

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-113
	成分名 (一般名)	セフトジジム水和物
	販売名	モダシン静注用 0.5g、同静注用 1g
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	発熱性好中球減少症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日6gまで
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 下記の理由により開発が困難と考える。 1) IDSA (米国感染症学会) ガイドラインでは、発熱性好中球減少症に対する初期治療のアルゴリズム (IDSA ガイドラインの Figure 1.) にハイリスク患者に対するエンピリック治療の一つとして本剤の記載があるものの、本文中ではハイリスク患者に対する第一選択薬として推奨されていない。	

	<p>(IDSA ガイドライン原文)</p> <p>High-risk patients require inpatient management with IV broad-spectrum antibiotic therapy that covers <i>P. aeruginosa</i> and other serious gram-negative pathogen. <u>Monotherapy with an anti-pseudomonal <math>\beta</math>-lactam agent, such as cefepime, a carbapenem (imipenem-cilastatin or meropenem), or piperacillin-tazobactam are each as effective as multidrug combinations and are recommended as first-line therapy.</u></p> <p>2) IDSA ガイドラインの本文中に、本剤は <i>Streptococci</i> などのグラム陽性菌に対する抗菌力が弱いことおよびグラム陰性菌に対する感受性も低下していることから発熱性好中球減少症に対する単剤によるエンピリック治療の第一選択薬として信頼して使用できる薬剤ではないとの報告が多いと記載されている。</p> <p>(IDSA ガイドライン原文)</p> <p>Many centers have found that <u>ceftazidime is no longer a reliable agent for empirical monotherapy of fever and neutropenia because of its decreasing potency against gram-negative organisms and its poor activity against many gram-positive pathogens, such as streptococci.</u></p> <p>3) 発熱性好中球減少症患者を対象とした本剤とメロペネムとの無作為化比較試験で、本剤の有効率はメロペネムと比較し有意に低い結果が得られている。ハイリスクの発熱性好中球減少症は致死的な疾患であるため、現時点で本剤はエンピリック治療の選択肢の一つにはなり得ないと考えられる。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" 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 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>(上記に分類した根拠)</p> <p>発熱性好中球減少症は、化学療法による副作用の中で、重篤かつ、致死的な副作用の一つであるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</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おり、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>下記の理由により医療上の有用性は低いと考える。</p> <p>1) 本邦において本剤と同じセフェム系抗生物質であるセフェピム（販売名：注射用マキシピーム 0.5g、1g）およびカルバペネム系抗生物質であるメロペネム（販売名：メロペン点滴用バイアル 0.25g、0.5g、同キット 0.5g）が「発熱性好中球減少症」の適応を取得し臨床で使用されており、本剤の代替薬が既に国内に存在している。これらの薬剤がカバーできない菌種については本剤でも同様であると考えられ、相補的な関係にはない。また、IDSA ガイドラインで推奨されているピペラシリン-タゾバクタム（販売名：ゾシン静注用 2.15、4.5）についても前回の未承認薬・適応外薬の要望に基づき国内で臨床試験が実施され、今後使用可能になるものと考えられる。</p> <p>2) 既存の治療法であるメロペネムとの無作為化比較試験で、本剤の有効率は有意に低い結果が得られている。</p> <p>3) IDSA ガイドラインでは、発熱性好中球減少症の原因菌に対する本剤の感受性が低下していることから、単剤によるエンピリック治療の第一選択薬としては推奨されていない。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書または見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米 国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
英 国	販売名 (企業名)	Fortum for Injection (GlaxoSmithKline)	
	効能・効果	<u>単独菌感染症</u>	

			<p><u>2種類以上の感受性菌で生じる複数菌感染症</u>  <u>重篤な全身感染症</u>          気道感染症          耳鼻咽喉科領域感染症          尿路感染症          皮膚及び軟部組織感染症          消化器・胆道及び腹部感染症          骨及び関節感染症          透析：血液透析及び腹膜透析ならびに連続携行式腹膜透析（CAPD）に伴う感染症</p> <p>髄膜炎では、単独治療としてセフトジジムで治療する場合、感受性試験の結果が判明してから行うよう推奨されている。アミノグリコシド系及び多種のセファロスポリ系抗生物質など、他の抗生物質に耐性を示す細菌で引き起こされる感染症に使用してもよい。<u>しかし、適切であれば、例えば重度の好中球減少症を伴う場合、アミノグリコシド系または他のβラクタム系抗生物質と併用、あるいはバクテロイデス・フラジリスの存在が疑われる場合には、嫌気性細菌に対して抗菌力を有する抗生物質と併用してもよい。</u>セフトジジムは経尿道的前立腺摘除の周術期予防にも適応される。</p> <p><u>In vitro</u> では、セフトジジムとアミノグリコシド系抗生物質を併用すると、少なくとも相加的に作用することが示されている。試験した一部の菌株では相乗作用のエビデンスが認められている。この特性は、<u>発熱性好中球減少症患者の治療で重要であると考えられる。</u></p> <p>抗菌薬の適切な使用に関し、公式のガイダンスを考慮すること。</p>
		用法・用量	<p>セフトジジムは非経口経路で投与し、投与量は重症度、細菌の感受性、感染症の種類及び患者の年齢、体重、腎機能により決定する。</p> <p>成人：成人に対するセフトジジムの用量範囲は、8時間または12時間毎に1日当たり1～6gである（筋注または静注）。感染症の大半では、8時間毎に1gまたは12時間毎に2g投与すること。尿路感染症及</p>

