

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 （該当するものにチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 （学会名：日本感染症学会、日本化学療法学会） <input type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名；） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名；）	
要 望 す る 医 薬 品	成 分 名 （一 般 名）	JAN: ニトロフラントイン
	販 売 名	① Macrobid（米） ② Nitrofurantoin 100 mg Capsules、 MacroBID100mg Prolonged-release Capsules （英） ③ Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln（独） ④ FURADANTINE 50 mg, gélule（仏） ⑤ Pr AURO-NITROFURANTOIN BID（加） ⑥ Nitrofurantoin BNM（豪）
	会 社 名	① Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc. （米） ② Glenmark Pharmaceuticals Europe Ltd、 Mercury Pharmaceuticals Ltd（英） ③ ratiopharm GmbH（独） ④ TEVA SANTE（仏） ⑤ Auro Pharma Inc（加） ⑥ ADVANZ PHARMA (Australia)（豪）
	国内関連学会	（選定理由）
	未承認薬・適応外薬の分類 （必ずいずれかをチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要 望 内	効能・効果 （要望する効能・	

# IV-195

容	効果について記載する。）	<p>&lt;適応菌種&gt;</p> <p>大腸菌または <i>Staphylococcus saprophyticus</i> の感受性株</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <p>合併症のない急性膀胱炎</p>
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人において 100mg を 1 日 2 回、投与期間は 5 から 7 日とする。食事と一緒に服用。
	備 考	腎機能検査：Ccr<60mL/min、または臨床的に著しい血清クレアチニンの上昇がある場合は禁忌
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 _____ 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>希少疾病医薬品には該当しない</p>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	<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 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 checked="" 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>	

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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。

急性膀胱炎は頻尿あるいは排尿痛などの症状を示す。重症化した場合は、腎盂腎炎あるいは敗血症を発症する場合がある。 [1] また、膀胱炎の 28 人に 1 人は腎盂腎炎になる。 [2]

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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)

単純性膀胱炎の原因菌の中でグラム陰性菌の割合は 80%以上、グラム陽性菌の割合は 15~20%であり、グラム陰性菌にはセフェム系抗菌薬、グラム陽性菌にはキノロン系抗菌薬による治療がガイドラインで推奨されている [3] [一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本化学療法学会, 2015]。しかし、代表的なグラム陰性菌である大腸菌で見た場合、2009-2010 年ではキノロン耐性株および ESBL 産生株の割合は 13.3%および 4.7%であったのに対し [4]、2018 年の同じ調査では、キノロン耐性株および ESBL 産生株の割合は 15.6%および 9.5%であった [5]。前記ガイドラインによると、閉経前女性の単純性膀胱炎治療の第一選択は LVFX、CPFX または TFLX であり、キノロン耐性株においては第一選択薬が全て感受性がない可能性がある。したがって、尿検査でグラム陰性桿菌が確認されている場合にはキノロン系薬の使用を控え、セフェム系薬、または BLI 配合ペニシリン系が推奨されている。また、ESBL 産生株に対しては、キノロン系、ペニシリン系およびセフェム系に耐性の可能性が高く、FOM, FRPM またはアミノグリコシド系薬が感受性を有するとされている [3]。したがって、以上の抗菌薬耐性化の問題から、単純性膀胱炎に対する新たな治療選択肢が早急に必要とされている。一方、日本を除く欧米六か国では、尿中排泄の割合が高く、かつ尿路感染症の原因菌に対して広いスペクトラムを有するニトロフラントインが承認され [6]、ガイドラインにおいても単純性膀胱炎に対する経験的治療の第一選択薬として推奨されている [7]。さらに、ニトロフラントインはキノロン耐性大腸菌に対して感受性を示し、キノロン代替療法として期待されている [8]。また、ニトロフラントインは ESBL 産生菌に対しても抗菌活性を有し [9]、米国の最新のガイドラインにおいても ESBL 産生菌による単純性膀胱炎に対する第一選択薬として推奨されている [10]。したがってニトロフラントインは、本邦の急性単純性膀胱炎に対する有用な治療法となることが期待される。

追加の エビデ ンス(使 用実態 調査を 含む)収 集への 協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可  (必ずいずれかをチェックする。)
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]			
	米国	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="515 1093 762 1137">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="762 1137 1372 1328">           販売名 (企業名)    Macrobid® (nitrofurantoin monohydrate/macrocystals)    Capsules (Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.) [11]         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1328 1372 2016">           効能・効果    マクロビッドは、<u>大腸菌</u>または <u>Staphylococcus saprophyticus</u> の感受性株によって引き起こされる合併症のない急性の尿路感染症 (急性膀胱炎) の治療にのみ適応がある。ニトロフラントインは、腎盂腎炎または腎膿瘍の治療には適応はない。薬剤耐性菌の発生を抑え、マクロビッドや他の抗菌薬の効果を維持するため、マクロビッドは感受性菌が原因であることが証明された、または強く疑われる感染症の治療または予防にのみ使用すること。培養および感受性に関する情報が入手可能な場合は、抗菌薬療法を選択または変更に際して考慮する必要がある。そのようなデータがない場合は、地域の疫学と感受性のパターンが経験的な治         </td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	販売名 (企業名)    Macrobid® (nitrofurantoin monohydrate/macrocystals)    Capsules (Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.) [11]
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)				
販売名 (企業名)    Macrobid® (nitrofurantoin monohydrate/macrocystals)    Capsules (Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.) [11]				
効能・効果    マクロビッドは、 <u>大腸菌</u> または <u>Staphylococcus saprophyticus</u> の感受性株によって引き起こされる合併症のない急性の尿路感染症 (急性膀胱炎) の治療にのみ適応がある。ニトロフラントインは、腎盂腎炎または腎膿瘍の治療には適応はない。薬剤耐性菌の発生を抑え、マクロビッドや他の抗菌薬の効果を維持するため、マクロビッドは感受性菌が原因であることが証明された、または強く疑われる感染症の治療または予防にのみ使用すること。培養および感受性に関する情報が入手可能な場合は、抗菌薬療法を選択または変更に際して考慮する必要がある。そのようなデータがない場合は、地域の疫学と感受性のパターンが経験的な治				

