

(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	科研製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-45
	成分名 (一般名)	エタンブトール塩酸塩
	販売名	エブトール 125mg 錠、250mg 錠
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	肺結核及びその他の結核症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日 0.75～1g、1日 1～2回に分服。年齢・体重により適宜減量。なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。小児に投与が必要な場合は1日 15～25mg/kgを1回投与。
	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) 小児に対する投与量は未記載であるが、耐性菌感染時には使用されているので、用量を明確にする必要がある。
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、事前に関連学会間で小児結核の標準的治療法に関する見解を整理いただく必要があると考える。このため、当社は、学会による見解が纏まった後に開発を開始したいと考えている。以下に詳細を示す。	

	<p>結核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>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、リファンピシン（RFP）、イソニアジド（INH）、ピラジナミド（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、本剤及びRFP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、学会間で小児結核における標準治療法について改めて検討していただき、結核診療ガイドラインにおけるB法のみで治療を行うことを含めて、適切な治療方針に対する見解をガイドラインに反映いただく必要がある。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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><要望書記載内容></p> <p>「ア、生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」</p> <p>感染に伴い、多くは呼吸器感染症として発症し、感染防御力が未熟な乳幼児では粟粒結核や結核性髄膜炎など全身性播種に伴う生命の危険性、あるいは重篤な後遺症の残存をきたす。</p> <p><企業見解></p> <p>「ア、生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」</p> <p>結核症は適切に治療されると薬剤感受性菌感染症のほぼ全例が治癒可能であるが、適切に治療できなければ5年以内に50～65%の患者が死亡</p>

する^{企業-2)}。

本邦における 2010 年の新規登録小児結核患者数は平成 22 年結核登録者情報調査年報集計結果^{企業-3)}によると 89 名であり、0～4 歳 30 名、5～9 歳 26 名、10～14 歳 33 名となっている。中学生以上の年齢層では成人と同様、慢性肺結核症に代表される二次結核症がほとんどであるが、乳幼児では初感染に伴い発症する肺門リンパ節結核の病態を示すことが多く、放置すれば全身性播種に伴い、粟粒結核や結核性髄膜炎を合併するなど、重症化しやすいことが知られている^{要望-6)}。

以上より、小児における結核症は「ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当するものと判断した。

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)

<要望書記載内容>

「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」

RFP、INH、PZA は抗結核治療のファーストラインの薬剤と位置付けられているが、近年、耐性菌への対応として、感染・発症早期には上記 3 剤に加え SM または EB を含む 4 剤併用化学療法の有用性が世界的に広く確認されている^{要望-1、2、3、4)}。わが国においても同様の治療が推奨されており^{要望-5、6)}、耐性菌に対して用いる必要のある患者が少なからず存在する。

<企業見解>

「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」

WHO ガイドライン^{企業-4)}では小児結核患者に対して INH、RFP、PZA と共に EB をファーストラインで 15～25mg/day の用量で毎日服用することが推奨されている(ただし、EB は喀痰塗抹標本陰性・重症結核では

	<p>ない・HIV 陰性である小児には投与しない)。また、ATS ガイドライン^{企業-5)}では薬剤耐性結核や成人型結核（上葉浸潤、空洞形成）であるときは EB の使用が推奨されている。</p> <p>本邦でも小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011^{要望-6)}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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<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>(小児適応の有無は不明)</p>
		<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		
<p>英国^{企業-6)}</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>ethambutol 400mg、Myambutol 400mg (不明)</p>	
	<p>効能・効果</p>	<p>他の薬と併用して結核に用いる。</p>	
	<p>用法・用量</p>	<p>【成人】 治療、予防の場合：1日1回、15mg/kg を服用する。 再発の場合：1日1回で最初の 60 日間は 25mg/kg/日をその後は 15mg/kg を服用する。 【小児】 <u>適用と再適用：最初の 60 日間は 1日1回 25mg/kg、その後 61 日目から 1日1回 15mg/kg に減ずる。</u> <u>予防的投与：1日1回 15mg/kg</u></p>	
<p>備考</p>			

	独国 企業-7)	販売名（企業名）	EMB-Fatol 500 mg（RIEMSER）
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> - 肺結核および他臓器の結核でエタンブトール感受性を有する各病態、病気の治療に用い、必ず他の抗結核薬と併用。 - 結核標準治療の初期治療時の経験的治療において、再治療もしくは耐性化が疑われた場合。 - 他の一剤または複数の抗結核薬に対する薬剤耐性が証明されており、結核の治療レジメンを修正して適用する場合
		用法・用量	<p>成人</p> <p>連日投与 (15)-20-25mg/kg(体重)</p> <p>最小1日投与量: 800mg</p> <p>最大1日投与量: 2000mg</p> <p>間欠的治療 (連日投与が実現可能でない場合や、継続段階に限る。)</p> <p>週3回: 30(25-35) mg/kg(体重)</p> <p>週2回: 45(40-50)mg/kg(体重)</p> <p>最大1日投与量: 2500mg</p> <p>服用量は体重に応じた十分量を可能な限り用いなければならない。</p> <p><u>6歳以降の小児、および15歳までの若年者 (視力管理を前提とする)</u></p> <p><u>連日治療: 850mg/m²(体表面積)、あるいは体重あたり 20mg/kg、投与量上限:1600mg</u></p> <p>間欠治療: (連日投与が実現可能でない場合や、継続段階に限る。) 週3回: 30mg/kg</p>
		備考	
仏国 企業-8)	販売名（企業名）	Dexambutol 500 mg（GENOPHARM）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 活動している肺結核および肺外結核の治療 ・ 有症候性発症を伴う一次性結核 ・ 予防的薬療法：本添付文書に記載された一般的な抗結核薬の使用が禁忌である場合に ethambutol を予防的薬療法として使用する。その場合、ethambutol を常に抗結核主薬と併用すること 	

