

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	サンド株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-272.2 (日本感染症学会)
	成分名 (一般名)	リファンピシン
	販売名	リマクタンカプセル 150 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	<適応菌種>本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症>肺結核およびその他の結核症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	肺結核およびその他の結核症：通常、成人には、1回 450 mg(力価)、1日1回毎日服用(適宜増減)。小児には、1回 10~20 mg/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600 mg(力価)を超えない。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 当社は開発の意思を有しているものの、承認取得後の適正使用推進を考慮すると、ガイドラインや使用実態との整合性の観点から事前に関連学会間で	

	<p>小児結核の標準的治療法に関する見解を整理いただく必要があると考える。このため、当社は、学会による見解が纏まった後に開発（申請準備）を開始したいと考えている。以下に詳細を示す。</p> <p>結核の治療は複数薬剤の併用が原則であるため、要望内容に対する承認取得後に本剤の適正使用を推進するためには、本剤のみならず、他の標準的な薬剤を含む治療方針が整理・明確化されていることが重要であると考えている。</p> <p>リファンピシン（RFP）の治療上の位置付けは、要望提出元の日本感染症学会及び日本小児呼吸器疾患学会間で同一の見解であった。一方、国内外のガイドラインで標準治療薬として記載されているピラジナミド（PZA）については、日本小児呼吸器疾患学会がPZAを本剤と併用すべき標準治療薬の1つとしているのに対し、日本感染症学会ではPZAを重症結核の場合にのみ使用するとしており、PZAの臨床的な位置付けに学会間で差異がある。</p> <p>また、結核診療ガイドライン（日本結核病学会 編）^{企業-1)}では標準治療として、RFP、イソニアジド（INH）、PZA、エタンブトール（EB）又はストレプトマイシン（SM）の4剤を使用するA法、及び、RFP、INH、EB又はSMの3剤を使用するB法が提示されているが、PZAは小児における適応を有していないことから、本剤が承認を取得した場合は、B法（PZAを使用できない場合の治療法）のみが承認範囲内で使用可能となる。このため、仮にPZAが小児における結核の標準治療として必要な場合、PZAが適応外使用となることにより、本剤の適正使用推進が困難になると思われる。</p> <p>したがって、本要望について対応を行うためには、要望提出元の日本感染症学会、及び日本小児呼吸器疾患学会から、結核治療の専門学会である日本結核病学会に相談していただき、各学会が既に有している小児結核治療における主要な抗結核薬の国内使用情報を整理した上で、その情報と教科書・ガイドライン又は学会要望書に記載されたPZAの臨床的位置付けとの整合性を確認いただく必要がある。さらに、その結果を踏まえて日本結核病学会を含む3学会間で小児結核における標準治療法について改めて議論し、結核診療ガイドラインにおけるB法のみで治療を行うことを含めて適切な治療方針に対する見解をガイドラインに反映いただく必要がある。</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</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p><要望書の記載内容></p>

し、分類した根拠について記載する。）

- 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。
- 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。
- 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、最終的には致命的な経過をとることも考えられる。

上記より、本疾患は「適応疾患の重篤性」に関して（イ）に相当するものと考えた。

<企業の見解（適応疾患の重篤性の判断根拠）>

結核症は適切に治療されると薬剤感受性菌感染症のほぼ全例が治癒可能であるが、適切に治療できなければ5年以内に50～65%の患者が死亡する^{企業-2)}。

本邦における2009年の新登録小児結核患者数は73名であり、0～4歳34名、5～9歳13名、10～14歳26名と、乳幼児が約1/2を占めている^{企業-3)}。中学生以上の年齢層では成人と同様、慢性肺結核症に代表される二次結核症がほとんどであるが、乳幼児では初感染に伴い発症する肺門リンパ節結核の病態を示すことが多く、放置すれば全身性播種に伴い、粟粒結核や結核性髄膜炎を合併するなど、重症化しやすいことが知られている^{企業-4, 5)}。

以上より、当社は乳幼児において重症化しやすい点を鑑み、小児における結核症が「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

<要望書の記載内容>

	<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>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、リファンピシン、ストレプトマイシンまたはエタンブトールが基本であり、重症結核の場合はピラジナミドが併用される。リファンピシンはもともと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> <p><企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）></p> <p>WHO^{企業-6)}やATS/CDC/IDSAの結核治療に関する共同公式声明^{企業-7)}等の海外ガイドラインにおいて、RFP及びINHを6ヵ月間併用投与し、最初の2ヵ月間はさらにPZA及びEB（INH耐性菌による結核が疑われる、又は成人型肺結核の場合）を投与することが推奨されている。</p> <p>本邦でも小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011^{企業-4)}や結核診療ガイドライン^{企業-1)}において、海外ガイドラインと同様にRFP、INH、PZAを含む複数の薬剤による治療が標準法として推奨されている。</p> <p>以上より、「ウ．欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。」に該当すると判断した。</p>
備考	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p>	
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	<p>RIFADIN®(rifampin capsules USP) (Sanofi-Aventis U.S. LLC)^{企業-8)}</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>適応症 結核及び髄膜炎菌保菌状態の治療のいずれにおいても、感受性菌の大きなポピュレーションの中に存在している少数の耐性菌が急速に優勢なタイプになり得る。RFPに対する起炎菌の感受性を確認するため、治療開始前に細</p>

			<p>菌培養を行うべきである。また、細菌培養は、治療に対する反応性をモニターするため、治療中も繰り返し行うべきである。薬剤耐性は急速に出現する可能性があるため、治療中に培養陽性が継続する場合は感受性試験を実施すべきである。もし、試験成績から RFP 耐性が判明し、患者が治療に反応しない場合には、薬物治療法を変更すべきである。</p> <p><u>結核症</u></p> <p><u>RFP はすべての病態の結核症に対して処方される。</u></p> <p><u>RFP、INH、及び PZA から成る 3 剤併用療法（例えば、RIFATER[®]）は、通常 2 ヶ月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS、及び疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention ; CDC）は、INH 耐性の可能性が極めて低くない限り、結核の初期治療における RFP、INH、及び PZA の 3 剤併用療法に、SM 又は EB を第 4 の薬剤として追加することを推奨している。第 4 の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。地域における INH 耐性率が現在 4% 未満であれば、4 剤未満の薬剤による初期治療を考慮してもよい。</u></p> <p><u>初期治療後、RFP 及び INH による治療（例えば、RIFAMATE[®]）を少なくとも 4 ヶ月間継続すべきである。</u></p> <p><u>もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者が HIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。</u></p> <p><u>RIFADIN IV は、薬剤の経口投与が不可能なときに、初期治療及び再治療で処方される。</u></p> <p><u>髄膜炎菌保菌者</u></p> <p>RFP は、髄膜炎菌の無症候性保菌者の治療において鼻咽腔からの髄膜炎菌の除菌目的で処方される。RFP は急速に耐性菌が発現する</p>
--	--	--	--

			<p>可能性があるため、髄膜炎菌感染治療の目的では使用されない（警告欄参照）。</p> <p>RFP は、無差別に使用されてはいけない。したがって、保菌状態の確証及び正しい治療のために、血清型別及び感受性測定を含む診断用検査手順が実施されなければならない。無症候性髄膜炎菌保菌者の治療における RFP の有用性が維持されるよう、本剤は髄膜炎菌感染のリスクが高いときに限定して使用されるべきである。</p> <p>耐性菌出現のリスクを低減し、RFP 及び他の抗菌薬の有効性を維持するため、RFP は、感受性菌による感染症であることが立証又は強く示唆される場合にのみ治療又は予防に使用されるべきである。培養及び感受性情報が得られた場合、抗菌薬治療の選択又は変更においてそれらの情報を考慮すべきである。そのようなデータがない場合、周辺地域の疫学及び感受性パターンが治療法の経験的な選択に貢献するかもしれない。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>RFP は、経口又は点滴静注で投与可能である（適応症の項参照）。点滴静注の場合の用量は経口と同じである。腎不全を有する患者における投与情報については「臨床薬理」の項を参照すること。</p> <p><u>結核症</u></p> <p>成人：10 mg/kg、1 日 1 回投与。600 mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p><u>小児：10～20 mg/kg、600 mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>RFP はすべての病態の結核の治療で処方される。RFP、INH、及び PZA から成る 3 剤併用療法（例えば、RIFATER[®]）は、通常 2 カ</u></p>