		<p>療法の選択に寄与することがある。</p> <p>ニトロフラントインは、尿路感染症に承認されている他の治療薬のような幅広い組織分布を持っていません。その結果、マクロビッドによる治療を受けた多くの患者は、細菌尿の持続または再発の傾向がある。(培養及び感受性試験のための尿検体は、治療開始前及び治療終了後に採取すること。)</p> <p>マクロビッド投与後に細菌尿が持続または再発した場合は、より組織分布の広い他の治療薬を選択すること。マクロビッドの使用を検討する際には、より組織分布の広い薬剤を使用した場合の全身毒性及び抗菌薬耐性の発現の可能性の増加と除菌率の低さのバランスをとるべきである。</p>
	用法・用量	12 歳以上の小児および成人患者 において、 <u>100 mg カプセル 1 個を 12 時間ごとに 7 日間投与。</u> カプセルは食事と一緒に服用。
	備考	腎機能検査：Ccr<60mL/min、または臨床的に著しい血清クレアチニンの上昇がある場合は禁忌
英国	販売名（企業名）	Nitrofurantoin 100 mg Capsules (Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited) [12] MacroBID100mg Prolonged-release Capsules (Mercury Pharmaceuticals Ltd) [13]
	効能・効果	<p>急性または再発性の、自然発生または外科的処置後の<u>単純下部尿路感染症</u>または腎盂炎の治療および予防。成人、生後 3 か月以上の小児に適応を有する。</p> <p>ニトロフラントインは、特に大腸菌、腸球菌、ブドウ球菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクターの<u>感受性菌株による感染症の治療に適応がある。</u></p> <p>プロテウスとセラチアのほとんどの株は耐性。すべてのシュードモナス株は耐性。抗</p>

			菌剤の適切な使用に関する公式ガイダンスを考慮する必要がある。
		用法・用量	<p>&lt; MacroBID100mg Prolonged-release Capsules &gt;</p> <p><u>大人と 12 歳以上の子供</u> <u>食べ物または牛乳と一緒に摂取（例えば食事時）</u></p> <p><u>急性または再発性の合併症のない尿路感染症および腎盂炎</u>：100mg を 1 日 2 回、7 日間。</p> <p>外科の予防：手術当日とその後の 3 日間に 1 日 2 回、100mg を投与。</p> <p>高齢者 ニトロフラントインが禁忌である重大な腎障害がない限り、投与量は正常な成人の投与量と同じ。長期治療に伴う高齢患者に対する注意事項については、添付文書のセクション 4.8 を参照</p> <p>12 歳未満の子供 ニトロフラントイン 100mg 徐放性カプセルは固定用量であるため、12 歳未満の小児には適していない。</p> <p>腎障害 <u>ニトロフラントインは、腎機能障害のある患者および eGFR が 45 ml/分未満の患者には禁忌</u></p> <p>&lt; Nitrofurantoin 100 mg Capsules &gt;</p> <p>成人 急性単純性尿路感染症 (UTI)：50 mg を 1 日 4 回、7 日間服用。 重度の慢性再発 (UTI)：100 mg を 1 日 4 回、7 日間服用。 長期抑制：1 日 1 回 50～100 mg。</p>

		<p>予防: 処置期間中および処置後 3 日間、1 日 4 回 50 mg を投与。</p> <p>小児 生後 3 か月以上の小児 急性尿路感染症: 1 日 3mg/kg を 4 回に分けて 7 日間投与。 抑制療法 - 1mg/kg、1 日 1 回。 6 歳未満または体重 25 kg 未満の小児の場合、ニトロフラントイン経口懸濁液の使用を考慮する必要がある。</p> <p>高齢者 ニトロフラントインが禁忌となる重大な腎機能障害がない限り、投与量は通常の成人と同じでなければならない。長期治療に関連する高齢患者への注意事項とリスクを参照すること。</p> <p><u>腎機能障害</u> ニトロフラントインは、腎機能障害のある患者および eGFR が 45 ml/分未満の患者には禁忌である</p> <p>投与方法 経口用 本薬は必ず食事または牛乳と一緒に服用する。ニトロフラントインを食事と一緒に服用すると吸収が改善され、最適な効果を得るために重要である。</p>
	備考	特になし。
独国	販売名 (企業名)	Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln (ratiopharm GmbH) [14]
	効能・効果	<p>ニトロフラントイン感受性病原体による以下の感染症に適応を有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>合併症のない急性膀胱炎 (女性)</li> </ul> <p>以下の用途では、ニトロフラントイン レシオファーム® は、低リスクの抗生物質または化学療法薬が使用できない場合にのみ投</p>

		<p>与できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>先天性または後天性尿路閉塞患者における慢性閉塞性尿路感染症の抑制療法</li> <li>慢性再発性上行性尿路感染症の再感染予防</li> </ul> <p>抗菌物質の適切な使用に関する公式ガイドラインに従う必要がある</p>
	用法・用量	<p><u>単純性膀胱炎の急性期治療:徐放性カプセル100mgを1日に2-3回(12時間から8時間おき)</u></p> <p><u>投与経路</u></p> <p><u>ニトロフラントイン-レシオファーム®は、食事中または食後に液体と一緒に服用する。</u></p>
	備考	腎機能検査：eGFR 45 ml/分未満は禁忌
仏国	販売名（企業名）	FURADANTINE 50 mg, gélule (TEVA SANTE) [15]
	効能・効果	<p><u>成人女性、思春期の少女および6歳以上の若い女性において、感受性細菌により裏付けられた膀胱炎の治癒</u>を目的とし、ベネフィット・リスク比でより優れた他の抗生物質の経口投与が不可能な場合に適応される。感染症に関与する細菌の抗生物質に対する微生物学的感受性に関する利用可能な情報、および確率的治療におけるこの抗生物質の使用に関する情報を含むニトロフラントインの安全性に特に注意すべきである。抗菌薬の適切な使用に関する公式勧告を考慮する必要がある。</p>
	用法・用量	<p><u>成人女性：1日300mg(6カプセル)を1日3回に分けて服用する。</u></p> <p>6歳以上の女兒及び思春期の女性：5～7mg/kgを1日3回服用し、成人の用量を超えないこと。</p> <p><u>腎機能不全の場合：腎機能障害(クレアチニンクリアランス&lt;45ml/min)でニトロフラントインが禁忌の患者を除き、成人女性の推奨用量は高齢の女性患者についても同様。</u></p> <p><u>投与期間は5-7日。動物におけるニトロフラントインの遺伝毒性および発がん性の可能</u></p>



