

1 厚生労働省科学研究費成果報告書 (H29-新興行政-指定-005)

2

3 添付文書の記載を見直すべき抗微生物薬の抽出

4

5 日馬由貴¹, 木下典子², 石金正裕², 小泉龍二¹, 村木優一³, 栞原健⁴, 大曲貴夫¹

6

7 ¹国立国際医療研究センター病院, 国際感染症センター, AMR 臨床リファレンス

8 センター

9 ²国立国際医療研究センター病院, 国際感染症センター

10 ³京都薬科大学, 臨床薬剤疫学分野

11 ⁴日本病院薬剤師会

12

13 要旨

14 臨床的に適切な抗菌薬の使用法が添付文書に記載されていないことがあ

15 るため, 優先的に改訂が必要と考えられる抗微生物薬をリストアップし, それ

16 ぞれの項目について学術的な根拠をまとめた. まず, 改訂が必要な抗微生物薬

17 につき, 日本感染症教育研究会, 日本病院薬剤師会を通じたアンケート調査を

18 行い, さらに, 感染症に精通する医師3名による協議により改訂優先度の高い抗

19 微生物薬を選定した。抗微生物薬を臨床における重要度が高い順に Group I, II,
20 III の 3 つのグループに分類し、さらに Group I に分類された抗微生物薬につい
21 て、優先度を Priority A-D の 4 段階で評価した。Priority A の薬剤の中で、最も
22 優先度が高いと判断された項目については、改訂すべき内容をまとめた。アン
23 ケートは 63 施設, 72 名より, 49 種類の薬剤に対し, 211 の意見が寄せられた。用
24 法用量に関する意見が 121, 適応症や適応菌種に関する意見が 83, 使用上の注
25 意に関する意見が 1, その他が 6 であった。改訂優先度の高い抗微生物薬の選定
26 では, Group I, II, III に分類された抗微生物薬は, それぞれ 56, 23, 31 種類であっ
27 た。これらのうち, Priority A, B, C, D に分類された薬剤は, それぞれ 16, 17, 18,
28 5 種類であった。Priority A の抗微生物薬において, 最も改訂の必要性が高いと
29 判断された 12 項目は, アンピシリンの “投与回数の増加”, “アモキシシリンの
30 副鼻腔炎の追加”, “投与量の増加”, “セファゾリンの周術期感染症予防の追加”,
31 “セフメタゾールの 基質拡張型ベータラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の追加”,
32 “セフェピムのステノトロフォモナス・マルトフィリアの除外”, “小児適応の追
33 加”, ST 合剤の “皮膚軟部組織感染症の追加”, “単純性膀胱炎の追加”, “警告文の
34 改訂”, クラリスロマイシン(錠剤) の “百日咳の追加”, アジスロマイシンの
35 “百日咳の追加”であった。これらにつき, 改訂の学術的な根拠をまとめた。
36

37 はじめに

38 薬剤耐性が世界的に問題となっているため、抗菌薬の適正使用が求めら
39 れている¹。抗菌薬使用の適正化にあたっては、薬剤の体内動態や微生物の抗菌
40 薬への耐性を意識した使用が必要である。しかし、国内の抗菌薬は、特に販売の
41 古い薬剤において、新たな知見に基づく最適な使用法が添付文書に記載されて
42 いないことがある。国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議が2016年4月
43 に発行した国内におけるAMR対策アクションプラン2016-2020では²、戦略
44 4-1 医療機関における抗微生物薬の適正使用の推進内に、“抗微生物薬の添付文
45 書の記載事項（使用上の注意等）の科学的根拠に基づく見直し”という項目があ
46 り、ここで、AMR対策戦略の一部として添付文書を見直していくことが求めら
47 れている。

48 われわれはまず、添付文書に記載されていない処方であっても、薬理作
49 用に基づいて処方された場合は審査も学術的に正しく対応すべきであるとする、
50 いわゆる「55年制度」の根拠においてすでに保険適応が認められている抗微生
51 物薬の使用法について、まとめて学会誌に報告した³。しかし、この報告は、必
52 要に応じた添付文書の逸脱は保険診療の妨げにならないことを示しただけであ
53 り、添付文書における問題点の根本的な解決策とはなっていない。そこで、われ
54 われは実際の添付文書改訂へつなげることを目的として、優先的に改訂が必要

55 と考えられる抗微生物薬をリストアップし、それぞれの項目について学術的な
56 根拠をまとめた。

57

58 方法

59 臨床現場へのアンケート調査

60 日本感染症教育研究会のメーリングリスト（2018 年末時点で登録者数
61 11,038 名）、日本病院薬剤師会のメーリングリスト（2018 年末時点で登録者数
62 6,911 名）で協力を呼びかけ、臨床を行う上で添付文書に関連して困っているこ
63 とについて、Google Form を使用したアンケート調査を行った。調査内容は、1.
64 回答者の氏名、メールアドレス、所属施設、所属部署、2. 対象の抗微生物薬名、3.
65 乖離している内容、4. 参考としたエビデンス（論文やガイドラインなど）、5. 自
66 由記載とし、調査期間は、2019 年 2 月 12 日から 3 月 2 日とした。抗微生物薬は
67 WHO の定義する ATC 分類を利用した⁴。

68

69 改訂優先度の高い抗微生物薬の選定

70 JUSD.I.（日本ユースウェアシステム株式会社）のデータベースを使用し
71 ⁵、「主として一般細菌に採用するもの」に分類されている薬剤を抗微生物薬とし
72 て抽出した。その中から、第一段階として、抗微生物薬を臨床における重要度が

73 高い順に Group I, II, III の 3 つのグループに分類した。さらに, Group I に分類
74 された抗微生物薬について, 適応菌種, 適応疾患, 用法用量, その他の 4 項目に
75 つき, 改訂が望まれる項目をリスト化した (改訂候補抗微生物薬リスト)。さら
76 に, 第 2 段階として, 改訂候補抗微生物薬リストの内容を検討し, 改訂の実用性
77 (改訂した用法用量などを実際に使用する頻度) と, 臨床的な重要性についてそ
78 れぞれ 1 から 4 の点数で評価し, 合計点数により最終的な優先度を決定した。合
79 計点数が 8 点の抗微生物薬を「Priority A」, 6 から 7 点の抗微生物薬を「Priority
80 B」, 4 点から 5 点の抗微生物薬を「Priority C」, 3 点以下の抗微生物薬を「Priority
81 D」とした。それぞれの選定は, 感染症に精通する医師 3 名による協議で決定し
82 た。

83

84 学術的な根拠のまとめ

85 優先項目として選出された項目に対し, 米国, 英国, 仏国を中心とした各
86 国の添付文書, 感染症や抗菌薬領域の成書, 学会ガイドラインなどを参照し, 改
87 訂すべき内容をまとめた。

88

89 **結果**

90 臨床現場へのアンケート調査

91 63 施設, 72 名より, 49 種類の薬剤に対し, 211 の意見が寄せられた. 用法
92 用量に関する意見が 121, 適応症や適応菌種に関する意見が 83, 使用上の注意
93 に関する意見が 1, その他が 6 であった. また, 2 名以上で内容が重複した意見
94 は 80 種類あった. 薬剤分類ごとの意見数を **Table 1** に示す. 最も意見が多かっ
95 たのは, ATC 分類で J01X (その他の抗微生物薬) に分類される抗微生物薬の 47
96 であり, J01D (ペニシリン以外のベータラクタム剤) の 45, J01C (ペニシリン)
97 の 34, J01G (アミノグリコシド) の 27 と続いた. J01X に分類される抗微生物薬
98 に対する意見のうち, 22 がグリコペプチドに関する意見であった. 3 人以上で内
99 容が重複した意見を **Table 2** にまとめた. 最も重複が多かった意見は, 「アミカ
100 シンの 1 日 1 回投与に関する記載の追加」の 10 人であり, 続いて, 「セファゾ
101 リンの最大投与量の増加」, 「ゲンタマイシンの 1 日 1 回投与に関する記載の追
102 加」, 「テイコプラニンの最大投与量増加」, 「リファンピシンの黄色ブドウ球
103 菌適応の追加」の 6 人であった. 重複を除いた 131 種類の意見の中で, ①ドキシ
104 サイクリンのリケッチア症, 梅毒, レプトスピラ症への使用, ②アンピシリン・
105 スルバクタムの皮膚軟部組織感染症への使用, ③アンピシリン・スルバクタムの
106 咽後膿瘍への使用, ④セファゾリンの 1 日 6g 投与, ⑤ゲンタマイシンの感染性
107 心内膜炎への使用, ⑥アミカシンの 1 日 1 回投与, ⑦シプロフロキサシンの発熱
108 性好中球減少症への使用の 7 種類は, 社会保険審査の査定対象から除かれる事

109 例として認められていた³, ①アンピシリンの1日12g投与(細菌性髄膜炎への
110 使用のみ) ②セフトキシムの1日12g投与(細菌性髄膜炎への使用のみ) ③
111 セフトジジムの1日6g投与(発熱性好中球減少症への使用のみ) など, 疾患に
112 よっては部分的に認められていたものがあった。

113

114 改訂優先度の高い抗微生物薬の選定

115 JUS D.I.のデータベースから抽出された110種類の抗微生物薬のうち,
116 Group I, Group II, Group IIIに分類された抗微生物薬は, それぞれ56種類, 23
117 種類, 31種類であった。Table 3にGrade Iに分類された56種類の抗微生物薬を
118 示す。これらのうち, Priority A, B, C, Dに分類された薬剤は, それぞれ16種類,
119 17種類, 18種類, 5種類であった。16種類のPriority Aの抗微生物薬において,
120 改訂が望まれる事項についてTable 4に示す。

121

122 学術的な根拠のまとめ

123 16種類のPriority Aの抗菌薬の中で, 最も改訂の必要性が高いと判断された12
124 項目はアンピシリンの”投与回数の増加”, “アモキシシリンの副鼻腔炎の追加”,
125 “投与量の増加”, “セファゾリンの周術期感染症予防の追加”, “セフメタゾールの
126 基質拡張型ベータラクタマーゼ(ESBL)産生菌の追加”, “セフェピムのステノ

127 トロフォモナス・マルトフィリアの除外”, “小児適応の追加”, ST 合剤の “皮膚軟
128 部組織感染症の追加”, “単純性膀胱炎の追加”, “警告文の改訂”, クラリスロマイ
129 シン(錠剤) の “百日咳の追加”, アジスロマイシンの “百日咳の追加”であった。
130 これらにつき, 改訂の学術的な根拠をまとめた (添付資料 1-12)。

131

132 考察

133 臨床現場へのアンケートの結果, 重複が多かった要望はアミノグリコシ
134 ドの高用量 1 回投与の承認や, セファゾリンやテイコプラニンなどの最大投与
135 量の増加であった。これらは外来で使用する頻度が高い薬剤というよりは, 入
136 院患者, 特に重症患者への投与を考慮した回答であり, これは, 今回のアンケー
137 ト対象者が感染症を専門とする医師や薬剤師であったことが影響していると考え
138 られた。しかしながら, 重症患者への PK/PD を意識した投与方法については,
139 前述の「55 年制度」の根拠が適応されると考えられ, 根拠に基づく投与方法であ
140 れば, すでに保険診療上は, 治療として査定されないことがわかっている³。そ
141 のため, これらの添付文書については将来的に改訂すべきであるものの, より
142 迅速な改訂が求められる薬剤は, 感染症を専門としていない医師が, それによ
143 り日常診療において不適切な使用法を選択してしまう, または適切な使用法が
144 できない添付文書記載であると考えられた。そのような観点からは, 意見が重

145 複して挙げたものの中では、「アモキシシリンの用量増加」, 「ST 合剤の
146 MRSA への使用」, 「アジスロマイシンの百日咳への使用」, 「セフェピムの小
147 児適応の追加」などの要望が, 迅速に対応すべき候補であると考えられた。

148 また, 上記のアンケートを参考に, 感染症に精通する医師3名で添付文書
149 改訂の優先度が高い抗菌薬の絞り込み作業を行った。使用頻度の高い抗菌薬の
150 中で, 改訂の必要性と臨床的重要性の2軸を用いて検討した結果, 全16薬剤が
151 高優先度の薬剤として選択された。16薬剤のうち10薬剤がベータラクタム剤で
152 あり, 感染症診療におけるベータラクタム剤の重要性が示唆された。このなか
153 ら行われた項目の絞り込みについては, 前述した通り, 重症患者へのPK/PDを
154 意識した投与方法については改訂の優先度が落ちると考えられたことから, 一般
155 的な利用頻度の高い項目が優先された。セフェピムの適応菌種からステノトロ
156 フォモナス・マルトフィリアを除外することについては, 一般的な利用頻度は低
157 いものの, 臨床的には誤りである可能性が高く, 添付文書をそのままにしてお
158 くことで危険を伴うことから優先度が高いと判断した。

159 実際の改訂においては, 用法用量, 適応症, 適応菌種の改訂は“医療上の
160 必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議”の審議が必要であり, 使用上の注意
161 については薬事・食品衛生審議会内の“医薬品等安全対策部会”での審議が必要
162 であるなど, 改訂にどのスキームを利用するか判断は行政的な専門性が高い。

163 そのため、本研究により選択された優先度の高い改訂リストを参考とし、行政
164 と連動して改訂に取り込むことが大切となる。また、今後は本研究で作成した
165 リストにこだわることなく、リストを定期的に見直し、その時代に合わせた優
166 先的な改訂項目を選出することが重要である。

167

168 参考文献

- 169 1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance.
170 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1)
171 [_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1). Accessed March 23, 2020.
- 172 2. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. AMR 対策アクションプラン
173 2016-2020. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf)
174 [Kenkoukyoku/0000120769.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf). Accessed March 23, 2020.
- 175 3. 日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 栗原 健, 大曲貴夫. 適切な感染症治療を推進
176 するための保険診療審査情報の開示: 社会保険診療報酬支払基金による審査
177 情報提供事例の有効活用. 感染症誌. 2019;93:25-9.
- 178 4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian
179 Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2020.
180 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

- 181 5. 日本ユースウェアシステム株式会社. 病院薬局・薬剤部向けの医薬品情報一
182 元管理システム「JUS D.I.」. <https://www.jus.co.jp/index.html>

表 1. 抗菌薬種類別の添付文書についての意見数

ATC 分類 (ATC 3 レベル)	含まれている薬剤	意見数	重複を除外した意見数
J01A	テトラサイクリン	1	1
J01C	ペニシリン	34	22
J01D	セファロスポリンおよびカルバペネム	45	20
J01E	ST 合剤	10	7
J01F	マクロライド, リンコサミド	13	8
J01G	アミノグリコシド	27	8
J01M	フルオロキノロン	8	7
J01X	グリコペプチドなど	47	37
J02A	抗真菌薬	6	6
J04A	抗結核薬	9	5
J05A	抗ウイルス薬	8	8
	その他	3	2
	合計	211	131

表 2.3 人以上で重複した意見

薬剤名	投与経路	改定すべき項目	重複意見数
アンピシリン	注射	小児用量の増加	4
アモキシシリン	経口	小児用量の増加	4
アモキシシリン	経口	成人用量の増加	4
セファゾリン	注射	成人用量の増加	6
セフォタキシム	注射	成人用量の増加	4
セフトジジム	注射	成人用量の増加	3
セフェピム	注射	成人用量の増加	3
セフェピム	注射	小児適応の承認	3
ST 合剤	経口および注射	MRSA 感染症への使用	3
アジスロマイシン	経口および注射	百日咳への使用	3
クリンダマイシン	注射	成人用量の増加	3
トブラマイシン	注射	1日1回高用量投与	4
ゲンタマイシン	注射	1日1回高用量投与	6
アミカシン	注射	1日1回高用量投与	10
バンコマイシン	注射	成人用量の増加	4
テイコプラニン	注射	成人用量の増加	6
テイコプラニン	注射	設定トラフ値の上昇	3

表 3. 臨床的に重要な抗菌薬の優先リスト

薬剤名	投与経路	改訂の必要性	改定の臨床的重要性	最終的な優先度
ドキシサイクリン	経口	3	4	B
ミノサイクリン	経口	3	3	B
ミノサイクリン	注射	3	2	C
チゲサイクリン	注射	4	1	C
アンピシリン	注射	4	4	A
アモキシシリン	経口	4	4	A
ピペラシリン	注射	2	2	C
ベンジルペニシリン	注射	3	4	B
ベンジルペニシリン・ベンザチン	経口	1	1	D
アンピシリン・スルバクタム	注射	4	4	A
アモキシシリン・クラブラン酸	経口	4	4	A
スルタミシリン	経口	1	1	D
ピペラシリン・タゾバクタム	注射	1	4	C
セファレキシシン	経口	4	4	A
セファゾリン	注射	4	4	A
セファクロル	経口	3	4	B
セフォチアム	注射	2	1	D
セフメタゾール	注射	4	4	A

フロモキシセフ	注射	3	2	C
セフォタキシム	注射	3	4	B
セフトジジム	注射	3	4	B
セフトリアキソン	注射	4	4	A
セフィキシム	経口	1	1	D
セフポドキシム	経口	1	3	C
セフジトレン	経口	2	4	B
セフカペン	経口	2	4	B
セフォペラゾン・タゾバクタム	注射	1	3	C
セフェピム	注射	4	4	A
アズトレオナム	注射	3	2	C
メロペネム	注射	4	4	A
ドリペネム	注射	1	3	C
イミペネム・シラスタチン	注射	3	2	C
ファロペネム	経口	2	2	C
ST 合剤	経口	4	4	A
クラリスロマイシン	経口	4	4	A
アジスロマイシン	経口	4	4	A
アジスロマイシン	注射	3	2	C
クリンダマイシン	経口	3	4	B
クリンダマイシン	注射	3	4	B

トブラマイシン	注射	4	3	B
ゲンタマイシン	注射	4	4	A
アミカシン	注射	4	4	A
シプロフロキサシン	経口	3	3	B
シプロフロキサシン	注射	3	3	B
レボフロキサシン	経口	3	4	B
レボフロキサシン	注射	3	4	B
バンコマイシン	注射	4	4	A
テイコプラニン	注射	3	4	B
コリスチン	注射	4	1	C
メトロニダゾール	注射	2	2	C
ホスホマイシン	経口	2	2	C
ホスホマイシン	注射	2	2	C
リネゾリド	経口	2	1	D
リネゾリド	注射	2	1	D
ダプトマイシン	注射	2	2	C
バンコマイシン	経口	3	3	B

