

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本感染症学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>7 位 (全 8 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リファンピシン</p>
	<p>販売名</p>	<p>1 リファジンカプセル 150mg 2 リマクタンカプセル 150mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>①第一三共株式会社 ②サンド株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p><適応菌種>本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症>〔1〕肺結核およびその他の結核症</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>〔1〕肺結核およびその他の結核症：通常、成人には、1回 450mg(力価),1日1回毎日服用(適宜増減)。小児には、1回 10~20mg/kg、1日1回毎日服用。ただし,感性併用剤のある場合は週2日服用でもよい。原則として朝食前空腹時服用とし,他の抗結核剤と併用することが望ましい。1日最大量は 600mg (力価) を超えない。</p>
<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) リファンピシンは小児結核に使用される標準的</p>	

		<p>な薬剤であるにも拘わらず、国内では小児に対する用法・用量が示されていない(小児に対して未承認である)</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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 小児結核罹患率は 1970 年代に著しく減少したが、その後も順調に低下し、2006 年の発病者数は 85 名 (0-4 歳 35 名、5-9 歳 18 名、10-14 歳 32 名)、人口 10 万対 0.5 までに低下した(大森正子：わが国の小児結核の現状と小児結核撲滅のための世界戦略. 小児感染免疫 13, 2001: 248-253.)。しかしながら、小児結核は周囲に感染源となりうる大人の喀痰塗抹陽性結核患者の発生がある限り、征圧されることはなく、引き続き適切な診断・治療・予防が必要な疾患である。</p> <p>2) 小児結核の場合特に初感染で発症すると結核性髄膜炎、粟粒結核などの病態をとり重症化する場合がある。</p> <p>3) 成人の結核と同様に、適切な治療が行われなければ、慢性の経過をとり、感染源となるとともに、最終的には致死的な経過をとることも考えられる。</p> <p>上記より、本疾患は「適応疾病の重篤性」に関して (イ) に相当するものと考えた。</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 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>通常小児結核の治療に用いられる抗結核薬は、イソジアニド(INH)、リファンピシン(RFP)、ストレプトマイシン(SM)またはエタンブトール(EB)が基本であり、重症結核の場合はピラジナミド(PZA)が併用される。リファンピシンはもっとも標準的な治療薬のひとつであるが、国内では小児に対する用法・用量の記載が無く未承認のままとなっている。</p>	

備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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る。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	RIFADIN · (rifampin capsules USP)
	効能・効果	適応症 <u>結核症</u> RFP はすべての病態の結核症に対して処方される。 RFP、INH、及びピラジナミド (PZA) から成る3剤併用療法 (例えばRIFATER®) は、通常2カ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 と第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。 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カ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。 RIFADIN IV は、薬剤の経口投与が不可能なときに、初期治療及び再治療で処方される。 髄膜炎菌保菌者 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>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</p> <p>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</p> <p>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><u>結核症</u></p> <p>成人：10mg/kg、1 日1 回投与。600mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p><u>小児：10～20mg/kg、600mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</u></p> <p>経口投与の場合、1 日1 回投与とし、食前1 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。</p> <p>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 カ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、</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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 カ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</p>

		<p>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。</p> <p><u>髄膜炎菌保菌者</u></p> <p>成人：成人には1 回600mg、1 日2 回、2 日間の投与が推奨される。</p> <p>小児：生後1 カ月以上の小児患者では、10mg/kg (1 回量として600mg を超えない) を12 時間毎に2 日間投与する。</p> <p>生後1 カ月未満の患者：5mg/kg を12 時間毎に2 日間投与する。</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	Rifadin 150mg Capsules, Rifadin 300mg Capsules
	効能・効果	<p><u>臨床的適用</u></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</u>に対して、他の活性のある抗結核薬との併用で用いる。</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>
	用法・用量	<p><u>経口投与</u></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></p> <p><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8～12mg/kg である。</p> <p>1 日当たりの常用量：体重50kg 未満の患者－450mg。体重50kg 以上の患者－600mg。</p>