		性、ならびに潜在的な重篤な副作用に関する利用可能なデータを考慮すると、治癒治療は7日を超えてはならない。 <u>食事中に服用することが望ましい</u>
	備考	特になし
加国	販売名（企業名）	Pr AURO-NITROFURANTOIN BID (Auro Pharma Inc.) [16]
	効能・効果	<u>大腸菌または S. saprophyticus の感受性株による合併症のない急性尿路感染症</u> （膀胱炎など）の治療に適応される。腎皮質または腎盂膿瘍の治療には使用できない。全身性感染症および前立腺炎への使用は適応外である。
	用法・用量	<u>100mg カプセルを1日2回、7日間（最大200mg/日）服用する。</u> 急性尿路感染症に対する治療は、7日間または尿の無菌性が確認された後、少なくとも3日間継続する必要がある。 胃の不調を最小限にするため、 <u>12時間ごとに食事または牛乳と一緒に服用すること。</u>
	備考	腎機能検査：Ccr<60mL/min、または臨床的に著しい血清クレアチニンの上昇がある場合は禁忌
豪州	販売名（企業名）	Nitrofurantoin BNM Capsule (Boucher & Muir Pty Ltd t/a ADVANZ PHARMA) [17]
	効能・効果	<u>感受性病原体による膀胱炎や腎盂炎などの尿路感染症の治療。</u> ニトロフラントインは血漿中で有効レベルに達しないため、皮質または腎周囲の膿瘍および前立腺炎の場合には適応されない。
	用法・用量	<u>成人：50-100 mg を1日4回。</u> 毎日400mgを超えない。予防療法：毎晩50mgまたは100mg。 小児：24時間あたり5-7 mg/kg を1日4回に分けて投与。1ヶ月齢未満の新生児に投与すべきでない。 投与は少なくとも1週間継続し、尿の無菌性が確認された後少なくとも3日間投与。

		<p>予防的または長期の抑制療法の場合は、最小有効量を見つけることを考慮する必要がある</p> <p><u>食事やミルクと一緒に服用すること</u></p>
	備考	腎機能検査：Ccr<60mL/min、または臨床的に著しい血清クレアチニンの上昇がある場合は禁忌

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。)

米国    英国    独国    仏国    加国    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 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)	
		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 (または効能・効果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＞：PubMedにて”(nitrofurantoin AND (uncomplicated (urinary tract infection or cystitis)))で検索し、「Randomized Controlled Trial」でフィルターをかけた。日本の尿路感染症で使用されている抗菌薬を対照群に設定している文献を選定した。

日本：医中誌にて以下の検索を行った。((((Nitrofurantoin/TH or ニトロフラントイン/AL)) and (PT=会議録除く,原著論文,会議録除く and ((SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) or (治療/TI or 手術/TI)))) and (PT=会議録除く))

＜海外における臨床試験等＞

#### 1) Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial [18]

デザイン：多国籍、非盲検、アナリスト盲検、ランダム化臨床試験

対象：下部尿路感染症の症状があり、尿ゲージ陽性の18歳以上の女性

介入：ニトロフラントイン 100 mg を 1 日 3 回、5 日間経口投与するか、経口ホスホマイシン 3 g を単回投与する

主要アウトカム：治療完了後 28 日における臨床効果（治癒、非治癒、判定不能で定義）

結果：主要アウトカムの有効率ニトロフラントイン群で 70% (171/244 例)、ホスホマイシン群で 58% (139/241 例) (P=0.004)。有害事象が多かったのは吐き気と下痢で、ニトロフラントイン群で 3%と 2%、ホスホマイシン群で 2%と 1%であった。

結論：合併症のない女性の UTI で、ニトロフラントインは、ホスホマイシンに比して、臨床的な治癒が有意に高かった。

#### 2) Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women」 [19]

デザイン：非盲検、ランダム化臨床試験

対象：急性単純性膀胱炎の女性患者

介入：ニトロフラントイン 100mg, 1 日 2 回 5 日間群とトリメトプリム-スルファメトキサゾール (ST 合剤) 2 倍力価錠、1 日 2 回、3 日間群の 2 群に無作為に割り付けした。

主要アウトカム：治療後 30 日の臨床的治癒

結果：臨床的治癒は ST 合剤群で 79% (117/148 例)、ニトロフラントイン群で 84% (134/160 例) が達成され、有意差は無かった(95% 信頼区間、-13% ~ 4%)。フォローアップ後の臨床的、および微生物学的治癒率も両群で同等であった。

3) A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection [20]

デザイン：多施設共同前向きランダム化二重盲検試験

対象：合併症のない尿路感染症 (UTI) の女性

介入：シプロフロキサシン 100mg、1 日 2 回 3 日間 (N=168)、コトリモキサゾール (ST 合剤 160/800mg) 1 日 2 回 (N=174) 7 日間、ニトロフラントイン 100mg 1 日 2 回、7 日間 (N=179) の 3 群を比較。

主要アウトカム：治療後 4 ~ 10 日の原因微生物の根絶。

結果：主要アウトカム達成率は、シプロフロキサシン 88% (148/168 例)、コトリモキサゾール 93% (161/174 例)、ニトロフラントイン 86% (153/177 例) であった。治療後 4 ~ 10 日および 4 ~ 6 週間の追跡調査での臨床的回復は、3 つの治療グループ間で同様であった。治療中に発生した有害事象の全体的な発生率は、3 つの薬剤レジメン間で有意な差はなかった (P = 0.093)。

4) Effectiveness and safety of nitrofurantoin in outpatient male veterans [21]

デザイン：後ろ向き観察研究

対象：2004 年 1 月から 2013 年 7 月までニトロフラントインを投与された男性の膀胱炎患者

介入：なし

主要アウトカム：臨床治癒 (ニトロフラントインを中止してから 14 日間、他の抗生物質を使用せずに UTI の兆候や症状がなかったことと定義) した患者と治癒しなかった患者に分けて、80% の治癒率を達成するための Ccr 閾値。

結果：患者の大半 (571 人) はマクロビッド 100 mg を 1 日 2 回処方され、164 人の患者はマクロクリスタル (50~100 mg、1 日 4 回) を、6 人の患者は懸濁液を、60 人の患者はマクロダンチン (50~100 mg、1 日 4 回) を処方された。要因分析の結果、グラム陰性菌と Ccr が治癒成功の因子となることが示された。グラム陰性菌の場合、Ccr > 58mL/min が治療成功に必要なであった。安全性分析の対象となった 801 人の患者のうち、7 人 (0.87%) が胃腸障害、4 人 (0.5%) が末梢神経障害、2 人 (0.25%) が発疹、3 人 (0.38%) が急性肺反応、4 人 (0.5%) が肝毒性、1 人 (0.13%) が溶血反応を経験した。

