

(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-24
	成分名 (一般名)	アモキシシリン (AMPC) 水和物・クラブラン酸 (CVA) カリウム
	販売名	オーグメンチン配合錠 125SS (AMPC 125 mg/CVA 62.5 mg)、同配合錠 250RS (AMPC 250 mg/CVA 125 mg)
	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 2000 mg (AMPC として) まで経口投与
	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) ・ 国内外ともに、本剤 (1:2 製剤 [オーグメンチン配合錠 125SS、同配合錠 250RS]) は「発熱性好中球減少症」での適応を取得していない。 ・ 本邦で承認されている本剤の用法・用量である AMPC 1000 mg/	

日を、「発熱性好中球減少症」の適応で要望用量の AMPC 2000 mg/日に増量する科学的根拠は乏しいと考える。また、本剤は CVA と AMPC の 1 : 2 製剤であり、本剤を AMPC 2000 mg/日で投与した際の CVA の投与量は 1000 mg/日となり、CVA 投与時の安全性プロファイルにある「下痢・軟便」の発現頻度が高くなると想定される。その結果、脱水を呈した場合には、the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index [MASCC index : 最高 26 点] に基づく発熱性好中球減少症患者のリスクは減点 3 となり、低リスク (21 点以上) から高リスク (20 点未満) へとなる可能性が高くなる。

- IDSA (Infectious Diseases Society of America : 米国感染症学会) ガイドライン (2010 年改訂) では、「発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者には、エンピリック治療として院内で最初に静注抗菌薬か経口抗菌薬を投与されるべきであり、特定の臨床基準を満たすならば、静注抗菌薬か経口抗菌薬を用いて外来治療に移行させてもよい。経口剤では ciprofloxacin [CPFX] と AMPC/CVA の併用が推奨される。他の経口抗菌薬 (CPFX または levofloxacin [LVFX] の単独、CPFX と clindamycin [CLDM] の併用) はデータが少ないものの、一般的に用いられる。」と記載されている。

(IDSA ガイドライン原文)

Low-risk patients should receive initial oral or IV empirical antibiotic doses in a clinic or hospital setting; they may be transitioned to outpatient oral or IV treatment if they meet specific clinical criteria. Ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanate in combination is recommended for oral empirical treatment. Other oral regimens, including levofloxacin or ciprofloxacin monotherapy or ciprofloxacin plus clindamycin, are less well studied but are commonly used

しかし、ここで推奨されている AMPC/CVA は、本邦の製剤とは配合比率が異なる以下の製剤と考えられる。ただし、海外でもこれらの製剤に「発熱性好中球減少症」の適応はない。

- 1:4 製剤 (CVA 125 mg/AMPC 500 mg)
 - 1:7 製剤 (CVA 125 mg/AMPC 875 mg)
- または
- 1:16 製剤 (CVA 62.5 mg/AMPC 1000 mg)

	<ul style="list-style-type: none"> 国内のガイドラインでも、経口剤では「CPFX または LVFX の単独、または AMPC/CVA の併用」が推奨されているが、推奨されている AMPC/CVA の配合比率は不明である。 (国内ガイドライン原文) <p>1. Oral therapy for low-risk patients <u>Ciprofloxacin or levofloxacin with or without amoxicillin-clavulanate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> したがって、発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者に対しては、下痢の副作用が心配される本剤の高用量がなくても、CPFX および LVFX が本剤の代替薬となりうると考える。 <p>以上のように、本邦での「発熱性好中球減少症」の治療法として本剤（オーグメンチン配合錠 125SS、同配合錠 250RS）の高用量を追加したとしても、本剤の増量による「下痢・軟便」の発現頻度が高くなる可能性を考慮すると、既存療法と比較して臨床上の優位性はないと考える。</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> <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>(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、致命的な副作用の一つであるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 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 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>既存の療法が国内にある（要望内容が承認されている他の薬剤がある）こと、および本剤は欧米等 6 か国で要望内容が承認されていないことから、エに該当すると考える。</p>
<p>備考</p>	<p>国内外のガイドラインの推奨は、本剤の単剤使用ではなく、「CPFX または LVFX の単独、またはこれらの薬剤と本剤との併用」という位置づけであるため、これらガイドラインを満たすためには、CPFX または</p>

