

資料 3 - 9

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 アンピシリンナトリウム
 小児適応追加

1. 要望内容の概略について

| | | |
|----------|--|---|
| 要望された医薬品 | 一般名：アンピシリンナトリウム | |
| | 販売名：ピクシリン注射用 0.25g、同 0.5g、同 1g、同 2g | |
| | 会社名：Meiji Seika ファルマ株式会社 | |
| 要望者名 | 社団法人日本感染症学会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | <p><適応菌種></p> <p>アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌</p> <p><適応症></p> <p>敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症</p> |
| | 用法・用量 | <p>新生児：</p> <p>1日 50-200mg/kg を 2～4 回に分けて静注</p> <p>小児：</p> <p>1日 200mg/kg を 4 回に分けて静注</p> <p>重症には 1日 200-400mg/kg を 4 回に分けて静注</p> |
| | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤型追加等) | 特になし |
| 備考 | なお、今回の要望内容を受けて調査した結果、分離頻度は低いものの小児細菌性髄膜炎及び小児敗血症の原因菌として <i>Listeria monocytogenes</i> が報告さ | |

れており¹⁾、国内でリステリア菌による髄膜炎の治療においてアンピシリン (ABPC) の投与例が報告されていた²⁾。また、海外では ABPC の適応として、リステリア菌が承認されていること、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 や細菌性髄膜炎の診療ガイドライン等の教科書及びガイドラインにおいてもリステリア菌に対しては ABPC が有効とされ、ABPC を含めた併用療法が推奨されていること等を踏まえ³⁾⁻⁷⁾、リステリア菌の適応菌種への追加も合わせて検討した。

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾患の重篤性

今回の要望内容は、既承認効能・効果に対して、小児の用法・用量の追加である。既承認効能・効果のうち、特に、細菌性髄膜炎については、重篤性の高い疾患であり、小児における発現頻度が高いこと、また敗血症及び小児呼吸器感染症（特に肺炎）は重篤な疾患又は場合によっては重篤化する恐れがある疾患であること、小児呼吸器感染症（特に肺炎）については発症頻度が高いことを踏まえると、一部の適応疾患に関しては、「ア. 生命に重大な影響のある疾患」に該当するものと考ええる。

(2) 医療上の有用性

以下の観点より、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考える。

- ・敗血症及び細菌性髄膜炎に対して、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 の中で、早産児あるいは1カ月未満の小児において小児において ABPC+セフトキシム (CTX) が、第一選択薬に推奨されている³⁾。
- ・国内の細菌性髄膜炎診療ガイドライン（2007年）の中で、4カ月未満の小児においては ABPC+ [CTX 又はセフトリアキソン (CTRX)] が、第一選択薬に推奨されている⁴⁾。
- ・肺炎では、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 において、新生児（出生-1カ月）、入院（ICU 以外、ウイルス除く：4カ月-5歳）又は肺炎球菌と特定された際に ABPC の使用を推奨している³⁾。
- ・小児肺炎において、起炎菌として肺炎球菌とインフルエンザ菌が挙げられるが、小児呼吸器感染症ガイドラインでは感受性菌であれば ABPC が第一選択薬とされている⁵⁾。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

| 1) 米国 AMPICILLIN (ampicillin sodium injection, powder, for solution) | |
|--|--|
| <p>効能・効果</p> | <p>注射用 ABPC の USP (米国局方) には次のような状態において、以下の系統の細菌が同定された感受性を有する感染症の治療に用いとされている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺炎球菌、黄色ブドウ球菌 (ペニシリン分解酵素産生とペニシリン分解酵素非産生菌)、インフルエンザ菌及び A 群 β 溶血性レンサ球菌による呼吸器感染症 ・大腸菌、B 群レンサ球菌及びグラム陰性細菌 (リステリア菌、髄膜炎菌) による細菌性髄膜炎 ・ABPC にアミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) を併用することでグラム陰性菌に対する有効性が向上する可能性あり。 ・レンサ球菌属、ペニシリン感性のブドウ球菌属、腸内球菌属を含む感性のグラム陽性菌による敗血症及び心内膜炎 ・ABPC が奏功する大腸菌、プロテウス・ミラビリス、サルモネラ属を含むグラム陰性菌による敗血症 ・腸内球菌属による心内膜炎は通常、静脈内投与で治療効果が期待できる。レンサ球菌属による心内膜炎の治療ではアミノ配糖体系抗菌薬の併用は ABPC の効果を増強する可能性がある。 ・感性の大腸菌、プロテウス・ミラビリスによる尿路感染症 ・Salmonella typhosa (typhoid fever)、他のサルモネラ属とシゲラ属 (赤痢菌) による消化管感染症は通常、内服又は静脈内投与で治療できる。 |
| <p>用法・用量</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸器感染症と軟部組織感染症 患者の体重が 40kg 以上の場合:250-500mg を 6 時間ごとに用いる。 <u>40kg 未満の場合: 25-50mg/kg/日を 6-8 時間間隔で等量に分けて用いる。</u> ・消化器感染症及び尿生殖器感染症 (女性における淋菌による感染症を含む) 患者の体重が 40kg 以上の場合: 500mg を 6 時間ごとに用いる。 <u>40kg 未満の場合: 50mg/kg/日を 6-8 時間間隔で等量に分けて用いる。</u> ・男性における <i>N. gonorrhoeae</i> 感染による尿道炎 成人では 500mg を 8-12 時間ごとに 2 回投与。必要に応じて、反復使用する。 ・細菌性髄膜炎 |

| | |
|---|---|
| | <p>成人及び小児－<u>150-200mg/kg/日</u>を3-4時間ごとに等量に分けて投与すべきである（治療は点滴静注から開始し、筋注で継続する）。他の感染治療においてもこの用量を静注又は筋注で行うことができる。</p> <p>・敗血症</p> <p>成人及び小児－<u>150-200mg/kg/日</u>を少なくとも3日間は静注で開始し、3-4時間ごとの筋注で継続する。</p> |
| 承認年月（又は米国における開発の有無） | Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する米国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。 |
| 備考 | 特記事項なし |
| 2) 英国 Ampicillin 500 mg Vials for Injection (ampicillin-sodium) | |
| 効能・効果 | <p>ABPCは広域スペクトルのペニシリンであり、ABPCに感性の細菌による各種感染症の治療に用いる。</p> <p>典型的な適応症は以下のとおり：</p> <p>耳鼻科感染症、咽頭喉頭感染症、気管支炎、肺炎、尿路感染症、淋病、婦人科感染症、敗血症、腹膜炎、心内膜炎、髄膜炎、腸チフス、消化管感染症</p> <p>腹膜外の創傷への投与は、腹部の手術後の感染予防として用いることができる。</p> <p>経口投与が不適切な場合、注射投与を行う。</p> <p>投与経路：筋肉内、静脈内、腹腔内、胸膜内、関節内、腹膜腔外</p> |
| 用法・用量 | <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症、心内膜炎、骨髄炎：500mgを1日4-6回 筋肉内又は静脈内投与 1-6週間 ・腹膜炎、腹腔内敗血症：500mgを1日4回 筋肉内又は静脈内投与 ・<u>髄膜炎</u>：成人2gを6時間毎 静脈内投与 <p style="text-align: center;"><u>小児 150mg/kg/日を分割投与 静脈内投与</u></p> <p>ABPCは全身治療と併せて、他の投与経路で投与されることもある。</p> <p>腹腔内投与：500mg/日 最大10mLの局方注射用水で溶解する。</p> <p>胸膜内投与：500mg/日 5-10mLの局方注射用水で溶解する。</p> <p>関節内投与：500mg/日 最大5mLの局方注射用水又は無菌の0.5%塩酸プロカイン溶液で溶解する。</p> <p>腹部手術における局所投与：手術後の創傷感染を防ぐため、1g（無菌粉末）を腹膜外創傷又は筋肉層に散布する。</p> <p><u>小児（10歳以下）：</u></p> <p>成人の通常用量の半分とする。推奨用量は目安である。重症感染</p> |

| | |
|--|--|
| | 症の場合は、上記用量より増量することもある。 |
| 承認年月（又は英国における開発の有無） | Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する英国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。 |
| 備考 | 特記事項なし |
| 3) 独国 Ampicillin-ratiopharm [®] 5.0g (Ampicillin-Natrium) | |
| 効能・効果 | <p>Ampicillin-ratiopharm[®] 5.0g は細菌性感染治療のための薬剤（抗生物質）である。</p> <p>Ampicillin-ratiopharm[®] 5.0g は、様々な身体部位における様々な重症度の ABPC に感性の細菌が原因となる感染の治療に使用する。これら感染には以下が該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳髄膜、心臓弁膜、骨髄の感染並びに敗血症（いわゆる菌血症）、特に ABPC に感性のインフルエンザ菌、腸球菌属、<u>リステリア</u>の場合（場合によっては、他の抗生物質との併用で用いる） ・耳鼻咽喉領域の感染 ・百日咳を含む気道下部の感染 ・腎臓及び泌尿器の感染 ・生殖器官の感染 ・胆嚢及び胆道の感染 ・消化器系の感染 ・皮膚及び軟部組織の感染 ・目の領域の感染 ・（持続排菌者の防疫を含む）腸チフスによる感染で、フルオロキノロンが使用できない場合 ・<u>リステリア モノサイトゲネス</u>による感染（例えば、流行性感冒に類似の疾患症状並びに敗血症或いは髄膜炎の症状を伴う伝染病） <p>重症の場合、筋注より静注を優先させる必要がある。</p> |
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> ・大人、<u>6歳以上の子供は1日に(2-) 3-4回、ABPC1.5-6gを投与すること。1日当たりの投与量は最大15gとする。</u> ・<u>6歳未満の幼児は(2-) 3-4回、ABPC100mg/kgを投与すること(例外として200-400mg/kg)。髄膜炎の場合には1日あたりの投与量は(2-) 3-4回200-400mg/kgを推奨する。</u> |
| 承認年月（又は独国における開発の有無） | Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する独国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。 |
| 備考 | 特記事項なし |

| | |
|----------------------------|---|
| 4) 仏国 Totapen (Ampicillin) | |
| 効能・効果 | <p>本剤の適応症は、感受性菌に起因する感染で特に以下の感染部位に限定される。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 呼吸器系 - 耳鼻咽喉系及び口腔系 - 腎・泌尿生殖器系 - 婦人科系 - 消化器系及び胆管 - 髄膜 - 敗血症及び心内膜炎 <p>抗菌剤の適切な使用については、公的機関が推奨する事項を考慮すること。</p> |
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> - 成人 <p>2g/24 時間</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>小児、乳児</u> <p><u>50mg/kg/24 時間を 2 分割（朝、夜）投与（注射）</u></p> |
| 承認年月（又は仏国における開発の有無） | Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する仏国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。 |
| 備考 | 特記事項なし |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、Meiji Seika ファルマ株式会社が実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

「2. 要望内容における医療上の必要性について」の項で、敗血症、細菌性髄膜炎及び細菌性肺炎が重篤性の観点から「ア. 生命に重大な影響のある疾患」と考えられること、及び有用性の観点から ABPC が「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考えられたため、以下に敗血症、細菌性髄膜炎及び細菌性肺炎を中心に報告状況（国内外）を記載する。

1) 海外

PubMed で以下の検索式により、ABPC 単剤使用の論文を中心に、要望されている適応症（小児）の中で、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎に絞り、論文を抽出した。その結果、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎で、それぞれ 56 件、42 件及び 36 件の論文が抽出された。これらの中で、関連深い論文について結果（投与量、有効性、安全性等）

を表 5.1-表 5.12 にまとめ、内容の要約を記載した。

< Pub-Med 検索式 >

- ① “meningitis”[All Fields] AND “ampicillin”[Substance Name] AND (“humans”[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]))