- 5) **Acute cystitis in men- a nationwide study from primary care: antibiotic prescriptions, risk factors, and complications [22]**  
デザイン：後ろ向き観察研究  
対象：2012年から2019年の間にノルウェーのプライマリケアで男性の急性膀胱炎と診断された患者  
介入：なし  
主要アウトカム：治療の失敗、再処方、合併症の有無。  
結果：合計 108,994 人が 148,635 件のエピソードを経験した。平均年齢は 63.5 歳（範囲: 18~105 歳）であった。第一選択としてニトロフラントインを投与された患者のエピソードの中で 30 日以内の再処方が無かった割合は 77.3%であり、ピブメシナムは 75.1%、トリメトプリムは 77.4%、ST 合剤は 78.3%、フルオロキノロンは 86.6%であった。
- 6) **How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? [23]**  
デザイン；後ろ向き観察研究  
対象：2010年1月1日から2014年12月31日までの間にニトロフラントインを処方された65歳以上のすべての UT Southwestern Medical センターの 病院または診療所を受診した全ての入院患者と外来患者。  
介入：なし  
結果：65歳以上の患者3400人（平均年齢76.5歳、範囲65~103歳）にニトロフラントインが処方され、641人の患者がニトロフラントイン関連の有害事象に関連する ICD-9 コードを有していた。この中で重篤な有害事象の可能性のある25人が特定され、その中の5人（5/3400：0.15%）はニトロフラントインの毒性について「高度の疑い（HS）」と評価され、20人の患者（25/3400：0.7%）は薬物有害作用について「可能性のある疑い（PS）」と評価された。HS 症例のうち4例に肺毒性が、1例に肝毒性が認められた。HS 症例5例のうち4例はニトロフラントインを慢性的（1から30年）に使用していた（投与量は50から200mg/day）。1人は200mg/dayの6日間投与であった。eGFR>60以上と60未満では有害事象の発現率に差はなかった。  
結論：ニトロフラントインによる肺、肝毒性の頻度は低い傾向にあるが、長期処方の場合は注意が必要と考えられる。
- 7) **Preferential Use of Nitrofurantoin Over Fluoroquinolones for Acute Uncomplicated Cystitis and Outpatient Escherichia coli Resistance in an Integrated Healthcare System [24]**  
デザイン：後ろ向き観察研究  
対象：都市部の統合型セーフティネット医療システムに記録が残った急

性単純性膀胱炎患者。

介入：2003年1月から2007年6月（介入前）は、フルオロキノロン（FQ）が急性単純性膀胱炎の推奨第一選択薬であったが、2007年7月から2012年12月（介入後）に第一選択薬をニトロフラントインに変更した。

主要アウトカム：急性膀胱炎に対するフルオロキノロンとニトロフラントインの使用の変化と、2つの期間におけるフルオロキノロンおよびニトロフラントイン耐性大腸菌の変化であった。

結果：処方ガイドラインの変更後、FQ使用量は即時に26%（95%CI 20～32%）減少し（ $P < .001$ ）、ニトロフラントイン使用量は有意ではないものの6%（95%CI -2～15%）増加した（ $P = .12$ ）。介入前と介入後の間でFQ耐性大腸菌の傾向に有意な減少がみられた（四半期あたり-0.4% [95%CI -0.6%～-0.1%]、 $P = .004$ ）。ニトロフラントイン耐性大腸菌の傾向に変化は認められなかった。

結論：急性単純性膀胱炎に対する施設内ガイドラインの変更は、FQ使用量の減少と関連しており、これがFQ耐性大腸菌の安定化に寄与した可能性がある。

8) Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection [25]

デザイン：後ろ向き観察研究

対象：2006年1月から2011年5月の間にNFTによる治療を受け、下部UTIと診断され、尿中にESBL産生NFT感受性大腸菌が培養で証明された18歳以上のすべての患者。

介入：なし

主要アウトカム：臨床的成功、微生物学的成功

結果：合計75人の患者（平均±標準偏差年齢54±17歳、女性45人、男性30人）が研究の選択基準を満たした。全体的な臨床的成功率と微生物学的成功率はそれぞれ69%（52/75）と68%（51/75）であった。

結論：これはESBL産生大腸菌による下部UTIに対するニトロフラントインの効果を報告した最初の研究である。

<日本における臨床試験等\*>

1) Oral gepotidacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in Japanese female patients: a randomized, active reference, double-blind, double-dummy, Phase 3 trial (EAGLE-J) [26]

デザイン：多施設共同、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、ランダム化第3相臨床試験（Phase 3）であり、ICH-GCPに準拠して実施された。

対象：12歳以上の日本人女性で、急性単純性尿路感染症の臨床症状を2

つ以上有し、尿中亜硝酸塩陽性または膿尿を有するもの  
 介入：ゲポチダシン（1500 mg）またはニトロフラントイン（100 mg）を  
 5日間、1日2回経口投与する群に3対1で無作為に割り付けた。  
 主要アウトカム：治療成功率（試験治癒判定時における臨床的成功かつ  
 微生物学的成功の複合評価）  
 結果：主要解析は、微生物学的 intent-to-treat のうちニトロフラントイン  
 感受性集団（micro-ITT NTF-S）において実施され、対象は108例（ゲ  
 ポチダシン83例、ニトロフラントイン25例）であった。ゲポチダシン  
 の治療成功率は83.1%（69/83例）であり、国際第3相試験に基づき設  
 定された有効性の一貫性閾値（48.2%）を上回り、EAGLE-J試験と国際  
 研究との間でゲポチダシンの有効性の一貫性が示された。ニトロフラン  
 トインの治療成功率は68.0%（17/25例）であり、ゲポチダシンとニト  
 ロフラントインの治療差は14.4%（95%信頼区間：-2.1%～30.8%）で  
 あった。  
 安全性集団において頻度の高い有害事象は下痢（ゲポチダシン群：60%、  
 168/281名、ニトロフラントイン群：8%、7/93名）および悪心（ゲポチ  
 ダシン群：12%、35/281名、ニトロフラントイン群：2%、2/93名）で  
 あった。両治療群における有害事象の大部分は軽度から中等度であった。  
 ニトロフラントイン群では、グレード3または4の有害事象は認められ  
 ず、重篤な有害事象も報告されなかった。  
 結論：経口ゲポチダシンは日本人女性の単純性尿路感染症において、有  
 用な経口治療選択肢となる可能性がある。新たな安全性シグナルは認め  
 られなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