最終的な優先度は改訂の必要性和臨床的重要性（4点満点）の合計スコアで決定した。8点をA, 6-7点をB, 4-5点をC, 4点未満をDとした。

表 4. 重要度 A の薬剤の中で改訂すべき項目

薬剤名	投与経路	改訂すべき項目
アンピシリン	経口	<u>【用法用量】投与回数の増加</u>
アモキシシリン	経口	<u>【適応症】副鼻腔炎の追加</u> <u>【用法用量】投与量の増加</u>
アンピシリン・スルバクタム	注射	<u>【適応菌種】嫌気性菌の追加</u> <u>【適応症】敗血症, 中耳炎, 副鼻腔炎, 縦隔炎の追加</u> <u>【適応菌種】モラキセラ・カタラーリス, 肺炎球菌の追加</u>
アモキシシリン・クラブラン酸	経口	<u>【適応症】皮膚軟部組織感染症の追加</u> <u>【その他】アモキシシリンとの併用を追加</u>
セファレキシン	経口	<u>【適応症】骨髄炎, 関節炎の追加</u>
セファゾリン	注射	<u>【適応症】周術期感染症予防の追加</u> <u>【用法用量】投与量の増加</u>
セフメタゾール	注射	<u>【適応菌種】ESBL 産生菌の追加</u>
セフトリアキソン	注射	<u>【適応症】骨髄炎, 関節炎, 心内膜炎, 脳膿瘍の追加</u> <u>【適応症】ステノトロフォモナス・マルトフィリアの除外</u>
セフェピム	注射	<u>【用法用量】投与量の増加, 小児適応の追加</u> <u>【その他】セフェピム関連脳症の追加</u>

メロペネム	注射	<p>【適応症】 脳膿瘍の追加</p> <p>【用法用量】 投与量の増加</p> <p>【適応菌種】 ステノトロフォモナス・マルトフィリア, MRSA の追加</p>
ST 合剤	経口	<p>【適応症】 皮膚軟部組織感染症, 単純性膀胱炎の追加</p> <p>【その他】 警告文の改訂</p>
クラリスロマイシン	経口	<p>【適応菌種】 百日咳の追加</p> <p>【その他】 乳児における肥厚性幽門狭窄症と QT 延長の副作用追記</p> <p>【適応菌種】 サルモネラ, キャンピロバクター, 赤痢菌, レジオネラ, トキソプラズマ,</p> <p>百日咳の追加</p>
アジスロマイシン	経口	<p>【用法用量】 5 日間投与の承認</p> <p>【その他】 乳児における肥厚性幽門狭窄症と QT 延長の副作用追記</p> <p>【適応菌種】 アシネトバクターの追加</p>
ゲンタマイシン	注射	<p>【適応症】 心内膜炎の追加</p> <p>【用法用量】 高用量 1 日 1 回投与の追加</p> <p>【その他】 TDM と聴神経毒性などの追加</p> <p>【適応菌種】 アシネトバクターの追加</p>
アミカシン	注射	<p>【適応症】 心内膜炎の追加</p> <p>【用法用量】 高用量 1 日 1 回投与の追加</p> <p>【その他】 TDM と聴神経毒性などの追加</p>
バンコマイシン	注射	<p>【適応菌種】 アンピシリン耐性の腸球菌, ストレプトコッカス属, コリネバクテリウム, バチルスの追加</p>

【用法用量】ローディング量の追加

MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, ESBL: 基質拡張型ベータラクタマーゼ

特に優先すべき 12 項目を赤字で示している。

添付資料 1

添付文書改訂優先度の高い抗菌薬に関する改訂の学術的根拠

1. アンピシリンの投与回数の増加についての要望書・・・・・・・・・・2
2. アモキシシリンに関する最大投与量の変更についての要望書・・・・・・・・8
3. アモキシシリンに関する副鼻腔炎適応の追加についての要望書・・・・・・・・15
4. セファゾリンの周術期抗菌薬予防適応の追加についての要望書・・・・・・・・21
5. セフメタゾールに関する適応菌種の拡大についての要望書・・・・・・・・25
6. セフェピムの適応菌種変更についての要望書・・・・・・・・・・28
7. セフェピムの小児適応追加についての要望書・・・・・・・・・・36
8. ST 合剤の皮膚軟部組織感染症の適応症拡大についての要望書・・・・・・・・56
9. ST 合剤の単純性膀胱炎の適応症拡大についての要望書・・・・・・・・60
10. ST 合剤の警告文に関する要望書・・・・・・・・・・64
11. クラリスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書・・・・・・・・68
12. アジスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書・・・・・・・・73

1. アンピシリンの投与回数の増加についての要望書

1. 希望する変更の内容

ビクシリン注射用 0.25g, ビクシリン注射用 0.5g, ビクシリン注射用 1g, ビクシリン注射用 2g

【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。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[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 4～6 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、成人には 1 日量 1～4g (力価) を 4～6 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。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 小児

アンピシリンとして、通常、小児には 1 日 100～200mg (力価)/kg 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し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。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 (力価)/kg 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(力価)/kg 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し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。

2. 背景

近年、薬剤耐性菌が増加している背景や、PK/PD 理論の普及により抗菌薬の投与方法が見直されている。アンピシリンをはじめとするβ-ラクタム系抗菌薬は時間依存性に効果を発揮する薬剤であり、抗菌薬濃度が細菌の Minimum inhibitory concentration を超えている時間の割合が重要である。投与回数が少ない場合、効果が期待できないだけでなく、細菌が低濃度で抗菌薬に暴露されることによる薬剤耐性の増加も懸念される。そこで今回、各国の添付文書や教科書の記載を見直し、具体的な投与回数の変更についての要望を作成した。

3. 海外の添付文書に記載されている用量

1. 米国¹

感染部位	40kg 以上	40 kg以下
呼吸器/軟部組織	6 時間おきに 250-500mg 投与	6-8 時間おきに分割して 25-50 mg/kg/日投与
消化管/泌尿器/生殖器(女性の淋菌含む)	6 時間おきに 500mg 投与 ※1	6-8 時間おきに分割して 50 mg/kg/日投与
淋菌による男性の尿道炎	8-12 時間おきに 500 mgを 2 回投与(必要に応じて繰り返す, もしくはスペクトラムを広げる) ※2	
	成人, 小児	新生児(生後 28 日以内)
細菌性髄膜炎	3-4 時間おきに 150-200mg/kg/日投与(点滴静注で開始して, 筋肉注射で継続) その他の感染症は静脈注射もしくは筋肉注射のいずれかで投与する	妊娠 34 週以内, 生後 7 以内:100mg/kg/日 を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以内, 生後 8 日以上 28 日以内:150mg/kg/日を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以上, 生後 28 以内 150mg/kg/日を 8 時間おきに分けて投与
	成人, 小児	新生児(生後 28 日以内)
敗血症	3-4 時間おきに 150-200mg/kg/日(少なくとも三日間静脈注射を行い, 3-4 時間おきに筋肉注射を継続)	妊娠 34 週以内, 生後 7 以内:100mg/kg/日 を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以内, 生後 8 日以上 28 日以内:150mg/kg/日を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以上, 生後 28 以内 150mg/kg/日を 8 時間おきに分けて投与
すべての感染症の治療は症状がなくなってから, 少なくとも 48-72 時間経過するまで, もしくは菌がいなくなった確証が得られるまで続ける必要がある。 A 群β溶結性レンサ球菌感染症の場合, 急性リウマチ熱や急性糸球体腎炎を予防するために最低 10 日間治療することが推奨される。		

※1: 慢性の尿路感染, 腸管感染症の治療では頻回の細菌学的・臨床的評価が必要です。記載の推奨量より低用量では使用しない。難治性または重症感染症の場合, 高用量で使用する

必要がある。難治性感染症では、数週間の治療が必要になる場合がある。治療終了後、数か月は臨床的、細菌学的フォローアップを継続して行う必要があるかもしれない。

※2: 前立腺炎や精巣上体炎等の淋菌性尿道炎の合併症の治療では、長期間の集中治療が推奨される。梅毒の原発病変が疑われる淋菌の場合は、治療を受ける前に暗視野検査を受ける必要がある。その他、梅毒の併発が疑われる全てのケースで、最低4か月間は毎月血清学的検査を行う必要がある。前述の感染症治療の用量は、筋肉注射もしくは静脈注射のいずれかで投与され、必要に応じて経口アンピシリンへの変更をすることもある。

2. 英国²

Use in adults and adolescents

The recommendation dose is 500mg every 4 to 6 hours (the daily dose can be increased to 6 g in case of severe infection)

3. カナダ³

適応	成人用量	小児
耳, 鼻, 咽頭, 下気道感染症	250-500 mgを6時間おきに投与	25-50 mg/kg/を日6時間おきに分割投与
消化管, 泌尿器, 生殖器感染症	500 mgを6時間おきに投与	50 mg/kg/日を6時間おきに分割投与
重症な場合, 高用量が必要になるかもしれない。小児用量は体重当たりで計算した量が成人用量を超えないこと。 慢性の尿路感染症, 腸管感染症の治療では, 定期的な細菌・臨床的評価が必要である。推奨されるよりも低用量は使用しないこと。場合によって高用量が必要になる場合がある。		

4. フランス⁴

	成人用量*	小児	新生児
筋肉注射	2g/日投与	50 mg/kg/日投与	-
静脈注射	2-12g/日投与	100-300 mg/kg/日投与	100-300 mg/kg/日投与

5. フィンランド⁵

	12歳以上の青年, 成人	12歳未満の小児
通常用量	静脈注射, もしくは筋肉注射で4-6時間おきに500 mg投与 重症の場合1日用量を6g	静脈内注射 1か月-12年 6時間おきに25 mg/kg投与 (最大1g,

	投与に増量可能	重症例は 50 mg / kg に倍増可能) (最大 2 g) 6 時間お き) 新生児：21-28 日 6 時間おきに 30 mg / kg (重症感染症で は, 用量を 2 倍に増 量可能) 新生児：7-21 日 8 時間おきに 30 mg / kg (重症感染症で は用量を 2 倍に増量 可能) 新生児：7 日未満 12 時間おきに 30 mg / kg (重症感染症で は, 用量を 2 倍に増 量可能)
--	---------	---

4. 感染症成書における記載

- Doi Y. Penicillin and β -Lactamase Inhibitors. [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, And Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.

投与量は、年齢・腎機能・疾患の重症度によって異なる。1ヶ月以上の子供の場合、経口投与は 50～100 mg / kg / 日を 4 分割、**筋肉注射または静脈注射の投与は、100～300 μ g/kg/日 4-6 分割投与が推奨される。**成人の場合、経口投与は 6 時間ごとに 2-4g/日を 6 時間ごとに分割投与、重度の感染症の場合、非経口投与は 6-12 g / 日を 4 時間ごとに分割投与が推奨される。

- Alasdair M. Geddes, Ian M. Gould, Jason A. Robert, M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove. Penicillins and Related Drugs. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th ed.

成人の重症例においては 1-2g を 4-6 時間おきに高用量で投与する必要がある。また筋肉注射の場合、通常 4-6 時間おきに投与する。小児の重症例において高用量投与が必要であり、1 日 150-200mg/kg (場合によっては 400mg/kg/day) が推奨される。

新生児や未熟児においては筋肉注射か静脈注射で投与すべきであり，生後 7 日未満：25mg/kg 12 時間おき，重症もしくは髄膜炎の場合 50mg/kg 12 時間おきが推奨される．生後 7 日以降の場合は 25mg/kg 8 時間おき，重症もしくは髄膜炎の場合 50mg/kg 6 時間おきが推奨される(総投与量 200mg/kg)．

- ・ 福井次矢, 黒川 清 (監修). 肺炎球菌感染症. ハリソン内科学 第 4 版

Enterococcus faecalis による感染症に対する推奨処方

Ampicillin (12g/日を 4 時間ごとに分割静注または持続静注 髄膜炎の場合, 20-24g/日を 4 時間ごとに分割静注)

L. monocytogenes 感染に対する抗菌薬の効果を比較した臨床試験は見られない. In vitro での結果や動物をもちいた研究成績に加えて臨床知見からすると ampicillin が第一選択薬となるが, penicillin も有効性が高い. 成人例には高用量の ampicillin (2g 4 時間ごと)を静脈内注射する.

1. ガイドラインにおける記載

- ・ JOHNS HOPKINS ABX Guide2017

通常用量	静脈注射 1-2g を 4-6 時間おきに分割投与する
心内膜炎・髄膜炎	静脈注射 2g を 4 時間おきに分割投与する

- ・ JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019

通常用量	1 回 1-2 g 1 日 3-4 回投与する
------	-------------------------

6. 変更の具体的な要望

各国の添付文書では，具体的な投与回数を示していない国（フランス）もあるが，多くの国で “6 時間おきに 250-500mg”（米国），“4-6 時間おきに 500 mg”（フィンランド）と，“6 時間おきに 250-500mg”（カナダ），と記載されている．また，日本感染症学会・日本化学療法学会の発行するガイドラインでも 1 日 3-4 回の投与が推奨されている．そのため，現状の「静脈内注射の場合」における投与回数の少なさを見直し，“アンピシリンとして，通常，成人には 1 日量 1～2 g（力価）を 1～2 回に分けて，（中略）点滴静注による場合は，アンピシリンとして，通常，成人には 1 日量 1～4 g（力価）を 1～2 回に分けて”という記載を，“アンピシリンとして，通常，成人には 1 日量 1～2 g（力価）を 1～2 回に分けて，（中略）点滴静注による場合は，アンピシリンとして，通常，成人には 1 日量 1～4 g（力価）を 1～2 回に分けて”に変更することを要望する．

7. 参考文献

1. DailyMed [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>

2. Drugs.com. Package leaflet: information for the patient (Ampicillin 250 mg powder for solution for injection/infusion, Ampicillin 500 mg powder for solution for injection/infusion, Ampicillin 1 g powder for solution for injection/infusion, Ampicillin 2 g powder for solution for injection/infusion)
3. Health Canada/Drug Product Search [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
4. ANSM [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
5. Laakelaitos Lakemedelsverket National Agency for Medicines [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from <http://spc.nam.fi/indox/nam/humspc.jsp>

2. アモキシシリンに関する最大投与量の変更についての要望書

1. 希望する変更の内容

サワシリンカプセル 125, サワシリンカプセル 250, サワシリン錠 250

【用法・用量】

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

成人：アモキシシリン水和物として、通常 1 回 250mg～500mg（力価）を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1 日量として最大 3g（力価）を超えないこと。

小児：アモキシシリン水和物として、通常 1 日 20～40mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量として最大 90mg（力価）/kg を超えないこと。

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎〉

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

2. 背景

近年、薬剤耐性菌の増加や、PK/PD 理論の普及により抗菌薬の投与方法が見直されている。アモキシシリンにおいては 2012 年 2 月に小児においてペニシリン耐性肺炎球菌（Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP）が問題視され、最大投与量の見直しが行われたが¹、成人においては変更されていない。PRSP は小児だけでなく成人感染症でも同様に問題であり²、また、低用量の抗菌薬投与はさらなる耐性菌増加の温床となる可能性がある³。そこで今回、各国の添付文書や教科書の記載を確認し、国内で承認されているアモキシシリンの用法用量を見直し、具体的な最大投与量の変更についての要望を作成した。

3. 海外の添付文書に記載されている用量

1. 米国⁴

感染部位	重症度	成人における通常用量	3 カ月齢以上の小児における通常用量
耳/鼻/咽頭部	軽度/中等度	12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg	25mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 20mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
	重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 40mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
下部呼吸器	軽度/中等度 又は重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 40mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
皮膚/皮膚付属器	軽度/中等度	12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg	25mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 20mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
	重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 40mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
泌尿生殖器	軽度/中等度	12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg	25mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 20mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
	重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投

			与又は 40mg/kg/日 を分3で8時間おき に投与
急性・非複雑性淋菌 感染症, 男女におけ る肛門生殖器及び尿 道感染		3g を単回経口投与	思春期前の小児： 50mg/kg の AMPC を 25mg/kg のプロ ベネシドとともに単 回投与 注意：プロベネシド は2歳未満の小児に は禁忌であるためそ のような場合にはこ の用法を使用しては ならない。

a 感受性の低い菌の感染においては重度感染の用法にしたがって投与する。

b 小児における用量は体重 40kg 未満の例を対象とする。体重 40kg 以上の小児においては成人と同じ用量を使用する。

2. 英国⁵

適応*	成人用量*	40kg 未満の小児*
妊婦の無症候性細菌尿	8 時間おきに 250mg から	適応なし
急性細菌性副鼻腔炎	500mg を, または 12 時間	20 から 90mg/kg/日 を分割して投与
急性腎盂腎炎	おきに 750mg から 1g	
蜂窩織炎を伴う歯性膿瘍	重症感染症には 8 時間お きに 750mg から 1g	
急性膀胱炎	急性膀胱炎の場合は 1 回 3g を 1 日 2 回, 1 日投与で もよい	
急性中耳炎	8時間おきに500mg, また	40 から 90mg/kg/日 を分割して投与
急性溶連菌性咽頭炎・扁桃炎	は 12 時間おきに 750mg か ら 1g 重症感染症には 8 時間お きに 750mg から 1g を 10	
慢性気管支炎の急性増悪	日間	適応なし
市中肺炎	500mg から 1g を 8 時間お き	20 から 90mg/kg/日 を分割して投与