		<p>び重症度の低い感染症の多くでは、500 mg または 1 g を 12 時間毎に投与すれば十分である。<u>極めて重度の感染症、特に好中球減少症患者など、免疫不全を来たした患者では、2 g を 8 時間または 12 時間毎に、あるいは 3 g を 12 時間毎に投与すること。</u></p> <p>前立腺手術後の感染予防として投与する場合、1 g (1 g バイアルから) を麻酔導入時に投与すること。2 回目の投与はカテーテル除去時に考慮すること。</p> <p>高齢者：急性疾患を呈する高齢患者ではセフトジジムのクリアランスが低下することを考慮し、特に 80 歳超の高齢者では、1 日投与量は通常 3 g を超えてはならない。</p> <p>嚢胞性線維症：腎機能が正常な線維性嚢胞の成人に緑膿菌性肺感染症が発症した場合では、100～150 mg/kg/日の高用量を 3 回に分割して投与すること。成人では、腎機能が正常であれば 9 g/日が投与されたことがある。</p> <p>幼児・小児：2 ヶ月齢以上の患児には 30～100 mg/kg/日を 2～3 回に分割して投与する。</p> <p>免疫不全または嚢胞性線維症あるいは髄膜炎を有する小児感染症患者には、最大 150 mg/kg/日 (1 日最大量 6 g) を 3 回に分割して投与する。</p> <p>新生児及び 2 ヶ月齢までの乳児：臨床使用経験は限定されているが、25～60 mg/kg/日を 2 回に分割して投与し有効であった。新生児におけるセフトジジムの血清半減期は成人の 3～4 倍延長しうる。</p> <p>腎機能障害患者への投与：セフトジジムは、ほぼ完全に糸球体濾過され、腎より排泄される。このため、腎機能障害患者では遅延した排泄を補うため、軽度の障害、すなわち糸球体濾過率 (GFR) が 50 mL/min 超の場合を除き、セフトジジムの減量が推奨される。腎機能不全が疑われる患者では、初回投与量として</p>
--	--	---

セフトジジム 1 g を投与する。GFR を推定し、適切な維持用量を決定する必要がある。

腎機能障害：持続的動静脈血液透析を実施中、あるいは集中治療室で high-flux 血液濾過を実施中の腎不全患者では、1 g/日の分割投与が推奨される。

Low-flux 血液濾過実施患者では、用量は腎機能障害患者の場合に準ずることが推奨される。

推奨維持用量を以下に示す。

腎機能不全患者におけるセフトジジムの推奨維持用量

クレアチニンクリアランス mL/min	血清クレアチニンの目安* μmol/l (mg/dl)	セフトジジムの推奨1回投与量 (g)	投与間隔 (時間)
50-31	150-200 (1.7-2.3)	1	12
30-16	200-350 (2.3-4.0)	1	24
15-6	350-500 (4.0-5.6)	0.5	24
<5	>500 (>5.6)	0.5	48

\* これらの数値は目安であって、全ての患者について腎機能を正確に推定するものではない。特に高齢患者では血清クレアチニン値は腎機能を過大評価する可能性がある。

セフトジジンを通常 1 日に 6 g 投与する重度感染症患者、特に好中球減少症患者では、投与が腎機能不全の原因となることはなく、上記表中の単位投与量を 50% まで増量するか、または投与回数を適切に増加することができる。そのような患者では、セフトジジムの血清中濃度をモニタリングし、トラフ値は 40 mg/L を超えてはならない。

血清クレアチニン値が判明している場合には、以下の計算式 (Cockcroft の計算式) を用いてクレアチニ

		<p>ンクリアランスを推定できる。血清クレアチニン値は腎機能の定常状態を反映するものでなければならない。</p> <p>男性：  クレアチンクリアランス (ml/min) = <math display="block">\frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dl)}}</math></p> <p>女性：  0.85×上記の値。</p> <p>μmol/L で表わされた血清クレアチニン値を mg/dL に換算するには 88.4 で除す。</p> <p>小児では、クレアチンクリアランスは体表面積または除脂肪体重で補正し、成人の腎機能不全症例に合わせて投与回数を低減する。</p> <p>血液透析中のセフトジジムの血清半減期は 3 時間から 5 時間の範囲である。セフトジジムの適切な維持用量を各血液透析の終了時に追加投与する必要がある。</p> <p>腹膜透析時の投与：セフトジジムは、腹膜透析時及び連続携行式腹膜透析 (CAPD) 時にも使用できる。セフトジジムを静注するように透析液に混合することができる (通常、125~250 mg を 2L の透析液に混合する)。</p> <p>投与：セフトジジムは静脈内投与、あるいは大殿筋の上部外側 1/4 または大腿側面のような大きな筋肉内に深部筋肉内投与できる。</p>
	備考	
独 国	販売名 (企業名)	Fortum 0.5g / 1.0g / 2.0g (ratiopharm)
	効能・効果	<u>セフトジジム感受性菌による重度感染症</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 耳鼻咽喉感染症を含む呼吸器感染症</li> <li>- 腎臓および尿路感染症</li> <li>- 皮膚および軟部組織感染症</li> <li>- 淋病を含む性器感染症</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 消化器感染症（腹膜炎等）</li> <li>- 骨および関節感染症</li> <li>- 血液透析または腹膜透析による感染症</li> </ul> <p>敗血症、髄膜炎、免疫低下患者における感染予防</p> <p>セフトジジムを投与中の重度緑膿菌感染症患者において、治療に対する反応が認められない場合、起炎菌の感受性検査を実施すること。</p> <p>指示事項： 本剤使用時には、国内および国際的に公認されている抗菌物質の適正使用に関する推奨事項を考慮すること。</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>用量</p> <p>正常腎機能患者での用量 成人： 通常、2～6 g/日（通例、3～4 g/日）を投与する。表1に従って分割投与してもよい。</p> <p>新生児、乳児、幼児および小児： 表1に従い、子供の年齢および体重に応じて本剤の用量を調節する。</p> <p>高齢者での用量 セフトジジムは、そのほとんどが腎臓より排泄されるので、高齢者では、腎機能低下に応じた用量調節が必要で、特に75歳以上の患者で重要である。通常、高齢者の感染症急性期に、本剤3g/日を超えて投与しないこと（「腎機能低下患者での用量」の項も参照）。腎機能が比較的良い場合、または特に重度感染症の場合には、1日投与量をさらに増量してもよい。</p> <p>腎機能低下患者での用量 セフトジジムは、そのほとんどが腎臓より排泄されるので、腎機能障害の程度に応じて、本剤を減量すること。用量が適切に減量されなかった患者において、ときに神経学的障害が報告されている（「4.8. 副作用」の項参照）。</p> <p>成人： 初回投与量として、1～2 gを投与できる。初回投与後の維持量は、表2で推奨される用量を使用する。これらの用量は、正常腎機能患者に適用される用量4 g/日に基づいている。もし腎機能が正常であれば6 g/日を投与すべき患者では、表2に基づく適切な1回投与量を50%増量するか、または投与間隔を短くしてもよい。その場合、セフトジジムのトラフ濃度が40 mg/Lを超えないようにすること。</p> <p>血清クレアチニン値のみが判明している場合には、</p>

