

(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	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-112
	成分名 (一般名)	セフェピム塩酸塩水和物
	販売名	注射用マキシピーム 0.5g、同 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 checked="" type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等) 日本血液学会からの「好中球減少に伴う発熱」の承認を求める要望書(平成15年3月20日付け)が提出されたことを受け、平成15年8月28日に「適応外使用に係わる医療用医薬品の取り扱いについて(平成11年2月1日 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知)に基づく公知申請を行った。医薬品医療機器総合機構の審査において、海外では1日上限が6gであるが、1日量4gでの有効性が提出された資料から示されていること、国内における1日量6g投与の使用経験はなく安全性が不明であることから、1回2g、1日2回(1日用量4g)が妥当であるとの判断がなされ、平成16年9月16日に「発熱性好中球減少症」の適応症で「1日用量4g」の用法用量で承認さ	

	れた経緯がある（注射用マキシピーム 0.5g、同 1g 審査報告書、平成 16 年 8 月 13 日 <sup>企業-1</sup> ）。
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)
「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>1. 適応疾病の重篤性</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） <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 (上記に分類した根拠) 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>2. 医療上の有用性</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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 現行の添付文書の記載では、1 日 6g の投与は承認外の用法用量となる。国内外の教科書、海外のエビデンスでは 2g×3 回/日であることから、重症度の高い発熱性好中球減少症の患者に対しては、上限を 1 日 6g とする用法用量を選択できる用量設定が必要であると考えます。
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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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)	MAXIPIME (Bristol-Myers Squibb Company)

	<p>効能・効果</p>	<p>本剤は感受性菌株に起因する以下の感染症の治療に適用する(使用上の注意：小児への投与及び用法・用量の項参照)。</p> <p>肺炎球菌、緑膿菌、肺炎桿菌又は Enterobacter 属に起因する <b>肺炎</b>(中等度～重度)(菌血症併発例を含む)</p> <p><u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー。本剤は単独療法として、好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピーに適用される。重度感染症のリスクが高い患者(骨髄移植直後の患者、診察時に低血圧がみられた患者、基礎疾患に血液腫瘍を有する患者、重度もしくは長期の好中球減少症の患者等)では、抗生物質の単独療法は適切でない。このような患者における本剤の単独療法の効果を裏付ける十分なデータは得られていない(臨床試験の項参照)。</u></p> <p><b>単純性・複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む)</b>で、重度(原因菌：大腸菌又は肺炎桿菌)又は軽度～中等度(原因菌：大腸菌、肺炎桿菌もしくは Proteus mirabilis)の場合(これら細菌による菌血症併発例を含む)</p> <p>黄色ブドウ球菌(MSSA のみ)又は化膿レンサ球菌に起因する <b>単純性皮膚・皮膚組織感染症</b></p> <p>大腸菌、viridans 群レンサ球菌、緑膿菌、肺炎桿菌、Enterobacter 属、Bacteroides fragilis に起因する <b>複雑性腹部感染症</b>(メトロニダゾールと併用)(臨床試験の項参照)。</p> <p>耐性菌の発現を抑制し、本剤や他の抗生物質の効果を維持するため、本剤は、感受性菌が確認された感染症又は感受性菌によるものと強く疑われる感染症治療又は予防のみに使用すること。培養及び感受性検査を実施した上で、抗生物質による治療を選択し、適用すること。これらのデータがない場合には、治療法を選択する際、地域の疫学や感受性のパターンも考慮すること。</p>				
	<p>用法・用量</p>	<p><b>用法・用量</b></p> <p>成人及び小児における推奨用量及び投与経路を以下の表に概略する。本剤は、約 30 分かけて静脈内投与する。</p> <p>表 クレアチニン・クリアランス &gt; 60 mL/分の患者におけるマキシピームの推奨投与スケジュール</p> <table border="1" data-bbox="662 1960 1364 2004"> <tr> <td>感染の部位及びタイプ</td> <td>用量</td> <td>投与間隔</td> <td>投与期間</td> </tr> </table>	感染の部位及びタイプ	用量	投与間隔	投与期間
感染の部位及びタイプ	用量	投与間隔	投与期間			

<b>成人</b>			
中等度～重度肺炎 原因菌：肺炎球菌*、緑膿菌、肺炎桿菌 <i>Enterobacter sp</i>	1～2 g IV	12 時間毎	10 日間
好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー(適応症及び臨床試験参照)	2 g IV	8 時間毎	7**日間
軽度～中等度単純性・複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む) 原因菌：大腸菌、肺炎桿菌、 <i>P.mirabilis</i> *	0.5～1 g IV/IM***	12 時間毎	7～10 日間
重度単純性・複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む) 原因菌：大腸菌、肺炎桿菌	2 g IV	12 時間毎	10 日間
中等度～重度単純性皮膚・皮膚組織感染症 原因菌：黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌	2 g IV	12 時間毎	10 日間
複雑性腹膜炎(メトロニダゾールと併用) 原因菌：大腸菌、viridans 群連鎖球菌、緑膿菌、肺炎桿菌、 <i>Enterobacter sp</i> 、 <i>B.fragilis</i> (臨床試験の項参照)	2 g IV	12 時間毎	7～10 日間
<b>小児患者(生後 2 カ月～16 歳)</b>			
小児患者における最高用量は、成人推奨用量を超えてはならない。体重 40 kg までの小児患者の通常推奨用量は、単純性・複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む)、単純性皮膚・皮膚組織感染症及び肺炎には、1 回 50 mg/kg を 12 時間毎 (好中球減少に伴う発熱患者には 1 回 50 mg/kg を 8 時間毎)、上記の期間投与する。			
* 菌血症併発例を含む			
** もしくは好中球減少症が回復するまで。なお、解熱しても 7 日以上好中球減少が続く患者については、抗菌薬による治療の必要性を定期的に再評価すること。			
*** 筋肉内投与は、大腸菌に起因する軽度～中等度の単純性・複雑性尿路感染症において、筋肉内投与がより適切な投与経路と判断される場合にのみ実施する。			
肝機能障害：肝機能障害患者における用量調節は不要である。			

腎機能障害：腎機能障害のある患者（クレアチニン・クリアランス $\leq$ 60mL/分）に本剤を投与する場合は、腎排泄速度低下に合わせて用量を調節する。推奨される本剤の初回用量は、血液透析中の患者以外は腎機能が正常な患者と同じである。腎機能障害患者における本剤の推奨用量・投与間隔を下記の表に示す。

血清クレアチニン値だけが得られている場合、次の公式（コックcroft-ゴールの式）によりクレアチニン・クリアランスが推定される。血清クレアチニンは、腎機能の定常状態の指標となる。

$$\text{男性：クレアチニン・クリアランス(mL/分)} = \frac{\text{体重(kg)} \times (140 - \text{年齢(歳)})}{72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)}}$$

女性：0.85×上記算出値

表 成人患者（腎機能正常、腎機能障害、血液透析）における本剤の推奨投与スケジュール

クレアチニン・クリアランス (mL/分)	推奨維持投与スケジュール			
>60 通常の推奨投与スケジュール	500mg (12h毎)	1g (12h毎)	2g (12h毎)	2g (8h毎)
30～60	500mg (24h毎)	1g (24h毎)	2g (24h毎)	2g (12h毎)
11～29	500mg (24h毎)	500mg (24h毎)	1g (24h毎)	2g (24h毎)
<11	250mg (24h毎)	250mg (24h毎)	500mg (24h毎)	1g (24h毎)
CAPD（携帯型持続腹膜透析）	500mg (48h毎)	1g (48h毎)	2g (48h毎)	2g (48h毎)
血液透析*	透析日 1g その後の非透析日には500mg(24h毎)			1g (24h毎)

\*血液透析を行う日は、本剤は血液透析終了後に投与すること。可能な場合は非透析日にも毎日同じ時間に投与すること。CAPD（携帯型持続腹膜透析）を受けている患者では、本剤は48時間毎の投薬間隔で通常の推奨用量を投与されることもある（表参照）。