### 1) Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis [27]

女性の単純性尿路感染症に対するホスホマイシン（300mg 単回）とニトロフラントイン（100mg/day 5days）について報告した4試験のメタ・アナリシスを行った。臨床的治癒率（ホスホマイシン：369/476例、ニトロフラントイン377/476例、RR0.95, 95%CI-0.81, 1.12）および微生物学的治癒率（ホスホマイシン：350/435例、ニトロフラントイン373/445例、RR 0.95, 95%CI-0.84, 1.08）は両群間で差は無かったが、有害事象の発生はホスホマイシン群で高い傾向にあった（ホスホマイシン：85/750例、ニトロフラントイン72/747例、（RR 1.05、95% CI 0.59-1.87）。

### 2) Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials [28]



ニトロフラントインの有効性と安全性を評価したシステマティックレビュー。

方法：1946年から2014年までに発表されたすべてのヒト対照臨床試験のシステマティックレビューを実施し、下部尿路感染症に対する短期（14日以下）のニトロフラントインの微生物学的治癒、臨床的治癒、および副作用をリスク比（RR）、95% CIで評価した。（ニトロフラントインの用量、投与回数、期間は試験毎に異なっていた）

結果：4,807人の患者を含む27件の対照試験が参加基準を満たした。臨床治癒率は79%から92%の間であった。ニトロフラントインの投与期間は5-7日であった。ランダム化対照試験の臨床的治癒のメタ分析では、ニトロフラントイン群では672/802例であったのに対し、比較薬剤群（ST合剤、シプロフロキサシンおよびアモキシシリン）では1166/1345例であり、RR:0.99, 95%CI: 0.96-1.02となり、臨床治癒における同等性が確認された。微生物学的有効性ではニトロフラントイン群が509/616例であったのに対し、比較薬剤群では919/1046例であり（RR: 0.93, 95% CI 0.89-0.97）比較薬剤群がわずかに有効であることが示された。有害事象（AE）はまれであり軽度かつ可逆的で、主に胃腸に対するものであった。メタ・アナリシスにより、ニトロフラントイン群のAE発生は179/715例であったのに対し、比較対象群では325/1362例（RR:1.05, 95%CI: 0.91-1.22）となり群間に差異がないことが確認された。

### （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) MSD マニュアル [29]

膀胱炎

単純性膀胱炎の第1選択の治療は、ニトロフラントイン 100mg, 経口, 1日2回, 5日間（クレアチニンクリアランス 60mL/min 未満の場合は禁忌）、トリメトプリム/スルファメトキサゾール 160/800mg, 経口, 1日2回, 3日間, またはホスホマイシン 3g, 経口, 1回である。次の選択肢としては、フルオロキノロン系薬剤やβ-ラクタム系抗菌薬などがある。膀胱炎が1~2週間以内に再発した場合は、より広いスペクトルを有する抗菌薬（例、フルオロキノロン系薬剤）を使用することができ、尿培養を行うべきである。

#### 2) 日本語版サンフォード感染症治療ガイドアップデート版 [30]

Nitrofurantoin

用法・用量

##### 1. 使用

- Nitrofurantoin は単純性下部尿路感染症（膀胱炎，尿道炎など）の治療に使用される。
- 尿路以外の感染症では無効。
- Nitrofurantoin は弱酸で pKa7.2 であり，酸性の環境では吸収が促進される．アルカリ性の環境では腎クリアランスが促進される（Urology 32: 67,1988）
- 酸性尿では活性が高まる。
- 先発品のカプセル（Furadantoin）は Nitrofurantoin の微小結晶を含有し，悪心を多く引き起こす．その後，薬剤はマクロ結晶製剤（Macrochantin）に変わり，分解がゆっくりとなり，消化管毒性が減少した．どちらの製剤も尿路感染症に対しては 1 日 4 回である．最終的には，大結晶 25%（一水和物よりも分解がゆっくり），一水和物 75%の長期作用製剤（Macrobid）が開発された．一水和物はゲルマトリクスを形成し Nitrofurantoin を，消化管液との接触簿に時間をかけてゆっくりと放出させる．これが 1 日 2 回処方 の基盤となっている。
- Ccr 50～60mL/分未満の患者では尿中濃度が不十分かつ/または副作用が増大するおそれがあるため，使用しないよう以前から警告されている．しかし，レトロスペクティブ研究では，Ccr ≤ 50mL/分と Ccr > 50mL/分の患者で Nitrofurantoin の有効性と安全性には差がみられなかった．現在の米国老年病学会の推奨では，Ccr > 30mL/分の患者では，Nitrofurantoin は比較的安かつ有効に使用可能とされている（J Am Geriatr Soc 67: 674, 2019）.
- 禁忌：生後 1 ヶ月未満の乳児（溶血の可能性）
- システムティックレビュー：J Antimicrob Chemother 70: 2456, 2015.

## 2. 成人用量

活動性尿路感染症	Furadantoin または Macrochantin: 50～100mg 経口 1 日 4 回・5～7 日，または無菌尿になってから 3 日以上 Macrobid: 100mg 経口 1 日 2 回・5～7 日
尿路感染症の予防	Furadantoin または Macrochantin: 50～100mg 経口を就寝時

Furadantoin, Macrochantin, Macrobid は米国の商品名

## 3. 小児用量

疾患（適応）	用量（生後 > 28 日）	最大/日

膀胱炎	5～7mg/kg/日（6時間ごとに分割）	—
尿路感染症の予防	1～2mg/kg/日 1日1回	—

#### 4. 腎障害時の用量調整

- 体重およびクレアチニンクリアランス（Ccr）推定値の計算法
- CAPD: 持続的携行型腹膜透析, CRRT: 持続的腎代替療法, SLED: 長時間低効率血液透析

半減期（時間）（腎機能正常）	1
半減期（時間）（ESRD）	データなし
用量（腎機能正常）	100mg 経口 12時間ごと（Macrobid）
Ccr または eGFR	Ccr > 30 : 用量調整不要 Ccr ≤ 30 : 使用を避ける
血液透析	使用を避ける
CAPD	使用を避ける
CRRT	使用を避ける
SLED	データなし

#### 5. 肝障害時の用量調整

なし

#### 副作用/妊娠時のリスク

##### 副作用

- まれだが、重症の肝障害。
- 末梢神経障害の可能性あり。
- 尿が茶色になることがある。
- 治療後 6 カ月で進行性線維症を伴う間質性肺炎を発症する可能性あり
- G6PD 欠損による溶血性貧血。リスクは低い。短期間治療処方なら G6PD 検査を行わなくてもよい。患者は溶血性貧血の自己モニターをしなければならない（たとえば、暗色尿）。G6PD 欠損の有病率が高い国では副作用

調査が症例される (JAC Antimicrob Resist 4: dlac045, 2022).

