

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 に関する専門作業班（WG）の評価 ＜抗菌・抗炎症 WG＞

目次

＜抗菌薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における未承認薬

パロモマイシン（要望番号；237）…………… 1

本邦における適応外薬

スルファメトキサゾール・トリメトプリム（要望番号；125, 158）… 7

ピペラシリンナトリウム（要望番号；251）…………… 11

＜抗炎症薬・呼吸器官用薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

アセトアミノフェン（要望番号；19.1）…………… 17

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
 「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
		社団法人日本感染症学会 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」(KHA2031)	
2)	要望された医薬品	一般名	パロモマイシン
		販売名	Humatin
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	急性または慢性の腸管アメーバ症、肝性脳症の補助療法
		用法・用量	腸管アメーバ症：15～25mg/kg/day で5日間以上内服。 肝性脳症：1日1,000～2,000mgを投与する。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項]
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<社団法人日本感染症学会> (1) 適応疾病の重篤性 非常に重篤で、対応が遅れると致死的です。 Amebiasis in Japanese homosexual men with human immunodeficiency virus infection. Mitarai S, Nagai H, Satoh K, Hebisawa A, Shishido H. Intern Med. 2001 Jul;40(7):671-5 では本邦での2例死亡例(全6例中)の報告があります。 そのため再発防止も非常に重要です。 (2) 医療上の有用性 前提条件として重要な認識は、メトロニダゾールは有害事象の多い薬剤であり、本剤はほとんど有害事象のない薬剤であるということです。 しかも、近年、STDとして患者数が増加しています。 この薬剤の導入により以下のことが達成されます。 ① 世界的標準治療の遂行 ② しかもより安全に遂行可能	

	<p>③ 不必要なメトロニダゾールの使用が減り、不必要な副作用・有害事象が減ること。</p> <p>④ 不必要なメトロニダゾールの使用が減り、メトロニダゾール薬剤耐性獲得が減ること。</p> <p>不必要な再発が減ることでの、医療費削減と患者の社会生活の遂行がより可能となります。</p> <p><厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」(KHA2031)></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>わが国での感染症法に基づく赤痢アメーバ症の年間届出患者数(無症候性シストキャリアを除く)は、2000年には377例であったが、年々患者数は増加して2007年には801例、2008年には861例と8年間で倍以上に急増している。2006年度に報告された病型をみると、全体の19%が腸管外アメーバ症であり、治療が遅れた場合、肝膿瘍の破裂、腸穿孔、腹膜炎、脳膿瘍など重篤な病態に至り、死亡する例も少なくない。2003～2006年に診断された患者のうち、届出時点での死亡例は10例であった(国立感染症研究所発生動向調査)。</p> <p>このように、赤痢アメーバ症は重篤な転帰を迎える症例も少なくなく、海外での標準治療と同様の十分な治療が必要である。しかし、国内の現状は、ほとんどの症例で適応外治療薬のメトロニダゾールによる治療を行うのみで、パロモマイシンを加えた治療までは行えておらず、不十分な治療となっている。メトロニダゾールのみによる治療では腸管からのシスト放出が持続しているため、再発の可能性があり、他者への感染拡大の可能性からも公衆衛生学的な脅威となっていると言える。</p> <p>上記より、適応疾病の重篤性はア生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)に当てはまる。加えて、シスト放出持続阻止(駆除)の役割を担う本剤(パロモマイシン)による治療を、メトロニダゾールによる治療に引き続いて実施することが極めて重要と考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ニトロイミダゾール系薬剤のみでの治療では40～60%の症例でシストを除去できず、一方、シスト・キャリアに対するパロモマイシンの使用により、85%の症例でシストを死滅させることができ、医療上の有用性は大きい。そのため、赤痢アメーバ症の治療では、ニ</p>
--	--

