

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	8 位 (全 33 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	amoxicillin-clabulanate
	販売名	オーグメンチン
	会社名	グラクソスミスクライン
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	発熱性好中球減少症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 日 2000mg 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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <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	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 発熱性好中球減少は、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> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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>ウ 欧米等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えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 教科書、ガイドラインにも記載があるため</p>
<p>備考</p>	

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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></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)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Augmentin (GlaxoSmithKline)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>Febrile neutropenia</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>Oral: 875 mg every 12 hours</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	Augmentin (GlaxoSmithKline)	効能・効果	Febrile neutropenia	用法・用量	Oral: 875 mg every 12 hours	備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		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) <u>に下線</u>																														
米国	販売名 (企業名)	Augmentin (GlaxoSmithKline)																													
	効能・効果	Febrile neutropenia																													
	用法・用量	Oral: 875 mg every 12 hours																													
	備考																														
英国	販売名 (企業名)																														
	効能・効果																														
	用法・用量																														
	備考																														
独国	販売名 (企業名)																														
	効能・効果																														
	用法・用量																														
	備考																														

	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		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 <u>（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。）</u></p>	<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		
	〔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	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
		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>

1) 発熱性好中球減少症に対するランダム化比較試験としては、代表的なものは、欧州 EORTC が行った試験で、N Engl J Med. 1999;341(5):312 に報告されている。がん化学療法後に、発熱性好中球減少（38℃以上、好中球数<1000/mm³）を来した 312 名の低リスク患者に対し、ciprofloxacin 750mg x 2 回（1500mg/day）+amoxicillin-clavulanate 625mg x 3 回（1875mg/day）または、ceftriaxone 2g q8hours (total 6g/day)+ amikacin をランダムに割り付け、投与した。効果は、ciprofloxacin + amoxicillin-clavulanate 群, ceftriaxone + amikacin 群ともに同等であった（成功率 86%対 84%）。

2) また、N Engl J Med. 1999;341(5):305 に報告されているランダム化比較試験は、がん化学療法後に、発熱性好中球減少（38℃以上、好中球数<1000/mm³）を来した 163 名の低リスク患者に対し、ciprofloxacin (30 mg/kg PO three times daily to a maximum dose of 1500 mg/day) +amoxicillin-clavulanate (40 mg/kg PO three times daily to a maximum of 6000 mg/day)または、ceftazidime 2g q8hours (total 6g/day)をランダムに割り付け、投与した。効果は、ciprofloxacin + amoxicillin-clavulanate 群, ceftazidime 群ともに同等であった(成功率 71% 対 67%)。

<日本における臨床試験等>

1) 国立がん研究センター中央病院で、30名の低リスク febrile neutropenia 患者に、ciprofloxacin 1200mg/day を投与し、効果があったことを報告している (Support Care Cancer. 2007, 15:287-291)。

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

- 1) Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD005197.
- 2) Review Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2006
- 3) Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD003992.
- 4) Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003038.

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

<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
- 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

(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) 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

<日本におけるガイドライン等>

- 1) Recommendations for Antimicrobial use in Febrile Neutropenia in Japan.
CID 2004; 359 (Suppl 1) S1-S69

(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。化学療法に伴う発熱性好中球減少症は時に重症となり、致命的副作用であるため、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思われる。

(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) 発熱性好中球減少症を効能・効果に追加することは、患者を致命的な副作用から救うためにも妥当と思われる。

<要望用法・用量について>

1) 我が国での、承認用量は、1000mg/日までであるが、発熱性好中球減少症に対する1000mg/日の用量のエビデンスははっきりしない。国際的ガイドライン、エビデンスから、2000mg/日までの使用が妥当と考えられる。

<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思われる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 臨床試験は必要なし。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)