腸チフス, パラチフス		500mg から 2g を 8 時間おき	100mg/kg/日を 3 回に分割して投与
人工関節感染症		500mg から 1g を 8 時間おき	適応なし
感染性心内膜炎予防		2g を 1 回, 術前 30-60 分前に経口投与	50mg/kg を 1 回, 術前 30-60 分前に経口投与
<i>Helicobacter pylori</i> の除菌		750mg から 1g を 1 日 2 回, プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール, ランソプラゾールなど) や他の抗菌薬 (クラリスロマイシン, メトロニダゾールなど) と併用し, 7 日間投与	適応なし
ライム病	初期病変	500mg から 1g を 8 時間おき, 最大投与量 1 日 4g まで, 2 週間投与 (10-21 日間)	25mg から 50mg/kg を 3 回に分割し, 10-21 日間投与
	後期 (全身性感染症)	500mg から 2g を 8 時間おき, 最大投与量 1 日 6g まで, 10-30 日間投与	100mg を 3 回に分割し, 10-30 日間投与
*それぞれの疾患に対し, 公式のガイドラインを参照すること			

3. 仏国⁶

		成人と 6 歳以上の小児	40kg 未満の小児
通常用量		1 日 1 から 1.5g, または 2g を 2 から 3 回に分割して投与する	40 から 90mg/kg/日を 2-3 回に分割して投与する 最大投与量は 100mg/kg/日
アンギナ		1 日 2g を 2 回に分け, 6 日間投与する	記載なし
急性肺炎		1g を 8 時間おきに投与し, 1 日 3g	記載なし
ライム病	遊走性紅斑	1 日 4g	記載なし

	血流感染により全身症状がある場合	1日 6g まで増量可能, 治療期間は 15 から 21 日間	記載なし
心内膜炎および敗血症		(静脈注射) 3 回以上に分割投与し, 24 時間ごとに 6g まで増量可能	記載なし
細菌性心内膜炎の予防		経口投与 侵襲性処置の 1 時間以内に 3g を 1 回内服 注射投与プロトコール 注射の 6 時間後に 1g を 1 回経口投与	記載なし
消化性潰瘍における <i>H. pylori</i> の除菌		アモキシシリン 1g をクラリスロマイシン 500mg 及びオメプラゾール 20mg と併用し, 1日 2 回, 7 日間投与する. さらに, オメプラゾール 1日 20mg を, 進行性十二指腸潰瘍の場合は 3 週間, 進行性胃潰瘍の場合は 3~5 週間追加投与する. または, アモキシシリン 1g をクラリスロマイシン 500mg 及びランゾプラゾール 30mg と併用し, 1日 2 回, 7 日間投与する. さらに, ランゾプラゾール 1日 30mg を, 進行性十二指腸潰瘍の場合は 3 週間, 進行性胃潰瘍の場合は 3~5 週間追加投与する. 治療の有効性は, 投与計画の遵守, 特に最初の 7 日間 3 剤服用の遵守が大きく影響する	記載なし

4. 感染症成書における記載

- M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Penicillins and Related Drugs. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th ed.
通常の経口投与量はアモキシシリン 50-100mg/kg/日を 3-4 回に分ける。通常の成人投与量はアモキシシリン 250-500mg を 6-8 時間おきである。
- 福井次矢, 黒川 清 (監修). 肺炎球菌感染症. ハリソン内科学 第 5 版
外来での管理では, amoxicillin (1g を 8 時間ごと) が事実上すべての肺炎球菌性肺炎の治療に有効である。セファロスポリン系薬やキノロン系薬はどちらもはるかに高価であるが, amoxicillin を上回る利点はない。
- John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Chapter 20 Penicillins and β -Lactamase inhibitors
アモキシシリンの臨床研究は広範囲に及び, 急性中耳炎, 気管支炎, 肺炎, 腸チフス, 淋菌, 尿路感染症の治療に用いられてきた。高用量アモキシシリン(80-90mg/kg/日)はペニシリン耐性肺炎球菌ペニシリン耐性肺炎球菌をカバーするため, 小児急性中耳炎の第一選択薬である。市中肺炎の経口療法では, アモキシシリン 1g 1 日 3 回投与が推奨されている。ペニシリン耐性肺炎球菌の非髄膜炎感染症では, アモキシシリンの濃度は MIC を超えることができるため, 効果がある。

5. 一日仮想平均維持量 (Defined Daily Dose: DDD) ⁷

薬剤使用量を世界的に標準化する指標として, Norwegian Institute of Public Health に所属する WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology が全身投与する薬剤の一日仮想平均維持量 (Defined Daily Dose: DDD) を定めている。DDD は重症度として中等症の疾病を有する成人に対する一日使用量と定められているが, 2019 年, アモキシシリンの DDD はそれまでの 1g から 1.5g に改訂された。

6. 変更の具体的な要望

各国の添付文書では, 基本的な成人に対する投与量が「1 日 1500~3000mg を 3~4 回に分けて投与する」(独国), 「1 日の通常投与量 1~1.5g 又は 2g を 2~3 回に分割投与する」(仏国) と, 日本よりも多い国もあったが, 「12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg」(米国), 「250mg を 1 日に 3 回投与」(英国), と (3 回投与の場合は) 日本と同様に 1 日 750mg を基本的な投与量としている国もあった。しかしながら, 米国, 英国ともに, 重症例には 500mg を 1 日 3 回まで投与できることが明記されており, WHO

Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology の定める中等症への仮想一日使用量である DDD は, 2019 年に 1.5g へと変更されている. さらに, 英国, 仏国においては肺炎に対し 3g までの投与が認められており, 米国においても疾患により 3g までの投与が可能である. 日本国内の添付文書では重症度により用法を分ける仕組みがないため, 現在の「通常 1 回 250mg (力価) を 1 日 3 回経口投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する.」の記載から, 「通常 1 回 250mg~500mg (力価) を 1 日 3 回経口投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する. 1 日量として最大 3g (力価) を超えないこと.」という記載への変更を要望する.

7. 参考文献:

1. 医薬品インタビューフォーム, 日本薬局方 アモキシシリンカプセル サワシリンカプセル 125, 250, サワシリン細粒 10%, サワシリン錠 250,
2. Opatowski L, et al. Antibiotic Dose Impact on Resistance Selection in the Community: a Mathematical Model of β -Lactams and Streptococcus pneumoniae Dynamics. Antimicrob Agent Chemother. 2010;54(6):2330-7.
3. 小原 仁ほか. ペニシリン耐性肺炎球菌感染による追加的医療資源: JANIS 全入院患者部門データを用いた推定. 環境感染誌. 2015;30:165-73.
4. DailyMed [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
5. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
6. ANSM [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. [cited 2019 Jun 18]. Available from: <https://www.whocc.no/>

3. アモキシシリンに関する副鼻腔炎適応の追加についての要望書

1. 希望する変更の内容

サワシリンカプセル 125, サワシリンカプセル 250, サワシリン錠 250

【効能・効果】¹

〈適応菌種〉

本剤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, 大腸菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌, ヘリコバクター・ピロリ, 梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

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, びらん・潰瘍の二次感染, 乳腺炎, 骨髄炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, **副鼻腔炎**, 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎), 淋菌感染症, 梅毒, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 涙嚢炎, 麦粒腫, 中耳炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎, 猩紅熱, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症, ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

2. サワシリン細粒 10%

〈適応菌種〉

本剤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, 大腸菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌, ヘリコバクター・ピロリ, 梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

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, びらん・潰瘍の二次感染, 乳腺炎, 骨髄炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, **副鼻腔炎**, 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎), 淋菌感染症, 梅毒, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 涙嚢炎, 麦粒腫, 中耳炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎, 猩紅熱, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

効能又は効果に関連する使用上の注意

1.咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, **急性副鼻腔炎**, 急性気管支炎への使用にあたっては, 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

2.進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立して

いない。

- 3.特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 4.早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- 5.ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

2. 背景

急性副鼻腔炎の原因微生物として、ライノウイルスをはじめとする上気道炎ウイルスのほか、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* がある。本邦のデータで *S. pneumoniae* において penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) で 50.5%, *H. influenzae* において β -lactamase-nonproducing ampicillin (ABPC) -susceptible *H. influenzae* (BLNAS) で 28.0%², アモキシシリンに感受性を示す株が検出される。以上より、諸学会等では急性鼻副鼻腔炎で抗菌薬の適応がある場合、安全性や有効性、費用、スペクトラムからアモキシシリンを第一選択薬として推奨している³⁻⁶。しかしながら、日本ではアモキシシリンの鼻副鼻腔炎に対する効能・効果は薬事承認されていない。近年、薬剤耐性菌の増加が問題となり、抗菌薬の適正使用が重要視されている。抗微生物薬を適正に使用しなければ、薬剤耐性が加速することが憂慮されている⁷。小児ではすでに、Penicillin Resistant *S. pneumoniae* (PRSP) が問題視され、添付文書の最大投与量に関する見直しが行われた¹。今回、各国の添付文書や教科書の記載を確認し、国内で承認されているアモキシシリンの適応症を見直し、アモキシシリンに関する副鼻腔炎適応の追加についての要望を作成した。

3. 海外の添付文書に記載されている適応症

1. 米国⁸

アモキシシリンは、下記に示された状況で感受性のある微生物 (β -ラクタマーゼ陰性) に対する感染症の治療として、適応される。

感染部位	原因微生物
耳/鼻/咽頭部	<i>Streptococcus</i> spp. (α 溶血, β 溶血性), <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., or <i>H. influenzae</i> .
泌尿生殖器	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , or <i>E. faecalis</i> .
皮膚/皮膚付属器	<i>Streptococcus</i> spp. (α 溶血, β 溶血性), <i>Staphylococcus</i> spp., <i>E. coli</i> .

下部呼吸器	<i>Streptococcus</i> spp. (α 溶血, β 溶血性), <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., or <i>H. influenzae</i> .
急性・非複雑性淋菌感染症, 男女における肛門生殖器及び尿道感染	<i>N. gonorrhoeae</i>

2. 英国⁹

適応症
急性細菌性副鼻腔炎, 急性中耳炎, 急性連鎖球菌性扁桃炎および咽頭炎, 慢性気管支炎の急性増悪, 市中感染肺炎, 急性膀胱炎, 妊娠中の無症候性細菌尿, 急性腎盂腎炎, 腸チフスおよびパラチフス, 蜂窩織炎を伴う菌性膿瘍, 人工関節感染症, <i>Helicobacter pylori</i> の除菌, ライム病, 感染性心内膜炎予防 *それぞれの疾患に対し, 公式のガイドラインを参照すること

4. 感染症成書における記載

- Kucer's the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs Edited by M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. Mccarhty, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. (VOLUME 1) seventh edition. | Boca Raton: CRC Press, [2017]

【臨床適応】

A 群溶連菌性咽頭炎, 中耳炎と副鼻腔炎, 尿路感染症, 気道感染症, 感染性心内膜炎, 新生児敗血症, 菌性感染症, B 群溶連菌感染症, 腸チフスおよび他のサルモネラ感染症, シゲラ感染症, 淋菌, ヘリコバクター・ピロリ感染症, 百日咳の二次性肺炎予防, ライム病他のポレリア感染症

【臨床応用】副鼻腔炎

AMOX は, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, または嫌気性細菌によって引き起こされる急性副鼻腔炎の治療に広く使用されている. しかし, メタアナリシスにより, 少なくとも成人では, 副鼻腔炎の治療には一般に抗生物質なしの症状緩和が十分であることが示されている. AMOX を含む抗生物質は, 一部の患者にのみ必要となる場合がある.

以下原文

AMOX is used widely for the treatment of acute sinusitis, which can be caused by pneumococci, *H. influenzae*, or anaerobic bacteria (Varonen *et al.*, 2007). However, a meta-

analysis has shown that, at least in adults, symptomatic relief without antibiotics is generally sufficient for the treatment of rhinosinusitis (Young *et al.*, 2008). Antibiotics, including AMOX, may be required in selected patients only.

- Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials (Principles and Practice of Infectious Diseases). 9th

急性細菌性副鼻腔炎の原因微生物

	成人 (n = 339)		小児 (n = 30)	
	分離数	分離頻度(%)	分離数	分離頻度(%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92	41	17	41
<i>Haemophilus influenzae</i>	79	35	11	27
<i>Anaerobes</i>	16	7		
<i>Streptococcal species</i>	16	7	3	7
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8	4	9	22
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	3		
その他	8	4	1	2

847 ページ Table 62.3 を改変

副鼻腔炎の抗菌療法は、副鼻腔炎の 3 つの主要な病原体 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* を対象とする。副鼻腔炎患者で適切な抗生物質を選択することは、臨床効果、副作用、および耐性菌の出現を最小化させるために重要である。最新のデータが示唆するように、ペニシリンに非感受性である *S.pneumoniae* に感染した患者の割合が減少している場合、高用量 (80-90mg/kg, 最大 4g/day) ではなく標準用量のアモキシシリン (45 mg/kg/日) を使用する。ただし、 β -ラクタマーゼを産生する *H. influenzae* の分離率が増加している場合は、アモキシシリン-クラブラン酸塩または先進世代のセファロスポリンなどの β -ラクタマーゼ薬が適応となる。

以下原文

Antimicrobial therapy is directed at the three major pathogens of sinusitis: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*. Choosing an appropriate antibiotic in patients with sinusitis is a balance between clinical efficacy, toxicity, and minimizing the emergence of resistant organisms. The current lack of up-to-date microbiologic data from studies of sinusitis or otitis media creates a conundrum in selecting the most appropriate antibiotic for the treatment of sinusitis. If the proportion of patients infected with *S. pneumoniae* that are nonsusceptible

to penicillin are decreasing, as the most current data suggests, then standard-dose amoxicillin (45 mg/kg/day) rather than high-dose (80–90 mg/kg/day, maximum 4 g/day) may be used. However, if rates of isolation of β -lactamase-producing *H. influenzae* are increasing, then a β -lactamase-stable drug, such as amoxicillin-clavulanate or an advanced-generation cephalosporin, would be indicated.

- JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019

急性副鼻腔炎-成人

治療 抗菌薬治療の第一選択薬としては AMPC を用いる。

軽症	抗菌薬非投与
中等症	AMPC (高用量) 経口 1 回 500mg ・ 1 日 3 – 4 回 ・ 5 日間
重症	重症以下のいずれかを 5 日間 第一選択 AMPC (高用量) 経口 1 回 500mg ・ 1 日 3 – 4 回 ・ 5 日間 第二選択薬 ...

急性副鼻腔炎-小児

治療 抗菌薬治療の第一選択薬としては AMPC を用いる。

軽症	抗菌薬非投与
中等症	AMPC (高用量) 経口 1 回 25-30mg/kg ・ 1 日 3 回 ・ 5 日間
重症	重症以下のいずれかを 5 日間 第一選択 AMPC (高用量) 経口 1 回 25-30mg/kg ・ 1 日 3 回 CVA/AMPC 経口 (1:14 製剤) 1 回 48.2mg/kg ・ 1 日 2 回

- 2019 Nelson’s Pediatric Antimicrobial Therapy 25th edition

	診断	治療対象	抗菌薬選択	アモキシシリンの用量
AAP[5]	臨床診断	重症患者 軽症-中等症 3 日間は 経過観察	Amoxicillin または Amoxicillin /clavulanate	40–45 mg/kg/day 80–90 mg/kg/day or 2 g/day for high risk ^a

5. 変更の具体的な要望

各国の添付文書では、適応症に急性副鼻腔炎を含んでいる。また、急性副鼻腔炎の原因微生物は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* が主な原因菌であり、各学会の指針では、急性鼻副鼻腔炎に対して抗菌薬を用いる場合、中等症以上の急性鼻副鼻腔炎で抗菌薬の適応がある場合には、安全性や有効性、費用、スペクトラムからアモキシシリン水和物を第一選択薬として推奨している。以上の理由により、アモキシシリンの適応症に「副鼻腔炎」の追記を要望する。

6. 参考文献：

1. 医薬品インタビューフォーム，日本薬局方 アモキシシリンカプセル サワシリンカプセル 125, 250, サワシリン細粒 10%, サワシリン錠 250
2. 佐藤 吉壮ほか. 小児科領域感染症における耐性菌に関する 2012 年度サーベイランス-Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis の薬剤感受性-.日本化学療法学会雑誌.2014;62(1):118-128.
3. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 東京: ライフサイエンス出版; 2014.
4. 日本鼻科学会. 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 日本鼻科学会会誌. 2010;49(2):143-198.
5. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013;132(1):e262-e280.
6. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med. 2016;164(6):425-434.
7. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century - a clinical super-challenge. N Engl J Med. 2009;360(5):439-443.
8. DailyMed [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
9. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/EMC/>

4. セファゾリンの周術期抗菌薬予防適応の追加についての要望書

1. 希望する変更の内容

【効能・効果】

<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，びらん・潰瘍の二次感染，乳腺炎，骨髓炎，関節炎，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，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，バルトリン腺炎，子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎，眼内炎(全眼球炎を含む)，中耳炎，副鼻腔炎，化膿性唾液腺炎，術後感染予防

2. 背景と周術期抗菌薬予防投与の考え方

術後感染症は，術後に発症した感染の総称であるが，手術操作が直接およぶ部位の感染である手術部位感染と手術操作がおよばない部位の感染である遠隔部位感染とに分類される．術後感染予防のための抗菌薬投与は，主として手術部位感染を防止することが目的である．術後感染症を防止するためには，院内感染対策の徹底と，術前・術中・術後に汚染される菌量を滅菌法と無菌操作で減らすことが基本である．それに加えて周術期の抗菌薬予防投与が従来から多く検討され，その有用性が証明され，抗菌薬の適正使用を目的としたガイドラインが作成されてきた．

手術部位感染は，体表面や消化管内などにもともと存在した細菌が，手術時に術野を汚染し，宿主の防御機能により感染を発症させないレベルを超えて術野で汚染菌量が増えることによっておこる．そのため，周術期の抗菌薬予防投与は組織を無菌化するのが目標ではなく，術中汚染による細菌量を宿主防御機能でコントロールできるレベルに下げするために補助的に使用する．

このような考え方から手術部位感染予防では，すべての微生物による感染を防止することが目的ではなく，術野汚染の原因となる可能性が高いブドウ球菌や大腸菌などの一般細菌が目的となる．また適応となる手術は，ランダム化臨床試験（RCT）により予防的抗菌薬投与の効果があると証明された手術であるが，発症頻度が高い手術には適応される．また，頻度が低くても術後感染症が起きた場合，重篤な結果を招くような手術にも適応される．