		<p>下記コッククロフトの方程式を用いてクレアチニンクリアランスを算出してもよい。  クレアチニンクリアランス (mL/min) =  <math display="block">\frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢 [歳]})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}</math></p> <p>患者が女性の場合には、算出された値にファクター0.85を掛けること（「μmol/L」から「mg/dL」に換算する際には、血清クレアチニン値をファクター88.4で割る）。</p> <p>小児および生後2ヶ月以上の乳児：  初回投与量として、前述の腎機能正常患者での用量を投与できる。初回投与後の維持量は、表2で推奨される用量を使用する。</p> <p>1歳以上の小児の場合には、腎機能が正常であれば最大6 g/日を投与できるが、腎機能が低下している場合には、適切な1回投与量を50%増量するか、または投与間隔を短くしてもよい。その場合、セフトジジムのトラフ濃度が40 mg/Lを超えないようにすること。</p> <p>透析患者における用量  本剤は透析により除去される。血液透析中の本剤の血清半減期は3～5時間である。透析終了後は、適切な維持量を再度投与する必要がある。本剤は、腹膜透析および持続的腹膜灌流（CAPD）時にも投与できる。本剤を透析液（一般に、125～250 mgにつき2L）に混合してもよい。</p> <p>静脈血液濾過および静脈血液透析中の患者においては、表3および表4に示される推奨用量を適用する。</p> <p>用法・用量</p> <p>本剤は、製剤ごとに表5に従って投与できる。</p> <p>粉末状の本剤をバイアル内で溶解する。バイアル内はわずかに陰圧であるため、溶解液を本剤に加えると、炭酸ガスが発生し圧力が上昇する。このため、注射器内に小さな炭酸ガスの泡が入ることがあるが、特に気にする必要はない。</p> <p>併用療法：<u>併用療法が適切である場合（無顆粒球症等）には、本剤をアミノグリコシド抗生物質または他のβラクタム系抗生物質と併用投与してもよい。</u>  その際、点滴容器または注射器内で本剤をアミノグリコシドと混合しないこと。また、アミノグリコシドを併用する場合は、腎機能のモニタリングを実施すること（4.5「他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用」の項を参照）。バクテロイデス・フラ</p>
--	--	---

			<p>ジリス感染の疑いがある場合は、嫌気性菌に対して有効な抗生物質を併用してもよい。</p> <p><b>筋注</b>  粉末状の本剤を注射用水に溶かし、殿筋深部または大腿筋側部に投与する。本剤は、一般に、部分麻酔無しで筋注できる。</p> <p>必要に応じて、本剤を1.5 mLまたは3 mLの塩酸リドカイン溶液（0.5%, 1%）に溶解して投与してもよい。その際、血管内投与は避けること。</p> <p>本剤とリドカイン溶液（0.5%、1%）の混合物は、室温（25°C以下）で24時間保存できる。</p> <p><b>静注</b>  静注の場合には、粉末状の本剤を5 mLまたは10 mLの注射用水に溶解し、ゆっくり（3～5分かけて）直接投与する。</p> <p><b>静脈内持続投与</b>  静脈内持続投与の場合には、粉末状の本剤をトランジション・カテーテルを用いて40 mLの注射用水に溶解し、短時間（30分以下）点滴投与または持続点滴投与する。持続点滴投与の場合には、点滴チューブを用いて投与液を投与できる。本剤は一般に使用されている輸液と混合できる（「適合性」の項を参照）。</p> <p><b>重要な指示事項：</b>  動脈内注射は動脈痙攣および壊死を生じる恐れがあるので、避けること。</p> <p><b>適合性（compatibility）</b>  本剤と下記輸液の混合物は室温（25°C以下）で24時間安定である（セフトジジム濃度：1～40 mg/mL）：</p> <p>0.9%塩化ナトリウム溶液  1/6 M 乳酸ナトリウム溶液  乳酸リンゲル液  5%、10%ブドウ糖溶液  5%ブドウ糖溶液 + 0.9%塩化ナトリウム溶液  5%ブドウ糖溶液 + 0.225%塩化ナトリウム溶液  5%ブドウ糖溶液 + 0.45%塩化ナトリウム溶液  5%ブドウ糖溶液 + 0.18%塩化ナトリウム溶液  デキストラン 40 10% + 0.9%塩化ナトリウム溶液  デキストラン 40 10% + 5%ブドウ糖溶液  デキストラン 70 6% + 0.9%塩化ナトリウム溶液</p> <p>本剤を腹膜透析液（0.015%塩化マグネシウム、0.026%塩化カルシウム、0.5%乳酸ナトリウム、0.56%塩化ナトリウム、1.36%無水ブドウ糖、0.005%2硫化ナトリウム）と混合した場合、0.05～0.25 mg/mLの濃度範囲</p>
--	--	--	---

囲であれば、室温（25°C以下）で24時間安定である。

また、本剤を下記の薬液と混合した場合も、セフト  
ジジム4 mg/mLの濃度で、同様に安定である。

ハイドロコルチゾン（ヒドロコルチゾン 21-リン酸  
水素ナトリウムとして）1 mg/mL + 0.9%塩化ナトリ  
ウム溶液または 5%ブドウ糖溶液

セフロキシム（セフロキシムナトリウムとして）3  
mg/mL + 0.9%塩化ナトリウム溶液

ヘパリン 10 I.E./mLまたは50 I.E./mL + 0.9%塩化ナ  
トリウム溶液

塩化カリウム10 mEq/Lまたは 40 mEq/L + 0.9%塩化  
ナトリウム溶液

本剤の溶解液（500 mg/1.5 mL）およびメトロニダゾ  
ール注射液（500 mg/100 mL）の混合液の保存期間も  
同様である。本剤と塩酸リドカイン溶液（0.5%、1%）  
の混合物も同様に、室温（25°C以下）で24時間安定  
である。