		<p>トロイミダゾール系薬剤に引き続いてパロモマイシンによる治療をセットで行うことが標準的治療となっている。しかし、国内の現状では、メトロニダゾールによる治療までしか行えず、腸管のシストが残存することにより、再発してはメトロニダゾールを投与するという繰り返し治療を要す症例が少なくない。メトロニダゾールの投与後にパロモマイシンを投与するという標準的な治療が可能となれば、再発例を大幅に減らすことができ、更にシスト・キャリアからの感染拡大も防ぐことができるものと考えられる。</p> <p>上記より、「医療上の有用性はア既存の療法が国内にない、ウ欧米において標準的療法に位置づけられている」の双方に当てはまると考えられる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>【腸管アメーバ症】</p> <p>パロモマイシンの使用は、ニトロイミダゾール系薬剤によりアメーバ赤痢の初期治療後における腸管内残存シストの駆除を目的としており、使用対象は無症候のシスト・キャリアです。また、総説には、「アメーバ性大腸炎の臨床症状は、下痢、粘血便、テネスマス、排便時下腹部痛などであり、肝膿瘍などの合併症を伴わない限り、原則として発熱は見られない。発症は緩徐であり、(中略)多くの場合に患者の全身状態は侵されず、社会生活は普通に営むことができる。」と記載されています。よって、当該疾患は「(1) 適応疾病の重篤性」に係る判断基準-ア・イ・ウのいずれにも該当しないと考えます。</p>
----	-------------------------------	--

		<p>パロモマイシンによる腸管内シストの駆除については、複数の成書および文献で推奨されています。しかし、「赤痢アメーバ症は、通常、メトロニダゾールのみで完治する」また「無治療でもシストは自然に消失していくものと考えられる」と述べている総説も複数あり、パロモマイシンによるシストの駆除に係る医療上の有用性は、確立しているとは言い難く、「(2) 医療上の有用性」に係る判断基準-ア・イ・ウのいずれにも該当しないと考えます。</p> <p>【肝性脳症】</p> <p>肝性脳症は重篤な肝臓障害が原因で生じる意識障害を中心とする精神神経症状です。脳症の重症度は昏睡度分類 I（睡眠—覚醒リズムの逆転、多幸気分など）から V（昏睡、痛みの刺激にも全く反応しない）までありますが、消化管清浄化を目的として抗菌薬が投与されるのは、経口摂取が可能な比較的軽症の患者です。よって、当該疾患は「(1) 適応疾病の重篤性」に係る判断基準-ア・イ・ウのいずれにも該当しないと考えます。</p> <p>総説には「肝性脳症」の補助療法（消化管清浄化）に用いる抗菌薬として、カナマイシンおよびポリミキシン B が記載されています。また、海外の成書には、「肝性脳症」の補助療法に用いる抗菌薬として、ネオマイシン、メトロニダゾール、rifaximin が記載されています。よって、「肝性脳症」の補助療法に係るパロモマイシンの有用性は、確立しているとは言い難く、「(2) 医療上の有用性」に係る判断基準-ア・イ・ウのいずれにも該当しないと考えます。</p>
9)	国内開発の状況 （該当するものにチェックする）	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕
10)	企業の開発の意思 （該当するものにチェックする）	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし （開発が困難とする場合は、その理由） 8)の項に述べたように医療上の必要性が高いとは判断されないため、開発する意思はありません。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

<p>12)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>腸管アメーバ症</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>肝性脳症</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p>
<p>13)</p>	<p>備 考</p>	<p>腸管アメーバ症について、メトロニダゾールによる初期治療の有効率は 90%程度と高いものの、腸管内に存在するシスト型アメーバを駆除することは出来ない。腸管アメーバ症治療の完了には、腸管か</p>

	<p>らのシスト駆除までに至る一連の治療が必要であるが、本邦においてはシスト駆除に働く治療薬が 1 剤も利用できない現状にあり、このような状態は憂うべき問題と考える。</p> <p>企業側は、「無症候性のシスト・キャリアは社会生活を支障なく営むことができるため、適応疾病の重篤性は高くない」としているが、シスト・キャリアは再発の機会を持ち続けることになり、さらに、他者に対する感染源にもなり続けることから、社会集団全体にとっては重大な脅威と考えられる。こうした本邦における現状と社会的要請を踏まえれば、赤痢アメーバの腸管からの駆除に働く本剤の医療上の必要性は極めて高いと考える。</p> <p>従って、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の設置の趣旨を踏まえれば、患者と医療現場の不利益を解決するため、製薬企業は当該未承認薬の開発を責任をもって進めるべきである。</p> <p>なお、肝性脳症については、本剤以外に使用しうる薬剤が現在においても複数有ることを踏まえれば、医療上の必要性は高いとまでは言えないと考える。</p>
--	---