	LVFX、と本剤の併用適応取得が前提となる。
--	------------------------

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又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

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。)	<div style="text-align: center;"> <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 </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> [欧米等 6 か国での承認内容] </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		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	
	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)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	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																																																									
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か	<div style="text-align: center;"> <input checked="" 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 </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> [欧米等 6 か国での標準的使用内容] </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table>		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)																																																							
	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)																																																									

<p>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>	米国	ガイドライ ン名	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
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	febrile neutropenia
		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	CID 2011:52(4):e56-e93
		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) 2010年改訂版の IDSA ガイドライン [IDSA Guideline, 2011] では、前版（2002年改訂版 [IDSA Guideline, 2002]）以降に投稿された文献を検索していたため、以下にその検索方法を示す。

- ・ Database : PUBMED
- ・ 検索時期 : 2002年から2009年7月
- ・ Keyword : "ANTIBIOTICS", "FEVER", "NEUTROPENIA" の組み合わせ
- ・ 検索条件 : ヒトを対象とした試験、特徴的な試験デザイン、または以下の種類の文献とした。
clinical trial, randomized clinical trial, meta-analysis,
or practice guideline.

2) 1) に示す方法で検索した結果、2010年改訂版の IDSA ガイドライン中には、発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者を対象とした試験の報告は、検索時期外の1999年に報告された2試験が代表して記載されており、既に前版でも引用されている。

したがって、これらの試験データが代表的かつ重要と判断されたものと考え、<海外における臨床試験等>には、当該2試験の要約を示す。

3) 日本での臨床試験については、以下の方法で検索し7件が該当した。そのうち、発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者に本剤を投与したランダム化比較試験が1件、CPFXの使用経験が1件該当した。残りは適切な報告ではなかった（例：リスク評価の簡素化、総説、他剤の試験）ことから、<日本における臨床試験等>には、当該2報告の要約を示す。

- ・ Database : Embase, MEDLINE
- ・ 検索時期 : All Years
- ・ Keyword : "antibiotics", "fever", "neutropenia", "japan", "low-risk" の組み合わせ

<海外における臨床試験等>

- 1) Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1999; 341:312-8.
(ISGA Guideline 2011 update の引用文献番号 26)

本試験は欧州 EORTC (the European Organization for Research and Treatment of Cancer) が実施した多施設共同、オープンラベル、層別化、ランダム化比較試験であり、がん化学療法後に発熱性好中球減少症 (38°C以上、好中球数<1000/mm³) を発現し入院させた低リスク患者 370 例に以下の薬剤を投与し、両投与が同程度 (成功率の差が 10%以下) の効果を有するか検討した。

- ・経口投与* (Oral 群) :

CPFX (750 mg×2 回、12 時間毎) + AMPC 500 mg/CVA 125 mg (625 mg×3 回、8 時間毎)

* 40 kg 以下の小児には両剤ともに 15 mg/kg

- ・点滴静注 (30~45 分、IV 群) :

Ceftriaxone 2 g** + Amikacin 20 mg/kg***

** 25 kg 未満の小児には 80 mg/kg

*** Amikacin の投与量は腎機能に基づいて調整

370 例中、ITT 解析対象を 353 例 (Oral 群 177 例、IV 群 176 例 [年齢 : 5-85 歳])、Per Protocol (PP) 解析対象を 312 例 (Oral 群 161 例、IV 群 151 例) とした。

治療成功率 (主要評価項目) は、Oral 群 80% (141/177)、IV 群 77% (135/176) であり、両群で同程度であった。30 日目の生存率は両群ともに 95%で同程度であった。死亡は 17 例であり、そのおもな原因は感染症 6 例 (Oral 群 2 例、IV 群 4 例)、基礎疾患関連 9 例 (Oral 群 5 例、IV 群 4 例) であった。各群の約 1/3 の患者に有害事象が発現し (Oral 群 36%、IV 群 31%)、治療と関連する有害事象の発現率は両群で同程度であった (Oral 群 16%、IV 群 15%)。IV 群より Oral 群で発現例が多かった事象は、下痢または他の胃腸症状 (Oral 群 26 例、IV 群 4 例) であり、対照的に IV 群のみに発現した事象は、血管内カテーテルに関連する事象 11 例、腎毒性 4 例、低カリウム血症 4 例であった。治療と関連する肝毒性の発現はまれであり (Oral 群 2 例、IV 群 3 例)、関節炎の症状、徴候は認められなかった。