#### 投与期間

投与期間は、起炎菌の反応性ならびに臨床的・細菌  
学的効果に依存する。解熱および臨床症状改善後、  
さらに少なくとも2日間治療を継続すること。

本剤を比較的長期に渡って投与する場合、非感受性  
菌（カンジダ、腸球菌等）の増殖につながる恐れが  
あるため、場合によっては治療を中断するか、ある  
いは適切な予防措置を講ずる必要がある。長期間本  
剤を投与する場合、患者を定期的に観察すること。

表1. 正常腎機能患者における投与量

成人：

感染症の種類	1回投与 量	投与間 隔	1日投 与量
1種類の感受性起炎 菌の特定または推 測が可能な単純感 染症、尿路感染症	1 g	12時 間.	2 g
複数の中程度～高 度感受性起炎菌の 特定または推測が 可能な感染症	1 g 2 g	8時間 12時間	3 g 4 g
起炎菌が不明で感 染部位が特定でき ず、危険な状態に ある患者	2 g	8時間	6 g
腭線維症患者	2(～3) g	8時間	6(～9) g

新生児、乳児、幼児および小児：

新生児，生後0～8週の乳児	12.5～30 mg/kg体重を12時間ごとに投与
生後2ヶ月～1年までの乳児	25～50 mg/kg体重を12時間ごとに投与
1～14歳の幼児・小児	1.5～50 mg/kg体重を12時間ごとに投与 または1.0～33 mg/kg体重を8時間ごとに投与
14歳までの小児における高用量の抗生物質投与を必要とする感染症（腭線維症または細菌性髄膜炎等）	≤50 mg/kg体重を8時間ごとに投与 (最大投与量：6 g/日)

表2. 腎機能低下患者での投与量

成人：

クレアチニンクリアランス (mL/min)	血清クレアチニン (ca.)* μmol/l (mg/dL)	推奨一回投与量 (g)	投与間隔 (h)
50～31	150～200 (1.7～2.3)	1.0	12
30～16	200～350 (2.3～4.0)	1.0	24
15～6	350～500 (4.0～5.6)	0.5	24
< 5	> 500 (> 5.6)	0.5	48

\* 血清クレアチニン値は指標であり、かならずしもすべての腎機能低下患者において腎機能障害の程度を同様に正確に示している訳ではなく、このことは、特に血清クレアチニン濃度に基づいて腎機能が過大評価されがちな高齢者において重要である。

小児および生後2ヶ月～1年までの乳児：

クレアチニンクリアランス (mL/min) **	血清クレアチニン (ca.)* μmol/l (mg/dL)	推奨一回投与量 (g)	投与間隔 (h)
50～31	150～200 (1.7～2.3)	25	12
30～16	200～350 (2.3～4.0)	25	24
15～6	350～500 (4.0～5.6)	12.5	24
< 5	> 500 (> 5.6)	12.5	48

\* 血清クレアチニン値は指標であり、かならずしもすべての腎機能低下患者において腎機能障

害の程度を同様に正確に示している訳ではない。

\*\* 体表面積より求める

表3. 静脈持続血液濾過患者における投与量

クレアチニン クリアランス (mL/min)	限外濾過速度別維持量 (mg) <sup>a)</sup>			
	5 mL/min	16.7 mL/min	33.3 mL/min	50 mL/min
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
1.0	250	500	500	750
1.5	250	500	500	750
2.0	500	500	500	750

<sup>a)</sup> 維持量の投与間隔：12時間

表4. 静脈持続血液透析患者における投与量

クレアチニン クリアランス (mL/min)	透析速度別維持量(mg) <sup>a)</sup>					
	1.0 L/h			2.0 L/h		
	限外濾過速度			限外濾過速度		
	0.5 (L/h)	1.0 (L/h)	2.0 (L/h)	0.5 (L/h)	1.0 (L/h)	2.0 (L/h)
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
1.0	500	500	750	500	750	1000
1.5	500	750	750	750	750	1000
2.0	750	750	1000	750	750	1000

<sup>a)</sup> 維持量の投与間隔：12時間

表5. 製剤ごとの注射・点滴投与液量

	筋注	静注	点滴
Fortum 0.5 g	1.5 mL 3 mL	5 mL 10 mL	40 mL 40 mL
Fortum 1.0 g	-	10 mL	40 mL
Fortum 2.0 g			

備考

仏国

販売名(企業名)

FORTUMSET 1g (GlaxoSmithKline)

効能・効果

効能・効果は、セフトラジムの抗菌作用および薬物動態学的特徴に基づく。また、同時に本剤の臨床試験ならびに現在使用できる抗菌剤の範囲における本剤の位置づけに基づいている。本剤の使用は、髄膜炎を含むセフトラジムに感受性のある病原菌（とくに緑膿菌、但し、リステリア菌を除く）による重度の感染症に制限される。