		<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤感受性（CMIが規定した感受性）のあるいくつかのマイコバクテリアによる感染症の治療。有効性の顕著な他の抗生物質と併用して使用する。
	用法・用量	<p>通常の用量は：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人：1日15～20mg/kg <p>以下の場合には、用量を1日25mg/kgまで増量することができる：</p> <ul style="list-style-type: none"> * 再発の場合、 * 別の抗生物質に対する結核菌の耐性が存在する場合 <p>この用量は、適応に応じて短期間（2ヵ月以下）しか処方することはできず、患者の継続的観察を必要とする（4-4 使用上の注意を参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児：1日1回25～30mg/kg ・乳幼児：体表面積1.73m²の平均的成人は1日1,200mgであり、10kg以下の乳幼児であれば、1日40mg/kgに相当することを念頭に置いて、体表面積に応じて用量を計算しなおすことができる。 <p><u>錠剤は粉碎して、食物または飲料に混ぜる。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎不全： <p>クレアチニンクリアランス(ml/分):エタンブトールの1日用量</p> <p>>100 :15-20 mg/kg/日</p> <p>70～100 :15 mg/kg/日</p> <p><70 :10mg/kg/日</p> <p>血液透析中 :5mg/kg/日</p> <p>透析日 :7mg/kg/日</p> <p>この場合、血清中のEB濃度を測定して、用量を調整するのが望ましい。</p> <p>本剤は、1日1回経口投与してもよい。</p>
	備考	
加国 要望-9)	販売名（企業名）	ETIBI TABLETS,USP (Valeant)
	効能・効果	EBは結核菌感染に伴うあらゆる結核症（髄膜炎も含む）の治療として他の抗結核

			<p>薬とともに用いられる。再治療の場合、過去に使用歴がなく <i>in vitro</i> で感受性が示されている 1 種類以上の二次薬とともに投与すべきである。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>EB は消化管炎症症状を認める場合は食事とともに服用可能である。1 日量を分服すると有効治療血中濃度を得られない可能性があるため 1 回で服用する。</p> <p>EB を単独使用すると急速に耐性が出現するので他の抗結核薬と一緒に投与すべきである。</p> <p>成人・<u>思春期の投与量</u>：過去に抗結核薬による治療歴がない初回結核患者では、EB を 15 mg /kg 1 日 1 回投与する。過去に抗結核薬による治療歴がある患者では 25 mg /kg を 60 日間、あるいは菌の陰性化が確認されるまで連日、その後 15mg/kg を連日投与する。</p> <p>他の選択肢として、EB を他の抗結核薬と一緒に週 2 回投与する場合は、成人量として 50 mg /kg (最大 2.5g) を週 2 回投与する。週 3 回投与の場合は EB は 25-30 mg /kg (最大 2.5g) を投与する。</p> <p><u>小児用量</u>：13 歳以上は成人、思春期の投与量参照。</p> <p><u>13 歳未満では用量は確定していない。しかし、EB は他の薬剤に耐性のある全ての小児への使用を考慮すべきである。EB は一般的に視力検査のできない 6 歳未満には推奨しない。</u></p> <p>腎障害時の用量：腎機能が障害されている患者では、EB の投与量、投与回数を腎障害の程度に応じて調整する必要がある。</p>
		<p>備考</p>	<p><u>小児投与の注意事項として、13 歳未満の小児における EB の効果と年齢の関係を検討した報告はなされていない。EB は一般的に視力検査を行えない小児 (6 歳未満) では推奨されない。しかし、EB は他の薬剤に耐性を有し EB に感受性のある菌の感染であ</u></p>

			る場合にはすべての小児に考慮されるべきである。
	豪国	販売名（企業名）	（製剤はあるが、小児に関する記載なし）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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。）</p>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所以下線）	
	米国	ガイドライン名	ATS, CDC, and IDSA. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: 603-662. 企業-5)
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	結核
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<u>通常、視力検査が行えない小児への投与は推奨されない。</u> しかしながら、成人型結核症（二次結核症）を起こした場合やINH又はRIF耐性の危険が高いと判断される場合は、EBを投与すべきである。 <u>小児（最大量）</u> <u>・15～20mg/kgを毎日投与</u> <u>・50mg/kgを週2回投与</u> 比較的年長の小児には安全に使用できるが、定期的に視力検査が行えない小児（5歳未満）には慎重に使用すべきである。年少の小児には、INH又はRIF耐性の危険が高い場合に使用することができる。
		ガイドラインの根拠論文	Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:12-15. 企業-9)
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果	

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

	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	Tuberculosis in children and adolescents. 企業-10)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	結核
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>Journal of Pediatrics and Child Health に記載されているガイドラインに従って治療する。 <Journal of Pediatrics and Child Health の内容> 肺疾患</p> <p>エチオナミド (TH) と EB は、他剤に対する耐性が認められた場合の代替薬剤である。通常、EB は定期的な視力検査が行えない小児には勧められない。最近行われた調査では、5 歳以上の小児には、定期的な視力検査を行いながら、EB を 15mg/kg/day 投与することが勧められている。</p> <p><u>小児用量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 15mg/kg を毎日投与 ・ 50mg/kg を週 2 回投与 ・ 50mg/kg を週 3 回投与 <p>薬剤耐性結核</p> <p>INH に対する耐性が疑われる場合は、INH、RIF、PZA、EB を 6 ヶ月投与し、INH に対する耐性が確認され次第、INH の投与のみを中止することができる。</p>
	ガイドラインの根拠論文	VOSS LM, et al. Position Paper Management of tuberculosis in children. Journal of Pediatrics and Child Health (2000) 36, 530 – 536. 企業-11)
	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>

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係る公表文献を、PubMed 及び医中誌で検索した。

1) PubMed 検索

A. 小児を対象とした無作為化比較試験

下記の条件で検索した結果、該当する文献は 33 報であった。しかし、この中で小児結核のみを対象とした無作為化比較試験が記載されている論文は 0 報であった。

【検索式】

tuberculosis AND ethambutol AND (child OR pediatrics OR baby OR infant)

【Limits】

Clinical Trial

B. 小児の薬物動態試験

下記の条件で検索した結果、該当する文献は 2 報であった。この中から総説が記載されている 1 報を除いた残りの 1 報を以下に示す。

【検索式】

pharmacokinetics AND tuberculosis AND ethambutol AND (child OR pediatrics OR baby OR infant)

また、WHO のガイドライン^{企業-4)} に小児と成人の EB の薬物動態の差を記載したものがあったため、その内容についても記載することにする。

2) 医中誌検索

A. 小児を対象とした無作為化比較試験

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。

【検索式】

(小児/TH or 小児/AL) and (結核/TH or 結核/AL) and (ethambutol/TH or エタンブトール/AL)