		<p>月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS 及び CDC は、INH 耐性の可能性が非常に低くない限り、結核の初期治療には INH、RFP、及び PZA の 3 剤併用療法に、第 4 の薬剤として SM か EB のいずれかを追加することを推奨している。第 4 の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。もし、地域での INH 耐性の発現頻度が現在 4%未満であれば、4 剤未満の薬剤による初期治療を検討してもよい。</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 ヶ月間継続すべきである。もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者が HIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。</p> <p>髄膜炎菌保菌者 成人：成人には 1 回 600 mg、1 日 2 回、2 日間の投与が推奨される。 小児：生後 1 ヶ月以上の小児患者では、 10 mg/kg（1 回量として 600 mg を超えない）を 12 時間ごとに 2 日間投与する。 生後 1 ヶ月未満の患者：5 mg/kg を 12 時間ごとに 2 日間投与する。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	（Rifadin 150 mg Capsules, Rifadin 300 mg Capsules）（Sanofi-Aventis） ^{企業-9, 10}
	効能・効果	<p>臨床的適用</p> <p>結核症：初発、進展型、慢性型、薬剤耐性例を含むすべての病態の結核症に対して、他の活性のある抗結核薬との併用で用いる。</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</p>

			<p>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>
		<p>用法・用量</p>	<p>経口投与</p> <p>RFPの1日用量は患者の体重に基づき算定し、急速かつ完全な吸収を確実にするため、少なくとも食前30分以上前又は食後2時間以上後に服用させるべきである。</p> <p><u>結核症</u></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8～12 mg/kgである。</p> <p>1日当たりの常用量：体重50 kg未満の患者－450 mg。体重50 kg以上の患者－600 mg。</p> <p><u>小児：小児では、1日当たり10～20 mg/kgの経口投与が推奨される。ただし、600 mg/日を超えない。</u></p> <p>ハンセン病</p> <p>1ヵ月に1回、RFP 600 mgを投与する。代替</p>

		<p>として連日投与も可能である。推奨される単回1日用量は10 mg/kg である。</p> <p>1日当たりの常用量：体重50 kg 未満の患者：450 mg。体重50 kg 以上の患者：600 mg。</p> <p>ハンセン病の治療においては、RFP は常に、少なくとも1種の他の抗ハンセン病薬と併用すべきである。</p> <p>ブルセラ症、レジオネラ症又は重篤なブドウ球菌感染症</p> <p>成人：1日当たりの推奨用量は600～1200 mg であり、2～4回に分けて服用する。原因菌からの耐性菌の発現を抑制するため、他の適切な抗菌薬と併用する。</p> <p>髄膜炎菌による髄膜炎の予防</p> <p>成人：1回600 mg、1日2回、2日間 小児（1～12歳）：1回10 mg/kg、1日2回、2日間 （3ヵ月～1歳）：1回5 mg/kg、1日2回、2日間</p> <p>インフルエンザ菌の予防</p> <p>成人及び小児：世帯内に4歳以下の小児がいる場合、インフルエンザ菌b型に曝露した世帯内の全員（小児を含む）に対し、RFP 20 mg/kg を、1日1回（最大1日量600 mg）、4日間投与する。</p> <p>典型例は、病院から退院する前に治療すべきである。</p> <p>新生児（1ヵ月）：1日10 mg/kg、4日間。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	<p>①EREMFAT® 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg [フィルムコート錠](RIEMSER Arzneimittel AG)<small>企業-11)</small></p> <p>②EREMFAT® Sirup [経口・懸濁用の顆粒剤](RIEMSER Arzneimittel AG)<small>企業-12)</small></p>

		<p>効能・効果</p>	<p>①EREMFAT® 150 mg, 300 mg, 450 mg, 適用領域 <u>RFP に感性のあらゆる病態の結核菌の治療。通常結核に有効な他の化学療法剤と併用する。</u></p> <p>非結核性抗酸菌 (MOTT マイコバクテリア及び結核菌以外) による肺、肺以外の局所、及び播種性の感染症。通常、有効な他の抗マイコバクテリア薬と併用する。</p> <p>ハンセン病の併用療法。</p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防。</p> <p>マイコバクテリア感染の治療における抗菌薬、特に抗マイコバクテリア薬の適正使用に関する一般的ガイドラインに従う。</p> <p>②EREMFAT® Sirup 適用領域 <u>RFP に感性のあらゆる病態の結核菌に対する併用療法。</u></p> <p>髄膜炎菌の保菌者に対する予防。</p> <p>マイコバクテリア感染の治療における抗菌薬、特に抗マイコバクテリア薬の適正使用に関する一般的ガイドラインに従う。</p>			
		<p>用法・用量</p>	<p>①EREMFAT® 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg 用法・用量</p> <p>結核の治療 <u>RFP による結核治療の標準療法（下記の「使用期間」参照）又は他の併用療法で以下の用量を用いる。</u></p> <table border="1" data-bbox="778 1915 1369 2007"> <tr> <td data-bbox="778 1915 922 2007">年齢</td> <td data-bbox="922 1915 1090 2007">1日用量 (mg/kg)</td> <td data-bbox="1090 1915 1369 2007">注意</td> </tr> </table>	年齢	1日用量 (mg/kg)	注意
年齢	1日用量 (mg/kg)	注意				

			<p>成人及び 12歳を超 える小児</p>	<p>10</p>	<p>成人の1日用量は 450 mg未満であつて はならず、また 600 mgを超えてはな らない。</p>
			<p>6～12歳 の小児</p>	<p>10～20</p>	<p>結核の長期治療にお いては1日あたり 450 mgを超えてはな らない。</p>

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

6歳未満の小児：
EREMFAT® 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mgは、固形経口製剤として6歳未満の小児の服薬には適していない。この年齢群には、適当な剤形と力価の薬剤を利用できる。

6～12歳の小児：
6～12歳の小児で体重に基づく必要量を個別に決定する際は、服薬コンプライアンスの観点から種々の力価及び治療域を用いてできる限り少ない錠剤数となることを確認する。

EREMFAT®150 mg フィルムコート錠：
EREMFAT®150 mg フィルムコート錠は分割可能であり、最小用量は75 mgである。EREMFAT®150 mg フィルムコート錠は、小児患者における体重あたりの用量での使用には適していない。なぜなら、6～12歳の年齢では3.75～15 kgの体重の間に相関関係が存在しないからである。この力価は、6～12歳の小児、未成年者及び成人における用量漸増に用いる。これは他の効能・効果での使用にも当てはまる。

EREMFAT®300 mg フィルムコート錠：
EREMFAT®300 mg フィルムコート錠は分

			<p>割可能であり、最小用量は 150 mg である。 <u>EREMFAT[®] 300 mg フィルムコート錠は、6～12 歳の年齢と 7.5～30 kg の体重の間に相関関係が存在するため小児における体重あたりの用量での使用に適している。</u>これは他の効能・効果での使用にも当てはまる。</p> <p>EREMFAT[®] 450 mg フィルムコート錠： EREMFAT[®] 450 mg フィルムコート錠は分割可能であり、最小用量は 225 mg である。 <u>EREMFAT[®] 450 mg フィルムコート錠は 6～12 歳の年齢と 11.25～45 kg の体重の間に相関関係が存在するため小児における体重あたりの用量での使用に適している。</u>これは他の効能・効果での使用にも当てはまる。</p> <p>EREMFAT[®] 600 mg フィルムコート錠： EREMFAT[®] 600 mg フィルムコート錠は分割可能であり、最小用量は 300 mg である。 <u>EREMFAT[®] 600 mg フィルムコート錠は小児患者における体重に基づく個別用量の決定には適していない。</u>なぜなら、<u>これら患者では最大 1 日量 450 mg を超えてはならないからである。</u>6～12 歳の小児への使用では適切な力価の薬剤を使用できる。これは他の効能・効果での使用にも当てはまる。ただし、最大 1 日量が 600 mg である髄膜炎菌性髄膜炎の予防は別とする。</p> <p><u>結核の間欠的治療における用量</u> <u>結核の間欠的治療は、根拠のある例外的な場合にのみ、第一選択療法に対する完全な感受性を有する病原菌に使用する。</u></p> <p>成人： 週 3 回間歇投与の用量： 10 (8～12) mg/kg、連日投与の場合と同様に最大 1 日量は 600 mg を超えてはならない。 週 2 回間歇投与の用量：</p>
--	--	--	---

