

「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

アトバコン・塩酸プロゲアニル（要望番号；22）…………… 1

本邦における適応外薬

ゲンタマイシン硫酸塩（要望番号；124）…………… 7

シプロフロキサシン（要望番号；152）…………… 11

タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
（要望番号；168）…………… 15

ベンジルペニシリンカリウム（要望番号；276）…………… 21

『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) 班		22
2)	要望された医薬品	一般名	アトバコン・塩酸プログアニル
		販売名	Malarone
		会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	薬剤耐性熱帯熱マラリアを含むマラリアの治療及び予防
		用法・用量	<p>[治療]</p> <p>小児 (11～20kg) : 1錠/日・分1を3日間投与 (21～30kg) : 2錠/日・分1を3日間投与 (31～40kg) : 3錠/日・分1を3日間投与 (40kg以上) : 4錠/日・分1を3日間投与</p> <p>通常体重の成人 : 4錠/日・分1を3日間投与</p> <p>[予防]</p> <p>40kg以上の小児・成人 : 1錠/日を連日服用 マラリア流行地へ入る1～2日前に服用開始し、滞在中および流行地を去ってから7日間服用。</p>
		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] なし
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>(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(致死的な疾患)」に該当する。 熱帯・亜熱帯地域へ出かける場合にリスクとなる感染症のうちで、マラリアは頻度の高さと重篤性の故に、最重要疾患に位置づけられている。マラリアの中でも熱帯熱マラリアは短期間で、脳症、急性腎不全、肺水腫/ARDS、DIC様出血傾向、酸血症/代謝性アシドーシス、重症貧血などの合併症を生じ(重症マラリア)、生命の危険が高い疾患である。しかも熱帯熱マラリアでは薬剤耐性が深刻であり、早期に最適な抗マラリア薬による治療を開始する必要がある。また、重症マラリアでは抗マラリア薬治療の他に、呼吸管理、</p>	

	<p>酸塩基平衡管理、血液透析、その他の支持療法も重要である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <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」、およびウ「欧米において標準療法に位置づけられている」に該当する。</p> <p>我が国でマラリア治療薬として承認認可されているのは、キニーネ経口薬、スルファドキシシン・ピリメタミン合剤、メフロキンの3種類のみである。キニーネは特有の副作用が多いために忍容性が低く、また効果が低下しつつあるために他の薬剤と併用せざるを得なくなっている。スルファドキシシン・ピリメタミン合剤は熱帯熱マラリアでは薬剤耐性のために、殆ど使用価値がなくなっている。メフロキンは他の薬剤に比べて精神神経症状の副作用発現頻度が高く、それらの既往歴があると使用できない。そこで、本研究班では以前から本薬剤を国内導入し、適応となる患者に使用した実績があるが、効果と安全性に優れていることを確認している。</p> <p>世界的にはマラリアは予防すべき疾患であると位置づけられており、欧米先進国では抗マラリア薬の予防内服を積極的に勧めている。欧米先進国でのデータからは、本薬剤、メフロキン、ドキシサイクリンの3種類がほぼ同程度の予防効果があるとされている。しかし我が国で承認認可されているマラリア予防薬は、メフロキン1種類のみである。これは上述の様に精神神経系副作用の頻度が高く、それらの既往歴がある場合には使用不可能である。ドキシサイクリンもマラリア予防には効果が高いが、我が国ではマラリア予防に認可されていない。また、下痢、光線過敏症、女性でのカンジダ膺炎などの副作用も多い。本薬剤は効果が高く、副作用が少ないため、欧米先進国ではマラリア予防薬として最も評判の高いものとなっている。また、数少ない“原因的予防薬”であり、通常のマラリア予防薬は流行地を去ってから4週間の服用が必要であるが、本薬剤は流行地を去ってから7日間の服用で済む利点がある。しかるに、我が国では承認認可されていないことから、一部の国内医療機関が医師個人輸入として導入して旅行者に処方したり、旅行者自身が本薬剤の入手が可能な他国で購入することが行われている。そのため、日本はマラリア予防に関して後進国と位置づけられ、国際化の時代に自国の海外渡航者の健康を守る体制ができていないと非難されることもある。本薬剤が我が国でも承認認可薬となれば、遅ればせながら欧米先進国と肩を並べることになる。</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] なし
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] なし