- 2) Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999; 341:305-11. (ISGA Guideline 2011 update の引用文献番号 23)

本試験は 2 施設、ダブルダミー、ランダム化比較試験であり、がん化学療法後に発熱性好中球減少症 (38°C 以上、好中球数 $<1000/\text{mm}^3$) を発現し入院させた低リスク患者 211 例に以下の薬剤を投与し、広域スペクトルを有する経口抗菌薬が非経口の抗菌薬の代替となりうるか検討した。

・ 経口投与 (Oral 群) :

CPFX (30 mg/kg \times 3 回、8 時間毎、最大投与量 750 mg/回)
+ AMPC/CVA (AMPC 40 mg/kg [CVA 量は記載なし] \times 3 回、8 時間毎、最大投与量 500 mg/回)
(+点滴静注プラセボ)

・ 点滴静注 (IV 群) :

CAZ (90 mg/kg \times 3 回、8 時間毎、最大投与量 2 g/回)
(+ 経口プラセボ)

組み入れられた 211 例に発熱性好中球減少症が 284 回発現し、163 例 (Oral 群 84 例、IV 群 79 例 [年齢 : 5-74 歳]) に施行された治療 232 回 (両群ともに 116 回) を解析対象とした。

治療成功率 (調整済) は、Oral 群 71% (82/116)、IV 群 67% (78/116) であり、両群で同程度であった (群間差 = 3%、95%CI = -8% ~ 15% [P=0.48])。治療失敗のうち、追加の抗菌薬使用率 (調整済み) は、Oral 群より IV 群で有意に高く (Oral 群 13%、IV 群 32% [P<0.001])、不忍受率 (調整済み) は、IV 群より Oral 群で高い傾向にあった (Oral 群 16%、IV 群 8% [P=0.07])

原因不明の発熱に対する治療成功率は Oral 群 85% (67/79)、IV 群 90% (63/70)、感染症状が確認された発熱に対する治療成功率は Oral 群 41% (15/37)、IV 群 33% (15/46) であった。

Oral 群の有害事象発現率は 29% であり、下痢がもっとも多く発現したが、ほとんど治療中止に至ることはなかった。有害事象発現に伴う治療早期中止率は 9% であり、おもな中止理由は悪心、嘔吐であった。IV 群の有害事象発現率は 7% であったが、有害事象発現に伴う治療中止は 1 件 (1%) のみであった。小児 (平均年齢 12.8 歳 [範囲 5-18]) 患者に発現した 20 の有害事象のうち、13 の事象が関節に関連する事象であった (Oral 群 7、IV 群 6)。一時的な筋骨格痛 (肩) が IV 群で 2 件認められたが、Oral 群では認められなかった。

< 日本における臨床試験等 >

- 1) Niho S, Ohe Y, Goto K, et al. Randomized Trial of Oral Versus Intravenous Antibiotics in Low-risk Febrile Neutropenic Patients with Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(2):69-73.

本試験は国立がん研究センター東病院で実施されたランダム化比較試験であり、がん化学療法後に発熱性好中球減少症（37.5℃以上、好中球数<500/mm³）を発現した低リスクの入院患者 36 例に以下の薬剤を投与し、静注治療の代替として経口治療が利用可能か検討した。

・経口投与（Oral 群）：

CPFX（200 mg×3 回、8 時間毎）+ AMPC 250 mg/CVA 125 mg（375 mg×3 回、8 時間毎）

・点滴静注（IV 群）：

CAZ（1 g×2 回、12 時間毎）

36 例に発熱性好中球減少症が 42 回発現し、35 例に施行された治療 41 回（Oral 群 22 回、IV 群 19 回）を解析対象とした。

治療成功率は Oral 群 91%（20/22）、IV 群 79%（15/19）であり、両群で同程度であった（P=0.39）。原因不明の発熱に対する治療は Oral 群、IV 群の全 26 回で成功したが、感染症状が確認された発熱に対する治療成功率は Oral 群 66%（4/6）、IV 群 56%（5/9）であった。有害事象はほとんど認められず Oral 群 1 例に悪心が発現した。当該 1 例は IV 治療（piperacillin）に変更した。

2) Mizuno T, Katsumata N, Mukai H, et al. The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone. Support Care Cancer 2007; 15:287-91.

