

Q73

耐性菌治療を目的とした小児へのニューキノロン薬の適応についてのお考えをお聞かせください。

A

1. 小児領域における抗菌薬の適応の問題

開発時の前臨床試験において幼弱動物への関節障害が認められたことが理由となって多くのニューキノロン薬(NQ薬)の小児への適応は認められておらず、その使用には現在、大きな制限があります。また、小児科領域ではこのNQ薬に限らず投与適応が承認されている抗菌薬が成人領域に比べて極端に少なく、偏った画一的な使用を強いられることから薬剤耐性菌の増加が他の領域以上に多いとされており、その代表がペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)や β -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)インフルエンザ菌であると言われています。これらの耐性菌にはNQ薬の効果が期待されており、成人では各種ガイドラインにも記載されていますが、小児ではNQ薬そのものの適応がほとんどありません。しかしながら、小児に対してNQ薬を投与した臨床例の報告は枚挙に遑がなく、多数の文献を引用することも出来ます。臨床現場では、NQ薬を投与せざるを得ない症例に対して苦慮しながら個別に対応してきたことが伺えます。

2. 小児領域におけるニューキノロン薬の適応

本邦のノルフロキサシン(NFLX)は2002年3月、世界で初めて小児への適応が承認されています。承認に至った根拠は、①各種キノロン薬の中でNFLXが幼弱動物に関節障害を最も起こしにくかったこと、②NFLXは高用量では幼弱動物に関節障害を起こすが、その濃度は小児のNFLX経口投与時の血中濃度の10倍以上であったこと、③動物実験でNFLXより関節障害を起こしやすいナリジクス酸が、本邦で昭和39年から小児に使用されているが関節障害の報告はないこと、④小児におけるNFLXの臨床治験406例において関節障害は認められず、関節障害を示唆する臨床検査値の異常も認められなかったこと、でありました。

米国FDAは2004年3月、第一次選択ではないことを明記しつつ大腸菌による複雑性尿路感染症および腎盂腎炎に対するシプロフロキサシン(CPFX)の小児適応を承認しました¹⁾。その添付文書には安全性の確認を目的とした臨床試験の結果が引用されており、上記疾患の小児患児における6週間のフォローアップ期間に生じた副作用はCPFX群が9.3%(31/335例)、対照薬(セフィキシムもしくはスルファメトキサゾール・トリメトプリム；ST合剤)が6.0%(21/349例)であり($p<0.11$)、1年間のフォローアップでは同様に13.7%(46/335)対9.5%(33/349)であった($p<0.08$)が、最も多かった事象は関節痛(CPFX35件、対照薬20件)とされています¹⁾。

3. 小児領域におけるニューキノロン薬の臨床試験

上記以外にもレボフロキサシン(LVFX)その他のNQ薬の中耳炎や市中肺炎、発熱を伴う好中球減少症、嚢胞状線維症(cystic fibrosis)などに対する比較試験を含む臨床試験が主に海外で公表されており、いずれもNQ薬の安全性に関して大きな問題はないことが報告されています。残念ながら本邦では同種の臨床試験がほとんど実施されていません。

4. 今、如何に考え、どのように対処するか？

薬剤耐性菌は抗菌薬の偏った画一的、長期間の投与で増加しますが、CDC²⁾がホームページ上で提言した「薬剤耐性を防止するための12のステップ」や米国感染症学会³⁾の同様の提言では、こうした投与を大きく戒めています。適応承認抗菌薬の少ない小児科領域では、抗菌薬の選択と使用に特に

留意すべきであり、今後NQ薬の適応を取得すべく本邦でも臨床試験の実施が望ましいと考えます。しかし、すぐには小児適応承認が見込めない現在、NFLX以外の小児へのNQ薬の投与に当っては、①患者側に対して他の系統の抗菌薬では臨床効果が期待できず予後不良が見込まれること、およびNQ薬の小児領域での臨床成績があることを紹介・説明し、②安全性に関する情報が比較的多いCPFXやLVFXを中心に投与すること、が必要です。NQ薬の投与が不可欠な場面は小児領域であっても当然存在するからです。

文献

- 1) 佐藤淳子, ほか: 小児に対するニューキノロン系抗菌薬の使用について. 日本化学療法学会雑誌 2006; 54 (Suppl.): 161
- 2) CDC: Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings, The 4 strategies. CDC homepage (on line), Aug 28, 2002.
- 3) Shlaes DM, et al.: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. Clin Infect 1997; 18: 275-291

(渡辺 彰)