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
 「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班 社団法人日本感染症学会 社団法人日本化学療法学会 東京 HIV 診療ネットワーク		125 158
2)	要望された 医薬品	一般名	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
		販売名	バクタ錠・顆粒、バクトラミン錠・顆粒
		会社名	塩野義製薬株式会社、中外製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	ニューモシスティス肺炎、免疫抑制薬使用下の肺炎の治療及び予防
		用法・用量	<p>【米国】</p> <p><治療> トリメトプリム 15～20mg/kg/日、スルファメトキサゾール 75～100mg/kg/日を 2～4 回に分け経口で 14～21 日間投与</p> <p><予防> sulfamethoxazole and trimethoprim DS (double strength) を毎日 1 錠</p> <p>【英国】</p> <p><治療> 1 日量としてトリメトプリム 20mg/kg、スルファメトキサゾール 100mg/kg を 2 回又はそれ以上に分割して投与</p> <p><予防> ・トリメトプリム 160mg、スルファメトキサゾール 800mg/日を 1 週間連日投与 ・トリメトプリム 160mg、スルファメトキサゾール 800mg/日を週に 3 回隔日投与 ・トリメトプリム 320mg、スルファメトキサゾール 1600mg/日を隔日投与</p> <p>【仏国】</p> <p><治療> トリメトプリム 16～20mg/kg/日、スルファメトキサゾール 80～100mg/kg/日を 3～4 回に分け投与</p>

			<p><予防> ニューモシチス・カリニ感染の治療の予防、特に HIV 患者においては、1日1錠投与する</p>
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項]</p>
<p>4) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見</p>			<p><厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班> (1) 適応疾病の重篤性 顕微鏡的多発血管炎や Wegener 肉芽腫症に対する強力な免疫抑制療法が行われる際に、高頻度にニューモシチス肺炎を合併することが知られている。一旦発症すると急速に呼吸不全に至り死亡率が高い。治療により軽快しても既存に肺病変のある患者では肺機能障害を進行させてしまう。</p> <p>(2) 医療上の有用性 免疫抑制療法を受けている患者でのニューモシチス肺炎の診断には PCR 検査が必須であるが、この検査は保険診療で認められていない。予防が必須である。 大量ステロイド及び免疫抑制剤を使用する際に、バクタの予防投与がなされた症例にはニューモシチス肺炎の合併は見られず、予防投与の有用性は確立されている。</p> <p><社団法人日本感染症学会> (1) 適応疾病の重篤性 ニューモシチス肺炎は放置すれば死亡する疾患である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 適応がなかったこと自体が問題である。</p> <p><社団法人日本化学療法学会> (1) 適応疾病の重篤性 本疾患は HIV 感染者における代表的な日和見感染症の1つであり、AIDS 発症指標疾患の中で最も頻度が高い。(約 40%)。 第一選択薬として、あるいは、発症予防及び再発予防にも CD4 陽性細胞数 (3ヶ月 200/ml) を指標に投与は、本疾患の延命率にも十分影響するものと考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p>

		<p>ニューモシスチス肺炎は重症な基礎疾患であります HIV、AIDS に併発する疾患であり、最後の段階での治療の1つとしてその有用性は多くの公表文献にて確立されており、本疾患承認にて、更に延命率等も改善されるものと判断いたします。</p> <p><東京 HIV 診療ネットワーク></p> <p>(1) 適応疾患の重篤性 ニューモシスチス肺炎は治療あるいは予防を怠れば致命的な疾患である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤によるニューモシスチス肺炎の治療・予防は世界的な標準となっている。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p><塩野義製薬株式会社></p> <p>(1) 適応疾患の重篤性 ア 生命に重大な影響がある場合 (致命的疾患)</p> <p>(2) 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている</p> <p><中外製薬株式会社></p> <p>下記のとおり、医療上その必要性が高いと判断できる。 ニューモシスチス肺炎は放置すれば死亡する疾患であり、「(1)ア.</p>
----	-------------------------------	---

