

「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

<小児 WG>

目 次

<抗炎症薬・呼吸器官用分野>

【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

セフトキシムナトリウム（要望番号；161）	1
フルコナゾール（要望番号；264.1）	5
リネゾリド（要望番号；340）	9

『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		161
2)	要望された 医薬品	一般名	セフトキシムナトリウム
		販売名	クラフォラン注射用
		会社名	サノフィ・アベンティス株式会社
3)	要望内容	効能・効果	小児化膿性髄膜炎
		用法・用量	小児にはセフトキシムとして1回75mg/kgを1日4回投与する。
		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>(1) 適応疾病の重篤性 我が国では、小児の化膿性髄膜炎の原因菌としてインフルエンザ菌、肺炎球菌が3/4を占めており、いずれもPRSP、BLNARなどの耐性菌の占める割合が半数以上を占めている。これら重症感染症の初期治療として、髄液移行、耐性菌の比率を考えると現在の承認用量の範囲では治療に難渋する可能性が高い。 全国アンケート調査の結果でも多くの施設で承認用量をはるかに越えた投与量となっている。 後遺症や死亡のリスクを考慮すると早期の承認が望まれる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 添付文書に従った抗菌薬の適正使用の観点からも髄膜炎の用法・用量を承認する必要がある。</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 type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input 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) 適応疾病の重篤性 世界的に細菌性髄膜炎の死亡率は依然として10～30%と高く、また重篤な後遺症の割合も高いことから、細菌性髄膜炎は生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 セフォタキシムは、セフェム系の中でも髄液移行性に優れる一方で、細菌性髄膜炎の主要起炎菌であるインフルエンザ菌及び肺炎球菌に高い感受性を示し、それ以外の細菌性髄膜炎の起炎菌の多くにも高い感受性を示す。日本神経治療学会、日本神経学会および日本神経感染症学会の三学会合同ガイドラインでは、セフォタキシムは起炎菌想定時や起炎菌不明時のどちらにおいても選択可能な薬剤とされており、また、小児を含むいずれの年齢層においても選択可能な薬剤とされている。</p> <p>さらに、細菌性髄膜炎の治療では、薬剤の髄液濃度を急速に上げ、それを維持することが必要とされ、常用量より多く投与する必要がある。小児の細菌性髄膜炎に対する抗菌薬の至適投与量については十分なエビデンスはないものの、海外のガイドラインが推奨する投与量がセフォタキシム：200～300mg/kg/日 分3～4静注であることから、三学会合同細菌性髄膜炎の診療ガイドラインでは、国内においても同様の投与量を推奨している。</p> <p>これらのことから、小児細菌性髄膜炎において、髄液移行に優れ主要起炎菌に対する抗菌活性が高いセフォタキシムの臨床効果を最大限発揮させることができる高用量（300mg/kg/日）の医療上の有用性は非常に高いと考えられる。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェック)	<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

