

(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	富山化学工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-181
	成分名 (一般名)	ピペラシリンナトリウム
	販売名	ペントシリン注射用 1 g, 同注射用 2 g, 同静注用 1 g バッグ, 同静注用 2 g バッグ
	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 16g 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) 海外において本剤は発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia ; 以下, FN) の承認を取得していないこと, また国内外において本剤の単剤投与での推奨はなく, 併用投与も今現在での標準的治療法ではないと考えられること等より, 本剤の FN に対する医療上の必要性は高いとまでは言えないと考えられることから, 開発の実施は難しいと考える。	

「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。)

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)
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

悪性腫瘍や造血器腫瘍疾患治療中の FN は、培養陽性率が低く、感染症としての確定診断ができないものが多いが、病状の進行が早く、経験的治療による抗菌薬投与の早期開始が必要とされる疾患であるため。

2. 医療上の有用性

- 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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

国内外において、FN の治療法の選択肢の一つとして、本剤が併用投与で使用されている場合があったものの、以下の点より、今現在では本剤の FN に対する医療上の必要性は高いとは言えないと考える。

- ・欧米等 6 か国のうち、本剤の承認が確認できたいずれの国においても、FN の承認は得られていないこと。
- ・海外において FN の適応を有するセフェピム(CFPM)及びメロペネム(MEPM)が本邦でも既に承認されており、海外で単剤投与の第一選択薬の一つとして推奨されているピペラシリン/タゾバクタム(PIPC/TAZ)については、現在本邦にて FN の治験を実施中であること。
- ・海外において本剤併用投与の使用報告はあったが、1990 年代前半までの文献が多く、単剤投与についてほとんど報告はなかった。このため、本剤の単剤投与及び併用投与は現在の標準的治療法ではないと考えられる。また、海外の教科書及び診療ガイドライン等においては、標準的治療法として PIPC/TAZ の単剤投与が推奨されている。本剤の単剤投与に関する記載はないことから、海外

	<p>において本剤の使用が推奨された治療法ではないと考えられること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内の教科書及び診療ガイドライン等においては、本剤の単剤投与での推奨はなく、トブラマイシン(TOB)やシプロフロキサシン(CPFX)との併用投与が選択肢の一つとして記載されていた。しかし、最新の JAID/JSC 感染症治療ガイドポケット版(案)では、本剤併用投与の推奨はなく、 PIPC/TAZ 単剤投与の推奨がなされていることから、本剤併用投与は現在の標準的治療法ではないと考えられること。
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

<p>欧米等 6 개국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 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>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	PIPRACIL (pfizer)
		効能・効果	FN 承認なし
		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)	Piperacillin (HEXAL)
		効能・効果	FN 承認なし
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)	PIPERACILLINE G GAM (ACS DOBFAR GENERICS SA)	
	効能・効果	FN 承認なし	
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名 (企業名)	PIPERACILLIN FOR INJECTION (HOSPIRA HEALTHCARE CORPORATION)	
	効能・効果	FN 承認なし	
	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 checked="" 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）	本剤の推奨なし
		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	<i>Clin Infect Dis.</i> 2011; 52: e56-93.
		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	ドイツ血液・がん学会によるガイドライン Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft	

		Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高リスク患者における併用療法として、 <u>アシルアミノペニシリン</u> とアミノグリコシド系薬の併用が推奨されている。
	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	<i>Ann Hematol</i> 2003; 82: S105-17.
	備考	
仏国	ガイドライン名	不明
	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	不明
	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	

－：当該国において本剤の承認がないため、調査せず

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>

以下に記載のとおり、海外において本剤の併用投与の報告はあるが、いずれも 1990 年代前半までの文献であり、本剤の併用投与は今現在での標準的治療法ではないと考えられる。

1) Ceftazidime Compared with Piperacillin and Tobramycin for the Empiric Treatment of Fever in Neutropenic Patients with Cancer. A Multicenter Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 834-44.

