間の治療の後、INH及びRFPによる4ヵ月間の治療が基本で、脊椎結核の場合は12ヵ月間までの治療を考慮することが推奨されると結論づけていた。また、各薬剤の投与量は、INH 5～15 mg/kg、RFP 10～20 mg/kg、PZA 30～40 mg/kg、EB 15～25 mg/kg、SM 12～19 mg/kgが推奨されるとしていた。

- 2) Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):134-41.^{企業-23)}

2007年時点の小児結核の薬物療法に関する総説であり、RFPを含む抗結核薬の投与量、投与方法を公表文献に基づき記載している。新生児以外の小児では、RFPの血清中濃度の C_{max} 及びAUCが成人に比べて低いことに触れつつ、WHOは成人と小児で同じ換算式による投与量（10 mg/kg）を推奨していることを記載している。小児への投与方法は、INH、RFP、及びPZAの2ヵ月間投与の後、INH及びRFPの4ヵ月間投与が、多くの小児結核に適していると述べている。なお、WHOは2010年に刊行したRapid advice^{企業-5)}で、RFPの推奨用量を15（10～20）mg/kg/日に改訂する旨を記載している。2011年にガイドライ

ンを改訂予定とされているが、現時点で公表されていない。

- 3) Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. Paediatr Respir Rev. 2011;12(1):22-6.^{企業-24)}

WHOによる小児結核治療薬の推奨投与量が改訂され(WHOは2010年に刊行した Rapid advice^{企業-5)}で、RFPの推奨用量を15 [10~20] mg/kg/日に改訂する旨を記載している。2011年にガイドラインを改訂予定とされているが、現時点で公表されていない)、小児での第一選択の抗結核薬の推奨用量が高くなったことなどに関連して、改訂の背景から改訂された推奨用量を知るための手がかりとなる臨床試験や薬物動態試験を取り上げて解説している。現在WHOにより推奨されている最も代表的な抗結核薬による治療では、最初の2ヵ月の集中治療期ではINH (10 [10~15] mg/kg/日)、RFP (15 [10~20] mg/kg/日)、及びPZA (35 [30~40] mg/kg/日)の3剤が基本であり、殺菌力を高めるためEB (20 [15~25] mg/kg/日)又はSM (15 [12~18] mg/kg/日)が追加されることがある。次の4ヵ月間にINH及びRFPの2剤で治療を行う。小児では成人より血清中濃度が低いことが複数の薬物動態試験より判明していることから、推奨用量は以前より高く設定された。また、5歳未満の小児のEBの使用は、禁忌ではなくなった。HIVに感染した小児では、抗結核薬とHIV治療薬との薬物相互作用があり、また、抗結核薬の肝毒性がHIV非感染者と比べて高い報告もあるが、HIV感染小児での臨床試験の報告は限られており、今後の課題となっている。

2. 薬物動態に関する総説、メタ・アナリシス

要望書には薬物動態に関する総説又はメタ・アナリシスは記載されていなかった。企業で、小児を対象としたRFPの薬物動態に関する総説及びメタ・アナリシスをPubMedで検索した。下記の条件で検索した結果8報が得られた。RFPが他剤の薬物動態に及ぼす影響に関する総説などを除いた、小児のRFPの薬物動態に関連した総説及びメタ・アナリシスは2報が該当した。

【検索語】

rifampicin AND pharmacokinetics AND (child OR pediatric OR infant)

【Limits】

Published in the Last 5 years、Review、Meta-Analysis

【検索日】

2011年12月8日

- 1) Donald PR, Maritz JS, Diacon AH. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. Tuberculosis. 2011;91(3):196-207.^{企業-25)}

著者らは、RFPの薬物動態及び薬力学に関する2009年2月までの文献をPubMedで検索してレビューした。RFPの t_{max} は成人及び小児ともに約2時間であった。結核治療に望ましい投与2時間後の血清中RFP濃度は8~24 µg/mLであり、4 µg/mL未満では極めて低

いと分類された。RFP を成人と同じ式で体重換算した投与量で小児に投与すると、血清中濃度は成人に比べて低い値を示した。著者は以下のように述べている。13 歳未満の小児への RFP の投与量は 10~20 mg/kg とすべきである。しかし、新生児では 10 mg/kg で十分であるとの報告もあり、データが蓄積されるまでは新生児への RFP の投与量を増やすことは望ましくない。ただし、4 月齢までに 10~20 mg/kg とする必要がある。