		<p>血液透析を受けている患者では、透析開始時のセフェピム血中総量の約68%が3時間の血液透析により除去されと考えられる。血液透析患者では、本剤の用量を好中球減少に伴う発熱（この場合は1gを24時間毎）を除く全ての感染症には、透析日に1g、その後500mgを24時間毎とすること。本剤は毎日同じ時間に投与し血液透析を行う日は透析終了に続いて本剤を投与すること（表参照）。</p> <p>腎機能障害のある小児患者についての十分なデータはない。しかしながら、本剤の薬物動態が、成人と小児の患者（薬物動態を参照）において類似しているため、小児においても、成人（表参照）の投与量に比例して投与量を調節することが望ましい。）</p>
	備考	HOSPIRA INC に承認の承継 2010 年 12 月 1 日
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)	Maxipime (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA)
	効能・効果	<p><b>成人</b></p> <p>セフェピム感受性細菌に起因する下記の感染症治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>重度の肺炎</li> <li>重度の尿路感染症</li> <li>腹膜炎を含む腹部感染症；</li> </ul> <p>必要に応じて、患者個々のリスク背景と原因菌の予測、特定を考慮し、他の抗生物質との併用療法を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>胆嚢及び胆管の感染症</li> <li><u>中等度（<math>\leq 1000/\text{mm}^3</math>）または重度（<math>\leq 500/\text{mm}^3</math>）の好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー。重度感染症のリスクが高い患者（骨髄移植直後の患者、診察時に低血圧がみられた患者、基礎疾患に血液腫瘍を有する患者、重度もしくは長期の好中球減少症の患者等）では、抗生物質の単独療法は適切でない。このような患者における本剤の単独療法の効果を裏付ける十分なデータはない。患者個々のリスク背景を考慮した上で、アミノグリコシド系又はグリコペプチド系の抗生物質との併用療法が推奨される。</u></li> </ul> <p>小児</p>

		<p>セフェピム感受性細菌に起因する下記の感染症治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>重度の肺炎</li> <li>重度の尿路感染症</li> <li>細菌性髄膜炎</li> <li>中等度 (<math>\leq 1000/\text{mm}^3</math>) または重度 (<math>\leq 500/\text{mm}^3</math>) の好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー。重度感染症のリスクが高い患者（骨髄移植直後の患者、診察時に低血圧がみられた患者、基礎疾患に血液腫瘍を有する患者、重度もしくは長期の好中球減少症の患者等）では、抗生物質の単独療法は適切でない。このような患者における本剤の単独療法の効果を裏付ける十分なデータはない。 患者個々のリスク背景を考慮した上で、必要に応じてアミノグリコシド系又はグリコペプチド系の抗生物質との併用療法が推奨される。</li> </ul>												
	用法・用量	<p>1回の投与で、本剤 0.5g, 1.0g, 2.0g を用いることができる。希釈後、本剤を静脈内投与する。3～5分かけてゆっくり注入するか、30分以上かけて短時間点滴静注する。</p> <p>投与量は、原因菌感受性、感染症の重症度、腎機能、患者の全身状態に応じて決定する。</p> <p>腎機能が正常な患者：</p> <p><b>40kg以上の成人又は小児（約12歳以上）</b></p> <table border="1" data-bbox="654 1216 1289 1547"> <tr> <td colspan="2">1回の投与量と投与間隔</td> </tr> <tr> <td>           重度の感染症            ・敗血症            ・肺炎            ・複雑性尿路感染症            ・胆嚢及び胆管感染症         </td> <td>           非常に重度の感染症            ・腹膜炎を含む腹腔感染            ・好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー         </td> </tr> <tr> <td>2.0gを12時間毎</td> <td>2.0gを8時間毎</td> </tr> </table> <p><b>投与期間</b></p> <p>通常の投与期間は7から10日である。一般的に本剤は14日以上投与しないこと。好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピーでは、通常の投与期間である7日か、好中球減少症が回復するまで投与を行う。</p> <p><b>1か月から体重40kgまでの小児（約12歳以下）</b></p> <table border="1" data-bbox="654 1872 1369 2011"> <tr> <td colspan="3">1回の本剤投与量、投与間隔、投与期間</td> </tr> <tr> <td></td> <td>           重度の感染症            ・肺炎         </td> <td>           非常に重度の感染症            ・敗血症         </td> </tr> </table>	1回の投与量と投与間隔		重度の感染症 ・敗血症 ・肺炎 ・複雑性尿路感染症 ・胆嚢及び胆管感染症	非常に重度の感染症 ・腹膜炎を含む腹腔感染 ・好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー	2.0gを12時間毎	2.0gを8時間毎	1回の本剤投与量、投与間隔、投与期間				重度の感染症 ・肺炎	非常に重度の感染症 ・敗血症
1回の投与量と投与間隔														
重度の感染症 ・敗血症 ・肺炎 ・複雑性尿路感染症 ・胆嚢及び胆管感染症	非常に重度の感染症 ・腹膜炎を含む腹腔感染 ・好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー													
2.0gを12時間毎	2.0gを8時間毎													
1回の本剤投与量、投与間隔、投与期間														
	重度の感染症 ・肺炎	非常に重度の感染症 ・敗血症												

			<ul style="list-style-type: none"> <li>・複雑性尿路感染症</li> <li>・細菌性髄膜炎</li> <li>・好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</li> </ul>															
2 カ月から体重 40kg 以下の小児	50mg/kg、12 時間毎 さらに重度の感染症 50mg/kg、8 時間毎 期間：10 日間	50mg/kg、8 時間毎 期間：7-10 日間																
1-2 カ月の小児	30mg/kg、12 時間毎 さらに重度の感染症 30mg/kg、8 時間毎 期間：10 日間	30mg/kg、8 時間毎 期間：7-10 日間																
<p>2 カ月未満の小児への使用経験は限られており、50mg/kg の投与の経験であった。しかし、2 カ月以上の小児の体内動態データより、30mg/kg、12 時間又は 8 時間後毎の投与は、1-2 カ月の小児に十分であることが示唆された。この年齢の小児については、投与中十分に観察を行うこと。</p> <p>体重 40kg 以上の小児については、成人の推奨用量（表参照）が適用される。12 歳以上の体重 40kg 以下の小児については、体重 40kg 以下の若年患者への推奨用量に従うこと。小児への投与量は、成人の最大用量を超えないこと。（2.0g、8 時間毎）</p> <p><b>腎機能障害のある患者における用量：</b></p> <p><b>成人及び体重 40 kg（約 12 歳）を超える小児：</b></p> <p>腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、腎排泄速度低下に合わせて用量を調節する。軽度～中等度腎機能障害のある患者における初回投与量は、腎機能が正常な患者と同じ用量、すなわち本剤 2.0 g とする。</p> <p><b>その後の投与量については下記の表に示す：</b></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2"> 推奨される維持投与量：  1 回の本剤投与量、投与間隔 </td> </tr> <tr> <td>クレアチニン・クリアランス (mL/分)</td> <td> <b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・敗血症</li> <li>・肺炎</li> <li>・複雑性尿路感染症</li> <li>・胆嚢及び胆管感染症</li> </ul> </td> <td> <b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腹膜炎を含む腹腔感染</li> <li>・好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>&gt;50</td> <td>2.0 g を 12h 毎（用量調節の必要なし）</td> <td>2.0 g を 8h 毎（用量調節の必要なし）</td> </tr> <tr> <td>30～50</td> <td>2.0 g を 24h 毎</td> <td>2.0 g を 12h 毎</td> </tr> <tr> <td>11～29</td> <td>1.0 g を 24h 毎</td> <td>2.0 g を 24h 毎</td> </tr> </table>					推奨される維持投与量： 1 回の本剤投与量、投与間隔		クレアチニン・クリアランス (mL/分)	<b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・敗血症</li> <li>・肺炎</li> <li>・複雑性尿路感染症</li> <li>・胆嚢及び胆管感染症</li> </ul>	<b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腹膜炎を含む腹腔感染</li> <li>・好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</li> </ul>	>50	2.0 g を 12h 毎（用量調節の必要なし）	2.0 g を 8h 毎（用量調節の必要なし）	30～50	2.0 g を 24h 毎	2.0 g を 12h 毎	11～29	1.0 g を 24h 毎	2.0 g を 24h 毎
	推奨される維持投与量： 1 回の本剤投与量、投与間隔																	
クレアチニン・クリアランス (mL/分)	<b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・敗血症</li> <li>・肺炎</li> <li>・複雑性尿路感染症</li> <li>・胆嚢及び胆管感染症</li> </ul>	<b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腹膜炎を含む腹腔感染</li> <li>・好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</li> </ul>																
>50	2.0 g を 12h 毎（用量調節の必要なし）	2.0 g を 8h 毎（用量調節の必要なし）																
30～50	2.0 g を 24h 毎	2.0 g を 12h 毎																
11～29	1.0 g を 24h 毎	2.0 g を 24h 毎																