		<p>小児：小児では、1日当たり10～20mg/kgの経口投与が推奨される。</p> <p>ただし、600mg/日を超えない。</p> <p>ハンセン病</p> <p>1カ月に1回、RFP 600mg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10mg/kgである。</p> <p>1日当たりの常用量：体重50kg未満の患者－450mg。体重50kg以上の患者－600mg。</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600～1200mg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600mg、1日2回、2日間</p> <p>小児（1～12歳）：1回10mg/kg、1日2回、2日間（3カ月～1歳）：1回5mg/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 20mg/kgを、1日1回（最大1日量600mg）、4日間投与する。典型例は、病院から退出する前に治療すべきである。</p> <p>新生児（1カ月）：1日10mg/kg、4日間。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	EREMFAT・150, 300, 450, 600
	効能・効果	<p>通用領域</p> <p><u>あらゆる病態及び病期の結核症の治療。</u></p> <p><u>RFPに感性の結核菌、又は「非定型」マイコバクテリウム属と原因菌とする感染症。</u> Eremfatは1種又は複数の他の抗結核薬と併用してのみ使用すること。</p> <p>ハンセン病及びブルーリ潰瘍（病原体：マイコバクテリウム・レプラ又はマイコバクテリウム・ウルセランス）。</p> <p>髄膜炎菌保菌者の予防的治療。</p>
	用法・用量	<p>用法・用量及び投与期間</p> <p><u>1回投与量及び1日投与量</u></p> <p><u>結核治療のためには以下の処方を用いる：</u></p>

		<table border="1"> <tr> <th colspan="3">フィルム錠</th> </tr> <tr> <th>年齢</th> <th>1日用量 mg/kg</th> <th>注意</th> </tr> <tr> <td>成人及び12歳を超える小児</td> <td>10</td> <td>平均1日用量は600mgである。成人の1日用量は450mg未満であってはならず、また600～(750)mgを超えてはならない。</td> </tr> <tr> <td>6～12歳の小児</td> <td>10～20</td> <td>長期治療においては1日あたり450mgを超えてはならない。</td> </tr> <tr> <td>生後満2カ月を超える乳児及び幼児</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>早産児及び新生児並びに生後満2カ月前の乳児</td> <td>10</td> <td>これらの年齢群においてRFPの分解及び排泄は遅延する。</td> </tr> </table> <p><u>注意：</u></p> <p><u>INHとの併用においては毎回の推奨用量を超えてはならない。</u></p> <p><u>間歇的治療（毎週2～3回投与）においても1回投与量を増加させてはならない。</u></p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防： 成人及び12歳を超える小児：600mgを1日に2回、2日間。 6歳から12歳の間の小児：10mg/kgを1日に2回、2日間。 その他の感染症： その他の感染症においては、結核治療と同様に、EREMFAT® 150/300/450/600を抗生物質感受性データに従い、他の検証された化学療法剤との併用でのみ処方すること： - 成人に対しては病原菌感受性に従い、RFP1日あたり600～1200mgを2（～3）回で投与する。 - 小児に対しては結核治療と同様の用量を用いる。</p>	フィルム錠			年齢	1日用量 mg/kg	注意	成人及び12歳を超える小児	10	平均1日用量は600mgである。成人の1日用量は450mg未満であってはならず、また600～(750)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450mgを超えてはならない。	生後満2カ月を超える乳児及び幼児	15		早産児及び新生児並びに生後満2カ月前の乳児	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。
フィルム錠																				
年齢	1日用量 mg/kg	注意																		
成人及び12歳を超える小児	10	平均1日用量は600mgである。成人の1日用量は450mg未満であってはならず、また600～(750)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450mgを超えてはならない。																		
生後満2カ月を超える乳児及び幼児	15																			
早産児及び新生児並びに生後満2カ月前の乳児	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。																		
	備考																			
仏国	販売名（企業名）	RIFADINE 300 mg, gélule																		
	効能・効果	<p>適応症</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>1- <u>あらゆるタイプの結核</u></p> <p>a) <u>多剤併用療法の一環としての投与</u></p> <p>・肺結核の初回発症及び再発</p> <p>・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</p> <p>b) <u>多剤併用療法又は単剤療法としての予防的薬学療法</u></p>																		