2) Ramachandran G, Kumar AKH, Swaminathan S. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. Indian J Pediatr. 2011;78(4):435-42.^{企業-26)}

著者らは、抗結核薬 (RFP、INH、PZA、EB) の薬物動態に関する 1970 年~2010 年の文献を PubMed で検索し、抗結核薬の薬物動態に影響を与える因子に関してレビューし、RFP の薬物動態に及ぼす年齢の影響を報告した。小児に RFP 10 mg/kg を投与したときの血清中濃度は、成人に同じ換算式で投与したときに比べて低い値を示した。6 歳未満には 15 mg/kg とし、6 歳以上では 10 mg/kg とすべきとの報告がある一方で、10 mg/kg では不十分との報告、15 mg/kg でも投与量不足との報告もあり、小児の年齢層ごとの投与量を再検討する必要があるとしている。

3 (2) 1 に記載した検索で、WHO が抗結核薬の小児推奨投与量を改訂した後に、改訂後の投与量での RFP の有効性及び安全性を検討した総説又はメタ・アナリシスに該当する報告はなかった。改訂後の投与量での RFP の小児薬物動態に関しては、海外の前向き観察試験^{企業-21)} (3 (1) 24) に記載) が報告されているが、日本人小児で検討した報告はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書

要望書に記載された教科書について企業側で内容を確認し、記載を補足した。

1) Nelson Textbook of Pediatrics 17th Ed. (日本語版)^{要望-8)}

小児及び青少年における結核疾患管理の基本的原則は成人と同様で、数種類の抗結核剤を併用する。CDC や AAP が推奨する 6 ヶ月間の INH 10~15 mg/kg と RFP 10~20 mg/kg の使用に、最初の 2 ヶ月間は PZA 20~40 mg/kg を併用する標準的治療法を行う。数件の臨床試験では 100%近い成功率で、臨床的に重大な有害反応発現率は 2%未満と報告されている。肺外結核に対しては対照比較試験はないが、概ね肺結核と同様に行う。ただし、骨関節結核や播種性結核、中枢神経系結核に対しては 9~12 ヶ月間の治療を行う。

潜伏性結核感染 (従来 of 化学予防) では INH 投与が確立しているが、INH 耐性菌感染を疑う場合の適切な療法は確立していない。専門家は 6~9 ヶ月間の RFP 投与を推奨しているが対照比較試験のデータはない。

一般的な使用量は 1 日当たり 10~20 mg/kg/日、最大 600 mg である。INH との併用で肝毒性のリスクが高まるが、INH を 10 mg/kg/日に減量することで最小限に抑えるこ

とができる。PZA との併用で成人では重度肝毒性が報告されているが、小児ではない。通常カプセル剤として入手可能であるが、体重幅のある小児では利便性が悪い。様々な担体を用いて懸濁液を調製することは可能であるが、吸収が不良になるので食物とともに服用してはならない。

2) Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children 7th Ed ^{要望-9)}

INH と RFP を用いた小児肺結核治療の報告は多くみられ、有効性が示されている。推奨される治療は INH に耐性がない場合は、最初の 2 ヶ月間は PZA 15～30 mg/kg を併用し 6 ヶ月間 INH 10～15 mg/kg、RFP 10～20 mg/kg を継続投与する処方である。薬剤耐性が疑われる成人型肺結核に対し、ATS は INH、RFP、PZA、EB の 4 剤の 2 ヶ月間治療、その後 4 ヶ月間の INH と RFP の週 2 回間歇投与（直接監視下服薬 [directly observed therapy: DOT]）を推奨している（INH 及び RFP に対して感性的の場合）。RFP の投与量は 10～20 mg/kg/日、剤形としてカプセル製剤とカプセルをシロップに調整したシロップ剤を挙げている。

肺外結核については小児における比較対照研究はないが、肺結核と同様の処方が推奨されている。ただし、骨関節結核に対しては INH、RFP の 9～12 ヶ月間治療もしくは INH、RFP を含む 4 剤による 2 ヶ月間治療後、4 ヶ月間の INH と RFP 投与が推奨される。また、結核性髄膜炎に対しては、INH、RFP を含む 4 剤による 2 ヶ月間治療後、7～10 ヶ月間の INH と RFP 投与が推奨される。