検索結果 : 56 件

- ② “septicaemia” [All Fields] OR “sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields] OR “septicemia” [All Fields] OR “Septicemia” [All Fields]) AND “ampicillin”[Substance Name] AND (“humans”[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]))

検索結果 : 42 件

- ③ (“pneumonitis”[All Fields] OR “pneumonia”[All Fields]) AND “ampicillin”[Substance Name] AND (“humans”[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]))

検索結果 : 36 件

1) -①髄膜炎

髄膜炎を対象とした比較試験では、生後1カ月以上の患児に対し、1日量としてABPC150-400mg/kgの1日3-4回の分割投与とペニシリンG(PCG)20万-400万単位やクロラムフェニコール(CP)100mg/kg等を対照に、主要評価項目として死亡率を比較検討した結果が報告されている。

表 5.1 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-1

| No | 論文タイトル | | |
|----|--|--|---|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| | Ampicillin in the treatment of bacterial meningitis | | |
| | 髄膜炎 | 死亡 | Antimicrobial agents and chemotherapy 1966; 47-52 ⁸⁾ |
| | 1カ月以上16歳以下 | ABPC群：1例/41例(2.4%) 予測可能1例 予測不可能0例 コントロール群：4例/38例(10.5%) 予測可能2例 予測不可能2例 | |
| 1 | ABPC群： 1日400mg/kg4時間毎 コントロール群： CP1日100mg/kg 又はPCG高用量(200万単位)又は両剤 | ABPC群持続菌(髄液)： 肺炎球菌1株(1例/4例) インフルエンザ菌1株(1例/21例) 再検出菌(髄液)：なし コントロール群持続菌(髄液)： 肺炎球菌1株(1例/6例) インフルエンザ菌1株(1例/20例) 再検出菌(髄液)： 髄膜炎菌1株 インフルエンザ菌2株 | カナダ |
| | ABPC群：41例 コントロール群：38例 | ABPC群： 発疹6例、胃腸障害3例 コントロール群： 発疹2例、胃腸障害1例 | P. C. Fleming, et al |

(要約) ABPC 400mg/kg/日に対し、CP 100mg/kg/日又はPCG高用量(200万単位)を対照薬として比較した結果、ABPC群では41例中死亡1例(2.4%)、対照薬群では38例中死亡4例(10.5%)であった。

表 5.2 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-2

| No | 論文タイトル | | |
|-------|--|---|---|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 2 | Experience with ampicillin in bacterial meningitis | | |
| | 髄膜炎 | 死亡： | Antimicrobial agents and chemotherapy 1965 5; 610-617 ⁹⁾ |
| | 2 カ月以上の小児 | ABPC 群 16/192 (8.3%) 対照群 31/261 (11.8%) | |
| | ABPC 投与群： 150mg/kg/日（初期投与 200mg/kg/日） 対照群： CP 100mg/kg/日（初期投与 133mg/kg/日） 又は/及び PCG 150mg/kg/ 日（初期投与 200mg/kg/日） | 24 時間後の CSF 中の菌存続： ABPC 投与群：0% 対照群：3.8% (<i>H. influenzae</i> 、 <i>S. pneumoniae</i> 等) | 米国 |
| 541 例 | 静脈炎： ABPC 群 32 例 (16.7%) 対照群 39 例 (15.0%) 発疹： ABPC 群 18 例 (9.4%) 対照群 20 例 (7.7%) 好酸球増多： ABPC 群 20 例 (10.4%) 対照群 18 例 (6.9%) 他の血球異常： ABPC 群 7 例 (3.6%) 対照群 23 例 (8.8%) | Mathies AW Jr., et al | |

(要約) ABPC 150mg/kg/日に対し、CP 100mg/kg/日又は PCG 150mg/kg/日を対照薬として比較した結果、ABPC 群では 192 例中死亡 16 例 (8.3%)、対照薬群では 261 例中死亡 31 例 (11.8%) であった。

表 5.3 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-3

| No | 論文タイトル | | |
|------------------------------|---|---|---|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 3 | Ampicillin compared with penicillin and chloramphenicol combined in the treatment of bacterial meningitis | | |
| | 髄膜炎 | 死亡 ABPC 群：19/94 (20%) PCG+CP 群：17/93 (18%) | Journal of tropical medicine and hygiene 1972 75(8); 154-157 ¹⁰⁾ |
| | 3 歳-55 歳 (詳細不明) | | |
| | ABPC 群： ABPC 150mg/kg/日 PCG+CP 群： PCG 25 万単位/kg/日 + CP 60mg/kg/日 | 各検出菌での死亡率 ABPC 群： 髄膜炎菌 4/36 例 (11%) 肺炎球菌 6/19 例 (31%) インフルエンザ菌 1/6 例 (17%) 混合 5/26 例 (19%) PCG+CP 群： 髄膜炎菌 3/24 例 (12%) 肺炎球菌 5/17 例 (29%) インフルエンザ菌 2/9 例 (22%) 混合 5/38 例 (14%) | エジプト |
| ABPC 群：94 例 PCG+CP 群：93 例 | ABPC 群： 発疹 (例数不明) PCG+CP 群： 溶血性貧血 2 例 (死亡)、発疹 (例数不明) | N. I. Girgis, et al. | |

(要約) ABPC 150mg/kg/日に対し、PCG 25 万単位/kg/日及び CP 60mg/kg/日を対照薬として比較した結果、ABPC 群では 94 例中死亡 19 例 (20%)、対照薬群では 93 例中死亡 17 例 (18%) であった。

表 5.4 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-4

| No | 論文タイトル | | |
|------------------------------------|---|--|---|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 4 | Ampicillin-Cloxacillin in purulent meningitis | | |
| | 髄膜炎 | 回復 ・ABPC-MCIPC 群：7/12 例（後遺症あり 2 例） ・PCG-CP 群：7/12 例（後遺症あり 2 例） 死亡 ・ABPC-MCIPC 群：5/12 例（回避不可 3 例） ・PCG-CP 群：5/12 例（回避不可 2 例） | Paediatrica Indonesiana 1972 12; 241-250 ¹¹⁾ |
| | ≤2 歳：21 例 >2 歳：3 例 | | |
| | ABPC-クロキサシリン（MCIPC）群： ABPC 200mg/kg/日 + MCIPC 100mg/kg/日 分 3 PCG-CP 群： PCG 20 万-40 万単位 4 時間毎 + CP 100mg/kg/日 分 3 | 各検出菌での回復例数 ・ABPC-MCIPC 群： インフルエンザ菌 3/4 例 肺炎球菌：1/1 例 その他不明又は未検出：3/7 例 ・PCG-CP 群： インフルエンザ菌：1/1 例 その他不明又は未検出：6/11 例 | インドネシア |
| ABPC-MCIPC 群：12 例 PCG-CP 群：12 例 | 記載なし | L. Partana, et al. | |

（要約） ABPC 200mg/kg/日及び MCIPC 100mg/kg/日を 3 分割投与する群に対し、PCG 20 万-40 万単位 4 時間毎及び CP 100mg/kg/日 3 分割投与群を対照薬として比較した結果、ABPC-MCIPC 群では 12 例中 7 例が回復し、うち後遺症あり 2 例、後遺症なし 5 例、PCG-CP 群では 12 例中 7 例が回復し、うち後遺症あり 2 例、後遺症なし 5 例と全く同等であった。

表 5.5 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-5

| No | 論文タイトル | | |
|--|--|---|--|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 5 | Ampicillin dosage in bacterial meningitis with special reference to Haemophilus influenzae | | |
| | 髄膜炎 | (インフルエンザ菌 type B 群) 死亡率：低用量群 (8.1%) 高用量群 (4.4%) 生存 (後遺症あり)： 低用量群 (10.8%) 高用量群 (18.9%) 生存 (後遺症なし)： 低用量群 (81.1%) 高用量群 (76.7%) | Antimicrobial agents and chemotherapy 1979 16(2); 198-202 ¹²⁾ |
| | (インフルエンザ菌 type B 群) ≤11 カ月：44 例 >12 カ月：38 例 | | |
| ABPC 低用量群： 150mg/kg/日 分6 ABPC 高用量群： 400mg/kg/日 分6 | 記載なし | 米国 | |
| | (インフルエンザ菌 type B 群) ABPC 低用量群：37 例 高用量群：45 例 | (インフルエンザ菌 type B 群) 低用量群：好中球減少 1 例 好酸球増多 (32%)、発疹 3 例 高用量群：好中球減少 2 例 好酸球増多 (47%)、発疹 7 例 | Greene G.R., et al. |

(要約) Type B インフルエンザ菌による髄膜炎を対象に、ABPC の低用量 (150mg/kg/日) 投与と高用量 (400mg/kg/日) 投与を比較した結果、高用量投与の死亡率は 4.4%、後遺症の発現率 18.9%であったのに対し、低用量投与の死亡率は 8.1%、後遺症の発現率は 10.8%であった。

表 5.6 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-6

| No | 論文タイトル | | |
|--------------------------|---|--|--|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 6 | Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis | | |
| | 細菌性髄膜炎 | 一次評価（4日後死亡率） | Lancet 1991 338; 862-866 ¹³⁾ |
| | 全体 <1歳：205例 1-2歳：59例 3-9歳：138例 ≥10歳：126例 | <ul style="list-style-type: none"> ・ CP 群：28.0% ・ ABPC 群：24.5% 二次評価（4日後治療失敗例） <ul style="list-style-type: none"> ・ CP 群：50.4% ・ ABPC 群：43.4% | |
| | CP 群： 100mg/kg（最大用量3g）、0時間及び48時間 ABPC 群： 200mg/kg/日、分4、6時間ごと、8日間 | 各検出菌別病院死亡率（全体） | フランス |
| CP 群：254例 ABPC 群：274例 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 髄膜炎菌：21/161（13%） ・ インフルエンザ菌 typeB：48/133（36.1%） ・ 肺炎球菌：77/115（67%） 記載なし | | |

（要約） ABPC 200mg/kg/日 分4、6時間毎 8日間投与に対し、CP 100mg/kg（最大用量3g）を対照薬として比較した結果、4日後死亡率は ABPC 群では 274 例中 24.5%、CP 群では 254 例中 28.0%であった。また、4日後治療失敗率は ABPC 群 43.4%、CP 群 50.4%であった。

1) -②敗血症

敗血症を対象とした比較試験では、ABPC と他剤を併用している試験が大部分を占めていた。試験方法は、ABPC 25-100mg/kg の 1 日 2 回投与とセフェム系薬あるいは AGs を併用した群について、他の組合せ薬併用群等を対照にしており、主要評価項目として死亡率を比較検討した結果が報告されている。

表 5.7 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-1

| No | 論文タイトル | | |
|---|---|--|---|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 7 | A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn | | |
| | 髄膜炎／敗血症 | ①CAZ 群：85/88 (97%) AGs+ABPC：91/91 (100%) | Eur J Pediatr 1992 151; 876-884 ¹⁴⁾ |
| | 新生児 (29 日未満) | ②CAZ+ABPC 群：139/142 (98%) AGs+ABPC：129/137 (94%) | |
| | セフトアジジム (CAZ)： 50mg/kg、1 日 2-3 回 ABPC：100mg/kg、1 日 2-3 回 GM/トブラマイシン： 2.5mg/kg、8-18 時間毎 アミカシン (AMK)： 7.5mg/kg、12 時間毎 | (起炎菌判明症例の臨床効果) ①CAZ：16/23 (70%) AGs+ABPC：16/21 (76%) ②CAZ+ABPC：21/21 (100%) AGs+ABPC：16/26 (62%) | 欧州 12 カ国 |
| ①CAZ 群：100 例 AGs+AMP 群：99 例 ②CAZ+AMP 群：145 例 AGs+AMP 群：145 例 | 重篤な副作用なし AGs+ABPC 群：腎機能低下により投与中止 1 例 | Louvois JD, Dagan R, et al. | |