【絞り込み条件】

研究デザイン：ランダム化比較試験

B. 小児の薬物動態試験

下記の条件で検索して抽出された文献のうち、小児の薬物動態の検討を行っていたものは0報であった。

【検索式】

(小児/TH or 小児/AL) and (結核/TH or 結核/AL) and (ethambutol/TH or エタンブトール/AL)

<海外における臨床試験等>

【無作為化比較試験】

該当論文なし

【薬物動態試験】

1) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Sep;11(9):965-71. (PubMed 検索より) (企業-12)

小児を3つの年齢グループ(2~5歳、6~9歳、10~13歳)に分け、EB単独投与あるいはRFPとの併用投与をした後にEBの血清中濃度を測定した。その結果、小児では成人と異なるPK/PDを示すことから、小児におけるEBの血清中濃度は、どの年齢グループにおいても類似した用量を投与したときの成人の血清中濃度から想定される濃度よりも低くなった。このため、体表面積(867mg/m²)から算出した用量のEBを小児に投与したところ、視神経障害の発生率は0.7%で、再発率は0.8%だった。

以上のことから、近年推奨されている小児におけるEBの用量(15~25mg/kg body weight)では、治療量以下の血清中濃度になってしまう。小児においては体重よりも体表面積で算出したより高用量の用量を投与する方がより効果的である。体表面積で算出した用量を投与すれば、全ての年齢グループにおいて治療量の血清中濃度が得られ、視神経障害の増加を伴わずして高い抗結核作用をもたらす。

2) World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. 2006. (WHOガイドライン記載) (企業-13)

臨床薬理試験では、EB投与後約2時間後に最大血清中濃度を示し、50mg/kg及び25mg/kgを投与した場合の最大血清中濃度はそれぞれ10µg/mL、5µg/mLであり、投与量に比例していた。ほとんどのEB(約80%)は、未変化体として尿中に排泄され、Tmaxは、他の薬剤よりも少し遅れる(2~4時間)傾向がある。また、Cmaxは空腹時よりも食事後の方が低い(25mg/kgを投与した場合、空腹時4.5µg/mL、食事後3.8µg/mL)。中枢神経系を除く組織内

分布は良好で、組織内濃度は血清中あるいは血漿中濃度よりも高かった。対照的に膿瘍における膿中濃度は、近傍の血清中濃度よりも著しく低かった。

小児における EB の薬物動態試験に関する報告はほとんどない。15～35mg/kg の EB を投与した小児における血清中濃度は、類似した用量を投与した成人の血清中濃度よりも低かった。また、年長の小児よりも年少の小児の方が、血清中濃度が低かった。小児に EB を 20mg/kg 投与する場合、5 歳未満の小児にはさらに 5mg/kg 増量し、11 歳以上の小児には 5mg/kg 減量することを試行的に実施しているという報告もある。このように EB の血清中濃度を考慮に入れるのは、治療効果のある濃度 (>2 μ g/mL) を得るとともに毒性を避けるためであろう。この試行的な治療法は、2634 例の小児において実施されてきたが、定期的な視力検査において視神経障害の兆候は認められなかった。

類似した用量の EB を成人と小児に投与したときの最大血清中濃度は、明らかに異なり、最大血清中濃度を縦軸に用量を横軸にグラフを書くと、成人では $y = 0.1602 \times \text{dose}$ 、小児では $y = 0.0906 \times \text{dose}$ という式が成り立つ（傾きの標準誤差は、それぞれ 0.005833、0.009080）。つまり、成人に 15mg/kg の EB を投与した場合の最大血清中濃度と同程度の最大血清中濃度を小児において得るためには、15mg/kg あるいはそれ以上の EB を投与する必要があるということになる。これらの結果から、薬物動態に影響を与える年齢相関的な要因（体内の水分量や生体内変換、排泄等）があることに留意すべきである。

<日本における臨床試験等>

【無作為化比較試験】

該当論文なし

【薬物動態試験】

該当論文なし

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

1) Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics; Chemotherapy for Tuberculosis in Infants and Children. (要望-1)

薬剤感受性のある肺結核に対しては最初の 2 ヶ月は INH、RFP、PZA を使用し、その後 INH と RFP を 4 ヶ月継続する標準的な 6 ヶ月間の連日治療を推奨する。週 2 回投与による治療を行う場合は監視下に直接投与すべきである。

薬剤耐性の低い地域では 1 ヶ月間 INH、RFP を連日、その後 8 ヶ月間連日または週 2 回投与を行う治療を選択することもできる。

薬剤耐性が疑われる小児に対しては感受性の結果がわかるまで SM または EB

を追加投与すべきである。INH や RFP に対する耐性を認める場合は標準的な短期化学療法を推奨できない。

2) Medical section of the American Lung Association: Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis infection in Adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374 (要望-2)

初期 2 ヶ月は INH10-20mg/kg、RFP10-20mg/kg、PZA15-30mg/kg、その後 4 ヶ月は INH、RFP で合計 6 ヶ月治療することが望ましい。薬剤耐性の可能性がきわめて低い場合を除き耐性検査結果が出るまでは EB15-25mg/kg 連日経口投与（視力検査ができない小児では SM20-40 mg/kg 筋注）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用量を調整して用いるべきである。

3) Stowe CD, et al. Treatment of Tuberculous Infection and Diseases in Children. Pediatr Drugs 1999; 1: 299-312 (要望-11)

6～9 ヶ月の治療が幼児、小児、思春期の肺結核や肺外結核に導入されている。結核菌に対し感受性のある薬剤を用いる標準的治療として、最初の 2 ヶ月は INH、RFP、PZA、続く 4 ヶ月は INH、RFP を継続する 6 ヶ月治療が推奨されている。治療開始時に薬剤耐性が疑われる場合には、薬剤感受性が明らかになるまで、EB または SM を第 4 の薬剤として併用すべきである。薬剤耐性のある場合には、4 剤を併用すべきであり、そのうち INH、RFP、SM 等のアミノグリコシド、PZA、高用量 EB (25mg/kg/日) のような感受性のある殺菌性の薬剤を少なくとも 2 剤含めるべきである。