			<p>抗菌剤の適正使用に関する公式な推奨事項を考慮すること。</p>									
		<p>用法・用量</p>	<p>用量</p> <p>腎機能正常例</p> <p>小児・乳幼児：平均 50 mg/kg/日を間欠投与する。</p> <p>髄膜炎患者、嚢胞性線維症を有する緑膿菌による呼吸器感染症患者および無形成性骨髄患者に本剤を間欠投与する場合には、投与量は 100～200 mg/kg/日を維持すること。</p> <p><u>好中球減少または嚢胞性線維症の小児に持続投与する場合には、初回投与量として 60～100 mg/kg を単回急速静注した後、投与量は 100～200 mg/kg/日を維持すること。但し、初回投与量は 2 g を超えないこと。</u></p> <p>髄膜炎患者や腎不全小児患者を対象とした持続投与に関する試験は実施されていない。</p> <p>成人：平均 3 g/日（8 時間ごとに 1 g）を間欠投与する。原因菌（特に緑膿菌）、感染部位（時に肺実質）または患者の状態（特に好中球減少症）に応じて、投与量を増量してもよい。</p> <p>グラム陰性菌による髄膜炎の治療中には、2 g/回、1 日 3 回投与まで増量すること。間欠投与の場合も、同様に、投与量を 6 g/日に維持してもよい。持続投与の場合、初回投与量として 2 g を急速静注し、その後 4～6 g/24 時間を投与する。</p> <p>髄膜炎患者において、持続投与の検討は実施されていない。</p> <p>腎機能不全の成人</p> <p>腎不全の場合には、クレアチニンクリアランスに応じて、間欠投与時の投与量を適用すること。</p> <table border="1" data-bbox="686 1646 1260 2022"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス Clcr (mL/min)</th> <th>間欠投与</th> <th>持続投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 ～ 30</td> <td>1～2 g / 24 時間</td> <td>初回投与量 2g、その後 1～3 g/24 時間 を投与</td> </tr> <tr> <td>30 ～ 15</td> <td>1 g / 24 時間</td> <td>初回投与量 2g、その後 1 g/24 時間を 投与</td> </tr> </tbody> </table>	クレアチニンクリアランス Clcr (mL/min)	間欠投与	持続投与	50 ～ 30	1～2 g / 24 時間	初回投与量 2g、その後 1～3 g/24 時間 を投与	30 ～ 15	1 g / 24 時間	初回投与量 2g、その後 1 g/24 時間を 投与
クレアチニンクリアランス Clcr (mL/min)	間欠投与	持続投与										
50 ～ 30	1～2 g / 24 時間	初回投与量 2g、その後 1～3 g/24 時間 を投与										
30 ～ 15	1 g / 24 時間	初回投与量 2g、その後 1 g/24 時間を 投与										

			15 ~ 5	1 g / 36 時間	評価未実施	
			< 5	0.5 g / 48 時間	評価未実施	
			血液透析	毎回透析 終了時に 1 g	評価未実施	
		<p>重度の腎不全患者（Clcr &lt;15 mL/min）や血液透析患者における評価は実施されていない。</p> <p>用法</p> <p>点滴投与</p> <p>推奨される最小希釈液量：セフトジジム 1 g 当たり 50 mL</p> <p>気体を除去できるように、50 mL の輸液バッグを使用することが推奨される。</p>				
		備考				
	加 国	販売名（企 業名）	承認なし			
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	豪 国	販売名（企 業名）	承認なし			
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州				
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕				
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）				
米国		ガイドライン名				
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）				
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）				
		ガイドラインの根拠論文				
		備考				
英国		ガイドライン名				

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

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) 海外における臨床試験等

IDSA ガイドラインの根拠論文のうち、セフトアジジムの単独療法による無作為化比較試験を選定し、その要約を示した。また、IDSA ガイドラインで本剤がグラム陽性菌に対する抗菌力が弱いことおよびグラム陰性菌に対する感受性も低下傾向にあることから、発熱性好中球減少症に対する単剤でのエンピリック治療の第一選択薬として信頼して使用できる薬剤ではないと記載されている箇所の根拠論文の要約を示した。

##### 2) 日本における臨床試験等

PubMed で検索式「Febrile Neutropenia + Ceftazidime + Japan」で検索し、該当した 2 報の論文の要約を示した。

<海外における臨床試験等>

##### 1) Wang FD, Liu CY, Hsu HC, et al. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. Chemotherapy 1999; 45: 370-9. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 68)

発熱性好中球減少症患者を対象にセフェピム(2gを8時間ごとに1日3回投与)とセフトアジジム(2gを8時間ごとに1日3回投与)の有効性および安全性を比較検討するために無作為化非盲検比較試験を実施した。

45 エピソードが無作為に割付けられ、セフェピム群の 19 エピソード、セフトアジジム群の 22 エピソードが評価可能であった。有効率は、セフェピム群 53% (10/19)、セフトアジジム群 50% (11/22) であり有意差は認められなかった (p=0.85)。両群の安全性プロファイルは同様であり、有害事象により中止した症例もなかった。

##### 2) Feld R, DePauw B, Berman S et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: A randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000; 18: 3690-8. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 77)

発熱性好中球減少症を有する癌患者を対象にメロペネム(1gを8時間ごとに1日3回投与)とセフトアジジム(2gを8時間ごとに1日3回投与)の有効性および安全性を比較検討するために無作為化二重盲検比較試験を実施した。

441 例のうち、メロペネム群に 196 例、セフトアジジム群に 215 例が無作為に割付けられ、試験期間中に発熱を発現したメロペネム群の 206 エピソード、セフトアジジム群の 203 エピソードが評価可能であった。全エピソードでの有効率は、メロペネム群 54% (112/206)、セフトアジジム群 44% (89/203) であり、メロペ

ネム群が有意に高かった ( $p=0.033$ )。また、原因不明の発熱と診断されたエピソードでの有効率も、メロペネム群 62% (79/128)、セフトアジジム群 46% (56/121) であり、メロペネム群が有意に高かった ( $p=0.015$ )。主な副作用は皮疹 (メロペネム 5.3%、セフトアジジム 5.1%)、下痢 (5.3%、4.3%)、悪心および嘔吐 (6.2%、1.3%)、頭痛 (1.3%、0.4%)、腹痛 (0.4%、1.3%)、めまい (1.3%、0.4%) であった。

3) Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. Ann Hematol 2000; 79: 152-7. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 79)

発熱性好中球減少症を有する癌患者を対象にメロペネム (1g を 8 時間ごとに 1 日 3 回投与) とセフトアジジム (2g を 8 時間ごとに 1 日 3 回投与) の有効性および安全性を比較検討するために無作為化比較試験を実施した。

101 例の 121 エピソードが無作為に割付けられ、メロペネム群の 54 エピソード、セフトアジジム群の 52 エピソードが評価可能であった。治療を変更しなかった被験者での有効率は、メロペネム群 48% (26/54)、セフトアジジム群 38% (20/52) であり、メロペネム群の方が高かった ( $p=0.39$ )。再感染での有効率は、メロペネム群 22% (12/54)、セフトアジジム群 13% (7/52) であった。最初の治療変更でグリコペプチド系薬が追加されたのは、メロペネム群の 28% (15/54)、セフトアジジム群の 39% (20/52) であった。両群ともに忍容性が高く、悪心/嘔吐、発作の副作用は発現しなかった。