潜在性結核感染（latent tuberculosis infection：従来の化学予防）の治療は一般的には INH により実施する。INH が使えない場合や INH 耐性菌感染が疑われる場合には RFP が用いられるが、比較対照試験はない。

2. 企業が追加した教科書

1) Red Book 2009 ^{企業-27)}

乳幼児、小児、青少年の薬剤感受性菌による肺結核、肺門リンパ節結核の場合、初期治療として 2 ヶ月間 INH、RFP、PZA の 3 剤を併用し、その後 4 ヶ月間 INH、RFP の 2 剤併用で治療することが推奨される。

治療開始 2 ヶ月後に胸部 X 線で空洞病変が認められるか、喀痰培養が陽性であった場合には治療期間を 9 ヶ月間に延長する。

2) Fegin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th ed ^{企業-28)}

薬剤感受性の小児肺結核に対しては、最初の 2 ヶ月間は PZA を併用し INH + RFP の 6 ヶ月間投与が標準療法である。

INH 10～15 mg/kg 最大 300 mg/日

RFP 15 mg/kg(10～20 mg/kg) 最大 600 mg/日

PZA 35 mg/kg(30～40 mg/kg)

肺外結核に対しては、肺結核と同様に治療されることが多い。

<日本における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書

要望書に記載された教科書について企業側で内容を確認し、記載を補足した。

- 1) 小児科学第3版(白木和夫、前川喜平監修、医学書院) 要望-10)

INH と RFP とともに、治療開始 2 ヶ月間の初期強化治療期間に PZA を加えた肺結核の 6 ヶ月間治療は世界的に肺結核に対する標準的薬療法となっている。PZA を加えた小児肺結核 6 ヶ月間治療の標準方式、INH (8~10 mg/kg 分 1、最大 400 mg/日)、RFP(10 mg/kg 分 1、最大 450 mg/日)、PZA (30 mg/kg 分 1、最大 1.2 g/日) の 3 剤を連日 2 ヶ月間投与後、さらに 4 ヶ月間 INH と RFP を連日投与する。なお、耐性菌感染が疑われる場合は耐性検査結果判明まで初期に SM (20 mg/kg、1 回筋注、最大 0.75 g/日)、又は EB (15 mg/kg 分 1、最大 0.75 g/日) 併用を行う。

- 2) 森雅亮：結核及び非結核性抗酸菌症 小児疾患診療のための病態生理 第4版、小児内科 2008 ; 40 (増刊号) : 1068-73、東京医学社 要望-11)

初感染結核、肺結核、肺外リンパ節結核に対しては、INH、RFP、PZA の 3 剤を初期 2 ヶ月間連日併用し、その後 INH、RFP を 4 ヶ月間維持する。重症結核(空洞病変、粟粒結核、髄膜炎、胸膜炎、腸結核)では、INH、RFP、PZA、SM (あるいは EB) の 4 剤を初期 2 ヶ月間併用し、その後 INH、RFP を 7~10 ヶ月間維持する。

- 3) 高松勇：結核. 小児の治療指針 小児科診療 2010 ; 73 (増刊号) : 133-5. 診断と治療社 要望-12)

INH、RFP、PZA を用いた小児肺結核の 6 ヶ月間治療が世界標準で、初期 2 ヶ月間は INH (8~10 mg/kg/日、最大 400 mg/日)、RFP (10 mg/kg/日、最大 450 mg/日)、PZA (30 mg/kg/日、最大 1.2 g/日) の 3 者連日、その後 4 ヶ月間の INH、RFP 連日、全 6 ヶ月間治療を行う。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1. 要望書に記載された海外ガイドライン

要望書に記載された海外ガイドラインについて企業側で内容を確認し、記載を補足した。

- 1) International Standards for Tuberculosis Care (the Tuberculosis Coalition for Technical Assistance) 要望-13)

初期 2 ヶ月間はファーストラインの治療薬である INH (5 [4~6] mg/kg、最大 300 mg/日) + RFP (10 [8~12] mg/kg、最大 600 mg/日) + PZA (25 [20~30] mg/kg) + EB (20 [15~25] mg/kg) で治療し、その後 4 ヶ月間は INH + RFP を継続する。