以上から，周術期の予防投与に用いる抗菌薬は，術後感染を防ぎ，術後感染症の罹患率と死亡率を下げ，医療にかかるコストを減らす必要がある．術後感染症のマネジメントにかかるコストを考えると，周術期に抗菌薬の予防投与を行う方が費用対効果はよいことは明らかである．加えて，副作用がなく，患者や病院の細菌叢に悪影響を及ぼさないことが求められる．そのため周術期予防投与の抗菌薬の選択にあたっては，術中に汚染が予想さ

れる細菌に対して十分な抗菌力を有すること、術野となる組織／臓器で汚染菌の発育を阻止するに十分な濃度が得られるよう適切な量とタイミングで投与すること、安全で副作用が発現しにくいこと、菌交代現象を起こしにくく、耐性菌の出現しにくい薬剤であること、安価であることなどを考慮する必要がある。

3. 術後感染予防投与とセファゾリンについて

術後感染症の原因微生物は、皮膚に存在する黄色ブドウ球菌や連鎖球菌、手術部位によっては腸管にいる大腸菌などの常在菌が挙げられる。手術部位感染の原因菌として JANIS の SSI 部門の公開情報 では腸球菌なども挙がっているが、その病原性からは真の起原因菌でない可能性がある。

セファゾリン (CEZ) は術野汚染の原因となる可能性が高い黄色ブドウ球菌や大腸菌をその適応菌種とする第一世代セフェム系の狭域抗菌薬であり、組織移行の良い薬剤である。そのスペクトラムから多くの手術で術後感染予防のための抗菌薬として実際に用いられてきた。またこれまで多くの検討でその有用性は証明されている。

(有用性が証明されている例)

- ・ 清潔脊椎手術 141 例において、70 例は術前 2 時間に CEZ 1g を静注し、71 例はプラセボを投与した。SSI 発生率は CEZ 投与群で 3 例 (4.3%)、プラセボ投与群で 9 例 (12.7%) と有意差を持って CEZ 投与群で SSI 発生率の低下を認めている。
- ・ 9 施設で行われた人口股関節置換術 2,137 例において、1,067 例では抗菌薬を全く投与せず (プラセボ群)、1,070 例では CEZ 1g を麻酔導入時と、以後 6 時間ごとに 5 日間静脈内投与した。SSI 発生率はプラセボ群で 3.3%、CEZ 群では 0.9% と、CEZ 群で優位に低値であった。
- ・ 手術室でのペースメーカーの電池交換や除細動器などデバイスの埋め込みに際し、314 例に術前に CEZ 1g を静注し、335 例にプラセボを投与した。SSI 発生率は CEZ 投与群で 2 例 (0.63%)、プラセボ投与群で 11 例 (3.28%) と有意差があり、抗菌薬の予防投与をしないことは術後感染のリスク因子とされた。
- ・ 51 の無作為化比較試験の解析で、第一世代セファロスポリン系薬とアンピシリンは、帝王切開後の子宮内膜炎を減らす効果があるとされている。
- ・ 選択的腹式子宮全摘術の術前に、108 例にプラセボ 106 例に 1g の AMPC、107 例に 1g の CEZ を投与した。SSI 発生率はプラセボ投与群で 29 例 (26.9%)、AMPC 投与群で 24 例 (22.6%) CEZ 投与群で 11 例 (10.3%) であり、CEZ 群で優位に低値であった。

「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」(公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本外科感染症学会) では、「手術別の術中汚染菌と予防抗菌薬の選択 (P10 表 2)」のなかで、心臓血管外科・一般外科・整形外科・脳神経外科・眼科などで皮膚常在菌のみを予防抗菌薬のターゲットとする手術、消化器外科・耳鼻咽喉科・婦人科・眼科で皮膚常在菌に加え臓器特有の常在菌を予防抗菌薬のターゲットにする手術、泌尿器・消化

器外科・胸部外科の一部の手術で臓器には常在菌は存在しないが、隣接する消化管（口腔・咽頭，十二指腸，小腸，大腸）の常在菌を予防抗菌薬のターゲットとする手術で，主な予防抗菌薬として CEZ が記載されている。

ASHP/IDSA/SIS/SHEA のガイドライン でも CEZ は多くの手術の推奨抗菌薬として挙げられている。

米国では，セファゾリンの Drug Label Information の Indication and Usage に Perioperative prophylaxis が挙げられている。

4. 変更の具体的な要望

セファゾリンは周術期予防投与の有用性が証明され，実際に国内外でガイドラインにも掲載され広く使用されているにもかかわらず，これまで日本では，セファゾリンの添付文書の効果効能に術後感染予防は記載されていなかった。そのため，今回「術後感染予防」を効果効能へ追加することを申請する。

なお，投与量は予防投与であっても治療量を用いる。

5. 参考文献

1. Mangram A J, et al. The Hospital Infection Practices Advisory Committee: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:247-78.
2. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業
<https://janis.mhlw.go.jp/report/ssi.html>
3. 青木眞. レジデントのための感染症診療マニュアル 第3版. 第11章 C2. 手術部位感染症 p 829
4. Rubinstein E, et al. Perioperative prophylactic cephalosporin in spinal surgery. A double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76:99-102.
5. Hill C, et al. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet.* 1981;1:795-6.
6. de Oliveira JC, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:29-34.
7. Hopkins L, et al. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999; 2:CD001136.
8. Chongsomchai C, et al. Placebocontrolled, double-blind, randomized study of prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *J Hosp Infect.* 2002;52:302-6.
9. Bratzler DW, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery.

Am J Health Syst Pharm. 2013;70:195–283.

5. セフメタゾールに関する適応菌種の拡大についての要望書

1. 希望する変更の内容

【効能・効果】

<適応菌種>

セフメタゾールに感性的黄色ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, プロテウス属 (基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌を含む), モルガネラモルガニー, プロピデンシア属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)

<適応症>

敗血症, 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, 腹膜炎, 胆管炎, 胆管炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮 旁結合織炎, 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎骨周囲の蜂巣炎, 顎炎

2. 背景

基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生の腸内細菌科細菌感染症は国内でも大きな問題である。ESBL 産生菌は多くのセファロsporin系抗菌薬に耐性を示し, 標準的な治療薬はカルバペネム系抗菌薬であるが, カルバペネム系抗菌薬の濫用はカルバペネム耐性の腸内細菌科細菌や緑膿菌の増加に繋がること示唆されており¹, 適正使用が求められる²。

セファロsporin系抗菌薬の中でセフメタゾールはESBLに対して *in vitro* で安定であることが示されている³。多くの欧米諸国でセフメタゾールが認可されていないため, 欧米諸国からのESBL産生腸内細菌科細菌感染に対するセフメタゾールの有効性を示すデータは乏しいが, 本邦ではいくつかの後向き研究でその有効性と安全性が報告されている。しかし, 日本国内でのセフメタゾールの添付文書の適応菌種にはESBL産生菌へ使用できるという記載がないため, 今回, 記載追加を要望する。

3. ESBL 産生菌に対するセフメタゾールの知見

1. 土井らによって2013年に後向き研究が報告されている。95例のESBL産生菌による腎盂腎炎のうち, セフメタゾールで治療を行った10例とカルバペネム系抗菌薬で治療を行った12例を比較し, 臨床的治癒, 微生物学的治癒, 副作用において, セフメタゾールとカルバペネム系抗菌薬で有意差を認めなかった⁴。

2. 2015年に松村らによって報告された後向き多施設共同研究では, ESBL産生大腸菌

の菌血症に対するセフメタゾール、フロモキシセフとカルバペネム系抗菌薬との治療成績を比較している。この研究では初期治療からセフメタゾール、フロモキシセフもしくはカルバペネム系抗菌薬を単剤で使用しているコホートを初期治療コホート、確定治療を、セフメタゾール、フロモキシセフもしくはカルバペネム抗菌薬で行なっているものを確定治療コホートと分類し、それぞれの成績を比較している。また、セフメタゾール、フロモキシセフが選ばれる傾向スコアを算出し、逆数重み付を用いて調整している。結果、初期治療コホートおよび確定治療コホートにおいて、セフメタゾールもしくはフロモキシセフ治療群は、カルバペネム治療と比較して死亡率に有意差がなかった（経験的治療コホート：aHR, 0.87; 95%信頼区間[CI], 0.11~6.52; 決定的治療コホート：aHR, 1.04, CI, 0.24~4.49）。ただし、この研究では血液腫瘍患者、好中球減少患者に対してセフメタゾール、フロモキシセフ使用者が少なかったためコホートから除外しているため、血液腫瘍患者、好中球減少患者の ESBL 産生大腸菌菌血症の治療成績については比較ができていない⁵。

3. 福地らが 2016 年に報告した後ろ向き観察研究では、ESBL 産生腸内細菌科細菌の菌血症に対する、セフメタゾールとカルバペネム系抗菌薬との治療成績を比較している。69 例の ESBL 産生腸内細菌科細菌菌血症に対して 26 例がセフメタゾールで治療を受け、43 例がカルバペネム系抗菌薬で治療を受けた。カルバペネム群と比較して、セフメタゾール群は重症度スコアが低い傾向 (1.5 ± 1.5 vs 2.5 ± 2.1 , $p = 0.048$) にあったが、患者背景、感染経路、死亡率、再燃などのアウトカムに有意差は認めなかった⁶。

4. 荒木らが 2019 年に報告した小児の ESBL 産生腸内細菌科細菌による腎盂腎炎に対するセフメタゾールの使用成績を評価した後ろ向き研究。55 例が組み入れ基準に合致し、36 例がセフメタゾールで確定治療を行った。19 例はセフメタゾール以外の抗菌薬で確定治療を行った。セフメタゾールとセフメタゾール以外の抗菌薬での治癒率に有意差はなかった (86.1% vs 89.5% ; $P = 0.72$)⁷。

4. 変更の具体的な要望

上述の知見を元に、セフメタゾールの適応菌種の黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属の後ろに、“基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌を含む”という記載を追加することを要望する。

5. 参考文献

1. Mathers AJ, et al. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. *J Hosp Infect.* 2020 (In Press); <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.005>

2. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. AMR 対策アクションプラン 2016-2020. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
3. Jacoby G, et al. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1830–1.
4. Doi A, et al. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 2013;17:e159–63.
5. Matsumura Y, et al. Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5107–13.
6. Fukuchi T, et al. Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC Infect Dis* 2016;16:10–5.
7. Araki K, et al. Cefmetazole for extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in pediatric pyelonephritis. *Pediatr Int* 2019;61:572–7.

6. セフェピムの適応菌種変更についての要望書

1. 希望する変更の内容

注射用マキシピーム 0.5g, 注射用マキシピーム 1g

【効能又は効果】

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

セフェピムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セパシア, ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)

〈適応症〉

敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎

2. 発熱性好中球減少症

赤字下線部, ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリアの削除を希望する。

2. 背景

セフェピムは注射用第 4 世代セファロスポリンに分類される抗菌薬であり, 第 3 世代セファロスポリンが活性のある腸内細菌科細菌やナイセリア属, ヘモフィリス・インフルエンザに加え, 誘導型の染色体性 AmpC をもつエンテロバクター, インドール陽性プロテウス, シトロバクター, セラチアにも有効である。また, グラム陽性菌や緑膿菌に活性があり, 緑膿菌感染症を疑う際のエンピリック治療に用いられる¹。しかしながら, ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア (以下, *S. maltophilia*) はほぼすべてのベータラクタム系抗菌薬に対して自然耐性を持ち², 米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)においても, MIC のブレイクポイント基準が記載されている抗菌薬は, チカルシリン・クラブラン酸, セфтаジジム, ミノサイクリン, レボフロキサシン, ST 合剤, クロラムフェニコールのみである³。

3. 海外の添付文書に記載されている用量

1. 米国⁴

抗菌活性

セフェピムは、実験室レベルでも（適応と用法に記載された）臨床レベルでも、下記に示す菌種のほとんどへ活性が示されている。

グラム陰性菌

Enterobacter

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

グラム陽性菌

Staphylococcus aureus（メチシリン感受性のみ）

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans group streptococci

下記の細菌に対しては実験室レベルのデータは利用可能であるが、臨床のデータは未知である。下記に示す細菌の少なくとも90%のMICは類似の細菌のセフェピムへのブレイクポイントと同じがそれよりも低い値であるが、実臨床での治療効果については十分に質の高い臨床試験が行われていない。

グラム陽性菌

Staphylococcus epidermidis（メチシリン感受性のみ）

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae

メモ: *Enterococcus faecalis* などの腸球菌や、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のほとんどは、セフェピムへ耐性である。

グラム陰性菌

Acinetobacter calcoaceticus subsp. lwoffii

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter agglomerans

Haemophilus influenzae (including beta-lactamase producing isolates)

Hafnia alvei

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis (including beta-lactamase producing isolates)

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia marcescens

NOTE: 多くの *S. maltophilia* の分離株にセフェピムは活性がない

2. 英国⁵

薬理作用

薬理動態

薬理学的グループ: 全身性抗菌薬. その他のベータラクタム剤. 第4世代セファロスポリン
ATCコード: J01DE01

薬理作用

セフェピムは広域, 殺菌的な抗菌薬であり, グラム陽性菌から陰性菌まで, アミノグリコシドや第3世代セファロスポリンに耐性をもつ細菌を含め, 広く活性を持つ. ほとんどのベータラクタマーゼによる加水分解に耐性である. クロモゾーム性に変化したベータラクタマーゼにも親和性が少なく, グラム陰性菌の細胞を素早く通過する.

耐性

いくつかのメカニズムでセフェピムへの耐性を生じる

- ベータラクタマーゼによる加水分解 セフェピムはプラスミド性, クロモゾーム性に生じたベータラクタマーゼに安定だが, *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* などに現れる広域なベータラクタマーゼや, クロモゾーム性に生じた酵素に分解される.
- PBP への親和性の低下 肺炎球菌をはじめとした連鎖球菌の PBP 変異により耐性が生じる. セフェピムへの親和性に乏しい PBP の付加的な産生によりメチシリン耐性を生じたブドウ球菌にも耐性である.
- 外膜蛋白の変異
- 排出ポンプ

細胞壁に同時に2つ以上の耐性メカニズムが生じることがある. メカニズムにより, 多くの, またはすべてのベータラクタム剤, または他の抗菌薬に交叉耐性を生じることがある.

治療中に以下の細菌に耐性を生じることがある: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (especially *P. aeruginosa*), *Morganella* and *Serratia*.

感受性と判断される濃度 (ブレイクポイント)

感受性と耐性の分水嶺と判断される濃度は EUCAST (2009-05-25)による

細菌	感受性	耐性
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1mg/l	> 8mg/l
<i>Pseudomonas</i> ^a	≤ 8mg/l	> 8mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> と <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25mg/l	> 0.25mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1mg/l	> 2mg/l
<i>Streptococci</i> A, B, C, G ^b		
<i>Staphylococcus</i> ^c		

a 高用量 (2g x 3回) を用いた場合

b ベンジルペニシリンのブレイクポイントに準じる

c メチシリンのブレイクポイントに準じる

獲得耐性の頻度は地理的な要因や選択圧を受けた時間により変わるため、特に重症例の治療時は地域の耐性情報を参照することが望ましい。少なくともある種の感染症については、薬剤の有効性を判定するような地域の耐性状況が分からない場合、専門家のアドバイスを求めること。

一般的に感受性のある細菌

グラム陽性好気性菌	ベータラクタマーゼ産生菌を含めた <i>Staphylococcus aureus</i> と coagulase negative <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i> <i>Pneumococci</i>
グラム陰性好気性菌	<i>Acinetobacteria</i> <i>Aeromonas spp</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacteriae</i> <i>Escherichia coli</i> ベータラクタマーゼ産生菌を含めた <i>Haemophilus influenzae</i>

	<i>Klebsiella</i> ベータラクタマーゼ産生菌を含めた <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>
耐性を獲得した細菌	
グラム陽性好気性菌	<i>Enterococos</i> <i>Listeria</i>
グラム陰性好気性菌	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
嫌気性菌	<i>Bacteroides</i> と <i>Clostridium difficile</i> を含む嫌気性菌
その他の微生物	<i>Chlamydia</i> <i>Mycoplasma</i>

3. 仏国⁶

薬理作用

薬理学的グループ: 全身性抗菌薬. ATC コード: J01DE01

セフェピムは、第4世代セファロスポリンに属するベータラクタム剤です。

抗菌活性のスペクトラム

ブレイクポイントは、感受性菌を中程度感受性、耐性のある菌を分ける。

S ≤ 4 mg/l R > 32 mg/l

肺炎球菌 MIC : S ≤ 0.5 mg/l R > 2 mg/l (経静脈投与)

獲得耐性の頻度は地理的、時間的な要因により変わるため、特に重症例の治療時は地域の耐性情報を入手することが有用。下記のデータはこの抗菌薬に対して感受性である確率のみを示すガイダンスとして提供可能である。

フランスにおいて耐性率が知られている場合、以下の表に示している。

細菌	フランスにおける耐性率
感受性	

グラム陽性好気性菌 15-35%

Staphylococcus (メチシリン感受性)

Streptococcus

Streptococcus pneumoniae

グラム陰性菌 0-20%

Acinetobacter baumannii

Branhamella catarrhalis

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella

Morganella morganii

Neisseria

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia

Salmonella

Serratia

Shigella

嫌気性菌 15%

Clostridium perfringens

Fusobacterium

Peptostreptococcus

Prevotella

中等度感受性

グラム陰性菌 15-35%

Pseudomonas aeruginosa

耐性

グラム陽性好気性菌

Enterococcus

Listeria

Staphylococcus (メチシリン耐性)

グラム陰性菌

Burkholderia cepacia

Stenotrophomonas maltophilia

嫌気性菌

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

メチシリン耐性の頻度はすべてのブドウ球菌の約 30-50%であり，主に病院内で発生する

4. 感染症成書における記載

<セフェピムの *S. maltophilia* に対する MIC について>

- Endimiani A, Sendi P. Cefepime, Cefpirome, and Cefepime-Tazobactam. In Kucers' The Use of Antibiotics Seventh Edition.