10 (8~12) mg/kg、連日投与の場合と同様に最大1日量は600 mgを超えてはならない。

非結核性抗酸菌症の治療

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

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

ハンセン病の治療

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

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

成人：

成人には治療サイクル1日目に RFP を600 mg 単回投与する。

小児：

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

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

髄膜炎菌性髄膜炎の予防

成人及び12歳以上、60kg以上の未成年：600 mg を1日2回2日間

			<p>2 ヶ月以上の乳児及び 12 歳までの小児、60kg 未満の未成年：10 mg/kg を 1 日 2 回 2 日間、最大 1 回量 600 mg</p> <p>生後 1 ヶ月未満の新生児：2×5 mg/kg/日、2 日間</p> <p>治療中止後の用量： 結核及び非結核性抗酸菌症の連日療法における治療中止後の RFP 投与再開（ハンセン病の治療における RFP の間歇的使用には適用されない）では用量を漸増する。成人には 1 日目に 50～150 mg を投与し、その後、目標濃度まで用量を漸増する（例えば 1 日 50～150 mg ずつ）。RFP 投与再開の危険性（インフルエンザ症候群）については 4.4 項参照。</p> <p><u>用法</u> <u>最適な吸収を確保するため、RFP の総 1 日量を併用薬とともに朝の空腹時、すなわち食事の少なくとも 1/2 時間以上前又は食事の 2 時間後に水分とともに単回投与する。胃不耐性の場合、有効性に大きな影響を与えることなく軽食後に投与できる。</u> <u>単剤療法では耐性菌が速やかに発現するため、髄膜炎予防を除いて、RFP は常に併用療法として用いる（4.4 項参照）。</u></p> <p><u>使用期間</u> <u>結核の標準療法では RFP を 6 ヶ月の全期間に投与する。</u> <u>RFP の併用薬に応じて感受性試験の結果に応じて結核の治療法は期間を延長しなければならず、RFP の使用期間も延長しなければならない。</u> 非結核マイコバクテリア（MOTT）による疾患では、RFP の投与期間は感染の種類及びすべての随伴症状に依存する。 ハンセン病の治療では、投与期間は疾患の種類及び重症度に依存する（4.2 項参照）。 RFP は、成人における髄膜炎菌性髄膜炎の予</p>
--	--	--	---

防の場合のみ単剤療法として高用量を2日間投与する。

②EREMFAT® Sirup

用法・用量

結核の治療

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

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

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

早産児及び新生児に対する使用

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

結核の間歇的治療における用量

結核の間欠的治療は、根拠のある例外的な場合にのみ、第一選択療法に対する完全な感受

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

		<p>法として用いる（4.4項参照）。 <u>懸濁液の調製については6.6項を参照すること。</u></p> <p>使用期間 <u>結核の標準療法ではRFPを6カ月の全期間に投与する。</u></p> <p><u>RFPの併用薬に応じて感受性試験の結果に応じて結核の治療法は期間を延長しなければならず、RFPの使用期間も延長しなければならない。</u></p> <p>RFPは、成人における髄膜炎菌性髄膜炎の予防の場合のみ単剤療法として高用量を2日間投与する。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	RIMACTAN 300 mg, gélule <small>企業-13)</small>
	効能・効果	<p>本剤の効能・効用は、抗菌作用およびリファンピシンの薬物動態の特性に由来し、本剤開発における臨床試験、および現在使用されている抗菌薬の中の位置づけを考慮している。本剤の使用は以下の疾患に限定される。</p> <p>1. <u>すべての結核症</u></p> <p>a) <u>多剤併用療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>一次結核および二次結核</u> ・ <u>肺外結核、結核性髄膜炎、泌尿器生殖器結核、骨関節結核、リンパ節結核、漿膜結核、消化器結核、肝臓・脾臓結核、皮膚結核、その他</u> <p>b) <u>予防的化学療法および多剤・単剤療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ツベルクリン反応の孤発性陽転</u> ・ <u>菌性結核患者に接触後のツベルクリン反応陰性患者</u> ・ <u>菌性結核患者に接触後、あるいは内因性再燃により免疫力が低下している患者</u> <p>2. 感受性のあるマイコバクテリアによるその他の感染症</p>

			<p>3. 多剤併用療法適用のハンセン病</p> <p>4. ブルセラ症</p> <p>5. グラム陽性菌（ブドウ球菌性、腸球菌性）あるいは薬剤感受性のあるグラム陰性菌に起因する重症感染症で病院において治療歴のあるもの</p> <p>6. 髄膜炎菌性髄膜炎の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目的は上咽頭の菌 (neisseria meningitidis)の除去である ・ リファンピシンは髄膜炎菌性髄膜炎の治療薬ではない ・ 本剤は以下2種類の患者に対する予防薬としての使用を推奨する <ul style="list-style-type: none"> * 治療を終了し、集団生活を再開する患者 * 入院の10日以内に口咽頭の分泌物を発現した患者 ・ 特に児童の集団治療では感染のリスクを考慮する必要があるリファンピシンの副作用および耐性菌株（研究によると、予防治療後1-10%の確率で発生）を抑制するために、本剤の処方は厳格に行う必要がある。 <p>抗菌剤の適切な使用に関する使用上の注意を厳守すること。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>用量</p> <p>1) 結核</p> <p><u>a) 治療原則</u></p> <p><u>適正、かつ非常に一貫した治療の概念は、重要な治癒基準である細菌学的検査の持続的抗体陰性化に基づく。</u></p> <p><u>状況がどうあれ、結核の細菌学的証拠を取得してから治療を開始する。</u></p>

			<p>細菌学的検査は、直接検査、培養、およびアンチバイオグラムを体系的に含む。</p> <p>しかし、緊急事態が生じた場合、または病変が典型的であり、細菌検査を繰り返した（4～6回採取）にもかかわらず、検査結果が陰性である場合には、治療を開始することができ、培養結果を入手した後、再度検討する。治療を有効にするために、以下を厳守すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・複数種の抗結核薬（維持的薬剤）を併用する： <li style="margin-left: 2em;">* アンチバイオグラムの結果が得られるまで、発生しうる一次薬剤耐性を考慮に入れて、3種または4種（いずれの場合にも、少なくとも2ヶ月間）を併用。 <li style="margin-left: 2em;">* 続いて、獲得薬剤耐性の出現を回避するために少なくとも2種を併用する。 <ul style="list-style-type: none"> ・有効量（ただし、過剰投与にならないよう調整した量）で最も活性の高い抗結核薬（殺菌薬）を使用する。 <p>結核の化学療法は、通常、リファンピシン（RMP）、イソニアジド（INH）、ピラジナミド（PZA）を併用し、場合によっては、エタンブトール（EMB）を添加する。</p> <p><i>b) 治療に用いる用量</i></p> <p>成人：1日1回～12 mg/kg、好ましくは食事から時間を置く</p> <p><u>6歳以上（6歳～15歳）の小児</u>：成人と同用量、1日1回平均10 mg/kg</p> <p>薬剤感受性のある桿菌による、合併症のない肺結核の治療に推奨される通常のスキームは、2ヶ月間の初期3剤併用療法（リファンピシン、ピラジナミド、イソニアジド）である。</p> <p>再発、薬剤耐性の疑い、または結核の病歴がある場合、エタンブトールを含む初期4剤併</p>
--	--	--	---