	する)	[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)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" 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 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
	日本小児血液学会／日本小児がん学会		264.1
2)	要望された 医薬品	一般名	フルコナゾール
		販売名	ジフルカン静注液・カプセル
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	造血幹細胞移植を施行する患者の真菌感染症予防
		用法・用量	成人：400mg/日、小児：3～12mg/kg/day 好中球数が 500/mm ³ 未満になる事が予想される患者では、好中球減少が始まる数日前から開始し、1000/mm ³ に回復後 7 日以上継続すること。
		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>(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) 真菌感染症は、特に血液疾患、悪性腫瘍の免疫抑制患者においては、しばしば生命に重大な影響を及ぼす疾患である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない 現在、我が国においては、同一成分のカプセルが承認されているが、乳幼児では内服が困難なため、院内にて粉砕して処方することが通常である。しかし、カプセル内容は吸湿性が強いため、粉砕処方には問題がある。また、重症真菌感染症の根治には、4 週間以上の長期投与が必要とされることも多いため、外来治療を促進する上では内服薬が必須である。このことから、小児用剤型の開発が望ましい。</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 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>深在性真菌症は、一般に重篤な感染症であり、いったん発症すると致命的な転帰をたどることが少なくありません。よって、当該疾患は「(1) 適応疾病の重篤性」に係る判断基準-アに該当すると考えます。</p> <p>国内では小児に適応を有するアゾール系抗真菌剤が存在しないため、忍容性や薬剤感受性の問題からポリエン系又はエキノキャンディン系抗真菌剤が投与できない小児においては、使用できる薬剤がないのが現状です。また、フルコナゾールが小児の真菌感染症に対して優れた有効性・安全性を有することは、外国臨床試験で確認されています。さらに、フルコナゾールは、小児における真菌感染症の治療および骨髄移植患者の真菌感染症に対する予防の標準的療法として、欧米の教科書などに記載されています。よって、フルコナゾールの小児適応は、「(2) 医療上の有用性」に係る判断基準-ア・イ・ウのすべてに該当すると考えます。</p> <p>以上のことから、当該要望の「医療上の必要性」は極めて高いと考えます。</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 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]</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 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 <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
日本小児感染症学会 社団法人日本感染症学会		340	
2)	要望された 医薬品	一般名	リネゾリド
		販売名	ザイボックス錠・注射液
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>1. <適応菌種> 本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、肺炎</p> <p>2. <適応菌種> 本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム <適応症> 各種感染症</p>
		用法・用量	<p>12歳以上：1回10mg/kg（最大600mg）を1日2回12時間毎</p> <p>11歳まで：1回10mg/kgを1日3回8時間毎</p> <p>新生児：1回10mg/kgを1日2～3回12～8時間毎</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	<p><日本小児感染症学会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>MRSA 感染症をはじめとする薬剤耐性菌感染症は、何らかの基礎疾患の治療中に院内感染のかたちで発症することもある。有効性が期待できる抗菌薬が限定されているため、副作用を抑えて全身状態を維持しながら投与を継続することが困難な場合も往々にしてありうる。このような場合は菌血症に発展し、生命に危険が及ぶこととなり、不幸な転帰を取る</p>	

		<p>ことも稀ではない。このように MRSA および VRE などの耐性菌感染症は重篤で致死的な疾患であるため、判断基準 (1) -ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) を満たしている。</p> <p>(2) 医療上の有用性 本邦で上市されているオキサゾリジノン系抗菌薬としては、リネズリドは唯一の薬剤であり、類薬といえるものが存在しない。また、同じ抗 MRSA 薬であるバンコマイシンと比較した海外の臨床試験では、リネズリド群が優れていると報告されている。さらに米国では教科書およびガイドラインに、小児の薬剤耐性グラム陽性球菌感染症に対する治療薬として推奨されている。このことから、リネズリドは判断基準 (2) のすべてを満たす。</p> <p>(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合 ア 既存の療法が国内にない 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 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている。 以上より、医療上の必要性はきわめて高いと考えられる。</p> <p><社団法人日本感染症学会> (1) 適応疾病の重篤性 小児領域においても VRE の問題は重要であり、VRE による感染症が起きた場合の抗菌薬選択肢として是非必要である。また MRSA 感染症に関しても、感染症の種類、腎機能の問題等で本剤の適応となる場合もある。</p> <p>(2) 医療上の有用性 前述のとおり、VRE 感染症に対する第一選択薬として、また MRSA 感染症に対する二次選択薬として、小児領域で使用できることは、臨床上きわめて有用である。</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 type="checkbox"/> 英国 <input 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	MRSA および VRE を初めとする薬剤耐性菌による重篤な感染症は、致命的な転帰をたどることも稀でないことから、当該疾患は「(1) 適応疾病の重篤性」に係る判断基準-アに該当すると考えます。 国内で小児に適応を有するオキサゾリジン系抗菌薬は存在していません。また、リネゾリドが小児の MRSA 感染症に対して優れた有効性・安全性を有することは、外国臨床試験で確認されています。さらに、リネゾリドは、小児における薬剤耐性グラム陽性菌感染症に対する標準的療法として、外国のガイドラインや教科書などに記載されています。よって、リネゾリドの小児適応は、「(2) 医療上の有用性」に係る判断基準-ア・イ・ウのすべてに該当すると考えます。 以上のことから、当該要望の「医療上の必要性」は極めて高いと考えます。
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	(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
-----	---	---

	(該当するものにチェックする)	[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 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]
13)	備考	