		<p>・皮膚ツベルクリン反応の陽転が確認された場合</p> <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：疾患に対する感受性が亢進するグラム陽性菌（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> <p>・当該予防の目的は、鼻咽頭部に存在する病原菌（髄膜炎菌）と根絶することとする。</p> <p>・RFP は、髄膜炎菌による髄膜炎の治療薬ではない。</p> <p>・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。</p> <p>○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</p> <p>○感染患者が入院前の10 日間に患者の口咽頭分泌物に曝露した場合</p> <p>・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> <p>抗菌薬の適正使用については、公式の推奨事項を考慮すること。</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>用量及び用法</p> <p>1) <u>結核</u></p> <p>a) <u>治療方針</u></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によって、本質的に治療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と遵守すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>抗結核薬を多剤併用すること。</u> <p>○<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カ月間）は3～4剤</u></p> <p>○<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></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<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</p> <ul style="list-style-type: none"> － 成人：8～12mg/kg/日の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10mg/kg/日の1回投与。併発疾患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計画は、初期治療として2カ月間にわたって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><u>上記の初期治療に続き、RFP とINH とを併用する4カ月間の強化段階の治療を実施する（治療期間は計6カ月間）。</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カ月間継続すること（治療期間は計9カ月間）。</u></p> <p><u>強化段階（治療3カ月目以降）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。本投与方法は、特にモニタリングを併用する治療の一環として実施し、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</p> <p>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カ月間とする。</p> <p>2) ハンセン病</p> <p>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）</p> <p>成人</p> <p>RFP：600mg を1カ月に1回モニタリング下で投与 +ダブソン：100mg/日の自己投与 +クロファジミン：300mg を1カ月に1回モニタリング下で投与し、50mg/日の自己投与</p>
--	--	--

		<p>小児 RFP：10 mg/kg を1 カ月に1 回投与 +ダブソン：1～2mg/kg/日 +クロファジミン：200mg を1 カ月に1 回+50mg 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：600mg を1 カ月に1 回モニタリング下で投与 +ダブソン：100mg/日（1～2mg/kg）の1 日1 回の自己投与</p> <p>小児 RFP：10mg/kg を1 カ月に1 回 +ダブソン：1～2mg/kg/日 治療期間：6 カ月間</p> <p>3) ブルセラ症 以下に示す薬剤との併用療法： RFP：900mg/日を朝の空腹時に1 回投与 ドキシサイクリン：200mg/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、用量は以下の通りとすること。 － 成人：20～30mg/kg/日と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 RFP を以下の用量で48 時間投与する。 － 成人：12 時間毎に600mg を投与 － 6 歳以上の小児：12 時間毎に10mg/kg を投与 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、5mg/kg/日の1 日1 回投与とし、900mg/日を上回らないこと）。 血中RFP 値の測定値を参考にする事。 腎不全患者： 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。 ・中等度腎機能不全（クレアチニンクリアランス60～30mL/min）： 治療開始から2 日目又は3 日目に血中RFP 値を測定し、場合に</p>
--	--	--