セフェピムの *S. maltophilia* への使用用途について言及された記載はないが，最小発育素子濃度 (MIC) についての記載がある。

	MIC	≤ 0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1
	cumulative percentage	0.0	0.0	0.2	0.4	1.1	2.5
<i>S. maltophilia</i>							
(N=4,300)	MIC	2	4	8	16	32	≥ 64
	cumulative percentage	6.0	11.8	26.2	54.9	98.9	100.0

ただし，*S. maltophilia* のブレイクポイントは CLSI でも EUCAST でも設定されていない

5. 変更の具体的な要望

米国のセフェピム添付文書において，*S. maltophilia* にセフェピムは活性がないことが明記されており，英国，仏国の添付文書においても，耐性であることが記載されている。成書においても，セフェピムの MIC は高いことが表として記載されており，かつ，*S. maltophilia* への言及がないこと自体が，その使用が不適切であることの傍証と考えられる。

以上より，【効能又は効果】内に記載された〈適応菌種〉につき，ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリアの削除を希望する。

6. 参考文献：

1. Letourneau AR. Cephalosporins. in UpToDate. Wolters Kluwer Health.
2. Greenberg D. *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* Complex. Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed. pp 2700-5.
3. CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th ed.
4. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
5. Datapharm. electronic Medicines Compendium (eMC). <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
6. ANSM. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64381603&typedoc=R>

7. セフェピムの小児適応追加についての要望書

1 希望する変更内容

注射用マキシピーム 0.5g, 注射用マキシピーム 1g

改定案	現行
<p>【効能又は効果】</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種> セフェピムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロヒビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セパシア, ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)</p> <p><適応症> 敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>本剤の使用に際しては, 投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し, 投与中し又はより適切な他剤に切り替えるべき検討を行うこと. さらに, 本剤の投与期間は, 原則として 14</p>	<p>【効能又は効果】</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種> セフェピムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セパシア, ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)</p> <p><適応症> 敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>本剤の使用に際しては, 投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し, 投与中し又はより適切な他剤に切り替えるべき検討を行うこと. さらに, 本剤の投与期間は, 原則として 14</p>

<p>日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症 通常成人には，症状により 1 日 1～2g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 4g（力価）まで増量し，分割投与する。</p> <p>2 か月以上，体重 40kg 以下の小児に対しては 1 日 100mg（力価）/kg を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 150mg（力価）/kg まで増量し，3 回に分割し投与する。</p> <p>日齢 14 以下の新生児に対しては，1 日 60mg（力価）/kg を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 90mg（力価）/kg まで増量し，3 回に分割し投与する。</p> <p>日齢 14 以上 2 か月未満の乳児では，1 日 60～90mg（力価）/kg を 2～3 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．症状に応じて適宜増減するが，難治性又は重症感染症には，1 日 150mg（力価）/kg まで増量し，3 回に分割して投与することができる。</p> <p>なお小児への投与では，成人における 1 日最大用量を超えないこと。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常成人には，症状により 1 日 4g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p>2 か月以上，体重 40kg 以下の小児に対しては</p>	<p>日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症 通常成人には，症状により 1 日 1～2g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 4g（力価）まで増量し，分割投与する。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常成人には，症状により 1 日 4g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>2. 腎障害患者 腎障害のある患者には，投与量を減ずるか，投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）</p>
--	--

<p>1 日 150mg (力価) /kg を 3 回に分割し, 静脈内注射又は点滴静注する.</p> <p>2 か月未満の乳児に対しては, 90mg (力価) /kg を 3 回に分割し, 静脈内注射又は点滴静注する.</p> <p>なお小児への投与では, 成人における 1 日最大用量を超えないこと.</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること. 2. 腎障害患者 腎障害のある患者には, 投与量を減ずるか, 投与間隔をあけるなど慎重に投与すること. (「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照) 	
---	--

2 背景

セフェピムは, 第4世代セファロsporin系抗菌薬として1993年6月に誕生して以降, 欧米諸国をはじめ世界各国で使用されている。本邦でも1995年8月に薬価収載され, 販売が開始された。その後, 医療現場における発熱性好中球減少症の治療の重要性が増大していたこと, セフェピムを適応外使用されている実態から, 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日発出, 研第4号・医薬審第104号)の通知を踏まえて, 海外での臨床試験成績および国内成績をもって, 2004年9月16日に「発熱性好中球減少症」が効能として追加された。

現在本邦では, セフェピムは成人のみで適応があり, 小児では適応外使用である。しかし, 現実的に諸外国のみならず, 本邦の診療ガイドラインにおいてもセフェピムは標準治療の選択肢として記載されている。

そこで今回, 各国の添付文書や国内外のガイドラインおよび成書の記載を確認し, すでに国内で成人に承認されているセフェピムの小児への適応拡大についての要望を作成した。

3 海外の添付文書に記載されている用法・用量と適応

1. 米国（商品名：Maxipime®）

<適応>

複雑性および非複雑性尿路感染症，非複雑性皮膚軟部組織感染症，肺炎，発熱性好中球減少症のエンピリック治療として安全性及び効果は，生後2か月～16歳に対しては確立している．この年齢層へのセフェピム投与は，十分かつよくデザインされた成人におけるセフェピム使用に関するデータと小児に対する研究のPKデータおよび安全性データによる支持されている．2か月未満に対する安全性と効果は確立はしていないが，使用例のデータや *Haemophilus influenzae* type b (Hib) による，または Hib の関与が疑われている重症感染症の治療した臨床データはある．

<用法・用量>

小児患者(生後2か月～16歳)：小児患者における最高用量は，成人推奨用量を超えてはならない．(1回最大用量：2g)体重40kgまでの小児患者の通常推奨用量は，単純性・複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む)，単純性皮膚・皮膚組織感染症および肺炎には，1回50mg/kgを12時間毎(好中球減少に伴う発熱患者には1回50mg/kgを8時間毎)，上記の期間投与する．

2. 英国（商品名：Renapime®）

<適応>

セフェピムに対して感性的な最近による以下の感染症の治療が適応となる．

- ・ 下気道感染症（院内・市中肺炎，慢性気管支炎の細菌感染による急性増悪，急性気管支炎の二次性細菌感染）
- ・ 非複雑性・複雑性尿路感染症（腎盂腎炎含む）
- ・ 皮膚軟部組織感染症
- ・ 腹腔内感染症（腹膜炎，胆道感染症）
- ・ 婦人科感染症
- ・ 乳児・小児における細菌性髄膜炎
- ・ 発熱性好中球減少症（他の抗菌薬との併用）
- ・ 上記のいずれかの感染症が疑われる，または関与している菌血症を認める患者

<用法・用量>

正常腎機能の小児では，

- 肺炎・尿路感染症・皮膚・軟部組織感染症：
 - ・ 2か月以上，体重40kg以下の小児：50mg/kg/回，12時間ごと，10日間（重症例では，8時間ごとの投与とすべきである）
- 菌血症およびその関連病態，細菌性髄膜炎，発熱性好中球減少症：

- ・ 2か月以上, 体重 40kg 以下の小児: 50mg/kg/回, 8 時間ごと, 7-10 日間

2 か月未満の小児に対する経験は限定的である。PK モデルからのデータでは, 生後 1 から 2 か月の小児では, 30mg/kg/回を 8-12 時間毎の投与が考慮される。当該年齢の児に投与する場合には, 注意深いモニタリングを要する。投与量は, 成人最大用量 (2g/回, 8 時間毎) を超えるべきではない。また, 筋注投与の経験は小児では限定的である。

3. 仏国 (商品名: Axepim®)

生後 2 か月を超える新生児および小児: 50mg/kg を 1 日 3 回静脈内投与する。新生児および小児で

の臨床データは, 本剤の単独療法を推奨する根拠をなすものではない。また, 抗菌薬の適切な使用

に関する公式の推奨事項を必ず考慮に入れること。

<用法・用量>

複雑性・非複雑性尿路感染症, 非複雑性皮膚軟部組織感染症, 肺炎:

体重 40kg 未満: 50mg/kg/回を 1 日 2 回

発熱性好中球減少症:

体重 40kg 未満: 50mg/kg/回を 1 日 3 回

ただし, 小児用量は, 成人推奨量を超えるべきではない。

4. 独国 (商品名: Maxipime®)

<適応>

小児

セフェピム感受性細菌に起因する下記の感染症治療

- ・ 敗血症
- ・ 重度の肺炎
- ・ 重度の尿路感染症
- ・ 細菌性髄膜炎
- ・ 中等度 ($\leq 1,000/\text{mm}^3$) または重度 ($\leq 500/\text{mm}^3$) の好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー。重度感染症のハイリスク患者 (骨髄移植直後の患者, 診察時に低血圧がみられた患者, 基礎疾患に血液腫瘍を有する患者, 重度もしくは長期の好中球減少症の患者等) では, 抗菌薬の単独療法は適切でない。このような患者における本剤の単独療法の効果を裏付ける十分なデータはな

い. 患者個々のリスク背景を考慮した上で, 必要に応じてアミノグリコシド系またはグリコペプチド系の抗菌薬との併用療法が推奨される.

<用法・用量>

1 回の投与で, 本剤 0.5g,1.0g,2.0g を用いることができる. 希釈後, 本剤を静脈内投与する. 3~5 分かけてゆっくり注入 するか, 30 分以上かけて短時間点滴静注する. 投与量は, 原因菌の感受性, 感染症の重症度, 腎機能, 患者の全身状態に応じて決定する.

腎機能正常な患者：40kg 以上の成人または小児（12 歳以上）

1 回投与量と投与間隔	
重度の感染症：敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症, 胆嚢および胆管感染症	非常に重度の感染症：腹膜炎を含む腹腔内感染, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
2.0g/回を 12 時間毎	2.0g/回を 8 時間毎

投与期間：通常の投与期間は 7~10 日である. 一般的に本剤は 14 日以上投与しないこと. 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピーでは, 通常の投与期間である 7 日か, 好中球減少症が回復するまで投与を行う.

生後 1 か月から体重 40kg までの小児(約 12 歳以下)

1 回の投与量, 投与間隔, 投与期間		
	重度の感染症：肺炎, 複雑性尿路感染症	非常に重度の感染症：敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
<u>2 か月から体重 40kg 以下の小児</u>	<u>50mg/kg, 12 時間毎</u> さらに重度の感染症 <u>50mg/kg, 8 時間毎</u> <u>期間：10 日間</u>	<u>50mg/kg, 8 時間毎</u> <u>期間：7-10 日間</u>
<u>1-2 か月の小児</u>	<u>30mg/kg, 12 時間毎</u>	<u>30mg/kg, 8 時間毎</u>

	さらに重度の感染症	期間：7-10 日間
	30mg/kg, 8 時間毎	
	期間：10 日間	

2 か月未満の小児への使用経験は限られており, 50mg/kg の投与の経験であった。しかし, 2 か月以上の小児の体内動態データより, 30mg/kg, 12 時間または 8 時間後毎の投与は, 1-2 か月の小児に十分であることが示唆された。この年齢の小児については, 投与中十分に観察を行うこと。一方, 体重 40kg 以上の小児については, 成人の推奨用量(表参照)が適用される。12 歳以上の体重 40kg 以下の小児については, 体重 40kg 以下の若年患者への推奨用量に従うこと。小児への投与量は, 成人の最大用量を超えないこと。(2.0g, 8 時間毎)

腎機能障害のある患者における用量:

成人及び体重 40kg(約 12 歳)を超える小児: 腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合は, 腎排泄速度低下に合わせて用量を調節する。軽度～中等度腎機能障害のある患者における初回投与量は, 腎機能が正常な患者と同じ用量, すなわち本剤 2.0g とする。その後の投与については, 下表に示す。

	推奨される維持投与量：1 回の本剤投与量, 投与間隔	
Ccr(ml/分)	重度の感染症：敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症, 胆嚢および胆管感染症	非常に重度の感染症：敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
>50	2.0g/回を 12 時間毎	2.0g/回を 8 時間毎
30～50	2.0g/回を 24 時間毎	2.0g/回を 12 時間毎
11～29	1.0g/回を 24 時間毎	2.0g/回を 24 時間毎
≤10	0.5g/回を 24 時間毎	1.0g/回を 24 時間毎

血液透析中の患者:血液透析を受けている患者では, 透析開始時のセフェピム血中総量の約 68%が 3 時間の血液透析により除去される。薬物動態モデルから, 血液透析中の患者では用量を減量する必要がある。以下の用量が推奨される:

初回投与日に本剤 1.0g を投与し、その後は、好中球減少に伴う発熱を除く全ての感染症に対して本剤 0.5 g/日を投与する。好中球減少に伴う発熱の場合には、1g/日を投与する。可能であれば本剤は毎日同じ時間に投与し、血液透析を行う日は透析終了に続いて本剤を投与すること。

持続腹膜透析を受けている腎機能障害のある患者:重度の感染症(敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症, 胆嚢及び胆管感染症)に対しては本剤 1.0g を 48 時間毎に投与。非常に重度の感染症(腹膜炎を含む腹腔感染, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー)に対しては本剤 2.0g を 48 時間毎に投与。

生後 1 か月から体重 40kg(約 12 歳)までの小児: 生後 2 か月から 12 歳までの小児における投与量である 50mg/kg, 生後 1~2 か月の小児における投与量である 30mg/kg は, 成人患者における投与量の 2.0g に相当する。したがって, 下表に示すとおり, 成人と同様に投与間隔を延長し, 減量するのが望ましい。

生後 2 か月から体重 40kg(約 12 歳)までの小児:

	推奨される投与量 (mg/kg) /投与間隔	
Ccr(ml/分)	重度の感染症: 敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症	非常に重度の感染症: 敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
>50	50mg/kg/回を 12 時間毎	50mg/kg/回を 8 時間毎
30~50	50mg/kg/回を 24 時間毎	50mg/kg/回を 12 時間毎
11~29	25mg/kg/回を 24 時間毎	50mg/kg/回を 24 時間毎
<=10	12.5mg/kg/回を 24 時間毎	25mg/kg/回を 24 時間毎

生後 1~2 か月の新生児:

	推奨される投与量 (mg/kg) /投与間隔
--	------------------------

Ccr(ml/分)	重度の感染症：敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症	非常に重度の感染症：敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
>50	30mg/kg/回を 12 時間毎	30mg/kg/回を 8 時間毎
30~50	30mg/kg/回を 24 時間毎	30mg/kg/回を 12 時間毎
11~29	15mg/kg/回を 24 時間毎	30mg/kg/回を 24 時間毎
<=10	7.5mg/kg/回を 24 時間毎	15mg/kg/回を 24 時間毎

5. 加国（商品名：Maxipime®）

<適応および用法・用量>

小児患者(腎機能が正常な生後 2 か月から 12 歳まで)

通常の推奨用量: 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー:生後 2 か月を超え, 体重 40 kg 以下の患者の場合は, 7~10 日間にわたって 50 mg/kg を 8 時間毎に静脈内投与する. 肺炎, 尿路感染, 皮膚・皮膚組織感染症:生後 2 か月を超え, 体重 40 kg 以下の患者の場合は, 10 日間にわたって 50mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与する. 生後 2 カ月未満の小児患者における本剤の使用経験はわずかである. 体重が 40 kg を超える小児患者では, 成人の投与推奨事項を適用する. 小児患者への投与量は, 成人で推奨されている最高投与量(2g/回を 8 時間毎に投与)を超えないこと. 小児患者における筋肉内投与経験はわずかである.

腎機能障害のある小児患者

小児患者では, 尿経路での排泄が本剤の主要な排泄経路であるため(臨床薬理の項参照), 同患者集団でも本剤の用量調節を考慮する必要がある. 生後 2 か月から 12 歳までの患者における投与量である 50mg/kg は, 成人患者における投与量の 2g に相当する. 投与間隔の延長及び減量は, 表 2 の推奨事項に従うものとする. 血清クレアチニン値だけが得られている場合, 次のいずれかの公式(それぞれ Schwartz ら及び Dechaux らが提唱)によりクレアチニン・クリアランスを推定することができる:

$$\text{クレアチニン・クリアランス(mL/分/1.73m}^2) = 0.55 \times \text{身長(センチメートル)/クレアチニン}$$

$$\text{チニン・クリアランス(mg/dL) 又はクレアチニン・クリアランス(mL/分/1.73m}^2) =$$

0.52 x 身長(センチメートル)-3.6/クレアチニン・クリアランス(mg/dL)

6. 豪州 (商品名: Maxipime®)

<適応と用法・用量>

小児(腎機能正常な生後2か月から12歳まで):

通常の推奨用量:

- 肺炎, 尿路感染, 皮膚軟部組織感染症:生後2か月を超え, 体重40kg以下の患者では, 50 mg/kgを12時間毎に投与する. 重症感染症に対しては, 8時間毎に使用してもよい.
- 好中球減少に伴う発熱のエンピリック治療:生後2か月を超え, 体重40kg以下の患者では, 50 mg/kgを8時間毎に投与する.
- 通常

体重40 kgを超える小児患者:成人の投与推奨事項を適用する(表4参照). 体重40 kg以下の12歳を超える患者では, 体重40kg以下の若年患者での投与推奨事項を適用する. 小児患者への投与量は, 成人で推奨されている最高投与量(1回2gを8時間毎に投与)を超えないこと.

小児患者では筋肉内投与の経験が少ないため, 推奨されない.

腎機能障害のある小児:小児患者では尿路での排泄が本剤の主要な排泄経路であるため(薬理の項参照), 腎機能障害のある12歳未満の患者でも本剤の用量調節を考慮する必要がある. 生後2か月から12歳までの患者における投与量である50mg/kg, 生後1~2か月までの患者における投与量である30mg/kgは, 成人患者における投与量の2gに相当する.

4 感染症学・臨床感染症学, 小児科学の成書およびガイドラインにおける記載

1. Principle and practices of Pediatric Infectious Diseases Long 4th edition

セフェピム(第4世代セファロスポリン系抗菌薬)は緑膿菌活性を有し, AmpC β-ラクタマーゼ(染色体性)のエンテロバクター, セラチア, シトロバクター属菌に対して安定性を有している. また MSSA に対する活性も有することが特徴である. こうした幅広い活性により, 発熱性好中球減少症の発熱のエンピリック治療として認められており, 幅広い医療関連感染の起因菌となるグラム陰性菌に対する治療が可能である. しかしβ-ラクタマーゼ陽性の *B. fragilis* や腸球菌に対する効果がないことに注意が必要である.