		<table border="1"> <tr> <td>≤10</td> <td>0.5 g を 24h 毎</td> <td>1.0 g を 24h 毎</td> </tr> </table>	≤10	0.5 g を 24h 毎	1.0 g を 24h 毎			
≤10	0.5 g を 24h 毎	1.0 g を 24h 毎						
		<p><b>血液透析中の患者：</b></p> <p>血液透析を受けている患者では、透析開始時のセフェピム血中総量の約 68%が 3 時間の血液透析により除去される。薬物動態モデルから、血液透析中の患者では用量を減量する必要がある。以下の用量が推奨される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>初回投与日に本剤1.0 gを投与し、その後については、好中球減少に伴う発熱を除く全ての感染症に対して本剤0.5 g/日を投与する。<u>好中球減少に伴う発熱の場合には1 g/日を投与する。</u></li> </ul> <p>可能であれば本剤は毎日同じ時間に投与し、血液透析を行う日は透析終了に続いて本剤を投与すること。</p> <p>持続腹膜透析を受けている腎機能障害のある患者では以下の用量が推奨される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重度の感染症（敗血症、肺炎、複雑性尿路感染症、胆嚢及び胆管感染症）に対しては本剤1.0 gを48時間毎に投与。</li> <li>非常に重度の感染症（腹膜炎を含む腹腔感染、<u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</u>）に対しては本剤2.0 gを48時間後毎に投与。</li> </ul> <p><b>生後 1 カ月から体重 40 kg（約 12 歳）までの小児：</b></p> <p>生後 2 カ月から 12 歳までの小児における投与量である 50mg/kg、生後 1～2 カ月の小児における投与量である 30mg/kg は、成人患者における投与量の 2.0 g に相当する。</p> <p>したがって、下表に示すとおり、成人と同様に投与間隔を延長し、減量するのが望ましい。</p> <p><b>生後 2 カ月から体重 40 kg（約 12 歳）までの小児</b></p> <table border="1"> <tr> <th colspan="3">1 回の本剤投与量（mg/kg）／投与間隔</th> </tr> <tr> <td>クレアチニン・クリアランス(mL/分)</td> <td> <b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎</li> <li>複雑性尿路感染症</li> </ul> </td> <td> <b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>細菌性髄膜炎</li> <li><u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</u></li> </ul> </td> </tr> </table>	1 回の本剤投与量（mg/kg）／投与間隔			クレアチニン・クリアランス(mL/分)	<b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎</li> <li>複雑性尿路感染症</li> </ul>	<b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>細菌性髄膜炎</li> <li><u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</u></li> </ul>
1 回の本剤投与量（mg/kg）／投与間隔								
クレアチニン・クリアランス(mL/分)	<b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎</li> <li>複雑性尿路感染症</li> </ul>	<b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>細菌性髄膜炎</li> <li><u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</u></li> </ul>						

		<table border="1"> <tr> <td>&gt;50</td> <td>50 mg/kg を 12h 毎 (用量調節の必要なし)</td> <td>50 mg/kg を 8h 毎 (用量調節の必要なし)</td> </tr> <tr> <td>30～50</td> <td>50 mg/kg を 24h 毎</td> <td>50 mg/kg を 12h 毎</td> </tr> <tr> <td>11～29</td> <td>25 mg/kg を 24h 毎</td> <td>50 mg/kg を 24h 毎</td> </tr> <tr> <td>≤10</td> <td>12.5 mg/kg を 24h 毎</td> <td>25 mg/kg を 24h 毎</td> </tr> </table> <p>生後 1～2 カ月の新生児：</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="3">1 回の本剤投与量 (mg/kg) / 投与間隔</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン・クリアランス (mL/分)</td> <td> <b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎</li> <li>複雑性尿路感染症</li> </ul> </td> <td> <b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>細菌性髄膜炎</li> <li>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>&gt;50</td> <td>30 mg/kg を 12h 毎 (用量調節の必要なし)</td> <td>30 mg/kg を 8h 毎 (用量調節の必要なし)</td> </tr> <tr> <td>30～50</td> <td>30 mg/kg を 24h 毎</td> <td>30 mg/kg を 12h 毎</td> </tr> <tr> <td>11～29</td> <td>15 mg/kg を 24h 毎</td> <td>30 mg/kg を 24h 毎</td> </tr> <tr> <td>≤10</td> <td>7.5 mg/kg を 24h 毎</td> <td>15 mg/kg を 24h 毎</td> </tr> </table> <p>肝機能障害</p> <p>肝機能障害患者における用量調節は不要である (第 5.2 項参照)。</p> <p>高齢患者</p> <p>高齢患者では腎機能低下がみられやすいことから、用量選択の際には注意を払い、腎機能を観察すること。腎機能障害がみられた場合には、用量を調節することが望ましい (第 4.4 項参照)。</p>	>50	50 mg/kg を 12h 毎 (用量調節の必要なし)	50 mg/kg を 8h 毎 (用量調節の必要なし)	30～50	50 mg/kg を 24h 毎	50 mg/kg を 12h 毎	11～29	25 mg/kg を 24h 毎	50 mg/kg を 24h 毎	≤10	12.5 mg/kg を 24h 毎	25 mg/kg を 24h 毎	1 回の本剤投与量 (mg/kg) / 投与間隔			クレアチニン・クリアランス (mL/分)	<b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎</li> <li>複雑性尿路感染症</li> </ul>	<b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>細菌性髄膜炎</li> <li>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</li> </ul>	>50	30 mg/kg を 12h 毎 (用量調節の必要なし)	30 mg/kg を 8h 毎 (用量調節の必要なし)	30～50	30 mg/kg を 24h 毎	30 mg/kg を 12h 毎	11～29	15 mg/kg を 24h 毎	30 mg/kg を 24h 毎	≤10	7.5 mg/kg を 24h 毎	15 mg/kg を 24h 毎
>50	50 mg/kg を 12h 毎 (用量調節の必要なし)	50 mg/kg を 8h 毎 (用量調節の必要なし)																														
30～50	50 mg/kg を 24h 毎	50 mg/kg を 12h 毎																														
11～29	25 mg/kg を 24h 毎	50 mg/kg を 24h 毎																														
≤10	12.5 mg/kg を 24h 毎	25 mg/kg を 24h 毎																														
1 回の本剤投与量 (mg/kg) / 投与間隔																																
クレアチニン・クリアランス (mL/分)	<b>重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎</li> <li>複雑性尿路感染症</li> </ul>	<b>非常に重度の感染症：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症</li> <li>細菌性髄膜炎</li> <li>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</li> </ul>																														
>50	30 mg/kg を 12h 毎 (用量調節の必要なし)	30 mg/kg を 8h 毎 (用量調節の必要なし)																														
30～50	30 mg/kg を 24h 毎	30 mg/kg を 12h 毎																														
11～29	15 mg/kg を 24h 毎	30 mg/kg を 24h 毎																														
≤10	7.5 mg/kg を 24h 毎	15 mg/kg を 24h 毎																														
	備考																															
仏国	販売名(企業名)	Axepim (BRISTOL MYERS SQUIBB)																														
	効能・効果	<b>効能・効果</b> 効能・効果は、本剤の抗菌作用及び薬物動態特性に由来するものである。これらは、本剤を使用した臨床試験、並びに現在市販されている抗菌製剤の中での本剤の位置づけの両方を考慮している。適応症は、セフェピム感受性細菌に起因する下記の感染症である：  成人： - 敗血症及び菌血症																														