		<p>よって投与間隔をあけること。</p> <p>・重度腎機能不全（クレアチニンクリアランス30mL/min 未満）： 必ず投与間隔をあけること。</p> <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>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。</p> <p>RFP のカプセル剤及び経口懸濁液は、至適吸収率を確保するため空腹時に服用する必要があるため、少なくとも食事の30分前に服用すること。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	ROFACT(Rifampin Capsules, USP) 150 & 300 mg
	効能・効果	<p>適応症</p> <p>1) <u>肺結核症</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>2) 髄膜炎菌感染症の発症予防</p>
	用法・用量	<p>1) <u>肺結核症</u></p> <p>・ 成人</p> <p>600mg を1日1回経口投与</p> <p>または</p> <p>10mg/kg(最大 600mg)を週に 2-3 回経口投与</p> <p>・ <u>小児</u></p> <p>・ <u>生後1ヶ月未満</u></p> <p><u>10-20mg/kg を1日1回</u></p> <p>または</p> <p><u>10-20mg/kg を週に 2-3 回経口投与</u></p> <p>・ <u>生後1ヶ月以上</u></p> <p><u>10mg/kg(最大 600mg)を1日1回経口投与</u></p> <p>または</p> <p><u>10mg/kg(最大 600mg)を週に 2-3 回経口投与</u></p> <p>2) 髄膜炎菌感染症の発症予防</p> <p>・ 成人</p> <p>5mg/kg を12時間ごとに2日間経口投与</p> <p>・ 小児</p> <p>10mg/kg を12時間ごとに2日間経口投与(1日量は最大 600mg)</p>
	備考	
豪国	販売名（企	RIFADIN

	業名)	
	効能・効果	<p>適応症</p> <p>1) <u>結核症</u></p> <p>2) ハンセン病</p> <p>3) 髄膜炎菌感染症(予防)</p> <p>4) インフルエンザ菌 type b 感染症(予防)</p>
	用法・用量	<p>経口薬</p> <p>1) <u>結核症(肺結核)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人 600mg を 1 日 1 回投与 ・ <u>小児</u> <u>10-20mg/kg(最大 600mg)を 1 日 1 回投与</u> <p>2) ハンセン病</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人 450-600 mg を 1 日 1 回投与 <p>5) 髄膜炎菌感染症(予防)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人 600mg を 4 日間投与 ・ 5 歳以上の小児 10mg/kg(1 日量最大 600mg)を 4 日間投与 5 歳未満の小児に対する経験はない <p>3) インフルエンザ菌 type b 感染症(予防)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児および成人 20 mg/kg(1日最大600mg)を1日1回4日間投与 ・ 1 ヶ月未満の新生児 10 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間投与 <p>注射薬</p> <p>経口投与が不能の場合に使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人 600mgを1日1回1-3時間かけて点滴静注 ・ 小児 10-20mg/kg(最大600mg)を1日1回1-3時間かけて点滴静注
備考		
欧米等6か国での標準	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ	

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。)		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)			

		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 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 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 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 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>

1) 小児における薬物動態試験等の公表論文

小児における用法・用量について、薬物動態の面から検討するため、小児でのRFPの薬物動態に関する情報を検索した。

医中誌

医中誌WEBを使用し、「リファンピシン」、「動態」、「小児」の検索語を掛け合わせて検索を実施した（検索対象年：1983年～2010年）結果、4件の文献が該当したものの、原著論文は0件であった。

PubMed

PubMedを用いて下記の条件で検索した結果、46報の文献が得られた。成人と小児の体内動態を直接比較した試験は確認されなかったが、得られた文献の中から、小児の体内動態を検討した試験に関する文献3報を以下に示す。これらの文献では、小児における血中薬物濃度が測定されている。

【検索語】

rifampicin and pharmacokinetics and (child or pediatric or infant)

【Limit】

Humans, All Child:0-18 years

1) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy

University of Tokyo Press 1969; 2: 755-60.