<以下, 原著の抜粋>

The fourth-generation cephalosporin, cefepime, maintains activity against *P. aeruginosa* and displays enhanced stability to the ampC chromosomal β -lactamases of *Enterobacter*, *Serratia*, and *Citrobacter* spp., while retaining significant (but not optimal) activity against MSSA. This broad activity permits empiric therapy of neutropenic children with fever and allows for treatment of a wide variety of nosocomial gram-negative infections. However, lack of activity against β -lactamase-positive strains of *B. fragilis* and against *Enterococcus* limits the ability to treat intra-abdominal infections with cefepime alone.

【用法・用量】

乳児および小児に対する投与量	
経静脈 (IV) / 筋注 (IM)	100-150mg/kg/日 (8~12 時間毎) (成人量: 2~6g/日)
新生児に対する投与量	
IV/IM	体重 2kg 以下
	日齢 7 以下: 30mg/kg/回, 12 時間毎
	日齢 8-28: 30mg/kg/回, 12 時間毎
	体重 2kg 以上
日齢 7 以下: 50mg/kg/回 [¶] , 12 時間毎	
日齢 8-28: 50mg/kg/回 [¶] , 12 時間毎	

¶ 治療対象としている病原体の MIC が 4 以下の時は, 30mg/kg/回

2. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8th edition

下気道感染症や尿路感染症, 皮膚・軟部組織感染症, 腹腔内感染症 (嫌気性菌に対する活性のある抗菌薬との併用) や発熱性好中球減少症の初期の単独治療として適応がある. 現在, 髄膜炎に対する本剤単剤での治療のデータは不十分である. 本剤の効果と安全性は現在のところ新生児では確立していない. しかし, 早産・正規産児の PK データから日齢 14 未満の乳児には, 在胎週数に関わらず 30mg/kg を 12 時間おきに投与することが支持される. この用量は, 日齢 14 以上の乳児および小児において承認されている用量 50mg/kg 8-12 時間毎と同等かそれ以上の抗菌薬曝露である.

<以下, 原著抜粋>

Cefepime is indicated for the parenteral treatment of lower respiratory tract, urinary tract, skin and skin structure, and intra-abdominal (in combination with anaerobic antibacterial agents) infections, as well as for empirical monotherapy in pediatric patients with cancer who have fever and neutropenia. Currently, data are insufficient to recommend cefepime as single-agent therapy for meningitis. The safety and efficacy of cefepime have not been established for neonates, but data extrapolated from pharmacokinetic studies among preterm and term infants support a dose of 30 mg/kg every 12 hours for infants younger than 14 days of age, regardless of gestational age. This dosage should provide antibiotic exposure equivalent to or greater than the approved dose of 50 mg/kg every 8 to 12 hours in older infants and children.

【用法・用量】

乳児および小児に対する投与量	
経静脈（IV）/筋注（IM）	100-150mg/kg/日（8～12時間毎）（成人量：2～6g/日）
新生児に対する投与量	
IV/IM	体重 1.2kg 未満 日齢 0～28：30mg/kg/回, 12時間毎 体重 1.2～2kg 日齢 7 以下：30mg/kg/回, 12時間毎 日齢 8-28：30mg/kg/回, 12時間毎 体重 2kg 以上 日齢 7 以下：30mg/kg/回, 12時間毎 日齢 8-28：30mg/kg/回（12時間毎）～50mg/kg/回（8時間毎）

3. Remington & Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 8th edition

セフェピムは、グラム陽性および陰性菌（緑膿菌を含む）に対する幅広い抗菌活性を有する。小児においては、髄膜炎の治療としても有効で、多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症の治療としても有効である。腸球菌、リステリア菌、MRSA、MRSE および嫌気性菌に対しては耐性を示す。PK のデータによると、生後 2-4 週間は、30mg/kg を 12 時間毎に、以後は 50mg/kg を 12 時間毎という投与レジメンが支持されている。緑膿菌やエンテロバクター属菌による重症感染症（髄膜炎を含む）の治療では、8 時間毎の投与や投与時間の延長などを考慮する必要がある。

<以下, 原著抜粋>

Cefepime demonstrates activity against gram-positive and gram-negative bacterial pathogens, including *P. aeruginosa*. Cefepime has been shown to be effective for therapy for meningitis in children and is useful for treatment of multidrug-resistant gram-negative bacillary infections in pediatric patients. Some isolates of ceftazidime- and cefotaxime-resistant *Enterobacter* spp. are susceptible to cefepime. Resistant organisms include enterococci, *L. monocytogenes*, MRSA, MRSE, and anaerobes.

Cefepime has been evaluated in young children with serious bacterial infections, including meningitis, and has been comparable in safety and efficacy to third-generation cephalosporins. PK information supports the typical dosing regimen: 30 mg/kg every 12 hours during first 2 to 4 weeks of life and 50 mg/kg every 12 hours thereafter. Meningitis or severe infections caused by *Pseudomonas* or *Enterobacter* spp. may require dosing every 8 hours or prolonged infusion times (4 hours) to maintain the concentrations above the MIC of offending organism. Although data on the use of cefepime in the neonatal period are sparse, because of its extended activity and stability against β -lactamase-producing bacteria, cefepime can be used for treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. In a small randomized trial of 90 infants, cefepime was safe and therapeutically equivalent to cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children.

4. **Kucer's the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs** Edited by M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. Mccarhty, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. (VOLUME 1) seventh edition. | Boca Raton: CRC Press, [2017]

【臨床適応】

発熱性好中球減少症, 重症細菌感染症 (菌血症, 肺炎), 骨髄炎, 髄膜炎, 尿路感染症, 皮膚軟部組織感染症, 婦人科感染症, 腹腔内感染症

【用法・用量】

新生児の用量については, ほとんどデータがない。

2 か月～16 歳の小児に対する投与量

100-150mg/kg/日 (8～12 時間毎) (成人量: 2～6g/日)

成人の 1 日最大量を超えない。

新生児に対する投与量

日齢 14 以下の新生児は, 60mg/kg/日 (12 時間毎)

腎障害の患者では, 用量の調整が必要である. 用量調整は, GFR が 70ml/min 以下の時に必要である.

5. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update

小児のハイリスク患者における発熱性好中球減少症では, 抗緑膿菌活性の β ラクタム薬 (第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬, カルバペネム系抗菌薬) による単剤でのエンピリック治療が推奨される.

<以下, 原著抜粋>

In high-risk FN:

Use monotherapy with an antipseudomonal beta-lactam, a fourth-generation cephalosporin, or a carbapenem as empirical therapy in pediatric high-risk FN (strong recommendation, high-quality evidence). Reserve the addition of a second gram-negative agent or a glycopeptide for patients who are clinically unstable, when a resistant infection is suspected, or for centers with a high rate of resistant pathogens (strong recommendation, moderate-quality evidence).

6. Clinical practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the IDSA

ハイリスク患者では, 経静脈的な抗菌薬投与のための入院が必要である. セフェピム, カルバペネム, ピペラシリン・タゾバクタムなどの抗緑膿菌活性のある β ラクタム系抗菌薬による単剤での治療が推奨される.

<以下, 原著抜粋>

High-risk patients require hospitalization for IV empirical antibiotic therapy; monotherapy with an anti-pseudomonal beta-lactam agent, such as cefepime, a carbapenem (meropenem or imipenem-cilastatin), or piperacillin-tazobactam, is recommended (A-I). Other antimicrobials (aminoglycosides, fluoroquinolones, and/or vancomycin) may be added to the initial regimen for management of complications (eg, hypotension and pneumonia) or if antimicrobial resistance is suspected or proven (B-III).

7. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019

発熱性好中球減少症のエンピリック治療としては, β ラクタム系抗菌薬単剤での治療が推奨されている. 推奨される治療薬として, セフェピム (他にピペラシリン・タゾバクタム, メロペネム等) が記載されている. 以下のように, 小児の推奨投与量の記載も

あり，原則として小児投与量は成人量を超えないこととしている。

薬剤（投与経路）	成人推奨投与量	小児推奨投与量
セフェピム (静注または点滴静注)	2g/回, 1日3回	50mg/kg/回, 1日3回

8. 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016年版

発熱性好中球減少症の経験的治療では，広域抗菌スペクトラムを有するβラクタム系抗菌薬単剤による経静脈的投与から開始することが強く推奨されている（推奨グレード：1A）初期治療に用いられる抗菌薬として，タゾバクタム・ピペラシリン，セフトジジム，セフォゾプラン，セフピロムなどがあり，セフェピムは成人ではエビデンスがあり推奨されているが，日本での小児への使用は未承認と記載されている。

9. 2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 25th edition & Redbook 2018-2020

セフェピム（第4世代セファロスポリン系抗菌薬）は1999年に小児での使用が承認された。その特徴として，セフトジジム以上の抗緑膿菌活性，第2世代セファロスポリン系抗菌薬相当のグラム陽性菌に対する活性，グラム陰性腸内細菌に対するより良い活性，エンテロバクター，セラチアの誘導性ampC βラクタマーゼ（プロテウスやシトロバクターの一部）に対する安定性である。こうした病原体に対して単剤で使用可能である。

<以下，原著を抜粋>

Cefepime, a fourth-generation cephalosporin approved for use in children in 1999, exhibits (1) enhanced antipseudomonal activity over ceftazidime; (2) the Gram-positive activity of second-generation cephalosporins; (3) better activity against Gram-negative enteric bacilli; and (4) stability against the inducible ampC beta-lactamases of *Enterobacter* and *Serratia* (and some strains of *Proteus* and *Citrobacter*) that can hydrolyze third-generation cephalosporins. It can be used as single-drug antibiotic therapy against these pathogens, rather than paired with an aminoglycoside, as is commonly done with third-generation cephalosporins to decrease the emergence of ampC-resistant clones.

	投与経路	用量	間隔
セフェピム	IV, IM	100mg/kg/日 (1日最大量：4g)	12時間毎
		150mg/kg/日 (1日最大量：4g)	8時間毎

6g)

(発熱性好中球減少症のエンピリック治療として)

10. Nelson's Neonatal Antimicrobial Therapy

セフェピムは、セフトキシムおよびセフトリアキソンのカバーに加え、抗緑膿菌活性有する。血液脳関門を通過するため、グラム陰性菌の髄膜炎の治療としても使用可能である。また、染色体性の ampC β ラクタマーゼを産生するエンテロバクターや多くのシトロバクター、セラチアに対して安定性がある。そのほかレンサ球菌、ナイセリア、インフルエンザ菌、メチシリン感性黄色ブドウ球菌に対しても良い活性がある。ただし、腸球菌や β ラクタマーゼ陽性嫌気性菌に対しては活性がない。

	生後 0-28 日		生後 29-60 日
	体重 \leq 2,000g	体重 >2,000g	
セフェピム	30mg/kg/回, 12 時間毎	50mg/kg/回, 12 時間毎	50mg/kg/回, 8 時間毎 ¶

¶ MIC \geq 8mg/L の菌による感染症の治療のために、3 時間以上かけて点滴静注または 200mg/kg/日 (6 時間毎) の投与が必要かもしれない。

(2 章 P. 26 の記載より)

新生児用量

在胎 36 週未満	在胎 36 週以上
30mg/kg/回, 12 時間毎	50mg/kg/回, 12 時間毎*

*MIC が \leq 4mg/L の菌に対する治療としては、30mg/kg/回, 12 時間毎の投与でも十分である。

乳児 (>1 か月) : 50mg/kg/回, 8 時間毎. MIC \geq 8mg/L の菌による感染症を治療する場合, 50mg/kg/回を 6 時間毎で投与が必要な可能性がある。

新生児における筋注での投与は、あまり研究されていない。血中濃度は低く、用量依存性感性 (SDD) の菌による治療失敗となるリスクが上昇する可能性がある。小児の髄膜炎に対して前向きに検討され、効果が示されているため、髄液移行性の抗菌薬での治療を要する菌血症例 (新生児) の選択肢として適切である。

主たる副作用 : 新生児においてもほぼ許容される。副作用は 5%未満である。

<以下, 原著抜粋>

Fourth-generation cephalosporins. Cefepime has all coverage of cefotaxime and ceftriaxone with the addition of antipseudomonal activity. Cefepime crosses the blood-

brain barrier and can be used to treat gram-negative meningitis. Although it has slightly broader spectrum (due to its activity against *Pseudomonas*), cefepime may be used in place of cefotaxime if cefotaxime is unavailable. (**Chapter 1 P. 2**)

Cefepime is a beta-lactam cephalosporin antibacterial primarily used for its activity against the gram-negative bacilli *Pseudomonas* and the Enterobacteriaceae, including stability to those producing chromosomal ampC beta-lactamase such as *Enterobacter*, many *Citrobacter*, *Serratia marcescens*. It also has good activity against streptococci, *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, and oxacillin/methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, although narrower spectrum agents are typically used against these pathogens instead of cefepime. Cefepime is not active against *Enterococcus* or beta-lactamase-positive anaerobes.

	0-28 days		Chronologic age 29-60 days
	Body weight ≤2,000g	Body weight >2,000g	
Cefepime	30mg/kg, q12h	50mg/kg, q12h	50mg/kg, q8h ¶

¶ may require infusion over 3 hours, or 200mg/kg/day div q6h, to treat organisms with MIC ≥8mg/L

Neonatal dosing

GA<36wk	GA≥36wk
30mg/kg, q12h	50mg/kg, q12h*

*A lower dose of 30mg/kg, q12h adequate for organisms with MIC ≤4mg/L

Infant dosing (>1mo): 50mg/kg q8h. May require 50mg/kg every 6 hours to treat organisms with MIC of 8 mg/L.

Cefepime given IM is not well studied in neonates, Serum concentrations may be lower and susceptible dose-dependent organism treatment failure risk may be increased.

Cefepime has been prospectively studied and shown to be effective for pediatric meningitis. Cefepime is, therefore, appropriate for neonates with bacteremia in situations where antibiotic diffusion into spinal fluid would be desirable. For documented bacterial meningitis, other, better studied agents should be used.

Main toxicities: usually well tolerated in neonates. Rare side effects (<5%) (from Chapter 2 P. 26)

5 変更の具体的な要望

各国の添付文書では、新生児に対するデータは非常に限られているものの、小児に対する適応が明記されている。また諸外国の添付文書だけではなく、外国および日本の成書および感染症診療ガイドラインにおいても、小児に対するセフェピム投与の記載がされているものが多い。また、新生児に関しては、添付文書上の記載のない国もあったが、実際に米国小児科学会から発行されている抗微生物薬のマニュアルや臨床感染症学の成書では、新生児用量に関して、薬物動態学的視点や安全性の視点でのデータに基づき記載されている。

こうした状況を鑑み、セフェピムの小児適応の追加を要望したい。すなわち、現行の添付文書に記載のない小児への投与について、一般感染症に対しては、

「2か月以上、体重40kg以下の小児に対しては1日100mg（力価）/kgを2回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には、症状に応じて1日量を150mg（力価）/kgまで増量し、3回に分割し投与する。日齢14以下の新生児に対しては、1日60mg（力価）/kgを2回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。難治性又は重症感染症には、症状に応じて1日量を90mg（力価）/kgまで増量し、3回に分割し投与する。日齢14以上2か月未満の乳児では、1日60～90mg（力価）/kgを2～3回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。症状に応じて適宜増減するが、難治性又は重症感染症には、1日150mg（力価）/kgまで増量し、3回に分割して投与することができる。なお小児への投与では、成人における1日最大用量を超えないこと。」という記載の追加を、発熱性好中球減少症に対しては、「2か月以上、体重40kg以下の小児に対しては、1日150mg（力価）/kgを3回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。2か月未満の乳児に対しては、90mg（力価）/kgを3回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。なお小児への投与では、成人における1日最大用量を超えないこと。」という記載の追加を要望する。

6 参考文献

1. Jason B. Sauberan, John S. Bradley: Chapter 292: Antimicrobial Agents. In. Sarah S. Long, Charles G. Prober, Marc Fischer, eds., Principles and practice of pediatric infectious diseases 5th ed., Philadelphia, PA: Elsevier, 1508-1531, 2018
2. Ruston S. Taylor, Debra L. Palazzi: Chapter 236: Antibacterial Therapeutic Agents, In. James D. Cherry, Gail J. Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach, Peter J. Hotez, eds., Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8th ed.,

- Philadelphia, PA: Elsevier, 2356-2398, 2019
3. Kelly C. Wade, Daniel K. Benjamin Jr.: Chapter 37. Clinical Pharmacology of Antiinfective Drugs. In. Christopher B. Wilson, Victor Nizet, Yvonne A. Maldonado, Jack S. Remington, Jerome O. Klein, eds., Remington & Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 8th ed., Philadelphia, PA: Elsevier, 2016
 4. Kucer's the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs Edited by M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. Mccarhty, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. (VOLUME 1) seventh edition. | Boca Raton: CRC Press, [2017]
 5. 館田一博, 荒岡秀樹, 石和田稔彦, 岩崎博道, 竹村弘, 松本哲哉, 宮入烈: II. 発熱性好中球減少症. [編集] JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, [発行]日本感染症学会・日本化学療法学会, 22-28, 2019
 6. 太田節雄, 梶原道子, 加藤陽子, 福島啓太郎, 森口直彦, 湯坐有希: 第7章. 支持療法, 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版, [編集]一般社団法人日本小児血液・がん学会. 金原出版株式会社. 121-180, 2016
 7. John S. Bradley, et al.: 2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 25th ed., American Academy of Pediatrics, 2019
 8. Joseph B. Cantey, Jason Sauberan.: Nelson's Neonatal Antimicrobial Therapy, American Academy of Pediatrics, 2019
 9. David W. Kimberlin, et al: Red Book: 2018-2021 Report of the committee on infectious diseases, 31th ed., American Academy of Pediatrics, 2018. [岡部信彦監修: 最新感染症ガイド R-Book 2018-2021, 日本小児医事新報社, 2019.]
 10. Capparelli E, Hochwald C, Rasmussen M, Parham A, Bradley J, Moya F. Population pharmacokinetics of cefepime in the neonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2760-2766.
 11. Endimiani A, Perez F, Bonomo RA. Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(6):805-824.
 12. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* 2011;52(4): e56-e93,
 13. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update, *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082-2096
 14. 医薬品インタビューフォーム, 日本薬局方. (注射用マキシピーム 0.5g, 注射用マキ