			<p>用療法を上記に代わり用いてもよい。</p> <p><u>この初期治療に続いて、リファンピシンおよびイソニアジドを併用した4ヶ月の強化段階を実施する（合計治療期間：6ヶ月）。</u></p> <p><u>患者が初期段階にピラジナミドを受けていない場合には、強化段階を7ヶ月継続しなければならない（合計治療期間：9ヶ月）。</u></p> <p><u>強化段階（3ヶ月目から）では、週2または3回断続的にリファンピシン+イソニアジドの併用を処方することができる。この投与方法は、特に、監督下の治療の範囲に含まれ、イソニアジドの単回用量を増加する必要がある。</u></p> <p>c) 予防的療法の場合 用量は、結核と診断された場合と同じである。 治療期間は、通常6～12ヶ月である。</p> <p>2) ハンセン病 ハンセン病の治療の場合、O.M.S.により推奨される用量は以下の通りである：</p> <p>・多菌型 (LL、BL、BB)</p> <p>成人 リファンピシン：監督下で月1回600 mg + ダブソン：自己投与で1日100 mg + クロファジミン：監督下で月1回300 mg、および自己投与で1日50 mg</p> <p>小児 リファンピシン：月1回10 mg/kg + ダブソン：1日1～2 mg/kg + クロファジミン：月1回200 mg + 2日に1日50 mg 治療期間：少なくとも2年</p> <p>・寡菌型 (TT、BT)</p>
--	--	--	---

			<p>成人 リファンピシン：監督下で月 1 回 600 mg + ダブソン：1 日 1 回 100 mg (1~2 mg/kg)</p> <p>小児 リファンピシン：月 1 回 10 mg/kg + ダブソン：1 日 1~2 mg/kg 治療期間：6 ヶ月</p> <p>3) ブルセラ症 以下の薬剤と併用する： リファンピシン：1 日 1 回朝、空腹時に 900 mg ドキシシクリン：1 日 1 回夕食時に 200 mg 急性ブルセラ症の場合には、治療期間は 45 日</p> <p>4) グラム陽性および陰性菌による重症感染症 結核が発生した場合にはこれを排除した後、 アンチバイオグラムの結果に応じて、必ず別の 活性抗生物質 1 種と併用し、以下の用量で リファンピシンを投与する： 成人：1 日 20~30 mg/kg を 2 回に分けて、食 事時以外に投与 6 歳以上の小児：成人と同じ用量</p> <p>5) 髄膜炎菌性髄膜炎の予防 以下の用量でリファンピシンを 48 時間かけ て投与する： 成人：12 時間置きに 600 mg 6 歳以上の小児：12 時間置きに 10 mg/kg</p> <p>既に肝不全を有する場合 用量を減量しなければならない（例えば、結 核の場合、1 日 1 回 5 mg/kg で、1 日 900 mg を超えないようにする）。リファンピシン濃度 検査による用量決定を利用することができる。</p> <p>腎不全を有する場合</p>
--	--	--	--

		<p>グラム陽性および陰性菌による重症感染症の場合の高用量については、腎不全の重症度に応じて投与間隔を増大しなければならない可能性もある：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中度腎不全(クレアチニンクリアランスが60～30 ml/mn)：場合によっては、投与間隔増大のために、治療の2日目または3日目にリファンピシン濃度検査を確認 ・ 重度腎不全(クレアチニンクリアランスが30 ml/mn 以下)：投与間隔を増大しなければならない。 <p>透析日に使用する用量は、非腎不全被験者に推奨されるのと同じである。</p> <p><u>投与方法</u> 成人および6歳以上の小児には、ゼラチン質のカプセル形態を用いる。 最適な吸収を確実にするためには、食事の少なくとも30分前、好ましくは空腹時に、リファンピシンのカプセルを投与しなければならない。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	<p>① RIFADIN[®] Rifampin capsules USP 150 mg & 300 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc.)^{企業-14)}</p> <p>② ROFACT(Rifampin Capsules, USP) 150 mg & 300 mg (Valeant Canada limitée/Limited)^{企業-15)}</p>
	効能・効果	<p>①RIFADIN[®] 適応症 <u>RIFADIN は結核治療の適応を有する。</u> <u>bacillary population を死滅させ、薬剤耐性菌の選択を避けるために、RIFADIN は少なくとも1剤以上の他の活性を有する薬剤と併用すべきである。併用薬剤を選択する際には</u></p>

			<p><u>原因菌の <i>in vitro</i> 感受性、安全性と有効性の比較、患者の病歴、及び薬剤の吸収／分布パターンを考慮する。</u></p> <p>また、細菌性髄膜炎、髄膜炎菌の保菌、又は初発患者に接触した人々に対するインフルエンザ菌 b 型の予防適応を有する。</p> <p>②ROFACT 適応症</p> <p><u>ROFACT は肺結核治療の適応を有する。耐性菌出現防止のために、少なくとも 1 剤以上の他の抗結核薬と併用しなくてはならない。適切な薬剤の組み合わせは <i>in vitro</i> 感受性試験、安全性の比較、患者の病歴によって決定すべきである。</u></p> <p><u>無治療患者に対する使用頻度の高い治療レジメンは次のとおり。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ROFACT、INH を併用</u> • <u>ROFACT、EB を併用</u> • <u>ROFACT、INH、EB を併用</u> <p><u>個々の特徴と同様に薬物相互作用の可能性及び併用療法に関連した特別な注意を考慮する必要がある。例えば、PAS は RFP の吸収を遅延させる。そのような併用療法の場合、各薬剤の投与間隔を 8～12 時間あけることを推奨する。</u></p>
	用法・用量		<p>①RIFADIN® <u>肺結核の治療</u></p> <p>成人</p> <p>600 mg を 1 日 1 回投与する。過敏症がおこった場合、450 mg/日に減量するべきである。肝機能障害がある場合は、8 mg/kg/日を超えてはならない。虚弱者、高齢者は 10 mg/kg/日を推奨する。</p> <p>小児</p> <p><u>10～20 mg/kg、600 mg を超えない。5 歳未</u></p>

			<p><u>満の小児への投与量の決定のためのデータは得られていない。</u></p> <p><u>肺結核症の治療では、RIFADIN (rifampin) は少なくとも 1 剤以上の他の抗結核薬と併用すべきである。一般的に、治療は細菌の陰性化が達成され、臨床症状が最大に改善されるまで続けるべきである。</u></p> <p><u>RIFADIN の最適な吸収性を確保するために、空腹時（食前 1 時間）に投与するべきである。</u></p> <p>インフルエンザ菌 b 型の予防 成人：24 時間ごとに 600 mg を 4 日間 小児（1 ヶ月以上）：24 時間ごとに 20 mg/kg（最大 600 mg まで）を 4 日間 新生児（1 ヶ月未満）：24 時間ごとに 10 mg/kg を 4 日間</p> <p>髄膜炎菌の予防 成人：12 時間ごとに 600 mg を 2 日間 小児（1 ヶ月以上）：12 時間ごとに 10 mg/kg（最大 600 mg まで）を 2 日間 新生児（1 ヶ月未満）：12 時間ごとに 5 mg/kg を 2 日間</p> <p>②ROFACT <u>ROFACT (rifampin) は、最適な吸収性を確保するために、空腹時（食前 1 時間）に 1 日 1 回投与することが望ましい。</u> <u>肺結核症の治療では、ROFACT は少なくとも 1 剤以上の他の抗結核薬と併用すべきである。一般的に、治療は細菌の陰性化が達成され、臨床症状が最大に改善されるまで続けるべきである。</u> <u>ROFACT-PAS の併用療法が採用される場合、両薬剤は 8～12 時間の間隔を空けて投与することを勧める。</u></p>
--	--	--	--