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(致死的な疾患)」に該当する。</p> <p>熱帯・亜熱帯地域へ出かける場合にリスクとなる感染症のうちで、マラリアは頻度の高さと重篤性の故に、最重要疾患に位置づけられている。マラリアの中でも熱帯熱マラリアは短期間で、脳症、急性腎不全、肺水腫/ARDS、DIC 様出血傾向、酸血症/代謝性アシドーシス、重症貧血などの合併症を生じ(重症マラリア)、生命の危険が高い疾患である。しかも熱帯熱マラリアでは薬剤耐性が深刻であり、早期に最適な抗マラリア薬による治療を開始する必要がある。また、重症マラリアでは抗マラリア薬治療の他に、呼吸管理、酸塩基平衡管理、血液透析、その他の支持療法も重要である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <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」、およびウ「欧米において標準療法に位置づけられている」に該当する。</p> <p>我が国でマラリア治療薬として承認認可されているのは、キニーネ経口薬、スルファドキシシン・ピリメタミン合剤、メフロキンの3種類のみである。キニーネは特有の副作用が多いために忍容性が低く、また効果が低下しつつあるために他の薬剤と併用せざるを得なくなっている。スルファドキシシン・ピリメタミン合剤は熱帯熱マラリアでは薬剤耐性のために、殆ど使用価値がなくなっている。メフロキンは他の薬剤に比べて精神神経症状の副作用発現頻度が高く、そ</p>
----	---	--

		<p>これらの既往歴があると使用できない。そこで、本研究班では以前から本薬剤を国内導入し、適応となる患者に使用した実績があるが、効果と安全性に優れていることを確認している。</p> <p>世界的にはマラリアは予防すべき疾患であると位置づけられており、欧米先進国では抗マラリア薬の予防内服を積極的に勧めている。欧米先進国でのデータからは、本薬剤、メフロキン、ドキシサイクリンの3種類がほぼ同程度の予防効果があるとされている。しかし我が国で承認認可されているマラリア予防薬は、メフロキン1種類のみである。これは上述の様に精神神経系副作用の頻度が高く、それらの既往歴がある場合には使用不可能である。ドキシサイクリンもマラリア予防には効果が高いが、我が国ではマラリア予防に認可されていない。また、下痢、光線過敏症、女性でのカンジダ膣炎などの副作用も多い。本薬剤は効果が高く、副作用が少ないため、欧米先進国ではマラリア予防薬として最も評判の高いものとなっている。また、数少ない“原因的予防薬”であり、通常のマラリア予防薬は流行地を去ってから4週間の服用が必要であるが、本薬剤は流行地を去ってから7日間の服用で済む利点がある。しかるに、我が国では承認認可されていないことから、一部の国内医療機関が医師個人輸入として導入して旅行者に処方したり、旅行者自身が本薬剤の入手が可能な他国で購入することが行われている。そのため、日本はマラリア予防に関して後進国と位置づけられ、国際化の時代に自国の海外渡航者の健康を守る体制ができていないと非難されることもある。本薬剤が我が国でも承認認可薬となれば、遅ればせながら欧米先進国と肩を並べることになる。</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] なし
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)	<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>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 <p>〔特記事項〕 なし</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
		社団法人日本感染症学会 日本感染症教育研究会	124
2)	要望された医薬品	一般名	ゲンタマイシン硫酸塩
		販売名	ゲンタシン注
		会社名	シュERING・プラウ株式会社
3)	要望内容	効能・効果 〈適応菌種〉 ゲンタマイシンに感性のブドウ球菌属，大腸菌， 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，緑膿菌 〈適応症〉 敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺 炎，膀胱炎，腎盂腎炎，腹膜炎，中耳炎	
		用法・用量	正常腎機能患者の重症感染症において、3mg/kg/day を8時間毎に分割投与する。生命の危機に関わる重 症感染症の場合は5mg/kg/dayに増量して3～4分割 投与してよい。
		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] なし
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 (2) 医療上の有用性 ゲンタマイシンの用法・用量については、欧米の臨床試験などで は既に1960年代から「用法・用量」の欄に記載のものが使用され ており、1980年代からはさらに発展的に「その量を3分割で投与 するか、1回で投与するか」という議論が中心となっています。 本邦における用法・用量はこれらの用法・用量と比較すると前述 のように26-67%と少ない状況です。緑膿菌をはじめとして多くの 細菌がβラクタム薬の耐性を獲得しつつある現在、ゲンタマイシン	