		生命に重大な影響がある疾患」に該当する。 また、Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. 等において、標準的治療に位置づけられており「(2) ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項]
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項]
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
 「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本感染症教育研究会 社団法人日本感染症学会 社団法人日本化学療法学会		251
2)	要望された 医薬品	一般名	ピペラシリンナトリウム
		販売名	ペントシリン注射用
		会社名	富山化学工業株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>〈適応菌種〉</p> <p>ピペラシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、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、プロビデンスシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、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〉</p> <p>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、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、化膿性髄膜炎</p>
		用法・用量	最大 4g を 6 時間ごとに 1 日 4 回投与(1 日最大 16g)
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項]
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p><日本感染症教育研究会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>該当項目 (ア) 「生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」</p> <p>ピペラシリンは腸内細菌科の多くのグラム陰性桿菌、緑膿菌、嫌気性菌などに広いスペクトラムを有するため、中等症～重症の腹腔内感染、婦人科関連感染などの複合感染で複数の菌をターゲットにしなければならない時に特に有用です。こうした疾患は適切な抗菌薬による治療開始が遅れたり薬剤の効力が得られず治療失敗すれば致死的となることも少なくありません。また、本剤は抗緑膿菌作用のあるペニシリンという特性上、緑膿菌感染治療薬として必須のもの</p>	

	<p>のです。特に院内肺炎や好中球減少時の感染などにおいて緑膿菌をターゲットにする時に必要とされます。院内肺炎や好中球減少などの背景には担癌患者や慢性疾患、免疫抑制剤使用者などの感染症に対する免疫が低下している患者であることが多く、そうした患者においての緑膿菌感染はしばしば生命に関わるものであります。</p> <p>(2) 医療上の有用性 該当項目 (ウ)「欧米において標準的療法に位置づけられている」ピペラシリンナトリウム1日16gまでの使用は欧米において既に標準的治療と位置づけられています。2008年に本邦で発売されたゾシン(タゾバクタム・ピペラシリン)の最大投与量はピペラシリン換算で1日16gとなっているにもかかわらず、それに先んじて発売されているピペラシリンの最大投与量は1日8gであり、その半量となっています。これはピペラシリンの適正な使用の大きな妨げとなっています。</p> <p><社団法人日本感染症学会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 該当項目 (ア)「生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」ピペラシリンは腸内細菌科の多くのグラム陰性桿菌、緑膿菌、嫌気性菌などに広いスペクトラムを有するため、中等症～重症の腹腔内感染、婦人科関連感染などの複合感染で複数の菌をターゲットにしなければならない時に特に有用です。こうした疾患は適切な抗菌薬による治療開始が遅れたり薬剤の効力が得られず治療失敗すれば致死的となることも少なくありません。また、本剤は抗緑膿菌作用のあるペニシリンという特性上、緑膿菌感染治療薬として必須のものであります。特に院内肺炎や好中球減少時の感染などにおいて緑膿菌をターゲットにする時に必要とされます。院内肺炎や好中球減少などの背景には担癌患者や慢性疾患、免疫抑制剤使用者などの感染症に対する免疫が低下している患者であることが多く、そうした患者においての緑膿菌感染はしばしば生命に関わるものであります。</p> <p>(2) 医療上の有用性 該当項目 (ウ)「欧米において標準的療法に位置づけられている」ピペラシリンナトリウム1日16gまでの使用は欧米において既に標準的治療と位置づけられています。2008年に本邦で発売されたゾシン(タゾバクタム・ピペラシリン)の最大投与量はピペラシリン換算で1日16gとなっているにもかかわらず、それに先んじて発売されているピペラシリンの最大投与量は1日8gであり、その半量</p>
--	---