(要約) 非盲検ランダム化多施設共同比較試験で、新生児の髄膜炎/敗血症に対し、ABPC (100mg/kg/回、1 日 2-3 回) を CAZ あるいは AGs と併用し、両群間あるいは CAZ 単独群と有効性を比較した。その結果、起炎菌が判明症例での臨床効果は、CAZ 単独と ABPC+AGs を比較した場合にはそれぞれ 69.6% (16/23) 及び 76.2% (16/21)、CAZ+ABPC と ABPC+AGs を比較した場合にはそれぞれ 100% (21/21) 及び 61.5% (16/26) であり、CAZ+ABPC 群において優れていたことを報告している。

表 5.8 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-2

| No | 論文タイトル | | |
|--|---|--|---|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 8 | Letters to the editor: Neonatal sepsis in Turkey: the comparison between penicillin plus aminoglycoside and ampicillin plus third-generation cephalosporin chemotherapies | | |
| | 敗血症 | ABPC+第3世代セフェム系薬群： 35/40 (87.5%)、死亡 5 例 ペニシリン+AGs 群： 18/33 (54.5%)、死亡 15 例 | Journal of tropical pediatrics 1990 36(8); 200 ¹⁵⁾ |
| | 新生児 | | |
| | 記載なし | 記載なし | トルコ |
| ABPC+第3世代セフェム系薬 (CTX、CTRX)：40 症例 ペニシリン+AGs [ゲンタマイシン (GM)、ネチルマイシン、ドブラマイシン]：33 症例 | 有害事象記載なし | Gokalp AS and Oguz A | |

(要約) 新生児の敗血症に対して、ABPC 及び第三世代セフェム系薬との併用群とペニシリン及び AGs との併用群を比較した結果、ABPC 及び第三セフェム系薬併用群では 40 例中 5 例死亡 (生存率 87.5%)、ペニシリン及び AGs 併用群では 33 例中 15 例死亡 (生存率 54.5%) であった。

表 5.9 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-3

| No | 論文タイトル | | |
|------------------------------|--|--|--|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 9 | Ranodimized trial using piperacillin versus ampicillin and amikacin for treatment of premature neonates with risk factors for sepsis | | |
| | 敗血症 | 死亡率： ABPC+AMK：13.8% PIPC：8.5% 感染による死亡率： ABPC+AMK：2/196 (1.0%) PIPC：3/200 (1.5%) | Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989 8; 241-244 ¹⁶⁾ |
| | 早産の新生児 | | |
| | ABPC 50mg/kg+AMK 7.5mg/kg 12 時間ごとに静注 平均投与日数：5.1 日 ピペラシリン (PIPC) 50mg/kg +プラセボ 12 時間ごとに静注 平均投与日数：5.1 日 | 記載なし | カナダ |
| ABPC+AMK：196 例 PIPC：200 例 | 記載なし | O. Hammerberg, et al | |

(要約) 盲検ランダム比較試験で、早産の新生児に対して、ABPC 50mg/kg 及び AMK 7.5mg/kg を 12 時間毎に併用静注した群と PIPC 50mg/kg を 12 時間毎に静注した群を比較した結果、ABPC 及び AMK 併用投与群では 196 例中 13.8% (27/196) の死亡率、PIPC 群では 200 例中 8.5% (17/200) の死亡率であった。また、感染による死亡率は ABPC 及び AMK 併用投与群では 1.0%(2/196)、PIPC 群では 1.5%(3/200) であった。

表 5.10 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-4

| No | 論文タイトル | | |
|--------------------------------------|---|--|---|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 10 | Comparison between the combination of azlocillin-gentamicin and ampicillin-gentamicin in the treatment of a nursery population | | |
| | 敗血症 | <ul style="list-style-type: none"> ・ ABPC-GM 群：15/30 例で原因菌判明。うち 6 例（40%）で臨床的改善を認めず。1 例死亡。 ・ アズロシリン-GM 群：10/28 例で原因菌判明。うち 1 例（10%）で臨床的改善を認めず。1 例死亡。 | Israel Journal of Medical Science 1983 19; 1009-1015 ¹⁷⁾ |
| | 新生児 ・ ABPC-GM 群の平均体重：2155 g ・ アズロシリン-GM 群の平均体重：1925 g | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ ABPC 及びアズロシリン：25mg/kg、1 日 2 回、60-90 分で点滴静注 ・ GM：2.5mg/kg、ABPC 又はアズロシリンと同時に 20 分で点滴静注 | 記載なし | イスラエル |
| ABPC-GM 群：30 症例 アズロシリン-GM 群：28 症例 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 白血球減少及び血小板減少が少数例 ・ 点滴部位静脈炎 1 例 | D. Fogel, et al | |

(要約) 新生児の敗血症に対して、ABPC 25mg/kg を 1 日 2 回 60-90 分間で静注と同時に GM 2.5mg/kg を 20 分間で静注した群とアズロシリン 25mg/kg を 1 日 2 回 60-90 分間で静注と同時に GM 2.5mg/kg を 20 分間で静注した群を比較した。その結果、原因菌が判明した ABPC+GM 群 15/30 例及びアズロシリン+GM 群 10/28 例において、それぞれ 6 例及び 1 例で臨床的改善が認められなかった。

1) -③肺炎

小児の肺炎を対象とした比較試験では、1日量として ABPC 100-200mg/kg の1日4回の分割投与に対し、主に CP を対照に、主要評価項目として治癒率や治療失敗率を比較検討した結果が報告されている。

表 5.11 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：肺炎-1

| No | 論文タイトル | | |
|----------------------------------|---|---|--|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 11 | Effectiveness of ampicillin and combination of penicillin and chloramphenicol in the treatment of pneumonias: randomized controlled trial | | |
| | 肺炎 | 治癒率（プライマリー） ・ ABPC 群： 42/52 (80.8%) ・ PCG/CP 群：44/49 (89.8%) | Indian pediatrics 1996 33; 813-816 ¹⁸⁾ |
| | 5 カ月-4 歳 平均月齢： ・ ABPC 群：14.21±9.16 カ月 ・ PCG/CP 群：15.89±10.47 カ月 | 治癒までの日数、多呼吸日数、うめき声日数、解熱日数（セカンダリー） ・ ABPC 群： 5.64、3.81、3.20、4.48 ・ PCG/CP 群： 5.78、3.52、2.44、4.71 | |
| | ABPC 群： ABPC 100mg/kg/日（分4） PCG/CP 群： PCG 100,000units/kg/日（分4）+CP 100mg/kg/日（分4） | 記載なし | インド |
| ・ ABPC 群：52 例 ・ PCG/CP 群：49 例 | 有害事象なし | N.Deivanayagam, et al | |

(要約) ランダム化比較試験で、生後 5 カ月-4 歳の小児肺炎に対して、ABPC 100mg/kg/日（分4）群と、PCG 10 万単位/kg/日（分4）及び CP 100mg/kg/日（分4）を併用した群を対照として、治癒率を比較した結果、ABPC 群では 80.8%（42/52）の治癒率、対照薬群では 89.8%（44/49）の治癒率であった。

表 5.12 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：肺炎-2

| No | 論文タイトル | | |
|-----------------------------------|--|---|--|
| | 対象疾患 | 臨床効果 | 雑誌名 |
| | 年齢幅 | | |
| | 用法・用量 | 細菌学的効果 | 国名 |
| | 症例数 | 安全性 | 著者名 |
| 12 | Chloramphenicol versus ampicillin plus gentamicin for community acquired very severe pneumonia among children aged 2-59 months in low resource settings: multicentre randomized controlled trial (SPEAR study) | | |
| | 重症肺炎 | 一次評価 (5 日後治療失敗例) ・ ABPC/GM 群 : 54/479 例 (11%) ・ CP 群 : 77/479 例 (16%) | British Medical Journal 2008 336; 80-84 ¹⁹⁾ |
| | 2 カ月齢-59 カ月齢 (5 歳未満) | | |
| | ABPC/GM 群 : ABPC : 200mg/kg/日、分 4、 6 時間ごと + GM : 7.5mg/kg/ 日、分 1 CP 群 : CP 75mg/kg/日、分 3、8 時 間ごと | 記載なし | バングラディッシュ、 エクアドル、イン ド、メキシコ、パキ スタン、イエメン、 ザンビア |
| ABPC/GM 群 : 479 例 CP 群 : 479 例 | 重篤な副作用 CP 群 : 1 例 | Rai Asghar, et al | |

(要約) 多施設ランダム化比較試験で、生後 2 カ月-4 歳の小児肺炎に対して、ABPC 200mg/kg/日 (分 4) 及び GM 7.5mg/kg/日 (分 1) を併用した群について、CP 75mg/kg/日 (分 3) 投与群を対照として、5 日後の治療失敗率を比較した結果、ABPC 及び GM 併用群では 11% (54/479)、対照の CP 群では 16% (77/479) であった。

1) -④その他の感染症

小児の各種感染症として、軟部組織感染症、関節炎、肺炎、中耳炎、扁桃炎、尿路感染症、腸炎、敗血症、心内膜炎、腹膜炎等を対象とし、ABPC と他剤を併用した治療法の有効性を報告する論文が認められている。

i) María A. Umaña, et al., Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. The pediatric infectious disease journal 1990 9(3); 175-180²⁰⁾

小児の各種感染症（気管支肺炎、壊死性腸炎、軟部組織感染、尿路感染）147 例に対し、ABPC 1 回 50mg/kg を 1 日 2-4 回と AMK 1 回 7.5-10mg/kg を 1 日 2-3 回併用した群と ABPC 1 回 50mg/kg とアズトレオナム（AZT）1 回 30mg/kg を 1 日 2-4 回併用した群を死亡率及び治療失敗率を主要評価項目として比較検討した。原疾患を基にした敗血症による死亡率は ABPC/AMK 群は 21.9%（7/32）、ABPC/AZT 群は 7.1%（2/28）であった。また治療失敗率は ABPC/AMK 群は 28.1%（9/32）、ABPC/AZT 群は 7.1%（2/28）であった。

1) -⑤安全性

安全性については、発疹、投与部位の痛み、静脈炎、下痢、胃腸障害、発熱、白血球減少、好中球減少、好酸球増多、血小板減少等が報告されている^{8)-10),12),20)-23)}が、いずれも大きな問題としては捉えられていない。

2) 国内

JAPIC で以下の検索式により、疾患の重篤性及び医療上の有用性の観点から、要望されている適応症（小児）の中で、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎に関する論文を中心に抽出した。その結果、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎で、それぞれ 16 件、20 件及び 39 件の論文が抽出された。これらの中で、特に重要と考えられる文献については、論文名を記載し、その内容について簡潔に記載した。

<JAPIC 検索式>

- ① JST シソーラスブラウザ ("アンピシリン" OR "アミノベンジルペニシリン" OR "アミペニックス" OR "アムシル" OR "アルペン" OR "アンピシリン" OR "オムニペン" OR "シンペニン" OR "ソルシリン" OR "ビクシリン" OR "ビノタール" OR "プリンシペン" OR "ペントレックス" OR "ペンブリチン" OR " (アミノフェニルメチル) ペニシリン" OR "A B P C" OR "A Y - 6 1 0 8" OR "B R L - 1 3 4 1" OR "D - α - アミノベンジルペニシリン" OR "アンピシリン三水和物" OR "アンピシリンナトリウム")
- AND JST シソーラスブラウザ ("ヒト")
- AND JST シソーラスブラウザ ("子供" OR "チャイルド" OR "子" OR "小児")
- AND JST シソーラスブラウザ ("静脈内投与" OR "経静脈投与" OR "静注" OR "静注投与" OR "静脈内注射" OR "静脈投与" OR "静脈注射")