		<p>の感染症治療における重要性はますます高まっています。こういった背景をふまえ、速やかな用法・用量の変更を希望します。</p> <p><日本感染症教育研究会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ゲンタマイシンの用法・用量については、欧米の臨床試験などでは既に 1960 年代から「用法・用量」の欄に記載のものが使用されており、1980 年代からはさらに発展的に「その量を 3 分割で投与するか、1 回で投与するか」という議論が中心となっています。</p> <p>本邦における用法・用量はこれらの用法・用量と比較すると前述のように 26-67%と少ない状況です。緑膿菌をはじめとして多くの細菌がβラクタム薬の耐性を獲得しつつある現在、ゲンタマイシンの感染症治療における重要性はますます高まっています。こういった背景をふまえ、速やかな用法・用量の変更を希望します。</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] なし
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] なし

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>欧米では日本に比較して使用できる抗生物質の種類が限られているが、日本ではゲンタマイシン高投与量の代替になりえる抗生物質が複数市販されている。</p> <p>また、ゲンタマイシンの高用量投与は主に緑膿菌感染症に使用されると考えられるが、緑膿菌感染症には安全性の確認された次のカルバペネム系薬剤などが市販済みである。</p> <p>・イミペネム/シラスタチン</p>
----	-------------------------------	--

		<ul style="list-style-type: none"> ・メロペネム ・パニペネム/ベタミプロン
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] なし
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) 海外と異なり、頻繁な TDM 測定が行えない現状では、開発は困難と考える。
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 type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <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] なし (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 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 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
13)	備 考	本剤は、海外で標準的な治療薬として広く使われており、海外の用法・用量における投与量と血中濃度推移との関係又は血中濃度モニタリングに関する情報や安全性及び有効性についての情報が十分

	<p>に得られているなど、使用実績の豊富な薬剤であると考え。</p> <p>本剤が用いられる重篤な疾患の一つに感染性心内膜炎があるが、有効性を得るには十分量の投与が必要と報告されている。また、本剤の特徴である緑膿菌を含むグラム陰性桿菌への効果を最大限に発揮することも重要である。</p> <p>本邦の既承認の用法・用量では、ゲンタマイシンの目標血中ピーク濃度に届かないとの報告もあり、本剤の効果が十分に発揮される濃度で投与できるように増量は必要であると考え。</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
	社団法人日本化学療法学会		152
2)	要望された医薬品	一般名	シプロフロキサシン
		販売名	シプロキサシ注
		会社名	バイエル薬品株式会社
3)	要望内容	効能・効果	〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，緑膿菌，レジオネラ属 〈適応症〉 敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，炭疽
		用法・用量	1回 400mg、1日 2～3回投与
		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] なし
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	(1) 適応疾病の重篤性 ア「生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。 注射用 CPIX は重症感染症あるいは他剤で効果が得られない場合の治療薬として承認されており、一般に本剤が投与される患者は難治性あるいは重症例が多い。例えば、日本呼吸器学会策定の成人院内肺炎診療ガイドラインにおいて、本剤に使用が推奨されている院内肺炎の死亡率は、中等症が 24.9%、重症が 40.9%と高い。また、日本呼吸器学会 成人院内肺炎診療ガイドラインには、抗菌薬の用法用量として極量使用が推奨されており、本疾患の初期治療として強力な化学療法が必要とされている。 また、エンドトキシンショックや多臓器不全に進展するなど、疾患そのものが重症とされている敗血症*だけでなく、ICU 管理が必要な各種感染症の重症例においては、救命を第一に考慮した確実に強力な抗菌薬の使用が必須である。 *千葉大学 ICU での重症敗血症の死亡率は 65%	