		<p>通常成人及び青年への投与： 結核：他の抗結核薬と併用する；治療レジメンに応じて、全治療期間 1 日 1 回 600 mg 又は 10 mg/kg（最大 600 mg まで）を 2～3 回/週を経口投与する。 髄膜炎菌感染症（予防）：1 回 600 mg を 1 日 2 回、2 日間経口投与</p> <p>肝機能障害がある場合は、8 mg/kg/日を超えてはならない。虚弱者、高齢者は 10 mg/kg/日を推奨する。</p> <p><u>小児への投与：</u> <u>1 ヶ月未満の乳児：</u> 結核症：他の抗結核薬と併用する。治療レジメンに応じて、<u>10～20 mg/kg を 1 日 1 回又は 10～20 mg/kg を 2～3 回/週を経口投与する。</u> 髄膜炎菌感染症（予防）：5 mg/kg を 12 時間ごと 2 日間経口投与する。</p> <p><u>1 ヶ月以上の小児：</u> 結核症：他の抗結核薬と併用する。治療レジメンに応じて、<u>10～20 mg/kg（最大 600 mg）を 1 日 1 回経口投与又は 10～20 mg/kg（最大 600 mg）を週に 2～3 回経口投与する。</u> 髄膜炎菌感染症（予防）：10 mg/kg を 12 時間ごと 2 日間経口投与する。最大 1 日投与量は 600 mg を超えない。</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	RIFADIN (Sanofi-Aventis australia pty ltd) ^{企業-16)}
	効能・効果	<p>適応症 結核 結核症患者の初期治療と再治療において、<u>RIFADIN は、少なくとも 1 剤以上の他の抗結核薬と併用して使用しなければならない。</u></p> <p>ハンセン症 ・らい腫型ハンセン病及び境界型ハンセン病</p>

			<p>の管理においては3～4ヵ月間の治療によって感染状態から非感染状態への迅速な転換が期待できるかもしれない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スルホン薬及び他の抗ハンセン症薬に耐性のらい腫型、境界型、未定型群、及び類結核型のハンセン病への代替薬 ・一般的なハンセン病薬に対して薬物アレルギーを有する患者への代替薬 <p>髄膜炎菌性疾患 患者への接触者及び保菌者に対する髄膜炎菌性疾患の予防（RIFADINは髄膜炎菌感染症の治療の適応はない）</p> <p>インフルエンザ菌 インフルエンザ菌b型感染症患者の家庭内接触者に対する予防</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>経口投与 経口RIFADIN投与の際は食前30分又は食後2時間に1日1回を推奨する。</p> <p><u>肺結核症</u> 成人: 600 mgを1日1回投与 <u>小児: 10～20 mg/kg、600 mg/日を超えない。</u></p> <p>ハンセン症 成人: 450～600 mgを1日1回投与</p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防（適応症の髄膜炎菌性髄膜炎の項参照） 成人: 600 mg/日を4日間 5歳以上の小児: 10 mg/kg/日を4日間、600 mg/日を超えない 5歳未満の小児への投与量の決定のためのデータは得られていない。</p> <p>NHMRCは、世帯内に4歳以下の小児がいる場合、インフルエンザ菌b型に曝露した世帯内の全員（成人を含む）に対しRFP 20 mg/kg</p>

		<p>を1日1回（最大1日量 600 mg）4日間投与し、生後1ヵ月未満の新生児には 10 mg/kg を1日1回4日間投与することを推奨している。</p> <p><u>肺結核の治療では RIFADIN は少なくとも1剤以上の抗結核薬と併用しなければならない。</u>同様にハンセン症では RFP は常に少なくとも1剤以上の他の抗ハンセン症薬と併用しなければならない。</p> <p>一般的に、治療は細菌が陰性化し最大の改善が認められるまで継続すべきである。</p> <p>RIFADIN による継続的な毎日の治療は間欠投与よりも忍容性が高いかもしれない（使用上の注意の項参照）。RFP の長期療法の終了及びそれに続く治療の再開により免疫病理的な作用が引き起こされるかもしれない（副作用の項参照）。</p> <p>間欠療法は避けるべきであるが、代替手段がない場合は、少量（150 mg/日）から開始すべきである。腎機能をモニタリングすべきであ□、副腎皮質ステロイドが有用かもしれない。</p>
	備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<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		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	米国	ガイドライ ン名	
		<p>効能・効果 （又は効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	
		<p>用法・用量 （又は用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		

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

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

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

1. 小児を対象とした無作為化比較試験の文献検索

1) 医中誌 Web による検索

下記の条件で検索した結果、該当する文献は 0 報であった。

【検索語】

リファンピシン AND 結核 AND 小児

【絞り込み条件】

研究デザイン: ランダム化比較試験

【検索日】

2011 年 12 月 12 日

2) PubMedによる検索

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

【検索語】

rifampicin AND tuberculosis AND child

【Limits】

Clinical Trial

【検索日】

2011年12月12日

2. 小児の薬物動態試験の文献検索

1) 医中誌 Webによる検索

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

【検索語】

リファンピシン AND 薬物動態 AND 小児

【検索日】

2011年12月12日

2) PubMedによる検索

要望書と同じ条件で検索した結果、67報の文献が得られた。小児でのRFPの薬物動態試験に関する文献は、要望書に記載された3報以外に1報が該当した。これら計4報について、要望書に記載された内容に情報を補足して記載した。

【検索語】

rifampicin AND pharmacokinetics AND (child OR pediatric OR infant)

【検索日】

2011年12月12日

<海外における臨床試験等>

1. 無作為化臨床試験

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

1) Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(5):405-10.^{企業-17)}

南アフリカで、14歳未満の胸腔内結核患者を対象とした無作為化、非盲検、2用法比較試験を実施した。投与群は、初めの2ヵ月間にINH 15 mg/kg、RFP 15 mg/kg、及びPZA 55 mg/kgを、続く4ヵ月間に同量のINH及びRFPを、週2回、間欠経口投与する群（週2回群）と、INH 10 mg/kg、RFP 10 mg/kg、及びPZA 25 mg/kgを、1日1回、週5日、6

カ月間経口投与する群（1日1回群）とした。1日1回群の投与方法は、南アフリカ国立結核管理プログラムで推奨される方法であった。なお、RFPの投与剤形は、年齢が低い患者にはシロップ剤を、年齢が高い患者には錠剤又はカプセルとし、錠剤を投与する場合には、体重換算量に最も近くなるように投与量を調整した。有効性は、被験者の親による評価、臨床症状、体重増加、及び胸部X線所見をスコア化した treatment outcome score を投与開始後3、6、12、及び18～30カ月に評価した。

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

2) Kumar L, Dhand R, Singhi PD, et al. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(11):802-6. ^{企業-18)}

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

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

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

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

2. 薬物動態試験

2.1 要望書に記載された薬物動態試験

1) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. In: Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy 1969. University of Tokyo Press; 1970;2:755-60.^{企業-19)}

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

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

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

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

単回投与では、新生児では t_{max} は8時間、 C_{max} (平均値(SE))は5.79(1.23)µg/mLであった。乳幼児では、 t_{max} は4時間、 C_{max} は3.47(0.54)µg/mLであった。乳幼児と比較して、新生児では概して血清中濃度が高く、濃度のピークが遅延していた。尿中濃度は、各時期で、新生児の方が乳幼児より高かった。また、12時間後の尿中回収率は、新生児37%、乳幼児2.5%であった。反復投与(新生児のみ)では、 t_{max} は2時間、 C_{max} は12.48(2.65)µg/mLであった。投与3日目の濃度は単回投与時の濃度より高かった。尿中濃度は単回投与と反復投与3日目で大きな違いはなかった。尿中に成人と異なる代謝物は認められなかった。本試験では成人との体内動態を直接比較する試験を実施していないが、考察及び結論では、生後18ヵ月までの乳幼児に10mg/kgを投与した場合、平均の血清中濃度は成人の約3~10分の1であり、その原因として体表面積の違いがあるのではないかと考察している。また、成人との体表面積の違いから、乳幼児では10mg/kg1日1回以上を投与すべきであるが、新生児では乳幼児より低い用量で投与すべきであると考察している。

2) Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. BMC Med. 2009;7(19).^{企業-20)}

南アフリカで、3ヵ月~13歳のHIV感染を伴う結核患者及びHIV非感染の結核患者を対

象とした薬物動態試験を実施した。投与量は、集中治療期では Rimacure (RFP 60 mg、INH 30 mg、及び PZA 150 mg を含有する合剤) を体重 5 kg につき 1 錠を、その後は Rimactazid (RFP 60 mg 及び INH 30 mg を含有する合剤) を体重 5 kg につき 1 錠を 1 日 1 回経口投与した。RFP の血漿中濃度を、治療開始から 1 ヶ月後及び 4 ヶ月後に評価した。

薬物動態の解析対象は、HIV 感染を伴う結核患者 21 名 (平均 3.73 歳、平均体重 12.26 kg [組み入れ時]) 及び HIV 非感染の結核患者 33 名 (平均 4.05 歳、平均体重 13.97 kg [組み入れ時]) であった。

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

治療開始後 4 ヶ月の C_{max} (平均値 (SD)) は HIV 感染結核患者で 5.67 (3.30) $\mu\text{g/mL}$ 、HIV 非感染結核患者で 6.26 (3.41) $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-6h} は HIV 感染結核患者で 16.52 (8.84) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、HIV 非感染結核患者で 17.94 (10.36) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 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.^{企業-21)}

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

薬物動態解析対象は 27 名 (2~6 歳未満 7 名、6~10 歳未満 11 名、10~14 歳 9 名) であった。の C_{max} (平均値) は、単独投与期で 6.5~7.1 $\mu\text{g/mL}$ 、併用投与期で 4.5~5.4 $\mu\text{g/mL}$ であった。 AUC_{0-7h} (平均値) は、単独投与期で 20.15~22.75 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、併用投与期で 13.60~17.95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。併用投与期の C_{max} 及び AUC_{0-7h} はいずれの年齢層でも単独投与期に比べて低値であった。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に、単独投与期と併用投与期の違い、及び年齢による違いは認められなかった。本試験で得られた RFP の血清中濃度は、成人に RFP を標準用量 600 mg を投与したときの血清中濃度として報告されている値 (8~24 $\mu\text{g/mL}$) よりも低かった。

2.2 企業が追加した薬物動態試験

1) Thee S, Seddon JA, Donald PR, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5560-7.^{企業-22)}

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

的に測定した。

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

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

<日本における臨床試験等>

上記検索の結果、日本における無作為化臨床試験又は薬物動態試験に関する文献は公表されていなかった。

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

1. 有効性又は安全性に関する総説、メタ・アナリシス

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

【検索語】

rifampicin AND tuberculosis AND child

【Limits】

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

【検索日】

2011年12月8日

上記3報に加えて、他の学会（日本小児呼吸器疾患学会）の要望書に記載された内容（以下の1）~3））を企業が追加した総説及びメタアナリシスとして以下に示す。なお、1）~3）は日本小児呼吸器疾患学会の要望書に記載された内容を参考にして情報を補足して記載した。

- 1) American academy of pediatrics, committee on infectious diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1992;89(1):161-5.^{企業-23)}

小児における9つの報告をまとめて検討し、肺結核に対するRFP、INH、PZA（通常、1

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

2) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med.

1994;149(5):1359-74.^{企業-24)}

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

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

3) Starke JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J.

1990;9(11):785-93.^{企業-25)}

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

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

る。

- 4) Donald PR. The chemotherapy of osteo-articular tuberculosis with recommendations for treatment of children. *J Infect.* 2011;62(6):411-39. 企業-26)

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

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

- 5) Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):134-41. 企業-27)

2007 年時点の小児結核の薬物療法に関する総説であり、RFP を含む抗結核薬の投与量、投与方法を公表文献に基づき記載している。新生児以外の小児では、RFP の血清中濃度の C_{max} 及び AUC が成人に比べて低いことに触れつつ、WHO は成人と小児で同じ換算式による投与量 (10 mg/kg) を推奨していることを記載している。小児への投与方法は、INH、RFP、及び PZA の 2 ヶ月間投与の後、INH 及び RFP の 4 ヶ月間投与が、多くの小児結核に適していると述べている。なお、WHO は 2010 年に刊行した *Rapid advice* 企業-6) で、RFP の推奨用量を 15 (10～20) mg/kg/日に改訂する旨を記載している。2011 年にガイドラインを改訂予定とされているが、現時点で公表されていない。

- 6) Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(1):22-6. 企業-28)

WHO による小児結核治療薬の推奨投与量が改訂され (WHO は 2010 年に刊行した *Rapid advice* 企業-6) で、RFP の推奨用量を 15 [10～20] mg/kg/日に改訂する旨を記載している。2011 年にガイドラインを改訂予定とされているが、現時点で公表されていない)、小児での第一選択の抗結核薬の推奨用量が高くなったことなどに関連して、改訂の背景から改訂された推奨用量を知るための手がかりとなる臨床試験や薬物動態試験を取り上げて解説している。現在 WHO により推奨されている最も代表的な抗結核薬による治療では、最初の 2 ヶ月間の集中治療期では INH (10 [10～15] mg/kg/日)、RFP (15 [10～20] mg/kg/

日)、及び PZA (35 [30~40] mg/kg/日) の 3 剤が基本であり、殺菌力を高めるため EB (20 [15~25] mg/kg/日) 又は SM (15 [12~18] mg/kg/日) が追加されることがある。次の 4 ヶ月間に INH 及び RFP の 2 剤で治療を行う。小児では成人より血清中濃度が低いことが複数の薬物動態試験より判明していることから、推奨用量は以前より高く設定された。また、5 歳未満の小児の EB の使用は、禁忌ではなくなった。HIV に感染した小児では、抗結核薬と HIV 治療薬との薬物相互作用があり、また、抗結核薬の肝毒性が HIV 非感染者と比べて高い報告もあるが、HIV 感染小児での臨床試験の報告は限られており、今後の課題となっている。

2. 薬物動態に関する総説、メタ・アナリシス

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

【検索語】

rifampicin AND pharmacokinetics AND (child OR pediatric OR infant)

【Limits】

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

【検索日】

2011 年 12 月 8 日

1) Donald PR, Maritz JS, Diacon AH. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children.

Tuberculosis. 2011;91(3):196-207.^{企業-29)}

著者らは、RFP の薬物動態及び薬力学に関する 2009 年 2 月までの文献を PubMed で検索してレビューした。RFP の t_{max} は成人及び小児ともに約 2 時間であった。結核治療に望ましい投与 2 時間後の血清中 RFP 濃度は 8~24 $\mu\text{g/mL}$ であり、4 $\mu\text{g/mL}$ 未満では極めて低いと分類された。RFP を成人と同じ式で体重換算した投与量で小児に投与すると、血清中濃度は成人に比べて低い値を示した。著者は以下のように述べている。13 歳未満の小児への RFP の投与量は 10~20 mg/kg とすべきである。しかし、新生児では 10 mg/kg で十分との報告もあり、データが蓄積されるまでは新生児への RFP の投与量を増やすことは望ましくない。ただし、4 月齢までに 10~20 mg/kg とする必要がある。

2) Ramachandran G, Kumar AKH, Swaminathan S. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. Indian J Pediatr. 2011;78(4):435-42.^{企業-30)}

著者らは、抗結核薬 (RFP、INH、PZA、EB) の薬物動態に関する 1970 年~2010 年の文献を PubMed で検索し、抗結核薬の薬物動態に影響を与える因子に関してレビューし、RFP の薬物動態に及ぼす年齢の影響を報告した。小児に RFP 10 mg/kg を投与したときの血清