- 2) Treatment of Tuberculosis : American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America 要望-6)

乳児や 4 歳以下の小児の結核は全身播種性であることが多いので、治療は診断が疑われた時点で速やかに行われるべきである。無症候でツベルクリン反応検査が陽性で、異常 XP 像(無気肺、実質性浸潤影、肺門リンパ節腫大)を認める小児の場合、INH、RFP、PZA にて初期治療を開始すべきである。INH と RFP による 6 ヶ月間治療が、薬剤感受性菌による肺結核又は肺門リンパ節結核に有効であったとの報告もあるが、多

くの試験では INH と RFP による 6 ヶ月間の連日療法に、初期の 2 週間から 2 ヶ月間 PZA を加えて治療しており、その成功率は 95%以上、副作用は 2%以下であった。EB は INH もしくは RFP 耐性菌による結核や成人型の肺結核の場合に使用する。15 歳以下かつ体重 40 kg 以下の小児の用量は以下のとおりである。

INH : 10~15 mg/kg 最大 300 mg/日

RFP : 10~20 mg/kg 最大 600 mg/日

PZA : 15~30 mg/kg 最大 2.0 g/日

EB : 15~20 mg/kg 最大 1.0 g/日

2. 企業が追加した海外ガイドライン

1) RAPID ADVICE (Treatment of tuberculosis in children) : WHO/HTM/TB/2010.13 企業-5)

WHO は肝毒性誘発のリスクを考慮し、小児結核治療における投与量として以下を推奨している。

INH : 10 mg/kg (10~15 mg/kg) 最大 300 mg/日

RFP : 15 mg/kg (10~20 mg/kg) 最大 600 mg/日

PZA : 35 mg/kg (30~40 mg/kg)

EB : 20 mg/kg (15~25 mg/kg)

<日本におけるガイドライン等>

1. 要望書に記載された国内ガイドライン

要望書に記載された国内ガイドラインについて企業側で内容を確認し、記載を補足した。

1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011(日本小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会) 要望-2)

INH、RFP、PZA を用いた小児肺結核の 6 ヶ月間治療が小児科領域においても世界の標準的薬療法となっている。小児肺結核の治療法として初期 2 ヶ月間の INH (8~10 mg/kg/日、最大 400 mg/日、分 1)、RFP (10 mg/kg/日、最大 450 mg/日、分 1)、PZA (30 mg/kg/日、最大 1.2 g/日、分 1) の 3 者連日、残り 4 ヶ月間の INH、RFP 連日の合計 6 ヶ月間治療が実施される。なお、耐性が疑われるときには、耐性検査結果判明まで初期に SM (20 mg/kg/日、最大 0.75 g/日、分 1 注射) か EB (15 mg/kg/日、最大 0.75 g/日、分 1) を併用する。また、成人型の二次結核症である慢性肺結核症に対しては、成人で提唱されている INH、RFP、PZA に SM (又は EB) の 4 剤併用療法を当初から実施する。

2) 「結核医療の基準」の見直し 2008 年 日本結核病学会治療委員会 要望-5)

結核医療の基本的目標は、患者の体内に生存する結核菌を可及的に撲滅することであり、そのためには感染菌に有効な(感受性のある)、作用点の異なる薬剤を初期に少なくとも 3 剤以上組み合わせた多剤併用方式で最短 6 ヶ月間継続して投与することが不可欠である。

(1) 初回治療患者の標準治療

First-line drugs(a)である RFP、INH、PZA の 3 剤と First-line drugs(b)である SM、EB

のうちのいずれかを加えた初期 2 ヶ月間 4 剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成しうる最強の治療法であり、その後 RFP、INH を 4 ヶ月間継続し 6 ヶ月（180 日）間で治療を完了しうる最短（short course）の治療法として、既に世界中で広く普及している。

(2) 潜在性結核感染症の治療

潜在性結核症として治療の対象となるのは小児が多い。原則として INH で 6 ヶ月又は 9 ヶ月間治療する。感染源が INH 耐性である場合には RFP を 4 ヶ月又は 6 ヶ月間使用する。

12 歳以下小児用量は下記のとおり。

INH：8～15 mg/kg/日、最大 300 mg/日

RFP：10～20 mg/kg/日、最大 600 mg/日

2. 企業が追加した国内ガイドライン

1) 結核診療ガイドライン 日本結核病学会 [編] 企業-1)