シピーム 1g, マキシピーム点滴静注用バッグ 1g, セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「サンド」, セフェピム塩酸塩静注用 1g「サンド」, セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「CMX」, セフェピム塩酸塩静注用 1g「CMX」

15. DailyMed [Internet]. [cited 2019 December 30].
Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
16. ANSM [Internet]. [cited 2019 December 30].
Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
17. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [cited 2019 December 30].
Available from: <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
18. Generic drugs (therapeutic equivalent brand and generic drugs) [Internet]. [cited 2019 December 30]. Available from: <https://www.ndrugs.com>

7 現在の日本の採用医薬品情報

現在セフェピムは、以下の3社が製造販売している。

先発品	<ul style="list-style-type: none"> ・注射用マキシピーム 0.5g ・注射用マキシピーム 1g ・マキシピーム点滴静注用バッグ 1g 	ブリストルマイヤーズ
後発品	<ul style="list-style-type: none"> ・セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「サンド」 ・セフェピム塩酸塩静注用 1g「サンド」 	サンド
	<ul style="list-style-type: none"> ・セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「CMX」 ・セフェピム塩酸塩静注用 1g「CMX」 	ケミックス

8. ST 合剤の皮膚軟部組織感染症の適応症拡大についての要望書

1. 希望する変更の内容

ダイフェン配合錠／ダイフェン配合顆粒, バクタ配合錠／バクタ配合顆粒, バクトラミン配合錠／バクタラミン配合顆粒, バクトラミン注

【効能または効果】

1. 一般感染症

<適応菌種>スルファメトキサゾール／トリメトプリムに感性の腸球菌属, 大腸菌, 赤痢菌, チフス菌, パラチフス菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア・レットゲリ, インフルエンザ菌
<適応症>肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 感染性腸炎, 腸チフス, パラチフス, **皮膚軟部組織感染症**

2. ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制

<適応菌種>ニューモシスチス・イロベチー

<適応症>ニューモシスチス肺炎, ニューモシスチス肺炎の発症抑制

2. 背景

皮膚・軟部組織感染症の原因菌として以前から市中獲得型 MRSA の関与が報告されており, 関与が疑われる場合は, 市中獲得型 MRSA を含めて治療できるような抗菌薬が使用されている. ST 合剤は市中獲得型 MRSA に対して有効であり, かつ経口投与が可能な抗菌薬であるため, 特に外来治療が可能な皮膚・軟部組織感染症において適切な選択肢のひとつであると考えられている. しかしながら, 現在の日本の ST 合剤の添付文書では, 適応症に皮膚・軟部組織感染症が含まれていない. そこで今回, 各国の添付文書や感染症の成書の記載, ガイドラインを確認し, 国内で承認されている ST 合剤の添付文書上の適応症の見直しについて要望を作成した.

3. 海外の添付文書に記載されている適応症

1. 米国¹

<適応症>

- ・尿路感染症
- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪 (成人)
- ・赤痢
- ・ニューモシスチス肺炎
- ・旅行者下痢症 (成人)

※ 米国の添付文書には適応症として皮膚軟部組織感染症が明記されていない

2. 英国²

<適応症>

- ・ニューモシスチス肺炎の治療および予防
- ・トキソプラズマ症の治療および予防
- ・ノカルジア症の治療

以下の感染症は、本薬剤に対する感受性が確認されていて、他の抗菌薬と本薬剤の併用が適切であると判断された場合に使用する。

- ・急性単純性尿路感染症
- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪

抗菌薬適正使用の公式ガイダンスに沿って使用すること。

※ 英国の添付文書には適応症として皮膚軟部組織感染症が明記されていない

4. 感染症成書における記載

- ・ M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Trimethoprim, Co-Trimoxazole (Co-T) and Related Agents. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th edition.

市中獲得型 MRSA (CA-MRSA) が出現したことで、黄色ブドウ球菌感染症に対する ST 合剤の有用性が見直されている。CA-MRSA は従来の院内獲得型の MRSA に比べて薬剤耐性が少ないため、通常は ST 合剤も有効である。その結果、少なくとも非重症感染症において **ST 合剤は治療選択肢のひとつと考えられる。**

- ・ John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, et al. Sulfonamides and Trimethoprim; Trimethoprim-Sulfamethoxazole. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ninth Edition.

いくつかの研究において、波動を伴う皮膚病変に対して迅速な切開排膿に加えて経口の **ST 合剤を使用すると、感染が速やかに改善することが示されている。**これらの病変は未治療であれば菌血症や化膿性筋炎、およびそのほかの重大な合併症を引き起こしかねない。また、近年発表された 2 編の論文において、MRSA が原因の合併症のない皮膚あるいは皮下の膿瘍に対して迅速な切開排膿後に **ST 合剤(またはクリンダマイシン)の使用が有効であることが示されている。** **ST 合剤は、蜂窩織炎、膿痂疹、尋常性面皰、そしてアタマジラミ(ペルメトリン外用と併用)に対しても有効であるだろう。**

- 福井次矢, 黒川 清 (監修). 細菌感染症治療の治療と予防. ハリソン内科学 日本語版 第5版
表 170-5 抗菌薬の適応となる感染症, 原因微生物とその感受性 (ST 合剤の部分のみ抜粋)

抗菌薬	感染症	頻度の高い原因菌(とその感受性(%)) ; 耐性に関する注意事項
ST 合剤	市中の尿路感染症, CA-MRSA による皮膚・軟部組織感染症	大腸菌(73%), 黄色ブドウ球菌(96%)

CA-MRSA : 市中獲得型 MRSA

- 福井次矢, 黒川 清 (監修). ブドウ球菌感染症. ハリソン内科学 日本語版第5版
市中獲得型 MRSA による皮膚・軟部組織感染症の増加により, 適切な経験的治療を開始することの必要性が注目されている. これらの菌に有効な経口薬には, クリンダマイシン, ST 合剤, ドキシサイクリン, リネゾリド, tedizolid, がある.

5. 臨床ガイドラインにおける記載

- Dennis L. Stevens et al. Impetigo and Ecthyma. In Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; 59: e10–e52.

膿痂疹・膿瘡に愛する内服治療は, 連鎖球菌が培養から単独で検出されない限りは, 黄色ブドウ球菌に対して活性のある薬剤を7日間使用すべきである. (中略)MRSA が疑われる, もしくは確定している場合は, ドキシサイクリン, クリンダマイシン, あるいは ST 合剤を推奨する.

- 杉本哲哉(委員長)他, MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編. 疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用 d(1) 皮膚・軟部組織感染症(1)皮膚科領域. MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版, 2019.

皮膚・軟部組織感染症の患者で, MRSA が分離された場合は, 入院外来を問わず CA-MRSA の可能性が高いので, 中等症以下であれば ST 合剤(A-II), MINO(A-II)を投与する. またカルバペネム系, ファロペネム, キノロン系薬が有効なことも少なくない. ただし CLDM は米国と比べ耐性率が高く, 感受性試験での確認が必要である.

6. 変更の具体的な要望

米国や英国の ST 合剤の添付文書においては皮膚軟部組織感染症の適応は明記されていないものの, 感染症分野の成書においては, 特に市中獲得型 MRSA の関与が疑われる

皮膚軟部組織感染症に対して **ST 合剤**が治療選択肢のひとつとなることが明記されている。米国の感染症学会が作成しているガイドラインでも、MRSA の関与が疑われるまたは確定している患者では **ST 合剤**が推奨されており、日本の MRSA 感染症に対する治療ガイドラインにおいても、皮膚・軟部組織感染症の外来患者では **ST 合剤**の使用が推奨されている。そのため、現在の「適応症：肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，感染性腸炎，腸チフス，パラチフス」の記載に皮膚軟部組織感染症を加え、「適応症：肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，感染性腸炎，腸チフス，パラチフス，**皮膚軟部組織感染症**」という記載への変更を要望する。

7. 参考文献

1. DailyMed [Internet]. [2020 年 1 月 4 日 閲 覧].
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
2. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [2020 年 1 月 4 日 閲 覧].
<https://www.medicines.org.uk/EMC/>

9. ST 合剤の単純性膀胱炎の適応症拡大についての要望書

1. 希望する変更の内容

ダイフェン配合錠／ダイフェン配合顆粒, バクタ配合錠／バクタ配合顆粒, バクトラミン配合錠／バクタラミン配合顆粒, バクトラミン注

【効能または効果】

1. 一般感染症

<適応菌種>スルファメトキサゾール／トリメトプリムに感性の腸球菌属, 大腸菌, 赤痢菌, チフス菌, パラチフス菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア・レットゲリ, インフルエンザ菌
<適応症>肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, **単純性膀胱炎**, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 感染性腸炎, 腸チフス, パラチフス

2. ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制

<適応菌種>ニューモシスチス・イロベチー

<適応症>ニューモシスチス肺炎, ニューモシスチス肺炎の発症抑制

2. 背景

単純性膀胱炎の原因菌として, 既に適応症に記載されている複雑性膀胱炎や腎盂腎炎と同様に, 大腸菌, クレブシエラ属, プロテウス属といった腸内細菌科細菌の関与が報告されている, スルファメトキサゾール・トリメトプリムは, 経口投与が可能な抗菌薬で, これらの腸内細菌科細菌に対して有効であり, かつフルオロキノロン系抗菌薬と比較して, これらの腸内細菌科細菌に対する耐性傾向も低いため, 特に外来治療が可能な単純性膀胱炎において適切な選択肢のひとつであると考えられている. しかしながら, 現在の日本のスルファメトキサゾール・トリメトプリムの添付文書では, 適応症に単純性膀胱炎が含まれていない. そこで今回, 各国の添付文書や感染症の成書の記載, ガイドラインを確認し, 国内で承認されているスルファメトキサゾール・トリメトプリムの添付文書上の適応症の見直しについて要望を作成した.

3. 海外の添付文書に記載されている適応症

1. 米国¹

<適応症>

・尿路感染症

感受性のある大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属, モルガネラ・モルガニー, プロテウス属による尿路感染症の治療として使用される. 初発の単純性膀胱炎は, 他の抗菌

薬との併用ではなく、単一での治療が推奨される。

- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪（成人）
- ・赤痢
- ・ニューモシスチス肺炎
- ・旅行者下痢症（成人）

2. 英国²

<適応症>

- ・ニューモシスチス肺炎の治療および予防
- ・トキソプラズマ症の治療および予防
- ・ノカルジア症の治療

以下の感染症は、本薬剤に対する感受性が確認されていて、他の抗菌薬と本薬剤の併用が適切であると判断された場合に使用する。

- ・急性単純性尿路感染症
- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪

抗菌薬適正使用の公式ガイダンスに沿って使用すること。

4. 感染症成書における記載

・ M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Trimethoprim, Co-Trimoxazole (Co-T) and Related Agents. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th edition.

大腸菌, エンテロバクター, クレブシエラ, プロテウスといった腸内細菌科細菌に対してスルファメトキサゾール・トリメトプリムは有効である。しかし、近年は薬剤耐性に対する注意が必要である。

・ Stephen H. Zinner and Kenneth H. Mayer. Sulfonamides and Trimethoprim; Trimethoprim-Sulfamethoxazole. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ninth Edition.

尿路原性の大腸菌の薬剤耐性の広がりにより、尿路感染症の治療の抗菌薬選択は、市中における大腸菌の薬剤感受性結果に基づいて決定されるべきであるが、スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる単純性尿路感染症の治療は有効である。いくつかの研究において、大腸菌のスルファメトキサゾール・トリメトプリムに対する薬剤耐性が 20%に達するようであれば、ルーチンでの使用は注意すべきと警告している。

・福井次矢, 黒川 清 (監修). 細菌感染症治療の治療と予防. ハリソン内科学 日本語版第 5 版

表 170-5 抗菌薬の適応となる感染症, 原因微生物とその感受性 (ST 合剤の部分のみ抜粋)

抗菌薬	感染症	頻度の高い原因菌(とその感受性 (%)) ; 耐性に関する注意事項
ST 合剤	市中の尿路感染症, CA-MRSA による皮膚・軟部組織感染症	大腸菌 (73%), 黄色ブドウ球菌 (96%)

CA-MRSA : 市中獲得型 MRSA

・福井次矢, 黒川 清 (監修). ブドウ球菌感染症. ハリソン内科学 日本語版第 5 版

ST 合剤は, 1999 年に Infectious Diseases Society of America の発表したガイドラインで単純性膀胱炎の治療の第 1 選択薬として推奨された. 薬剤耐性が広がった現在においては, 耐性率が 20%を超えない地域では, ST 合剤を第 1 選択薬として使用を考慮されることが適切である.

5. 臨床ガイドラインにおける記載

・Kalpana Gupta, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52: e103-120

単純性膀胱炎を引き起こす尿路原性微生物の耐性率が 20%を越えない場合, もしくは病原微生物の感受性があると判明している場合は, スルファメトキサゾール・トリメトプリムが適切な治療薬として考えられる (A-I) .

抗菌薬の耐性率が 20%の場合にその抗菌薬が推奨されないことは, 臨床データ, 基礎データ, および数理モデリングの結果からの専門家の意見に基づいている (B-III).

・JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 —尿路感染症・男性性器感染症—

【Executive summary】

急性単純性膀胱炎の分離菌は *E. coli* が約 70%, その他 *Proteus mirabilis* や *Klebsiella* 属などを含めグラム陰性桿菌が約 80~85%を占める. 急性単純性膀胱炎で最も高頻度に分離される *E. coli* の薬剤感受性は概ね良好ではあるが, β -ラクタマーゼ阻害剤 (BLI) 配合ペニシリン系薬, スルファメトキサゾール・トリメトプリム ST 合剤, セフェム系薬, キノロン系薬, いずれにおいても約 10%前後の耐性が認められる. 抗菌薬の投薬期間については, 一般にキノロン系薬, ST 合剤は 3 日間, BLI 配合ペニシリン系薬, セフェム系薬などの β -ラクタム系薬は 7 日間必要とされているが, 一部の第 3 世代セフェム系薬も 3 日間投与での有効性が示されている.

6. 尿路感染症を引き起こす主な細菌である *E. coli* の薬剤耐性率³

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の報告によると、尿路感染症を引き起こす主な細菌である *E. coli* の 2018 年のスルファメトキサゾール・トリメトプリムと高頻度に膀胱炎に使用されているレボフロキサシンの日本全国の薬剤耐性率は以下である。

細菌	スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬剤耐性率	レボフロキサシンの薬剤耐性率
<i>E. coli</i>	19.5%	34.9%

7. 変更の具体的な要望

米国や英国のスルファメトキサゾール・トリメトプリムの添付文書においては**単純性膀胱炎の適応が明記**されている。感染症分野の成書や米国および欧州感染学会が作成している海外のガイドラインでは、**単純性膀胱炎を引き起こす尿路原性微生物の耐性率が20%を越えない場合**、もしくは**病原微生物の感受性があると判明している場合は**、スルファメトキサゾール・トリメトプリムが適切な治療薬として考えられている。日本の、感染症学会および化学療法学会が作成しているガイドラインでも、スルファメトキサゾール・トリメトプリムが治療薬の1つとして挙げられている。さらに、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の報告によると、尿路感染症を引き起こす**主な細菌である *E. coli* の日本全国の2018年のスルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬剤耐性率は19.5%**であるのに対して、高頻度に膀胱炎に使用されているレボフロキサシンの薬剤耐性率は34.9%であった。そのため、現在の「適応症：肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス」の記載に**単純性膀胱炎**を加え、「適応症：肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、**単純性膀胱炎**、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス」という記載への変更を要望する。

8. 参考文献

1. DailyMed [Internet]. [2020 年 1 月 14 日 閲 覧]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
2. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [2020 年 1 月 4 日 閲 覧]. <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
3. 薬剤耐性(AMR)ワンヘルスプラットフォーム. [2020 年 1 月 15 日 閲 覧]. <https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11>

10. ST 合剤の警告文に関する要望書

1. 希望する変更の内容

バクタ配合錠／バクタ配合顆粒，ダイフェン配合錠／ダイフェン配合顆粒，バクトラミン配合錠／バクトラミン配合顆粒

警告

血液障害，ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので，他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。（削除）

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 他剤耐性菌による上記適応症において，他剤が無効又は使用できない場合に投与すること。（削除）

2. 背景

近年，薬剤耐性菌の増加によりベータラクタム系抗菌薬や，フルオロキノロン使用の見直しが求められている¹。そのため，その代替薬として使用できる抗菌薬を整備する必要がある。ST 合剤は，日本では添付文章に上記の警告文が記載されており²，感染症治療の第一選択薬として使用できないことになっているが，海外では尿路感染症や皮膚軟部組織感染症（特に MRSA 感染症に対して）を中心に第一選択薬として用いられている。アナフィラキシーやスティーブンス・ジョンソン症候群のような稀な副反応の報告がみられ，また，特に *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの重症例においては血液障害をよく経験するが，短期間の投与では問題とならないことが多い。そこで今回，各国の添付文書や教科書の記載を確認し，国内での添付文章の見直しと警告文の削除について要望を作成した。

3. 海外の添付文書での禁忌項目

1. 米国 (BACTRIM)³

BACTRIM はトリメトプリムまたはスルフォナミドに対する過敏症や薬剤性血小板減少症，葉酸欠乏性巨赤芽球性貧血の既往のある患者には禁忌である。

BACTRIM は2歳以下の患者に禁忌である。腎機能が測定できない場合，著名な肝障害や進行した腎障害を有する患者にも禁忌である（他剤が使用できない場合に使用を検討する等の記載はない）。

<原文>

CONTRAINDICATIONS

- BACTRIM is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to trimethoprim

or sulfonamides, in patients with a history of drug-induced immune thrombocytopenia with use of trimethoprim and/or sulfonamides, and in patients with documented megaloblastic anemia due to folate deficiency.

- BACTRIM is contraindicated in pediatric patients less than 2 months of age. BACTRIM is also contraindicated in patients with marked hepatic damage or with severe renal insufficiency when renal function status cannot be monitored.