- DRESS 症候群 (薬疹, 好酸球増加症, 全身症状. 以前は過敏性症候群とよばれていた) の報告あり (Neth J Med 67: 147, 2009).

レトロスペクティブ研究では, Nitrofurantoin は出生時欠損リスクの増大と関連した (Arch Pediatr Adolesc Med 163: 978, 2009). しかしこれに続く研究では, 妊娠第 1 期に Nitrofurantoin に曝露された後でも大きな奇形のリスクは認められなかった (J Clin Pharmacol 53: 991, 2013).

妊娠時のリスク

- FDA リスク区分 (新): 妊娠満期 (38~42 週), 分娩時, 出産, 分娩開始が切迫流産
- 授乳中の使用: 生後<8 日の乳児, あるいは G6PD 欠損の場合 (どの年齢でも) は避ける

### 3. 抗微生物スペクトラム

抗菌スペクトラム (全表) を参照

Nitrofurantoin の抗菌スペクトラムを表示

推奨される (++)	
活性あり (+)	<a href="#">E. faecalis(VCM 感受性)</a> <a href="#">E. faecium(VCM 感受性)</a> <a href="#">E. faecalis(VCM 耐性)</a> <a href="#">E. faecium(VCM 耐性)</a> <a href="#">S. saprophyticus</a> <a href="#">E. coli (汎感性)</a> <a href="#">K. oxytoca</a> <a href="#">K. pneumoniae (βラクタム感性)</a>

**推奨される (++)**: 第一選択薬. in vitro で確実な活性を示し, 臨床的に有効.

ガイドラインで推奨されており, サンフォードガイドでは第一選択薬あるいは好ましい第二選択薬とされている.

**活性あり (+)**: 可能な第二選択薬 (in vitro で活性があり, 有効性が知られた薬剤または理論的に代替可能な薬剤に匹敵するクラス活性を有し, 臨床的に有効である可能性が高い. ただし, スペクトラムが広すぎる, 毒性の問題, 臨

床経験が乏しい，有効性の直接的エビデンスに乏しいなどの点から第二選択薬となる)

#### 4. 薬理学

PK/PD 指標	データなし
剤形	マクロ結晶カプセル (Macrochantin) (25, 50, 100mg) 経口懸濁液 (25mg/5mL) 徐放薬 (100mg)
食事に関する推奨 (経口薬) 1	どの製剤も食事とともに
経口吸収率 (%)	80~90
Tmax (時間)	データなし
最高血清濃度 2 ( $\mu\text{g/mL}$ )	<1 (100mg, SD)
最高尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	50~200(100mg, SD)
蛋白結合 (%)	データなし
分布容積 3 (Vd)	データなし
平均血清半減期 4 (T1/2, 時間)	0.5~2
排泄	腎, 代謝
胆汁移行性 5 (%)	データなし
脳脊髄液/血液 6 (%)	データなし
治療が可能になるだけの脳脊髄移行性 7	なし
AUC8 ( $\mu\text{g} \cdot \text{時間/mL}$ )	1~3 (100mg, 0~inf)

1. 注記のない場合は成人用製剤
2. SD : 単回投与後, SS : 複数回投与後の定常状態
3. V/F : (Vd)  $\div$  (経口生物学的利用能), Vss : 定常状態における Vd, Vss/F : (定常状態における Vd)  $\div$  (経口生物学的利用能)
4. Ccr > 80 mL/分と想定
5. (胆汁中の最高濃度)  $\div$  (血清中の最高血清濃度)  $\times$  100
6. 炎症時における脳脊髄液濃度
7. 薬剤投与量と微生物の感受性に基づく判定. 脳脊髄液濃度は理想では MIC の 10 倍以上必要
8. AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積 area under the drug concentration-

time curve,  $0 \sim \infty = \text{AUC}_{0-\infty}$ ,  $0 \sim x \text{ 時間} = \text{AUC}_{0-x}$

#### 5. 主要な薬物相互作用

薬剤	濃度への影響	推奨される対応
制酸薬	Nitrofurantoin ↓	併用を避ける
プロベネシド	Nitrofurantoin ↑	モニターまたは避ける
Sulfinpyrazone	Nitrofurantoin ↑	モニターまたは避ける

<日本における教科書等>

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>

検索方法：PubMed で以下の検索式を用いた：practice guidelines urinary tract infection and “国名”

- 1) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases (IDSA & ESCMID) [7]：女性の急性単純性膀胱炎者の経験的治療の第一選択薬として以下から選択：ニトロフラントイン：100 mg 1日2回 x5日、ST合剤:800mg/160mg 1日2回 x3日、ホスホマイシン 3g 単回、ピブメシリナム 400 mg 1日2回 x5日。以上4剤は、発熱、わき腹の痛み等の腎盂腎炎が疑われる患者には非推奨。
- 2) Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infection [10]：ESBL 産生菌による単純性膀胱炎の第一選択の治療薬として推奨している。ホスホマイシンもニトロフラントインと同様 ESBL 産生菌に有効と

されているが、単純性膀胱炎患者において両者を比較した試験においてニトロフラントインの臨床的治癒率が高かったことから [18]、ニトロフラントインの使用を推奨している。

- 3) The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention [31]: 急性単純性膀胱炎 (AUC) の治療には、ホスホマイシン トロメタモール、ニトロフラントイン、ニトロキシリン、ピブメシリナム、トリメトプリム (局所の耐性率に応じて) がすべて同様に推奨される。コトリモキサゾール、フルオロキノロン、セファロスポリンは、マイクロバイオームへの悪影響が懸念されるため、第一選択の抗生物質として推奨されない。
- 4) EAU Guidelines on Urological infection [32] ヨーロッパで利用可能な感受性パターンを参照し、ホスホマイシン トロメタモール 3g を単回投与、ピブメシリナム 400 mg を 1 日 3 回、3 ~ 5 日間、またはニトロフラントイン (例: ニトロフラントイン一水和物/巨結晶 100 mg を 1 日 2 回、5 日間) による経口治療が行われる。
- 5) Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections [33]ニトロフラントインの非常にまれな毒性のため、急性単純性膀胱炎の第一選択としては推奨しない。
- 6) Urinary tract infection (lower):antimicrobial prescribing (NICE, UK) [34] 非妊娠女性の下部尿路感染症に対して、ニトロフラントイン 100mg を 1 日 2 回を 3 日間を第一選択として推奨する。ただし、eGFR<45ml/min.の腎機能不全患者には推奨しない。さらに入手できない場合を除き、即時放出製剤よりも放出調節製剤を強く推奨。
- 7) Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing (NICE, UK) [35] ニトロフラントイン、ホスホマイシン、ピブメシリナムなど、腎組織内で適切なレベルに達しない抗生物質は避けるべき。