FN 患者 876 名に対して、セフトアジジム(CAZ)単剤投与群と、PIPC(12-18g/day)と TOB 併用投与群のランダム化比較試験を行ったところ、CAZ 単剤投与群は PIPC と TOB 併用投与群と同等の有効性を示し、より高い安全性を示した。

2) Beta-Lactam Antibiotic Therapy in Febrile Granulocytopenic Patients. A Randomized Trial Comparing Cefoperazone plus Piperacillin, Ceftazidime plus Piperacillin, and Imipenem Alone. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 849-59.

単剤投与と β -ラクタム系薬 2 剤投与についてランダム化比較試験にて検討した。FN 患者 429 名に対し、セフォペラゾンと PIPC, CAZ と PIPC 又はイミペネム/シラスタチン(IPM/CS)単剤投与群をランダムに割り付け投与した。このとき、PIPC 1 日投与量の中央値は 20g(12-28g)であった。IPM/CS 単剤投与群は、上記の β -ラクタム系薬 2 剤投与群と同等の有効性を示した。

3) Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339: 1092-6.

オフロキサシン(OFLX)単剤経口投与群と非経口抗生物質の併用投与群について無作為化試験にて比較を行った。FN 患者 122 名に対し、OFLX 経口投与群

と非経口抗生物質の併用投与[アミカシン(AMK)とカルベニシリン(CBPC)又はクロキサシリン又は PIPC(4g/4h)]群をランダムに割り付けたところ、OFLX 単剤経口投与群と併用投与群のサブグループあるいは全体における成功率に有意な差はなかった。FN 患者、特に好中球減少期間の短い患者に対して、OFLX 単剤経口投与は非経口併用投与群と同等の有効性を示した。

4) Randomized Trial of Beta-Lactam Regimens in Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Am J Med* 1988; 84 581-9.

FN 患者に対して、PIPC とバンコマイシン(VCM), CAZ と VCM, PIPC と CAZ と VCM の 3 つの併用投与群について無作為化試験にて比較を行ったところ、PIPC 併用群は CAZ 併用群に対して有意に劣っていた。また、CAZ 併用群に PIPC を追加しても有効率に変化はなかった。

<日本における臨床試験等>

1)

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

以下に記載のとおり、近年、FN 患者に対してβ-ラクタム系薬の単剤投与の方がアミノグリコシド系薬併用投与に比べて効果的でより安全であるとのデータが示されているが、特に PIPC/TAZ の単剤投与の報告が多かった。本剤の使用報告は古い文献が多く、併用投与においても CAZ より劣るとの報告があった。

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.

FN 患者に対する抗緑膿菌性β-ラクタム系薬について、44 試験を対象に比較検討した結果、PIPC/TAZ が他剤(CFPM, CAZ, IPM/CS, MEPM)と比較し有意に死亡率が低く、単独療法として推奨された。PIPC 併用療法としては、1 試験(*Am J Med* 1988; 84 581-9.)の報告があった【3.(1)の文献4)参照】。

2) Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 176-89.

FN 患者に対する抗菌薬の単独療法及び併用療法について、33 試験を対象に比較検討した結果、CAZ, PIPC/TAZ, IPM/CS 及び MEPM が単独療法として推奨された。PIPC 併用療法としては、1 試験(*Am J Med* 1988; 84 581-9.)の報告があった【3.(1)の文献4)参照】。

3) Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4): CD003992.

FN 患者に対する経口抗菌薬と静注用抗菌薬との治療効果について、18 試験を対象に比較検討した。PIPC 併用療法としては、1 試験(*Lancet* 1992; 339: 1092-6.)の報告があった【3. (1) の文献3) 参照】。

4) Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3): CD003038.

FN 患者に対して、β-ラクタム系薬単剤投与、β-ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬併用投与での成績を、68 試験を元に比較検討したところ、アミノグリコシド系薬併用による併用効果は認められず、β-ラクタム系薬単剤投与の方が死亡率、有害事象発現率、真菌との重複感染率が低かった。PIPC 単独療法として1 試験(*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1983; 24: 388-93.)の報告があり、CBPC[又はチカルシリン(TIPC)]とゲンタマイシン(GM)(又は TOB)併用群と比較したところ、Treatment failure に差はなかった。また、PIPC 併用療法としては9 試験の報告があった。

(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>

以下に記載のとおり、標準的治療として PIPC/TAZ 単独療法が推奨されており、本剤単独あるいは併用療法としての記載はない。

1) サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版)

ハイリスクの成人及び小児の FN 患者に対して PIPC/TAZ の単独療法が第一選択とされ、(GM 又は TOB)と(TIPC/クラブラン酸又は PIPC/TAZ)の併用療法が第二選択とされている。

2) DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition.