NOT キーワード (症例報告)
AND 記事区分 (原著論文(a1))
AND JST シソーラスブラウザ ("髄膜炎" OR "脳膜炎")
OR キーワード (meningitis)

② JST シソーラスブラウザ ("アンピシリン" OR "アミノベンジルペニシリン" OR "アミペニックス" OR "アムシル" OR "アルビペン" OR "アンピシリン" OR "オムニペン" OR "シンペニン" OR "ソルシリン" OR "ビクシリン" OR "ビノタール" OR "プリンシペン" OR "ペントレックス" OR "ペンブリチン" OR " (アミノフェニルメチル) ペニシリン" OR "A B P C" OR "A Y - 6 1 0 8" OR "B R L - 1 3 4 1" OR "D - α - アミノベンジルペニシリン" OR "アンピシリン三水和物" OR "アンピシリンナトリウム")

AND JST シソーラスブラウザ ("ヒト")

AND JST シソーラスブラウザ ("子供" OR "子" OR "小児")

AND JST シソーラスブラウザ ("静脈内投与" OR "経静脈投与" OR "静注" OR "静注投与" OR "静脈内投薬" OR "静脈内注射" OR "静脈投与" OR "静脈投薬" OR "静脈注射" OR "静脈注射投与" OR "静脈注射投薬")

NOT キーワード (症例報告)

AND 記事区分 (原著論文(a1))

AND JST シソーラスブラウザ ("敗血症" OR "敗血病")

OR キーワード (sepsis)

③ JST シソーラスブラウザ ("アンピシリン" OR "アミノベンジルペニシリン" OR "アミペニックス" OR "アムシル" OR "アルペン" OR "アンピシリン" OR "オムニペン" OR "シンペニン" OR "ソルシリン" OR "ビクシリン" OR "ビノタール" OR "プリンシペン" OR "ペントレックス" OR "ペンブリチン" OR " (アミノフェニルメチル) ペニシリン" OR "A B P C" OR "A Y - 6 1 0 8" OR "B R L - 1 3 4 1" OR "D - α - アミノベンジルペニシリン" OR "アンピシリン三水和物" OR "アンピシリンナトリウム")

AND JST シソーラスブラウザ ("ヒト")

AND JST シソーラスブラウザ ("子供" OR "チャイルド" OR "子" OR "小児")

AND JST シソーラスブラウザ ("静脈内投与" OR "経静脈投与" OR "静注" OR "静注投与" OR "静脈内注射" OR "静脈投与" OR "静脈注射")

NOT キーワード (症例報告)

AND 記事区分 (原著論文(a1))

AND JST シソーラスブラウザ ("肺炎")

2) -①髄膜炎

藤本佳夫、他、当院小児科における化膿性髄膜炎の経験－最近 20 年における推移－. 津山中病医誌 2002 14(1); 3-7²⁴⁾

藤本らによる平成 11 年 12 月から 12 年 11 月までの 1 年間に小児化膿性髄膜炎 7 例を対

象とした臨床検討では、基本的に ABPC と CTRX を併用した。そのうち 2 例で水頭症及び左脳半球の萎縮が認められたが全例救命することができたと報告されている。

2) -②敗血症

藤井良知、他、新生児、未熟児における Aztreonam の薬動学的並びに臨床的検討 第 II 報 Aztreonam 及び Ampicillin 併用投与による有効性及び安全性の検討. *The Japanese journal of antibiotics* 1990 XLIII-3; 563-578²⁵⁾

8 例の敗血症（菌検出例）及び 9 例の敗血症疑い（原因菌不明）に対して ABPC<40-150mg/kg/日と AZT<40-150mg/kg/日を 1 日 2-3 回に分けて静注又は点滴静注にて併用投与し、敗血症 7 例（7/8）、敗血症疑い 8 例（8/9）において有効性を認めたことが報告されている。

2) -③肺炎

小児及び新生児の肺炎に対し、主に ABPC と他剤との併用又は合剤での治療法について、高い有効性を報告する論文が発表されている。

i) 武田紳江、他、小児肺炎における初期抗菌薬としての Ampicillin の有効性について. *日本小児科学会雑誌* 2008 112(7); 1081-1087²⁶⁾

武田らは小児肺炎における初期治療薬としての ABPC の有効性について検討した。

ABPC 100mg/kg/日分 3 静注を初期治療薬として使用した 218 例の有効率は 89.9%

（196/218）、原因菌が判明した 101 例の ABPC の有効率は 86.1%であった。原因菌別ではインフルエンザ菌による肺炎の有効率は 82.5%、βラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌（BLNAR : β-lactamase-negative ampicilli-resistant *H.influenzae*）でも 72.4%の有効率を示し、肺炎球菌では 91.9%であった。以上より小児肺炎の初期治療薬として ABPC は有効であると報告している。

ii) 本廣孝、他、新生児、未熟児における Aztreonam 単独療法及び Aztreonam と Ampicillin 併用療法時の基礎的、臨床的検討. *The Japanese Journal of antibiotics* 1990 43; 503-23²⁷⁾

0 生日から 79 生日の肺炎 24 例に対して ABPC 39.0-106.4mg/kg/日（平均 69.9mg/kg/日）と AZT 16.8-104.5mg/kg/日を 1 日 2-3 回静注又は点滴静注（30-60 分）にて併用投与し、87.5%（21/24）の有効率であったことが報告されている。

2) -④その他（下気道感染症）

大竹正俊、他：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 に則り、アンピシリンを主要抗菌薬として治療した下気道感染症の治療結果. *仙台市立病院医誌* 2007 27;15-19²⁸⁾

2 カ月齢から 15 歳児の急性肺炎あるいは急性気管支炎患者を対象として、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 に則り治療した検討結果を報告している。それによると、他

剤との併用例を含め ABPC を主要抗菌薬とした治療により、203 例中 190 例（93.6%）で臨床的改善が得られたと報告している。ABPC 単独で治療を開始した症例は 203 例中 141 例であり、そのうち他の注射用抗菌薬に変更することなく 134 例（95.0%）で改善が得られたとしている。

2) -⑤安全性

安全性については、他剤と併用した際に、発疹、下痢、顆粒球減少、好酸球増多、血小板増多、血小板減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇等が報告されている^{25),27)}が、大きな問題としては捉えられていない。

3) 薬物動態

ABPC と SBT は、併用投与時に、お互いの薬物動態に影響を与えないことが知られている²⁹⁾ことから、PubMed で以下の検索式により、SBT/ABPC 投与時の ABPC の薬物動態情報を検索した。その結果、73 件の薬物動態に関する論文が検索された。これら 73 件中 11 件を関連深い論文と判断し、薬物動態に関する記述（下記）に引用した。

< Pub-Med 検索式 >

("ampicillin"[MeSH Terms] OR "ampicillin"[All Fields]) AND

("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR

"pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND pediatric[All Fields]

検索結果：73 件

i) Milap C. Nahata et al. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pediatric patients.

Antimicrob. Agents Chemother 1999; 43: 1225-1229³⁰⁾

米国人の小児（1-12 歳、n = 28）に SBT/ABPC（1:2）を 37.5-75mg/kg（平均投与量 66.5mg/kg）、持続静脈内投与（点滴時間 15-40 分）した時の血清中濃度（Fig. 5-1）をモデル非依存的に解析したときの平均薬物動態パラメータは、年齢区分（1-6 歳：n = 10、6.1-10 歳：n = 9、10.1-12 歳：n = 9）によって差は認められず、クリアランス（CL）は 4.31-5.11mL/min/kg、定常状態の分布容積（Vdss）は 0.30-0.34L/kg、最終相の半減期（ $T_{1/2z}$ ）は 0.72-0.85hr であった。

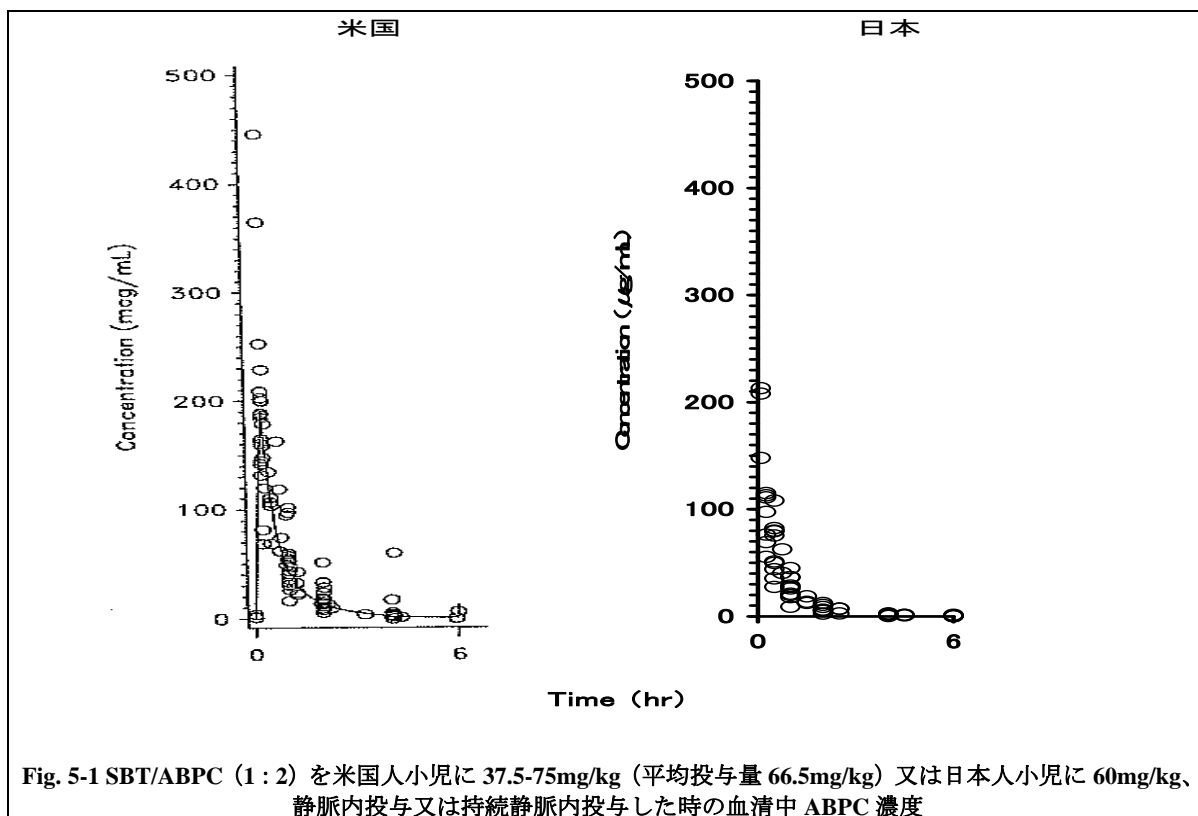
ii) 佐藤吉壮 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 579-593³¹⁾

iii) 目黒英典 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の臨床的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 612-622³²⁾

iv) 佐藤肇 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin 静注療法に関する検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 623-638³³⁾