(1) 標準治療の実際

図 1 は初回治療での薬剤感受性結核に対する治療法を示している。現在、結核医療の基準では 2 つの方法がある。

初期 2 ヶ月間 INH、RFP、PZA に EB 又は SM を加えた 4 剤、以後の 4 ヶ月間 INH と RFP を使用する標準治療 (A) が原則である。PZA 投与ができない場合には例外的に (B) の治療をすることができる。結核が重症の場合、2 ヶ月を超えても菌陽性が続く場合、糖尿病、塵肺など免疫低下をきたす疾患を合併している場合、結核再発の場合は、維持期治療を概ね 3 ヶ月間延長する。

EB 又は SM は、INH、RFP のいずれかに薬剤耐性であった場合に両剤耐性になることを防ぐ意義がある。日本では副作用が少ないなどの理由で長期間使用されてきたが、INH と RFP 両剤に薬剤感受性であることが判明した時点で中止（菌陽性の場合には 2 ヶ月以上でも薬剤感受性結果判明まで継続）することを推奨する。

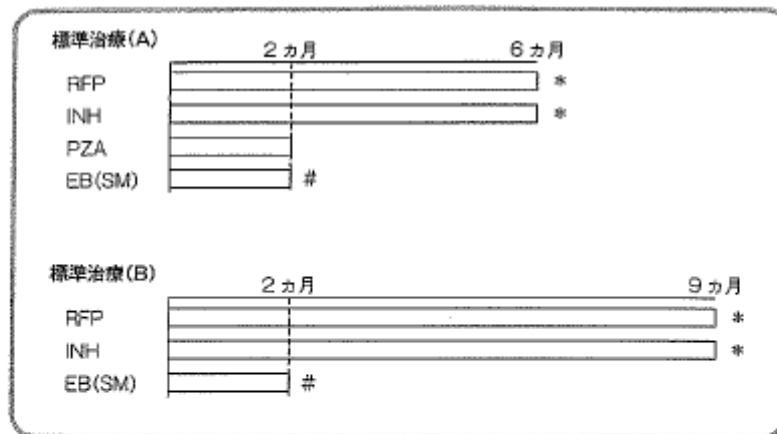


図1 結核の初回標準治療

(A) 法：RFP + INH + PZA に SM または EB の 4 剤併用で 2 ヶ月間→ RFP + INH で 4 ヶ月間

(B) 法：RFP + INH + SM (または EB) で 2 ヶ月間→ RFP + INH 7 ヶ月

原則として (A) 法を用い、PZA 使用不可の場合に限り (B) 法を用いる

#：初期強化期の EB (SM) は、INH および RFP に薬剤感受性であることが確認されれば終了する

*：重症結核 (粟粒結核、中枢神経系、広汎空洞型など)、結核再発、塵肺・糖尿病・HIV 感染など免疫低下をきたす疾患、副腎皮質ステロイドホルモンなどの免疫低下をきたす治療時には維持期治療を 3 ヶ月延長する。

(日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し— 2008 年、結核 83：529-535, 2008)

(2) 小児

小児においても治療の原則は成人と同じである。ただし INH の用量は 8~15 mg/体重 kg と多めにする。INH による肝障害は小児では頻度が低い。低年齢では副作用の早期発見が困難であることを考慮して、EB、SM の使用は慎重に検討する。なお、小児は感染源が明らかになることが多いが、その薬剤感受性検査結果も参考にする。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1. 要望書に記載された本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態

1) わが国における 2009 年の新登録小児結核患者数 (罹患率) は 73 名 (10 万対 0.43) で、肺結核 46 名 (63%)、結核性胸膜炎 3 名、結核性髄膜炎 1 名、粟粒結核 4 名などとなっている。年齢は 0 歳 15 名、1 歳 8 名、2 歳 6 名、3 歳 3 名、4 歳 2 名、5 歳 4 名、6 歳 4 名とカプセル剤の服用が困難な乳幼児が過半数を占めている^{要望-14)}。

2) 文献報告される小児結核治療例は多くないが、報告された例における治療内容を見ると RFP を含む推奨治療が行われている。年齢から推定すれば脱カプセルによる剤形変更が行われていると推定される^{要望-15,16,17)}。