	<p>となっています。これはピペラシリンの適正な使用の大きな妨げとなっています。</p> <p><社団法人日本化学療法学会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>細菌性感染症の重篤性は、年齢、基礎疾患などの患者背景、感染部位などにより様々な状態を呈し、それぞれ特徴があるものの一般に高齢者や基礎疾患を有する患者、薬剤耐性菌の検出などにおいては重篤な症状を呈し死に至る恐れのある疾患であり、判断基準の「生命に重大な影響がある疾患」に該当する。</p> <p>その根拠を、代表的な細菌性感染症で死亡率の高い肺炎及び敗血症を例に挙げ以下に記載した。</p> <p>肺炎は肺実質に急性の感染による炎症で、多くは発熱、咳、痰、呼吸困難、胸痛などの症状を呈する罹患率及び死亡率の高い重要な疾患である。</p> <p>肺炎による死亡者は、2000年の集計で年間7万人が報告されており、死亡順位の第4位に位置している。特に、65歳以上の高齢者で高く、90歳以上の男性では第1位の死亡順位と報告されている。</p> <p>敗血症は、発熱、悪寒、戦慄、頻脈、意識障害等の強い臨床症状を呈し、重症患者では治療に反応しない低血圧を伴う敗血症ショックに進展し、更に出血傾向、播種性血管内凝固症候群、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全、多臓器不全等の重篤な症状から死に至る。敗血症の死亡率は20～30%とされているが、機能不全の臓器が増えるほど高く、敗血症ショックでは50%以上とされている。また、原因菌に対して有効な抗菌薬が速やかに投与された場合に比べて投与開始が遅れた場合は死亡率が10～15%高くなると言われている。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ピペラシリンは世界各国において広く臨床使用されてきたが、その用法用量は国内で承認されているピペラシリンの用法用量(通常成人には1日2～4g/分2～4、難治性又は重症感染症には症状に応じて1日8gまで)とは大きく異なり、欧米では通常成人には1日6～18g/分2～6、最大1日投与量として24gまで承認されている。</p> <p>また、サンフォード感染症治療ガイド2008に代表されるようにピペラシリンは国内で承認されている以上の用法用量が示され推奨されている。</p> <p>以上のことから、判断基準の「既存の療法が国内にない」及び「欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。</p>
--	--

5)	備 考	
----	-----	--

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>(1) 適応疾患の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患 腹腔内感染、産婦人科関連感染の複数菌感染、免疫低下症例の緑膿菌感染、耐性菌による感染症は致命的となることが少なくないが、本剤の高用量ではこれらの患者に有効性が期待できる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられる サンフォード感染症治療ガイド、Harrison's Principles of Internal Medicine、Current Medical Diagnosis & Treatment、Principles and Practice of Infectious Diseases 等で推奨されている。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 国内では1日最大 8g までの開発及び承認であり、1日最大 16g までの開発は未実施。
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)

11)	備 考	
-----	-----	--

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会		19.1
2)	要望された 医薬品	一般名	アセトアミノフェン
		販売名	Perfalgan
		会社名	テルモ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	点滴静注製剤の剤形追加 軽度から中程度の急性疼痛、発熱
		用法・用量	<p>新生児、乳児、幼児、及び 10kg 未満の小児（およそ 1 歳まで）：体重当たり 7.5mg/kg (0.75ml/kg) を 1 日最大 4 回静注する。投与間隔は少なくとも 4 時間あける。1 日最大 30mg/kg または最大 2g を超えてはならない。</p> <p>10～32kg の小児（およそ 1 歳）：15mg/kg (1.5ml/kg) を 1 日最大 4 回静注する。投与間隔は少なくとも 4 時間あける。1 日最大 60mg/kg または最大 2g を超えてはならない。</p> <p>33～49kg の小児（およそ 11 歳）：15mg/kg (1.5ml/kg) を 1 日最大 4 回静注する。投与間隔は少なくとも 4 時間あける。1 日最大 60mg/kg または最大 3g を超えてはならない。</p> <p>50kg 以上の若年と成人：1g を 1 日最大 4 回静注する。投与間隔は少なくとも 4 時間あける。1 日最大 4g を超えてはならない。</p>
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項]	
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	記入なし	