本試験は国立がん研究センター中央病院で実施されたレトロスペクティブ試験であり、乳がん化学療法の第Ⅱ相試験後に発熱性好中球減少症（38℃以上、好中球数<500/mm³）を発現した低リスクの外来患者 30 例に CPFX 1200 mg/day（400 mg×3 回、8 時間毎）を 3 日間投与し、電話によるリスク評価の可能性を検討した。

治療成功率は 90%（27/30）であった。治療失敗は 3 例であり、GCSF の追加投与 1 例、非経口治療への変更 2 例（CAZ 1 例、Ceftriaxone 1 例）であった。

以上のように、CPFX と本剤との併用の有用性が報告されているものの、今回要望のあった本剤の高用量（AMPC 2000 mg/CVA 1000 mg）を投与した報告はなく、CVA 1000 mg 投与時の安全性は確認されていない。

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

＜総説、メタ・アナリシス検索結果＞

以下の方法で文献検索し 3 件該当したものの、1 件は本剤が評価対象となっておらず含まれていない。したがって、本剤を評価対象に含めた残りの 2 件に

ついて以下に示す。

- Database : Embase, MEDLINE
- 検索時期 : 2000 年から現在
- Keyword : "ANTIBIOTICS", "FEVER", "NEUTROPENIA", "LOW RISK"
の組み合わせ
- 検索条件 : Evidence Based Medicine から「Meta Analysis」、
「Cochrane Review」、「Systematic Review」を選択

1) Vidal L, Ben dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18; (4):CD003992.

がん化学療法後の発熱性好中球減少症患者の治療に際し、経口抗菌薬と静注抗菌薬を比較したランダム化試験を以下のデータベースから 18 試験抽出しメタ・アナリシスを行った。

- Cochrane Library (Issue 2, 2007) 上の比較試験
- MEDLINE (1966~2007 年)
- EMBASE (1980~2007 年)
- LILACS (1982~2007 年)
- いくつかのデータベース上にある現在実施中の試験
- ICAAC (Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 会議の議事録 (1995~2007 年)

致死率、治療失敗率はともに、経口抗菌薬と静注抗菌薬で同程度であり、有害事象以外の有意な不均一は認められなかった。

- 致死率 [9 試験、1392 例]: 相対リスク = 0.95 [95%CI = 0.54-1.68]、
中央値 0% [範囲: 0-8.8%]
- 治療失敗率 [全 18 試験]: 相対リスク = 0.95 [95%CI = 0.85-1.07]

幅広い層の患者で有効であり、キノロン系抗菌薬単独または他の薬剤との併用で同様の結果であった。経口抗菌薬で比較的多くみられた有害事象は胃腸症状であった。

2) Carstensen M, Sørensen JB. Outpatient management of febrile neutropenia: Time to revise the present treatment strategy. Journal of Supportive Oncology 2008;6(5):199-208.

発熱性好中球減少症を発現した低リスクの固形がん成人患者を対象に外来治療を評価したすべての試験 (引用文献も利用) を PubMed から 10 試験抽出し、外来

治療と標準的な入院治療の有効性と安全性を精査した。

治療失敗率や致死率は、外来治療と標準的な入院治療の間に有意な差は認められなかった。発熱タイプ別にサブグループ解析した結果、治療失敗率は原因不明の発熱と感染症状が確認された場合の発熱の間に有意な差は認められなかった。2つの独立した試験をサブグループ解析した結果、好中球数が 100 cells/mm³ 未満の場合に、外来治療失敗が想定されると判明した (P<0.04) が、更なる試験で精査が必要である。

発熱性好中球減少症を発現した低リスクの成人がん患者を外来治療でマネジメントすることは、標準的な入院治療と同様に安全かつ有効である。低リスク患者とは外来患者かつ血行動態が安定、つまり臓器不全がなく、経口治療が可能かつ急性白血病でない患者となる。リスクの予測は MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) index に基づいて判定する。

(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

発熱性好中球減少症 (≥38.3℃の発熱が1回、または≥38℃の発熱が1時間以上継続)を発現した低リスクの成人患者に対し考えられる処方として、「CPFX 750 mg 経口1日2回+AMPC 875 mg/CVA 125 mg 経口1日2回」が推奨されている。

2) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition 2008

- ・ 専門家の中には、初期の静注抗菌薬投与を継続するかもしれないし、臨床的に安定した発熱性好中球減少症患者には、CPFX+AMPC/CVA (配合比率は未記載)の経口治療に切り替えることも可能かもしれない (Figure 62.1 では、「最初の24時間は入院を考慮」との記載あり)。
- ・ 成人では、CPFX+AMPC/CVA (配合比率は未記載)が推奨される。ペニシリンアレルギーの患者には、NCCN (National Comprehensive Cancer network) ガイドラインで CPFX+CLDM が推奨されている。
- ・ 外来治療マネジメントの重要な要素は、該当する患者の背景に精通した医療スタッフが適切に観察することである。患者は必要が生じた際に緊急処置 (点滴による救急蘇生、静注抗菌薬投与) が行える病院の近くに居住していなければならない。低リスク患者を外来治療で取り扱うのは、必要とされる設備 (経験あるスタッフが24時間病院にアクセスできる、など) を有する医療機関のみとするべきである。

<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

- ・ 低リスク (リスクに関する scoring index [MASCC index] が21点以上) に

においては、経口抗菌薬が選択される。最も推奨されている経口抗菌薬は CFPX + AMPC/CVA である。ペニシリンにアレルギーがある場合は、AMPC/CVA の代わりに CLDM を投与する。

- ・ただし、外来での治療は注意深く行うことが重要で、経験あるスタッフが常駐し、頻回のモニターが可能で患者からみて病院へのアクセスがよく、緊急処置を行うこと（輸液、静注抗菌薬投与）が可能な施設で行うべきである。設備が十分でない、または高リスクの場合は、入院し静注で抗菌薬治療を行う。

< 推奨 >

シプロキサシ[®] (200 mg) (CFPX) 6錠 分3 経口

オーグメンチン[®] (375 mg) (AMPC/CVA) 6錠 分3 経口

< 海外の推奨用量 >

CFPX 750 mg、12 時間毎 + AMPC/CVA 625 mg*、8 時間毎

*1:4 製剤と予想される。

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の治療の基本は「入院して静注による抗菌薬の投与」である。腫瘍の化学療法に精通した腫瘍専門医が、限定された非常に理解のある協力的な患者に対してのみ「経口抗菌薬による外来治療」を考慮すべきである。

< 処方例 >

1) 経口 : CFPX (シプロキサシ[®]; 100・200 mg) 1,400 mg/日を分2、経口。

これに加えて AMPC/CVA (オーグメンチン[®]錠 : 375 mg [AMPC 250 mg + CVA 125 mg]) 2錠を 12 時間毎

3) エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2009

FN (発熱性好中球減少症 : febrile neutropenia) に対しては、血液培養などの起因菌を明らかにするための検査に引き続き、患者背景から推測されるリスク分類に基づいて、高リスクであれば広域静注抗菌薬を、低リスクであれば経口抗菌薬 (LVFX あるいは CFPX ± AMPC/CVA [配合比率は未記載]) あるいは単剤の広域静注抗菌薬による経験的な治療を直ちに開始する必要がある。

以上のように、国内外の教科書等では、本剤の用量や配合比率は一定ではなく、未記載の場合もある。

(4) 学会又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) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. IDSA Guideline: 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(4):e56-e93.

- ・発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者（発症期間が7日間以内と予測されるか、合併症がないか、ほとんどない患者を含む）は、エンピリック治療として経口治療の候補者になる。
- ・低リスク患者は MASCC スコアが 21 点以上であり、注意深く選定された低リスク患者には、エンピリック治療として抗菌薬での経口治療か外来治療（または両方）の候補者になる可能性がある。
- ・発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者には、エンピリック治療として院内で最初に静注抗菌薬か経口抗菌薬を投与されるべきであり、特定の臨床基準を満たすならば、静注抗菌薬か経口抗菌薬を用いて外来治療に移行させてもよい。経口剤では「CPFX と AMPC/CVA [配合比率は未記載] の併用」が推奨される。他の経口抗菌薬（CPFX または LVFX の単独、CPFX と CLDM の併用）はデータが少ないものの、一般的に用いられる。
- ・院内で静注抗菌薬か経口抗菌薬で治療を開始した低リスク患者は、臨床的に安定ならば、治療アプローチが簡略化される可能性がある。
- ・通常、抗菌薬の予防投与は、発症期間が7日間以内と予測される低リスク患者には推奨しない。
- ・注意深く選定された低リスク患者には、最初に広域スペクトルを有する経口抗菌薬で治療される可能性がある。一般的に、経口抗菌薬の使用は、発熱性好中球減少症の発症期間中に、合併症が低リスクとなる明確な基準を満たした患者のみとすることを考慮した方がよい。
- ・2つの大規模なプラセボ比較試験では、低リスク患者への CPFX+AMPC/CVA の経口抗菌薬による併用治療効果と静注抗菌薬の治療効果は同程度であった。ただし、両試験ともに患者を院内で管理しており、外来での経口治療の実現可能性は検討されていない。