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 市中下気道感染症及び重度の肺炎</li> <li>- 複雑性・単純性尿路感染症</li> <li>- <u>好中球減少に伴う発熱</u></li> <li>- 胆管感染症</li> </ul> <p>生後 2 カ月を超える新生児及び小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>好中球減少に伴う発熱(予想される好中球減少の持続期間が短い場合)</u></li> </ul> <p>抗菌薬の適切な使用に関する公式の推奨事項を必ず考慮に入れること。</p>															
	<p><b>用法・用量</b></p> <p><u>用法・用量</u></p> <p><u>用量</u></p> <p><b>腎機能が正常な患者</b></p> <p>成人：</p> <p>単独投与時又は併用投与時に推奨される通常用量は下表のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="657 1048 1366 1592"> <thead> <tr> <th>感染症のタイプ</th> <th>用量</th> <th>投与頻度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>市中呼吸器感染症 単純性腎盂腎炎</td> <td>1 g IV 又は IM</td> <td>1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>重度の感染症： - 敗血症及び菌血症 - 肺炎 - 複雑性尿路感染症 - 胆管感染</td> <td>2 g IV</td> <td>1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td><u>好中球減少に伴う発熱*</u></td> <td><u>2 g IV</u></td> <td><u>1 日 2～3 回</u></td> </tr> <tr> <td>重度のシュードモナス感染症に 起因する重度の感染症</td> <td>2 g IV</td> <td>1 日 3 回</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>* 2 g の 1 日 3 回投与は単独療法でのみ適用された。</u></p> <p>生後 2 カ月を超える新生児及び小児：</p> <p>50 mg/kg を 1 日 3 回静脈内投与する。新生児及び小児での臨床データは、本剤の単独療法を推奨する根拠をなすものではない。</p> <p><b>腎機能障害のある患者</b></p> <p>本剤は腎経路、糸球体濾過によってのみ排泄される。腎機能</p>	感染症のタイプ	用量	投与頻度	市中呼吸器感染症 単純性腎盂腎炎	1 g IV 又は IM	1 日 2 回	重度の感染症： - 敗血症及び菌血症 - 肺炎 - 複雑性尿路感染症 - 胆管感染	2 g IV	1 日 2 回	<u>好中球減少に伴う発熱*</u>	<u>2 g IV</u>	<u>1 日 2～3 回</u>	重度のシュードモナス感染症に 起因する重度の感染症	2 g IV	1 日 3 回
感染症のタイプ	用量	投与頻度														
市中呼吸器感染症 単純性腎盂腎炎	1 g IV 又は IM	1 日 2 回														
重度の感染症： - 敗血症及び菌血症 - 肺炎 - 複雑性尿路感染症 - 胆管感染	2 g IV	1 日 2 回														
<u>好中球減少に伴う発熱*</u>	<u>2 g IV</u>	<u>1 日 2～3 回</u>														
重度のシュードモナス感染症に 起因する重度の感染症	2 g IV	1 日 3 回														

障害のある患者（糸球体濾過率 < 50 mL/分）に本剤を投与する場合は、腎排泄速度低下に合わせて用量を調節する必要がある。維持投与量を決定する際には必ず、糸球体濾過率を推定すること。用量調節手順を下表に示す。

通常用量	クレアチニン・クリアランス (mL/分)			
	50～30	29～11	≤10	血 透析
1 g、 1 日 2 回	1 g、 1 日 1 回	500 mg、 1 日 1 回	250 mg、 1 日 1 回	負荷用量 1 g、その後 500 mg を 1 日 1 回*
2 g、 1 日 回	2 g、 1 日 1 回	1 g、 1 日 3 回	500 mg、 1 日 1 回	負荷用量 1 g、その後は 500 mg を 1 日 1 回*
2 g、 1 日 3 回	1 g、 1 日 3 回	1 g、 1 日 2 回	1 g、 1 日 1 回	負荷用量 1 g、その後は 500 mg を 1 日 1 回*
50 mg/kg、 1 日 3 回	25 mg/kg、 1 日 3 回	25 mg/kg、 1 日 2 回	25 mg/kg、 1 日 1 回	

\* 血液透析を行う日は、本剤は血液透析終了後に投与すること。

クレアチン血症（CRS）だけが認められている場合、 Cockcroft 式を用いてクレアチニン・クリアランスを推定することができる。CRS は腎機能の定常状態の指標となる。

$$\text{クレアチニン・クリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{7.2 \times \text{CRS (mg/L)}}$$

上の式は男性患者の場合の式である。女性患者の場合では、上の式で算出されたクレアチニン・クリアランス値に 0.85 を乗じることによって算出する。

本剤の薬物動態特性から、血液透析を受けている患者では減量する必要があると考えられる。これらの患者では、初日に負荷用量 1 g を投与し、その後は 500 mg を投与する必要がある。セフェピム血中総量の約 68% が 3 時間の血液透析により除去される。血液透析を行う日は、本剤は血液透析終了後に投与する必要がある。可能であれば、本剤は毎日同じ時間に投与すること。

		<p>携帯型持続透析を受けている患者では、腎機能が正常な患者で推奨されている用量で通常どおりに本剤を投与することができるが、投与間隔は48時間毎とする。</p> <p><b>用法</b></p> <p>本剤は、静脈内（IV）経路（0.5 g、1 g、2 g）又は深部筋肉内（IM）経路（0.5 g 及び 1 g）のいずれかで投与することができる。静脈内経路の場合は、3～5分かけてゆっくり注入するか、30分かけて点滴静注する。</p>
	備考	
加国	販売名(企業名)	MAXIPIME (Bristol-Myers Squibb Canada)
	効能・効果	<p>本剤（セフェピム塩酸塩）は、特定の細菌の感受性菌株に起因する以下の感染症の治療に適用される：</p> <p><b>成人</b></p> <p><b>下気道感染症</b></p> <p>緑膿菌、黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性株）、肺炎レンサ球菌、大腸菌及びインフルエンザ菌に起因する院内肺炎及び市中肺炎。</p> <p>肺炎レンサ球菌及びインフルエンザ菌に起因する慢性気管支炎の急性増悪。</p> <p><b>単純性・複雑性尿路感染症。</b> 緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌及び <i>Proteus mirabilis</i> に起因する腎盂腎炎を含む。これらの基礎疾患は通常、患者の下気道及び尿路にシュードモナス感染症を生じさせやすくする性質があるため、<i>in vitro</i> で感受性が示されているものの、除菌による良好な臨床効果が得られない場合がある。</p> <p><b>皮膚・皮膚組織感染症。</b> 黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性株）、化膿レンサ球菌（A群溶レン菌）及び緑膿菌に起因するもの。</p> <p><b>腹膜炎。</b> 大腸菌に起因する壊疽性虫垂炎及び穿孔性虫垂炎を原因とするもの。</p> <p><b>細菌性敗血症。</b> 大腸菌、肺炎レンサ球菌及び肺炎桿菌に起因</p>

		<p>するもの。</p> <p><u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</u>：本剤は単独療法として、好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピーに適用される。重度感染症のリスクが高い患者（骨髄移植直後の患者、診察時に低血圧がみられた患者、基礎疾患に血液腫瘍を有する患者、重度もしくは長期の好中球減少症の患者等）では、抗生物質の単独療法は適切ではないと考えられる。このような患者における本剤の単独療法の効果を裏付ける十分なデータは得られていない。</p> <p><u>原因菌を同定して本剤に対する感受性を判定するため、治療前に細菌培養用の試料を採取すること。</u></p> <p><u>感受性検査の結果が判明する前に本剤によるエンピリックセラピーを開始してもよい。しかし、これらの検査結果が入手され次第、検査結果によっては抗生物質による治療内容を変更する必要がある。</u></p> <p>嫌気性菌による感染症のリスクがある患者では、原因菌が判明する前に、メトロニダゾールやクリンダマイシンなどの抗嫌気性菌薬との併用療法を開始するのが望ましい。このような併用療法が適切な場合は、感染症の重症度及び患者の状態を踏まえた上で、両抗生物質の推奨用量を投与すること。</p> <p><b>小児</b></p> <p>小児患者では、感受性細菌に起因する以下の感染症の治療に適用される：</p> <p><b>下気道感染症</b>：緑膿菌、黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性株）、肺炎レンサ球菌、大腸菌及びインフルエンザ菌に起因する院内肺炎及び市中肺炎。</p> <p><b>単純性・複雑性尿路感染症</b>。緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌及び <i>Proteus mirabilis</i> に起因する腎盂腎炎を含む。</p> <p><b>皮膚・皮膚組織感染症</b>。黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性株）、化膿レンサ球菌（A群溶レン菌）及び緑膿菌に起因するもの。</p>
--	--	--