<日本におけるガイドライン等>  
ニトロフラントインの記載はない

(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) 急性単純性膀胱炎は「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」に記載した3試験において、対照薬に比較して有意に高い [18]、もしくは同等 [19]、 [20]の臨床効果が示された。有害事象の発生率は、以上の3試験において対照薬と同等であった。以上は全て女性を対象とした試験であったが、男性の膀胱炎患者を対象とした研究においても有効性が観察され [21]、 [22]、安全性についても報告されている [21]。海外の添付文書・ガイドライン（GL）によって適応の記載は異なるが、急性単純膀胱炎は各国で共通であった。米国添付文書では、ニトロフラントイン投与患者では細菌尿の持続または再発の傾向があるという記載があるが、無作為化比較試験において投与終了28日目の微生物学的成功率は対象のホスホマイシン群より高かった [18]、またST合剤と比較した別の無作為比較試験においても、投与終了後28-30日のフォローアップにおいて、臨床的および微生物学的成功の割合はST合剤群とニトロフラントイン群で同等であった [19]。シプロフロキサシンと比較した二重盲検試験では、投与終了後の4-6週間の除菌率ではシプロフロキサシンが91%であったのに対し、ニトロフラントインでは82%であり、シプロフロキサシン群が統計学的に有意に高かったが、4-6週間後の臨床的治癒率はシプロフロキサシン群で90%、ニトロフラントイン群で89%であり同等であった [20]。唯一フランスのGLのみ毒性により第一選択としていないが、毒性はまれであるという記載があること [33]、フランスの添付文書の用量は300mg/日であり [15]、本要望の用量（200mg/日）より高いこと、ニトロフラントインを14日以内で投与した27の臨床試験を対象としたシステマティックレビューにおいても重篤な副作用は認められなかったこと [28]、さらに、ニトロフラントインによる可能性が高い肺および肝の重篤な有害事象の発症率は合計で0.15%であった [23]。したがって、ニトロフラントインを急性単純性膀胱炎の初期治療に用いることは、安全性の観点からも特段の問題はないと考えられる
- 2) 腎盂腎炎：米国の添付文書には「ニトロフラントインは、腎盂腎炎または腎膿瘍の治療には適応はない。」という記載がある。英、豪の添付文書には急性腎盂腎炎が効能・効果に記載されているものの、英国NICEの急性腎盂腎炎のガイドライン [35]では、「ニトロフラントイン、ホスホマイシン、ピブメシリナムなど、腎組織内で適切なレベルに達しない抗生物質は避けるべき」という記載があることから、急性腎盂腎炎は適応症に含むべきではないものと考えられる。
- 3) 予防投与：添付文書において、米では「感受性菌が原因であることが証明された、または強く疑われる感染症の予防」、英では外科手術時の予防、そして豪では膀胱炎や腎盂腎炎などの尿路感染症の予防投与の適応が



ある。ドイツも慢性再発性上行性尿路感染症の再感染予防の記載があるが、低リスクの抗生物質または化学療法薬が使用できない場合に限定している。仏の添付文書では予防投与は禁忌の記載がある。カナダの添付文書では予防投与の記載はない。ニトロフラントインによる膀胱炎の予防について記載しているガイドラインは見つからなかった。投与期間と重篤な副作用の関連を示唆している報告もある [36]。したがって、現時点では予防投与は効能・効果に含めるべきではないと考えられる。

#### <要望用法・用量について>

- 1) 急性単純性膀胱炎の添付文書もしくはガイドライン上の記載において、成人の用量・投与期間は各国で様々であったが、大半は 100mg を 1 日 2 回投与、投与期間は 5-7 日であった。ニトロフラントイン 100mg を 1 日 3 回 5 日間投与した試験においては、ニトロフラントイン群は Fosfomicin 群に比し統計学的に有意に高い臨床的に微生物学的寛解が認められた。また、ニトロフラントインの有害事象は重篤ではなく、頻度もホスホマイシン群と同等であった [18]。ST 合剤との比較試験では、ニトロフラントイン 100mg を 1 日 2 回 5 日間投与した群は、ST 合剤 2 倍力価錠を 1 日 2 回 3 日間投与した群と同等の臨床的および微生物学的治癒率を示し、有害事象の発生率も同等であった [19]。経ロシプロフロキサシン (1 日 100 mg) を 3 日間、ST 合剤 (1 日 160/800 mg) またはニトロフラントイン (1 日 100 mg) を 7 日間投与を比較した試験では、治療後 4 ~ 10 日および 4 ~ 6 週間の追跡調査での臨床的回復は、3 つの治療グループ間で同様であった。治療中に発生した有害事象の全体的な発生率は、3 つの薬剤レジメン間で有意な差はなかった [20]。ガイドラインでは、ニトロフラントイン : 100 mg 1 日 2 回 x5 日間 [7]、[32] もしくは 3 日間 [34] が推奨され、教科書では 100mg を 1 日 2 回を 5 日間 [29] もしくは 5 から 7 日間を推奨している [30]。したがって、本要望書における投与量は、100mg を 1 日 2 回、投与期間は 5 日から 7 日とする。
- 2) 食事中に経口投与する。(各国の添付文書の記載により)
- 3) 添付文書ではクレアチンクリアランス 60mL/min 未満は禁忌とされているが [11]、教科書では >30ml/min ならば投与可能としているため [30]、閾値が一致していない。日本人における有効性、安全性が確認されるまではクレアチンクリアランス 60mL/min 未満は禁忌とすべきと考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

「2. 医療上の有用性」にも示したように、現在の日本のガイドラインでは急性単純性膀胱炎の治療にはグラム陽性菌にはキノロン系、グラム陰性菌にはセフェム系抗菌薬が推奨されている。ただし、耐性株の増加から、キノロン系

およびセフェム系による治療が難しくなっている [3]。一方、ニトロフラントインはキノロン耐性大腸菌に対して感受性を示した [8]。またキノロン耐性化を軽減するために、急性膀胱炎の施設内指針をフルオロキノロンからニトロフラントインに変更することを推奨したところ、施設のキノロン耐性化が抑制されたという報告もある [24]。さらにニトロフラントインは、キノロン耐性菌とセフェム系耐性を有する ESBL 産生菌にも感受性を示すことが報告されている [9]。したがって、今後ニトロフラントインが本邦で承認された場合には、キノロン系およびセフェム系に代わる、急性単純性膀胱炎の初期治療薬に位置付けられることが期待される。