<日本におけるガイドライン等>

1) Masaoka T. Evidence-Based Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan: Executive Summary. CID 2004; 39:S49-52.

- ・発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者には、経口剤では「CPFX または LVFX の単独、または AMPC/CVA [配合比率は未記載] との併用」、注射剤では「CFPM、CAZ または carbapenem の単独使用」が推奨される。

(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) <要望内容に係る本邦での本剤の臨床試験>
実施していない。

<要望内容に係る本邦での本剤の臨床使用実態>

本邦の臨床現場では、IDSA ガイドライン [IDSA Guideline, 2011] や、がん診療レジデントマニュアルに基づいて、がん化学療法後に発現する可能性がある発熱性好中球減少症に対し、経口または注射の抗菌薬がリスクの程度に応じて選択されている現状にあると考える。発熱性好中球減少症は、時に重症となり、致命的な転帰を辿る場合もあり、これら危機的状況を回避するためにも抗菌薬の使用は必須の事項と考える。

経口抗菌薬に関しては、国内外のガイドラインや教科書等で複数のニューキノロン系抗菌薬と本剤とが推奨されているものの、本邦ではこれらの薬剤はいずれも発熱性好中球減少症の適応を有していない。処方箋データを用いて分析した結果（対象期間：2008年1月から2011年6月まで、母数設定：60万人）、発熱性好中球減少症に対しオグメンチンが3人に使用されていたことから推計実患者数775人となる。今回、要望に上げられたものの、実際に保険適応外で本剤が使用された患者数は1000人にも満たないものと考えられる。

一方、本邦では以下の注射製剤（静脈内注射または点滴静注）が「発熱性好中球減少症」の適応を取得し臨床使用されており、経口抗菌薬ではないものの本剤の代替薬は既に存在している。

- ・セフェム系抗生物質製剤「注射用 マキシピーム 0.5 g、1 g」
(および後発品製剤)
- ・カルバペネム系抗生物質製剤
「メロペン点滴用バイアル 0.25 g、0.5 g、キット 0.5 g」

(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) IDSA ガイドラインでは、発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者には、「エンピリック治療として、院内で最初に静注抗菌薬か経口抗菌薬を投与されるべきであり、特定の臨床基準を満たすならば、静注抗菌薬か経口抗菌薬を用いて外来治療に移行させてもよい。経口剤では CPMX と AMPC/CVA の併用が推奨される。他の経口抗菌薬（CPMX または LVFX の単独、CPMX と CLDM の併用）はデータが少ないものの、一般的に用いられる。」との記載がある [IDSA Guideline, 2011]。

また、国内のガイドラインでは、経口剤では「CPMX または LVFX の単独、または AMPC/CVA との併用」、注射剤では「CFPM、CAZ または carbapenem の単独使用」が推奨されている [Masaoka, 2004]。

以上のように、国内外のガイドラインによれば、今回本剤に要望された効能・効果は妥当であると考えられる。

しかし、本邦で承認されている本剤は、海外で使用されている製剤と

CVA : AMPC 配合比率の点で異なる。本邦のオーグメンチン配合錠 125SS、または同配合錠 250RS は、CVA : AMPC 配合比率 1 : 2 製剤であるのに対し、海外ではおもに 1 : 4、1 : 7 あるいは 1 : 16 の成人用製剤である。ただし、海外でもこれら配合比率の異なる製剤に「発熱性好中球減少症」の適応はない。現存の国内製剤では CVA の含有量が上がることにより下痢の発現リスクが高まることを考慮すると、要望された効能・効果をそのまま妥当と判断するには問題があると考ええる。