4) Lindblad R, Rodger S, Adriansson M, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia- a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. Scand J Infect Dis 1998; 30: 237-43. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 84)

発熱性好中球減少症患者を対象にメロペネム (1g を 8 時間ごとに 1 日 3 回投与) とセフトアジジム (2g を 8 時間ごとに 1 日 3 回投与) の有効性および安全性を比較検討するために無作為化比較試験を実施した。

192 例の患者のうち、メロペネム群に 92 例、セフトアジジム群に 95 例が割り付けられた。投与 72 時間後の時点でメロペネム群の 50% (46/92)、セフトアジジム群の 56% (53/95) が治療の変更は不要であり、メロペネム群の 46% (42/92)、セフトアジジム群の 49% (47/95) が単剤治療のまま治療を終了した。有効性および安全性評価において両群間で有意差は認められなかった。

5) Spanik S, Krupova I, Trupl J, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. J Infect Chemother 1999; 5:180-4. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 61)

本試験は多剤耐性グラム陰性菌による菌血症 (MRGNB; multi-resistant gram-negative bacteremias) を有する患者群 (MRGNB 群) と感受性を示すグラム陰性菌による菌血症患者群 (コントロール群) での死亡率を検討するために

実施した。MRGNB 群 51 例とコントロール群 102 例で評価した。両群の性別、年齢、基礎疾患は同様であった。MRGNB 群ではオフロキサシンによる予防投与 (45.1% vs 24.5%;  $p<0.05$ )、広域抗菌薬での治療歴 (41.2% vs 27.5%;  $p<0.05$ ) を有する患者が多かった。また、MRGNB 群ではコントロール群と比較し、セフトジジム (68.6% vs 17.6%;  $p<0.001$ )、アミカシン (52.9% vs 7.8%;  $p<0.001$ )、イミペネム (50.1% vs 23.5%;  $p<0.05$ )、シプロフロキサシン (32.1% vs 5.9%;  $p<0.001$ )、ピペラシリン (41.2% vs 7.8%;  $p<0.01$ ) に耐性を示す原因菌が多かった。原因菌による死亡率は、両群で同様であったが (15.7% vs 13.8%)、全体の死亡率は MRGNB 群で有意に高かった (35.3% vs 13.8%;  $p<0.01$ )。

- 6) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg AV, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infection due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39: 2206-12. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 94)

*K.pneumoniae* による菌血症を有する患者で、原因菌の感受性を検討した。440 例の 455 エピソードが評価可能であった。18.7% (85/455) が ESBL 産生菌であり、81.1% (369/455) が ESBL 非産生菌であった。ESBL 産生菌のうち、セフェピムの感受性率 ( $\leq 8\mu\text{g/ml}$ ) は 79.2%、セフトジジムの感受性率 ( $\leq 8\mu\text{g/ml}$ ) は 19.4%であった。

- 7) Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4574-81. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 95)

ESBL 産生の *E. coli* および *K. pneumoniae* による菌血症による死亡率を検討した。133 例が組み入れられ、*E. coli* による菌血症は 66 例、*K. pneumoniae* による菌血症は 67 例であった。評価可能な 117 例での死亡率はカルバペネムが投与された患者群で 12.9% (8/62)、シプロフロキサシンを投与された患者群で 10.3% (3/29)、セファロスポリンまたはアミノグリコシドを投与された患者群で 26.9% (7/26) であり、有意差はなかったが、他の投与群に比べカルバペネム投与群 ( $p=0.128$ ) またはシプロフロキサシン投与群 ( $p=0.164$ ) での死亡率が低かった。

- 8) Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America:

2001-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47: 435-40. (IDSA ガイドラインの引用文献番号 96)

北アメリカで分離された 12,295 株の *staphylococci* および *streptococci* に対する広域 β-ラクタム薬の感受性を検討した。*S. aureus* (6,129) に対する感受性はセフェピム 70.4%、セフトラジジム 55.3%であり、*Coagulase-negative staphylococci* (1,524) に対する感受性はセフェピム 81.8%、セフトラジジム 34.1%であった。*Oxacillin-susceptible staphylococci* に対し、β-ラクタム薬はセフトラジジム (93%) を除き高い感受性率を示した (>98%)。広域 β-ラクタム薬のうち、セフェピムおよびセフトリアキソンは、グラム陽性菌に対する感受性を維持していることが確認された。

<日本における臨床試験等>

- 1) Sato T, Kobayashi R, Yasuda K, et al. A prospective, randomized study comparing cefozopran with piperacillin-tazobactam plus ceftazidime as empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 774-7.

血液疾患を有する小児の発熱性好中球減少症患者を対象にピペラシリン-タゾバクタム (125 mg/kg/day) + セフトラジジム (100 mg/kg/day) 併用療法とセフォゾプラン (100 mg/kg/day) の有効性を比較検討する無作為化比較試験であった。51 例の患者の 95 エピソードが無作為に割付けられた。有効率は、ピペラシリン-タゾバクタム + セフトラジジム群 53% (25/47)、セフォゾプラン群 69% (33/48) であり、有意差はなかった (p=0.122)。

- 2) Kobayashi R, Sato T, Nakajima M, et al. Piperacillin/tazobactam plus ceftazidime versus sulbactam/ampicillin plus aztreonam as empirical therapy for fever in severely neutropenic pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 270-3.

血液疾患または固形癌を有する小児の発熱性好中球減少症患者を対象にピペラシリン-タゾバクタム + セフトラジジムとスルバクタム-アンピシリン + アズトレオナムの有効性を比較検討する無作為化比較試験であった。ピペラシリン-タゾバクタム + セフトラジジム群に 70 エピソード、スルバクタム-アンピシリン + アズトレオナムに 64 エピソードが割り付けられた。有効率はピペラシリン-タゾバクタム + セフトラジジム群 57.1%、スルバクタム-アンピシリン + アズトレオナム群 62.5%であり、有意差はなかった (p>0.05)。

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

- 1) Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD005197.