2. 企業で追加した本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態

企業で、医中誌 Web を使用し、以下の検索条件で文献検索を行ったところ、125 報の文献が得られた。このうち、複数患者を対象とした 2 報を以下に示す。なお、そのうち 1 報は、要望書の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (1) 無作為化比

較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」に記載された文献であったが、無作為化臨床試験ではなかったため本項に情報を補足して記載した。

【検索条件】

リファンピシン AND 結核 AND 小児

【検索日】

2011年12月12日

1) 高松勇, 亀田誠, 村山史秀, 他. PZAを加えた小児肺結核6ヵ月治療成績. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 1995;6(2):102-5.^{要望-18)}

1992年1月～1994年4月に活動性肺結核と診断された0～17歳の小児27名に対する抗結核薬による6ヵ月間治療成績が報告された。病型は、初期肺結核症が13名、慢性肺結核症が12名、結核性胸膜炎が2名であった。投与量及び投与方法は、INH 10 mg/kg/日を1日1回、RFP 10 mg/kg/日を1日1回、PZA 30 mg/kg/日を1日2回、2ヵ月間連日経口投与し、その後、INH 10 mg/kg/日を1日1回、RFP 10 mg/kg/日を1日1回、4ヵ月間連日経口投与した。また、治療開始時に耐性が疑われた2名にはSMを追加投与した。

27名中21名が6ヵ月間治療を完了した。治療を中止した6名の中止理由は、副作用2名、薬剤耐性2名、転医1名、治療中断1名であった。治療を完了した21名のうち、2名はPZAを3ヵ月目まで投与した。そのうち1名はSMを追加投与した患者であった。治療を完了した21名すべてで、X線所見及び症状の改善を認め、菌陽性患者では菌所見の改善を認めた。治療終了後の結核の再発は認められなかった。副作用は、肝機能障害が7名に発現し、そのうち2名は治療の変更が必要であった。治療変更を必要とした肝機能障害の原因薬剤は1名がPZAで、1名がRFPであった。高尿酸血症が8名に発現したが、いずれも治療継続にて正常化した。その他に、発疹が3名、嘔気が1名、蕁麻疹が1名に発現したが、いずれも治療継続にて軽快した。

2) 森口直彦, 田中意浩, 安藤淳, 他. 家族内感染で同時期に発症した肺結核の双生児例. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 2009;20(2):143-9.^{企業-29)}

同時期に発症した肺結核の兄弟例が報告された。症例は、一卵性双生児の2歳8ヵ月の男児で、初期変化群結核症と診断された。兄弟ともに結核菌培養は陽性であった。兄は、INH 10 mg/kg/日を第17病日から、RFP 15 mg/kg/日を第19病日から、PZA 20 mg/kg/日を第23病日から投与した。弟は、INH 10 mg/kg/日を第9病日から、RFP 15 mg/kg/日を第10病日から、PZA 20 mg/kg/日を第14病日から投与した。兄弟ともに2ヵ月間3剤併用した後に、4ヵ月間INHとRFPの併用を継続し治療を終了した。その後、再発は認められていない。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

欧米等6ヵ国においてRFPは、小児においてすべての病態を含む結核症あるいは結核症の効能・効果を取得している。海外の教科書等には、小児肺結核の治療は2ヵ月間INH、

RFP、PZA の 3 剤を併用（2HRZ）し、その後 4 ヶ月間 INH、RFP の 2 剤併用（4HR）で治療することが標準治療とされ、骨関節結核や播種性結核等の肺外結核の治療は、肺結核と同様の治療を 9～12 ヶ月間行くと記載されている^{要望-8,9)}。ATS/CDC/IDSA の共同公式声明では、小児結核の初期治療は INH、RFP、PZA で開始すべきとされており、RFP は小児結核治療に広く使用されている^{要望-6)}。本邦では 2HRZ + 4HR で治療することが標準治療とされ^{要望-2)}、15 歳未満の小児結核患者の約 80% に INH + RFP を基本とした治療がなされている^{企業-30)}。

以上、小児結核治療は成人同様 RFP、INH、PZA を中心とした初期強化短期化学療法が世界的標準法となっており、本邦においても広く普及した治療法となっていることから、学会の要望のとおり、RFP に小児適応を追加することは妥当と判断する。