- v) 中尾吉邦 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的・臨床的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 639-650³⁴⁾
- vi) 中村はるひ 他 Sulbactam/Ampicillin の小児科領域における基礎的,臨床的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 662-674³⁵⁾
- vii) 伊藤節子 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の臨床的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 675-685³⁶⁾
- viii) 西村忠史 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的並びに臨床的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 687-700³⁷⁾
- ix) 春田恒和 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的,臨床的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 719-724³⁸⁾
- x) 柳島正博 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 754-765³⁹⁾
- xi) 本廣孝 他 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的・臨床的検討. Jpn.J Antibiot. 1989; 42: 773-790⁴⁰⁾

ii) -xi) の 10 報は日本人の小児における SBT/ABPC (1 : 2) の薬物動態の論文であり、それらをまとめた上で、米国人の小児との比較を考察した。すなわち、日本人の小児 (3 カ月-15 歳 3 カ月、n = 45) に SBT/ABPC (1 : 2) を 15-60mg/kg、静脈内投与又は持続静脈内投与 (点滴時間 30 又は 60 分) したときの血清中 ABPC 濃度データ³¹⁻⁴⁰⁾から求めた $T_{1/2z}$ は 0.89 ± 0.19 hr (平均値 \pm 標準偏差) であった。このうち、60mg/kg を静脈内投与又は持続静脈内投与 (点滴時間 30 分) した 10 症例 (1 歳-14 歳 8 カ月) における血清中 ABPC 濃度推移は米国人の小児のそれと、ほぼ同様であり、米国人と日本人の ABPC の薬物動態は類似していると考えられた。(Fig. 5-1)。



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

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告に関する論文は認められなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 教科書

① Nelson textbook of pediatrics (18thedition) ⁶⁾

| 要因 | 用法・用量 |
|-------------------------|---|
| 新生児：生後 ≤ 7 日、体重 ≤ 2000g | ABPC 50mg/kg/日を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 髄膜炎 | ABPC 100mg/kg/日を 2 分割して 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 体重 > 2000g | ABPC 75mg/kg/日を 3 分割して 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 髄膜炎 | ABPC 150mg/kg/日を 3 分割して 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 新生児：生後 > 7 日、体重 < 1200g | ABPC 50mg/kg/日を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 髄膜炎 | ABPC 100mg/kg/日を 2 分割して 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |

| | | |
|----------|---------------------------------------|--|
| | 体重 1200-2000g | ABPC 75mg/kg/日を3分割して8時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| | 髄膜炎 | ABPC 150mg/kg/日を3分割して8時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| | 体重 > 2000g | ABPC 100mg/kg/日を4分割して6時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| | 髄膜炎 | ABPC 200mg/kg/日を4分割して6時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 小児 | | ABPC 100-200mg/kg/日を4分割して6時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| | 髄膜炎 | ABPC 200-400mg/kg/日を4-6分割して4-6時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| GBS 感染症 | | |
| | 新生児敗血症初期治療 | ABPC+AGs |
| | 髄膜炎 | ABPC 大量投与 (300-400mg/kg/日) |
| 腸球菌 | | |
| | 腸球菌による軽度の局所感染症 | ABPC 単剤治療 |
| | 敗血症、髄膜炎、心内膜炎といった侵襲性感染症 (分離菌が感受性を持つ場合) | ペニシリン又は ABPC と AGs の併用 |
| リステリア菌 | | |
| | 新生児リステリア症、新生児期以降のリステリア症 | ABPC 単剤 (100-200mg/kg/日) 4分割6時間毎又は AGs との併用 |
| | 髄膜炎がある場合 | ABPC 単剤 (200-400mg/kg/日) 4分割6時間毎又は AGs の併用 |
| インフルエンザ菌 | | |
| | 感受性のある分離菌に起因すると思われる感染症 | ABPC |

② 副鼻腔炎診療の手引き. 日本鼻科学会編 金原出版株式会社⁴¹⁾

i) 小児における急性副鼻腔炎の抗菌薬治療 p47-49

小児急性副鼻腔炎に対する抗菌薬治療は、重症度、耐性菌あるいは耐性菌リスクファクターの有無により、以下のような選択が推奨される。

経口抗菌薬治療無効例：注射薬を使用する。すなわち、アンピシリン、セフトリアキソンなどが推奨される。肺炎球菌による重症副鼻腔炎に対しては、カルバペネム系抗菌薬の有効性が高い。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 学会

① 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011.第1版 日本小児呼吸器疾患学会、日本小児感染症学会, 2011⁵⁾

i) 肺炎の原因微生物不明時の初期抗菌薬療法 (口絵 9、p62 表 8-10)

年齢群別に原因微生物不明時の初期治療に推奨される抗菌薬を示す。本ガイドライン 2004 が発刊されてから、現時点において 2007 年版の初期抗菌薬選択は妥当であるとの評価が得られている。

原因微生物不明時の小児初期抗菌薬療法：

入院、中等症、2 カ月-5 歳：「ABPC 単独もしくは SBT 併用の静注あるいは PIPC の静注あるいは広域セフェム薬の静注」

入院、中等症-重症、6 歳以上：「ABPC 単独もしくは SBT 併用の静注あるいは PIPC の静注あるいは広域セフェム薬単独（静注）もしくはマクロライド併用（経口／点滴静注）あるいはテトラサイクリン併用（経口／点滴静注）」

注：トラコーマ・クラミジア感染が考えられる時、マクロライド系薬を併用

マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症が強く疑われる時、マクロライド系薬を併用

テトラサイクリンは 8 歳までの小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る
原則 1 歳未満は入院

原因菌判明時に適切な抗菌薬に変更

ii) 肺炎の原因菌判明時の抗菌薬選択 (口絵 10、p63 表 8-11)

以下の原因菌の場合にアンピシリンのみが推奨されている。(小児での適応はない)

肺炎球菌 (ペニシリン感受性) アンピシリン 30-40mg/kg/回、3 回/日静注

化膿レンサ球菌 アンピシリン 30-40mg/kg/回、3 回/日静注

インフルエンザ菌 (アンピシリン感受性) アンピシリン 30-40mg/kg/回、3 回/日静注

iii) 肺炎

初期抗菌薬療法を考えるにあたって、合成ペニシリン療法を推奨する理由

ア) 肺炎球菌に対する合成ペニシリン療法^{42),43)}

日本化学療法学会の呼吸器感染症及び敗血症におけるアンピシリン静注のブレイクポイントが肺炎で 2 μ g/mL であることから、表在性感染症としての気管支肺感染症に対する抗菌薬療法の有効性、洗浄喀痰から肺炎球菌が常在菌より優位に分離された例を対象に検討したところ、アモキシシリン 30-40mg/kg/日の経口投与、アンピシリン 80-150mg/kg/日の静注によって対応可能であった。また、PSSP 群、PISP 群、PRSP 群で解熱までの時間を検討したところ、いずれの群でも 1 日以内に解熱し臨床経過に有意差はなかった。ただし、今後、肺炎球菌の耐性化 (MIC の上昇、4 μ g/mL 以上の

肺炎)には注意を払って対応していく必要があるが、現在のところ耐性化の増加傾向はない。

イ) インフルエンザ菌に対する合成ペニシリン療法⁴⁴⁾

近年、アンピシリン感受性の年毎の低下傾向が認められ、2 μ g/mL の中間感受性株や β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) が増加し、治療薬選択の面で問題になってきている。2 μ g/mL の中間感受性インフルエンザ菌による気管支肺感染症のうち、肺炎はアンピシリン静注で良好な治療効果が得られ、アンピシリン 100.8 \pm 4.9mg/kg/日の静注により、治療開始後解熱までの時間は 16.3 \pm 5.4 時間で 1 日以内に解熱しており、小児科領域臨床試験における判定基準に当てはめると全例著効を示すことから、アンピシリン静注で対応可能と判断できる。BLNAR に対するペニシリン系抗菌薬の臨床効果は、感受性検査が判明するまでの 3-4 日間におけるアンピシリン静注 (100-110mg/kg/日、分 3) で、約 80% (34/42) の症例が著効を示し増悪例はなかった。すなわち、BLNAR による気管支肺感染症でも当初はアンピシリン静注でほぼ対応可能である。しかし、不応例や臨床効果が不十分で、抗菌薬の変更が必要になる症例もある。

iv) 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」⁵⁾の引用文献から

ア) ペニシリン耐性の判定基準と抗菌薬選択上の問題点⁴²⁾

肺炎球菌による気管支肺感染症の治療の際、アモキシシリン (AMPC) 内服、アンピシリン (ABPC) 静注の有効性を検討した。急性気管支炎、肺炎いずれも、AMPC 内服、ABPC 静注で良好な成績が得られ、肺炎では ABPC 100mg 前後/kg/日・静注で、治療開始後解熱までの時間は 1 日以内であり、全例著効を示した。急性気管支炎でも通常量の使用で同様の結果が得られ、臨床的に耐性とは判定しがたい。

イ) 気管支肺感染症の治療 (入院を要する DRSP 肺炎に対する治療)⁴³⁾

呼吸器系に基礎疾患のない例に対してアンピシリン 100-150mg/kg/日、分 3 静注で大部分は対応可能である。

ウ) 入院例 (小児肺炎) の初期治療⁴³⁾

菌の新たな多剤耐性を誘導する可能性の低いアンピシリン (30-40mg/kg/回・1 日 3 回静注) で行っている。

② 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007. 日本小児感染症学会編¹⁾

i) 新生児・乳児の B 群レンサ球菌感染症の治療

B 群レンサ球菌感染症：早発型は生後 7 日以内に起こる新生児感染症で平均生後 12 時間で発症する。早産児に有意に多い。菌血症・敗血症が 60%、肺炎が 30%、髄膜炎が 10%を占める。遅発型は生後 8 日から 90 日までに発症し、平均 24 生日で発症する。菌血症や髄膜炎が多く、次いで骨関節感染や蜂巣炎がみられる。B 群レンサ球菌はすべてペニシリン感受性である。新生児感染症では、併用による相乗効果と抗菌スペクトルを

広げるために、まずアンピシリンとアミノグリコシドを静注で投与する。

敗血症・軟部組織感染症：アンピシリン（150mg/kg/日）+アミノグリコシドで開始。

確定後ペニシリン G（20 万単位/kg/日）

髄膜炎：アンピシリン（300mg/kg/日）+ゲンタマイシンで開始。確定後ペニシリン G（50 万単位/kg/日）

ii) ビリダンス型レンサ球菌

感染性心内膜炎の最も重要な原因菌であり、本邦の原因菌の 49.5%を占める。治療は成人のガイドラインに準拠して、ペニシリン G の大量投与が行われるが、MIC によってはゲンタマイシンを併用する。小児の感染性心内膜炎における薬剤投与量として高度耐性のビリダンス型レンサ球菌（MIC \geq 0.5 μ g/mL）の場合にペニシリン G 代替薬としてアンピシリン 200-300mg/kg/日（4-6 時間毎投与）。

iii) 腸球菌

新生児菌血症・敗血症の起病菌の約 15%を占める。局在性の感染症には、通常アンピシリンが第一選択薬である。敗血症、髄膜炎、感染性心内膜炎などの侵襲的感染症には、ペニシリン又はアンピシリンに加えてアミノ配糖体を併用する。小児用量はビリダンス型レンサ球菌を参照。アンピシリン 200-300mg/kg/日（4-6 時間毎投与）。

iv) 肺炎球菌

小児科領域、特に乳児以降の年齢において、肺炎球菌は敗血症・化膿性髄膜炎の主要原因菌の一つである。化膿性髄膜炎の場合には、わが国においてはその初期治療にセフトキサシム（CTX）+アンピシリンを選択することが過去において標準化されていたが、肺炎球菌性化膿性髄膜炎において無効を示す報告が増加してきている。特に PRSP が原因菌と判明した症例に対しては、その髄腔への移行、抗菌力を考慮してパニペネムを早期に選択することが必要となる。

v) インフルエンザ菌

注射薬に関しては、アンピシリン、スルバクタム/アンピシリン、セフトキサシム、セフトリアキソンなどが推奨されるが、BLNAR に対しては、このほかにピペラシリンの感受性が良好で有効性も高い。気道感染症に対するアンピシリンの用法用量は 100 mg/kg/日静注。

vi) 非チフス性サルモネラ症

米国では第一選択薬はアンピシリンであるが、わが国ではニューキノロン系薬が第一選択として使用される。サルモネラは細胞内寄生性細菌であるため、細胞内移行性がよく殺菌効果も確かめられているニューキノロン系薬が使用され、小児ではノルフロキサ