セフェピム、セフトラジジム、ピペラシリン-タゾバクタム、イミペネムおよ

びメロペネムの 44 試験でメタ-アナリシス解析を実施した。セフェピムの死亡率は他の  $\beta$ -ラクタム薬と比較して有意に高かった (RR 1.39、95%CI 1.04~1.86、21 試験、3,471 例)。ピペラシリン-タゾバクタムの死亡率は他の  $\beta$ -ラクタム薬と比較して有意に低かった (RR 0.56、95%CI 0.34~0.92、8 試験、1,314 例)。カルバペネムの死亡率、無効率および抗菌薬の変更率は他の  $\beta$ -ラクタム薬と比較して低かったが、*Clostridium difficile* による下痢の発現率は他の  $\beta$ -ラクタム薬と比較して高かった。癌患者での発熱性好中球減少症に対するエンピリック治療としてはピペラシリン-タゾバクタムが効果的でセフェピムは使用されるべきではないと考えられた。

- 2) Paul M, Yahav D, Fraser A, et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 176-89

発熱性好中球減少症のエンピリック治療として使用されている  $\beta$ -ラクタム薬を比較検討した 33 試験でメタ-アナリシス解析を実施した。セフェピムの 30 日以内の死亡率は、他の  $\beta$ -ラクタム薬と比較して高かった (RR 1.44、95%CI 1.06~1.94、3,123 例)。カルバペネムの治療変更率は他の  $\beta$ -ラクタム薬と比較して低かったが、偽膜性大腸炎を含む副作用発現率は他の  $\beta$ -ラクタム薬と比較して高かった (RR 1.94、95%CI 1.24~3.04、2025 例)。発熱性好中球減少症に対するセフェピムの使用は死亡率が高い傾向が認められ、さらなる解析が必要と考えられた。セフトジジム、ピペラシリン-タゾバクタム、イミペネム/シラスタチンおよびメロペネムは単剤使用可能な薬剤と考えられた。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) サンフォード感染症治療ガイド 2010

ハイリスクの成人および小児の発熱性好中球減少症の原因菌としては *P. aeruginosa* を含む好気性グラム陰性桿菌、セファロスポリン耐性 *Viridans streptococci*、MRSA が考えられる。単独療法としてはセフトジジム、イミペネム-シラスタチン、メロペネム、シプロフロキサシンまたはピペラシリン-タゾバクタムが推奨される。併用療法としては (ゲンタマイシンまたはトブラマイシン) + (チカルシリン-クラブラン酸またはピペラシリン-タゾバクタム) が推奨される。PC、セファロスポリンおよび FQs に耐性を示す *Viridans streptococci* の頻度が増加している。

- 2) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition 2008

発熱性好中球減少症患者に対しては、抗緑膿菌活性を有する広域  $\beta$ -ラクタ

ム薬を投与する。アミノグリコシドを加えることは、毒性が高くまた生存期間延長にさほど寄与しないことがいくつかのメタ-アナリシスで示されているため、血行動態が不安定な時に限り使用する。IDSA ガイドラインで推奨されている薬剤はセフトジジム、セフェピム、イミペネムまたはメロペネムである。これらにピペラシリン-タゾバクタムを加えた 33 試験のメタ-アナリシス解析で、セフェピムは他剤と比較し死亡率が若干高いこと、カルバペネムは下痢および *Clostridium difficile* による大腸炎の発現頻度が高いことが報告されている。ESBL およびセファロスポリナーゼに対し、セフトジジムは不活性であるが、セフェピムは活性を示す。

### 3) Infectious diseases a clinical short course second edition

発熱を伴う好中球減少症患者に対するエンピリックな抗菌薬としては、セフェピム、イミペネム、ピペラシリン-タゾバクタムによる単剤療法、 $\beta$ -ラクタム+アミノグリコシドまたはフルオロキノロンの 2 剤療法が推奨される。カテーテル関連感染症、MRSA の保菌患者に対してはバンコマイシンを加える。

#### <日本における教科書等>

##### 1) がん診療レジデントマニュアル第 5 版 医学書院 2010 年

高リスクの発熱性好中球減少症患者に対し、IDSA ガイドラインで有効と示されている抗菌薬は、セフトジジム、セフェピム、イミペネム、メロペネムである。これらに加え、近年タゾバクタム-ピペラシリンの有用性も示されている。また、併用療法としては、抗緑膿菌ペニシリン+アミノグリコシドが選択される。セフトジジムは他の薬剤に比べ *Streptococcus viridans* や *Pneumococci* に効果が弱く、NCCN ガイドラインでは category 2B とされている (他の薬剤は category 1 である)。アミノグリコシドを加えることは、毒性が高くまた生存期間延長にさほど寄与しないことがいくつかのメタ-アナリシスで示されているため、血行動態が不安定な時に限り使用する。どの抗菌薬をまず用いるのかの判断基準に定まったものはないが、各施設での緑膿菌に対する薬剤感受性の優れたもの、嫌気性菌の関与が疑われる場合にカルバペネム、タゾバクタム-ピペラシリンを投与するといった考慮を行う。

##### 2) レジデントのための感染症診療マニュアル 第 2 版 医学書院 2007 年

発熱性好中球減少症は低リスクと高リスクに分けて診療アルゴリズムが米国の感染症学会から出されている。このガイドラインは毎年ごとに改訂されるが、執筆時点では 2002 年のものを使用している。高リスクの患者に対しては、単剤治療としてセフェピム 2g を 8 時間ごと、セフトジジム 2g を 8 時間ごと、またはカルバペネムが推奨され、2 剤治療として抗緑膿菌ペニシリン、セフトジジム、またはカルバペネム+アミノグリコシドが推奨される。グラム陽性球

菌の問題が非常に多い施設では、バンコマイシン 1g 12 時間ごと＋セフェピム、セフトジジムまたはカルバペネム±アミノグリコシドが推奨される。

#### (4) 学会または組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) IDSA (米国感染症学会) ガイドライン: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, CID 2011:52.