< 要望用法・用量について >

欧米等 6 ヶ国での RFP の添付文書における 1 日投与量は 10～20 mg/kg（仏国は成人及び 6 歳以上の小児で平均 10 [8～12] mg/kg）、最大 1 日量は 600 mg を超えないこととされている。海外の教科書等においても RFP の 1 日投与量は 10～20 mg/kg と記載されている^{要望-8,9)}。また、ATS/CDC/IDSA の共同公式声明でも 1 日投与量は 10～20 mg/kg（最大 600 mg/日）であり、当該用量を WHO も推奨している^{企業-5, 要望-6)}。本邦のガイドライン及び教科書では 1 日投与量は 10 mg/kg であるが最大 1 日量は 450 mg が推奨されている^{要望-2,10)}。

海外添付文書・ガイドライン等には RFP の小児結核に対する用量検討試験に係る記載はなく、小児用量の明確なエビデンスは確認できないが、RFP の 1 日投与量 10～20 mg/kg で初期治療に INH、RFP、PZA を用いた治療で 95% 以上の成功を収めていると報告されている^{要望-3,6,8)}。本邦において小児結核の治療成績の報告は限られるが、2HRZ + 4HR（RFP の 1 日量 10 mg/kg、最大 450 mg/日）により小児肺結核並びに結核性胸膜炎患者を治療し 27 例中 21 例で治療を完了し治癒したとの報告があることから^{要望-18)}、小児結核治療における RFP の用法・用量として、学会が要望する 1 日投与量 10～20 mg/体重 kg は妥当と判断する。

< 臨床的位置づけについて >

RFP は欧米及び本邦にてファーストラインの薬剤と位置づけられており、小児結核治療において必須の薬剤である。

その他；本邦において RFP はカプセル剤しか存在せず、小児においてはカプセルを嚥下できない、もしくは用量を適切に調整できない場合が想定される。そのため、適正使用推進の観点から米国の事例と同様に、シロップ剤の調製法を添付文書もしくは他の適切な資材で明示し、情報提供することが必要と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に欧米等で当該効能・効果が承認されていること、及び本邦での小児結核治療における使用実績があることから公知申請が可能と考える。なお、小児（0～14 歳）の新規結核登録患者数は 2006 年以降 100 人を切り 2009 年には 73 人にまで低下しており、対象患者

数が非常に少なく臨床試験の実施は困難である^{要望-14,企業-3)}。したがって、使用実態に関する情報が不足していると判断された場合は、要望学会が既に有している国内の使用状況の情報を取り纏めて、是非論文化していただきたい。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

<企業見解書で引用した要望書に記載された文献>

- 要望-1) RIFADIN[®] (rifampin capsules USP) and RIFADIN IV (rifampin for injection USP) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S. LLC; 2010.
- 要望-2) 結核. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 協和企画, 東京; 2011. p.84-8.
- 要望-3) American academy of pediatrics, committee on infectious diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1992;89(1):161-5.
- 要望-4) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(5):1359-74.
- 要望-5) 重藤えり子, 和田雅子, 高橋弘毅, 他. 「結核医療の基準」の見直し 2008年. 結核. 2008;83(7):529-35.
- 要望-6) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(4):603-62.
- 要望-7) Starke JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J. 1990;9(11):785-93.
- 要望-8) 鈴木仁. 結核. 衛藤義勝, 監修. ネルソン小児科学. 原著 17版. エルゼビア・ジャパン; 2005. p.980-94.
- 要望-9) Mandalakas AM, Starke JR. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, editors. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 7th ed. Elsevier; 2006. p.507-29.
- 要望-10) 高松勇. 結核. 大関武彦, 近藤直実, 編. 小児科学 第3版. 医学書院; 2008. p.811-5.
- 要望-11) 森雅亮. 小児疾患診療のための病態生理: 感染症: 結核および非結核性抗酸菌症. 小児内科. 2008;40 Suppl:1068-73.
- 要望-12) 高松勇. 結核. 小児科診療. 2010;73 Suppl:133-5.
- 要望-13) Tuberculosis coalition for technical assistance. International standards for tuberculosis care. 2006.
- 要望-14) 結核研究所疫学情報センター. 結核年報 2009: Series 3: 小児結核. 結核.

2011;86(5):553-6.