EB の用量

- ・ 15～25mg/kg を毎日投与
- ・ 50mg/kg を週 2 回投与

EB は低用量 (15 mg/kg/日) では静菌的に、高用量 (25 mg/kg/日) では殺菌的に作用する。比較的耐容性が良好な薬剤であるが、最も特徴的な副作用として視神経炎がある。当該副作用は、EB の投与用量と投与期間に関連しており、視力低下や赤緑色盲をきたす。視神経炎は、成人では 25 mg/kg/日使用で 2%以下の頻度で発生し、小児では、343 例に 10～25 mg/kg/日を 2～18 ヶ月使用して 2 例の疑い例が報告されている。しかし、視神経炎のモニターを十分に行えない 5～6 歳未満の小児では注意深い使用が必要である。

4) (米国ガイドラインの根拠論文)

Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:12-15. (企業-9)

EB の最もよく知られている副作用は、眼障害である。このため小児における使用は、一般的に勧められていない。そこで、これに関して報告されている試験をまとめたところ、EB が投与された小児において、重大な眼の副作用が発生したとの報告はなかった。

このことから、5 歳以上の小児においては、大人よりも慎重に使用する必要もなく、通常治療として 15mg/kg/day の用量での投与を勧めることができる。年少の小児においても、副作用に対して過度に心配しなくとも EB を投与することができる。

5) (豪州ガイドラインの根拠論文)

VOSS LM, et al. Position Paper Management of tuberculosis in children. *Journal of Pediatrics and Child Health* (2000) 36, 530-536. (企業-11)

肺疾患

エチオナミド (TH) と EB は、他剤に対する耐性が認められた場合の代替薬剤である。通常、EB は定期的な視力検査が行えない小児には勧められない。最近行われた調査では、5 歳以上の小児には、定期的な視力検査を行いながら、EB を 15mg/kg/day 投与することが勧められている。

小児用量

- ・ 15mg/kg を毎日投与
- ・ 50mg/kg を週 2 回投与
- ・ 50mg/kg を週 3 回投与

薬剤耐性結核

INH に対する耐性が疑われる場合は、INH、RIF、PZA、EB を 6 ヶ月投与し、INH に対する耐性が確認され次第、INH の投与のみを中止することができる。

(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) Nelson textbook of pediatrics 19th Edition. 2011. 1007-11. (企業-14)

さまざまな抗結核薬は、活性を示す主要部位および作用が異なる。INH および RFP はヒト型結核菌に対する殺菌効果が高い。SM および他の数種類のアミノ配糖体も細胞外結核菌に対し殺菌作用を示すが、マクロファージへの透過性は低い。PZA は実験室では殺菌作用を示すことができないが、患者においてはヒト型結核菌の死滅に明らかに寄与している。低用量 (15mg/kg/日) EB、TH、およびサイクロセリン (CS) などのほかの抗結核薬はヒト型結核菌に対し静菌

性であり、治療におけるこれらの主要な目的は他の薬剤に対する耐性の出現を防ぐことである。25mg/kg/日の EB にはある程度の殺菌活性があるので、薬剤耐性結核の症例を治療する際に重要であると考えられる。INH、RFP および EB も他の薬剤に対する耐性発現の予防に有効であるが、PZA にはそのような作用はほとんど認められない。

(中略)

EB は眼毒性の可能性があるので、小児ではほとんど注目されていない。本剤は 15mg/kg/日の用量において主に静菌作用を示し、本来の使用目的は他の薬剤に対する耐性発現の予防であった。しかし、EB は 25mg/kg/日においてある程度の殺菌作用を示すので、薬剤耐性疾患の治療に際しては重要な薬剤である。本剤は 1 日 1 回または 2 回経口投与した場合、成人も小児も特に問題は起こらない。考え得る主な毒性は視神経炎及び赤緑色盲である。小児における眼毒性の報告はないが、年少の小児において日常的に視野及び視力の検査を実施することは不可能なので、本剤は広く使用されていない。視覚を適切に検査することができない年少の小児に対し EB は使用すべきではないが、薬剤耐性結核が疑われ、他の薬剤が入手できない、または使用できない小児は、使用を検討すべきである。

薬剤耐性結核の治療は、感染源の菌が感受性を示す殺菌薬を 2 種類以上投与した場合に効果が得られる。感受性結果が判明するまで最初は 3 種類以上（通常 4～5 種類）の薬剤を投与すべきである。小児における INH 耐性結核に対しては、通常 RFP、PZA、EB による 9 ヶ月治療を行うのがよい。INH と RFP に対して耐性を認める場合には、全治療期間を 12～18 ヶ月間に延長しなければならないことが多く、週 2 回療法は用いるべきではない。

(最も一般的に使用されている抗結核薬)

薬剤	1 日当たり用量 (mg/kg/日)	週 2 回用量 (mg/kg/投与)	最大用量
イソニアジド	10～15	20～30	1 日当たり：300mg 週 2 回：900mg
リファンピシン	10～20	10～20	600mg
ピラジナミド	20～40	40～60	2g
ストレプトマイシン	20～40	20～40	1g
エタンブトール	15～25	25～50	2.5g
エチオナミド	15～20 (1～3 分割投与)	-	1g
サイクロセリン	10～20 (1～2 分割投与)	-	1g
カナマイシン 又はカプレオマイシン	15～30	15～30	1g
アミカシン	15～30	15～30	1g

2) Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 7th Edition. (要望-13)

[薬剤耐性結核]

薬剤耐性結核の頻度は増加しており、米国では検出菌の約 10%が耐性菌である。耐性菌結核には少なくとも 2 種類の感受性のある殺菌的薬剤を用いるべきであり、もし 1 剤で治療すると耐性になってしまう。INH 耐性が疑われる場合は原因が確定するまで追加薬（ふつうは EB）を併用すべきである。INH または RFP 耐性であれば、少なくとも 9～12 ヶ月、INH、RFP の両者に耐性の場合には 18～24 ヶ月の治療が必要である。

(小児結核治療に一般的に用いられている薬剤)