		<p>(2) 医療上の有用性</p> <p>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。</p> <p>注射用 CPFX は重症感染症あるいは他剤で効果が得られない場合の治療薬として承認されており、国内外のガイドライン等で各種感染症治療の標準薬として推奨されている。しかしながら、その用法用量は1回 300mg を1日 2回投与で、欧米の承認用法用量である1回 400mg を1日 2～3回投与に比べ少ない用量である。</p> <p>キノロン系薬の有効性及び耐性化は、PK/PD 理論から、AUC/MIC あるいは C_{max}/MIC と関連することが基礎及び臨床的検討で明らかになっており、1回投与量 (C_{max}) あるいは1日投与量 (AUC) を増大することにより、有効性の確実性が増大し、耐性菌出現抑止効果が得られる。本剤の投与対象は初期に適切な抗菌薬療法が施さなければ、患者の予後不良を招くことが懸念される重症感染症であり、処方医がより適正な抗菌薬治療ができるよう、欧米と同用量の高用量の導入が望まれる。</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 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] なし
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] なし

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>CPF_X注の国内承認用量は1回300mg 1日2回である一方で、欧米並びに中国、韓国、台湾等東アジア諸国における承認用量は1回400mg 1日2～3回である。今回日本化学療法学会から要望のあったCPF_X注 400mg 1日2～3回の医療上の必要性は以下に述べる点から高いと判断した。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>CPF_X注は、幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌作用を有する抗菌薬であり、2000年11月にニューキノロン系抗菌薬で初めての注射用</p>
----	-------------------------------	---

	<p>製剤として発売された。現在でも、臨床使用できるニューキノロン系注射用製剤は、シプロフロキサシン以外に、メシル酸パズフロキサシン（商品名：パズクロス、パシル）のみである。</p> <p>本薬はニューキノロン系抗菌薬の中でも特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を示し、組織移行性も良好なことから、各種細菌による敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、などの重症・複雑感染症を適応症とし、さらには2001年12月には炭疽、2006年2月にはレジオネラ属が適応菌種として追加されている。</p> <p>本薬は添付文書の用法・用量に記されるように「重症感染症あるいは他剤で効果が得られない場合」に使用されており、これらの感染症は抗菌薬の選択を含め、適切な処置が迅速に行われなければ、敗血症ひいては、播種性血管内凝固症候群、成人呼吸促迫症候群、多臓器機能低下症候群を併発するなど重篤化し予後不良となる。例えば日本呼吸器学会の成人院内肺炎診療ガイドラインにおいて、本薬の使用が推奨されている院内肺炎の死亡率は、中等症が24.9%、重症が40.9%と高い。また敗血症もその疾患定義によって異なるが、死亡率は20-30%と依然高い。ICU管理が必要な各種感染症の重症例においては、救命を第一に考慮した確実に強力な抗菌薬の使用が必須とされている。すなわち、本薬の適応症は「ア.生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>国外において、各種重症感染症に対する本薬 1 回 400mg 1 日 2～3 回投与の安全性並びに有効性に関するエビデンスは十分に集積されており、それらの成績を元に、国外各種ガイドライン等で本薬 1 回 400mg 1 日 2～3 回は標準的な治療の一つとして推奨されており、「ウ、欧米において標準的療法に位置づけられている」薬に該当すると考えられる。</p> <p>キノロン系抗菌薬は、汎用されているβ-ラクタマーゼ阻害薬と異なる機序を有し、感染症治療に欠かせない抗菌薬であるが、近年キノロン系抗菌薬への耐性菌が増加しているとの報告があり、今後、耐性菌による感染症患者が増加することが危惧されており、耐性化の抑制は緊喫な課題となっている。</p> <p>キノロン系抗菌薬の治療効果は24時間AUCとMICの比（AUC_{0-24h}/MIC）が相関し、耐性化の抑制には最高血中濃度とMICの比C_{max}/MICが相関することが示されている。本薬300mg 1日2回と400mg 1日2～3回について行ったモンテカルロシミュレーションに</p>
--	---