中濃度は、成人に同じ換算式で投与したときに比べて低い値を示した。6歳未満には15 mg/kgとし、6歳以上では10 mg/kgとすべきとの報告がある一方で、10 mg/kgでは不十分との報告、15 mg/kgでも投与量不足との報告もあり、小児の年齢層ごとの投与量を再検討する必要があるとしている。

3 (2) 1に記載した検索で、WHOが抗結核薬の小児推奨投与量を改訂した後に、改訂後の投与量でのRFPの有効性及び安全性を検討した総説又はメタ・アナリシスに該当する報告はなかった。改訂後の投与量でのRFPの小児薬物動態に関しては、海外の前向き観察試験^{企業-22)} (3 (1) 24)に記載)が報告されているが、日本人小児で検討した報告はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書

要望書に記載された教科書について、概要を以下に記載する。

1) Red Book 2009 ^{企業-31)}

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

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

2) Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed ^{企業-32)}

成人と同様、数種類の抗結核剤の併用が原則である。最初の2ヵ月間はPZA 20~40 mg/kgを併用しINH 10~15 mg/kg + RFP 10~20 mg/kg 6ヵ月間の標準治療を行う。肺外結核に対しては、肺結核と同様の治療を行うが、骨関節結核や播種性結核、中枢神経系結核に対しては9~12ヵ月間治療する。

3) Fegin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th ed ^{企業-33)}

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

INH 10~15 mg/kg 最大 300 mg/日

RFP 15 mg/kg(10~20 mg/kg) 最大 600 mg/日

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

肺外結核に対しては、肺結核と同様に治療されることが多い。

2. 企業が追加した教科書

1) Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children 7th ed ^{企業-34)}

INHに耐性がない場合は、最初の2ヵ月間はPZA 15~30 mg/kgを併用しINH 10~15 mg/kg + RFP 10~20 mg/kg 6ヵ月間の治療が推奨される。薬剤耐性が疑われる場合あるいは成人型肺結核に対しては、ATSはINH + RFP + PZA + EBを2ヵ月間投与し、その後INH + RFPの週2回間欠投与を4ヵ月間行うことを推奨している。RFPの投与量は10

～20 mg/kg/日としている。肺外結核に対しては、肺結核と同様の治療を行うが、治療期間は9～12ヵ月間が推奨される。

<日本における教科書等>

企業が追加した教科書を以下に記載する。

- 1) 高松勇：結核．小児の治療指針 小児科診療 2010；73（増刊号）：133-5．診断と治療社^{企業-35)}

小児肺結核の治療はINH、RFP、PZAを用いた6ヵ月間の治療が世界標準で、最初の2ヵ月間はPZA（30 mg/kg/日、最大1.2 g/日）を併用しINH（8～10 mg/kg/日、最大400 mg/日）+RFP（10 mg/kg/日、最大450 mg/日）で治療し、その後INH+RFP 4ヵ月間の治療を行う。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

企業が追加したガイドラインを以下に記載する。

- 1) International Standards for Tuberculosis Care (the Tuberculosis Coalition for Technical Assistance)^{企業-36)}

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

- 2) Treatment of Tuberculosis：American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America^{企業-7)}

乳児や4歳以下の小児の結核は全身播種性であることが多いので、治療は診断が疑われた時点で速やかに行われるべきである。無症候でツベルクリン反応検査が陽性で、異常XP像（無気肺、実質性浸潤影、肺門リンパ節腫大）を認める小児の場合、INH、RFP、PZAにて初期治療を開始すべきである。INHとRFPによる6ヵ月間治療が、薬剤感受性菌による肺結核又は肺門リンパ節結核に有効であったとの報告もあるが、多くの試験ではINHとRFPによる6ヵ月間の連日療法に、初期の2週間から2ヵ月間PZAを加えて治療しており、その成功率は95%以上、副作用は2%以下であった。

EBはINHもしくはRFP耐性菌による結核や成人型の肺結核の場合に使用する。

15歳以下かつ体重40 kg以下の小児の用量は以下のとおりである。

INH：10～15 mg/kg 最大300 mg/日

RFP：10～20 mg/kg 最大600 mg/日

PZA：15～30 mg/kg 最大2.0 g/日

EB：15～20 mg/kg 最大1.0 g/日

- 3) RAPID ADVICE（Treatment of tuberculosis in children）：WHO/HTM/TB/2010.13^{企業-6)}

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

INH：10 mg/kg（10～15 mg/kg） 最大300 mg/日

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

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

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

<日本におけるガイドライン等>

1. 要望書に記載されたガイドライン

要望書に記載されたガイドラインについて、概要を以下に記載する。

1) 結核診療ガイドライン 日本結核病学会 [編] 企業¹⁾

(1) 標準治療の実際

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

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

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

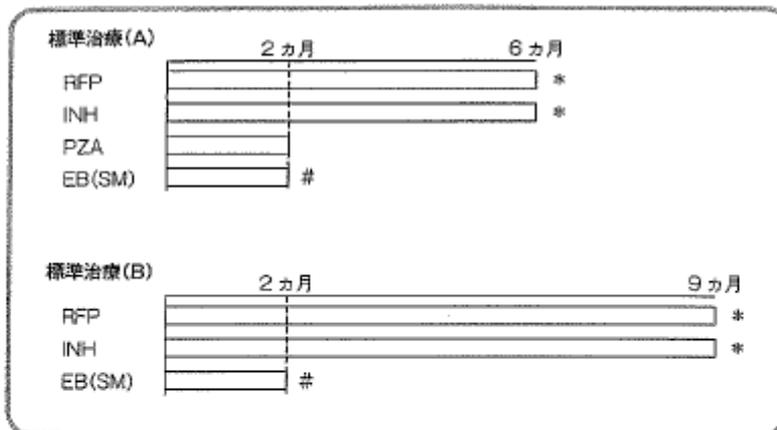


図1 結核の初回標準治療

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

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

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

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

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

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

(2) 小児

小児においても治療の原則は成人と同じである。ただし INH の用量は 8~15 mg/

体重と多めにする。INHによる肝障害は小児では頻度が低い。低年齢では副作用の早期発見が困難であることを考慮して、EB、SMの使用は慎重に検討する。なお、小児は感染源が明らかなが多いが、その薬剤感受性検査結果も参考にする。

2. 企業が追加したガイドライン

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 (日本小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会) ^{企業-37)}

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

(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

要望書には本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態は「該当なし」とされていた。企業で、医中誌Webを使用し、以下の検索条件で文献検索を行ったところ、125報の文献が得られた。このうち、複数患者を対象とした2報を以下に示す。

【検索条件】

リファンピシン AND 結核 AND 小児

【検索日】

2011年12月12日

- 1) 高松勇, 亀田誠, 村山史秀, 他. PZAを加えた小児肺結核6ヵ月治療成績. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 1995;6:102-5. ^{企業-38)}

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

27名中21名が6ヵ月間治療を完了した。治療を中止した6名の中止理由は、副作用2名、薬剤耐性2名、転医1名、治療中断1名であった。治療を完了した21名のうち、2名はPZAを3ヵ月目まで投与した。そのうち1名はSMを追加投与した患者であった。治療を完了した21名すべてで、X線所見及び症状の改善を認め、菌陽性患者では菌所見の改善を認めた。治療終了後の結核の再発は認められなかった。副作用は、肝機能障害が7名に発現し、その

うち2名は治療の変更が必要であった。治療変更を必要とした肝機能障害の原因薬剤は1名がPZAで、1名がRFPであった。高尿酸血症が8名に発現したが、いずれも治療継続にて正常化した。その他に、発疹が3名、嘔気が1名、蕁麻疹が1名に発現したが、いずれも治療継続にて軽快した。

2) 森口直彦, 田中意浩, 安藤淳, 他. 家族内感染で同時期に発症した肺結核の双生児例. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 2009;20(2):143-9.^{企業-39)}