5)	備 考	
----	-----	--

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 米国では申請中
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） 高度の発熱は、特に新生児においては、熱性痙攣の発現や、生命に重大な影響を与える可能性がある。そのため、作用発現が早く、安全域の広い本剤は、特に小児で有用性が高い。以上より、本項目に該当する。</p> <p>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 がんによる疼痛（がんそのものによる痛み、がんの治療に伴う痛み、がんに伴発した疾患による痛みなど）は進行が不可逆的かつ強度のため、日常および闘病生活に著しい影響を及ぼす。経口投与が困難な患者に対しては静注等による鎮痛が求められるが、オピオイドなどの鎮痛薬は、様々な副作用を伴う。本剤は、オピオイドの使用が避けられる、または投与量の削減効果があり、なおかつ安全性が高く、反復投与可能であり、医療上のニーズを充足する。また、オピオイドは薬剤管理が煩雑なため、使用可能な医療機関が限定される。そのため、取り扱いが容易で、安全域の広い非オピオイド系の静注薬剤が求められている。このように本剤は、がん緩和ケアの推進に繋がり、本項目に該当する。</p> <p>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 疼痛および発熱は、臨床で最も頻繁に遭遇する症状である。特にがんの患者および術後疼痛は、患者の QoL に大きなマイナスの影響を</p>
----	-------------------------------	--

	<p>与える。以上より、本項目に該当する。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>以下の医療状況において、代替となる適切な薬剤がないため、本剤は「医療上の必要性が高い医薬品」に該当すると考える。</p> <ul style="list-style-type: none">● 新生時及び小児においては、非オピオイド系の静脈内投与鎮痛剤が、わが国では一剤も承認されていない。そのため、急速な鎮痛または解熱効果が求められる場合、あるいは経口及び直腸投与が不適な患者において、医療上の高い必要性が認められる。● 成人においては、ロピオン静注 50mg (科研製薬株式会社) が非オピオイド系の静脈内投与鎮痛剤として唯一承認されているが、ロピオン静注の添付文書にて禁忌とされている以下の患者集団においては、代替となる静注薬剤がないため、成人においても医療上の高い必要性が認められる。<ol style="list-style-type: none">1. 消化性潰瘍のある患者2. 重篤な肝障害のある患者3. 重篤な腎障害のある患者4. 重篤な心機能不全のある患者5. 重篤な高血圧症がある患者6. ロピオンの成分に対して過敏症の既往歴のある患者7. アスピリン喘息又はその既往歴のある患者8. エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンを投与中の患者 <p>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>アセトアミノフェンは半世紀以上の使用実績があり、世界で最も頻用されている薬剤の一つである。このような長期間に渡る使用実績に基づき、有効性と安全性は確立されている。静脈内投与製剤は、1986年より先進国で使用されており、数十の無作為化、二重盲験試験が実施されており、エビデンスレベルが高い。それらの試験では主に、以下の効果が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none">● プラセボと比較して優れた鎮痛・解熱効果● NSAIDsと比較して同等の鎮痛効果● オピオイド投与量の削減効果 <p>欧米で実施された臨床試験（治験）では、以下の患者が本剤の投与を受けており、本剤申請時には詳細なデータを提出する予定である。</p>
--	--

		<p>組み入れ症例数： 2,318例（比較群含む）</p> <p>成人：1,837例</p> <p>小児： 481例</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>アセトアミノフェンは WHO の疼痛ラダーにおいて最初に使用する鎮痛薬と位置づけられている。また、多数の学会の治療ガイドラインでも推奨されている（別紙2参照）。さらには、各種の標準的な成書にも記載がなされている。小児、特に新生児の鎮痛・解熱では、他に使用可能な静注製剤がなく、本剤が承認されている国では標準的療法に位置づけられている。欧州 EMEA による小児に対する剤形のガイドラインでは、本剤の剤形は新生児において最も適した剤形であると記載されている。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p>
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p>
-----	---	---

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p>
13)	備 考	