- 要望-15) 東道公人, 矢野未央, 青木智史, 他. クオンティフェロン TB-2G が早期診断に有用であった成人型肺結核の1例. 日本小児科学会雑誌. 2009;113(5):867-9.
- 要望-16) 舟井優介, 塚本浩子, 川上智子, 他. クオンティフェロン TB-2G (QFT) が診断に有用であった結核性胸膜炎の一男児例. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 2007;18(2):142-7.
- 要望-17) 森口直彦, 田中意浩, 安藤淳, 他. 家族内感染で同時期に発症した肺結核の双生児例. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 2009;20(2):143-9.
- 要望-18) 高松勇, 亀田誠, 村山史秀, 他. PZA を加えた小児肺結核 6 ヶ月治療成績. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 1995;6(2):102-5.

<企業見解書で引用した企業が追加した文献>

- 企業-1) 日本結核病学会, 編. 結核診療ガイドライン. 南江堂; 2009.
- 企業-2) Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. McGraw Hill; 2008. p.1006-38.
- 企業-3) 公益財団法人結核予防会編. 結核の統計 2010. 公益財団法人結核予防会; 2010. p.43-6.
- 企業-4) 宮川知士. 小児感染症のすべて: 感染症の種類別に小児感染症を考える 結核. 化学療法の領域. 2009;25 Suppl:972-8.
- 企業-5) World Health Organization. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.
- 企業-6) Rifadin 150 mg Capsules [package insert]. UK: Sanofi-Aventis; 2011 Oct.
- 企業-7) Rifadin 300 mg Capsules [package insert]. UK: Sanofi-Aventis; 2011 Oct.
- 企業-8) Rifadin Syrup 100 mg/5 ml [package insert]. UK: Sanofi-Aventis; 2011 Oct.
- 企業-9) EREMFAT[®] 150, 300, 450, 600 mg [package insert]. Germany: Riemser; 2010 Jan.
- 企業-10) EREMFAT[®] Sirup [package insert]. Germany: Riemser; 2011 July.
- 企業-11) RIFADINE 300 mg, gélule [package insert]. Paris: Sanofi-Aventis France; 2007 Dec.
- 企業-12) RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable [package insert]. Paris: Sanofi-Aventis France; 2007 Dec.
- 企業-13) RIFADIN[®] Rifampin capsules USP 150 mg & 300 mg [package insert]. West Laval, Quebec: Sanofi-Aventis Canada Inc.; 2010 Jul.
- 企業-14) ROFACT (Rifampin Capsules, USP) 150 mg and 300 mg [package insert]. Montreal, Quebec: Valeant Canada limitée/Limited; 2006 Jul.
- 企業-15) RIFADIN[®] [package insert]. Australia: Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd; 2008 Dec.
- 企業-16) Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(5):405-10.
- 企業-17) Kumar L, Dhand R, Singhi PD, et al. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 1990;9(11):802-6.

- 企業-18) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. In: Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy 1969. University of Tokyo Press; 1970;2:755-60.
- 企業-19) Schaaf HS, Willemsse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. *BMC Med.* 2009;7(19).
- 企業-20) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(9):1106-11.
- 企業-21) Thee S, Seddon JA, Donald PR, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5560-7.
- 企業-22) Donald PR. The chemotherapy of osteo-articular tuberculosis with recommendations for treatment of children. *J Infect.* 2011;62(6):411-39.
- 企業-23) Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):134-41.
- 企業-24) Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(1):22-6.
- 企業-25) Donald PR, Maritz JS, Diacon AH. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis.* 2011;91(3):196-207.
- 企業-26) Ramachandran G, Kumar AKH, Swaminathan S. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. *Indian J Pediatr.* 2011;78(4):435-42.
- 企業-27) Tuberculosis. In: Baker CJ, editor. Red book atlas of pediatric infectious diseases. American academy of pediatrics; 2007. p.333-44.
- 企業-28) Starke JR. Tuberculosis. In: Feigin, RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Elsevier; 2009. p.1426-69.
- 企業-29) 森口直彦, 田中意浩, 安藤淳, 他. 家族内感染で同時期に発症した肺結核の双生児例. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌.* 2009;20(2):143-9.
- 企業-30) 結核研究所疫学情報センター. 結核年報 2008: Series 8. 治療(1). 結核. 2011;85(6):561-4.