	<p><u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー</u>：本剤は単独療法として、好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピーに適用される。重度感染症のリスクが高い患者（骨髄移植直後の患者、診察時に低血圧がみられた患者、基礎疾患に血液腫瘍を有する患者、重度もしくは長期の好中球減少症の患者等）では、抗生物質の単独療法は適切ではないと考えられる。このような患者における本剤の単独療法の効果を裏付ける十分なデータは得られていない。</p> <p>原因菌を同定して本剤に対する感受性を判定するため、治療前に細菌培養用の試料を採取すること。</p> <p>感受性検査の結果が判明する前に本剤によるエンピリックセラピーを開始してもよい。しかし、これらの検査結果が入手され次第、検査結果によっては抗生物質による治療内容を変更する必要がある。</p>																				
	<p>用法・用量</p> <p>本剤（セフェピム塩酸塩）は、静脈内又は筋肉内のいずれかに投与することができる。投与量及び投与経路は、原因菌の感受性、感染症の重症度、並びに患者の状態及び腎機能を踏まえた上で決定すること。腎機能が正常な成人患者における本剤の投与ガイドラインを表1に示す。</p> <p>表1 腎機能が正常な成人患者（12歳以上）における推奨投与スケジュール</p> <table border="1" data-bbox="655 1402 1334 2009"> <thead> <tr> <th>感染の部位及びタイプ</th> <th>用量(g)</th> <th>投与経路</th> <th>投与間隔</th> <th>投与期間(日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度～中等度単純性・複雑性尿路感染（腎盂腎炎を含む）</td> <td>0.5～1</td> <td>IV又はIM</td> <td>12時間毎</td> <td>7～10</td> </tr> <tr> <td>肺炎、気管支炎及び皮膚・皮膚組織感染症をはじめとする軽度～中等度感染症</td> <td>1</td> <td>IV又はIM</td> <td>12時間毎</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>肺炎、敗血症及</td> <td>2</td> <td>I</td> <td>12時間毎</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	感染の部位及びタイプ	用量(g)	投与経路	投与間隔	投与期間(日)	軽度～中等度単純性・複雑性尿路感染（腎盂腎炎を含む）	0.5～1	IV又はIM	12時間毎	7～10	肺炎、気管支炎及び皮膚・皮膚組織感染症をはじめとする軽度～中等度感染症	1	IV又はIM	12時間毎	10	肺炎、敗血症及	2	I	12時間毎	10
感染の部位及びタイプ	用量(g)	投与経路	投与間隔	投与期間(日)																	
軽度～中等度単純性・複雑性尿路感染（腎盂腎炎を含む）	0.5～1	IV又はIM	12時間毎	7～10																	
肺炎、気管支炎及び皮膚・皮膚組織感染症をはじめとする軽度～中等度感染症	1	IV又はIM	12時間毎	10																	
肺炎、敗血症及	2	I	12時間毎	10																	

			び腹腔内感染症 をはじめとする 重度感染症				
			好中球減少に伴 う発熱のエンピ リックセラピー	2	IV	8時間毎	7**
<p>* 本剤は、高リスク患者を除いた患者集団でアミノグリコシド又はグ リコペプチドとの併用下でも投与されている（効能・効果及び臨床経 験をの項参照）。</p> <p>** もしくは好中球減少症が回復するまで。</p> <p><b>小児患者（腎機能が正常な生後2カ月から12歳まで）</b> 通常の推奨用量： <u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー：生後2カ月を 超え、体重40 kg以下の患者の場合は、7～10日間にわたって50 mg/kgを8時間毎に静脈内投与する。</u></p> <p>肺炎、尿路感染、皮膚・皮膚組織感染症：生後2カ月を超え、 体重40 kg以下の患者の場合は、10日間にわたって50 mg/kgを 12時間毎に静脈内投与する。</p> <p>生後2カ月未満の小児患者における本剤の使用経験はわずか である。</p> <p>体重が40 kgを超える小児患者では、成人の投与推奨事項を適 用する（表1参照）。小児患者への投与量は、成人で推奨され ている最高投与量（2 gを8時間毎に投与）を超えないこと。小 児患者における筋肉内投与経験はわずかである。</p> <p><b>感染症：</b> 通常の投与期間は7～10日間である。しかし重症度が高い感染 症では、これよりも長期に及ぶ治療の実施が必要となる場合 がある。</p> <p><b>肝機能障害：</b> 肝機能障害患者では用量調節は不要である。</p> <p><b>腎機能障害：</b> 高齢患者では、腎機能障害が認められない限り用量調節を行</p>							

う必要はない。本剤は腎臓、それもほとんど糸球体濾過によってのみ排泄される。このため、腎機能障害のある患者（クレアチニン・クリアランス $\leq 50$  mL/分）に本剤を投与する場合は、腎排泄速度低下に合わせて用量を調節する必要がある。軽度～中等度腎機能障害のある患者での本剤の推奨初回投与量は、腎機能が正常な患者と同一とする。クレアチニン・クリアランス値を推定して適切な維持投与量を決定すること。血液透析中の患者における推奨初回投与量、並びに腎機能障害のある患者における本剤の維持投与量を、表2に示す：

**表2**

**腎機能障害のある成人患者における維持投与スケジュール**

クレアチニン・クリアランス(mL/分)	推奨維持投与スケジュール		
>50	通常の推奨投与スケジュールに従い、用量調節の必要なし		
	1 gを12h毎	2 gを12h毎	2 gを8h毎
30～50	1 gを24h毎	2 gを24h毎	2 gを12h毎
11～29	500 mgを24h毎	1 gを24h毎	2 gを24h毎
<11	250 mgを24h毎	500 mgを24h毎	1 gを24h毎
血液透析*	500 mgを24h毎	500 mgを24h毎	500 mgを24h毎

\* 薬物動態モデルから、これらの患者では減量の必要があると考えられる。血液透析を受けている患者に本剤を投与する場合は、本剤による治療の初日に負荷用量1 gを投与し、その後は500 mg/日を投与する。血液透析を行う日は、本剤は血液透析終了後に投与すること。可能であれば、毎日同じ時間に本剤を投与すること。

血清クレアチニン値だけが得られている場合、次の公式（コックcroft-Gaultの式）によりクレアチニン・クリアランスを推定することができる。血清クレアチニンは、腎機能の定常状態の指標となる。

男性：クレアチニン・クリアランス（mL/分）

$$= \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$$

女性：0.85×上記の男性の式で算出された値

**腎機能障害のある小児患者**

		<p>小児患者では尿経路での排泄が本剤の主要な排泄経路であるため（臨床薬理の項参照）、同患者集団でも本剤の用量調節を考慮する必要がある。</p> <p>生後2か月から12歳までの患者における投与量である50 mg/kgは、成人患者における投与量の2 gに相当する。投与間隔の延長及び減量は、表2の推奨事項に従うものとする。血清クレアチニン値だけが得られている場合、次のいずれかの公式（それぞれSchwartzら及びDechauxらが提唱）によりクレアチニン・クリアランスを推定することができる：</p> $\text{クレアチニン・クリアランス (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = \frac{0.55 \times \text{身長 (センチメートル)}}{\text{クレアチニン・クリアランス (mg/dL)}}$ <p>又は</p> $\text{クレアチニン・クリアランス (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = \frac{0.52 \times \text{身長 (センチメートル)}}{\text{クレアチニン・クリアランス (mg/dL)}} - 3.6$ <p><b>血液透析中の患者：</b>血液透析を受けている患者では、透析開始時のセフェピム血中総量の約68%が3時間の血液透析により除去される。血液透析中の患者で推奨される初回投与量及び維持投与スケジュールは、表2に示すとおりである。</p> <p>携帯型持続腹膜透析を受けている患者では、腎機能が正常な患者で推奨されている用量（感染症の重症度に応じて、500 mg、1 g又は2 g）で本剤を48時間毎の投薬間隔で投与してよい。</p>
	備考	
豪国	販売名(企業名)	MAXIPIME (Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd)
	効能・効果	<p><b>効能・効果：</b></p> <p><b>成人：</b></p> <p>本剤は、感受性細菌に起因する以下の感染症の治療に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肺炎及び気管支炎を含む下気道感染症</li> <li>・腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症及び単純性尿路感染症</li> <li>・皮膚・皮膚組織感染症</li> <li>・腹膜炎及び胆管感染症を含む腹腔内感染症</li> <li>・婦人科感染症</li> </ul>