薬剤	量・剤型	1 日量 (mg/kg)	週 2 回量 (mg/kg/day)	最大量
エタンブトール	錠剤 100mg 錠剤 400mg	15～20	50	毎日：1g 週 2 回：2.5g
イソニアジド	錠剤 100mg 錠剤 300mg シロップ 10mg/mL	10～15	20～30	毎日：300mg 週 2 回： 900mg
ピラジナミド	錠剤 500mg	15～30	50	2g
リファンピシン	カプセル 150mg カプセル 300mg シロップ（脱カプセル）	10～20	10～20	毎日：600mg 週 2 回： 600mg
ストレプトマイシン	注 1g 注 4g	20～40	20～40	毎日：1g

3) 福井次矢, 黒川清. (監修). ハリソン内科学 第 3 版 (原著第 17 版) 2009. p.1064-7. (企業-2)

小児と成人の両者でほとんど全ての結核に最適の処方は、2 ヶ月間の初期相での INH、RFP、PZA、EB と、引き続く 4 ヶ月間の維持期での INH、RFP である。

(中略)

INH と RFP 耐性結核に対し、フルオロキノロン系の 1 剤と、EB、PZA、SM (SM 耐性株の場合にはアミカシン (AMK) またはカナマイシン (KM) のような他の注射薬) の組合せで 18 ヶ月～24 ヶ月あるいは喀痰培養陰性化後少なくとも 9 ヶ月間の治療が効果的である。

(推奨される治療方式)

適応	初期強化期間		維持期間	
	期間 (月)	薬物	期間 (月)	薬物
初回塗抹陽性培養陽性	2	HRZE	4	HR
初回培養陰性	2	HRZE	2	HR
妊娠	2	HRE	7	HR
失敗と再発	-	-	-	-
H 耐性 (または不耐容)	全期間(6)	RZE		
H と R 耐性	全期間(12~18)	ZEQ+S (または他の注射薬)		
全ての一次薬に耐性	全期間(24)	注射薬 1 剤+エチオナミド、シクロセリン、Q、PAS のうち 3 剤		
標準再治療方式 (感受性試験不明)	3	HRZES	5	HRE
R に不耐容	全期間(12)	HZE		
Z に不耐容	2	HRB	7	HR

・ストレプトマイシンをエタンブトールの代わりに使用できるが、ストレプトマイシンは ATS/IDSA/CDC が一次抗結核薬としては認めていない。
 ・ストレプトマイシンは 2 ヶ月後には中止すべきである。この治療法はリファンピシン耐性の可能性が高い治療失敗例に対してはあまり有効ではない。このような患者には再治療方式に薬剤耐性のパターンから、有効そうな二次薬を加えるべきである。
 H: イソニアジド、R: リファンピシン、Z: ピラジナミド、E: エタンブトール、S: ストレプトマイシン、
 Q: キノロン経薬の 1 剤、PAS: パラアミノサリチル酸

4) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 2009. p.3148-9. (企業-15)

[小児の場合]

肺結核の小児には、まず INH、RFP、PZA で 2 ヶ月間治療を行なった上で、INH と RFP を 4 ヶ月間服用する。視力のモニタリングが出来ないような非常に小さい小児には EB の使用は制限されるべきであるが、細菌負荷が増加した場合や薬剤抵抗性が疑われる場合は投与しても良い。

5) CURRENT Diagnosis and Treatment Pediatrics, 19th Edition. 2008. p.1167-70. (企業-16)

結核菌を検出するスキントテストによって陽性となった小児は潜在的に結核菌

を保有しているため、INH (10mg/kg、1日最大300mg)で9ヵ月間治療を行なう。また、現在肺に疾患を持っている小児にはINH (10mg/kg)とRFP (15mg/kg)、PZA (25-30mg/kg)を1日1回経口投与で2ヵ月間治療を行なった後、INHとRFPで4ヵ月間治療を行なうとINH感受性菌を除くことが出来る。さらに重篤な病気、例えば、粟粒性の疾患であったり、コアグラゼ陰性ブドウ球菌による疾患である場合は上記投与を12ヵ月以上に延ばした上で、最初の2ヵ月についてはSM、もしくはEBを加えた4剤併用療法で治療を行なう。ただし、抵抗菌の割合が4%を超えるようであれば、その期間は4剤併用療法を続けるべきである。

(中略)

[エタンブトール]

大人において、視神経炎が主な副作用であるため、EBは正しく色神検査が行なえないような小児には通常投与されるべきではない。視神経炎は非常に頻度は低く、推量用量である25mg/kgを超える用量を用いた場合に起きやすい。小児における視神経炎の毒性に関する文書は経験によるもの以外は殆どないため、多くの4剤併用療法のレジメには現在EBが含まれていることが多い。

<日本における教科書等>

1) 最新感染症ガイド R-Book. 2006. 685-95. (企業-17)

EBは経口投与後の吸収は良好で、組織移行も良好であり、腎から排出される。1日量15mg/kgではEBは静菌的効果しか得られず、一義的効果は薬剤耐性菌の出現を予防するだけである。殺菌的な効果を求めるならば1日量25mg/kgが必要である。EBは可逆的あるいは非可逆的な視神経炎を誘発するので、月1回は眼科受診し、視力、視野、赤緑色識別などの検査を受けるべきである。このような眼科的検査を受けるには患児の協力が必須なので、協力が望めない乳幼児にEBを使用する際にはリスクと効果のバランスを考える必要がある、しかしながらEBに関連する視神経炎は腎機能が正常な小児では非常に稀である。

(中略)

[結核の治療]

薬剤感受性の結核菌に対しては6ヵ月間治療が推奨されるが、始めの2ヵ月間はINH、RFP、PZAの三剤療法を。その後の4ヵ月間はINH、RFPの二剤療法を行なう。対象疾患は乳幼児、小児、思春期の肺結核、肺門部リンパ節腫張を伴う肺結核、肺門部リンパ節腫大である。もし胸部X線検査で空洞性病変や2ヵ月の治療の後に喀痰培養で陽性である場合は、治療期間を9ヵ月間まで延長すべきである。肺門部リンパ節腫大のみの場合は、薬剤耐性が検出されない限り6ヵ月間のINH、RFPの二剤療法で十分であると専門家は考えている。