		<p>において、400mg 1日2～3回は、より高いAUC_{0-24h}/MIC及びC_{max}/MICを示すことが推定され、400mg 1日2～3回投与の有用性が示唆される。</p> <p>抗菌薬の広汎な使用に伴い耐性菌が出現し、抗菌薬の選択肢が狭まりつつある中で、耐性化を抑制しつつ、より有効性の確実性が増大する高用量開発の医療上の必要性は高い。</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] なし
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> <input 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 checked="" 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] なし
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
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
	社団法人日本化学療法学会		168
2)	要望された 医薬品	一般名	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
		販売名	ゾシン静注用
		会社名	大鵬薬品工業株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>〈適応菌種〉</p> <p>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，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，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属</p> <p>〈適応症〉</p> <p><u>発熱性好中球減少症</u></p> <p>敗血症，肺炎，腎盂腎炎，複雑性膀胱炎</p> <p>下線部：要望に該当する部分</p>
		用法・用量	<p>通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回4.5g（力価）を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。</p> <p>通常、小児には1回112.5mg（力価）/kgを1日3回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g（力価）を超えないものとする。</p> <p>点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。</p>
	要望の分類 （該当するも	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む）	

		のにチェックする)	〔特記事項〕 なし
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>(1) 適応疾病の重篤性 発熱性好中球減少症 (FN) が疾患名として認知されたのはごく最近であり、病因は基礎疾患として急性白血病を代表とする血液疾患、肺癌などいわゆる悪性腫瘍である。このような症例では疾患自体に基づくか、治療の化学療法に因って好中球減少を生じ、しばしば重症感染症を合併する。FN は症状の進行が早く、予後が極めて不良であるために治療の開始が急がれる疾患であるため、起炎菌同定を待って抗生剤を選択する時間的余裕がないことが稀ではない。抗菌薬のエンピリック投与により、60-70%が改善することから、FN の大半は何らかの細菌感染症によるものと考えられている。本疾患は以下の3つの要件を満たすものと定義されている。</p> <p>〈1〉 腋下で 37.5℃以上、あるいは口腔内で 38℃以上の発熱が一回の検温で見られる。</p> <p>〈2〉 好中球数が 1,000/μL 未満で、後に 500/μL 未満になることが予測される。</p> <p>〈3〉 発熱の原因として薬剤、腫瘍、膠原病、アレルギーなどに関連するものを除外できる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 FN はブドウ球菌や緑膿菌など広範な菌種が原因菌となり、治療の緊急性から医療現場では広域抗菌スペクトルを有し、かつ大量投与できる安全性の高いエンピリック投与に適した薬剤が求められる。</p> <p>FN の治療に当たり、国内で承認されている抗菌薬は CFPM のみである。また、国内におけるガイドラインでは、CFPM, CAZ 及び carbapenems も、エンピリック投与の第一選択薬として推奨されている。一方、TAZ/PIPC は、海外において有効性と安全性は確立されており、本剤の臨床導入により、carbapenems 又は第3世代以降の cephalosporins に偏重している本邦の FN 治療において penicillins での治療という、もう一つの選択肢をもたらし、耐性菌出現抑制にも寄与するものと期待される。</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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
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] なし

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>本剤の医療上の必要性に係る基準への該当性は、以下の根拠から、(1) 適応疾患の重篤性が「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当し、(2) 医療上の有用性が「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられているもの」に該当すると考えられる。</p> <p>(1) 疾患の重篤性</p> <p>FN は、主に悪性腫瘍や造血器腫瘍疾患の治療中に発症し、病状の進行が早いため、抗菌薬治療の早期開始が必要な場合が多く、適切な治療を開始しないと致命的となり得る。</p> <p>癌患者の治療には手術療法、化学療法、内分泌療法、放射線などを用いた集学的治療が行われる。抗癌剤の多くは、好中球の産生部位である骨髄に対して毒性を有している。白血病治療は最も強力な化学療法によって寛解導入療法が行われる疾患の代表であり、合併症として特に好中球減少に伴う感染症と血小板減少に伴う出血傾向は避けることができない。固形癌においても、特に肺癌に対する化学療法は、比較的骨髄抑制作用の強い抗癌剤の併用療法が実施されることから、治療を受けた患者に好中球減少症は比較的高頻度に認められる。また、造血幹細胞移植時の好中球減少は、移植拒絶反応の予防と腫瘍細胞の根絶を目的とした強力な化学放射線療法によって引き起こされ、移植された幹細胞が好中球に分化するまで継続する。</p> <p>本症の抗菌薬治療としては、緑膿菌を含む広域の抗菌スペクトルを有する抗菌薬を高用量で投与することが推奨され、欧州及び米国では、癌関連学会による FN の診療及び治療のガイドラインが公表されている。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p>
----	---	--