発熱性好中球減少症のハイリスク患者に対しては、緑膿菌および他の重篤な感染症を引き起こすグラム陰性菌に効果がある注射用広域抗菌薬にて入院治療を施行する。第一選択薬としては、セフェピム、カルバペネム(イミペネム-シラスタチンまたはメロペネム) またはピペラシリン-タゾバクタムによる単独または併用療法が推奨される。最近のメタ-アナリシス解析では、β-ラクタム薬の単独療法とアミノグリコシド系薬との併用療法を比較した結果、有害事象の発現率および死亡率が低いことからβ-ラクタム薬の単独療法の方が有用であると報告されている。セフトジジムについては、グラム陽性菌に対する抗菌力が弱いことおよびグラム陰性菌に対する感受性が低下していることから発熱性好中球減少症の単独療法として信頼して使用できる薬剤ではなくなったとの報告が多い。セフェピムについては、30 日以内の死亡率が他の β-ラクタム薬と比較して高いことがメタ-アナリシスの解析結果として報告されているが、FDA がさらに多くのデータを用いて解析した結果、統計的な有意差は認められなかったため、発熱性好中球減少症に対する第一選択薬として継続して推奨されることとなった。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) Masaoka T. Evidenced-Based Recommendations for Antimicrobial use in Febrile Neutropenia in Japan. CID 2004; 39 (Suppl 1) S49-52.

単独療法としてはセフェピム、セフトジジムまたはカルバペネム系薬が推奨される。(セフトジジムについては、世界各国で耐性菌が増加していると注釈が記載されている。) MRSA が検出される場合はグリコペプチド系薬を追加する。代替薬として他の第 4 世代セファロsporin またはピペラシリン-タゾバクタムが推奨される。ハイリスク患者に対する併用療法としては、上記に記載した単独療法にアミノグリコシド系薬を追加することが推奨される。特に急性白血病または造血幹細胞移植患者に寛解治療を施行する場合は併用療法を考慮する。

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) 我が国でも、実地臨床において、発熱性好中球減少症に対しては、IDSA (米

国感染症学会) ガイドラインや、がん診療レジデントマニュアルに基づいて、抗菌剤の選択が行われている現状にあるため、本剤は実診療において発熱性好中球減少症に使用されていると考えられる。

本邦での臨床試験成績については、発熱性好中球減少症を対象とした本剤の臨床試験は実施されておらず、臨床研究報告も少ない。論文検索の結果、本剤単剤での臨床研究報告はなく、血液疾患または固形癌を有する小児患者を対象に本剤とピペラシリン-タゾバクタムの併用効果を検討した報告が2報あるのみであった。

#### (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

1) 本剤は国内外の発熱性好中球減少症の治療ガイドラインおよび教科書等に記載があり、海外においては要望効能についての承認がある。海外臨床試験ではセフェピムと同程度の有効性も当時確認されていた。しかしながら、その後、感受性の低下やより有効な薬剤の出現により現時点で本剤は本治療の選択肢の一つにはもはやならないと考えられる。また、本邦において本剤と同じセフェム系抗生物質であるセフェピム(販売名:注射用マキシピム 0.5g、1g)およびカルバペネム系抗生物質であるメロペネム(販売名:メロペン点滴用バイアル 0.25g、0.5g、同キット 0.5g)が「発熱性好中球減少症」の適応を取得し臨床で使用されており、本剤の代替薬が既に国内に存在するため、現時点で本剤に本適応を追加する必要性は低いと考える。

##### <要望用法・用量について>

1) 本邦で承認されている用法・用量は1日4gまでであり、日本人に1日6gで反復投与した薬物動態および安全性は確認されていない。さらに、日本人の発熱性好中球減少症患者に対し、本剤1日6gを投与した場合の有効性および安全性も評価されていないため、1日6gに増量する科学的根拠は乏しいと考える。

##### <臨床的位置づけについて>

1) 化学療法に伴う発熱性好中球減少症は時に重症となり、致命的副作用となるため、患者を致命的副作用から救うためにも抗菌剤の適正使用は必須の事項と考える。しかしながら、本剤はグラム陽性菌に対する抗菌力が弱いことおよびグラム陰性菌に対する感受性も低下していることから、発熱性好中球減少症患者に対するエンピリック治療の選択肢の一つにはなり得ないと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当しない。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Wang FD, Liu CY, Hsu HC, et al. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1999; 45: 370-9. (要望-1)
- 2) Feld R, DePauw B, Berman S et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: A randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3690-8. (要望-2)
- 3) Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, et al. MEroG. Behre, H. Link, G. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann Hematol* 2000; 79: 152-7. (企業-1)
- 4) Lindblad R, Rodjer S, Adriansson M, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia- a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 237-43. (要望-3)
- 5) Spanik S, Krupova I, Trupl J, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother* 1999; 5:180-4 (企業-2)
- 6) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infection due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-12. (企業-3)
- 7) Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4574-81. (企業-4)
- 8) Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47: 435-40. (企業-5)
- 9) Sato T, Kobayashi R, Yasuda K, et al. A prospective, randomized study comparing ceftazidime with piperacillin-tazobactam plus ceftazidime as empirical therapy for

febrile neutropenia in children with hematological disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 774-7. (企業-6)

- 1 0) Kobayashi R, Sato T, Nakajima M, et al. Piperacillin/tazobactam plus ceftazidime versus sulbactam/ampicillin plus aztreonam as empirical therapy for fever in severely neutropenic pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 270-3. (企業-7)
- 1 1) Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD005197. (要望-4)
- 1 2) Paul M, Yahav D, Fraser A, et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 176-89 (要望-5)
- 1 3) サンプルード感染症治療ガイド 2010 (要望-6)
- 1 4) Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 8<sup>th</sup> edition 2008 (要望-7)
- 1 5) *Infectious diseases a clinical short course second edition* (企業-8)
- 1 6) がん診療レジデントマニュアル第5版 医学書院 2010年 (要望-8)
- 1 7) レジデントのための感染症診療マニュアル 第2版 医学書院 2007年 (要望-9)
- 1 8) IDSA (米国感染症学会) ガイドライン: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *CID* 2011;52. (要望-10)
- 1 9) Masaoka T. Evidenced-Based Recommendations for Antimicrobial use in Febrile Neutropenia in Japan. *CID* 2004; 39 (Suppl 1) S49-52. (要望-11)