シンを用いる。

vii) リステリア

リステリア菌は中枢神経、消化管、呼吸器、皮膚、眼結膜、生殖器など多くの臓器を侵す。新生児リステリア症には、敗血症型を示す早発型（生後 5 日未満、1-2 日以内が普通）と髄膜炎型を示す遅発型（生後 5 日を超え、平均 14 日）の 2 つの病型がある。主に敗血症、髄膜炎が治療の対象となる。ネルソン小児科学（第 17 版）にはアンピシリンとゲンタマイシンの併用による相乗効果を期待してアンピシリン 200-400mg/kg/日、毎 6 時間、ゲンタマイシン 5-7.5mg/kg/日、毎 8 時間を第一選択薬とし、治療期間は 14-21 日、あるいはそれ以上と記載されている。しかし、わが国で分離されたリステリア（473 株）のアンピシリンに対する感受性は 0.2-1.56 μ g/mL、MIC₅₀ : 0.78 μ g/mL、MIC₉₀ : 0.78 μ g/mL で、約 10%の菌が MIC 1 μ g/mL 以上である。

③ 抗菌薬使用の手引き．日本感染症学会／日本化学療法学会編集⁴⁵⁾

i) 化膿性髄膜炎

近年増加傾向にあるリステリア菌に対して、原因菌が判明するまでセフェム系薬とアンピシリンが併用されることが推奨されている。この実状から、小林らはアンピシリンとの併用で髄液移行に悪影響を及ぼさない薬剤としてセフォタキシム、セフトリアキソンを第一選択薬として推奨している。近年 PRSP が高率に検出される。

2) 組織

① Red Book 2009 28th Edition Report of the Committee on Infectious Diseases⁷⁾

| 要因 | 用法・用量 |
|---------------|-------------------------------------|
| 低出生体重児 0-4 週齢 | |
| 体重<1200g | ABPC 25-50mg/kg を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 新生児：生後 1 週齢未満 | |
| 体重 1200-2000g | ABPC 25-50mg/kg を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 体重>2000g | ABPC 25-50mg/kg を 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 新生児：生後 1 週齢以上 | |
| 体重 1200-2000g | ABPC 25-50mg/kg を 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 体重>2000g | ABPC 25-50mg/kg を 6 時間毎に静脈内又は筋肉内投与 |
| 新生児期以降の小児： | |

| | |
|--|--|
| 軽症・中等症感染症 | 髄膜炎では多い方の用量を用いる ABPC 100-150mg/kg/日を4分割して静脈内又は筋肉内投与（成人1日2-4g） |
| 重症感染症 | ABPC 200-400mg/kg/日を4分割して静脈内又は筋肉内投与（成人1日6-12g） |
| 放線菌症（アクチノミセス症） 解剖学的病型は、顔頸部型、胸部型、腹部型の3つに大別できる。 | 初期治療としてPCGもしくはABPCの静注が4-6週間にわたって用いられる。 |
| Bacteroides 及び Prevotella 感染症 口腔や呼吸器感染症 | 抗菌薬の選択は予測及び <i>in vitro</i> の感受性テストの結果による。一般的に口腔や呼吸器のBacteroidesの感染はPCG、ABPC、チカルシリン、PIPCに感受性がある。 |
| 大腸菌を含むグラム陰性桿菌 （新生児敗血症及び髄膜炎） | 敗血症・髄膜炎が疑われる場合には、最初にABPCとAGsを投与する。ABPCと多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を有するセファロスポリン系抗菌薬の組み合わせでも良い。 |
| リステリア感染症 肺炎・敗血症 髄膜炎 | 重症感染では、初期治療はABPCとAGs（一般にGM）の静注投与が推奨される。この併用はABPC単独より、 <i>in vitro</i> や <i>L.monocytogenes</i> 感染動物モデルにおいて効果的であった。免疫異常のない患者において、臨床的な治療効果後や軽症例ではABPCが単独投与されることもある。髄膜炎に関連しない侵襲性感染では一般に10-14日の治療で十分である。髄膜炎では多くの専門医が14-21日間の治療を推奨している。重症な患者や心内膜炎、菱脳炎の患者ではさらに長期の治療が必要である。 |
| 髄膜炎菌性感染症 侵襲的髄膜炎菌感染症 | 髄膜炎を含めた侵襲的な患者では、PCG（25-30万単位/kg/日、最高1200万単位分4-6で）を経静脈的に投与すべきである。CTXやCTR、ABPCは代わりに使用しても良い。 |
| パスツレラ症 | 選択薬剤はペニシリンである。他に有効 |

| | |
|------------------------|--|
| | な薬剤は ABPC、AMPC とクラブラン酸の合剤、セフロキシム、セフトロキシム、ドキシサイクリン、フルオロキノロンなどである。 |
| A 群レンサ球菌感染症 咽頭炎 | ペニシリン V はペニシリンアレルギー以外では GAS 咽頭炎治療の選択薬剤である。ABPC、AMPC はしばしばペニシリン V の代わりに使われる。 |
| B 群レンサ球菌感染症 | <p>新生児で侵入性 GBS 感染症が疑われるときには ABPC と AGs の併用が第一選択である。</p> <p>乳児髄膜炎での ABPC の投与量は、日齢 7 日以内の場合 200-300mg/kg/日 分 3 経静脈投与；日齢 7 日以降の場合は 300mg/kg/日分 4 経静脈投与が推奨される。</p> <p>感染巣のはっきりしない乳児の菌血症の場合、治療は 10 日間続けるべきである。合併症のない髄膜炎の場合 14 日間の治療で通常は十分であるが、経過が遷延した場合や合併症がある場合にはより長い治療期間を要することもある。敗血症性関節炎や骨髄炎は 3-4 週間の治療を要する。心内膜炎や脳室炎では少なくとも 4 週間の治療を要する。</p> |
| A 群、B 群以外のレンサ球菌と腸球菌感染症 | ほとんどのレンサ球菌感染症に対して PCG 単独投与が適切である。心内膜炎のような侵入性腸球菌感染症は ABPC あるいはバンコマイシンと AGs の併用を行う（通常 GM）。しかし AGs は感受性検査で高度耐性と判明すれば中止すべきである。 |

② The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41th edition) ³⁾

表 16 小児用量

ペニシリン系－ABPC

mg/kg/日又は mg/kg を指示した頻度で投与する

(髄膜炎患者にはより高用量が必要な場合がある：CID 39：1267, 2004 参照)

| | |
|--|--------------------|
| 体重<2000g | |
| 生後 0-7 日 | 50mg/kg を 12 時間ごとに |
| 生後 8-28 日 | 50mg/kg を 8 時間ごとに |
| 体重>2000g | |
| 生後 0-7 日 | 50mg/kg を 8 時間ごとに |
| 生後 8-28 日 | 50mg/kg を 6 時間ごとに |
| >生後 28 日 | 50mg/kg を 6 時間ごとに |
| [以下に基づき改変：(1) Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy, 2009 J. Bradley & J. Nelson, eds., American Academy of Pediatrics, 2009] | |

③ 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト

日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編集⁴⁶⁾

i) 小児感染症治療のポイント p194-204

ペニシリン系薬などに関して米国での標準的な小児への投与量とわが国での標準的な投与量を比較すると、かなりの差が認められる。(例 米国：アンピシリン 100-150mg/kg/日 最大量 4g/日 VS 日本：25-50mg/kg/日 分4 最大量 3g/日)。しかし、実際に臨床現場で投与している量は、わが国においても 100mg/kg/日を基準としており、年長児でなければ、その投与量は、米国と日本では成人の場合ほど違わない。

ii) 小児感染症の代表的疾患と初期治療選択抗菌薬 (小児肺炎)

脱水を伴い全身状態不良の場合や、耐性菌感染などにより経口抗菌薬では十分な臨床効果が得られない場合には、静脈投与を選択する。初期治療薬としてアンピシリン、スルバクタム/アンピシリン、セフトキシム、セフトリアキソンなどが推奨され、概ね良好な治療成績を上げている。

肺炎 (インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ)：ABPC100mg/kg/日 分3

尿路感染症 (腸球菌)：ABPC 100mg/kg/日 分3

髄膜炎 (B 群レンサ球菌)：ABPC 200-300mg/kg/日 分4

髄膜炎 (リステリア菌)：ABPC 200-300mg/kg/日 分4

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

Meiji Seika ファルマ株式会社は、本邦において要望内容に関する臨床試験を実施しておらず、開発を行っていない。

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成績等について」の項に記載した通り、国内外において小児を対象とした臨床試験報告があり、その中で注射用 ABPC の有効性及び安全性について確認されている。

海外においては、小児の各種感染症に対して、ABPC 75-450mg/kg の 1 日 4 回静注 (SBT 併用) の安全性については副作用等の安全性上のリスクが治療上の有益性を上回るものではないとされている⁴⁷⁾。

また、国内において小児を対象とした臨床検討報告中で、その有用性は確認されており、特に、小児肺炎での臨床効果が 89.9%、原因菌別の有効率では、インフルエンザ菌の消失率は 82.5%、肺炎球菌の消失率は 91.9%であり、小児肺炎の初期治療薬として ABPC は有効であると報告されている²⁶⁾。また、本剤の自発報告から、新生児、乳児、幼児及び小児において種々感染症 (軽症-重症例) に幅広く使用されている実態がある。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

ABPC (ビクシリン[®]注射用 0.25g・0.5g・1g・2g) が成人に対して有している適応症は小児においても発症が数多く認められ、特に小児の敗血症、肺炎、髄膜炎のような重症化する可能性の高い感染症については、ABPC の有効性に関する文献等が国内外を問わず多数発表されている (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成績等について」の項、参照)。

海外の臨床成績に関する論文では、髄膜炎を対象とした比較試験で、生後 1 カ月以上の患児に対し、1 日量として ABPC 150-400mg/kg の 1 日 3-4 回の分割投与と PCG 20 万-400 万単位や CP 100mg/kg を対照に、主要評価項目として死亡率を比較検討しており、対照薬に比較して ABPC の有効性が高いことが示されている^{8),9)} (表 5-1、表 5-2 参照)。さらに、その他の報告でも ABPC の有用性が示されている^{10),11),13)}。一方、小児髄膜炎を対象とした ABPC の低用量 (150mg/kg/日) 及び高用量 (400mg/kg/日) の比較試験では、高用量の使用例が死亡率及び後遺症の発現率ともに低くなっていることが示されている¹²⁾。一方、国内の臨床試験に関する論文では、武田ら²⁶⁾が小児肺炎における初期治療薬としての ABPC の有効性について検討している。ABPC 100mg/kg/日分 3 静注を初期治療薬として使用した 218 例の有効率は 89.9% (196/218 例)、原因菌が判明した 101 例の ABPC の有効率は 86.1% (87/101 例) であり、小児肺炎の初期治療薬として ABPC は有効であると報告している。

また、海外では Nelson textbook of pediatric 18th edition⁶⁾、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011³⁾等の教科書やガイドラインにおいて小児感染症への ABPC による治療法が推奨されている。髄膜炎については、年齢及び体重ごとに用法・用量が示されており、また、肺炎等の呼吸器感染症に対しては、肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性度、さらに、その他の疾患や原因菌ごとに用法・用量が細かく定められている。国内では、日本小児感染症

学会、日本化学療法学会及び日本感染症学会を中心に、各種小児感染症に対するガイドライン、マニュアル等が発表され、敗血症、肺炎及び髄膜炎等の重症感染症のみならず、副鼻腔炎や尿路感染症等の比較的軽症の感染症やレンサ球菌属、腸球菌属等の原因菌に対しても、詳細に用法・用量が推奨されている。