また、ESBL 産生菌による急性単純性膀胱炎に対しては、本邦のガイドラインにおいてホスホマイシンとファロペネムが推奨されている [3]。しかし IDSA のガイドラインでは、ホスホマイシンは単純性膀胱炎の治療でニトロフラントインより臨床成功率が劣る点、あるいは耐性菌の出現などの理由から、ESBL 産生菌による単純性膀胱炎による治療ではニトロフラントインの使用を推奨している [18]。また、ニトロフラントインは、カルバペネム系抗菌薬であるメロペネムと同程度の抗菌活性を ESBL 産生菌に対して示し [9]、臨床においても ESBL 産生菌による下部尿路感染症に対し有効性を示したことから [25]、今後カルバペネムの代替治療薬となることも期待できる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 市販直後調査

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1) 推計患者数：34,000 人/年

(令和 2 年の急性膀胱炎 (N300) の総患者数 (入院、外来の推計値)。 [37])

#### 6. 参考文献一覧

1. **MEDLEY.** 膀胱炎 . ( オンライン ) 2022 年 . <https://medley.life/diseases/54b7225e6ef4580103f19998/questions/>.
2. **HootonTM.** Uncomplicated Urinary Tract Infection. ( オンライン ) 2012 年 . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417256/>.
3. 日本感染症学会, 日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 尿路感

# IV-195

感染症・男性性器感染症．（オンライン）2015年．  
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline\\_JAID-JSC\\_2015\\_urinary-tract.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_JAID-JSC_2015_urinary-tract.pdf).

4. **Hayami H.** Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2009 and 2010. (オンライン) 2013年. [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(13\)70121-1/fulltext](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(13)70121-1/fulltext).

5. **Wada.** Nationwide surveillance of bacterial pathogens isolated from patients with acute uncomplicated cystitis in 2018. (オンライン) 2021年．  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33863634/>.

6. **Mahdizade AM.** Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. (オンライン) 2023年．  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37577377/>.

7. **IDSA & ESCMID.** International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. (オンライン) 2011年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/>.

8. **Kashanian J.** Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. (オンライン) 2008年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657135/>.

9. **Tulara NK.** Nitrofurantoin and Fosfomycin for Extended Spectrum Beta-lactamases Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. (オンライン) 2018年．  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563719/>.

10. **Tamma PD.** Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infection. (オンライン) 2022年12月31日.  
<https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/amr-guidance/1.0/idsa-amr-guidance-v3.0.pdf>.

11. **Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.** MACROBID- nitrofurantoin monohydrate and nitrofurantoin, macrocrystalline capsule . (オンライン) 2009年．  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1971e893-5fdb-41e3-a1e9-5e52deed03d1&type=display#s9>.

12. **Glenmark Pharmaceuticals Europe Ltd.** Nitrofurantoin 100 mg Capsules. (オンライン) 2023年. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12565/smpc/print>.

13. **ADVANZ Pharma.** Nitrofurantoin Mercury Pharma 100mg Prolonged-Release Capsules. (オンライン) 2025年．  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/15362/smpc/print>.

14. **Ratiopharm GmbH.** Technical information for Nitrofurantoin ratiopharm® 100 mg prolonged-release capsules. (オンライン) 2019年．  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/001489>.

15. **TEVA SANTE.** FURADANTINE 50 mg, gélule . (オンライン) 2023年. [27](https://base-</a></p></div><div data-bbox=)

donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013296&typedoc=R.

16. **Auro Pharma Inc.** Pr AURO-NITROFURANTOIN BID. (オンライン) 2020 年 .  
[https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00057333.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057333.PDF).

17. **ADVANZ PHARMA (Australia)**. Nitrofurantoin BNM (Nitrofurantoin) Capsule. (オンライン) 2023 年 .  
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2021-PI-02246-1&d=20231027172310101>.

18. **HuttnerA.** Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. (オンライン) 2018 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710295/>.

19. **GuptaK.** Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. (オンライン) 2007 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998493/>.

20. **IravaniA.** A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. (オンライン) 1999 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10225575/>.

21. **IngalsbeML.** Effectiveness and safety of nitrofurantoin in outpatient male veterans. (オンライン) 2015 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445598/>.

22. **SætreH.** Acute cystitis in men: a nationwide study from primary care: antibiotic prescriptions, risk factors, and complications. (オンライン) 2024 年 .  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38191188/>.

23. **ClaussenK.** How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? (オンライン) 2017 年 .  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5478436/>.

24. **PedelaRL.** Preferential Use of Nitrofurantoin Over Fluoroquinolones for Acute Uncomplicated Cystitis and Outpatient Escherichia coli Resistance in an Integrated Healthcare System. (オンライン) 2017 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052786/>.

25. **TasbakanMI.** Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infection. (オンライン) 2012 年.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063743/>.

26. **YamamotoS.** Oral gepotidacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in Japanese female patients: a randomized, active reference, double-blind, double-dummy, Phase 3 trial (EAGLE-J). (オンライン) 2025 年 .  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41109603/>.

27. **KonwarM.** Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis. (オンライン) 2022 年 .  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151754/>.

28. **HuttnerA.** Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. (オンライン) 2015 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066581/>.

## IV-195

29. **ImamTH**. MSD マニュアル . (オンライン) 2020 年. <https://www.msdmanuals.com/ja-jp/professional> (細菌性尿路感染症で検索) .
30. **GilbertDN**. Nitrofurantoin. 日本語版サンフォード感染症治療ガイドーアップデート版. (オンライン) <https://lsp-sanford.jp/sguide/> (Nitrofurantoin で検索) .
31. **KranzJ**. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. (オンライン) 2017 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29539622/>.
32. **The European Association of Urology**. EAU Guidelines on Urological infection. (オンライン) 2023 年. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>.
33. **FCaron**. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. (オンライン) 2018 年. <https://www.normantibio.fr/media-files/16700/rbp-iau-mmi-2018.48.327.58.pdf>.
34. **NICE**. Urinary tract infection (lower):antimicrobial prescribing . (オンライン) 2018 年 . <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533>.
35. -. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. (オンライン) 2018 年 . <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111/resources/pyelonephritis-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-66141593379781>.
36. **MullerAE**. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. (オンライン) 2017 年. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542332/>.
37. **e-stat**. 患者調査 令和2年患者調査 確定数 全国編 閲覧 (報告書非掲載表) . (オンライン) 2019 年. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720>.