	<p>ドイツ血液・癌学会（German Society of Hematology and Oncology）によるガイドラインでは、好中球数減少の程度と期間により、抗菌薬療法の対象を low-risk group、intermediate-risk group 及び high-risk group に分類し、low-risk group では経口キノロン系薬とアモキシシリン/クラブラン酸の併用が、intermediate-risk group と high-risk group には本剤がセフトジジム、セフェピム及びカルバペネム系抗菌薬と共に単剤での選択薬として推奨されている。また、low-risk group であっても、コンプライアンスに問題があるなど、経口剤投与に適していない患者には本剤の投与が推奨されている。</p> <p>スペイン化学療法学会・血液学会のガイドラインにおいても、エンピリック治療薬として、本剤がセフェピム及びカルバペネムとともに推奨されている。</p> <p>一方、米国では、本剤は FN の効能を有していないが、National comprehensive cancer network による癌関連感染症の予防と治療に関するガイドライン（Prevention and treatment of cancer related infections）においては、発熱と好中球減少症に対する初期治療薬として、好中球減少の期間や患者の状態から高リスクと低リスクに評価し、低リスクの患者にはシプロフロキサシンとアモキシシリン/クラブラン酸の併用を、高リスクの患者には注射薬として本剤、セフトジジム、セフェピム及びカルバペネム系抗菌薬が単剤での選択薬として推奨されている。</p> <p>米国感染症学会が 2002 年に公表した癌患者における好中球減少症に対する抗菌薬使用のガイドラインでは、主として好中球数減少の程度により抗菌薬投与の対象を low-risk と high-risk の患者に分類し、low-risk の患者には経口のキノロン薬及び β-lactamase 阻害剤配合ペニシリン系薬が、high-risk の患者には第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬が単剤治療薬として推奨されている。high-risk の患者における本剤の単剤治療は、いくつかの有効な臨床使用経験があり、これらの代替薬として推奨されているが、他剤と同様のエビデンスを集積する必要があると指摘されている。</p> <p>Bow らは、米国、カナダ及びオーストラリアにおける 34 施設において、血液悪性疾患患者の発熱性好中球減少エピソードに対するエンピリックセラピーとしての本剤とセフェピムとの有効性及び安全性に関する無作為化オープンラベル多施設共同比較試験を実施している。その結果、投与 72 時間後、投与終了時及び投与終了後 7 日以降における有効率において、セフェピムとの非劣性が証明された。米国感染症学会は、この試験結果をもとに、本年の春に改訂を予定している本ガイドライン案では、本剤を high-risk 患者における単剤治療薬の一つとして推奨している。</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] なし
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] なし (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 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 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
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
	社団法人日本感染症学会 日本感染症教育研究会		276
2)	要望された医薬品	一般名	ベンジルペニシリンカリウム
		販売名	注射用ペニシリンGカリウム
		会社名	明治製菓株式会社
3)	要望内容	効能・効果 用法・用量	〈適応微生物〉 梅毒トレポネーマ 〈適応疾患〉 第1期梅毒、第2期梅毒、神経梅毒 ・ペニシリン感受性菌による細菌性髄膜炎に対してペニシリンG 1日2400万単位の6分割静注投与 ・ペニシリン感受性菌による感染性心内膜炎に対してペニシリンG 1日2400万単位を4～6分割静注投与または持続静注投与 ・神経梅毒に対してペニシリンG 1日1800～2400万単位を6分割静注投与または持続投与 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] なし
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 ・梅毒の治療においては、国内外の診療ガイドラインにおいて、ペニシリンによる治療を第一選択として位置づけている。 我が国では、1998年当時の梅毒年間罹患率は人口10万対3.6と推定されていたが、かなりの過小報告と考えられており、相当数の患者が潜在していると考えられている。またHIV感染合併例では、神経梅毒の併発率が高く、治療後も再発率が高い。HIV患者が増加している我が国では、深刻な問題であるが、治療の第一選択薬であるペニシリンGの適応疾患に梅毒が含まれていない。他剤による不十分な治療は再発および感染の拡大につながる	