		<p>・敗血症</p> <p>・<u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー（使用上の注意の項参照）</u></p> <p>本剤はさらに、腹腔内手術を受ける患者における手術時の感染予防にも適用される。同適応症では、メトロニダゾールも投与することが不可欠である。</p> <p><b>小児：</b></p> <p>生後2カ月を超える小児患者では、感受性細菌に起因する以下の感染症の治療に適用される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肺炎</li> <li>・腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症及び単純性尿路感染症</li> <li>・皮膚・皮膚組織感染症</li> <li>・敗血症</li> <li>・<u>好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー（使用上の注意の項参照）</u></li> </ul> <p>原因菌の本剤に対する感受性を判定する上で適切であれば、培養検査及び感受性検査を実施する。<u>感受性検査の結果が判明する前に本剤によるエンピリックセラピーを開始してもよい。</u>しかし、これらの検査結果が入手され次第、検査結果に応じて抗生物質による治療内容を変更すること。</p> <p>本剤はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌作用を示すため、原因菌の同定前に単独療法として適切に投与することができる。<u>好中球減少に伴う発熱を治療する際には、本剤と併用して他の抗生物質を投与する必要があるかどうかを検討すること。</u>好気性-嫌気性の混合感染症（バクテロイデスフラジリスの存在が疑われる感染症等）のリスクがある患者では、原因菌が判明する前に抗嫌気性菌薬との併用療法を開始するのが望ましい。</p>
	用法・用量	<p><b>用法・用量</b></p> <p><b>成人：</b></p> <p>成人では通常、本剤 1 g を 12 時間毎に静脈内もしくは筋肉内に投与する。しかし投与量及び投与経路は、原因菌の感受性、感染症の重症度、並びに患者の状態及び腎機能によって左右される。本剤の投与ガイドラインを表 4 に示す。通常の投与期間は 7～10 日間であるが、重症度が高い感染症では、これよりも長期に及ぶ治療の実施が必要となる場合がある。</p>

表4

腎機能が正常な成人患者における推奨投与スケジュール

(12歳以上) 感染症の重症度	用法・用量	投与間隔
軽度～中等度尿路感染症：	500 mg～1g IV又はIM	12h毎
尿路感染症以外の軽度～ 中等度感染症：	1 g IV又はIM	12h毎
重度感染症：	2 g IV	12h毎
非常に重度ないし生命を 脅かす感染症：	2g IV	8h毎

手術時の感染予防

腹腔内手術を受ける成人患者における感染予防を目的とした場合の推奨用量は次のとおりである：

最初の外科的切開の60分前に本剤2 gの単回静脈内投与（30分かけて点滴静注。用法・用量の項参照）を開始する。本剤の点滴静注の完了直後に、メトロニダゾール500 mgの単回静脈内投与を行う。メトロニダゾールは、公式の製品ラベルに従って調製・投与すること。本剤とメトロニダゾールは配合してはならないことから、これらを同一容器内で混和してはならない（適合性及び安定性の項参照）。メトロニダゾールの注入前に、適合性が確認されている液体で静脈ラインをフラッシュすることが望ましい。

外科手術が初回の予防的投与から12時間以上続く場合は、初回の予防的投与から12時間後に本剤の2回目の投与を行い、その後にメトロニダゾールを投与すること。

小児（腎機能が正常な生後2カ月から12歳まで）：

通常の推奨用量：

**肺炎、尿路感染、皮膚・皮膚組織感染症：**生後2カ月を超え、体重40 kg以下の患者では、50 mg/kgを12時間毎に投与する。重症度が高い感染症に対しては、8時間毎の投与スケジュールを使用してもよい。

**好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー：**生後2カ月を超え、体重40 kg以下の患者では、50 mg/kgを8時間毎

に投与する。

通常の投与期間は7～10日間であるが、重症度が高い感染症では、これよりも長期に及ぶ治療の実施が必要となる場合がある。

体重が40 kgを超える小児患者では、成人の投与推奨事項を適用する（表4参照）。体重40 kg以下の12歳を超える患者では、体重40 kg以下の若年患者での投与推奨事項を適用する。小児患者への投与量は、成人で推奨されている最高投与量（2 gを8時間毎に投与）を超えないこと。

小児患者では筋肉内投与の経験が少ないため、この投与経路は推奨されない。

**肝機能障害：**

肝機能障害患者における用量調節は不要である。

**腎機能障害：**

腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、腎排泄速度低下に合わせて用量を調節する。軽度～中等度腎機能障害のある患者での本剤の推奨初回投与量は、腎機能が正常な患者と同一とする。腎機能障害のある患者で推奨される本剤の維持投与量を表5に示す。

血清クレアチニン値だけが得られている場合、次の公式（コックcroft-Gaultの式）によりクレアチニン・クリアランスを推定することができる。血清クレアチニンは、腎機能の定常状態の指標となる。

$$\text{男性：クレアチニン・クリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{814 \times \text{血清クレアチニン (mmol/L)}}$$

女性：0.85 x 上記の男性の式で算出された値

**表5**

**腎機能障害のある成人患者における維持投与スケジュール**

クレアチニン・クリアランス (mL/分)	推奨維持投与スケジュール
-------------------------	--------------

			<table border="1"> <tr> <td>&gt;50</td> <td colspan="4">(通常の用量で投与し、用量調節の必要なし)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 gを 8h毎</td> <td>2 gを 12h毎</td> <td>1 gを 12h毎</td> <td>500 mgを 12h毎</td> </tr> <tr> <td>30~50</td> <td>2 gを 12h毎</td> <td>2 gを 24h毎</td> <td>1 gを 24h毎</td> <td>500 mgを 24h毎</td> </tr> <tr> <td>11~29</td> <td>2 gを 24h毎</td> <td>1 gを 24h毎</td> <td>500 mgを 24h毎</td> <td>500 mgを 24h毎</td> </tr> <tr> <td>≤10</td> <td>1 gを 24h毎</td> <td>500 mgを 24h毎</td> <td>250 mgを 24h毎</td> <td>250 mgを 24h毎</td> </tr> <tr> <td>血液透析*</td> <td>500 mgを 24h毎</td> <td>500 mgを 24h毎</td> <td>500 mgを 24h毎</td> <td>500 mgを 24h毎</td> </tr> </table> <p>* 薬物動態モデルから、これらの患者では減量の必要があると考えられる。血液透析を受けている患者に本剤を投与する場合は、本剤による治療の初日に負荷用量1 gを投与し、その後は500 mg/日を投与する。血液透析を行う日は、本剤は血液透析終了後に投与すること。可能であれば、毎日同じ時間に本剤を投与すること。</p> <p><b>血液透析中の患者</b></p> <p>血液透析を受けている患者では、透析開始時のセフェピム血中総量の約68%が3時間の血液透析により除去される。携帯型持続腹膜透析を受けている患者では、通常の推奨用量（感染症の重症度に応じて、500 mg、1 g又は2 g）で本剤を48時間毎の投薬間隔で投与してよい。</p> <p><b>腎機能障害のある小児</b></p> <p>小児患者では尿経路での排泄が本剤の主要な排泄経路であるため（薬理の項参照）、腎機能障害のある12歳未満の患者でも本剤の用量調節を考慮する必要がある。</p> <p>生後2カ月から12歳までの患者における投与量である50 mg/kg、生後1カ月から2カ月までの患者における投与量である30 mg/kgは、成人患者における投与量の2 gに相当する。投与間隔の延長及び減量は、上記表5の推奨事項に従うものとする。</p>	>50	(通常の用量で投与し、用量調節の必要なし)					2 gを 8h毎	2 gを 12h毎	1 gを 12h毎	500 mgを 12h毎	30~50	2 gを 12h毎	2 gを 24h毎	1 gを 24h毎	500 mgを 24h毎	11~29	2 gを 24h毎	1 gを 24h毎	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎	≤10	1 gを 24h毎	500 mgを 24h毎	250 mgを 24h毎	250 mgを 24h毎	血液透析*	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎
>50	(通常の用量で投与し、用量調節の必要なし)																																
	2 gを 8h毎	2 gを 12h毎	1 gを 12h毎	500 mgを 12h毎																													
30~50	2 gを 12h毎	2 gを 24h毎	1 gを 24h毎	500 mgを 24h毎																													
11~29	2 gを 24h毎	1 gを 24h毎	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎																													
≤10	1 gを 24h毎	500 mgを 24h毎	250 mgを 24h毎	250 mgを 24h毎																													
血液透析*	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎	500 mgを 24h毎																													
		備考																															
欧米等6か国での標準的使用状況	<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]																																

<p>(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>	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>

国内における臨床試験等の調査において、以下の手順で文献検索および調査を行った。医中誌 Web ver.5 にて“セフェピム/AL or マキシピーム/AL” “発熱性好中球減少症/AL or FN /AL” を検索キーワードとし、検索対象とする研究デザインをランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究として検索（検索日 2011 年 12 月 22 日）した結果抽出された報告は 0 件であった。