これらのガイドライン及び国内外の公表論文等での記載から、有効性について確認されているものとする。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の文献では、髄膜炎を始めとする小児の感染症に対し、ABPCを投与した場合の副作用として、発疹、胃腸障害、静脈炎、血小板増加、好酸球増多、好中球減少等が認められているが、投与終了又は中止後に回復していることも確認されており、忍容性に大きな問題はないとされている^{8)-10),12),14),17)}。

国内におけるABPCの臨床使用実態については、複合製剤ではあるもののSBT/ABPC及びABPC-MCIPCが既に国内で小児に対する適応を有しており、これらの薬剤の小児での臨床使用実態において有効性及び安全性を懸念する重大な報告はないことから、小児に対するABPCの臨床使用経験は十分にあると考える。

ABPC単独投与としての臨床使用実態に関しては、販売開始(1965年12月)から2011年7月26日までに収集した本剤の副作用自発報告では、小児(15歳未満)での副作用報告例数は66例93件であり、主な副作用は、「発疹」14件、「発熱」11件、「肝機能異常」9件、「薬疹」5件であった。転帰はほとんどの例において回復又は軽快しており、認められた副作用の種類についても、成人で報告されている副作用とほぼ同様であり、上述の副作用については既に「使用上の注意」に記載し、注意喚起がなされている。なお、重篤な副作用では劇症肝炎による死亡例が1例報告されているものの、本報告は原疾患の増悪より播種性血管内凝固症候群(DIC: disseminated intravascular coagulation)が発症し、多臓器不全に至ったと考えられ、本剤の関与を強く示唆する症例ではないと考えられた。

以上より、国内外の情報より、問題となる所見はなく、また、小児における副作用自発報告の内容は成人で報告されている副作用とほぼ同様であったことから、安全性において大きな問題点はないものとする。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の論文調査、各種ガイドライン・教科書での記載及び自発報告例(臨床使用実態)等により、要望内容に関する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果について、下記の通りとした。

【効能・効果】

<適応菌種>

アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症

上記効能・効果（適応菌種、適応症）の記載の根拠について以下に記載する。

要望内容の効能・効果に関しては、国内外の臨床試験、臨床研究情報、各種ガイドラインの記載及び薬物動態情報等によりその有効性及び安全性は確認されており、効能・効果に関する記載は適切であると考え。また、小児における自発報告例から、敗血症、髄膜炎及び肺炎等の重症例から上気道炎、中耳炎等の軽症-中等症まで幅広く臨床使用されていることが確認できる。その際の副作用について、重篤な症例はあるものの転帰はほとんどの症例で回復又は軽快しており、認められた副作用の種類においても成人で報告されている副作用とほぼ同様であることから、小児において、成人と同様の適応症とすることは適切であると考え。

リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*) に関しては、国内における *Listeria monocytogenes* の分離率が、小児細菌性髄膜炎において 2007-2008 年に 0.7% (287 例中 2 例)⁴⁸⁾、2005-2006 年に 0.4% (246 例中 1 例)⁴⁹⁾、小児敗血症において 1975-1994 年に 1.9% (158 例中 3 例)⁵⁰⁾、1980-1984 年に 0.5% (783 例中 4 例)⁵¹⁾との報告があり、分離頻度は低いものの、小児細菌性髄膜炎及び小児敗血症の原因菌として *Listeria monocytogenes* が報告されており⁴⁸⁾⁻⁵¹⁾、国内でリステリア菌による髄膜炎の治療において ABPC が投与された例が報告されている²⁾。また、海外ではリステリア菌の適応が承認されており、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 や細菌性髄膜炎の診療ガイドライン等の教科書及びガイドラインにおいてもリステリア菌に対しては ABPC が有効とされ、ABPC を含めた併用療法が推奨されている^{3),4)}。

なお、*Listeria monocytogenes* の ABPC 感受性データは下表の通りである。

| | 分離年 (n) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | MIC range (µg/mL) | 国 | 出典 |
|---|---|------------------------------------|-------------------------------|--|------|------------------------------|
| 1 | Total (436) 1926-1963 (13) 1964-1988 (61) 1989-2005 (145) 2006-2007 (217) | 0.38 0.19 0.19 0.5 0.5 | 0.75 0.5 0.75 1 1 | 0.016-2 0.032-0.5 0.016-0.75 0.047-2 0.094-2 | フランス | Morvan A,etal ⁵²⁾ |
| 2 | 2006 (5) | - | - | 0.25-0.5 | 日本 | 山口 恵三、他 ⁵³⁾ |
| 3 | 2004 (3) | - | - | 0.25-0.5 | 日本 | 山口 恵三、他 ⁵⁴⁾ |
| 4 | 2002 (2) | - | - | 0.25-0.5 | 日本 | 山口 恵三、他 ⁵⁵⁾ |

いずれの報告も患者の年齢区分は不明である。

今回の要望内容を踏まえた検討結果から小児の適応が追加された際には、リステリア菌による細菌性髄膜炎等に対して、ABPC が使用される可能性が考えられ、現在、本邦ではリステリア菌の適応を有している薬剤がないことも踏まえ、今回の要望内容である ABPC の小児適応追加に合わせ、リステリア菌を ABPC の適応菌種に追加する必要があると考えた。なお、ヒトでのリステリア症の原因菌は *Listeria monocytogenes* に限られているとされていること⁵⁶⁾、文献で分離が報告されている菌についても *Listeria monocytogenes* であることから、効能・効果における記載を「リステリア・モノサイトゲネス」とすることが適切と考えた。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、下記のとおりとした。また、今回要望の小児及び新生児の用法・用量を記載するにあたり、成人においても下記の下線部のとおり記載を整備した。

【用法・用量】

1. 成人

[筋肉内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 回 250-1000mg (力価) を 1 日 2-4 回筋肉内注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

[静脈内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1-2g (力価) を 1-2 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常成人 1 日量 1-4g (力価) を 1-2 回に分けて輸液 100-500mL に溶解し 1-2 時間かけて静脈内に点滴注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

2. 小児

アンピシリンとして、通常、小児には 1 日 100-200mg/kg (力価) を 3-4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射又は点滴静注する。なお、症状・病態

に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg/kg（力価）までとする。

3. 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には1日50-200mg/kg（力価）を2-4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射又は点滴静注する。

要望されている上記小児及び新生児における用法・用量（下線部）の記載の根拠について以下に記載する。

小児及び新生児の用法・用量については、各種国内外のガイドライン及び教科書において、推奨されている用法・用量は異なるものの、いずれも起炎菌、年齢及び体重などにより用法・用量が詳細に記載されている（「(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項、参照）。

小児の用法・用量については、各種ガイドライン、教科書及び文献に記載されている用法・用量を比較した結果、小児では要望用量である200mg/kg/日を臨床推奨用量の上限とし、100mg/kg/日を含めて推奨している例が多く、髄膜炎、心内膜炎又は重症感染症ではより高用量の300~400mg/kg/日を記載又は推奨している例が多かった。その際の投与回数としては、3~4回に分けて推奨しているものが多かった。また、臨床使用実態調査（自発報告）では種々の感染症に対して、1日投与量として概ね100-200mg/kgの範囲で使用されていた。

有効性については、国内外の臨床成績に関する論文では、小児に対しABPC（75-450mg/kg/日）を投与した際の有効性の結果が報告されている^{8)-17),26)}。また、小児に100-400mg/kg/日を1日2-4回に分けて投与した際の薬物動態パラメータ及びTime above MIC（T>MIC）は、下表の通りである。MIC値には、ABPC静注時のブレイクポイントとされる2µg/mL⁵⁷⁾と、肺炎、敗血症及び髄膜炎の主原因菌である菌種のうちMIC₉₀が2µg/mLを超える菌種としてBLPAR >128µg/mL、BLNAR 8µg/mL及びPRSP 4µg/mLが挙げられることを踏まえ⁵³⁾、4及び8µg/mLの値を用いた。

| 用法・用量 | 1日投与量 | C _{max,ss} (µg/mL) | C _{min,ss} (µg/mL) | AUC _{0-24,ss} (µg·hr/mL) | MIC=2µg/mLにおけるT>MIC (%) | MIC=4µg/mLにおけるT>MIC (%) | MIC=8µg/mLにおけるT>MIC (%) |
|-----------------|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 100mg/kg × 4回/日 | 400mg/kg | 316 | 0.67 | 616 | 70 | 57 | 40 |
| 133mg/kg × 3回/日 | 400mg/kg | 423 | 0.20 | 616 | 58 | 45 | 35 |
| 200mg/kg × 2回/日 | 400mg/kg | 631 | 0.01 | 616 | 43 | 35 | 28 |
| 75mg/kg × 4回/日 | 300mg/kg | 237 | 0.50 | 462 | 63 | 50 | 33 |
| 100mg/kg × 3回/日 | 300mg/kg | 317 | 0.15 | 462 | 53 | 43 | 30 |
| 150mg/kg × 2回/日 | 300mg/kg | 473 | 0.01 | 462 | 40 | 32 | 25 |
| 50mg/kg × 4回/日 | 200mg/kg | 158 | 0.33 | 308 | 57 | 40 | 27 |
| 67mg/kg × 3回/日 | 200mg/kg | 211 | 0.10 | 308 | 45 | 35 | 25 |
| 100mg/kg | 200mg/kg | 315 | 0.007 | 308 | 35 | 28 | 20 |

| | | | | | | | |
|-------------------|----------|-----|-------|-----|----|----|----|
| ×2 回/日 | | | | | | | |
| 25mg/kg ×4 回/日 | 100mg/kg | 79 | 0.17 | 154 | 40 | 27 | 17 |
| 33mg/kg ×3 回/日 | 100mg/kg | 106 | 0.05 | 154 | 35 | 25 | 15 |
| 50mg/kg ×2 回/日 | 100mg/kg | 158 | 0.004 | 154 | 28 | 20 | 13 |

薬物動態パラメータは、参考文献 31)-39)で報告された値を基に算出した。

以上のシミュレーション結果から、ABPCはMICが2 μ g/mLの菌に対しては100mg/kg/日を3-4回又は200mg/kg/日を2-4回に分けて投与することで有効性が期待できるT>MIC値(30%)⁵⁸⁾を上回ることが確認できた。また、上表より、最大投与量を400mg/kg/日までとすることで、MICが高い菌種(4又は8 μ g/mL)に対しても有効性が期待できると考えた。ただし、このようにMIC値が高値を示す菌種では、今回設定された用法・用量のうち、より高用量の投与が必要と考えられることから、上記シミュレーション結果については、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

また、安全性については、小児に200mg/kg/日を静脈内投与した際のAUC値(308 μ g \cdot hr/mL)は、成人に3g点滴静注時の値(266 μ g \cdot hr/mL)⁵⁹⁾と同程度であることを踏まえると、小児の400mg/kg/日は概ね成人の8g/日投与に相当すると考えられ、小児の1日投与量

(100-400mg/kg)が成人の1日投与量(1~2g)と比較して曝露が大きくなることが想定された。しかしながら、成人に対してABPC単独で高用量投与(8g/日以上又は150mg/kg/日以上)により副作用発現の記載がある文献を調査した結果、報告されている主な副作用は、発疹、発熱、下痢、静脈炎、好酸球増加、好中球減少などであり、重篤な副作用においても投与中止により回復又は軽快した⁶⁰⁾⁻⁶³⁾。これら副作用は成人に対して既承認用法・用量での副作用プロファイルと大きく異なるものではなかった。また、小児の副作用報告の結果においても、成人で報告されている副作用とほぼ同様であった。

以上より、小児におけるABPCの用法・用量として、通常、100-200mg/kg/日を1日3-4回に分けて投与することとし、また、上限を400mg/kg/日とした。

新生児の用法・用量については、各種ガイドライン、教科書及び文献に記載されている用法・用量を比較した結果、要望用量の50-200mg/kg/日を記載又は推奨している例が多かった。