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

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

欧米等6ヵ国においてRFPは、小児においてすべての病態を含む結核症あるいは結核症の効能・効果を取得している。海外の教科書等には、小児肺結核の治療は2ヵ月間INH、RFP、PZAの3剤を併用(2HRZ)し、その後4ヵ月間INH、RFPの2剤併用(4HR)で治療することが標準治療とされ、骨関節結核や播種性結核等の肺外結核の治療は、肺結核と同様の治療を9～12ヵ月間行うと記載されている^{企業-7, 37)}。ATS/CDC/IDSAの共同公式声明では、小児結核の初期治療はINH、RFP、PZAで開始すべきとされており、RFPは小児結核治療に広く使用されている^{企業-7)}。本邦では2HRZ + 4HRで治療することが標準治療とされ^{企業-4)}、15歳未満の小児結核患者の約80%にINH + RFPを基本とした治療がなされている^{企業-40)}。

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

< 要望用法・用量について >

欧米等6ヵ国でのRFPの添付文書における1日投与量は10～20 mg/kg(仏国は成人及び6歳以上の小児で平均10 [8～12] mg/kg)、最大1日量は600 mgを超えないこととされている。海外の教科書等においてもRFPの1日投与量は10～20 mg/kgと記載されている^{企業-32, 34)}。また、ATS/CDC/IDSAの共同公式声明でも1日投与量は10～20 mg/kg(最大600 mg/日)であり、当該用量をWHOも推奨している^{企業-6, 7)}。本邦のガイドライン及び教科書では1日投与量は10 mg/kgであるが最大1日量は450 mgが推奨されている^{企業-4, 41)}。

海外添付文書・ガイドライン等にはRFPの小児結核に対する用量検討試験に係る記載はなく、小児用量の明確なエビデンスは確認できないが、RFPの1日投与量10～20 mg/kgで初期治療にINH、RFP、PZAを用いた治療で95%以上の成功を収めていると報告されている^{企業-7, 23, 32)}。本邦において小児結核の治療成績の報告は限られるが、2ヵ月間INH、RFP、

PZAの3剤を併用し、その後4ヵ月間INH、RFPの2剤併用（RFPの1日量10 mg/kg、最大450 mg/日）のレジメンにより小児肺結核並びに結核性胸膜炎患者を治療し27例中21例で治療を完了し治癒したとの報告があることから^{企業-38}、小児結核治療におけるRFPの用法・用量として学会が要望する1日投与量10～20 mg/kg、1日1回毎日服用は妥当と判断する。

<臨床的位置づけについて>

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

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に欧米等で当該効能・効果が承認されていること、及び本邦での小児結核治療における使用実績があることから公知申請が可能と考える。なお、小児（0～14歳）の新規結核登録患者数は2006年以降100人を切り2009年には73人にまで低下しており、対象患者数が非常に少なく臨床試験の実施は困難である（結核年報2009^{企業-37}、結核の統計2010^{企業-3}）。したがって、使用実態に関する情報が不足していると判断された場合は、要望学会が既に有している国内の使用状況の情報を取り纏めて、是非論文化していただきたい。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

<企業見解書で引用した要望書に記載された文献>

要望書に引用された文献はなかった。

<企業見解書で引用した企業が追加した文献>

企業-1) 日本結核病学会, 編. 結核診療ガイドライン. 南江堂; 2009.

企業-2) Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. McGraw Hill; 2008. p.1006-38.

企業-3) 公益財団法人結核予防会編. 結核の統計 2010. 公益財団法人結核予防会; 2010. p.43-6.

企業-4) 結核. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 協和企画, 東京; 2011. p.84-8.

企業-5) 宮川知士. 小児感染症のすべて: 感染症の種類別に小児感染症を考える: 結核. 化学療法の領域. 2009;25 Suppl:972-8.

企業-6) World Health Organization. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.

企業-7) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease control and Prevention/Infectious Disease Society of America: treatment

- of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603-62.
- 企業-8) RIFADIN (rifampin capsules USP) and RIFADIN IV (rifampin for injection USP) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S. LLC; 2010 Nov.
- 企業-9) Rifadin 150 mg Capsules [package insert]. UK: Sanofi-Aventis; 2011 Oct.
- 企業-10) Rifadin 300 mg Capsules [package insert]. UK: Sanofi-Aventis; 2011 Oct.
- 企業-11) EREMFAT 150, 300, 450, 600 mg [package insert]. Germany: Riemsler; 2010 Jan.
- 企業-12) EREMFAT[®] Sirup [package insert]. Germany: Riemsler; 2011 July.
- 企業-13) RIMACTAN 300 mg, gélule [package insert]. FRANCE: SANDOZ; 2004.
- 企業-14) RIFADIN Rifampin capsules USP 150 mg and 300 mg [package insert]. West Laval, Quebec: Sanofi-Aventis Canada Inc.; 2010 Jul.
- 企業-15) ROFACT (Rifampin Capsules, USP) 150 mg and 300 mg [package insert]. Montreal, Quebec: Valeant Canada limitée/Limited; 2006 Jul.
- 企業-16) RIFADIN [package insert]. Australia: Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd; 2008 Dec.
- 企業-17) Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(5):405-10.
- 企業-18) Kumar L, Dhand R, Singhi PD, et al. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(11):802-6.
- 企業-19) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. In: *Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy 1969.* University of Tokyo Press; 1970;2:p.755-60.
- 企業-20) Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. *BMC Med.* 2009;7(19).
- 企業-21) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(9):1106-11.
- 企業-22) Thee S, Seddon JA, Donald PR, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5560-7.
- 企業-23) American academy of pediatrics, committee on infectious diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89(1):161-5.
- 企業-24) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1359-74.
- 企業-25) Starke JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(11):785-93.
- 企業-26) Donald PR. The chemotherapy of osteo-articular tuberculosis with recommendations for treatment of children. *J Infect.* 2011;62(6):411-39.

- 企業-27) Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):134-41.
- 企業-28) Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(1):22-6.
- 企業-29) Donald PR, Maritz JS, Diacon AH. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis.* 2011;91(3):196-207.
- 企業-30) Ramachandran G, Kumar AKH, Swaminathan S. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. *Indian J Pediatr.* 2011;78(4):435-42.
- 企業-31) Tuberculosis. In: Baker CJ, editor. *Red book atlas of pediatric infectious diseases.* American academy of pediatrics; 2007. p.333-44.
- 企業-32) 鈴木仁. 結核. 衛藤義勝, 監修. *ネルソン小児科学.* 原著 17 版. エルゼビア・ジャパン; 2005. p.980-94.
- 企業-33) Starke JR. Tuberculosis. In: Feigin, RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, editors. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases.* 6th ed. Elsevier; 2009. p.1426-69.
- 企業-34) Mandalakas AM, Starke JR. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, editors. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* 7th ed. Elsevier; 2006. p.507-29.
- 企業-35) 高松勇. 結核. *小児科診療.* 2010;73 Suppl:133-5.
- 企業-36) Tuberculosis coalition for technical assistance. *International standards for tuberculosis care.* 2006.
- 企業-37) 結核研究所疫学情報センター. *結核年報 2009: Series 3.* 小児結核. 結核. 2011;86(5):553-6.
- 企業-38) 高松勇, 亀田誠, 村山史秀, 他. PZA を加えた小児肺結核 6 ヶ月治療成績. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌.* 1995;6(2):102-5.
- 企業-39) 森口直彦, 田中意浩, 安藤淳, 他. 家族内感染で同時期に発症した肺結核の双生児例. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌.* 2009;20(2):143-9.
- 企業-40) 結核研究所疫学情報センター. *結核年報 2008(Series 8)* 治療(1). 結核. 2011;85(6):561-4.
- 企業-41) 高松勇. 結核. 大関武彦, 近藤直実, 編. *小児科学 第3版.* 医学書院; 2008. p.811-5.