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。

新生児及び幼児におけるRFPの吸収、代謝、排泄に関する知見を得ることを目的として、33名の新生児（誕生時3.2kg以上、生後3日以内）、12名の幼児（生後4～18カ月、体重5.0～11.8kg）に対して、10mg/kgの投与量でRFPの懸濁液を単回経口投与した。投与2、4、8、12時間後に採血を行い、釣り合い型不完備ブロック法に従って各被験者から2時点で採血が行われ、新生児では各時点9、幼児では6のデータが取得された。また0～6及び6～12時間後の尿を採取し、尿中濃度を測定した。

新生児では投与8時間後に血清中濃度が最大となり、その濃度は $5.79 \pm 1.23 \cdot \text{g/mL}$ であった。幼児においては、血清中濃度が4時間後に最大となり、その濃度は $3.47 \pm 0.54 \cdot \text{g/mL}$ であった。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。また、12時間後の尿中回収率は、新生児37%、幼児2.5%であり、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カ月までの幼児に

10mg/kg を投与した場合、平均の血清中濃度は成人の3~10分の1相当であると記載されている。

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).

本試験は、HIV 感染あるいはHIV 非感染の小児結核患者におけるRFP の薬物動態評価を目的として実施された。

HIV 感染を伴う結核患者21名(平均3.73歳、平均体重12.26kg〔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13.97kg〔組み入れ時〕)に対し、集中治療期ではRimacure (RFP 60mg、INH 30mg、PZA 150mg 含有)と体重5kgにつき1カプセル、その後はRFP 60mg、INH 30mgと体重5kgにつき1カプセル投与した。RFPの体内動態は、治療開始から1カ月後及び4カ月後に評価した。

HIV 非感染結核患者における投与1.5時間後の血漿中薬物濃度及びAUC_{0-6h}は、治療開始1カ月後では $5.63 \pm 4.07 \cdot \text{g/mL}$ 及び $18.07 \pm 12.52 \cdot \text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、治療開始4カ月後では $5.31 \pm 3.01 \cdot \text{g/mL}$ 及び $17.94 \pm 10.36 \cdot \text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。HIV 感染結核患者における投与1.5時間後の血漿中薬物濃度及びAUC_{0-6h}は、治療開始1カ月後では $4.26 \pm 1.96 \cdot \text{g/mL}$ 及び $14.88 \pm 7.43 \cdot \text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、治療開始4カ月後では $4.28 \pm 2.66 \cdot \text{g/mL}$ 及び $16.52 \pm 8.84 \cdot \text{g} \cdot \text{h/mL}$ 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.

治療前歴のない小児肺結核患者27名(2~14歳)を対象として、RFP 単独(10mg/kg)、もしくはEB (35mg/kg)と併用時の体内動態を検討した。解析では、患者を3つの年齢群(2~5歳〔n=7〕、6~9歳〔n=11〕、10~14歳〔n=9〕)に分けて評価した。

RFP 10mg/kgを単回経口投与後のC_{max}平均値は、単独投与時で $6.5 \sim 7.1 \cdot \text{g/mL}$ 、EBとの併用投与時で $4.5 \sim 5.4 \cdot \text{g/mL}$ であった。EBと併用投与した際のC_{max}はいずれの年齢群でも単独投与に比べて低値であったが、統計的な有意差は認められなかった。単独投与時のT_{max}は3.5~4.3hで、年齢群間、及び併用投与による違いはほとんど認められなかった。T_{1/2}は、単剤投与時が1.9~2.6h、併用投与時が2.1~2.5hであった。AUC_{0-7h}は、すべての年齢群において、併用投与時(13.6~17.95 $\cdot \text{g} \cdot \text{h/mL}$)の方が単独投与時より小さかった。

本試験で得られた単剤投与時の血清中濃度は、成人で予想される血清中濃度よりも低

かったことから、RFP の小児に対する投与量は体重換算ではなく体表面積換算で設定の方がより妥当であろうと結論している。（現行ガイドラインの推奨用量が低いとも述べている。）

以上の文献情報から、薬物動態面では、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。

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

1) 該当なし

(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) Red Book 2009
- 2) Nelson Textbook of Pediatrics 18ed
- 3) Fegin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th ed

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 結核診療ガイドライン 日本結核病学会 編

(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) 該当なし

(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>

1)

<要望用法・用量について>

1)

<臨床的位置づけについて>

1)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 該当なし