		<p>恐れがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎、神経梅毒、その他重症感染症の治療では経静脈的に大量投与が必要である。保険適応の筋注投与のみでは速やかに血中濃度を上昇させることができず、大量投与は不可能である。 <p>(2) 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・梅毒に対してペニシリン G による標準治療が可能になることにより、再発のリスクが減り、感染拡大防止につながる。 ・ペニシリン G は国内の教科書および診療ガイドラインにおいて、静注使用を原則として記載されており、添付文書と実地臨床の間に乖離が存在している。添付文書の記載にない治療を行うことを臨床医がためらい、避けることにより最善の医療を国民に提供できない可能性がある。ペニシリン感受性菌による重症感染症に対するペニシリン G 静注療法が公式に認可されることによりこうした乖離が解消されれば、より適切な医療を国民に提供することができるようになる。よって、ペニシリン G の静注での使用が認可されるべきである。 <p><日本感染症教育研究会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・梅毒の治療においては、国内外の診療ガイドラインにおいて、ペニシリンによる治療を第一選択として位置づけている。 <p>我が国では、1998 年当時の梅毒年間罹患率は人口 10 万対 3.6 と推定されていたが、かなりの過小報告と考えられており、相当数の患者が潜在していると考えられている。また HIV 感染合併例では、神経梅毒の併発率が高く、治療後も再発率が高い。HIV 患者が増加している我が国では、深刻な問題であるが、治療の第一選択薬であるペニシリン G の適応疾患に梅毒が含まれていない。他剤による不十分な治療は再発および感染の拡大につながる恐れがある。 ・細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎、神経梅毒、その他重症感染症の治療では経静脈的に大量投与が必要である。保険適応の筋注投与のみでは速やかに血中濃度を上昇させることができず、大量投与は不可能である。 <p>(2) 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・梅毒に対してペニシリン G による標準治療が可能になることにより、再発のリスクが減り、感染拡大防止につながる。 </p>
--	--	--

		<p>・ペニシリン G は国内の教科書および診療ガイドラインにおいて、静注使用を原則として記載されており、添付文書と実地臨床の間に乖離が存在している。添付文書の記載にない治療を行うことを臨床医がためらい、避けることにより最善の医療を国民に提供できない可能性がある。ペニシリン感受性菌による重症感染症に対するペニシリン G 静注療法が公式に認可されることによりこうした乖離が解消されれば、より適切な医療を国民に提供することができるようになる。よって、ペニシリン G の静注での使用が認可されるべきである。</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] なし
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] なし

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>以下の点から、「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」と考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・梅毒は第 1 期、第 2 期梅毒、潜伏梅毒と晩期梅毒（神経梅毒）といった進行性の重症感染症で後期神経梅毒では脳実質や脊髄に病変をきたす。病気の進行が不可逆的で日常生活に影響を及ぼす疾患である。 ・梅毒患者（無症候、先天梅毒も含む）は約 1,000 名（2007 年）で経年的に増加。特に、HIV 患者の増加とともに、増加傾向にあり、将来的な動向に注視する必要がある疾患である。 <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>以下の点から、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」と考える。</p>
----	-------------------------------	--

		<ul style="list-style-type: none"> ・国内外で、既に標準治療薬（サンフォード感染症治療ガイド、CDC ガイドライン、性感染症 診断・治療ガイドライン 2008）として掲載・使用されており、その有用性も証明されている。 ・既存の療法が国内にないわけではないが、ペニシリン以外の治療抗菌薬（AZM、CTRX 等）については、胎児に対する影響、効果が不明のため、特に妊婦における使用は避けるべきとの報告がある。 ・AZM 耐性梅毒の出現の報告。（N Engl J Med 2004; 351: 154-158） <p>以上より、ペニシリン G の梅毒に対する適応取得は医療上その必要性が高いと考える。</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] なし
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> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <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] なし
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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

		<input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	