また、Medline data base にて“cefepime”, “Fever/ or \*Neutropenia/ or febrile neutropenia”をキーワードとして検索し、検索対象とする論文種類を clinical trial, all として抽出された 46 件から本邦における報告 4 報の内容を調査した結果、セフェピムの 6g/日の臨床試験報告は確認されなかった。

海外における臨床試験等の調査において、Medline data base にて上記同様のキーワード、検索対象を randomized controlled trial にて抽出された報告のうち本邦からの報告を除いた 32 件を抽出した。この 32 件から、セフェピム単剤使用、投与量が 6g/日であり、成人の造血器腫瘍および固形癌の治療中に発症した発熱性好中球減少症を対象とした報告 3 報の概要を下記に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Bow EJ et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clinical Infectious Diseases. 43(4):447-59, 2006 Aug 15.<sup>企業・2</sup>

IDSA(米国感染症学会)ガイドラインの引用文献である。

本報告は米国、カナダ、オーストラリアで実施された無作為化非盲検多施設比較試験である。白血病または造血幹細胞移植にて化学療法施行中

に発熱性好中球減少症のハイリスク群と診断された入院患者を対象とした。対象患者 528 例をピペラシリン-タゾバクタム投与群 265 例 (4.5g、6 時間毎)、セフェピム投与群 263 例 (2g、8 時間毎) を無作為に割り付けた。主要評価項目は薬剤投与後 72 時間、治療終了時点、最終観察時 (the test-of cure) における解熱 (口腔内測定にて 38°C 未満・48 時間以上持続) とした。72 時間時点で解熱が認められた患者はピペラシリン-タゾバクタム投与群で 57.7%、セフェピム投与群で 48.3% ( $p=0.04$ )、治療終了時点で解熱が認められた患者はピペラシリン-タゾバクタム投与群で 39.6%、セフェピム投与群で 31.6% ( $p=0.06$ )、最終観察時で解熱が認められた患者はピペラシリン-タゾバクタム投与群で 26.8%、セフェピム投与群で 20.5% ( $p=0.11$ ) であった。有害事象は全体の 10% 以上に認められ、皮疹はピペラシリン-タゾバクタム投与群で 29.4%、セフェピム投与群で 22.1%、重篤な好中球減少の持続はピペラシリン-タゾバクタム投与群で 11.4 日 [ $\pm 8.0$  日]、セフェピム投与群で 10.3 日 [ $\pm 6.5$  日] ( $p=0.023$ ) であった。被験薬の認容性は良好であった。本研究の結果より、悪性腫瘍患者におけるハイリスク発熱性好中球減少症の治療としてピペラシリン-タゾバクタムの単剤投与はセフェピム投与に比し、非劣性であることが確認された。

- 2) Raad II. et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 98(5):1039-47, 2003 Sep

1. 企業<sup>3</sup>

本報告は米国で実施された無作為化多施設比較試験である。当試験に登録された患者は悪性腫瘍の成人患者であり、38.3°C 以上または 38.0°C 以上の発熱が 2 時間以上継続し、好中球数が 500/mm<sup>3</sup> 以下または 1000/mm<sup>3</sup> 以下で入院を必要とする症例であった。登録された患者の基礎疾患は白血病、悪性リンパ腫/骨髄腫、固形癌であった。イミペネム/シラスタチン投与群 (124 例)、セフェピム投与群 (127 例) を無作為に割り付け、イミペネム/シラスタチン投与群では 500mg を 6 時間毎に静脈内投与を行い、セフェピム投与群では 2g を 8 時間毎に静脈内投与を行った。グラム陰性菌またはグラム陽性菌への感染が疑われた場合にはバンコマイシンまたはアミカシンを追加した。治療への反応はあらゆる症状の消失、感染症を示すエビデンスの消失とした。ITT 解析を行った結果、イミペネム/シラスタチン投与群での治療への反応率は 68% ( $p \geq 0.3$ ) に対し、セフェピム投与群での治療への反応率は 78% ( $p=0.2$ ) であった。高頻度に認められた有害事象は下痢、嘔気、嘔吐であり、両群間で同様の頻度を示した。皮疹と痙攣発作はイミペネム/

シラスタチン投与群で高い傾向を示したが、セフェピム投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。イミペネムとセフェピムは発熱と好中球減少を呈する成人悪性腫瘍患者に対し有効性および安全性において同等のプロファイルを示した。両群ともにバンコマイシンやアミカシンの追加は必要ないと考えられた。

- 3) Fleming DR. et al. Cefepime versus ticarcillin and clavulanate potassium and aztreonam for febrile neutropenia therapy in high-dose chemotherapy patients. American Journal of Clinical Oncology. 26(3):285-8, 2003 Jun. 企業-4

本報告は米国で実施された無作為化非盲検比較試験である。本試験に登録された患者は放射線療法を伴う高用量の化学療法、放射線療法を伴わない高用量の化学療法を施行されており、好中球減少を呈した初期に 38℃の発熱を呈した症例であった。患者の基礎疾患は乳癌、悪性リンパ腫であった。これらの患者について、奇数年に生まれた 75 例をセフェピム投与群(2g、8時間毎)、偶数年に生まれた 51 例を ticarcillin-クラブラン酸カリウム(3.1g、6時間毎)-アズトレオナム(1g 8時間毎)の併用療法に割り付けた。試験の主要評価項目は 72 時間における解熱としたところ、セフェピム投与群で 55%、ticarcillin-クラブラン酸カリウム-アズトレオナム投与群で 61% ( $p=0.23$ ) であった。これらの結果から、高用量の化学療法施行中の患者の発熱において、セフェピム投与群と ticarcillin-クラブラン酸カリウム-アズトレオナム投与群で有効性は同等であり、コスト面ではセフェピム投与が優れていることが確認された。

<日本における臨床試験等>

- 1) 該当なし

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。論文の選定にあたっては、Medline data base にて“cefepime”, “Fever/ or \*Neutropenia/ or febrile neutropenia”をキーワードとして検索し、検索対象とする論文種類を meta analysis として検索した(検索日 2011 年 12 月 22 日) 結果抽出された 3 件について概要を以下に示す。

- 1) Kim PW et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. Clinical Infectious Diseases.

51(4):381-9, 2010 Aug 15.企業-5

セフェピムと他の $\beta$ -ラクタム系の抗生物質を発熱性好中球減少症に使用したメタアナリシスより、セフェピムの使用に関連した死亡率のエビデンスが報告されている。これらの結果を更に検討するため、公表および未公表の臨床試験 88 試験について更なる検討を行った。Mantel-Haenszel adjusted risk difference (ARD) 法を用いて 30 日時点でのあらゆる原因による死亡率 (all-cause mortality) について trial-level および patient-level の解析を行った。88 試験の trial-level の解析では、あらゆる原因によるセフェピム投与患者の 30 日時点での死亡率は 6.21%(588/9467)であるのに対し、他の抗生物質投与患者の死亡率は 6.00%(497/8288) (ARD per 1000 population, 5.38; 95% confidence interval [CI], -1.53 to 12.28)であった。patient-level の解析では、セフェピム投与患者の 30 日時点での死亡率は 5.63%(285/5058)であるのに対し、他の抗生物質投与患者の死亡率は 5.68%(226/3976) (ARD per 1000 population, 4.83; 95% CI, -4.72 to 14.38)であった。trial-level および patient-level の本メタアナリシスからは、セフェピム投与患者と他の抗生物質投与患者との死亡率に関して統計学的有意差は認められなかった。

- 2) Paul M. et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. [Review] Cochrane Database of Systematic Reviews. 11:CD005197, 2010.企業-6

抗シュードモナス薬として用いられている $\beta$ -ラクタム系の抗生物質の単剤療法は発熱性好中球減少症の治療に用いられていることから、数種類の抗生物質による発熱性好中球減少症治療中における耐性獲得、および真菌感染症との重複感染について無作為化比較試験を実施した。比較の対象とされた抗生物質製剤は、セフェピム、セフトラジム、ピペラシリン-タゾバクタム、イミペネム、メロペネムであり、主要評価項目はあらゆる原因による死亡率 (all-cause mortality) とした。44 の臨床試験について検討した結果、セフェピムによる死亡率は他の $\beta$ -ラクタム系抗生物質に比し、有意に高い結果を示した(RR 1.39, 95% CI 1.04 to 1.86, 21 trials, 3471 participants)。副次評価項目である菌交代率は、セフェピムで高い割合を示した以外には有意差を認めなかった。あらゆる原因による死亡率はセフェピムで高いというエビデンスが得られており、セフェピム単剤を発熱性好中球減少症の治療として用いるべきではないと結論された。