有効性については、国内外の臨床成績に関する論文では、敗血症又は肺炎の新生児患児に対してABPC(39.0-300mg/kg/日)が投与され、その有効性が報告されている^{14),16),17),25),27)}。また、新生児(正期産又は早産)に対し50-200mg/kg/日を1日2-4回に分けて投与した際の薬物動態パラメータ及びT>MICは下表の通りである。

| 用法・用量 | 1日投与量 | C _{max,ss} (µg/mL) | C _{min,ss} (µg/mL) | AUC _{0-24,ss} (µg·hr/mL) | MIC=2µg/mL における T>MIC (%) | MIC=4µg/mL における T>MIC (%) | MIC=8µg/mL における T>MIC (%) |
|--|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 正期産 | | | | | | | |
| 50mg/kg ×4回/日 | 200mg/kg | 166 | 1.36 | 795 | 87 | 73 | 60 |
| 67mg/kg ×3回/日 | 200mg/kg | 221 | 0.35 | 795 | 70 | 60 | 50 |
| 100mg/kg ×2回/日 | 200mg/kg | 329 | 0.02 | 795 | 50 | 43 | 37 |
| 25mg/kg ×4回/日 | 100mg/kg | 83 | 0.68 | 397 | 73 | 60 | 47 |
| 33mg/kg ×3回/日 | 100mg/kg | 110 | 0.17 | 397 | 60 | 50 | 38 |
| 50mg/kg ×2回/日 | 100mg/kg | 164 | 0.01 | 397 | 43 | 37 | 30 |
| 12.5mg/kg ×4回/日 | 50mg/kg | 41 | 0.29 | 199 | 60 | 47 | 30 |
| 16.7mg/kg ×3回/日 | 50mg/kg | 55 | 0.086 | 199 | 50 | 38 | 28 |
| 25mg/kg ×2回/日 | 50mg/kg | 82 | 0.004 | 199 | 37 | 30 | 23 |
| 早産 | | | | | | | |
| 50mg/kg ×4回/日 | 200mg/kg | 316 | 202 | 6068 | 100 | 100 | 100 |
| 67mg/kg ×3回/日 | 200mg/kg | 340 | 187 | 6068 | 100 | 100 | 100 |
| 100mg/kg ×2回/日 | 200mg/kg | 387 | 156 | 6068 | 100 | 100 | 100 |
| 25mg/kg ×4回/日 | 100mg/kg | 158 | 101 | 3034 | 100 | 100 | 100 |
| 33mg/kg ×3回/日 | 100mg/kg | 170 | 93 | 3034 | 100 | 100 | 100 |
| 50mg/kg ×2回/日 | 100mg/kg | 194 | 78 | 3034 | 100 | 100 | 100 |
| 12.5mg/kg ×4回/日 | 50mg/kg | 79 | 50 | 1517 | 100 | 100 | 100 |
| 16.7mg/kg ×3回/日 | 50mg/kg | 85 | 47 | 1517 | 100 | 100 | 100 |
| 25mg/kg ×2回/日 | 50mg/kg | 97 | 39 | 1517 | 100 | 100 | 100 |
| 薬物動態パラメータは、参考文献 64)、65)で報告された値を基に算出した。 | | | | | | | |
| <p>以上のシミュレーション結果から、ABPCはMICが2及び4µg/mLの菌に対しては50-200mg/kg/日を2-4回に分けて投与することによりT>MIC値が30%を上回ることが確認され、有効性が期待できると考えた。また、MIC値が高値(8µg/mL)を示す菌種に対しては今回設定された用法・用量のうち、より高用量で投与が必要と考えられることから、上記シミュレーション結果については、臨床現場に情報提供する必要があると考える。</p> <p>安全性については、海外では、欧州12カ国で実施されたABPC 200-300mg/kg/日を投与した比較試験(ABPC投与1035例)で、重篤な副作用はなく、1例で腎機能低下による投与中止との報告¹⁴⁾、50mg/kg/日を投与した30例のうち、少数例で白血球減少、血小板減少、1</p> | | | | | | | |

例で静脈炎との報告¹⁷⁾がある。国内では200mg/kg/日以下の用量（他剤との併用）で、軽度の発疹、好酸球増多、GOT上昇、GPT上昇等が報告されているが^{25),27)}、ABPC 300mg/kg/日以上の投与例でも副作用は特筆されておらず、治癒後の発育が順調であることが確認されている^{2),66)-68)}。また、販売開始（1965年12月）から2011年7月26日までの自発報告において、新生児に対し200mg/kg/日まで投与された症例は報告されていないものの、新生児特有に生じたと考えられる副作用報告はなく、ABPC中止後の転帰はいずれも回復又は軽快している（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項、参照）。さらに、正期産新生児の200mg/kg/日投与の曝露（795 μ g \cdot hr/mL）は、成人の9g投与の曝露量（798 μ g \cdot hr/mL、成人3gでのAUC_{0-24,ss}⁵⁹⁾に投与量比をかけた計算値）と概ね一致すると推察され、成人の高用量（1日8-12g）投与時に認められた副作用（上述）とほぼ同様であると考えられた。

以上より、新生児におけるABPCの用法・用量として、1日50-200mg/kg（力価）を2-4回に分けて投与することとした。また、ABPCの血中半減期は、生後11-18カ月の小児²⁹⁾及び正期産の新生児⁶⁴⁾では約0.8時間であり、健康成人での約1時間⁵⁹⁾とほぼ同程度である一方、腎機能が未熟な早産の新生児の血中半減期は約9.4時間と延長する⁶⁵⁾との報告があること、上表の通り、早産新生児における曝露量は正期産新生児よりも高くなることが想定されることから、特に早産の新生児へのABPC投与に際しては、注意する必要があると考える。

なお、小児及び新生児における要望の投与方法は「静脈内注射」のみであるものの、臨床現場では、小児及び新生児の感染症患児に対するABPCの投与方法として「静脈内注射」に加えて「点滴静注」がなされていること、国内外において小児及び新生児に対して「点滴静注」が用いられている文献報告^{17),25),27),69)-71)}があり、臨床現場において必要とされる投与方法であると考えられることを踏まえると、「点滴静注」についても小児及び新生児における投与方法の選択肢の1つとして用法・用量に記載することは適切であると考えられる。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

特になし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007 日本小児感染症学会
- 2) 飯藤 順一、他. 小児科診療 1985; 48: 894-900
- 3) The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41th edition)
- 4) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン (2007年) 日本神経学会
- 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 第1版 日本小児呼吸器疾患学会、日本小児感染症学会
- 6) Nelson textbook of pediatric 18th edition
- 7) Red Book 2009 28th Edition, Report of the Committee on Infectious Diseases
- 8) Fleming PC et al. Antimicrob Agents Chemother 1966; 47-52.
- 9) Mathies AW et al. Antimicrob Agents Chemother 1965; 5: 610-617.
- 10) Girgis NI et al. Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1972; 75(8): 154-157.
- 11) Partana L et al. Paediatrica Indonesiana 1972; 12: 241-250.
- 12) Greene GR et al. Antimicrob Agents Chemother 1979; 16(2): 198-202.
- 13) Pécoul B et al. Lancet 1991; 338: 862-866.
- 14) Louvois JD et al. J Pediatr 1992; 151: 876-884.
- 15) Gokalp AS and Oguz A. Journal of Tropical Pediatrics 1990; 36(8): 200.
- 16) Hammerberg O et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 241-244.
- 17) Fogel D et al. Israel Journal of Medical Science 1983; 19: 1009-1015.
- 18) Deivanayagam N et al. Indian Pediatrics 1996; 33: 813-816.
- 19) Asghar R et al. British Medical Journal 2008; 336: 80-84.
- 20) Umaña MA et al. The Pediatric Infectious Disease Journal 1990; 9(3): 175-180.
- 21) Cardoso MRA et al. Arch Dis Child 2008; 93: 221-225.
- 22) Foster MC et al. Rev Infect Dis 1986; 8(5S): S634-638.
- 23) Gavalda J et al. Annals of Internal Medicine 2007; 146: 547-579.
- 24) 藤本 佳夫、他. 津山中病医誌 2002; 14(1): 3-7.
- 25) 藤井 良知、他. Jpn J Antibiot 1990; 43(3): 563-578.
- 26) 武田 紳江、他. 日本小児科学会雑誌 2008; 112(7): 1081-1087.
- 27) 本廣 孝、他. Jpn J Antibiot 1990; 43: 503-523.
- 28) 大竹 正俊、他. 仙台市立病院医誌 2007; 27: 15-19.
- 29) Foulds G. Rev Infect Dis 1986; 8(S5): S503-511.
- 30) Nahata MC et al. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(5): 1225-1229.
- 31) 佐藤 吉壮、他. Jpn J Antibiot 1989; 42(3): 579-593.
- 32) 目黒 英典、他. Jpn J Antibiot 1989; 42(3): 612-622.

- 33) 佐藤 肇、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 623-638.
- 34) 中尾 吉邦、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 639-650.
- 35) 中村 はるひ、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 662-674.
- 36) 伊藤 節子、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 675-685.
- 37) 西村 忠史、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 687-700.
- 38) 春田 恒和、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 719-724.
- 39) 柳島 正博、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 754-765.
- 40) 本廣 孝、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 773-790.
- 41) 副鼻腔炎診療の手引き 日本鼻科学会
- 42) 黒崎 知道. *医学のあゆみ* 2004; 208: 19-22.
- 43) 黒崎 知道、他. *小児耳鼻咽喉科* 2000; 21: 37-41.
- 44) 黒崎 知道、他. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌* 2000; 12: 18-23.
- 45) 抗菌薬使用の手引き 日本感染症学会、日本化学療法学会
- 46) 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 日本化学療法学会抗菌化学療法認定制度審議委員会
- 47) Lee CY et al. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1989; 12(4S): 179S-183S.
- 48) 砂川 慶介、他. *感染症誌* 2010; 84: 33-41.
- 49) 砂川 慶介、他. *感染症誌* 2008; 82: 187-197.
- 50) 佐藤 達也、他. *感染症誌* 1996; 70: 775-783.
- 51) 藤井 良知、他. *感染症誌* 1986; 60: 7-14.
- 52) Morvan A et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2728-2731.
- 53) メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会. *Jpn J Antibiot* 2007; 60: 344-377.
- 54) メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会. *Jpn J Antibiot* 2005; 58: 655-689.
- 55) メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会. *Jpn J Antibiot* 2004; 57: 70-104.
- 56) 吉田 眞一、他. *戸田新細菌学*. 第33版. 南山堂; 2007.
- 57) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告－呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント－. *日化療誌*. 1994; 42(8): 905-914.
- 58) Craig WA. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
- 59) 野口 行雄、他. *臨床と研究* 1979; 56(7): 2309-2316.
- 60) Overturf GD et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11(3): 420-426.
- 61) Weber DJ et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(6): 876-882.
- 62) Levi JU et al. *American Surgeon* 1984; 50(8): 412-417.
- 63) Ode B et al. *Acta Med Scand* 1980; 207: 305-307.
- 64) Yoshioka H et al. *J Infect Dis* 1974; 129(4): 461-464.
- 65) Sutton AM et al. *Rev Infect Dis* 1986; 8(Suppl 5): S518-522.
- 66) 平林 靖高、他. *小児感染免疫* 2004; 16(3): 251-260.
- 67) Okazaki K et al. *Jap J Infect Dis* 2008; 61: 382-385.

68) 奥起久子、他. 小児科臨床 1983; 36(8): 1831-1835.

69) 石和田 稔彦. 小児科臨床 2010; 11: 1915-1921.

70) 田島 剛. 小児科臨床 2010; 11: 1933-1939.

71) 松原啓太. 小児科臨床 2010; 11: 1948-1953.