2. 英国 (Co-Trimoxazole)⁴

禁忌

- 6.1 に記載のあるいずれかの物質または賦形剤に対する過敏性

6.1 賦形剤のリスト

ドクサートナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, シリカ, ラウリル硫酸ナトリウム, ステアリン酸, 工業用変性アルコール

- 著名な肝実質障害を有する患者には禁忌
- 重症腎障害があり, 血中濃度の測定ができない患者への使用には禁忌
- 生後 6 週以内の乳児には禁忌
- トリメトプリムまたはスルフォナミドによる薬剤性 ITP の既往がある患者には禁忌

他剤が使用できない場合に使用を検討する等の記載はない

<原文>

Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

*6.1. List of excipients

Also contains: docusate sodium, magnesium stearate, maize starch, silica, sodium lauryl sulfate, stearic acid, industrial methylated spirit

- Contra-indicated in patients showing marked liver parenchymal damage.
- Contra-indicated in severe renal insufficiency where repeated measurements of the plasma concentration cannot be performed.
- Co-Trimoxazole should not be given to infants during the first 6 weeks of life.
- Co-Trimoxazole should not be given to patients with a history of drug-induced immune thrombocytopenia with use of trimethoprim and/or sulphonamides.

3. 仏国 (BACTRIM)⁵

絶対禁忌

- 未熟児または 6 週未満の乳幼児 (酵素システムが未発達なため)
- (特にサルファ剤に対する) 過敏症の既往

- 母乳育児を含む G6PD 欠損症の場合（溶血性貧血のリスクがある）
- メトトレキサートとの併用
- 重症肝実質障害
- クレアチニンクリアランス 15 以下もしくは透析中などの重症腎障害がある

相対禁忌

- 母乳栄養中
- フェニトインやカリウム製剤との併用

他剤が使用できない場合に使用を検討する等の記載はない

<原文>

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE :

- Chez les prématurés et les nourrissons de moins de 6 semaines en raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques,
- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants (en particulier, hypersensibilité aux sulfamides),
- En cas de déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse,
- En cas d'association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5),
- En cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatique,
- En cas d'insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance de la créatinine < 15mL/min, en dehors de la dialyse (voir rubrique 4.2).

Ce médicament NE DOIT GENEVALEMENT PAS ETRE UTILISE :

- En période d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- En association avec la phénytoïne, les hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

4. 感染症成書における記載

- M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Trimethoprim, co-Trimoxazole (Co-T) and Related Agents. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th ed.

ST 合剤 (Co-trimoxazole: Co-T) による重度の副作用の発生率はおおよそ低く、他の多くの抗菌薬と同等である。ST 合剤では時折重度の副作用がみられることがあるが、ほぼ稀であると結論づけられている。

5. 変更の具体的な要望

米国, 英国, 仏国の添付文書では, 慎重投与または相対禁忌として肝腎機能障害, 未

熟児や妊婦への投与，過敏症や薬剤性血小板減少症の既往を有することが挙げられているが，他剤を使用できない場合にのみ使用すると言った文言の記載はない。

また，安全性の観点からも Kucers'からは Stevens Johnson 症候群をはじめとした皮膚障害や血小板減少などの血液障害といった重篤な副作用は発生率が他剤とは同等であると記載されている。よって，“他剤が無効又は使用できない場合に投与すること”という記載の削除を要望する。

6. 参考文献

1. The Government of Japan. National action plan on antimicrobial resistance (AMR) 2016-2020 [Internet]. 2016. Available: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>
2. 医薬品インタビューフォーム，日本薬局方 バクタ配合錠，バクタ配合顆粒
3. FDA[Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/017377s074lbl.pdf
4. electronic Medicines compendium (eMC) [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from:<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5752/>
5. ANSM [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65181349&typedoc=R&ref=R0340372.htm>

11. クラリスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書

1. 希望する変更の内容

クラリス錠 200mg / クラリシッド錠 200mg

【効能・効果】

<適応菌種>

クラリスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブロンハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、**百日咳菌**、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、**百日咳**

2. 背景

百日咳菌は感染力が高く、症状 改善だけではなく、拡大防止の観点からも早期発見、治療が重要である。1999年4月施行の感染症法では「百日咳」として定点把握疾患に分類され、全国約3,000の小児科定点から報告されており、2001～2006年は0.44～0.73であったが、2007年には0.97に増加し、2008～2012年は1.30～2.24であった。2013年には0.53と減少したが、翌2014年から増加傾向を示している（0.66～0.95）。2016年は小児科定点からの報告ではあるものの、15歳以上の患者が全体の25%を占めた。そこで、より正確な百日咳の疫学の把握を目的として、2018年（平成30年）1月1日から、それまでの小児科定点把握疾患から成人を含む検査診断例の全数把握疾患としての改正が施行された¹。このような経緯から、現在、成人の罹患する百日咳は大きな問題となっている。百日咳の治療や暴露後予防には、マクロライド系抗菌薬が使用推奨されている。クラリスロマイシンやアジスロマイシンといった新しい世代のマクロライド系抗菌薬はエリスロマイシン比較して投与間隔が長く、副作用が少ないので容易に内服でき、コンプライアンスも高いため、欧米のガイドラインでは、クラリスロマイシン、アジスロマイシンが、エリスロマイシンとともに併記されている²。

しかし、日本国内でのクラリスロマイシンの成人用剤型（200mg）の添付文書には、適応菌種、適応症としてそれぞれ百日咳菌、百日咳の記載がないため、今回、適応菌種の拡大を希望する。

3. 海外の推奨, 用量

米国

米国のクラリスロマイシンの添付文書によると³, *in vitro*では, ほとんどの百日咳菌に効果があるが, 臨床的な意義は不明と記載がある. アメリカ疾病管理予防センターのガイドラインではクラリスロマイシンの使用が推奨されている (表1)⁴.

表1: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (米国)

薬	新生児 (生後1ヶ月未満)	生後1か月～5ヶ月の乳幼児	生後6ヶ月以上の乳幼児と子供	大人
アジスロマイシン	10 mg/kg/日, 1日1回, 5日間 (データは限られている)	10 mg/kg/日, 5日間	1日目, 10 mg/kg/日 (最大500mg) を1回. 2～5日目, 5 mg/kg (最大250 mg/日) を1日1回	1日目, 500 mg を1回. 2～5日目, 250 mg を1日1回
クラリスロマイシン	安全性のデータがないため推奨されない	15 mg/kg/日を分2にして, 7日間	15 mg/kg/日を分2にして, 7日間 (最大1 g/日)	500 mg を1日2回, 7日間
エリスロマイシン	推奨されない. 肥厚性幽門狭窄症の発症の可能性があるため. アジスロマイシンの入手が困難な場合は, 代替薬として使用する. 40-50 mg/kg/日を分4で14日間	40-50 mg/kg/日を分4で14日間 (最大2 g/日)	40-50 mg/kg/日を分4で14日間 (最大2 g/日)	2 g/日を分4で14日間

2. 英国

百日咳菌は, クラリスロマイシンのスペクトラムに含まれる菌であると記載がある⁵. 実際

の使用法に関しては、イングランド公衆衛生局から以下の表 2 にあるようなガイドラインがある⁶。

表 2: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (英国)

年齢	クラリスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
新生児 (生後 1 ヶ月未満)	新生児では推奨され る. 7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 1 週間	10 mg/kg 1 日 1 回 3 日	肥厚性幽門狭窄症の 発症の可能性があ り, 推奨しない
乳幼児 (生後 1 か 月~12 ヶ月), 子 供(生後 12 か月以 上)	生後 1 か月から 11 才:	生後 1 か月 から 6 ヶ月: 10 mg/kg 1 日 1 回 3 日	生後 1 か月 から 23 か月: 125 mg を 6 時間お きに 7 日間. 重症 の場合は倍量を投与
	8 kg 以下 7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 7 日間	6 か月以上: 10 mg/kg (最大 500 mg) 1 日 1 回 3 日 間	2 才から 7 才: 250 mg を 6 時間お きに, 7 日間. 重症 の場合は倍量を投 与
	8-11 kg 62.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間		8 to 17 years: 500 mg を 6 時間お きに, 7 日間. 重症 の場合は倍量を投 与
	12-19 kg 125 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	20-29 kg 187.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	30-40 kg 250 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	12 to 17 years: 500 mg 1 日 2 回 を 7 日間		

大人	500 mg 1 日 2 回 を 7 日間	を	500 mg 1 日 1 回 3 日間	500 mg を 6 時間お きに, 7 日間
妊婦	推奨されない		推奨されない	報告されている有害 事象がなく, 推奨さ れる抗菌薬

4. 感染症成書における記載

・ Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Edition)
通常の間口投与量はアジスロマイシンを 1 日目に 500mg を 1 回, 2~5 日目を 250 mg/日
を 1 日 1 回である。クラリスロマイシンは, 500 mg 1 日 2 回を 7 日間である。

・ 米国内小児科学会 Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015
以下の表 3 の記載がある。

表 3: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015)

年齢	勧告される薬剂			代替薬
	アジスロマイシ ン	エリスロマイシ ン	クラリスロマイ シン	ST 合剂
1 カ月未 満	10mg/kg を 1 日 1 回投与, 5 日間継 続	40mg/kg/ 日, 分 4, 14 日間継続	推奨されない	2 カ月未満には禁忌
1~5 か月	上記と同じ	上記と同じ	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続	2 か月以上の児に対し て: TMP 8mg/kg/ 日, SMX 40mg/kg/ 日, 分 2, 14 日間継続
6 か月以 上の乳児, 小児	初日: 10mg/kg を 1 回投与 (最大量 500mg) 2~5 日 目: 5mg/kg を 1 日 1 回投与 (最大量 250mg)	40mg/kg/ 日, 分 4, 7~14 日間継続 (最大量 1~2g/ 日)	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続 (最大量 1g/日)	上記と同じ
思 春 期 , 成人	初日: 500mg を 1 回投与 2~5 日 目: 250mg を 1 日 1 回投与	2g/日, 分 4, 7~ 14 日間継続	1g/日, 分 2, 7 日間継続	TMP 320mg/日, SMX 1600mg/日, 分 2, 14 日 間継続

5. 変更の具体的な要望

上述の知見を元に、クラリスロマイシン 200mg 錠の適応菌種に「百日咳菌」を、適応症に「百日咳」を追加することを要望する。

6. 参考文献

1. 国立感染症研究所. 百日咳. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/pertussis/392-encyclopedia/477-pertussis.html>
2. Langley JM, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:e96-101.
3. AbbVie Inc. BIAXIN [package insert].
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050662s044s050,50698s026s030,050775s015s019lbl.pdf
4. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–16.
5. emc. Clarithromycin 250mg Tablets.
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6072/smpc>
6. Public Health England. Guidelines for the public health management of pertussis in England. <https://www.guidelines.co.uk/infection/phe-whooping-cough-guideline/454396.article>

12. アジスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書

1. 希望する変更の内容

ジスロマック錠 250mg / ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g / ジスロマックカプセル小児用 100mg / ジスロマック細粒小児用 10% / ジスロマック錠 600mg

【効能・効果】

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 淋菌, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, インフルエンザ菌, レジオネラ・ニューモフィラ, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属, クラミジア属, マイコプラズマ属, 百日咳菌

<適応症>

深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 尿道炎, 子宮頸管炎, 骨盤内炎症性疾患, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎, 百日咳

2. 背景

百日咳菌は感染力が高く, 症状 改善だけではなく, 拡大防止の観点からも早期発見, 治療が重要である。1999年4月施行の感染症法では「百日咳」として定点把握疾患に分類され, 全国約3,000の小児科定点から報告されており, 2001~2006年は0.44~0.73であったが, 2007年には0.97に増加し, 2008~2012年は1.30~2.24であった。2013年には0.53と減少したが, 翌2014年から増加傾向を示している(0.66~0.95)。2016年は小児科定点からの報告ではあるものの, 15歳以上の患者が全体の25%を占めた。そこで, より正確な百日咳の疫学の把握を目的として, 2018年(平成30年)1月1日から, それまでの小児科定点把握疾患から成人を含む検査診断例の全数把握疾患としての改正が施行された¹⁾。百日咳の治療や暴露後予防には, マクロライド系抗菌薬が使用推奨されている。アジスロマイシンやクラリスロマイシンといった新しい世代のマクロライド系抗菌薬はエリスロマイシンと比較して投与間隔が長く, 副作用が少ないので容易に内服でき, コンプライアンスも高いため, 欧米のガイドラインでは, アジスロマイシン, クラリスロマイシンが, エリスロマイシンとともに併記されている²⁾。

しかし, 日本国内でのアジスロマイシンの添付文書の適応菌種, 適応症には, それぞれ百日咳菌, 百日咳の記載がないため, 今回, 適応菌種の拡大を希望する。

3. 海外の推奨, 用量

米国

米国のアジスロマイシンの添付文書によると³, in vitro では, 90%以上の百日咳菌が, アジスロマイシンのブレイクポイント 4mcg/ML 以下であるとの報告があるが, 臨床的な意義は不明と記載がある. アメリカ疾病管理予防センターのガイドラインではアジスロマイシンの使用が推奨されている (表1)⁴.

表1: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (米国)

薬	新生児 (生後1ヶ月未満)	生後1か月～5ヶ月の乳幼児	生後6ヶ月以上の乳幼児と子供	大人
アジスロマイシン	10 mg/kg/日, 1日1回, 5日間 (データは限られている)	10 mg/kg/日, 5日間	1日目, 10 mg/kg/日 (最大500mg) を1回. 2～5日目, 5 mg/kg (最大250 mg/日) を1日1回	1日目, 500 mg を1回. 2～5日目, 250 mg を1日1回
クラリスロマイシン	安全性のデータがないため推奨されない	15 mg/kg/日 を分2にして, 7日間	15 mg/kg/日 を分2にして, 7日間 (最大1 g/日)	500 mg を1日2回, 7日間
エリスロマイシン	推奨されない. 肥厚性幽門狭窄症の発症の可能性があるため. アジスロマイシンの入手が困難な場合は, 代替薬として使用する.	40-50 mg/kg/日 を分4で14日間 (最大2 g/日)	40-50 mg/kg/日 を分4で14日間 (最大2 g/日)	2 g/日 を分4で14日間

2. 英国

百日咳菌は、アジスロマイシンのスペクトラムに含まれる菌であると記載がある⁵。実際の使用法に関しては、イングランド公衆衛生局から以下の表 2 にあるようなガイドラインがある⁶。

表 2: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (英国)

年齢	クラリスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
新生児 (生後 1 ヶ月未満)	新生児では推奨され る. 7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 1 週間	10 mg/kg 1 日 1 回 3 日	肥厚性幽門狭窄症の 発症の可能性があ り, 推奨しない
乳幼児 (生後 1 か 月~12 ヶ月), 子 供(生後 12 か月以 上)	生後 1 か月から 11 才: 8 kg 以下 7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 7 日間 8-11 kg 62.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間 12-19 kg 125 mg 1 日 2 回 を 7 日間 20-29 kg 187.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間 30-40 kg 250 mg 1 日 2 回 を 7 日間 12 to 17 years: 500 mg 1 日 2 回 を 7 日間	生後 1 か月 から 6 ヶ月: 10 mg/kg 1 日 1 回 3 日 6 か月以上: 10 mg/kg (最大 500 mg) 1 日 1 回 3 日 間	生後 1 か月 から 23 か月: 125 mg を 6 時間お きに 7 日間. 重症 の場合は倍量を投与 2才から 7才: 250 mg を 6 時間お きに, 7 日間. 重症 の場合は倍量を投 与 8 to 17 years: 500 mg を 6 時間お きに, 7 日間. 重症 の場合は倍量を投 与

大人	500 mg 1 日 2 回 7 日間	を	500 mg 1 日 1 回 3 日間	500 mg を 6 時間お きに, 7 日間
妊婦	推奨されない		推奨されない	報告されている有害 事象がなく, 推奨さ れる抗菌薬

4. 感染症成書における記載

・ Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Edition)
通常の間口投与量はアジスロマイシンを 1 日目に 500mg を 1 回, 2~5 日目を 250 mg/日
を 1 日 1 回である。クラリスロマイシンは, 500 mg 1 日 2 回を 7 日間である。

・ 米国内小児科学会 Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015
以下の表 3 の記載がある。

表 3: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015)

年齢	勧告される薬剂			代替薬
	アジスロマイシ ン	エリスロマイシ ン	クラリスロマイ シン	ST 合剂
1 カ月未 満	10mg/kg を 1 日 1 回投与, 5 日間継 続	40mg/kg/ 日, 分 4, 14 日間継続	推奨されない	2 カ月未満には禁忌
1~5 か月	上記と同じ	上記と同じ	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続	2 か月以上の児に対し て: TMP 8mg/kg/ 日, SMX 40mg/kg/ 日, 分 2, 14 日間継続
6 か月以 上の乳児, 小児	初日: 10mg/kg を 1 回投与 (最大量 500mg) 2~5 日 目: 5mg/kg を 1 日 1 回投与 (最大量 250mg)	40mg/kg/ 日, 分 4, 7~14 日間継続 (最大量 1~2g/ 日)	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続 (最大量 1g/日)	上記と同じ
思 春 期 , 成人	初日: 500mg を 1 回投与 2~5 日 目: 250mg を 1 日 1 回投与	2g/日, 分 4, 7~ 14 日間継続	1g/日, 分 2, 7 日間継続	TMP 320mg/日, SMX 1600mg/日, 分 2, 14 日 間継続

5. 変更の具体的な要望

上述の知見を元に、アジスロマイン とクラリスロマイシンの適応菌種に「百日咳菌」を、適応症に「百日咳」を追加することを要望する。

6. 参考文献

7. 国立感染症研究所. 百日咳. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/pertussis/392-encyclopedia/477-pertussis.html>
8. Langley JM, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:e96-101.
9. Pfizer Labs. ZITHROMAC [package insert].
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039,050711s036,050784s023lbl.pdf.
10. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–16.
11. emc. Azithromycin 250 mg Film-coated Tablets.
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/8427/smpc>
12. Public Health England. Guidelines for the public health management of pertussis in England. <https://www.guidelines.co.uk/infection/phe-whooping-cough-guideline/454396.article>