FN に対する抗菌薬治療の基本として CAZ, CFPM, IPM, MEPM, PIPC/TAZ の単独療法が推奨されている。併用療法として、アミノグリコシドとペニシリン系薬の記載があるが、血中動態が不安定な場合に限り使用するとされている。

<日本における教科書等>

以下に記載のとおり、標準的治療として本剤単独療法での推奨はなく、TOB や VCM あるいは CPFX との併用療法が選択肢の一つとして記載されているの

みである。

1) がん診療レジデントマニュアル 第5版

高リスク患者の初期治療に PIPC/TAZ 単独療法が推奨されている。PIPC (2-3g/4h)と TOB の併用療法の記載もあるが、血中動態が不安定な時に限り使用するとされている。

2) レジデントのための感染症診療マニュアル 第2版

高リスク患者に対して PIPC(3g/4h)と GM あるいは AMK の2剤治療が推奨されている。また、入院治療時においては、PIPC/TAZ の単独療法、PIPC/TAZ と VCM あるいは PIPC と CPMX の併用療法、疑わしい感染巣として肺炎が疑われる場合は PIPC/TAZ の単独療法が推奨されている。

(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>

以下に記載のとおり、本剤の単独療法としての記載はない。

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. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: e56-93.

高リスク患者に対する抗緑膿菌性β-ラクタム系薬の単独療法として、CFPM, カルバペネム系薬(MEPM 又は IPM/CS), PIPC/TAZ が推奨されており、合併症及び菌の耐性化を考慮してアミノグリコシド系薬, フルオロキノロン系薬, VCM などを追加することが推奨されている。

2) ドイツ血液・がん学会によるガイドライン Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients

Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society) *Ann Hematol* 2003; 82: S105-17.

高リスク患者に対して、抗菌薬の単独療法としては CAZ, CFPM, PIPC/TAZ, カルバペネム系薬が、併用療法としてはアシルアミノペニシリンとアミノグリコシド系薬又は第3/第4世代セファロsporin系薬とアミノグリコシド系薬が推奨されている。アミノグリコシド系薬と併用される抗菌剤として CAZ, CFPM, セフトキサシム, セフトリアキソン, PIPC, PIPC/TAZ 又はアズロシリンが挙げられている。

<日本におけるガイドライン等>

以下に記載のとおり，本剤の単独あるいは併用療法としての記載はない。

1) Evidence-Based Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan: Executive Summary. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: S49-52.

単独療法としては，以下の治療法を推奨している。

① CFPM, CAZ, カルバペネム系薬を使用する。MRSA が検出されている場合は，グリコペプチド系薬を追加する。

② 薬剤感受性があれば①の代わりに第 4 世代セファロスポリン系薬あるいは PIPC/TAZ を使用する。

高リスク患者への併用療法としては，上記単独療法の 1 剤にアミノグリコシド系薬を追加することを推奨している。

2) JAID/JSC 感染症治療ガイドポケット版(案)

FN の Empirical therapy においては，TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, IPM/CS, MEPM の単独療法が推奨されており，これらの薬剤に対する併用薬として GM, TOB, AMK, CPM, VCM, テイコプラニンが推奨されている。

(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

上記（1）以外に特になし。

(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>

海外において本剤は FN の承認を取得していないこと，また国内外において本剤の単剤投与での推奨はなく，併用投与も今現在での標準的治療法ではないと考えられること等から，本剤の FN に対する医療上の必要性は高いとまでは言えないと考える。

<要望用法・用量について>

1 日 16g までの増量開発については，既承認の効能・効果全般において現在治験実施中である。

<臨床的位置づけについて>

FN の治療において，本剤は単剤投与及び併用投与のいずれにおいても，現在の標準的治療法ではないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)