薬剤耐性が疑われた場合には、薬剤感受性の結果が判明するまでの間は初期

治療に第 4 抗結核薬、EB またはアミノグリコシドを加える。治療中の小児例から菌が得られない場合には、感染源と考えられる成人の菌の感受性から薬剤を決定する。もしこの情報も入手不可能であるときには、近隣の流行株の単剤または多剤耐性情報が用いられることもある。外国で生まれた小児例や外国旅行中の感染の場合には薬剤耐性に関する情報は入手不可能である。情報がないこのような場合には初期治療は 4 剤併用で開始することが推奨される。3 剤併用による 6 ヶ月療法においては、INH、RFP、PZA のいずれも初めの 2 週間は 1 日 1 回の内服とする。その後の 2 週間から 2 ヶ月の間は DOT 方式では INH と RFP、PZA は毎日あるいは 1 週間に 2 回内服でもよい。最初の 2 ヶ月を過ぎたら、DOT 方式では INH と RFP は 1 週間に 2 回内服へ切り替えてもよい。

[薬剤耐性結核の治療]

(薬剤耐性) 結核菌は、(多くが) INH 耐性だが、RFP に感受性のある結核菌による肺結核の多くの例では、RFP、PZA、EB を併用した 6 ヶ月間の治療法を行なう。薬剤耐性が疑われる結核に対して、初期治療は少なくとも 4 つの抗結核剤を併用したほうが良い。INH と RFP 耐性の結核菌に対し、6 ヶ月の併用療法は推奨されない。治療には通常、12～24 ヶ月間必要である。薬剤耐性菌による結核では週 2 回療法も推奨できない。薬剤耐性菌による結核の小児を治癒させ、さらなる耐性の出現を阻止するためには、DOT を行なうことは必須である。

(乳幼児、年長児、思春期に用いられる結核の治療薬)

薬剤	量・剤型	1 日量 (mg/kg)	週 2 回量 (mg/kg)	最大量	副作用
エタンブトール	錠剤 100mg 錠剤 400mg	15～25	50	2.5g	眼神経炎（回復可）、赤緑分別不可、 消化器症状、過敏症
イソニアジド	錠剤 100mg 錠剤 300mg シロップ 10mg/mL	10～15	20～30	毎日 300mg 週 2 回 900mg	中等度肝酵素上昇、肝炎、末梢神経 炎、過敏症
ピラジナミド	錠剤 500mg	20～40	50	2g	肝障害、高尿酸血症、関節痛、消化器 不調
リファンピシン	カプセル 150mg カプセル 300mg シロップ	10～20	10～20	600mg	分泌物や尿がオレンジ色に着色、コンタクト レンズに着色、嘔吐、肝炎、インフルエンザ 様症状、血小板減少症、掻痒：経口避妊薬は 無効

2) NEW 小児科学. 南江堂. 2003. p.336-7 (企業-18)

化学療法が原則である。小児結核に対して使用される抗結核薬は、INH、RFP、EB の適宜併用が主である。重症例では SM も併用する。また最近では PZA の併用も行なわれている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) International Standards for Tuberculosis Care (the Tuberculosis Coalition for Technical Assistance) (要望-3)

結核治療歴がない全ての結核患者に対しては、国際的に推奨されているファーストラインの治療薬を使用する。治療開始 2 ヶ月は INH 5(4-6)mg/kg、RFP 10(8-12)mg/kg、PZA 25(20-30)mg/kg、EB 15(15-20)mg/kg を 1 回/日又は 3 回/週投与する。その後 4 ヶ月は INH、RFP を継続的に 1 回/日又は 3 回/週投与する。ただし、EB は喀痰塗抹標本陰性・重症結核ではない・HIV 陰性である成人と小児には投与せず、SM で代替が可能である。EB の推奨小児用量は 20(15-25)mg/kg であり、成人用量の 15(15-20)mg/kg よりも高い。これは薬物動態が異なっているためである。

2) Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society : CDC: Infectious Diseases Society of America. MWR 52 (RR-11): 1-77, 2003 (要望-4)

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。無症候でツ反検査が陽性で、異常 X 線写真像（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。4 種類以上の経口薬を大量に服用することが困難で、EB による視機能障害に対する検査が困難であることから、3 剤による治療が好まれる。INH と RFP による 6 ヶ月治療は、薬剤感受性菌による肺結核または肺門リンパ節腫脹には有効である。INH と RFP の連日経口投与に、初期の 2 週間から 2 ヶ月間 PZA を加えた治療の成功率は 95% 以上、副作用は 2% 以下である。

しかし、成人型肺結核症では INH、RFP、PZA、EB の 4 剤による治療が望ましい。薬剤耐性菌感染の可能性が高い場合に EB を 15-20mg/kg/日 を併用することは小児でたとえ視機能検査が困難な幼児であっても安全に治療することが可能である。年長児では EB 使用中は月 1 回視力ならびに色覚検査を実施する。

EB は結核治療のファーストラインの治療薬であるが、視力をモニターできない小児ではルーチンに用いる薬剤ではない。INH または RFP に耐性を有する菌であることが疑われる場合や成人型結核症の場合には、EB を使用すべきである。小児での用法用量は 15~20mg/kg の連日投与又は 50mg/kg の週 2 回投与である。年長児では安全に用いることができるが、視力をモニターできない小児（一般には 5 歳未満）では注意が必要である。INH や RFP に耐性を示す場合には幼児でも EB の使用は可能である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児呼吸器感染症ガイドライン 2011 (日本小児呼吸器感染症ガイドライン作成委員会: 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会) (要望-6)

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

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

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

初回治療患者の標準治療

First-line drugs(a) である RFP (10mg/kg/day)、INH(5mg/kg/day)、PZA(25mg/kg/day) の 3 剤と First-line drugs(b) である SM(15mg/kg/day)、EB(15mg/kg/day) のうちのいずれかを加えた初期 2 ヶ月 4 剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成しうる最強の治療法であり、その後 RFP、INH を 4 ヶ月継続し 6 ヶ月 (180 日) 間で治療を完了しうる最短 (short course) の治療法として、既に世界中で広く普及している。

(※小児に限定した記載であるのかは不明)

3) 結核医療の基準 (平成 21 年厚生労働省告示第 16 号) (企業-19)

第 2 化学療法

2 薬剤の種類及び使用方法

(1) 抗結核薬

ア 抗結核薬の種類、次に掲げるとおりとする。

(ア) INH イソニアジド

(イ) RFP リファンピシン (又は RBT リファブチン)