<要望用法・用量について>

- 1) 本邦での本剤承認用量は AMPC 1000 mg/日までであり、発熱性好中球減少症を発現した日本人の低リスク患者に本用量が有効であるか否かのエビデンスは確認できていない。

国内では、発熱性好中球減少症患者を対象に CPMX 200 mg + AMPC/CVA 375 mg の 1 日 3 回経口投与と CAZ 1 g の 1 日 2 回点滴静注のランダム化比較試験を実施している [Niho, 2004]。しかしながら、当該試験での目標症例数は各投与 63 例で算出 ($\alpha=0.05$ 、検出力 80%) されているにもかかわらず両投与合わせて 41 例であり、検出力が低いことから、エビデンスに乏しいと考えられる。

- 2) 本剤は低リスク患者の「発熱性好中球減少症」に対し効果を有すると予想される一方、要望用量の AMPC 2000 mg/日で投与した場合、配合されている CVA は配合比率 (CVA : AMPC = 1 : 2) から 1000 mg/日の投与となる。CVA 投与時の安全性プロファイルには「下痢・軟便の発現」があり、本剤の要望用量 (承認用量の 2 倍量) を投与した場合、その発現頻度が高くなると想定される。その結果、脱水を呈した場合には、MASCC index (最高 26 点) に基づき減点 3 となり、患者のリスクは、低リスク (21 点以上) から高リスク (20 点未満) となる可能性が高くなる。

以上、国内でがん化学療法後に発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者に本剤を AMPC 2000 mg/日で投与した場合、本剤の有効性は期待できるものの、本剤投与により患者のリスクを増加させる可能性がある。

したがって、要望用量は妥当な用量ではないと考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 発熱性好中球減少症は、時に重症となり、致命的な転帰を辿る場合もあり、これら危機的状況を回避するためにも抗菌薬の使用は必須の事項と考える。

しかしながら、本邦での「低リスクの発熱性好中球減少症」の治療法として本剤 (オーグメンチン配合錠 125SS および 250RS) を追加したと

しても、本剤の増量による「下痢・軟便」の発現頻度が高くなる可能性を考慮すると、臨床上のベネフィットが得られるものではなく、既存療法よりも臨床的位置づけが高くなるとは言い難い。

2) また、本邦では以下の注射製剤（静脈内注射または点滴静注）が「発熱性好中球減少症」の適応を取得し臨床使用されている。経口剤ではないものの、本剤の代替薬は既に本邦に存在している。

- ・セフェム系抗生物質製剤「注射用 マキシピーム 0.5 g、1 g」
(および後発品製剤)
- ・カルバペネム系抗生物質製剤「メロペン点滴用バイアル 0.25 g、0.5 g、
キット 0.5 g」

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) 国内外のガイドライン [IDSA Guideline, 2011; Masaoka, 2004] の推奨は、本剤の単剤使用ではなく、「CPFX または LVFX の単独、または本剤との併用」であるため、これらガイドラインを満たすためには、CPFX または LVFX、と本剤の併用適応取得が前提となる。

6. 参考文献一覧

- 1) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. IDSA Guideline: 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(4):e56-e93. (要望-1)
- 2) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730-51. (企業-1)
- 3) Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1999; 341:312-8. (要望-2)

- 4) Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11. (要望-3)
- 5) Niho S, Ohe Y, Goto K, et al. Randomized Trial of Oral Versus Intravenous Antibiotics in Low-risk Febrile Neutropenic Patients with Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(2):69-73. (企業-2)
- 6) Mizuno T, Katsumata N, Mukai H, et al. The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone. *Support Care Cancer* 2007; 152:87-91. (要望-4)
- 7) Vidal L, Ben dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18; (4):CD003992. (要望-5)
- 8) Carstensen M, Sørensen JB. Outpatient management of febrile neutropenia: Time to revise the present treatment strategy. *Journal of Supportive Oncology* 2008;6(5):199-208. (企業-3)
- 9) サンプル感染症治療ガイド 2010 (要望-6)
- 10) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition 2008 (要望-7)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2009 (企業-4)
- 14) Masaoka T. Evidence-Based Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan: Executive Summary. *CID* 2004; 39:S49-52. (要望-10)