- 3) Paul Maet et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. [Review] [57 refs] Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 57(2):176-89, 2006 Feb. 企業-7

本報は発熱性好中球減少症の単剤使用によるエンピリック療法として、抗シュードモナス作用を有するβ-ラクタム系の抗生物質の投与をバンコマイシン併用および非併用で行った無作為化比較試験を比較したシステマティックレビュー、メタアナリシスである。臨床試験の評価はfixed effect poolを用いて行い、95%信頼区間における相対危険度(RRs)を算出した。主要評価項目はあらゆる原因による死亡率(all-cause mortality)とした。33試験について検討を行った結果、30日時点でのセフェピム投与患者の死亡率は他のβ-ラクタム系の抗生物質に比し、高いことが示された(RR 1.94, 95% CI 1.24-3.04, 2025 participants)。有害事象はカルバペネムで高頻度に認められ、特に偽膜性大腸炎の発現頻度が高かった(RR 1.94, 95% CI 1.24-3.04, 2025 participants)。発熱性好中球減少症におけるセフェピム使用による死亡率の高さが示されており、更なる解析が必要と考えられた。

なお、セフェピム投与群において、他のβ-ラクタム系薬より全ての原因による死亡率が高いという情報に関し、FDAよりセフェピムの安全性評価が進行中である旨のアーリーコミュニケーションが公表された(2007年11月14日;  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070496.htm>)。

その後、FDAにてメタ・アナリシスを実施した結果、セフェピム投与群と他の抗生物質投与群で、死亡率における有意差は確認されず、セフェピムが承認されている適応症は適切であるとの見解が発表された(2009年6月17日;  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm167254.htm>)。

### (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 要望-11  
正常腎機能の用量: セフェピム 8時間毎に 2.0g(最高用量)
- 2) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition 2008 要望-12

<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 要望-13

発熱性好中球減少症

高リスク患者：セフェピム 2g を 8～12 時間毎に静注

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<sup>要望-14</sup>

第18章敗血症、エンピリカルな抗菌薬の選択と投与

感染巣が明確でない場合の処方例（特に院内感染症、好中球減少症）

セフェピム 2g を 8 時間毎に静注の場合、注射用水、生食液、ブドウ糖に溶解し、患者に注射する。点滴静注の場合、糖液、電解質液またはアミノ酸製剤等の補液に加え、30 分～1 時間かけて点滴する。

#### (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) IDSA (米国感染症学会) ガイドライン Alison G. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Disease 2011;52 (15 February) e56-e93 <sup>要望-15</sup>

本ガイドラインにおいて、**high risk**と判断された患者に対し、エンピリックセラピーに用いる単剤使用抗生物質製剤の一つとしてセフェピムが記載されている。なお、本ガイドライン中にセフェピムの用法・用量は記載されていない。

2) 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours; Eur J Cancer. 2011 Jan;47(1):8-32. <sup>要望-16</sup>  
本ガイドライン中に、セフェピムの記載はない。

<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. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:S49-52 <sup>企業-8</sup>

日本における発熱性好中球減少症に対する抗生物質使用のエビデンスに基づく勧告：サマリー Clinical Infectious Diseases 2004; 39 (Suppl 1) <sup>企業-9</sup>

・低リスク患者に対する単剤療法

セフェピムまたはセフトラジム（施設での臨床分離株の感受性に基づいて）またはカルバペネムを投与する。メチシリン耐性ブドウ球菌が確認された場合には、グリコペプチドを追加する。

・高リスク患者に対する併用療法

単剤療法として推奨される上記の薬剤の内の1剤とアミノグリコシドを併用する。特に、急性白血病に対する寛解導入療法または造血幹細胞移

植 (HSCT) を受けている患者では、併用療法を考慮する。  
なお、本サマリー中、セフェピムの用法・用量は記載されていない。

(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

本剤の発熱性好中球減少症の承認審査時の議論の中で、血液内科等においては FN の認知度は高く適正使用が可能であると予想されるが、固形癌領域では FN の認知度の低い診療科において使用されることが考えられることから、弊社は、使用状況の把握を目的とした特別調査を行い、この調査を通じて発熱性好中球減少症に対する本剤の適正使用を推進すると回答している (注射用マキシピーム 0.5g、同 1g 審査報告書、平成 16 年 8 月 13 日)。本調査は、使用実態の調査ではあるが、その目的は適正使用の推進を目的としているため、4g/日という承認用量を超える用量での投与は、固形癌患者における FN では、2 例の患者に対して 4g×2 回/日、血液疾患患者における FN では、5 例の患者に 1.5g×3 回/日と非常に限られていた。なお、固形癌患者における FN に対して 4g×2 回/日投与された 2 例の患者の有効性は有効 1 例、やや有効 1 例で、有害事象は 2 例とも発現していない。血液疾患患者における FN に対して 1.5g×3 回/日投与された 5 例の患者の有効性はやや有効 1 例、無効 4 例で、有害事象は 5 例とも発現していない。

この特別調査の文献とその概要を以下に記載する。

1) 正岡 徹 注射用マキシピーム 発熱性好中球減少症特別調査結果-固形がんおよび血液疾患- 化学療法の領域 vol.23, No.11 1-10 頁 2007<sup>企業-10</sup>

固形癌患者及び血液疾患患者に発症した発熱性好中球減少症に対する本剤の適正使用状況、安全性、有効性の検討を目的とし、市販後特別調査を実施した。2004 年 11 月～2006 年 3 月にかけて、本剤の投与が必要と主治医が判断した固形癌患者における FN (調査票回収症例 275 例) 及び血液疾患患者における FN (調査票回収症例 686 例) を対象とした。固形癌患者では、247 例中 15 例 (6.1%) に副作用が認められ、171 例中 144 例 (84.2%) に有効以上の効果が認められた。血液疾患患者では、672 例中 20 例 (3.0%) に副作用が認められ、507 例中 323 例 (63.7%) に有効以上の効果が認められた。

(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>

2. 発熱性好中球減少症

<要望用法・用量について>

現在承認されている用法・用量は 1 日 4g であり、要望の 1 日 6g の国内の臨床使用は限られているが、国内外の教科書、海外のエビデンスでは 2g×3 回/日の

記載もあることから、重症度の高い発熱性好中球減少症の患者に対して、FNに詳しい医師により使用される場合は、1日6gを選択できる用量設定が必要であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

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

実施すべき試験はないと考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

<企業見解にて追加した参考文献>

企業-1 注射用マキシピーム 0.5g、同 1g 審査報告書、平成 16 年 8 月 13 日

企業-2 Bow EJ et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43:447-459.

企業-3 Raad II. et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 2003; 98:1039-1047.

企業-4 Fleming DR. et al. Cefepime versus ticarcillin and clavulanate potassium and aztreonam for febrile neutropenia therapy in high-dose chemotherapy patients. *American Journal of Clinical Oncology*. 2003; 26:285-288.

企業-5 Kim PW et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51:381-389.

企業-6 Paul M. et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; 11:CD005197.

企業-7 Paul Maet et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile

neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006; 57:176-89.

企業-8 Masaoka T. Evidence-Based Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan: Executive Summary. Clinical Infectious Diseases 2004; 39(Suppl 1):S49-52.

企業-9 日本における発熱性好中球減少症に対する抗生物質使用のエビデンスに基づく勧告：サマリー. Clinical Infectious Diseases 2004; 39 (Suppl 1):S52-55.

企業-10 正岡 徹 注射用マキシピーム 発熱性好中球減少症特別調査結果-固形がんおよび血液疾患- 化学療法の領域 vol.23、No.11、 2007、1-10 頁。

参考資料-1 米国添付文書

参考資料-2 独国添付文書

参考資料-3 仏国添付文書

参考資料-4 加国添付文書

参考資料-5 豪国添付文書

<企業見解中にて引用した要望書に記載のある参考文献>

要望-11 サンプル感染症治療ガイド

要望-12 Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition 2008

要望-13 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-14 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-15 IDSA (米国感染症学会) ガイドライン Alison G. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Disease 2011; 52 : e56-e93

要望-16 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours; Eur J Cancer. 2011 ; 47:8-32.