- (ウ) PZA ピラジナミド
- (エ) SM 硫酸ステレプトマイシン
- (オ) EB エタンブトール
- (カ) KM 硫酸カナマイシン
- (キ) TH エチオナミド
- (ク) EVM 硫酸エンビオマイシン
- (ケ) PAS パラアミノサリチル酸
- (コ) CS サイクロセリン

イ 抗結核薬の選定における留意事項は次に掲げるとおりとする。

(ア) RBT は、重篤な副作用又は薬剤の相互作用のため RFP が使用できない場合に、RFP に代えて使用する。ただし、患者の結核菌が RFP に対して耐性を有する場合には、当該結核菌は RBT に対しても耐性を有することが多いため、ほかに使用できる抗結核薬がない場合に限り、十分な検討を経た上で、これを使用する。

(イ) SM、KM 及びエンビオマイシン (EVM) は、これらのうち 2 剤以上を併用して使用してはならない。

(ウ) KM と EVM との間には交叉耐性があるが、その発現特性から、原則として EVM の使用前に KM を使用する。

ウ 抗結核薬の使用に当たっては、副作用の発現に十分注意し、患者の年齢、体重等の条件を考慮して、適切な種類及び使用法を決定する。ただし、副作用の発現を理由として抗結核薬の種類の変更を検討する際には、副作用の程度と結核の治療効果の両面から慎重な検討を要する。

(※小児に限定した記載であるのかは不明)

(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

医中誌を使用し、以下の検索条件で文献検索を行ったところ、38 報の文献が得られた。このうち、小児結核患者に EB が投与された症例報告の原著論文は 4 報であった。これらを以下に示す。

【検索式】

(小児/TH or 小児/AL) and (結核/TH or 結核/AL) and (ethambutol/TH or エタンブトール/AL)

1) 東道公人, 矢野未央, 青木智史, 他. クオンティフェロン TB-2G が早期診断に有用であった成人型肺結核の 1 例. 日本小児科学会雑誌, 2009;113(5):867-9. (企業-20)

持続する咳嗽と治療に抵抗する肺炎像がありクオンティフェロン® TB-2G(QFT-2G)の測定から肺結核と診断された 13 歳女児の報告例である。肺結核

の確定診断後、直ちに INH、RFP、EB、PZA の 4 剤併用療法にて治療を開始し 2 週以後より、喀痰塗抹検査は陰性化を続け、6 ヶ月の化学療法を終え各検査とも陰性で胸部 X 線像は改善し、咳嗽発作もなく経過良好であった。なお、後日判明した薬剤感受性検査結果ではいずれの薬剤に対しても感受性があった。

2) Okada Mitsuru, Sugimoto Keisuke, Yagi Kazuro, 他. 縦隔リンパ節結核を合併した維持血液透析中の男児. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2006;10(2):152-5. (企業-21)

縦隔リンパ節結核を合併した維持血液透析中の 8 歳男児の報告である。診断後、INH (7mg/kg/日)、RFP (15mg/kg/日)、PZA (30mg/kg/日) で 3 ヶ月治療した後に、PZA を EB (15mg/kg/日) に変更した。この併用療法を 12 ヶ月継続し、治療が完了した後の再発は確認されていない。

3) 内田創, 近藤信哉. 結核自然治癒児への対応 結核自然治癒後に発病した髄膜炎症例を通じて. *小児科*. 2005;46(12):2045-49. (企業-22)

幼児期に発見された結核自然治癒児が無治療で経過し、中学生になって結核性髄膜炎を発病した 14 歳男児の報告である。結核性髄膜炎と診断で入院した後、INH、RFP、SM、EB の抗結核薬を用い、プレドニゾロンを併用した治療を開始した。入院 3 ヶ月後に多発性の結核腫を認めたため椎弓切除と髄外結核腫切除術が行われた。その後、症状は回復し消失した。

4) 丸野英人, 小林大介, 薩摩真一. 幼児の距骨に発生した結核性骨髄炎の一例. *近畿小児整形外科*. 1999;12:59-62. (企業-23)

小児 (3 歳 4 ヶ月、男児) の距骨に発症した結核性骨髄炎の報告である。結核性骨髄炎と診断された後、ただちに INH、RFP、EB による抗結核剤の 3 剤併用療法を開始した。しかし、まだ空洞は一部残存しているため抗結核剤の継続投与、経過観察が必要である。このような小児の距骨結核性骨髄炎の報告は非常に稀である。

(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 ヶ国において EB は、小児結核における承認取得あるいはガイドラインの記載を有している。WHO のガイドライン^{企業-4)}には、小児肺結核の治療は 2 ヶ月間 INH、RFP、PZA の 3 剤を併用 (2HRZ) し、その後 4 ヶ月間 INH、RFP の 2 剤併用 (4HR) もしくは 6 ヶ月間 INH、EB の 2 剤併用 (6HE) 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、初期の 2 ヶ月に INH、RFP、PZA に EB を加えた 4 剤での併用

を行い、その後 4HR もしくは 6HE での治療をすることが記載されている。ATS ガイドライン^{企業-5)}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、薬剤耐性が疑われる場合や成人型結核の場合は EB も一緒に使用することが推奨されている。

本邦では小児呼吸器感染症ガイドライン 2011 (要望-6) に耐性が疑われる場合や成人型結核の場合には INH、RFP、PZA に EB (または SM) を加えた 4 剤併用療法を行なうことが記載されている。

以上、小児結核治療は成人同様 RFP、INH、PZA を中心とし、追加として EB を投与する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、EB に小児適応を追加することは妥当と判断する (現在の効能・効果に記載は変更ない)。

<要望用法・用量について>

小児においても初期強化短期化学療法の観点、あるいは耐性菌感染に対する観点から本剤を用いざるを得ない場合が多く存在する^{要望-14、15、16)}。

小児における欧米等で承認のある国の EB の 1 日投与量は一様な記載ではないものの、概ね 15~25 mg/kg と考えられる。海外の教科書等においても EB の 1 日投与量では概ね 15~25 mg/kg と記載され^{企業-14)}、当該用量を WHO も推奨している^{企業-4)}。ATS のガイドラインでは、1 日投与量は 15~20 mg/kg で成人と変わらない用量になっている。

海外添付文書・ガイドライン等には EB 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ていないが、検索できた文献では EB の 1 日投与量 15~25 mg/kg の範囲での治療が報告されている^{企業-21)}。このことから、小児結核治療における EB の用法・用量として学会が要望する 1 日投与量 15~25 mg/kg、1 日 1 回毎日服用は妥当と考える。

一方、EB の小児適応 (用量に関する記載) は、昭和 50 年の再評価結果に基づく一変承認以前には存在していたが、再評価の結果として現在の承認内容に基づく添付文書の記載に整備されている。今回の要望「小児の量が明記されていない現状は看過できない」に対する当面の措置としては、これらの記載を整備することによって小児用量に関する記載を行うことも考えられる。

<臨床的位置づけについて>

EB は、小児結核治療に用いられる基本薬剤 (INH、RFP 等) への耐性菌 (発現抑制) などへの対策として、欧米及び本邦にてファーストライン薬剤を補強する薬剤と位置づけられており^{要望-17)}、小児結核治療において必須の薬剤と考える。ただし、EB には視力障害の副作用があることから、検査を行え

ない乳幼児への適用は慎重を期す必要があり、以下、現在の取扱いを維持すべきと考える。

「使用上の注意」

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

3. 乳・幼児 [視力障害の早期発見が極めて困難である。]

7. 小児等への投与

乳児、幼児に対する安全性は確立していないので原則として投与しないこと。[視力障害の早期発見が極めて困難である（「原則禁忌」の項参照）。]

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、また承認がない国でもガイドラインには記載がされていること、及び医療における使用実績があることから公知申請を希望する。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2010年には89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（平成22年結核登録者情報調査年報集計結果（概況）^{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

6. 参考文献一覧

<企業見解書で引用した要望書に記載された文献>

要望-1) Committee on Infectious Diseases (American Academy of Pediatrics);
Chemotherapy for Tuberculosis in Infants and Children. Pediatrics 1992; 89: 161-165

要望-2) American thoracic Society Medical Section of the American Lung Association;
Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. Am J
Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374.

要望-3) International Standards for Tuberculosis Care (the Tuberculosis Coalition for
Technical Assistance)

要望-4) Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society : CDC: Infectious Diseases
Society of America. MWR 52 (RR-11): 1-77, 2003

要望-5) 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. Kekkaku
2008; 83: 529-535.

- 要望-6) 尾内一信、黒崎知道、岡田賢司監修：結核．小児呼吸器感染症ガイドライン 2011. p90-95. 協和企画、東京
- 要望-7) 高松勇、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誌 1995 ; 5 : 102-105
- 要望-8) ETHAMBUTOL-ethambutol hydrochloride tablet, film coated (米国添付文書)
- 要望-9) ETIBI TABLETS,USP (Ethambutol Hydrochloride) 100 & 400 mg Tablets (加国添付文書)
- 要望-10) MYAMBUTOL 100mg, 400mg TABLETS (豪州添付文書)
- 要望-11) Stowe CD, et al. Treatment of Tuberculous Infection and Diseases in Children. *Pediatr Drugs* 1999; 1: 299-312
- 要望-12) 197 章 結核．Nelson Textbook of Pediatrics 17th Ed (日本語版) . 980-994.
- 要望-13) 34. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Disease. Kendig' s Disorders of the Respiratory Tract in Children (7th Ed) . 507-529
- 要望-14) 丸野英人、他. ; 幼児の距骨に発生した結核性骨髓円の一例．近畿小児整形外科 12:59-62
- 要望-15) 横山美由紀、他．骨髓炎を契機に発見された多剤耐性結核の一例．小児感染免疫 21:183 (学会抄録)
- 要望-16) 徳永修、他．化学予防開始 8 ヶ月後に発症が確認され治療開始に至った INH 耐性肺結核症の 1 女児例．小児感染免疫 15:335 (学会抄録)
- 要望-17) 高松勇；小児結核と薬剤耐性．化学療法の領域 2006;22:1696-1702

<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．2009.
- 企業-2) 福井次矢，黒川清．(監修)．ハリソン内科学 第 3 版 (原著第 17 版) 2009. 1064-7.
- 企業-3) 平成 22 年結核登録者情報調査年報集計結果 (概況)
- 企業-4) World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006.
- 企業-5) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis
- 企業-6) Ethambutol/Myambutol tablets 400mg[package insert]. UK.
- 企業-7) Myambutol 100mg/400mg tablets [package insert]. Germany.
- 企業-8) MYAMBUTOL 400mg tablets [package insert]. France.
- 企業-9) Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:12-15.
- 企業-10) Tuberculosis in Children and Adolescents. Australia.
- 企業-11) VOSS LM, et al. Position Paper Management of tuberculosis in children. *Journal of Pediatrics and Child Health* (2000) 36, 530-536.

- 企業-12) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Sep;11(9):965-71.
- 企業-13) World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. 2006.
- 企業-14) Nelson textbook of pediatrics 19th Edition. 2011. 1007-11.
- 企業-15) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 2009. p.3148-9
- 企業-16) CURRENT Diagnosis and Treatment Pediatrics, 19th Edition. 2008. p.1167-70.
- 企業-17) 最新感染症ガイド R-Book. 2006. 685-95
- 企業-18) NEW 小児科学. 南江堂. 2003. p.336-7
- 企業-19) 結核医療の基準（平成 21 年厚生労働省告示第 16 号）
- 企業-20) 東道公人, 矢野未央, 青木智史, 他. クオンティフェロン TB-2G が早期診断に有用であった成人型肺結核の 1 例. *日本小児科学会雑誌*, 2009;113(5):867-9.
- 企業-21) Okada Mitsuru, Sugimoto Keisuke, Yagi Kazuro, 他. 縦隔リンパ節結核を合併した維持血液透析中の男児. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2006;10(2):152-5.
- 企業-22) 内田創, 近藤信哉. 結核自然治癒児への対応 結核自然治癒後に発病した髄膜炎症例を通じて. *小児科*. 2005;46(12):2045-49.
- 企業-23) 丸野英人, 小林大介, 薩摩真一. 幼児の距骨に発生した結核性骨髄炎の一例. *近畿小児整形外科*. 1999;12:59-62